



SUOMI-FINLAND
(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(B) (11) **KUULUTUSJULKAISU**
UTLAGGNINGSSKRIFT

83774

C (10) Patentti myönnetty
Patent beviljat 26 08 1991

(51) Kv.1k.5 - Int.cl.5

C 07D 213/30, 213/65

(21) Patentihakemus - Patentansökning	870554
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag	11.02.87
(24) Alkupäivä - Löpdag	11.02.87
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	13.08.87
(44) Nähtäväksipanon ja kuul.julkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	15.05.91
(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet	
	12.02.86 GB 8603475 P

(71) Hakija - Sökande

1. Glaxo Group Limited, Clarges House, 6/12 Clarges Street, London, United Kingdom, (GB)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1. Lunts, Lawrence Henry Charles, 10 Wormley West End, Broxbourne, Hertfordshire, United Kingdom, (GB)

(74) Asiamies - Ombud: Leitzinger Oy

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

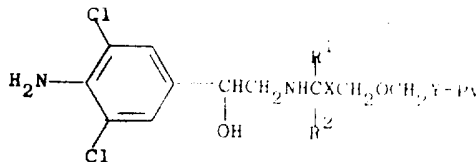
Menetelmä valmistaa farmakologisesti arvokkaita dikloorianiliinijohdannaisia
Förfarande för framställning av farmakologiskt värdefulla dikloranilinderivat

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

GB B 1178191 (C 07C 87/00)

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Keksintö tuo esiin yleiskaavan (I)
mukaiset yhdisteet



jossa

X on $-(CH_2)_4-$ tai $-(CH_2)_2C\equiv C-$;
Y on $-CH_2-$, $-(CH_2)_2-$ tai $-(CH_2)_3-$;
 R^1 on vetyatomi;
 R^2 on vetyatomi tai metyyliiryhmä;
Py on pyridyyliiryhmä, joka on kiinnittynyt muuhun molekyyliin 2-, 3- tai 4-asemassa ja joka valinnaisesti sisältää yhden ainoan substituentin valittuna hydroksista ja metyylistä;
ja sen fysiologisesti hyväksyttävät suolat ja solvaatit (esimerkiksi hydraatit).

Näillä yhdisteillä on β_2 -adrenoreseptoreita kiihottava vaikutus, ja niitä voidaan käyttää sellaisten tautien hoidossa, joihin liittyy palautuva ilmatiehyeiden tukkeutuminen, kuten astman ja kroonisen keuhkoputkentulehduksen hoidossa.

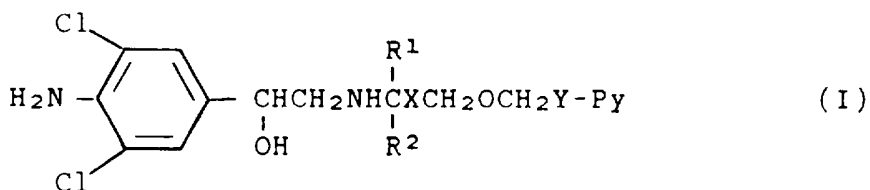
Uppfinningen avser föreningar med den allmänna formeln I, där

X är $-(CH_2)_4-$ eller $-(CH_2)_2C\equiv C-$;
Y är $-CH_2-$, $-(CH_2)_2-$ eller $(CH_2)_3-$;
 R^1 är en väteatom;
 R^2 är en väteatom eller en metylgrupp;
Py är en pyridylgrupp, som är bunden till den övriga molekylens i 2-, 3- eller 4-ställning och som valbart innehåller en enda substituent vald av hydroxi och metyl;
och dess fysiologiskt godtagbara salter och solvater (t.ex. hydrater).

Dessa föreningar har en β_2 -adrenoreceptorstimulerande effekt, och de kan användas vid skötsel av sjukdomar i anslutning till reversibel tilltäppning av luftvägarna, såsom vid skötsel av astma och kronisk lungör-inflammation.

Menetelmä valmistaa farmakologisesti arvokkaita dikloorianiliini-johdannaisia - Förfarande för framställning av farmakologiskt värdefulla dikloranilinderivat

Tämän keksinnön kohteena on menetelmä valmistaa dikloorianiliini-johdannaisia, joilla on β_2 -adrenoreseptoreita kiihottava vaikutus, joilla johdannaisilla on yleiskaava (I)



jossa R^1 on vetyatomi; R^2 on vetyatomi tai metyyliryhmä; X on $-(\text{CH}_2)_4-$ tai $-(\text{CH}_2)_2\text{C}\equiv\text{C}$; Y on $-\text{CH}_2-$, $-(\text{CH}_2)_2-$ tai $-(\text{CH}_2)_3-$, ja Py on pyridyyliryhmä, joka on kiinnittynyt muuhun molekyyliin 2-, 3- tai 4-asemassa ja joka valinnaisesti sisältää yhden ainoan substituentin valittuna hydroksista tai metyylistä; ja niiden fysiologisesti hyväksyttävät suolat ja solvaatit (esimerkiksi hydraatit).

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

atomi ja, kun R^1 ja R^2 ovat erilaisia ryhmiä, hiiliatomi, johon nämä ovat kiinnittyneet. Keksinnön mukaisiin yhdisteisiin kuuluvat siten kaikki enantiomeerit, diastereoisomeerit ja niiden seokset, mukaan lukien rasemaatit. Parhaana pidetään yhdisteitä, joissa hiiliatomi $-\text{CH}-$ ryhmässä on R-kongifuraatiassa.



Kaavan (I) mukaisten yhdisteiden eräänä hyvänä pidetyssä ryhmässä R^1 ja R^2 tarkoittavat kumpikin vetyatomia, X on $-(\text{CH}_2)_4-$, Y on $-\text{CH}_2-$, $-(\text{CH}_2)_2-$ tai $-(\text{CH}_2)_3-$, ja Py on substituimaton pyridyyliryhmä, joka on kiinnittynyt muuhun molekyyliin 2- tai 3-asemassa, tai 2-pyridyyliryhmä, jossa on yksi ainoa hydroksi-substituentti.

Erityisen hyvänä pidettyjä tämän ryhmän yhdisteitä ovat ne, joissa Py on substituimaton pyridyyliryhmä, joka on kiinnittynyt muuhun molekyyliin 2-asemassa.

Eräs erityisen hyvänä pidetty keksinnön mukaan saatu yhdiste on: 4-amino-3,5-dikloori- α -[[[6-[2-[2-(2-pyridinyyli)-etoksi]heksyyli]-amino]metyyli]bentseenimetanoli; ja sen fysiologisesti hyväksyttävät suolat ja solvaatit.

Yleiskaavan (I) mukaisten yhdisteiden sopiviin fysiologisesti hyväksyttäviin suoloihin kuuluvat happoadditiosuolat, jotka ovat peräisin epäorgaanisista ja orgaanisista hapoista, kuten hydrokloridit, hydrobormidit, sulfapatit, fosfaatit, maleaatit, tartraatit, sitraatit, bentsoaatit, 4-metoksibentsoaatit, 2- tai 4-hydroksibentsoaatit, 4-kloorientsoaatit, bentseenisulfonaatit, p-tolueenisulfonaatit, metaanisulfonaatit, naftaleenisulfonaatit, sulfamaatit, askorbaatit, salisylaatit, asetaatit, difenyyliasetaatit, trifenyyliasetaatit, adipaatit, fumaraatit, sukkiinaatit, laktaatit, glutaraatit, glukonaatit, trikarbalylaatit, hydroksi-naftaleenikarboksylaatit, esimerkiksi 1-hydroksi- tai 3-hydroksi-2-naftaleenikarboksylaatit tai oleaatit.

Keksinnön mukaan saaduilla yhdisteillä on β_2 -adrenoreseptoreita kiihottava vaikutus, jolla lisäksi on erityisen edullinen profiili. Stimuloiva vaikutus osoitettiin marsun eristetyssä keuhkoputkessa, jossa yhdisteiden osoitettiin aiheuttavan PGF_{2a}:lla tai sähköisellä kiihottamisella indusoitujen supistumisten relaksaatiota. Kaavan I mukaisilla yhdisteillä on osoittautunut olevan erityisen pitkä vaikutusaika näissä testeissä.

Keksinnön mukaan saatuja yhdisteitä voidaan käyttää hoidettaessa tauteja, joihin liittyy palautuva ilmatiehyeiden tukkeutuminen, kuten astman ja kroonisen bronkiitin hoidossa.

Keksinnön mukaan saatujen yhdisteiden hyödyllisiä indikaatioita ovat myös tulehdustautien ja allergeenisten ihotautien, kongestiivisen sydämen toimintavajavuuden, depression, liian aikaisten synnytyskipujen, viherkaihin hoito ja sellaista tilojen hoito, joissa on edullista alentaa mahan happamuutta, erityisesti mahaavaan ja itsesulatushaavauman hoito.

Keksinnön mukaan saadut yhdisteet voidaan formuloida annettavaksi millä tahansa tarkoituksenmukaisella tavalla.

Yhdisteet voidaan formuloidan muotoon, joka sopii annettavaksi inhaloimalla tai insulfatoimalla, tai oraaliseen, bukkaaliseen, parenteraaliseen, tooppiseen (mukaan lukien nenän kautta) tai rektaaliseen antamistapaan. Parhaana pidetään antamista inhaloimalla tai insulfatoimalla.

Aktiivisen yhdisteen ehdotettu päiväannostus ihmisen hoidossa on 0,005 - 100 mg, mikä voidaan tarkoituksenmukaisesti antaa yhtenä tai kahtena annoksena. Käytetty tarkka annostus riippuu luonnollisesti potilaan iästä ja kunnosta ja antamistiestä.

Kaavan I mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa monilla menetelmillä, joita on kuvattu jäljempänä ja joissa X, Y, Phy, R¹ ja R² tarkoittavat samaa kuin yleiskaavassa (I), ellei toisin ole mainittu. Lisäksi pyridyyliryhmä Py voi tarkoittaa samaa kuin kaavassa (I) tai se voi olla muodossa, joka voidaan myöhemmin muuntaa halutuksi ryhmittymäksi tavanomaisin menetelmin.

Huomattakoon, että eräät jäljempänä kuvatut reaktiot kykenevät vaikuttamaan muihin lähtöaineen ryhmiin, jotka halutaan olevan lopputuotteessa; tämä koskee erityisesti kuvattuja pelkistysmenetelmiä, erityisesti, kuten käytetään vetyä ja katalyyttiä ja kun tarvitaan etyleeni- tai asetyleenisidos. Tavanomaisen käytännön mukaisesti on siten huolehdittava siitä, että joko käytetään reagensseja, jotka eivät vaikuta tällaisiin ryhmiin, tai suoritetaan reaktio osana sarjaa, jossa vältetään niiden käyttämistä, kun lähtöaineessa on mukana tällaisia ryhmiä.

Sekä välituotteiden että lopputuotteiden valmistuksessa reaktion viimeinen vaihe voi olla suojaryhmän poistaminen. Voidaan käyttää tavanomaisia suojaryhmiä, joita on esimerkiksi kuvattu Theodora Greene'n teoksessa "Protective Groups on Organic Chemistry" (John Wiley and Sons Inc, 1981). Siten hydroksyyli-ryhmät voidaan esimerkiksi suojata aryyli-ryhmillä, kuten bentsyyli-ryhmillä, difenyyli-ryhmillä tai trifenyyli-ryhmillä, asyyli-ryhmillä, kuten

nenän kautta) tai rektaaliseen antamistapaan. Parhaana pidetään antamista inhaloimalla tai insulfatoimalla.

Aktiivisen yhdisteen ehdotettu päiväannostus ihmisen hoidossa on 0,005 - 100 mg, mikä voidaan tarkoituksenmukaisesti antaa yhtenä tai kahtena annoksena. Käytetty tarkka annostus riippuu luonnollisesti potilaan iästä ja kunnosta ja antamistiestä.

Keksinnön mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa monilla menetelmillä, joita on kuvattu jäljempänä ja joissa X, Y, Ph, R¹ ja R² tarkoittavat samaa kuin yleiskaavassa (I), ellei toisin ole mainittu. Lisäksi pyridyyliryhmä Py voi tarkoittaa samaa kuin kaavassa (I) tai se voi olla muodossa, joka voidaan myöhemmin muuntaa halutuksi ryhmittymäksi tavanomaisin menetelmin.

Huomattakoon, että eräät jäljempänä kuvatut reaktiot kykenevät vaikuttamaan muihin lähtöaineen ryhmiin, jotka halutaan olevan lopputuotteessa; tämä koskee erityisesti kuvattuja pelkistysmenetelmiä, erityisesti, kun käytetään vetyä ja katalyyttiä ja kun tarvitaan etyleeni- tai asetyleenisidos. Tavanomaisen käytännön mukaisesti on siten huolehdittava siitä, että joko käytetään reagensseja, jotka eivät vaikuta tällaisiin ryhmiin, tai suoritetaan reaktio osana sarjaa, jossa vältetään niiden käyttämistä, kun lähtöaineessa on mukana tällaisia ryhmiä.

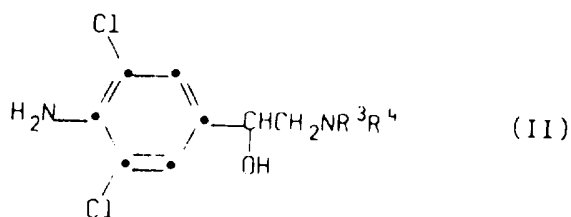
Sekä välituotteiden että lopputuotteiden valmistuksessa reaktion viimeinen vaihe voi olla suojaryhmän poistaminen. Voidaan käyttää tavanomaisia suojaryhmiä, joita on esimerkiksi kuvattu Theodora Greene'n teoksessa "Protective Groups in Organic Chemistry" (John Wiley and Sons Inc, 1981). Siten hydroksyyli-ryhmät voidaan esimerkiksi suojata aryyli- ja metyyli-ryhmillä, kuten bentsyyli- ja difenyyli- metyyli- tai trifenyli- metyyli-ryhmillä, asyyli-ryhmillä, kuten

asetyyllillä tai tetrahydropyranyylijohtoksilla. Sopiviin aminoryhmän suojaryhmiin kuuluvat aryyylimetyyliryhmät, kuten bentsyyli, α -metyyllibentsyyli, difenyyylimetyyli tai trifenyyylimetyyli, ja asyyliiryhmät, kuten asetyyli, triklooriasetyyli tai trifluoriasetyyli.

