



F1000934468



SUOMI-FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen(B) (11) KUULUTUSJULKAISU
UTLAGGNINGSSKRIFT

93446

C (45) Patentti myönnetty
Patent meddelat 10 04 1995

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

C 07D 401/08, 401/14, 403/08, 403/14, 405/08,
405/14, 409/08, 409/14, 471/04, 213/00

(21) Patentihakemus - Patentansökning	884582
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag	05.10.88
(24) Alkupäivä - Löpdag	05.10.88
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	07.04.89
(44) Nähtäväksipanon ja kuul.julkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	30.12.94
(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet	
06.10.87 US 105156 P	23.08.88 US 234382 P

(71) Hakija - Sökande

1. The Du Pont Merck Pharmaceutical Company, Barley Mill Plaza, Building 25,
Wilmington, Del. 19898, USA, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1. Earl, Richard Alan, 43 Ross Road, Wilmington, Del. 19810, USA, (US)
2. Myers, Melvyn John, 2205 Old Orchard Road, Buckingham Heights, Wilmington, Del. 19810,
USA, (US)
3. Nickolson, Victor Johannes, Hermelijnedreef 25, 5343 XC Oss, Netherlands, (NL)

(74) Asiamies - Ombud: Oy Kolster Ab

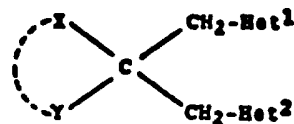
(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten α, α -disubstituoitujen aromaattisten ja
heteroaromaattisten yhdisteiden valmistamiseksi
Förfarande för framställning av terapeutiskt användbara α, α -disubstituerade aromatiska och
heteroaromatiska föreningar

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

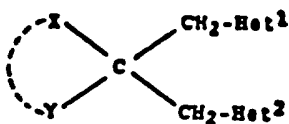
(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Nisäkkäissä ilmeneviä kognitiivisia puutteita tai hermostollisia häiriöitä hoidetaan α, α -disubsti-
tuoiduilla aromaattisilla tai heteroaromaattisilla yhdisteillä. Kyseisten yhdisteiden tai niiden
jonkin suolan kaava on:



jossa X ja Y muodostavat yhdessä tyydytetyn tai tyydyttymättömän hiilimonosyklisen tai heterosykli-
sen ensimmäisen renkaan ja edeltävässä kaavassa sanotusta renkaasta esitetty hiili on α -asemassa
ainakin yhteen muuhun, ensimmäiseen renkaaseen liittyneeseen aromaattiseen renkaaseen tai hetero-
aromaattiseen renkaaseen nähden; joko Het¹ tai Het² on 2-, 3- tai 4-pyridyyli tai 2-, 4- tai 5-
pyrimidinyyli ja jäljelle jäävä valitaan seuraavista: (a) 2-, 3- tai 4-pyridyyli, (b) 2-, 4- tai
5-pyrimidinyyli, (c) 2-pyratsinyyli, (d) 3- tai 4-pyridatsinyyli, (e) 3- tai 4-pyratsolyyli,
(f) 2- tai 3-tetrahydrofuranyyli ja (g) 3-tienyyli.

Kognitiva brister eller neurologiska störningar hos dä-gdjur behandlas med α, α -disubstituerade aromatiska föreningar. Föreningarna eller något salt därav har formeln I,



(I)

vari X och Y tillsammans bildar en mättad eller omättad, karbocyklisk eller heterocyklisk första ring och den visade kolatomen i denna ring står i ställning α i förhållande till åtminstone en ytterligare, aromatisk ring eller heteroaromatisk ring som kondenserats till den första ringen; någondera av Het¹ eller Het² är 2-, 3- eller 4-pyridyl eller 2-, 4- eller 5-pyrimidinyll och den andra är vald bland (a) 2-, 3- eller 4-pyridyl, (b) 2-, 4- eller 5-pyrimidinyll, (c) 2- pyrazinyll, (d) 3- eller 4-pyridazinyll, (e) 3- eller 4-pyrazolyll, (f) 2- eller 3-tetrahydrofuranyll, oc- (g) 3-tienyll.

Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten α, α -disubstituoitujen aromaattisten ja heteroaromaattisten yhdisteiden valmistamiseksi

5 Tämä keksintö koskee menetelmää α, α -disubstituoitujen aromaattisten ja heteroaromaattisten yhdisteiden valmistamiseksi. Yhdisteet ovat käyttökelpoisia kognitiivisten puutteiden ja/tai hermostollisten häiriöiden ja/tai mielialahäiriöiden hoitamiseksi, joita tavataan esimerkiksi hermoston rappeutumissairauksissa.

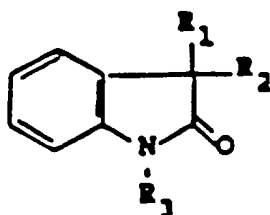
10 On olemassa jatkuvasti kasvava tarve kognitiivisia ja hermostollisia puutteita aiheuttavien hermostollisten häiriötilojen tehokkaaksi hoitamiseksi. Monet näistä sairauksista, joiden esiintymistiheys yleensä kasvaa kasvavan iän mukana, johtuvat rappeutumismuutoksista hermostossa. Vaikka joidenkin sairauksien varhaisvaiheissa häiriöitä ilmenee verraten spesifisesti tietyissä järjestelmissä (esim. kolinergiset järjestelmät Alzheimerin taudissa ja myasthenia gravis -sairaudessa, dopaminerginen järjestelmä Parkinsonin taudissa jne.), moninaisia hermostollisen välitysjärjestelmän puutteita (asetyylikoliiniin, dopamiinin, norepinefriinin, serotoniinin siirto) tavataan yleensä sellaisten sairauksien, kuten vanhuusajan tylsistyminen, useiden aivoverisuonitukosten aiheuttama tylsistyminen, Huntingtonin tauti, älyllinen vajakehittyneisyys jne myöhäisvaiheissa. Tämä saattaa selittää tällöin yleensä todetun moni oirehdinnan, johon kuuluu kognitiivisia, hermostollisia ja affektiivispsykoottisia osaoireita (katso Gottfries, Psychopharmacol. 86 (1985) 245). Aivojen asetyylikoliinin syntetisoitumis- ja vapautumisvajeiden arvellaan yleensä liittyvän kognitiivisten prosessien heikkenemiseen [katso Francis et. al., New England J. Med. 313 (1985) 7], kun taas hermostolliset vajeet (esim. Parkinsonin taudin oireet) sekä mielialan ja mielen muutokset saattavat liittyä dopaminergisen

15
20
25
30
35

ja vastaavasti serotonergisen järjestelmän heikkenemiseen. Löytyy muita hermostollisia vajeita (esim. myasthenia gravis -sairaus), jotka liittyvät kolinergisiin puutoksiin ääreishermostossa.

5 Tähänastisesti käytetyt hoitostrategiat käsittävät verisuoniin vaikuttavia lääkkeitä, kuten vinkamiini ja pentoksifylliini; "metabolisia tehosteita", kuten ergoloidimesylaatit, pirasetami ja naftidrofuryyli; hermostollisten välityskomponenttien prekursoreita, kuten
10 l-DOPA, koliini ja 5-hydroksitryptamiini; välityskomponentteja metaboloivien entsyymien inhibiittoreita, kuten fysostigmiini; ja neuropeptidejä, kuten adrenokortikotrooppinen hormoni ja vasopressiinisukuiset peptidit. Lukuunottamatta l-DOPA -hoitoa Parkinsonin taudin yhteydessä ja kolinesteraasi-inhibiittorihoitoa myasthenia
15 gravis -sairauden yhteydessä nämä hoitostrategiat eivät yleensä ole onnistuneet tuottamaan kliinisesti merkittäviä parannuksia (Hollister, Drugs 29 (1985) 483). Toinen strategia näiden monioirehdintojen hoitamiseksi on tehostaa sairauden vaurioittamien järjestelmien jäännösfunktiota tehostamalla stimulaatio-indusoitua hermostollisten välityskomponenttien vapautumista. Teoreettisesti tällainen tehostaminen parantaisi signaali/häly-suhdetta tiedon kemiallisen siirtymisen aikana, jolloin puutteellisuudet
20 kognitioon, hermoston toimintaan ja mielialansäätelyyn liittyvissä prosesseissa vähenisivät.

Tällä hetkellä ei löydy montaakaan patenttijulkaisu- tai kirjallisuusviitettä, jossa kuvataan 3,3-disubstituoituja heterosyklisiä indoliinejä. Keskeisimmät
30 viitteet ovat JP-patenttijulkaisu 55-129184, julkaistu 6. lokakuuta 1980 ja kirjallisuusviite M. Ogata et al., Eur. J. Med. Chem.-Chim. Ther. 16:4 (1981) 373-378, joissa kuvataan sienivastaisia yhdisteitä, joiden kaava on



5

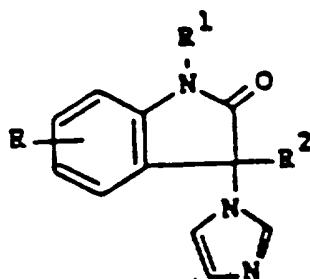
jossa

R on vety, halogeeni, alkyyli tai alkoksi;
 10 R¹ on vety, alkyyli, aryyli tai asyyli; ja
 R² on tienyyli tai imidatsoli, jokin ei-hetero-
 syklinen ryhmä.

R. W. Daisley et al., J. Heterocyclic Chem., 19
 (1928) 1913-1916, ilmoittavat 1-metyyli-3,3-dipiperidino-
 15 indol-2-(3H)-onin tuotteena vastaavan (Z)- tai (E)-laryy-
 limetylideeni-indol-3(2H)-onin reaktiosta etyyllisyanoase-
 taatin kanssa piperidiiniylimäärän läsnä ollessa. Yhdis-
 teelle ei kuvata käyttösovellutuksia.

JP-patenttijulkaisussa 59-98896 kuvataan erittäin
 20 herkkää ja erittäin stabiilia rekisteröimisväliainetta,
 joka sisältää erään 3,3-disubstituoidun 2-okso-2,3-dihyd-
 roindolijohdannaisen, jonka kaava on esitetty alla, lähi-
 infrapuna-absorboijana:

25



30

jossa

R₁, R₂, jotka ovat idehttiset tai poikkeavat toi-
 sistaan, ovat tyydytettyjä heterosyklisiä renkaita, kuten
 morfolino, pyrrolidinyyli mm., jotka sisältävät vähintään
 35 yhden typpiätomia; ja

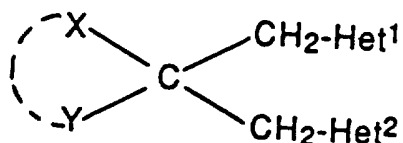
R_3 on vety tai alkyyli.

3,3-bis(morfolino)oksoindoli julkistetaan myös US-patenttijulkaisussa 4 273 860, jonka patentin omistaa A. Adin, julkistettu 16. kesäkuuta 1981, sekä artikkelissa A. Adin et al., Research Disclosures 184 (1979) 446-454, destabiloivana materiaalina eräässä fotoinhibiittorikonpanossa, jossa käytetään hyväksi koboltti(3)komplekseja.

Kaikissa edeltävissä viitteissä, lukuunottamatta JP-55-129184-julkaisua ja M. Ogatan et al., artikkelia Eur. J. Med. Chem.-Chim. Ther. 16:4 (1981) 373-378, kuvataan 3,3-disubstituoituja indoliineja, joissa heterosykliset ryhmät kumpikin ovat tyydytettyjä renkaita. Kaikissa edeltävissä viitteissä heterosyklinen rengas on kiinnittynyt indoliiniin rengastypen välityksellä. Lisäksi kyseisissä viitteissä, JP-55-129384-julkaisua lukuunottamatta, ei esiinny viittauksia näiden 3,3-disubstituoitujen indoliinien farmaseuttisesta käyttökelpoisuudesta.

Nyttemmin on todettu, että tietyt aromaattiset ja heteroaromaattiset yhdisteet, jotka omaavat laajan rengasydinrakenteen ja siihen kiinnittyneitä α, α -disubstituoituja heterosyklisiä ryhmiä, tehostavat hermostolisten välityskomponenttien stimulaatio-indusoitua vapautumista, erityisesti asetyylikoliinin, ja lisäksi dopamiinin ja serotoniinin vapautumista hermokudoksessa, sekä tehostavat prosesseja, jotka liittyvät aktiivisesti välitetyn tehtävän oppimiseen ja muistiinpainumiseen.

Esillä oleva keksintö koskee menetelmää yhdisteen valmistamiseksi, jolla on kaava



(I)

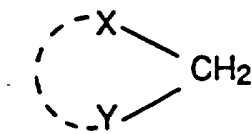
jossa

- X ja Y muodostavat yhdessä esitetyn hiiliatomin kanssa ryhmän
- indeeni-1,1-diyyli,
 - 5 indaani-1,1-diyyli,
 - 2-indanoni-1,1-diyyli,
 - 2(3H)-bentsofuranoni-3,3-diyyli,
 - 1,2,3,4-tetrahydro-2-naftalenoni-1,1-diyyli,
 - 1(2H)-asenaftyylenoni-2,2-diyyli,
 - 10 1(2H)-asenaftyylen-1-ylideeni-2,2-diyyli,
 - 1(2H)-asenaftyleenitioni-2,2-diyyli,
 - 1,2-dihydro-1-asenaftyylenoli-2,2-diyyli,
 - 3,4-dihydroisokinoliini-4,4-diyyli,
 - 1,3-(2H,4H)-isokinoliinidioni-4,4-diyyli,
 - 15 1,2,3,4-tetrahydroisokinoliini-4,4-diyyli,
 - nafto[1,8-bc]pyran-2-oni-3,3-diyyli,
 - 5,11-dihydro-10H-dibentso[a,d]syklohepten-10-oni-11,11-diyyli,
 - 11,12-dihydro-5-dibentso[a,d]syklo-okten-5(6H)-
 - 20 oni-6,6-diyyli,
 - 9(10H)-antrasenoni-10,10-diyyli,
 - ksanteeni-9,9-diyyli,
 - fluoreeni-9,9-diyyli,
 - tiokksanteeni-9,9-diyyli,
 - 25 9(10H)-antraseenitioni-10,10-diyyli,
 - 9,10-dihydro-9-antrasenoli-10,10-diyyli,
 - 4,5-dihydrosyklopenta[def]fenantreeni-9,9-diyyli,
 - syklopenta[2,1-b:3,4-b']dipyridiini-5,5-diyyli,
 - syklopenta[1,2-b:3,4-b']dipyridiini-9,9-diyyli,
 - 30 syklopenta[1,2-b:4,3-b']dipyridiini-9,9-diyyli,
 - indeno[1,2-b]pyridiini-5,5-yyli,
 - indeno[1,2-c]pyridiini-5,5-yyli,
 - indeno[2,1-c]pyridiini-9,9-diyyli tai
 - indeno[2,1-b]pyridiini-9,9-diyyli,
 - 35 jolloin ryhmissä voi olla substituenttina H, C₁₋₄-alkyyli,

C₁₋₄-alkoksi, nitro, halogeeni, amino, asetamido, C₁₋₄-alkyyli, joka on substituoitu halogeenilla tai hydroksilla, asetyyli, asetoksi tai fenyyli; ja

Het¹ ja Het² ovat toisistaan riippumatta 2-, 3- tai 4-pyridyyli tai 4-pyrimidyyli, tai sen suolan valmistamiseksi, jolloin menetelmälle on tunnusomaista että
(a) yhdiste, jolla on kaava

10

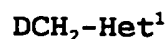


jossa

X ja Y ovat edellä määriteltyjä, saatetaan kosketukseen sopivan emäksen kanssa aprottisessa liuotuksessa, jolloin emäs on sodamidi, litiumdi-isopropyyliamidi, natriumhydridi, kalium-t-butoksidi, natriumalkoksidi, kaliumalkoksidi, litiumalkoksidi, kaliumhydridi, litium-2,2,6,6-tetrametyylipiperididi, butyyllitium, sek-butyylilitium, t-butyylilitium tai litium-, natrium- tai kaliumheksametyylisilatsidi;

(b) vaiheesta (a) saatu anionituote saatetaan kosketukseen yhdisteen kanssa, jolla on kaava

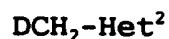
25



jossa D on halogeeni, metaanisulfonaatti tai p-tolu-eenisulfonaatti ja Het¹ on edellä määritelty;

(c) vaiheesta (b) saatu tuote saatetaan kosketukseen emäksen kanssa kuten vaiheessa (a); ja

(d) vaiheesta (c) saatu tuote saatetaan kosketukseen yhdisteen kanssa, jolla on kaava



35

jossa D on halogeeni, metaanisulfonaatti tai p-tolu-
eenisulfonaatti ja Het² on edellä määritelty, ja

haluttaessa muutetaan saatu yhdiste suolakseen.

Kaavan I mukaisessa yhdisteessä edullisimmin Het¹
5 ja Het² valitaan seuraavista:

- (a) 4-pyridinyyli ja 4-pyridinyyli,
- (b) 4-pyrimidinyyli ja 4-pyrimidinyyli,
- (c) 4-pyridinyyli ja 4-pyrimidinyyli.

Erityisen edullisia kaavan I mukaisia yhdisteitä
10 ovat:

5,5-bis(4-pyridinyylimetyyli)syklopenta[2,1-b:
3,4-b']dipyridiini;

9,9-bis(4-pyridinyylimetyyli)indeno[1,2-b]pyridii-
ni;

15 9,9-bis(4-pyridyylimetyyli)antronidihydrokloridi;

9,9-bis(4-pyridyylimetyyli)fluoreenidihydroklori-
di;

9,9-bis(4-pyridyylimetyyli)ksanteeni;

9,9-bis(4-pyridyylimetyyli)antronidihydrokloridi;

20 9,9-bis(4-pyridinyylimetyyli)-4,5-dihydro syklopenta[def]fenantreeni;

4-((2,3-dihydro-3-fenyli-1-(4-pyridinyylimetyyli)-1H-inden-1-ylimetyyli))-pyridiinidihydrokloridi;

1,1-bis(4-pyridinyylimetyyli)-1,3-dihydro-2H-in-
25 den-2-oni;

3,3-bis(4-pyridinyylimetyyli)-2,3-dihydro-1-fenyli-1H-indeeni-1,2-diodiasetaattidihydrokloridi;

3,3-bis(4-pyridinyylimetyyli)-2(3H)-bentsofu-
raanidihydrokloridi;

1,1-bis(4-pyridinyylimetyyli)-3-fenyli-1H-indeeni-bis-metaanisulfonaatti.

2,2-bis-(4-pyridinyylimetyyli)-1(2H)asenaftylenonidihydrokloridi;

4-((1,2-dihydro-2-metyleeni-1-(4-pyridinyylimetyyli)-1-asenaftyleni-1-ylimetyyli))pyridiinidihydrokloridi.

35

1,1-bis(4-pyridinyylimetyyli)-2-(1H)-naftalenoni;
4,4-bis(4-pyridinyylimetyyli)-2-fenyyli-1,3-
(2H,4H)-isokinoliinidioni;

5 4,4-bis(4-pyridinyylimetyyli)-3,4-dihydro-6,7-di-
metoksi-1-fenyyli-isokinoliini;

3,3-bis-(4-pyridinyylimetyyli)nafto[1,8-b,c]pyran-
2-oni; ja

11,11-bis(4-pyridinyylimetyyli)-5H-dibentso[a,d]-
syklohepten-10(11H)-onidihydrokloridi.

10 Kyseisessä keksinnössä saatuja yhdisteitä voidaan
käyttää vapaina emäksinään tai farmaseuttisesti hyväksyt-
tävinä suoloinaan. Alan ammattilaiset ovat perillä suo-
lanmuodostusmenetelmistä.

15 Keksinnön ymmärtämistä helpottavat seuraavat esi-
merkit, joissa osat ja prosenttiosuudet on laskettu pai-
nosta, ellei toisin mainita; kaikki lämpötilat on ilmais-
tu celsius-asteina.

