

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 811576 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 811576

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification (IPC⁴)
C07D213/40

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 22.05.1981

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 22.05.1981

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 28.11.1981

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 12.06.2019

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

27.05.1980 US 152,991

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • **Sterling Drug Inc**, 90 Park Avenue, New York, NY 10016, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • **Leshner, George Yohe**, United States, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

2 • **Page, Donald Frederick**, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

Sydänlääkkeinä käytettäviä aminofenylipyridiinijohdannaisia ja niiden valmistus.

Som hjärtmedicin användbara aminofenylpyridinderivat och deras framställning.

Sydänlääkkeinä käytettäviä aminofenyyliipyridiini johdannaisia ja niiden valmistus.

Tämä keksintö kohdistuu menetelmään uusien aminofenyyliipyridiinien valmistamiseen, jotka ovat käyttökelpoisia sydämen supistuvuutta lisäävinä aineina.

Heilbron et. al. [J. Chem. Soc. 1940, 1279] osoittavat, että valmistettaessa 3- ja 4- pyridyyliidifenyyylejä esiintyvät välituotteina seuraavat yhdisteet: β -3-aminofenyyliipyridiini, β -4-aminofenyyliipyridiini ja γ -4-aminofenyyliipyridiini ja jokaisen N-asetyylijohdannainen mukaan lukien β -4-asetoamidifenyyli-pyridiinin kloorivetysuola; nämä kolme aminofenyyliipyridiiniä nimetään tunnetusti 3-(3-pyridyyli) bentseeniamiiniksi, 4-(3-pyridyyli)-bentseeniamiiniksi ja 4-(4-pyridyyli) bentseeniamiiniksi kukin.

U.S. patenttien 3 753 993 ja 3 907 808 mukaan esiintyy valmistettaessa kinoliinityypistä antibakteerisiä yhdisteitä monia 3-substituoituja pyridyylibentseeniamiineja, joissa pyridiini on substituoitu mm. alemmilla alkyyleillä, hydroksyyllillä jne. kuvaa 3-(2-metyyli-4-pyridyyli) bentseeniamiini, 3-(2-hydroksi-6-metyyli-4-pyridyyli) bentseeniamiini, 3-(2,6-dimetyyli-4-pyridyyli) bentamiini, 3-(2,6-dietyyli-4-pyridyyli) bentsamiini, 3-(2,5-dimetyyli-4-pyridyyli) bentsamiini, 3-(3-metyyli-4-pyridyyli) bentsamiini, 3-(2-etyyli-4-pyridyyli) bentseeniamiini, ja 3-(2,3-dimetyyli-4-pyridyyli) bentseeniamiini.

U.S. patentissa 4 118 557 julkaistu 3. lokakuuta 1978 esitetään N-(alempi asyyli) johdannaisia monista 3-(pyridyyli) bentseeniamiineista; joita kuvaavat seuraavat: N-asetyyli, N-formyyli, N-propionyyli, N-butyryyli, ja N-heksyyli johdannaiset 3-(4-pyridyyli) bentseeniamiinista ja N-asetyylijohdannaiset 3-(2-metyyli-4-pyridyyli) bentsamiinista, 3-(3-pyridyyli) bentseeniamiinista, 3-(2,6-dimetyyli-4-pyridyyli) bentseeniamiinista ja 3-(2-etyyli-4-pyridyyli) bentseeniamiinista.

Keksintö kohdistuu menetelmään valmistaa uusia
 4 $\overline{[4(tai\ 3) - Ac' - NH - fenyyli]}$ -2-R₂ -3-R₃ -5-R₅ -6-R-R₆-
 pyriidejä, joiden kaava on (kaava II sivulta 2 tähän)
 jossa R₂ on vety, metyyli, etyyli tai hydroksyyli, R₆
 5 on vety, metyyli tai etyyli, R₃ ja R₅ ovat kukin vety
 tai metyyli, ja Ac' on hydroksiasetyyli, asetoksiase-
 tyyli, α -hydroksipropionyyli, α -asetoksi-
 propionyyli, metoksiasetyyli, 2-butenonyyli tai karbamyli ja kun
 NHAc' on sidottu fenyyliin 4- asemaan Ac' on myös
 10 formyylili, n- propanonyyli, 2, 2-dimetyyli-N- propanyyli
 tai 3-karboksi-
 propanyyli tai sen farmaseuttisesti hyväk-
 sytty happoadditiosuola. Tässä suhteessa keksinnön par-
 haimpina ja olennaisina yhdisteinä ovat ne, joissa R₂ on
 vety, metyyli, etyyli tai hydroksyyli, R₃, R₅ ja R₆ ovat
 15 kukin vety tai metyyli ja Ac' on hydroksiasetyyli, -hyd-
 roksipropionyyli, karbamyli tai kun NHAc on kiinnitetty
 fenyyliin 4- asemaan Ac' on formyylili tai n-propano-
 nyyli tai sen happoadditiosuola. Mainitut yhdisteet val-
 mistetaan antamalla 4- $\overline{[4(tai\ 3) - aminofenyyli]}$ -2-R₂ -3-R₃ -
 20 5-R₅ -6-R₆-pyridiinin reagoida asyloimisaineella, jolloin
 saadaan Ac.