Tavanomaisia suojauksenpoistomenetelmiä voidaan käyttää. Siten esimerkiksi aryyylimetyyliryhmät voidaan poistaa hydrogenolysoimalla metallikatalyytin (esimerkiksi palladium/ hiili läsnäollessa). Tetrahydropyranyyliryhmät voidaan lohkaista hydrolysoimalla happamissa olosuhteissa. Asyyliiryhmät voidaan poistaa hydrolysoimalla hapolla, kuten mineraalihakolla, esimerkiksi suolahapolla, tai emäksellä, kuten natriumhydroksidilla tai kaliumkarbonaatilla, ja sellaiset ryhmät kuin triklooriasetyyli, voidaan poistaa pelkistämällä esimerkiksi sinkillä ja etikkahapolla.

Yleismenettelmissä (1) yleiskaavan (I) mukainen yhdiste voidaan valmistaa alkyloimalla. Tavanomaisia alkylointi-menetelmiä voidaan käyttää.

Siten esimerkiksi menetelmässä (a) voidaan yleiskaavan (I) mukainen yhdiste valmistaa alkyloimalla yleiskaavan (II) mukainen amiini



(jossa R^3 on vetyatomi tai suojaryhmä ja R^4 on vetyatomi), minkä jälkeen mahdollisesti läsnäolevat suojaryhmät poistetaan.

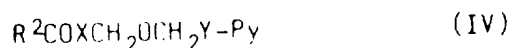
Alkylointi (a) voidaan suorittaa käyttämällä yleiskaavan (III) mukaista alkylointiainetta



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

Alkylointi suoritetaan parhaiten sopivan happosiepparin läsnäollessa. Näitä ovat esimerkiksi epäorgaaniset emäkset, kuten natrium- tai kaliumkarbonaatti, orgaaniset emäkset, kuten trietyyliamiini, di-isopropyylietyyliamiini 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 dimetyyli-formamidissa tai klooratussa hiilivedyissä, esimerkiksi kloroformissa, lämpötilassa, joka on ympäristön lämpötilan ja liuottimen refluksointilämpötilan välillä.

toisessa alkylointimenetelmien esimerkissä (b) yleiskaavan (I) mukainen yhdiste voidaan valmistaa alkyloimalla yleiskaavan (II) mukainen amiini, joka muuten on samanlainen kuin edellä paitsi, että R^4 on vetyatomi tai ryhmä, joka voidaan siksi muuntaa reaktion olosuhteissa, yleiskaavan (IV) mukaisella yhdisteellä



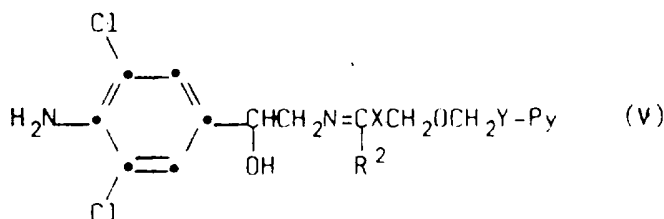
pelkistimen läsnäollessa, minkä jälkeen tarvittaessa poistetaan mahdolliset suojarahmat.

Esimerkkejä sopivista R⁴-ryhmistä, jotka voidaan muuntaa vetyatomiksi, ovat aryyylimetyyliryhmät, kuten bentsyyli, α -metyyllibentsyyli ja bentshydryyli.

Sopiviin pelkistimiin kuuluvat vety katalyytin, kuten platinan, platinaoksidin, palladiumin, palladiumoksidin, Raney-nikkelin tai rodiumin - jotka katalyytit ovat tuki-aineella, kuten hiilellä -, läsnäollessa käyttämällä reaktioliuottimena alkoholia, esimerkiksi etanolia tai metanolia, tai esterää, esimerkiksi etyyliasetaattia, tai eetterää, esimerkiksi tetrahydrofuraania, tai vettä tai liuottimien seosta, esimerkiksi kahden tai useamman juuri kuvatun liuottimen seosta normaalissa tai korotetussa lämpötilassa ja paineessa, esimerkiksi 20 - 100^oC:ssa ja 1 - 10 ilmakehän paineessa.

Vaihtoehtoisesti, kun toinen tai molemmat ryhmistä R³ ja R⁴ tarkoittavat vetyatomeja, pelkistin voi olla hydridi, kuten diboraani tai metallihydridi, kuten natriumboorihydridi, natriumsyanoboorihydridi tai litiumalumiinihydridi. Sopivat liuottimet reaktiossa, jossa näitä pelkistimiä käytetään, riippuvat kulloinkin käytetystä hydridistä, mutta näihin kuuluvat alkoholit, kuten metanoli tai etanoli, tai eetterit, kuten dietyylieetteri tai tert-butyylimetyylieetteri tai tetrahydrofuraani.

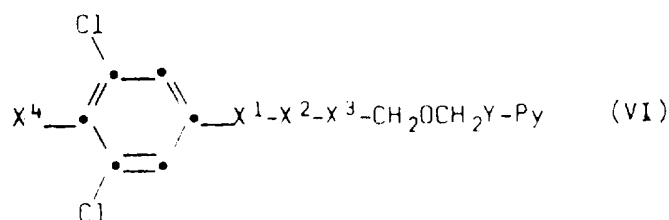
Kun käytetään kaavan (II) mukaista yhdistettä, jossa R³ ja R⁴ tarkoittavat kumpikin vetyatomeja, voi muodostua kaavan (V) mukainen imiini-välituote



Yleiskaavan (I) mukainen yhdiste saadaan pelkistämällä

imiini käyttämällä edellä kuvattuja olosuhteita ja tämän jälkeen tarvittaessa poistamalla mahdolliset suojaryhmät.

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



jossa ainakin yksi ryhmistä X^4 , X^1 , X^2 , X^3 ja Y on pelkistynvä ryhmä ja/tai Py sisältää pelkistynvän ryhmän ja muilla on sopivat seuraavat merkitykset: X^4 on $-NHR^6$, X^1 on $-CH(OH)-$, X^2 on $-CH_2NR^3-$ (jossa R^3 ja R^6 ovat kukin vetyatomi tai suojaryhmä), X^3 on $-CR^1R^2X$, ja Py ja Y tarkoittavat samaa kuin kaavassa (I), minkä jälkeen tarvittaessa poistetaan mahdolliset suojaryhmät.

Sopiviin pelkistynviin ryhmiin kuuluvat ne, joissa X^4 on $-NO_2$, X^1 on ryhmä $>C=O$, X^2 on ryhmä $-CH_2NR^5-$ (jossa R^5 on ryhmä, joka voidaan muuntaa vedyksi katalyyttisesti hydraamalla, esimerkiksi aryyylimetyyliryhmä, kuten bentsyyli, bentshydroyli tai α -metyylibentsyyli) tai imiini ($-CH=N-$)-ryhmä tai ryhmä $-CONH-$, X^3 on ryhmä $-COX-$ tai ryhmä CR^1R^2X (jossa X on C_4 alkenyleeni tai C_4 alkynyleeni), tai $-X^2-X^3-$ on ryhmä $-CH_2N=CR^2X-$, Y on $-C_{2-3}$ alkenyleeni tai C_{2-3} alkynyleeni, ja Py on pyridyyli N-oksidi-ryhmä.

Pelkistäminen voidaan suorittaa käyttämällä pelkistimiä, joita tarkoituksenmukaisesti käytetään ketonien, imiinien, amidien, suojattujen amiinien, alkeenien, alkyynien,

N-oksidiin ja nitrorühmien pelkistämiseen.

Siten esimerkiksi, kun X^4 yleiskaavassa (VI) on nitrorühmä, tämä voidaan pelkistää aminoryhmäksi käyttämällä vetyä menetelmän (1) osan (b) yhteydessä jo kuvatun katalyytin läsnäollessa.

Kun X^1 yleiskaavassa (VI) on $>C=O$ -ryhmä, tämä voidaan pelkistää $-CH(OH)$ -ryhmäksi käyttämällä vetyä menetelmän (1) osan (b) yhteydessä jo kuvatun katalyytin läsnäollessa. Pelkistin voi vaihtoehtoisesti olla esimerkiksi hydridi, kuten diboraani tai metallihydridi, kuten litiumalumiinihydridi, natrium bis(2-metoksietoksi)alumiinihydridi, natriumboorihydridi tai alumiinihydridi. Reaktio voidaan suorittaa liuottimessa, mahdollisesti alkoholissa, esimerkiksi metnaolissa tai etanolissa, tai eetterissä, kuten tetrahydrofuraanissa, tai halogenoidussa hiilivedyissä, kuten dikloorimetaanissa.

Kun X^2 yleiskaavassa (VI) on $-CH_2R^5$ -ryhmä tai ryhmä $CH=N$ - tai $-X^2-X^3$ - on $-CH_2N=CR^2X$ -, tämä voidaan pelkistää $-CH_2NH$ - tai $-CH_2NHCHR^2X$ -ryhmäksi käyttämällä vetyä menetelmän (1) osan (b) yhteydessä jo kuvatun katalyytin läsnäollessa. Vaihtoehtoisesti, kun X^2 tai $-X^2-X^3$ - on ryhmä $-CH=N$ - tai $-CH_2N=CR^2X$ -, tämä voidaan pelkistää $-CH_2NH$ - tai $-CH_2NHCHR^2X$ -ryhmäksi käyttämällä pelkistintä ja olosuhteita, joita juuri on kuvattu ryhmän X^1 , kun tämä on $>C=O$ -ryhmä, pelkistämistä varten.

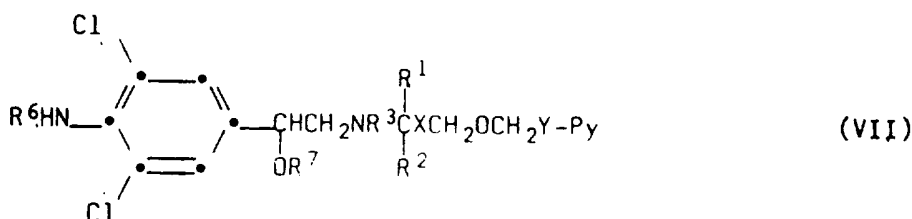
Kun X^2 tai X^3 yleiskaavassa (VI) on $-CONH$ - tai $-COX$ -ryhmä, tämä voidaan pelkistää ryhmäksi $-CH_2NH$ - tai $-CH_2X$ - käyttämällä hydridiä, kuten diboraania tai kompleksista metallihydridiä, kuten litiumalumiinihydridiä tai natrium bis(2-metoksietoksi)alumiinihydridiä liuottimessa, kuten eetterissä, esimerkiksi tetrahydrofuraanissa tai dietyyli-eetterissä.

Kun X^3 on ryhmä CR^1R^2X , jossa X on C_4 alkenyleeni tai C_4 alkynyleeni, tai Y on C_{2-3} alkenyleeni tai C_{2-3} alkynyleeni, tämä voidaan pelkistää niin, että X on $-(CH_2)_4-$, tai Y on $-(CH_2)_2-$ tai $-(CH_2)_3-$, käyttämällä vetyä menetelmän (1) osan (b) yhteydessä jo kuvatun katalyytin läsnäollessa.

Kun Py on pyridyyli N-oksidi-ryhmä, tämä voidaan pelkistää pyridyyli-ryhmäksi käyttämällä vetyä ja katalyyttiä, kuten Raney-nikkeliä, liuottimessa, kuten alkoholissa, esimerkiksi metanolissa.

Kun edellä olevissa menetelmissä (1b) ja (2) halutaan käyttää yleiskaavan (II) tai (VII) mukaista suojattua välituotetta, on erityisen tarkoituksenmukaista käyttää suojaryhmää R^3 ja/tai R^6 , joka voidaan poistaa pelkistysolosuhteissa, esimerkiksi vedyllä ja katalyytillä, jolloin näin vältetään erillinen suojauksenpoistovaihe. Sopiviin suojaryhmiin kuuluvat aryyli- ja metyyli-ryhmät, kuten bentsyyli, bentshydriidi ja α -metylibentsyyli.

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

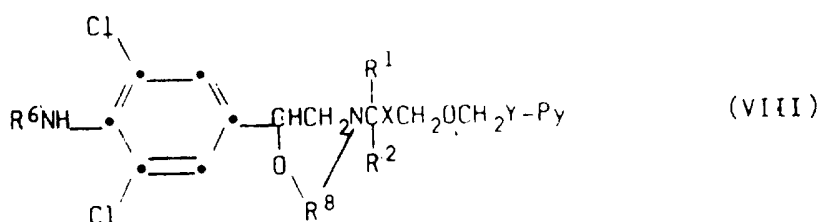


jossa R^3 , R^6 ja R^7 ovat kukin vetyatomi tai suojaryhmä, tai R^3 ja R^7 ovat yhdessä suojaryhmä, ja/tai mahdollinen hydroksisubstituentti ryhmässä Py on suojattu edellyttäen, että ainakin yksi ryhmistä R^3 , R^6 ja/tai R^7 on suojaryhmä

ja/tai Py sisältää suojaryhmän.

Voidaan käyttää tavanomaisia suojaryhmiä ja niiden poistamismenetelmiä, kuten jo edellä on kuvattu. Siten esimerkiksi R^3 voi olla aryyylimetyyliryhmä, esimerkiksi bentsyyli, joka voidaan poistaa hydrogenolysoimalla metallikatalyytin läsnäollessa (esimerkiksi palladium/hiili), ja/tai R^3 , R^6 ja/tai R^7 voi olla asyyli (esimerkiksi asetyyli)-ryhmä (ryhmiä), joka voidaan poistaa keittämällä laimean mineraalihapon kanssa (esimerkiksi suolahappo) tai käsittelemällä emäksellä (esimerkiksi natriumhydroksidi) liuotuksessa, kuten alkoholissa (esimerkiksi etanoli) huoneen lämpötilassa.

Suojauksenpoistomenetelmän (3) toisessa suoritusmuodossa ryhmät R^3 ja R^7 voivat yhdessä tarkoittaa suojaryhmää, kuten kaavan (VIII) mukaisessa yhdisteessä



jossa R^6 on vetyatomi tai suojaryhmä, Py voi sisältää suojaryhmän ja R^8 on karbonyyli- tai tiokarbonyyliosa tai ryhmä $CR^{10}R^{11}$ (jossa R^{10} ja R^{11} ovat kukin vetyatomi tai alkyyli-ryhmä, tai toinen ryhmistä R^{10} ja R^{11} voi olla aryyli (esimerkiksi fenyyli-ryhmä), joka on muodostettu aldehydistä tai ketonista, kuten asetialdehydistä tai asetonista. Kaavan (VIII) mukainen yhdiste voidaan muuntaa kaavan (I) mukaiseksi yhdisteeksi hydrolysoimalla happamissa tai emäksisissä olosuhteissa käyttämällä esimerkiksi vesipitoista suolahappoa tai rikkihappoa tai natriumhydroksidia ja tarvittaessa poistamalla edellä kuvatuilla menetelmillä mahdolliset muut suojaryhmät. Hydrolyysi

voidaan tarkoituksenmukaisesti suorittaa liuottimessa, kuten eetterissä (esimerkiksi tetrahydrofuraani) lämpötilassa, joka ulottuu esimerkiksi huoneen lämpötilasta 100°C:een.