Esimerkki A (Vertailuesimerkki)

3,3-bis(2-pyridyylimetyyli)-1-fenyyli-indolin-2-oni

20 Liuokseen, jossa oli 0,1 moolia N-fenyyli-indolin-
2-onia 200 ml:ssa bentseeniä ja joka liuos on typpisuoja-
kaasussa, lisättiin nopeasti 0,1 moolia talliumetoksidia.
Liuos kuumennettiin toviksi kiehuvaaksi. Noin 50 °C:ssa
alkoi muodostua raskas sakka. Seosta keitettiin palautus-
25 jäähdyttäen 5 minuutin ajan, minkä jälkeen se jäähdytet-
tiin ja lisättiin 200-300 ml heksaania saostumisen lop-
puunsaattamiseksi. Kiinteä aines erotettiin suodattamalla
ja kuivattiin, jolloin saatiin 85 %:n saanto N-fenyyli-
indolin-2-onin talliumsuolaa keltaisena kiinteänä ainee-
30 na.

Määrä 0,22 moolia pikolyylidikloridihydrokloridia
muutettiin varovaisesti vapaaksi emäkseksi liuottamalla
se 30 ml:aan kylmää vettä, jäähdyttämällä liuos 0-5 °C:-
seen ja tekemällä liuos emäksiseksi ammoniumhydroksidil-
35 la. Vapaa emäs erotettiin uuttamalla (3 x 100 ml bentsee-

niä), liuos kuivattiin natriumsulfaatilla sekä suodatettiin pitäen lämpötila korkeintaan 10 °C:ssa.

N-fenyyli-indolin-2-onin talliumsuola lisättiin tähän liuokseen ja sitten lisättiin 200 ml bentseeniä.
 5 Tätä seosta keitettiin palautusjäähdyttären yön yli sekä jäähdytettiin, minkä jälkeen saostunut talliumkloridi suodatettiin eroon. Emäksinen tuote uutettiin suodoksesta 0,5 N kloorivetyhapolla, minkä jälkeen se muutettiin emäkseksi ammoniumhydroksidia lisäämällä, tuote uutettiin
 10 metyleenikloridiin, uute kuivattiin kidevedettömällä kaliumkarbonaatilla, suodatettiin sekä haihdutettiin. Jäljelle jäänyt paksu, tumman punainen öljy liuotettiin 50 ml:aan eetteriä, minkä jälkeen lasisauvalla astiaa raappamalla saatettiin alkuun kiteytyminen, joka tapahtui nopeasti kokonaan. Kiinteä aine suodatettiin eroon, pesitiin eetterillä ja kuivattiin, jolloin saatiin 11,2 g tuotetta; sp. 107-111 °C. Tuotetta puhdistettiin paisuntakromatografia-ajon avulla käyttäen noin 25 cm:n ($\hat{=}$ 10") pituista, halkaisijaltaan noin 5 cm:n ($\hat{=}$ 2") kolonnia,
 20 joka oli pakattu 40-60 mikronin Silica Gel 60 -valmistella (E. Merck). Eluomalla metyleenikloridi/metanolilla (95:5) (detektio 256 mm:n Gow-Mac -detektorilla) saatiin 8,2 g puhdasta vapaata emästä fraktioissa 5-10 (kukin tilavuudeltaan 100 ml); Rf 0,33 (silikageeli; 95:5 metyleenikloridi/metanolilla); sp. 129-130 °C.
 25

Koostumusanalyysi laskettu $C_{26}H_{21}N_3O$:lle:

C 79,77; H 5,41; N 10,73 %

Todettu: C 80,05; H 5,65; N 10,67

Esimerkki B (Vertailuesimerkki)

30 3,3-bis(4-pyridyylimetyyli)-1-metyyli-indolin-2-onidihydrokloridi

Liuokseen, jossa oli 0,05 moolia 1-metyyli-indolin-2-onia 50 ml:ssa tetrahydrofuraania ja joka oli jäähdytetty -30 °C:seen, lisättiin 0,1 moolia litiumdi-isopropyyliamidia 100 ml:ssa tetrahydrofuraania tipoittain
 35

30 minuutin aikana. Reaktioseoksen annettiin lämmitä huoneenlämpötilaan lisäyksen päätyttyä, minkä jälkeen se jäähdytettiin takaisin $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$:seen. 0,21 moolia 4-pikolylikloridihydrokloridia muutettiin vedettömäksi vapaaaksi emäkseksi noudattamalla aiemmin oikolylikloridihydrokloridin konversion pikolylikloridiemäkseksi yhteydessä kuvattuja varovaisia olosuhteita, minkä jälkeen saatu vapaa emäs liuotettiin tetrahydrofuraaniin (150 ml). Tämä liuos lisättiin tipoittain 60 minuutin aikana $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$:ssa reaktioseokseen.

Lisäyksen tultua suoritetuksi reaktioseoksen annettiin lämmitä huoneenlämpötilaan tunniksi, minkä jälkeen se jäähdytettiin ja hajotettiin varovaisesti lisäämällä tipoittain kyllästettyä ammoniumkloridiliuosta.

Lisäyksen tultua suoritetuksi tetrahydrofuraani poistettiin haihduttamalla ja jäännös otettiin bentseeniin ja $0,5\text{ N}$ kloorivetyhappoon. Tämä jäännös siirrettiin erotussuppiloon ja orgaanista faasia uutettiin vielä kahdesti $0,5\text{ N}$ kloorivetyhapolla. Happouutteet yhdistettiin, tehtiin emäksiseksi sekä niitä uutettiin bentseenillä, minkä jälkeen uute kuivattiin natriumsulfaatilla, suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin. Jäännöstä trituroitiin eetterissä, eetteri suodatettiin pois ja jäännös pestiin pienellä määrällä eetteriä, jolloin saatiin $2,9\text{ g}$ tuotetta; sp. $149,9\text{--}150,9\text{ }^{\circ}\text{C}$. Tämä tuote muutettiin dihydrokloridisuolaksi $25\text{-}\%$:sella kloorivetyhappoliuoksella etanolissa sekä kiteytettiin etanoli/asetonista, jolloin saatiin $1,9\text{ g}$ otsikkoyhdistettä, sp. $274,5\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Esimerkki 11,1-bis(4-pyridinyylimetyyli)-3-fenyyli-1H-indeeni-bis-
metaanisulfonaatti

Jäähdytettyyn (-20°C) liuokseen, jossa oli 3-fenyy-
 5 li-1H-indeeniä (5,0 g, 26 mmol) tetrahydrofuraanissa
 (THF) (70 ml), lisättiin n-butyyllitiumia (1,1 ekviva-
 lenttia, 1,17 M, 28,6 mmol, 24,5 ml) tipoittain. Seosta
 sekoitettiin 30 minuutin ajan, minkä jälkeen siihen li-
 sätettiin liuos, jossa oli 4-pikolyylikloridia (1,5 ekvi-
 10 valenttia, 39 mmol, 5,0 g) THF:ssä (70 ml). Liuos läm-
 mitettiin 0°C:seen ja sitä pidettiin tässä lämpötilassa
 tunnin ajan. Seos jäähdytettiin toistamiseen -20°C:seen
 ja lisättiin lisää n-butyyllitiumia ja 4-pikolyyliklo-
 ridia kuten edellä kuvattu. Sitten liuos lämmitettiin
 15 0°C:seen noin 2 tunniksi. Reaktio keskeytettiin lisäämäl-
 lä reaktioseokseen kyllästettyä ammoniumkloridiliuosta,
 minkä jälkeen laimennettiin eetterillä. Orgaanista faasia
 pestiin vedellä ja suolaliuoksella sekä se kuivattiin
 magnesiumsulfaatilla. Poistamalla liuotin pyöröhaihdutta-
 20 jassa haihduttamalla saatiin öljy, jota puhdistettiin
 kolonnikromatografisesti (silikageeli, dikloorimetaani/me-
 tanoli, 60:1 - 20:1), jolloin saatiin 1,1-bis(4-pyridinyy-
 limetyyli)-3-fenyyli-1H-indeeniä kiinteänä aineena, 5,8 g,
 15,5 mmol, saanto 60 %. NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 3,18 (dd,
 25 4H); 6,23 (s, 1H); 6,79 (d, 4H, J=6Hz); 7,12 (m, 4H),
 7,29 (m, 4H); 7,51 (d, 1H, J=7Hz); 8,28 (d, 4H, J=6Hz).
 Massaspektri 374.

Liuokseen, jossa oli 1,1-bis(4-pyridinyylimetyyli)-
 3-fenyyli-1H-indeeniä (1,0 g, 2,7 mmol) dikloorimetaanis-
 30 sa, lisättiin metaanisulfonihappoa (5,4 mmol, 0,52 g,
 0,35 ml). Liuotin poistettiin haihduttamalla ja jäännös
 uudelleenkiteytettiin etyyliasettaatti/isopropanolista,
 jolloin saatiin valkeita kiteitä, 0,8 g; sp. <250°C.

Esimerkki 24-((2,3-dihydro-3-fenyyli-1-(4-pyridinyylimetyyli)-1H-inden-1-yyylimetyyli))-pyridiinidihydrokloridi

Liukseen, jossa oli 1,1-bis(4-pyridinyylimetyyli)-
 5 3-fenyyli-1H-indeeniä (5,8 g, 15,5 mmol) 95-%:isessa
 etanolissa (100 ml), lisättiin katalysaattoriksi 5 % pal-
 ladiumia hiilellä (1,45 g) ja seosta ravistettiin vetykaa-
 sussa (3,5 kp/cm²) huoneenlämpötilassa 2 tunnin ajan.
 Katalysaattori poistettiin suodattamalla ja liuotin haih-
 10 duttamalla pyöröhaihduttajassa. Öljyä puhdistettiin kolon-
 nikromatografisesti (silikageeli, 10 % metanoli/dikloori-
 metaani), jolloin saatiin puhdasta 4-((2,3-dihydro-3-
 fenyyli-1-(4-pyridinyylimetyyli)-1H-inden-1-yyylimetyyli)-
 pyridiiniä. NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 2,05 (dd, 1H); 2,38 (dd,
 15 1H); 2,93 (dd, 2H); 3,15 (dd, 2H); 3,42 (m, 1H), 6,67 (dd,
 4H); 7,00 (d, 2H); 7,10-7,34 (m, 7H), 8,36 (d, 2H, J=5Hz);
 8,42 (d, 2H, J=5Hz). C₂₇H₂₄N₂:lle laskettu massa: 376,1937;
 todettu: 376,1951.

Öljy liuotettiin metanoliin ja suolan saostami-
 20 seksi lisättiin kloorivetyhappoa eetterissä. Uudelleen-
 kiteyttämällä isopropanoli/etyyliasetaatista saatiin kiin-
 teä aine, 6,2 g; sp. 210-225°C.

Esimerkki 33,3-bis(4-pyridinyylimetyyli)-2,3-dihydro-1-fenyyli-1H-
 25 indeeni-1,2-diolidiasetaattidihydrokloridi

Liukseen, jossa oli 1,1-bis(4-pyridinyylimetyyli)-
 3-fenyyli-1H-indeeniä (1,0 g, 2,7 mmol) kuivassa pyridii-
 nissä (10 ml), lisättiin osmiumtetroksidia (1,0 g,
 3,9 mmol, eetteriin liuotettuna). Seosta sekoitettiin
 30 huoneenlämpötilassa ja koostumusta tarkkailtiin ohutlevy-
 kromatografian (TLC) avulla. Kun reaktio oli päättynyt,
 seokseen lisättiin natriumbisulfiittia (2,0 g), vettä
 (20 ml) ja pyridiiniä (5 ml). Seosta sekoitettiin tunnin
 ajan, minkä jälkeen sitä uutettiin kolmeen kertaan kloro-
 35 formi/isopropanolilla (4:1). Uutteet yhdistettiin, pestiin
 suolaliuoksella sekä kuivattiin magnesiumsulfaatilla sekä

haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin 3,3-bis(4-pyridinyylimetyyli)-2,3-dihydro-1-fenyyli-1H-indeeni-1,2-diolia keltaisena kiiteänä aineena, 1,15 g.

Raakatuote 3,3-bis(4-pyridinyylimetyyli)-2,3-dihydro-1-fenyyli-1H-indeeni-1,2-dioli uudelleenliuotettiin pyridiiniin (20 ml) ja liuokseen lisättiin asetanhydridiä (4 ml). Seosta kuumennettiin 50°C:ssa 2 päivän ajan. Seoksen jäähtyttyä haihtuvat aineosat poistettiin vakuumihaihdutuksella, minkä jälkeen jäännös uudelleenliuotettiin dikloorimetaaniin ja veteen. Vesifaasi tehtiin lievästi emäksiseksi lisäämällä kaliumkarbonaattia ja sitä uutettiin useaan kertaan dikloorimetaanilla. Uutteet yhdistettiin ja kuivattiin sitten natriumsulfaatilla, minkä jälkeen haihduttamalla liuotin saatiin öljy. Tätä ainesta puhdistettiin kolonnikromatografisesti (silikageeli, 10 % metanoli/dikloorimetaani), jolloin saatiin 3,3-bis(4-pyridinyylimetyyli)-2,3-dihydro-1-fenyyli-1H-indeeni-1,2-diolidiasetaattia öljynä, NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 2,06 (s, 3H); 2,11 (s, 3H); 3,05-3,49 (2dd, 4H); 5,28 (s, 1H); 6,64 (dd, 1H); 6,89 (m, 6H); 7,26 (m, 5H); 7,60 (dd, 1H); 8,27 (d, 2H, J=6Hz); 8,51 (d, 2H, J=6Hz). C₃₁H₂₈N₂O₄:lle laskettu massa: 492,2049; todettu 492,2041.

Liuokseen, jossa oli 3,3-bis(4-pyridinyylimetyyli)-2,3-dihydro-1-fenyyli-1H-indeeni-1,2-diolidiasetaattia dikloorimetaanissa, lisättiin ylimäärin kloorivetyhappoa dikloorimetaanissa. Liuotin poistettiin ja jäännös uudelleenkiteytettiin etanoli/etyyliasetaatista, jolloin saatiin valkeaa, kiinteätä ainetta, 0,42 g, sp. <300°C.

Esimerkki 4

30 Osa A: α,α-bis(4-pyridinyylimetyyli)-2-metoksibentseeni-asetonitriili

Mekaanisesti sekoitettuun lietteeseen, jossa oli (2-metoksifenyyli)asetonitriiliä (10,0 g, 68 mmol), 4-pikolylikloridihydrokloridia (25,0 g, 152 mmol) ja 1,2 g bentsyylietrietyyliammoniumkloridia toluenissa (200 ml), lisättiin huoneenlämpötilassa 50-%:sta natriumhydroksidiliuosta (50 ml) 15 minuutin aikana. Kun lisäys oli suori-

tettu, reaktioseos kuumennettiin hitaasti 50°C:seen ja sitä pidettiin mainitussa lämpötilassa noin 3 tunnin ajan. Reaktion päättyminen määritettiin ohutlevykromatografisesti. Reaktioseosta edelleen 50°C:ssa sekoittaen lisättiin
 5 70 ml vettä ja sekoitusta jatkettiin 15 minuuttia. Seos jäädytettiin huoneenlämpötilaan ja muodostuneet faasit erotettiin. Tolueenifaasiin lisättiin 14,0 g Magnesol
 -valmistetta (silikageelin ja magnesiumsulfaatin kiinteä seos), minkä jälkeen liuosta sekoitettiin 50°C:ssa 30 mi-
 10 nuutin ajan. Liuos suodatettiin ja liuotin poistettiin haihduttamalla alipaineessa. Saatua öljyä puhdistettiin kolonnikromatografisesti (silikageeli, 10 % metanoli/metyleenikloridi), jolloin saatiin α,α -bis(4-pyridinyylimetyyli)-2-metoksibentseeniasetonitriiliä kiinteänä aineena
 15 16,4 g, saanto 73 %. NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 3,26 (d, 2H, J=13Hz); 3,88 (d, 2H, J=13Hz); 4,07 (s, 3H); 6,70 (m, 6H); 7,00 (m, 6H); 7,30 (m, 1H); 8,38 (m, 4H). $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}$:lle laskettu massa: 329,1528; todettu 329,1505.

Saatua kiinteää ainetta käsiteltiin kloorivetyhapolla metanolissa ja lisättiin eetteriä, jolloin saostui valkeaa kiinteää aine. Uudelleenkiteyttämällä metanoli/asetonista saatiin valkeita neulasia, sp. 228-233°C (hajaantuu).

Osa B: 3,3-bis(4-pyridinyylimetyyli)-2(3H)-bentsofuranonidihydrokloridi

25 Liuokseen, jossa oli α,α -bis(4-pyridinyylimetyyli)-2-metoksibentseeniasetonitriiliä (14,36 g, 43,8 mmol) etyleeniglykolissa (100 ml), lisättiin kaliumhydroksidia (40 ml:n erä kyllästettyä liuosta) ja seosta kuumennettiin 120-130°C:ssa typpisuojavaasussa 20 tunnin ajan. Liuos
 30 jäädytettiin huoneenlämpötilaan, sitä laimennettiin 200 ml:lla vettä ja se neutraloitiin lisäämällä ammoniumkloridin vesiliuosta noin pH 7:ään. Seosta uutettiin kloroformi/isopropanolilla (4:1), kunnes tuote oli TLC:n mukaan täysin siirtynyt uutteeeseen. Uutteet yhdistettiin ja
 35 pestiin suolaliuoksella, minkä jälkeen ne kuivattiin natriumsulfaatilla ja haihdutettiin kuiviin (pyöröhaihduttajassa). Kiinteä aine kuivattiin vakuumiunissa 50°C:ssa

ja 5 torrin paineessa, jolloin saatiin 7,7 g, 22 mmol eli 50 %:n saanto α,α -bis(4-pyridinyylimetyyli)-2-metoksibentseenietikkahappoa valkeana jauheena.

Lietteeseen, jossa oli α,α -bis(4-pyridinyylimetyyli)-2-metoksibentseenietikkahappoa (7,7 g) dikloorietaanis-
 5 sa (150 ml) lisättiin 0°C:ssa booritribromidi-metyylisulfi-
 dikompleksia (1M dikloorimetaanissa, 5 ekvivalenttia, 110 mmol, 110 ml). Seos lämmitettiin huoneenlämpötilaan, minkä jälkeen sitä keitettiin palautusjäähdyttään 20 tun-
 10 nin ajan. Seoksen jäähdyttyä huoneenlämpötilaan lisättiin 6N kloorivetyhappoa (100 ml) ja seosta keitettiin palautusjäähdyttään 18 tunnin ajan. Seos jäähdytettiin, sitä laimennettiin vedellä ja muodostuneet faasit erotettiin toisistaan. Orgaanista faasia uutettiin kahdesti 1N kloori-
 15 rivetyhapolla (50 ml:n erät). Vesifaasit yhdistettiin ja tehtiin emäksiseksi pH 9:ään lisäämällä konsentroitua ammoniumhydroksidiliuosta, minkä jälkeen niitä uutettiin di-
 kloorimetaanilla. Orgaaninen liuos kuivattiin magnesiumsulfaattilla, suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin, jol-
 20 loin saatiin öljy. Kolonnikromatografisesti (silikageeli/ 3 % metanolia dikloorimetaanissa) puhdistamalla saatiin 3,3-bis(pyridinyylimetyyli)-2(3H)bentsofuraania [4,7 g, 14,9 mmol, 68 %]; NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 3,31 (dd, 4H); 6,75 (m, 1H); 6,81 (dd, 4H); 7,14-7,30 (m, 3H); 8,35 (dd, 25 4H). C₂₀H₁₆N₂O₂:lle laskettu massa: 316,1211; todettu: 316,1202] sekä reagoimatta jäänyttä α,α -bis(4-pyridinyylimetyyli)-2-metoksibentseenietikkahappoa (2,5 g, 7,3 mmol).

Tämä yhdiste muutettiin hydrokloridisuolaksi kuten edellä kuvattu ja saatiin valkea jauhe: sp. 269-270°C.