Kaavan II mukaiset yhdisteet ovat käyttökelpoisia
 sekä vapaassa emäsmuodoissaan että happoadditiosuoloina
 ja molemmat muodot kuuluvat keksinnön piiriin. Happoaddi-
 25 tiosuolat ovat yksinkertaisesti helpompia käytön kannalta;
 ja käytännössä suolamuodon käyttö on luonnollisesti laajem-
 paa kuin emäsmuodon käyttö. Happoihin, joita voidaan käyt-
 tää happoadditiosuolojen valmistamiseen, kuuluu parhaiten
 ne, jotka yhdistettyinä vapaaseen emäkseen muodostavat
 30 farmaseuttisesti hyväksytyjä suoloja eli suoloja, joiden
 anionit ovat suhteellisen vaarattomia elimistölle farmaseut-
 tisissa pitoisuuksissa niin, että ne hyödylliset sydämen
 toimintaa vahvistavat ominaisuudet, jotka luontaisesti
 kuuluvat vapaaseen emäsmuotoon, eivät tule mitätöidyksi
 35 niillä sivuvaikutuksilla, joita joita anioneille kuuluu,
 Käytettäessä keksinnön yhdisteitä on sopivaa käyttää

hydrokloridia tai laktaattia. On kuitenkin muita tarkoituksenmukaisia keksinnön piiriin kuuluvia farmaseuttisesti hyväksytyjä suoloja, joita saadaan mineraalihapoista kuten bromivetyhaposta rikkihaposta fosforihaposta ja sulfamidihaposta; ja orgaanisista hapoista kuten etikkahaposta, sitruunahaposta, viinihaposta, metaanisulfonihaposta, etaanisulfonihaposta, bentseenisulfoonihaposta, p-tolueenisulfonihaposta, sykloheksyyli-sulfamidihaposta, kiniinihaposta ja senlaisista, antaen vastaavasti hydrobromidin, sulfaatin, fosfaatin, sulfamaatin, asetaatin, sitraatin, tartraatin, metaanisulfonaatin, etaanisulfonaatin, bentseenisulfonaatin, p-tolueenisulfonaatin, sykloheksyyli-sulfamaatin ja kinaatin.

Kaavan II mukaiset happoadditiosuolat valmistetaan joko liuottomalla vapaa emäs veteen tai vesi-alkoholiseokseen tai muuhun sopivaan liuottimeen, joka sisältää käyttökelpoisen hapon ja erottamalla suola haihduttamalla liuos, tai antamalla vapaan emäksen reagoida hapon kanssa orgaanisessa liuottimessa, missä tapauksessa suola erottuu suoraan tai saadaan väkevöimällä liuosta.

Vaikkakin farmaseuttisesti hyväksytyt suolat mainituissa kaavan II mukaisissa yhdisteissä ovat etusijalla, kuuluvat kaikki happoadditiosuolat keksintömme piiriin. Kaikki happoadditiosuolat ovat käyttökelpoisia vapaan emäsmuodon lähteinä, vaikkakin varsinainen suola, itse asiassa, halutaan vain välituotteeksi, kuten esimerkiksi kun suola muodostetaan ainoastaan puhdistusta tai identifiointia varten tai kun se käytetään välituotteena valmistettaessa farmaseuttisesti hyväksytty suola ionivaihtomenetelmällä.

Uusien kaavan II mukaisten yhdisteiden molekyyli-struktuuri määritettiin infrapuna-, ydinmagneettiresonanssi- ja massaspektrien antaman informaation perusteella ja laskeuttujen ja elementaari analyysillä saatujen arvojen yhdenmukaisuudella.

Tapa valmistaa ja käyttää tätä keksintöä kuvataan nyt yleisesti siten, että lääkeainekemiaan perehtynyt henkilö pystyy valmistamaan ja käyttämään sitä, kuten seuraavassa.

5 Reaktio 4- $\boxed{4}$ (tai 3)-aminofenyyl*li* -2-R₂-3-R₃-5-R₅-6-R₆-pyridiin*in* ja asyloimisaineen kanssa, joka antaa Ac'-ryhmän tuottaen kaavan II mukaisen = 4- $\boxed{4}$ (tai 3)-Ac'-aminofenyyl*li* -2-R₂-3-R₃-5-R₅-6-R₆-pyridiin*in*, suoritetaan
10 käyttämällä erilaisia asyloimisaineita, nimittäin kuumentamalla suoraan muurahaishapolla tai kuumentamalla hapolla bentseenissä, tolueenissa tai ksyleenissä kolvissa, joka on varustettu veden erottajalla, kuumentamalla happo anhydriidillä sopivassa liuottimessa tai antamalla hapokloriidin reagoida inertissä liuottimessa, kuten kloroformissa, metyleenidikloridissa, pyridiinissä jne. happoakseptorin, kuten pyridiinin, K₂CO₃, jne. läsnäollessa mieluummin 0-5 °C lämpötilassa. Nämä asyloinnit on kuvattu tarkemmin jäljempänä.

