

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 771960 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE
PUBLIC**

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 771960

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07D

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **22.06.1977**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **22.06.1977**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **24.12.1977**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **12.06.2019**

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

23.06.1976 US 699017

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Ciba-Geigy AG, Klybeckstrasse 141, 4002 Basel, SVEITSI, (CH)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Francis, John E., United States, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Oy Jalo Ant-Wuorinen Ab, Iso Roobertinkatu 4 - 6 A, 00120 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

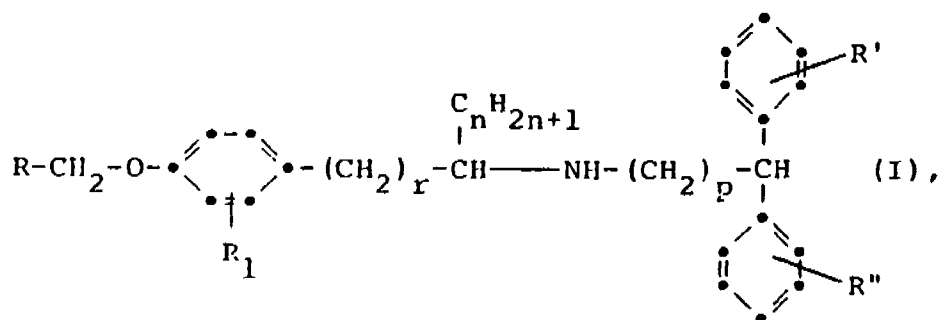
Menetelmä uusien 1-(atsasyklisten aralkoksifenyyli)-2-tai -3-(bis-aryylialkyyliamino)-alkaanien valmistamiseksi

Förfarande för framställning av nya 1-(azacykliska aralkoxifenyl)-2-eller -3-(bis-arylalkylamino)-alkaner

Ciba-Geigy AG, CH-4002 Basel, Sveitsi

Menetelmä uusien terapeuttisesti tehokkaiden 1-(atsasyklisten aralkoksifenyyli)-2- tai -3-(bis-aryylialkyyliamino)-alkaanien valmistamiseksi - Förfarande för framställning av nya terapeutiskt verksamma 1-(aza-cykliska aralkoxyfenyl)-2- eller -3-(bis-arylalkylamino)-alkaner

Keksintö koskee menetelmää uusien 1-(atsasyklisten aralkoksifenyyli)-2- tai -3-(bis-aryylialkyyliamino)-alkaanien valmistamiseksi, joiden yleinen kaava on



jossa R tarkoittaa mahdollisesti metyyliryhmällä tai fluoriatomilla substituoitua 2-, 3- tai 4-pyridyyliähdettä, R₁ tarkoittaa metyyliryhmää tai fluoriatomia, r tarkoittaa lukua 1 tai 2, n lukua 0, 1 tai 2, p lukua 1, 2 tai 3, ja kumpikin symboleista R' ja R'' vetyä tai fluoriatomia, sekä näiden yhdisteiden vasemmalle kiertä-

vien antipodien ja happoadditiosuolojen valmistamiseksi.

Yleisen kaavan I mukaisten yhdisteiden happoadditiosuolat ovat erityisesti terapeuttisesti käyttökelpoisia happoadditiosuoloja, esim. jäljempänä mainittujen happojen kanssa.

Keksinnön mukaisilla yhdisteillä on arvokkaita farmakologisia ominaisuuksia, ensisijassa hypotensiivisiä, antihypertensiivisiä ja sydämen lyöntinopeutta alentavia vaikutuksia. Nämä farmakologiset ominaisuudet voidaan osoittaa eläinkokeissa, mieluummin imettävissä, kuten koe-eläiminä käytetyissä rotissa, kissoissa, koirissa tai apinoissa. Eläimet voivat olla normotensiivisiä tai hypertensiivisiä, esim. geneettisesti tai adrenaali-regeneratiivisesti hypertensiivisiä rottia. Uudet yhdisteet voidaan antaa niille enteralisesti tai parenteraalisesti, mieluummin oralisesti, tai subkutaanisesti, suoneen, intraperitoneaalisesti tai intraduodenaalisesti, esim. liivatekapseleina tai tärkkelystä sisältävien suspensioiden vast. vesipitoisten liuosten muodossa. Käytetty annos voi olla noin 0,1-100 mg/kg/päivä, mieluummin noin 1-50 mg/kg/päivä, erityisesti noin 5-25 mg/kg/päivä. Verenpainetta alentava vaikutus määritetään joko suoraan katetrilla, joka viedään esim. koiran femyraaliseen valtimoon tai rotan kaudaaliseen valtimoon, tai epäsuorasti sfygmomanometrialla rotan hännässä siirtolaitteen avulla. Verenpaine määritetään ennen tehoaineen annostamista ja sen jälkeen mm Hg:na. Niinpä on esim. d,l-1-(4-(2-pyridyylimetoksi)-fenyyli)-2-(3,3-difenyylipropyyliamino)-propaani, joka on tämän keksinnön mukaisten yhdisteiden eräs tyypillinen edustaja, mieluummin sen maleaatin, fumaraatin tai oksalaatin muodossa tai erityisesti sen vasemmalle kiertävän antipodin muodossa, erittäin tehokas mainituissa hypertensiivisissä rotissa annostettaessa perorallisesti 5 mg/kg/päivä tai alle sen, ja enintään 24 tuntia annostamisen jälkeen. Antihypertensiivisesti tehokkaat annokset vaikuttavat vain vähän sympaattiseen hermotoimintaan verrattuina sellaisiin antihypertensiivisiin aineisiin, joiden vaikutus johtuu adrenergisestä neuronisalpauksesta. Tämä voidaan todeta painemuutoksena sellaisten rottien spinaalisen hermosäikeen sähköärsytyksen jälkeen, joiden selkäydin on vahingoitettu. Mainittu yhdiste eroaa myös tietyistä keskushermostoon vaikuttavista antihypertensiivisistä aineista, joilla on rauhoittava vaikutus. Apinoissa ei voida todeta mitään rauhoittavaa

vaikutusta hypotensiivisten annosten jälkeen, α -metyyli-dopaa vastaavasti. Keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan näinollen käyttää antihypertensiivisinä tai bradykardiaa aikaansaavina aineina, esimerkiksi primäärisen tai sekundäärisen korkean verenpaineen vast. angina pectoris'en hoitoon ja käsittelyyn. Niitä voidaan myös käyttää välituotteina muiden arvokkaiden, erityisesti farmakologisesti tehokkaiden yhdisteiden tai valmisteiden valmistamiseksi.

Vertailukoeselostus

Keksinnön mukaisten yhdisteiden ylivoimainen vaikutus DE-hakemusjulkaisusta 25 34 339 tunnettuihin yhdisteisiin nähden voidaan osoittaa esimerkiksi ei-nukutetuissa renaalisesti hypertensiivisissä koirissa. Ryhmää ja ainetta kohti käytetään kolmea eläintä. Annetaan 30 mg/kg/päivä oraalisia annoksia. Verenpaine mitataan ensin ilman tehoainetta (kontrolli) ja sitten taulukossa mainittuina ajankohtina tehoaineiden annostamisen jälkeen. Verenpaine-arvot on ilmoitettu keskiarvoina, jolloin on vielä lisäksi otettu huomioon S.E.-arvot (standard error). Yhdisteet annetaan neljän päivän ajan.

Kokeissa käytettiin seuraavia yhdisteitä:

- 1) ℓ -1-(4-(2-pyridyylimetoksi)-fenyyli)-2-(3,3-difenyylipropyyliamino)-propaani-maleaattia (tämän hakemuksen esimerkki 4a) = yhdiste A.
- 2) ℓ -1-(4-(3-trifluorimetyyli-bentsyylioksi)-fenyyli)-2-(3,3-difenyylipropyyliamino)-propaani-hydrokloridia (vertailuyhdiste) = vertailuyhdiste D.

Tulokset

Yhdiste A - 30 mg/kg/päivä p.o.

Kontrolli	Aika sa	Verenpaine-arvo käsittelyssä (poikkeama kontrolliarvosta)			
		1. päivä	2. päivä	3. päivä	4.päivä
Keskimääräinen veren- paine- arvo (mm Hg $\pm$ S.E.)	1,5	- 5 $\pm$ 2,2	-37 $\pm$ 5,7	-37 $\pm$ 6,9	-36 $\pm$ 10,8
	3,0	-14 $\pm$ 2,9	-25 $\pm$ 8,2	-37 $\pm$ 2,3	-40 $\pm$ 15,4
	6,0	-22 $\pm$ 2,3	-23 $\pm$ 6,7	-35 $\pm$ 19,8	-47 $\pm$ 13,4
	24,0	-26 $\pm$ 3,3	-39 $\pm$ 4,7	-43 $\pm$ 7,8	-43 $\pm$ 1,3
	181 $\pm$ 2,7				

Yhdiste D - 30 mg/kg/päivä p.o.