30 Koostumusanalyysi C₂₀H₁₈Cl₂N₂O₂:lle:
 Laskettu: C 61,70; H 4,66; N 7,19;
 Todettu: C 61,65; H 4,83; N 7,06

Esimerkki 5

1,1-bis(4-pyridinyylimetyyli)-1,3-dihydro-2H-inden-2-oni

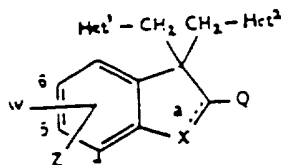
35 Sekoitettuun seokseen, jossa oli 2-indanonia (2,64 g, 0,02 mol), 4-pikolylikloridihydrokloridia (7,22 g,

0,044 mol) ja bentsyyllitrietyyliammoniumkloridia (0,45 g, 0,002 mol) 100 ml:ssa bentseeniä, lisättiin 1N natriumhydroksidiliuosta (84 ml, 0,084 mol) tipoittain 30 minuutin aikana. Seosta sekoitettiin edelleen 2,5 tunnin ajan huoneenlämpötilassa, minkä jälkeen se kuumennettiin 60 °C:seen ja jätettiin tähän lämpötilaan tunniksi. Ohutlevykromatografia-ajo osoitti reaktion menneen loppuun. Reaktioseos jäähdytettiin, orgaaninen faasi erotettiin ja sitä laimennettiin edelleen 80 ml:lla bentseeniä. Bentseeniliuosta uutettiin 100 ml:lla 1N kloorivetyhappoa. Hapon sisältävä faasi tehtiin emäksiseksi lisäämällä 10-%:sta natriumhydroksidiliuosta, jolloin raakatuote erottui kumina. Raakamateriaali kiteytettiin sykloheksaanista ja sitä puhdistettiin edelleen uudelleenkiteyttämällä sykloheksaanista, jolloin saatiin 1,1-bis(4-pyridinyylimetyyli)-1,3dihydro-2H-inden-2-onia valkeana kiinteänä aineena, 0,300 g, sp. 95-96 °C, NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 2,66 (s, 2H); 3,07-3,34 (d, 4H); 6,73 (d, 4H); 6,82-7,47 (m, 4H). IR-spektri (nujoliöljy) 1714 cm⁻¹.

Koostumusanalyysi C₂₁H₁₈N₂O:lle:

Laskettu:	C	80,23;	H	5,77;	N	8,91;
Todettu:	C	80,47;	H	5,76;	N	8,89

Taulukko I



5

10

15

Esim. nro	Q	a	X	W	Z	Het ¹	Het ²	Sp. °C
1	H	D	C-Ph	H	H			>250 CH ₃ SO ₃ H - suola
2	H ₂	S	CHPh	H	H			210-225 HCl - suola
3	$\overset{\wedge}{\text{H}}(\text{OAc})$	S	$\overset{\text{C}}{\text{(OAc)Ph}}$	H	H			>300° HCl - suola
4	=O	S	O	H	H			269-270 HCl - suola
5	=O	S	CH ₂	H	H			95-96

20

Esimerkki 61,1-bis(4-pyridinyylimetyyli)-2(1H)-naftalenoni

25

30

35

Sekoitettuun seokseen, jossa oli 2-tetralonia (4,4 g, 0,03 mol), 4-pikolyylikloridihydrokloridia (10,82 g, 0,066 mol) ja bentsyylietrietyyliammoniumkloridia (1,4 g, 0,006 mol) 80 ml:ssä bentseeniä, lisättiin 1N natriumhydroksidiliuosta (178 ml, 0,178 mol) tiipoittain tunnin aikana huoneenlämpötilassa. Sekoitusta jatkettiin edelleen tunnin ajan. Lisättiin edelleen bentseeniä (80 ml), minkä jälkeen orgaaninen faasi erotettiin sekä kuivattiin natriumsulfaatilla. Epäorgaaniset suolat poistettiin suodattamalla ja suodokseen lisättiin 5 g Florisil -valmistetta (magnesiumsilikaatti-adsorbentti). Seosta sekoitettiin 30 minuutin ajan, minkä jälkeen kiinteä aines poistettiin suodattamalla ja bentseeni pyröhaihduttajassa haihduttamalla. Öljyinen jäännös liuotettiin minimimäärään kloori-

vetyhappoa etanolissa (5 ml) ja pieni määrä asetonia lisättiin, jolloin dihydrokloridisuola kiteytyi liuoksesta. Tämä suola otettiin talteen (1,57 g), uudelleenliuotettiin veteen ja liuos tehtiin emäksiseksi lisäämällä ka-

5 liumkarbonaattia. Saatu kiinteä aines kuivattiin ilmassa (900 mg) ja uudelleenkiteytettiin sykloheksaanista, jolloin saatiin 1,1-bis(4-pyridinyylimetyyli)-2(1H)-naftalenonia valkeana kiinteänä aineena, 460 mg,

sp. 111-112 °C. NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 1,9 (m, 4H); 3,30

10 (3, 4H); 6,55 (d, 4H); 6,95 (d, 1H); 7,15 (t, 1H); 7,45 (t, 1H); 7,66 (d, 1H); 8,30 (d, 4H). IR-spektri (nujoliöljy) 1709 cm⁻¹.

Koostumusanalyysi C₂₂H₂₀N₂O:lle:

Laskettu: C 80,46; H 6,14; N 8,53;

15 Todettu: C 80,12; H 6,25; N 8,61

Esimerkki 7

1,1-bis(4-pyridinyylimetyyli)-3,4-dihydro-7-metoksi-2(1H-naftalenoni

Lietteeseen, jossa oli natriumhydridiä (60-%:inen ölydispersi, 1,6 g, 0,04 mol) 30 ml:ssa kuivaa 1,2-dimetoksietaania, lisättiin tipoittain liuos, jossa oli 7-metoksi-2-tetralonia (3,6 g, 0,02 mol) 30 ml:ssa kuivaa 1,2-dimetoksietaania. Reaktioseos muuttui keltaiseksi ja kun tetraloni kokonaisuudessaan oli lisätty, seosta kei-

20 tettiin kevyesti palautusjäähdyttämällä 15 minuutin ajan. 4-pikolylikloridiliuos valmistettiin liuottamalla 4-pikolylikloridihydrokloridia (6,65 g, 0,04 mol) 100 ml:aan vettä, tekemällä liuos natriumkarbonaattia lisäämällä emäksiseksi ja uuttamalla vapaa emäs eetteriin (200 ml).

25 Seos kuivattiin natriumsulfaatilla, minkä jälkeen se suodatettiin ja suodoksesta poistettiin eetteri pyöröhaihduttajassa haihduttamalla. Jäännös uudelleenliuotettiin välittömästi 1,2-dimetoksietaaniin (30 ml). Tämä liuos lisättiin tipoittain kuumaan reaktioseokseen ja seosta

30 keitettiin palautusjäähdyttämällä 6 tunnin ajan. Reaktioseos jäähdytettiin ja siihen lisättiin metanolia (10 ml) nat-

riumhydridiylimäärän hajottamiseksi. Liuottimet poistettiin haihduttamalla ja ruskea, öljyinen jäännös liuotettiin 200 ml:aan dikloorimetaania. Orgaanista faasia pestiin vedellä, minkä jälkeen se kuivattiin natriumsulfaattilla. Suodatusta ja haihduttamista pyöröhaihduttajassa seuraten raakatuotetta puhdistettiin kolonnikromatografiesti (silikageeli, 10 % metanolia etyyliasetaatissa). Näin saatu tuote uudelleenkiteytettiin etyyliasetaatista, jolloin saatiin 1,1-bis(4-pyridinyylimetyyli)-3,4-dihydro-7-metoksi-2-(1H-naftalenonia valkeana kiinteänä aineena, 1,5 g; sp. 125-127 °C. NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 3,13-3,19 (d, 4H); 3,46-3,52 (d, 4H); 3,92 (s, 3H; 6,66-6,67 (d, 4H; 8,27-8,30 (d, 4H). IR-spektri 1707, 1599 cm⁻¹.

15 Koostumusanalyysi C₂₃H₂₂N₂O₂:lle:

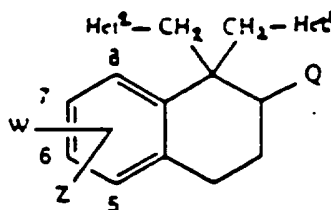
Laskettu: C 77,06; H 6,18; N 7,81;

Todettu: C 77,21; H 6,13; N 7,76

Taulukoissa I ja II esitetyt rakenteet havainnollistavat esimerkkien 1-5 ja vastaavast 6 ja 7 yhdisteitä.

20 Taulukoissa D = kaksoisdidos, S = yksinkertainen sidos ja Ph = fenyyli.

Taulukko II



30

Esim. nro	Q	W	Z	Bet1	Bet2	Sp. °C
6	=0	H	H			111-112°
35 7	=0	7-OCH ₃	H			125-127

Esimerkki 82,2-bis(4-pyridinyylimetyyli)-1(2H)-asenaftylenonidi-
hydrokloridi

5 Mekaanisesti sekoitettuun lietteeseen, jossa oli
 5 asenaftylenonia (1,682 g, 10 mmol), 4-pikolylikloridi-
 hydrokloridia (3,3 g, 22 mmol) ja 0,2 g bentsyyltrietyy-
 liammoniumkloridia toluenissa (50 ml), lisättiin huo-
 neenlämpötilassa 50-%sta natriumhydroksidiliuosta (5 ml)
 15 15 minuutin aikana. Lisäyksen tultua suoritetuksi reak-
 10 tioseos kuumennettiin hitaasti 50 °C:seen ja sitä pidet-
 tiin mainitussa lämpötilassa noin 3 tunnin ajan. Reaktio-
 päättyminen määritettiin TLC:n avulla. Edelleen reaktio-
 seosta 50 °C:ssa sekoittaen lisättiin 10 ml vettä ja se-
 koitusta jatkettiin 15 minuuttia. Seos jäähdytettiin huo-
 15 neenlämpötilaan, minkä jälkeen muodostuneet faasit ero-
 tettiin toisistaan. Tolueneifaasiin lisättiin 2,0 g Mag-
 nesol -valmistetta (silikageelin ja magnesiumsulfaatin
 tiivis seos) ja liuosta sekoitettiin 50 °C:ssa 30 minuut-
 tin ajan. Liuos suodatettiin ja liuotin poistettiin ali-
 20 paineessa haihduttamalla. Saatua öljyä puhdistettiin ko-
 lonnikromatografisesti (silikageeli, etyyliasetaatti),
 jolloin saatiin kiinteä aine, joka uudelleenkiteytettiin
 etyyliasetaatti/heksaanista ja saatiin 2,51 g tuotetta,
 71 %:n saatno, 2,2-bis(4-pyridinyylimetyyli)-1(2H)asenaft-
 25 tylenonia valkeina kiteinä, sp. 165 °C.

Kiinteää ainetta käsiteltiin kloorivetyhapolla me-
 tanolissa, minkä jälkeen eetteriä lisäämällä saostettiin
 valkea kiinteä aine. Uudelleenkiteytys metanoli/asetonis-
 ta tuotti valkeita neulasia, sp. 255 °C (haj.); NMR (200
 30 MHz, DMSO-d₆) δ 3,16 (s, 2H); 3,68 (d, 2H, J=12Hz); 3,83
 (d, 2H, J=12Hz); 7,47 d, 4H, J=6Hz); 7,60-8,15 (m, 6H);
 8,53 (d, 4, J=6Hz).

Koostumusanalyysi C₂₄H₂₀Cl₂N₂O · 1/2H₂O:lle:

Laskettu: C 66,55; H 4,90; N 6,48;

35 Todettu: C 66,32; H 5,26; N 6,08

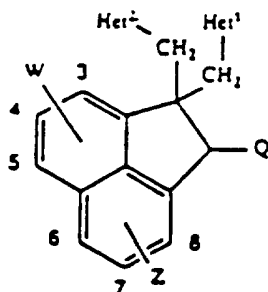
Esimerkki 94-((1,2-dihydro-2-metyleeni-1-(4-pyridinyylimetyyli)-1-asenaftyleen-1-yyylimetyyli))pyridiinidihydrokloridi

Mekaanisesti sekoitettuun lietteeseen, jossa oli
5 metyyli(trimetyyli)fosfoniumbromidia (6,25 g, 17,5 mmol)
THF:ssä (150 ml), lisättiin 0 °C:ssa tipoittain *n*-butyyli-
lilitiumia (1,6 M, 11 ml, 17,5 mmol). Liuos lämmitettiin
huoneenlämpötilaan tunniksi, minkä jälkeen se jäädytet-
tiin takaisin 0 °C:seen. Siihen lisättiin tipoittain li-
10 uos, jossa oli ketonia 2,2-bis(4-pyridinyylimetyyli)-1-
(2H)-asenaftyleenonia (2,25 g, 7 mmol) THF:ssä (50 ml).
Lisäyksen tultua suoritetuksi seos lämmitettiin huoneen-
lämpötilaan, minkä jälkeen sitä sekoitettiin noin 18 tun-
nin ajan. Seokseen lisättiin kyllästettyä ammoniumklori-
15 diliuosta, minkä jälkeen sitä laimennettiin eetterillä ja
muodostuneet faasit erotettiin toisistaan. Orgaanista
faasia pestiin vedellä ja sen jälkeen kyllästetyllä nat-
riumkloridiliuoksella. Se kuivattiin magnesiumsulfaatil-
la, minkä jälkeen se suodatettiin ja suodos konsentroi-
20 tiin pyöröhaihduttimessa haihduttamalla, jolloin saatiin
haluttu pyridiiniyhdiste ruskeana öljynä. Tätä materiaa-
lia puhdistettiin kolonnikromatografisesti (silikageeli,
10 % metanoli/etyyliasetatti), jolloin saatiin 4-(1,2-
dihydro-2-metyleeni-1-(4-pyridinyylimetyyli)-1-asenafty-
25 len-1-yyylimetyyli))pyridiiniä valkeana kiinteänä aineena,
2,27 g, 6,5 mmol, 93 %:n saanto.

Edellä mainittua kiinteää ainetta käsiteltiin
kloorivetyhapolla metanolissa, minkä jälkeen lisättiin
eetteriä, jolloin muodostui valkea kiinteä aine. Uudel-
30 leenkiteyttämällä metanoli/asetoni/eetteristä saatiin
valkeita neulasia, sp. >250 °C (haj.); NMR (200 MHz,
DMSO-*d*₆) δ 3,81 (q, 4H, J=13Hz); 5,97 (s, 1H); 6,25
(s, 1H); 7,43 (m, 6H); 7,61 (m, 3H); 7,75 (m, 1H); 8,47
(d, 4H, J=6Hz).

35 Taulukossa III esitetyt rakenteet havainnollista-
vat esimerkkien 8 ja 9 yhdisteitä.

Taulukko III



5

10

15

Esim. nro	Q	W	Z	Het1	Het2	Sp. °C
8	=O	H	H			255 (haj.) HCl-suola
9	=CH ₂	H	H			248-264 (haj.) HCl-suola

Esimerkki 10

20

4,4-bis(4-pyridinyylimetyyli)-3,4-dihydro-6,7-dimetoksi-1-fenyyli-isokinoliini

25

30

35

Lietteeseen, jossa oli amidia N-((2-3,4-dimetoksi fenyyli)-3-(4-pyridinyyli)-2-(4-pyridinyylimetyyli)propyyli)bentsamidi (2,306 g, 4,93 mmol) asetonitriilissä (20 ml), lisättiin fosforioksidikloridia (6 ml) ja seosta keitettiin palautusjäähdyttään 6 tunnin ajan. Seos jäähdytettiin huoneenlämpötilaan, minkä jälkeen liuottimet poistettiin vakuumihaihdutuksen avulla. Jäännös liuotettiin veteen, liuos tehtiin emäksiseksi lisäämällä natriumhydroksidia, minkä jälkeen sitä uutettiin dikloorimetaanilla. Uute kuivattiin magnesiumsulfaatilla, minkä jälkeen liuotin poistettiin pyöröhaihduttimessa haihduttamalla ja saatiin keltainen öljy. Kolonnikromatografinen puhdistus (silikageeli, 10 % metanoli/dikloorimetaani) tuotti kiinteän aineen, joka uudelleenkiteytettiin eeteri/etyyliasetaatista, jolloin saatiin valkeina kiteinä otsikkoyhdistettä 1,898 g, 4,22 mmol, saanto 86 %, sp. 168,5-169 °C; NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 2,96 (d, 2H,

J=13Hz), 3,10 (d, 2H, J=13Hz); 3,74 (s, 5H); 3,84 (s, 3H); 6,72 (s, 1H); 6,81 (s, 1H); 6,95 (d, 4H, J=5Hz); 7,43 (s, 5H); 8,44 (d, 4H, J=5Hz).

IR-spektri (KBr) 2930, 1599, 1559, 1515, 1283 cm⁻¹.

5 Massaspektri 449.

Koostumusanalyysi C₂₉H₂₇N₃O₂:lle:

Laskettu: C 77,48; H 6,05; N 9,35;

Todettu: C 77,29; H 6,36; N 9,06

Esimerkki 11

10 4,4-bis(4-pyridinyylimetyyli)-2-fenyyl-1,3(2H,4H)-isokinoliinidioni

Käytetty menettely oli oleellisesti sama kuin menettely, jota kuvaavat Chan ja Huang, Synthesis (1982) 452. Liuokseen, jossa oli 2-fenyyl-1,3(2H,4H)-isokinoliinidionia [Ueda et. el., J. Polym. Sci., Polym. 17
15 (1979) 2459], (2,14 g, 9,02 mmol) ja pikolyylidikloridia (30,5 mmol, vastavalmistettuna 5,0 g:sta vastaavaa hydrokloridia) kloroformissa (50 ml), lisättiin bentsyylietrietyyliammoniumkloridia (6,17 g, 27 mmol) ja kaliumkarbonaattia (3,75 g, 27 mmol). Seosta kuumennettiin 50 °C:ssa
20 2 tunnin ajan, minkä jälkeen sitä pidettiin huoneenlämpötilassa yön yli. Seokseen lisättiin vettä (15 ml), minkä jälkeen sitä uutettiin useaan kertaan kloroformilla. Uute kuivattiin magnesiumsulfaatilla, minkä jälkeen liuotin
25 poistettiin haihduttamalla pyöröhaihduttimessa ja saatiin vihertävänmustaa öljyä. Raakatuotetta puhdistettiin kolonnikromatografia-ajon avulla (silikageeli, 5 % metanoli/dikloorimetaani) ja se uudelleenkiteytettiin heksaani/dikloorimetaanista, jolloin saatiin 44-bis(4-pyridinyyli-metyyli)-2-fenyyl-1,3(2H,4H)-isokinoliinidionia
30 vaaleankeltaisena kiinteänä aineena, 3,034 g, 7,2 mmol, 80 %:n saanto. Toinen uudelleenkiteytys etyyliasetatti/heksaanista tuotti likaisenvalkoisina kiteinä otsikkoyhdistettä, sp. >270 °C. NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 3,45
35 (d, 2H, J=13Hz); 3,81 (d, 2H, J=13Hz); 6,56 (m, 2H); 6,68

(d, 4H, J=6Hz); 7,41 (m, 3H); 7,53 (m, 1H); 7,91 (d, 2H, J=4Hz); 8,02 (d, 2H, J=8Hz); 8,35 (d, 4H, J=6Hz). IR-spektri (KBr) 1716, 1674, 1600, 1375 cm^{-1} . Massaspektri 419.

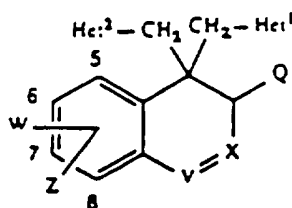
5 Koostumusanalyysi $\text{C}_{27}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2$:lle

Laskettu: C 77,31; H 5,05; N 10,02;

Todettu: C 77,12; H 5,27; N 9,93

Taulukoissa IV ja V esitetyt rakenteet havainnollistavat esimerkkien 10 ja 11 yhdisteitä sekä muita yhdisteitä, joita voidaan valmistaa edellä kuvattujen menetelmien mukaan.