Edellä kuvatuissa yleismenetelmissä voi saatu kaavan (I) mukainen yhdiste olla suolana, tarkoituksenmukaisesti fysiologisesti hyväksyttävänä suolana. Haluttaessa tällaiset suolat voidaan muuntaa vastaaviksi vapaiksi emäksiksi käyttämällä tavanomaisia menetelmiä.

Yleiskaavan (I) mukaisten yhdisteiden fysiologisesti hyväksyttäviä suoloja voidaan valmistaa saattamalla yleiskaavan (I) mukainen yhdiste reagoimaan sopivan hapon kanssa sopivan liuottimen, kuten asetonitriilin, asetonin, kloroformin, etyyliasetaatin tai alkoholin, esimerkiksi metanolin, etanolin tai isopropanolin läsnäollessa.

Fysiologisesti hyväksyttäviä suoloja voidaan myös valmistaa tavanomaisilla menetelmillä yleiskaavan (I) mukaisten yhdisteiden muista suoloista, mukaanlukien muista fysiologisesti hyväksyttävistä suoloista.

Kun tarvitaan yleiskaavan (I) mukaisen yhdisteen spesifinen enantiomeeri, tämä voidaan saada erottamalla tavanomaisilla menetelmillä yleiskaavan (I) mukaisen yhdisteen vastaava rasemaatti.

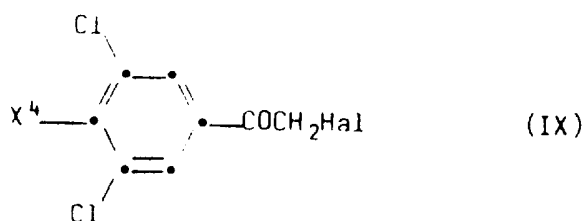
Siten eräissä esimerkissä voidaan sopivaa optisesti aktiivista happoa käyttää muodostamaan suoloja yleiskaavan (I) mukaisen yhdisteen rasemaatin kanssa. Saatu isomeeristen suolojen seos voidaan erottaa esimerkiksi fraktioiteuttamalla diastereoisomeerisiksi suoloiksi, joista yleiskaavan (I) mukaisen yhdisteen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

Yleiskaavan (I) mukaisen yhdisteen enantiomeerit voidaan vaihtoehtoisesti syntetisoida sopivista optisesti aktiivisista välituotteista käyttämällä mitä tahansa edellä kuvattuja yleismenetelmiä.

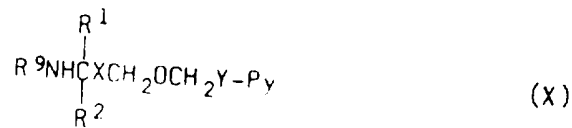
Kaavan (I) mukaisen yhdisteen spesifisiä diastereoisomeerejä voidaan saada tavanomaisilla menetelmillä, esimerkiksi syntetisoimalla sopivasta asymmetrisestä lähtöaineesta käyttämällä mitä tahansa edellä kuvattua menetelmää, tai muuntamalla yleiskaavan (I) mukaisen yhdisteen isomeerien seos sopiviksi diastereoisomeerisiksi johdoksiksi, esimerkiksi suoloiksi, jotka sen jälkeen voidaan erottaa tavanomaisilla menetelmillä, esimerkiksi fraktiokiteyttämällä.

Pelkistysmenetelmässä (2) käytetyt kaavan (VI) mukaiset välituotteet voidaan valmistaa monilla menetelmillä, jotka ovat analogisia UK-patenttijulkaisussa 2165542A kuvattujen menetelmien kanssa.

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



(jossa X^4 tarkoittaa samaa kuin kaavassa (VI) ja Hal on halogeeniatomi, esimerkiksi bromi) saattamalla reagoimaan kaavan (X) mukaisen amiinin kanssa

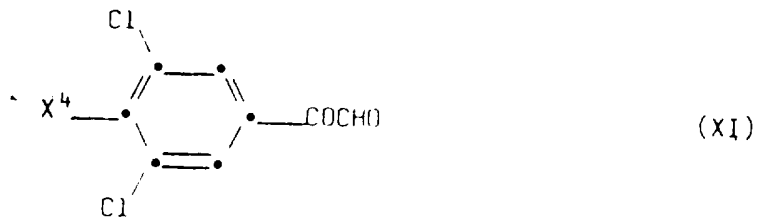


(jossa R^9 on vetyatomi tai ryhmä, joka voidaan täksi muuntaa katalyyttisesti hydraamalla). Reaktio voidaan suorittaa kylmässä tai kuumassa liuottimessa, esimerkiksi tetrahydrofuraanissa, tert-butyylimetyylieetterissä, dioksaanissa, kloroformissa, diklooriemtaanissa, dimetyyli-formamidissa, asetonitriilissä, ketonissa, kuten butanonissa tai metyyli-isobutyryliketonissa, tai esterissä, kuten etyyliasetaatissa, parhaiten emäksen, kuten di-isopropyyli-etyyliamiinin, natriumkarbonaatin tai muun happosiepparin, kuten propyleenioksidin läsnäollessa.

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, metanolissa ja/tai tetrahydrofuraanissa.

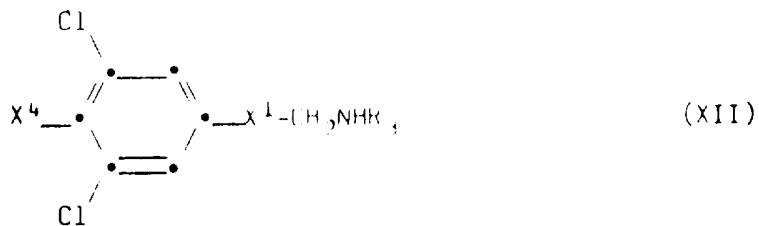
Kaavan (X) mukaiset amiini-välituotteet, erityisesti ne, joissa sekä R^1 että R^2 ovat vetyatomeja, ja niiden happoadditiosuolat ovat uusia yhdisteitä ja muodostavat osan keksinnöstä.

Kaavan (VI) mukaiset välituotteet, joissa X^2 on ryhmä $-CH=N-$, voidaan valmistaa saattamalla kaavan (XI) mukainen glyoksaalijohdos



(jossa X^4 tarkoittaa samaa kuin kaavassa (VI)) reagoimaan kaavan (X) mukaisen amiinin kanssa (jossa R^9 on vetyatomi) liuottimessa, kuten bentseenissä, tetrahydrofuraanissa tai alkoholissa, esimerkiksi etanolissa, lämpötiloissa, jotka ulottuvat aina liuottimen refluksointilämpötilaan asti.

Kaavan (VI) mukaiset välituotteet, joissa X^3 on $-COX-$, voidaan valmistaa asyloimalla kaavan (XII) mukainen amiini



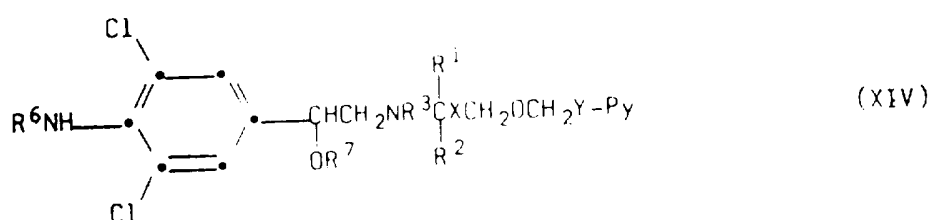
(jossa X^1 ja X^4 tarkoittavat samaa kuin edellä, ja R^3 on vetyatomi) käyttämällä kaavan (XIII) mukaisen hapon aktivoitua johdosta



Sopiviin aktivoituihin johdoksiin kuuluu imidatsoli, joka on muodostettu saattamalla happo (XIII) reagoimaan 1,1¹-karbonyylidi-imidatsolin kanssa. Asylointi voidaan suorittaa liuottimessa, kuten asetonitriilissä.

Kaavan (VI) mukaiset välituotteet, joissa X on C₄ alkenyleeni- tai alkynyleeniketju ja/tai Y on C₂₋₃ alkenyleeni- tai alkynyleeniketju, voidaan valmistaa menetelmillä, jotka ovat analogisia tässä yhteydessä kaavan (I) mukaisten yhdisteiden valmistamisen yhteydessä kuvattujen menetelmien kanssa.

Kaavan (VIII) mukaiset välituotteet voidaan valmistaa kaavan (XIV) mukaisista yhdisteistä



(jossa R⁶ tarkoittaa samaa kuin edellä, ja R³ ja R⁷ ovat molemmat vetyatomeja) saattamalla reagoimaan 1,1¹-karbonyylidi-imidatsolin tai 1,1¹-tiokarbonyylidi-imidatsolin kanssa.

Yleiskaavan (X) mukaiset amiinit, joissa R⁹ on ryhmä, joka voidaan muuntaa vedyksi, ja R¹ ja R² ovat kumpikin vetyatomeja, voidaan valmistaa saattamalla yleiskaavan (III) mukainen yhdiste, jossa R² on vetyatomi, reagoimaan amiinin R⁹NH₂ kanssa. Reaktio voidaan suorittaa ilman liuotinta tai liuottimen, kuten ketonin, esimerkiksi butanonin tai metyyli-isobutyryliketonin, eetterin, esimerkiksi tetrahydrofuraanin tai substituoidun amidin, esimerkiksi dimetyyliformamidin läsnäollessa, valinnaisesti emäksen, kuten natriumkarbonaatin tai orgaanisen amiinin, esimerkiksi trietyyliamiinin tai N,N-di-isopropyylietyyliamiinin läsnäollessa lämpötiloissa välillä 0°C ja liuottimen refluksointilämpötila. Kun reaktio suoritetaan ilman liuotinta, kumpaakin reaktiokomponenttia

voidaan kuumentaa aina esimerkiksi 150°C:een ulottuvissa lämpötiloissa. Haluttaessa saadaan kaavan (X) mukainen yhdiste, jossa R⁹ on vetyatomi, suorittamalla tämän jälkeen reaktio vedyn kanssa metallikatalyytin, kuten platinan läsnäollessa liuottimessa, kuten alkoholissa, esimerkiksi etanolissa.

Kaavojen (II), (IX), (XI) ja (XII) välituotteet ovat joko tunnettuja yhdisteitä tai ne voidaan valmistaa tunnettujen yhdisteiden valmistamiseksi kuvattujen menetelmien kanssa analogisilla menetelmillä.

Kaavojen (III), (IV), (X) ja (XIII) mukaisten välituotteiden valmistamiseksi sopivia menetelmiä on kuvattu UK-patenttijulkaisuissa 2140800A, 2159151A ja 2165542A ja jäljempänä annetuissa esimerkeissä.

Seuraavat esimerkit havainnollistavat keksintöä. Lämpötilat ovat °C. 'Kuivattu' viittaa kuivaamiseen käyttämällä magnesiumsulfaattia tai natriumsulfaattia ellei toisin ole mainittu. Ohutlevykromatografia (TLC) suoritettiin käyttämällä SiO₂ ja flash-pylväskromatografia (FCC) suoritettiin käyttämällä silikaa (Merck 9385) ja ellei toisin ole mainittu, jotakin seuraavista liuotinjärjestelmistä: A-tolueeni:etanoli:0,88 ammoniakki; B-heksaani: etyyliasettaatti:trietyyliamiini; C-tolueeni:etanoli:trietyyliamiini. Seuraavia lyhennyksiä käytetään: THF - tetrahydrofuraani; DMF - dimetyyliformamidi; BTPC - bis(trifenyylifosfiini)palladium (II) kloridi; DEA - N,N-di-isopropylietyyliamiini; DMSO-dimetyylisulfoksidi; TAB - tetra-n-butyyliammoniumbisulfaatti.

Välituote 1 on 1-(4-amino-3,5-dikloorifenyyli)-2-bromi-
etanoni.

Välituote 2 on 4-amino- α -(aminometyyli)-3,5-dikloori-bentseenimetanoli.

Välituote 3

N-/6-//3-(2-pyridinyyli)-2-propynyli/oksi/heksyyli/-bentseenimetaaniamiini

2-bromipyridiinin (2,0 g), N-/6-/(2-propynyli)oksi/heksyyli/-bentseenimetaaniamiinin (3,2 g), BTPC:n (0,07 g), kupari(I)-jodidin (0,007 g) ja dietyyliamiinin (20 ml) seosta sekoitettiin typen alla 18 tuntia, käsiteltiin vesipitoisella natriumbikarbonaatilla (1M, 50 ml) ja uutettiin dietyylieetterillä (2x100 ml). Kuivattu uute haihdutettiin ja jäännös FCC-puhdistettiin eluoimalla dietyylieetterillä, jolloin saatiin otsikkoyhdiste keltaisena öljynä (3,0 g), TLC (dietyylieetteri) Rf 0,05.

Välituote 4

2-/2-/(6-bromiheksyyli)oksi/etyyli/pyridiini

2-pyridiinietanolin (5 g), 1,6-dibromiheksaanin (20 ml), 50% (paino/tilavuus) natriumhydroksidin (20 ml) ja TAB:n (500 mg) seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 6 tuntia. Lisättiin vettä (100 ml) ja seos uutettiin eetterillä (2x100 ml). Orgaaniset uutteen pestiin vedellä ja kyllästetyllä suolaliuoksella, kuivattiin ja väkevöitiin öljyksi, joka FCC-puhdistettiin eluoimalla heksaani heksaani-eetteri (1:1)-seoksella, jolloin saatiin otsikkoyhdiste värittömänä öljynä (6,6 g), TLC (heksaani-eetteri 1:1) Rf 0,19.

Välituotteet 5-7 valmistettiin samalla tavoin sopivasta alkoholista ja bromiyhdisteestä:

Välituote 5

(Z)-2-/4-/(6-bromiheksyyli)oksi/-1-butenyyli/-3-(fenyyli-metoksi)pyridiini

(E/Z)-4-/3-(fenyylietoksi)-2-pyridinyyli/-3-buten-1-olista (2,74 g) ja 1,6-dibromiheksaanista (10,03 g) 18 tunnin reaktioajalla ja käyttämällä uutossa etyyliasettaattia. FCC-eluointi sykloheksaani-etyyliasettaatilla (100:0 → 95:5) tuotti otsikkoyhdisteen keltaisena öljynä (1,74 g), TLC (etyyliasettaatti-sykloheksaani 5:95) Rf 0,17.