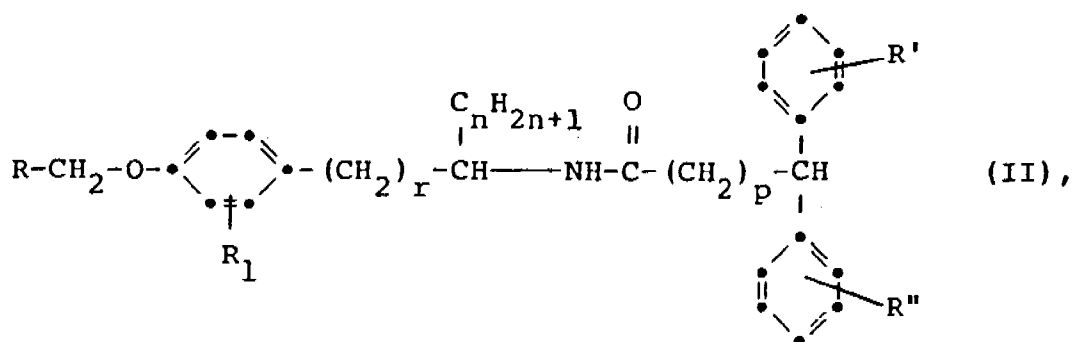
Kontrolli	Aika tunneis- sa	Verenpaine-arvo käsittelyssä (poikkeama kontrol- liarvosta)			
		1. päivä	2. päivä	3. päivä	4. päivä
Keskimää- röinen veren- paine- arvo (mm Hg ± S.E.) 180 ± 9,0	1,5	+ 8 ± 9,2	+14 ± 5,0	- 2 ± 7,9	- 3 ± 10,7
	3,0	+11 ± 8,0	+27 ± 9,2	- 1 ± 4,3	- 8 ± 6,2
	6,0	+22 ± 9,5	+15 ± 8,1	+ 9 ± 9,6	- 5 ± 9,7
	24,0	- 3 ± 4,4	- 3 ± 9,2	-19 ± 7,2	-14 ± 6,9

Tulokset osoittavat että keksinnön mukaiset yhdisteet ovat yksiselitteisesti ylivoimaisia vertailuyhdisteeseen nähden.

Edullisia ovat yleisen kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa R tarkoittaa 2- tai 4-pyridyyliä, symboli n lukua 1, p lutua 2 ja kumpikin symboleista R' ja R" vetyä, sekä niiden terapeuttisesti käyttökelpoiset happoadditiosuolat.

Keksinnön mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa sinänsä tunnetuille menetelmillä, mieluummin siten, että

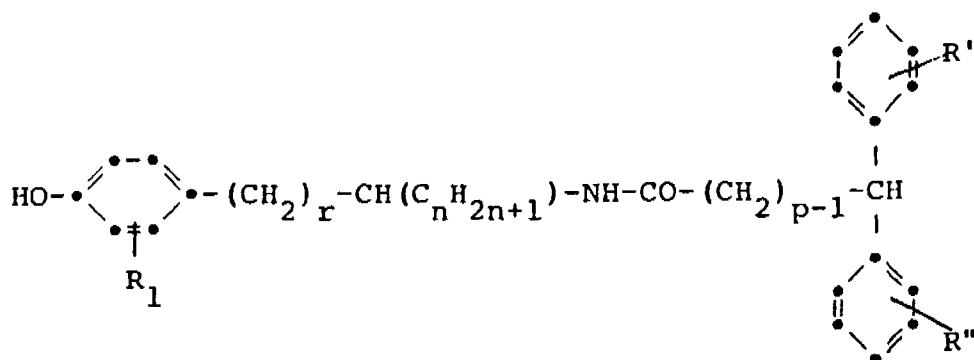
1) pelkistetään karbonyyliyhdisteet, joiden yleinen kaava on



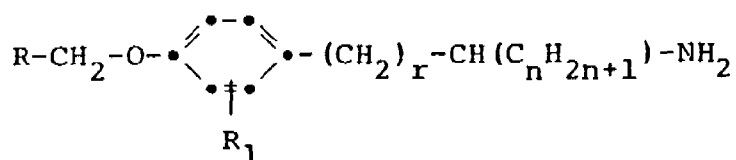
jossa kaikki symbolit tarkoittavat samaa kuin edellä.

Kaavan II mukaisten amidien pelkistys suoritetaan sinänsä tunnetuille menetelmillä, erityisesti yksinkertaisilla tai kompleksisillä kevytmetallihydrideillä, esim. boraaneilla tai aluminiumhydridillä, erityisesti alkalimetalli-aluminiumhydrideillä, esim. litiumaluminiumhydridillä, natriumboorihydridillä tai litium- tai natrium-trialempialkoksi- tai -bis-alkoksi-alkoksi-aluminiumhydrideillä, kuten litium-tri-t-butoksi- tai natrium-bis-(2-metoksi-etoksi)-aluminiumhydridillä.

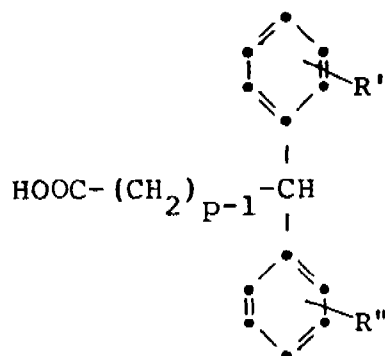
Lähtöaineet voidaan valmistaa sinänsä tunnetulla tavalla, mieluummin esimerkeissä selitettyjen menetelmien mukaan. Niinpä voidaan kaavan II mukaiset lähtöaineet saada esim. saattamalla vastavat fenolaatit, esim. fenolien, joiden kaava on



alkalimetalli-, kuten natrium- tai kaliumsuolat, reagoimaan kaavan $\text{R}-\text{CH}_2-\text{OH}$ mukaisten alkoholien reaktiokykyisten estereiden kanssa. Nämä reaktiokykyiset esterit ovat peräisin vahvoista epäorgaanisista tai orgaanisista hapoista, mieluummin halogeenivetyhapoista, esim. kloorivety-, bromivety- tai jodivetyhapoista tai alkaanisulfonihapoista tai bentseenisulfonihapoista, esim. metaani-, p-tolueeni- tai n-bromibentseenisulfonihapoista. Kaavan II mukaiset lähtöaineet voidaan myös valmistaa saattamalla amiinit, joiden kaava on

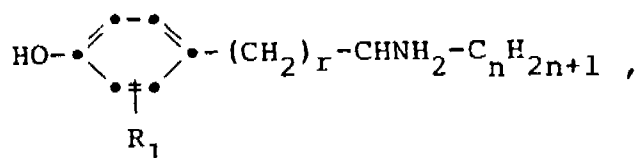


reagoimaan happojen, joiden kaava on



reaktiokykyisten funktionaalisten johdannaisen, esim. niiden halo-

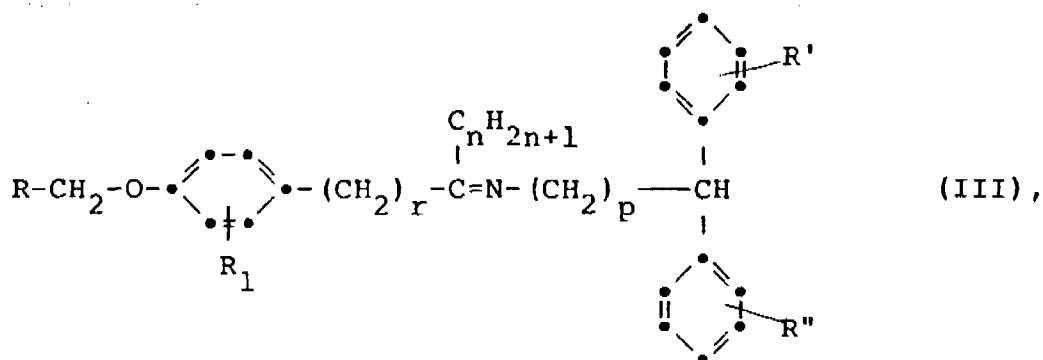
genidien tai anhydridien kanssa. Edellä mainitut amiinit tai fenolit ovat joko tunnettuja tai ne voidaan valmistaa kondensoimalla yhdisteet, joiden yleinen kaava on



edellämainittujen alkoholi- vast. happojohdannaisten kanssa, peräkkäisissä vaiheissa, ja myös jäljempänä menetelmässä 3) mainituissa olosuhteissa.

Toinen menetelmä kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi käsittää sen, että

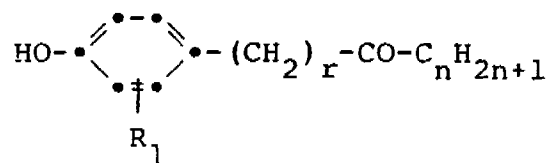
2) pelkistetään Schiff'in emäkset, joiden yleinen kaava on



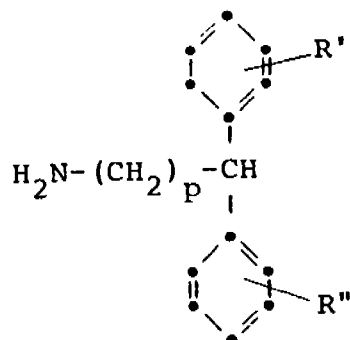
jossa symbolit tarkoittavat samaa kuin edellä.