20 Seuraavat esimerkit kuvaavat tarkemmin keksintöä kuitenkin rajoittamatta sitä niihin.

Esimerkki 1

N $\boxed{4}$ -(4-pyridyyli) fenyyliformamidi

25 Seos joka sisälsi 11,1 g 4-(4-pyridyyli)bentseeniamiinia ja 150 ml refluksoitiin sekoittaen yli 2 1/2 tuntia ja seos väkevöitiin sen jälkeen vakuumissa. Jäännös suspendoitiin veteen, seos tehtiin alkaaliseksi ammoniumhydroksidiliuoksella ja kiinteä aines otettiin talteen, pestiin vedellä ja uudelleen kiteytettiin etanolista saannon ollessa 4,4 g tuotetta sp. 186-188 °C. Toinen saalis, painoltaan
30 3,9 g saatiin väkevöimällä suodos ja kolmas saalis painoltaan 1,4 g ertettiin väkevöimällä toinen suodos. Kaksi ensimmäistä saalista yhdistettiin ja uudelleenkiteytettiin isopropanolista ja kuivattiin 80 °C:ssa vakuumiunissa 18
35 tuntia tuottaen 7 g N- $\boxed{4}$ -(4-pyridyyli) fenyyl*li* formamidia, sp. 188-190 °C. Toisessa reaktioketjussa ylläolevan

menetelmän mukaan, käyttäen 13,6 g 4-(4-pyridyyli)bentseeniamiinia, 175 ml 97 % muurahaishappoa ja yli 4 1/2 tunnin refluksointiaikaa, otettiin reaktioseos vakuu-
 5 missa väkevöitymisen jälkeen 300 ml:aan vettä, vesipi-
 toinen seos käsiteltiin aktiivihieleltä ja suodatettiin ja vesipitoinen suodos tehtiin emäksiseksi ammoniumhyd-
 roksiliuoksella ja jäädytettiin. Erottunut kiinteä
 aine keitettiin isopropanolissa veden poistamiseksi;
 seos väkevöitiin 200 ml:ksi, ja etanolia pienellä kloori-
 10 rivetyhappoylimäärällä lisättiin osittain jäädytettyyn
 liuokseen. Suspensio laimennettiin eetterillä täydellisen saostumisen varmistamiseksi. Sakka otettiin talteen ja kuivattiin 80 °C:ssa vakuuissa 16 tuntia tuottaen 17,2 g N-[4-(4-pyridyyli)fenyyli] formamidihydrokloridia, sp. 249-250, 5 °C hajoten.

Esimerkki 2

2-metoksi-N-[4-pyridyyli]fenyyli asetamidi.

1,8 g 4-(4-pyridyyli)bentseeniamiinia, 17,2 ml metoksietikkahappoa ja 250 ml ksyleeniä sisältävä seos refluksoitiin sekoittaen yli 12 tuntia kolvissa, joka
 20 oli varustettu pystyjäädyttäjällä ja vedenerottajalla. Reaktioseos väkevöitiin sen jälkeen vakuuissa ja jäännös suspendoitiin veteen ja seos tehtiin emäksiseksi kaliumkarbonaattiliuoksella. Ruskeahko kiinteä aine otettiin talteen, liuotettiin kuumaan isopropanoliin, kuuma seos
 25 suodatettiin pienen liukenemattoman ainemäärän poistamiseksi ja suodoksen annettiin jäähtyä, Erottunut kiinteä aine otettiin talteen, kuivattiin vakuuissa 90 °C:ssa yli 18 tuntia saannon ollessa 13,7 g 2-metoksi-N-[4-(4-pyridyyli)fenyyli] asetamidia, sp. 177-178, 5 °C.

Esimerkki 3

N-[4-(4-pyridyyli)fenyyli] urea.

39,2 g 4-(4-pyridyyli)bentseeniaminia liuotettiin 150 ml:aan lämpimään etikkahappoon ja lisättiin 230 ml vettä. Liuosta sekoitettiin ja lämmitettiin 55 °C:seen
 35 vesihauteessa jonka jälkeen lisättiin tipottain lämmin

liuos, joka sisälsi 74,1 g kaliumsyanaattia 460 ml:ssa vettä, käyttäen tiputus-suppiloa pitkällä nokalla, joka ulottui reilusti reaktioseoksen pinnan alle. Reaktiolämpötila pidettiin 55-60 °C:ssa lisäyksen aikana. Keltainen kiinteä aine alkoi muodostua kun 1/3 osa kaliumsyanaatista oli lisätty. Reaktioseoksen annettiin jäähtyä sekoittaen noin 30 minuuttia ja annettiin seisoa 2 tuntia. Sekoitettuun liuokseen lisättiin väkevää ammoniumhydroksidia (noin 60 ml) pH 8:aan. Seos jäähdytettiin hyvin jäähauteessa ja erottunut kiinteä aine otettiin talteen, pestiin hyvin puhtaalla vedellä ja imettiin mahdollisimman kuivaksi. Kosteaa kiinteää aine uudelleen kiteytettiin 400 ml:sta dimetyyli-formamidia käyttäen aktiivihieletä ja uudelleen kiteytynyt aine otettiin talteen, pestiin etanolilla ja kuivattiin vakuuimiuunissa 60 °C:ssa tuottaen 19,3 g N-[4-(4-pyridyyli)-fenyyli] ureaa, sep, 245-247 °C.

