



alkoksiryhmä valinnaisesti substituotuna hydroksilla,  $C_{1-4}$  alkoksilla tai ryhmällä  $NR^3R^4$ , ja t on kokonaisluku 2 tai 3/,  $R^1$  ja  $R^2$  ovat kukin vetyatomi tai  $C_{1-3}$  alkyyliiryhmä edellyttäen, että hiiliatomien kokonaissumma ryhmissä  $R^1$  ja  $R^2$  on enintään 4;

ja niiden fysiologisesti hyväksyttävät suolat ja solvaatit (esimerkiksi hydraatit).

Nämä yhdisteet vaikuttavat stimuloivasti  $\beta_2$ -adrenoreseptoreihin, ja niitä voidaan käyttää sellaisten tautien hoidossa, joihin liittyy reversiibeli ilmatiehyeiden tukkeutuminen, kuten astma ja krooninen keuhkoputkentulehdus.

Uppfinningen tar fram föreningar enligt allmänna formeln (I), där X är bindningen  $C_{1-6}$  alkyl-,  $C_{2-6}$  alkenyl- eller  $C_{2-6}$  alkynylkedja och Y är bindning eller  $C_{1-4}$  alkyl-,  $C_{2-4}$  alkenyl- eller  $C_{2-4}$  alkylkedja förutsättande, att kolatomernas totalsumma i grupperna X och Y är högst 8; Ar är en fenylgrupp substituerad med en eller flera grupper valda ur grupp, till vilken hör nitro,  $-(CH_2)_qR$  [där R är  $C_{1-3}$  alkox,  $NR^3R^4$  (där  $R^3$  och  $R^4$  är vardera en väteatom eller  $C_{1-4}$  alkylgrupp, eller  $-NR^3R^4$  bildar en mättad heterocyklisk aminogrupp, som har 5 - 7 ringmedlemmar och som valbart innehåller en eller flera atomer i ringen valda ur gruppen: -O- eller -S- eller gruppen -NH- eller -N(CH<sub>3</sub>)-),  $NR^5COR^6$  (där  $R^5$  är väteatom eller  $C_{1-4}$  alkylgrupp, och  $R^6$  är väteatom eller  $C_{1-4}$  alkyl,  $C_{1-4}$  alkyl,  $C_{1-4}$  alkox eller  $NR^3R^4$ -grupp), och q är heltalet 1 - 3],  $-(CH_2)_rR^7$  [där  $R^7$  är  $-NR^5SO_2R^8$  (där  $R^8$  är  $C_{1-4}$  alkyl-, fenyl- eller  $NR^3R^4$ -grupp),  $-NR^5COCH_2N(R^5)_2$  (där vardera av grupperna  $R^5$  är väteatom eller  $C_{1-4}$  alkylgrupp),  $-COR^9$  (där  $R^9$  är hydrox,  $C_{1-4}$  alkox eller  $NR^3R^4$ -),  $-SR^{10}$ , där  $R^{10}$  är väteatom eller  $C_{1-4}$  alkylgrupp valbart substituerad med följande: hydrox,  $C_{1-4}$  alkox eller  $NR^3R^4$ ),  $-SOR^{10}$ ,  $-SO_2R^{10}$ , -CN eller  $-NR^{11}R^{12}$  (där  $R^{11}$  och  $R^{12}$  är väteatom eller  $C_{1-4}$  alkylgrupp, av vilka åtminstone en är  $C_{2-4}$  alkyl substituerad med hydrox-,  $C_{1-4}$  alkox- eller  $NR^3R^4$  grupp), och r är heltalet 0 - 3],  $-O(CH_2)_tR^{13}$  (där q och  $R^9$  syftar på samma som tidigare), eller  $-O(CH_2)_tR^{13}$  [där  $R^{13}$  är hydrox,  $NR^3R^4$ ,  $NR^{11}R^{12}$  eller  $C_{1-4}$  alkoxgrupp valbart substituerad med hydrox,  $C_{1-4}$  alkox eller gruppen  $NR^3R^4$ , och t är heltalet 2 eller 3];  $R^1$  och  $R^2$  är vardera väteatom eller  $C_{1-3}$  alkylgrupp förutsättande, att kolatomernas totalsumma i grupperna  $R^1$  och  $R^2$  är högst 4; och deras fysiologiskt godkännbara salter och solvater (t.ex. hydrater).

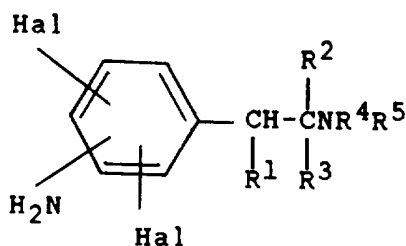
Dessa föreningar verkar stimulerande på  $\beta_2$ -adrenoreseptorer, och de kan användas vid behandling av sådana sjukdomar, till vilka hör reversibel luftkanals förstockning, såsom astma och kronisk bronkit.

Menetelmä valmistaa terapeuttisesti arvokkaita dikloorianiliini-  
nijohdannaisia - Förfarande för framställning av terapeu-  
tiskt värdefulla dikloranilinderivat

Tämän keksinnön kohteena on menetelmä valmistaa diklooriani-  
liinijohdoksia (I), jotka vaikuttavat stimuloivasti  $\beta_2$ -adre-  
noreseptoreihin.

Dihalogeenianiliinijohdosten on aikaisemmin kuvattu olevan  
bronkodilaattoreita, joilla on  $\beta$ -adrenoreseptoreihin kohdistu-  
va stimuloiva aktiivisuus.

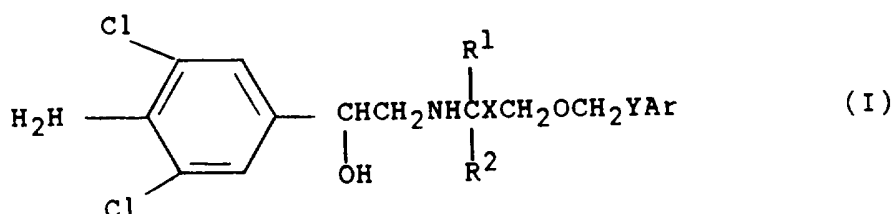
Siten brittiläisessä patenttijulkaisussa n:o 1178191 on kuvat-  
tu yhdisteitä, joiden yleiskaava on



jossa substituentti Hal on bromi- tai klooriatomi,  $R^1$  on vety  
tai hydroksyyli;  $R^2$  ja  $R^3$  ovat kukin vety tai  $C_{1-4}$ alkyyli; ja  
 $R^4$  ja  $R^5$  ovat kukin vety,  $C_{1-6}$ alkyyli, alkenyyli, alkynyyli,  
hydroksialkyyli, alkoksialkyyli, dialkyyliaminoalkyyli, syklo-  
alkyyli, fenyyli, bentsyyli tai adamantyyli, tai  $NR^4R^5$  muo-  
dostaa heterosyklisen renkaan, joka valinnaisesti on substitu-  
oitu  $C_{1-3}$ alkyyli-ryhmillä.

Olemme nyttemmin löytäneet uuden ryhmän dikloorianiliinijoh-  
doksia, jotka ovat rakenteellisesti erilaisia kuin brittiläi-  
sessä patenttijulkaisussa 1178191 kuvatut yhdisteet ja joilla  
on toivottu ja hyödyllinen aktiivisuusprofiili.

Esillä oleva keksintö tuo siten esiin menetelmän valmistaa  
yhdisteitä, joilla on yleiskaava I



jossa

X on sidos tai C<sub>1-6</sub> alkyleeniketju ja

Y on sidos tai C<sub>1-4</sub> alkyleeni-, C<sub>2-4</sub> alkenyleeni- tai C<sub>2-4</sub> alkynyleeniketju edellyttäen, että hiiliatomien kokonaissumma ryhmissä X ja Y on enintään 8;

Ar on fenyyliiryhmä substituotuna yhdellä tai useammalla ryhmällä valittuna joukosta, johon kuuluvat:

-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>R, jossa R on C<sub>1-3</sub> alkoksi, NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, jossa R<sup>3</sup> ja R<sup>4</sup> ovat kukin vetyatomi tai C<sub>1-4</sub> alkyyliryhmä, tai -NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup> muodostaa morfoliinin; tai NR<sup>5</sup>COR<sup>6</sup>, jossa R<sup>5</sup> on vetyatomi tai C<sub>1-4</sub> alkyyliryhmä, ja R<sup>6</sup> on vetyatomi tai C<sub>1-4</sub> alkyyli, ja q on kokonaisluku 1 - 3;

-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>R<sup>7</sup>, jossa R<sup>7</sup> on NR<sup>5</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, jossa R<sup>5</sup> tarkoittaa samaa kuin edellä ja R<sup>8</sup> on C<sub>1-4</sub> alkyyli; -COR<sup>9</sup>, jossa R<sup>9</sup> on hydroksi, C<sub>1-4</sub> alkoksi tai NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, jossa R<sup>3</sup> ja R<sup>4</sup> tarkoittavat samaa kuin edellä; tai NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, jossa R<sup>11</sup> ja R<sup>12</sup> molemmat tarkoittavat vetyä tai C<sub>1-4</sub> alkyyliryhmää, ainakin toinen tarkoittaa C<sub>2-4</sub> alkyyliryhmää, joka on substituoitu hydroksilla, C<sub>1-4</sub> alkoksilla; tai NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, jossa R<sup>3</sup> ja R<sup>4</sup> tarkoittavat samaa kuin edellä ja r on kokonaisluku 0-3;

-O(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>COR<sup>9</sup>, jossa q ja R<sup>9</sup> tarkoittavat samaa kuin edellä; tai

-O(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>R<sup>13</sup>, jossa R<sup>13</sup> on vety, C<sub>1-4</sub> alkoksi tai NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, jossa R<sup>3</sup> ja R<sup>4</sup> tarkoittavat samaa kuin edellä ja t on 2 tai 3; ja

$R^1$  ja  $R^2$  ovat kukin vetyatomi tai  $C_{1-3}$  alkyyli-ryhmä edellyttäen, että hiiliatomien kokonaissumma ryhmissä  $R^1$  ja  $R^2$  on enintään 4;

ja niiden fysiologisesti hyväksyttäviä suoloja ja solvaatteja, esimerkiksi hydraatteja.

Huomattakoon, että yleiskaavan (I) mukaisissa yhdisteissä on yksi tai kaksi asymmetristä hiiliatomia, nimittäin ryhmän  $-CH-$



hiiliatomi, ja kun  $R^1$  ja  $R^2$  ovat erilaisia ryhmiä, hiiliatomi, johon nämä ovat kiinnittyneet.

Keksinnön mukaan saadut yhdisteet käsittävät siten kaikki enantiomeerit, diastereosiomeerit ja niiden seokset, mukaanlukien rasemaatit. Parhaana pidetään yhdisteitä, joissa hiiliatomi ryhmässä  $-CH-$  on R-konfiguraatiossa.



Yleiskaavan (I) määritelmässä nimitys alkyleeni käsittää sekä cis- että trans-rakenteet.

Yleiskaavassa (I) voi ketju X olla esimerkiksi sidos,  $-CH_2-$ ,  $-(CH_2)_2-$ ,  $-(CH_2)_3-$ ,  $-(CH_2)_4-$ ,  $-(CH_2)_5-$ ,  $-(CH_2)_6-$ ,  $-CH_2C\equiv C-$ ,  $-(CH_2)_2CH)CH-$ ,  $-(CH_2)_2C\equiv C-$ ,  $-CH=CHCH_2-$ ,  $-CH=CH(CH_2)_2-$  tai  $-CH_2C\equiv CCH_2-$ . Ketju Y voi olla esimerkiksi sidos  $-CH_2-$ ,  $-(CH_2)_2-$ ,  $-(CH_2)_3-$ ,  $-(CH_2)_4-$ ,  $-CH=CH-$ ,  $-C\equiv C-$ ,  $CH_2CH=CH-$  tai  $-CH_2C\equiv C-$ .

Hiiliatomien kokonaismäärä ketjuissa X ja Y on parhaiten 4 - 8. Erityisen hyvänä pidetään yhdisteitä, joissa hiiliatomien kokonaismäärä ketjuissa X ja Y on 4, 5, 6 tai 7.

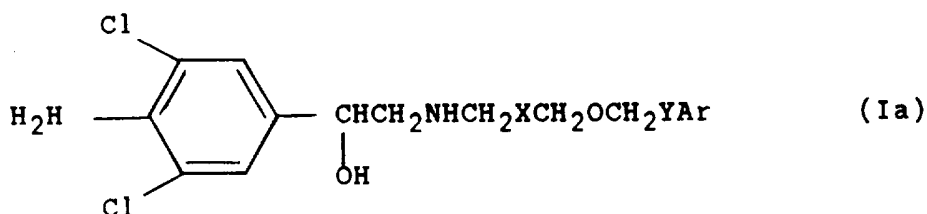
Eräässä hyvänä pidetyssä kaavan (I) mukaisten yhdisteiden ryhmässä X on  $C_{1-6}$  alkyleeniketju ja Y on  $C_{1-4}$  alkyleeniketju. Erityisiä tämän tyyppisiä yhdisteitä ovat ne, joissa X on  $-(CH_2)_3-$  tai  $-(CH_2)_4-$  ja Y on  $-CH_2-$  tai  $-(CH_2)_3-$ .

Kaavan (I) mukaisissa yhdisteissä  $R^1$  ja  $R^2$  voivat kukin olla esimerkiksi metyyli-, etyyli-, propyyli- tai isopropyyyliryhmiä paitsi, että jos toinen ryhmistä  $R^1$  ja  $R^2$  on propyyli- tai isopropyyyliryhmä, toinen on vetyatomi tai metyyyliryhmä. Siten esimerkiksi  $R^1$  voi olla vetyatomi tai metyyli-, etyyli- tai propyyyliryhmä.  $R^2$  voi olla esimerkiksi vetyatomi tai metyyli-ryhmä.  $R^1$  ja  $R^2$  ovat parhaiten vetyatomi tai metyyyliryhmä.

Eräs hyvänä pidetty yhdisteryhmä ovat ne, joissa  $R^1$  ja  $R^2$  ovat molemmat vetyatomeja tai  $R^1$  on vetyatomi ja  $R^2$  on  $C_{1-3}$ alkyyli-ryhmä, erityisesti metyyyliryhmä.

Ar voi olla esimerkiksi fenyyli-ryhmä substituotuna ryhmällä  $-(CH_2)_qR$  [jossa R on  $C_{1-3}$ alkoksi, esimerkiksi metoksi, di $C_{1-4}$ alkyyliamino, morfolino,  $-NHCOR^6$ , (jossa  $R^6$  on  $C_{1-4}$ alkyyli, esimerkiksi metyyli), ja q on 1 tai 2],  $-(CH_2)_rR^7$  [jossa  $R^7$  on  $-NR^5SO_2R^8$ , (jossa  $R^5$  on vety tai metyyli, ja  $R^8$  on  $C_{1-4}$ alkyyli, esimerkiksi metyyli),  $-COR^9$  (jossa  $R^9$  on  $C_{1-4}$ alkoksi, esimerkiksi etoksi, amino, di $C_{1-4}$ alkyyliamino, esimerkiksi dimetyyliamino, morfolino,  $-NR^{11}R^{12}$  (jossa toinen tai molemmat ryhmistä  $R^{11}$  ja  $R^{12}$  on  $C_{2-4}$ alkyyli, esimerkiksi etyyli-ryhmä substituotuna hydroksilla tai di $C_{1-4}$ alkyyliamino, esimerkiksi dimetyyliaminoryhmä, ja toinen on vetyatomi), ja r on 0 tai 1].

