



SUOMI—FINLAND
(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

[B] (11) KUULUTUSJULKAISU
UTLÄGGNINGSSKRIFT 64137

C (45) Patentti- ja rekisterihallitus 10.10.1983
Patent- och registerstyrelsen 10.10.1983

(51) Kv.Ik.³/Int.Cl.³ C 07 C 87/28

(21) Patentihakemus — Patentansökning	751277
(22) Hakemispäivä — Ansökningsdag	28.04.75
(23) Alkuperäisyys — Giltighetsdag	28.04.75
(41) Tullut julkiseksi — Blivit offentlig	29.10.76
(44) Nähtävääksipäivä ja kuuljulkaisun pvm. — Ansökan utlagd och utskriften publicerad	30.06.83
(32)(33)(31) Pyydetty etuoikeus — Begärd prioritet	

(71) Hoechst Aktiengesellschaft, 6230 Frankfurt/Main 80, Saksan Liittotasavalta-Förbundsrepubliken Tyskland(DE)

(72) Alfons Söder, Frankfurt-Schwanheim, Rolf-Ortwin Weber, Naurod, Volker Bollmann, Erbach/Rheingau, Istvan von Boksay, Kiedrich, Saksan Liittotasavalta-Förbundsrepubliken Tyskland(DE)

(74) Oy Borenius & C:o Ab

(54) Menetelmä terapeutisesti vaikuttavien aralkyylamiinien valmistamiseksi
- Förfarande för framställning av terapeutiskt verkande aralkylaminer

Menetelmä terapeutisesti vaikuttavien aryyli-substituoitujen, sekundaaristen tai tertiääristen bentsyyliamiinien, joiden yleinen kaava on



sekä niiden happoadditiosuolojen yksi- tai moniemäksisten fysiologisesti sopivien happojen kanssa, valmistamiseksi, jolloin kaavassa R¹ on substituoitu fenyyli-ryhmä, jossa substituentteina on 2...4 samantyyppistä tai erilaista alkyyliryhmää, joissa on 1...4 hiiliatomia, yhteensä kuitenkin korkeintaan 6 hiiliatomia, jolloin mahdollisesti p-asemassa oleva alkyylisubstituentti on vähintään yhden rengas- hiilen erottamana toisesta alkyyliryhmästä, tai substituentteina on yksi fluori-atomia tai yksi nitro-ryhmä p-asemassa, tai 1 tai 2 kloori- tai bromi-atomia, jolloin kaksi esiintyvää kloori- tai bromi-atomia ovat o-asemassa substituoituun aminometyyli-ryhmään nähden; R² on suora tai haaroittunut alkyyliryhmä, jossa on 5...10 hiiliatomia, joista vähintään 4 muodostavat ketjun, jolloin ketju on keskeyty-

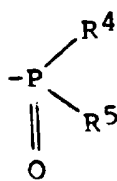
mätön tai mahdollisesti sisältää yhden eetterihappiatomin ja ketju voi olla substituoitu yhdellä hydroksyyli-ryhmällä, ja jolloin

i) mahdolliset β -asemassa N-atomiin nähden olevat sivuketjut voivat esiintyä vain yhdessä ainakin yhden muun sivuketjun kanssa,

ii) alkyyliketjussa on korkeintaan kaksi sivuketjua,

iii) sivuketju α -asemassa N-atomiin nähden on aina metyyli-ryhmä ja

R^3 on vetyatomi tai alkyyliryhmä, jossa on 1...3 hiiliatomia, ja joka voi olla substituoitu dialkyylifosfinyyli-ryhmällä, jonka kaava on



jossa R^4 ja R^5 ovat kummatkin alkyyliryhmiä, joissa on yhteensä 2...4 hiiliatomia.

Keksinnön mukainen menetelmä suoritetaan siten, että

a) yhdiste, jonka kaava on



saatetaan reagoimaan amiinin kanssa, jonka kaava on



jolloin kaavoissa R^1 , R^2 ja R^3 tarkoittavat samaa kuin edellä ja X tarkoittaa halogeeniatomia tai alkyylisulfonyylioksi- tai aryyli-sulfonyylioksiryhmää, tai

b) yhdiste, jonka kaava on



saatetaan reagoimaan amiinin kanssa, jonka kaava on



jolloin kaavoissa R^1 , R^2 ja R^3 ja X tarkoittavat samaa kuin edellä, tai

c) yhdiste, jonka kaava on



saatetaan reagoimaan amiinin kanssa, jonka kaava on



jolloin kaavoissa R^1 , R^2 ja R^3 ja X tarkoittavat samaa kuin edellä, tai

d) pelkistetään atsometiiniyhdiste, jonka kaava on



tai



jolloin kaavoissa R^1 ja R^2 tarkoittavat samaa kuin edellä ja R^8 on alkyyliä R^2 vastaava alkylideeni, tai

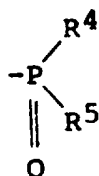
e) pelkistetään happoamidi, jonka kaava on



tai



jolloin kaavoissa R^1 , R^2 ja R^3 tarkoittavat samaa kuin edellä, ja R^6 tarkoittaa muuten samaa kuin R^2 paitsi että siinä on yksi hiiliatomi vähemmän, ja R^7 tarkoittaa alkyyliryhmää, jossa on korkeintaan 2 hiiliatomia, ja joka voi olla substituoitu dialkyylifosfinyyli-ryhmällä, jonka kaava on



jolloin R^4 ja R^5 tarkoittavat samaa kuin edellä,

jonka jälkeen menetelmien a)...e) mukaan saatu yhdiste eristetään sellaisenaan tai saatetaan reagoimaan fysiologisesti sopivien happojen kanssa happoadditiosuolaksi.