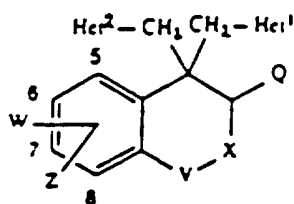
Taulukko IV



15

Esim. nro	Q	X	V	W	Z	Het ¹	Het ²	Sp. °C
10	H ₂	N	C-Ph	6-OCH ₃	7-OCH ₃			169

Taulukko V



25

Esim. nro	Q	X	V	W	Z	Het ¹	Het ²	Sp. °C
11	=O	N-Ph	C=O	H	H			>270
12	H ₂	NOOCH ₃	C-Ph	6-OCH ₃	7-OCH ₃			278-280 (haj.)

35

Esimerkki 133,3-bis(4-pyridinyylimetyyli)nafto[1,8-b,c]pyran-2-oni

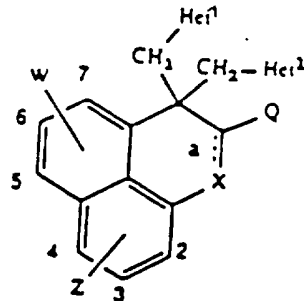
Liuokseen, jossa oli nafto[1,8-b,c]pyran-2(3H)-
 onia [valmistettuna O'Brienin ja Smithin mukaan, J. Chem.
 5 Soc. (1963) 2907-2917] (1,842 g, 10 mmol) ja pikolyyli-
 kloridia (30,5 mmol, vastavalmistettuna tekemällä emäksi-
 seksi 5,0 g vastaavaa hydrokloridia) kloroformissa (50
 ml), lisättiin bentsyylitrietyyliammoniumkloridia
 (6,83 g, 30 mmol) ja kaliumkarbonaattia (4,15 g, 30
 10 mmol). Seosta kuumennettiin 50 °C:ssa 5 tunnin ajan, min-
 kä jälkeen se jäähdytettiin huoneenlämpötilaan. Seokseen
 lisättiin vettä (15 ml), minkä jälkeen sitä uutettiin
 useaan kertaan kloroformilla. Uute kuivattiin magnesium-
 sulfaatilla, minkä jälkeen liuotin poistettiin pyöröhaih-
 15 duttimessa haihduttamalla, jolloin saatiin vihertävänmus-
 taa öljyä. Raakatuotetta puhdistettiin kolonnikromatogra-
 fia-ajon avulla (silikageeli, 5 % metanoli/etyyliasetaat-
 ti) ja se uudelleenkiteytettiin heksaani/ dikloorimetaa-
 nista, jolloin saatiin vaaleankeltainen kiinteä aine,
 20 1,459 g, 3,98 mmol, saanto 40 %. Toinen uudelleenkiteytys
 etyyliasetaatte/heksaanista tuotti likaisenvälkeinä ki-
 teinä otsikkoyhdistettä, sp. 166-167 °C. NMR (200 MHz,
 CDCl₃) δ 3,40 (d, 2H, J=13Hz); 3,84 (d, 2H, J=13Hz); 6,70
 (d, 4H, J=6Hz); 6,73 (m, 1H); 7,23 (m, 1H); 7,47 (d, 1H,
 25 J=8Hz); 7,65 (d, 2H, J=5Hz); 7,77 (dd, 1H, J=5,8Hz); 8,18
 (d, 4H, J=6Hz). IR-spektri (KBr) 3033, 1746, 1636, 1601
 cm⁻¹. Massaspektri 366.

Koostumusanalyysi C₂₄H₁₈N₂O₂:lle:

Laskettu: C 78,67; H 4,95; N 7,65;
 30 Todettu: C 78,46; H 5,08; N 7,64

Taulukossa VI havainnollistetaan esimerkin 13 yhdistettä.

Taulukko VI



Esim. nro	Q	a	X	W	Z	Het ¹	Het ²	Sp. °C
13	O	S	O	H	H			166-167

Esimerkki 14

11,11-bis(4-pyridinyylimetyyli)-5H-dibentso[a,d]syklohepten-10(11H)-oni, dihydrokloridi

15 Lietteeseen, jossa oli natriumhydridiä (60-%:nen öljydispersio, 1,6 g, 0,04 mol) 30 ml:ssa kuivaa 1,2-dimetoksietaania, lisättiin tipoitain liuos, jossa oli 5,11-dihydro-10H-dibentso[a,d]-syklohepten-10-onia [Leonard et al., J. Am. Chem. Soc. 77 (1955) 5078], (4,16 g, 0,02

20 mol) 30 ml:ssa kuivaa 1,2-dimetoksietaania. Ketonin kokonaisuudessaan tultua lisätyksi seosta keitettiin kevyesti palautusjäähdyttäen tunnin ajan. 4-pikolylikloridiliuos valmistettiin liuottamalla 4-pikolylikloridihydrokloridia (6,56 g, 0,04 mol) 100 ml:aan vettä, tekemällä

25 liuos emäksiseksi natriumbikarbonaattia lisäämällä ja uuttamalla vapaa emäs eetteriin (200 ml). Seos kuivattiin natriumsulfaatilla, minkä jälkeen seos suodatettiin ja eetteri poistettiin haihduttamalla pyöröhaiduttimessa. Jäännös lietettiin välittömästi takaisin 1,2-dimetoksietaaniin (30 ml). Tämä liuos lisättiin tipoitain kuumaan

30 reaktioseokseen, minkä jälkeen seosta keitettiin palautusjäähdyttäen 6 tunnin ajan. Reaktioseos jäähdytettiin ja siihen lisättiin metanolia (10 ml) natriumhydridiyli-määrän hajottamiseksi. Liuottimet poistettiin haihduttamalla ja jäännös liuotettiin 200 ml:aan dikloorimetaania.

35

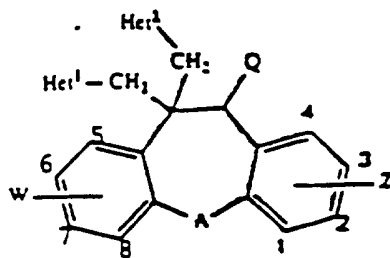
Orgaaninen faasi erotettiin, minkä jälkeen sitä pestiin vedellä ja se kuivattiin natriumsulfaatilla. Suodatusta ja haihdutusta pyöröhaihduttimessa seuraten raakatuotetta puhdistettiin kolonnikromatografisesti (silikageeli, 10 % metanoli/dikloorimetaani). Näin saatu tuote oli paksu öljy. NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 3,43-3,49 (d, 1H); 3,76-3,82 (d, 1H); 4,16-4,19 (d, 1H); 4,42-4,49 (d, 1H); 4,86-4,93 (m, 2H); 7,02-7,88 (m, 8H); 8,52 (d, 2H); 8,55 (d, 2H). IR-spektri (tarkka) 1675, 1598 cm⁻¹.

Öljy liuotettiin eetteriin ja siihen virratettiin kaasumaista kloorivetyä, jolloin saatiin otsikon mukaista dihydrokloridisuolaa amorfisena, hygroskooppisena kiinteänä aineena, sp. >300 °C.

Taulukossa VII havainnollistetaan esimerkin 14 yhdistettä sekä muita yhdisteitä, joita voidaan valmistaa edellä kuvattujen menetelmien mukaan.

Taulukko VII

20



25

Esim. nro	Q	A	W	Z	Het ¹	Het ²	Sp. °C
14	=O	CH ₂ CH ₂	H	H			>300
15	=O	CH ₂	H	H			>300

30

35

Esimerkki 169,9-bis(4-pyridinyylimetyyli)antroni

Määrä 35,2 ml (0,44 mol) 12,5 N natriumhydroksidiliuosta lisättiin tipoittain samalla kiiwaasti sekoittaen 5 tunnin aikana seokseen, jossa oli 19,4 g (0,1 mol) antro-
nia, 4,5 (0,02 mol) bentsyylietrietyyliammoniumkloridia, 33,5 g (0,2 mol) 4-pikolylikloridihydrokloridia ja 200 ml tolueenia. Lisäyksen kestäessä lämpötila kohosi 50°C:seen. Lisäyksen tultua suoritetuksi seosta sekoitettiin kiiwaasti 10 ti 60°C:ssa 6 tunnin ajan. Sitten siihen lisättiin 200 ml vettä yhtenä eränä, muodostuneet faasit erotettiin ja tuote kiteytyi tolueenifaasista tämän jäähtyessä huoneenlämpötilaan. Faasin jäähdytystä jäähauteessa seuraten kiinteä aine suodatettiin eroon, pestiin eetterillä, käytettiin 15 happo-emäspesussa sekä poistettiin siitä väri käyttäen 35 g Magnesol[®]-valmistetta, jolloin saatiin 28 g tuotetta, jonka sulamispiste oli 205-206°C. Saatu tuote uudelleenkiteytettiin tolueenista (1,0 g/22,0 ml tolueenia), jolloin saatiin 21 g otsikon mukaista yhdistettä, jonka 20 sulamispiste oli 207-208°C.

Esimerkki 179,9-bis(4-pyridinyylimetyyli)antronidihydrokloridi

Määrä 3 ml 25-%:sta kloorivetyhappoa etanolissa lisättiin liuokseen, jossa oli 2,0 g 9,9-bis(4-pyridinyylimetyyli)antronia 10 ml:ssa etanolia sekä 5 ml:ssa isopropanolia. Liuos kuumennettiin tuokioksi kiehuvaaksi, minkä jälkeen sen jäähtyessä tuote kiteytyi liuoksesta värittöminä kiteinä. Liuosta jäähdytettiin tunnin ajan 0°C:ssa, minkä jälkeen kiteet suodatettiin eroon, pestiin pienellä 30 määrällä isopropanolia ja uudelleenkiteytettiin etanoli/isopropanolista, jolloin saatiin 2,0 g otsikon mukaista tuotetta, sp. 275-277°C.

Esimerkki 189,9-bis(4-pyridinyylimetyyli)ksantaani

35 Määrä 5,1 g (0,028 mol) ksantaania liuotettiin 50 ml:aan kuivaa tetrahydrofuraania ja liuos jäähdytettiin

-30°C:seen. Määrä 3,11 g (0,029 mol) litiumdi-isopropyyliamidia punnittiin tiputussuppiloon ja liuotettiin siinä 30 ml:aan tetrahydrofuraania. Tämä liuos lisättiin tipoit-
5 täin 30 minuutin aikana -30°C:ssa ksantaaniliuokseen. Lisäyksen tultua suoritetuksi reaktioseos lämmitettiin huoneenlämpötilaan ja jätettiin mainittuun lämpötilaan 15 minuutiksi. Liuos jäähdytettiin takaisin -30°C:seen, minkä jälkeen siihen lisättiin tipoittain 5,05 g (0,03 mol) 4-pikolylikloridia 15 ml:ssa tetrahydrofuraania -30°C:ssa
10 ja 30 minuutin aikana. Lisäyksen tultua suoritetuksi reaktioseos lämmitettiin huoneenlämpötilaan ja jätettiin mainittuun lämpötilaan 30 minuutiksi. Toistamiseen reaktioseos jäähdytettiin -30°C:seen, minkä jälkeen siihen lisättiin toinen erä reagenssia, joka käsitti 3,11 g
15 (0,029 mol) litiumdi-isopropyyliamidia 30 ml:ssa tetrahydrofuraania, tipoittain ja 30 minuutin aikana -30°C:ssa. Lisäyksen tultua suoritetuksi reaktioseos lämmitettiin huoneenlämpötilaan ja jätettiin mainittuun lämpötilaan 15 minuutiksi. Jälleen jäähdytettiin -30°C:seen ja lisättiin tipoittain seuraava erä 4-pikolylikloridia (0,03 mol)
20 15 ml:ssa tetrahydrofuraania 30 minuutin aikana ja -30°C:ssa. Lisäyksen tultua jälleen suoritetuksi reaktioseos lämmitettiin huoneenlämpötilaan ja sitä pidettiin mainitussa lämpötilassa, kunnes ohutlevykromatografia-ajo
25 osoitti reaktion päättyneen, mikä kesti noin 10 tuntia. Anioniylimäärä tuhottiin varovaisesti lisäämällä 50 ml kyllästettyä ammoniumkloridiliuosta, minkä jälkeen tetrahydrofuraani poistettiin haihduttamalla tyhjöissä. Jäännös lietettiin metyleenikloridiin ja tuote uutettiin saadusta
30 lietteestä 3 x 100 ml:lla 0,5 N kloorivetyhappoa. Kloorivetyhappoerät yhdistettiin ja tehtiin emäksiseksi lisäämällä 50-%:sta natriumhydroksidiliuosta pH 12:een, minkä jälkeen tuote uutettiin seoksesta metyleenikloridiin. Metyleenikloridiuutteet yhdistettiin, pestiin vedellä, kuivattiin (magnesiumsulfaatti), suodatettiin ja haihdutettiin
35

kuiviin. Raakatuotetta eetterissä trituroimalla saatiin 2,0 g tuotetta. Tällä materiaalilla suoritettiin kromatografia-ajo silikageelissä heksaani/etyyliasetaatilla (70:30) eluoiden. Tuotetta sisältävät fraktiot yhdistettiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin 1,7 g disubstituoitua tuotetta. Tämä uudelleenkiteytettiin klooributaanista, jolloin saatiin 1,1 g tuotetta, sp. 212-213°C, eli otsikon mukaista dialkyloitua ksantaania.

Esimerkki 19

10 9,9-bis(4-pyridinyylimetyyli)fluoreeni

Määrä 3,0 g (18,0 mmol) fluoreenia liuotettiin 20 ml:aan tetrahydrofuraania (THF) ja liuos jäädytettiin -20°C:seen typpisuojakaasussa. Lisättiin n-butyyllilitiumia (11,5 ml, 1,57 M) tipoittain 15 minuutin aikana. Seosta sekoitettiin 30 minuutin ajan, minkä jälkeen se johdettiin (kapeassa) putkessa liuokseen, jossa oli 18,0 mmol 4-pikolylikloridia 20 ml:ssa THF:ää, -78°C:ssa. Kun reaktioseoksen oli annettu jäähtyä huoneenlämpötilaan, todettiin ohutlevykromatografisesti (TLC) (eetteri/heksaani 1:1) fluoreenin hävinnän. Reaktioseos jäädytettiin toistamiseen -20°C:seen ja siihen lisättiin tipoittain toinen erä reagenssia, jonka muodosti 11,5 ml n-butyyllilitiumia (1,57 M), 15 minuutin aikana. Seosta sekoitettiin 30 minuutin ajan, minkä jälkeen se johdettiin putkessa liuokseen, jossa oli 18,0 mmol 4-pikolylikloridia 20 ml:ssa THF:ää, -78°C:ssa. Saadun seoksen annettiin lämmitä huoneenlämpötilaan, minkä jälkeen sitä sekoitettiin ympäristön lämpötilassa yön yli (17 tuntia). Reaktio pysäytettiin lisäämällä kyllästettyä ammoniumkloridiliuosta, minkä jälkeen seosta uutettiin eetterillä. Raakauutteet yhdistettiin ja suoritettiin kromatografia-ajo metyleenikloridi/metanolilla (30:1 - 25:1) eluoiden, jolloin saatiin 2,9 g puhdasta, otsikon mukaista dialkyloitua fluoreenia. HRMS (korkean erotuskyvyn massaspektri): 348,1615 (M⁺), 256,1131 (M-C₆H₆N).

Esimerkki 202-nitro-9,9-bis(4-pyridinyylimetyyli)fluoreeni

Määrät 0,5 g (2,37 mmol) 2-nitrofluoreenia, 0,86 g (5,2 mmol) 4-pikolyylidikloridihydrokloridia, 60 mg setyyli-
 5 tri-n-butyylifosfoniumbromidia ja 10 ml tolueenia yhdistettiin ja seos kuumennettiin 50°C:seen. Samalla kiivaasti sekoittaen lisättiin 5,0 ml 50-%:sta natriumhydroksidiliuosta tipoittain 50°C:ssa ja 30 minuutin aikana. Kuumen-
 10 tamista jatkettiin tunnin ajan. Määrä 10 ml vettä lisättiin, minkä jälkeen reaktioseos jäähdytettiin huoneenlämpötilaan ja ositettiin metyleenikloridia lisäämällä. Orgaaniset faasit erotettiin ja yhdistettiin, minkä jälkeen niitä uutettiin 3 x 25 ml:lla 0,5 N kloorivetyhappoa, jolloin yhdistetyt vesifaasiuuteet puolestaan tehtiin emäksiseksi
 15 natriumhydroksidia lisäämällä. Saostuneelle tuotteelle suoritettiin kromatografia-ajo (silikageeli, metyleenikloridi/metanoli 100:1), jolloin saatiin 0,6 g otsikko-yhdistettä, sp. 260-264°C. HRMS (mitattu) 393,1465, laskettu 393,1477; päätelty yhdisteeksi C₂₅H₁₉N₃O₂(M⁺).

20 Dialkyloitu fluoreeni muutettiin dihydrokloridisuolakseen liuottamalla 0,5 g saatua emästä etanoliin ja lisäämällä 2 ml 25-%:sta kloorivetyhappoa etanolissa. Tuote saatiin lisäämällä eetteriä ja se uudelleenkitetyttiin metanoli/etyyliasetaatista, jolloin saatiin
 25 0,4 g, sp. >300°C.

Esimerkki 219,9-bis(4-pyridinyylimetyyli)tioksanteeniOsa A: 9-(4-pyridinyylimetyyli)tioksanteeni

Määrä 4,96 g (0,025 mol) tioksantaania liuotettiin
 30 25 ml:aan tetrahydrofuraania (THF) ja liuos jäähdytettiin -20°C:seen. Samalla sekoittaen 18 ml kaliumheksametyyldisilatsidin 1,4 M liuosta lisättiin tipoittain 30 minuutin aikana. Lisäyksen tultua suoritetuksi reaktioseos lämmitettiin huoneenlämpötilaan, jossa sitä pidettiin
 35 15 minuutin ajan. Sitten seos jäähdytettiin -20°C:seen ja siihen lisättiin liuos, jossa oli 4-pikolyylidikloridia

(28,0 mmol) emäsmuodossa 20 ml:ssa THF:ää, tipoittain ja 30 minuutin aikana -20°C :ssa. Lisäyksen tultua suoritettiin reaktioseos lämmitettiin huoneenlämpötilaan, jossa sitä pidettiin tunnin ajan. Reaktio pysäytettiin lisäämällä 5 50 ml kyllästettyä ammoniumkloridiliuosta, minkä jälkeen seos haihdutettiin kuiviin. Jäännöstä uutettiin metyleenikloridilla, minkä jälkeen se käytettiin happo-emässarjapessussa käyttäen 0,5 N kloorivetyhappoa ja 50-%:sta natriumhydroksidiliuosta. Muodostuneet faasit erotettiin ja orgaaninen faasi kuivattiin (magnesiumsulfaatti) sekä haihdutettiin, jolloin saatiin 5,1 g otsikon mukaista monoalkyloitua tuotetta. 10

Osa B: 9,9-bis(4-pyridinyylimetyyli)tioksanteeni

Määrä 0,38 g (8,0 mmol) 50-%:sta natriumhydridin 15 öljydispersiota lisättiin hitaasti 15 minuutin aikana 20 ml:aan dimetyylisulfoksidia huoneenlämpötilassa. Lisäyksen tultua suoritetuksi reaktioseos kuumennettiin 45°C :seen 30 minuutiksi. Sitten se jäähdytettiin 15°C :seen ja siihen lisättiin tipoittain huoneenlämpötilassa 15 20 minuutin aikana liuos, jossa oli 2,3 g (8,0 mmol) 9-(4-pyridinyylimetyyli)tioksanteenia 10 ml:ssa dimetyylisulfoksidia. Kun lisäys oli suoritettu, reaktioseosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 30 minuutin ajan. Sitten siihen lisättiin tipoittain 30 minuutin aikana ympäristön 25 lämpötilassa liuos, jossa oli 4-pikolylikloridia (8,75 mmol) 5 ml:ssa dimetyylisulfoksidia. Sitten reaktioseosta kuumennettiin 40°C :ssa 30 minuutin ajan. Reaktio pysäytettiin lisäämällä vettä (50 ml). Trituroimalla saostunutta 30 öljyä saatiin kiteistä kiinteää ainetta, joka suodatettiin talteen, pestiin vedellä ja kuivattiin. Ruskehtava kiinteä aine liuotettiin bentseeniin ja siitä poistettiin väri sekoittamalla sitä 1 g:n Magnesol[®]-valmistetta kanssa 30 minuutin ajan. Suodattamalla seos ja haihduttamalla suodos saatiin väritöntä tuotetta (2,0 g), joka uudelleen- 35 kiteytettiin etyyliasetaatista, sp. 201,4-203,4 $^{\circ}\text{C}$.