Eräs hyvänä pidetty keksinnön mukaan saatu yhdisteiden ryhmä ovat kaavan (Ia) mukaiset yhdisteet



jossa X on  $X_{3-4}$ alkyleeniketju ja Y on  $X_{1-3}$ alkyleeniketju edellyttäen, että hiiliatomien kokonaismäärä ryhmässä X ja Y

on 5 tai 6; ja Ar on fenyyli-ryhmä substituotuna ryhmällä, joka on valittu seuraavista: C<sub>1-4</sub>alkoksimetyyli (esimerkiksi metoksimetyyli), morfolinometyyli, diC<sub>1-4</sub>alkyyliaminoC<sub>1-2</sub>-alkyyli (esimerkiksi dimetyyliaminoetyyli), -CH<sub>2</sub>NHCOR<sup>6</sup> (jossa R<sup>6</sup> on C<sub>1-4</sub>alkyyli (esimerkiksi metyyli), -COR<sup>9</sup> (jossa R<sup>9</sup> on hydroksi, C<sub>1-4</sub>alkoksi (esimerkiksi etoksi, amino, diC<sub>1-4</sub>alkyyliamino, esimerkiksi dimetyyliamino, tai morfolino), CH<sub>2</sub>COR<sup>9</sup> (jossa R<sup>9</sup> on amino tai diC<sub>1-4</sub>alkyyliamino, esimerkiksi dimetyyliamino), -NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup> (jossa R<sup>11</sup> ja R<sup>12</sup> ovat molemmat hydroksi C<sub>2-4</sub>alkyyli (esimerkiksi hydroksietyyli), diC<sub>1-4</sub>alkyyliaminoetyyliamino (esimerkiksi dimetyyliaminoetyyliamino), -OCH<sub>2</sub>COR<sup>9</sup> (jossa R<sup>9</sup> on diC<sub>1-4</sub>alkyyliamino, esimerkiksi dimetyyliamino), tai -O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>R<sup>13</sup> (jossa R<sup>13</sup> on diC<sub>1-4</sub>alkyyliamino, esimerkiksi dimetyyliamino); ja niiden fysiologisesti hyväksyttävät suolat ja solvaatit.

Erityisen tärkeitä keksinnön mukaisia yhdisteitä ovat:

4-[3-[6-[2-(4-amino-3,5-dikloorifenyyli)-2-hydroksietyyli]-amino]heksyyli]oksi]propyyli]bentsamidi;  
 etyyli 4-[3-[6-[2-(4-amino-3,5-dikloorifenyyli)-2-hydroksietyyli]amino]heksyyli]oksi]propyyli]bentsoaatti;  
 N-[3-[3-[6-[2-(4-amino-3,5-dikloorifenyyli)-2-hydroksietyyli]amino]heksyyli]oksi]propyyli]fenyyli]metyyli]asetamidi;  
 4-[4-[5-[2-(4-amino-3,5-dikloorifenyyli)-2-hydroksietyyli]-amino]pentyylioksi]bytyyli]-N,N-dimetyylibentseeniasetamidi;  
 4-[3-[6-[2-(4-amino-3,5-dikloorifenyyli)-2-hydroksietyyli]-amino]heksyyli]oksi]propyyli]bentsoehappo;  
 4-[4-[3-[6-[2-(4-amino-3,5-dikloorifenyyli)-2-hydroksietyyli]amino]heksyyli]oksi]propyyli]bentsoyyli]morfoliini;  
 N-[4-[3-[6-[2-(4-amino-3,5-dikloorifenyyli)-2-hydroksietyyli]amino]heksyyli]oksi]etyyli]fenyyli]metaanisulfonamidi;  
 4-[3-[6-[2-(4-amino-3,5-dikloorifenyyli)-2-hydroksietyyli]amino]heksyyli]oksi]propyyli]bentseeniasetamidi;  
 ja näiden fysiologisesti hyväksyttävät suolat ja solvaatit.

Yleiskaavan (I) mukaisten yhdisteiden sopiviin fysiologisesti hyväksyttäviin suoloihin kuuluvat happoadditiosuolat, jotka

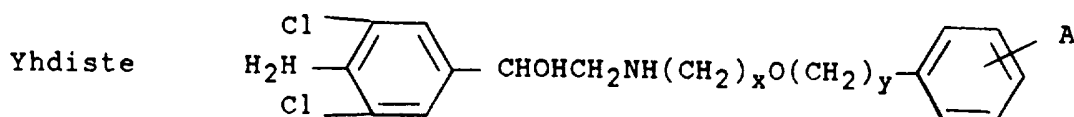
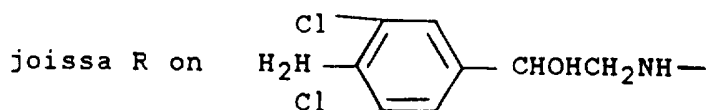
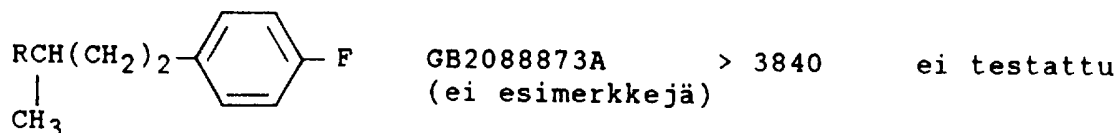
ovat peräisin epäorgaanisista tai orgaanisista hapoista, kuten hydrokloridit, hydrobromidit, sulfaatit, fosfaatit, maleaatit, tartraatit, sitraatit, bentsoaatit, 4-metoksibentsoaatit, 2-tai 4-hydroksibentsoaatit, 4-klooribentsoaatit, p-tolueeni-sulfonaatit, metaanisulfonaatit, sulfamaatit, askorbaatit, salisylaatit, asetaatit, fumaraatit, sukkiinatit, laktaatit, glutaraatit, glukonaatit, trikarbalylaatit, hydroksi-naftaleeni-karboksylaattit, esimerkiksi 1-hydroksi- tai 3-hydroksi-2-naftaleenikarboksylaattit tai oleaatit. Yhdisteet voivat myös muodostaa suoloja sopivien emästen kanssa. Esimerkkejä tällaisista suoloista ovat alkalimetalli- (esimerkiksi natrium ja kalium) ja maa-alkalimetalli- (esimerkiksi kalsium tai magnesium) -suolat.

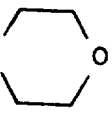
Yhdisteillä on  $\beta_2$ -adrenoreseptoreihin kohdistuvat stimuloiva vaikutus, jolla lisäksi on erityisen edullinen profiili. Stimuloiva vaikutus osoitettiin marsun eristetyllä henkitorvella, jolloin yhdisteiden osoitettiin relaksoivan PGG $2\alpha$ -indusoituja supistumisia. Keksinnön mukaisilla yhdisteillä on osoittautunut oleva erityisen pitkä vaikutusaika tässä testissä.

Keksinnön mukaan valmistettujen yhdisteiden ja julkaisusta GB 208873 tunnettujen yhdisteiden  $\beta_2$ -stimuloivaa vaikutusta on verrattu keskenään. Seuraavassa on esitetty koetulokset. Aktiivisuusarvo 5 ja sen alle tarkoittaa tehokasta aktiivisuutta  $\beta_2$ -stimulanttina, kun taas arvo 40 ja sen yli viittaa heikkoon aktiivisuuteen. Molemmilla tunnetuilla yhdisteillä on selvästi heikko aktiivisuus kun taas keksinnön mukaisilla yhdisteillä on erinomainen aktiivisuus ja lisäksi erittäin pitkä vaikutusteho.

Yhdiste	Julkaisu	Teho verrattuna isoprenaliiniin	Tehon vaikutus (Rt <sub>50</sub> min)
$\begin{array}{c} \text{RCH}(\text{CH}_2)_2 \\   \\ \text{CH}_3 \end{array} \text{---} \text{C}_6\text{H}_5$	GB2088873A (Esim. 129)	> 100	ei testattu





Esillä olevat hakemuksen esimerkit	X	Y	A	Teho verrattuna isoprenaliiniin	Tehon vaikutus (Rt <sub>50</sub> min)
1	6	3	4-CONH <sub>2</sub>	0,2	>490- >600
2	6	3	4-NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	0,84	>510
3	6	3	4-CO <sub>2</sub> Et	0,39	>625- >720
5	6	3	4-CONMe <sub>2</sub>	1,5	≥540
6	6	3	4-CO-N 	0,15	402
7	6	3	3-CH <sub>2</sub> NHAc	0,12	≥600- ≥700
8	6	3	4-OCH <sub>2</sub> CONMe <sub>2</sub>	0,17	415
10	6	3	4-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>	3,9	>200, >640
11	5	4	4-CH <sub>2</sub> CONMe <sub>2</sub>	1,7	≥580- >640
12	6	2	4-NHSO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	1,7	≥440- >660
13	6	3	4-CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	0,19	>625
14	6	3	4-CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub>	0,34	≥420- ≥672
15	6	3	4-CO <sub>2</sub> H	0,2	≥ 97- ≥580
17	6	3	4-NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>	2,5	≥ 44- ≥710

Keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan käyttää sellaisten tautien hoidossa, joihin liittyy reversiibeli ilmatiehyeiden tukkeutuminen, kuten astman ja kroonisen keuhkoputkentulehduksen hoidossa.

Keksinnön mukaisten yhdisteiden hyödyllisiä käyttöindikaatioita ovat myös tulehdustautien ja allergeenisten ihotautien, kongestiivisen sydämen toimintavajavuuden, depression, ennen-aikaisten synnytyskipujen ja glaukoman hoito ja sellaisten tilojen hoito, joissa on edullista alentaa mahanesteen happamuutta, erityisesti mahahaavan ja itsesulatushaavauman hoito.

Keksintö tuo siten esiin kaavan (I) mukaiset yhdisteet ja niiden fysiologisesti hyväksyttävät suolat ja solvaatit käytettynä ihmis- ja eläinkohteilla sellaisten tautien hoidossa tai profylaksiassa, joihin liittyy reversiibeli ilmatiehyeiden tukkeutuminen.

Keksinnön mukaiset yhdisteet voidaan formuloida annettavaksi millä tahansa sopivalla tavalla. Keksinnön piiriin kuuluvat sen vuoksi farmaseuttiset seokset, jotka sisältävät vähintään yhtä kaavan (I) mukaista yhdistettä tai sen fysiologisesti hyväksyttävää suolaa tai solvaattia formuloituna ihmis- tai eläinlääketieteessä käyttöä varten. Tällaiset seokset voivat olla formuloidut niin, että niiden kanssa voidaan käyttää fysiologisesti hyväksyttäviä kantajia tai apuaineita, valinnaisesti yhdessä täydentävien lääkeaineiden kanssa.

Yhdisteet voidaan formuloida muotoon, joka voidaan antaa inhaloimalla tai insulfatoimalla, tai oraaliseen, bukkaliseen, parenteraaliseen, tooppiseen (mukaanlukien nasaaliin) tai rektaaliseen antamiseen. Parhaana pidetään antamista inhaloimalla tai insulfatoimalla.

Inhaloimalla antamista varten annetaan keksinnön mukaiset yhdisteet tarkoituksenmukaisesti aerosolisuihkevalmisteena paineenalaisista pakkauksista käyttämällä sopivaa ponneainetta, kuten diklooridifluorimetaania, trikloorifluorimetaania, diklooritetrafluorimetaania, hiilidioksidia tai muuten sopivaa kaasua, tai sumuttimesta. Paineaerosolin tapauksessa annostusyksikkö voidaan määrittää käyttämällä venttiiliä, joka antaa mitatun määrän.

Inhaloimalla tai insulfatoimalla antamista varten voivat keksinnön mukaiset yhdisteet vaihtoehtoisesti olla kuivana jauheseoksena, esimerkiksi yhdisteen ja sopivan jauhemaisen perusaineen, kuten laktoosin tai tärkkelyksen jauheseoksena. Jauheseos voi olla yksikköannostusmuodossa esimerkiksi kapsleina tai patruunoina, jotka on tehty esimerkiksi gelatiinisista, tai rakkulapakkauksina, joista jauhe voidaan antaa inhalattorin tai insulfaattorin avulla.

Oraalista antamista varten voivat farmaseuttiset seokset olla esimerkiksi tabletteina, kapseleina, jauheina, liuoksina, siirappeina tai suspensioina, jotka on valmistettu tavanomaisin keinoin yhdessä hyväksyttävien apuaineiden kanssa.

Bukkaalista antamista varten seos voi olla tabletteina, tippoina tai pastilleina, jotka on formuloitu tavalliseen tapaan.

Keksinnön mukaiset yhdisteet voidaan formuloida niin, että ne voidaan antaa parenteraalisesti ruiskeena lääkepullosta tai jatkuvana infuusiona. Ruiskeformulaatiot voivat olla yksikköannostusmuodossa ampulleissa tai moniannoksisissa säiliöissä, joihin on lisätty säilöntäainetta. Seokset voivat olla sellaisissa muodoissa kuin suspensioina, liuoksina tai emulsioina öljy- tai vesi-väliteaineissa ja ne voivat sisältää formulointiaineita, kuten suspendointiaineita, stabilointiaineita ja/tai dispergointiaineita. Aktiivinen ainesosa voi vaihtoehtoisesti olla jauhemuodossa, joka ennen käyttöä rekonstituoidaan sopivalla väliaineella, esimerkiksi steriilinä pyrogeenittomalla vedellä.

Tooppista antamista varten voivat farmaseuttiset seokset olla voiteina, liuoksina tai emulsiovoiteina, jotka on formuloitu tavalliseen tapaan, käyttämällä esimerkiksi vesi- tai öljy-perusainetta, yleensä lisäämällä sopivia sakeuttimia ja/tai liuottimia. Nasaalisessa applikoinnissa seokset voivat olla suihkeena, joka on formuloitu esimerkiksi vesiliuoksena

tai -suspensiona tai aerosolina käyttämällä sopivaa ponneainetta.

Keksinnön mukaiset yhdisteet voivat myös olla formuloituja rektaalisina seoksina, kuten lääkepuikkoina tai retentioenemoina, esimerkiksi sisältäen tavanomaisia lääkepuikkojen perusaineita, kuten kaakaovoita tai muita glyseridejä.

Edellä kuvatut oraaliseen, bukkaliseen, rektaaliseen tai tooppiseen antamiseen tarkoitettut farmaseuttiset seokset voivat olla tehdyt tavanomaiseen, kontrolloidulla tavalla vapautuviin muotoihin liittyvällä tavalla.

Ihmisen hoitoon ehdotettu aktiivisen yhdisteen päiväannostus on 0,005 - 100 mg, joka voidaan tarkoituksenmukaisesti antaa yhtenä annoksena tai kahtena annoksena. Täsmällinen käytetty annos riippuu luonnollisesti potilaan iästä ja tilasta ja antamistiestä. Siten inhaloimalla antamiseen sopiva annos on 0,005 - 20 mg, oraaliseen antamiseen 0,02 - 100 mg ja parenteraaliseen antamiseen 0,01 - 2 mg lääkepulloruiskeena annettuna ja 0,01 - 25 mg infuusiona annettuna.

Keksinnön mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa monilla menetelmillä, joita on kuvattu jäljempänä. Seuraavassa kaavan (I) mukaisten yhdisteiden ja välituotteiden, joita voidaan käyttää näiden valmistamiseen, valmistusmenetelmien kuvauksessa X, Y, Ar, R<sup>1</sup> ja R<sup>2</sup> tarkoittavat samaa kuin yleiskaavassa (I), ellei toisin ole mainittu. Lisäksi jokainen substituentti ryhmässä Ar voi olla prekursorisubstituentti, joka voidaan muuntaa tavanomaisin menetelmin halutuksi substituentiksi.

Huomattakoon, että eräät jäljempänä kuvatut reaktiot voivat vaikuttaa muihin lähtöaineryhmiin, jotka halutaan lopputuotteeseen; tämä koskee erityisesti kuvattuja pelkistysmenetelmiä, erityisesti käytettäessä vetyä ja katalyyttiä ja kun keksinnön mukaiseen yhdisteeseen halutaan etyleeni- tai asetyleenisisidos. Sen vuoksi on tavanomaisen käytännön mukaisesti

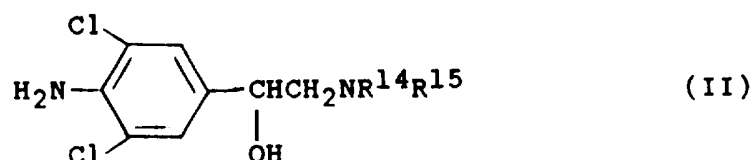
pidettävä huolta, että joko käytetään reagensseja, jotka eivät vaikuta tällaisiin ryhmiin, tai suoritetaan reaktiot osana reaktiosarjaa, jossa vältetään niiden käyttämistä, kun tällaisia ryhmiä on lähtöaineessa.