Substituoituja heksyyliamiineja, kuten 2-isopropyyli-amino-6-metyyli-heptaania ja N-2-sykloheksyylietyyli-heksyyliamiinia on hydroklorideinaan jo aikaisemmin käytetty lääkeaineena, jolla on antihistamiini- ja verisuonia laajentava vaikutus.

Keksinnön mukaisesti valmistettuja uusia yhdisteitä kemiallisesti lähellä olevia yhdisteitä tunnetaan m.m. julkaisusta C.A. 67 (1967) 116678 q: H. Schoenenberger, H. Thies, A. Rappel, Arch. Pharm. 300 (6), 483-91 (1967) jonka mukaan aryyli-substituoituja bentsyyli-butyliamiineja voidaan valmistaa pelkistämällä vastaavia bentsyyli-deeni-alkyyliamiineja. Fysiologista vaikutusta näille yhdisteille ei ole ilmoitettu. US-patenttijulkaisusta 3 406 024 tunnetaan sekundäärisiä ja tertiäärisiä aralkyyli-alkyyliamiineja, joiden alkyyli-osassa on korkeintaan 4 hiiliatomia. Nämä yhdisteet tunnetaan rikkaruohon torjunta-aineina. Julkaisun C.A. 62 (1965) 16806 d: Endre Jeney, Tibor Zsolnai, Zentr. Bakteriöl. Parasitenk., Abt. I Orig. 195 (2), 254-63 (1964) mukaan N-butyli-p-klooribentsyyliamiinilla on vaikutus matolääkkeenä.

Keksinnön mukaan valmistetut amiinit ovat uusia yhdisteitä, joita voidaan käyttää terapeuttisiin tarkoituksiin sellaisenaan tai sopivasti additioyhdisteinä fysiologisesti sopivien happojen kanssa. Keksinnön mukaisella menetelmällä valmistetuilla yhdisteillä on verisuonia jänteyttävä, kapillaareja supistava ja/tai antiarytminen vaikutus.

Fysiologisesti sopivia happoja ovat esim. kivennäishapot, kuten suolahappo, typpihappo, fosforihappo ja rikkihappo, sulfonihapot, kuten sykloheksyyli-sulfamiinihappo ja karboksyylihapot, kuten glukonihapot, sitruunahappo, maleiinihappo ja adipiinihappo.

Kun mainituissa amiineissa on vähintään yksi asymmetrinen hiili-atomia, voidaan niitä käyttää myös rasemaatteina tai optisesti aktiivisina isomeereinä.

Keksinnön mukaan valmistettujen, tavallisesti kiteisten yhdisteiden stabiilisuus mahdollistaa ihmis- ja eläinlääketieteessä käytettävien lääkevalmisteiden tuottamisen annettavaksi suun, ruoansulatuskanavan ulkopuolista ja peräsuolen kautta sekä ulkonaisesti. Näitä valmisteita saadaan tavalliseen tapaan sekoittamalla niitä sopiviin ja

hyväksyttäviin kiinteisiin tai nestemäisiin apu- tai kantoaineisiin, kuten tärkkelykseen, maitosokeriin, selluloosajohdannaisiin, steariinihappoon tai sen suoloihin, liuottimiin, liukenemista edistäviin aineisiin, peräpuikkomassoihin, klorideihin, fosfaatteihin ja karbonaatteihin, esim. natriumkarbonaattiin, ja valmistavalla sinänsä tunnetulla tavalla jauheiksi, tableteiksi, rakeiksi, kapsleiksi, liuoksiksi, pastoiksi tai suspensioiksi. Keksinnön mukaisia yhdisteitä annetaan suun kautta, esim. tabletteina, rakeina tai jauheina annostamalla esim. 25...50 mg 2...3 kertaa päivässä. Ruiskeena, mieluummin kestoruiskeena voidaan antaa esim. 10...20 mg:n annos päivässä.

Farmakologiset kokeet osoittavat, että keksinnön mukaiset yhdisteet ovat verisuonten jänneyttä sääteleviä aineita. Yhdisteet lisäävät laskimoiden jänneyttä aiheuttamatta kouristuksia, laajentavat verisuonia, vähentävät verisuonien läpäisevyyttä ja niiltä puuttuu turvotusta ja kipuja lieventävä vaikutus. Mainittu vaikutusspektri ja hyvä siedettävyys merkitsevät sitä, että aineet ovat erittäin merkittäviä, tähän asti tunnettuja standardivalmisteita parempia suoniin vaikuttavia lääkkeitä.

Farmakologiset kokeet

Keksinnön mukaisten aineiden terapeuttiset vaikutukset selviävät seuraavista kokeista.

1) Eristetyt laskimo- ja aorttasuikaleet

Kokeet tehtiin kaniinien eristetyillä laskimo- ja aorttasuikaleilla Furchgott et al (J. Pharmacol. exp. Ther. 108 (1953), s. 129) menetelmän muunnoksella. Tulokset ilmenevät taulukoista 1 ja 2. Tässä pannaan perusarvoksi 100 laskimosuikaleiden kokoonvetäytyminen adrenaliinissa ja aorttasuikaleiden noradrenaliinissa, joiden määrä on 10^{-6} g/ml.

2) Eristetty rotan porttilaskimo

Kokeet rotan porttilaskimolla, omarytmisellä elimellä, suoritetaan ottamalla huomioon Berti et al (Arch. int. Pharmacodyn. 184 (1970),

s. 328) menetelmä. Taulukossa 3 ilmoitetaan paineenkasvu mg:oina riippuen adrenaliinipitoisuudesta. Vertailun vuoksi on ilmoitettu tunnetun aineen heptaminolin (6-amino-2-metyyli-heptan-2-oli) antamat arvot.