Esimerkki 229,9-bis(4-pyridinyylimetyyli)-1-metyylifluoreenidihydrokloridi

Otsikkoyhdiste valmistettiin noudattaen esimerkin B menettelyä 0,5 g:sta (2,77 mmol) 1-metyylifluoreenia, 1,0 g:sta pikolyylidikloridihydrokloridia, 4 ml:sta natriumhydroksidiliuosta (50-%:nen liuos), 68 mg:sta setyyli-tri-n-butyylifosfoniumbromidia ja 4 ml:sta tolueenia saatamalla mainitut reagoimaan 50°C:ssa tunnin ajan. Saadulle tuotteelle suoritettiin kromatografia-ajo (silikageeli, metyleenikloridi/metanoli 100:1), sp. (dihydrokloridi) >300°C, NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 2,82 (s, 3H); 3,60 (dd, 4H); 6,39 (m, 4H); 7,0-7,5 (m, 7H arom.); 8,0 (m, 4H). HRMS: laskettu C₂₆H₂₂N₂:lle 362,1783; todettu 362,1779.

15 Esimerkki 239,9-bis(4-pyridinyylimetyyli)-2-bromifluoreenidihydrokloridi

Otsikkoyhdiste valmistettiin noudattaen esimerkin B menettelyä 1,0 g:sta (4,08 mmol) 2-bromifluoreenia, 1,5 g:sta 4-pikolyylidikloridihydrokloridia, 100 mg:sta setyyli-tri-n-butyylifosfoniumbromidia, 20 ml:sta 50-%:sta natriumhydroksidiliuosta ja 20 ml:sta tolueenia saatamalla mainitut reagoimaan 50°C:ssa tunnin ajan. Tuotteella suoritettiin kromatografia-ajo (silikageeli, metyleenikloridi/metanoli 100:1), sp. (dihydrokloridi) >300°C; NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 3,39 (dd, 4H); 6,48 (d, 4H), 7,10-7,67 (m, 7H arom.); 8,12 (d, J=5,7 Hz, 4H); HRMS: C₂₅H₁₉BrN₂:lle laskettu 426,0758; todettu 426,0758.

Esimerkki 249,9-bis(4-pyridinyylimetyyli)-2-aminofluoreeni

30 Määrä 1,68 g (4,27 mmol) 9,9-bis(4-pyridinyylimetyyli)-2-nitrofluoreenia lietettiin 5 ml:aan etanoli/vettä (1:1) ja lietteeseen lisättiin 1,43 g rautajauhetta. Seos kuumennettiin kiehuvaaksi, minkä jälkeen siihen lisättiin tipoittain 0,3 ml konsentroitua kloorivetyhappoa. 35 Kun lisäys oli suoritettu, seosta keitettiin palautusjäähdyttämällä 2 tunnin ajan. Seos jäähdytettiin ja tehtiin

sitten emäksiseksi kaliumhydroksidia lisäämällä, minkä jälkeen rautahydroksidi suodatettiin pois ja suodos haihdutettiin kuiviin. Jäännös liuotettiin eetteri/metyleenikloridiin (3:1), liuos pestiin vedellä ja kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella, kuivattiin (magnesiumsulfaatti) ja haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin 1,28 g otsikkoyhdistettä. NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ 3,33 (s, 4H); 6,53 (dd, 4H); 6,60 (d, J=2,0Hz, 1H); 6,79 (d, J=0,2Hz, 1H); 10 7,18 (m, 4H); 7,37 (dd, 1H); 8,11 (dd, 4H); sp. (trihydrokloridi) >300°C; HRMS: C₂₅H₂₁N₃:lle laskettu: 363,1735; todettu 363,1728.

Esimerkki 25

9,9-bis(4-pyridinyylimetyyli)-2-asetamidofluoreenidi-
15 hydrokloridi

Määrä 0,38 g 9,9-bis(4-pyridinyylimetyyli)-2-amino-
fluoreenia lisättiin 4 ml:aan asetanhydridiä ja seosta kuumennettiin 70°C:ssa yön yli. Reaktio pysäytettiin kaatamalla seos puskuriliuokseen, pH 7, minkä jälkeen uutettiin 20 etyyliasetaatilla. Saadun uutteen happo-emäspesun jälkeen sille suoritettiin kromatografia-ajo (silikageeli, metyleenikloridi/metanoli 10:1), jolloin saatiin dihydrokloridiksi muuttamalla 0,3 g tuotetta; sp. >300°C.

Esimerkki 26

25 9,9-bis(4-pyridinyylimetyyli)-2-asetyylifluoreenidi-
hydrokloridi

Otsikkoyhdiste valmistettiin noudattaen esimerkin A menettelyä 5,0 g:sta (24 mmol) 2-asetyylifluoreenia, 10 g:sta 4-pikolyylidikloridihydrokloridia, 120 ml:sta 30 bentseeniä, 200 mg:sta bentsyylitrietyyliammoniumkloridia ja 20 ml:sta 50-%:sta natriumhydroksidiliuosta saattamalla mainitut reagoimaan 20°C:ssa 17 tunnin ajan. Otsikkoyhdiste saatiin käyttämällä saatu tuote happo-emäspesussa skeä kiteyttämällä se sitten bentseeni/heksaanista 35 (Magnesol[®]), sp. >300°C. NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ 2,68 (s, 3H); 3,46 (s, 4H); 6,44 (d, J=5,9Hz, 4H); 7,29-7,87 (m, 6H); 8,05 (d, J=5,9Hz, 4H); 8,22 (d, 1H); HRMS: C₂₇H₂₂N₂O:lle laskettu 390,1732; todettu 390,1720.

Esimerkki 279,9-bis(4-pyridinyylimetyyli)-2-fluorifluoreenidihydrokloridi

Otsikkoyhdiste valmistettiin noudattaen esimerkin A
 5 menettelyä 4,0 g:sta (21,74 mmol) 2-fluorifluoreenia,
 8,92 g:sta 4-pikolyylidikloridihydrokloridia, 120 ml:sta
 tolueenia, 200 mg:sta bentsyylietrietyyliammoniumkloridia
 ja 20 ml:sta 50-%:sta natriumhydroksidiliuosta saattamalla
 mainitut reagoimaan 22°C:ssa 17 tunnin ajan. Saadun tuot-
 10 teen kromatografia-ajo (silikageeli, metyleenikloridi/meta-
 noli 10:1) tuotti 2,9 g tuotetta, joka uudelleenkiteytet-
 tiin (etanoli/asetonista) sekä muutettiin dihydrokloridiki-
 si, sp. >300°C.

Esimerkki 2815 9,9-bis(4-pyridinyylimetyyli)-2-difluorimetyylifluoreeni

Otsikkoyhdiste valmistettiin esimerkin A menettelyä
 0,6 g:sta (2,78 mmol) 2-difluorimetyylifluoreenia, 1,14
 grammasta 4-pikolyylidikloridihydrokloridia, 32 mg:sta
 bentsyylietrietyyliammoniumkloridia, 4 ml:sta 50-%:sta
 20 natriumhydroksidiliuosta ja 25 ml:sta tolueenia saatta-
 malla mainitut reagoimaan 50°C:ssa 6 tunnin ajan. Saadun
 tuotteen kromatografia-ajosta (silikageeli, metyleeni-
 kloridi/metanoli 10:1) saatiin 0,5 g tuotetta; sp. >300°C;
 NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ 3,43 (s, 4H); 6,45 (d, J=5,7Hz, 4H);
 25 6,74 (t, J=5,6Hz, 1H) 7,26-7,70 (m. arom.); 8,1 (d, J=
 5,7Hz, 4H); HRMS: C₂₆H₂₀N₂F₂:lle laskettu 398,1595;
 todettu 398,1583.

Esimerkki 2930 9,9-bis(4-pyridinyylimetyyli)-2-(1-hydroksietyyli)-
fluoreeni

Määrä 300 mg 9,9-bis(4-pyridinyylimetyyli)-2-
 asetyylifluoreenia liuotettiin 5 ml:aan 0°C:seen jäähdy-
 tettyä etanolia ja liuokseen lisättiin 100 mg natrium-
 boorihydridiä. Reaktioseos lämmitettiin huoneenlämpötilaan
 35 yön aikana, minkä jälkeen reaktio pysäytettiin lisäämällä
 vettä ja metanolia ja liuottimet poistettiin sitten

haihduksella. Jäännös ositettiin etyyliasetaatilla ja 1N natriumhydroksidiliuokseen, minkä jälkeen orgaaninen faasi erotettiin, pestiin vedellä ja suolaliuoksella, kuivattiin (magnesiumsulfaatti) sekä haihdutettiin kuiviin.

5 Tuote saatiin uudelleenkiteyttämällä etanolista.

NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ 1,50 (d, J=6,5Hz, 3H); 3,39 (s, 4H); 4,92 (q, J=6,4Hz, 1H); 6,43 (2d, 4H); 7,08-7,58 (m, arom.); 7,87 (d, 2H); 7,97 (d, 2H).

Esimerkki 30

10 9,9-bis(4-pyridinyylimetyyli)-2-metyylifluoreeni

Otsikkoyhdiste valmistettiin noudattaen esimerkin B menettelyä 0,95 g:sta 2-metyylifluoreenia, 2,17 g:sta 4-pikolyylidikloridihydrokloridia, 50 mg:sta setyyli-tri-n-butyyli-fosfoniumbromidia, 30 ml:sta toluenia ja 5 ml:sta

15 50-%:sta natriumhydroksidiliuosista saattamalla mainitut reagoimaan 50°C:ssa 6 tunnin ajan. Saadun materiaalin kromatografia-ajosta saatiin 0,2 g tuotetta. NMR (CDCl₃, 200 MHz) 2,47 (s, 3H); 3,37 (s, 4H); 6,49 (d, J=5,3Hz, 4H); 7,03-7,45 (arom. H); 8,09 (d, 4H); HRMS C₂₆H₂₂N₂:lle
20 laskettu 362,1783; todettu 362,1778.

Esimerkki 31

9,9-bis(4-pyridinyylimetyyli)-2-etyylifluoreeni

Otsikkoyhdiste valmistettiin noudattaen esimerkin B menettelyä 2,39 g:sta (12,32 mmol) 2-etyylifluoreenia,

25 4,0 g:sta 4-pikolyylidikloridihydrokloridia, 110 mg:sta setyyli-tri-n-butyyli-fosfoniumbromidia, 20 ml:sta 50-%:sta natriumhydroksidiliuosta ja 30 ml:sta toluenia saattamalla mainitut reagoimaan 50°C:ssa 6 tunnin ajan. Saadun tuotteen kromatografia-ajosta (silikageeli, metyleeni-
30 nikloridi/metanoli 95:5) saatiin 2,0 g tuotetta, NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ 1,30 (t, J=7,8Hz, 3H); 2,74 (q, J=7,6Hz, 2H), 3,37 (s, 4H), 6,49 (d, J=5,9Hz, 4H); 7,04-7,48 (m, arom., 7H); 8,09 (d, J=5,4Hz, 4H); HRMS C₂₇H₂₄N₂:lle laskettu 376,1940; todettu 376,1927.

Esimerkki 329,9-bis(4-pyridinyylimetyyli)-2-metoksifluoreenidihydrokloridi

Otsikkoyhdiste valmistettiin noudattaen esimerkin
 5 B menettelyä 1,8 g:sta (9,2 mmol) 2-metoksifluoreenia,
 3,0 g:sta 4-pikolyylidikloridihydrokloridia, 20 ml:sta
 50-%:sta natriumhydroksidiliuosta, 100 mg:sta setyyli-
n-butyylifosfoniumbromidia ja 30 ml:sta tolueenia saatta-
 malla mainitut reagoimaan 50°C:ssa 6 tunnin ajan. Saadun
 10 tuotteen kromatografia-ajosta saatiin 1,6 g tuotetta;
 δ 3,37 (s, 4H); 3,89 (s, 3H); 6,52 (leveä, 4H); 6,80 (m, 1H);
 7,01 (d, J=2,1Hz, 1H); 7,26 (m, 5H); 7,45 (d, J=7,5Hz, 1H);
 8,11 (leveä, 4H).

Esimerkki 3315 9,9-bis(3-pyridinyylimetyyli)fluoreeni

Otsikkoyhdiste valmistettiin noudattaen esimerkissä
 B kuvattua menettelyä 10,0 millimoolista fluoreenia, 22,0
 millimoolista 3-pikolyylidikloridihydrokloridia, 2,0 milli-
 moolista setyyli-n-butyylifosfoniumbromidia, 20 ml:sta
 20 50-%:sta natriumhydroksidiliuosta ja 40 ml:sta tolueenia
 saattamalla mainitut reagoimaan 50°C:ssa 6 tunnin ajan.
 Saadun materiaalin kromatografia-ajosta (silikageeli,
 metyleenikloridi/metanoli 95:5) saatiin 2,6 g (70 %:n
 saanto) tuotetta; sp. 137-138°C. δ 3,41 (s, 4H); 6,71-6,79
 25 (m, 4H); 7,17-7,35 (kolmois-t, 6H); 7,50-7,54 (d, J=6,9Hz,
 2H); 7,91 (s, 2H); 8,12-8,15 (d, J=5,4Hz, 2H).
 HRMS C₂₅H₂₀N₂:lle laskettu: 348,1632; todettu: 348,1626.

Esimerkki 349,9-bis(4-pyridinyylimetyyli)-1,4-dimetyyliantoni

30 Otsikkoyhdiste valmistettiin noudattaen esimerkin
 B menettelyä 9,34 g:sta (42 mmol) 1,4-dimetyyliantonia,
 15,1 g:sta (92 mmol) 4-pikolyylidikloridihydrokloridia,
 14 ml:sta 50-%:sta natriumhydroksidiliuosta, 1,91 g:sta
 setyyli-n-butyylifosfoniumbromidia ja 40 ml:sta toluee-
 35 nia saattamalla mainitut reagoimaan 60°C:ssa 6 tunnin
 ajan, jolloin reaktiossa muodostui 2,9 g monoalkyloitua

antronia. Monoalkyloitu tuote saatettiin reagoimaan dim-
 syylinatriumin (joka oli valmistettu 10 millimoolista
 natriumhydridiä, 0,48 g, 20 ml:ssa dimetyylisulfoksidia)
 kanssa sekä 1,27 g:n (10 mmol) 4-pikolylylikloridiemästä
 5 kanssa 40°C:ssa 2 tunnin ajan. Reaktio pysäytettiin li-
 säämällä vettä, minkä jälkeen saadun tuotteen kromato-
 grafia-ajosta (silikageeli, metyleenikloridi/metanoli
 10:1) saatiin 2,0 g otsikon mukaista bis-alkyloitua tuo-
 tetta, sp. 211-213°C.

10 Esimerkki 35

9,9-bis(4-pyridinyylimetyyli)-4,5-diklooriantroni

Otsikkoyhdiste valmistettiin noudattaen esimerkin
 A menettelyä 26,3 g:sta (0,1 mol) 1,8-diklooriantronia
 ja 4,5-diklooriantronia, 32,8 g:sta (0,2 mol) 4-pikolyly-
 15 likloridihydrokloridia, 2,28 g:sta (0,01 mol) bentsyyli-
 trietyyliammoniumkloridia, 32 ml:sta 50-%:sta natrium-
 hydroksidiliuosta ja 75 ml:sta tolueenia saattamalla
 mainitut reagoimaan 50°C:ssa 6 tunnin ajan. Saadun tuot-
 teen kromatografia-ajosta (silikageeli, metyleenikloridi/
 20 metanoli 100:1) saatiin 15,7 g tuotetta, sp. 170-172°C;
 NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ 3,53 (s, 4H); 6,43 (d, 4H,
 J=6,1Hz); 7,33-7,51 (m. arom. 6H); 8,3 (d, J=6,2Hz, 4H);
 HRMS: C₂₆H₁₈N₂OCl₂:lle laskettu: 444,0796; todettu:
 444,0799. Edeltävästä reaktioseoksesta eristettiin niin-
 25 ikään 9-(4-pyridinyylimetyyli)-1,8-diklooriantroni.

Esimerkki 36

9,9-bis(4-pyridinyylimetyyli)-1,8-diklooriantroni

Otsikkoyhdiste valmistettiin noudattaen esimerkin
 A menettelyä 9-(4-pyridinyylimetyyli)-1,8-diklooriantro-
 30 nista (3,54 g, 10 mmol), 1,64 g:sta (10 mmol) 4-pikolylyli-
 kloridihydrokloridia, 0,23 g:sta bentsyylietrietyyliam-
 moniumkloridia, 1,6 ml:sta 50-%:sta natriumhydroksidi-
 liuosta ja 30 ml:sta tolueenia saattamalla mainitut rea-
 goimaan 60°C:ssa 6 tunnin ajan. Saadun tuotteen kromato-
 35 grafia-ajosta (silikageeli, etyyliasetaatti/heksaani
 30:70) saatiin 0,5 g tuotetta. δ 4,66 (s, 4H); 6,33 (d,

J=6,1Hz, 4H); 7,45 (t, J=6,6Hz, 2H, arom.); 7,79 (d, J=7,1Hz, 2H, arom.); 8,01 (d, J=6,3Hz, 4H); 8,13 (d, J=7,1Hz, 2H); HRMS: C₂₆H₁₈N₂OCl₂:lle laskettu: 444,0796; todettu: 444,0806.

5 Esimerkki 37

9,9-bis(3-pyridinyylimetyyli)antroni

Otsikkoyhdiste valmistettiin noudattaen esimerkin A menettelyä 20,0 millimoolista antronia, 44,0 millimoolista 3-pikolyylikloridihydrokloridia, 2,0 millimoolista bentsyylietrietyyliammoniumkloridia, 40 ml:sta 50-%:sta natriumhydroksidiliuosta ja 50 ml:sta toluenia saattamalla mainitut reagoimaan 60°C:ssa 2 tunnin ajan. Saadun tuotteen kromatografia-ajosta (silikageeli, etyyliasettaatti/heksaani, 70:30) saatiin 1,43 g tuotetta; NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ 3,77 (s, 4H); 6,49 (d, J=6,9Hz, 2H arom.); 6,66 (dd, J=7,91; J=4,8Hz, 2H, arom.); 7,48 (t, J=7,4Hz, 2H, arom.); 7,56 (m, 1H); 7,79 (t, J=7,3Hz, 2H); 8,03 (d, J=7,0Hz, 2H); 8,16 (m, J=1,8Hz, 4H). HRMS₂₆H₂₀N₂O:lle laskettu: 376,1584; todettu: 376,1573.

20 Esimerkki 38

9,9-bis(4-pyridinyylimetyyli)antroni

Määrä 5 g 9,9-bis(4-pyridinyylimetyyli)antronia liuotettiin 150 ml:aan etanolia ja liuokseen lisättiin 2,5 g (0,066 mmol) natriumboorihydridiä. Lisäys suoritettiin erinä tunnin kuluessa ympäristön lämpötilassa. Lisäyksen tultua suoritetuksi liuosta keitettiin palautusjäähdyttämällä 12 tunnin ajan, minkä jälkeen sitä sekoitettiin yön yli (14 tuntia). Reaktio pysäytettiin lisäämällä vettä, seos haihdutettiin sekä jäännös ositettiin metyleenikloridiin ja veteen. Orgaaninen faasi erotettiin, minkä jälkeen sitä pestiin vedellä, se kuivattiin (magnesiumsulfaatti) ja haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin 4,9 g otsikkoyhdistettä, joka 1-propanolista uudelleenkiteyttämällä saatiin 3,12 g, sp. 196-197°C.