Kaavan III mukaisten lähtöaineiden pelkistys suoritetaan sinänsä tunnetuilla menetelmillä, esim. vedyllä katalysaattoreiden, esim. platina- tai nikkeli-katalysaattoreiden läsnäollessa, tai syntyväällä vedyllä, esim. elektrolyyttisesti kehitetyllä vedyllä, Schiff'in emästen III ollessa kysymyksessä. Nämä voidaan pelkistää myös edellä menetelmän 1) yhteydessä mainituilla pelkistysaineilla, mieluiten yksinkertaisilla tai kompleksisilla kevytmetallihydrideillä, esim. boraaneilla tai natriumboorihydrideillä.

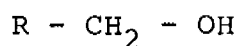
Kaavan III mukaiset Schiff'in emäkset voidaan valmistaa vastaavista vapaista tai suojaetuista ketnoneista, joiden kaava on



kondensoimalla amiinien kanssa, joiden kaava on



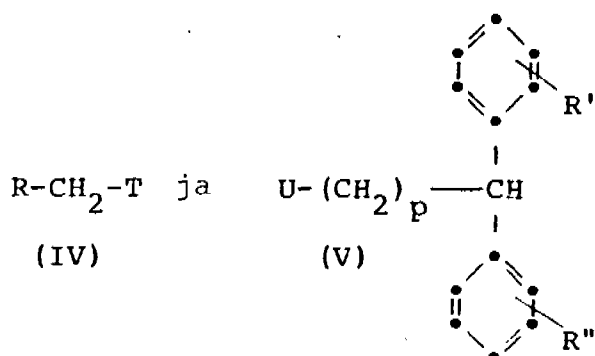
ja sen jälkeen alkoholin, jonka kaava on



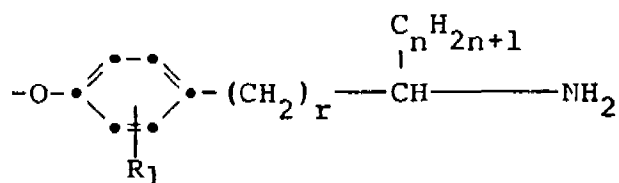
reaktiokykyisen esterin kanssa.

Vielä eräs menetelmä yleisen kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi käsittää sen, että

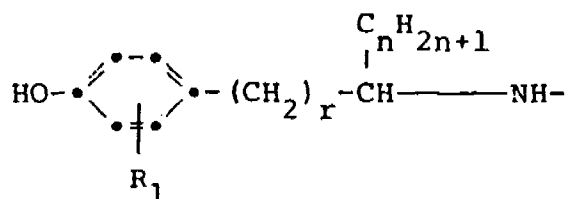
3) kondensoidaan yhdisteet, joiden yleiset kaavat ovat



tai niiden reaktiokykyiset suolat, jolloin, kun T tarkoittaa ryhmää, jonka kaava on



U tarkoittaa reaktiokykyistä esteröityä hydroksiryhmää, tai kun U tarkoittaa ryhmää, jonka kaava on

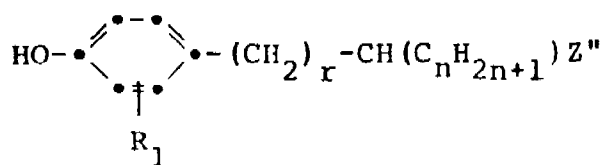


T tarkoittaa reaktiokykyistä esteröityä hydroksiryhmää.

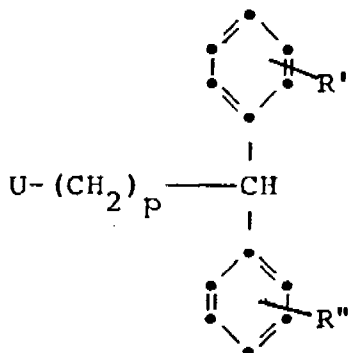
Reaktiokykyiset esterit ovat peräisin vahvoista epäorgaanisista tai orgaanisista hapoista, mieluummin halogeenivety-, esim. kloorivety-, bromivety- tai jodivetyhapoista tai alkaanisulfonihapoista tai bentseenisulfonihapoista, esim. metaani-, p-tolueeni- tai m-bromibentseenisulfonihapoista.

Lähtöaineiden IV ja V kondensatio suoritetaan mieluummin käyttämällä mukana fenolien vast. amiinien reaktiokykyisiä suoloja, esim. alkalimetallisuoloja, kuten natrium- tai kaliumsuoloja, tai kondensatioaineiden läsnäollessa, jolloin eliminoidut hapot (TH tai UH) neutraloidaan. Tällaisia aineita ovat epäorgaaniset tai orgaaniset (typpi)-emäkset, esim. alkalimetalli- tai maa-alkalimetalli-karbonaatit tai -vetykarbonaatit, tri-alempialkyyliamiinit tai pyridiinit.

Kaavojen IV ja V mukaiset lähtöaineet valmistetaan samalla tavalla kuin edellä selitetyt lähtöaineet, esim. kodensoimalla yhdisteet, joiden kaava on



yhdisteiden kanssa, joiden kaava on $R-CH_2-T$ tai



jossa T tarkoittaa reaktiokykyistä esteröityä hydroksiryhmää, ja toinen symboleista U ja Z" tarkoittaa ryhmää R ja toinen primääristä aminoryhmää, Aminoryhmä voidaan suojata sinänsä tunnetulla tavalla, esim. kuten ranskalaisissa patenteissa 2 013 686 ja 2 013 689 on selitetty.

Kaavojen II, III, IV ja V mukaiset vastaavat lähtöaineet, joissa $R-CH_2$ on mahdollisesti substituoitu bentsyyli-ryhmä, on selitetty hakijan etelä-afrikkalaisessa patentissa 75/5018 (julkaistu 3.11.1976). Näissä yhdisteissä voidaan bentsyyli-ryhmä lohkaista hydraamalla tämän selityksen esimerkkien 8a ja 10 mukaan, jolloin saadaan sopivia lähtöaineita kaavojen I tai II mukaisten menetelmätuotteiden valmistamiseksi.

Keksinnön mukaiset yhdisteet voidaan aina riippuen reaktiooloshteista joissa menetelmä suoritetaan saada vapaassa muodossa tai suolojensa muodossa. Saadut suolat voidaan sinänsä tunnetulla tavalla, esim. ammoniakilla, alkaleilla tai ioninvaihtajilla, muuttaa vapaiksi emäksiksi. Saadut vapaat emäkset voidaan muuttaa suoloiksi happojen, erityisesti sellaisten happojen kanssa, jotka muodostavat terapeuttisesti käyttökelpoisia happoadditiosuoloja. Tällaisia happoja ovat epäorgaaniset hapot, esim. mineraalihapot, kuten halogeenivetyhappo, esim. suola- tai bromivetyhappo, tai rikki-, fosfori-, typpi- tai perkloorihappo; tai orgaaniset hapot, kuten alifaattiset tai aromaattiset karboni- tai sulfonihapot, esim. muurahais-, etikka-, propioni-, meripihka-, glykoli-, maino-, omena-, viini-, sitruuna-, maleiini-, hydroksi-, hydroksimaleiini-, palorypäle-, fenyylietikka-, bentsoe-, aminobentsoe-, antraniili-, 4-hydroksibentsoe-, salisyyli-, 4-amino-salisyyli-, emboni-, nikotiini-, metaanisulfoni-, etaanisulfoni-, hydroksietaanisulfoni-, etyleenisulfoni-, halogeenibentseenisulfoni-, tolueenisulfoni-, naftaliinisulfoni-, sulfaniili- tai sykloheksyyliisulfamiinihappo; metioniini, tryptofaani, lysiini tai arginiini tai askorbiinihappo. Näitä ja muita suoloja, esim.

pikraatteja, voidaan myös käyttää vapaiden yhdisteiden puhdistamiseksi.

Koska uudet yhdisteet vapaassa muodossa ja suolojensa muodossa ovat hyvin samankaltaisia, on edelläolevassa ja jäljempänä seuraavassa vapailla yhdisteillä ja suoloilla samanaikaisesti ja tarkoituksenmukaisesti ymmärrettävä mahdollisesti tarkoitettavan myös vastaavia suoloja vast. vapaita yhdisteitä.

Saadut isomeeriseokset voidaan myös tunnetuilla menetelmillä, esim. fraktioivasti tislaamalla, kiteyttämällä ja/tai kromatografoimalla erottaa yksittäisiin isomeereihin. Raseemiset tuotteet voidaan erottaa optisiin antipodeihin, esim. erottamalla niiden diastereoisomeeriset suolat, esim. kiteyttämällä niiden d- tai l-tartraatit fraktioivasti.

Edellä mainitut reaktiot suoritetaan sinänsä tunnetuilla menetelmillä käyttämällä mukana laimennusaineita, mieluummin sellaisia, jotka ovat inerttejä reagensseihin nähden ja liuottavat näitä, katalysaattoreita, kondensatioaineita tai neutralointiaineita, tai ilman niitä, ja/tai inerttiatmosfäärissä, samalla jäähdyttäen, huoneen lämpötilassa tai korotetussa lämpötilassa, mieluummin käytetyn liuottimen kiehumapisteessä, normaalissa tai korotetussa paineessa.

Keksintö koskee myös menetelmän niitä suoritusmuunnoksia, joissa menetelmissä missä tahansa vaiheessa välituotteena saatava yhdistettä käytetään lähtöaineena ja suoritetaan puuttuvat menetelmän vaiheet tällä, tai menetelmä keskeytetään missä tahansa vaiheessa, tai jossa lähtöaine muodostetaan reaktio-olosuhteissa, tai jossa lähtöainetta käytetään suolan tai optisesti puhtaiden antipodien muodossa.