Sekä välituotteiden että lopputuotteiden valmistuksessa voi reaktion viimeinen vaihe olle suojaryhmän poistaminen. Voidaan käyttää tavanomaisia suojaryhmiä, joita on kuvattu esimerkiksi julkaisussa: "Protective Groups in Organic Chemistry", toim. J.F.W. McOmie (Plenum Press, 1973). Siten hydroksyyli-ryhmillä, kuten bentsyyllillä, difenyyli-ryhmillä tai trifenyyli-ryhmillä tai tetrahydropyranyyli-ryhmillä tai tetrahydropyranyyli-ryhmillä. Sopivia aminoryhmän suojaryhmiä voivat olla aralkyyli-ryhmät, kuten bentsyyli,  $\alpha$ -metyyli-bentsyyli, difenyyli-ryhmät tai trifenyyli-ryhmät ja asyyli-ryhmät, kuten asetyyli, triklooriasetyyli tai trifluoriasetyyli.

Voidaan käyttää tavanomaisia suojauksenpoistomenetelmiä. Siten esimerkiksi aralkyyli-ryhmät voidaan poistaa hydrolysoimalla metallikatalyytin (esimerkiksi palladium/hiili) läsnäollessa. Tetrahydropyranyyli-ryhmät voidaan lohkaista hydrolysoimalla happamissa olosuhteissa. Asyyli-ryhmät voidaan poistaa hydrolysoimalla hapolla, kuten mineraalihakolla, esimerkiksi suolahapolla, tai emäksellä kuten natriumhydroksidilla tai kaliumkarbonaatilla, tai sellainen ryhmä kuin triklooriasetyyli voidaan poistaa pelkistämällä esimerkiksi sinkillä ja etikkahapolla.

Yleismenetelmässä (1) yleiskaavan (I) mukainen yhdiste voidaan valmistaa alkyloimalla. Käyttökelpoisia ovat tavanomaiset alkylointimenetelmät.

Siten esimerkiksi menetelmässä (a) yleiskaavan (I) mukainen yhdiste, jossa  $R^1$  on vetyatomi, voidaan valmistaa alkyloimalla yleiskaavan (II) mukainen amiini



(jossa  $\text{R}^{14}$  on vetyatomi tai suojaryhmä ja  $\text{R}^{15}$  on vetyatomi), minkä jälkeen poistetaan mahdollisesti läsnäolevat suojaryhmät.

Alkylointi (a) voidaan suorittaa käyttämällä yleiskaavan (III) mukaista alkylointiainetta:



(jossa L on poistuva ryhmä, esimerkiksi halogeeniatomi, kuten kloori, bromi tai jodi tai hydrokarbyylisulfonyylioksiryhmä, kuten metaanisulfonyylioksi tai p-tolueenisulfonyylioksi).

Alkylointi suoritetaan parhaiten sopivan happosiepparin läsnäollessa, joita ovat esimerkiksi epäorgaaniset emäkset, kuten natrium- tai kaliumkarbonaatti, orgaaniset emäkset, kuten trietyyliamiini, di-isopropylietyyliamiini tai pyridiini, tai alkyleenioksidit, kuten etyleenioksidi tai propyleenioksidi.

Reaktio suoritetaan tarkoituksenmukaisesti liuottimessa, kuten asetonitriilissä tai eetterissä, esimerkiksi tetrahydrofuraanissa tai dioksaanissa, ketonissa, esimerkiksi butanonissa tai metyyli-isobutyryliketonissa, substituoidussa amidissa, esimerkiksi dimetyyliformamidissa, tai klooratussa hiilivedyissä, esimerkiksi kloroformissa, lämpötilassa, joka on ympäristön lämpötilan ja liuottimen refluksointilämpötilan välillä.

Toisessa alkylointimenetelmän esimerkissä (b) voidaan valmistaa yleiskaavan (I) mukainen yhdiste, jossa  $\text{R}^1$  on vetyatomi, alkyloimalla yleiskaavan (II) mukainen amiini, joka on muuten

samanlainen kuin jo on määritelty paitsi, että  $R^{15}$  on vetyatomi tai ryhmä, joka voidaan muuntaa täksi atomiksi reaktio-olosuhteissa, yleiskaavan (IV) mukaisella yhdisteellä



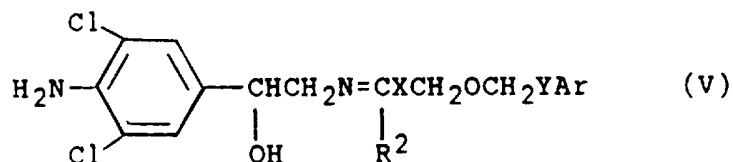
pelkistimen läsnäollessa, minkä jälkeen tarvittaessa poistetaan mahdolliset suojaryhmät.

Esimerkkejä sopivista ryhmistä  $R^{15}$ , jotka voidaan muuntaa vetyatomiksi, ovat aryyylimetyyliryhmät, kuten bentsyyli,  $\alpha$ -metyyllibentsyyli ja bentshydriyyl.

Sopiviin pelkistimiin kuuluvat vety katalyytin, kuten platinan, platinaoksidin, palladiumin, palladiumoksidin, Raney-nikkelin tai rodiumin, jotka ovat tukiaineella, kuten hiilellä, läsnäollessa käyttämällä reaktioluottimena alkoholia, esimerkiksi etanolia tai metanolia, tai esteriä, esimerkiksi etyyliasetaattia, tai eetteriä, esimerkiksi tetrahydrofuraania, tai vettä tai liuottimen seosta, esimerkiksi kahden tai useamman juuri kuvatun liuottimen seosta normaalissa tai korotetussa lämpötilassa ja paineessa, esimerkiksi 20 - 100°C:ssa ja 1 - 10 ilmakehän paineessa.

Kun toinen tai molemmat ryhmistä  $R^{14}$  ja  $R^{15}$  ovat vetyatomeja, pelkistin voi vaihtoehtoisesti olla hydridi, kuten diboraani tai metallihydridi, kuten natriumboorihydridi, natriumsyanooborihydridi tai litiumalumiinihydridi. Sopivat liuottimet, kun reaktio suoritetaan käyttämällä näitä pelkistimiä, riippuvat kulloinkin käytetystä hydridistä, mutta näihin kuuluvat alkoholit, kuten metanoli tai etanoli tai eetterit, kuten dietyylieetteri tai tert-butyyylimetyylieetteri tai tetrahydrofuraani.

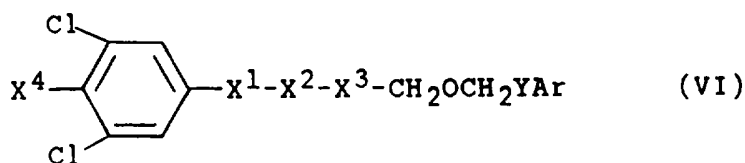
Kun käytetään kaavan (II) mukaista yhdistettä, jossa sekä  $R^{14}$  ja  $R^{15}$  ovat vetyatomeja, voi muodostua kaavan (V) mukainen imiini-väliaine



Yleiskaavan (I) mukainen yhdiste saadaan pelkistämällä imiini käyttämällä edellä kuvattuja olosuhteita ja sen jälkeen tarvittaessa poistamalla mahdolliset suojaryhmät.

Haluttaessa käyttää yleiskaavan (II) mukaista suojattua välituotetta, on erityisen tarkoituksenmukaista käyttää vetyä ja edellä kuvattua katalyyttiä yhdessä suojaryhmän  $\text{R}^{14}$  kanssa, joka voidaan muuntaa vetyatomiksi näissä pelkistävissä olosuhteissa, jolloin ei tarvitse käyttää erillistä suojauksenpoistovaihetta. Tämän tyyppisiä sopivia suojaryhmiä ovat aryyli-metyyliryhmät, kuten bentsyyli, bentshydriyli ja  $\alpha$ -metyyli-bentsyyli.

Toisessa yleismenetyksessä (2) voidaan yleiskaavan (I) mukainen yhdiste valmistaa pelkistämällä. Siten esimerkiksi yleiskaavan (I) mukainen yhdiste voidaan valmistaa pelkistämällä yleiskaavan (VI) mukainen välituote.



jossa ainakin yksi ryhmistä  $\text{X}^4$ ,  $\text{X}^1$ ,  $\text{X}^2$ ,  $\text{X}^3$  ja Y on pelkistävä ryhmä ja/tai Ar sisältää pelkistävän ryhmän ja muilla ryhmillä on seuraavat sopivat merkitykset, joita ovat:  $\text{X}^4$  on  $-\text{NH}_2$ ,  $\text{X}^1$  on  $-\text{CH}(\text{OH})-$ ,  $\text{X}^2$  on  $-\text{CH}_2\text{NR}^{14}$  (jossa  $\text{R}^{14}$  on vetyatomi tai suojaava ryhmä,  $\text{X}^3$  on  $-\text{CR}^1\text{R}^2\text{X}$ , ja Ar ja Y tarkoittavat samaa kuin kaavassa (I), minkä jälkeen tarvittaessa poistetaan mahdolliset suojaryhmät.



Sopiviin pelkisteyviin ryhmiin kuuluvat ne, joissa  $X^4$  on  $-\text{NO}_2$ ,  $X^1$  on ryhmä  $>\text{C}=\text{O}$ ,  $X^2$  on ryhmä  $-\text{CH}_2\text{NY}'$ - (jossa  $Y'$  on ryhmä, joka voidaan muuntaa vedyksi hydraamalla katalyyttisesti, esimerkiksi aryyylimetyyliryhmä, kuten bentsyyli, bentshydriyli tai  $\alpha$ -metyylibentsyyli) tai imiini ( $-\text{CH}=\text{N}-$ ) ryhmä tai ryhmä  $-\text{CONH}-$ ,  $X^3$  on ryhmä  $-\text{COX}-$  tai ryhmä  $\text{CR}^1\text{R}^2\text{X}$  (jossa  $X$  on  $\text{C}_2$ - $6$  alkenyleeni tai  $\text{C}_2$ - $6$  alkynyleeni), tai  $-\text{X}^2-\text{X}^3-$  on ryhmä  $-\text{CH}_2\text{N}=\text{CR}^2\text{X}-$ ,  $Y$  on  $\text{C}_2$ - $4$  alkenyleeni tai -alkynyleeni, ja  $\text{Ar}$  on fenyyliiryhmä, joka on substituoitu ryhmällä, joka sisältää amidisidoksen, kuten  $-(\text{CH}_2)_{q-1}\text{CONR}^3\text{R}^4$  tai  $-\text{NHCOR}^{17}$  (jossa  $-\text{NHCOR}^{17}$  voi pelkistyä ryhmäksi  $\text{NHR}^{12}$ ).

Pelkistäminen voidaan suorittaa käyttämällä pelkistimiä, joita tarkoituksenmukaisesti käytetään pelkistämään ketoneja, imiinejä, amideja, suojattuja amideja, alkeeneja, alkyneja ja nitrorohmiä. Siten esimerkiksi, kun  $X^4$  yleiskaavassa (VI) on nitrorohmiä, tämä voidaan pelkistää aminoryhmäksi käyttämällä vetyä, kun mukana on edellä menetelmän (1) osa (b) yhteydessä kuvattua katalyyttiä.

Kun  $X^1$  yleiskaavassa (VI) on  $>\text{C}=\text{O}$ -ryhmä, tämä voidaan pelkistää  $-\text{CH}(\text{OH})$ -ryhmäksi käyttämällä vetyä, kun mukana on edellä menetelmän (1) osa (b) yhteydessä kuvattua katalyyttiä. Pelkistin voi vaihtoehtoisesti olla hydridi, kuten diboraani tai metallihydridi, kuten litiumalumiinihydridi, natrium bis(2-metoksietoksi)alumiinihydridi, natriumboorihydridi tai alumiinihydridi. Reaktio voidaan suorittaa liuottimessa, mahdollisesti alkoholissa, esimerkiksi metanolissa tai etanolissa, tai eetterissä, kuten tetrahydrofuraanissa, tai halogenoidussa hiilivedyissä, kuten dikloorimetaanissa.

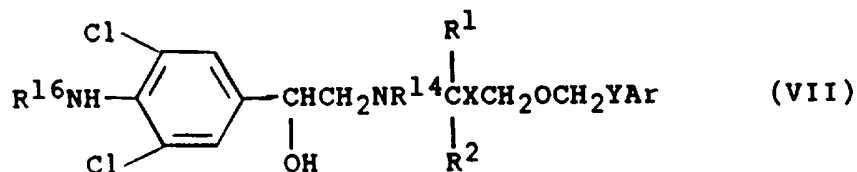
Kun  $X^2$  yleiskaavassa (VI) on  $-\text{CH}_2\text{NY}'$ -ryhmä tai ryhmä  $-\text{CH}=\text{N}-$ , tai  $-\text{X}^2-\text{X}^3$  on  $-\text{CH}_2\text{N}=\text{CR}^2\text{X}-$ , tämä voidaan pelkistää ryhmäksi  $-\text{CH}_2\text{NH}-$  tai ryhmäksi  $-\text{CH}_2\text{NHCHR}^2\text{X}-$  käyttämällä vetyä, kun mukana on edellä menetelmän (1) osa (b) yhteydessä kuvattua metallikatalyyttiä. Vaihtoehtoisesti, kun  $X^2$  tai  $-\text{X}^2-\text{X}^3$  on  $-\text{CN}=\text{N}-$  tai  $-\text{CH}_2\text{N}=\text{CR}^2\text{X}-$ , tämä voidaan pelkistää ryhmäksi

-CH<sub>2</sub>NH- tai ryhmäksi -CH<sub>2</sub>NHCHR<sup>2</sup>X- käyttämällä pelkistintä ja olosuhteita, joita juuri on edellä kuvattu ryhmän X<sup>1</sup> pelkistämisen yhteydessä, kun tämä on >C=O-ryhmä.

Kun X<sup>2</sup> tai X<sup>3</sup> yleiskaavassa (VI) on -CONH- tai -COX-ryhmä, tai Ar on fenyyli, joka on substituoitu ryhmällä, joka sisältää amidisidoksen, kuten -(CH<sub>2</sub>)<sub>q-1</sub>CONR<sup>3</sup>R<sup>4</sup> tai -NHCOR<sup>17</sup> (jossa R<sup>17</sup> tarkoittaa samaa kuin edellä), tämä voidaan pelkistää ryhmäksi -CH<sub>2</sub>NH- tai -CH<sub>2</sub>X-, tai fenyyliksi, joka on substituoitu ryhmällä -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup> tai -NHR<sup>12</sup> käyttämällä hydridiä, kuten diboraania tai kompleksista metallihydridiä, kuten litiumalumiinihydridiä tai natrium bis(2-metoksietoksi)alumiinihydridiä liuottimessa, kuten eetterissä, esimerkiksi tetrahydrofuraanissa tai dietyylieetterissä.

Kun X<sup>3</sup> on ryhmä CR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>X, jossa X on C<sub>2-6</sub> alkenyleeni tai C<sub>2-6</sub> alkynyleeni tai Y on C<sub>2-4</sub> alkenyleeni tai C<sub>2-4</sub> alkynyleeni, tämä voidaan vastaavasti pelkistää C<sub>2-6</sub> alkenyleeniksi tai C<sub>2-4</sub> alkynyleeniksi käyttämällä vetyä, kun mukana on edellä menetelmän (1) osan (b) yhteydessä kuvattua katalyyttiä. Kun X on C<sub>2-6</sub> alkynyleeni tai Y on C<sub>2-4</sub> alkynyleeni, tämä voidaan vaihtoehtoisesti pelkistää vastaavasti C<sub>2-6</sub> alkenyleeniksi tai C<sub>2-4</sub> alkenyleeniksi käyttämällä esimerkiksi vetyä ja lyijyllä myrkytettyä palladium/kalsiumkarbonaatti-katalyyttiä liuottimessa, kuten pyridiinissä tai litiumalumiinihydridiä liuottimessa, kuten dietyylieetterissä, alhaisessa lämpötilassa, esimerkiksi 0°C:ssa.

Yleismenetelmässä (3) voidaan yleiskaavan (I) mukainen yhdiste valmistaa poistamalla suojaus suojatusta kaavan (VII) mukaisesta välituotteesta



jossa  $R^{14}$  ja  $R^{16}$  ovat kukin vetyatomi tai suojaryhmä, ja/tai jokainen hydroksi- ja/tai aminosubstituentti ryhmässä Ar on suojattu edellyttäen, että ainakin toinen ryhmistä  $R^{14}$  ja/tai  $R^{16}$  on suojaryhmä ja/tai Ar sisältää suojaryhmän.