Esimerkki 4

2-hydroksi-N-[4-(4-pyridyyli)fenyyli]propaanimidi
 10,2 g 4-(4-pyridyyli)bentseeniaminia, 18,8 g 80 % maitohappoa ja 300 ml ksyleeniä sisältävä seos ref-luksoitiin sekoittaen yli 1 3/4 tuntia kolvissa varustettuna pystyjäähdyttäjällä ja vedenerottajalla. Saatu suspensio väkevöitiin vakuuimissa, jäännös käsiteltiin vedellä ja vesipitoinen seos tehtiin emäksiseksi 10 % kaliumkarbonaattiliuoksella. Kiinteä aine otettiin talteen, pestiin vedellä ja uudelleen kiteytettiin isopropanolista (lopullinen tilavuus 100 ml). Kuivaamalla saatu kiinteä aine 90 °C:ssa vakuuimiuunissa 16 tuntia saatiin 6,24 g 2-hydroksi-N-[4-(4-pyridyyli)propaanimidia, sp. 236-238 °C.

Käyttämällä jäljempänä esimerkissä 10 kuvattua menetelmää mutta käyttäen 3-metyyli-happokloridin sijasta molaarisesti ekvivalenttia määrää 2-asetoksi-propanoyyli-kloridia, päätellään, että voidaan saada 2-asetoksi-N [4-(4-pyridyyli)fenyyli] propaanimidia.

Esimerkki 52-hydroksi-N-[4-pyridyyli]fenyyli] asetamidi

15 g 4-(4-pyridyyli)bentseeniamiinia, 28,25 g
 70 % flykolinahappoa ja 250 ml ksyleeniä sisältävä seos
 refluksoitiin yli 4 tuntia sekoittaen pystyjäähdyttä-
 5 jällä ja vedenerottajalla varustetussa kolvissa. Reak-
 tioseos väkevöitiin vakuumissa, jäännökseen sekoitet-
 tiin 250 ml vettä; ja vesipitoinen seos tehtiin emäk-
 siseksi kaliumkarbonaattiliuoksella. Kiinteä aine otet-
 tiin talteen ja uudelleenkiteytettiin isopropanolista
 10 (lopputilavuus 250 ml) ja kuivattiin 90 °C:ssa vakuumi-
 uunissa yli 18 tuntia saannon ollessa 13,8 g 2-hydroksi-
 N-[4-pyridyyli]fenyyli] asetamidia, sp. 231- 234 °C.
 Toinen 1,39 g saalis tuotetta saatiin. Yhdistetyt saa-
 liit uudelleenkiteytettiin asetonitriilistä (lopputila-
 15 vuus 1500 ml) ja tuote kuivattiin 180 °C:ssa vakuumissa
 yli 16 tuntia. Uudelleenkiteytetty tuote liuotettiin
 300 ml:aan dimetyyliformamidiin ja seos käsiteltiin eta-
 nolilla, jossa oli pieni kloorivetyhapon ylimäärä. Sus-
 pensio laimennettiin eetterillä ja saostunut tuote otet-
 tiin talteen ja kuivattiin vakuumiunissa 16 tuntia
 20 125 °C:ssa jolloin saatiin 16,88 g 2-hydroksi-N-[4-(4-
 pyridyyli]fenyyli] asetamidihydrokloridia, sp. 270-274 °C.

Käyttämällä jäljempänä esimerkissä 10 kuvattua me-
 netelmää, mutta käyttäen 3-metyyliibutyylilihappokloridin
 25 sijasta molaarisesti ekvivalenttia määrää asetoksiase-
 tyylikloridia päätellään, että voidaan saada 2-asetoksi-
 N-[4-(4-pyridyyli]fenyyli] asetamidia.

Esimerkki 6N-[4-(4-pyridyyli]fenyyli] propaaniamidi

30 8,51 g:n annos 4-(4-pyridyyli)bentseeniamiinia
 lisättiin seokseen, joka sisälsi 38,8 ml propyylihappo-
 anhydriidiä 100 ml:ssa kloroformia ja liukeneminen oli
 epätäydellistä 24 tunnin jälkeen huoneen lämpötilassa.
 Reaktioseos refluksoitiin sekoittaen 8 tuntia ja lämmin
 35

suspensio suodatettiin piimaan läpi ja suodos väkevöi-
 tiin vakuumissa. Jäännös suspendoitiin veteen, seos
 tehtiin emäksiseksi ammoniumhydroksidiliuoksella ja
 kiinteä aine otettiin talteen ja pestiin vedellä. Kiin-
 5 teä osa otettiin 150 ml:aan kuumaan isopropanoliin ja
 liuokseen lisättiin 250 ml kuumaa vettä. Muodostunut
 liuos suodatettiin ja annettiin jäähtyä, jolloin erot-
 tui öljy, joka kiteytyi seisoessaan. Kiteinen tuote
 otettiin talteen ja kuivattiin vakuumissa 80 °C:ssa
 10 80 tuntia, saannon ollessa 10,66 g N- [4-(4-pyridyyli)
 fenyyli] propaaniamidia, sp. 179-181 °C.