Välituote 5

2-/3-/(2-propyynyli)oksi/propyyli/pyridiini

2-pyridiinipropanolista (13,7 g) ja propargyylibromidista (80-prosenttinen liuos tolueenissa, 12 ml) 2 tunnin reaktioajalla. FCC-eluointi heksaani-eetteri (1:1)-seoksella tuotti otsikkoyhdisteen oranssinvärisenä öljynä (9,0 g), TLC (systeemi B 80:20:1) Rf 0,15.

Välituote 7

2-/2-/(4-bromibutyli)oksi/etyyli/pyridiini

2-pyridiinietanolista (5,0 g) ja 1,4-dibromibutaanista (26,29 g) 4 tunnin reaktioajalla. FCC-eluointi eetteri-heksaanilla (1:1) tuotti otsikkoyhdisteen vaaleankeltaisena öljynä (6,4 g), TLC (eetteri-heksaani 1:1) Rf 0,37.

Välituote 8

N-/6-/2-(2pyridinyyli)etoksi/heksyyli/bentseenimetaaniamiini

2-/2-/(6-bromiheksyyli)oksi/etyyli/pyridiiniä (6,3 g) lisättiin bentsyyliamiiniin (20 ml) 140^o:ssa typen alla. Pidettiin 1 tunti 140^o:ssa, minkä jälkeen reaktioseos jäädytettiin ja jaettiin 2M natriumhydroksidin (100 ml) ja eetterin (100 ml) kesken. Orgaaninen kerros pestiin vedellä ja kyllästetyllä suolaliuoksella, kuivattiin ja väkevöitiin keltaiseksi öljyksi. Ylimääräinen bentsyyliamiini poistettiin tislamalla alipaineessa, jolloin

jäljelle jäi otsikkoyhdiste keltaisena öljynä (6,8 g)
TLC (systeemi A 80:20:2) Rf 0,44.

Välituote 9 valmistettiin samalla tavalla:

Välituote 9

N-/6-/4-(3-hydroksi-2-pyridinyyli)butoksi/heksyyli/-
bentseenimetaaniamiini

2-/4-/(6-bromiheksyyli)oksi/butylyli/-3-hydroksipyriinistä
(1 g) ja bentsyyliamiinista (3 ml) jakamalla reaktioseos
4 tunnin kuluttua 8-prosenttisen natriumbikarbonaatin
(10 ml) ja etyyliasetaatin (10 ml) kesken. Lopputuote
FCC-puhdistettiin eluoimalla systeemillä C (95:5:1),
jolloin saatiin otsikkoyhdiste keltaisena öljynä (0,8 g),
TLC (systeemi C 95;5;1) Rf 0,25.

Välituote 10

4-amino-3,5-dikloori- α -/(fenyylimetyyli)/6-/2-(2-pyri-
dinyyli)etoksi/heksyyli/amino/metyyli/bentseenimetanoli

Välituotteen 1 (1,0 g), N-/6-/2-(2-pyridinyyli)etoksi/-
heksyyli/bentseenimetaaniamiinin (1,01 g) ja DEA:n (460
mg) liuosta tetrahydrofuraanissa (10 ml) seisotettiin
huoneen lämpötilassa 2 tuntia. Saatu sakka poistettiin
suodattamalla, liuotin haihdutettiin ja jäännös meta-
nolissa (10 ml) jäähdytettiin jäähauteella ja käsiteltiin
annoksittain natriumboorihydridillä (300 mg) typen alla.
30 minuutin kuluttua liuos lämmitettiin huoneen lämpö-
tilaan, sekoitettiin vielä 30 minuuttia, minkä jälkeen
väkevöitiin tyhjässä vaaleankeltaiseksi vaahdoksi. Vahto
jaettiin veden (25 ml) ja etyyliasetaatin (25 ml) kesken
ja orgaaninen kerros pestiin kyllästetyllä suolaliuoksella,
kuivattiin ja väkevöitiin keltaiseksi öljyksi. Tämä
FCC-puhdistettiin eluoimalla systeemillä B (50:50:1),
jolloin saatiin otsikkoyhdiste vaaleankeltaisena öljynä

(1,15 g), TLC (systeemi B 50:50:1) Rf 0,26.

Välituotteet 11-13 valmistettiin samalla tavoin välituotteesta 1 ja vastaavasta amiinista, minkä jälkeen pelkistettiin natriumboorihydridillä.

Välituote 11

(Z)-4-amino-3,5-dikloori- α -//((fenyyylimetyyli)/6-//3-(2-pyridinyyli)-2-propenyli/oksi/heksyyli/amino/metyyli/-bentseenimetanoli

Välituotteesta 1 (0,6 g) ja N-6-//3-(2-pyridinyyli)prop-2-ynyli/oksi/heksyyli/bentseenimetaaniamiinista (0,68 g) 16 tunnin reaktioajalla kummassakin vaiheessa ja käyttämällä pelkistyksessä liuottimena metanolia (20 ml) ja tetrahydrofuraania (5 ml). FCC-eluointi sykloheksaanidietyylieetterillä (1:1) tuotti otsikkoyhdisteen vaaleankeltaisena öljynä (0,7 g), TLC (dietyylieetteri) Rf 0,5.

Välituote 12

4-amino-3,5-dikloori- α -//6-/4-(3-hydroksi-2-pyridinyyli)-butoksi/heksyyli/(fenyyylimetyyli)amino/metyyli/bentseenimetanoli

Välituotteesta 1 (0,6 g) ja N-6-/4-(3-hydroksi-2-pyridinyyli)butoksi/heksyyli/bentseenimetaaniamiinista (0,7 g) reaktioaikojen ollessa 18 tuntia ja 2,5 tuntia kahdessa vaiheessa. FCC-eluointi systeemillä C (95:5:1) tuotti otsikkoyhdisteen ruskeana öljynä (0,6 g), TLC (systeemi A 80:20:1) Rf 0,25.

Välituote 13

4-amino-3,5-dikloori- α -//((fenyylimetyyli)/6-/2-(3-pyridinyyli)etoksi/heksyyli/amino/metyyli/bentseenimetanoli

Välituotteesta 1 (2,98 g) ja N-/6-/2-(3-pyridinyyli)etoksi/-heksyyli/bentseenimetaaniamiinista (3 g) reaktioaikojen ollessa yön yli ja 3 tuntia kahdessa vaiheessa. FCC-eluointi systeemillä C (95:5:1) tuotti otsikkoyhdisteen vaaleanruskeana öljynä (3 g), TLC (systeemi C 95:5:1)= Rf 0,2.

Seuraavat yhdisteet (välituotteet 14-16) valmistettiin vastaavista lähtöaineista tavanomaisella reaktiosarjalla, joka oleellisesti oli välituotteen 4 yhteydessä kuvatun kaltainen, minkä jälkeen välituote 8 ja tämän jälkeen välituote 10.

Välituote 14

4-amino-3,5-dikloori- α -//((fenyyliemtyyli)/6-/3-(3pyridinyyli)-propoksi/heksyyli/amino/metyyli/bentseenimetanoli, TLC (systeemi B 50:50:1) Rf 0,28.

Välituote 15

4-amino-3,5-dikloori- α -///6-/2-(6-metyyli-2-pyridinyyli)-etoksi/heksyyli/(fenyyliemtyyli)amino/metyyli/bentseenimetanoli, TLC (systeemi C 92:8:1) Rf 0,17.

Välituote 16

4-amino-3,5-dikloori- α -//((fenyyliemtyyli)/6-/3-(4-pyridinyyli)propoksi/heksyyli/amino/metyyli/bentseenimetanoli, TLC (systeemi B 80:20:1) Rf 0,04.

Välituote 17

(E,Z)-4-/3-(fenyyliemtoksi)-2-pyridinyyli/-3-buten-1-oli

3-(fenyyliemtoksi)pyridiini-2-karboksaldehydin (3,9 g), (3-hydroksipropyli)trifenyylifosfoniumbromidin (8,38 g) ja kaliumkarbonaatin (3,3 g) seosta dioksaanissa (30 ml), joka sisälsi vettä (0,27 ml), kuumennettiin refluk-

soiden 18 tuntia. Jäähdytetty seos laimennettiin eetterillä, suodatettiin ja suodos ja haihdutettiin. Jäännös FCC-puhdistettiin eluoimalla eetteri-heksaani (3:2) eetterillä, jolloin saatiin otsikkoyhdiste keltaisena öljynä (3,5 g), TLC (eetteri) Rf 0,23.

Välituote 18

2-/4-/(6-bromiheksyyli)oksi/butyli/-3-hydroksipyridiini

(Z)-2-/4-/(6-bromiheksyyli)oksi/-1-butenyyli/-3-(fenyyli-metoksi)pyridiini (1,5 g) hydrattiin esipelkistetyllä 10-prosenttisella palladiumoksidi/hiilellä (50-prosenttinen vestahna, 300 mg) etanolissa (15 ml). Katalyytti poistettiin suodattamalla hyflon läpi ja liuotin haihdutettiin, jolloin saatiin otsikkoyhdiste keltaisena öljynä (1,18 g).

Analyysi	Saatu: C, 54,51; H, 7,41; N, 4,3; Br, 23,83.
C ₁₅ H ₁₄ BrNO ₂	Lask.: C, 54,55; H, 7,32; N, 4,24; Br, 24,19%.

Välituote 19

6-/3-(2-pyridinyyli)propoksi/heks-4-yn-1-oli

n-butyyllilitiumia (1,57M heksaanissa, 35 ml) lisättiin 2-/3-/(2-propynyli)oksi/propyyli/pyridiinin (9,0 g) sekoitettuun liuokseen kuivassa tetrahydrofuraanissa (60 ml) -78^o:ssa typen alla. Lisättiin booritrifluoridi-eteraattia (6,8 ml) ja seosta sekoitettiin 30 minuuttia -78^o:ssa. Oksetania (10 ml) lisättiin ja seosta pidettiin 2 tuntia -78^o:ssa, minkä jälkeen se käsiteltiin uudelleen oksetaanilla (10 ml). Tumman seoksen annettiin lämmetä 0^o:een, lisättiin kyllästettyä ammoniumkloridia (100 ml) ja seos uutettiin etyyliasetaatilla (2x50 ml). Orgaaninen kerros pestiin kyllästetyllä suolaliuoksella, kuivattiin ja väkevöitiin tummaksi öljyksi, joka FCC-puhdistettiin eluoimalla eetterillä, jolloin saatiin otsikkoyhdiste oranssin värisenä öljynä (5,1 g), TLC

(etyyliasettaatti-trietyyliamiini 99:1) Rf 0,35.

Välituote 20

2-/3-/(6-bromi-2-heksyyli)oksi/propyyli/pyridiini

Trifenyylifosfiinia (2,89 g) trikloorimetaanissa (20 ml) lisättiin tipottain 6-/3-(2-pyridinyyli)propoksi/-4-heksyn-1-olin (2,33 g) ja hiilitetrabromidin (3,65 g) liuokseen dikloorimetaanissa (30 ml) jäädyttämällä seosta jäähauteessa. Reaktioseosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 1 tunti, liuotin haihdutettiin ja jäännös FCC-puhdistettiin eluoimalla heksaani-eetterillä (1:1), jolloin saatiin otsikkoyhdiste oranssin värisenä öljynä (2,0 g), TLC (heksaani-eetteri 1:1) Rf 0,2.

Välituote 21

N-/6-/2-(3-pyridinyyli)(etoksi/heksyyli/bentseenimetaani-amiini

3-pyridiinietanolin (4 g), 1,6-dibromiheksaanin (23,78 g), TAB:n (0,5 g) ja 2N natriumhydroksidin (50 ml) seosta sekoitettiin voimakkaasti 3 tuntia. Seos laimennettiin vedellä (75 ml), uutettiin etyyliasetaatilla ja yhdistetyt orgaaniset uutteen pestiin kyllästetyllä suolaliuoksella (150 ml), kuivattiin ja haihdutettiin. Saatu öljy FCC-puhdistettiin eluoimalla heksaani heksaani-etyyliastaa-tilla (19:1), jolloin saatiin 3-/2-/(6-bromiheksyyli)oksi/-etyyli/pyridiiniä (6 g). Tämän yhdisteen (5 g) ja bentsyyliamiinin (15 ml) liuosta sekoitettiin 140^o:ssa typen alla 1 tunti. Jäähdytetty reaktioseos jaettiin natriumbikarbonaatin (150 ml) ja etyyliasetaatin (50 ml) kesken. Orgaaninen kerros pestiin kyllästetyllä suolaliuoksella (50 ml), kuivattiin ja väkevöitiin keltaiseksi öljyksi. Ylimääräinen bentsyyliamiini poistettiin tislaamalla ja saatu öljy FCC-puhdistettiin systeemillä C (95:5:1),

jolloin saatiin otsikkoyhdiste keltaisena öljynä (4 g),
TLC (systeemi A 80:20:1) Rf 0,5.

Välituote 22

7-/2-(2-pyridinyyli)etoksi/-2-heptanoni

2-/2-/(4-bromibutyyli)oksi/etyyli/pyridiinin (6,2 g),
2,4-pentaanidionin (3,61 g), kaliumkarbonaatin (4,75 g)
ja kaliumjodidin (3,95 g) seosta etanolissa (125 ml)
sekoitettiin ja kuumennettiin yön yli refluksoiden.
Kiinteä aines poistettiin suodattamalla ja suodos haihdu-
tettiin, jolloin jäljelle jäi tummanruskeaa puolikiinteätä
ainetta. Lisäämällä eetteriä (200 ml) ja suodattamalla
kiinteä aines saatiin tumma liuos, joka haihdutettiin
ruskeaksi öljyksi (4,71 g). FCC-puhdistus eluoimalla
eetteri-heksaanilla (1:1,3:1) tuotti otsikkoyhdisteen
vaaleankeltaisena öljynä (1,93 g).

Analyysi Saatu: C,71,11; H,9,03; N,5,98

$C_{14}H_{21}NO_2$ Lask.: C,71,45; H,9,00; N,5,95 %.

välituote 23

6-/2-(2-pyridinyyli)etoksi/heksanoli

2-/2-/(6-bromiheksyyli)oksi/etyyli/pyridiinin (9,0 g),
natriumasetaattitrihydraatin (34,24 g), trioktyylipropyli-
ammoniumkloridin (1,9 g) ja veden (25 ml) seosta sekoi-
tettiin refluksoiden 2 tuntia. 2N natriumhydroksidiliuosta
(50 ml) ja etanolia (50 ml) lisättiin jäädytettyyn
seokseen, jota sekoitettiin edelleen 10 minuuttia huoneen
lämpötilassa. Etanoli haihdutettiin tyhjässä ja jäännös
laimennettiin kyllästetyllä suolaliuoksella (150 ml)
ja uutettiin eetterillä (2x100 ml). Yhdistetyt orgaaniset
uutteet pestiin peräkkäin vedellä (150 ml), kyllästetyllä
suolaliuoksella (100 ml), kuivattiin ja haihdutettiin
tyhjässä, jolloin saatiin keltaista öljyä. FCC-puhdistus
eluoimalla eetterillä tuotti otsikkoyhdisteen värittömänä

öljynä (4,94 g), TLC (eetteri) Rf 0,31.