3) Läpivirtauksenmuutos eristetyssä kaniininkorvassa

Kokeet suoritetaan Krakow-Pissemskin mukaan (Pflügers Archiv 151 (1913), s. 583 ja 156, (1914), s. 426). Taulukkoon 4a on koottu havaitut verisuonien supistumisarvot Ringer-liuoksessa ja taulukkoon 4b verisuonien laajenemisarvot Ringer-norfenefrin-liuoksessa riippuvina tutkittavien liuosten väkevyyksistä. Vertailun vuoksi on ilmoitettu vastaavat arvot tunnetuille aescinnatriumpreparaatille.

4) Suhteellinen sepelvaltimon läpivirtauksenmuutos eristetyissä marsun sydämissä Langendorffin mukaan

Tällä tunnetulla menetelmällä (Pflügers Archiv 61 (1895), s. 219) todetut arvot suhteessa tunnetulla heptaminolilla saatuihin tuloksiin on vertailua varten koottu taulukkoon 5.

5) Histamiini-paukamakoe

Halpern-testiä (Presse medicale 65 (1949), s. 949) muunnetaan ja tutkittavien yhdisteiden ehkäisyvaikutusta kapillaarienläpäisevyyteen kokeillaan. Siniseksivärjäytymistä arvostellaan kahdessa ihonsisäisen histamiini-injektion kohdassa eläintä kohti, kun kehittäminen aikaansaadaan trypaanisinisellä (2 minuuttia ennen histamiinia), seuraavan arvosteluasteikon mukaan:

ei siniseksivärjäytymistä	0
jälkiä siniseksivärjäytymisestä	2
selvä siniseksivärjäytyminen	4
voimakas siniseksivärjäytyminen	6

Tutkittavat aineet annetaan i.p. 30 minuuttia ennen histamiiniruisketta. Taulukko 6 esittää tulokset verrattuna aescin-natriumilla saatujen tulosten kanssa. Vertailuaine aescin-natrium annetaan sen

optimitehon vuoksi 16 tuntia ennen ruisketta, että saataisiin vertailukelpoiset tulokset.

6) Myrkyllisyys hiirelle

Myrkyllisyys hiirelle määritetään Lichtfield & Winlcoxonin mukaan (J. Pharmacol exp. Ther. 97 (1949), s. 399). Vertailtavaksi otetaan tunnetun aesciinin arvot. Tulokset on esitetty taulukossa 7. Vastava tutkimus 0,1 %:isella liuoksella kaniinin laskimon ja silmän sietokyvyn suhteen vie samanlaisiin tuloksiin.

7) Carrageniini-käpäläturvotuksen estäminen

Tässä kokeessa osoitetaan tulehdustavastustava ja turvotustaestävä vaikutus rottien carrageniini- ja serotoniini-käpäläturvotuksessa Siegmund et al mukaan (Proc. Soc. exp. Biol. Med. 95 (1957), s. 729). Arvot on ilmoitettu prosentteina sokeakoetarkistuksissa saaduista arvoista. Näin tutkitaan keksinnön mukaisten aineiden tulehdusta vastustavaa vaikutusta. Tulokset on esitetty taulukossa 8.

8) Writhing-testi

Tässä kokeessa (katso Winter et al Proc. Soc. exp. Biol. Med. 111 (1962), s. 544) havainnoidaan hiiren kehässäkulun estoa tutkittavien yhdisteiden mahdollisen kipujalievittävän vaikutuksen toteamiseksi. Tulokset on koottu taulukkoon 9.

9) Kuumalevykoe

Tämä koe suoritetaan Chenin ja Beckmanin mukaan (katso Science 113 (1951), s. 631) hiirillä.

50 mg/kg yhdistettä 2, joka annetaan suun kautta, pidentää eläinten reaktioaikaa 70%:lla. Todetaan, että vertailuaineelle, aminofenatsonille on 84 mg/kg välttämätön määrä 50% tehon annosta varten (ED₅₀).

Taulukko 1

Eristetyt laskimonliuskat

Yhdiste no g/ml	2	3	4	6	12	13	14	22	26	27	28	30	Aescin-natrium = (vertailukoe)
g/ml													
10^{-5}								4		14			
3×10^{-5}	15							8		28			13
10^{-4}	16	18	6	16^+	20	14	18^+		60^+	19	20	19	15
$1,6 \times 10^{-4}$	32		16^-							30			

*)

Näyteaine liuotettuna propandioliin

Taulukko 2

Eristetyt aortanliuskat

Yhdiste no g/ml	2	3	4	10	22	24	27	28	Aescin-natrium (vertailukoe)
g/ml									
10^{-4}	10	19	22	9	15	15	18	14	0

64137

Taulukko 3Eristetty rotan porttilaskimo

Yhdiste no g/ml	2	22	27	28	Heptaminoli (vertailukoe)
10^{-6}	.	+ 65	- 9	+ 21	+ 9
10^{-5}	+ 106	+225	+ 19	+ 57	+ 9
10^{-4}	+ 185	+271	+250	+ 84	+ 47

Taulukko 4

Suhteellinen läpikulunmuutos perfundoidussa kanininkorvassa (verisuonia supistava vaikutus)

Yädiste no	2	3	4	7	8	12	14	20	22	23	25	26	27	28	29	30	31	Aescin-natriin (vertailukoe)
a) Verisuonia supistava vaikutus (Ringer-liuos)																		

10^{-6}																		- 6
3×10^{-6}									- 2	+11								- 33
10^{-5}	0	0	0												- 6	0		- 92
3×10^{-5}	0	0	+ 8				- 5	0		- 4				-13	-41			
10^{-4}	0		0						-42	+25							0	11
b) Verisuonia laajentava vaikutus (Ringer-norfenefriini-liuos)																		

