



F 1000095128B



SUOMI-FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen(B) (11) KUULUTUSJULKAISU
UTLAGGNINGSSKRIFT 95128
C (45) Patentti myönnetty
Patent meddelat 27 12 1995

(51) Kv.1k.6 - Int.cl.6

C 07C 217/58, 211/26, 233/43, C 07D 317/58

(21) Patentihakemus - Patentansökning	873069
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag	10.07.87
(24) Alkuperäpäivä - Löpdag	10.07.87
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	12.01.88
(44) Nähtäväsipanon ja kuul.julkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	15.09.95
(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet	
	11.07.86 HU 2873/86 P

(71) Hakija - Sökande

1. CHINOIN Gyogyszer és Vegyészeti Termékek Gyára Rt., 1-5, To utca, Budapest IV, Hungary, (HU)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1. Korbonits, Dezso, 27/d., Vérhalom utca, 1025 Budapest, Hungary, (HU)
2. Kiss, Pál, 82., Vetés utca, 1046 Budapest, Hungary, (HU)
3. Szekeres, László, 2., Kazinczy utca, 6720 Szeged, Hungary, (HU)
4. Papp, Gyula, 37-39., Bécsi krt., 6722 Szeged, Hungary, (HU)
5. Kovacs, Gábor, 4., Rona park, 1142 Budapest, Hungary, (HU)
6. Sántáné Csutor, Andrea, 96., Frankel Leo ut, 1023 Budapest, Hungary, (HU)
7. Virág, Sándor, 29/a., Sallai I. utca, 1136 Budapest, Hungary, (HU)
8. Udvari, Éva, 2/a., Olajos utca, 6724 Szeged, Hungary, (HU)
9. Bata, Imre, 29., Keleti K. utca, 1024 Budapest, Hungary, (HU)
10. Mármarosi née Kellner, Katalin, 19., Ybl Miklos sétány, 2051 Biatorbágy, Hungary, (HU)
11. Tardos, László, 34., Egri I. utca, 1111 Budapest, Hungary, (HU)
12. Körmöczy, Péter, 33., Uri utca, 1014 Budapest, Hungary, (HU)
13. Gergely, Vera, 9-11., Tinodi utca, 1095 Budapest, Hungary, (HU)
14. Vargai, Zoltán, 59/b., Vezér utca, 1144 Budapest, Hungary, (HU)

(74) Asiamies - Ombud: Oy Kolster Ab

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

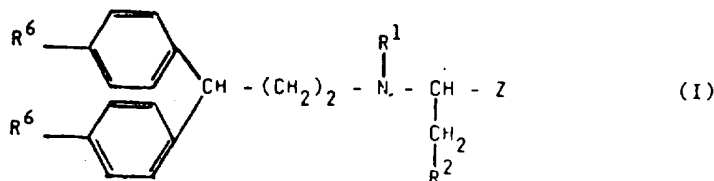
Menetelmä uusien terapeuttisesti käyttökelpoisten difenyylipropyyliamiinijohdannaisten valmistamiseksi
Förfarande för framställning av nya terapeutiskt användbara difenylpropylaminderivat

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

FI A 236/66 (C 07c 87/02), FI A 752595 (C 07c 87/28), FI A 781514 (C 07c 93/14),
FI C 33475 (C 07c 87/28), FI C 33927 (C 07c 87/28), FI C 34228 (C 07c 87/28),
FI C 35251 (C 07c 87/28), FI C 40543 (C 07c 87/28), FI C 41961 (C 07c 87/28),
CS B 217009 (C 07c 87/28), DE B 1171930 (C 07c), GB A 1032650 (C 07c 87/28),
Chemical Abstracts, vol. 102 (1985), 220550u, Journal of Medicinal Chemistry, vol. 7,
nro 5, 1964, p. 623-625, Journal für praktische Chemie, 4. Reihe, Band 34, 1966, p. 312-334

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Keksinnön kohteena on uusia difenyylipropyyliamiinijohdannaisia, joilla on yleinen kaava (I)

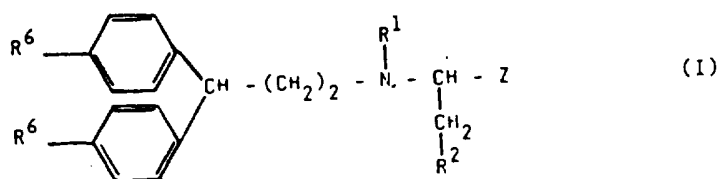


R¹ on vety tai metyyliiryhmä; R² on vety, metyyli tai n-dekyyliiryhmä;
Z on fenyyliryhmä, joka on substituoitu R³:lla, R⁴:llä ja R⁵:llä, jos-
sa R³ on vety, fluori, kloori tai bromi tai nitro, C₁₋₁₂-alkyyli, C₁₋₄-
alkoksi, fenoksi tai bentsyylioksiiryhmä; R⁴ ja R⁵ ovat vety, kloori tai

hydroksi-, alkoksi-, bentsyylioksi-, asetamino- tai karboksiryhmä; tai R^4 ja R^5 muodostavat yhdessä metyleenidioksyryhmän; tai Z voi olla 4-metoksinaftyyli- tai 4-etoksinaftyyli-ryhmä; ja R^6 on vety tai fluori, sillä ehdolla, että kukin R^1 , R^2 , R^3 , R^4 ja R^6 ei samanaikaisesti voi olla vety, sekä niiden fysiologisesti hyväksyttäviä happoadditiosuoloja.

Keksinnön kohteena on myös menetelmä näiden yhdisteiden valmistamiseksi ja farmaseuttisia koostumuksia, jotka sisältävät näitä yhdisteitä. Yleisen kaavan (I) yhdisteitä voidaan edullisesti käyttää sydänverisuonitautien hoidossa.

Uppfinningen avser nya difenylpropylaminderivat med den allmänna formeln (I)

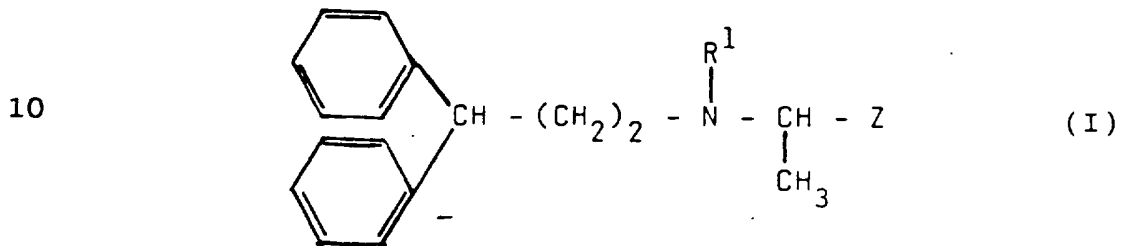


R^1 är väte eller en metylgrupp; R^2 är väte, metyl eller n-dekylgrupp; Z är en fenylgrupp, substituerad med R^3 , R^4 och R^5 , där R^3 är väte, fluor, klor eller brom, eller nitro, C_{1-12} -alkyl, C_{1-4} -alkoxi, fenoxi eller en bensyloxigrupp; R^4 och R^5 är väte, klor eller en hydroxi-, alkoxi-, bensyloxi-, acetamino- eller karboxigrupp; eller R^4 och R^5 tillsammans bildar en metylendioxygrupp; eller Z kan vara en 4-metoxinaftyl- eller en 4-etoxinaftylgrupp; och R^6 är väte eller fluor, med den förutsättningen, att var och en av R^1 , R^2 , R^3 , R^4 och R^6 kan inte samtidigt vara väte, samt deras fysiologiskt godtagbara syraadditionssalter.

Uppfinningen avser även en metod för framställning av dessa föreningar samt farmaceutiska kompositioner innehållande dessa föreningar. Föreningar med den allmänna formeln (I) kan företrädesvis användas vid behandling av kardiovaskulära sjukdomar.

Menetelmä uusien terapeuttisesti käyttökelpoisten difenyyli-
lipropyyliamiinijohdannaisten valmistamiseksi

Keksintö koskee uusien kaavan I mukaisten difenyyli-
lipropyyliamiinijohdannaisten ja niiden fysiologisesti
hyväksyttävien happoadditiosuolojen valmistusta,



jossa kaavassa

15 R^1 on vety tai metyyli,

Z on fenyyli-ryhmä, joka on substituoitu R^3 :lla, R^4 :lla ja R^5 :lla, jolloin

R^3 on vety, nitro, C_{1-12} -alkyyli, C_{1-4} -alkoksi, fenoksi tai bentsyylioksi,

20 R^4 ja R^5 tarkoittavat vetyä, alkoksia, bentsyylioksia tai asetaminoa, tai

R^4 ja R^5 muodostavat yhdessä metyleenidioksi-ryhmän; tai

Z on 4-metoksinaftyyli tai 4-etoksinaftyyli,

25 sillä edellytyksellä, että R^1 , R^3 , R^4 ja R^5 eivät samanaikaisesti tarkoita vetyä.

Nämä yhdisteet ovat käyttökelpoisia sydän-verisuonitautien hoidossa.

On tunnettua, että useilla difenyyli-
lipropyyliamiinijohdannaisilla on hyödyllisiä ominaisuuksia sydänsai-
rauksien hoidossa, kuten esim. prenyyliamiinilla [Arznei-
mittelforschung 10, 569, 573 ja 583 (1960); Arch. Pharm.
295, 196 (1962)]. Myös fendiliini-[N-(3,3-difenyyli-
lipropyyli)- α -metyylibentsyyliamiini], kalsiumantagonisti, joka
hidastaa sydämen toimintaa, on laajalti käytetty verettö-
mien sydäntautien, kuten angina pectoriksen ja joidenkin
35

muiden sydän-verisuonitautien hoidossa (HU-PS 150 534).
On valmistettu monia fendiliini-johdannaisia, joissa di-
fenyylipropyyliamino-osan toinen tai molemmat fenyyli-ryh-
mät sisältävät yhden tai useampia substituentteja: kui-
5 tenkin, julkaisujen mukaisesti, millään näistä johdannai-
sista ei ollut biologista vaikutusta, joka olisi fendi-
liiniä parempi [J. für Prakt. Chem. 34 (1966); Magy. Kém.
Folyóirat 74, 20 (1968)].