Välituote 24

6-/2-(2-pyridinyyli)etoksi/heksanaali

6-/2-(2-pyridinyyli)etoksi/heksanolin (1,0 g) liuos dikloorimetaanissa (8 ml) lisättiin tipottain 15 minuutin aikana pyridiniumkloorikromaatin (1,83 g) ja silikan (Merck 7734, 2,9 g) sekoitettuun suspensioon dikloorimetaanissa (30 ml). Seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa typen alla 4 tuntia, laimennettiin eetterillä (100 ml) ja suodatettiin silikan läpi (Merck 9385, 200 ml) eluomalla dikloorimetaanilla ja sen jälkeen metanolilla, jolloin saatiin tummaa öljyä. FCC-puhdistus eluomalla eetterillä tuotti otsikkoyhdisteen keltaisena öljynä (0,49 g), TLC (systeemi A 40:10:1) Rf 0,42.

Välituote 25

6-/2-(2-pyridinyyli)etoksi/heksaanihappo

6-/2-(2-pyridinyyli)etoksi/heksanolin (1,0 g) ja pyridiniumdikromaatin (5,90 g) liuosta dimetyyliformamidissa (12 ml) sekoitettiin huoneen lämpötilassa 24 tuntia. Liuos laimennettiin vedellä (100 ml) ja uutettiin eetterillä (2x100 ml). Yhdistetyt orgaaniset utteet pestiin vedellä (100 ml), kuivattiin ja haihdutettiin tyhjässä värittömäksi öljyksi. Alkuperäiset vesipesuliuokset yhdistettiin ja uutettiin uudelleen dikloorimetaanilla (2x150 ml), pestiin vedellä (100 ml), kuivattiin ja haihdutettiin tyhjässä ruskeaksi öljyksi. Alkuperäiset vesipesuliuokset puskuroitiin sen jälkeen pH-arvoon 6,5 käyttämällä fosfaattipuskuria ja lisättiin kiinteää natriumkloridia. Kyllästetty liuos uutettiin dikloorimetaanilla (2x100 ml), pestiin vedellä (100 ml), kuivattiin ja haihdutettiin tyhjässä ruskeaksi öljyksi. Nämä kolme öljyä yhdistettiin

ja FCC-puhdistettiin eluoimalla heksaani-eetterillä (1:1) ja tämän jälkeen metanolilla, jolloin saatiin keltaista öljyä, joka liuotettiin dikloorimetaaniin (50 ml) ja suodatettiin. Suodos haihdutettiin tyhjöissä, jolloin saatiin otsikkoyhdiste vihreänä öljynä (0,55 g), TLC (systeemi A 40:10:1) Rf 0,6.

Välituote 26

N-/2-(4-amino-3,5-dikloorifenyyli)-2-hydroksietyyli/-
6-/2-(2-pyridinyyli)etoksi/heksaaniamidi

1',1-karboxylidi-imidatsolia (0,41 g) lisättiin annoksittain 6-/2-(2-pyridinyyli)etoksi/heksaanihapon (0,5 g) seokseen asetonitriilissä (30 ml) huoneen lämpötilassa typen alla. Seosta sekoitettiin 3 tuntia, minkä jälkeen lisättiin tipottain huoneen lämpötilassa välituotteen 2 (0,46 g) suspensio asetonitriilissä (10 ml). Seosta sekoitettiin 2,5 tuntia huoneen lämpötilassa typen alla. Liuotin haihdutettiin tyhjöissä ja jäännös FCC-puhdistettiin eluoimalla tolueeni-etanoli-trietyyliamiini-0,88 ammo-niakki (95:5:1:0+40:10:0:1)-seoksella, jolloin saatiin otsikkoyhdiste värittömänä öljynä (0,23 g), TLC (systeemi A 40:10:1) Rf 0,39.

välituote 27

α-//asetyyli/6-/2-(2-pyridinyyli)etoksi/heksyyli/amino/me-
tyyli/-4-amino-3,5-diklooribentseenimetanoliasetaatti
(esteri)

Etikkahappoanhydridiä (132 mg) pyridiinissä (2 ml) lisät-tiin tipottain 4-amino-3,5-dikloori-α-///6-/2-(2-pyridi-nyyli)etoksi/heksyyli/amino/metyyli/bentseenimetanolin (250 ml) liuokseen pyridiinissä (2 ml). Liuosta sekoitettiin typen alla huoneen lämpötilassa yön yli ja lisättiin lisää etikkahappoanhydridiä (66 mg) pyridiinissä. Sekoi-tettiin vielä 12 tuntia, minkä jälkeen liuos haihdutettiin

tyhjöissä öljyksi, joka jaettiin veden (5 ml) ja eetterin (5 ml) kesken. Vesikerros uutettiin uudelleen eetterillä (5 ml) ja yhdistetyt orgaaniset kerrokset kuivattiin ja väkevöitiin, jolloin saatiin otsikkoyhdiste kirkkaana öljynä (190 mg), TLC (systeemi A 80:20:1) Rf 0,5.

Välituote 28

6-/2-(2pyridinyyli)etoksi/heksaaniamiini

N-/6-/2-(2-pyridinyyli)etoksi/heksyyli/bentseenimetaani-
amiinin (2,00 g) liuos etanolissa (10 ml) lisättiin
10% palladium/hiilen (50-prosenttinen tahna, 800 mg)
esipelkistettyyn suspensioon etanolissa (120 ml) ja
hydrattiin huoneen lämpötilassa ja -paineessa. Katalyytti
poistettiin suodattamalla hyflonin läpi ja liuotin haihdu-
tettiin tyhjöissä. Jäännösöljy FCC-puhdistettiin eluoimalla
systeemillä A (39:10:1 32:17:1), jolloin saatiin otsikko-
yhdiste värittömänä nesteenä (0,99 g), TLC (systeemi
A 39:10:1) Rf 0,16.

Välituote 29

1-(4-amino-3,5-dikloorifenyli)-2-//6-/2-(2-pyridinyyli)-
etoksi/heksyyli/amino/etanoni

Välituotteen 1 (0,51 g),, 6-/2-(2-pyridinyyli)etoksi/-
heksaaniamiinin (0,40 g), DEA:n (0,36 ml) ja tetrahydro-
furaanin (10 ml) seoksen annettiin seistä 5 tuntia.
Seos suodatettiin ja haihdutettiin tyhjöissä. Jäljelle
jäänyt kumimainen aines FCC-puhdistettiin eluoimalla
tolueeni-etanoli (9:1)-seoksella, jolloin saatiin otsikko-
yhdiste keltaisena kumimaisena aineena (0,45 g), TLC
(tolueeni:etanoli 9:1) Rf 0,45.

Välituote 30

5-(4-amino-3,5-dikloorifenyli)-3-/6-/2-(2-pyridinyyli)-
etoksi/heksyyli/-2-oksatsolidinoni

Esimerkin 2 yhdisteen (100 mg) ja 1,1'-karbonyylidiimidatsolin (38 mg) liuosta kuivassa tetrahydrofuraanissa (20 ml) kuumennettiin typhen alla 5 tuntia. Liuotin haihdutettiin ja jäännös FCC-puhdistettiin eluoimalla etyyliasetaatilla, jolloin saatiin otsikkoyhdiste vaaleankeltaisena öljynä (95 mg), TLC (etyyliasetatti) Rf 0,42.

Välituote 31

2-/2-/(6-bromiheksyyli)oksi/etyyli/pyridiini N-oksidi

m-klooriperbentsoehappoa (1,13 g) lisättiin yhtenä eränä 2-/2-/(6-bromiheksyyli)oksi/etyyli/pyridiinin (1,0 g) liuokseen dikloorimetaanissa (50 ml). Liuosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa yön yli. Seos sammutettiin 10% (paino/tilavuus) natriumsulfiittiliuoksella (50 ml) ja orgaaninen kerros pestiin 8-prosenttisella natriumbikarbonaattiliuoksella (50 ml). Orgaaninen kerros kuivattiin ja haihdutettiin. Jäljelle jäänyt otsikkoyhdiste, joka oli vaaleankeltainen öljy (980 mg), käytettiin enempää puhdistamatta. Osa (100 mg) FCC-puhdistettiin eluoimalla systeemillä A (80:20:1), jolloin saatiin vaaleankeltaista öljyä (20 mg), TLC (systeemi A 80:20:1) Rf 0,48.

Välituote 32

4-amino-3,5-dikloori- α -///6-/2-(2-pyridinyyli)etoksi/-heksyyli/amino/metyyli/bentseenimetanoli 1-oksidi (E)-buteenidiaoattisuola (4:3)

Välituotteen 2 (0,74 g), 2-/2-/(6-bromiheksyyli)oksi/etyyli/pyridiini N-oksidin (0,674 g) ja DEA:N (346 mg) liuosta dimetyyliformamidissa (15 ml) kuumennettiin 2 tuntia 80^o:ssa. Liuotin poistettiin suurtyhjössä ja jäännös FCC-puhdistettiin eluoimalla systeemillä A (90:10:1), jolloin saatiin otsikkoyhdisteen vapaa emäs vaaleankeltaisena öljynä (488 mg). Näyte vapaasta emäksestä (388 mg) liuotettiin metanoliin (20 ml) ja lisättiin fumaari-

hapon (51 ml) liuos metanolissa (5 ml). Liuos haihdutettiin ja jäännös hierrettiin eetterin (50 ml) alla, jolloin saatiin otsikkoyhdiste valkoisena jauheena (378 mg), TLC (systeemi A 80:20:1) Rf 0,35.

Esimerkki 1

4-amino-3,5-dikloori- α -///6-/3-(2-pyridinyyli)propoksi/-heksyyli/amino/metyyli/bentseenimetanoli

(2)-4-amino-3,5-dikloori- α -//(fenyylimetyyli)/6-//3-(2-pyridinyyli)-2-propenyli/oksi/heksyyli/amino/metyyli/bentseenimetanolin (0,65 g) liuos etanolissa (15 ml), joka sisälsi suolahappoa (2,7 millimoolia), hydrattiin 10% palladium/hiilellä (0,15 g), suodatettiin ja haihdutettiin. Jäännös jaettiin vesipitoisen natriumbikarbonaatin (1M; 30 ml) ja etyyliasetaatin (150 ml) kesken ja kuivattu orgaaninen faasi haihdutettiin ruskeaksi kumimaiseksi aineeksi. Tämä kumimainen aines FCC-puhdistettiin eluomalla systeemillä A (93:7:1+85:15:1), jolloin saatiin otsikkoyhdiste valkoisena kiinteänä aineena (0,32 g), sp. 38-41°.

Analyysi

Saatu: C, 59,6; H, 7,0; N, 9,2.

$C_{22}H_{31}Cl_2N_3O_2$

Lask.: C, 60,0; H, 7,1; N, 9,5%.

(E)-buteenidioaatti (suola) (2:1) sp. 103-108°; bentsoaatti (1:1), sp. 87-89°; hydrobromidi (1:2), sp. 67-72°.

Esimerkki 2

4-amino-3,5-dikloori- -///6-/2-(2-pyridinyyli)etoksi/-heksyyli/amino/metyyli/bentseenimetanoli

4-amino-3,5-dikloori- α -//(fenyylimetyyli)/6-/2-(2-pyridinyyli)etoksi/heksyyli/amino/metyyli/bentseenimetanoli (1,1 g) hydrattiin esipelkistetyllä 10% palladiumoksidi/hiilellä (50-prosenttinen vesitahna, 200 mg) etanolissa (10 ml), joka sisälsi suolahappoa (väkevä suolahappo/etanoli, 1:9 tilavuus/tilavuus, 4 ml). Katalyytti pois-

tettiin suodattamalla hyflon läpi, liuotin haihdutettiin ja jäljelle jäänyt öljy jaettiin 8-prosenttisen natriumbikarbonaatin (25 ml) ja etyyliasetaatin (25 ml) kesken. Orgaaninen kerros pestiin 8-prosenttisella natriumbikarbonaatilla, vedellä ja kyllästetyllä suolaliuoksella, kuivattiin ja väkevöitiin oranssinväriseksi öljyksi, joka FCC-puhdistettiin eluoimalla systeemillä C (95:5:1,90:10:1), jolloin saatiin keltaista öljyä, joka hierrettiin eetteri-heksaanin kanssa, jolloin saatiin otsikkoyhdiste valkoisena kiinteänä aineena (280 mg), sp. 94-96°.

Analyysi Saatu: C,58,89; H,6,93; N,9,55; Cl,16,88.
 $C_{21}H_{29}Cl_2N_3O_2$ Lask.: C,59,16; H,6,86; N,9,86; Cl,16,63%

Esimerkit 3 ja 4 valmistettiin samalla tavoin hydraamalla kyseeseen tuleva N-(fenyyylimetyyli)-yhdiste:

Esimerkki 3

4-amino-3,5-dikloori- α -///6-/2-(6-metyyli-2-pyridinyyli)-etoksi/heksyyli/amino/metyyli/bentseenimetanoli, (E)-buteenidioaatti (suola) (2:1)

4-amino-3,5-dikloori- α -///6-/2-(6-metyyli-2-pyridinyyli)-etoksi/heksyyli/(fenyyylimetyyli)amino/metyyli/bentseenimetanolista (1,66 g). FCC-eluointisysteemillä C (92:8:1) tuotti vaaleankeltaista öljyä (0,9 g). Öljyn (870 mg) ja fumaarihapon (126 mg) liuos metanolissa (10 ml) väkeöitiin öljyksi, jota hierrettiin useita kertoja eetterin kanssa, jolloin saatiin otsikkoyhdiste valkoisena kiinteänä aineena (850 mg), sp. 122-126°.