Esimerkki 7

2,2-dimetyyli-N- [4-pyridyyli]fenyyli] propaaniamidi

Seokseen, joka sisälsi 8,5 g 4-(4-pyridyyli)bent-
 15 seeniamiinia suspendoituna 100 ml:aan etyleenikloridia,
 lisättiin sekoittaen seos, joka sisälsi 13,27 g kalium-
 karbonaattia 60 ml:ssa vettä. Muodostuneeseen 5 °C:seen
 jäähdytettyyn suspensioon lisättiin sekoittaen 20 minuutin
 aikana liuos, joka sisälsi 4,7 g 2,2-dimetyylipropanoyyli-
 20 kloridia 40 ml:ssa etyleenikloridia ja sekoittamista jat-
 kettiin jäähdyttään 4 tuntia ja sen jälkeen 16 tuntia
 ilman jäähdytystä. Suspensio suodatettiin suodoksen eri
 kerrokset erotettiin. Etyleenikloridikerros väkevöitiin
 vakuumissa tuottaen oranssin-keltaisen kiinteän aineen.
 25 Koska liukenemattoman pyridyylibentseeniamiinin asylointi
 oli epätäydellistä yllämainitun reaktioseoksen suodatus-
 kakku otettiin isopropanooliin ja liuos väkevöitiin va-
 kuumissa alkoholin ja veden poistamiseksi. Jäännös yh-
 distettiin yllämainittuun oranssin keltaiseen kiinteään
 30 aineeseen joka oli saatu etyleenikloridikerroksesta ja
 yhdessä 125 ml jäähauteessa jäähdytetyn pyridiinin kanssa,
 seokseen lisättiin sekoittaen kymmenessä minuutissa liuos,
 joka sisälsi 4,7 g 2,2-dimetyylipropanoyylikloridia
 40 ml:ssa etyleenikloridia. Reaktioseos sekoitettiin jääh-
 35 dyttään tunnin, jonka jälkeen 90 minuuttia jäähdyttämättä.

Reaktioseos väkevöitiin vakuuissa alle 100 ml tilavuuteen ja tiputettiin 300 ml:aan vettä, joka sisälsi ylimäärän 2 N kaliumhydroksidiliuosta. Saostunut sakka uudelleenkiteytettiin 100 ml:sta isopropanolista, kuivattiin vakuuissa 90 °C:ssa yli 3 tuntia ja liuotettiin sen jälkeen 150 ml:aan metanoliin ja saatu liuos käsiteltiin ylimääräisellä kloorivetyetanoliliuoksella. Muodostuneeseen seokseen lisättiin kloroformia ja erot-

10 90 °C:ssa 16 tuntia saannon ollessa 8,67 g keltaruskeina prismoina, 2,2-dimetyyli-N- [4-(4-pyridyyli) fenyylī] propaanyyliamidin suolahappoinen suola sp. 277-282 °C. Emäliuoksesta saatiin toinen 1,30 g saalis sp. 274-279 °C.

Esimerkki 8

15 4-okso-4 [4-(4-pyridyyli) fenyyliminō] butaanihappo
 50 g 4-(4-pyridyyli)bentseeniamiinin, 32 g suksii-

20 nianhydridin ja 1 kloroformin seos refluksoitiin sekoittaen 10 tuntia ja suodatettiin. Suodoksesta muodostui jäädyttämällä keltainen kiteinen tuote, joka otettiin talteen ja kuivattiin vakuuissa 90 °C:ssa, 16 tuntia tuottaen 77,2 g tuotetta, sp. 251-251,5 °C. 10 g:n annos tätä tuotetta uudelleenkiteytettiin 200 ml:sta etikkahappoa, kuuma liuos suodatettiin ja suodos sai

25 jäähtyä huoneen lämpötilassa. Saostunut sakka otettiin talteen ja kuivattiin vakuuissa 90 °C:ssa natriumhydroksidin yllä 16 tuntia tuottaen 4,57 g 4-okso-4- [4-pyridyyli)fenyyliminō] butaanihappoa, sp. 256-257 °C.

Esimerkki 9

30 N- [4-(4-pyridyyli) fenyylī] -2-buteeniamidi
 Seos, joka sisälsi 6,8 g 4-(4-pyridyyli)bentseeniamiinia, 17,8 ml krotonanhydridiä ja 200 ml kloroformia sekoitettiin huoneen lämpötilassa 2 tuntia ja refluksoitiin sitten 16 tuntia. Suspensio suodatettiin ja suodatus-

35 kakku suspendoitiin veteen lisättiin ammoniumhydroksidiliuosta ja suodatettiin uudestaan tuottaen 3,86 g vaalean

ruskeata kiinteätä ainetta suppiloon ilmakeivauksen jäl-
 keen. Kloroformisuodos väkevöitiin vakuuissa ja jäännös
 suspendoitiin veden ja ammoniumhydroksidin seokseen ja suo-
 datettiin uudestaan jolloin siitä saatiin lisää ruskeata
 5 kiinteätä ainetta. Yhdistetyt ruskeat tuotteet dimetyyli-
 formamidiin, kuuma seos suodatettiin ja suodos väkevöitiin
 alle 300 ml:an tilavuuteen ja käsiteltiin pienellä yli-
 määrällisellä metaanisulfonihappomäärällä etanolissa.
 Saatu seos laimennettiin eetterillä ja erottunut tuote
 10 otettiin talteen ja kuivattiin vakuuissa 125 °C:ssa
 14 tuntia saannon ollessa 4,31 g N- [4-pyridyyli] fenyylī
 -2-buteeniamidin metaanisulfonaatti, sp. 247-249 °C.

Seuraavat esimerkit 10 ja 11 osoittavat uusien N-
 asetyylijohtannaisten valmistamisen 4-(pyridyyli)bentsee-
 15 niamiinista, jotka eivät ole käyttökelpoisia sydämen
 toimintaa vahvistavina aineina eivätkä kuulu kyseessä
 olevan sovellutuksen patenttivaatimuksien piiriin;
 nämä esimerkit ovat liitetty tähän vertailun vuoksi kuten
 tässä jäljempänä tulee esille diskussiossa, jossa käsi-
 20 tellään (kyseessä olevien patenttivaatimukset kattavat)
 niiden hyödyllisten sydämen toimintaa vahvistavien ai-
 neiden tehokkuutta, jotka kyseessä olevat patenttivaati-
 mukset kattavat.