Tämän keksinnön mukaisia farmakologisesti käyttökelpoisia yhdisteitä voidaan käyttää esim. farmaseuttisten valmisteiden valmistamiseksi, jotka sisältävät tehokkaan määrän aktiiv ainetta yhdessä tai sekoitettuna sellaisten kantaja-aineiden kanssa, jotka sopivat enteraaliseen ja parenteraaliseen annostukseen. Käytetään mieluummin tabletteja tai liivatekapseleita, jotka sisältävät tehoainetta yhdessä laimennusaineiden, esim. laktoosin, dekstroosin, ruokosokerin, mannitolin, sorbitolin, selluloosan ja/tai glysiinin ja liukastusaineiden, esim. piimaan, talkin, steariinihapon tai sen suolojen, kuten magnesium- tai kalsiumstearaatin ja/tai polyetyleeniglykolin kanssa; tabletit sisältävät myös sideaineita, esim. magnesiumaluminiumsilikaattia, tärkkelystahnaa, liivatetta, traganttia, metyyliiselluloosaa, natriumkarboksimeyyliiselluloosaa ja/tai polyvinyylipyrrolidonia, ja haluttaessa hajottamisainetta, esim. tärkkelystä, agaria, algiinihappoa tai sen suolaa, kuten natriumalginaattia, sideaineen entsyymiä ja/tai kuohuseoksia, tai adsorptioainetta, väriainetta, makuainetta ja makeuttamisainetta. Ruiskutettavat valmisteet ovat mieluummin isotonisia vesipitoisia liuoksia tai suspensioita, ja suppositoriot ensisijassa rasvaemulsioita tai -suspensioita. Farmakologiset valmisteet voivat olla steriloituja ja/tai sisältää apuaineita, esim. säilöntä-, stabilointi-, kostutus- ja/tai emulgointiaineita, liukoisuutta edistäviä aineita, suoloja osmoottisen paineen säätämiseksi ja/tai puskureita.

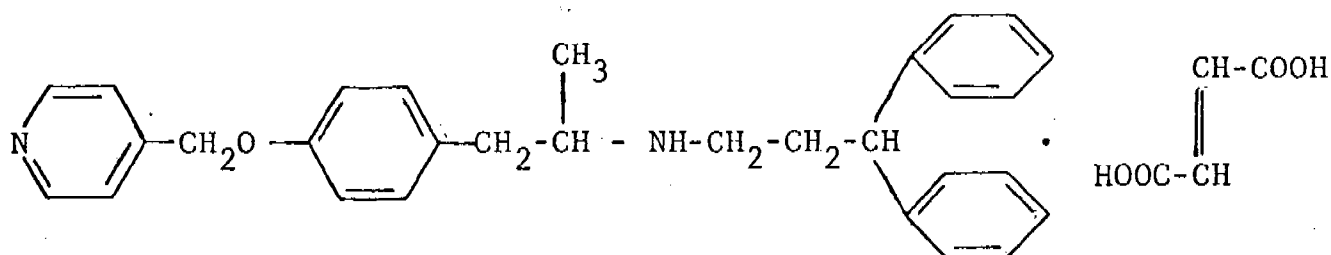
Nämä farmaseuttiset valmisteet voivat haluttaessa sisältää muita farmakologisesti arvokkaita aineita ja ne valmistetaan sinänsä tunnetulla tavalla, esim. tavanomaisilla sekoitus-, granulointi- tai rakeistamismenetelmillä, ja ne sisältävät noin 0,1 - 75%, erityisesti noin 1- noin 50% aktiiv ainetta.

Seuraavat esimerkit havainnollistavat keksintöä. Lämpötilat on annettu Celsius-asteina ja osat tarkoittavat paino-osia. Ellei toisin ole mainittu, suoritetaan liuotinten haihdutus alennetussa paineessa.

Esimerkki 1:

Seosta, jossa on 10 g 1-(4-hydroksifenyyli)-2-(3,3-difenyyli-propyyliamino)-propania (valmistettu Ehrhart et al.'in mukaan, US-patentti 3 152 173), 50 ml dimetyylisulfoksidia, 5 ml vettä ja 2,4 g natriumhydroksidia, hämmennetään 1 tunti 60^o:ssa. Tähän seokseen lisätään sitten 4,9 g 4-pyridyylimetyylikloridi-hydrokloridia ja seosta hämmennetään yli yön typpiatmosfäärissä huoneen lämpötilassa. Reaktioseos kaadetaan 300 ml:aan vettä ja uutetaan

metyleenikloridilla. Uutetta käsitellään aktiivihiehillä, kuivataan ja haihdutetaan. Jäännös liuotetaan dietyylieetteriin, liuos pestään 3n vesipitoisella natriumhydroksidiliuoksella, kuivataan ja haihdutetaan. Jäännös liuotetaan mahdollisimman pieneen määrään metanoli-etikkahappoetyyliesteriä, liuos neutraloidaan metanolisella fumaarihapolla ja jäädytetään. Näin saadaan d,l-1-(4-(4-pyridyylimetoksi)-fenyyli)-2-(3,3-difenyylipropyyliamino)-propaani-fumaraattia, jonka kaava on



joka sulaa 142-144^o:ssa.

Esimerkki 2:

Seosta, jossa on 18,8 g d,l-1-(4-hydroksifenyyli)-2-(3,3-difenyylipropyyliamino)-propaani-hydrokloridia, 150 ml dimetyylisulfoksidia ja 15 ml 10n natriumhydroksidivesiliuosta, hämmennetään 75 minuuttia huoneen lämpötilassa typpi-atmosfäärissä ja siihen lisätään sitten 8,2 g 4-pyridyylimetyyli-kloridi-hydrokloridia, ja seosta hämmennetään 20 tuntia huoneenlämpötilassa. Reaktioseos kaadetaan 1500 ml:aan vettä, uutetaan metyleenikloridilla, uute kuivataan ja haihdutetaan. Jäännös liuotetaan 500 ml:aan dietyylieetteriä, liuos pestään 2n natriumhydroksidivesiliuoksella ja kylästetyllä natriumkloridivesiliuoksella, kuivataan ja haihdutetaan. 20,6 g jäännöstä liuotetaan mahdollisimman pieneen määrään isopropanolia ja liuokseen lisätään 5,48 g fumaarihappoa isopropanolissa. Seos laimennetaan etikkahappoetyyliesterillä ja suodatetaan. Jäännös liuotetaan 2n natriumhydroksidivesiliuokseen, seos uutetaan etikkahappoetyyliesterillä, uute kuivataan ja haihdutetaan. Jäännös liuotetaan isopropanoliin ja liuos neutraloidaan oksaalhapolla isopropanolissa. Saadaan d,l-1-(4-(4-pyridyylimetoksi)-fenyyli)-2-(3,3-difenyylipropyyliamino)-propaani-hemioksalaattia, joka sulaa 199-200^o:ssa. $[M]_D = -35,4^o$ (5%:ssa metanolissa). Vastaavalla tavalla valmistetaan asetaatti-hemihydraatti, sul.p. 85-88^o. $[M]_D = -48,2^o$ (c = 1 metanolissa). Vastaava diasetoni-2-keto-L-gulonaatti sulaa 211-212^o:ssa. $[M]_D = -89,6^o$ (c = 0,5 dimetyyliasetamidissa).

Lähtöaine valmistetaan seuraavalla tavalla: Seosta, jossa on 23 g δ -1-(4-hydroksifenyyli)-2-aminopropaania, 31,2 g 3,3-difenyyliakroleiiniä, 150 ml vedetöntä etanolia ja 4 g 10%:sta palladiumhiili-katalysaattoria hydrataan 3,3 atmosfäärissä 6 tuntia. Seos suodatetaan, suodos haihdutetaan, jäännös liuotetaan 400 ml:aan isopropanolia ja liuokseen lisätään 12,5 ml väkevää kloorivetyhappoa. Seoksen annetaan seistä yli yön, sakka suodatetaan ja pestään isopropanolilla ja dietyylieetterillä. Saadaan δ -1-(4-hydroksifenyyli)-2-(3,3-difenyylipropyyliamino)-propaani-hydrokloridia joka sulaa 244-247^o:ssa $(M)_D = -35,1^o$ (5%:ssa metanolissa).