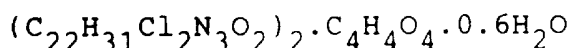
Analyysi Saatu: C,57,48; H,6,59; N,8,07, Cl,14,18
 $(C_{22}H_{31}Cl_2N_3O_2)_2 \cdot C_4H_4O_4$
 Lask.: C,57,83; H,6,67; N,8,43; Cl,14,23%

Esimerkki 4

4-amino-3,5-dikloori- α -///6-/3-(4-pyridinyyli)propoksi/-
heksyyli/amino/metyyli/bentseenimetanoli, (E)-buteeni-
dioaatti (suola) (2:1)

4-amino-3,5-dikloori- α -//(fenyyliemetyyli)/6-/3-(4-pyridinyyli)propoksi/heksyyli/amino/metyyli/bentseenimetanolista (690 mg). Väkeväimällä etyyliasetaattiuutteet saatiin punaista öljyä (500 mg). Tämän öljyn ja fumaarihapon (70 mg) liuos metanolissa (5 ml) haihdutettiin keltaiseksi öljyksi, jota hierrettiin useita kertoja eetterin kanssa, jolloin saatiin otsikkoyhdiste kermanvärisenä kiinteänä aineena (380 mg), sp. 112-115^o.

Analyysi Saatu: C,56,49; H,6,52; N,7,89.



Lask.: C,56,60; H,6,78; N,8,25%

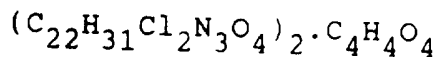
Esimerkki 5

4-amino-3,5-dikloori- α -///6-/3-(3-pyridinyyli)propoksi/-
heksyyli/amino/metyyli/bentseenimetanoli (E)-buteenidioaatti
(suola) (2:1)

4-amino-3,5-dikloori- α -//(fenyyliemetyyli)/6-/3-(3-pyridinyyli)propoksi/heksyyli/amino/metyyli/bentseenimetanoli (1,5 g) hydrattiin esipelkistetyllä 10% palladium/hiilellä (50-prosenttinen vesitahna, 300 mg) etanolissa (20 ml), joka sisälsi suolahappoa (väkevä suolahappo/etanolli 1:9, tilavuus/tilavuus, 5 ml). Katalyytti poistettiin suodattamalla hyflon läpi ja liuotin haihdutettiin. Jäljelle jäänyt öljy jaettiin 8-prosenttisen natriumbikarbonaatin (50 ml) ja etyyliasetaatin (50 ml) kesken ja orgaaninen kerros pestiin vedellä ja kyllästetyllä suolaliuoksella, kuivattiin ja väkevöitiin öljyksi, joka FCC-puhdistettiin eluoimalla systeemillä C (95:5:1 \rightarrow 90:10:1), jolloin saatiin hieman värillistä öljyä (850 mg). Öljy metanolissa (10 ml) käsiteltiin fumaarihapon (115 mg) liuoksella metanolissa (2 ml).

Liuotin haihdutettiin ja jäännös hierrettiin kuivan eetterin kanssa, jolloin saatiin otsikkoyhdiste valkoisena jauheena (770 mg), TLC (systeemi A 80:20:2) Rf 0,40.

Analyysi Saatu: C, 57,53; H, 6,75; N, 8,12; Cl, 13,90.



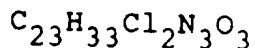
Lask.: C, 57,83; H, 6,67; N, 8,43; Cl, 14,23%

Esimerkki 6

4-amino-3,5-dikloori- α -///6-/4-(3-hydroksi-2-pyridinyyli)-butoksi/heksyyli/amino/metyyli/bentseenimetanoli

4-amino-3,5-dikloori- α -///6-/4-(3-hydroksi-2-pyridinyyli)-butoksi/heksyyli/(fenyylimetyyli)amino/metyyli/bentseenimetanoli (0,49 g) hydrattiin esipelkistetyllä 10% palladiumoksidi/hiilellä (50-prosenttinen vesitahna, 100 mg) etanolissa (10 ml), joka sisälsi suolahappoa (väkevä HCl/etanol, 1:9 tilavuus/tilavuus, 1,6 ml). Katalyytti poistettiin suodattamalla hyflon läpi, liuotin haihdutettiin ja jäljelle jäänyt öljy jaettiin 8-prosenttisen natriumbikarbonaatin (15 ml) ja etyyliasetaatin (15 ml) kesken. Orgaaninen kerros pestiin 8-prosenttisella natriumbikarbonaatilla (10 ml), vedellä (10 ml) ja kyllästetyllä suolaliuoksella (10 ml), kuivattiin ja väkevöitiin keltaiseksi öljyksi, joka FCC-puhdistettiin eluoimalla systeemillä C (95:5:1), jolloin saatiin vaaleankeltaista öljyä, joka hierrettiin eetterin kanssa. Näin saatiin otsikkoyhdiste valkoisena kiinteänä aineena (215 mg), sp. 95-96°.

Analyysi Saatu: C, 58,32; H, 7,38; N, 8,7; Cl, 15,21.



Lask.: C, 58,72; H, 7,07; N, 8,93; Cl, 15,07%.

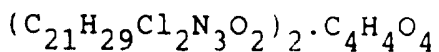
(E)-buteenidiaoatti (suola) (2:1), sp. 97-99°.

Esimerkki 7

4-amino-3,5-dikloori- α -///6-/2-(3-pyridinyyli)etoksi/-heksyyli/amino/metyyli/bentseenimetanoli (E)-buteenidiaoatti (suola) (2:1)

4-amino-3,5-dikloori- α -///(fenyyli-metyyli)/6-/2-(3-pyridinyyli)etoksi/heksyyli/amino/metyyli/bentseenimetanoli (2,98 g) hydrattiin esipelkistetyllä 10% palladiumoksidi/hiilellä (50-prosenttinen vesitähna, 800 mg) etanolissa (30 ml), joka sisälsi suolahappoa (väkevä HCl/etanoli 1:9 tilavuus/tilavuus, 10,5 ml). Katalyytti poistettiin suodattamalla hyflon läpi, liuotin haihdutettiin ja jäljelle jäänyt öljy jaettiin 8-prosenttisen natriumbikarbonaatin (40 ml) ja etyyliasetaatin (40 ml) kesken. Orgaaninen kerros pestiin natriumbikarbonaatilla (40 ml), vedellä (40 ml) ja kyllästetyllä suolaliuoksella (40 ml) ja väkevöitiin ruskeaksi öljyksi, joka FCC-puhdistettiin eluoimalla systeemillä C (95:5:1), jolloin saatiin keltaista öljyä (1,58 g). Tämän öljyn (1,57 g) ja fumaarihapon (216 mg) liuos metanolissa (10 ml) väkevöitiin öljyksi, jota hierrettiin useita kertoja eetterin kanssa, jolloin saatiin otsikkoyhdiste valkoisena kiinteänä aineena (1,47 g), sp. 103-105°.

Analyysi Saatu: C,57,26; H,6,59; N,8,41; Cl,14,29.



Lask.: C,57,03; H,6,45; N,8,67; Cl,14,64%

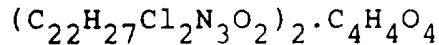
Esimerkki 8

4-amino-3,5-dikloori- α -///6-/3-(2-pyridinyyli)propoksi/-
4-heksynyli/amino/metyyli/bentseenimetanoli, (E)-buteeni-
dioaatti (suola) (2:1)

2-/3-/(6-bromi-2-heksynyli)oksi/propyyli/pyridiiniä (1,0 g) lisättiin välituotteen 2 (1,12 g) ja DEA:n (1,0 g) sekoitettuun liuokseen dimetyyliformamidissa (12 ml) 100°:ssa typen alla. Tunnin kuluttua liuotin haihdutettiin ja jäännös jaettiin 8-prosenttisen natriumbikarbonaatin (25 ml) ja etyyliasetaatin (25 ml) kesken. Orgaaninen kerros pestiin kyllästetyllä suolaliuoksella, kuivattiin ja väkevöitiin öljyksi. Tämä FCC-puhdistettiin eluoimalla systeemillä C (95:5:1), jolloin saatiin

vaaleankeltaista öljyä (720 mg). Tämän öljyn ja fumaarihapon (105 mg) liuos metanolissa (5 ml) väkevöitiin tyhjössä ja jäännös hierrettiin eetterin kanssa, jolloin saatiin otsikkoyhdiste valkoisena jauheena (670 mg), sp. 139-141^o.

Analyysi Saatu: C, 57,98; H, 5,99; N, 8,41; Cl, 13,85.



Lask.: C, 58,30; H, 5,91; N, 8,50; Cl, 14,34%.

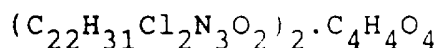
Esimerkki 9

4-amino-3,5-dikloori- α -///1-metyyli-6-/2-(2-pyridinyyli)-etoksi/heksyyli/amino/metyyli/bentseenimetanoli (E)-buteenidioaattisuola (2:1)

Välituotteen 2 (0,5 g) ja 7-/2-(2-pyridinyyli)etoksi/-2-heptanonin (0,532 g) liuos etanolissa (150 ml), joka sisälsi väkevän suolahapon liuosta etanolissa (1:9 tilavuus/tilavuus, 4,1 ml), hydrattiin esipelkistetyllä platinaoksidikatalyytillä (5% hiilellä, 200 mg). Katalyytti poistettiin suodattamalla hyflon läpi ja suodos haihdutettiin. Saatu öljy jaettiin 8-prosenttisen natriumbikarbonaatin (20 ml) ja etyyliasetaatin (25 ml) kesken. Emäksinen liuos uutettiin etyyliasetaatilla (2x25 ml). Yhdistetyt uutteen kuivattiin ja haihdutettiin, jolloin jäljelle jäi vaaleanoranssin väristä öljyä (650 mg). Tämä yhdistettiin toisesta kokeesta saadun tuotteen (160 mg) ja puhdistettiin FCC-menetelmällä eluoimalla systeemillä A (90:10:1 - 80:20:1), jolloin saatiin otsikkoyhdisteen vapaa emäs vaaleankeltaisena kumimaisena aineena (230 mg), TLC (systeemi B 80:20:1) Rf 0,45.

Vapaa emäs (230 mg) liuotettiin metanoliin (5 ml) ja lisättiin fumaarihappoa (30 mg) metanolissa (1 ml). Liuos haihdutettiin ja jäännös hierrettiin eetterin alla (20 ml), jolloin saatiin otsikkoyhdiste valkoisena jauheena (200 mg), sp. 122-4^o.

Analyysi Saatu: C,57,43; H,6,80; N,8,22; Cl,14,46.



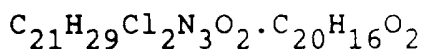
Lask.: C,57,83; H,6,67; N,8,43; Cl,14,23%

Esimerkki 10

4-amino-3,5-dikloori- α -///6-/2-(2-pyridinyyli)etoksi/-
heksyyli/amino/metyyli/bentseenimetanoli, α , α -difenyyl-
bentseeniasetaatti (1:1) (suola)

Esimerkin 2 yhdisteen (100 mg) lämpimään liuokseen isopropanolissa (2 ml) lisättiin α , α -difenyylibentseeni-etikkahapon (67,6 mg) lämmin liuos isopropanolissa (2 ml). Liuoksen annettiin jäähtyä samalla sekoittaen 1 tunti ja saatu kiinteä aines erotettiin suodattamalla, pestiin isopropanolilla (1 ml) ja kuivattiin tyhjässä huoneen lämpötilassa, jolloin saatiin otsikkoyhdiste (128 mg), sp. 125,5-126,5°.

Analyysi Saatu: C,68,55; H,6,3; N,5,75.



Lask.: C,68,9; H,6,35; N,5,9%.

Seuraavat suolat (esimerkit 11-20) valmistettiin käsittelemällä 4-amino-3,5-dikloori- α -///6-/2-(2-pyridinyyli)-etoksi/heksyyli/amino/metyyli/bentseenimetanoli (vapaa emäs) (esimerkin 2 mukainen yhdiste) kyseeseen tulevilla hapolla:

Esimerkki 11

Fumaraatti (2:1)

Vapaa emäs (100 mg) ja fumaarihappo (13,6 mg) tuottivat otsikkofumaraattia (56,2 mg), sp. 116-116,5°.

NMR δ (DMSO) 1,25 (4H, m, 2CH₂), 1,48 (4H, m, 2CH₂),
2,65-2,9 (4H, m, 2CH₂N), 2,95 (2H, t, CH₂-pyr), 3,38
(2H, t, CH₂O), 3,5-4,5 (lev. NH, OH, CO₂GH), 3,71
(2H, t, OCH₂), 4,7 (1H, dd, CH), 5,48 (2H, s, NH₂),

6,45 (1H, s, CH fumaraatti), 7,2-7,33 (4H, 2CH aromaattinen, H-3 ja H-5 pyr), 7,72 (1H, dt, H-4 pyr), 8,5 (1H, d, H-6 pyr).

Esimerkki 12

Sukkinaatti (2:1)

Vapaa emäs (500 mg) ja meripihkahappo (69,2 mg) tuottivat otsikkosukkinaattia (320 mg), sp. 100-103°.

Analyysi Saatu: C,56,5; H,6,7; N,8,45
 $(C_{21}H_{29}Cl_2N_3O_2)_2 \cdot C_4H_6O_4$ Lask.: C,56,9; H,6,65; N,8,65%

Esimerkki 13

4-klooribentsoaatti (1:1)

Vapaa emäs (500 mg), ja 4-klooribentsoehappo (183 mg) tuottivat otsikkoklooribentsoaattia (300 mg), sp. 85-86°.

Analyysi Saatu: C,57,35; H,5,85; N,7,0
 $C_{21}H_{29}Cl_2N_3O_2 \cdot C_7H_5ClO_2$ Lask.: C,57,7; H, 5,9; N,7,2%

Esimerkki 14

Bentsoaatti (1:1)

Vapaa emäs (50 mg) ja bentsoehappo (14,3 mg) tuottivat otsikkobentsoaattia (31 mg) valkeana kiinteänä aineena, jonka sp. 115-117°.

Analyysi Saatu: C,61,0; H,6,5; N,7,45.
 $C_{21}H_{29}Cl_2N_3O_2 \cdot C_7H_8O_2$ Lask.: C,61,3; H,6,45; N,7,65%.

Esimerkki 15

Bentseenisulfonaatti (1:1)

Vapaa emäs (50 mg) ja bentseenisulfonihappo (19 mg) tuottivat otsikon bentseenisulfonaattia nahan värisenä kiinteänä aineena (20 mg), sp. 110-110,5°.

