



C
(45) Julkaisu - Published

(51) Kv.Ik.⁴/Int.Cl.⁴ C 07 D 311/96, 311/04, 407/12,
405/06

SUOMI-FINLAND

(FI)

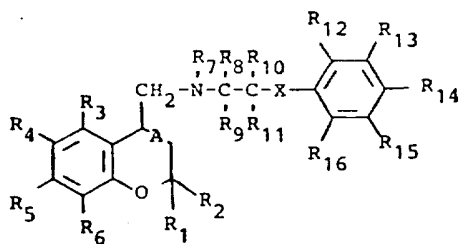
Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(21) Patentihakemus - Patentansökning	834872
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag	30.12.83
(23) Alkupäivä - Giltighetsdag	30.12.83
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	04.07.84
(44) Nähtäväksipanon ja kuul.julkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	30.06.88
(86) Kv. hakemus - Int. ansökan	
(32) (33) (31) Pyydetty etuoikeus - Begärd prioritet	03.01.83
Saksan liittotasavalta-Föbundsrepubliken Tyskland(DE) P 3300004.2 Toteennäytetty-Styrkt	

- (71) Bayer Aktiengesellschaft, Leverkusen, Saksan liittotasavalta-Föbundsrepubliken Tyskland(DE)
- (72) Arno Widdig, Leverkusen, Hans-Joachim Kabbe, Leverkusen, Andreas Knorr, Wuppertal, Ulrich Benz, Düsseldorf, Saksan liittotasavalta-Föbundsrepubliken Tyskland(DE)
- (74) Oy Kolster Ab
- (54) Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten substituoitujen 4-aminometyleenikromaanien ja -kromeenien valmistamiseksi - Förfarande för framställning av terapeutiskt aktiva substituerade 4-aminometylenkromaner och -kromener

(57) Tiivistelmä

keksintö koskee substituoituja 4-aminometyleenikromaaneja ja -kromeeneja, joilla on kaava I



jossa

-A- on yksinkertainen sidos tai kaksoissidos, ja

R₁ ja R₂ merkitsevät vetyä, alkyylä, sykloalkyylä tai mahdollisesti substituoitua aryyliä tai aralkyylä, tai jossa

R₁ ja R₂ yhdessä hiiliatomin kanssa, johon ne ovat sitoutuneina, muodostavat karbosyklisen renkaan,

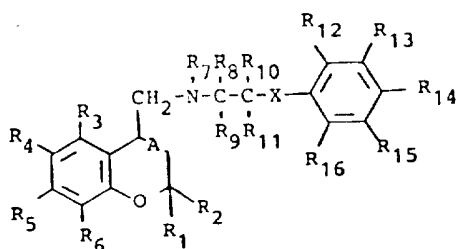
R₃, R₄, R₅ ja R₆ merkitsevät vetyä, hydroksyyliä, halogeenia, alkyylä, sykloalkyylä, alkoksia tai mahdollisesti substituoitua aryyliä, aralkyylä, aryylioksia tai aralkoksia,

R₇, R₈, R₉, R₁₀ ja R₁₁ merkitsevät vetyä tai alkyylä, X on yksinkertainen sidos, metyleeni, jossa mahdollisesti on yksi tai kaksi alkyylisubstituenttia, happi tai ryhmä NR₁₇,

jossa R_{17} on vety tai C_1 - C_6 -alkyyli tai R_{17} merkitsee yhdessä R_7 :n kanssa C_2 - C_3 -alkyleeniä, R_{12} , R_{13} , R_{14} , R_{15} ja R_{16} merkitsevät vetyä, hydroksyyliä, halogeenia, alkyyliä, sykloalkyyliä, mahdollisesti substituoitua aryyliä tai aralkyyliä, tai alkoksia, aralkoksia, aryylioksia tai trifluorimetyyliä, ja R_{12} ja R_{13} tai R_{13} ja R_{14} voivat yhdessä merkitä alkyleenidioksi-ryhmää tai $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ ryhmää, ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä happoadditionssuoloja sekä menetelmää niiden valmistamiseksi. Uusilla yhdisteillä on käyttöä lääkkeissä, erityisesti aineina, jotka vaikuttavat verenkiertoon.

(57) Sammandrag

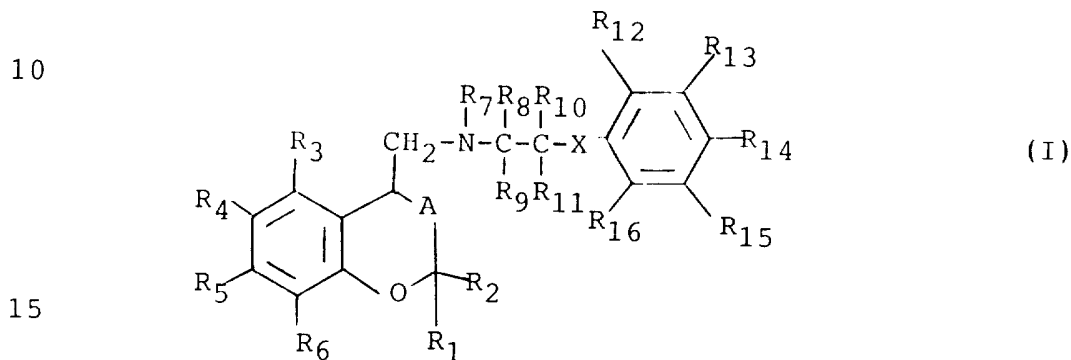
Uppfinningen hänför sig till substituerade 4-aminometylenkromaner och -kromener med formeln I



vari -A- är en enkel- eller dubbelbindning, och R_1 och R_2 betecknar väte, alkyl, cykloalkyl eller eventuellt substituerad aryl eller aralkyl, eller vari R_1 och R_2 tillsammans med kolatomen, vid vilken de är bundna, bildar en karbocyklisk ring, R_3 , R_4 , R_5 och R_6 är väte, hydroxyl, halogen, alkyl, cykloalkyl, alkoxi eller eventuellt substituerad aryl, aralkyl, aryloxi eller aralkoxi, R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} och R_{11} betecknar väte eller alkyl, X är en enkelbindning eller metylen med eventuellt en eller två alkylsubstituent, syre eller gruppen NR_{17} , vari R_{17} är väte eller C_1 - C_6 -alkyl, eller R_{17} tillsammans med R_7 betecknar C_2 - C_3 -alkylen, R_{12} , R_{13} , R_{14} , R_{15} och R_{16} betecknar väte, hydroxyl, halogen, alkyl, cykloalkyl, eventuellt substituerad aryl eller aralkyl, eller alkoxi, aralkoxi, aryloxi eller trifluormetyl, och R_{12} och R_{13} eller R_{13} och R_{14} kan tillsammans beteckna en alkylendioxigrupp eller gruppen $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$, samt till deras farmaceutiskt godtagbara syraadditionssalt och till ett förfarande för deras framställning. De nya föreningar är användbara som läkemedel, speciellt som medel, vilka inverkar på blodcirkulationen.

Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten substituoitujen
4-aminometyleeni-kromaanien ja -kromeenien valmistamiseksi

Keksinnön kohteena on menetelmä kaavan (I) mukaisten
5 terapeuttisesti aktiivisten 4-amino-metyleeni-kromaanien ja
-kromeenien sekä niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien hap-
poadditiosuolojen valmistamiseksi



jossa

-A- merkitsee yksinkertaista sidosta tai kaksoissidosta,

20 R₁ ja R₂, jotka voivat olla samoja tai erilaisia, merkitse-
vät vetyä tai alempaa alkyylia tai sykloheksyyliä tai yhdes-
sä hiiliatomin kanssa, johon ne ovat sitoutuneina, merkit-
sevät karbosyklistä C₅- tai C₆-rengasta,

R₃-R₆, jotka voivat olla samoja tai erilaisia, merkitsevät
25 vetyä, hydroksyyliä, alempaa alkyylia, alempaa alkoksia,
klooria tai fenyyliä,

R₇-R₁₁, jotka voivat olla samoja tai erilaisia, merkitsevät
vetyä tai alempaa alkyylia,

X merkitsee yksinkertaista sidosta, happea, metyleeniä tai
30 ryhmää -NR₁₇,

jossa

R₁₇ merkitsee vetyä tai alempaa alkyylia tai R₁₇ yhdessä
R₇:n kanssa muodostaa etyleeni-renkaan sulkevan jäsenen ja

R₁₂-R₁₆, jotka voivat olla samoja tai erilaisia, merkitse-
35 vät vetyä, halogeenia, sykloheksyyliä, alempaa alkyylia,
alempaa alkoksia tai trifluorimetyyliä, tai R₁₂ ja R₁₃ tai

R₁₃ ja R₁₄ yhdessä muodostavat metyleenidioksi-ryhmän tai -CH=CH-CH=CH-ryhmän.

Esimerkkeinä alempi alkyyliradikaaleista voidaan mainita metyyli, etyyli, propyyli, isopropyyli, butyyli, isobutyli, tert.-butyyli, heksyyli.

Alempi alkoksi R₃-R₆ ja R₁₂-R₁₆ on esimerkiksi metoksi, etoksi, n- ja i-propoksi ja n-, i- ja t-butoksi.

Halogeeneina R₃-R₆ ja R₁₂-R₁₆ voidaan mainita fluori, kloori, bromi ja jodi, fluorin, bromin ja kloorin ollessa ensisijaisia.

Esimerkkeinä suolojen valmistamiseen soveltuvista hapoista voidaan mainita rikkihappo, kloorivetyhappo, orgaaniset karboksyylihapot kuten omenahappo, sitruunahappo, fumaarihappo ja etikkahappo, tai orgaaniset sulfonihapot kuten naftaleeni-1,5-disulfonihappo.

Kaavan (I) mukaisten yhdisteiden suoloja voidaan saada yksinkertaisin tavallisin suolanmuodostusmenetelmin, esimerkiksi liuottamalla emäs ja lisäämällä happo, ja ne ovat eristettävissä tunnetulla tavalla, esimerkiksi suodattamalla erilleen, ja puhdistamalla haluttaessa.

Esimerkkeinä uusista kaavan (I) mukaisista yhdisteistä voidaan mainita: 4-β-fenyylietiyyliaminometyylikromaani, 4-β-fenyylietiyyliaminometyyli-2,2-dimetyylikromaani, 4-β-fenyylietiyyliaminometyyli-2-isopropyylikromaani, 4-β-fenyylietiyyliaminometyyli-2-metyyli-2-propyylikromaani, 4-β-fenyylietiyyliaminometyyli-2,2-dietyylikromaani, 4-β-fenyylietiyyliaminometyyli-2-spirosyklopentakromaani, 4-β-fenyylietiyyliaminometyyli-2-spirosykloheksakromaani, 4-β-fenyylietiyyliaminometyyli-2-heksyylikromaani, 4-β-fenyylietiyyliaminometyyli-2-sykloheksyylikromaani, 4-β-fenyylietiyyliaminometyyli-2H-kromeeni, 4-β-fenyylietiyyliaminometyyli-2,2-dimetyylikromeeni, 4-β-fenyylietiyyliaminometyyli-2-spirosyklopentakromeeni, 4-β-fenyylietiyyliaminometyyli-6-metyyli-2-spirosyklopentakromaani, 4-β-fenyylietiyyliaminometyyli-7-metyyli-2,2-dimetyylikromaani, 4-β-fenyylietiyyliaminometyyli-7-metyyli-2-spirosyklopentakromaani, 4-β-fenyylietiyyli-

- aminometyyli-6-kloori-kromaani, 4- β -fenyylietyyliaminometyyli-6-kloori-2-spirosyklopentakromaani, 4- β -fenyylietyyliaminometyyli-6-metoksi-2,2-dimetyyli-kromaani, 4- β -fenyylietyyliaminometyyli-6-metoksi-2-spirosyklopentakromaani,
- 5 4- β -fenyylietyyliaminometyyli-7-metoksi-2-spirosyklopentakromaani, 4- β -fenyylietyyliaminometyyli-7-fenyyli-2-spirosyklopentakromaani, 4- β -fenyylietyyliaminometyyli-6,8-dikloori-2-spirosykloheksakromaani, 4- β -fenyylietyyliaminometyyli-5-hydroksi-2,2-dimetyyli-kromaani, 4- β -fenyylietyyliaminometyyli-5-hydroksi-2-spirosyklopentakromaani, 4- β -fenyylietyyliaminometyyli-6-hydroksi-2-spirosyklopentakromaani, 4- β -fenyylietyyliaminometyyli-6-metyyli-2-spirosykloheksakromeeni, 4- β -fenyylietyyliaminometyyli-7-metyyli-2,2-dimetyyli-kromeeni, 4- β -fenyylietyyliaminometyyli-6-kloori-
- 10 2,2-dimetyyli-kromeeni, 4- β -fenyylietyyliaminometyyli-6-kloori-2-spirosyklopentakromeeni, 4- β -fenyylietyyliaminometyyli-6-metoksi-2H-kromeeni, 4- β -fenyylietyyliaminometyyli-6-metoksi-2-spirosyklopentakromeeni, 4- β -fenyylietyyliaminometyyli-7-metoksi-2,2-dimetyyli-kromeeni, 4- β -fenyylietyyliaminometyyli-7-metoksi-2-isopropyli-2H-kromeeni, 4- β -fenyylietyyliaminometyyli-7-fenyyli-2-spirosyklopentakromeeni, 4- β -fenyylietyyliaminometyyli-6,8-dikloori-2H-kromeeni, 4- β -fenyylietyyliaminometyyli-5-hydroksi-2-spirosyklopentakromeeni, 4- β -(4-kloorifenyyli)-etyyliaminometyyli-2-spirosyklopentakromaani, 4- β -(3,4-dikloorifenyyli)-etyyliaminometyyli-2,2-dimetyyli-kromaani, 4- β -(3-metyylifenyyli)-etyyliaminometyyli-2-isopropyli-kromaani, 4- β -(4-isopropyylifenyyli)-etyyliaminometyyli-2,2-dimetyyli-kromaani, 4- β -(3-metoksifenyyli)-etyyliaminometyyli-2-spirosyklopentakromaani, 4- β -(4-etoksifenyyli)-etyyliaminometyyli-2-spirosykloheksakromaani, 4- β -(3,4-dimetoksifenyyli)-etyyliaminometyyli-kromaani, 4- β -(3,4-metyleenidioksifenyyli)-etyyliaminometyyli-2,2-dimetyyli-kromaani, 4- β -(3,4,5-trimetoksifenyyli)-etyyliaminometyyli-2-metyyli-2-isopropyli-kromaani, 4- β -(4-trifluorimetyylifenyyli)-etyyliaminometyyli-2-spirosyklopentakromaani, 4- β -(3-kloori-4-trifluorimetyylifenyyli)-etyyliamino-
- 15
- 20
- 25
- 30
- 35

metyyli-2-spirosykloheksakromaani, 4- β -(1-naftyyli)-etyyli-
 aminometyyli-2-spirosykloheksakromaani, 4- β -(2-naftyyli)-
 etyyliaminometyyli-2,2-dimetyylikromaani, 4- β -(4-kloorife-
 5 nyyli)-etyyliaminometyyli-2-spirosykloheksakromeeni, 4-(β -
 fenyyli- α -metyylietyyli)-aminometyyli-2-spirosykloheksakro-
 maani, 4-(β -fenyyli- α , α -dimetyylietyyli)-aminometyyli-2,2-
 dimetyylikromaani, 4-(β -fenyyli- β -metyylietyyli)-aminometyy-
 li-2,2-dietyylikromaani, 4-(β -fenyyli- α -metyylietyyli)-
 aminometyyli-2-spirosyklopentakromeeni, 4- γ -fenyylipropyyli-
 10 aminometyyli-2-spirosyklopentakromaani, 4- γ -fenyylipropyyli-
 aminometyyli-2,2-dimetyylikromeeni, 4- γ -fenyylipropyyliami-
 nometyyli-6-metyyli-2,2-dimetyylikromaani, 4- γ -(3,4-mety-
 leenidioksifenyyli)propyyliaminometyyli-2-spirosyklopenta-
 kromaani, 4-[γ -(4-kloorifenyyli)- α -metyylipropyyli]amino-
 15 metyyli-2-isopropyyli-2H-kromeeni, 4- β -fenoksietyyliamino-
 metyyli-2,2-dimetyylikromaani, 4- ~~β~~ -fenoksietyyliaminometyyli-
 2-spirosyklopentakromaani, 4- β -fenoksietyyliaminometyyli-2-
 spirocykloheksakromaani, 4- β -fenoksietyyliaminometyyli-2-
 spirocyklopentakromeeni, 4- β -fenoksietyyliaminometyyli-6-
 20 metyyli-2,2-dimetyylikromaani, 4- β -fenoksietyyliaminometyy-
 li-7-metyyli-2-spirosyklopentakromaani, 4- β -fenoksietyyli-
 aminometyyli-6-kloori-2-spirosykloheksakromaani, 4- β -fenok-
 sietyyliaminometyyli-6-metoksikromaani, 4- β -fenoksietyyli-
 aminometyyli-6-metoksi-2-fenyylikromaani, 4- β -fenoksietyyli-
 25 aminometyyli-7-metoksi-2-isopropyylikormaani, 4- β -fenoksi-
 etyyliaminometyyli-7-fenyyli-2,2-dimetyylikromaani, 4- β -
 fenoksietyyliaminometyyli-6,8-dikloori-2-spirosykloheksa-
 kromaani, 4- β -fenoksietyyliaminometyyli-6,8-dimetyyli-2-
 heksyylikromaani, 4- β -fenoksietyyliaminometyyli-5-hydroksi-
 30 kromaani, 4- β -fenoksietyyliaminometyyli-6-hydroksi-2-spiro-
 syklopentakromaani, 4- β -fenoksietyyliaminometyyli-6-metyyli-
 2,2-dimetyylikromeeni, 4- β -(4-kloorifenoksi)-etyyliamino-
 metyylikromaani, 4- β -(3,4-dikloorifenoksi)etyyliaminometyyli-
 2,2-dimetyylikromaani, 4- β -(3-metyylifenoksi)etyyliamino-
 35 metyyli-2-metyyli-2-isopropyylikromaani, 4- β -(4-isopropyyli-
 fenoksi)-etyyliaminometyyli-2,2-dietyylikromaani, 4- β -(4-

etoksifenoksi)-etyyliaminometyyli-2-spirosykloheksakromaani,
 4- β -(3,4-dimetoksifenoksi)etyyliaminometyyli-2-spirosyklo-
 pentakromaani, 4- β -(3,4-metyleenidioksifenoksi)etyyliamino-
 metyyli-2-spirosyklopentakromaani, 4- β -(3,4-metyleenidioksi-
 5 fenoksi)etyyliaminometyyli-2,2-dimetyyliikromaani, 4- β -(4-
 kloorifenoksi)-etyyliaminometyyli-2H-kromeeni, 4-(β -fenoksi-
 α -metyylietyyli)-aminometyyli-2-spirosykloheksakromaani,
 4-(β -fenoksi- β -metyylietyyli)-aminometyyli-2,2-dietyyliikro-
 maani, 4-(β -fenoksi- α -metyylietyyli)-aminometyyli-2-spiro-
 10 syklopentakromeeni, 4-(γ -fenyyli- α -metyyllipropyyli)-amino-
 metyyli-2H-kromeeni, 4-(γ -fenyyli- α -metyyllipropyyli)-amino-
 metyyli-2-spirosyklopentakromeeni, 4-(γ -fenyyli- α -metyyli-
 propyyli)-aminometyyli-2,2-dimetyyliikromaani, 4-(γ -fenyyli-
 α -metyyllipropyyli)-aminometyyli-2-spirosyklopentakromaani,
 15 4-(γ -fenyyli- α -metyyllipropyyli)-aminometyyli-6-metyyli-2,2-
 dimetyyliikromaani, 4-(γ -fenyyli- α -metyyllipropyyli)-amino-
 metyyli-6-kloori-2-spirosykloheksakromaani, 4-(γ -fenyyli- α -
 metyllipropyyli)-aminometyyli-6,8-diklooriikromaani, 4-(γ -
 fenyyli- α -metyyllipropyyli)-aminometyyli-6,8-dimetyyli-2-
 20 sykloheksyyliikromaani, 4-(γ -fenyyli- α -metyyllipropyyli)-ami-
 nometyyli-5-hydroksi-2-spirosyklopentakromaani, 4-(γ -fenyy-
 li- α -metyyllipropyyli)-aminometyyli-6-hydroksiikromaani, 4-
 (γ -3,4-metyleenidioksifenyyli- α -metyyllipropyyli)-aminometyy-
 likromaani, 4-(γ -3,4-metyleenidioksifenyyli)- α -metyyllipro-
 25 pyyli)-aminometyyli-2,2-dimetyyliikromaani, 4-(γ -3,4-metylee-
 nidioksifenyyli- α -metyyllipropyyli)-aminometyyli-2-isopropyy-
 likromaani, 4-(γ -3,4-metyleenidioksifenyyli- α -metyyllipropyy-
 li)-aminometyyli-2,2-dietyyliikromaani, 4-(γ -3,4-metylee-
 nidioksifenyyli- α -metyyllipropyyli)-aminoetyyli-2-spirosyklo-
 30 pentakromaani, 4-(γ -3,4-metyleenidioksifenyyli- α -metyyli-
 propyyli)-aminometyyli-2-spirosykloheksakromaani, 4-(γ -3,4-
 metyleendioksifenyyli- α -metyyllipropyyli)-aminometyyli-7-
 metyyli-2-spirosyklopentakromaani, 4-(γ -3,4-metyleenidioksi-
 fenyyli- α -metyyllipropyyli)-aminometyyli-6-kloori-2-spiro-
 35 syklopentakromaani, 4-(γ -3,4-metyleenidioksifenyyli- α -metyy-
 lipropyyli)-aminometyyli-6-metoksi-2-spirosyklopentakromaa-

ni, 4-(γ -3,4-metyleenidioksifenyyli- α -metyylipropyyli)-aminometyyli-7-metoksi-2-spirosyklopentakromaani, 4-(γ -3,4-metyleenidioksifenyyli- α -metyylipropyyli)-aminometyyli-7-fenyyli-2-spirosyklopentakromaani, 4-(γ -3,4-metyleenidioksifenyyli- α -metyylipropyyli)-aminometyyli-2,2-dimetyyli-kromeeni, 4-(γ -3,4-metyleenidioksifenyyli- α -metyylipropyyli)-aminometyyli-2-spirosyklopentakromeeni, 4-(γ -3-trifluorimetyylifenyyli- α -metyylipropyyli)-aminometyyli-2-spirosyklopentakromaani, 4-(γ -3,4-dimetoksifenyyli- α -metyylipropyyli)-aminometyyli-2-spirosyklopentakromaani, 4-(γ -2,4-dimetoksifenyyli- α -metyylipropyyli)-aminometyyli-2-spirosyklopentakromaani, 4-(γ -4-kloorifenyyli- α -metyylipropyyli)-aminometyyli-2-spirosyklopentakromaani, 4-(γ -3,4,5-trimetoksifenyyli- α -metyylipropyyli)-aminometyyli-2-spirosyklopentakromaani, 4-(γ -3,4-dimetoksifenyyli- α -metyylipropyyli)-aminometyyli-2-spirosyklopentakromeeni, 4-(γ -4-kloorifenyyli- α -metyylipropyyli)-aminometyyli-2-spirosyklopentakromeeni, 4- β -fenyyliaminoetyyliaminometyyli-2,2-dimetyyli-kromaani, 4- β -fenyyliaminoetyyliaminometyyli-2-spirosyklopentakromeeni, 4- β -fenyyliaminoetyyliaminometyyli-2-spirosyklopentakromeeni, 4- β -fenyyliaminoetyyliaminometyyli-2-spirosyklopentakromeeni, 4- β -(4-kloorifenyyli)-aminoetyyliaminometyyli-2-spirosykloheksakromaani, 4- β -(3,4-dikloorifenyyli)-aminoetyyliaminometyyli-2,2-dimetyyli-kromaani, 4- β -(4-isopropyyliifenyyli)-aminoetyyliaminometyyli-2-sykloheksyylikromaani, 4- β -(4-etoksifenyyli)-aminoetyyliaminometyyli-2-spirosykloheksakromaani, 4-(N-fenyylipiperatsin-N'-yylimetyyli)-2,2-dimetyyli-kromaani, 4-(N-fenyylipiperatsin-N'-yylimetyyli)-2-spirosyklopentakromaani, 4-(N-fenyylipiperatsin-N'-yylimetyyli)-2-spirosykloheksakromaani, 4-(N-fenyylipiperatsin-N'-yyli-metyyli)-7-metyyli-2,2-dimetyyli-kromaani, 4-(N-fenyylipiperatsin-N'-yylimetyyli)-6-kloori-2-spirosyklopentakromaani, 4-(N-fenyylipiperatsin-N'-yylimetyyli)-6-metoksi-2-spirosykloheksakromaani, 4-(N-fenyylipiperatsin-N'-yylimetyyli)-7-metoksi-2,2-dietyyli-kromaani, 4-N-(4-kloorifenyyli)-piperatsin-N'-yylimetyyli-2-spirosykloheksakromaani, 4-N-(3,4-dikloorifenyyli)-piperatsin-N'-yylimetyyli-2,2-dimetyyli-

kromaani, 4-N-(3,4-dikloorifenyyli)-piperatsin-N'-yylimettyyli-2-heksyylikromaani, 4-N-(3,4-dimetoksifenyyli)-piperatsin-N'-yylimettyyli-2-spirosyklopentakromaani, 4-N-(3,4-metyleenidioksifenyyli)-piperatsin-N'-yylimettyyli-2,2-dimettyyli-
 5 kromaani, 4-N-(3,4,5-trimetoksifenyyli)-piperatsin-N'-yyli-mettyyli-2,2-dimettyylikromaani, 4-N-(3,4,5-trimetoksifenyyli)-piperatsin-N'-yylimettyyli-2-mettyyli-2-propyylikromaani, 4-(N-fenyylipiperatsin-N'-yylimettyyli)-2H-kromeeni, 4-(N-fenyylipiperatsin-N'-yylimettyyli)-2,2-dimettyylikromeeni, 4-
 10 (N-fenyylipiperatsin-N'-metyyli)-6-mettyyli-2,2-dimettyylikromeeni, 4-(N-fenyylipiperatsin-N'-yylimettyyli)-6-kloori-2-spirosyklopentakromeeni, 4-(N-fenyylipiperatsin-N'-yyli-mettyyli)-6-metoksi-2-spirosykloheksakromeeni, 4-(N-fenyylipiperatsin-N'-yylimettyyli)-7-metoksi-2,2-dietyylikromeeni,
 15 4-(N-fenyylipiperatsin-N'-yylimettyyli)-5-hydroksi-2,2-di-mettyylikromeeni, 4-N-(4-kloorifenyyli)-piperatsin-N'-yyli-mettyyli-2-spirosyklopentakromeeni, 4-N-(3,4-dikloorifenyyli)-piperatsin-N'-yylimettyyli-2,2-dimettyylikromeeni, 4-N-(3-mettyylifenyyli)-piperatsin-N'-yylimettyyli-2-mettyyli-2-pro-
 20 pyylikromeeni, 4-N-(4-isopropyylifenyyli)-piperatsin-N'-yylimettyyli-2,2-dietyylikromeeni, 4-N-(3-metoksifenyyli)-piperatsin-N'-yylimettyyli-2-spirosyklopentakromeeni, 4-N-(4-etoksifenyyli)-piperatsin-N'-yylimettyyli-2-spirosykloheksakromeeni, 4-N-(3,4-dimetoksifenyyli)-piperatsin-N'-
 25 yylimettyyli-2H-kromeeni, 4-N-(3,4-metyleenidioksifenyyli)-piperatsin-N'-yylimettyyli-2,2-dimettyylikromeeni, 4-N-(3,4,5-trimetoksifenyyli)-piperatsin-N'-yylimettyyli-2-isopropyyli-2H-kromeeni, 4-N-(trifluorimettyylifenyyli)-piperatsin-N'-yylimettyyli-2-spirosyklopentakromeeni ja 4-N-(3-kloori-4-
 30 trifluorimettyylifenyyli)-piperatsin-N'-yylimettyyli-2-spirosykloheksakromeeni.