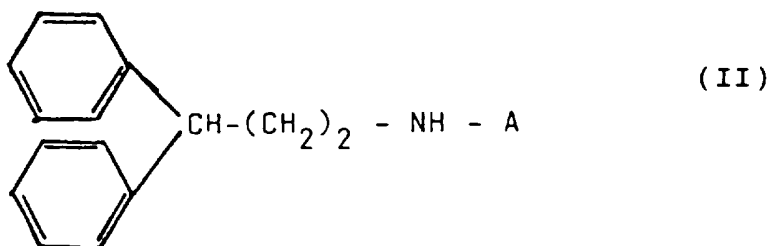
10 Nyt on yllättäen havaittu, että kaavan I mukaisil-
la uusilla yhdisteillä sekä niiden suoloilla on edullinen
biologinen vaikutus.

Edullisen kaavan (I) mukaisen yhdisteiden ryhmän
muodostavat yhdisteet, joissa R^1 on vety ja fenyylietyy-
lioson bentseenirengas on polysubstituoitu. Tässä tapauk-
15 sessä R^3 on hyvin edullisesti alkoksiryhmä. Tämän tyyppi-
set yhdisteet eivät osoita ainoastaan antianginaalista
toimintaa, mikä on ominaista fendiliinille, kuitenkin
yleisen kaavan (I) yhdisteiden vaikutus on voimakkaampi
ja vaikutusaika pitempi, vaan yllättäen niillä on myös
20 muita uudentyyppisiä vaikutuksia, jotka ovat hyödyllisiä
sydämen hoidossa. Täten 2-(3,4-dimetoksifenyyli)-6,6-di-
fenyyli-3-atsaheksaanin (tämän aineen hydrokloridi on
jatkossa nimetty KHL-8430:ksi) vaikutuksen voimakkuus ja
kesto vasopressiinillä aiheutettua angiinaa vastaan ro-
25 tissa tai sepelvaltimon tukoksella aiheutettua veretöntä
tilaa vastaan koirissa ylittävät huomattavasti fendiliini-
nin keston ja voimakkuuden, lisäksi tämä yhdiste on vä-
hemmän myrkyllinen kuin vertailuyhdiste annettaessa sekä
laskimonsisäisesti että suun kautta.

30 Kaavan I mukaisia yhdisteitä ja niiden fysiologi-
sesti hyväksyttäviä happoadditiosuoloja voidaan valmistaa
sitä, että

a) difenyylipropyyliamiini, jonka kaava on

5



jossa A on vety, saatetaan pelkistävään kondensaatioreak-
tioon ketonin kanssa, jonka kaava on

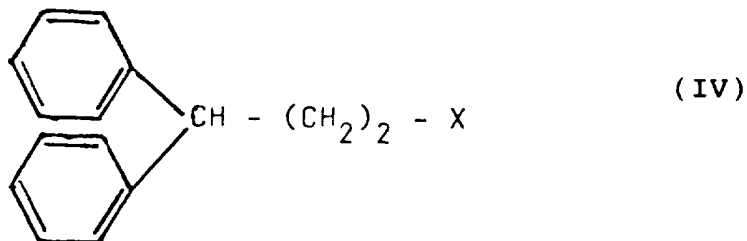
10



jossa Z tarkoittaa samaa kuin edellä, yhdessä ainoassa
vaiheessa tai, haluttaessa, kahdessa vaiheessa, jolloin
saadaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa R¹ on vety ja
R³, R⁴, R⁵ ja Z tarkoittavat samaa kuin edellä, tai

b) yhdiste, jonka kaava on

20



25

jossa X on halogeeni, edullisesti kloori, bromi tai jodi,
saatetaan reagoimaan amiinin kanssa, jonka kaava on

30



35

jossa B on vety tai bentsyyli ja Z tarkoittaa samaa kuin
edellä, ja saatu yhdiste, jossa B on bentsyyli, debentsy-
loidaan, jolloin saadaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa

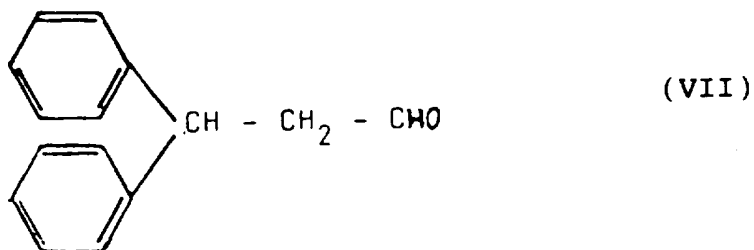
R^1 on vety ja R^3 , R^4 , R^5 ja Z tarkoittavat samaa kuin edellä, tai

c) kaavan II mukainen amiini, jossa A on vety tai bentsyyli, saatetaan reagoimaan yhdisteen kanssa, jonka
5 kaava on



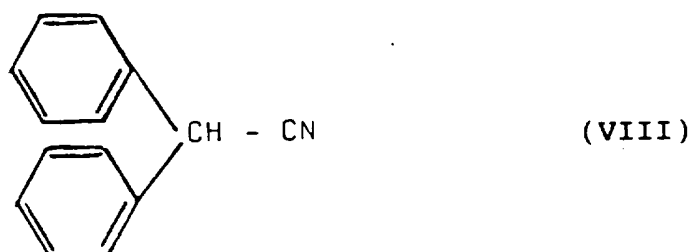
10 jossa Z ja X tarkoittavat samaa kuin menetelmässä b), ja saatu yhdiste, jossa A on bentsyyli, debentsyloidaan, jolloin saadaan kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa R^1 on vety ja R^3 , R^4 , R^5 ja Z tarkoittavat samaa kuin edellä,
15 tai

d) difenyylipropionialdehydi, jonka kaava on



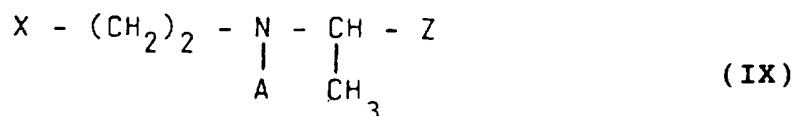
20 saatetaan pelkistävään kondensaatioreaktioon kaavan V mukaisen amiinin kanssa, jossa B on vety ja Z tarkoittaa samaa kuin edellä, yhdessä ainoassa vaiheessa tai kahdes-
25 sa vaiheessa, jolloin saadaan kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa R^1 on vety ja R^3 , R^4 , R^5 ja Z tarkoittavat samaa kuin edellä, tai

e) difenyyliasetonitriili, jonka kaava on



35

saatetaan reagoimaan yhdisteen kanssa, jonka kaava on



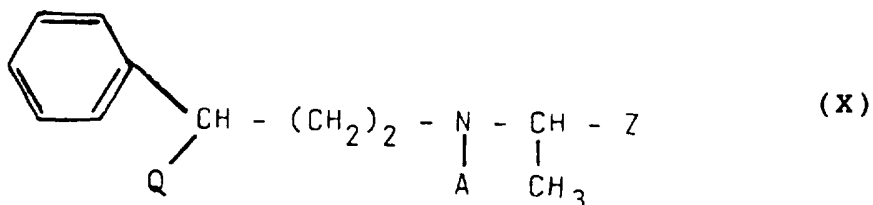
5

jossa Z ja X tarkoittavat samaa kuin edellä ja A on bentsyyli, ja saadun yhdisteen syano- ja bentsyyli-ryhmä korvataan vedyllä, jolloin saadaan kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa R¹ on vety ja R³, R⁴, R⁵ ja Z tarkoittavat

10

samaa kuin edellä, tai

f) amiini, jonka kaava on



15

jossa Q on halogeeni tai hydroksi, A on vety tai bentsyyli ja Z tarkoittaa samaa kuin edellä, tai sen suola saatetaan reagoimaan bentseenin kanssa Friedel-Crafts-reaktiossa ja saatu yhdiste, jossa A on bentsyyli, debentsyloidaan, jolloin saadaan kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa R¹ on vety ja R³, R⁴, R⁵ ja Z tarkoittavat samaa

20

25

kuin edellä, tai g) kaavan (I) yhdiste, jossa R¹ on vety ja R³, R⁴, R⁵ ja Z tarkoittavat samaa kuin edellä, muutetaan tertiääriseksi amiiniksi metyloimalla typpi käyttäen sinänsä tunnettua menetelmää, jolloin saadaan kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa R¹ on metyyli ja R³, R⁴, R⁵ ja Z tarkoittavat samaa kuin edellä;

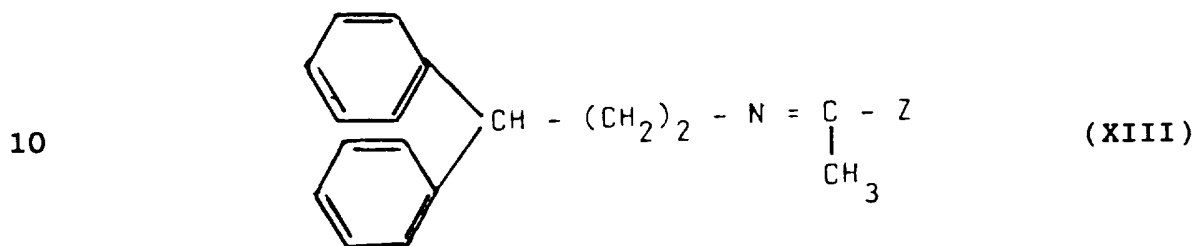
30

ja, haluttaessa, saatu kaavan (I) mukainen yhdiste muutetaan happoadditiosuolaksi epäorgaanisella tai orgaanisella hapolla.