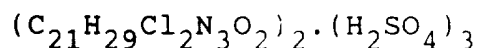
NMR δ (DMSO) 1,25 (4H, m, 2CH₂), 1,4-1,7 (4H, m, 2CH₂), 2,8-3,2 (4H, m, 2CH₂), 2,95 (2H, t, CH₂-pyr), 3,38 (3H, m, CH₂O), OH), 3,72 (2H, t, OCH₂), 4,78 (1H, lev. CH), 5,59 (2H, s), NH₂), 6,12 (1H, lev. NH), 7,2-7,4 (7H, m, 2CH aromaattinen, H-3 ja H-5 pyr, H-3, H-4, H-5 bentseenisulfonaatti), 7,6-7,65 (2H, m, H-1 ja H-6 bentseenisulfonaatti), 7,72 (1H, dt, H-4 pyr), 8,3-8,7 (1H, lev. SO₃H), 8,5 (1H, d, J-6 pyr).

Esimerkki 16

Sulfaatti (2:3)

Vapaa emäs (200 mg) ja rikkiahppo (93,8 mg, 98% paino/paino) tuottivat otsikon sulfaattia (0,2 g), sp. 55-65° (amorfinen).

Analyysi Saatu: C,44,15; H,5,9; N,6,95.



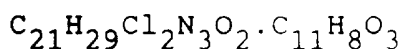
Lask.: C,44,0; H,5,6; N,7,3%.

Esimerkki 17

1-hydroksi-2-naftoaatti (1:1)

Vapaa emäs (500 mg) ja 1-hydroksi-2-naftoehappo (220 mg) tuottivat otsikon hydroksinaftoaattia (700 mg) vaaleanruskeana kiinteänä aineena, sp. 41-43° (amorfinen).

Analyysi Saatu: C,62,3; H,6,1; N,6,5.



Lask.: C,62,55; H,6,05; N,6,85%.

Esimerkki 18

4-metyylibentseenisulfonaatti (1:1)

Vapaa emäs (50 mg) ja p-tolueenisulfonihappo (22 mg) tuottivat otsikon 4-metyylibentseenisulfonaattia kermanvärisenä kiinteänä aineena (60 mg), sp. 128-130°.

NMR δ (DMSO) 1,25 (4H, m, 2CH₂), 1,4-1,7 (4H, m, 2CH₂), 2,31 (3H, s, CH₃), 2,8-3,15 (4H, m, 2CH₂), 2,95 (2H, t, CH₂-pyr), 3,38 (3H, m, CH₂O, OH), 3,71 (2H, t,

OCH₂), 4,75 (1H, d, H), 5,59 (2H, s, NH₂), 6,12 (1H, lev. NH), 7,13 (2H, d, H-3 ja H-5 bentseenisulfonaatti), 7,2-7,35 (4H, m, 2CH aromaattinen, H-3 ja H-5 pyr), 7,5 (2H, d, H-2 ja H-6 bentseenisulfonaatti), 7,72 (1H, dt, H-4 pyr), 8,2-8,7 (1H, lev. SO₃H), 8,5 (1H, d, H-6 pyr).

Esimerkki 19

α-fenyylibentseeniasetaatti (1:1)

Vapaa emäs (50 mg) ja α-fenyylibentseenietikkahappo (25 mg) tuottivat otsikon α-fenyylibentseeniasetaattia kermanvärisenä kiinteänä aineena (46 mg), sp. 105-107°.

NMR δ (DMSO) 1,24 (4H, m, 2CH₂), 1,45 (4H, m, 2CH₂), 2,6-29 (4H, m, 2CH₂), 2,95 (2H, t, CH₂-pyr), 3,37 (2H, t, CH₂O), 3,71 (2H, t, OCH₂), 4,67 (1H, dd, CH), 4,9 (1H, s, CH fenyylibentseeniasetaatti), 5,45 (2H, s, NH₂), 7,15-7,4 (14H, m, 2CH aromaattinen, H-3, H-5 pyr, 10H fenyylibentseeniasetaatti), 7,7 (1H, dt, H-4 pyr), 8,49 (1H, d, H-6 pyr).

Esimerkki 20

Adipaatti (2:1)

Vapaa emäs (100 mg) ja adipiinihappo (17,1 mg) tuottivat otsikon adipaattia (54 mg), sp. 94-96°.

Analyysi	Saatu: C,57,25; H,7,05; N,8,35.
(C ₂₁ H ₂₉ Cl ₂ N ₃ O ₂) ₂ ·C ₆ H ₁₀ O ₄	Lask.: C,57,7; H,6,85; N,8,4%.

Esimerkki 21

4-amino-3,5-dikloori-α-///6-/2-(2-pyridinyyli)etoksi/-heksyyli/amino/metyyli/bentseenimetanoli

Välituotteen 2 (1,0 g), 2-/2-/(6-bromiheksyyli)oksi/-etyyli/pyridiinin (0,863 g), DEA:n (0,66 ml) ja dimetyy-

liformamidin (25 ml) seosta sekoitettiin 100^o:ssa 2,5 tuntia. Liuotin haihdutettiin ja jäännös FCC-puhdistettiin eluoimalla systeemillä C (95:5:1), jolloin saatiin väritöntä öljyä (0,3 g). Osa kiteytettiin etyyliasetaatte/heksaanista, jolloin saatiin otikkoyhdiste valkoisena kiinteänä aineena, sp. 96-97^o, TLC (systeemi A 39:10:1) Rf 0,44.

Esimerkki 22

4-amino-3,5-dikloori- α -///6-/2-(2-pyridinyyli)etoksi/-heksyyli/amino/metyyli/bentseenimetanoli

Välituotteen 2 (0,4 g) ja 6-/2-(2-pyridinyyli)etoksi/heksanaalin (0,4 g) liuos absoluuttisessa etanolissa (10 ml), joka sisälsi suolahappoa (kons. HCl/etanol 1:9 v/v, 1,64 ml), hydrattiin huoneen lämpötilassa 5% platinaoksidi/hiilikatalyytillä (100 mg) etanolissa (5 ml). Seos suodatettiin hyflon läpi ja haihdutettiin tyhjöissä, jolloin saatiin ruskeaa öljyä. FCC-puhdistus eluoimalla systeemillä C (95:5:1) tuotti väritöntä öljyä, josta hierrettäessä heksaanin kanssa saatiin otsikon yhdiste valkoisena kiinteänä aineena (0,115 g), sp. 93,5-95^o, TLC (systeemi A 39:10:1) Rf 0,44.

Esimerkki 23

4-amino-3,5-dikloori- α -///6-/2-(2-pyridinyyli)etoksi/-heksyyli/amino/metyyli/bentseenimetanoli

N-/2-(4-amino-3,5-dikloorifenyyli)-2-hydroksimetyyli/-6-/2-(2-pyridinyyli)etoksi/heksaaniamidin (0,166 g) liuos bentseenissä (5 ml) lisättiin tipottain litiumalumiinihydridin (0,065 g) sekoitettuun suspensioon eetterissä (5 ml) huoneen lämpötilassa typen alla. Seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa typen alla 3 päivää ja sen jälkeen sammutettiin varovasti lisäämällä peräkkäin vettä (0,5 ml), 2N natriumhydroksidia (0,5 ml) ja vettä (2 ml). Seos laimennettiin eetterillä

(50 ml), suodatettiin hyflon läpi (pestiin käyttämällä lisää dikloorimetaania) ja haihdutettiin tyhjöissä, jolloin saatiin öljyä. FCC-puhdistamalla ja eluoimalla systeemillä C (95:5:1 90:10:1) saatiin väritöntä öljyä, josta hiertämällä eetteri-heksaanin kanssa saatiin valkoista kiinteätä ainetta (67 mg). Puhdistamalla uudelleen vielä kahdella silikapylväällä (Merck 9385) ja trietyyliamiinilla deaktivoitulla silikalla (Merck 9385, 10 ml) eluoimalla systeemillä C (98:2:1 95:5:1) ja tolueeni-etanolilla (98:2) saatiin väritöntä öljyä, joka identifioitiin TLC:llä (systeemi A 39:10:1) Rf 0,44) otsikkoyhdisteeksi.

Esimerkki 24

4-amino-3,5-dikloori- α -///6-/2-(2-pyridinyyli)etoksi/-heksyyli/amino/metyyli/bentseenimetanoli

α -//asetyyli/6-/2-(2-pyridinyyli)etoksi/heksyyli/-amino/metyyli/-4-amino-3,5-diklooribentseenimetanoli-asetatin (esteri) (130 mg), natriumhydroksidin (5 ml) ja etanolin (5 ml) seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 18 tuntia. Seosta kuumennettiin refluksoiden 20 tuntia, jäädytettiin, haihdutettiin tyhjöissä ja vesikerros uutettiin etyyliasetaatilla (2x20 ml). Yhdistetyt orgaaniset uutteen kuivatettiin ja väkevöitiin. Saatua keltainen öljy hierrettiin eetteri/heksaanin kanssa, jolloin saatiin otsikkoyhdiste valkoisena kiinteänä aineena (80 mg), sp. 92-95^o, TLC (systeemi A 80:20:1) Rf 0,44.

Esimerkki 25

4-amino-3,5-dikloori- α -///6-/2-(2-pyridinyyli)etoksi/-heksyyli/amino/metyyli/bentseenimetanoli

4-amino-3,5-dikloori- α -oksobentseeniasetaldehydiä (0,56 g) ja 6-/2-(2-pyridinyyli)etoksi/heksaaniamiinia

(0,40 g) liuotettiin bentseeniin (10 ml) ja kuumennettiin refluksoiden 1 tunti käyttämällä Dean'in ja Stark'in vesilukkoa. Liuos jäädytettiin, haihdutettiin tyhjöissä ja jäännös liuotettiin metanoliin (10 ml). Lisättiin annoksittain natriumboorihydridiä (0,38 g) 0-5^o:ssa 0,5 tunnin aikana samalla sekoittaen. Liuoksen annettiin seistä yön yli, minkä jälkeen se haihdutettiin tyhjöissä. Jäännös jaettiin veden (50 ml), joka sisälsi 2N natriumkarbonaattia (4 ml), ja etyyliasetaatin (60 ml) kesken. Orgaaninen faasi kuivattiin, haihdutettiin tyhjöissä ja jäännös FCC-puhdistettiin eluoimalla systeemillä C (90:10:1), jolloin saatiin kumimaista ainetta. Hiertämällä hekseenin kanssa saatiin otsikkoyhdiste (85 mg) värittömänä jauheena, sp. 93-96^o, TLC (systeemi A 39:10:1) Rf 0,44

Esimerkki 26

4-amino-3,5-dikloori- α -///6-/2-(2-pyridinyyli)etoksi/-
heksyyli/amino/metyyli/bentseenimetanoli

4-amino-3,5-dikloori- α -///6-/2-(2-pyridinyyli)etoksi/-heksyyli/amino/metyyli/bentseenimetanoli-1-oksidin (100 mg) liuos metanolissa (10 ml) hydrattiin Raney-nikkeli-katalyytillä (noin 100 mg) ja reaktio pysäytettiin sen jälkeen, kun vetyä oli adsorboitunut 1 mooli (5 ml). Katalyytti poistettiin suodattamalla hyflon läpi ja suodos haihdutettiin, jolloin jäljelle jäi vaaleanpunaista kumimaista ainesta. FCC-puhdistus eluoimalla systeemillä A (80:20:1) tuotti otsikkoyhdisteen valkoisena kiteisenä aineena (20 mg), sp. 94-95^o, TLC (systeemi A 39:10:1) Rf 0,44.

Esimerkki 27

4-amino-3,5-dikloori- α -///6-/2-(2-pyridinyyli)etoksi/-
heksyyli/amino/metyyli/bentseenimetanoli

Natriumboorihydridiä (0,16 g) lisättiin annoksittain 5 minuutin aikana 1-(4-amino-3,5-dikloorifenyyli)-2-//6-/2-(2-pyridinyyli)etoksi/heksyyli/amino/etanonin (0,44 g) liuokseen metanolissa (7 ml) 0-5^o:ssa samalla sekoittaen. 1,5 tunnin kuluttua liuos haihdutettiin tyhjössä ja jäännös jaettiin veden (60 ml) ja etyyliasettaatin (100 ml) kesken. Orgaaninen faasi kuivattiin ja haihdutettiin tyhjössä kumimaiseksi aineeksi, joka FCC-puhdistettiin systeemillä C (90:10:1), jolloin saatiin tuotetta, joka hierrettiin heksaanin (2 ml) kanssa. Näin saatiin otsikkoyhdiste värittömänä jauheena (47 mg), sp. 94,5-96,5^o, TLC (systeemi A 39:10:1) Rf 0,44.

Esimerkki 28

4-amino-3,5-dikloori- α -//6-/2-(2-pyridinyyli)etoksi/-
heksyyli/amino/metyyli/bentseenimetanoli

5-(4-amino-3,5-dikloorifenyyli)-3-/6-/2-(2-pyridinyyli)-etoksi/heksyyli/-2-oksatsolidinonin (80 mg) ja 2N suolahapon (1 ml) liuosta tetrahydrofuraanissa (5 ml) kuumentettiin 80^oC:ssa 2 tuntia. Liuotin haihdutettiin ja vesipitoinen jäännös uutettiin etyyliasetaatilla (2x25 ml). Vesikerros tehtiin emäksiseksi 2N natriumhydroksidiliuoksella pH-arvoon 10 ja uutettiin etyyliasetaatilla (3x25 ml). Yhdistetyt uutteen kuivattiin ja haihdutettiin, jolloin jäljelle jäi vaaleaa keltaista kumimaista ainetta (70 mg). Kiteyttämällä etyyliasetaatilla/n-heksaanista saatiin otsikkoyhdiste valkoisena kiteisenä kiinteänä aineena, sp. 97,5-100^o, TLC (systeemi A 39:10:1) Rf 0,44.

Vertailukokeet

Seuraavassa on esitetty vertailukokeita, joissa keskenään on verrattu tunnettuja yhdisteitä ja keksinnön mukaan saatuja yhdisteitä β 2-adrenoreseptoreihin sen perusteella miten ne kykenevät vaimentamaan sähköstimuloinnilla aiheutuvia kouristuksia marsun trakea-suikalevalmisteessa (R.A. Coleman et al., J. Pharmacol. Methods, 21 71-86, 1989).

Vaikuttava arvo (DC_{50}) on esitetty verrattuna isoprenaliiniin (isoprenaliini = 1). Vaikutuksen kesto-arvot on esitetty palautusaikana (RT_{50}), joka on se aika mitattuna koeyhdisteen annostuksen lopettamisesta siihen, kunnes 50 %:n palautus on aikaansaatu ED_{50} -pitoisuudesta. RT_{50} -arvot on aikaansaatu interpoloimalla.