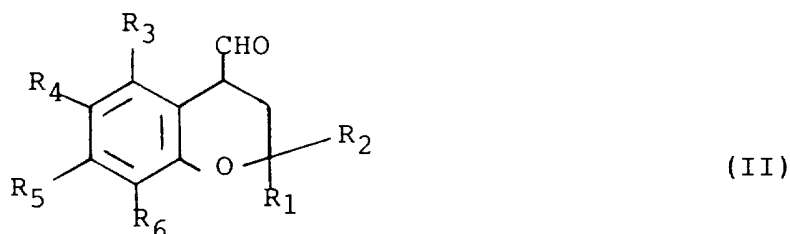
Erityisesti voidaan mainita seuraavat yhdisteet:

4-(γ -(3,4-metyleenidioksifenyyli)- α -metyylipropyyli)-amino-
 metyyli-2-spirosyklopentakromaani, 4-(β -fenyylietyyli)-amino-
 35 etyyli-2-spirosyklopentakromaani, 4-N-3,4-dikloorifenyyli-piperatsin-N'-yylimettyyli-2,2-dimettyylikromeeni, 4- β -fenok-

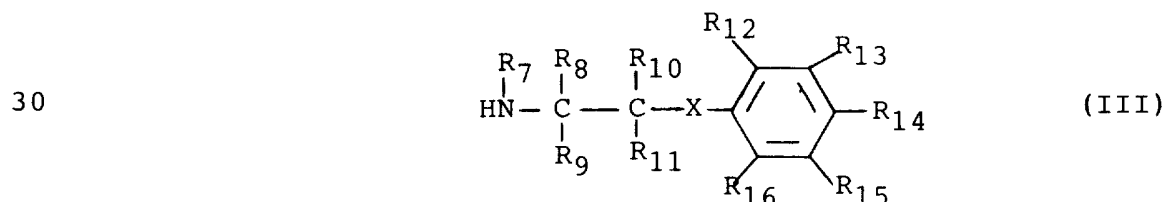
sietyyli-aminometyyli-2-spirosyklopentakromaani, 4-[X-(3,4,5-trimetoksifenyyli)- α -metyylipropyli]-2-spirosyklopentakromaani ja 4-[X-(3-trifluorimetyylifenyyli)- α -metyylipropyli]-2-spirosyklopentakromaani, sekä lisäksi 4-[X-(2,3,4-trimetoksifenyyli)- α -metyyli]-7-propyyliaminometyyli-2-spirosyklopentakromaani, 4-[X-(3,4-metyleenidioksifenyyli)- α -metyyli]-7-propyyliaminometyyli-7-metoksi-2-spirosyklopentakromaani, 4-[X-(3,4-metyleenidioksifenyyli)- α -metyyli]-7-propyyliaminometyyli-7-metyyli-2-spirosyklopentakromaani, ja
 10 4-[X-(2-trifluorimetyyli)- α -metyyli]-7-propyyliamino-metyyli-2-spirosyklopentakromaani.

Keksinnön mukaiselle menetelmälle on tunnusomaista, että joko

15 A) kromaani-4-karbaldehydien, joiden kaava (II) on



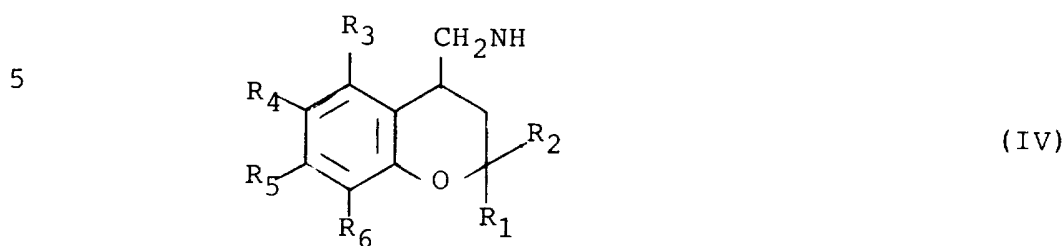
jossa
 symboleilla, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 ja R_6 on edellä mainittu
 25 merkitys,
 annetaan reagoida amiinien kanssa, joiden kaava (III) on



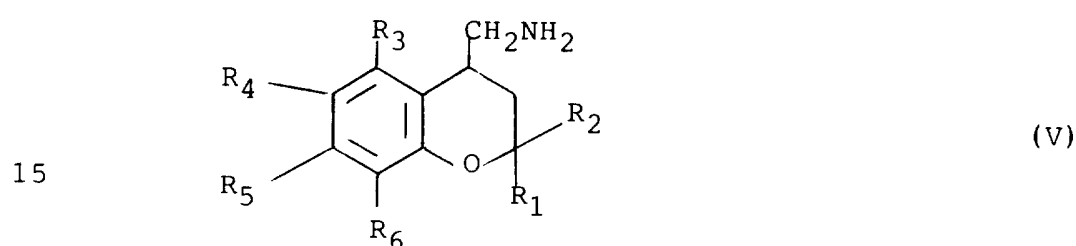
jossa
 35 symboleilla R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} , R_{13} , R_{14} , R_{15} , R_{16} , R_{17} ja X on edellä mainittu merkitys,

pelkistävien aineiden läsnäollessa, tai

B) amiinien, joiden kaava (IV) on



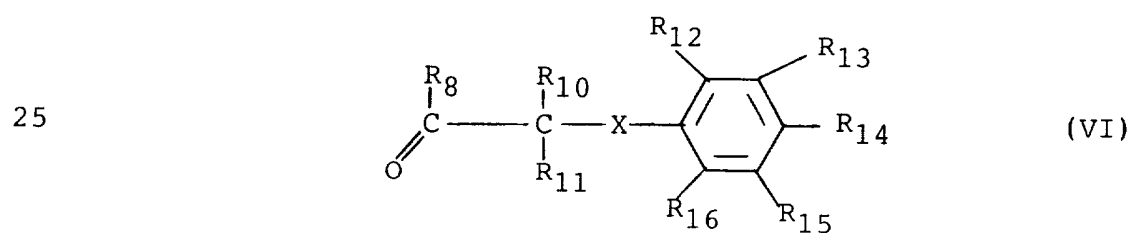
10 tai joiden kaava (V) on



joissa

symboleilla R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 ja R_6 on edellä mainittu merkitys,

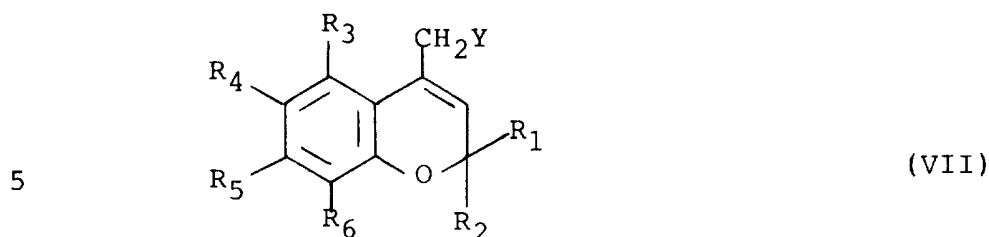
20 annetaan reagoida karbonyyliyhdisteiden kanssa, joiden kaava (VI) on



30 jossa

symboleilla R_8 - R_{16} on edellä mainittu merkitys, edellyttäen, että X ei merkitse ryhmää NR_{17} , pelkistävien aineiden läsnäollessa, tai

C) yhdisteiden, joiden kaava (VII) on



jossa
 symboleilla R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 ja R_6 on edellä mainittu mer-
 10 kitys ja
 Y merkitsee bromia tai klooria,
 annetaan reagoida kaavan (III) mukaisten amiinien kanssa
 happoa sitovan aineen läsnäollessa, ja haluttaessa vaihees-
 sa A), B) ja C) saadut yhdisteet muutetaan farmaseuttisesti
 15 hyväksyttäväksi happoadditiosuoloiksi.

Esimerkkeinä pelkistysaineista, joita voidaan käyttää
 menetelmävaihtoehdoissa A ja B, voidaan mainita metallihyd-
 ridi-kompleksit. Ensisi-jaisia ovat alkalimetalli-boorihydri-
 dit, alkalimetalli-syaaniboorihydridit ja/tai alkalimetalli-
 20 alanaatit, erityisesti natriumyhdisteet tai litiumyhdisteet.
 Erityisesti voidaan mainita natriumboorihydridi, natrium-
 syaaniboorihydridi ja litiumalanaatti. Myös katalyyttisesti
 aktivoidun vedyn käyttö normaalia korkeammassa paineissa ja
 lämpötiloissa on mahdollista.

25 Pelkistysaineita voidaan käyttää määrinä, jotka ulot-
 tuvat ekvivalenttimääristä 100-%:isiin ylimääriin, ensisi-
 jaisesti ekvivalenttimääristä 20 %:n ylimääriin, käytettä-
 vän karbonyyliyhdisteen määrään nähden.

Menetelmävaihtoehdossa C käytettävät happoa sitovat
 30 aineet ovat tunnettuja emäksiä. Esimerkkeinä voidaan maini-
 ta maa-alkalimetallihydroksidit tai alkalimetallihydroksi-
 dit, kuten natriumhydroksidi ja/tai kaliumhydroksidi, maa-
 alkalimetallikarbonaatit tai alkalimetallikarbonaatit, kuten
 natriumvetykarbonaatti tai kaliumkarbonaatti, ja orgaaniset
 35 typpipitoiset emäket kuten trietyyliamiini, tributyyliamii-
 ni tai bentsyyli-trimetyyliammoniumhydroksidi.

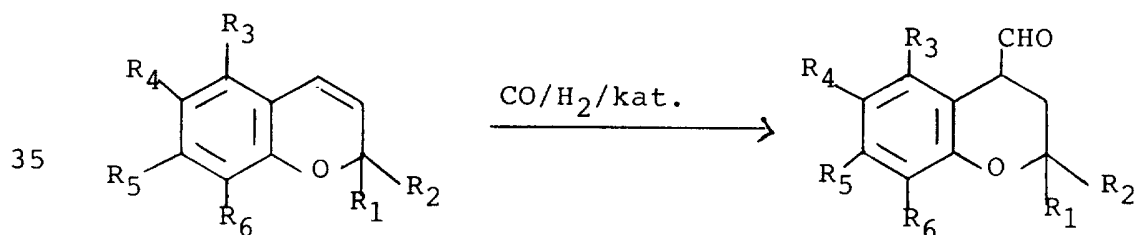
Näitä happoa sitovia aineita voidaan käyttää määrinä, jotka ulottuvat ekvivalenttimääristä 100-%:siin ylimääriin, ensisijaisesti ekvivalenttimääristä 20 %:n ylimääriin, käytettävän halogeeniyhdisteen määrään nähden. Keksinnön mukaiset reaktiot suoritetaan liuottimissa. Sopivia liuottimia ovat kaikki liuottimet, jotka ovat kyseisen reaktion suhteen neutraaleja; ensisijaisina voidaan mainita seuraavat liuottimet: alkoholit kuten metanoli, etanoli, isopropanoli tai tert.-butanoli, eetterit kuten dietyylieetteri, di-isopropyylieetteri, tetrahydrofuraani tai dioksaani, hiilivedyt kuten heksaani, sykloheksaani, bentseeni tai tolueni, kloorihiilivedyt kuten metyleenikloridi, kloroformi, hiilitetrakloridi tai klooribentseeni, tai sellaisten liuottimien seokset.

Reaktiolämpötiloja voidaan vaihdella surehkoissa rajoissa. Yleensä reaktio suoritetaan lämpötilavälillä $-50 - +150^{\circ}\text{C}$, ensisijaisesti välillä $-10 - +120^{\circ}\text{C}$.

Keksinnön mukaista menetelmää suoritettaessa reaktiossa käytetään ensisijaisesti 0,5-2 moolia kaavan (III) mukaista amiinia tai kaavan (VI) mukaista karbonyyliyhdistettä moolia kohden kromaani- tai kromeeniyhdistettä. Erityisen ensisijainen reagenssien moolisuhde on 1:1. Ylimäärin käytettäessä ensisijaisesti suositellaan käytettäväksi ylimäärin kaavan (III) mukaista amiinia tai kaavan (VI) mukaista karbonyyliyhdistettä.

Reaktiotuotteet voidaan eristää tislaamalla, kiteyttämällä erilleen, konsentroimalla ja kiteyttämällä uudelleen tai erottamalla kromatografisesti.

Kaavan (II) mukaisia kromaani-4-aldehydejä valmistetaan 2H-kromeeneista hydroformyloimalla seuraavan yhtälön mukaisesti:



Menetelmälle on tyypillistä, että 2H-kromeenien annetaan reagoida hiilimonoksidin ja veden kanssa jaksollisen järjestelmän alaryhmän 8 metallikatalyyttien läsnäollessa, lämpötilojen ollessa välillä 80-250°C ja paineiden ollessa
5 välillä 20-1000 baria.

Esimerkkeinä kromaani-4-karbaldehydeistä voidaan mainita:

4-formyylikromaani, 4-formyyli-2-metyylikromaani, 4-formyyli-2,2-dimetyylikromaani, 4-formyyli-2-propyylikromaani,
10 4-formyyli-2-isopropyylikromaani, 4-formyyli-2,2-dietyyli-kromaani, 4-formyyli-2-metyyli-2-propyylikromaani, 4-formyyli-2-heksyylikromaani, 4-formyyli-2-sykloheksyylikromaani, 4-formyyli-2-spirosyklopentakromaani, 4-formyyli-2-spirosykloheksakromaani, 4-formyyli-6-metyyli-2-spirosyklopentakromaani,
15 kromaani, 4-formyyli-7-metyyli-2-spirosyklopentakromaani, 4-formyyli-6,8-dimetyyli-2-spirosyklopentakromaani, 4-formyyli-6-kloori-2-spirosyklopentakromaani, 4-formyyli-6-metoksi-2-spirosyklopentakromaani, 4-formyyli-7-metoksi-2-spirosyklopentakromaani, 4-formyyli-7-isopropoksi-2-spirosyklopentakromaani,
20 kromaani, 4-formyyli-7-fenoksi-2-spirosyklopentakromaani, 4-formyyli-7-fenyyli-2-spirosyklopentakromaani, 4-formyyli-6-metyyli-2,2-dimetyylikromaani, 4-formyyli-6-kloori-2,2-dimetyylikromaani, 4-formyyli-7-metoksi-2,2-dimetyylikromaa-
ni, 4-formyyli-6-metyyli-2-spirosykloheksakromaani ja 4-
25 formyyli-7-metoksi-2-spirosykloheksakromaani.

Suuri osa keksinnön mukaisten yhdisteiden valmistuksessa käytetyistä kaavan (III) mukaisista amiineista on tunnettuja (vertaa, esimerkiksi, Beilstein'in Handbuch der organischen Chemie (Beilstein'in Handbook of Organic
30 Chemistry) 6, 172, III 639, IV 663; 12; 543, 1096, 1145, I 473, 494, II 287, 591, 623, III/IV 49); aikaisemmin tuntemattomia voidaan saada analogisin menetelmin.

Esimerkkeinä kaavan (III) mukaisista amiineista voidaan mainita:

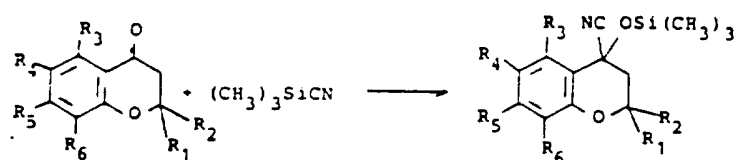
2-fenyylietyyliamiini, 2-(2-kloorifenyyli)-etyyliamiini,
 2-(4-kloorifenyyli)-etyyliamiini, 2-(3,4-dikloorifenyyli)-
 etyyliamiini, 2-(3-metyylifenyyli)-etyyliamiini, 2-(2,4-
 dimetyylifenyyli)-etyyliamiini, 2-(2-metyyli-4-kloorifeny-
 5 li)-etyyliamiini, 2-(4-metoksifenyyli)-etyyliamiini, 2-(3,4-
 dimetoksifenyyli)-etyyliamiini, 2-(α -naftyyli)-etyyliamiini,
 2-(β -naftyyli)-etyyliamiini, 2-(3,4-metyleenidioksifenyyli)-
 etyyliamiini, 3-fenyyli-propyyliamiini, 2-fenyyli-propyyli-
 amiini, 3-(4-kloorifenyyli)-propyyliamiini, 2-(4-kloorife-
 10 nyyli)-propyyliamiini, 3-(4-metyylifenyyli)-propyyliamiini,
 2-(3-metyylifenyyli)propyyliamiini, 3-(4-metoksifenyyli)-
 propyyliamiini, 2-(3,4-dimetoksifenyyli)-propyyliamiini,
 3-(3,4-metyleenidioksifenyyli)-propyyliamiini, 2-amino-4-
 fenyyli-butaani, 2-amino-4-(4-kloorifenyyli)-butaani, 2-
 15 amino-4-(4-metyylifenyyli)-butaani, 2-amino-4-(4-trifluori-
 metyyllifenyyli)-butaani, 2-amino-4-(4-isopropyyllifenyyli)-
 butaani, 2-amino-4-(3,4-dikloorifenyyli)-butaani, 2-amino-
 4-(2-metoksifenyyli)-butaani, 2-amino-4-(3-metoksifenyyli)-
 butaani, 2-amino-4-(4-propoksifenyyli)-butaani, 2-amino-
 20 4-(3,4-dimetoksifenyyli)-butaani, 2-amino-4-(3,4-metyleen-
 dioksifenyyli)-butaani, 3-amino-5-fenyylipentaani, 3-amino-
 5-(3,4-metyleenidioksifenyyli)-pentaani, 2-fenyyli-1-metyy-
 lietyyliamiini, 2-fenyyli-1,1-dimetyyli-etyyliamiini, 2-
 fenyyli-1,1-dietyyli-etyyliamiini, 2-fenyyli-2,2-dimetyyli-
 25 etyyliamiini, 2-fenyyli-2,2-dietyyli-etyyliamiini, 2-fenyy-
 li-N-metyylietyyliamiini, 2-fenyyli-N-etyylietyyliamiini,
 2-fenyyli-N-isopropyyli-etyyliamiini, 2-(4-kloorifenyyli)-
 N-metyylietyyliamiini, 2-(4-metoksifenyyli)-N-metyyli-etyy-
 liamiini, 2-(4-isopropyyllifenyyli)-N-metyyli-etyyliamiini,
 30 2-fenoksietyyliamiini, 2-(4-metyylifenoksi)-etyyliamiini,
 2-(4-tert.-butyyllifenoksi)-etyyliamiini, 2-(4-kloorifenok-
 si)-etyyliamiini, 2-(4-trifluorimetyylifenoksi)-etyyliamii-
 ni, 2-(3-etoksifenoksi)-etyyliamiini, 2-(4-metoksifenoksi)-
 etyyliamiini, 2-(4-isopropoksifenoksi)-etyyliamiini, 2-
 35 fenoksi-propyyliamiini, 2-(4-fluorifenoksi)-propyyliamiini,

2-fenoksi-butaaniamiini, 2-fenoksi-N-metyyli-etyyliamiini,
 2-fenoksi-N-etyyli-etyyliamiini, 2-fenoksi-N-isopropyyli-
 etyyliamiini, N-fenyyli-etyleenidiamiini, N-(4-kloorifenyy-
 5 li)-etyleenidiamiini, N-(3,4-dikloorifenyyli)-etyleenidi-
 amiini, N-(4-metyylifenyyli)-etyleenidiamiini, N-(4-iso-
 propyylifenyli)-etyleenidiamiini, N-(4-trifluorimetyyli-
 fenyyli)-etyleenidiamiini, N-(2-metoksifenyyli)-etyleenidi-
 amiini, N-(4-etoksifenyyli)-etyleenidiamiini, N-fenyyli-
 N'-metyyli-etyleenidiamiini, N-fenyyli-N'-etyyli-etyleenidi-
 10 amiini, N-(4-kloorifenyyli)-N'-isopropyyli-etyleenidiamiini,
 N-fenyyli-N-metyyli-etyleenidiamiini, 2-amino-3-aniliino-
 propaani, 3-amino-4-aniliino-butaani, 2-amino-2-metyyli-
 3-aniliino-propaani, 2-amino-2-metyyli-3-(4-kloorianiliino)-
 propaani, 1-amino-2-aniliino-propaani, 1-amino-2-aniliino-
 15 butaani, 1-amino-2-metyyli-2-aniliino-propaani, 1-amino-2-
 metyyli-2-(4-metoksianiliino)-propaani, N-fenyylipiperatsii-
 ni, N-(2-kloorifenyyli)-piperatsiini, N-(4-kloorifenyyli)-
 piperatsiini, N-(3,4-dikloorifenyyli)-piperatsiini, N-(4-
 trifluorimetyylifenyyli)-piperatsiini, N-(3-trifluorimetyy-
 20 lifenyli)-piperatsiini, N-(3-trifluorimetyyli-4-kloorife-
 nyli)-piperatsiini, N-(2-metoksifenyyli)-piperatsiini,
 N-(2-etoksifenyyli)-piperatsiini, N-(2-isopropoksifenyyli)-
 piperatsiini, N-(3-metoksifenyyli)-piperatsiini, N-(4-metok-
 sifenyyli)-piperatsiini, N-(3,4-dimetoksifenyyli)-piperat-
 25 siini, N-(3,4-metyleenidioksifenyyli)-piperatsiini, N-(4-
 metyylifenyli)-piperatsiini, N-(3,4-dimetyylifenyyli)-pi-
 peratsiini, N-(2,4-dimetyylifenyyli)-piperatsiini, N-(2,5-
 dimetyylifenyyli)-piperatsiini, N-(4-etyylifenyyli)-piper-
 atsiini, N-(4-isopropyylifenyli)-piperatsiini, N-(4-tert.-
 30 butyylifenyli)-piperatsiini ja N-(4-sykloheksyylifenyli)-
 piperatsiini.

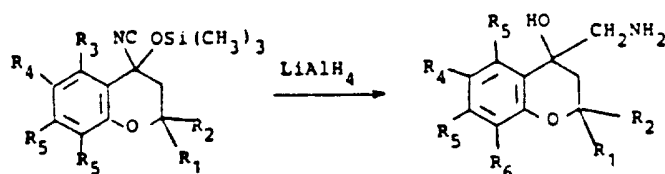
Eräät keksinnön mukaisten yhdisteiden valmistukses-
 sa käytettävistä kaavan (IV) mukaisista amiineista ovat

tunnettuja (J. med. Chem. 1982, 393). Aikaisemmin tuntemattomia voidaan valmistaa analogisin menetelmin.