10^{-7}	+ 3	+ 3	+ 4										+ 3	+ 7				
10^{-6}	+31	+43	+40		+ 3			+12					+ 1	+29	+ 4		+12	
3×10^{-6}													+39					
10^{-5}	+73	+105	+104					+ 4					+93	+58		+79	+41	
3×10^{-5}		+38	+31	+34	+66	+12		+30	0						+12	+47	+19	+67
10^{-4}	+112							+131										0
													+147			+87		++)

64137

++) Vertailukoe suoritetaan heptaminolilla, joka aiheuttaa supistuksen

Taulukko 5

Suhteellinen sepelvaltimon läpivirtauksen muutos eristetyissä marsunsydämissä (Langendorff)

Yhdiste no	1	2	3	4	5	6	10	15	16	17	19	21	22	26	28	29	30	Heptaminol- vertailu- koe	Aescin- natrium- vertailu koe		
10	+53	-14	+17	+14	+31	+118	+129	+33	+55	+86	+30	-15	+22	+63	+28	+29	+52	+158	0	-8	
30	+132	-11	+72	+19	+76	+280	+187	+68	-21	+61	+138	+71	-10	+23	+109	+57	+118	+111	+211	0	-38
100			+120	+30	+125			+85	-17						+226		+232	0			

12

Taulukko 6
Histamiini-purkaustesti

Yhdiste no mg/kg i.p.	2	3	4	4	22	25	26	27	28	29	31	Aescin- natrium- vertailukoe
0,1	3,5											
0,3	3,4											
1,0	2,6	2,5	3,1	2,6		1,3	3,6		3,3			2,2
2,5												3,8
3,0	1,7	2,5	1,7	1,3	1,3	1,2	1,9	2,9	1,7			
10,0	1,9				1,4						2,6	

64137

Taulukko 8

Carrageniini-käpäläturvotuksen esto (%) 3 h p.a. (tulehdusta vastustava vaikutus)

Yhdiste no	2	3	4	7	13	26	31
mg/kg p.o							
25	53			53			
63	52			71	17		
100	46	11	14	59	39		
200						26	

14

Taulukko 9

Kehässäkulun estäminen %

Yhdiste no	2	7	8	25	26
mg/kg					
40	32	46			
50	53		15	46	45
63	51	67			
100	80	77			

64137

Tulosten tarkastelua

Taulukoiden 1 ja 2 mukaan on keksinnön mukaisilla yhdisteillä, erityisesti taulukon 1 yhdisteellä 26 ja taulukon 2 yhdisteellä 27, voimakkaampi verisuonia jänneyttävä vaikutus kuin aescin-natrium-vertailupreparaatilla.

Taulukon 3 tulokset ovat sopusoinnussa edellisten taulukoiden havaintojen kanssa. Keksinnön mukaisilla aineilla, erityisesti yhdisteillä 2 ja 22 on selvästi vahvempi jänneyttä nostava vaikutus eristettyyn porttilaskimoon kuin vertailuaine heptaminolilla.

Erityisen edulliset tulokset verrattuna aescin-natriumilla saatavaan on vaikutus perfundoituun kaniininkorvaan, vrt. taulukkoon 4. Siten ei yhdisteillä ole verisuonia kouristavaa vaikutusta taulukon 4a mukaan. Aescin-natrium sen sijaan laukaisee jo pitoisuudella 10^{-5} g/ml verisuonenähtäytymisiä, melkein täydelliseen salpaukseen asti (katso taulukkoa 4a).

Elimissä, joissa on jänneytyvät verisuonet, laajentavat keksinnön mukaiset yhdisteet verisuonia väkevyydestä riippuen - sekä kaniininkorvissa, jotka on perfundoitu Ringer-norfenefriini-liuoksella (katso taulukkoa 4b), ja että marsun sydämissä, jotka on perfundoitu (katso taulukkoa 5). Sen sijaan vahvistaa vertailuaine heptaminoli Ringer-norfenefriini-supistusta kaniininkorvissa (katso taulukkoa 4b), mutta sillä ei ole vaikutusta marsun sydämiin (katso taulukko 5). Vertailuaineella aescin-natrium ei ole vaikutusta jänneytettyihin kaniininkorviin (katso taulukkoa 4b) ja sillä on sepelvaltimoa supistava vaikutus marsun sydämiin.

Kuten histamiini-paukamatesti taulukossa 6 osoittaa, on valmisteilla yhdisteillä selvästi parempi estovaikutus histamiinin aiheuttamaan kapillaarien läpäisevyyden lisääkseen kuin aescin-natriumilla.

Keksinnön mukaisten aineiden myrkyllisyys hiirelle (katso taulukkoa 7) on selvästi suotuisampi kuin aescin-natriumilla. Samanlaisia tuloksia osoittavat myös kaniineilla suoritettut kokeet.

Mahdolliset tulehdusta ja turvotusta vastustavat vaikutukset tulevat esille kokeissa, jotka on suoritettu carrageniini- ja serotoniinikäpälästurvotuksella. Tässä, erityisesti taulukossa 8, osoitettu vaikutus sekä todetut kipuja lievittävät vaikutukset, joita aineet osoittavat Writhing-testissä (katso taulukkoa 9) ja kuumalevytestissä, osoittavat, että keksinnön mukaisten aineiden vaikutuspektriin varsinkin verisuonia laajentavan vaikutuksen ohella voidaan saada merkittävä lisäys.

Amiinien pelkistävä alkyloiminen, esim. ylimäärällä natriumsyano- boorihydridiä ja formaldehydiä asetonitriilissä, formaldehydillä ja muurahaishapolla tai formaldehydillä, vedyllä ja palladiumhiilellä veden läsnäollessa, on tunnettua samoin kuin amiinin reagoittaminen natriumin kanssa pyridiinissä ja amiiniryhmän etylointi etyleenillä.