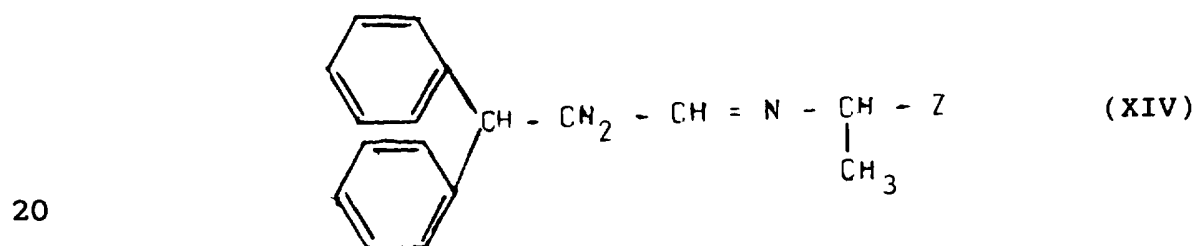
35

Keksinnön menetelmissä a) ja d) pelkistävä kondensaatio voidaan suorittaa kahdessa vaiheessa, niin että

yleisen kaavan (II) primaarinen amiini saatetaan reagoi-
 maan yleisen kaavan (III) mukaisen karbonyyliyhdisteen
 kanssa tai yleisen kaavan (V) mukainen amiini saatetaan
 reagoimaan yleisen kaavan (VII) mukaisen karbonyyliyhdis-
 teen kanssa, vastaavasti, antamaan yleisten kaavojen
 5 (XIII)



15 tai (XIV)



Schiff'in emäs, jotka sitten pelkistetään yleisen kaavan
 (I) mukaisiksi yhdisteiksi. Tämä kondensaatio voidaan
 suorittaa orgaanisessa liuottimessa, esim. bentseenissä,
 25 toluenissa tai ksyleenissä. Reaktion edistämiseksi voi-
 daan käyttää Dean-Stark-vesierotuslaitetta. Kuitenkin
 kondensaatio voidaan myös suorittaa sekoittamalla amiini
 karbonyylikomponentin kanssa, samalla edistäen veden
 erottumista kuumentamalla ja käyttäen alennettua painet-
 30 ta.

Schiff'in emäs pelkistetään edullisesti katalyyt-
 tisellä hydrauksella käyttäen tavallisia metalli- ja ja-
 lometakalyttitejä, kuten nikkeliä, palladiumia ja
 platinaa. Nämä katalyyttiset pelkistykset voidaan suorit-
 35 taa ilmanpaineessa tai vedyn ylipaineessa, lämpötilassa

väliltä 20 - 120°C, edullisesti 18 - 30°C:ssa 10 000 - 100 000 Pa:ssa. Sopivia liuottimia ovat alkoholit (esim. metanoli tai etanoli) tai dioksaani. Pelkistäminen voidaan myös suorittaa käyttäen kemiallisia pelkistimiä,

5 esim. metallihydridien komplekseja, edullisesti natriumboorihydridiä tai alumiiniamalgaamia tai natriumamalgaamia tai käyttäen elektrolyyttistä pelkistysmenetelmää.

Pelkistävä kondensaatio voidaan suorittaa myös yhdessä vaiheessa käyttäen etanolia liuottimena ja palladium/hiiltä pelkistimenä.

Menetelmissä b) ja c) voidaan etyylietteriä, dikloorimetaania, kloroformia, bentseeniä, asetonia tai alkoholia ja edullisimmin dimetyyliformamidia käyttää liuottimena. Yhdistymistä voidaan edistää kuumentamalla 15 50 - 150°C:n lämpötilaan. Reaktiossa muodostunut vetyhalidi voi olla sidottu tavallisiin epäorgaanisiin emäksiin, edullisesti kaliumkarbonaattiin, reaktio voidaan kuitenkin myös suorittaa tertiaaristen orgaanisten emästen tai ylimäärän reagoivaa amiinia läsnäollessa.

20 Menetelmässä e) reaktio voidaan suorittaa tavallisten happosidosaineiden läsnäollessa. Ensimmäisessä vaiheessa muodostuu yleisen kaavan (I) mukainen syanosubstituoitu yhdiste, jossa syanoryhmä voidaan korvata vedyllä tunnetulla tavalla. Tämä menetelmä voidaan edullisesti toteuttaa niin, että natriumamidia käytetään sekä 25 happosidosaineena että syanoryhmän poistoaineena, inertin liuottimen, kuten toluenin tai bentseenin läsnäollessa.

Menetelmässä f) voidaan käyttää DD-PS nro 33 285:ssä kuvattuja menetelmiä. Reaktio suoritetaan 30 käyttäen Friedel-Crafts-katalyyttiä, edullisesti alumiinikloridia bentseenissä seoksen kiehumapisteessä, jolloin bentseeni on myös lähtöaine. Kuitenkin lähtöyhdisteenä voidaan käyttää myös 1-fenyyl-1,2-alkenyylimiamiinia, jota helposti voidaan valmistaa yleisen kaavan (X) mukaisesta 35 sopivasta yhdisteestä poistamalla vesi tai erottamalla vetyhalidi.

Yleisen kaavan (X) lähtöaineita voidaan valmistaa niin, että 3-hydroksi-3-fenyylipropyliamiini saatetaan pelkistävään kondensaatioon yleisen kaavan (III) sopivan ketonin kanssa ja haluttaessa hydroksiryhmä korvataan kloorilla käyttäen tionyylikloridia. Kuitenkin, hydroksiryhmä voidaan myös korvata Friedel-Crafts-reaktiossa muodostuneen vetyhalidin vaikutuksella.

Suojaryhmät A ja B voidaan poistaa lähes kvantitatiivisella saannolla katalyyttisellä hydrouksella käyttäen platinaoksidia tai palladiumkatalyyttiä etikkahapossa, liuottimena.

Menetelmä g) voidaan edullisesti suorittaa muuttamalla yleisen kaavan (I) mukaiset yhdisteet, joissa R¹ on vety, tertiaarisiksi amiineiksi, joissa R¹ on metyyli ryhmä, kuumentamalla vesipitoisen formaldehydiliuoksen kanssa muurahaishapossa.

Yleisen kaavan (I) yhdisteet voidaan muuttaa suo-loikseen käyttäen orgaanisia tai epäorgaanisia happoja. Kloorivety-, rikki-, fosfori-, maito-, viini-, sitruuna-, omena- ja nikotiinihappoja voidaan edullisesti käyttää epäorgaanisen tai orgaanisen suolan muodostamisaineina.

Rottien vasopressiiniangiinitapauksessa [Papp ja Szekers: Arch. int. Pharmacodyn. 160, 147 (1966)] antian-ginaalinen aktiivisuus, mitattuna kaksi minuuttia laskimonsisäisen antamisen jälkeen tai 60 minuuttia suun kautta tapahtuneen antamisen jälkeen, vastaavasti, kuten myös laskimonsisäiset ja oraaliset välittömät myrkyllisyysarvot, terapeuttiset vertailuluvut ja KHL-8430:n osamäärän terapeuttinen suhde suhteessa fendiliiniin, mitattuna ro-tilla, on koottu taulukkoon 1.

Taulukko 1

	Yhdiste	Laskimonsisäinen antomuoto			Oraalinen antomuoto				
		ED ₅₀ mg/kg	LD ₅₀ mg/kg	LD ₅₀ ED ₅₀	Terapeut- tisten suh- teiden osa- määrä*	ED ₅₀ mg/kg	LD ₅₀ mg/kg	LD ₅₀ ED ₅₀	Terapeut- tisten suh- teiden osa- määrä*
5									
10	KHL-8430	0,34	16,0	47,1	8,89	8,4	1400	166,7	4,17
15	Fendi- liini	2,30	12,2	5,3		20,0	800	40,0	

$$\text{*Osamäärä} = \frac{\text{KHL-8430 terapeuttinen suhde}}{\text{fendiliinin terapeuttinen suhde}}$$

20 Sepelvaltimon tukoksella aiheutettu sydänlihaksen verettömyys koirissa [Szekeres et al.: J. Pharm. Exp. Ther. 196, 15 (1976)] vähenee voimakkaammin ja paljon pysyvämmiin KHL-8430:llä kuin fendiliinillä annettaessa joko laskimonsisäisesti tai suun kautta.

25 Koirilla suoritetun yksityiskohtaisemman verenkierto-opillisen tarkastelun mukaisesti vastakohtana fendiliinin ja muiden tunnettujen kalsiumantagonistien (kuten verapamiilin tai nifedipiinin) suhteen, valtimon verenpaine sepelvaltimon tukoksen aikana on vain vähän alentunut, sydämen nopeus ei pienene ja aktivointiajan 30 kesto verettömillä alueilla lyhenee huomattavasti KHL-8430:lla, joista jälkimmäinen on tärkeä tekijä nk. "re-entry"-tyyppisten rytmihäiriöiden kehittymisessä.

35 Täten, päinvastoin kuin fendiliinillä, KHL-8430 on yllättävän kykenevä hidastamaan sepelvaltimon tukoksen vaikutuksesta kehittyntä kammion lisäsykintää ja sillä on in situ eristetyn kissan sydämen sekä atriaalisessa että ventrikulaarisessa lihaksessa hyvä antiarytmisen vaikutus, joka on yhtä suuri kuin meksiletiinillä, laajalti-

hoidossa käytetyllä antiarrytmisellä lääkkeellä ja se on huomattavasti parempi kuin fendiliinillä, verapamiililla ja muilla kalsiumantagonisteilla. Tajuissaan olevissa koirissa lisäsykintäaktiivisuus, joka seuraa 24 tuntia Harris'in "two-step" sepelvaltimontukoksen jälkeen, alenee huomattavasti laskimonsisäisellä 2 mg/kg annoksella KHL-8430, kun taas fendiliini tai verapamiili ei ole osoittanut huomattavaa vaikutusta tässä rytmittömyysmallissa. Yhtäläillä lisäsykinnän tiheys vähenee suhteessa annokseen ja huomattavasti KHL-8430 oraalisen antamisen jälkeen. KHL-8430:n korkea aktiivisuus on osoitettu sillä tosiasialla, että useimmissa tapauksissa sydämen rytmihäiriöt voitiin keskeyttää.

Tietty etu muodostuu myös siitä, että voimakas verettömyyttä vastustava suojatoiminta oraalisen KHL-8430-annoksen jälkeen on hyvin tasainen, minkä johdosta tasaisen veritason säätely, mikä on hyvin toivottavaa hoidolle, edistyy suurella määrällä.

Mekanismin tarkemman tarkastelun mukaisesti nämä sydämelle hyvin edulliset terapeutit vaikutukset johtuvat pääosin elinspesifisen kalsiumantagonistin ominaisuuksista esiintyen yleensä sydämen verisuonissa, kuten myös nopeasta natriumin kanavaestosta. Edelleen, päinvastoin kuin fendiliini ja muut kalsiumantagonistit, aineet, jotka kuuluvat tähän rajoitetumpaan ryhmään yleisen kaavan (I) yhdisteitä, eivät osoita minkäänlaista sydämen sykintää hidastavaa vaikutusta antianginaali-antiarrytmisellä annosvälillä, tosiasia, joka mahdollistaa huomattavan edun.