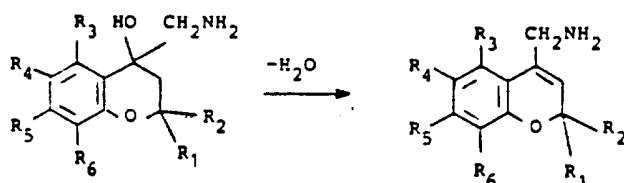
Näin meneteltäessä lähtöaineina ovat kroman-4-onit, joiden annetaan reagoida trimetyylisilyylisyanidin kanssa seuraavan yhtälön osoittamalla tavalla:



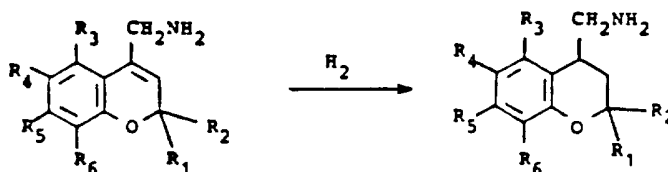
Näin valmistetut 4-syaano-4-trimetyylisilyylioksi-kromaanit voidaan hydrata litiumaluminiumhydridin avulla, jolloin saadaan 4-aminometyyli-4-hydroksikromaaneja seuraavan yhtälön osoittamalla tavalla:



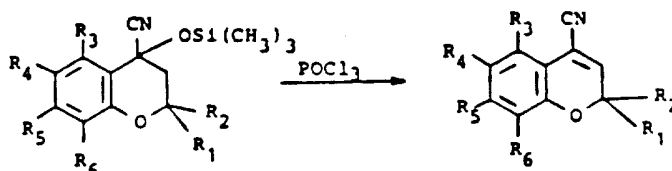
4-aminometyyli-4-hydroksikromaanit voidaan muuttaa vettä poistavilla aineilla kaavan (IV) mukaisiksi 4-aminometyyli-2H-kromeeneiksi alla olevan yhtälön osoittamalla tavalla.



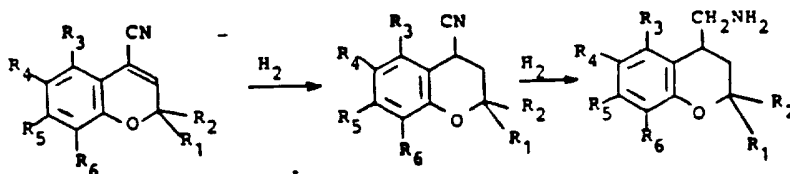
Aminometyylikromeenit voidaan muuttaa aminometyylikromaaneiksi hydraamalla kuten seuraava yhtälö osoittaa:



Trimetyylisilanoli voidaan kuitenkin poistaa 4-syaano-4-trimetyylisilyylioksikromaaneista myös fosforioksikloridin avulla ja eristää näin 4-syaano-2H-kromeenit, seuraavan yhtälön osoittamalla tavalla (samalla tavalla kuin artikkelin Chemistry Letters 1979, 1427 menetelmässä):



4-syaano-2H-kromeenit voidaan sitten hydrata suoraan tai vaiheittain, jolloin saadaan 4-aminometyyliksikromaaneja seuraavan yhtälön osoittamalla tavalla:



Esimerkkeinä 4-aminometyyli-2H-kromeeneista voidaan mainita:

4-aminometyyli-2H-kromeeni, 4-aminometyyli-2-metyyli-2H-kromeeni, 4-aminometyyli-2,2-dimetyyli-kromeeni, 4-aminometyyli-2-propyyli-2H-kromeeni, 4-aminometyyli-2-isopropyyli-2H-kromeeni, 4-aminometyyli-2,2-dietyyliksikromeeni, 4-aminometyyli-2-metyyli-2-propyyli-kromeeni, 4-aminometyyli-2-heksyyli-2H-kromeeni, 4-aminometyyli-2-sykloheksyyli-2H-kromeeni, 4-aminometyyli-2-spirosyklokromeeni,

4-aminometyyli-2-spirosykloheksaanikromeeni, 4-aminometyyli-6-metyyli-2-spirosyklopentakromeeni, 4-aminometyyli-7-metyyli-2-spirosyklopentakromeeni, 4-aminometyyli-6,8-dimetyyli-2-spirosyklopentakromeeni, 4-aminometyyli-6-kloori-
5 2-spirosyklopentakromeeni, 4-aminometyyli-6-metoksi-2-spirosyklopentakromeeni, 4-aminometyyli-7-metoksi-2-spirosyklopentakromeeni, 4-aminometyyli-7-isopropoksi-2-spirosyklopentakromeeni, 4-aminometyyli-7-fenyyli-2-spirosyklopentakromeeni, 4-aminometyyli-6-metyyli-2-spirosykloheksakromeeni, 4-aminometyyli-6-kloori-2-spirosykloheksakromeeni, 4-aminometyyli-7-metoksi-2-spirosykloheksakromeeni, 4-aminometyyli-6-metyyli-2,2-dimetyylikromeeni ja 4-aminometyyli-7-metoksi-2,2-dimetyylikromeeni.

Eräät keksinnön mukaisten yhdisteiden valmistuksessa
15 käytettävistä kaavan (V) mukaisista amiineista ovat tunnettuja (J. Med. Chem. 1982, 393). Aikaisemmin tuntemattomia voidaan saada analogisin menetelmin, esimerkiksi edellä selostetulla tavalla.

Esimerkkeinä 4-aminometyylikromaaneista voidaan mainita:
4-aminometyyli-kromaani, 4-aminometyyli-2-metyyli-kromaani, 4-aminometyyli-2,2-dimetyyli-kromaani, 4-aminometyyli-2-propyyli-kromaani, 4-aminometyyli-2-isopropyylikromaani, 4-aminometyyli-2,2-dietyyli-kromaani, 4-aminometyyli-2-
25 metyyli-2-propyyli-kromaani, 4-aminometyyli-2-heksyylikromaani, 4-aminometyyli-2-sykloheksyyli-kromaani, 4-aminometyyli-2-spirosyklopenta-kromaani, 4-aminometyyli-2-spirosykloheksa-kromaani, 4-aminometyyli-6-metyyli-2-spirosyklopenta-kromaani, 4-aminometyyli-7-metyyli-2-spirosyklopenta-
30 kromaani, 4-aminometyyli-6,8-dimetyyli-2-spirosyklopenta-kromaani, 4-aminometyyli-6-kloori-2-spirosyklopenta-kromaani, 4-aminometyyli-6-metoksi-2-spirosyklopenta-kromaani, 4-aminometyyli-7-metoksi-2-spirosyklopenta-kromaani, 4-aminometyyli-8-isopropoksi-2-spirosyklopenta-kromaani, 4-aminometyyli-7-fenyyli-2-spirosyklopentakromaani, 4-aminometyyli-6-metyyli-2-spirosykloheksakromaani, 4-aminometyyli-6-kloori-

ri-2-spirosykloheksakromaani, 4-aminometyyli-7-metoksi-2-spirosykloheksakromaani, 4-aminometyyli-6-metyyli-2,2-dimetyyli-kromaani ja 4-aminometyyli-7-metoksi-2,2-dimetyyli-kromaani.

- 5 Suuri osa kaavan (VI) mukaisista karbonyyli-yhdisteistä (VI), joita on käytetty keksinnön mukaisessa valmistusmenetelmässä, on tunnettuja yhdisteitä (vertaa, esimerkiksi, Beilstein'in Handbuch der Organischen Chemie (Beilstein'in Handbook of Organic Chemistry) 6, 151, II 152; 10 7, 292, 303, 304, 314, I 154, 161, 162, 167, II 226, 233, 236, 243). Aikaisemmin tuntemattomia voidaan valmistaa analogisin menetelmin.

Esimerkkeinä karbonyyli-yhdisteistä voidaan mainita: fenyyliasetaldehydi, 2-kloorifenyyliasetaldehydi, 3-kloori-
15 fenyyliasetaldehydi, 4-kloorifenyyliasetaldehydi, 3,4-dikloorifenyyliasetaldehydi, 4-metyylifenyyliasetaldehydi, 4-isopropyylifenyyliasetaldehydi, 3-metoksifenyyliasetaldehydi, 4-etoksifenyyliasetaldehydi, 3,4-dimetoksifenyyliasetaldehydi, 3,4-metyleenidioksifenyyliasetaldehydi, α -fenyyli-
20 propionaldehydi, β -fenyylipropionaldehydi, β -(4-kloorifenyyli)-propionaldehydi, α -(4-trifluorimetyylifenyyli)-propionaldehydi, β -(4-trifluorimetyylifenyyli)-propionaldehydi, β -(4-metoksifenyyli)-propionaldehydi, β -(3,4-dimetoksifenyyli)-propionaldehydi, β -(3,4-metyleenidioksi-
25 fenyyli)-propionaldehydi, fenoksi-asetaldehydi, 4-kloorifenoksiasetaldehydi, 3,4-dikloorifenoksiasetaldehydi, 2,4-dikloorifenoksiasetaldehydi, 3,4-dimetyylifenoksiasetaldehydi, 4-metoksifenoksiasetaldehydi, 3,4-dimetoksifenoksiasetaldehydi, 3,4-metyleenidioksifenyyliasetaldehydi, fenyyli-
30 liasetoni, 4-kloorifenyyliasetoni, 3,4-dikloorifenyyliasetoni, 4-metyylifenyyliasetoni, 4-metoksifenyyliasetoni, 3,4-dimetoksifenyyliasetoni, 3,4-metyleenidioksifenyyliasetoni, bentsyyliasetoni, (4-klooribentsyyli)-asetoni, (4-klooribentsyyli)-asetoni, (4-trifluorimetyylibentsyyli)-asetoni, 35 (4-metoksibentsyyli)-asetoni, (3,4-dimetoksibentsyyli)-asetoni, (3,4-metyleenidioksibentsyyli)-asetoni, fenoksiase-

toni, (4-kloorifenoksi)-asetoni, (3,4-dikloorifenoksi)-asetoni, (2,5-dimetyylifenoksi)-asetoni, (4-metoksifenoksi)-asetoni, (3,4-dimetoksifenoksi)-asetoni ja (3,4-metyleenidioksifenoksi)-asetoni.

- 5 Eräät kaavan (VII) mukaisista halogenideista, joita on käytetty valmistettaessa keksinnön mukaisia yhdisteitä, ovat tunnettuja (Tetrahedron 23, 1893 (1967)). Aikaisemmin tuntemattomia voidaan valmistaa analogisella menetelmällä 4-metyyli-2H-kromeeneista [Heterocyclic Compounds, Vol. 31, 10 toim. G.P. Ellis (New York 1977), sivut 11 jne.] halogenoimalla N-bromisukkiini-imidillä tai N-kloorisukkiini-imidillä (Wohl-Ziegler-reaktio).

Esimerkkeinä 4-halogeenimetyylikromeeneista voidaan mainita:

- 15 4-kloorimetyyli-2H-kromeeni, 4-bromimetyyli-2-metyyli-2H-kromeeni, 4-bromimetyyli-2,2-dimetyylikromeeni, 4-bromimetyyli-2-isopropyli-2H-kromeeni, 4-kloorimetyyli-2,2-dietyylikromeeni, 4-kloorimetyyli-2-metyyli-2-propyyli-kromeeni, 4-bromimetyyli-2-heksyyli-2H-kromeeni, 4-bromimetyyli-2-sykloheksyyli-2H-kromeeni, 4-bromimetyyli-2-spirosyklopentakromeeni, 4-bromimetyyli-2-spirosykloheksakromeeni, 4-bromimetyyli-6-metyyli-2-spirosyklopentakromeeni, 4-bromimetyyli-7-metyyli-2-spirosyklopentakromeeni, 4-bromimetyyli-6,8-dimetyyli-2-spirosyklopentakromeeni, 4-bromimetyyli-3-kloori-25 2-spirosyklopentakromeeni, 4-bromimetyyli-6-metoksi-2-spirosyklopentakromeeni, 4-bromimetyyli-7-metoksi-2-spirosyklopentakromeeni, 4-bromimetyyli-7-isopropoksi-2-spirosyklopentakromeeni, 4-bromimetyyli-7-fenyyli-2-spirosyklopentakromeeni, 4-bromimetyyli-6-metyyli-2,2-dimetyylikromeeni, 30 4-bromimetyyli-6-kloori-2,2-dimetyylikromeeni, 4-bromimetyyli-7-metoksi-2,2-dimetyylikromeeni, 4-bromimetyyli-6-metyyli-2-spirosykloheksakromeeni ja 4-bromimetyyli-7-metoksi-2-spirosykloheksakromeeni.

- Keksinnön mukaisilla kromaani- ja kromeenijohdannaisilla on osoittautunut yllättäen olevan verenpainetta alentava vaikutus ja sen vuoksi niitä voidaan käyttää, vapaana

muotona tai farmaseuttisesti vaarattomina happoadditiosuoloinaan, lääkeaineina.

Uusilla yhdisteillä on laaja ja monimuotoinen farmakologinen vaikutusspektri ja yllättävän pitkä vaikutusaika.

5 Eläinkokein niillä voitiin spesifisesti osoittaa olevan seuraavia pääasiallisia vaikutuksia.

1. Suonien sileän lihaksen jännitys heikkenee huomattavasti yhdisteiden vaikutuksesta. Tätä verisuonien kouristusta laukaisevaa vaikutusta voi esiintyä koko suonistosysteemissä tai se voi ilmetä enemmän tai vähemmän erillisenä
10 paikallisilla suonistoalueilla (kuten, esim., keskushermostossa). Yhdisteet soveltuvat sen vuoksi erityisesti käytettäviksi aivoihin vaikuttavina terapeuttisina aineina.

2. Yhdisteet alentavat verenpainetta eläimillä, joilla
15 la on normaali tai kohonnut verenpaine, ja tämän mukaisesti niitä voidaan käyttää verenpainetta alentavina aineina.

Näiden ominaisuuksien ansiosta keksinnön mukaiset yhdisteet soveltuvat laajimmassa mielessä akuuttisten ja kroonisten sydämen verettömyyshäiriöiden ennalta ehkäisyyn, hypertension hoitamiseen ja aivo- ja perifeeraalisten verenkiertohäiriöiden hoitamiseen.
20

Uudet aktiiviset yhdisteet voidaan muuttaa tunnetulla tavalla tavanomaisiksi seosmuodoiksi, kuten tableteiksi, kapseleiksi, lääkerakeiksi, pillereiksi, jauheiksi, aerosoleiksi, siirapeiksi, emulsioiksi, suspensioiksi ja liuoksiksi,
25 si, käyttämällä neutraaleja ei-toksisia, farmaseuttisesti sopivia väliaineita tai liuottimia. Terapeuttisesti vaikuttavaa yhdistettä on kussakin tapauksessa oltava läsnä konsentraatioina noin 0,5-90 paino-% koko seoksesta, ts. määrinä,
30 jotka riittävät tarkoitetun annosalueen saavuttamiseen.

Seosmuotoja valmistetaan esim. laimentamalla vaikuttavia yhdisteitä liuottimilla ja/tai väliaineilla, käyttämällä valinnaisesti emulgaattoreita ja/tai dispergointiaineita, ja esim. vettä laimentimen käytettäessä apuliuottimina
35 voidaan käyttää valinnaisesti orgaanisia liuottimia.

Esimerkkejä mainittavista apuaineista ovat: vesi, ei-
toksiset orgaaniset liuottimet kuten parafiinit (esimerkik-
si bensiinifraktiot), kasvisöljyt (esim. maapähkinäöljy/see-
samiöljy), alkoholit (esim. etyylialkoholi ja glyseroli),
5 glykolit (esimerkiksi propyleeniglykoli ja polyetyleenigly-
koli), kiinteät täyteaineet, kuten, esim. luonnon mineraali-
jauheet (esim. kaoliinit, aluminiumoksidit, talkki ja lii-
tu), synteettiset kivit jauheet (esimerkiksi hyvin hienoja-
koinen piidioksidi ja silikaatit), sokerit (esimerkiksi ruo-
10 kosokeri, laktoosi ja glukooosi), emulgaattorit (esim. poly-
oksietyleenirasvahappestereit, polyoksietyleni-rasva-alko-
holieetterit, alkyylisulfonaatit ja aryyllisulfonaatit), dis-
pergointiaineet (esim. ligniini, sulfiittijäteliuokset, me-
tyylliselluloosa, tärkkelys ja polyvinyylipyrrolidoni) ja
15 liukuaineet (esim. magnesiumstearaatti, talkki, steariini-
happo ja natriumlauryylisulfaatti).

Anto suoritetaan tavalliseen tapaan, ensisijaisesti
suun kautta tai parenteraalisesti, erityisesti kielenalai-
sesti tai laskimonsisäisesti. Kun kyseessä on anto suun
20 kautta, tabletit voivat tietenkin sisältää mainittujen li-
säaineiden lisäksi myös sellaisia lisäaineita kuten natrium-
sitraattia, kalsiumkarbonaattia ja dikalsiumfosfaattia, yh-
dessä erilaisten muiden lisäaineiden kuten tärkkelyksen,
ensisijaisesti perunatärkkelyksen, gelatiinin ja näiden kal-
25 taisten aineiden kanssa. Tablettien valmistuksessa voidaan
edelleen käyttää myös liukuaineita, kuten magnesiumstearaat-
tia, natriumlauryylisulfaattia ja talkkia. Kun kyseessä ovat
vesisuspensiot ja/tai eliksiirit, jotka on tarkoitettu an-
nettaviksi suun kautta, aktiivisia yhdisteitä voidaan se-
30 koittaa, edellä mainittujen apuaineiden lisäksi erilaisten
aromia parantavien aineiden tai väriaineiden kanssa.

Kun kyseessä on parenteraalinen käyttö, voidaan käyt-
tää aktiivisten yhdisteiden liuoksia, käyttämällä sopivia
nestemäisiä väliaineita.

35 Yleensä on osoittautunut edulliseksi, laskimonsisäi-
sen annon ollessa kyseessä, että tehokkaiden tulosten saa-

vuttamiseksi annettavat määrät ovat noin 0,001-10 mg, ensisijaisesti noin 0,05-5 mg kehon painon kiloa kohden päivässä, ja kun kyseessä on anto suun kautta, annos on noin 0,5-30 mg, ensisijaisesti 1-10 mg kehon painon kiloa kohden päivässä.

Siitä huolimatta ajoittain voi olla välttämätöntä poiketa mainituista määristä, ja nimenomaan riippuen paitsi koe-eläimen kehon painosta tai antomenetelmän luonteesta, myös eläinlajista ja yksilöllisestä suhtautumisesta lääkin-
tään, ja lääkeseoksen luonteesta ja ajasta tai väliajoista, jolloin anto tapahtuu. Täten, eräissä tapauksissa, voidaan tulla toimeen edellä mainittuja minimimääriä pienemmin määrin, kun taas toisissa tapauksissa mainittu yläraja joudutaan ylittämään. Suhteellisesti suuria määriä annettaessa
15 voi olla suositeltavaa jakaa nämä useiksi erillisiksi päivän kuluessa annettaviksi annoksiksi. Saman annosalueen katsotaan soveltuvan annettavaksi ihmisen lääkitsemiseksi. Yleisessä mielessä edellä mainitut huomautukset pätevät tällöinkin.

20 Farmakologiset koetulokset
 Verenpainetta alentavan vaikutuksen koe renaalisesti
 hypertonisilla koirilla
 Menetelmä

Kokeissa on käytetty kumpaakin sukupuolta olevia jäniskoiria. Verenpaineen suoraa mittaamista varten eläinten aorttaan on sovitettu pysyvä katetri. Hypertonian aiheuttamiseksi koetta varten ahtautettiin toinen munuaisaortta.

Tajuissaan olevien, vapaasti liikkuvien koirien systolinen ja diastolinen verenpaine ja sydämen sykintänopeus
30 tallennettiin jatkuvasti käyttämällä radiokaukomittausjärjestelmää. Arvot on saatu suoralla tietojenkeräysjärjestelmällä (DAS 10/4; valmistaja: i.f.d) lähetinvastaanotin-yhdistelmällä ja arviointi tapahtui ohjelmoidulla tietokoneella (Multi 4; valmistaja: Intertechnique). Arvot syötetään
35 aina tunnin kuluttua keskiarvoina kaikista tallennetuista verenapine-vasteista.

Koeaineet on liuotettu polyetyleeniglykoliin 400 ja annettu suun kautta gelatiinikapseleissa. Verenpaine on mitattu aikavälillä tunti ennen antoa - enintään 16 tuntia antamisen jälkeen.

- 5 Pienin annos on alhaisin annos, jota käytettäessä verenpaine on saatu alenemaan ainakin 15 mmHg.

Tulokset

Aine	Pienin annos (mg/kg p.o)	Verenpaineen alentumis-%
10 Esimerkki 66	3,15	10
Esimerkki 71	1,00	9
Esimerkki 87	10,00	16

Verenpainetta alentavan vaikutuksen koe spontaanisesti hypertonisilla rotilla:

- 15 Menetelmä

Verenpaine mitattiin epäsuorasti tajuissaan olevien rottien hännistä paisutettavan renkaan ja matalajakso-pulssin merkitsijän D avulla Boucke-Brecht-menetelmän mukaisesti. Koko kokeen ajan, mukaanlukien kaksituntinen ajanjakso ennen lääkkeen antoa, eläimet ovat kukin erikseen muoviputkissa, joita lämmitetään noin 30°C:ssa ja jotka ovat vesivaipan ympäröimiä. Paisutettava kumirengas on sijoitettu hännän alkupäähän ja pulssin merkitsijä 3 cm:n etäisyydelle siitä. Yhtenäisten mittaustulosten saamiseksi toistuvissa mittauksissa hännässä oleva mittauskohta on merkitty tussilla.

Mittaukset on tehty rengaspaineen pudotessa, renkaassa olevan paineen ollessa sykinän palautuessa samaa kuin systolinen verenpaine rottien hännissä.

- 30 Aineet on annettu suun kautta suspensiona probangin avulla. Systolinen verenpaine on mitattu ennen aineiden antoa ja 1, 2, 4, 6 ja 24 tuntia niiden antamisen jälkeen. Kunkin annoksen vaikutus on koestettu ainakin kolmella eläimellä. Kontrollitarkoituksissa kunakin koepäivänä kokeissa on käytetty rinnan käsiteltyjen eläinten kanssa käsittelemätöntä eläinryhmää.

Pienin annos on alhaisin annos, jota käytettäessä verenpaine on saatu alenemaan ainakin 15 mmHg.

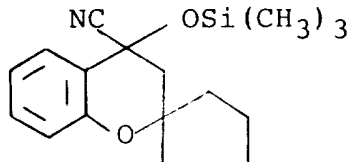
Aine		Pienin annos (mg/kg, p.o.)
5	Esimerkki 3	30,0
	61	30,0
	66	10,0
	68	10,0
	71	1,0
10	90	3,0
	91	3,0
	92	3,0
	93	10,0
	94	3,0
15	95	3,0
	96	3,0

Esimerkkejä väliyhdisteiden valmistuksesta

Menetelmävaihtoehtoa B varten

Valmistus 1

20



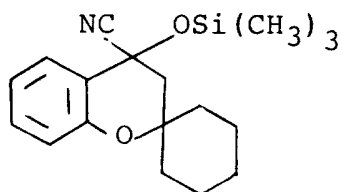
30 ml booritrifluoridieteraattia lisätään tiputtamalla jäähdyttäen ja sekoittaen seokseen, jossa on 528 g (4,8 moolia) trimetyylisilyylisyanidia ja 969 g (4,8 moolia) 2-spirosyklopentakroman-4-onia, sellaisella nopeudella, että lämpötila ei kohoa korkeammalle kuin 40-50°; seosta sekoitetaan sitten 5 tuntia huoneen lämpötilassa ja annetaan olla paikoillaan yön ajan. Sen jälkeen siitä poistetaan kaasut suurvakuumissa 50°C:n lämpötilassa. Tällä tavalla tuotetta saadaan viskoosina öljynä, kaasukromatografian perusteella 85-95 %:n saannoin. Se on riittävän puhdasta käytettäväksi jatkoreaktioissa.