Esimerkki 399,9-bis(4-pyridinyylimetyyli)antronioksiimi

Määrään 2,5 ml etanolia lisättiin 500 mg (1,33 mmol) 9,9-bis(4-pyridinyylimetyyli)antronia. Saatuun seokseen
 5 lisättiin 316 mg (5,3 mmol) hydroksyyliamiinihydrokloridia ja sen jälkeen 2,5 ml pyridiiniä. Saatua liuosta keitetiin palautusjäähdyttären 24 tunnin ajan. Liuottimet poistettiin haihduttamalla, minkä jälkeen jäännöstä trituroitiin 10 ml:ssa vettä. Saatu kiinteä aine uudelleenkiteytettiin etanolista, jolloin saatiin 300 mg tuotetta;
 10 sp. 226-227°C.

Esimerkki 409,9-bis(4-pyridinyylimetyyli)syklopentadienyylifenantreeni

Otsikkoyhdiste valmistettiin noudattaen esimerkin
 15 A menettelyä 5,0 g:sta (0,0263 mol) syklopentadienyylifenantreenia, 9,51 g:sta (58 mmol) 4-pikolylikloridihydrokloridia, 11,1 ml:sta 50-%:sta natriumhydroksidiliuosta, 1,2 g:sta bentsyylietrietyyliammoniumkloridia ja 100 ml:sta tolueenia saattamalla mainitut reagoimaan
 20 50°C:ssa 6 tunnin ajan. Saadulla materiaalilla suoritettiin kromatografia-ajo (silikageeli, etyyliasetaatti/metanoli 95:5), jolloin saatiin 1,9 g tuotetta, sp. 201-202°C.

Esimerkki 41

25 5,5-bis(4-pyridinyylimetyyli)-5H-syklopenta[2,1-b:3,4-b']-dipyridiini

Otsikkoyhdiste valmistettiin noudattaen esimerkin A menettelyä 0,43 g:sta (2,56 mmol) 4,5-diatsafluoreenia, 0,84 g:sta 4-pikolylikloridihydrokloridia, 29,0 mg:sta
 30 bentsyylietrietyyliammoniumkloridia, 3 ml:sta 50-%:sta natriumhydroksidiliuosta ja 30 ml:sta tolueenia saattamalla mainitut reagoimaan 50°C:ssa 6 tunnin ajan. Raakatuotteelle suoritettiin kromatografia-ajo (etyyliasetaatti/metanoli 99:1), minkä jälkeen se uudelleenkiteytettiin
 35 isopropyylialkoholista. NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ 3,42 (s, 4H); 6,52 (d, J=5,7Hz, 4H); 7,33 (dd, 2H); 7,85 (d, 2H); 8,16 (d, J=5,6Hz, 4H); 8,61 (d, 2H).

Esimerkki 429,9-bis(4-pyridinyylimetyyli)syklopenta[1,2-b:4,3-b']-dipyridiiniOsa A: 5-metoksi-4,7-fenantroliinin valmistus

5 Laitteisto: 5 litran monikaula-, pyöröpohjakolvi, joka on varustettu mekaanisella sekoittimella, palautus-
 10 jäähdyttimellä, lämpömittarilla ja typen sisäänvirtaus-
 putkella. Laitteisto tulee koota siten, että kolvi voidaan
 vaikeuksitta laskea jäähauteeseen oikeana ajankohtana,
 15 jolloin samoin jäähaude on pystyttävä sitten korvaamaan
 lämmitysvaipalla. Kolviin mitattiin 875 ml vettä ja sen
 jälkeen liuos, jossa oli 322 g meta-nitrobentseenisulfoni-
 happoa 828 g:ssa rikkihappoa, jolloin lisäyksen kestäessä
 lämpötila pidettiin alle 40°C:ssa. Sitten lisättiin
 15 161 g (0,68 mol) 2-metoksi-1,4-fenyleenidiamiinia sulfaat-
 tihydraattina yhtenä eränä samalla sekoittaen. Voimak-
 kaasti jäähdyttäen lisättiin 430 g rikkihappoa hyvin varo-
 vasti samalla kiivaasti sekoittaen alle 50°C:n jäävässä
 20 lämpötilassa. Lopuksi 575 g (6,25 mol) glyseriiniä lisät-
 tiin nopeasti tiputussuppilosta. Seosta keitettiin kevyes-
 ti palautusjäähdyttäen 6 tunnin ajan (kiehumapiste 133°C),
 minkä jälkeen se jäähdytettiin huoneenlämpötilaan sekä
 kaadettiin 6000 ml:aan jäitä ja 1000 ml:aan vettä. Liuos
 25 tehtiin emäksiseksi pH 10:een lisäämällä 50-%:sta nat-
 riumhydroksidiliuosta, jolloin samanaikaisesti lisättiin
 tarvittaessa jäitä lämpötilan pitämiseksi alle 20°C:ssa.
 pH 10 -seosta uutettiin kloroformilla, uute kuivattiin
 natriumsulfaattilla ja haihdutettiin kuiviin, jolloin saa-
 30 tiin 128 g mustaa, paksua öljyä, joka kiinteytyi lyhyen
 ajan kuluessa. Tämä 5-metoksi-4,7-fenantroliini siirret-
 tiin sellaisenaan seuraavaan vaiheeseen.

Osa B: 5-metoksi-4,7-fenantroliinin hydrolysoiminen 4,7-fenantroliini-5,6-kinoniksi

3 litran monikaula-, pyöröpohjakolviin mitattiin
 35 641 ml konsentroitua rikkihappoa. Sitten 385 ml savuavaa
 typpihappoa (d=1,5 g/ml) lisättiin pitäen samalla

liuoksen lämpötila alle 40°C :ssa. Kuumentamalla 5-metoksi-4,7-fenantroliinia (128 g, 0,61 mol) lämpöpistoolilla sen nesteyttämiseksi on mahdollista lisätä se happoseokseen tiputussuppilosta tunnin aikana. Tiputussuppilon sisällön
5 pitämiseksi nestemäisenä käytettiin liekitöntä lämpöpistoolia. Kun lisäys oli suoritettu, liuosta keitettiin palautusjäähdyttäen 13 tunnin ajan (kiehumpiste noin 90°C). Väriltään alunperin musta liuos muuttui vähän kerrassaan kellanoranssiksi 13 tunnissa. Seuraavaksi liuos jäähdytettiin huoneenlämpötilaan sekä kaadettiin 5 litraan jäätä.
10 Se neutraloitiin pH:hon 4-5 lisäämällä 50-%:sta natriumhydroksidiliuosta, jolloin samanaikaisesti lisättiin jäätä lämpötilan pitämiseksi alle 10°C :ssa. Saostunut 4,7-fenantroliini-5,6-kinoni suodatettiin eroon, pestiin vedellä ja kuivattiin vakuumiunissa typpisuojavaasussa
15 100°C :ssa. Saanto 72,9 g.

Osa C: 1,8-diatsafluoren-9-onin valmistus

Liuokseen, joka käsitti 200 ml 10-%:sta natriumhydroksidiliuosta, lisättiin 10 g (47 mmol) 4,7-fenantroliini-5,6-kinonia. Seosta kuumennettiin vesihauteessa
20 $70-80^{\circ}\text{C}$:ssa sekoittaen magnettisekoittimen avulla 2 tunnin ajan. Sitten reaktioseos jäähdytettiin jäähauteessa ja tehtiin happamaksi konsentroidulla kloorivetyhapolla pH:hon 4-5 pitäen samalla seoksen lämpötila alle 20°C :ssa.
25 Sivutuotteen, 5,6-dihydroksi-4,7-fenantroliinin, muodostama saostuma suodatettiin eroon ja suodosta uutettiin 5 x 50 ml:lla kloroformia. Kuivausta natriumsulfaatilla seuraten liuotin haihdutettiin pois, jolloin saatiin 2,6 g 1,8-diatsafluoren-9-onia, sp. $233-234,5^{\circ}\text{C}$.

30 Osa D: 1,8-diatsafluoreenin valmistus

Esimerkin 43 C-osassa käytettiin seuraavaa menettelyjärjestelyä:

Määrät 3,62 g (20 mmol) 1,8-diatsafluoren-9-onia, 3,2 g (0,1 mol) hydratsiinia ja 30 ml dietyleeniglykolia
35 sekoitettiin keskenään ja seosta kuumennettiin 100°C :ssa

tunnin ajan, minkä jälkeen se kuumennettiin nopeasti 200°C:seen sekä pidettiin mainitussa lämpötilassa tunnin ajan (tai kunnes TLC:n mukaan lähtömateriaali oli täysin hävinnyt). Saanto 2,6 g.

5 Osa E: 9,9-bis(4-pyridinyylimetyyli)syklopenta[1,2-b:4,3-b']-dipyridiinin valmistus

Käytettiin esimerkin 43 osassa D kuvattua alkyloimismenettelyä.

Määrää 1,50 g (8,93 mmol) 1,8-diatsafluoreenia alkyloitiin 1,07 g:n (22,3 mmol) 50-%sta natriumhydrididispersiota läsnä ollessa 3,54 g:lla (21,6 mmol) 4-pikolyyli-kloridia 20 ml:ssa bentseeniä ja 10 ml:ssa tetrahydrofuraania 55°C:ssa, kunnes TLC:n mukaan reaktio oli päättynyt (etyyliasetatti/metanoli 90:10) -tuotteen R_f oli 0,1 ja lähtöaineen käytetyn diatsafluoreenin R_f oli 0,22.

Reaktioseos hajotettiin kuten tavallista kyllästetyllä ammoniumkloridiliuoksella. Raakatuotteelle suoritettiin paisuntakromatografia-ajo etyyliasetaatilla eluoiden, minkä jälkeen tuote uudelleenkiteytettiin asetonista. Kiteytymisen annettiin jatkua yön yli, minkä jälkeen puhtaanvalkeat kiteet suodatettiin talteen, pestiin pienellä määrällä kylmää asetonia sekä kuivattiin, jolloin saatiin 940 mg tuotetta, sp. 244-247°C. R_f 0,1.

HRMS: laskettu massa 350,1531; mitattu massa 350,1534

25 Ero 0,0003; Yhdiste $C_{23}H_{18}N_4$.

NMR (200 MHz) δ 3,796 (s, 4H, (-CH₂-pyridyyli); 6,391-6,421 (dd, 4H, β -pyridyylejä); 7,140-7,203 (m, 2H, 3-H ja 6-H 1,8-diatsafluoreenista, esim. meta-asemassa typpiatoimeihin nähden); 7,477-7,523 (dd, 2H, 4-H ja 5-H diatsafluoreenista); 8,006-8,014 (d, 4H, α -pyridyylejä); 8,676-8,709 (dd, 2H, 2-H ja 7-H diatsafluoreenista)

Esimerkki 43

9,9-bis(4-pyridinyylimetyyli)indeno[2,1-b]pyridiini

Osa A:

35 Määrä 47,5 g (0,265 mol) kaupallisesti saatavana olevaa 4-atsafenantreenia liuotettiin 750 ml:aan jäätikkää.

Samalla kiivaasti sekoittaen 110 g (0,33 mol) jodipentoksidia lisättiin. Seosta keitettiin kevyesti palautusjäähdyttäen sekä pidettiin palautusjäähdytyslämpötilassa 6 tunnin ajan.

5 Mainitun ajan kuluttua reaktioseos jäähdytettiin huoneenlämpötilaan ja jodipentoksidiylimäärä poistettiin suodattamalla. Liuos haihdutettiin pyöröhaihduttimessa kuiviin, minkä jälkeen jäännös lietettiin bentseeniin. Tätä liuosta pestiin natriumtiosulfaattiliuoksella jodi-
10 ylimäärän poistamiseksi. Sitten liuos kuivattiin natriumsulfaatilla, suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin 20 g 4-fenantreeni-5,6-dionia. Uudelleenkiteyttämällä etanolista saatiin 13,0 g puhdasta dionia, sp. 262°C.

15 Osa B: 4-atsafenantreeni-5,6-dionin konversio 1-atsafluoren-9-oniksi

Liuos, jossa oli 4-atsafenantreeni-5,6-dionia, 10,76 g (51 mmol), lisättiin 200 ml:aan 10-%:sta natriumhydroksidiliuosta erlenmeyerkolvissa. Kolvi sijoitettiin
20 hauteeseen ja sisältö kuumennettiin 70-80°C:seen 2 tunniksi. TLC:n osoittaessa reaktion päättyneen seos jäähdytettiin huoneenlämpötilaan, minkä jälkeen sitä uutettiin kloroformilla. Uute kuivattiin natriumsulfaatilla sekä haihdutettiin, jolloin saatiin ruskehtava tuote. Paisuntakromatografia-ajon avulla etyyliasetaatilla eluoiden saatiin
25 4,79 g tuotetta, sp. 129-130°C, joka oli puhdasta 1-atsafluoren-9-onia.

Osa C: 1-atsafluoren-9-onin pelkistäminen 1-atsafluoreeniksi

Määrä 4,6 g (25,4 mmol) 1-atsafluoren-9-onia lisättiin liuokseen, jossa oli 9 ml (0,28 mol) hydratsiinia ja
30 50 ml dietyleeniglykolia. Seosta alettiin kuumentaa ja sen lämpötila pidettiin 100°C:ssa 15 minuuttia, minkä jälkeen lämpötila nostettiin 195°C:seen, jossa se pidettiin tunnin ajan. TLC:n mukaan reaktio oli päättynyt. Reaktioseos jäähdytettiin alle 100°C:n lämpöiseksi sekä kaadettiin sitten 300 ml:aan jäävettä. Muodostuneet faasit
35

erotettiin ja vesifaasi kyllästettiin suolalla, minkä jäl-
keen sitä uutettiin 8 x 100 ml:lla eetteriä. Eetteriuute
kuivattiin natriumsulfaatilla sekä haihdutettiin kuiviin,
jolloin saatiin 3,73 g raakatuotetta. Tämä liuotettiin
5 heksaaniin, minkä jälkeen liuosta käsiteltiin Magnesol[®]
-valmisteella, se suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin
sekä lopuksi jäännös uudelleenkiteytettiin heksaanista,
jolloin saatiin 2,83 g puhdasta 1-atsafluoreenia.

Osa D: 9,9-bis(4-pyridinyylimetyyli)indeno[2,1-b]pyridiinin
10 valmistus

Määrä 2,0 g (42 mmol) 50-%:sta natriumhydrididisper-
siota lietettiin 25 ml:aan natriumilla kuivattua tetra-
hydrofuraania (THF), joka sisälsi 2,5 g (15 mmol) 1-atsa-
fluoreenia, 250 ml:n 4-kaulaisessa pyöröpohjakolvissa, joka
15 oli varustettu typen sisäänvirtausputkella, palautusjääh-
dyttimellä, lämpömittarilla, lisäyssuppilolla ja magneetti-
sekoittimella. Seoksen annettiin reagoida huoneenlämpöti-
lassa tunnin ajan. Määrä 6,6 g (40 mmol) 4-pikolyyliklori-
dihydrokloridia liuotettiin minimimäärään vettä ja liuos
20 jäähdytettiin 0-5°C:seen. Hyvin tarkkaan huolehtien lämpö-
tilan pysymisestä alle 5°C:ssa liuos tehtiin emäksiseksi
ammoniumhydroksidia lisäämällä, minkä jälkeen sitä uutet-
tiin pikaisesti bentseenillä, kuivattiin kaliumkarbonaa-
tilla ja suodatettiin. 4-pikolyylikloridin bentseeniliuos-
25 ta lisättiin reaktioseokseen 15 minuutin aikana. Lisäyksen
tultua suoritetuksi seosta kuumennettiin 60°C:ssa, kunnes
TLC osoitti reaktion päättyneen (etyyliasetatti/metanoli
90:10) R_f 0,13. Reaktioseos jäähdytettiin ja hajotettiin
lisäämällä kyllästettyä ammoniumkloridiliuosta. Muodostu-
30 neet faasit erotettiin ja orgaanista faasia uutettiin
bentseenillä. Uute kuivattiin kaliumkarbonaatilla ja haih-
dutettiin kuiviin, jolloin saatiin 6,0 g raakatuotetta.
Paisuntakromatografia-ajosta (etyyliasetatti) saatiin
4,0 g tuotetta, joka uudelleenkiteytettiin butyylikloridis-
35 ta, jolloin saatiin 2,49 g tuotetta; sp. 204,7-206,0°C.

HRMS: laskettu massa 349,1528; ero 0,0004, $C_{24}H_{19}N_3$.
 NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ 3,394-3,718 (dd, 4H, (-CH₂-pyridyyli); 6,437 (d, 4H, β -pyridyylejä); 7,107-7,635 (m, 6H, aromaattinen); 8,027-8,057 (d, 4H, α -pyridyylejä);
 5 8,589-8,621 (dd, 1H, α -CHN-atsafluoreeni).

Esimerkki 44

5,5-bis(4-pyridinyylimetyyli)indeno[1,2-b]pyridiini

Osa A: 1-atsafenantreeni-5,6-dionin valmistus

Noudattaen esimerkissä 43, osa A, kuvattua menettelyä 37,5 g (0,153 mol) kaupallista 1-atsafenantreenia ja 55 g (0,165 mol) jodipentoksidia liuotettiin 600 ml:aan jääetikkaa ja seosta keitettiin palautusjäähdyttään 2 tunnin ajan. Samankaltaista jatkokäsittelyä kuin edellä käyttäen saatiin 8,4 g tuotetta, sp. 215-216°C.

15 Osa B: 1-atsafenantreeni-5,6-dionin konversio 4-atsafluoren-9-oniksi

Noudattaen esimerkissä 43, osa B, kuvattua menettelyä 8,2 g (0,04 mol) 1-atsafenantreeni-5,6-dionia ja 165 ml 10-%:sta natriumhydroksidiliuosta yhdistettiin ja seosta kuumennettiin hauteessa 80-90°C:ssa 3 tunnin ajan. Samankaltaista jatkokäsittelyä kuin edellä käyttäen saatiin 3,88 g tuotetta; sp. 140-142°C, joka oli puhdasta 4-atsafluoren-9-onia.

Osa C: 4-atsafluoren-9-onin pelkistäminen 4-atsafluoreeniksi

25 Noudattaen esimerkissä 43, osa C, kuvattua menettelyä 3,45 g (19 mmol) 4-atsafluoren-9-onia ja 6,8 g (0,213 mol) hydratsiinia liuotettiin 50 ml:aan dietyleeniglykolia ja seos kuumennettiin 205°C:seen 30 minuutissa. TLC:n mukaan lähtömateriaalia ei ollut enää läsnä. Samankaltaista jatkokäsittelyä kuin edellä käyttäen saatiin 30 2,33 g puhdasta 4-atsafluoreenia, R_f 0,46 (heksaani/etyyliasetatti/trietyyliamiinia, 29,75:69,46:0,79).

Osa D: 5,5-bis(4-pyridinyylimetyyli)-indeno[1,2-b]pyridiinin valmistus

35 Noudattaen esimerkissä 43, osa D, kuvattua menettelyä alkyloitiin 2,1 g (12,6 mmol) 4-atsafluoreenia,

1,51 g:n (31,45 mmol) 50-%:sta natriumhydrididisversiota läsnä ollessa 5,0 g:lla (30,4 mmol) 4-pikolyylidikloridia ja saatiin 2,8 g tuotetta. Suorittamalla paisuntakromatografia-ajo etyyliasetaatilla eluoiden saatiin 2,0 g lievästi värillistä tuotetta. Uudelleenkiteyttämällä butyylikloridista saatiin 1,5 g puhdasta yhdistettä, sp. 163-164°C. HRMS C₂₄H₁₉N₃:lle laskettu: 349,1579; todettu: 349,1570 NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 3,407 (s, 4H-CH₂-pyridyyli); 6,498-6,529 (dd, 4H, β-pyridyylejä); 7,149-7,770 (m, 6H, aromaattinen); 8,137-8,167 (d, 4H, α-pyridyylejä); 8,437-8,469 (dd, 1H, α-CN_H-atsafluoreeni).