Hakemuksen mukaisen menetelmän avulla valmistetut terapeuttisesti vaikuttavat amiinit laajentavat terapeuttisiin tarkoituksiin sopivien substituotujen amiinien aluetta.

Hakemuksen mukaisissa yhdisteissä on R^1 fenyyliryhmä, joka edullisesti on substituoitu kolmella alkyyliryhmällä o-, o- ja p-asemissa.

Ryhmä R^2 on substituoitu alkyyliryhmä, jossa sopivasti on 5...6 hiiliatomia, edullisesti 7 hiiliatomia. Tämä alkyyliryhmä R^2 voi myös käsittää metyyliryhmän typpi-atomin vieressä.

Usein ovat sellaiset yhdisteet erityisen sopivia, joissa R^2 merkitsee puhdasta, mutta kuitenkin haarautunutta alkyyliryhmää, jossa on korkeintaan kaksi sivuketjua ja jossa alkyylisubstituentit ovat vierekkäin tai 1,3,4 tai 5:n pääketjun hiili-atomin erottamina. Eri-tyisen sopivia ovat lisäksi yhdisteet, joissa R^2 merkitsee haarautumatonta alkyyliketjua, jossa on 5...6 tai 8...10 hiiliatomia, ja jonka katkaisee eetterihappiatomi. Myös sellaisilla yhdisteillä, joissa R^2 merkitsee haarautunutta alkyyliryhmää, joka sisältää eetterihappiatomin, on hyvät ominaisuudet.

Vaihtoehtojen a)...e) mukaiset reaktiot voidaan sopivasti suorittaa liuottimen läsnäollessa. Vaihtoehdossa a) ovat sopivia reagoiviin aineisiin nähden inaktiiviset liuottimet, kuten 1...4 hiiliatomia

sisältävät alkoholit, aromaattiset hiilivedyt, kuten betseeni, tolueeni, ksyleeni ja mesityleeni sekä dimetyyliformamidi. Näin on erikoisesti silloin, kun reaktio tapahtuu kivennäishappojen tai orgaanisten sulfonihappojen alkyyliesterien läsnäollessa. Edullisesti tapahtuu reaktio silloin happoakseptorin läsnäollessa, kuten esim. vähintään ekvimolaarisen määrän vähintään yhtä alkalikarbonaattia tai tertiääristä amiinia tai vähintään ekvimolaarisen ylimäärän kaavan III, V tai VII mukaista amiinia läsnäollessa. Tavallisesti työskennellään, erityisesti vaihtoehdoissa a)...d), 50...160 °C:een lämpötiloissa, edullisimmin välillä 75...135 °C. Jos liuottimena käytetään dimetyyliformamidia, on happoakseptori tarpeeton, mutta sen sijaan lämpötila 70...160 °C on useinmiten välttämätön.

Alkalimetallikarbonaatti-happoakseptoreja ovat esim. natriumbikarbonaatti, natriumkarbonaatti tai kaliumkarbonaatti. Tertiääristen amiinien joukosta ovat osoittautuneet sopiviksi di-isopropyyliamiini, tributyylimini, trietyylimini, pikoliini ja pyridiini. Silloin, kun reagoitetaan aralkyylikloridia, voidaan reaktiota edistää lisäämällä vähän natriumjodidia.

Kun valmistetaan alkyylimineja, erityisesti metyyli- ja/tai etyylimineja, joiden kaava on I, suoritusmuodon c) mukaan, voidaan käyttää tavanomaisia synteesejä.

Kaavojen X, XI tai XII mukaisten karboksyylihappoamidien pelkistäminen tapahtuu sinänsä tunnetulla tavalla sopivien metallihydridien, kuten litiumaluminiumhydridin tai sopivien boorihydridien kuten diboraanin avulla tetrahydrofuraanissa tai dialkyylieetterissä, kuten dietylieetterissä, di-isopropyylieetterissä tai dibutyylieetterissä, mieluummin kyseessäolevan liuottimen kiehumapisteessä. Ensimmäisessä tapauksessa (siis käytettäessä metallihydridejä) erottumattoman liitântätuotteen hajottaminen voidaan suorittaa etikkahappoetyyliesterin, veden tai kyllästetyn natriumsulfaattiliuoksen avulla.

Erityisesti kaavan XIII mukaisten tiohappoamidien pelkistys voidaan suorittaa sinänsä tunnetulla tavalla käsittelemällä tiohappoamia liuottimessa, kuten dioksaanissa, asetonissa tai 1...4 hiiliatomia sisältävässä alkoholissa, mahdollisesti myös niiden ja veden seoksessa, Raney-nikkelin avulla tai elektrolyyttisesti.

Voidaan myös vaihtoehdon c) mukaan reagoittaa kaavan VII mukainen yhdiste, joka on valmistettu hydrauksella d) atsometiiniyhdisteestä, jonka kaava on VIII tai kaavan IX mukaisesta yhdisteestä, missä R^8 merkitsee alkylideeniryhmää, jossa on yksi vetyatomi vähemmän kuin katkaisemattomassa ja substituomattomassa alkyyliryhmässä R^2 , mutta joka muuten merkitsee samaa kuin R^2 , kaavan I mukaiseksi yhdisteeksi, missä R^3 merkitsee vetyä. Lisäksi tulevat sinänsä tunnetut menetelmät, joilla suoritetaan pelkistävä alkyloiminen (vrt. Organic Reactions bd. IV, s. 174 alk.). Tässä katalyyttisessä pelkistyksessä ovat sopivimpia katalysaattoreita esim. platina, palladium, nikkeli ja koboltti. Pelkistystä voidaan myös suorittaa natriumilla tai natriumamalgamilla alkoholissa tai sinkillä etikkahapossa tai elektrolyyttisesti lyijy- tai kuparikatodilla.