35

Seuraavia yhdisteitä valmistettiin samalla tavalla:

Valmistus 2:

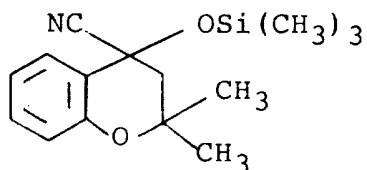
5



sulamispiste 65-7°

Valmistus 3:

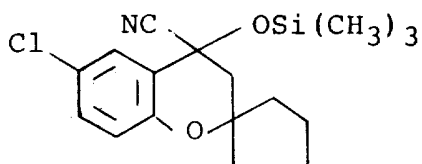
10



sulamispiste 36-8°

Valmistus 4:

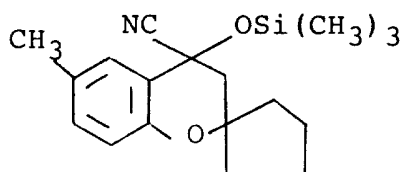
15



sulamispiste 68-70°

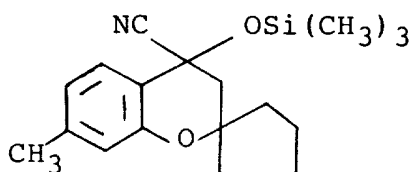
Valmistus 5:

20



sulamispiste 66-8°

25

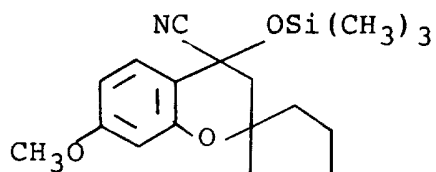
Valmistus 6:

sulamispiste 71-3°

30

Valmistus 7:

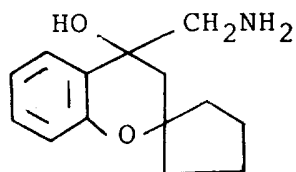
35



öljy

Valmistus 8:

5



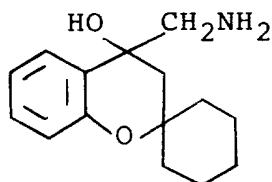
16,4 g litiumaluminiumhydridiä sekoitetaan 600 ml:an kanssa sekoittaen kuivaa tetrahydrofuraania ja lisätään, sekoittaen ja asetoni/kiinteä hiilidoksidiseoksella jäähdyt-
 10 täen, tiputtamalla liuos, jossa on 120 g 2-spirosyklopenta-4-syaani-4-trimetyylisilyylioksi-kromaania (puhtaus 89 %) 120 ml:ssa kuivaa tetrahydrofuraania. (Typpiatmosfääri, kosteudelta suojattu, sisälämpötila <20°C).

Seoksen annetaan palautua sekoittaen huoneen lämpötilaan, sitten sitä lämmitetään 3 tuntia kiehumislämpötilassa,
 15 ja annetaan jäähtyä. Lisätään varovaisesti tiputtamalla 16,4 g vettä, sen jälkeen 49,2 g väkevyydeltään 15 %:ista kaliumhydroksidiliuosta. Seoksen oltua paikoillaan yön ajan se suodatetaan, emäliuos haihdutetaan kuiviin vakuuissa ja
 20 jäännöstä trituroidaan 135 ml:an kanssa eetteriä. Saatu valkea kiteinen tuote suodatetaan erilleen, saanto 35-57 g. Eetteri-emäliuos haihdutetaan kuiviin ja jäännös liuotetaan 100 ml:aan metanolia, kiehutetaan tunnin ajan pienen kaliumhydroksidierän kanssa ja suoritetaan jatkokäsittely. Tämän
 25 menetelmän tarkoituksena on silyylieetterin hydrolyysin täydentäminen. Tällä tavalla saadaan kaikkiaan 66 g valkeita kiteitä (82 % teoreettisesta); sulamispiste 119°C.

Seuraavia yhdisteitä valmistettiin samalla tavalla:

Valmistus 9:

30

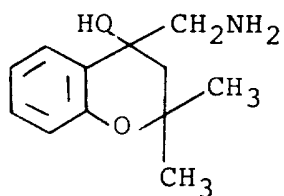


sulamispiste 100°

35

Valmistus 10:

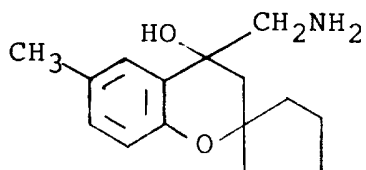
5



sulamispiste 73°

Valmistus 11:

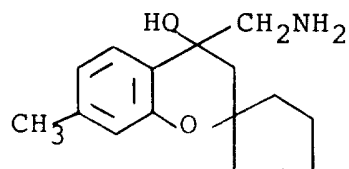
10



sulamispiste 98-100°

Valmistus 12:

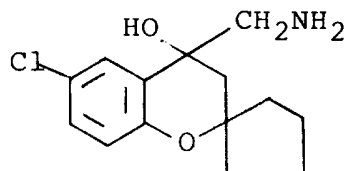
15



sulamispiste 94°

Valmistus 13:

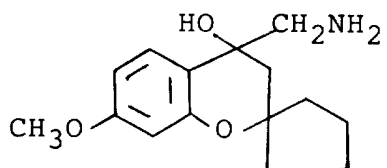
20



sulamispiste 104-6°

Valmistus 14:

25

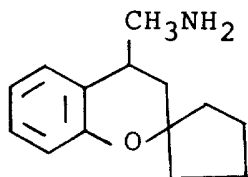


sulamispiste 93°

30

Valmistus 15:

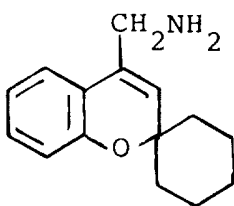
35



2 litraa tolueenia ja 190 g tolueenisulfonihappo-
 monohydraattia kiehutetaan vedenerottajan alla kunnes
 aseotrooppinen kuivuminen on tapahtunut täydellisesti.
 Jäähdytyneeseen seokseen lisätään 233 g (1 mooli) 2-spiro-
 syklopenta-4-hydroksi-4-aminometyylikromaania ja koko
 seosta lämmitetään kiehuttaen 5 tuntia, jona aikana vet-
 tä erottuu pois noin 18 cm^3 . Seoksen jäähtyttyä pieni
 määrä kiinteätä ainetta suodatetaan erilleen ja tolueeni-
 faasia sekoitetaan ylimäärin käytettävän väkevän natrium-
 hydroksidiliuoksen kanssa. Faasien erottumisen jälkeen
 tolueeniliuos pestään vedellä ja jatkokäsittely suori-
 tetaan tavalliseen tapaan. Saanto 140 g (65 % teoreetti-
 sesta), kiehumispiste $147-70/0,7-1,2 \text{ mmHg}$.

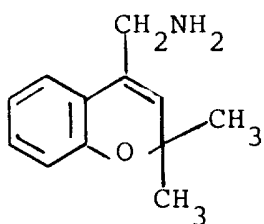
Samalla tavalla valmistettiin seuraavia yhdisteitä:

Valmistus 16:



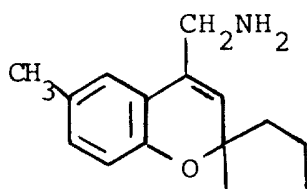
kiehumispiste $132-8^{\circ}/0,4 \text{ mmHg}$,

Valmistus 17:

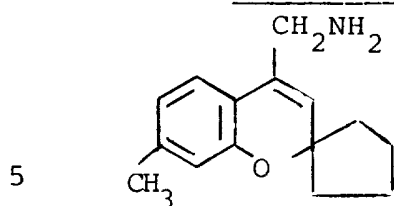


kiehumispiste $120-5/0,5 \text{ mmHg}$

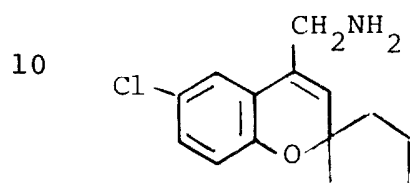
Valmistus 18:



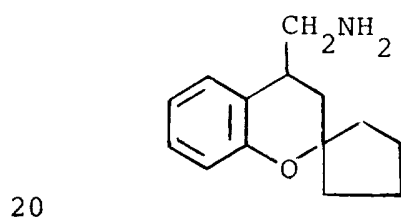
kiehumispiste $139-144^{\circ}/0,2 \text{ mmHg}$

Valmistus 19:

kiehumispiste 145^o/0,25 mmHg

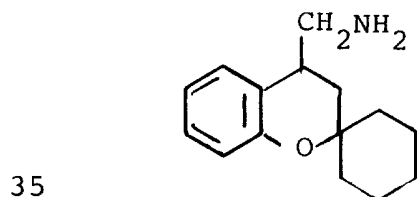
Valmistus 20:

kiehumispiste 147-9^o/0,3 mmHg

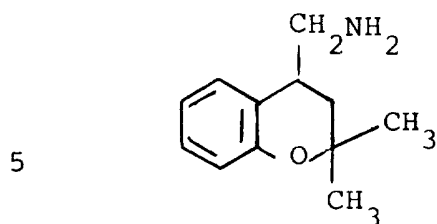
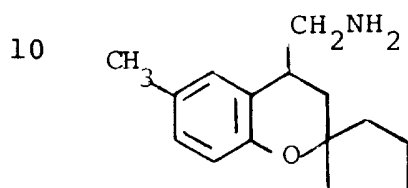
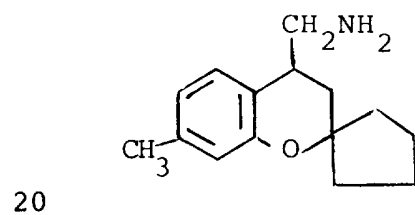
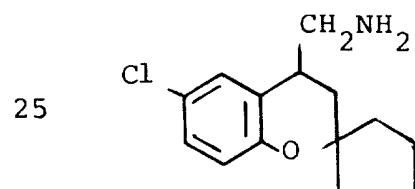
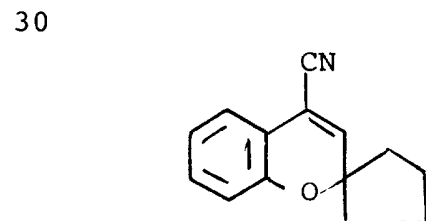
Valmistus 21:

50 g 2-spirosyklopenta-4-aminometyyli-krom-3-eenia hydrataan katalyyttisesti noin 4,5 tuntia paineautoklaavissa 60^o:ssa ja 100 barin (10 000 kPa) H₂-paineessa, jolloin läsnä on 300 ml metanolia ja 10 g Raney-nikkeliä. Katalyytti suodatetaan sitten pois ja suodos konsentroidaan ja fraktioidaan. Kiehumispiste 150-54^o/0,9 mmHg; saanto 40 g väritöntä nestettä (noin 80 % teoreettisesta).

Samalla tavalla valmistetaan seuraavia yhdisteitä:

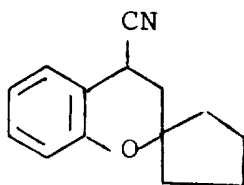
Valmistus 22:

kp. 135-40^o/0,4 mmHg

Valmistus 23:kp. 110-12^o/0,3 mmHgValmistus 24:kp. 132-36^o/0,3 mmHgValmistus 25:kp. 135-8^o/0,3 mmHgValmistus 26:kp. 144-8^o/0,3 mmHgValmistus 27:

429 g 2-spirosyklopenta-4-syaani-4-trimetyylisi-
 lyylioksi-kromania (kosentraatio 89 %) lisätään 2,2 lit-
 raan absoluuttista pyridiiniä. Lisätään tiputtamalla
 694 g fosforioksidikloridia; seurauksena lievästi eksoter-
 minen reaktio. Seos lämmitetään hitaasti kiehuvaaksi, sil-
 lä reaktio voimistuu lämmitettäessä. Seoksen kiehuttua
 paluujäähdyttäjän alla 10 tuntia jäähdyttämisen jälkeen
 erä kaadetaan varovaisesti seokseen, jossa on noin 6 lit-
 ra murskattuja jäitä ja 1 litra väkevää suolahappoa.
 Muodostunut sakka suodatetaan erilleen, pestään vedellä
 ja liuotetaan tolueeniin; tolueeniliuosta ravistellaan
 aktiivi-puuhiilen kanssa ja uutetaan ravistelemalla nat-
 riumvetykarbonaattiliuoksen kanssa. Sen jälkeen kun liuos
 on kuivattu natriumsulfaattilla, tolueeni haihdutetaan pois
 vakuumissa ja jäännös kiteytetään metyyllisykloheksaanista,
 aktiivi-puuhiilen läsnäollessa; tuotetta saadaan 180 g
 (67 % teoreettisesta) vaaleanharmaina kiteinä, joiden su-
 lamispiste on 50° . Tuote voidaan tislata. Kiehumispiste
 $135^{\circ}/0,2$ mmHg. Puhtaiden valkeiden kiteiden sulamispiste:
 $58-59^{\circ}$.

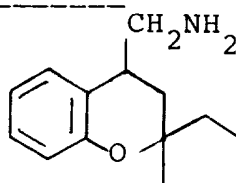
Valmistus 28:



25

400 g 2-spirosyklopenta-4-syaani-kromen-3-eenia
 hydrataan 1800 ml:ssa tetrahydrofuraania 40 g:lla palla-
 dium/puuhiiltä (pitoisuus 5 %) $40-45^{\circ}$:ssa 50 barin
 (5000 kPa) paineessa. Tavanomaisen jatkokäsittelyn jäl-
 keen saadaan 360 g (~ 90 % teoreettisesta) valkeita kitei-
 tä, joiden kiehumispiste on $131-5^{\circ}/0,3$ mm ja sulamispiste
 $44-5^{\circ}$.

Valmistus 29:

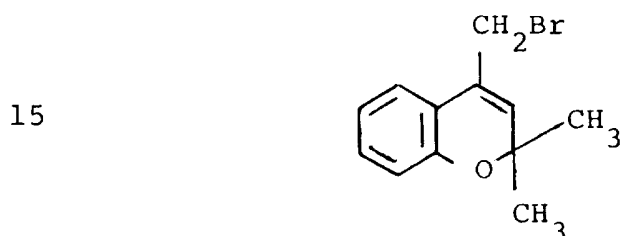


35

50 g 2-spirosyklopenta-4-syaanikromaania hydra-
taan katalyyttisesti noin 3,5 tuntia paineautoklaavissa
90°C:ssa ja 100 barin (10 000 kPa) H₂-paineessa, jolloin
lÄsnÄ on 200 ml metanolia, 50 ml nestemÄistä ammoniak-
kia ja 10 g Raney-kobolttia. Sitten katalyytti suodatetaan
pois ja suodos konsentroidaan ja fraktioidaan. Kiehumis-
piste 130-140°/0,35 mmHg; saanto 40 g väritöntä nestettä
(noin 80 % teoreettisesta) (identtinen valmistuksen 21 tuot-
teen kanssa).

10 Esimerkkejä menetelmämuunnelman C väliyhdisteiden
valmistuksesta

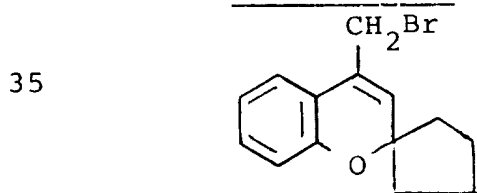
Valmistus 30:



20 176 g (1 mooli) 2,2,4-trimetyylikromeenia liuote-
taan litraan hiilitetrakloridia, joka on kuivattu fosfo-
ripentoksidilla, ja lisätään 178 g (1 mooli) N-bromi-
sukkiini-imidiä ja 2 g atso-bis-isobutyronitriiliä. Seos
lämmitetään hitaasti kiehuvaaksi ja kiehutetaan tunnin ajan.
25 Seoksen jäähtyttyä sakka suodatetaan erilleen (sukkiini-
imidi). Emäliuos konsentroidaan vakuuissa. Saadaan 255 g
ruskeata öljyä, joka on kaasukromatografian perusteella
puhtaudeltaan 89 % (~90 % teoreettisesta); ainetta voi-
daan käyttää suoraan jatkoreaktioissa. Tuote tislautuu
30 105-9°:ssa/0,28 mm. Se on karakterisoitavissa pyridiinium-
bromidina (sulamispiste 186-7°).

Samalla tavalla valmistettiin seuraavaa yhdistettä:

Valmistus 31:

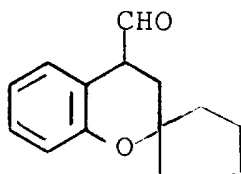


Öljy, ei kestä tislausta;
pyridiiniumbromidin sula-
mispiste 165-7°

Esimerkkejä kromaani-4-karbaldehydien valmistuksesta
(menetelmämuunnelman A lähtöaine)

Valmistus 32:

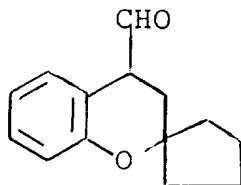
5



Seos, jossa on 12 g yhdistettä $\text{Rh}(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{P}/\text{Cl}_3$, 96 g
 10 trifenyylifosfiinia ja 660 ml tolueenia, pannaan 3 litran
 ruostumattomasta teräksestä valmistettuun autoklaaviin ja
 siihen painetaan pumpun avulla hitaasti 6 tunnin kuluessa,
 sisälämpötilan ollessa $160-70^\circ\text{C}$ ja CO_2 -paineen alussa
 150 (15 000 kPa) ja myöhemmin 300 baria, (30 000 kPa), seos,
 15 jossa on 665 g (3,58 moolia) 2-spirosyklopenta-krom-3-
 eenia. Seosta sekoitetaan edelleen tunnin ajan 170°C :ssa
 ja tislataan paineen vapauttamisen jälkeen. Saadaan 327 g
 (42 % teoreettisesta) 2-spirosyklopentakromaani-4-karbal-
 dehydiä lähes värittömänä nesteenä, jonka kiehumispiste on
 20 $127-30^\circ/0,1 \text{ mmHg}$.

Valmistus 33:

25

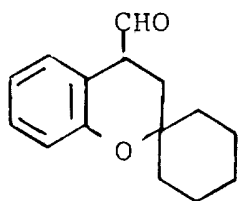


Seosta, jossa on 0,083 g yhdistettä $\text{Rh}(\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}_2)_2\text{P}/\text{Cl}_3$
 ja 500 ml tolueenia, sekoitetaan tunnin ajan autoklaavissa
 170 $^\circ$:ssa ja 170 barin (17 000 kPa) CO/H_2 -paineessa. Seoksen
 30 annetaan jäähtyä 135 $^\circ$:seen ja siihen painetaan pumpun avul-
 la 3 tunnin kuluessa, pitämällä paine välillä 250-280 baria,
 (25 000-28 000 kPa), 558 g (3 moolia) 2-spirosyklopentakrom-
 3-eenia liuotettuna 600 ml:aan tolueenia. Sen jälkeen kun
 seos on jäähdytetty, saatettu ilmakehän paineeseen ja kaasut
 35 poistettu, liuotin tislataan pois vakuuissa ja nestejäännös
 fraktioidaan. Saadaan 518 g (80 % teoreettisesti) väritöntä
 nestettä, jonka kiehumispiste on $127-130^\circ/0,3 \text{ mmHg}$.

Seuraavia yhdisteitä valmistettiin samalla tavalla kuin valmistuksessa 33 on selostettu.

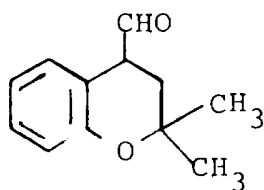
Valmistus 34:

5



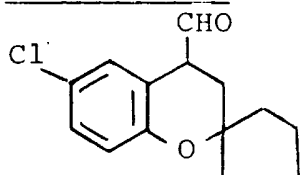
Valmistus 35:

10



Valmistus 36:

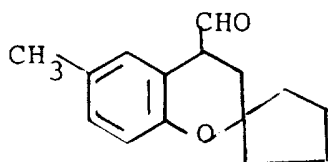
15



20

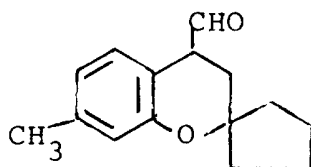
Valmistus 37:

25



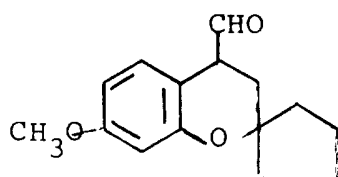
Valmistus 38:

30



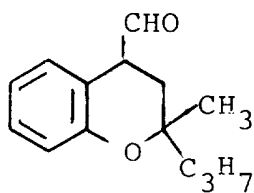
Valmistus 39:

35

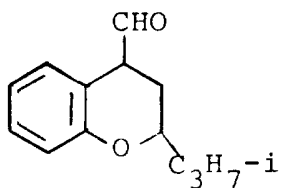


Valmistus 40:

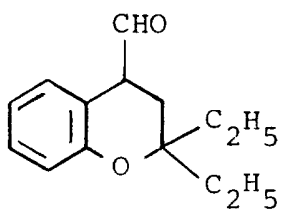
5

Valmistus 41:

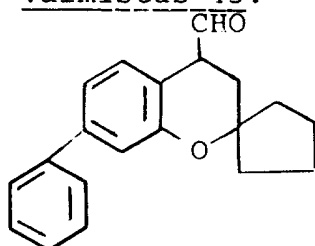
10

kiehumispiste 110^o/0,5 mmHgValmistus 42:

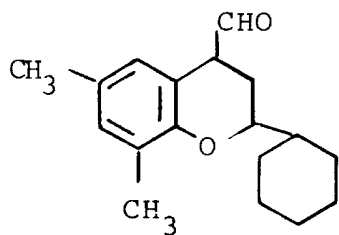
15

kiehumispiste 110-5^o/0,5 mmHgValmistus 43:

20

kiehumispiste 165-70^o/0,05 mmHg

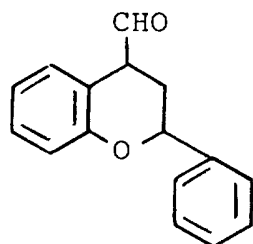
25

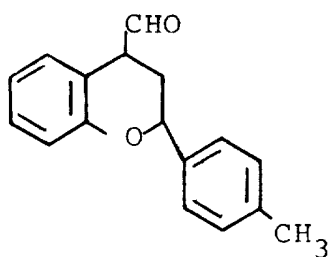
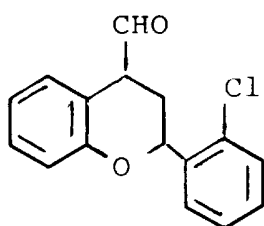
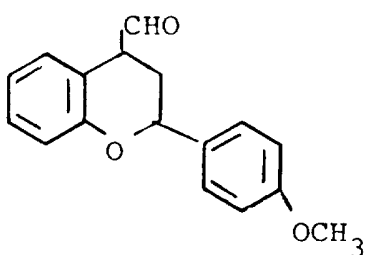
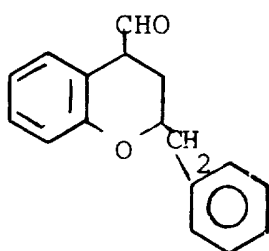
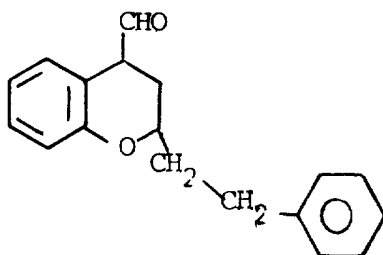
Valmistus 44:kiehumispiste 110-115^o/0,2 mmHg

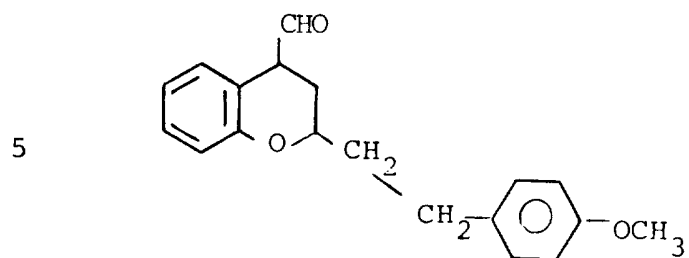
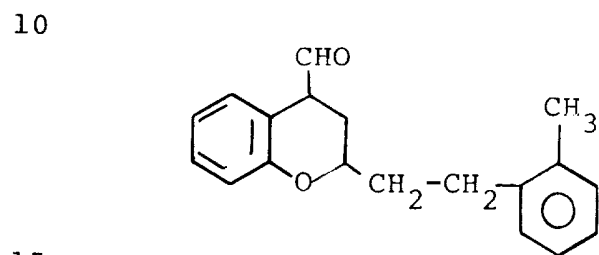
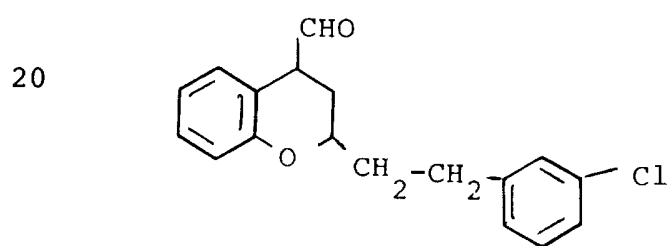
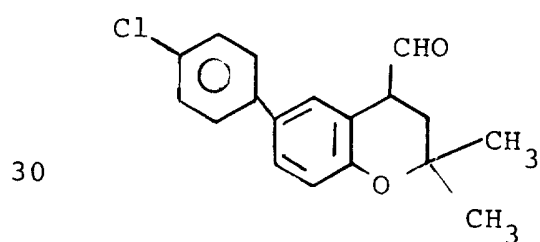
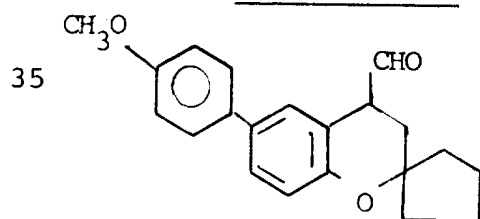
30

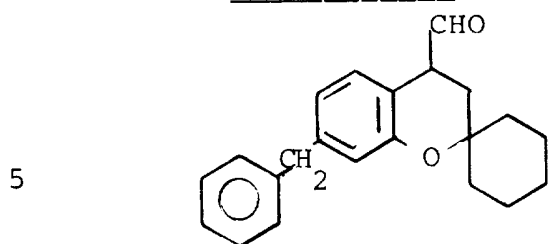
Valmistus 45:

35

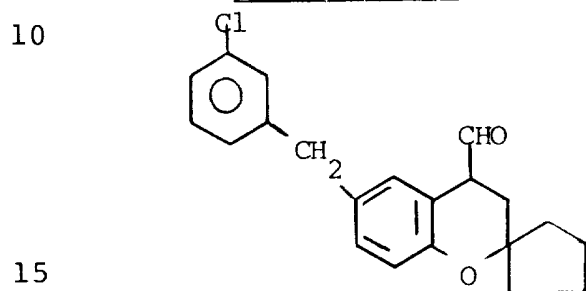
kiehumispiste 145-50^o/0,1 mmHg

Valmistus 46:kiehumispiste 152-157^o/0,1 mmHgValmistus 47:kiehumispiste 161-3^o/0,05 mmHgValmistus 48:kiehumispiste 155-162^o/0,09 mmHgValmistus 49:kiehumispiste 154-61^o/0,1 mmHgValmistus 50:kiehumispiste 152-9^o/0,03 mmHg

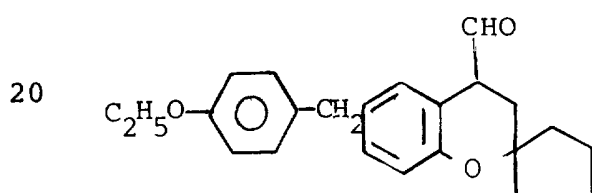
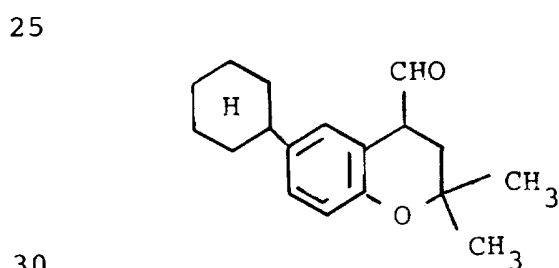
Valmistus 51:kiehumispiste 159-66^o/0,07 mmHgValmistus 52:kiehumispiste 163-9^o/0,05 mmHgValmistus 53:kiehumispiste 170-8^o/0,08 mmHgValmistus 54:kiehumispiste 173-5^o/0,05 mmHgValmistus 55:kiehumispiste 182-9^o/0,05 mmHg

Valmistus 56:

kiehumispiste 180-6/0,04 mmHg

Valmistus 57:

kiehumispiste 189-93/0,04 mmHg

Valmistus 58:kiehumispiste 188-98^o/0,05 mmHgValmistus 59:kiehumispiste 160-6^o/0,06 mmHg.