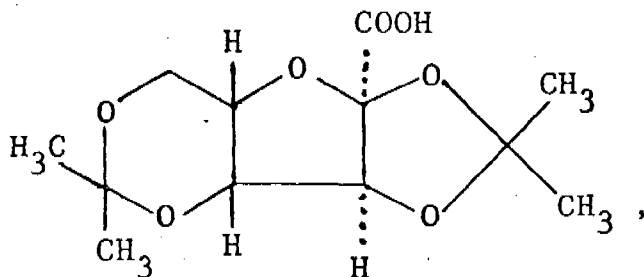
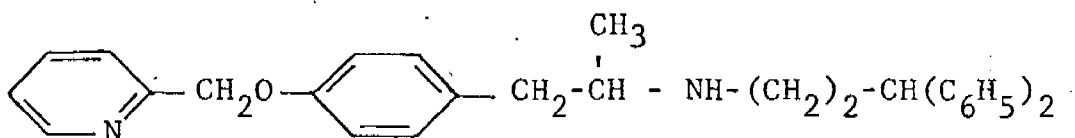
Esimerkki 3:

Seosta, jossa on 5,7 g 1-(4-hydroksifenyyli)-2-(3,3-difenyylipropyyliamino)-propaani-hydrobromidia, 3,2 g vastaavaa propaani-hydrokloridia, 50 ml dimetyylisulfoksidia ja 6,7 ml 10n natriumhydroksidivesiliuosta, hämmennetään 1 tunti 60^o:ssa. Seos jäähdytetään jäällä, siihen lisätään 3,6 g 3-pyridyylimetyylikloridi-hydrokloridia, hämmennetään kunnes kaikki kiinteä aine on liuennut, kuumennetaan 1 tunnin ajan 60^o:ssa ja hämmennetään 18 tuntia huoneen lämpötilassa. Reaktioseos kaadetaan jää-veteen, uutetaan etikahappoetyyliesterillä, uute pestään kyllästetyllä vesipitoisella natriumkloridiliuoksella, kuivataan ja haihdutetaan. Jäännös liuotetaan etanoliin, liuos hapotetaan 2,45 g:lla maleiinihappoa etanolissa ja laimennetaan dietylieetterillä. Näin saadaan δ , δ -1-(4-(3-pyridyylimetoksi)-fenyyli)-2-(3,3-difenyylipropyyliamino)-propaani-maleaattia, joka sulaa 135-137^o:ssa.

Esimerkki 4:

Liuosta, jossa on 10,36 g δ , δ -1-(4-hydroksifenyyli)-2-(3,3-difenyylipropyyliamino)-propaania 75 ml:ssa dimetyylisulfoksidia ja 6 ml:ssa 10n natriumhydroksidivesiliuosta hämmennetään 45 minuuttia typpi-atmosfäärissä, siihen lisätään sitten tipoittain 4,92 g 2-pyridyylimetyylikloridi-hydrokloridia 50 ml:ssa dimetyylisulfoksidia ja seosta hämmennetään 18 tuntia huoneen lämpötilassa. Reaktioseos kaadetaan 500 ml:aan vettä, uutetaan metyleenikloridilla, uute kuivataan ja haihdutetaan. Jäännös liuotetaan mahdollisimman pieneen määrään etanolia ja liuos neutraloidaan diasetonin-2-keto-L-gulonihappohydraatilla etanolissa. Seos laimennetaan vedellä samennukseen asti. Jäähdyttämisen jälkeen saatu sakka erotetaan ja kiteytetään uudestaan vesipitoisesta etanolista. Näin saadaan δ , δ -1-(4-(2-pyridyylimetoksi)-fenyyli)-2-(3,3-difenyylipropyyliamino)-propaani-diasetonin-2-keto-L-gulonaattia,

jonka kaava on



joka sulaa 147-150^o:ssa. $(M)_D = -48,3^o$ ($c = 1$ metanolissa).

Vastaavalla tavalla lähtemällä esimerkin 2 mukaisesta lähtöaineesta valmistetaan edellämainitun yhdisteen vasemmalle kiertävä isomeeri, sul.p. 180-182^o; $(M)_D = -81,3^o$. Vastaava maleaatti sulaa 164-165^o $(M)_D = -52,5^o$ (molemmille viimeksimainituille yhdisteille on $c = 1$ metanolissa).

Jos esimerkin alussa mainittu d,l-lähtöaine saatetaan reagoimaan ekvivalentin määrän kanssa α -kinolyyli-metyylikloridi-hydrokloridia saadaan d,l-1-(4-(2-kinolyyli-metoksi)-fenyyli)-2-(3,3-difenyylipropyyliamino)-propania. Sen maleaatti sulaa 177-179^o:ssa.
Esimerkki 5:

Liuokseen, jossa on 7,8 g 1-(3-metyyli-4-hydroksifenyyli)-2-(3,3-difenyylipropyyliamino)-propania 18,5 ml:ssa dimetyylisulfoksidia, lisätään 1 ml 10n natriumhydroksidivesiliuosta ja seosta hämmennetään 40 minuuttia 60^o:ssa. Liuokseen lisätään 0,92 g 2-pyridyylimetyylikloridi-hydrokloridia ja hämmennetään yli yön huoneen lämpötilassa. Reaktioseos kaadetaan 100 ml:aan vettä, liuos tehdään voimakkaasti emäksiseksi 5 ml:lla 10n natriumhydroksidivesiliuosta ja uutetaan dietyylieetterillä, Uute pestään kyllästetyllä natriumkloridivesiliuoksella, kuivataan ja haihdutetaan. Jäännöksenä saatu öljy liuotetaan mahdollisimman pieneen määrään isopropanolia, liuokseen lisätään 0,58 g maleiinihappoa ja kuumennetaan höyryhauteella kunnes se on homogeeninen. Jäähdyttämisen jälkeen sakka erotetaan, pestään dietyylieetterillä ja kuivataan. Saadaan d,l-1-(3-metyyli-4-(2-pyridyylimetoksi)-fenyyli)-2-(3,3-difenyylipropyyliamino)-propani-maleaattia, joka sulaa 177-178^o:ssa.

Esimerkki 6:

Seosta, jossa on 5 g 1-(4-hydroksifenyyli)-3-(3,3-difenyyli-propyyliamino)-butaania (US-patentti 3 262 977), 1,2 g natriumhydroksidia, 10 ml vettä ja 100 ml dimetyylisulfoksidia, kuumenetaan 30 minuuttia 60^o:ssa. Seokseen lisätään sitten 2,3 g 2-pyridyylimetyylikloridi-hydrokloridia, hämmennetään yli yön huoneen lämpötilassa ja laimennetaan vedellä. Reaktioseos uutetaan etikka-esterillä, uute pestään kyllästetyllä vesipitoisella natriumkloridiliuoksella, kuivataan ja haihdutetaan. Jäännöksenä saatu öljy liuotetaan 200 ml:aan kuivaa etikkahappoetyyliesteriä, liuosta käsitellään 3,2 g:lla maleiinihappoa ja hämmennetään 5 tuntia. Sakka erotetaan ja kiteytetään uudestaan isopropanolista. Näin saadaan puhdasta d,l-1-(4-(2-pyridyylimetoksi)-fenyyli)-3-(3,3-difenyyli-propyyliamino)-butaani-maleaattia, joka sulaa 155-156^o:ssa.

Esimerkki 7:

Seosta, jossa on 4,3 g 1-(3-fluori-4-hydroksifenyyli)-2-(3,3-difenyyli-propyyliamino)-propaani-hydrobromidia, 1,4 g natriumhydroksidia 5 ml:ssa vettä ja 50 ml:ssa dimetyylisulfoksidia, kuumenetaan 60^o:seen ja siihen lisätään 1,7 g 2-pyridyylimetyylikloridi-hydrokloridia. Seosta hämmennetään yli yön huoneen lämpötilassa, laimennetaan vedellä ja uutetaan etikkahappoetyyliesterillä. Uute pestään kyllästetyllä vesipitoisella natriumkloridiliuoksella, kuivataan ja haihdutetaan. Jäännöksenä saatu öljy liuotetaan lämpimään metanoliin, liuos suodatetaan, suodokseen lisätään 1 g maleiinihappoa ja jäähdytetään jääkaapissa. Sakka erotetaan, pestään etikkahappoetyyliesterillä ja kuivataan. Näin saadaan d,l-1-(3-fluori-4-(2-pyridyylimetoksi)-fenyyli)-2-(3,3-difenyyli-propyyliamino)-propaani-maleaattia, joka sulaa 146-150^o:ssa.

Esimerkki 8:

Seos, jossa on 3,4 g 1-(4-hydroksifenyyli)-2-(2,2-difenyyli-etyyliamino)-propaania, 1 g natriumhydroksidia 5 ml:ssa vettä ja 50 ml:ssa dimetyylisulfoksidia, lämmitetään 60^o:seen ja lisätään 1,7 g 2-pyridyylimetyylikloridi-hydrokloridia. Seosta hämmennetään yli yön huoneen lämpötilassa, laimennetaan vedellä ja uutetaan etikkahappoetyyliesterillä. Uute pestään kyllästetyllä natriumkloridivesiliuoksella, kuivataan, haihdutetaan ja jäännös liuotetaan 30 ml:aan lämmintä metanolia. Liuokseen lisätään 1,1 g maleiinihappoa, jäähdytetään ja käsitellään sitten 30 ml:lla dietyyli-eetteriä. Saatu sakka pestään etikkahappoetyyliesterillä ja kuiva-

taan. Saadaan d,l-1-(4-(2-pyridyyliimetoksi)-fenyyli)-2-(2,2-difenyylietyyliamino)-propaani-maleaattia, joka sulaa 167-169^o:ssa.

Lähtöaine voidaan valmistaa seuraavalla tavalla:

Seosta, jossa on 4,6 g d,l-1-(4-bentsyloksifenyyli)-2-(2,2-difenyylietyyliamino)-propaanihydrokloridia, 0,4 g natriumhydroksidia, 50 ml etanolia ja 0,5 g 10%:sta palladium-hiili-katalysaattoria ravistellaan 3 vetyatmosfäärin paineessa 72 tuntia. Seos suodatetaan ja suodos haihdutetaan. Saadaan 1-(4-hydroksifenyyli)-2-(2,2-difenyylietyyliamino)-propaania, jota käytetään ilman enempää puhdistamista.