Verrattaessa verenkierto-opillisesti aktiivisia (verenpainetta alentavia ja vasemman kammion supistusta vähentäviä) kuten myös verettömyyttä vastustavia ("antianginaalisia") ja rytmihäiriöitä vastustavia ("värinä vastustavia") laskimonsisäisesti annettun KHL-8430:n, verapamiilin ja fendiliinin ED₂₅-arvoja, ilmeni, että KHL-8430:n "veritautiopillinen terapeutinen indeksi" on suurelta osin paras kolmesta tutkitusta kalsiumantagonistista.

	Parametrit ja muutoksen laatu	Verapamiili	Fendiliini	KHL-8430
5	Verenkierto-opilliset arvot			
	BP	0,20	0,74	2,25
	HR	0,75	5,00	7,20
10	dP/dt max	0,07	0,49	6,00
	Aurikuläärinen FFT	1,5	2,8	1,8
	Vasopressiini-aiheutettu angiina	0,1	1,2	0,6
15	$\frac{BP}{\text{aurik. FFT}}$ ED ₂₅	0,13	0,26	1,25
	$\frac{dP/dt \text{ max}}{\text{antiangin.}}$ ED ₂₅	0,7	0,41	10,00
20	$\frac{dP/dt \text{ max}}{\text{aurik. FFT}}$ ED ₂₅	0,04	0,175	3,33

Huomautuksia: BP= verenpaine; HR = sydämen lyöntinopeus;
 25 DP/dt max = vasemman kammion supistuvuus (supistusvoima);
 FFT = värinäkyngnys

Yleisen kaavan (I) yhdisteet ja niiden suolat voidaan muodostaa farmaseuttisiksi koostumuksiksi sekoittamalla ne indifferenttien, ei-myrkyllisten, epäorgaanisten ja/tai orgaanisten kantimien kanssa, kuten myös muiden lääketieteellisyydessä tavallisesti käytettyjen apuaineiden kanassa. Tällaisia koostumuksia ovat tabletit, kalvolla päällystetyt tabletit, rakeet, suolipäällystetyt rakeet, peräpuikot, kapselit, mikrokapselit, kiinteät ja neste-
 30 mälliset suspensiot, emulsiot ja liuokset. Talkkia, erilaisia dekstriinijohdannaisia, gelatiinia, vettä ja polyalkyleenialkoholeja voidaan edullisesti käyttää kantimina. Koostumukset voivat myös sisältää muita lisäaineita, ku-

ten emulgoimis- ja suspendoimisaineita, suoloja, pusku-
reita, hienonnusaineita, kuten myös muita terapeuttisesti
aktiivisia aineosia.

5 Kaavan I mukaisia yhdisteitä voidaan käyttää 1 -
300 mg:n annoksina, riippuen käytetystä antomuodosta,
hoidon tarkoituksesta, potilaan elopainosta ja iästä ja
muista olosuhteista.

Seuraavat esimerkit valaisevat keksintöä.

Esimerkki 1

10 a) N-(α -metyyli-3,4-dimetoksi-bentsylideeni)-3,3-
difenyylipropyliamiini [kaavan (XIII) mukainen
yhdiste, Z = 3,4-dimetoksifenyyli]

15 Seosta, jossa on 84,5 g (0,4 mol) 3,3-difenyylipropyliamiinia ja 72,1 g (0,4 mol) 3,4-dimetoksiaseto-
fenonia, kuumennetaan 90°C:ssa 130 - 160 pa:n paineessa
10 tuntia sekoittaen samalla kun muodostunut vesi jatku-
vasti tislataan seoksesta. Jäähdyttämisen jälkeen saadaan
raaka, kiinteytynyt otsikkoyhdiste 149,5 g:n kokonais-
saannolla (teoreettinen saanto), sp. 97 - 102°C. Uudel-
leenkiteyttämisen jälkeen etanolista sulamispiste kohosi
20 105 - 106°C:seen.

25 b) 2-(3,4-dimetoksifenyyli)-6,6-difenyyl-3-atsa-
heksaanihydrokloridi [kaavan (I) mukainen yhdiste,
R¹ = H, Z = 3,4-dimetoksifenyyli; yhdiste KHL-8430
(koodinumero)]

30 Suspensioon, jossa on raakaa Schiff'in emästä, jo-
ka oli valmistettu kuten esimerkissä la) on kuvattu,
1 000 ml:ssa metanolia, lisätään annoksittain 37,8 g
(1,0 mol) natriumboorihydridiä 40 minuutin aikana, sitten
35 seosta sekoitetaan kolme tuntia. Liuotin haihdutetaan
tyhjössä, 800 ml vettä lisätään jäännökseen, joka sitten
uutetaan kolme kertaa 200 ml:n kanssa kloroformia/kerta.
Orgaaniset faasit yhdistetään ja haihdutetaan. Hapettami-
sen jälkeen kloorivedyllä etyyliasetaatissa pH yhteen
35 saadaan 145,0 g (88 %) otsikkoyhdistettä, sp. 171 - 173°C
(uudelleenkiteyttämisen jälkeen vesipitoisesta etanolis-
ta).

c) 2-(3,4-dimetoksifenyyli)-6,6-difenyyli-3-atsaheksaanihydrokloridi

Seosta, joka sisältää 11,04 g (0,3 mol) uudelleen-
kiteytettyä Schiff'in emästä (valmistettu kuten esimer-
kissä 1a) on kuvattu) ja 16 g 10-%:ista palladium/hiiltä
5 500 ml:ssa etanolia, hydrataan 25°C:ssa ilmanpaineessa,
kunnes vedyn yhteytyminen päättyy. Suodattamisen ja haih-
duttamisen jälkeen jäännös tehdään happamaksi 30 ml:lla
37-%:ista kloorivetyhappoa ja muodostunut suola sekoite-
10 taan 140 ml:n kanssa vettä antamaan 119 g (96,3 %) otsik-
koyhdistettä, sp. 171 - 173°C.

d) 2-(3,4-dimetoksifenyyli)-6,6-difenyyli-3-atsaheksaanihydrokloridi

Seosta, joka sisältää 21,1 g (0,1 mol) 3,3-dife-
nyylipropyliamiinia ja 18,0 g (0,1 mol) 3,4-dimetoksi-
15 asetofenonia 200 ml:ssa ksyleeniä, kiehutetaan laitteis-
tossa, joka on varustettu Dean-Stark-laitteella, kunnes
vedenerotus lakkaa. Liuotin haihdutetaan tyhjässä ja
jäännös, ts. 75 g Schiff'in emästä hydrataan 250 ml:ssa
20 etanolia, joka sisältää 2 g 10-%:ista palladium/hiiltä,
kuten esimerkissä 1c) on kuvattu, antamaan 31,5 g (84 %) otsikkoyhdistettä.

e) 2-(3,4-dimetoksifenyyli)-6,6-difenyyli-3-atsaheksaanihydrokloridi

Seosta, joka sisältää 21,1 g (0,1 mol) 3,3-dife-
nyylipropyliamiinia, 18,0 g (0,1 mol) 3,4-dimetoksiase-
25 tofenonia ja 2 g 10-%:ista palladium/hiiltä, hydrataan
1,0 MPa:n paineessa. Suodattamisen, haihduttamisen ja
suolan muodostamisen jälkeen kloorivedyllä etyyliasetaa-
30 tissa, raakatuote uudelleenkiteytetään etanolista anta-
maan 27,2 g (73 %) otsikkoyhdistettä, sp. 171 - 173°C.

f) 2-(3,4-dimetoksifenyyli)-6,6-difenyyli-3-atsaheksaanisulfaatti

Tämä suola saadaan 2-(3,4-dimetoksifenyyli)-6,6-
35 difenyyli-3-atsaheksaaniamäksestä, joka on valmistettu

kuten esimerkissä 1b) on kuvattu, 0,5 molaarista ekvivalenttia 2N rikkihappoa kanssa, sp. 195 - 198°C.

g) Hydrobromidi sulaa 176 - 178°C:ssa.

h) Nitraatti sulaa 150 - 152°C:ssa.

5 i) Nikotinaatti sulaa 105 - 106°C:ssa.

j) 2-(3,4-dimetoksifenyyli)-6,6-difenyyli-3-atsaheksaanihydrokloridi

Seosta, joka sisältää raakaa Schiff'in emästä, joka on valmistettu kuten esimerkissä 1a) on kuvattu ja 4 g
10 Raney-nikkeliä 1 000 ml:ssa etanolia, hydrataan 20°C:ssa ilmanpaineessa. Suodattamisen ja haihduttamisen jälkeen hydrokloridi muodostuu kloorivedyn kanssa etyyliasetaatissa tai etanolissa antamaan 145,0 g (88 %) otsikkoyhdistettä, sp. 171 - 173°C.

15 Esimerkki 2

a) 2-(3,4-dimetoksifenyyli)-6,6-difenyyli-3-atsaheksaanihydrokloridi

Seosta, joka sisältää 28,0 g 1-bromi-3,3-difenyyli-
lipropaania, 27,1 g 1-bentsyyliamino-1-(3,4-dimetoksife-
20 nyyli)etania ja 15,0 g kaliumkarbonaattia 100 ml:ssa dimetyyliformamidia, kuumentaan 70°C:ssa, samalla sekoittaen 16 tuntia. Suodattamisen jälkeen liuotin haihdutetaan tyhjöissä ja jäännös, liuotettuna 100 ml:aan jääetikkahappoa, hydrataan 0,5 g:n kanssa platinaoksidia 70°C:ssa
25 0,4 MPa:n paineessa. Vedyn yhteytymisen lakattua (n. 5 tuntia) lisätään 100 ml metanolia, suodatetaan ja liuotin tislataan liuoksesta. Jäännös muutetaan hydrokloridiksi, kuten esimerkissä 1b) on kuvattu ja uudelleenkiteytetään etanolista antamaan 31,0 g otsikkoyhdistettä, sp. 171 -
30 173°C, joka on identtinen esimerkin 1b) mukaan valmistetun yhdisteen kanssa.

b) 3-(3,4-dimetoksifenyyli)-1-fenyyli-2-atsabutaani

Seoksen, joka sisältää 18,1 g 1-amino-1-(3,4-dimetoksifenyyli)etania (J. Chem. Soc. 1963, 4289), 10,6 g
35 bentsaldehydiä ja yhden tipan pyridiiniä 100 ml:ssa metanolia, annetaan seistä 20°C:ssa kaksi päivää, sitten

lisätään 3,8 g natriumboorihydridiä 30 minuutin aikana ja sekoitetaan vielä ylimääräiset kolme tuntia. Liuottimen haihduttamisen jälkeen jäännös laimennetaan vedellä, uutetaan kloroformilla, orgaaninen faasi kuivataan ja
5 haihdutetaan antamaan 27,1 g raakaa otsikkoyhdistettä, jota voidaan suoraan käyttää esimerkissä 6 kuvatussa menetelmässä.