Toistettiin valmistus 33 käyttämällä seuraavia katalyyt-
tejä:

- 35 a) $\text{CO}_2(\text{CO})_8$
 b) $[\text{Rh}(\text{CO})_2\text{Cl}]_2$
 c) $\text{Rh}(\text{PPH}_3)_3\text{Cl}$

- d) $\text{Rh}(\text{PPH}_3)_3\text{Cl}$
 e) $\text{Rh}[\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{Fe}(\text{PPH}_2)_3\text{F1}$
 f) $\text{RhCl}_3 \times 3 \text{H}_2\text{O}$
 g) $\text{Rh}(\text{C}_8\text{H}_{14})_2\text{Cl}$
 5 h) $\text{Rh}(\text{CO})_2\text{acac}_3$
 i) $\text{HCo}(\text{CO})_3[\text{P}(\text{Bu})_3]_3$
 k) $\text{Rh}_4(\text{CO})_{12}$
 l) $\text{Rn}_3(\text{CO})_{12}$
 m) $\text{Ir}(\text{CO})[\text{P}(\text{PH}_3)_2]_2\text{Cl}$.

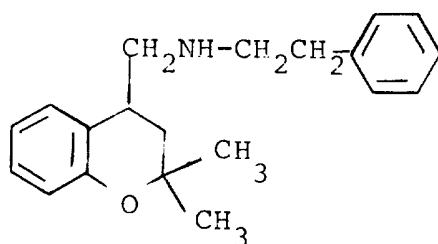
10 Kaikissa tapauksissa saatiin hyvin saannoin väritöntä nestettä, jonka kiehumispiste oli $127-30^\circ/0,3 \text{ mmHg}$.

Keksinnön mukaisten lopputuotteiden valmistus

Esimerkki 1:

Menetelmämuunnelman A mukainen valmistus

15



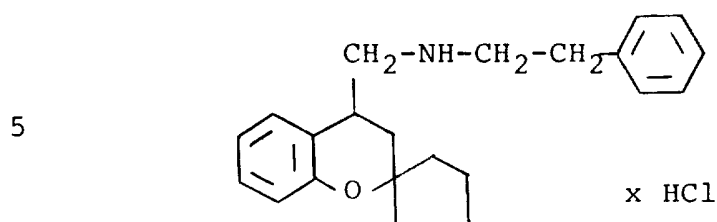
20

x HCl

12,1 g (0,1 moolia) fenyylietyyliamiinia lisätään.
 19,0 g:aan (0,1 moolia) 2,2-dimetyyli-4-formyylikromaania
 100 ml:ssa metanolia, huoneen lämpötilassa sekoittaen,
 25 lievästi jäädyttäen, ja seosta sekoitetaan sitten 1,5 tun-
 tia. Sen jälkeen lisätään 4,5 g natriumboranaattia ja
 seosta sekoitetaan edelleen päivän ajan, konsentroidaan
 ja jatkokäsitellään etyyliasetaatti/vesiseoksen kanssa.
 Etyyliasetaatti-faasi pestään vedellä, kuivataan ja haih-
 dutetaan kuiviin. Jäännös liuotetaan eetteriin ja liuok-
 sen läpi johdetaan kuivaa kloorivetyä. Muodostunut sakka
 suodatetaan erilleen, sekoitetaan veden kanssa ja suoda-
 tetaan erilleen. Kuivataan ja kiteytetään uudelleen ase-
 tonitriilistä; 20,5 g valkeita kiteitä (62 % teoreetti-
 35 sesta), joiden sulamispiste on $180-3^\circ$.

Esimerkki 2:

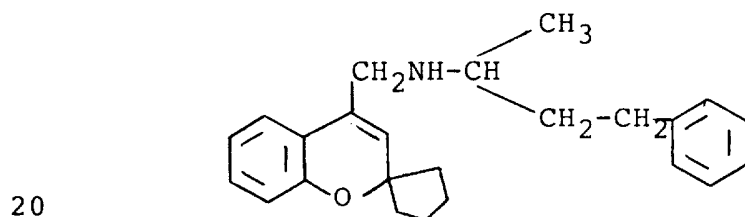
Menetelmämuunnelman B mukainen valmistus



12 g (0,1 moolia) fenyyliasetaldehydiä annetaan reago-
 10 goida 21,7 g:n kanssa (0,1 moolia) 2-spirosyklopenta-4-aminometyyli-
 kromaania ja jatkokäsittely tapahtuu kuten edellä esitettyssä
 esimerkissä. Saanto 19,5 g (55 % teoreettisesta) valkeita kiteitä,
 joiden sulamispiste on 202-3°.

Esimerkki 3:

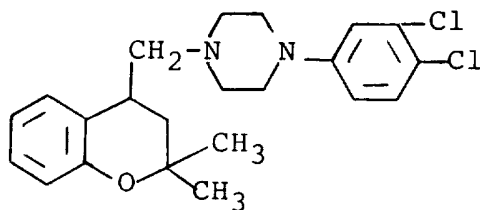
15 Menetelmämuunnelman B mukainen valmistus



Liuosta, jossa on 6,5 g 2,2-spirosyklopenta-4-aminometyyli-
 kroma-3-eenia ja 6,5 g 4-m-trifluorimetyylifenyylibutan-2-onia
 30 ml:ssa tolueenia, lämmitetään kiehuaan vedenerottajan
 25 alla 30 minuuttia ja sitten haihdutetaan kuiviin 50°:ssa/
 10 mmHg. Öljymäinen jäännös liuotetaan 50 ml:aan tetrahydrofuraania
 ja lisätään tiputtamalla, noin 20°C:ssa, suspensioon, jossa on
 5 g LiAlH₄:ä 150 ml:ssa THF:a. Sitten seosta sekoitetaan
 5 tuntia kiehumislämpötilassa ja jäähdytetään 10°C:seen;
 30 lisätään peräkkäin varovaisesti 5 ml vettä ja 15 ml väkevyydeltään
 15 %:ista kaliumhydroksidiliuosta, ja tätä seosta sekoitetaan
 tunnin ajan 20°:ssa ja sitten suodatetaan. Suodos konsentroidaan
 ja konsentraatti tislataan. Saanto: 6,6 g lähes väritöntä öljyä,
 kiehumispiste 200-210°/0,03 mmHg.

Esimerkki 4:

Menetelmämuunnelman C mukainen valmistus



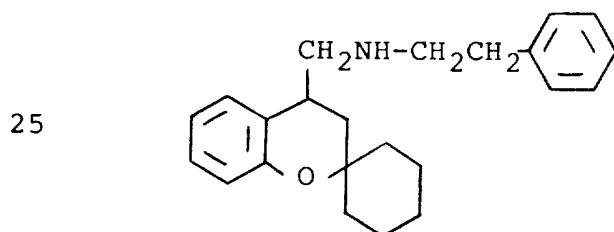
5

25 g (0,11 moolia) N-3,4-dikloorifenyyli-piperatsiinia ja 11,1 g (0,11 moolia) trietyyliamiinia lisätään yhdessä 55 ml:aan tolueenia, ja tiputtamalla lisätään 27,8 g (0,11 moolia) 2,2-dimetyyli-4-bromimetyyli-krom-3-eenia.

- 10 Tänä aikana erottuu sakkaa ja lämpötila kohoaa noin 45°C: seen. Sekoittamista jatketaan 3 tuntia ja seoksen annetaan sitten olla paikoillaan yön ajan. Sitten sitä sekoitetaan perusteellisesti ylimäärin käytettävän 2-norm. natriumhydroksidiliuoksen kanssa ja tolueenifaasi erotetaan erilleen, 15 pestään vedellä ja kuivataan natriumsulfaattilla. Sen jälkeen kun liuotin on tislattu pois, tuote alkaa saostua. Kiteytyminen saatetaan loppuun lisäämällä petrolieetteriä. Tuotteen erilleen suodattamisen ja kuivaamisen jälkeen saadaan 27,5 g (62 % teoreettisesta) valkeita kiteitä, joiden sulamispiste 20 on 108°C.

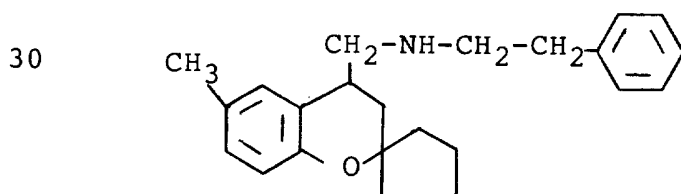
Samalla tavalla valmistetaan seuraavia yhdisteitä:

- 5) Menetelmien A ja B mukaisesti yhdistettä



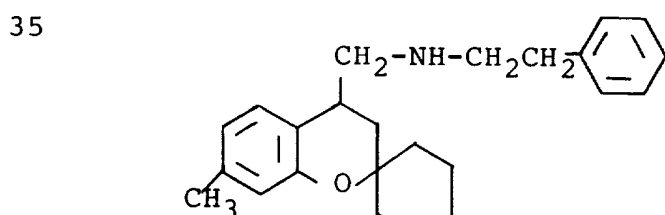
kiehumispiste
175-8°/0,2 mmHg

- 6) menetelmien A ja B mukaisesti yhdistettä



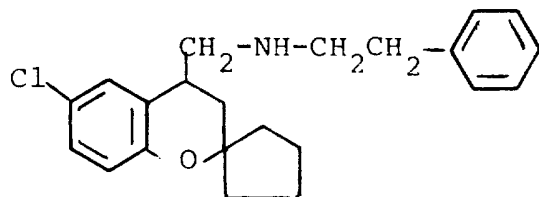
hydrokloridin sulamispiste 253-6°

- 7) menetelmien A ja B mukaisesti yhdistettä



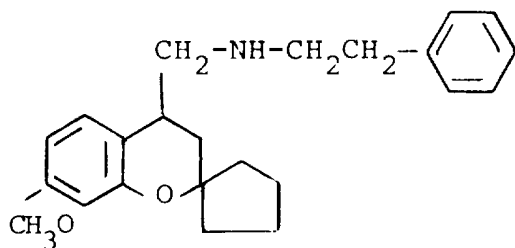
hydrokloridin sulamispiste 245-8°

8) menetelmien A ja B mukaisesti yhdistettä



5

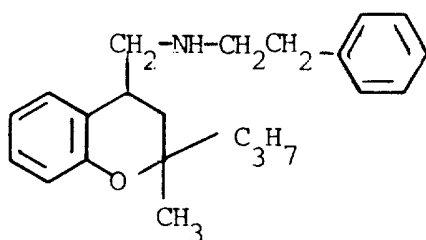
9) menetelmien A ja B mukaisesti yhdistettä



10

hydrokloridin sulamispiste
220-3°

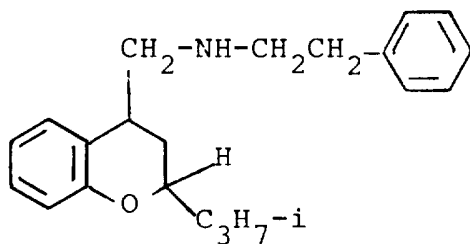
15 10) menetelmien A ja B mukaisesti yhdistettä



20

kiehumispiste 175-9°/0,25 mmHg

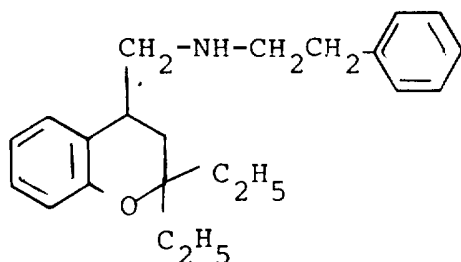
11) menetelmien A ja B mukaisesti yhdistettä



25

kiehumispiste 172-7°/0,25 mmHg

12) menetelmien A ja B mukaisesti yhdistettä

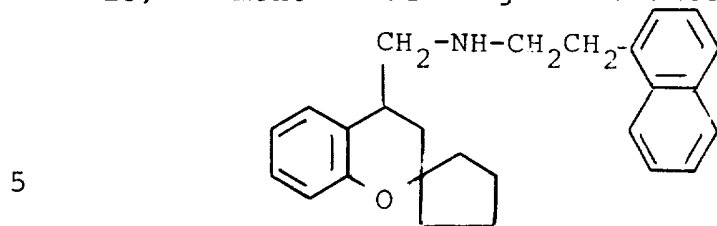


30

kiehumispiste 190-5°/0,65 mmHg

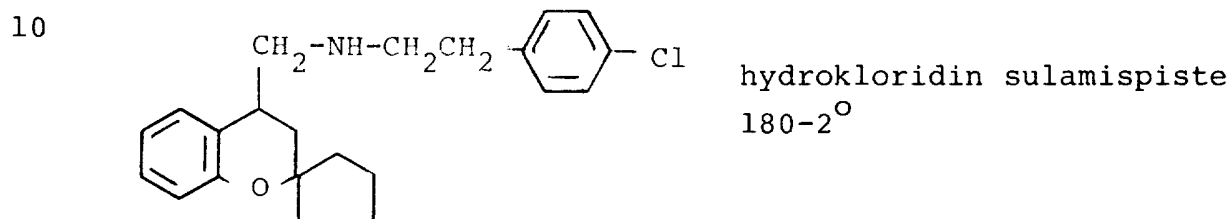
35

- 13) menetelmien A ja B mukaisesti yhdistettä

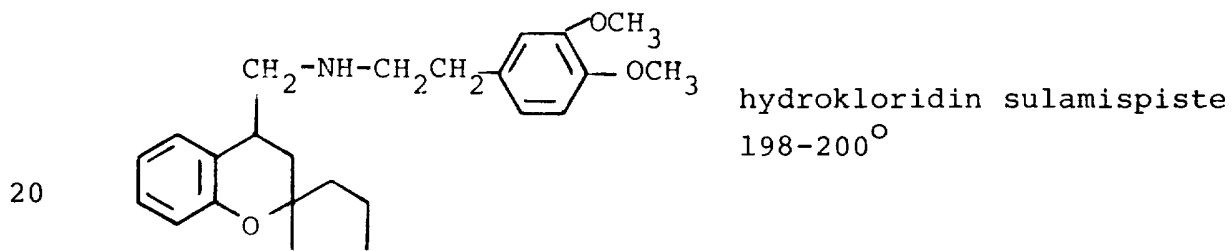


hartsi

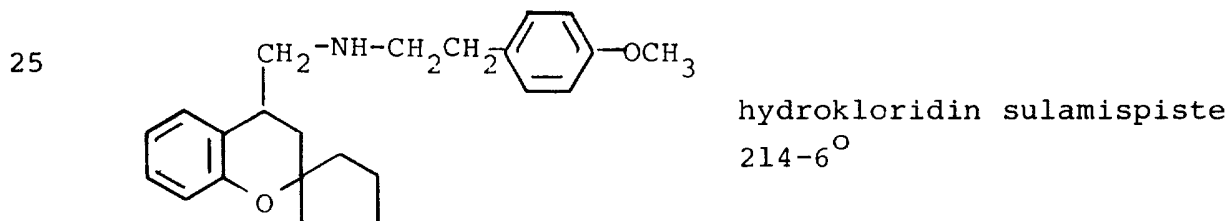
- 14) menetelmien A ja B mukaisesti yhdistettä



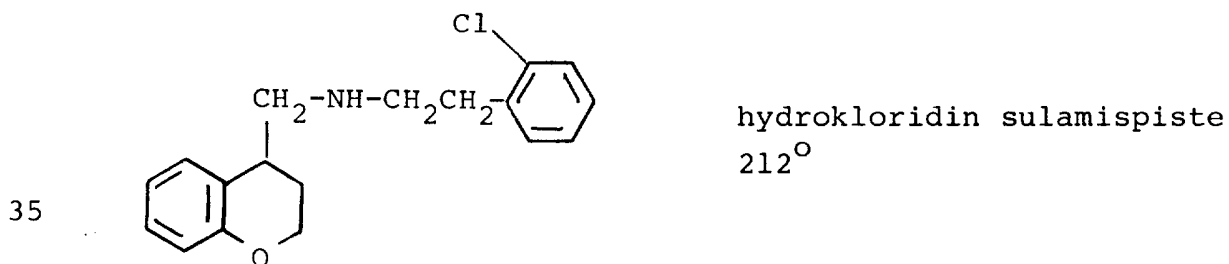
- 15) menetelmien A ja B mukaisesti yhdistettä



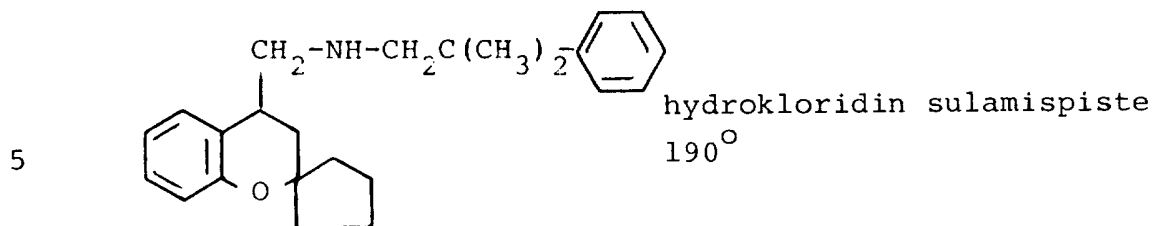
- 16) menetelmien A ja B mukaisesti yhdistettä



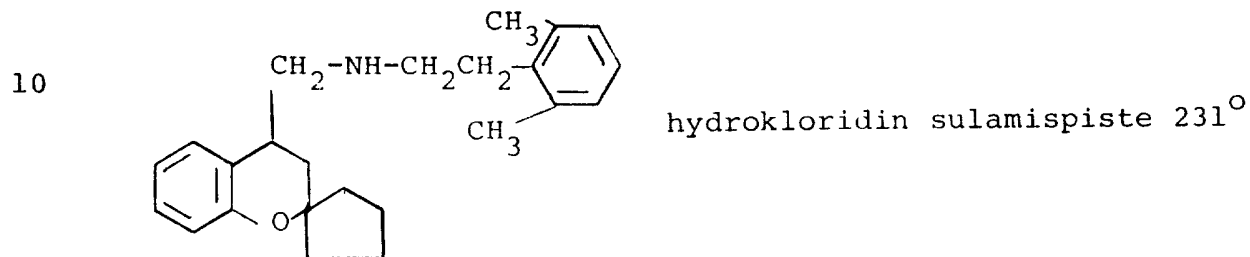
- 30 17) menetelmien A ja B mukaisesti yhdistettä



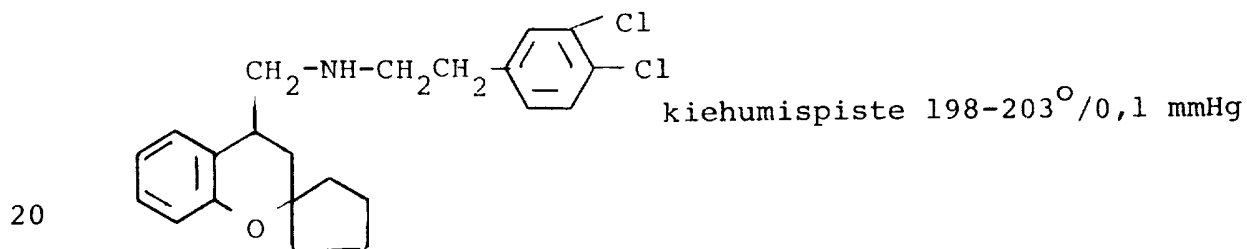
18) menetelmien A ja B mukaisesti yhdistettä



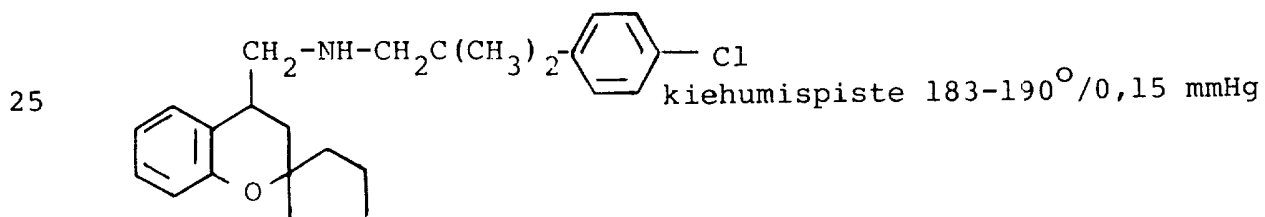
19) menetelmien A ja B mukaisesti yhdistettä



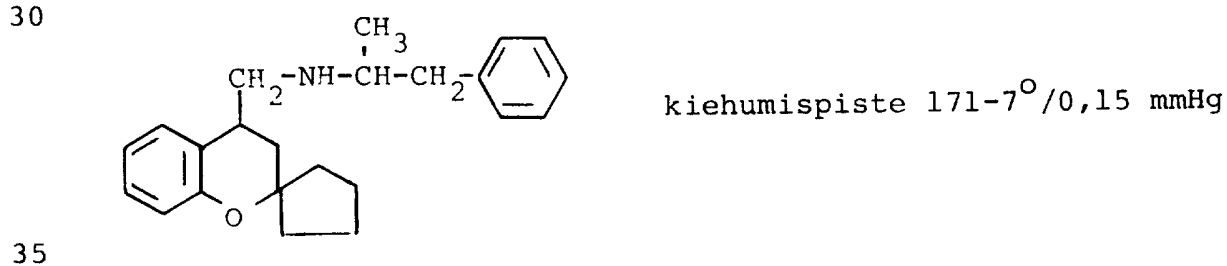
15 20) menetelmien A ja B mukaisesti yhdistettä



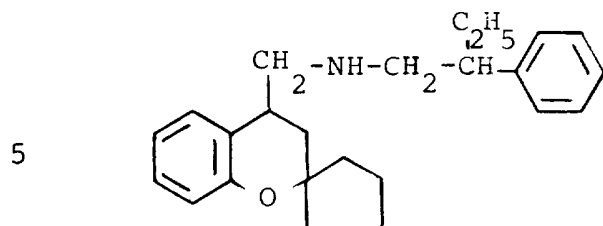
21) menetelmien A ja B mukaisesti yhdistettä