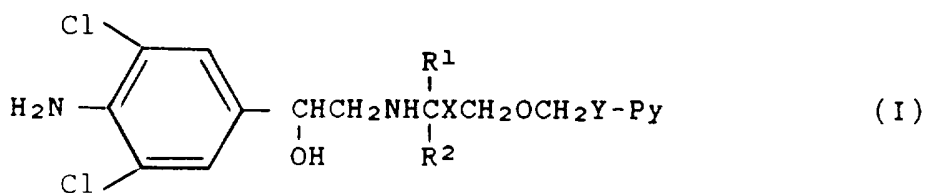
Kokeiden tulokset on annettu seuraavassa taulukossa 1. Alhaiset arvot vaikutussarakkeessa osoittavat erittäin korkeaa vaikutusta ja korkeat arvot vaikutuksen kesto-sarakkeessa osoittavat toivottua pitkää kestoä. On toivottavaa, että tämän tyyppisillä yhdisteillä on mahdollisimman suuri teho ja pitkä vaikutusaika.

Taulukko 1

<u>Yhdiste</u>	<u>Vaikutus</u> <u>(isoprenaliini=1)</u>	<u>Vaikutuksen kesto</u> <u>(min)</u>
Klenbuteroli (esim. 27 GB 1178191)	0,58	47,9
<u>FI 870554-yhdisteet</u>		
Esimerkki 1	0,52	>250->690
Esimerkki 2	0,07	>270->625
Esimerkki 3	0,17	>640
Esimerkki 4	0,4	235, >270, >640, >700
Esimerkki 5	0,24	536
Esimerkki 6	1,4	>530->740
Esimerkki 7	0,04	>350
Esimerkki 8	1,4	>130->705
Esimerkki 9	0,0053	>386->630

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä valmistaa farmakologisesti arvokkaita dikloori-aniliinijohdannaisia, joilla on yleiskaava (I)



jossa

X on $-(\text{CH}_2)_4-$ tai $-(\text{CH}_2)_2\text{C}\equiv\text{C}-$;

Y on $-\text{CH}_2-$, $-(\text{CH}_2)_2-$ tai $-(\text{CH}_2)_3-$;

R^1 on vetyatomi;

R^2 on vetyatomi tai metyyliryhmä; ja

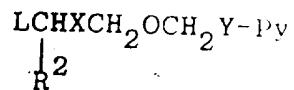
Py on pyridyyliryhmä, joka on kiinnittynyt muuhun molekyyliin 2-, 3- tai 4-asemassa ja joka valinnaisesti sisältää yhden ainoan substituentin valittuna hydroksista ja metyylistä; ja niiden fysiologisesti hyväksyttäviä suoloja ja solvaatteja, t u n n e t t u siitä, että:

(1a) alkyloidaan yleiskaavan (II) mukainen amiini



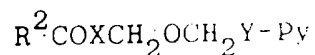
(jossa R^3 on vetytaomi tai suojaryhmä ja R^4 on vetyatomi) kaavan (III) mukaisella alkylointiaineella

(III)



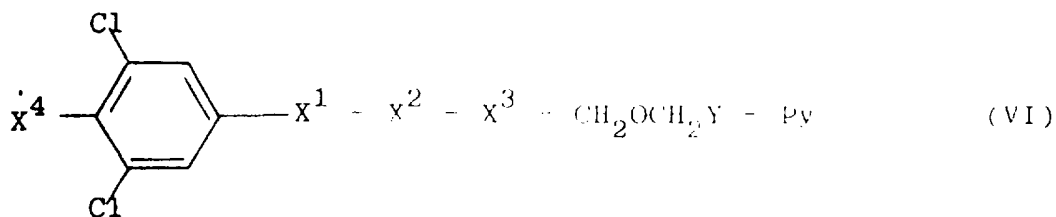
(III)

(jossa L on poistuva ryhmä ja R^2 , X, Y ja Py tarkoittavat samaa kuin kaavassa (I)), minkä jälkeen tarvittaessa poistetaan mahdolliset läsnäolevat suojaryhmät; tai (1b) alkyloidaan yleiskaavan (II) mukainen amiini, joka on määritelty kuten edellä paitsi, että R^4 on vetyatomi tai ryhmä, joka voidaan siksi muuntaa reaktion olosuhteissa, yleiskaavan (IV) mukaisella yhdisteellä



(IV)

(jossa R^2 , X, Y ja Py tarkoittavat samaa kuin kaavassa (I)) pelkistimen läsnäollessa, minkä jälkeen tarvittaessa poistetaan mahdollisesti läsnäolevat suojaryhmät; tai (2) pelkistetään yleiskaavan (VI) mukainen välituote



jossa

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

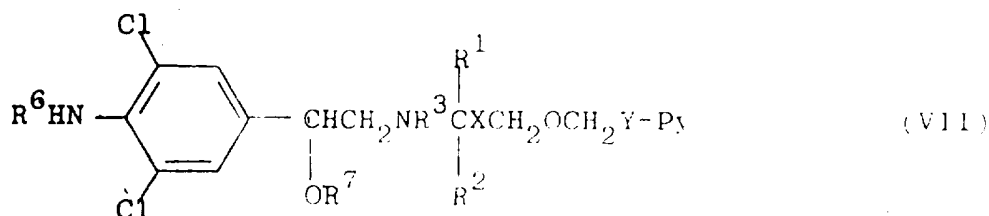
X^2 on $-\text{CH}_2\text{NR}^3-$ (jossa R^3 on vetyatomi tai suojaryhmä) tai ryhmä, joka voidaan siksi muuntaa pelkistämällä;

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

X^4 on $-NHR^6$ (jossa R^6 on vetyatomi tai suojaryhmä) tai ryhmä, joka voidaan siksi muuntaa pelkistämällä; ja

Y ja Py tarkoittavat samaa kuin kaavassa (I) tai tarkoittavat ryhmää, joka voidaan siksi muuntaa pelkistämällä; ainakin yksi ryhmistä X^1 , X^2 , X^3 ja X^4 on pelkistytvä ryhmä ja/tai Py on pelkistytvä ryhmä ja/tai Py sisältää pelkistytvän ryhmän, minkä jälkeen tarvittaessa poistetaan mahdollisesti läsnäolevat suojaryhmät; tai

(3) poistetaan suojaus yleiskaavan (VII) mukaisesta suojustusta välituotteesta



jossa R^1 , R^2 , x , Y ja Py tarkoittavat samaa kuin kaavassa (I), R^3 , R^6 ja R^7 ovat kukin vetyatomi tai suojaryhmä, tai R^3 ja R^7 tarkoittavat yhdessä suojaryhmää, ja/tai kukin hydroksisubstituentti ryhmässä Py on suojattu edellyttäen, että ainakin yksi ryhmistä R^3 , R^6 ja/tai R^7 on suojaryhmä ja/tai Py sisältää suojaryhmän; ja haluttaessa muunnetaan saatu yleiskaavan (I) mukainen yhdiste tai sen suola fysiologisesti hyväksyttäväksi suolakseen tai solvaatikseen.

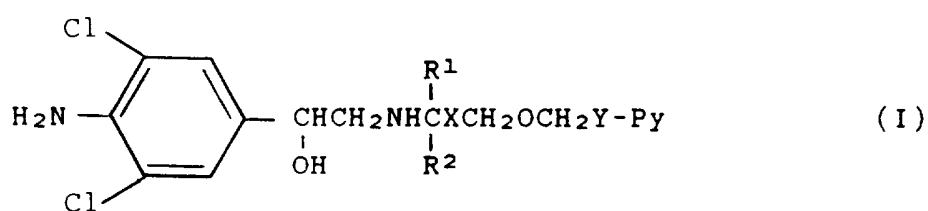
2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä valmistaa yhdisteitä, joissa R^1 ja R^2 tarkoittavat kumpikin vetyatomia; X on $-(CH_2)_4-$; Y on $-CH_2-$, $-(CH_2)_2-$ tai $-(CH_2)_3-$; ja Py on substituimaton pyridyyliryhmä, joka on kiinnittynyt muuhun molekyyliin 2- tai 3-asemassa, tai 2-pyridyyliryhmä, joka sisältää yhden ainoan hydroksisubstituentin.

3. Patenttivaatimuksen 2 mukainen menetelmä valmistaa yhdisteitä, joissa Py on substituoinaton pyridyyliryhmä, joka on kiinnittynyt muuhun molekyyliin 2-asemassa.

4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä valmistaa 4-amino-3,5-dikloori- α -//6-/2-(2-pyridinyyli)etoksi/-heksyyli/amino/metyyli/bentseenimetanolia, ja sen fysiologisesti hyväksyttäviä suoloja ja solvaatteja.

Patentkrav

1. Förfarande för framställning av farmakologiskt värdefulla dikloranilinderivat med den allmänna formeln (I)



där

X är $-(\text{CH}_2)_4-$ eller $-(\text{CH}_2)_2\text{C}\equiv\text{C}-$;

Y är $-\text{CH}_2-$, $-(\text{CH}_2)_2-$ eller $-(\text{CH}_2)_3-$;

R^1 är en väteatom;

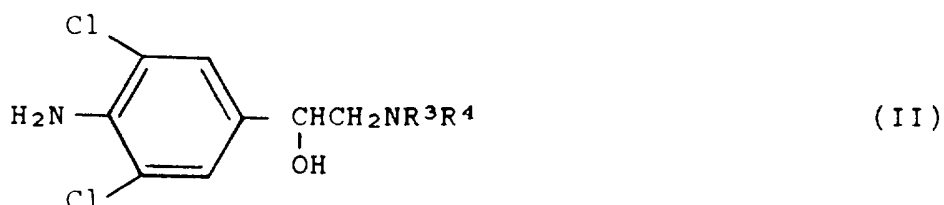
R^2 är en väteatom eller en metylgrupp; och

Py är en pyridylgrupp, som är bunden till den övriga molekylen 2-, 3- eller 4-ställning och som valbart innehåller en enda substituent vald av hydroxi eller metyl;

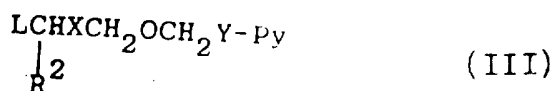
och deras fysiologiskt godtagbara salter och solvater,

k ä n n e t e c k n a t av, att

(1a) alkyleras en amin den allmänna formeln (II)

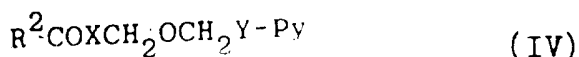


(där R^3 är en väteatom eller en skyddsgrupp och R^4 är en väteatom) med ett alkyleringsmedel med formeln (III)



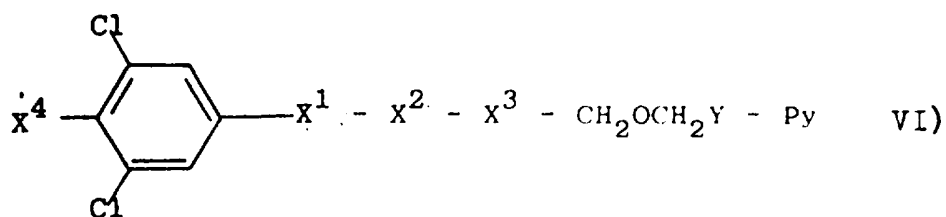
(där L är en avgående grupp och R^2 , X, Y och Py avser samma som i formel (I), varefter vid behov de eventuella närvarande skyddsgrupperna avlägsnas; eller

(1b) alkyleras amin med den allmänna formeln (II), som definierats som ovan förutom, att R^4 är en väteatom eller en grupp, som kan omvandlas därtill under reaktionsbetingelser, med en förening med den allmänna formeln (IV)



(där R^2 , X, Y och Py avser samma som i formel (I)) i närvaro av ett reduktionsmedel, varefter vid behov de eventuella närvarande skyddsgrupperna avlägsnas; eller

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



där

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

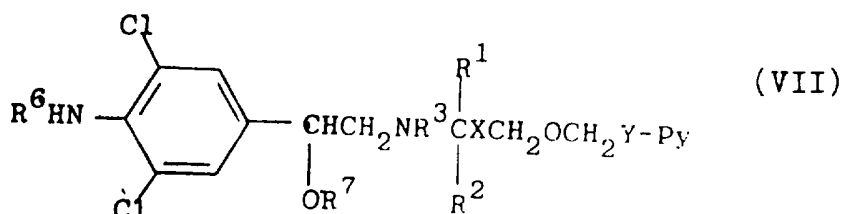
X^2 är $-\text{CH}_2\text{NR}^3-$ (där R^3 är en väteatom eller en skyddsgrupp) eller en grupp, som kan omvandlas därtill genom reduktion;

X^3 är $-\text{CR}^1\text{R}^2\text{X}-$ (där R^1 , R^2 och X avser samma som i formel (I) eller en grupp, som kan omvandlas därtill genom reduktion;

X^4 är NHR^6 (där R^6 är en väteatom eller en skyddsgrupp) eller en grupp, som kan omvandlas därtill genom reduktion; och

Y och Py avser samma som i formel (I) eller avser en grupp, som kan omvandlas därtill genom reduktion; åtminstone en av grupperna X^1 , X^2 , X^3 och X^4 är en reducerbar grupp och/eller Py är en reducerbar grupp och/eller Py innehåller en reducerbar grupp, varefter vid behov avlägsnas de eventuellt närvarande skyddsgrupperna; eller

(3) avlägsnas skyddet från den skyddade mellanprodukten med den allmänna formeln (VII)



där R^1 , R^2 , X, Y och Py avser samma som i formeln (I), R^3 , R^6 och R^7 är envar en väteatom eller en skyddsgrupp, eller R^3 och R^7 tillsammans avser en skyddsgrupp, och/eller varje hydroxisubstituent i gruppen Py är skyddad förutsatt, att åtminstone en av grupperna R^3 , R^6 och/eller R^7 är en skyddsgrupp och/eller Py innehåller skyddsgruppen; och vid behov överföres den erhållna föreningen med den allmänna formeln (I) eller dess salt till sitt fysiologiskt godtagbara salt eller solvat.

2. Förfarande för framställning av föreningar enligt patentkrav 1, där R^1 och R^2 vardera avser en väteatom:, X är $-(\text{CH}_2)_4-$; Y är $-\text{CH}_2-$, $-(\text{CH}_2)_2-$ eller $-(\text{CH}_2)_3-$; och Py är en osubstituerad pyridylgrupp, som är bunden till den övriga molekylen i 2- eller 3-ställning, eller en 2-pyridylgrupp, som innehåller en enda hydroxisubstituent.

3. Förfarande för framställning av föreningar enligt patentkrav 2, i vilka Py är en osubstituerad pyridylgrupp, som är bunden till den övriga molekylen i 2-ställning.

4. Förfarande enligt patentkrav 1 för framställning av 4-amino-3,5-diklor- α -//6-/2-(2-pyridinyl)etoxi/-hexyl/amino/metyl/benzenmetanol, och dess fysiologiskt godtagbara salter och solvater.