Seuraavat esimerkit kuvaavat keksinnön mukaisia menetelmiä uusien yhdisteiden valmistamiseksi.

Esimerkki 1

2-(2,3,5,6-tetrametyyli-bentsyyli)-aminoheptaani-hydrokloridi
(katso kaavasivun yhdistettä no 1)

Annetaan 36,5 g:n (0,2 moolia) 2,3,5,6-tetrametyyli-bentsyylikloridia reagoida 2 tunnin ajan 46,0 g:n (0,4 moolia) kanssa 2-aminoheptaania 100 ml:ssa kiehuva bentseeniä. Sen jälkeen poistetaan liuotin tyhjössä. Emäksen vapauttamiseksi lisätään sitten jäännökseen liuos, joka sisältää 8 g (0,2 moolia) natriumhydroksidia metanolissa. Reaktiotuote erotetaan saostuneesta natriumkloridista imusuodattamalla ja 2-aminoheptaanista tyhjötislaamalla. Jäljellejääneen 2-(2,3,5,6-tetrametyylibentsyyli)-aminoheptaanin muuttamiseksi halutuksi hydrokloridiksi käsitellään sitä eetteri-suolahapolla ja kiteytetään metanoli/etikkahappoetyyli-

esteristä.

Hydrokloridin sulamispiste on 155 °C

Saanto: 55,4 g (93% teoreettisesta).

Samaa menetelmää soveltaen ja käyttämällä muita vastaavia lähtöaineita voidaan valmistaa seuraavat yhdisteet:

No	Yhdiste	Suola	S.p. °C
	2-(2,4,6-trimetyyli-bentsyyli)-aminoheptaani	•HCl	
3	oikealle kiertävä		163
4	vasemmalle kiertävä		161
7	2-(4-fluori-bentsyyli)-aminoheptaani	•HCl	144
8	2-(4-kloori-bentsyyli)-aminoheptaani	•HCl	
	oikealle kiertävä		193
9	2-(6-kloori-bentsyyli)-aminoheptaani	•HCl	89
10	2-(2,6-dikloori-bentsyyli)-aminoheptaani	•HCl	121
11	2-(5-bromi-bentsyyli)-aminoheptaani	•HCl	150
14	1-(2,4,6-trimetyyli-bentsyyli)-aminopentaani	•HCl	140
15	1-(2,4,6-trimetyyli-bentsyyli)-aminoheksaani	•HCl	135
16	1-(2,4,6-trimetyyli-bentsyyli)-aminoheptaani	•HCl	135
17	1-(2,4,6-trimetyyli-bentsyyli)-aminooktaani	•HCl	123
23	1-(2,4,6-trimetyyli-bentsyyli)-aminopropyli-isopropyyleetteri	•HCl	140
31	2-(2,4,6-trimetyyli-bentsyyli)-amino-6-metyyli-6-hydroksiheptaani	•sykloheksyyli-sulfamiinihappo	154

Esimerkki 2

2-(2,4,6-trimetyyli-bentsyyli)-aminoheptaani-hydrokloridi
(katso kaavasivun yhdistettä no 2)

Liuokseen, jossa on 168,7 g (1 mooli) 2,4,6-trimetyylibentsyyli-kloridia 250 ml:ssa tolueenia lisätään liuos, jossa on 230,4 g (2 moolia) 2-aminoheptaania 250 ml:ssa tolueenia, ja lämmitetään palautusjäähdyttimen alla 2 tuntia. Sen jälkeen, kun tolueeni on haihdutettu pois tyhjössä, sekoitetaan haihdutusjäännös huolellisesti liuoksen kanssa, jossa on 50 g natriumhydroksidia 500 ml:ssa vettä, ja orgaaninen faasi erotetaan ravistamalla metyleenikloridin kanssa. Metyleenikloridiliuos kuivataan vedettömän natriumsulfaatin päällä ja haihdutetaan kuiviin tyhjössä. Haihdutusjäännökseen jakotislauksella tyhjössä saadaan paitsi 115 g 2-aminoheptaania 236 g (95,5% teoreettisesta) 2-(2,4,6-trimetyyli-bentsyyli)-aminoheptaania, jonka kiehumapiste on 175...178 °C/12 mm Hg. Kun emästä käsitellään eetteri-suolahapolla, saadaan haluttu 2-(2,4,6-trimetyyli-bentsyyli)-aminoheptaani-hydrokloridi, jonka kiteinen sulamispiste metyleenikloridi/eetteristä (1:1) kiteyttämisen jälkeen on 167 °C. Saanto on kvantitatiivinen. Reaktiossa voidaan 1 mooli 2-aminoheptaania korvata 1 moolilla inaktiivista tertiääristä emästä, kuten trietyyliamiinia, tributyyliamiinia tai di-isopropyyliamiinia.

Reaktion kulkua ja päättymistä voidaan seurata ohutkerroskromatograafisesti:

Sorbentti: Piigeele F254 (valmiita levyjä Merck'iltä Darmstadtista)

Levy: 5 x 20 cm

Liuotin: I) kloroformi-metanoli-85%:inen muurahaishappo (85 + 10 + 5 tilavuusosaa)

II) kloroformi-metanoli (90 + 10)

Liuottimen kulkeutumismatka: 10 cm

Ilmaisu: fluoresenssin sammuminen

R_f (tilavuusmittauksella): I 0,54

II 0,68

Samalla tavalla voidaan 228,3 g (1 mooli) metaanisulfonihappo-2,4,6-trimetyylibentsyyliesteriä tai 290,9 g (1 mooli) bentseeni-sulfonihappo-2,4,6-trimetyylibentsyyliesteriä edellä esitetyllä menetelmällä saattaa reagoimaan 230,4 g:n (2 moolin) kanssa 2-amino-

heptaania, jolloin saadaan 2-(2,4,6-trimetyyli-bentsyyliamino)-heptaanihydrokloridia, jonka sulamispiste on 167 °C.