22) menetelmien A ja B mukaisesti yhdistettä

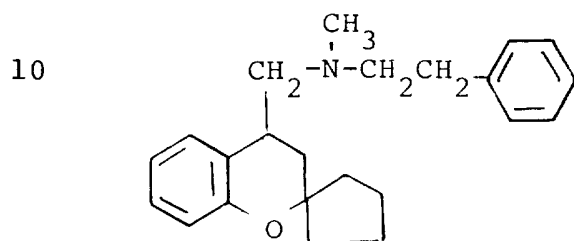


23) menetelmien A ja B mukaisesti yhdistettä



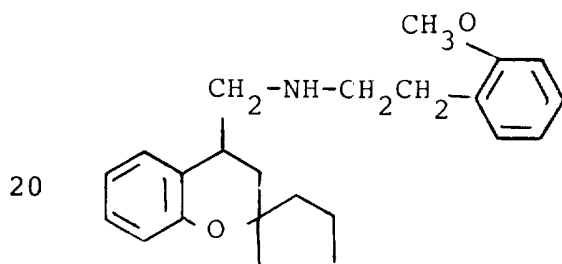
kiehumispiste $184-9^{\circ}/0,4$ mmHg

24) menetelmien A ja B mukaisesti yhdistettä



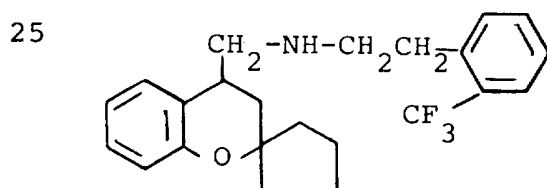
kiehumispiste $168-75^{\circ}/0,25$ mmHg

15 25) menetelmien A ja B mukaisesti yhdistettä



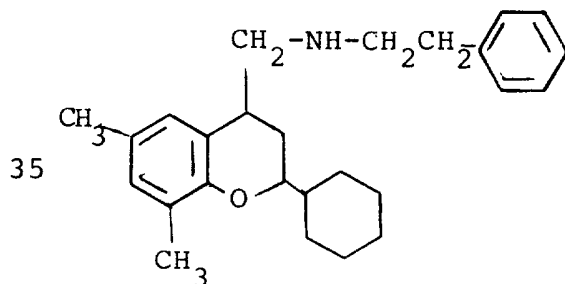
hydrokloridin sulamispiste
 $208-10^{\circ}$

26) menetelmien A ja B mukaisesti yhdistettä



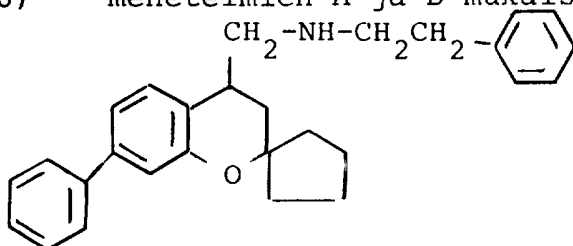
kiehumispiste $185-95^{\circ}/0,1$ mmHg

30 27) menetelmien A ja B mukaisesti yhdistettä



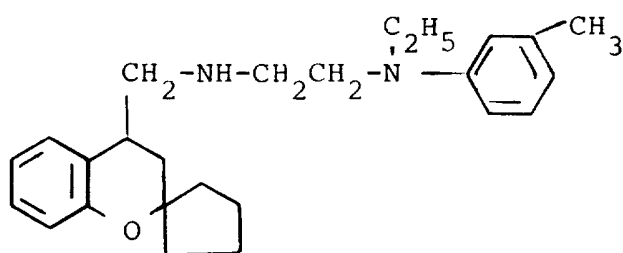
kiehumispiste $188-94^{\circ}/0,15$ mmHg

28) menetelmien A ja B mukaisesti yhdistettä



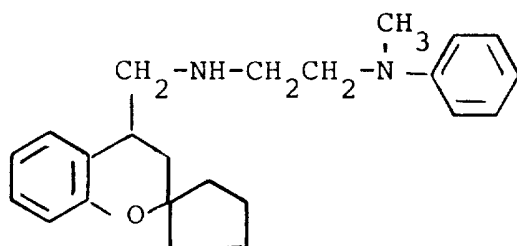
hartsa

29) menetelmän A mukaisesti yhdistettä



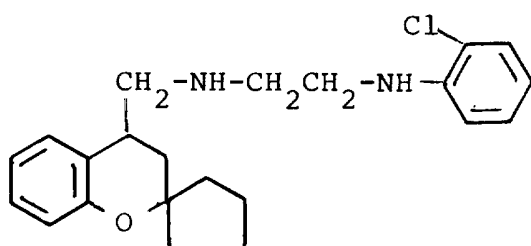
kiehumispiste
190-6°/0,2 mmHg

30) menetelmän A mukaisesti yhdistettä



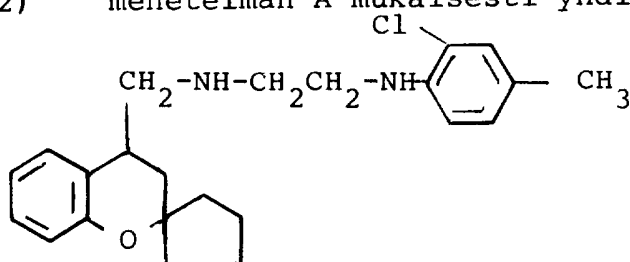
kiehumispiste
181-3°/0,15 mmHg

31) menetelmän A mukaisesti yhdistettä



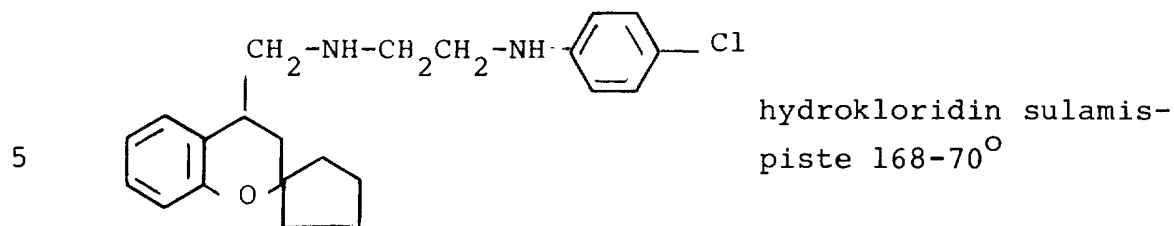
kiehumispiste 195-
202°/0,25 mmHg

32) menetelmän A mukaisesti yhdistettä

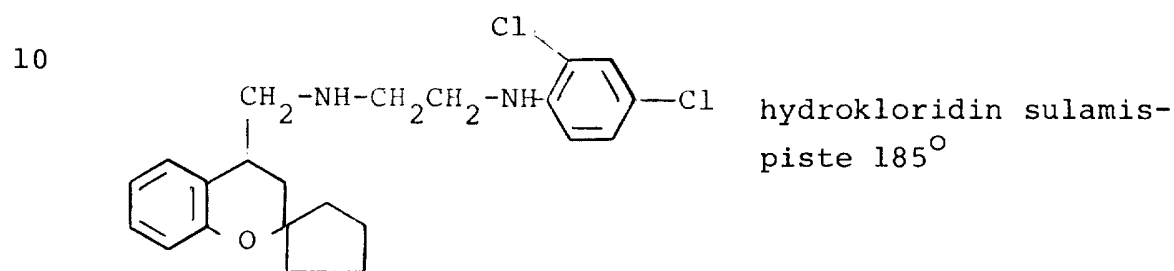


hydrokloridin sulamis-
piste 170-2°

33) menetelmän A mukaisesti yhdistettä

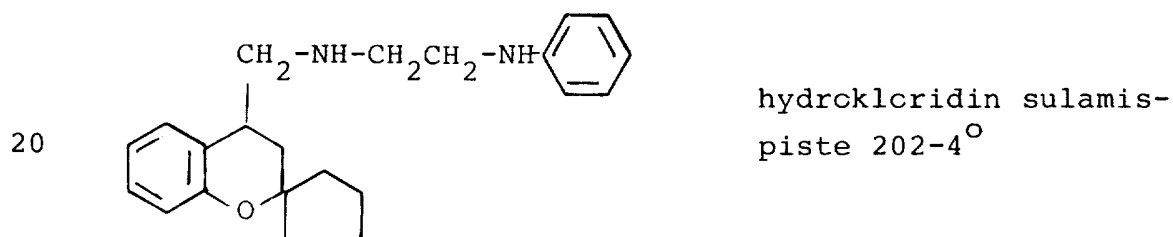


34) menetelmän A mukaisesti yhdistettä

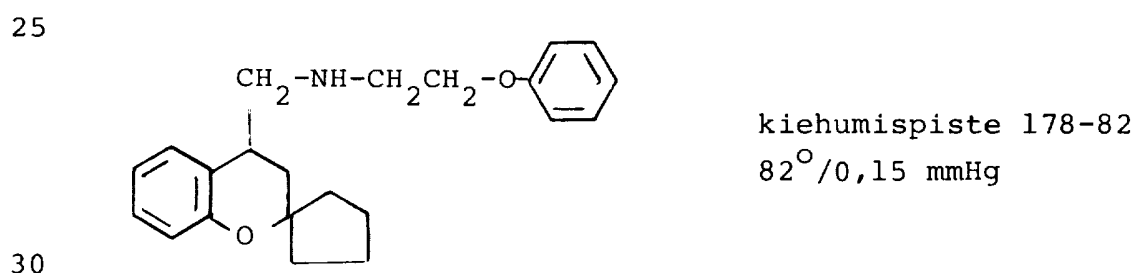


15

35) menetelmän A mukaisesti yhdistettä

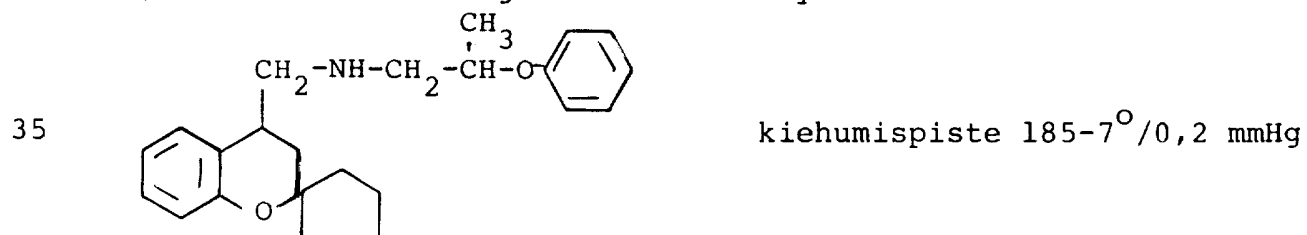


36) menetelmien A ja B mukaisesti yhdistettä

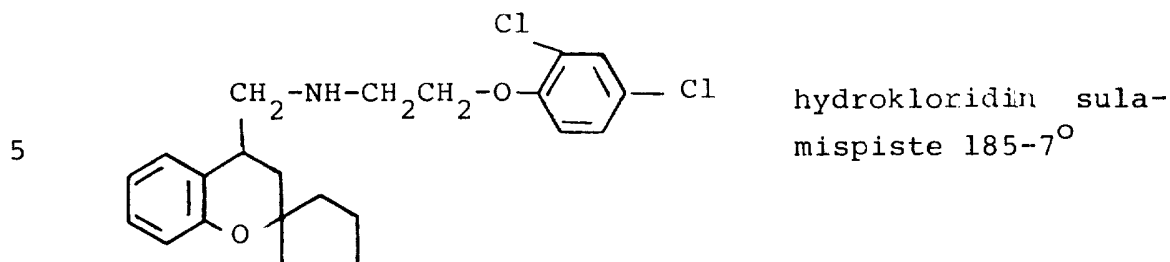


30

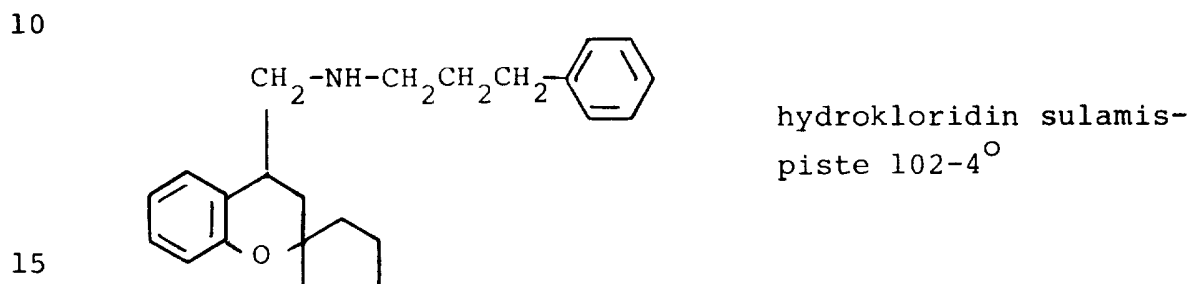
37) menetelmien A ja B mukaisesti yhdistettä



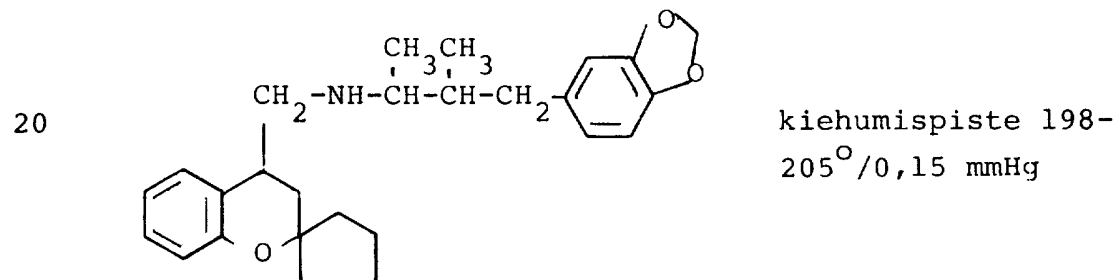
38) menetelmien A ja B mukaisesti yhdistettä



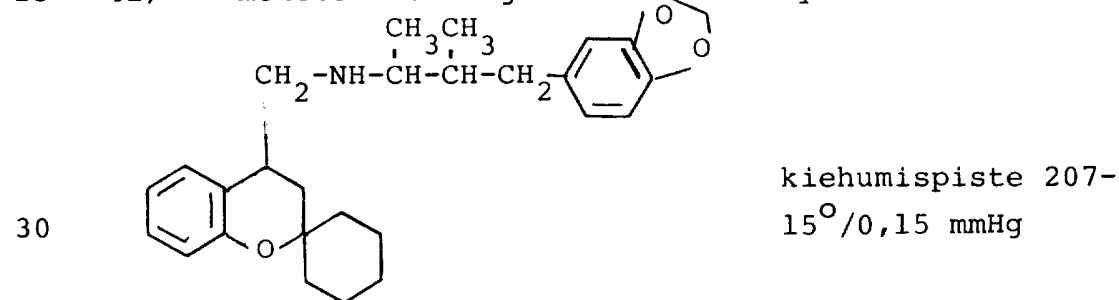
39) menetelmien A ja B mukaisesti yhdistettä



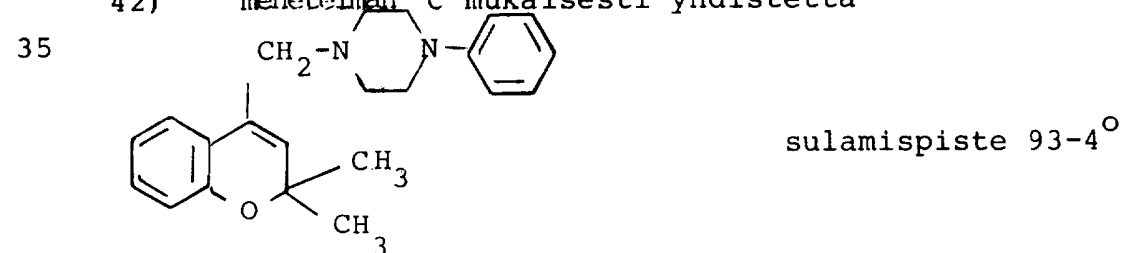
40) menetelmien A ja B mukaisesti yhdistettä



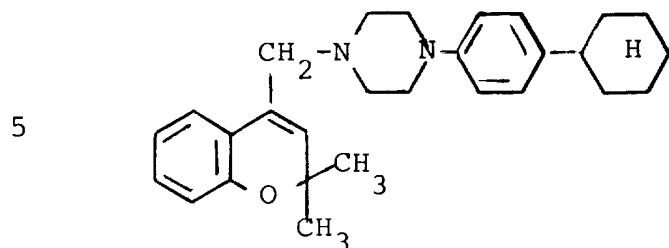
25 41) menetelmien A ja B mukaisesti yhdistettä