Esimerkki 3

2-(3,4-dimetoksifenyyli)-6,6-difenyyli-3-atsaheksaanihydrokloridi
10

Seokseen, joka sisältää 18,1 g 1-amino-1-(3,4-dimetoksifenyyli)etaania ja 15 g kaliumkarbonaattia 100 ml:ssa butanolia, tiputetaan 23,7 g 1-kloori-3,3-difenyylipropania, liuotettuna 50 ml:aan butanolia, yhden tunnin aikana kiehua ja sekoittaen, sitten seosta kiehutetaan, kunnes kaasunmuodostus lakkaa. Jäähdyttämisen ja haihduttamisen jälkeen muodostuu hydrokloridisuola, kuten esimerkissä lb) on kuvattu ja uudelleenkiteytetään kahdesti vesipitoisesta etanolista antamaan 28,5 g otsikkoyhdistettä, sp. 171 - 172°C.
15
20

Esimerkki 4

2-(3,4-dimetoksifenyyli)-6,6-difenyyli-3-atsaheksaanihydrokloridi
Seosta, joka sisältää 21,0 g 1-amino-3,3-difenyylipropania, 24,5 g 1-bromi-1-(3,4-dimetoksifenyyli)etaania (Bull. Soc. Chim. Ranska, 1973, 2665) ja 15 g kaliumkarbonaattia 80 ml:ssa dimetyyliformamidia, sekoitetaan 50°C:ssa 15 tuntia, sitten suodatetaan ja liuotin haihdutetaan tyhjöissä. Jäännös otetaan talteen kloroformiin ja
25 muutetaan hydrokloridiksi esimerkin lb) mukaisesti, joka uudelleenkiteytetään kahdesti vesipitoisesta etanolista antamaan 24,0 g otsikkoyhdistettä, sp. 171 - 173°C.
30

Esimerkki 5

2-(3,4-dimetoksifenyyli)-6,6-difenyyli-3-atsaheksaanihydrokloridi

Liuosta, jossa on 21,0 g 3,3-difenyylipropionialdehydiä [J. Med. Chem. 7, 623 (1964)] ja 18,1 g 1-amino-1-(3,4-dimetoksifenyyli)etaania 180 ml:ssa etanolia, kiehutetaan 40 minuuttia, sitten 2 ml:n vesilisäyksen jälkeen liuos saatetaan reagoimaan 4 g:n kanssa natriumboorihydridiä 30 - 35°C:ssa 30 minuuttia. Etanolin haihduttamisen jälkeen jäännöstä käsitellään vedellä, uutetaan kloroformilla ja kloroformiliuos otetaan talteen kuten esimerkissä 1b) on kuvattu antamaan 30,0 g otsikkoyhdistettä, sp. 171 - 173°C (uudelleenkiteyttämisen jälkeen vesipitoisesta etanolista).

15 Esimerkki 6

2-(3,4-dimetoksifenyyli)-6,6-difenyyli-3-atsaheksaanihydrokloridi

7,1 g 2-kloorietanolia tiputetaan 70°C:ssa seokseen, joka sisältää 27,1 g 3-(3,4-dimetoksifenyyli)-1-fenyyli-2-atsabutaania (valmistettu esimerkin 2b) mukaisesti) ja 15,0 g kalsiumkarbonaattia 80 ml:ssa dimetyyli-formamidia yhden tunnin aikana sekoittaen, sekoittamista jatketaan sitten vielä viisi tuntia. Suodoksen suodattamisen ja haihduttamisen jälkeen jäännös liuotetaan 150 ml:aan kloroformia ja kiehutetaan 20 ml:n kanssa tionyylikloridia, kunnes kaasunmuodostus lakkaa (n. 1 tunti). Haihduttamisen jälkeen jäljelle jäänyt suola liuotetaan veteen, tehdään emäksiseksi, samalla jäällä jäähdyttäen ja uutetaan eetterillä. Haihtuva liuos kuivataan vedettömällä natriumsulfaatilla, suodatetaan ja eetteri haihdutetaan antamaan öljymäinen 1-{N-bentsyyli-N-[1-(3,4-dimetoksifenyyli)-1-etyyli]} amino-2-kloorietaani.

Liuosta, jossa on 16,5 g näin saatua raakaa öljymäistä tuotetta 100 ml:ssa bentseeniä, kiehutetaan 9,7 g:n kanssa difenyyliasetonitriiliä ja 2,5 g:n kanssa natriumamidia kahden tunnin ajan sekoittaen. Jäähdyttämisen

jälkeen lisätään vettä, bentseenikerros erotetaan, suodatetaan ja haihdutetaan. Jäännös muutetaan etanolipitoisella kloorivetyliuoksella 1-syano-1,1-difenyylim-3-{N-bentsyyli-N-[1-(3,4-dimetoksifenyyli)-1-etyyli]}aminopropaanihydrokloridiksi ja uudelleenkiteytetään etanolista. Liuos, jossa on 10 g näin saatua hydrokloridia 100 ml:ssa vettä, tehdään emäksiseksi samalla jäädyttäen ja uute-
 5 taan 100 ml:n kanssa bentseeniä.

Kuivaamisen vedettömällä natriumsulfaatilla ja suodattamisen jälkeen liuosta kiehutetaan 10,0 g:n kanssa natriumamidia kaksi tuntia samalla sekoittaen, jäädytetään, suodatetaan ja haihdutetaan. Jäännös liuotetaan 50 ml:aan väkevää etikkahappoa ja hydrataan 0,1 g:n kanssa platinaoksidia 70°C:ssa 0,4 MPa:n paineessa (n. 5 tun-
 15 tia). 50 ml:n metanolilisäyksen jälkeen seos suodatetaan ja haihdutetaan. Hydrokloridi muodostuu etanolipitoisen kloorivetyliuoksen kanssa heikosti kuumentaen. Uudelleenkiteyttämisen jälkeen vesipitoisesta etanolista saadaan 6,2 g otsikkoyhdistettä, sp. 171 - 172°C.

20 Esimerkki 7

2-(3,4-dimetoksifenyyli)-6,6-difenyylim-3-atsaheksaanihydrokloridi

15,1 g 3-amino-1-hydroksi-1-fenyylimpropaania sekoitetaan 19,0 g:n kanssa 3,4-dimetoksiasetofenonia 80°C:ssa 130 - 160 Pa:n paineessa 16 tuntia, jäädytetään sitten ja lisätään seos, jossa on 50 ml metanolia ja 2 ml vettä. Seos saatetaan reagoimaan 3,5 g:n kanssa natriumboorihydridiä 30 - 40°C:ssa kahdeksi tunniksi. Liuottimen haihduttamisen jälkeen jäännös otetaan talteen 100 ml:aan eetteriä ja muutetaan hydrokloridiksi lisäämällä etanolipitoista kloorivetyliuosta. Suspensioon, jossa on näin saatua raakaa 1-hydroksi-1-fenyylim-3-{N-[1-(3,4-dimetoksi-
 30 fenyyli)-1-etyylim]}aminopropaanihydrokloridia 100 ml:ssa bentseeniä, lisätään 40 ml tionyylikloridia 40 minuutin aikana samalla sekoittaen ja suspensiota sekoitetaan 40°C:ssa vielä yksi ylimääräinen tunti. Seos haihdutetaan

käyttären imupumppua alennetussa paineessa enintään 40°C:ssa, jäännös otetaan talteen 100 ml:aan bentseeniä ja saatetaan reagoimaan 20 g:n kanssa alumiinikloridi 55 - 60°C:ssa tunnin ajan, sitten kiehutetaan vielä ylimääräiset kaksi tuntia
 5 Jäähdyttämisen jälkeen seos kaadetaan kloorivetyhappoa sisältävään jäämurskaan. Bentseenikerros erotetaan ja pestään vedellä. Yhdistetyt vesipitoiset faasit tehdään voimakkaan emäksiseksi samalla jäillä jäähdyttäen, uutetaan eetterillä ja haihtuva faasi kuivataan natriumsulfaattilla.
 10 la. Otsikkoyhdiste saadaan käyttären etanolipitoista kloorivetyliuosta, sp. 172 - 173°C.

Esimerkki 8

3-metyyli-2,6,6-trifenyyli-3-atsaheksaanihydrokloridi

15 5,9 g 98 - 100-%:ista muurahaishappoa lisätään 15,8 g:aan 2,6,6-trifenyyli-3-atsaheksaani-(fendiliini)-emästä, samalla jäähdyttäen, sitten lisätään 5,7 g 30-%:ista vesipitoista formaldehydiliuosta näin muodostuneeseen paksuun öljyyn viiden minuutin aikana. Seos pidetään 40°C:ssa, kunnes kaasua alkaa muodostua, jolloin
 20 kuumentaminen keskeytetään 30 minuutiksi. Sen jälkeen seosta sekoitetaan 80°C:ssa 12 tuntia ja haihdutetaan. Jäännös huuhdellaan 100 ml:lla 5-%:ista kloorivetyhappoliuosta, kuumentaan höyryhauteessa 10 minuuttia, jäähdytetään ja tehdään emäksiseksi. Emäs uutetaan kloroformiin, kuivataan, suodatetaan ja haihdutetaan. Jäännöksen liuottamisen jälkeen eetteriin ja haihtuvan kloorivetyliuoksen lisäämisen jälkeen saadaan 14,2 g otsikkoyhdistettä, sp. 96°C.

30 Esimerkki 9

2-(3,4-dimetoksifenyyli)-6,6-difenyyli-3-atsaheksaanihydrokloridi

Seosta, joka sisältää 24,5 g 1-bromi-1-(3,4-dimetoksifenyyli)etaania (Bull. Soc. Chim. Ranska 1973, 2665),
 35 30,0 g 1,5,5-trifenyyli-2-atsapentaania ja 15,0 g kaliumkarbonaattia 100 ml:ssa dimetyyliformamidia, sekoitetaan

70°C:ssa 16 tuntia. Liuottimen suodattamisen ja haihduttamisen jälkeen jäännös hydrataan 100 ml:ssa etikkahappoa ja 0,5 g:n kanssa platinaoksidia 70°C:ssa 0,4 Pa:n paineessa, sitten lisätään 100 ml metanolia, suodatetaan ja liuotin haihdutetaan. Jäännös muutetaan hydrokloridiksi kuten esimerkissä 1b) on kuvattu, antamaan 30,0 g otsikkoyhdistettä, sp. 171 - 173°C (vesipitoisesta etanolista).