Sopivat suojaryhmät ja niiden poistamismenetelmät ovat samoja kuin mitä edellä on kuvattu. Siten esimerkiksi  $R^{14}$  voi olla aralkyyli-ryhmä, esimerkiksi bentsyyli, joka voidaan poistaa hydrogenolysoimalla metallikatalyytin (esimerkiksi palladium/hiili) läsnäollessa, ja/tai  $R^{16}$  voi olla asyyli-ryhmä, joka voidaan poistaa kiehattamalla laimean mineraalihapon (esimerkiksi suolahappo) kanssa.

Kaavan (I) mukaiset yhdisteet voidaan myös valmistaa menetelmällä, jossa jokin yleiskaavan (I) mukainen yhdiste muunnetaan toiseksi.

Siten esimerkiksi kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa Ar on fenyyli-ryhmä, joka on substituoitu ryhmällä  $-(CH_2)_rCOR^9$ , jossa  $R^9$  on hydroksi, voidaan valmistaa hydrolysoimalla vastaava kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa  $R^9$  on  $C_{1-4}$  alkoksi. Hydrolyysi voidaan esimerkiksi suorittaa emäksisissä olosuhteissa käyttämällä esimerkiksi natriumhydroksidia.

Edellä kuvatuissa yleismenetelmissä voi saatu kaavan (I) mukainen yhdiste olla suolan muodossa, tarkoituksenmukaisesti fysiologisesti hyväksyttävänä suolana. Tällaiset suolat voidaan haluttaessa muuntaa tavanomaisin menetelmin vastaaviksi vapaiksi hapoiksi.

Yleiskaavan (I) mukaisten yhdisteiden fysiologisesti hyväksyttävät suolat voidaan valmistaa saattamalla yleiskaavan (I) mukainen yhdiste reagoimaan sopivan hapon tai emäksen kanssa sopivan liuottimen, kuten asetonitriilin, asetonin, kloroformin, etyyliasetaatin tai alkoholin, esimerkiksi metanolin, etanolin tai iso-propanolin läsnäollessa.

Fysiologisesti hyväksyttävät suolat voidaan valmistaa tavanomaisin menetelmin myös yleiskaavan (I) mukaisten yhdisteiden muista suoloista, mukaanlukien muista fysiologisesti hyväksyttävistä suoloista.

Kun halutaan yleiskaavan (I) mukaisen yhdisteen jokin tietty enantiomeeri, tämä voidaan saada erottamalla yleiskaavan (I) mukaisen yhdisteen vastaava rasemaatti käyttämällä tavanomaisia menetelmiä.

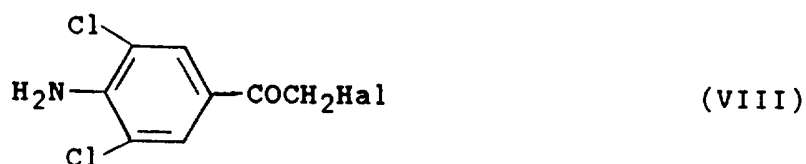
Siten erässä esimerkissä voidaan käyttää sopivaa optisesti aktiivista happoa muodostamaan suoloja yleiskaavan (I) mukaisen yhdisteen rasemaatin kanssa. Saatu isomeeristen suolojen seos voidaan erottaa esimerkiksi fraktiokiteyttämällä diastereoisomeeriksi suoloiksi, joista yleiskaavan (I) mukaisen yhdisteen haluttu enantiomeeri voidaan eristää muuntamalla halutuksi vapaaksi emäkseksi.

Yleiskaavan (I) mukaisen yhdisteen enantiomeerit voidaan vaihtoehtoisesti syntetisoida sopivista optisesti aktiivisista välituotteista käyttämällä mitä tahansa tässä yhteydessä kuvattua yleismenetelmää.

Kaavan (I) mukaisen yhdisteen spesifisiä diastereoisomeerejä voidaan saada tavanomaisilla menetelmillä, esimerkiksi syntetisoimalla sopivasta asymmetrisestä lähtöaineesta käyttämällä jotakin tässä yhteydessä kuvattua menetelmää tai muuntamalla yleiskaavan (I) mukaisen yhdisteen isomeerien seos sopiviksi diastereoisomeeriksi johdoksiksi, esimerkiksi suoloiksi, jotka voidaan sen jälkeen tavanomaisin keinoin erottaa, esimerkiksi fraktiokiteyttämällä.

Yleismenetelmässä (2) käytettävät yleiskaavan (VI) mukaiset välituotteet voidaan valmistaa monilla eri menetelmillä, jotka ovat analogisia UK-patenttijulkaisussa 2165542A kuvattujen menetelmien kanssa.

Siten esimerkiksi yleiskaavan (VI) mukaiset välituotteet, joissa  $X^1$  on ryhmä  $>C=O$ , voidaan valmistaa kaavan (VIII) mukaisesta halogeeniketonista



saattamalla tämä reagoimaan yleiskaavan (IX) mukaisen amiinin kanssa



(jossa  $Y'$  on vety tai ryhmä, joka voidaan muuntaa vedyksi katalyyttisesti hydraamalla). Reaktio voidaan suorittaa kylmässä tai kuumassa liuottimessa, esimerkiksi tetrahydrofuraanissa, tert-butyylimetyylieetterissä, dioksaanissa, kloroformissa, dimetyyliformamidissa, asetonitriilissä tai ketonissa, kuten butanolissa tai metyyli-isobutyryliketonissa, tai esterissä, esimerkiksi etyyliasetaatissa, parhaiten, kun mukana on emästä, kuten di-isopropylietyyliamiinia, natriumkarbonaattia tai muuta happosiepparia, kuten propyleenioksidia.

Yleiskaavan (VI) mukaiset välituotteet, joissa  $X^1$  on ryhmä  $>C=O$ , voidaan pelkistää vastaavaksi välituotteeksi, jossa  $X^1$  on ryhmä  $-CH(OH)-$ , käyttämällä esimerkiksi metallihydridiä, kuten natriumboorihydridiä liuottimessa, esimerkiksi etanolissa.

Kaavojen (II), (III), (IV), (VIII) ja (IX) mukaiset välituotteet ovat joko tunnettuja yhdisteitä tai ne voidaan valmistaa menetelmillä, jotka ovat analogisia tunnettujen yhdisteiden valmistamiseksi kuvattujen menetelmien kanssa.

Kaavojen (III), (IV) ja (IX) mukaisten välituotteiden valmistamiseen sopivia menetelmiä on kuvattu UK-patenttijulkaisuissa 2140800A, 2159151A, 2165542A ja jäljempänä olevissa esimerkeissä.

Seuraavat esimerkit havainnollistavat keksintöä. Lämpötilat ovat °C. "Kuivattu" tarkoittaa kuivaamista käyttämällä magnesiumsulfaattia tai natriumsulfaattia, ellei toisin ole mainittu. Ohutlevykromatografia (TLC) suoritettiin SiO<sub>2</sub>:lla ja flash-pylväskromatografia (FCC) suoritettiin silikalla (Merck 9385) käyttämällä jotakin seuraavaa liuotinjärjestelmää, ellei toisin ole mainittu: A-tolueeni:etanoli:0,88 ammoniakki; B-tolueeni:etanoli:trietyyliamiini; C-etyyliasetatti:heksaani:trietyyliamiini; D-etyyliasetatti:metanoli:trietyyliamiini; E-sykloheksaani:etyyliasetatti:trietyyliamiini. Seuraavia lyhennyksiä on käytetty: THF - tetrahydrofuraani; DMF - dimetyyliformamidi; BTPC - bis(trifenyylifosfiini)palladium (II) kloridi; DEA - N,N-di-isopropyylietyyliamiini.

#### Välituote 1

on 1-(4-amino-3,5-dikloorifenyyl)-2-bromietanoni

#### Välituote 2

(Z)-N-[4-[3-[[6-[(fenyylimetyyli)aminohexyyli]oksi]-1-propenyli]fenyyli]metaanisulfonamidi, hydrokloridi

(Z)-N-[4-[3-[(6-bromihexyyli)oksi]-1-propenyli]fenyyli]metaanisulfonamidia (2,0 g) lisättiin typen alla bentsyyliamiiniin (6 ml) 125°C:ssa. Reaktioseosta sekoitettiin 3 tuntia 125°C:ssa, jäädytettiin huoneen lämpötilaan ja lisättiin 2N suolahappoon (50 ml) ja veteen (20 ml). Saatu valkoinen kiinteä aine otettiin talteen suodattamalla, pestiin vuorotellen 2N suolahapolla, vedellä ja eetterillä ja kuivattiin tyhjässä 50°C:ssa, jolloin saatiin otsikkoyhdiste valkoisena jauheena (1,0 g), sp. 133-134°C.

Välituote 3

(Z)-N-[4-[3-[[6-[[2-(4-amino-3,5-dikloorifenylyli)-2-hydroksi-etyyli](fenyyli)amino]heksyyli]oksi]-1-propenyli]-fenyyli]metaanisulfonamidi

Välituotteen 1 (520 mg), välituotteen 2 (850 mg) ja DEA:n (500 mg) suspensiota tetrahydrofuraanissa (25 ml) sekoitettiin huoneen lämpötilassa yön yli. Suodattamisen jälkeen suodos väkevöitiin öljyiksi, joka liuotettiin jäähäuteella jäädytettyyn metanoliin (20 ml) ja käsiteltiin natriumboorihydridillä (250 mg). Vaaleankeltaista liuosta sekoitettiin yön yli huoneen lämpötilassa, metanoli haihdutettiin ja jäännös jaettiin veden (25 ml) ja etyyliasettiin (25 ml) kesken. Orgaaninen faasi pestiin vedellä ja suolaliuoksella, kuivattiin ja väkevöitiin punaiseksi öljyksi, joka puhdistettiin FCC-kromatograafisesti eluoimalla systeemillä E (75:25:1), jolloin saatiin otsikkoyhdiste värittömänä öljynä (540 mg). TLC (systeemi E 75:25:1) R<sub>f</sub> 0,09.

Välituote 4

4-jodi-N,N-dimetyyllibentseenietaaniamiini, hydrokloridi

4-bromi-N,N-dimetyyllibentseenietaaniamiini-hydrokloridi (0,65 g) jaettiin etyyliasettiin (10 ml) ja 8-prosenttisen natriumbikarbonaatin (10 ml) kesken. Vesikerros uutettiin etyyliasetatilla (10 ml) ja yhdistetyt orgaaniset utteet kuivattiin ja väkevöitiin vapaaksi emäkseksi (0,57 g). Vapaan emäksen (0,57 g) liuokseen tetrahydrofuraanissa (10 ml) -78°C:ssa lisättiin n-butyylilitiumia (1,6M heksaanissa, 1,72 ml) ja seosta sekoitettiin typen alla 30 minuuttia. Lisättiin tipottain jodin (0,63 g) liuos tetrahydrofuraanissa (10 ml) ja 10 minuutin kuluttua reaktio sammutettiin lisäämällä kyllästettyä ammoniumkloridia (10 ml). THF haihdutettiin ja vesijäännös uutettiin etyyliasetatilla (2x15 ml). Orgaaniset utteet pestiin 10-prosenttisellä natriumsulfaatilla (15 ml) ja suolaliuoksella (15 ml), kuivattiin ja väkevöitiin ruskeaksi öljyksi. Öljy eetterissä (10 ml) ja dikloorimetaanissa

(2 ml) käsiteltiin eetteripitoisella kloorivedyllä ja saatu sakka otettiin talteen suodattamalla ja kuivattiin, jolloin saatiin otsikkoyhdiste valkoisena kiinteänä aineena (0,54 g).  
Analyysi, saatu: C, 38,77; H, 4,87; N, 4,39; Cl, 11,36;  
I, 40,67.

$C_{10}H_{14}IN.HCl$ , lask.: C, 38,55; H, 4,85; N, 4,5; Cl, 11,38;  
I, 40,73 %.

#### Välituote 5

##### N-(4-jodifenyyl)-N-metyylimetaanisulfonamidi

N-(4-jodifenyyl)metaanisulfonamidin (4,3 g) 50-prosenttisen vesipitoisen natriumhydroksidin (25 ml), jodimetaaniin (5 ml), dikloorimetaanin (10 ml) ja tetrabutyyliammoniumbisulfaatin (0,5 g) seosta sekoitettiin voimakkaasti 2 tuntia. Lisättiin vettä (50 ml) ja seos uutettiin eetterillä (3x50 ml). Orgaaniset uutteen pestiin vedellä ja suolaliuoksella, kuivattiin ja väkevöitiin kiinteäksi aineeksi, jota hierrettiin heksaanin kanssa, jolloin saatiin otsikkoyhdiste valkoisina kiteinä (4,1 g) sp. 106-107°C.

#### Välituote 6

##### 2-(4-jodifenoksi)-N,N-dimetyyliasetamidi

Dimetyyliamiinia (33 % paino/paino) IMS:ssä, 5,85 ml) lisättiin tipottain [(4-jodifenoksi)asetyyli]kloridin (9,49 g) suspensioon trietyyliamiinissa (50 ml) 0°C:ssa typen alla. Suspensiota sekoitettiin 2 tuntia 0°C:ssa ja jaettiin etyyliasetaatin (300 ml) ja 8-prosenttisen vesipitoisen natriumbikarbonaatin (300 ml). Orgaaninen kerros kuivattiin ja liuotin haihdutettiin. Jäljelle jäänyt öljy puhdistettiin FCC-kromatografisesti eluimalla dietyylieetterillä, jolloin saatiin otsikkoyhdiste valkoisena kiinteänä aineena (3,96 g), sp. 63-65°C.



Välituote 74-jodi-N,N-dimetyylibentseeniastamidi

4-jodifenyyliaesityylikloridia (5,15 g) lisättiin annoksittain dimetyyliamiiniin (0,90 g) trietyyliamiinissa (25 ml) 0°C:ssa. Suspensiota sekoitettiin 2 tuntia 0°C:ssa ja lisättiin kloroformia (100 ml). Orgaaninen faasi pestiin 8-prosenttisella vesipitoisella natriumbikarbonaatilla (50 ml), kuivattiin ja väkevöitiin. Saatu punainen kiinteä aine (5,0 g) puhdistettiin FCC-kromatograafisesti eluomalla eetterillä ja sen jälkeen etyyliasetaatilla, jolloin saatiin otsikkoyhdiste keltaisena kiinteänä aineena (2,58 g), sp. 75-77°C.

Välituote 8N,N-dimetyyli-4-[4-[5-[(fenyylimetyyli)amino]pentyylioksi]-butyyli]bentseeniasetamidi

Välituotetta 16 (1,60 g) lisättiin tipoittain bentsyyliamiiniin (3,5 ml) 120°C:ssa typen alla. Liuosta sekoitettiin 3 tuntia 120°C:ssa ja kaadettiin 0,8N vesipitoiseen suolahappoon (65 ml). Vesiseos uutettiin etyyliasetaatilla (3x30 ml) ja yhdistetyt utteet pestiin 8-prosenttisella vesipitoisella natriumbikarbonaatilla (50 ml) ja suolaliuoksella (50 ml), kuivattiin ja väkevöitiin öljyksi (0,56 g). Yhdistetyt vesifaasit uutettiin uudelleen etyyliasetaatilla (2x50 ml), kuivattiin ja väkevöitiin öljyksi (0,92 g). Molemmat öljyt yhdistettiin ja puhdistettiin FCC-kromatograafisesti eluomalla etyyliasetaattrietyyliamiinilla (100:1), jolloin saatiin otsikkoyhdiste vaaleankeltaisena öljynä (1,00 g), TLC (etyyliasetaattrietyyliamiini 100:1) Rf 0,1.