42) ~~menetelmien~~ C mukaisesti yhdistettä

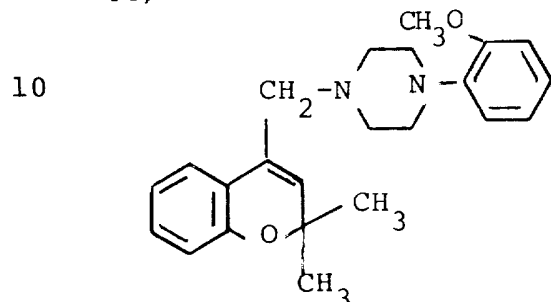


43) menetelmän C mukaisesti yhdistettä



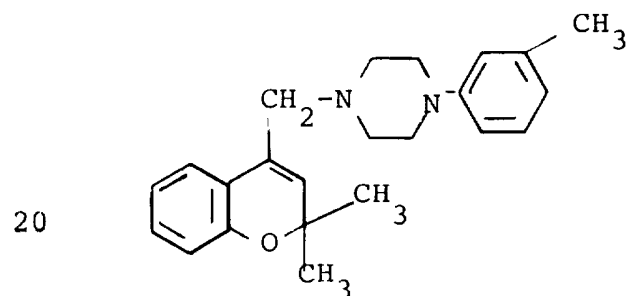
sulamispiste
120-1°

44) menetelmän C mukaisesti yhdistettä



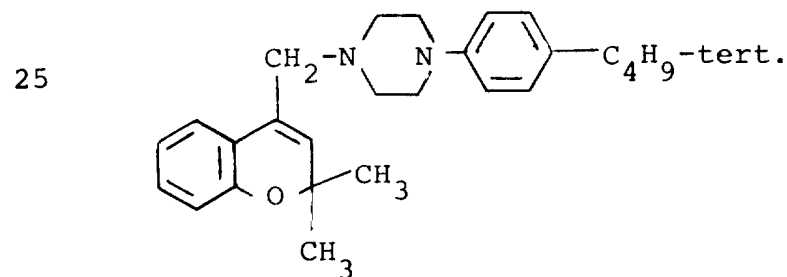
sulamispiste 94-6°

15 45) menetelmän C mukaisesti yhdistettä



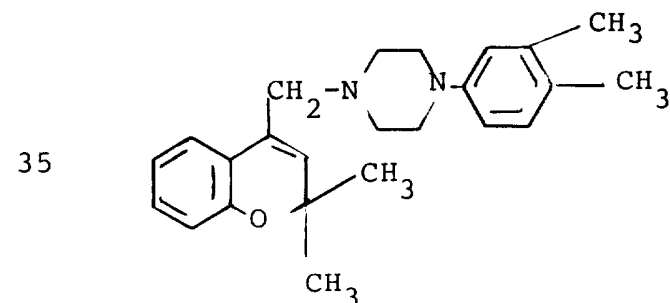
sulamispiste 92-3°

46) menetelmän C mukaisesti yhdistettä



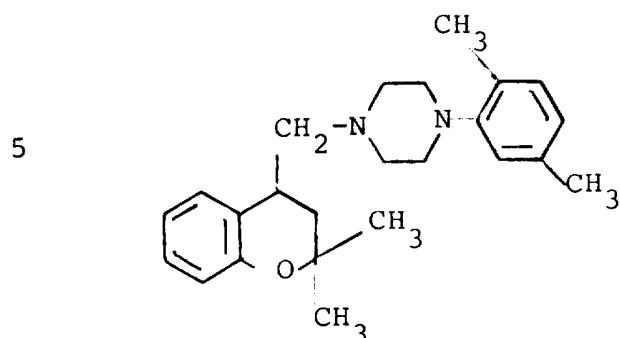
sulamispiste 67-9°

30 47) menetelmän C mukaisesti yhdistettä



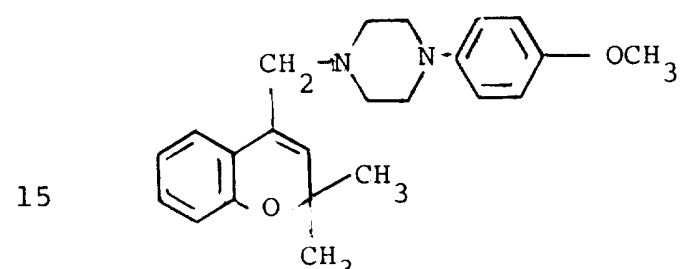
sulamispiste 88-9°

48) menetelmän C mukaisesti yhdistettä



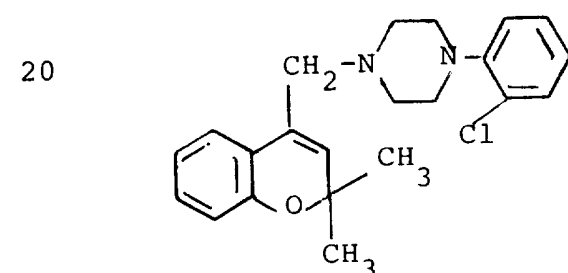
kiehumispiste
193-9°/0,3 mmHg

10 49) menetelmän C mukaisesti yhdistettä



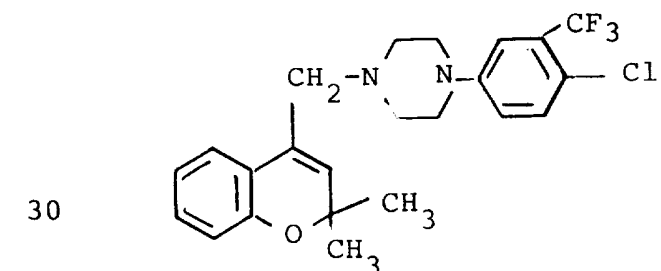
sulamispiste 88°

50) menetelmän C mukaisesti yhdistettä



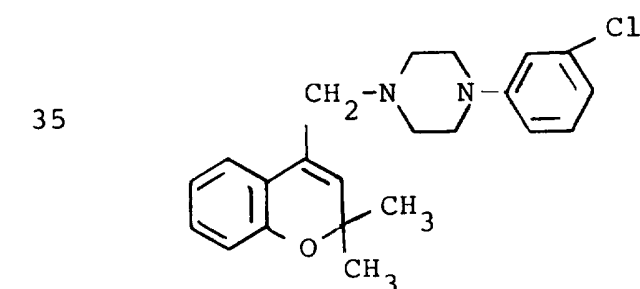
sulamispiste 72°

25 51) menetelmän C mukaisesti yhdistettä



sulamispiste 104-5°

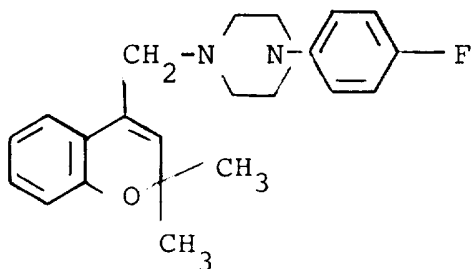
52) menetelmän C mukaisesti yhdistettä



sulamispiste 77°

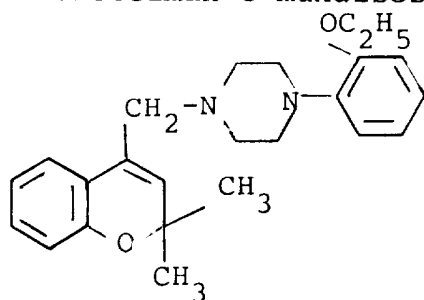
53) menetelmän C mukaisesti yhdistettä

5



54) menetelmän C mukaisesti yhdistettä

10

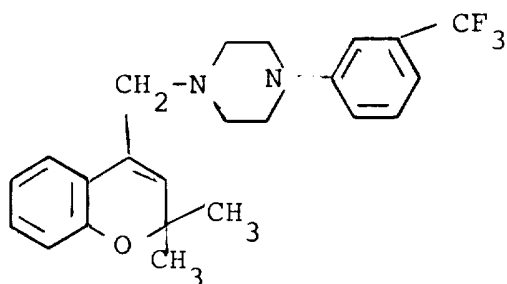


sulamispiste 83°

15

55) menetelmän C mukaisesti yhdistettä

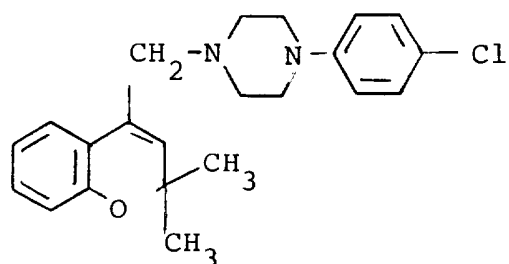
20



kiehumispiste
192-8°/0,15 mmHg

56) menetelmän C mukaisesti yhdistettä

25

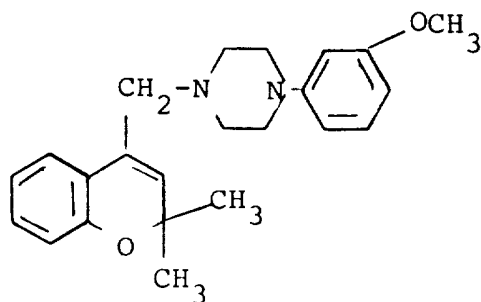


sulamispiste 121°

30

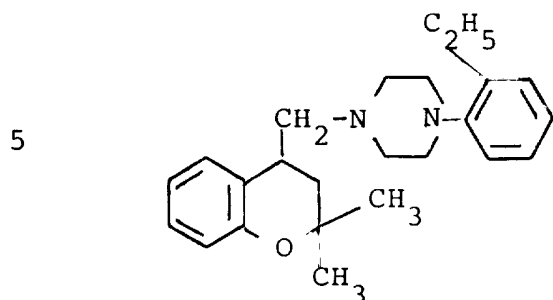
57) menetelmän C mukaisesti yhdistettä

35



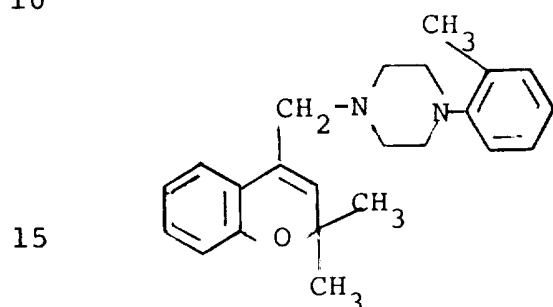
sulamispiste 84°

58) menetelmän C mukaisesti yhdistettä



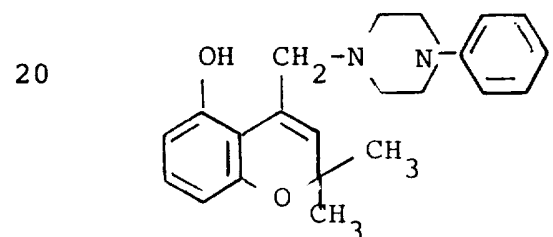
kiehumispiste 189-
94°/0,1 mmHg

59) menetelmän C mukaisesti yhdistettä



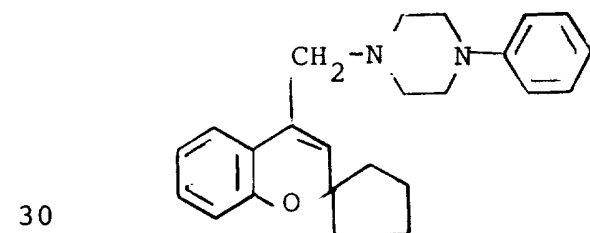
kiehumispiste 191-9°/0,2
mmHg

60) menetelmän C mukaisesti yhdistettä



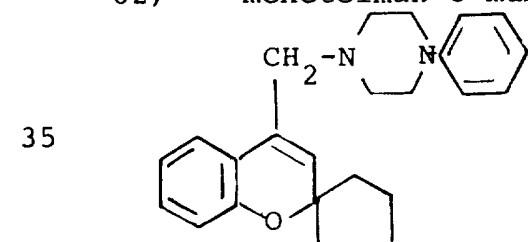
sulamispiste 170-1°

61) menetelmän C mukaisesti yhdistettä



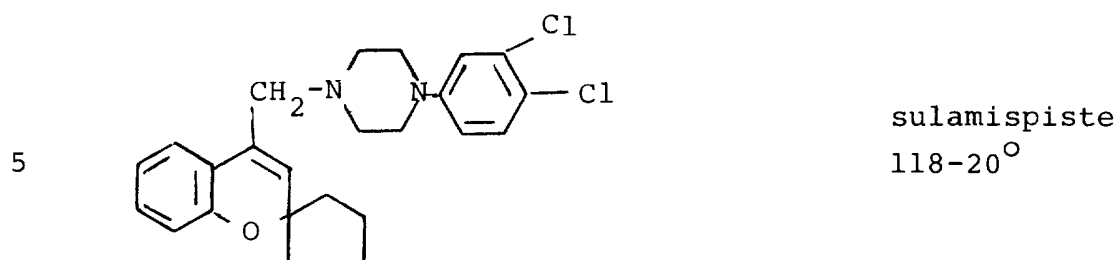
kiehumispiste
180-4°/0,15 mmHg

62) menetelmän C mukaisesti yhdistettä

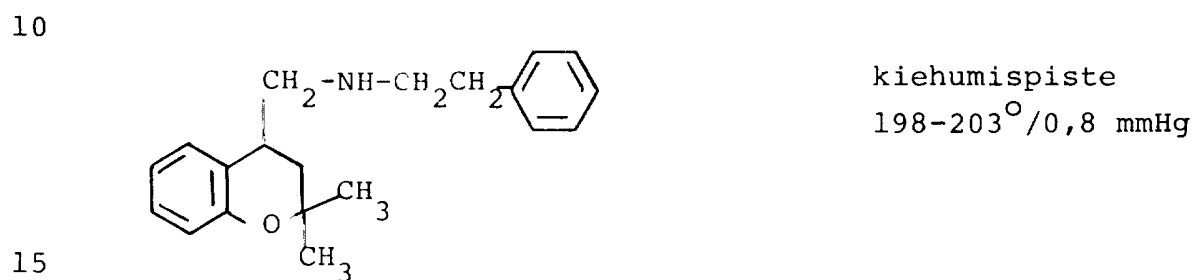


sulamispiste 117-9°

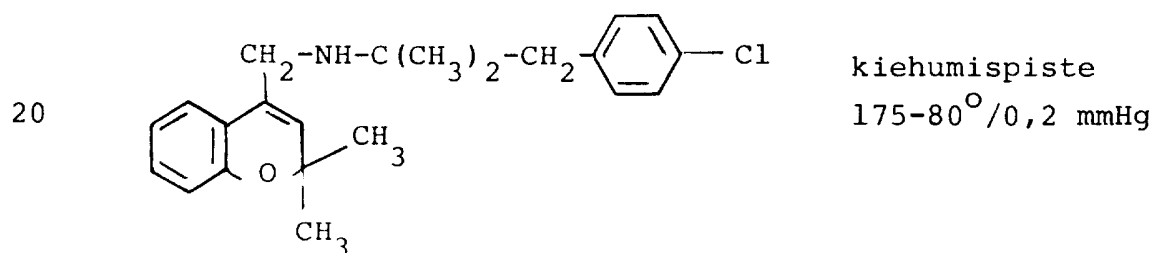
63) menetelmän C mukaisesti yhdistettä



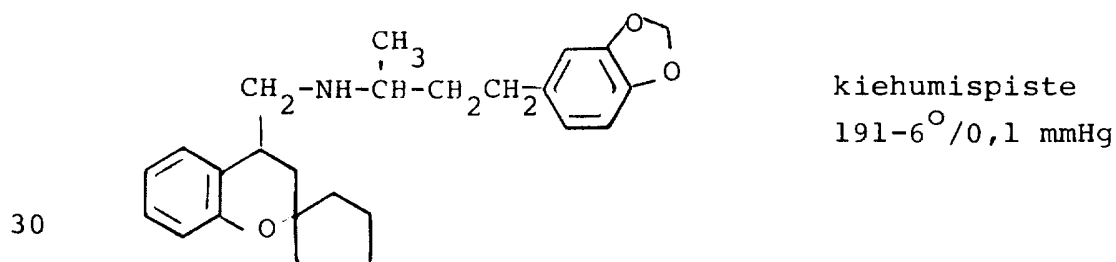
64) menetelmän C mukaisesti yhdistettä



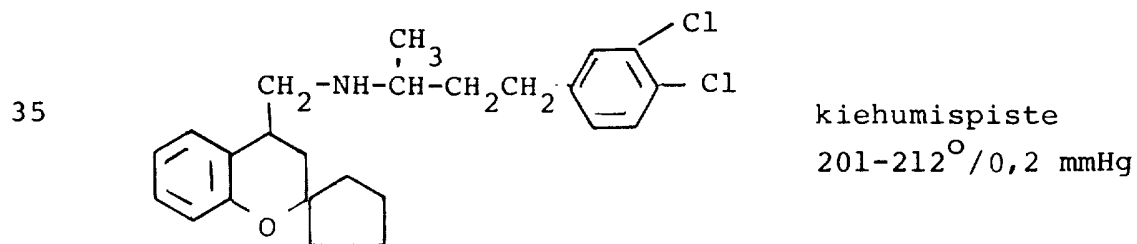
65) menetelmien B ja C mukaisesti yhdistettä



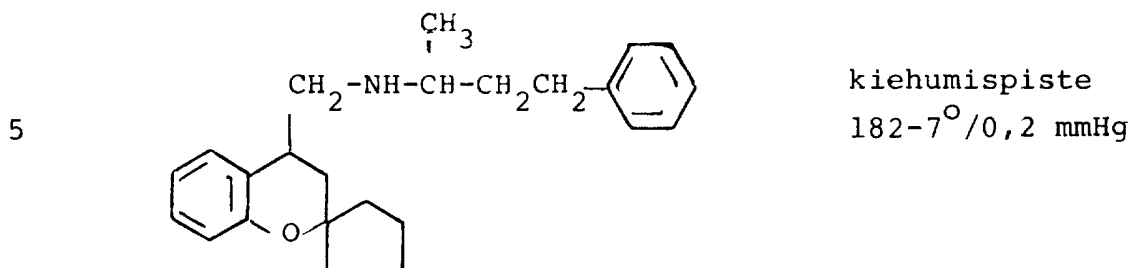
66) menetelmien A ja B mukaisesti yhdistettä



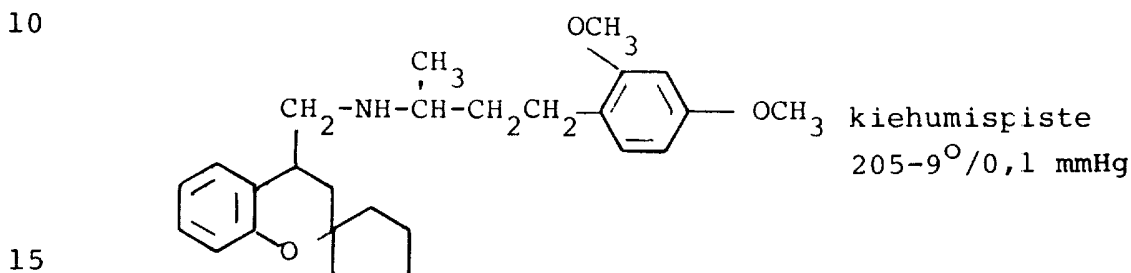
67) menetelmien A ja B mukaisesti yhdistettä



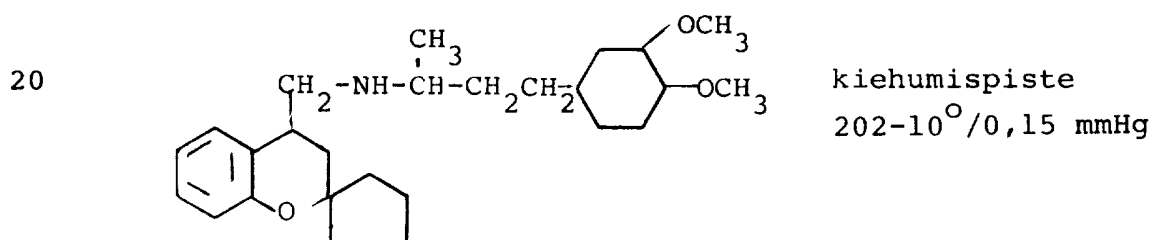
68) menetelmien A ja B mukaisesti yhdistettä



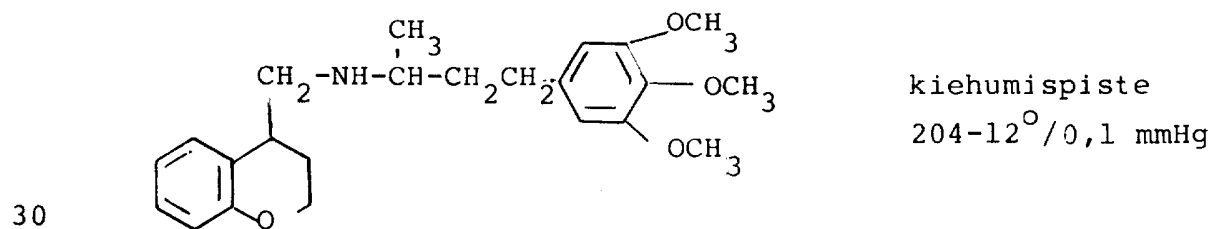
69) menetelmien A ja B mukaisesti yhdistettä



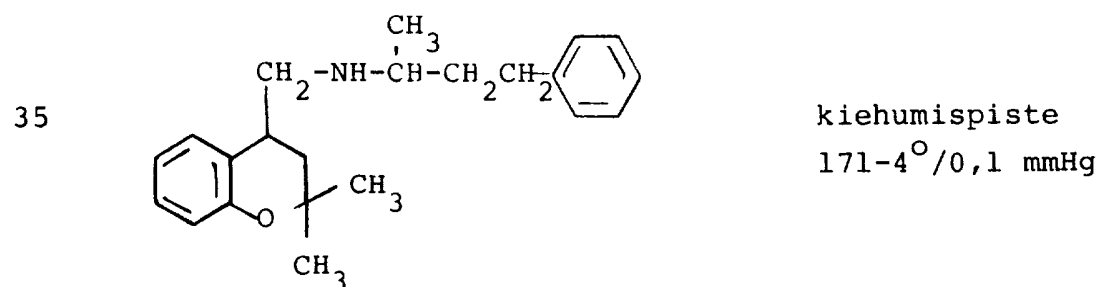
70) menetelmien A ja B mukaisesti yhdistettä



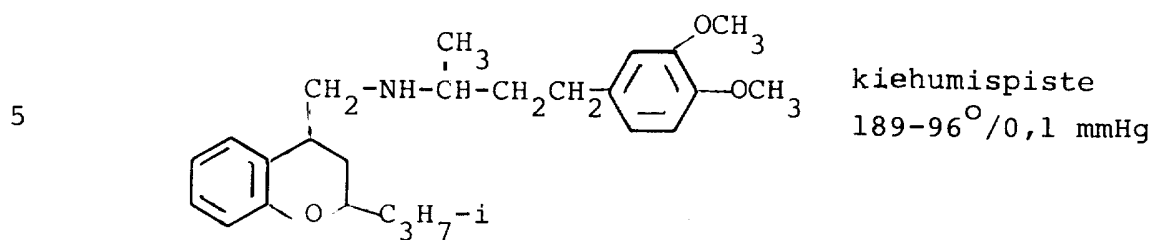
25 71) menetelmien A ja B mukaisesti yhdistettä



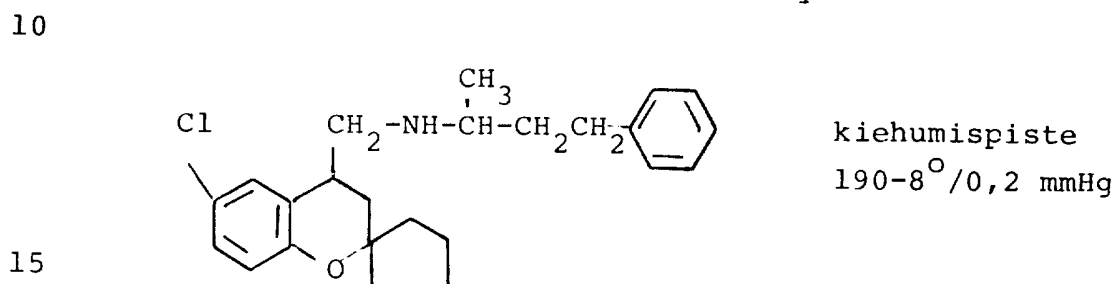
72) menetelmien A ja B mukaisesti yhdistettä



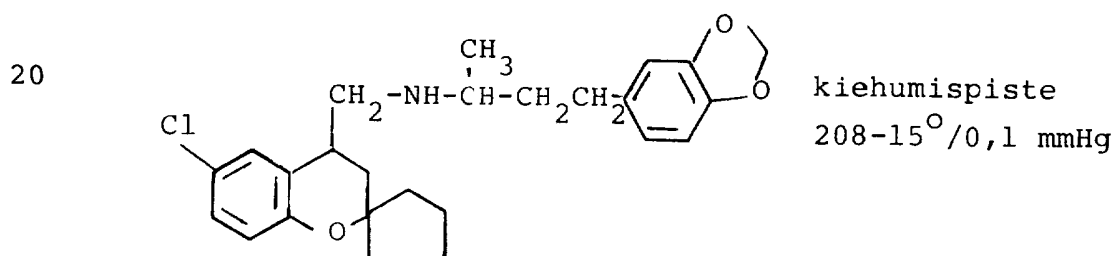
73) menetelmien A ja B mukaisesti yhdistettä



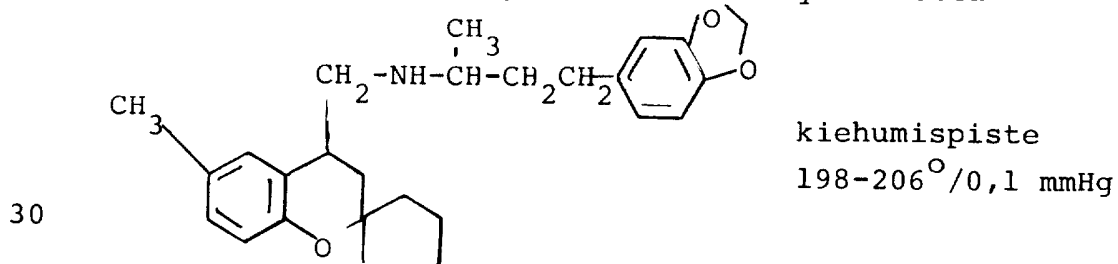
74) menetelmien A ja B mukaisesti yhdistettä



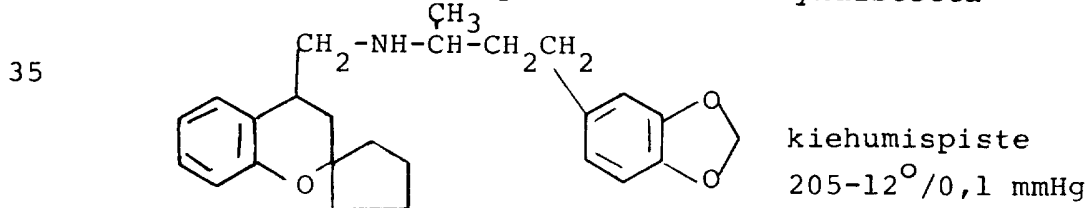
75) menetelmien A ja B mukaisesti yhdistettä



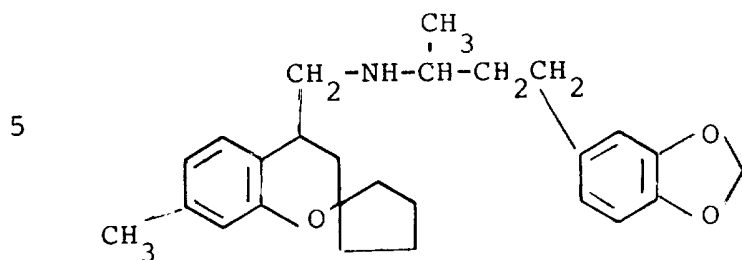
76) menetelmien A ja B mukaisesti yhdistettä



77) menetelmien A ja B mukaisesti yhdistettä

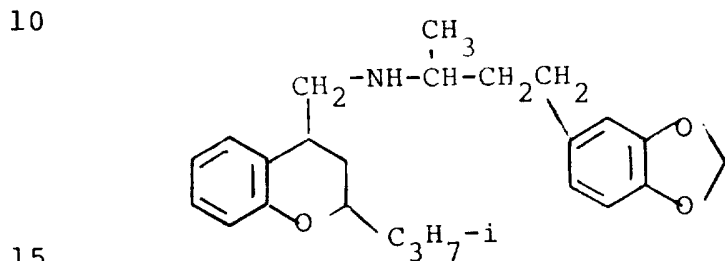


78) menetelmien A ja B mukaisesti yhdistettä



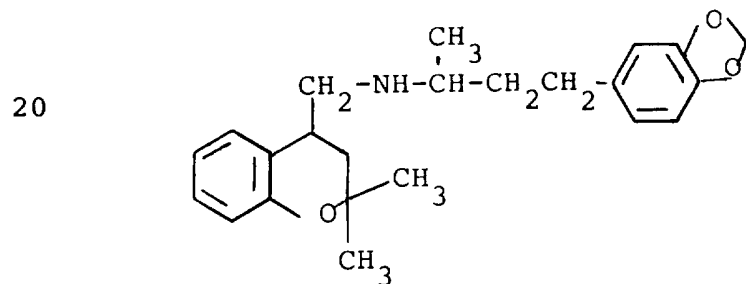
kiehumispiste
200-5°/0,15 mmHg

79) menetelmien A ja B mukaisesti yhdistettä



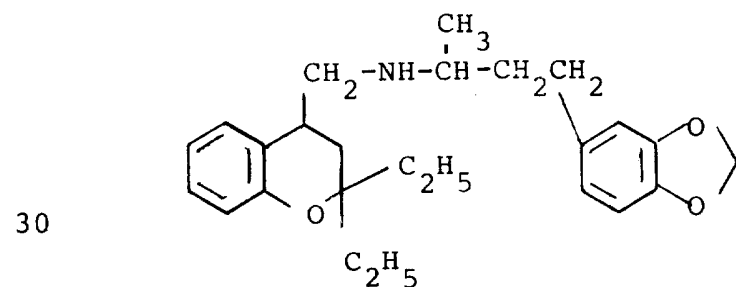
kiehumispiste
185-92°/0,1 mmHg

80) menetelmien A ja B mukaisesti yhdistettä



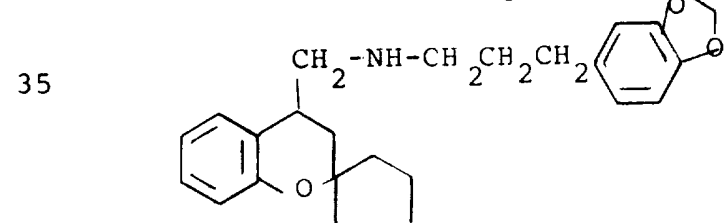
kiehumispiste
181-7°/0,1 mmHg

81) menetelmien A ja B mukaisesti yhdistettä



kiehumispiste
198-204°/0,15
mmHg

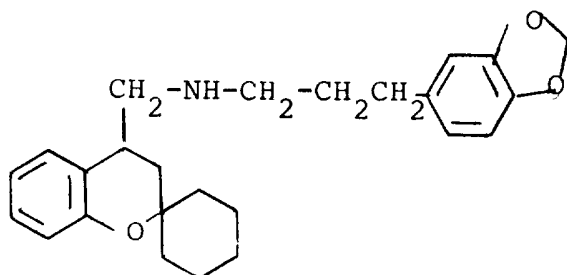
82) menetelmien A ja B mukaisesti yhdistettä