Esimerkki 10

10 2-(3,4-dimetoksifenyyli)-6,6-difenyyli-3-atsaheksaanihydrokloridi

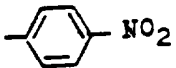
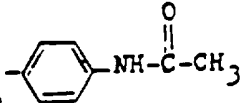
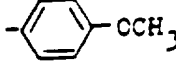
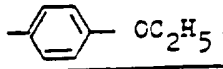
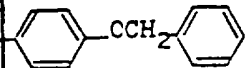

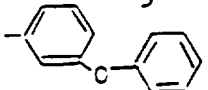
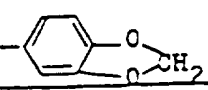
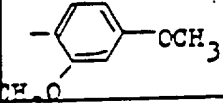
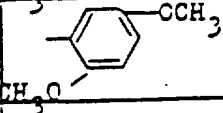
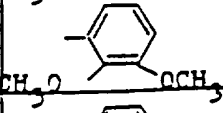
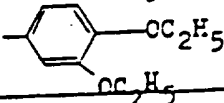
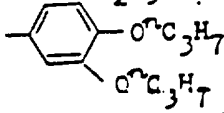
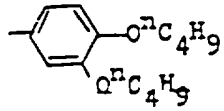
Liuos, joka sisältää 24,5 g 1-bromi-1-(3,4-dimetoksifenyyli)etaania 30 ml:ssa butanolia, tiputetaan seokseen, jossa on 21,0 g 3-amino-1,1-difenyylipropania ja 15 10,5 g natriumvetykarbonaattia kahden tunnin aikana samalla kiehua ja sekoittaen. Seosta kiehutetaan, kunnes kaasunmuodostus lakkaa, minkä jälkeen jäähdytetään, suodatetaan ja liuotin haihdutetaan. Jäännös muutetaan hydrokloridiksi etanolissa haihtuvalla kloorivetyliuoksella.

20 Suola uudelleenkiteytetään kolme kertaa vesipitoisesta etanolista antamaan 18,0 g otsikkoyhdistettä, sp. 171 - 173°C.

Esimerkit 11 - 36

Yleisen kaavan (I) mukaisia yhdisteitä, luetteloi-
 25 tu taulukossa II, jossa R¹ on vety, voidaan valmistaa samoin saannoin käyttäen esimerkeissä 1a) ja b) kuvattuja menetelmiä. Taulukossa II on annettu Z:n merkitykset, suolaa muodostava happo, sulamispiste kuten myös tarkoituksenmukaisen ketonikomponentin kirjallisuusviite, kun
 30 ketoni on valmistettu kirjallisuudesta tunnetulla menetelmällä.

Taulukko II

Esim. nro	Z	Suolaa muo- dostava happo	Sp. °C	Ketonikomponentin kirjallisuusviite
5				
11.		HCl	197-8	J.A.C.S. <u>68</u> , 1386 (1946)
10				
12.		HCl	227-8	Chem. Ber. <u>42</u> , 3482 (1909)
13.		HCl	194-6	J. Chem. Soc. <u>1924</u> , 202
15				
14.		HCl	186-8	J.A.C.S. <u>76</u> , (1954), ⁵¹⁵⁰
15.		HCl	208-9	J. Org. Chem. <u>5</u> , 355 (1940)
20				
16.		HCl	160-2	J. Chem. Soc. <u>1943</u> , 499
17.		HCl	175	J.A.C.S. <u>58</u> , 1810 (1936)
18.		HCl	215-220	Chem. Ber. <u>36</u> , 3595 (1903)
25				
19.		HCl	186-8	Chem. Ber. <u>24</u> , 2461 (1891)
20.		HCl	187-9	Org. Synth. <u>31</u> , 90 (1951)
30				
21.		HCl	178-182	J.A.C.S. <u>52</u> , 3718 (1930)
22.		HCl	171-2	Gazetta Chim. Ital. <u>77</u> , 470 (1947)
35				
23.		HCl	159-151	
24.		HCl	129-132	J. Am. Pharm. Assoc. <u>46</u> , 544 (1957)

Taulukko II (jatkoa)

Esim. nro	Z	Suola muodostava happo	Sp. °C	Ketonikomponentin kirjallisuusviite
5				
25.		HCl	182-184	
10				
26.		HCl	201-3	J.A.C.S. <u>68</u> , 1386 (1946)
15				
27.		HCl	198-200	Chem. Ber. <u>44</u> , 1551 (1911)
20				
28.		HCl	180-1	J.A.C.S. <u>46</u> , 1992 (1924)
20				
29.		HCl	188-9	J.A.C.S. <u>68</u> , 1107 (1946)
25				
30.		HCl	181-3	Chem. Ber. <u>21</u> , 2225 (1983)
25				
31.		HCl	124-7	Chem. Ber. <u>68</u> , 1831 (1935)
30				
32.		HCl	103-112	J. Org. Chem. <u>20</u> , 520 (1953)
30				
33.		HCl	199-201	J.A.C.S. <u>64</u> , 423 (1942)
30				
34.		HCl	236-8	J.A.C.S. <u>59</u> , 804 (1937)
35				
35.		HCl	226-7	Chem. Ber. <u>47</u> , 3222 (1911)
35				
36.				

Esimerkeissä 23 ja 25 käytetyt ketonikomponentit valmistetaan seuraavasti:

3,4-di-isobutoksiasetofenoni

33,35 g (0,15 mol) 1,2-di-isobutoksibentseeniä ja sen jälkeen 14,72 g (0,187 mol) asetyylikloridia lisätään tiputtaen suspensioon, joka sisältää 21,33 g (0,16 mol) vedetöntä alumiinikloridia 200 ml:ssa dikloorimetaania, liuosta kuumennetaan sitten vesihauteessa 60°C:ssa, kunnes kaasun kehittyminen loppuu. Liuos kaadetaan sitten jähän, joka sisältää 20 ml väkevää kloorivetyhappoa. Erottamisen jälkeen vesipitoinen kerros uutetaan dikloorimetaanilla, yhdistetty orgaaninen faasi pestään 2N natriumhydroksidiliuoksella ja sitten vedellä. Dikloorimetaaniliuos kuivataan natriumsulfaatilla, haihdutetaan ja jäännös tislataan antamaan 12,10 g (30,5 %) otsikkoketonia, kp. 148 - 153°C/50 Pa (0,3 mmHg). Uudelleenkiteyttämisen jälkeen heksaanista tuote sulaa 72 - 74°C:ssa.

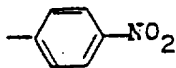
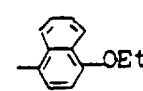
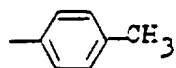
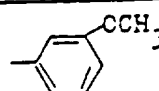
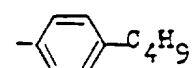
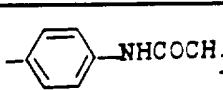
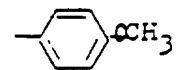
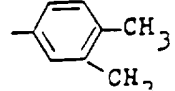
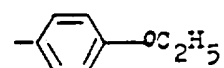
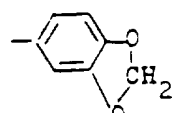
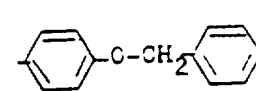
3,4-dipropoksiasetofenoni

38,85 g (0,2 mol) 1,2-dipropoksibentseeniä ja sen jälkeen 19,63 g (0,25 mol) asetyylikloridia lisätään tiputtaen suspensioon, joka sisältää 29,33 g (0,22 mol) vedetöntä alumiinikloridia 250 ml:ssa dikloorimetaania jäillä jäähdyttäen. Liuosta kiehutetaan 90 minuuttia, jäähdytetään sitten ja kaadetaan jähän, joka sisältää 25 ml väkevää kloorivetyhappoa. Erottamisen jälkeen vesipitoinen kerros uutetaan dikloorimetaanilla, yhdistetty orgaaninen faasi pestään 2N natriumhydroksidiliuoksella ja sitten vedellä. Kuivaamisen, haihduttamisen ja tislauksen jälkeen saadaan 27,3 g (57,8 %) otsikkoyhdistettä, kp. 150 - 156°C/80 Pa (0,5 mmHg). Uudelleenkiteyttämisen jälkeen heksaanista tuote sulaa 51 - 53°C:ssa.

Esimerkit 37 - 47

Yleisen kaavan (XIII) mukaisia yhdisteitä, lueteltu taulukossa III, voidaan valmistaa samoin saannoin käyttäen esimerkissä 1a) kuvattua menetelmää. Taulukossa III on annettu Z:n merkitys ja sulamispiste.

Taulukko III

Esim. nro	Z	Sp. °C	Esim. nro	Z	Sp. °C
37.		121	43.		79
38.		94	44.		60
39.		63	45.		129
40.		85	46.		103
41.		90	47.		71
42.		111			

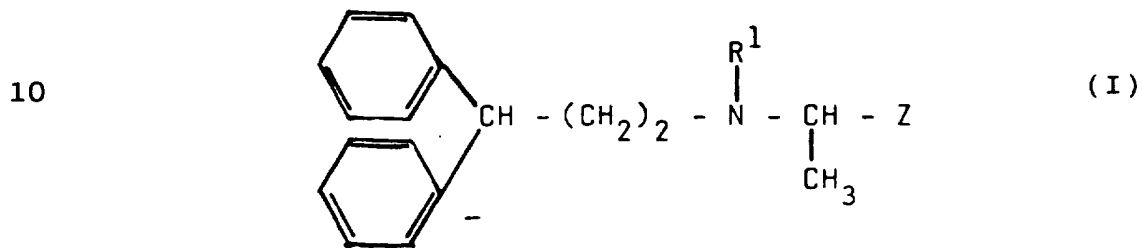
Esimerkki 48

2-(3,4-dimetoksifenyyli)-6,6-difenyyli-3-metyyli-3-atsaheksaanihydrokloridi

Tämä yhdiste voidaan valmistaa 2-(3,4-dimetoksifenyyli)-6,6-difenyyli-3-atsaheksaanista muurahaishapon ja formaldehydin kanssa 86 %:n saannolla käyttäen esimerkissä 8 kuvattua menetelmää, sp. 180 - 182°C.