Välituote 9N-[[3-[3-[[6-[(fenyylimetyyli)amino]heksyyli]oksi]-1-propyynyli]fenyyli]metyyli]asetamidi

N-[(3-jodifenyylimetyyli]asetamidin (3,91 g) N-[6-[(2-propynyli)oksi]heksyyli]bentseenimetaanin (3,48 g), BTPC:n

(100 mg) ja kuparijodidin (60 mg) suspensiota dietyyliamiinissa (75 ml) sekoitettiin huoneen lämpötilassa typen alla 20 tuntia. Reaktioseos kaadettiin trietyylieetteriin (100 ml) ja suodatettiin. Suodos väkevöitiin öljyksi (6,62 g), joka puhdistettiin FCC-kromatograafisesti eluomalla systeemillä D (100:0:1 -> 100:10:1), jolloin saatiin otsikkoyhdiste punaisena öljynä (4,60 g), TLC (etyyliasetatti-trietyyliamiini (100:1) Rf 0,12).

Välituotteet 10-13 valmistettiin samalla tavalla:

Välituote 10

N,N-dimetyyli-4-[3-[6-[(fenyylimetyyli)amino]heksyyli]oksi]-1-propynyli]bentsamidi

4-jodi-N,N-dimetyylibentsamidista (2,5 g) ja N-[6-[(2-propynyli)oksi]heksyyli]bentseenimetaaniamiinista (2,23 g) saatiin FCC-kromatograafisesti puhdistamalla ja eluomalla etyyliasetatti-trietyyliamiinilla (100:1) otsikkoyhdiste oranssinvärisenä öljynä. (2,96 g), TLC (etyyliasetatti + muutama tippa trietyyliamiinia) Rf 0,15.

Välituote 11

N,N-dimetyyli-2-[4-[3-[6-[(fenyylimetyyli)amino]heksyyli]oksi]-1-propynyli]fenoksi]bentsamidi

Välituotteesta 6 (3,91 g) ja N-[6-[(2-propynyli)oksi]heksyyli]bentseenimetaaniamiinista (3,14 g) FCC-puhdistus eluomalla systeemillä C (83:17:1) antoi tuotteen (3,87 g), joka käsiteltiin uudelleen pylväässä samalla tavoin kuin edellä käyttämällä nyt etyyliasetatti-trietyyliamiinia (100:1) eluointiaineena, jolloin saatiin otsikkoyhdiste oranssinvärisenä öljynä (1,44 g), TLC (etyyliasetatti + muutama pisara trietyyliamiinia) Rf 0,3.

Välituote 12

N-metyyli-N-[4-[3-[[6-[(fenyylimetyyli)amino]heksyyli]oksi]-1-propynyli]fenyyli]metaanisulfonamidi

Välituotteesta 5 (1,8 g) ja N-[6-[(2-propynyli)oksi]heksyyli]bentseenimetaaniamiinista (1,5 g), kun dietyyliamiinin asemesta käytettiin trietyyliamiini/tetrahydrofuraania (1:1, (50 ml)), FCC-puhdistus ja eluointi systeemillä B (95:5:1) tuotti otsikkoyhdisteen oranssinvärisenä öljynä (2,0 g), TLC (systeemi B) 5:5:1) Rf 0,13.

Välituote 13

4-[3-[[6-[[2-(4-amino-3,5-dikloorifenyyli)-2-hydroksietyyli]-(fenyylimetyyli)amino]heksyyli]oksi]-1-propynyli]bentsamidi

Välituotteesta 24 (550 mg) ja 4-jodibentsamidista (250 mg), mutta dietyyliamiinin asemesta käytettiin dietyyliamiini/tetrahydrofuraania (4:1, 10 ml) ja jätettiin pois suodatusta seuraava reaktioseoksen lisääminen eetteriin. Väkevöidyn reaktioseoksen FCC-puhdistus eluomalla systeemillä B (90:10:1) tuotti otsikkoyhdisteen vaaleankeltaisena öljynä (540 mg), TLC (systeemi B 90:10:1) Rf 0,35.

Välituote 14

N-[4-[3-[[6-[[2-(4-amino-3,5-dikloorifenyyli)-2-hydroksietyyli]-(fenyylimetyyli)amino]heksyyli]oksi]-1-propionyli]fenyyli]-2-(dimetyyliamino)asetamidi

Välituotteen 24 (1,0 g) 2-(dimetyyliamino)-N-(4-jodifenyyli)-asetamidin (680 mg), disykloheksyyliamiinin (450 mg), BTPC:n (50 mg) ja kupari(I)jodidin (10 mg) suspensiota asetonitriilissä (15 ml) sekoitettiin typen alla 3 tuntia. Lisättiin eetteriä (25 ml) ja sakka poistettiin suodattamalla. Liuotin haihdutettiin ja jäännös puhdistettiin FCC-kromatograafisesti eluomalla systeemillä C (50:50:1), jolloin saatiin otsikkoyhdiste keltaisena öljynä (800 mg), TLC (systeemi A 80:20:2) Rf 0,53.

Välituote 15

4-[4-[3-[[6-[(fenyylimetyyli)amino]heksyyli]oksi]-1-propy-  
nyyli]bentsoyyli]morfoliini

4-(4-jodibentsoyyli)morfoliini (4,0 g) ja N-[6-[(2-propynyli)oksi]heksyyli]bentseenimetaaniamiini (3,09 g) saatettiin reagoimaan välituotteen 14 menetelmällä. FCC-puhdistus käytettävällä etyyliasetaatti-trietyyliamiinia (100:1) tuotti otsikkoyhdisteen keltaisena öljynä (2,21 g), TLC (etyyliasetaatti-trietyyliamiini 100:1) Rf 0,2.

Välituote 16

4-[4-[(5-bromipentyyli)oksi]butyyli]-N,N-dimetyylibentseeni-  
asetamidi

Välituotteen 7 (2,50 g), 1-bromi-5-(3-butynylioksi)pentaanin (1,90 g), disykloheksyyliamiinin (1,73 g), BTPC:n (50 mg) ja kuparijodidin (10 mg) seosta sekoitettiin asetonitriilissä (30 ml) typen alla 2 tuntia. Lisättiin eetteriä (80 ml), seos suodatettiin, suodos väkevöitiin ja jäännöstä refluksoitiin etanolissa (100 ml) yhdessä hiilen kanssa ja suodatettiin (hyflo). Liuos hydrattiin 10 % palladium/hiilikatalyytilla (50-prosenttinen tahna vedessä; 1,0 g) 48 tunnin ajan, suodatettiin (hyflo) ja väkevöitiin. Saatu jäännös puhdistettiin FCC-kromatograafisesti eluoimalla eetteri-etyyliasetaatilla (100:0->80:20), jolloin saatiin otsikkoyhdiste keltaisena öljynä (1,62 g), TLC (eetteri) Rf 0,12.

Välituote 17

(Z)-N-[[3-[3-[[6-[[2-(4-amino-3,5-dikloorifenyli)-2-hydrok-  
sietyyli](fenyylimetyyli)amino]heksyyli]oksi]-1-propenyylil-  
fenyyli]metyyli]asetamidi

Välituotteen 1 (1,44 g), välituotteen 9 (2,0 g) ja DEA:n (660 mg) liuoksen tetrahydrofuraanissa (20 ml) annettiin seistä 20 tuntia huoneen lämpötilassa typen alla. Sakka poistettiin suodattamalla ja suodos väkevöitiin. Saatu öljy

liuotettiin metanoliin (20 ml), jäähdytettiin jäähauteessa ja käsiteltiin annoksittain natriumboorihydridillä (750 mg). Reaktioseosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa typen alla 2 tuntia ja väkevöitiin. Saatuun öljyyn lisättiin vettä (100 ml). Seos uutettiin etyyliasetaatilla (3x50 ml) ja yhdistetyt uutteen pestiin vedellä (50 ml) ja suolaliuoksella (50 ml), kuivattiin ja väkevöitiin. Saatu öljy puhdistettiin FCC-kromatograafisesti eluoimalla systeemillä B (95:5:1), jolloin saatiin otsikkoyhdiste keltaisena öljynä (1,51 g), TLC (systeemi B 95:5:1) Rf 0,13.

Välituotteet 18-24 valmistettiin samalla tavalla.

Välituote 18

4-[4-[5-[[2-(4-amino-3,5-dikloorifenylyli)-2-hydroksietyyli]-  
(fenyylimetyyli)amino]pentyylioksi]butyyli]-N,N-dimetyyli-  
bentseeniasetamidi

Välituotteesta 1 (690 mg) ja välituotteesta 8 (1,01 g). Natriumboorihydridi/metanolireaktiota jatkettiin 24 tuntia. FCC-puhdistus eluoimalla systeemillä C (50:50:1) antoi otsikkoyhdisteen keltaisena öljynä (1,12 g), TLC (etyyliasetattiheksaani (1:1) + muutama pisara trietyyliamiinia) Rf 0,1.

Välituote 19

(Z)-2-[4-[3-[[6-[[2-(4-amino-3,5-dikloorifenylyli)-2-hydrok-  
sietyyli](fenyylimetyyli)amino]heksyyli]oksi]-1-propenyli]-  
fenoksi]-N,N-dimetyyli

Välituotteesta 1 (951 mg) ja välituotteesta 11 (1,42 g). FCC-puhdistus eluoimalla systeemillä B (97:3:1) antoi otsikkoyhdisteen keltaisena öljynä (1,11 g), TLC (systeemi B 95:5:1) Rf 0,31.

Välituote 20

N-[4-[2-[[6-[[2-(4-amino-3,5-dikloorifenylyli)-2-hydroksietyyli](fenyylimetyyli)amino]heksyyli]oksi]etyyli]fenyyli]metaanisulfonamidi

Välituotteesta 1 (0,7 g) ja N-[4-[2-[[6-[[2-(4-amino-3,5-dikloorifenylyli)-2-hydroksietyyli](fenyylimetyyli)amino]heksyyli]oksi]etyyli]fenyyli]metaanisulfonamidista (1 g). FCC-puhdistus eluoimalla systeemillä B (98:2:1) antoi otsikkoyhdisteen keltaisena öljynä (1,2 g) TLC (systeemi A 80:20:1) Rf 0,47.

Välituote 21

N-[4-[3-[[6-[[2-(4-amino-3,5-dikloorifenylyli)-2-hydroksietyyli](fenyylimetyyli)amino]heksyyli]oksi]-1-propynyli]fenyyli]-N-metyylimetaanisulfonamidi

Välituotteesta 1 (660 g) ja välituotteesta 12 (1,0 g). Natriumboorihydridi/metanolin reaktiota jatkettiin 18 tuntia. FCC-puhdistus eluoimalla systeemiä C (33:66:1->50:50:1) antoi otsikkoyhdisteen vaaleankeltaisena öljynä (320 mg), TLC (heksaani-eetteri-trietyyliamiini 50:50:1) Rf 0,04.

Välituote 22

(Z)-4-[3-[[6-[[2-(4-amino-3,5-dikloorifenylyli)-2-hydroksietyyli](fenyylimetyyli)amino]heksyyli]oksi]-1-propenyli]-N,N-dimetyyllibentsamidi

Välituotteesta 1 (1,0 g) ja välituotteesta 10 (1,39 g). FCC-puhdistus eluoimalla systeemillä B (97:3:1) antoi otsikkoyhdisteen keltaisena öljynä (0,93 g), TLC (systeemi B 95:5:1) Rf 0,3.

Välituote 23

4-[4-[3-[[6-[[2-(4-amino-3,5-dikloorifenylyli)-2-hydroksietyyli](fenyylimetyyli)amino]heksyyli]oksi]-1-propynyli]-bentsoyyli]morfoliini

Välituotteesta 1 (1,0 g) ja välituotteesta 15 (1,53 g). Natriumboorihydridi/metanolin reaktiota jatkettiin 60 tuntia. FCC-puhdistus eluomalla systeemillä B (97:3:1) antoi otsikkoyhdisteen oranssivärisenä öljynä (1,54 g), TLC (systeemi B 95:5:1) Rf 0,25.

Välituote 24

4-amino-3,5-dikloori- $\alpha$ -[[[fenyylimetyyli][6-[(2-propynyli)oksi]heksyyli]amino]metyyli]bentseenimetaani

Välituotteesta 1 (1,0 g) ja N-[6-[(2-propynyli)oksi]heksyyli]bentseenimetaaniamiinista (870 mg). Reaktion ensimmäisen vaiheen kesto aika oli vain 25 minuuttia. FCC-puhdistus eluomalla systeemillä C (20:80:1) antoi otsikkoyhdisteen värittömänä öljynä (1,27 g), TLC (systeemi C 20:80:1) Rf 0,33.

Välituote 25

N,N-bis[2-(fenyylimetoksi)etyyli]-4-jodibentseeniamiini

2,2'-(4-jodifenylyli-imino)bis-etanolin (2 g), bentsyylibromidin (2,3 g), tetra-n-butyliammoniumbisulfaatin (0,4 g) ja 50-prosenttisen natriumhydroksidin (20 ml) seosta sekoitettiin voimakkaasti 5 tuntia. Seos laimennettiin vedellä (20 ml), uutettiin etyyliasetaatilla (2x20 ml) ja yhdistetyt uutteen pestiin peräkkäin vedellä (50 ml) ja suolaliuoksella (50 ml), kuivattiin ja haihdutettiin. FCC-puhdistus eluomalla heksaani-eetterillä (19:1->9:1) antoi otsikkoyhdisteen vaaleankeltaisena öljynä (2,1 g), TLC (heksaani-eetteri 1:1) Rf 0,7.

Välituote 26

4-amino-3,5-dikloori- $\alpha$ -[[[6-[[3-[4-[bis-[2-(fenyyli)metoksi]-  
etyyli]amino]fenyyli]-2-propynyli]oksi]heksyyli](fenyyli-  
metyyli)amino]metyyli]bentseenimetanoli

Välituotteesta 24 (1,9 g), välituotteen 25 (1,75 g), BTPC:n (90 mg) ja kupari(I)jodidin (9 mg) liuosta dietyyliamiini/tetrahydrofuraanissa (4:1, 30 ml) sekoitettiin huoneen lämpötilassa typen alla 2 päivän ajan. Liuotin haihdutettiin ja jäännös puhdistettiin FCC-kromatograafisesti eluoimalla systeemillä C (20:80:1->30:70:1), jolloin saatiin otsikkoyhdiste oranssinvärisenä öljynä. (1,75 g), TLC (systeemi C 20:80:1) Rf 0,17.

Välituote 27

4-amino-3,5-dikloori- $\alpha$ -[[6-[[3-[4-[2-(dimetyyliamino)etoksi]-  
fenyyli]-2-propynyli]oksi]heksyyli](fenyyli)amino]-  
metyyli]bentseenimetanoli

2-(4-jodifenoksi)-N,N-dimetyylietaaniamiinin (1,57 g), välituotteen 24 (2,94 g), BTPC:n (100 mg) ja kuparijodidin (10 mg) liuosta dietyyliamiinissa (30 ml) ja asetonitriilissä (10 ml) sekoitettiin huoneen lämpötilassa typen alla 16 tuntia. Liuotin haihdutettiin ja jäännös FCC-puhdistettiin eluoimalla systeemillä B (95:5:1), jolloin saatiin otsikkoyhdiste punaisena öljynä (3,57 g), TLC (systeemi B 95:5:1) Rf 0,26.

Esimerkki 1

4-[3-[[6-[[2-(4-amino-3,5-dikloorifenyyli)-2-hydroksietyyli]-  
amino]heksyyli]oksi]propyyli]bentsamidi

Välituote 13 (1,3 g) hydrattiin 10 % palladiumoksidi/hiilellä (50-prosenttinen vesitahna, 380 mg) etanolissa (15 ml), joka sisälsi suolahappoa (väkevä HCl/etanol, 1:9 v/v, 2 ml). Katalyytti poistettiin suodattamalla hyflon läpi, liuotin haihdutettiin ja jäännös jaettiin 8-prosenttisen natriumbikarbonaatin (25 ml) ja etyyliasetaatin (25 ml) kesken. Vesikerros



uutettiin uudelleen etyyliasetaatilla (25 ml) ja yhdistetyt orgaaniset utteet pestiin 8-prosenttisella natriumbikarbonaatilla ja suolaliuoksella, kuivattiin ja väkevöitiin puolikiinteäksi aineeksi, joka hierrettiin eetteri/etyyliasetaatin kanssa (noin 4:1), jolloin saatiin otsikkoyhdiste epäpuhtaan valkoisena kiinteänä aineena (240 mg, 22 %), sp. 91 - 94°C, TLC (systeemi A 80:20:20:2) Rf 0,25.

Esimerkit 2 - 8 valmistettiin samalla tavalla.