Samaa menetelmää soveltaen ja käyttämällä muita vastaavia lähtöaineita voidaan valmistaa seuraavat yhdisteet:

No	Yhdiste	Suola	S.p. °C
5	2-(2,6-dimetyyli-4-isobutyli-bentsyyli)-aminoheptaani	•HCl	165
6	2-(2-metyyli-5-isobutyli-bentsyyli)-aminoheptaani	•HCl	130
12	2-(6-bromi-bentsyyli)-aminoheptaani	•HCl	75
13	2-(4-nitro-bentsyyli)-aminoheptaani	•HCl	89
18	1-(2,4,6-trimetyyli-bentsyyli)-aminononaani	•HCl	120
19	1-(2,4,6-trimetyyli-bentsyyli)-amino-4-metyyli-pentaani	•HCl	174
21	1-(2,4,6-trimetyyli-bentsyyli)-aminopropyli-etyylieetteri	•HCl	100
22	1-(2,4,6-trimetyyli-bentsyyli)-aminopropyli-heksylieetteri	•HCl	134
24	2-(2,4,6-trimetyyli-bentsyyli)-aminopentaani	•HCl	178
25	2-(2,4,6-trimetyyli-bentsyyli)-aminoheksaani	-	102/0,1 mm Hg
26	2-(2,4,6-trimetyyli-bentsyyli)-aminooktaani	•HCl	142
27	2-(2,4,6-trimetyyli-bentsyyli)-amino-3-metyyli-pentaani	•HCl	185
28	2-(2,4,6-trimetyyli-bentsyyli)-amino-4-metyyli-hekseeni	•HCl	178
29	2-(2,4,6-trimetyyli-bentsyyli)-amino-6-metyyli-heptaani	•HCl	178

Esimerkki 3

(2-dimetyylifosfinyyylimetyyli)-(2,4,6-trimetyyllibentsyyli)-aminoheptaani-hydrokloridi

(katso kaavasivun yhdistettä no 30)

a) 12,4 g (0,05 moolia) 2-(2,4,6-trimetyyli-bentsyyli)-aminoheptaania (esimerkki 2) reagoitetaan 6,4 g:n kanssa (0,05 moolia) kloorimetyyli-dimetyyli-fosfiinioksidia 100 ml:n tolueenia ja 50 ml:n dimetyyliformamidia seoksessa 7,5 g:n trietyyliamiinia läsnäollessa 135 °C:n hauteessa, kunnes saavutetaan kromatograafisesti todettava reaktion päättyminen. Syntyneen trietyyliamiinihydrokloridin, ylimääräisen trietyyliamiinin ja liuottimen erottamisen jälkeen otetaan reaktiotuote etyyliasetaattiin. Lisättäessä pieni ylimäärä eetteristä suolahappoliuosta saadaan (2-dimetyylifosfinyyylimetyyli)-(2,4,6-trimetyyllibentsyyli)-aminoheptaani-hydrokloridia kiteisenä. Sulamispiste: 123 °C.

Saanto: 17,2 g (92% teoreettisesta)

b) 10,3 g (0,05 moolia) 2-(dimetyylifosfinyyylimetyyli)-aminoheptaania reagoitetaan kuten kohdassa a) 8,5 g:n (0,05 moolia) kanssa 2,4,6-trimetyyllibentsyylikloridia ja

c) 12 g (0,05 moolia) dimetyylifosfinyyylimetyyli-(2,4,6-trimetyyllibentsyyli)-amiinia reagoitetaan kuten kohdassa a) 9,0 g:n (0,05 moolia) kanssa 2-bromiheptaania.

Kohdissa a), b) ja c) saadut hydrokloridit ovat samanlaisia.

Esimerkki 4

2-(2,4,6-trimetyyli-bentsyyli)-aminoheptaani-hydrokloridi

(katso kaavasivun yhdistettä no 2)

2,8 g (0,01 moolia) tio-(2,4,6-trimetyyllibentsyyli)-2-heptyyliamidia vapautetaan rikistä 100 ml:ssa 80%:ista etanolia 3 g:lla Raney-nikkeliä keittämällä 3 tuntia. Raney-nikkelin ja liuottimen poistamisen jälkeen saadaan 2-(2,4,6-trimetyyli-bentsyyli)-aminoheptaani-emäs-jäännös, jonka kiehumapiste on 175...178 °C/12 mm Hg. Tästä valmistetaan hydrokloridi analogisesti esimerkin 2 kanssa. Se

on kaikissa olosuhteissa identtinen esimerkissä 2 kuvatun tuotteen kanssa.

Saanto: 2,2 g (90% teoreettisesta)

Esimerkki 5

2-(2,4,6-trimetyyli-bentsyyli)-aminoheptaani-hydrokloridi
(katso kaavasivun yhdistettä no 2)

14,8 g 2,4,6-trimetyyli-bentsaldehydiä ja 11,5 g 2-aminoheptaania noin 100 ml:ssa bentseeniä lämmitetään palautusjäähdyttimen alla vedenerottimessa, kunnes 1,8 ml vettä on eronnut. Bentseeni poistetaan tyhjössä ja näin muodostuneet 24,5 g 2-(2,4,6-trimetyyli-bentsylideeniamino)-heptaania liuotetaan noin 200 ml:aan metanolia. Lisätään annoksittain ravistamalla 19,0 g natriumboorihydridiä. Annetaan seistä 16 tuntia, lisätään noin 200 ml vettä ja uutetaan erottunut öljy metyleenikloridilla. Liuos kuivataan natriumsulfaatin päällä ja haihdutetaan kuiviin ja jäljelle jäänyt öljy liuotetaan eetteriin. Eetterisuolahapon lisäämisen jälkeen saostuu 2-(2,4,6-trimetyyli-bentsyyli)-aminoheptaani-hydrokloridi, joka kiteytetään uudelleen metyleenikloridi-eetteristä.