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä uusien terapeuttisesti käyttökelpois-
 ten kaavan I mukaisten difenyylipropyyliamiinijohdannais-
 5 ten ja niiden fysiologisesti hyväksyttävien happoadditio-
 suolojen valmistamiseksi,



15 jossa kaavassa

R^1 on vety tai metyyli,

Z on fenyyliiryhmä, joka on substituoitu R^3 :lla, R^4 :lla ja R^5 :lla, jolloin

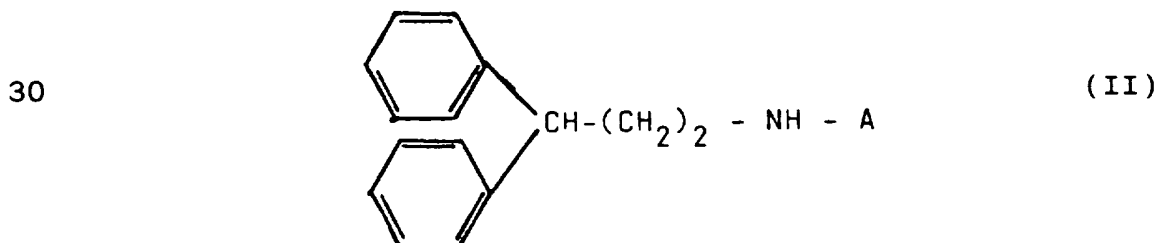
20 R^3 on vety, nitro, C_{1-12} -alkyyli, C_{1-4} -alkoksi, fenoksi tai
 bentsyylioksi,

R^4 ja R^5 tarkoittavat vetyä, alkoksia, bentsyylioksia tai
 asetaminoa, tai

R^4 ja R^5 muodostavat yhdessä metyleenidioksiyryhmän; tai
 Z on 4-metoksinaftyyli tai 4-etoksinaftyyli,

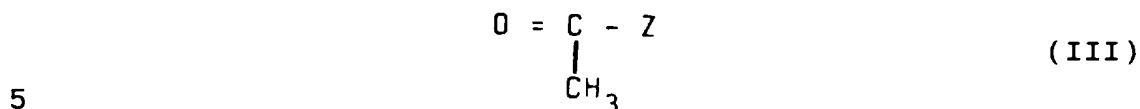
25 sillä edellytyksellä, että R^1 , R^3 , R^4 ja R^5 eivät samanai-
 kaisesti tarkoita vetyä, t u n n e t t u siitä, että

a) difenyylipropyyliamiini, jonka kaava on



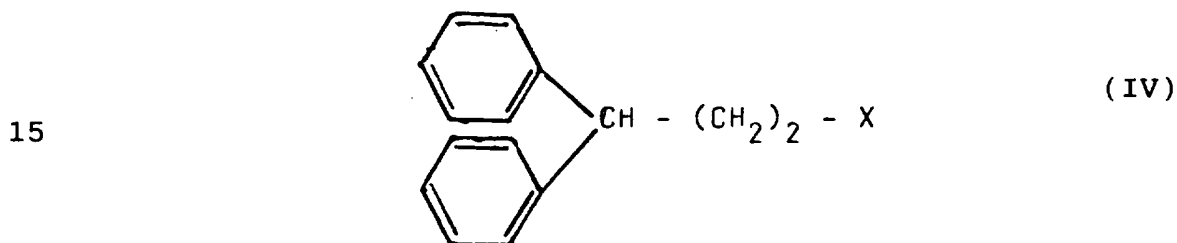
35 jossa A on vety, saatetaan pelkistävään kondensaatioreak-

tioon ketonin kanssa, jonka kaava on

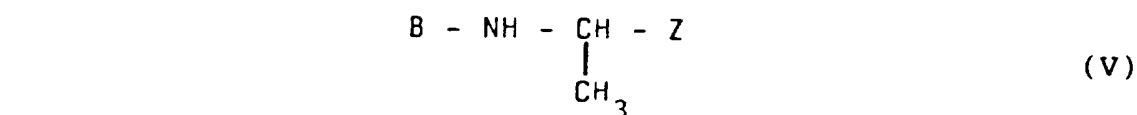


jossa Z tarkoittaa samaa kuin edellä, yhdessä ainoassa vaiheessa tai, haluttaessa, kahdessa vaiheessa, jolloin saadaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa R¹ on vety ja R³, R⁴, R⁵ ja Z tarkoittavat samaa kuin edellä, tai

b) yhdiste, jonka kaava on

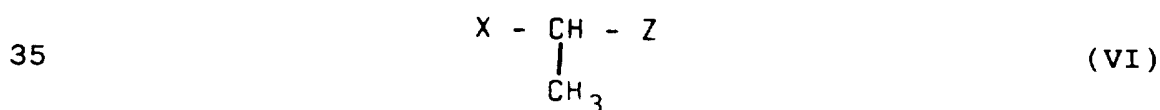


20 jossa X on halogeeni, edullisesti kloori, bromi tai jodi, saatetaan reagoimaan amiinin kanssa, jonka kaava on



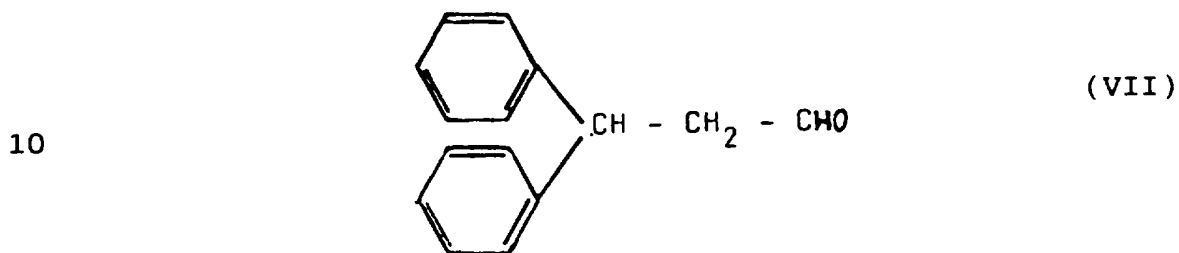
30 jossa B on vety tai bentsyyli ja Z tarkoittaa samaa kuin edellä, ja saatu yhdiste, jossa B on bentsyyli, debentsyloidaan, jolloin saadaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa R¹ on vety ja R³, R⁴, R⁵ ja Z tarkoittavat samaa kuin edellä, tai

c) kaavan II mukainen amiini, jossa A on vety tai bentsyyli, saatetaan reagoimaan yhdisteen kanssa, jonka kaava on



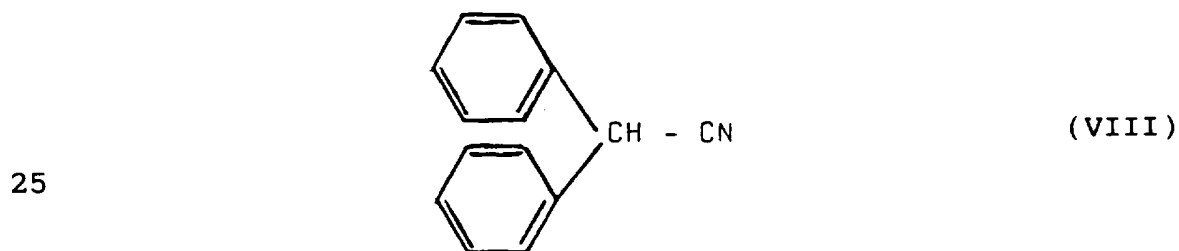
jossa Z ja X tarkoittavat samaa kuin menetelmässä b), ja saatu yhdiste, jossa A on bentsyyli, debentsyloidaan, jolloin saadaan kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa R¹ on vety ja R³, R⁴, R⁵ ja Z tarkoittavat samaa kuin edellä, tai

d) difenyylipropionaldehydi, jonka kaava on

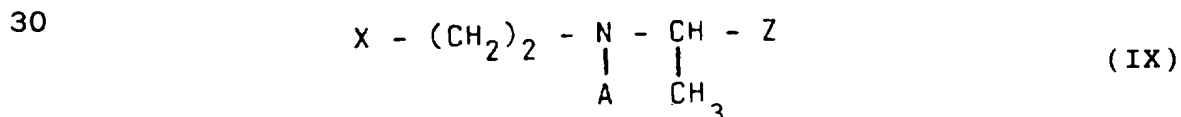


15 saatetaan pelkistävään kondensaatioreaktioon kaavan V mukaisen amiinin kanssa, jossa B on vety ja Z tarkoittaa samaa kuin edellä, yhdessä ainoassa vaiheessa tai kahdessa vaiheessa, jolloin saadaan kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa R¹ on vety ja R³, R⁴, R⁵ ja Z tarkoittavat samaa kuin edellä, tai

20 e) difenyyliasetonitriili, jonka kaava on



30 saatetaan reagoimaan yhdisteen kanssa, jonka kaava on

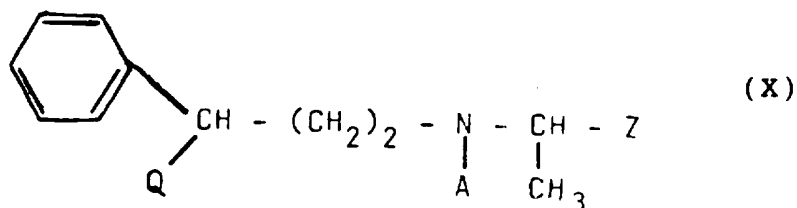


35 jossa Z ja X tarkoittavat samaa kuin edellä ja A on bentsyyli, ja saadun yhdisteen syano- ja bentsyyli-ryhmä korvataan vedyllä, jolloin saadaan kaavan (I) mukainen

yhdiste, jossa R^1 on vety ja R^3 , R^4 , R^5 ja Z tarkoittavat samaa kuin edellä, tai