#### Esimerkki 2

N-[4-[3-[[6-[[2-(4-amino-3,5-dikloorifenylyli)-2-hydroksi-etyyli]amino]heksyyli]oksi]propyyli]fenyyli]metaanisulfonamidi

Välituotteesta 3 (500 mg). Haihduuttamalla etyyliasetaattiut-  
teet saatiin öljyä, joka FCC-puhdistettiin eluoimalla systeemillä B (95;5;1), minkä jälkeen hierrettiin kuivan eetterin kanssa, jolloin saatiin otsikkoyhdiste valkoisena jauheena (100 mg), sp. 62 - 64°C.

Analyysi, saatu: C, 54,82; H, 7,26; N, 7,36

$C_{24}H_{35}Cl_2N_3O_4S \cdot 0,35C_4H_{10}O$ :lle laskettu

C, 54,63; H, 6,95; N, 7,52 %

#### Esimerkki 3

Etyyli 4-[3-[[6-[[4-amino-3,5-dikloorifenylyli)-2-hydroksi-etyyli]amino]heksyyli]oksi]propyyli]bentsoaatti

Etyyli 4-[3-[[6-[[4-amino-3,5-dikloorifenylyli)-2-hydroksi-etyyli](fenyyli)amino]heksyyli]oksi]-1-propyyli]bentsoaatista (500 mg) käyttämällä hydrauskatalyyttinä esipelkistettyä 10 % palladium/hiiltä (50-prosenttinen tahna vedessä, 60 mg). Etyyliasetaattiute haihduuttamalla saatu jäännös FCC-puhdistettiin eluoimalla systeemillä C (50:50:1), jolloin saatiin otsikkoyhdiste valkoisena kiinteänä aineena (97 mg), sp. 66 - 68°C, TLC (systeemi C 50:50:1) Rf 0,05.

Esimerkki 4

4-[3-[[6-[[2-(4-amino-3,5-dikloorifenyli)-2-hydroksietyyli]amino]heksyyli]oksi]propyyli]-N,N-dimetyylibentsamidi, (E)-buteenidioaatti (suola) (2:1)

Välituotteesta 22 (0,82 g) käyttämällä hydrauskatalyyttinä esipelkistettyä 10 % palladium/hiiltä (50-prosenttinen vesitahna, 100 mg). Haihuttamalla etyyliasetaattiuutteet saatiin öljyä, joka FCC-puhdistettiin eluomalla systeemillä B (95:5:1), jolloin saatiin öljyä. Tämä öljy (0,42 g) metanolissa (2 ml) käsiteltiin (E)-buteenidihapolla (47,6 mg) metanolissa (2 ml) ja liuos väkevöitiin. Jäännös hierrettiin dietyylieetterin kanssa, jolloin saatiin otsikkoyhdiste valkoisena kiinteänä aineena (0,47 g), sp. 107 - 109°C.

Analyysi, saatu: C, 59,0; H, 7,2; N, 7,2; Cl, 12,6

$C_{26}H_{37}Cl_2N_3O_3 \cdot 0,5C_4H_4O_4$ :lle laskettu:

C, 59,2; H, 6,9; N, 7,4; Cl, 12,5 %

Esimerkki 5

4-[4-[3-[[6-[[2-(4-amino-3,5-dikloorifenyli)-2-hydroksietyyli]amino]heksyyli]oksi]propyyli]bentsoyyli]morfoliini

Välituotteesta 23 (0,70 g) käyttämällä hydrauskatalyyttinä esipelkistettyä 10 % palladium/hiiltä (50-prosenttinen vesitahna (80 mg). Haihuttamalla etyyliasetaattiuutteet saatiin -öljyä, joka FCC-puhdistettiin eluomalla systeemillä B (95:5:1), jolloin saatiin otsikkoyhdiste keltaisena öljynä (391 mg). Otsikkoyhdisteen (390 mg) liuos metanolissa (2 ml) käsiteltiin (E)-buteenidihapolla (41,1 mg) metanolissa (2 ml) ja liuotin haihutatettiin. Kun saatua öljyä hierrettiin dietylieetterin kanssa, jolloin saatiin otsikkoyhdisteen (E)-buteenidioaattisuola (2:1) valkoisena kiinteätä aineena (40 mg), sp. 114-116°.

Analyysi, saatu: C, 58,7; H, 6,0; N, 6,7; Cl, 11,9

$(C_{28}H_{39}Cl_2N_3O_4)_2 \cdot C_4H_4O_4$ :lle laskettu:

C, 59,0; H, 6,8; N, 6,9; Cl, 11,6 %

Esimerkki 6

N-[[3-[3-[[6-[[2-(4-amino-3,5-dikloorifenylyli)-2-hydroksi-etyyli]amino]heksyyli]oksi]propyyli]fenyyli]metyyli]asetamidi

Välituotteesta 17 (1,40 g) käyttämällä hydrauskatalyyttinä esipelkistettyä 10 % palladium/hiiltä (50-prosenttinen vesitahna, 170 mg). Etyyliasetattiututeista saatu kiinteä aines hierrettiin dietyylieetterin kanssa, jolloin saatiin otsikkoyhdiste valkoisena kiinteänä aineena (0,76 g), sp. 91-94°C, TLC (systeemi A 80:20:2) Rf 0,45.

Analyysi, saatu: C, 60,7; H, 7,5; N, 7,9; Cl, 13,9

C<sub>26</sub>H<sub>37</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>:lle laskettu:

C, 61,2; H, 7,3; N, 8,2; Cl, 13,9 %

Esimerkki 7

2-[4-[3-[[6-[[2-(4-amino-3,5-dikloorifenylyli)-2-hydroksi-etyyli]amino]heksyyli]oksi]propyyli]fenoksi]-N,N-dimetyyli-asetamidi (E)-buteenidioaatti (suola) (2:1)

Välituotteesta 19 (0,99 g) käyttämällä hydrauskatalyyttinä esipelkistettyä 10 % palladium/hiiltä (50-prosenttinen vesitahna, 115 mg). Väkevöimällä etyyliasetattiututeet saatiin öljyä. Öljy (0,70 g) metanolissa (2 ml) käsiteltiin (E)-buteenidihapolla (75,5 mg) metanolissa (2 ml) ja liuos väkevöitiin. Jäännös hierrettiin dietyylieetterin kanssa, jolloin saatiin otsikkoyhdiste nahanvärisenä kiinteätä aineena (0,63 g), sp. 116-118°, TLC (systeemi B 95:5:1) Rf 0,17.

Esimerkki 8

N-[4-[3-[[6-[[2-(4-amino-3,5-dikloorifenylyli)-2-hydroksi-etyyli]amino]heksyyli]oksi]propyyli]fenyyli]-N-metyylimetaani-sulfonamidi-hydrokloridi

Välituotteesta 21 (250 mg) käyttämällä hydrauskatalyyttinä esipelkistettyä 10 % palladium/hiiltä (50-prosenttinen vesitahna, 50 mg). Konsentroidulla etyyliasetattiututeet saatiin

öljy, joka FCC-puhdistettiin systeemillä B (99:1:1->95:5:1), jolloin saatiin keltaista öljyä. Öljy eetterissä (5 ml) käsiteltiin eetteripitoisella kloorivedyllä ja saatu öljy hierrettiin kuivan eetterin kanssa, jolloin saatiin otsikkoyhdiste keltaisena kiinteänä aineena (90 mg), TLC (systeemi G 95:5:1) RF 0,56.

Analyysi, saatu: C, 51,14; H, 7,02; N, 6,87; Cl, 17,82; S 5,00  
 $C_{25}H_{37}Cl_2N_3O_4S.HCl$ :lle laskettu:

C, 51,50; H, 6,57; N, 7,21; Cl, 18,24; S 5,50 %

#### Esimerkki 9

4-amino-3,5-dikloori- $\alpha$ -[[[6-[3-[4-(2-(dimetyyliamino)etyyli]-fenyylil]propoksi]heksyyli]amino]metyyli]bentseeni]metanoli

Vapaana emäksenä olevan välituotteen 4 (1,54 g), välituotteen 24 (2,94 g), BTPC:n (100 mg) ja kupari(I)jodidin (10 mg) liuosta dietyyliamiinin (30 ml) ja asetonitriilin (10 ml) seoksessa sekoitettiin typen alla 18 tuntia. Liuos väkevöitiin tyhjössä ruskeaksi öljyksi, joka FCC-puhdistettiin systeemillä B (95:5:1), jolloin saatiin keltaista öljyä (2,4 g). Öljy (2,3 g) hydrataan 10 % palladiumoksidi/hiilellä (50-prosenttinen vesitahna, 500 mg) etanolissa (20 ml), joka sisälsi suolahappoa (väkevä HCl/EtOH; 1:9 v/v, 6,9 ml). Katalyytti poistettiin suodattamalla hyflon läpi. Etanoli haihdutettiin ja jäännös jaettiin 8-prosenttisen natriumbikarbonaatin (20 ml) ja etyyliasetaatin (20 ml) kesken. Vesikerros uutettiin uudelleen etyyliasetaatilla (20 ml) ja yhdistetyt orgaaniset uutteen pestiin natriumbikarbonaatilla (20 ml) ja suolaliuoksella (20 ml), kuivattiin ja väkevöitiin keltaiseksi öljyksi. Öljy FCC-puhdistettiin eluoimalla systeemillä B (98:2:1), jolloin saatiin vaaleankeltaista öljyä (1,2 g). Tämä hierrettiin heksaanin kanssa, jolloin saatiin otsikkoyhdiste valkoisena kiinteänä aineena (1,1 g). sp. 41,5-43,5°.

Analyysi, saatu: C, 63,23; H, 8,37; N, 8,10; Cl, 13,69;  
 $C_{27}H_{40}Cl_2N_3O_2$ :lle laskettu:

C, 63,64; H, 7,91; N, 8,25; Cl, 13,92 %

Esimerkki 10

4-[4-[5-[[2-(4-amino-3,5-dikloorifenylyli)-2-hydroksietyyli]-amino]pentyylioksi]butyyli]-N,N-dimetyylibentseeniasetamidi

Välituote 18 (1,00 g) etanolissa (20 ml), joka sisälsi suolahappoa (väkevä HCl/EtOH, 1:9 v/v, 1,48 ml), hydrattiin esipelkistetyllä 10 % palladium/hiilellä (150 mg, 50-prosenttinen tahna vedessä). Reaktioseos suodatettiin (hyflo) ja suodos väkevöitiin. Jäännös jaettiin etyyliasetaatin (100 ml) ja 8-prosenttisen vesipitoisen natriumbikarbonaatin (2x50 ml) kesken. Kuivattu orgaaninen kerros väkevöitiin ja jäännösöljy FCC-puhdistettiin eluoimalla systeemillä D (100:0:1->90:10:1), jolloin saatiin otsikkoyhdiste keltaisena öljynä (0,69 g). Otsikkoyhdiste (469 mg) metanolissa (2 ml) käsiteltiin (E)-buteenidihapolla (51,9 mg) metanolissa (2 ml). Liuos väkevöitiin öljyksi, joka hierrettiin dietyylieetterin kanssa, jolloin saatiin otsikkoyhdisteen (E)-buteenidiaoattisuola (2:1) (407 mg), sp. 107-110°.

Analyysi, saatu: C, 59,9; H, 7,4; N, 7,0; Cl, 12,0

$C_{27}H_{39}Cl_2N_3O_3 \cdot 0,5C_4H_4O_4$ :lle laskettu:

C, 59,8; H, 7,1; N, 7,2; Cl, 12,2 %

Esimerkki 11

N-[4-[3-[[6-[[2-(4-amino-3,5-dikloorifenylyli)-2-hydroksietyyli]amino]heksyyli]oksi]etyyli]fenyyli]metaanisulfonamidi

Välituote 20 (1,2 g) hydrattiin esimerkin 10 mukaisesti käyttämällä katalyyttinä esipelkistettyä 10 % palladiumoksidia/hiiltä (50-prosenttinen vesitahna, 150 mg). Haihduttamalla etyyliasetaattiuute saatiin keltaista öljyä, joka FCC-puhdistettiin eluoimalla systeemillä B (92:8:1). Saatu vaaleankeltainen öljy hierrettiin eetterin kanssa, jolloin saatiin otsikkoyhdiste valkoisena kiinteänä aineena (445 mg), sp. 62-65°

Analyysi, saatu: C, 51,94; H, 6,40; N, 7,79; Cl, 13,96;

S, 6,17

$C_{23}H_{33}Cl_2N_3O_4S$ :lle laskettu:

C, 53,28; H, 6,42; N, 8,10; Cl, 13,68;

S, 6,18 %

Esimerkki 12

4-[3-[[6-[[2-(4-amino-3,5-dikloorifenyli)-2-hydroksietyyli]-amino]heksyyli]oksi]propyyli]bentseeniasetamidi

Lisättiin 4-amino- $\alpha$ -(aminometyyli)-3,5-diklooribentseenime-  
tanolin (900 mg) ja DEA:n (650 mg) sekoitettuun liuokseen  
dimetyyliformamidissa (10 ml) 100<sup>o</sup>:ssa typen alla. Tunnin  
kuluttua liuotin haihdutettiin ja jäännös jaettiin 8-prosent-  
tisen natriumbikarbonaatin (20 ml) ja etyyliasetaatin (20 ml)  
kesken. Orgaaninen kerros pestiin vedellä ja suolaliuoksella,  
kuivattiin ja väkevöitiin tyhjössä. Saatu keltainen kiinteä  
aine hierrettiin eetterin kanssa, jolloin saatiin otsikkoyh-  
diste epäpuhtaan valkoisena jauheena (510 mg), sp. 104-106<sup>o</sup>.  
Analyysi, saatu: C, 60,58; H, 7,35; N, 8,11; Cl, 13,83  
 $C_{25}H_{35}Cl_2N_3O_3$ :lle laskettu:

C, 60,48; H, 7,11; N, 8,46; Cl, 14,28 %

Esimerkki 13

4-amino-3,5-dikloori- $\alpha$ -[[[6-[3-[4-(metoksimetyyli)fenyyli]-propoksi]heksyyli]amino]metyyli]bentseenimetanoli, (E)-buteenidioaatti (2:1) (suola)

1-[3-[(6-bromiheksyyli)oksi]propyyli]-4-(metoksimetyyli)-bent-  
seeni (1,0 g) ja 4-amino- $\alpha$ -(aminometyyli)-3,5-diklooribent-  
seenimetanoli (1,0 g) saatettiin reagoimaan esimerkin 12 mene-  
telmällä. Väkevöimällä etyyliasetaattiuute saatiin öljyä, joka  
FCC-puhdistettiin eluoimalla systeemillä B (90:10:1), jolloin  
saatiin keltaista öljyä (620 mg). Öljy isopropanolissa (5 ml)  
käsiteltiin fumaarihapon (20 mg) kuumalla liuoksella isopro-  
panolissa (2 ml) ja yhden tunnin kuluttua kaksifaasista sys-  
teemiä sekoitettiin voimakkaasti, jolloin jäljelle jäi vaa-  
leankeltaista sakkaa. Tämä otettiin talteen suodattamalla ja  
kuivattiin tyhjössä, jolloin saatiin otsikkoyhdiste vaalean-

keltaisena jauheena (550 mg), sp. 110-112°, TLC (systeemi A 80:20:2) Rf 0,43.

Analyysi, saatu: C, 59,33; H, 6,87; N, 4,88; Cl, 13,31

C<sub>25</sub>H<sub>36</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>·0,5C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub>:lle laskettu:

C, 59,89; H, 7,07; N, 5,17; Cl, 13,09 %

#### Esimerkki 14

4-[3-[[6-[[2-(4-amino-3,5-dikloorifenylyli)-2-hydroksietyyli]-amino]heksyyli]oksi]propyyli]bentsoehappo

Esimerkin 3 (600 mg) tuotetta etanolissa (8 ml) käsiteltiin 2N natriumhydroksidilla (4 ml) ja sekoitettiin refluksoiden 1 tunti. Etanoli haihdutettiin, jäännökseen lisättiin vettä (20 ml) ja seos neutraloitiin käyttämällä 2N suolahappoa. Lisättiin etyyliasetaattia (25 ml) ja kaksifaasista seosta sekoitettiin voimakkaasti 10 minuuttia. Saatu sakka otettiin talteen suodattamalla, pestiin etyyliasetaatilla ja kuivatettiin, jolloin saatiin kermanväristä kiinteätä ainetta (450 mg). Tämä hierrettiin lämpimän metanolin (10 ml) kanssa ja suodatettiin, jolloin saatiin otsikkoyhdiste valkoisena jauheena (290 mg), sp. 190-191°.