Esimerkki 45

9,9-bis(4-pyridinyylimetyyli)syklopenta[1,2-b:3,4-b'7'-dipyridiini

15 Osa A: 1,5-diatsafluoren-9-onin valmistus

11,8 g (0,178 mol) kaliumhydroksidia liuotettiin 2000 ml:aan vettä 5 litran monikaula-, pyöröpohjakolvissa. Tähän liuokseen lisättiin 18,0 g (0,1 mol) kaupallisesti saatavana olevaa 1,7-diatsafenantroliinia. Seos kuumennettiin kiehuvaaksi, jolloin 1,7-diatsafenantroliini liukeni. Kiehuvaan liuokseen lisättiin tipoittain liuos, jossa oli 50,6 g (0,32 mol) kaliumpermanganaattia 800 ml:ssa vettä, jolloin sekoitettiin samalla kiivaasti sellaisella nopeudella, että permanganaattipisararat pelkistyivät nopeasti. Tämän yhdisteen kohdalla lisäys kesti tunnin. Reaktioseosta keitettiin palautusjäähdyttämällä edelleen 30 minuttin ajan, minkä jälkeen kuuma seos suodatettiin. Suodos jäähdytettiin huoneenlämpötilaan ja sitä uutettiin kloroformilla. Uute kuivattiin natriumsulfaatilla ja kloroformi poistettiin pyöröhaihduttimessa haihduttamalla. Raakatuote uudelleenkiteytettiin vedestä, minkä jälkeen se kuivattiin vakuumeiksikaattorissa kaliumhydroksidia käyttäen. Saanto puhdasta 1,5-diatsafluoren-9-onia oli 3,3 g; sp. 158-159°C. Edeltävä reaktio toistettiin ja saatiin edelleen 3,3 g materiaalia, joka yhdistettiin ensimmäiseen saaliiseen.

Osa B: 1,5-diatsafluoren-9-onin pelkistäminen 1,5-diatsafluoreeniksi

Noudattaen esimerkissä 42 , osa C, kuvattua menettelyä 6,0 g (33 mmol) 1,5-diatsafluoren-9-onia ja 11,8 g
 5 (0,37 mol) hydratsiinia yhdistettiin 100 ml:ssa dietyleeniglykolia ja seos kuumennettiin nopeasti 200°C:seen. Reaktioseosta pidettiin tässä lämpötilassa 30 minuutin ajan sekä sitten 3 tuntia 180°C:ssa. Käyttäen kuvatun mukaista
 10 jatkokäsittelyä saatiin raakasaannoksi 4,69 g, sp. 85°C, sp. 99-100°C, puhdasta 1,5-diatsafluoreenia.

Osa 3: 9,9-bis(4-pyridinyylimetyyli)syklopenta[1,2-b:3,4-b']pyridiinin valmistus

Noudattaen esimerkissä 42 , osa D, kuvattua alkyloimismenettelyä 2,0 g (12 mmol) 1,5-diatsafluoreenia, 4,68 g
 15 (29 mmol) 4-pikolylikloridia ja 1,44 g (30 mmol) 50-%sta natriumhydrididispersiota yhdistettiin ja seosta kuumennettiin 55°C:ssa 10 ml:ssa tetrahydrofuraania ja 25 ml:ssa bentseeniä, kunnes TLC (etyyliasetatti/metanoli 90:10) osoitti tuotetta ilmaantuneen (R_f 0,065) sekä lähtödiatsafluoreenin (R_f 0,28) kadonneen. Raakatuotetta eetterissä
 20 trituroimalla saatiin 2,90 g tuotetta, sp. 133-137°C. Tälle suoritettiin paisuntakromatografia-ajo etyyliasetatilla eluoiden, minkä jälkeen se uudelleenkiteytettiin bentseenistä käyttäen hiiltä värin poistamiseksi. Saanto oli
 25 2,4 g, sp. 139,8-140,9°C. R_f 0,16 (etyyliasetatti/metanoli 90:10). NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ 3,397-3,718 (dd, 4H, (-CH₂-pyridyyli); 6,450-6,475 (d, 4H, β -pyridyylejä); 7,240-7,324 (m, 2H, 3-H ja 7-H 1,5-diatsafluoreenista, kumpikin meta-asemassa typpiatomeihin nähden); 7,802-7,808
 30 (d, 1H, 8-H diatsafluoreenista); 7,879-7,885 (d, 1H, 4-H diatsafluoreenista); 8,097-8,122 (d, 4H, α -pyridyylejä); 8,451-8,476 (d, 1H, 2-H diatsafluoreenista); 8,741-8,763 (d, 1H, 6-H diatsafluoreenista).

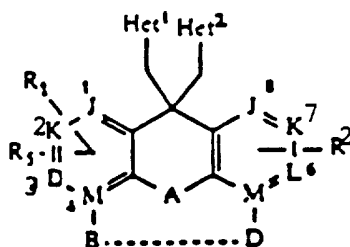
HRMS: laskettu massa 350,1531; mitattu massa 350,1529

35 Ero: 0,0003; yhdiste $C_{23}H_{18}N_4$.

Taulukossa VIII on havainnollistettu esimerkkien 15-44 mukaisia yhdisteitä sekä muita yhdisteitä, joita voidaan valmistaa edellä kuvattujen menetelmien mukaan. Taulukossa IX esimerkkien 440-531 mukaiset yhdisteet omaavat J:n, K:n, L:n ja M:n CH-ryhmänä lukuunottamatta tapauksia, joissa esiintyy R₁-, R₂- tai R₅-substituentti-ryhmä, jolloin kyseinen substituiva ryhmä korvaa H:n mainitussa asemassa.

10


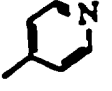
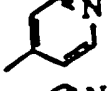
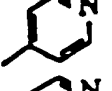
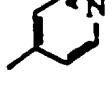

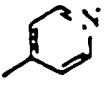
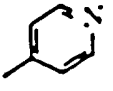
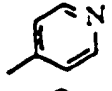
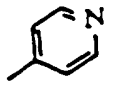
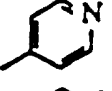

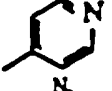
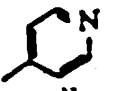
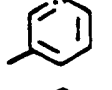
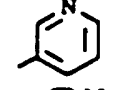
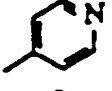
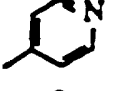
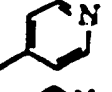
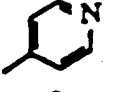
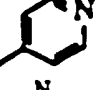
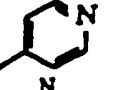

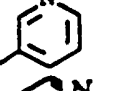
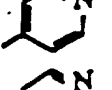
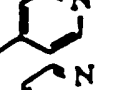
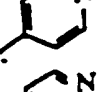
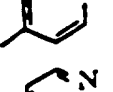
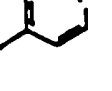
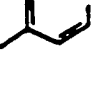
Taulukko VIII A





15

Esim.	R ₁	R ₂	R ₅	B	D	A	Het ¹	Het ²	Sp. °C (suolalle)
20	15	H	H	H	H	$\begin{matrix} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C} \end{matrix}$			207-208
	16	H	H	H	H	$\begin{matrix} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C} \end{matrix}$			(275-277)
	17	H	H	H	H	-O-			212-213
25	18	H	H	H	H	sidos			(>300) ^a
	19	2-NO ₂	H	H	H	sidos			260-264 ^b (>300)
30	20	H	H	H	H	-S-			201,4-203,4
	21	1-CH ₃	H	H	H	sidos			(>300) ^{c,d}
	22	2-Br	H	H	H	sidos			(>300) ^{e,f}
35	23	2-NH ₂	H	H	H	sidos			(>300) ^g
	24	$\begin{matrix} \text{O} \\ \parallel \\ \text{2-NHCH}_3 \end{matrix}$	H	H	H	sidos			(>300) ^h



Taulukko VIII A (jatkuu)

5	Esim.	R ₁	R ₂	R ₅	B	D	A	Het ¹	Het ²	Sp. ^o C (suolalle)
	25	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{2-CH}_3 \end{array}$	H	H	H	H	sidos			(>300) ^{i,j}
10	26	2-F	H	H	H	H	sidos			(>300) ^{k,l}
	27	2-CHF ₂	H	H	H	H	sidos			(>300) ^{m,n}
15	28	$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{2-CHCH}_3 \end{array}$	H	H	H	H	sidos			o,p
	29	2-CH ₃	H	H	H	H	sidos			q,r
	30	2-Et	H	H	H	H	sidos			s,t
20	31	2-OCH ₃	H	H	H	H	sidos			u
	32	H	H	H	H	H	sidos			137-138 ^{v,w}
25	33	1-CH ₃	H	4-CH ₃	H	H	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{-C-} \end{array}$			211-213 ^x
	34	4-Cl	5-Cl	H	H	H	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{-C-} \end{array}$			170-172 ^{y,z}
	35	1-Cl	8-Cl	H	H	H	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{-C-} \end{array}$			aa,bb
30	36	H	H	H	H	H	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{-C-} \end{array}$			cc,dd
	37	H	H	H	H	H	$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{-C-H-} \end{array}$			196-197 ^{ee}
	38	H	H	H	H	H	$\begin{array}{c} \text{NOH} \\ \\ \text{-C-} \end{array}$			226-227 ^{ff}
35	39	H	H	H	$\begin{array}{c} \text{C} \\ / \quad \backslash \\ \text{H} \quad \text{H} \end{array}$	H	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{-C-} \end{array}$			201-202 ^{gg}

Taulukko VIII B


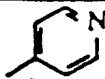
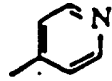
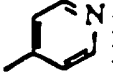
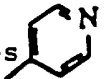

	Esim.	R ₁	R ₂	R ₅	J	K	L	M	B	D	A	Het ¹	Het ²	Sp. ^{°C}
5	40	H	H	H	C	C	C	N	-	-	sidos			bb

Taulukko VIII C

	Esim.	R ₁	R ₂	R ₅	J	K	L	M	B	D	A	Het ¹	Het ²	Sp. ^{°C}
10	41	H	H	H	N	C	C	C	H	H	sidos			244- 247

15

Taulukko VIII D

	Esim.	R ₁	R ₂	R ₅	J ₁	K ₂	L ₃	M ₄	J ₈	K ₇	L ₆	M ₅	B	D	A	Het ¹	Het ²	Sp. ^{°C}	
20	42	H	H	H	N	C	C	C	C	C	C	C	C	H	H				204,7- 206
	43	H	H	H	C	C	C	N	C	C	C	C	C	-	H				163- 164
25	44	H	H	H	N	C	C	C	C	C	C	C	N	H	-	sidos			139,8- 140,9

Taulukon VIII alaviitteet

- a HRMS, M^+ = 348,1615
- b HRMS, M^+ = 393,1465
- 5 c HRMS, M^+ = 362,1779
- d NMR (200 MHz, $CDCl_3$) 2,82 (s,3H), 3,60 (dd,4H), 6,39 (m,4H), 7,0-7,5 (m,4H), 7,0-7,5 (m,7H-arom), 8,0 (m,4H)
- e HRMS, M^+ = 426.0758
- 10 f NMR (200 MHz, $CDCl_3$) 3,39 (dd,4H), 6,48 (d,4H), 7,10-7,67 (m,7H-arom), 8,12 (d,J=5,7 Hz, 4H)
- g HRMS, M^+ = 363,1728
- 15 h NMR ($CDCl_3$) 2,19 (s,3H), 3,40 (s,4H), 6,50 (d,J=5,7 Hz,4H), 6,92 (m,1H), 7,14-7,33 (m,4H), 7,52 (d,1H), 8,04 (d,J=5,8 Hz, 4H), 8,25 (s,1H), 8,5 (s,1H, vaihtuu D_2O).
- i HRMS, M^+ = 390,1720
- 20 j NMR 2,68 (s,3H), 3,46 (s,4H), 6,44 (d,J=5,9 Hz,4H), 7,29-7,87 (m,6H), 8,05 (d,J=5,9 Hz,4H), 8,22 (d,1H)
- k HRMS, M^+ = 366.1566
- 25 l NMR 3,38 (dd,4H), 6,49 (d,J=6,0 Hz,4H), 6,9 (m,1H), 7,14-7,36 (m,arom), 7,5 (d,1H), 8,1 (d, J=6,0 Hz,4H)
- m HRMS, M^+ = 398.1583
- 30 n NMR 3,43 (s,4H), 6,45 (d,J=5,7 Hz,4H), 6,74 (t,J=5,6 Hz,1H), 7,26-7,70 (m,arom), d,J=5,7 Hz, 4H)
- o HRMS, M^+
- p NMR 1,50 (d,J=6,5 Hz,3H), 3,39 (s,4H), 4,92 (q,J=6,4 Hz,1H), 6,43 (dd,4H), 7,08-7,58 (n-arom), 7,87 (d,2H), 7,97 (d,2H)
- 35 q HRMS, M^+ = 362,1779

Taulukon VIII alaviitteet (jatkuu)

	r	NMR 2,47 (s,3H), 3,37 (s,4H), 6,49 (d,J=5,3 Hz,4H), 7,03-7,45 (m,arom), 8,09 (d,4H)
5	s	HRMS, M ⁺ = 376,1927
	t	NMR 1,30 (t,J=7,8 Hz,3H), 2,74 (q,J=7,6 Hz,2H), 3,37 (s,4H), 6,49 (d,J=5,9 Hz,4H), 7,04-7,48 (m,7H-arom), 8,09 (d,J=5,4 Hz, 4H)
10	u	NMR 3,37 (s,4H), 3,89 (s,3H), 6,52 (leveä, 4H) 6,80 (m,1H), 7,01 (m,1H), 7,01 (d,J=2,1 Hz,1H), 7,26 (m,5H), 7,45 (d,J=7,5 Hz, 1H), 8,11 (leveä,4H)
	v	HRMS, M ⁺ = 348,1626
15	w	NMR 3,41 (s,4H), 6,71-6,97 (m,4H), 7,17-7,35 (tt,6H), 7,50-7,54 (d,J=6,9 Hz,2H), 7,91 (s,2H), 8,12-8,15 (d,J=5,4 Hz,2H)
	x	
	y	HRMS, M ⁺ = 440,0799
20	z	NMR 3,53 (s,4H), 6,43 (d,J=6,1 Hz,4H), 7,33-7,51 (m,6H-arom), 8,3 (d,J=6,2 Hz,4H)
	aa	HRMS, M ⁺ oli 440.0806
25	bb	NMR 4,66 (s,4H), 6,33 (d,J=6,1 Hz,4H), 7,45 (t,J=6.6 Hz, 2H-arom), 7,79 (d,J=7,1 Hz,2H-arom), 8,01 (d,J=6,3,4H), 8,13 (d,J=7,1 Hz, 2H)
	cc	HRMS, M ⁺ 376.1573
30	dd	NMR 3,77 (s,4H), 6,49 (d,J=6,9 Hz, 2H-arom), 6,66 (dd,J=7,91, J=4,8,2H-arom), 7,48 (t,J=7,4 Hz, 2H-arom), 7,56 (m,1H), 7,79 (t,J=7,3 Hz,2H), 8,03 (d,J=7,0 Hz,2H), 8,16 (m,J=1,8 Hz,4H)
	ee	HRMS, M ⁺ 378,1691
	ff	HRMS, M ⁺ 391,1634
	gg	HRMS, M ⁺ 377,1060
35	hh	HRMS, M ⁺ 350,0971

Biokemiallisen kokeen koemenettely

Yhdisteiden vaikutusta asetyylikoliinin (ACh:n) vapautumiseen rotan aivokuoriviipaleista tutkittiin käyttämällä oleellisesti Mulderin et. al., Brain Res. 70
 5 (1974) 372, kuvaamaa viipalesuperfuusiomenettelyä modifioituna Nickolsonin et. al., Naunyn Schmied. Arch. Pharmacol. 319 (1982) 48, mukaan.

Käytettiin urospuolisia, 175-200 gramman painoisia Wistar -rotta (Charles River). Ne majoitettiin koetta
 10 edeltävästi koe-eläintiloihin ainakin 7 päiväksi, jolloin niitä pidettiin toisiaan seuraavien 12 valoisan ja 12 pimeän tunnin valaistusolosuhteissa (valaistus kytkettiin päälle klo 6.00 ja pois päältä klo 18.00). Rotat saattoivat vapaasti nauttia tavanomaista rotan muonaa (Purina)
 15 sekä deionisoitua vettä.

Rotat tapettiin katkaisemalla niiltä kaula ja aivot leikattiin välittömästi irti. Aivojen päälakikuoresta valmistettiin käsin viipaleita (0,3 mm:n paksuisia) käyttäen uurteista Lucite[®]-ohjainta, minkä jälkeen viipaleet leikattiin 0,25 x 0,25 mm:n neliöiksi.
 20

Viipaleita (märkäpaino noin 100 mg) inkuboitiin 10 ml:ssa Krebs-Ringerin (KR-) -inkuboimisväliainetta, joka sisälsi (millimoolina litrassa): natriumkloridia (116), kaliumkloridia (3), kalsiumkloridia (1,3), magnesiumkloridia (1,2), monokaliumfosfaattia (1,2), natriumsulfaattia (1,2), natriumvetykarbonaattia (25), glukosia (11); ja johon oli lisätty 10 μCi ^3H -koliinia (spesifinen aktiivisuus noin 35 Ci/mmol; NEN) ja 10 nmol leimaamatonta koliini siten, että loppupitoisuudeksi tuli
 25 10^{-6} M. Inkubointia jatkettiin 30 minuutin ajan 37°C :ssa, jolloin inkuboimistila virratettiin jatkuvasti kaasuseoksesta, jossa oli 95 % happea ja 5 % hiilidioksidia. Näissä olosuhteissa osa käytetyksi tulleesta radioaktiivisesta koliinista muuttui kolinergisten hermopäätteiden toimesta radioaktiiviseksi ACh:ksi, varastoitui hermosolurakkuloihin ja vapautui depolarisaation vaikutuksesta korkean kalium-ionipitoisuuden käsittävässä väliaineessa.
 30
 35

Kun ACh-varastot oli leimattu, viipaleet pestiin kolmeen kertaan ei-radioaktiivisella KR-inkuboimisväliaineella sekä siirrettiin superfuusiolaitteistoon lääkkeen vaikutusten ACh:n vapautumiseen mittaamiseksi. Superfuusiolaitteisto koostui kymmenestä termostaatilla varustetusta lasikolonniasta, joiden halkaisija oli 5 mm ja jotka oli varustettu GF/F-lasikuitusuodattimilla viipaleiden kannattamiseksi (noin 10 mg kudosta/kolonne). Superfuusio suoritettiin käyttäen KR-väliainetta (0,3 ml/min), joka sisälsi 10^{-5} M hemikolinium-3:a (HC-3:a). HC-3 estää sen koliinin käytetyksi tulemisen, joka muodostuu superfusion aikana fosfolipideistä ja vapautuneesta ACh:sta ja joka muuttuisi leimaamattomaksi ACh:ksi, joka puolestaan vapautuisi ensisijaisesti ennalta muodostettuun, leimattuun ACh:hon verrattuna. Väliaine pumpattiin kolonneihin 25-kanavaisen peristalttisen pumpun (Ismatec; Brinkman) avulla ja se lämmitettiin 37°C :iseksi termostaatilla varustetussa, ruostumattomasta teräksestä valmistetussa lämmityskierukassa ennen joutumistaan superfuusiokolonniin. Kukin kolonne oli varustettu nelitruuventtiilillä (Beckman Instruments), joka mahdollisti nopean vaihtamisen alhaisen kalium-ionipitoisuuden omaavasta KR-väliaineesta korkean pitoisuuden omaavaan, sekä kahdella 10-kanavaisella kolmitruuventtiilillä, joita käytettiin siirryttäessä lääkettä sisältämättömästä lääkettä sisältävään alhaisen tai korkean kalium-ionipitoisuuden omaavaan KR-väliaineeseen.