f) amiini, jonka kaava on

5



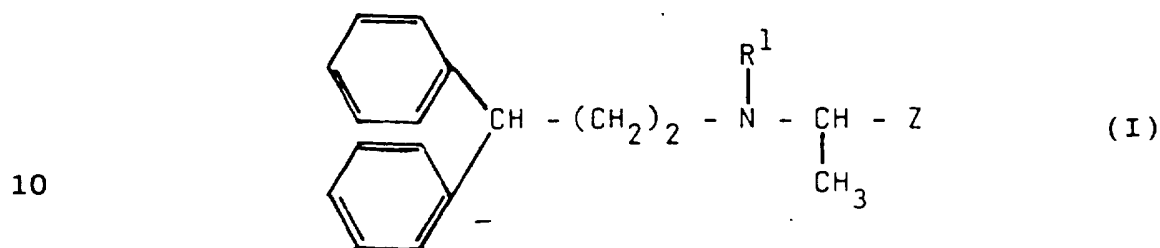
10 jossa Q on halogeeni tai hydroksi, A on vety tai bentsyyli ja Z tarkoittaa samaa kuin edellä, tai sen suola saatetaan reagoimaan bentseenin kanssa Friedel-Crafts-reaktiossa ja saatu yhdiste, jossa A on bentsyyli, debentsyloidaan, jolloin saadaan kaavan (I) mukainen yhdiste,
 15 jossa R^1 on vety ja R^3 , R^4 , R^5 ja Z tarkoittavat samaa kuin edellä, tai

g) kaavan (I) yhdiste, jossa R^1 on vety ja R^3 , R^4 , R^5 ja Z tarkoittavat samaa kuin edellä, muutetaan tertiaariseksi amiiniksi metyloimalla typpi käyttäen sinänsä tunnettua menetelmää, jolloin saadaan kaavan (I) mukainen
 20 yhdiste, jossa R^1 on metyyli ja R^3 , R^4 , R^5 ja Z tarkoittavat samaa kuin edellä;
 ja, haluttaessa, saatu kaavan (I) mukainen yhdiste muutetaan happoadditiosuolaksi epäorgaanisella tai orgaanisella hapolla.
 25

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että valmistetaan 2-(3,4-dimetoksifenyyli)-6,6-difenyyli-3-atsaheksaani tai sen fysiologisesti hyväksyttävä suola.

Patentkrav

1. Förfarande för framställning av nya terapeutiskt användbara difenylpropylaminderivat med formeln I
5 och fysiologiskt godtagbara syraadditionssalter därav,



i vilken formel

R¹ är väte eller metyl,

15 Z är en fenylgrupp, som är substituerad med R³, R⁴ och R⁵,
varvid

R³ är väte, nitro, C₁₋₁₂-alkyl, C₁₋₄-alkoxi, fenoxi eller
bensyloxi,

20 R⁴ och R⁵ betecknar väte, alkoxi, bensyloxi eller aceta-
mino, eller

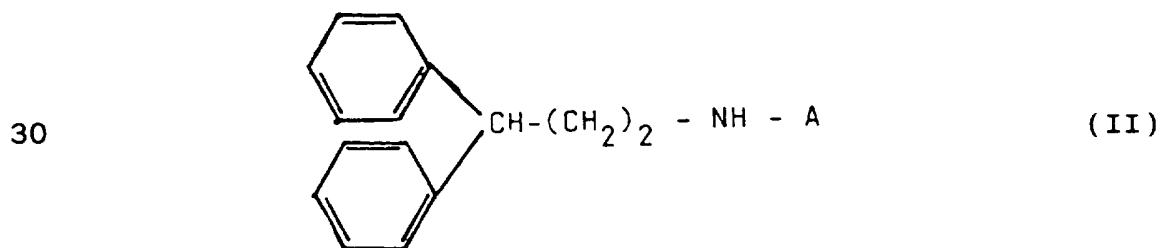
R⁴ och R⁵ bildar tillsammans en metylendioxi-grupp; eller

Z är 4-metoxinaftyl eller 4-etoxinaftyl,

förutsatt att R¹, R³, R⁴ och R⁵ ej samtidigt betecknar vä-
te,

25 k ä n n e t e c k n a t därav, att

a) en difenylpropylamin med formeln



35 där A är väte, underkastas en reduktiv kondensationsreak-
tion med en keton med formeln

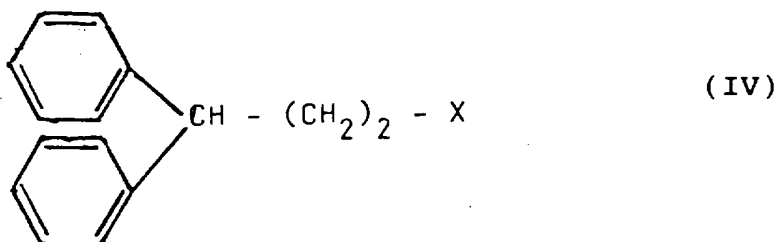


5

där Z betecknar samma som ovan, i ett enda steg eller, om så önskas, i två steg, varvid erhålls en förening med formeln I, där R^1 är väte och R^3 , R^4 , R^5 och Z betecknar samma som ovan, eller

10

b) en förening med formeln



15

där X är halogen, företrädesvis klor, brom eller jod, omsätts med en amin med formeln

20



25

där B är väte eller bensyl och Z betecknar samma som ovan, och en erhållen förening, där B är bensyl, debensyleras, varvid erhålls en förening med formeln I, där R^1 är väte och R^3 , R^4 , R^5 och Z betecknar samma som ovan, eller

30

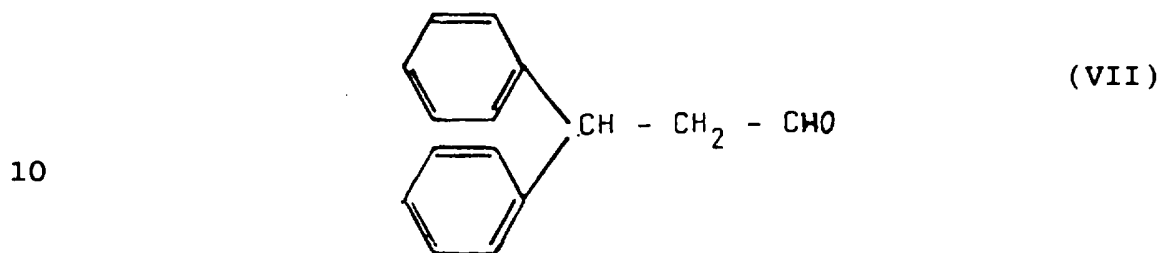
c) en amin med formeln II, där A är väte eller bensyl, omsätts med en förening med formeln

35



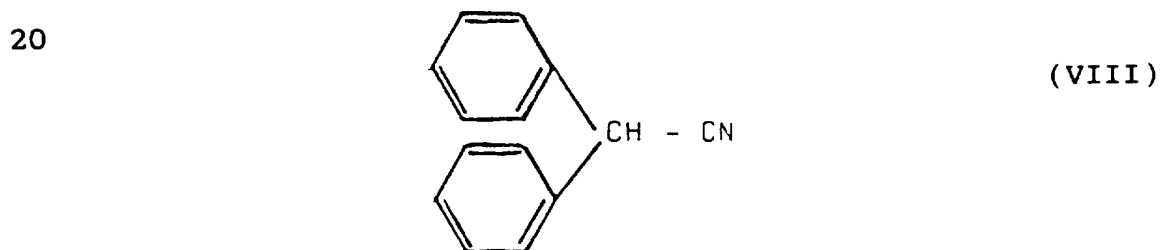
där Z och X betecknar samma som i förfarandet b), och en erhållen förening, där A är bensyl, debensyleras, varvid erhålls en förening med formeln I, där R¹ är väte och R³, R⁴, R⁵ och Z betecknar samma som ovan, eller

5 d) en difenylpropionaldehyd med formeln

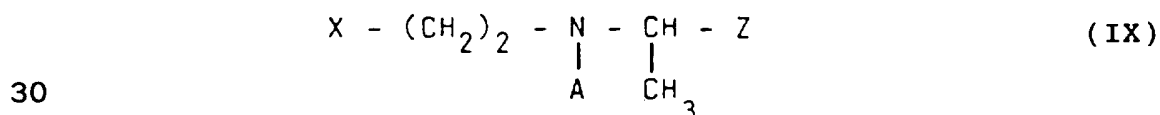


underkastas en reduktiv kondensationsreaktion med en amin med formeln V, där B är väte och Z betecknar samma som ovan, i ett enda steg eller i två steg, varvid erhålls en förening med formeln I, där R¹ är väte och R³, R⁴, R⁵ och Z betecknar samma som ovan, eller

e) en difenylacetonitril med formeln

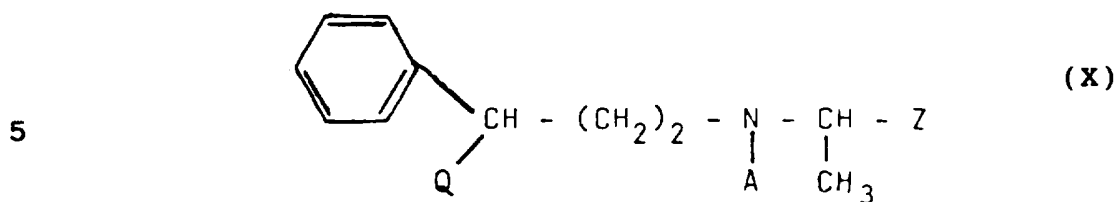


25 omsätts med en förening med formeln



35 där Z och X betecknar samma som ovan och A är bensyl, och cyano- och bensylgruppen i den erhållna föreningen ersätts med väte, varvid erhålls en förening med formeln I, där R¹ är väte och R³, R⁴, R⁵ och Z betecknar samma som ovan, eller

f) en amin med formeln



10 där Q är halogen eller hydroxi, A är väte eller bensyl och Z betecknar samma som ovan, eller ett salt därav om-
sätts med bensen i en Friedel-Crafts-reaktion och en er-
hållen förening, där A är bensyl debensyleras, varvid er-
hålls en förening med formeln I, där R¹ är väte och R³,
R⁴, R⁵ och Z betecknar samma som ovan, eller

15 g) en förening med formeln I, där R¹ är väte och R³, R⁴, R⁵ och Z betecknar samma som ovan, omvandlas till
en tertiär amin genom att metylera kvävet medelst ett i
och för sig känt förfarande, varvid erhålls en förening
med formeln I, där R¹ är metyl och R³, R⁴, R⁵ och Z be-
tecknar samma som ovan;

20 och, om så önskas, omvandlas en erhållen förening med
formeln I till ett syraadditionssalt med en oorganisk el-
ler organisk syra.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att man framställer
25 2-(3,4-dimetoxifenyl)-6,6-difenyl-3-azahexan
eller ett fysiologiskt godtagbart salt därav.