Analyysi, saatu: C, 59,22; H, 6,82; N, 5,62; Cl, 14,40

C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>:lle laskettu:

C, 59,63; H, 6,67; N, 5,79; Cl, 14,67 %

#### Esimerkki 15

4-amino-3,5-dikloori-α-[[[6-[3-[4-[(4-morfolinyyli)metyyli]-fenyyli]propoksi]heksyyli]amino]metyyli]bentseenimetanoli

Esimerkin 5 mukainen tuote (0,67 g) bentseenissä (10 ml) lisättiin tipoittain litiumalumiinihydridiin (300 mg) kuivassa dietyylieetterissä (15 ml) huoneen lämpötilassa typen alla. Suspensiota sekoitettiin 18 tuntia huoneen lämpötilassa. Käsittelemällä vedellä (0,3 ml), 2N vesipitoisella natriumhydroksidilla (0,6 ml) ja vedellä (0,6 ml) saatiin sakka, joka erotettiin suodattamalla (hyflo). Suodos väkevöitiin öljyksi, joka FCC-puhdistettiin systeemillä B (95:5:1), jol-

loin saatiin otsikkoyhdiste valkoisena kiinteänä aineena (318 mg), sp. 57-59°, TLC (systeemi B 95:5:1) Rf 0,22.

Esimerkki 16

4-amino-3,5-dikloori- $\alpha$ -[[[6-[3-[4-[[2-(dimetyyliamino)etyyli]-amino]fenyyli]propoksi]heksyyli]amino]metyyli]bentseenimeta-noli-(E)-buteenidioaatti (2:3) (suola)

N-[4-[3-[[6-[[2-(4-amino-3,5-dikloorifenyyli)-2-hydroksietyyli]amino]heksyyli]oksi]propyyli]fenyyli]-2-dimetyyliamino-asetamidi vapaana emäksenä (440 mg) käsiteltiin litiumalumiinihydridillä (420 mg) noudattamalla esimerkin 15 menetelmää. 7 päivän kuluttua lisättiin peräkkäin vettä (1 ml), 2N vesipi-toista natriumhydroksidia (2 ml) ja vettä (1 ml), sakka pois-tettiin suodattamalla hyflon läpi ja eetteri haihdutettiin, jolloin jäljelle jäi ruskeaa öljyä. Öljyn (320 mg) ja fumaari-hapon (78 mg) liuos metanolissa (3 l) väkevöitiin öljyksi, joka hierrettiin eetterin kanssa, jolloin saatiin otsikkoyh-diste ruskeana kiinteänä aineena 8230 mg), sp. 41-45°.

Analyysi, saatu: C, 56,59; H, 7,35; N, 7,30; Cl, 9,61

$C_{27}H_{42}Cl_2N_4O_2 \cdot 1,5C_4H_4O_4$ :lle laskettu:

C, 56,66; H, 6,91; N, 8,01; Cl, 10,13 %

Esimerkit 17 ja 18 tehtiin esimerkin 1 mukaisella menetelmäl-lä.

Esimerkit 17

4-amino-3,5-dikloori- $\alpha$ -[[[6-[3-[4-[bis(2-hydroksietyyli)-amino]fenyyli]propoksi]heksyyli]amino]metyyli]bentseenimeta-noli

Välituotteesta 26 (402 mg) käyttämällä väkevän suolahapon ja etanolin seosta (1:9 v/v, 0,9 ml). Haihduttamalla etyyliase-taattiuutteet saatiin ruskeaa öljyä, joka FCC-puhdistettiin eluoimalla systeemillä B (95:5:1 80:20:1), jolloin saatiin otsikkoyhdiste vaaleankeltaisena öljynä (85 mg), TLC (systeemi A 80:20:2) Rf 0,33.  $\delta$  ( $CDCl_3$ ) 1,2-1,63 ja 1,84 ( $-CH_2-$ ); 3,54



ja 3,81, 8H, (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH)<sub>2</sub>; 6,62 ja 7,04, 4H, (fenyyliinirenkään CH); 7,17, 2H, (dikloorianiliinirenkään CH).

Esimerkki 18

4-amino-3,5-dikloori-α-[[[6-[3-[4-[2-(dimetyyliamino)etoksi]-fenyyli]propoksi]heksyyli]amino]metyyli]bentseenimetanoli

Välituotteesta 27 (4,32 g) käyttämällä hydrauskatalyyttinä esipelkistettyä 10 % palladium/hiiltä (50-prosenttinen tahna vedessä, 750 mg) etanolissa (30 ml), joka sisälsi väkevää suolahappoa (väkevä HCl/etanolili 1:9 v/v, 10,1 ml). Öljy, joka saatiin haihuttamalla etyyliasetattiutteen, FCC-puhdistettiin eluimalla systeemillä A (80:20:2), minkä jälkeen epäpuhtaat jakeet vielä FCC-kromatografoitiin eluimalla systeemillä B (95:5:1). Saadut yhdistetyt öljyt (493 mg) metanolissa (5 ml) käsiteltiin (E)-buteenidihapolla (109 mg) metanolissa (5 ml). Liuos väkevöitiin ja jäljelle jäänyt vahto hierrettiin dietyylieetterin kanssa, jolloin saatiin otsikkoyhdiste vaaleankeltaisena vahtona (0,361 g), TLC (systeemi A 80:20:2) R<sub>f</sub> 0,5.

Analyysi, saatu: C, 56,1; H, 7,2; N, 6,2; Cl, 11,0

C<sub>27</sub>H<sub>41</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> · 1,25C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub> · 0,8H<sub>2</sub>O:lle laskettu:

C, 56,0; H, 7,0; N, 6,1; Cl, 10,3 %

Seuraavissa esimerkeissä on annettu sopivia keksinnön mukaisien yhdisteiden formulaatioita. Tässä yhteydessä käytettynä nimitys "aktiivinen ainesosa" tarkoittaa keksinnön mukaista yhdistettä.

Tabletit (suora pituus)

	<u>mg/tabletti</u>
Aktiivinen ainesosa	2,0
Mikrokiteinen selluloosa USP	196,5
Magnesiumstearaatti BP	<u>1,5</u>
Puristuspaino	200,0

Aktiivinen ainesosa seulotaan sopivan seulan läpi, sekoitetaan apuaineiden kanssa ja puristetaan käyttämällä halkaisijaltaan 7 mm mäntiä.

Muun vahvuisia tabletteja voidaan valmistaa muuttamalla aktiivisen ainesosan suhdetta mikrokiteiseen selluloosaan tai puristuspainoon ja käyttämällä sopivia mäntiä.

Tabletit voidaan kalvopäällystää sopivilla kalvon muodostavilla materiaaleilla, kuten hydroksipropyylimetyyliselluloosalla käyttämällä vakiomenetelmiä. Vaihtoehtoisesti voidaan tabletit päällystää sokerilla.

Siirappi (sakkaroositon)

	<u>mg/5 ml annos</u>
Aktiivinen ainesosa	2,0 mg
Hydroksipropyylimetyyliselluloosa USP (viskositeetti 4000)	22,5 mg
Puskuri )	
Flavori )	
Väri )	tarpeen mukaan
Säilöntäaine )	
Makeutusaine	
Puhdistettu vesi BP	5,0 ml:aan

Hydroksipropyylimetyyliselluloosa dispergoidaan kuumaan veteen, jäädytetään ja sen jälkeen sekoitetaan vesiliuoksen kanssa, joka sisältää aktiivisen ainesosan ja formulaation muut komponentit. Saatu liuos säädetään oikeaan tilavuuteen ja sekoitetaan. Siirappi kirkastetaan suodattamalla.

Mainitun annoksen antava paineaerosoli

A. Suspensioaerosoli

	<u>mg/mitattu annos</u>	<u>Purkkia kohti</u>
Aktiivinen ainesosa, atomisoitu	0,100	26,40 mg
Öljyhappo BP	0,100	2,64 mg
Trikloorifluorimetaani BP	23,64	5,67 g
Diklooridifluorimetaani BP	61,25	14,70 g

Aktiivinen ainesosa atomisoidaan neste-energiamylyssä hienojakoiseksi hiukkasiksi. Öljyhappo sekoitetaan trikloorifluorimetaanin kanssa 10-15°C lämpötilassa ja atomisoitu lääke sekoitetaan liuokseen suurileikkausvoimaisen sekoittimen kanssa. Suspensio annostellaan alumiinisiin aerosolipurkkeihin ja purkkien päälle puristetaan sopivat annosteluventtiilit, jotka antavat 85 mg suspensiota. Diklooridifluorimetaani painetäytetään purkkeihin venttiilin kautta.

#### B. Liuosaerosoli

	<u>mg/mitattu annos</u>	<u>Purkkia kohti</u>
Aktiivinen ainesosa	0,055	13,20 mg
Etanoli BP	11,100	2,66 g
Diklooritetrafluorimetaani BP	25,160	6,04 g
Diklooridifluorimetaani BP	37,740	9,06 g

Mukaan voidaan laittaa myös öljyhappoa, BP, tai sopivaa pinta-aktiivista ainetta, esimerkiksi Span 85 (sorbitaanitrioleaatti).

Aktiivinen ainesosa liuotetaan etanoliin yhdessä mahdollisesti käytetyn öljyhapon tai pinta-aktiivisen aineen kanssa. Alkoholi-liuos annostellaan sopiviin aerosoliastioihin ja niiden jälkeen diklooritetrafluorimetaaniin. Sopivat annosteluventtiilit puristetaan astioiden päälle ja diklooridifluorimetaanipaine täytetään astioihin venttiilien kautta.

#### Intravenöösiin antamiseen tarkoitettu ruiske

	<u>mg/ml</u>
Aktiivinen ainesosa	0,5 mg
Natriumkloridi BP	tarpeen mukaan
Injektiovesi BP	1,0 ml:aan

Liuoksen toonisuutta voidaan säätää lisäämällä natriumkloridia ja pH voidaan säätää hapon tai alkalien avulla arvoon, joka on aktiivinen ainesosa stabiilisuuden kannalta optimaalinen, tai

aktiivisen ainesosan liukenemisen helpottamiseksi. Vaihtoehtoisesti voidaan käyttää puskurisuoloja.

Liuos valmistetaan, kirkastetaan ja täytetään sopivan kokooisiin ampulleihin, jotka suljetaan sulattamalla lasi. Ruiske steriloidaan kuumentamalla autoklaavissa käyttämällä jotakin sopivaa sykliä. Vaihtoehtoisesti voidaan liuos steriloida suodattamalla ja täyttää steriileihin ampulleihin aseptisissä olosuhteissa. Liuos voidaan pakata inertin typpikaasun tai muun sopivan kaasun alle.

#### Inhalaatiopatruunat

#### mg/patruuna

Aktiivinen ainesosa,  
atomisoitu  
Laktoosi BP

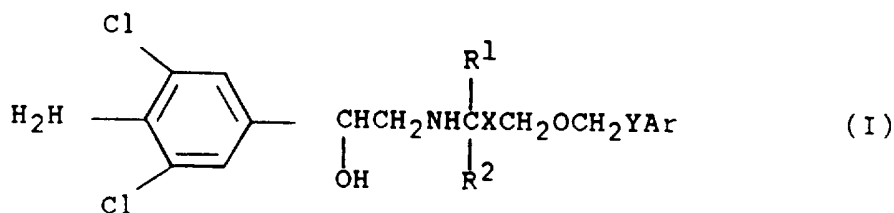
0,200

25,0:aan

Aktiivinen ainesosa atomisoidaan neste-energiamylllyssä hienojakoisiksi hiukkasiksi, ennen kuin se sekoitetaan normaalin tabletointilaatuisen laktoosin kanssa suurienergisessä sekoittimessa. Jauheseos täytetään n:o 3 kovagelatiinikapseleihin sopivassa kapselointikoneessa. Patruunoiden sisällöt annetaan käyttämällä jauheinhalaattoria, kuten Glaxo Rotahaler-inhalaattoria.

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä valmistaa terapeuttisesti arvokkaita dikloori-aniliinijohdannaisia, joilla on yleiskaava I



jossa

X on sidos tai C<sub>1-6</sub> alkyleeniketju ja

Y on sidos tai C<sub>1-4</sub> alkyleeni-, C<sub>2-4</sub> alkenyleeni- tai C<sub>2-4</sub> alkynyleeniketju edellyttäen, että hiiliatomien kokonaissumma ryhmissä X ja Y on enintään 8;

Ar on fenyyli-ryhmä substituotuna yhdellä tai useammalla ryhmällä valittuna joukosta, johon kuuluvat:

-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>R, jossa R on C<sub>1-3</sub> alkoksi, NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, jossa R<sup>3</sup> ja R<sup>4</sup> ovat kukin vetyatomi tai C<sub>1-4</sub> alkyyli-ryhmä, tai -NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup> muodostaa morfoliinin; tai NR<sup>5</sup>COR<sup>6</sup>, jossa R<sup>5</sup> on vetyatomi tai C<sub>1-4</sub> alkyyli-ryhmä, ja R<sup>6</sup> on vetyatomi tai C<sub>1-4</sub> alkyyli, ja q on kokonaisluku 1 - 3;

-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>R<sup>7</sup>, jossa R<sup>7</sup> on NR<sup>5</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, jossa R<sup>5</sup> tarkoittaa samaa kuin edellä ja R<sup>8</sup> on C<sub>1-4</sub> alkyyli; -COR<sup>9</sup>, jossa R<sup>9</sup> on hydroksi, C<sub>1-4</sub> alkoksi tai NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, jossa R<sup>3</sup> ja R<sup>4</sup> tarkoittavat samaa kuin edellä; tai NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, jossa R<sup>11</sup> ja R<sup>12</sup> molemmat tarkoittavat vetyä tai C<sub>1-4</sub> alkyyli-ryhmää, ainakin toinen tarkoittaa C<sub>2-4</sub> alkyyli-ryhmää, joka on substituoitu hydroksilla, C<sub>1-4</sub> alkoksilla; tai NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, jossa R<sup>3</sup> ja R<sup>4</sup> tarkoittavat samaa kuin edellä ja r on kokonaisluku 0-3;

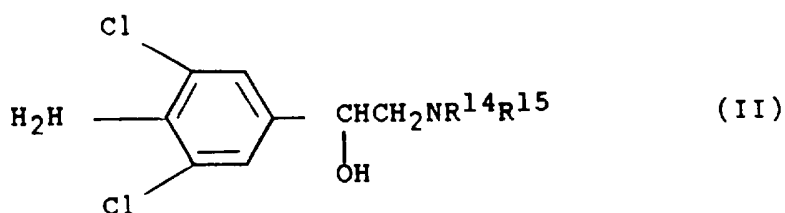
-O(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>COR<sup>9</sup>, jossa q ja R<sup>9</sup> tarkoittavat samaa kuin edellä; tai

$-\text{O}(\text{CH}_2)_t\text{R}^{13}$ , jossa  $\text{R}^{13}$  on vety,  $\text{C}_{1-4}$  alkoksi tai  $\text{NR}^3\text{R}^4$ , jossa  $\text{R}^3$  ja  $\text{R}^4$  tarkoittavat samaa kuin edellä ja  $t$  on 2 tai 3; ja

$\text{R}^1$  ja  $\text{R}^2$  ovat kukin vetyatomi tai  $\text{C}_{1-3}$  alkyyliryhmä edellyttäen, että hiiliatomien kokonaissumma ryhmissä  $\text{R}^1$  ja  $\text{R}^2$  on enintään 4;

ja niiden fysiologisesti hyväksyttäviä suoloja ja solvaatteja, esimerkiksi hydraatteja, t u n n e t t u siitä, että

(1a) kaavan (I) mukaisten yhdisteen, jossa  $\text{R}^1$  on vetyatomi, valmistamiseksi alkyloidaan yleiskaavan (II) mukainen amiini



(jossa  $\text{R}^{14}$  on vetyatomi ja suojaryhmä ja  $\text{R}^{15}$  on vetyatomi) kaavan (III) mukaisella alkylointiaineella