Esimerkki 10

25 3-metyyli-N- [4-(4-pyridyyli) fenyylī] butaaniamidi
 8,51 g:aan 4-(4-pyridyyli)bentseeniamiiniin, joka
 oli 125 ml:ssa jäähauteessa jäädytetyssä pyridiinissä,
 lisättiin sekoittaen kymmenen minuutin aikana liuos,
 joka sisälsi 7,72 g -3-metyylibutaanihappokloridia
 30 25 ml:ssa etyleenikloridia. Saatu seos sekoitettiin
 jäädyttäen jäähauteessa noin 90 minuuttia ja sen jälkeen
 huoneen lämpötilassa noin 16 tuntia. Reaktioseos kuu-
 mennettiin vesihöyryhauteessa 90 minuuttia ja suodatet-
 tiin kuumana piimaan läpi. Suodos laimennettiin vedellä
 35 ja tehtiin emäksiseksi ammoniumhydroksidiliuoksella.

ja sen jälkeen vedellä. Kiinteä aine uudelleen kiteytettiin 150 ml:sta isopropanolilla ja liuos laimennettiin vesipitoisella ammoniumhydroksidillä. Erottunut kiinteä aine otettiin talteen ja kuivattiin vakuuissa 5 90 °C:ssa 20 tuntia saannon ollessa 10,52 g 3-metyyli-N-[4-(4-pyridyyli)fenyyli] butaaniamidia, sp. 166-176 °C. Tämä tuote liuotettiin 250 ml:aan metanolia ja liuos käsiteltiin kloorivety ylimääräisellä etanolilla, jonka jälkeen se laimennettiin eetterillä. Saostunut tuote 10 otettiin talteen ja kuivattiin 85 °C:ssa vakuuissa 60 tuntia saannon ollessa 8,2 g 3-metyyli-N-[4-(4-pyridyyli)fenyyli] butaaniamidin suolahappoinen suola, sp. 257-264 °C.

Esimerkki 11

15 N-[4-(4-pyridyyli)fenyyli] butaaniamidi
 Seokseen, joka sisälsi 19,6 g n-butaanihapon anhydridiä 150 ml:ssa kloroformia, lisättiin sekoittaen 6,81 g 4-(4-pyridyyli)bentseeniamiinia ja muodostunut seos sekoitettiin huoneen lämpötilassa 17 tuntia ja ref- 20 luksoitiin sen jälkeen sekoittaen 90 minuuttia. Reaktio- seos suodatettiin lämpimänä piimaan läpi ja suodos vä- keväivesihöyryhauteessa liuottimen poistamiseksi. Jään- nös laimennettiin vedellä, vesipitoinen seos tehtiin emäk- siseksi ammoniumhydroksidilla ja muodostunut seos sekoi- 25 tettiin, väkevöitiin edelleen pienen kloroformijäämän poistamiseksi, ja jäljelle jäänyt kiinteä aine otettiin talteen. Kiinteä aine uudelleenkiteytettiin 150 ml:sta etanoli-vesiseoksesta ja kuivattiin vakuuissa 90 °C:ssa 20 tuntia saannon ollessa 8,2 g N-[4-(4-pyridyyli)fe- 30 nyyli] butaaniamidia, sp.174-175 °C. Tämä yhdiste liuo- tettiin sen jälkeen 250 ml:aan metanolia ja liuos käsi- teltiin kloorivety-ylimääräisellä etanolilla, ja muodos- tunut seos laimennettiin eetterillä. Erottunut tuote otettiin talteen, kuivattiin 80-85 °C:ssa vakuuissa 35 60 tuntia saannon ollessa 8,79 g N-/4-(4-pyridyyli)fe- nyyli/butaaniamidin suolahappoinen suola, sp. 289-293 °C.

Kaavan II mukaisten yhdisteiden tai niiden suo-
lojen käyttökelpoisuus sydämen toimintaa vahvistavina
aineina, voidaan osoittaa niiden vaikutuksilla standar-
doidussa farmakologisissa testeissä, esimerkiksi: ne saa-
vat aikaan merkittävän lisäyksen kissasta eristetyn sy-
dämen eteiskammion ja kammion nystylihakseen supistus-
voimissa ja / tai saavat aikaan huomattavan lisäyksen
sydämen supistusvoimassa nukutetussa koirassa pienin tai
minimaalisin syke- ja verenpainemuutoksia. Nämä tes-
tausmenetelmät ovat seikkaperäisillä kuvattuna U.S.
patenissa 4 072 746 .