Vastaavalla tavalla hydrataan myös d,l-1-(4-bentsyylioksifenyyli)-2-(3,3-difenyylipropyyliamino)-butaani-hydrokloridi ja muutetaan d,l-1-(4-(2-pyridyyliimetoksi)-fenyyli)-2-(3,3-difenyylipropyyliamino)-butaanimaleaattiksi, joka sulaa 122,5-124,5^o:ssa.

Vastaavalla tavalla valmistetaan myös d,l-1-(4-(2-pyridyyliimetoksi)-fenyyli)-2-(4,4-di(4-fluorifenyyli)-butyyliamino)-propaani-maleaatti, sul.p. 169-171^o.

Esimerkki 9:

Seosta, jossa on 21,76 g d,l-1-(4-hydroksifenyyli)-2-(3,3-difenyylipropyyliamino)-propaania, 6,3 ml 10n natriumhydroksidivesiliuosta ja 100 ml dimetyylisulfoksidia, hämmennetään 2 tuntia 60^o:ssa ja siihen lisätään sitten 8,91 g 5-metyyli-2-pyridyyli-metyylikloridia. Reaktioseosta hämmennetään 24 tuntia huoneen lämpötilassa, laimennetaan 400 ml:lla vettä ja uutetaan metyleenikloridilla. Uute kuivataan, haihdutetaan ja jäännöksenä saatu öljy liuotetaan isopropanoliin. Liuos hapotetaan maleiinihapolla isopropanolissa pH-arvoon 5. Saadaan d,l-1-(4-(5-metyyli-2-pyridyyliimetoksi)-fenyyli)-2-(3,3-difenyylipropyyliamino)-propaani-maleaattia, joka sulaa 155-157^o:ssa.

Vastaavalla tavalla valmistetaan myös d,l-1-(4-(6-metyyli-2-pyridyyliimetoksi)-fenyyli)-2-(3,3-difenyylipropyyliamino)-propaani-maleaattia, sul.p. 131-133^o.

Esimerkki 10:

Seosta, jossa on 1,9 g N-(2-(4-hydroksifenyyli)-etyyli)-3,3-difenyylipropyyliamiinia, 0,6 ml 10n natriumhydroksidivesiliuosta ja 40 ml dimetyylisulfoksidia, kuumennetaan 30 minuuttia 60^o:ssa ja siihen lisätään sitten seos, jossa on 0,94 g 2-pyridyyli-metyylikloridi-hydrokloridia ja 0,6 ml 10n natriumhydroksidivesiliuosta. Seosta hämmennetään typpiatmosfäärissä huoneen lämpötilassa 20

tuntia, laimennetaan 50 ml:lla vettä ja vielä 7 ml:lla 10n natriumhydroksidivesiliuosta ja uutetaan etikkahappoetyyliesterillä. Uute pestään kyllästetyllä vesipitoisella natriumkloridiliuoksella, kuivataan, haihdutetaan ja saatu öljy liuotetaan kloroformiin. Liuokseen lisätään kuivaa dietyylieetteriä ja saatu kiinteä aine erotetaan. Jäljelle jäävä liuos pestään 2n natriumhydroksidivesiliuoksella, kuivataan ja haihdutetaan. Jäännös liuotetaan mahdollisimman pieneen määrään isopropanolia. Liuos hapotetaan maleiinihapolla, jolloin 1-(4-(2-pyridyyliimetoksi)-fenyyli)-2-(3,3-difenyylipropyyliamino)-etaani-maleaattia erottuu, sul.p. 181-182°.

Lähtöaine valmistetaan seuraavalla tavalla:

Seos, jossa on 7,5 g N-(2-(4-bentsyylioksifenyyli)-etyyli)-3,3-difenyylipropyyliamiinia, 125 ml etanolia ja 0,25 g 10%:sta palladium-hiili-katalyysaattoria ravistellaan vedyssä 3 atmosfäärissä 20 tuntia. Sen jälkeen lisätään 4,5 g tuoretta katalyysaattoria ja hydrausta jatketaan 3 atmosfäärissä 70 tuntia. Reaktioseos suodatetaan ja haihdutetaan. Saadaan N-(2-(4-hydroksifenyyli)-etyyli)-3,3-difenyylipropyyliamiinia, joka on riittävän puhdasta seuraavaa edelleen käsittelyä varten.

Esimerkki 11:

Seokseen, jossa on 15 g d,l-1-(4-(2-pyridyyliimetoksi)-fenyyli)-2-(3,3-difenyylipropioniamido)-propania 150 ml:ssa tetrahydrofuraania, lisätään tipoittein typpi-atmosfäärissä 0°:ssa 200 ml 1 molaarista boraania tetrahydrofuraanissa. Reaktioseosta hämmennetään sen jälkeen yli yön typpi-atmosfäärissä ja keitetään palautusjäähdyttään, jäähdytetään 0°:seen, käsitellään annoksittain 200 ml:lla metanolia, lämmitetään 50°:seen ja haihdutetaan. Jäännös liuotetaan uudestaan 200 ml:aan metanolia, lämmitetään 50°:seen ja haihdutetaan. Jäännöksenä saatu vapaa yhdiste muutetaan sen jälkeen esimerkin 4 mukaisesti suolaksi. Saadaan d,l-1-(4-(2-pyridyyliimetoksi)-fenyyli)-2-(3,3-difenyylipropyyliamino)-propanidiasetoni-2-keto-L-gulonaattia, joka sulaa 147-150°:ssa. Tuote on identtinen esimerkin 4 tuotteen kanssa.

Lähtöaine valmistetaan seuraavalla tavalla:

Seosta, jossa on 6 g d,l-4-(2-pyridyyliimetoksi)-amfetamiinia, 10,9 g 3,3-difenyylipropionihappoanhydridiä, 80 ml bentseeniä ja 2 tippaa väkevää rikkihappoa kuumennetaan palautusjäähdyttään 18

tuntia. Jäähdytetty seos pestään natriumvetykarbonaattivesiliuoksella ja vedellä, kuivataan ja haihdutetaan. Saadaan d,l-1-(4-(2-pyridyyliimetoksi)-fenyyli)-2-(3,3-difenyylipropioniamido)-propaania. Esimerkki 12:

Seosta, jossa on 5 g d,l-4-(2-pyridyyliimetoksi)-amfetamiinia, 5,4 g 3,3-difenyylipropyylibromidia, 4 g di-isopropyylietyyliamiinia ja 50 ml dimetyyliformamidia, hämmennetään typpiatmosfäärissä 3 päivää 100^o:ssa. Reaktioseos laimennetaan vedellä, uutetaan toistuvasti dietyylieetterillä, uute pestään kyllästetyllä vesipitoisella natriumkloridiliuoksella, kuivataan ja haihdutetaan noin 1,0 mm Hg:ssä. Jäännöstä käsitellään sen jälkeen diasetoni-2-keto-L-gulonihapolla esimerkin 4 mukaisesti. Saadaan d,l-1-(4-(2-pyridyyliimetoksi)-fenyyli)-2-(3,3-difenyylipropyyliamino)-propaanidiasetoni-2-keto-gulonaattia, joka sulaa 147-150^o:ssa. Tuote on identtinen esimerkin 4 tuotteen kanssa.

Esimerkki 13:

Seosta, jossa on 4,5 g 4-(2-pyridyyliimetoksi)-fenyyliasetonia, 4,2 g 3,3-difenyylipropyyliamiinia ja 50 ml absoluuttista etanolia, keitetään 1 tunti palautusjäähdyttäen, jäähdytetään huoneen lämpötilaan ja käsitellään varovaisesti samalla hämmentäen 3 g:lla natriumboorihydridiä 12 ml:ssa vettä. Reaktioseosta hämmennetään huoneen lämpötilassa yli yön, laimennetaan vedellä, ja väkevöidään etanolin pääosan poistamiseksi. Jäännös puhdistetaan esimerkin 4 mukaisesti. Saadaan d,l-1-(4-(2-pyridyyliimetoksi)-fenyyli)-2-(3,3-difenyylipropyyliamino)-propaani-diasetoni-2-keto-L-fulonaattia, joka sulaa 147-150^o:ssa. Tuote on identtinen esimerkin 4 tuotteen kanssa.

Esimerkki 14:

Liuos, jossa on 8000 ml 1-molaarista boraania tetrahydrofuraanissa laimennetaan 1000 ml:lla tetrahydrofuraania ja siihen lisätään 30 minuutin kuluessa typpiatmosfäärissä samalla hämmentäen -5^o:ssa 710 g l-1-(4-(2-pyridyyliimetoksi)-fenyyli)-2-(3,3-difenyylipropioniamido)-propaania annoksittain. Lisäyksen päätyttyä seoksen annetaan lämmitä huoneen lämpötilaan ja kirkasta väritöntä liuosta kuivataan palautuslämpötilaan. Liuosta keitetään 5 tuntia palautusjäähdyttäen ja hämmennetään yli yön huoneen lämpötilassa. Liuos jäähdytetään uudestaan -5^o:seen ja siihen lisätään hitaasti 45 minuutin kuluessa 3000 ml 37%:sta kloorivetyhappoa. Reaktioastia va-

rustetaan nyt tislausta varten ja tetrahydrofuraani tislataan pois 5 mm Hg:n paineessa ja 50^o:ssa. Jäljelle jäävä samea liuos käsitellään 8000 ml:lla vettä ja vesiliuos pestään 4000 ml:lla dietyyli-eetteriä. Vesiliuos hämmennetään ja jäädytetään 5^o:seen, säädetään pH arvoon 13, 1800 ml:lla 50%:sta natriumhydroksidivesiliuosta ja uutetaan dietyylieetterillä. Uute kuivataan, suodatetaan ja haihdu-tetaan 40^o:ssa. Saadaan ℓ -1-(4-(2-pyridyylimetoksi)-fenyyli)-2-(3,3-difenyylipropyyliamino)-propania.