kiehumispiste
190-2°/0,15 mmHg

83) menetelmien A ja B mukaisesti yhdistettä

5

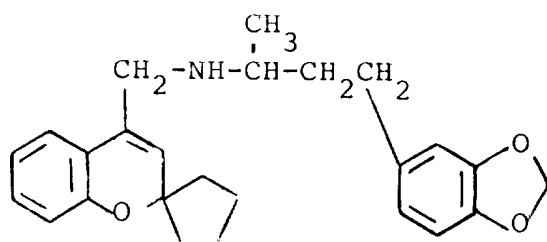


kiehumispiste

199-204°/0,1 mmHg

84) menetelmien B ja C mukaisesti yhdistettä

10

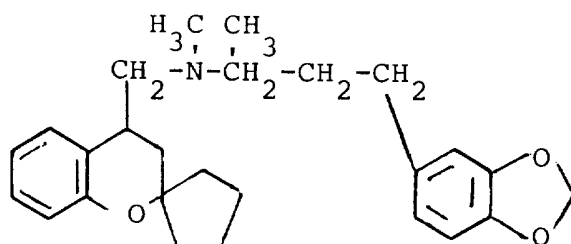


kiehumispiste 210-
215°/0,1 mmHg

15

85) menetelmien A ja B mukaisesti yhdistettä

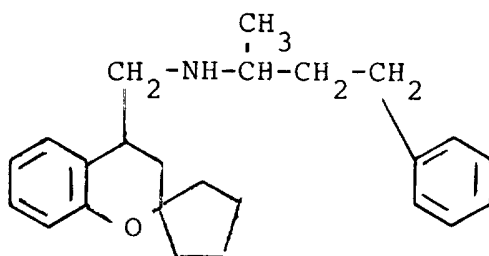
20



25

86) menetelmien B ja C mukaisesti yhdistettä

30

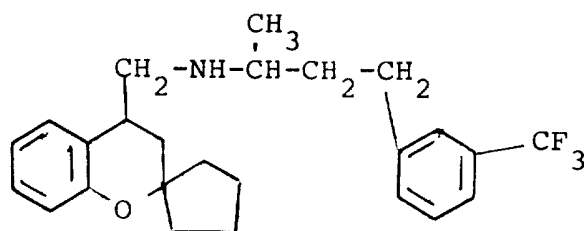


kiehumispiste

200-205°/0,1 mmHg

87) menetelmien A ja B mukaisesti yhdistettä

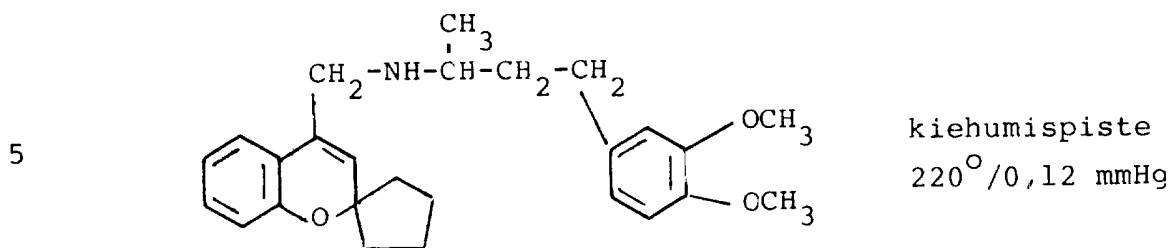
35



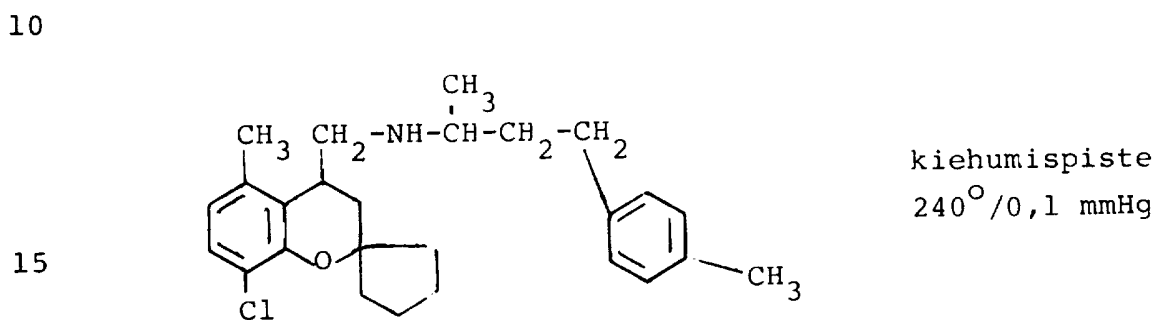
kiehumipiste

195-200°/0,05 mmHg

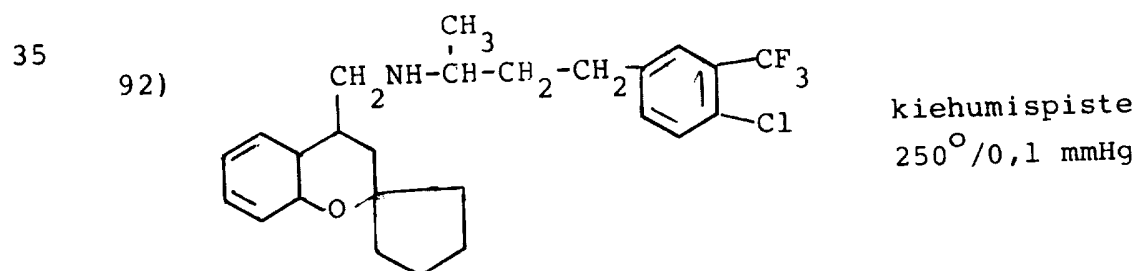
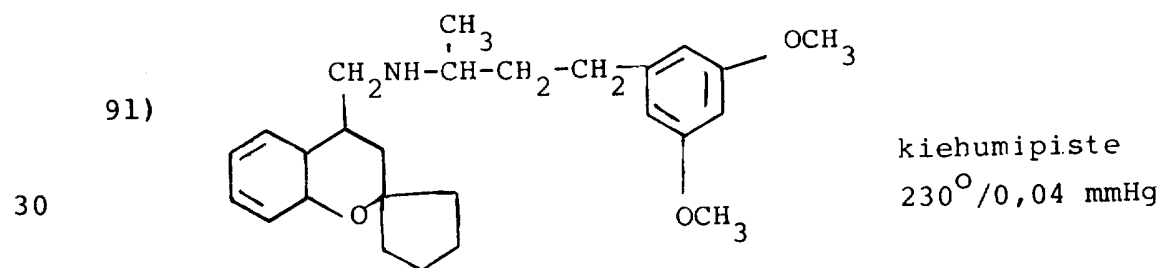
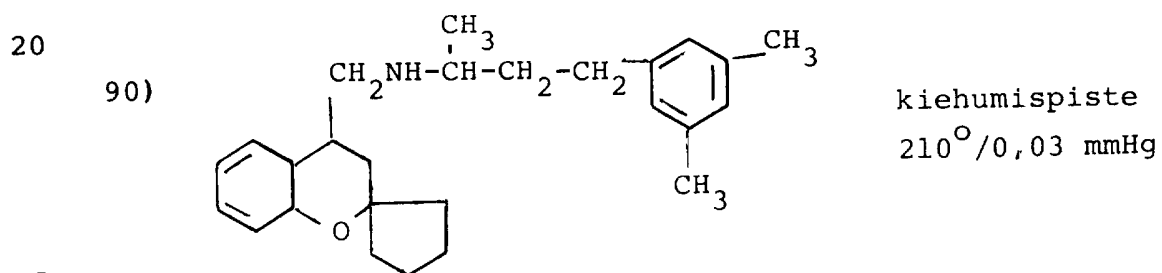
88) menetelmien B ja C mukaisesti yhdistettä

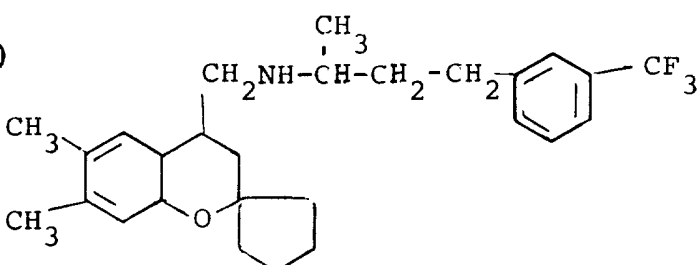
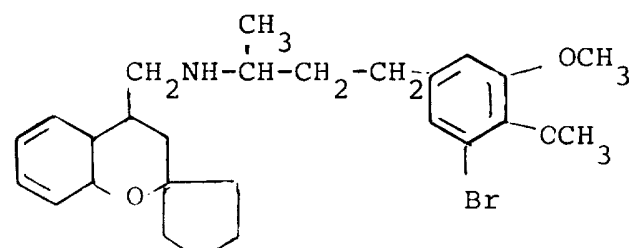
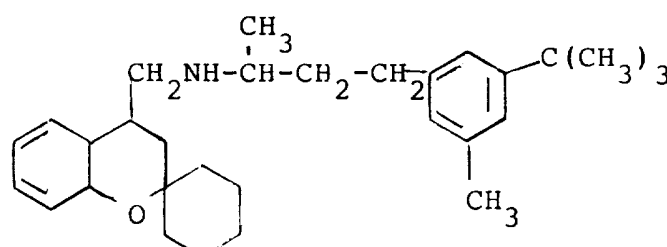
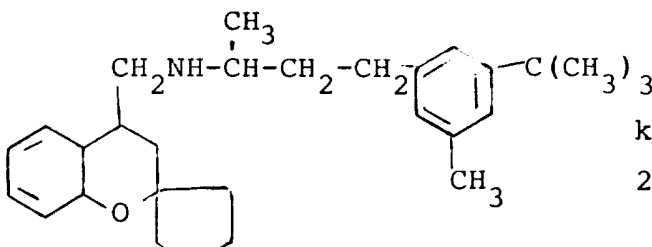


89) menetelmien A ja B mukaisesti yhdistettä



Seuraavat 4-aminometyleenikromaanit (esimerkit 90-96) valmistettiin menetelmävaihtoehdon B mukaisesti:

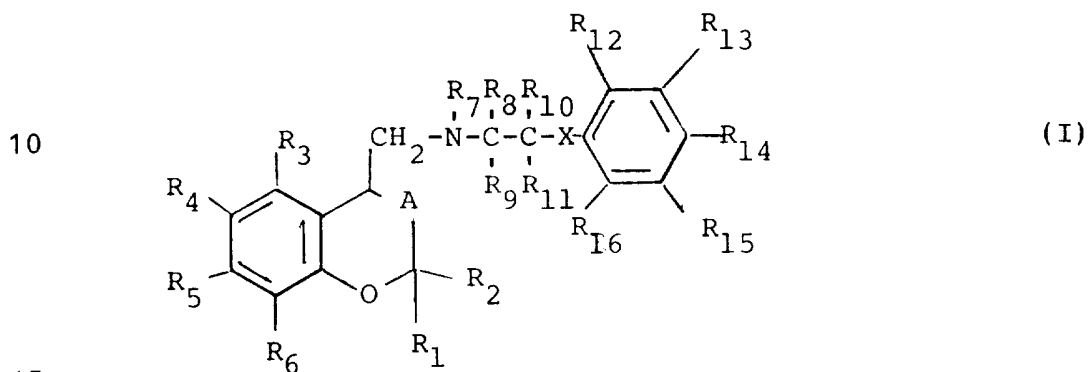


- 5
- 93)  kiehumispiste
240°/0,08 mmHg
- 10
- 94)  kiehumispiste
230°/0,03 mmHg
- 15
- 95)  kiehumispiste
250°/0,15 mmHg
- 20
- 96)  kiehumispiste
240-250°/0,03 mmHg
- 25

(Sukkiinihappesuolan jäätymispiste
135-137°C

Patenttivaatimus

Menetelmä kaavan (I) mukaisten terapeuttisesti
 aktiivisten 4-amino-metyyleeni-kromaanien ja -kromeenien
 5 sekä niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien happoadditio-
 suolojen valmistamiseksi,



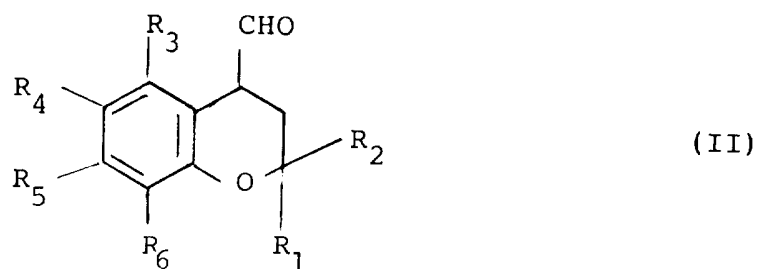
jossa

-A- merkitsee yksinkertaista sidosta tai kaksoissidosta,
 R₁ ja R₂, jotka voivat olla samoja tai erilaisia, merkitse-
 vät vetyä tai alempaa alkyyliliä tai sykloheksyyliä tai yh-
 20 dessä hiiliatomin kanssa, johon ne ovat sitoutuneina, mer-
 kitsevät karbosyklisiä C₅- tai C₆-rengasta,
 R₃-R₆, jotka voivat olla samoja tai erilaisia, merkitsevät
 vetyä, hydroksyyliä, alempaa alkyyliliä, alempaa alkoksia,
 klooria tai fenyyliä,
 25 R₇-R₁₁, jotka voivat olla samoja tai erilaisia, merkitsevät
 vetyä tai alempaa alkyyliliä,
 X merkitsee yksinkertaista sidosta, happea, metyleeniä tai
 ryhmää -NR₁₇,

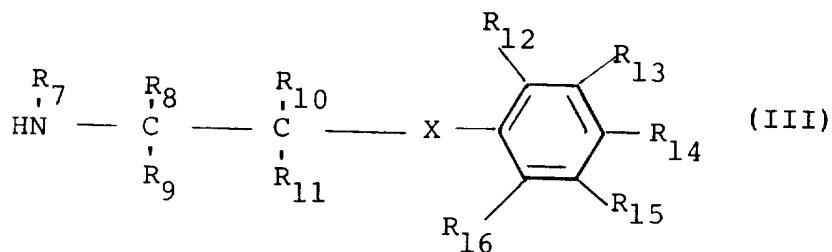
jossa

30 R₁₇ merkitsee vetyä tai alempaa alkyyliliä tai R₁₇ yhdessä
 R₇:n kanssa muodostaa etyleeni-renkaan sulkevan jäsenen ja
 R₁₂-R₁₆, jotka voivat olla samoja tai erilaisia, merkitse-
 vät vetyä, halogeenia, sykloheksyyliä, alempaa alkyyliliä,
 alempaa alkoksia tai trifluorimetyyliä, tai R₁₂ ja R₁₃ tai
 35 R₁₃ ja R₁₄ yhdessä muodostavat metyleenidioksi-ryhmän tai
 -CH=CH-CH=CH-ryhmän, t u n n e t t u siitä, että joko

A) kromaani-4-karbaldehydien, joiden kaava (II) on

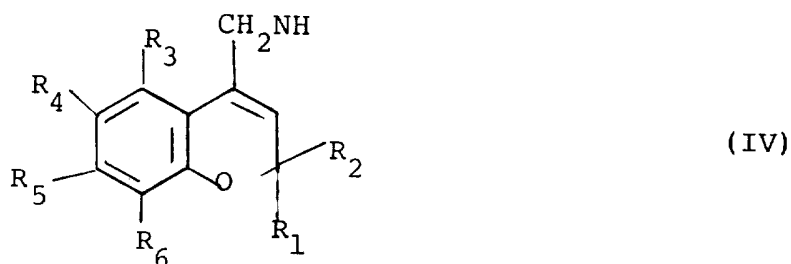


10 jossa
 symboleilla R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 ja R_6 on edellä mainittu
 merkitys,
 annetaan reagoida amiinien kanssa, joiden kaava (III) on

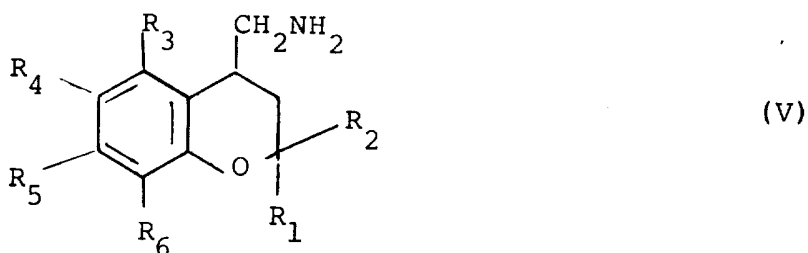


20 jossa
 symboleilla R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} , R_{13} , R_{14} , R_{15} , R_{16} ,
 R_{17} ja X on edellä mainittu merkitys,
 pelkistävien aineiden läsnäollessa, tai

25 B) amiinien, joiden kaava (IV) on



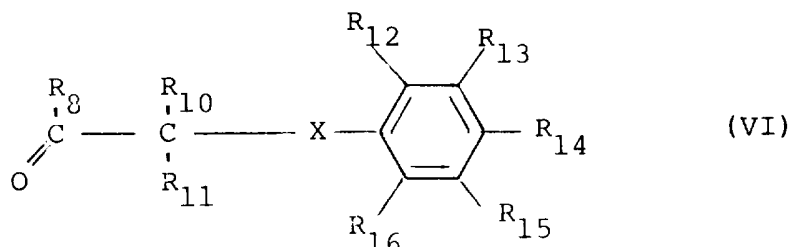
tai joiden kaava (V) on



joissa

symboleilla R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 ja R_6 on edellä mainittu merkitys,

annetaan reagoida karbonyyliyhdisteiden kanssa, joiden kaava (VI) on

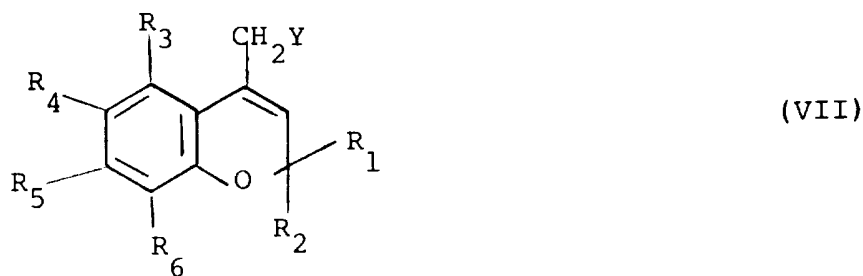


jossa

symboleilla R_8-R_{16} on edellä mainittu merkitys,

edellyttäen, että X ei merkitse ryhmää NR_{17} , pelkistävien aineiden läsnäollessa, tai

C) yhdisteiden, joiden kaava (VII) on



jossa

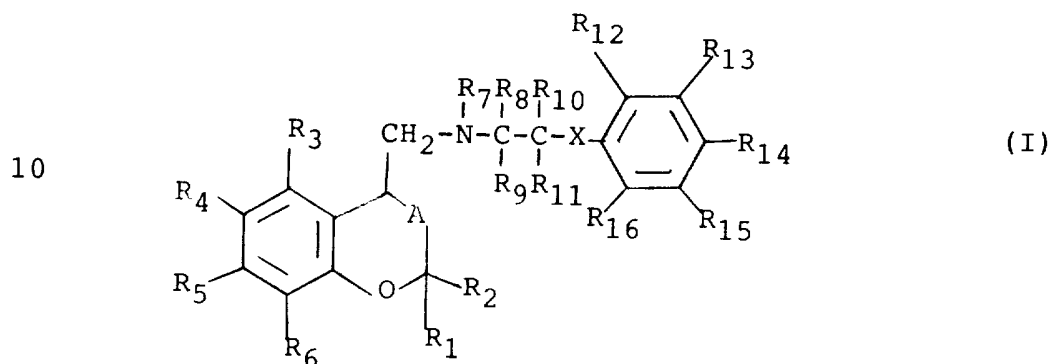
symboleilla R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 ja R_6 on edellä mainittu merkitys ja

Y merkitsee bromia tai klooria,

annetaan reagoida kaavan (III) mukaisten amiinien kanssa happoa sitovan aineen läsnäollessa, ja haluttaessa vaiheesta A), B) tai C) saadut yhdisteet muutetaan farmaseuttisesti hyväksyttäviksi happoadditiosuoloiksi.

Patentkrav

Förfarande för framställning av terapeutiskt aktiva
4-amino-metylen-kromaner och -kromener med formeln (I)
5 samt farmaceutiskt godtagbara syraadditionssalter därav,



15

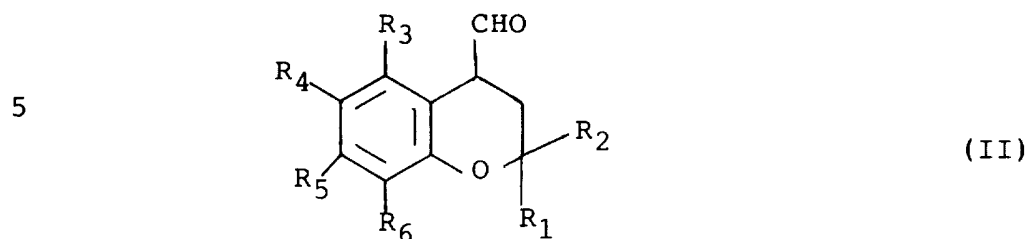
vari

-A- betecknar en enkelbindning eller dubbelbindning,
R₁ och R₂, vilka kan vara identiska eller olika, betecknar
väte eller lägre alkyl eller cyklohexyl eller tillsammans
20 med kolatomen, vid vilken de är bundna, betecknar en karbo-
cyklisk C₅- eller C₆-ring,
R₃-R₆, vilka kan vara identiska eller olika, betecknar väte,
hydroxyl, lägre alkyl, lägre alkoxi, klor eller fenyl,
R₇-R₁₁, vilka kan vara identiska eller olika, betecknar
25 väte eller lägre alkyl,
X betecknar en enkelbindning, syre, metylen eller gruppen
-NR₁₇,

vari

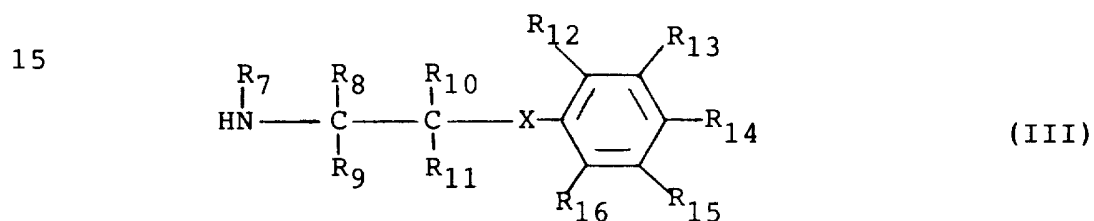
R₁₇ betecknar väte eller lägre alkyl eller R₁₇ tillsammans
30 med R₇ bildar en etylenringslutande radikal, och
R₁₂-R₁₆, vilka kan vara identiska eller olika, betecknar
väte, halogen, cyklohexyl, lägre alkyl, lägre alkoxi eller
trifluormetyl, eller R₁₂ och R₁₃ och R₁₄ bildar tillsammans
metylendioxigrupp eller gruppen -CH=CH-CH=CH-, k ä n n e -
35 t e c k n a t därav, att man antingen

A) omsätter kroman-4-karbaldehyder med formeln (II)



10 vari

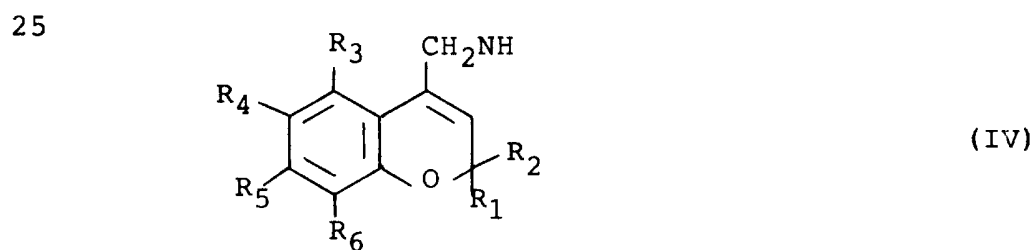
symbolerna R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 och R_6 har ovan angivna betydelse, med aminer med formeln (III)



20 vari

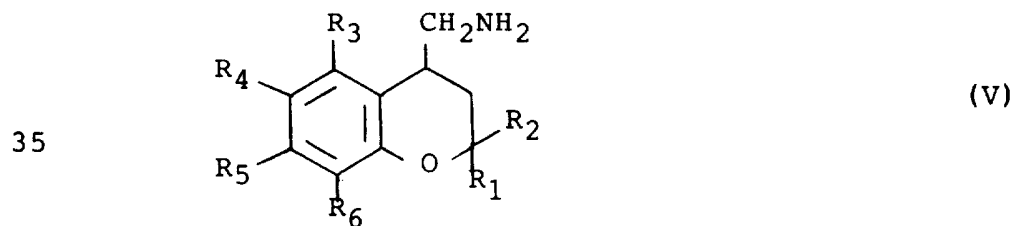
symbolerna R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} , R_{13} , R_{14} , R_{15} , R_{16} , R_{17} och X har ovan angivna betydelse, i närvaro av reduceringsmedel, eller

B) omsätter aminer med formeln (IV)



30

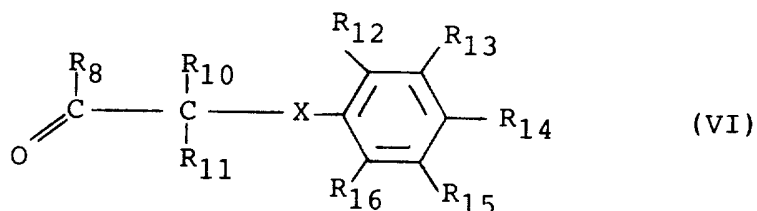
eller formeln (V)



vari

symbolerna R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 och R_6 har ovan angivna betydelse, med karbonylföreningar med formeln (VI)

5



10

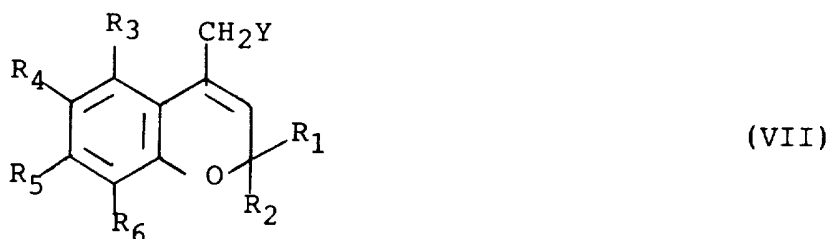
vari

symbolerna R_8 och R_{16} har ovan angivna betydelse, under förutsättning att X inte betecknar gruppen NR_{17} , i närvaro av reduceringsmedel, eller

15

C) omsätts föreningar med formeln (VII)

20



25 vari

symbolerna R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 och R_6 har ovan angivna betydelse, och

Y betecknar brom eller klor,

med aminer med formeln (III) i närvaro av ett syrabindande medel, och ifall önskvärt, omvandlar föreningar, som erhållits i steget A), B) eller C), till farmaceutiskt godtagbart syraadditionssalter.

30

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

—