Ei-spesifisesti sitoutunutta radioaktiivisuutta pestiin pois 15 minuutin ajan, minkä jälkeen alettiin kerätä 4 minuutissa eluoituvia fraktioita. Kun neljän minuutin erä oli kerätty 3 kpl, KR-väliaine vaihdettiin KR-väliaineeseen, jossa kaliumkloridipitoisuus oli nostettu 25 millimolaariseen (korkean kalium-ionipitoisuuden omaava KR-väliaine) (S1). Depolarisaatio-indusoitua vapautumisen stimulointia korkean kalium-ionipitoisuuden omaavan KR-väliaineen avulla jatkettiin 4 minuutin ajan. Lääkettä sisältämättömät, alhaisen tai korkean kalium-

ionipitoisuuden omaavat KR-väliaineet korvattiin sitten lääkettä tai kantajaa sisältävillä, alhaisen tai korkean kalium-ionipitoisuuden omaavilla KR-väliaineilla ja superfuusiota jatkettiin, jolloin kerättiin kolme 4 minuutin 5 erää käyttäen alhaisen kalium-ionipitoisuuden omaavaa KR-väliainetta, yksi 4 minuutin erä käyttäen korkean kalium-ionipitoisuuden omaavaa KR-väliainetta (S2) ja kaksi 4 minuutin erää käyttäen alhaisen kalium-ionipitoisuuden omaavaa KR-väliainetta.

10 Lääke lisättiin väliaineeseen lääkkeen (liuoksessa 0,9 % natriumkloridi/vesi) tarkoituksenmukaisten pitoisuuksien 100-kertaisina laimennoksina joko alhaisen tai korkean kalium-ionipitoisuuden omaavaan KR-väliaineeseen.

15 Kaikki superfuusiofraktiot kerättiin nestetuikemittauspulloihin. Superfuusiomenettelyn jälkeen viipaleet poistettiin superfuusiokolonneista ja niitä uutettiin 1,0 ml:lla 0,1 N kloorivetyhappoa. Sitten superfuusiofraktioihin ja uutteisiin lisättiin 12 ml Liquiscint-tuikene-
20 -nestetuikelaskijassa. Sammumisten suhteen ei suoritettu korjauksia.

Suhde S1/S2 (verrattuna kontrollikokeisiin, joissa S2:ssa lääkettä ei ollut läsnä) mittasi lääkkeen kykyä 25 tehostaa tai heikentää asetyylikoliinin stimulaatio-indu-
soitua vapautumista. ACh-vapautumisesta in vitro saadut tulostiedot on koottu taulukkoon X.

Taulukko IX
Stimulaatio-indusoidun ACh-vapautumisen prosentuaalinen
kasvu rotan aivokuoressa in vitro

	Esimerkki	10 ⁻⁶	10 ⁻⁵	10 ⁻⁴ (M)
5	1	+13	+87	----
	2	+3	+111	----
	3	+105	+338	----
	4	+4	+55	----
10	5	+3	+94	----
	6	+0	+148	----
	7	+17	+50	----
	8	+19	+302	----
	9	----	+471	+607
15	10	+0	+0	----
	11	+37	+215	----
	13	+35	+217	----
	15	----	+14	----
	16	+695	+501	----
20	17	+695	+501	----
	18	+222	+340	----
	19	+345	+221	----
	20	+228	+467	----
	21	+71	+233	----
25	22	+470	+465	----

Taulukko IX (jatkuu)

	Esimerkki	10^{-6}	10^{-5}	10^{-4} (M)
5	23	+288	+259	----
	24	+513	+429	----
	25	+387	----	----
	26	+359	+308	----
	27	+351	----	----
10	28	+439	----	----
	29	+45	+261	----
	30	+264	+375	----
	31	+167	+460	----
	32	+125	+429	----
15	33	+0	+69	----
	34	+410	----	----
	35	+207	+335	----
	36	+35	+138	----
	37	+145	+303	----
20	38	+310	----	----
	39	+254	+299	----
	40	+76	+238	----

Taulukko IX (jatkuu)

Esimerkki	10^{-6}	10^{-5}	10^{-4} (M)
41	+57	+359	----
44	+222	+227	----
43	+22	+185	----
45	+0	+90	----

5

10 * poikkeaa merkitsevästi kontrollista; $p < 0,05$
Studentin t -testin mukaan

Käyttökelpoisuus

Edeltävät koetulokset viittaavat siihen, että kaavan I mukaiset yhdisteet omaavat käyttöä hoidettaessa kognitiivisia puutteita ja/tai hermoston toimintavajeita ja/tai mielialan ja mielen häiriöitä potilaissa, jotka 5 potevat sen kaltaisia hermoston häiriötiloja kuten Alzheimerin tauti, Parkinsonin tauti, vanhuusajan tylsistyminen, useiden aivoverisuonitukosten aiheuttama tylsistyminen, Huntingtonin tauti, älyllinen vajaakehittyneisyys, myasthenia gravis -sairaus jne. Yhdisteitä voidaan antaa sanottujen puutteellisuuksien hoitamiseksi millä tahansa tavalla, joka saattaa vaikuttavan aineosan koske- 10 tuksiin kyseisen aineosan vaikutuskohdan kanssa jonkin nisäkkään elimistössä. Yhdisteitä voidaan antaa millä tahansa tavanomaisella, farmaseuttisten aineiden yhteydessä käytettävissä olevalla tavalla joko erillisinä terapeut- 15 tisina aineina tai terapeuttisten aineiden yhdistelmässä. Niitä voidaan antaa yksinään, mutta yleensä niitä annetaan yhdistettynä farmaseuttiseen kantajaan, joka on valittu valitun antotien ja tavanomaisen farmasian alan 20 käytännön mukaan.

Annettu annostus vaihtelee luonnollisesti riippuen kyseisestä käytöstä sekä joistakin tunnetuista tekijöistä kuten kyseisen nimenomaisen vaikuttavan aineen farmako- 25 dynaamiset ominaisuudet sekä sen antotapa ja -tie; vastaanottavan potilaan ikä, terveydentila ja paino; oireiden luonne ja voimakkuus, samanaikaisen hoidon laatu, hoitokertojen tiheys sekä toivottu vaikutus. Edellä mainittujen sairauksien hoidossa käytettävä päivittäinen, 30 suun kautta annettu vaikuttavan aineosan annostus voi olla noin 0,001 - 100 mg/kg potilaan painoa. Yleensä 0,01 - 10 mg/kg/päivä annos joko jaettuna 1-4 osaan päivää kohden tai hitaan vapautumisen muodossa oli toivottujen tulosten saamiseksi tehokas.

Lääkkeenantoon soveltuvat annostusmuodot (koostumukset) sisältävät noin 1 - 100 milligrammaa vaikuttavaa aineosaa yksikköä kohden. Nämä farmaseuttiset koostumukset sisältävät vaikuttavaa aineosaa yleensä noin 0,5 - 95 % laskettuna koostumuksen kokonaispainosta.

Vaikuttava aineosa voidaan antaa suun kautta kiinteissä annostusmuodoissa, kuten kapselit, tabletit ja jauheet, tai nestemäisissä annostusmuodoissa kuten eliksiirit, siirapit ja suspensiot. Se voidaan antaa myös ruoansulatuskanavan ulkopuolisesti steriloiduissa, nestemäisissä annostusmuodoissa.

Gelatiinikapselit sisältävät vaikuttavan aineosan sekä jauhemaisia kantajia kuten laktoosi, tärkkelys, selluloosajohdannaiset, magnesiumstearaatti, steariinihappo ja muut samankaltaiset. Puristettujen tablettien valmistuksessa voidaan käyttää samankaltaisia laimentimia. Sekä tabletit että kapselit voidaan valmistaa hitaan vapautumisen tuotteiksi lääkityksen vapauttamiseksi jatkuvasti usean tunnin aikana. Puristetut tabletit voidaan päällystää sokerilla tai kalvolla mahdollisen epämiellyttävän maun peittämiseksi sekä tabletin suojaamiseksi ilmakehävaikutuksilta tai ne voivat olla suolistoliukoisia, jolloin ne hajoavat selektiivisesti ruoansulatuskanavassa.

Suun kautta annettavat nestemäiset annostusmuodot voivat sisältää väriaineita ja flavoriaineita potilashyväksynnän lisäämiseksi.

Yleensä ottaen vesi, jokin sovelias öljy, suolaliuos, dekstroosin (glukoosin) vesiliuos sekä samankaltaiset sokeriliuokset sekä glykolit kuten propyleeniglykoli tai polyetyleeniglykoli ovat ruoansulatuskanavan ulkopuolisesti annettaviin liuoksiin soveltuvia kantajia. Ruoansulatuskanavan ulkopuolisesti annettavat liuokset sisältävät edullisesti vaikuttavan aineosan vesiliukoista suolaa, soveliaita stabiloimisaineita sekä tarvittaessa puskuroimisaineita. Stabiloimisaineiksi soveltuvat hapet-

tumisenestoaineet kuten natriumbisulfiitti, natriumsulfiitti tai askorbiinihappo, joko yksinään tai toisiinsa yhdistettyinä. Samoin käytetään sitruunahappoa sekä sen suoloja ja natrium-DETA:ta. Lisäksi ruoansulatuskanavan
5 ulkopuolisesti annettavat liuokset voivat sisältää säilytysaineita kuten bentsalkoniumkloridia, metyyli- tai propyyliparabeenia tai klooributanolia.

Sopivia farmaseuttisia kantajia on kuvattu käsikirjassa "Reminton's Pharmaceutical Sciences", A. Osol,
10 joka on yksi tämän alan standardiviiteteksteistä.

Käyttökelpoisia farmaseuttisia annostusmuotoja tämän keksinnön mukaisten yhdisteiden antamiseksi voidaan havainnollistaa seuraavilla esimerkeillä:

Kapselit

15 Valmistetaan suuri määrä yksikkökapseleita täyttämällä tavanomaisiin kaksiosaisiin kovagelatiinikapseleihin kapselia kohden 100 mg jauhemaista vaikuttavaa aineosaa, 150 mg laktoosia, 50 mg selluloosaa ja 6 mg magnesiumstearaattia.

20 Pehmeät gelatiinikapselit

Valmistettiin seos, jossa oli vaikuttavaa aineosaa jossain ruoansulatuskelpoisessa öljyssä, kuten soiijaöljyssä, puuvillansiemenöljyssä tai oliiviöljyssä, ja ruiskutettiin tämä seos mäntäpumpun avulla gelatiiniin pehmeiden gelatiinikapseleiden muodostamiseksi, jotka tulivat
25 sisältämään kukin 100 mg vaikuttavaa aineosaa. Kapselit pestiin ja kuivattiin.

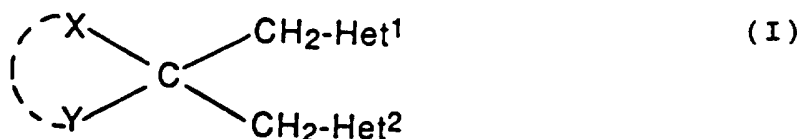
Tabletit

30 Valmistetaan suuri määrä tabletteja tavanomaisten menettelyiden avulla siten, että annostusyksikkö sisältää 100 mg vaikuttavaa aineosaa, 0,2 mg kolloidista piidioksidia, 5 mg magnesiumstearaattia, 275 mg mikrokiteistä selluloosaa, 11 mg tärkkelystä ja 98,8 mg laktoosia. Maun parantamiseksi tai absorboitumisen hidastamiseksi voidaan
35 käyttää soveltuvia päällysteitä.

Patenttivaatimus

Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisen yhdis-
teen valmistamiseksi, jolla on kaava

5



10

jossa

X ja Y muodostavat yhdessä esitetyn hiiliatomin
kanssa ryhmän

15

indeeni-1,1-diyyli,

indaani-1,1-diyyli,

2-indanoni-1,1-diyyli,

2(3H)-bentsofuranoni-3,3-diyyli,

1,2,3,4-tetrahydro-2-naftalenoni-1,1-diyyli,

1(2H)-asenaftyleenoni-2,2-diyyli,

20

1(2H)-asenaftyleen-1-ylideeni-2,2-diyyli,

1(2H)-asenaftyleenitioni-2,2-diyyli,

1,2-dihydro-1-asenaftyleenoli-2,2-diyyli,

3,4-dihydroisokinoliini-4,4-diyyli,

1,3-(2H,4H)-isokinoliinidioni-4,4-diyyli,

25

1,2,3,4-tetrahydroisokinoliini-4,4-diyyli,

nafto[1,8-bc]pyran-2-oni-3,3-diyyli,

5,11-dihydro-10H-dibentso[a,d]syklohepten-10-oni-

11,11-diyyli,

11,12-dihydro-5-dibentso[a,d]syklo-okten-5(6H)-

30

oni-6,6-diyyli,

9(10H)-antrasenoni-10,10-diyyli,

ksanteeni-9,9-diyyli,

fluoreeni-9,9-diyyli,

tioksanteeni-9,9-diyyli,

35

9(10H)-antraseenitioni-10,10-diyyli,

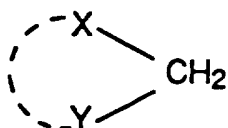
9,10-dihydro-9-antrasenoli-10,10-diyylä,
 4,5-dihydro syklopenta[def]fenantreeni-9,9-diyylä,
 syklopenta[2,1-b:3,4-b']dipyridiini-5,5-diyylä,
 syklopenta[1,2-b:3,4-b']dipyridiini-9,9-diyylä,
 5 syklopenta[1,2-b:4,3-b']dipyridiini-9,9-diyylä,
 indeno[1,2-b]pyridiini-5,5-yyli,
 indeno[1,2-c]pyridiini-5,5-yyli,
 indeno[2,1-c]pyridiini-9,9-diyylä tai
 indeno[2,1-b]pyridiini-9,9-diyylä,

10 jolloin ryhmissä voi olla substituenttina H, C₁₋₄-alkyyli,
 C₁₋₄-alkoksi, nitro, halogeeni, amino, asetamido, C₁₋₄-al-
 kyyli, joka on substituoitu halogeenilla tai hydroksilla,
 asetyyli, asetoksi tai fenyyli; ja

15 Het¹ ja Het² ovat toisistaan riippumatta 2-, 3-
 tai 4-pyridyyli tai 4-pyrimidyylä, tai sen suolan valmis-
 tamiseksi, t u n n e t t u siitä, että

(a) yhdiste, jolla on kaava

20

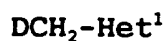


jossa

25 X ja Y ovat edellä määriteltäjä, saatetaan koske-
 tukseen sopivan emäksen kanssa aproottisessa liuottimes-
 sa, jolloin emäs on sodamidi, litiumdi-isopropyylimidi,
 natriumhydridi, kalium-t-butoksidi, natriumalkoksidi, ka-
 liumalkoksidi, litiumalkoksidi, kaliumhydridi, litium-
 2,2,6,6-tetrametyyllipiperididi, butyyllitium, sek-butyy-
 30 lilitium, t-butyyllilitium tai litium-, natrium- tai ka-
 liumheksametyyllisilatsidi;

(b) vaiheesta (a) saatu anionituote saatetaan kos-
 ketukseen yhdisteen kanssa, jolla on kaava

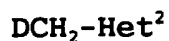
35



jossa D on halogeeni, metaanisulfonaatti tai p-tolu-
eenisulfonaatti ja Het¹ on edellä määritelty;

(c) vaiheesta (b) saatu tuote saatetaan kosketuk-
seen emäksen kanssa kuten vaiheessa (a); ja

5 (d) vaiheesta (c) saatu tuote saatetaan kosketuk-
seen yhdisteen kanssa, jolla on kaava



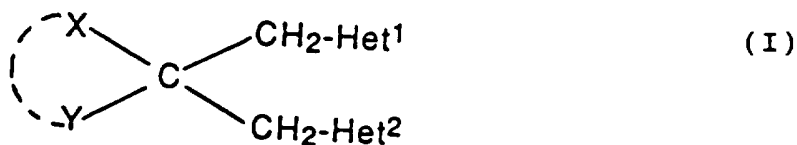
10 jossa D on halogeeni, metaanisulfonaatti tai p-tolu-
eenisulfonaatti ja Het² on edellä määritelty, ja

haluttaessa muutetaan saatu yhdiste suolakseen.

Patentkrav

Förfarande för framställning av en terapeutiskt användbar förening med formeln

5



10

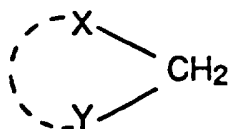
i vilken

X och Y tillsammans med den givna kolatomen bildar gruppen

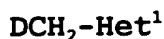
- inden-1,1-diyl,
 15 indan-1,1-diyl,
 2-indanon-1,1-diyl,
 2(3H)-bensofuranon-3,3-diyl,
 1,2,3,4-tetrahydro-2-naftalenon-1,1-diyl,
 1(2H)-acenaftalenon-2,2-diyl,
 20 1(2H)-acenaftylen-1-yliden-2,2-diyl,
 1(2H)-acenaftylention-2,2-diyl,
 1,2-dihydro-1-acenaftylenol-2,2-diyl,
 3,4-dihydroisokinolin-4,4-diyl,
 1,3-(2H,4H)-isokinolindion-4,4-diyl,
 25 1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-4,4-diyl,
 nafto[1,8-bc]pyran-2-on-3,3-diyl,
 5,11-dihydro-10H-dibenso[a,d]cyklohepten-10-on-
 11,11-diyl,
 11,12-dihydro-5-dibenso[a,d]cyklookten-5(6H)-on-
 30 6,6-diyl,
 9(10H)-antracenon-10,10-diyl,
 xanten-9,9-diyl,
 fluoren-9,9-diyl,
 tioxanten-9,9-diyl,
 35 9(10H)-antracention-10,10-diyl,

- 9,10-dihydro-9-antracenol-10,10-diyl,
 4,5-dihydrocyklopenta[def]fenantren-9,9-diyl,
 cyklopenta[2,1-b:3,4-b']dipyridin-5,5-diyl,
 cyklopenta[1,2-b:3,4-b']dipyridin-9,9-diyl,
 5 cyklopenta[1,2-b:4,3-b']dipyridin-9,9-diyl,
 indeno[1,2-b]pyridin-5,5-yl,
 indeno[1,2-c]pyridin-5,5-yl,
 indeno[2,1-c]pyridin-9,9-diyl eller
 indeno[2,1-b]pyridin-9,9-diyl,
 10 varvid grupperna kan som en substituent ha H, C₁₋₄-alkyl,
 C₁₋₄-alkoxi, nitro, halogen, amino, acetamido, C₁₋₄-alkyl,
 som är substituerad med halogen eller hydroxi, acetyl,
 acetoxi eller fenyl; och
 Het¹ och Het² är oberoende av varandra 2-, 3- el-
 15 ler 4-pyridyl eller 4-pyrimidyl, eller för framställning
 av ett salt därav, k ä n n e t e c k n a t därav, att
 (a) en förening med formeln

20



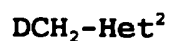
- i vilken
 X och Y är ovan definierade, bringas att reagera
 25 med en lämplig bas i ett aprotiskt lösningsmedel, varvid
 basen är sodamid, litiumdi-isopropylamid, natriumhydrid,
 kalium-t-butoxid, natriumalkoxid, kaliumalkoxid, litium-
 alkoxid, kaliumhydrid, litium-2,2,6,6-tetrametylpiperi-
 did, butyllitium, sec-butyllitium, t-butyllitium eller
 30 litium-, natrium- eller kaliumhexametylsilazid;
 (b) anjonprodukten erhållen i steg (a) bringas i
 kontakt med en förening med formeln



i vilken D är halogen, metansulfonat eller p-toluensulfonat och Het¹ är ovan definierad;

(c) produkten erhållen i steg (a) bringas i kontakt med en bas liksom i steg (a); och

5 (d) produkten erhållen i steg (c) bringas i kontakt med en förening med formeln



10 i vilken D är halogen, metansulfonat eller p-toluensulfonat och Het² är ovan definierad, och

om så önskas, förvandlas den erhållna föreningen till sitt salt.