685 g viimeainittua yhdistettä liuotetaan 5000 ml:aan etikka-happoetyyliesteriä ja liuos suodatetaan 12000 ml:n kolviin, joka on varustettu hämmennimellä, lämpömittarilla ja tiputussuppilolla. Kirkasta liuosta hämmennetään ja siihen lisätään hitaasti liuos, jossa on 182,6 g maleiinihappoa 250 ml:ssa metanolia. Saatua suspen-siota hämmennetään 4 tuntia, jäädytetään 5^o:seen ja suodatetaan. Saadut valkoiset kiteet pestään 1000 ml:lla kylmää etikkahappoetyy-liesteriä ja kuivataan tyhjössä 60^o:ssa. Saadaan vastaavaa maleaattia.

800 g maleaattia liuotetaan 4000 ml:aan absoluuttisen etanolin ja veden 1:1-seosta 80^o:ssa ja kirkkaan liuoksen annetaan jäähtyä huoneen lämpötilaan ja seistä yli yön, jolloin kiteytys menee lop-puun. Kiteet suodatetaan pois, pestään 200 ml:lla absoluuttisen eta-nolin ja veden 1:1-seosta, kuivataan tyhjössä 60^o:ssa, joka sulaa 165-166^o:ssa.

665 g tätä maleaattia liuotetaan 3000 ml:aan kiehuvaa absoluut-tista etanolia ja liuosta käsitellään 20 g:lla väriä poistavaa hiil-tä. Seos suodatetaan ja melkein värittömän suodoksen annetaan jääh-tyä huoneen lämpötilaan. Kiteytys on tällöin täydellinen. Kiteet suodatetaan pois, pestään 250 ml:lla absoluuttista etanolia ja kui-vataan 60^o:ssa tyhjössä. Saadaan edellämäinittua maleaattia. $(M)_D = -46,97^o$ (c = 1 metanolissa).

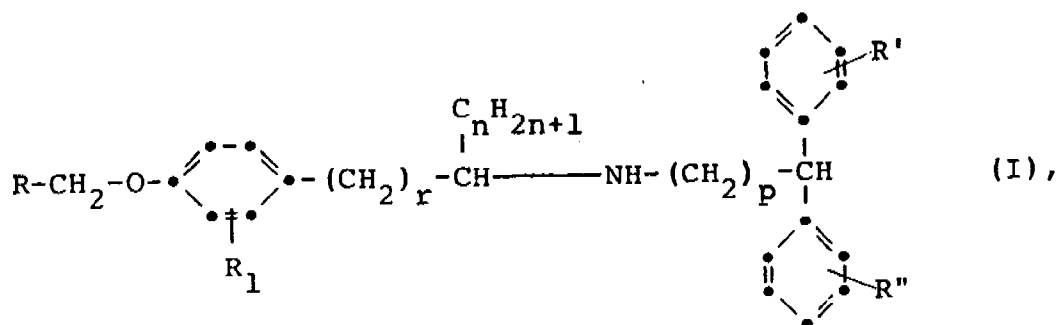
Lähtöaine valmistetaan seuraavalla tavalla:

Liuokseen, jossa on 609,1 g ℓ -1-(4-hydroksifenyyli)-2-(3,3-di-fenyylipropioniamido)-propania 2000 ml:ssa dimetyylisulfoksidia, lisätään hitaasti 450 ml 10n natriumhydroksidivesiliuosta. Keltais-ta liuosta hämmennetään huoneen lämpötilassa 2 tuntia ja siihen li-sätään sen jälkeen tunnin sisällä liuos, jossa on 375 g 2-pyridyy-limetyylikloridi-hydrokloridia 1700 ml:ssa dimetyylisulfoksidia. Saatua suspensiota hämmennetään huoneen lämpötilassa yli yön ja

siihen lisätään sitten hitaasti 6000 ml vettä. Veden lisäämisen jälkeen suspensiota hämmennetään 1½ tuntia huoneen lämpötilassa, suodatetaan, jäännös pestään 4000 ml:lla vettä ja kuivataan tyhjössä 60^o:ssa. Saadaan 1-(4-(2-pyridyylimetoksi)-fenyyli)-2-(3,3-difenyylipropioniamido)-propania, joka sulaa 156-158^o:ssa. $(M)_D = +38,75^o$ (c = 2 dimetyylisulfoksidissa).

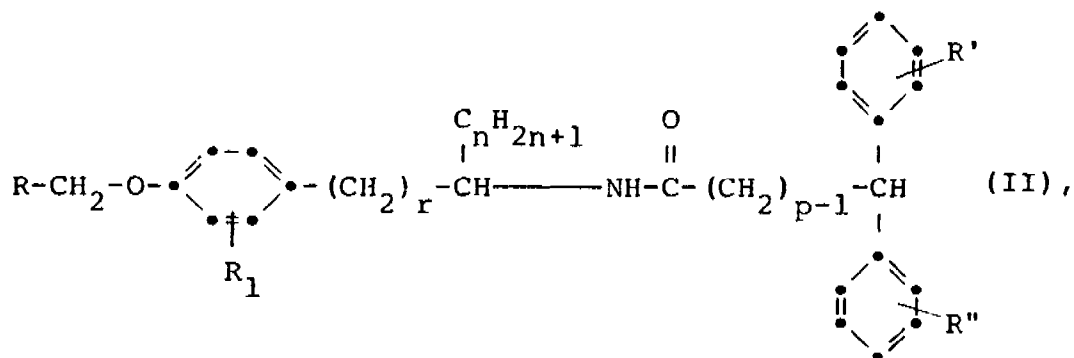
Patenttivaatimus:

Menetelmä uusien terapeuttisesti tehokkaiden 1-(atsasyklisten aralkoksifenyyli)-2- tai -3-(bis-aryylialkyyliamino)-alkaanien valmistamiseksi, joiden yleinen kaava on



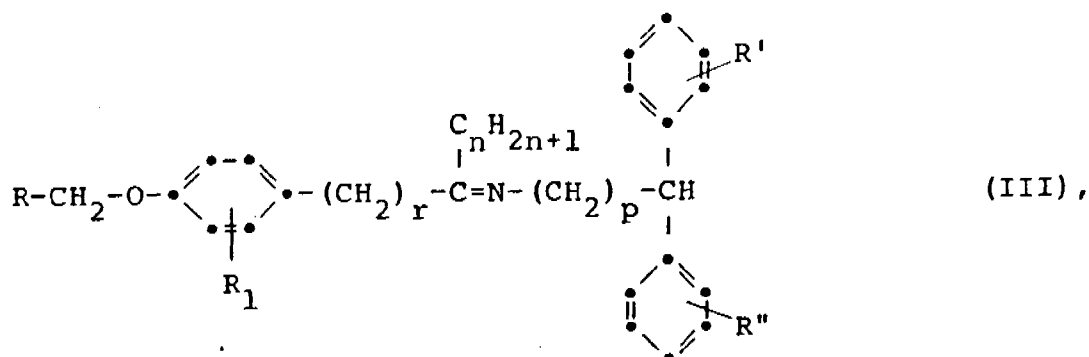
jossa R tarkoittaa mahdollisesti metyyli ryhmällä tai fluoriatomilla substituoitua 2-, 3- tai 4-pyridyylitähdettä, R_1 tarkoittaa metyyli ryhmää tai fluoriatomia, r lukua 1 tai 2, n lukua 0, 1 tai 2, p lukua 1, 2 tai 3, ja kumpikin symboleista R' ja R'' vetyä tai fluoriatomia, sekä näiden yhdisteiden vasemmalle kiertävien antipodien ja happoadditiosuolojen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että

1) pelkistetään karbonyyliyhdisteet, joiden yleinen kaava on



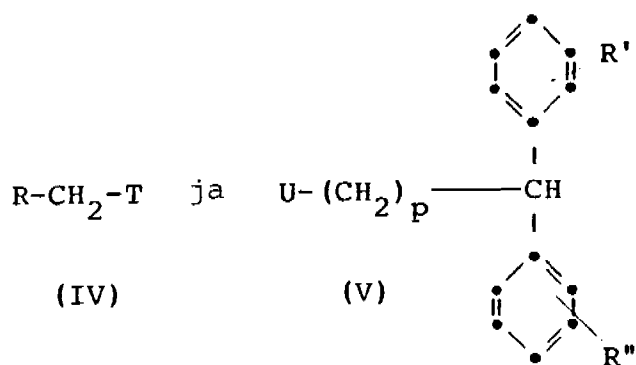
jossa symbolit tarkoittavat samaa kuin edellä, tai