Kun testattiin mainitulla menetelmällä, jossa
käytetään kissalta eristettyä eteiskammiota ja kammion
nystylihasta, kaavan II mukaiset yhdisteet tai näiden
farmaseuttisesti hyväksytyt happoadditiosuolat 10, 30,
100 ja / tai 300 $\mu\text{g/ml}$ annoksina, havaittiin näiden
aineiden aiheuttavan huomattavia lisäyksiä eli suurem-
pia kuin 25 % kammion nystylihasvoimassa ja merkittäviä
lisäyksiä eli suurempia kuin 25 % oikeanpuolisen eteis-
kammion supistusvoimassa, samanaikaisesti kun ne aiheut-
tivat pienemmän prosentuaalisen lisäyksen oikeanpuolei-
sessa sykkeessä (noin puolet tai vähemmän kuin prosen-
tuaalinen lisäys oli oikeanpuolisessa eteiskammion su-
pistusvoimassa. Esimerkiksi, kun testattiin mainitulla
annostustasoilla ja yllämainitulla menetelmällä seuraa-
vien yhdisteiden havaittiin aiheuttavan 50 % tai sitä
suurempia lisäyksiä kammion nystylihasvoimassa ja / tai
oikeanpuolisessa eteiskammion supistusvoimassa: yhdis-
teet esimerkeissä 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8 ja 9. Sopivim-
pana esimerkkien 1, 2, 3, 4, 5 ja 6 kuten myös esimerkin
9 yhdiste havaittiin aiheuttavan 100 % tai sitä suurempia
lisäyksiä kammion nystylihasvoimassa ja / tai oikeanpuo-
leisessa eteiskammion supistusvoimassa. Ne tunnetut kaa-
van I mukaiset yhdisteet, jotka on havaittu aiheuttavan
80 % tai sitä suurempia lisäyksiä kammion nystylihasvoi-
massa yhdellä tai useammilla yllämainituilla annoksilla

ja menetelmällä ovat: 3-(4-pyridyyli)bentseeniamiini, 4-(4-pyridyyli)bentseeniamiini, 3-(2-etyyli-4-pyridyyli)bentseeniamiini, 3-(2,5-demetyyli-4-pyridyyli)bentseeniamiini, 3-(2,6-dimetyyli-4-pyridyyli)bentseeniamiini, 3-(2-hydroksi-6-metyyli-4-pyridyyli)bentseeniamiini ja N- $\overline{3}$ -(4-pyridyyli)fenyyl $\overline{1}$ i] asetamidi.

Kun kaavan II mukaiset yhdisteet tai näiden farmaseuttisesti hyväksytyt happoadditiosuolat 1, 0, 3, 0 ja / tai 10 mg/kg annoksissa annettuna suoneen testattiin mainitulla menetelmällä käyttäen nukutettua koiraa, todettiin merkittäviä eli 25 % tai sitä sitä suurempia lisäyksiä sydämen supistusvoimaan tai sydämen supistuvuuteen sekä pieniä muutoksia sykkeeseen ja verenpaineeseen. Esimerkiksi, kun testattiin mainituilla annostustasoilla tällä menetelmällä havaittiin seuraavien yhdisteiden aiheuttavan lisäyksiä, jotka olivat 50 % tai sitä suurempia supistusvoimassa ja pienempiä muutoksia sykkeeseen ja verenpaineeseen: kaikki yhdisteet esimerkeissä 1-9. Sopivimmat esimerkkien 1-6 kaikista yhdisteistä todettiin aiheuttavan tässä testissä nukutetulla koiralla 90 % tai sitä suurempia lisäyksiä supistusvoimaan yhdellä tai useammalla yllämainitulla annostusmäärällä. Tunnetut yhdisteet, jotka aiheuttavat 50 % tai sitä suuremman lisäyksensupistusvoimaan tässä testissä ovat: 3-(4-pyridyyli)bentseeniamiini ja 4-(4-pyridyyli)bentseeniamiini.

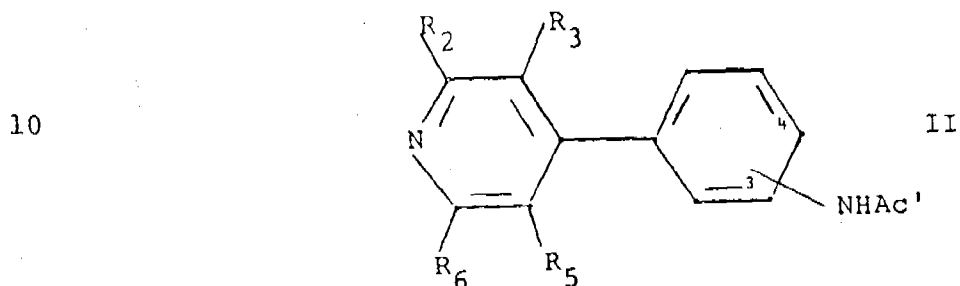
Yhdisteisiin, jotka on havaittu epätydyttäväiksi sydämen toimintaa vahvistavina aineina yhdessä tai molemmissa mainituissa kissan eteiskammio in vitro menetelmässä ja in vivo menetelmässä käyttäen nukutettua koiraa, kuuluvat esimerkkien 10 ja 11 yhdisteet kuten myös N- $\overline{3}$ -(4 pyridyyli)fenyyl $\overline{1}$ i] propaanihapon amidi, N- 4-(4-pyridyyli)fenyyl $\overline{1}$ i] asetamidi ja N- $\overline{3}$ -(4-pyridyyli)fenyyl $\overline{1}$ i] formamidi.