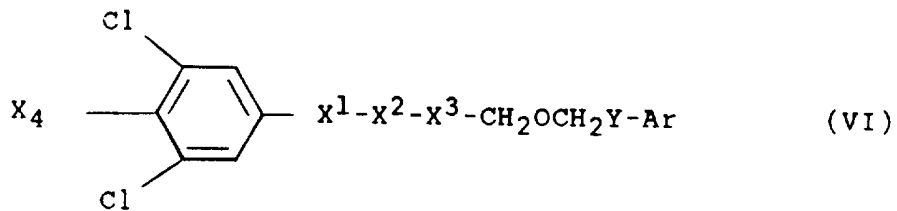
(jossa L on poistuva ryhmä ja  $\text{R}^2$ , X, Y ja Ar tarkoittavat samaa kuin edellä), minkä jälkeen tarvittaessa poistetaan mahdolliset läsnäolevat suojaryhmät; tai

(1b) kaavan (I) mukaisen yhdisteen, jossa  $\text{R}^1$  on vetyatomi, valmistamiseksi alkyloidaan muutoin edellä olevan yleiskaavan (II) mukainen amiini paitsi, että  $\text{R}^{15}$  on vetyatomi tai ryhmä, joka voidaan muuntaa vedyksi reaktio-olosuhteissa, yleiskaavan (IV) mukaisella yhdisteellä



(jossa  $R^2$ , X, Y ja Ar tarkoittavat samaa kuin edellä) pelkistimen läsnäollessa, minkä jälkeen tarvittaessa poistetaan mahdolliset läsnäolevat suojaryhmät; tai

(2) pelkistetään yleiskaava (VI) mukainen välituote



jossa

$X^1$  on  $-\text{CH}(\text{OH})-$  tai ryhmä, joka voidaan siksi muuntaa pelkistämällä;

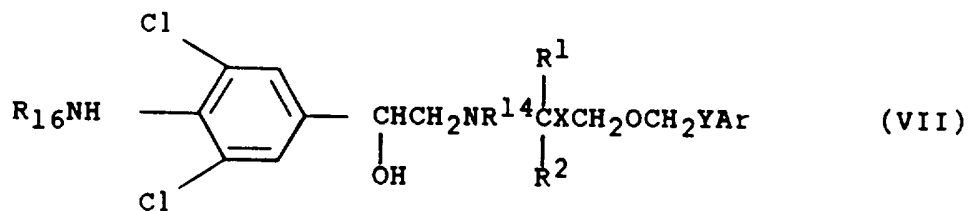
$X^2$  on  $-\text{CH}_2\text{NR}^{14}-$  (jossa  $R^{14}$  on vetyatomi tai suojaryhmä) tai ryhmä, joka voidaan siksi muuntaa pelkistämällä;

$X^3$  on  $-\text{CR}^1\text{R}^2\text{X}-$  tai ryhmä, joka voidaan siksi muuntaa pelkistämällä (jossa  $R^1$  ja  $R^2$  tarkoittavat samaa kuin edellä;

$X^4$  on  $-\text{NH}_2$  tai ryhmä, joka voidaan siksi muuntaa pelkistämällä; ja

Y ja Ar tarkoittavat samaa kuin edellä tai ovat ryhmiä, jotka voidaan niiksi muuntaa pelkistämällä; ainakin yksi ryhmistä  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$  ja  $X^4$  on pelkistävä ryhmä ja/tai Y on pelkistävä ryhmä ja/tai Ar sisältää pelkistävän ryhmän, minkä jälkeen tarvittaessa poistetaan mahdolliset läsnäolevat suojaryhmät;

(3) poistetaan suojaus yleiskaavan (VII) mukaisesta välituotteesta



jossa

$R^1$ ,  $R^2$ , X, Y ja Ar tarkoittavat samaa kuin edellä  
 $R^{14}$  ja  $R^{16}$  ovat kukin vetyatomi tai suojaryhmä ja/tai mahdollinen hydroksi- ja/tai aminosubstituentti ryhmässä  
 Ar on suojattu edellyttäen, että ainakin toinen ryhmistä  $R^{14}$  ja  $R^{16}$  on suojaryhmä tai Ar sisältää suojaryhmän; tai

(4) kaavan (I) mukaisen yhdisteen, jossa Ar on fenyyli-ryhmä substituotuna ryhmällä  $-(CH_2)_rCOR^9$ , jossa r tarkoittaa samaa kuin edellä ja  $R^9$  on hydroksi, valmistamiseksi, hydrolysoidaan vastaava kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa  $R^9$  on  $C_{1-4}$  alkoksi;

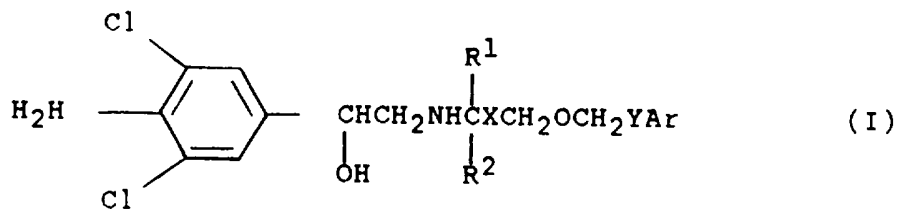
ja haluttaessa muunnetaan saatu yleiskaavan (I) mukainen yhdiste tai sen suola fysiologisesti sopivaksi suolakseen tai solvaatikseen.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdisteiden valmistusmenetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistettu yhdiste on:  
 4-[3-[[6-[[2-(4-amino-3,5-dikloorifenyyli)-2-hydroksietyyli]-amino]heksyyli]oksi]propyyli]bentsamidi;  
 etyyli 4-[3-[[6-[[4-amino-3,5-dikloorifenyyli)-2-hydroksietyyli]amino]heksyyli]oksi]propyyli]bentsoaatti;  
 N-[[3-[[3-[[6-[[2-(4-amino-3,5-dikloorifenyyli)-2-hydroksietyyli]amino]heksyyli]oksi]propyyli]fenyyli]metyyli]asetamidi;  
 4-[4-[5-[[2-(4-amino-3,5-dikloorifenyyli)-2-hydroksietyyli]-amino]pentyylioksi]bytyyli]-N,N-dimetyylibentseeniasetamidi;  
 4-[3-[[6-[[2-(4-amino-3,5-dikloorifenyyli)-2-hydroksietyyli]-amino]heksyyli]oksi]propyyli]bentsoehappo;  
 4-[4-[3-[[6-[[2-(4-amino-3,5-dikloorifenyyli)-2-hydroksietyyli]amino]heksyyli]oksi]propyyli]bentsooyli]morfoliini;  
 N-[4-[3-[[6-[[2-(4-amino-3,5-dikloorifenyyli)-2-hydroksietyyli]amino]heksyyli]oksi]etyyli]fenyyli]metaanisulfoniamidi;  
 4-[3-[[6-[[2-(4-amino-3,5-dikloorifenyyli)-2-hydroksietyyli]-amino]heksyyli]oksi]propyyli]bentseeniasetamidi;  
 ja näiden fysiologisesti hyväksyttävät suolat ja solvaatit.



Patentkrav

1. Förfarande för framställning av terapeutiskt värdefulla dikloranilinderivat med den allmänna formeln I



där

X är en bindning eller en C<sub>1-6</sub> alkylenked och  
Y är en bindning eller en C<sub>1-4</sub> alkylen-, C<sub>2-4</sub> alkenylen- eller  
C<sub>2-4</sub> alkynylenked förutsatt, att kolatomernas totalsumma i  
grupperna X och Y är högst 8;

Ar är en fenylgrupp substituerad med en eller flere grupper  
valda bland:

-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>R, där R är C<sub>1-3</sub> alkoxi, NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, där R<sup>3</sup> och R<sup>4</sup> var och  
en är en väteatom eller C<sub>1-4</sub> alkylgrupp, eller -NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup> bildar  
en morfolino; eller NR<sup>5</sup>COR<sup>6</sup>, där R<sup>5</sup> är en väteatom eller C<sub>1-4</sub>  
alkylgrupp, och R<sup>6</sup> är en väteatom eller C<sub>1-4</sub> alkyl, och q är  
heltalet 1 - 3;

-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>R<sup>7</sup>, där R<sup>7</sup> är NR<sup>5</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, där R<sup>5</sup> avser det samma som ovan  
och R<sup>8</sup> är C<sub>1-4</sub> alkyl; -COR<sup>9</sup>, där R<sup>9</sup> är hydroxi, C<sub>1-4</sub> alkoxi  
eller NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, där R<sup>3</sup> och R<sup>4</sup> avser det samma som ovan; eller  
NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, där R<sup>11</sup> och R<sup>12</sup> båda avser väte eller en C<sub>1-4</sub> alkyl-  
grupp, åtminstone den ena avser en C<sub>2-4</sub> alkylgrupp, som är  
substituerad med hydroxi, C<sub>1-4</sub> alkoxi; eller NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, där R<sup>3</sup> och  
R<sup>4</sup> avser det samma som ovan och r är heltalet 0-3;

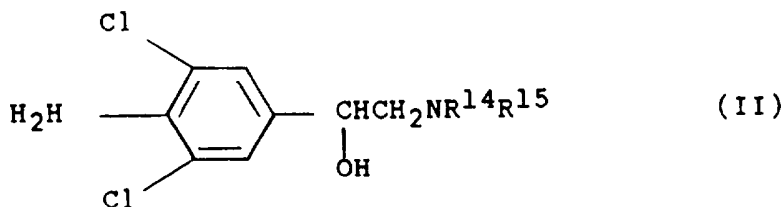
-O(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>COR<sup>9</sup>, där q och R<sup>9</sup> avser det samma som ovan; eller

-O(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>R<sup>13</sup>, där R<sup>13</sup> är väte, C<sub>1-4</sub> alkoxi eller NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, där R<sup>3</sup>  
och R<sup>4</sup> avser det samma som ovan och t är 2 eller 3; och

$R^1$  och  $R^2$  är var och en en väteatom eller  $C_{1-3}$  alkylgrupp förutsatt, att kolatomernas totalsumma i grupperna  $R^1$  och  $R^2$  är högst 4;

och deras fysiologisesti godtagbara salter och solvater, t.ex. hydrater, k ä n n e t e c k n a t därav, att

(1a) för framställning av en förening med formeln (I), där  $R^1$  är en väteatom, alkyleras en amin med den allmänna formeln (II)



(där  $R^{14}$  är en väteatom och skyddsgrupp och  $R^{15}$  är en väteatom) med ett alkyleringsmedel med formeln (III)



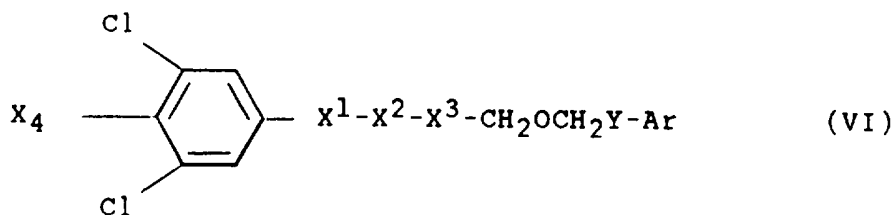
(där L är en avgående grupp och  $R^2$ , X, Y och Ar avser det samma som ovan), varefter vid behov eventuella närvarande skyddsgrupper avlägsnas; eller

(1b) för framställning av en förening med formeln (I), där  $R^1$  är en väteatom, alkyleras en amin med den allmänna formeln (II) förutom att  $R^{15}$  är en väteatom eller en grupp, som kan omvandlas till väte under reaktionsbetingelser, med en förening med den allmänna formeln formeln (IV)



(där  $R^2$ ,  $X$ ,  $Y$  och  $Ar$  avser det samma som ovan) i närvaro av ett reduktionsmedel, varefter vid behov eventuella närvarande skyddsgrupper avlägsnas; eller

(2) en mellanprodukt med den allmänna formeln (VI)



där

$X^1$  är  $-\text{CH}(\text{OH})-$  eller en grupp, som kan omvandlas till en sådan;

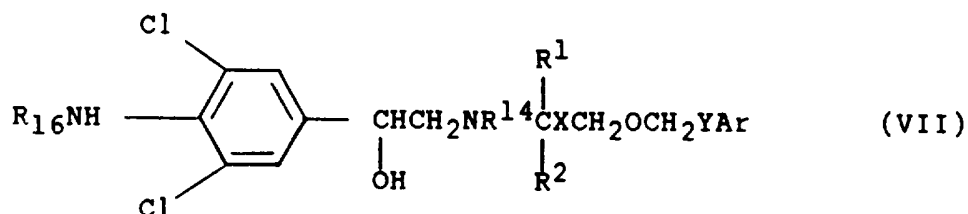
$X^2$  är  $-\text{CH}_2\text{NR}^{14}-$  (där  $R^{14}$  är en väteatom eller skyddsgrupp) eller en grupp, som med reduktion kan omvandlas till en sådan;

$X^3$  är  $-\text{CR}^1\text{R}^2\text{X}-$  eller en grupp, som med reduktion kan omvandlas till en sådan (där  $R^1$  och  $R^2$  avser det samma som ovan);

$X^4$  är  $-\text{NH}_2$  eller grupp, som med reduktion kan omvandlas till en sådan; och

$Y$  och  $Ar$  avser det samma som ovan eller avser grupper, som med reduktion kan omvandlas till sådana; åtminstone en av grupperna  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$  och  $X^4$  är en reducerbar grupp och/eller  $Y$  är en reducerbar grupp och/eller  $Ar$  innehåller en reducerbar grupp, reduceras, varefter vid behov eventuella närvarande skyddsgrupper;

(3) från mellanprodukten med den allmänna formeln (VII)



där

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $X$ ,  $Y$  och  $Ar$  avser det samma som ovan

$R^{14}$  och  $R^{16}$  är var och en en väteatom eller skyddsgrupp och/eller en eventuell hydroxi- och/eller aminosubstituent i gruppen Ar är skyddad förutsatt, att åtminstone den ena av grupperna  $R^{14}$  och  $R^{16}$  är en skyddsgrupp eller Ar innehåller en skyddsgrupp, avlägsnas skyddet; eller

(4) för framställning av en förening med formeln (I), där Ar är en fenylgrupp substituerad med gruppen  $-(CH_2)_rCOR^9$ , där r avser det samma som ovan och  $R^9$  är hydroxi, hydrolyseras en motsvarande förening med formeln (I), där  $R^9$  är  $C_{1-4}$  alkoxi;

och vid behov omvandlas den erhållna föreningen med formeln (I) eller dess salt till sitt fysiologiskt lämpliga salt eller solvat.

2. Förfarande enligt patentkravet 1 för framställning av föreningar, k ä n n e t e c k n a t därav, att den framställda föreningen är:

4-[3-[[6-[[2-(4-amino-3,5-diklorfenyl)-2-hydroxietyl]-amino]-hexyl]oxi]propyl]bensamid;

etyl-4-[3-[[6-[[4-amino-3,5-diklorfenyl)-2-hydroxietyl]-amino]hexyl]oxi]propyl]bensoat;

N-[[3-[3-[[6-[[2-(4-amino-3,5-diklorfenyl)-2-hydroxietyl]-amino]hexyl]oxi]propyl]fenyl]metyl]acetamid;

4-[4-[5-[[2-(4-amino-3,5-diklorfenyl)-2-hydroxietyl]-amino]-pentyloxi]bytyl]-N,N-dimetylbensenacetamid;

4-[3-[[6-[[2-(4-amino-3,5-diklorfenyl)-2-hydroxietyl]-amino]-hexyl]oxi]propyl]bensoesyra;

4-[3-[[6-[[2-(4-amino-3,5-diklorfenyl)-2-hydroxietyl]-amino]-hexyl]oxi]propyl]bensoesyra;

4-[4-[3-[[6-[[2-(4-amino-3,5-diklorfenyl)-2-hydroxietyl]-amino]hexyl]oxi]propyl]bensoyl]morfolin;

N-[4-[3-[[6-[[2-(4-amino-3,5-diklorfenyl)-2-hydroxietyl]-amino]hexyl]oxi]etyl]fenyl]metansulfonamid;

4-[3-[[6-[[2-(4-amino-3,5-diklorfenyl)-2-hydroxietyl]amino]-hexyl]oxi]propyl]bensenacetamid;

och deras fysiologiskt godtagbara salter och solvater.