2) pelkistetään Schiff'in emäkset, joiden yleinen kaava on

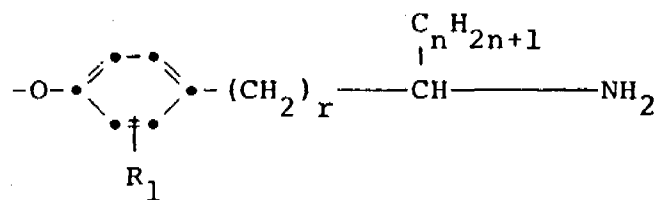


jossa symbolit tarkoittavat samaa kuin edellä, tai

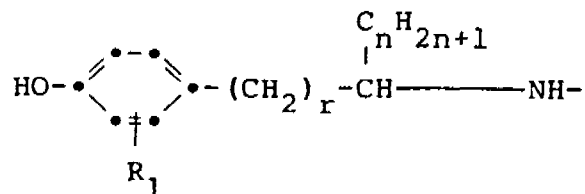
3) kondensoidaan yhdisteet, joiden yleiset kaavat ovat



tai niiden reaktiokykyiset suolat, jossa, kun T tarkoittaa ryhmää, jonka kaava on



U tarkoittaa reaktiokykyistä esteröityä hydroksiryhmää, tai kun U tarkoittaa ryhmää, jonka kaava on

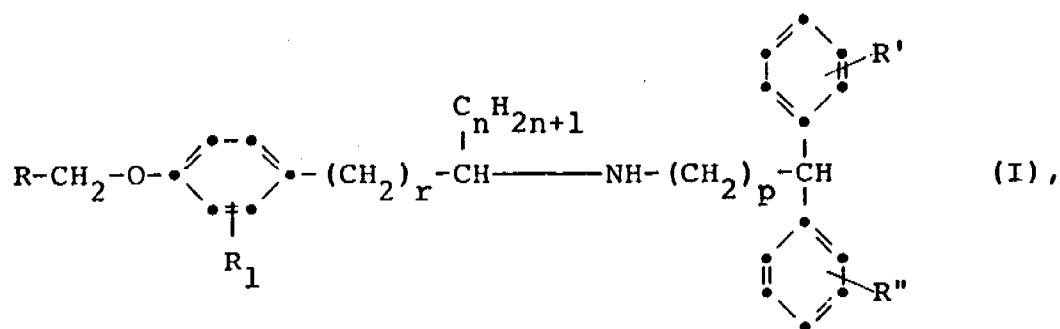


T tarkoittaa reaktiokykyistä esteröityä hydroksiryhmää, ja kaavan

I mukaisten yhdisteiden optisesti aktiivisten antipodien valmistamiseksi käytetään lähtöaineita niiden optisten antipodien muodossa ja, haluttaessa, muutetaan saatu vapaa yhdiste happoadditiosuolaksi tai saatu happoadditiosuola vapaaksi yhdisteeksi tai joksikin toisekeksi happoadditiosuolaksi.

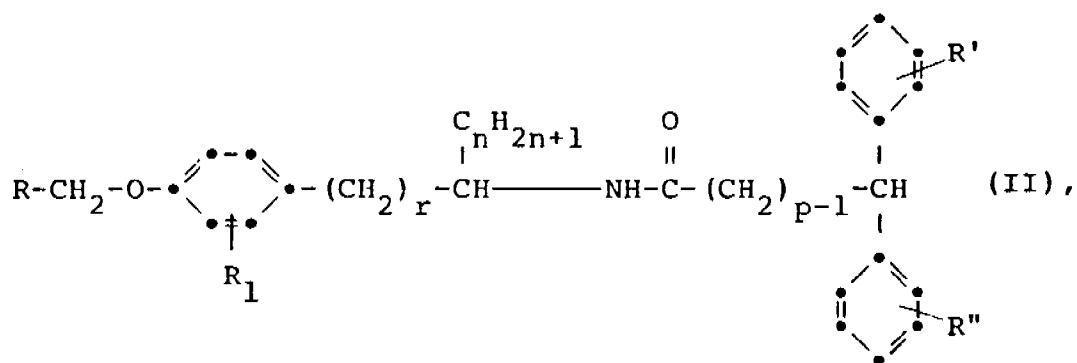
Patentkrav:

Förfarande för framställning av nya terapeutiskt verksamma 1-(azacyklisk aralkoxifenyl)-2- eller -3-(bis-arylalkylamino)-alkaner med den allmänna formeln



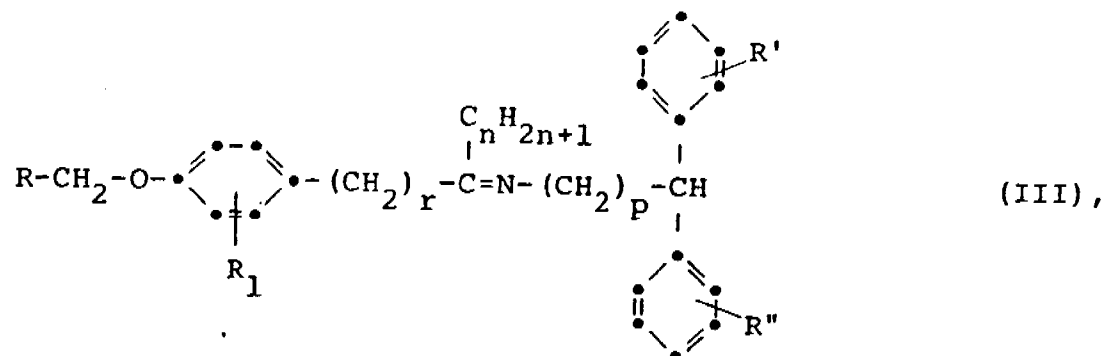
vari R betecknar en eventuellt med en metylgrupp eller en fluoratom substituerad 2-, 3- eller 4-pyridylrest, R_1 betecknar en metylgrupp eller en fluoratom, r betecknar talet 1 eller 2, n talet 0, 1 eller 2, p talet 1, 2 eller 3, och vardera av symbolerna R' och R'' betecknar väte eller en fluoratom, eller vänstervridande antipoder och syraadditionssalter av dessa föreningar, k ä n n e - t e c k n a t därav, att man

1) reducerar karbonylföreningar med den allmänna formeln



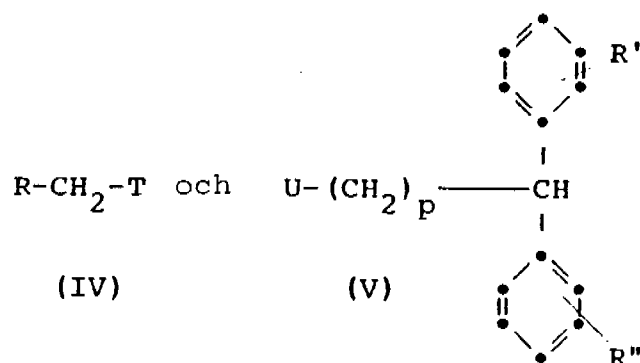
vari symbolerna betecknar detsamma som ovan, eller

2) reducerar Schiff'ska baser med den allmänna formeln

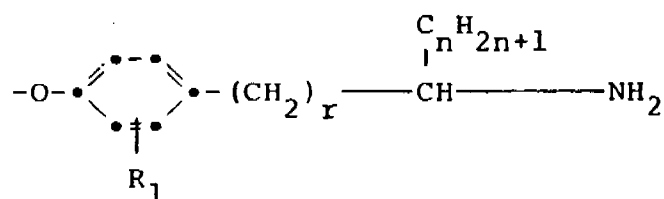


vari symbolerna betecknar detsamma som ovan, eller

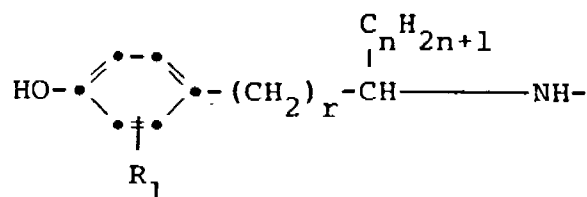
3) kondenserar föreningar med de allmänna formlerna



eller reaktionsbenägna salter därav, vari, då T betecknar en grupp med formeln



U betecknar en reaktionbenägen, förestrad hydroxigrupp, eller U betecknar en grupp med formeln



T betecknar en reaktionsbenägen, förestad hydroxigrupp, och för framställning av optiskt verksamma antipoder av föreningar med formeln I, utgångsämnenen används i form av sina antipoder, och, om så önskas, en erhållen fri förening överföres till ett syraadditionssalt eller ett erhållet syraadditionssalt till den fria föreningen eller i ett annat syraadditionssalt.

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar:

Hakemus-, kuulutus- ja patenttijulkaisuja: - Ansökningspublikationer, utläggnings- och patentskrifter:

Suomi - Finland _____
 Iso-Britannia - Storbritannien _____
 Norja - Norge _____
 Ranska - Frankrike _____
 Ruotsi - Sverige _____
 Saksa - BRD - Tyskland H. 2 534 839 (COTC 93/14)
 Sveitsi - Schweiz _____
 Tanska - Danmark _____
 USA _____

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

Merkitse hakemusjulkaisun (esim. saksal. Offenlegungsschrift) numeron eteen H ja vastaavasti kuulutus- ja patenttijulkaisun numeron eteen K ja P.

17. 8. 83

Viija Nuotio

Allekirjoitus