Kun testattiin toisissa standardoiduissa farmakologisissa testeissä havaittiin, että eräillä kaavan II mukaisilla yhdisteillä tai niiden suoloilla oli verenpainetta alentava vaikutus. Esimerkiksi: esimerkiksi:
5 kitapausten 1, 7 yhdisteillä ja tunnetulla 3-(2, 6-dimetyyli-4-pyridyyli)bentseeniamiinilla oli suun kautta annettuna AHD_{40} arvo 50, 40 ja 40 mg/kg kullakin, testattuna spontaanisesti korkeata verenpainetta petevalla rotalla: samoin todettiin esimerkkkitapausten 3 ja 5
10 yhdisteiden olevan alhaisempi verenpainetta alentava vaikutus (32 % ja 35 % paineen alennus 50 ja 150 mg/kg annoksina suun kautta kullakin) tällä menetelmällä testattuna.

Kliinisessä käytössä sydämen toimintaa vahvistavan kaavan II mukainen yhdiste tai sen suola tullaan
15 tavallisesti antamaan suun kautta tai injektiona monissa eri annostusmuodoissa.

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä 4- $\overline{4}$ -(tai 3)-Ac' -NH-fenyyl[i] -2-
 R₂-3-R₃-5-R₅-6-R₆- pyridiinin valmistamiseen, joka on
 5 kaavan mukainen



jossa R₂ on vety, metyyliryhmä, etyyliryhmä tai hydrok-
 syyliryhmä, R₆ on vety, metyyli- tai etyyliryhmä, R₃
 ja R₅ ovat kumpikin vetyjä tai metyyliryhmä, ja Ac' on
 hydroksiasetyyli, asetoksi asetyyli, α -hydroksipropio-
 20 nyyli, α -asetoksi propionyyli, metoksisasetyyli, 2-butenon-
 nyyli tai karbamyli ja kun NHAc'- on substituoituna
 fenyyliin 4-asemaan, Ac' on myös formylyli, n-pro-
 panonyyli, 2,2,-dimetyylipropanonyyli tai karboksipro-
 panonyyli tai sen happoadditiosuola t u n n e t t u
 25 siitä, että annetaan vastaavan 4-4-(tai 3)-aminofenyyl-
 -2-R₂-3-R₃-5-R₅-6-R₆-pyridiinin reagoida asyloimisaineen
 kanssa, jolloin saadaan Ac', ja, jos halutaan, muutetaan
 saatu vapaa emäs sen happoadditiosuolaksi.

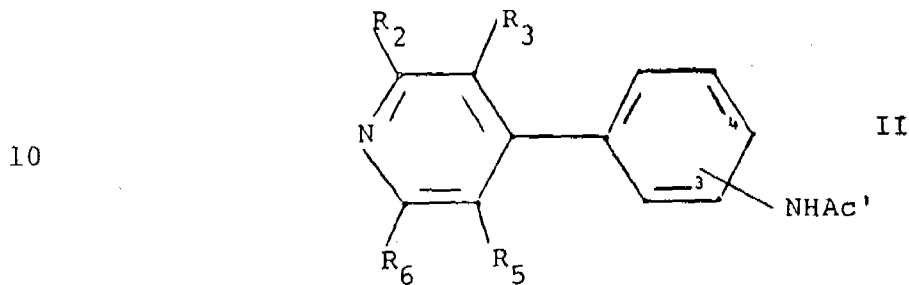
30 2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,
 t u n n e t t u siitä että R₆ on vety tai metyyliryhmä
 ja Ac' on hydroksiasetyyli, α -hydroksipropionyyli, kar-
 bamyli tai formylyli tai n-propanonyyli (määritelmien
 mukaan)

3. Patenttivaatimuksen i mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että R_2 , R_3 , R_5 ja R_6 ovat kukin vety ja Ac' on formyyliryhmä.

4. Patenttivaatimuksen i mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että R_2 , R_3 , R_5 ja R_6 ovat kukin vety ja Ac' on hydroksipropanoyyliryhmä.

Patentkrav:

1. Förfarande för framställning av ett 4-/4-
(eller 3)-Ac'-NH-fenyl/-2-R₂-3-R₃-5-R₅-6-R₆-pyridin
5 med formeln II



15 vari R₂ är väte, metyl, etyl eller hydroxyl, R₆ är väte,
metyl eller etyl, R₃ och R₅ är vardera väte eller metyl,
och Ac' är hydroxiacetyl, acetoxiacetyl, α-hydroxipropio-
nyl, α-acetoxipropionyl, metoxiacetyl, 2-butenoyl eller
20 karbamyl och, då NHAc' är bunden vid 4-ställningen av
fenylringen, är Ac' även formyl, n-propanoyl, 2,2-dimetyl-
propanoyl eller 3-karboxipropanoyl, eller ett syraaddi-
tionssalt därav, k ä n n e t e c k n a t därav, att man
reagerar ett motsvarande 4-/4-(eller 3)-aminofenyl/-2-
R₂-3-R₃-5-R₅-6-R₆-pyridin med ett acyleringsmedel, vilket
25 tillhandahåller Ac', och, ifall önskvärt, omvandlar en
erhållen fri bas till ett syraadditionsalt därav.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att R₆ är väte eller metyl, och Ac'
är hydroxiacetyl, α-hydroxipropionyl, karbamyl eller for-
30 myl eller n-propanoyl (såsom definierats).

3. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att R₂, R₃, R₅ och R₆ var och en är
väte och Ac' är formyl.

4. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k -
35 n a t därav, att R₂, R₃, R₅ och R₆ var och en är väte och
Ac' är α-hydroxipropanyl.