Sulamispiste: 167 °C

Saanto: yli 80%

Vastaavalla reaktiolla saadaan 24,5 g:sta N-(2-heptylideeni)-2,4,6-trimetyylibentsyyliamiinia, joka voidaan valmistaa saattamalla reagoimaan 14,9 g 2,4,6-trimetyylibentsyyliamiinia ja 11,4 g 2-heptanolia, samalla saannolla 2-(2,4,6-trimetyylibentsyyliamino)-heptaani-hydrokloridia, jonka sulamispiste on 167 °C.

Esimerkki 6

2-etyyli-(2,4,6-trimetyyli-bentsyyli)-aminoheptaani-hydrokloridi
(katso kaavasivun yhdistettä no 32)

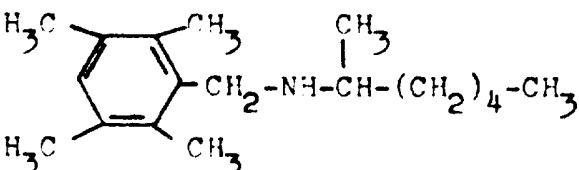
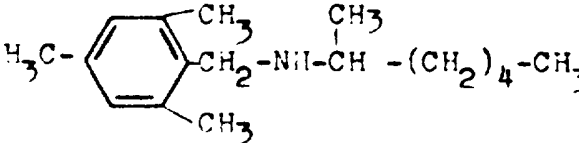
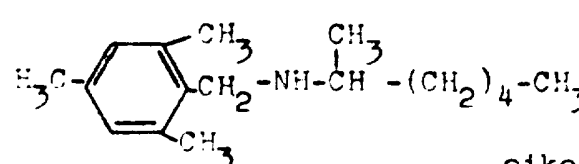
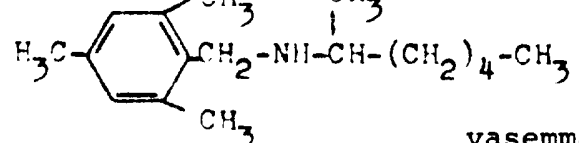
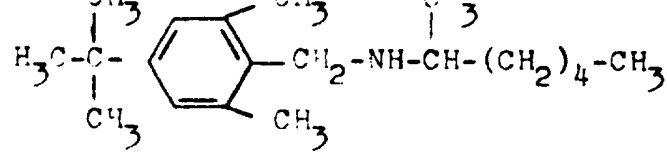
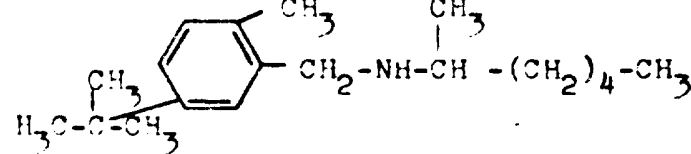
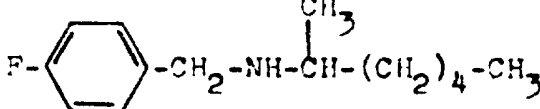
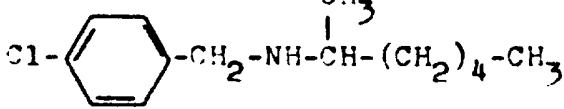
Tiiviisti suljetussa kolmikaulakolvissa, johon yhden suun kautta johdetaan typpeä ja jonka toiseen suuhun on yhdistetty pesupullo, jossa on asetonia, suspendoidaan 1,7 g (0,045 moolia) natriumboorihydridiä 37 ml:aan dietyleeniglykoli-dimetyylieetteriä sekoittamalla magneettisekoittimen avulla ja siihen lisätään 14,5 g (0,05 moolia) N-asetyyli-2-(2,4,6-trimetyyli-bentsyyli-amino)-heptaania.

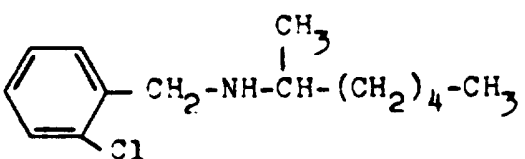
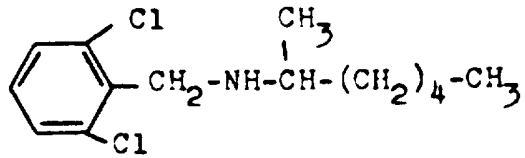
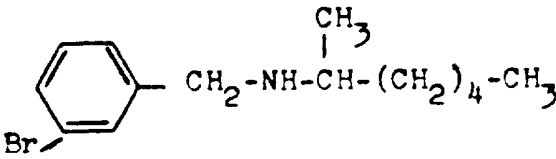
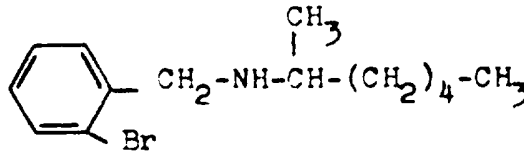
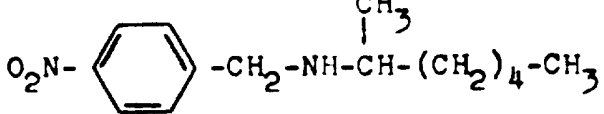
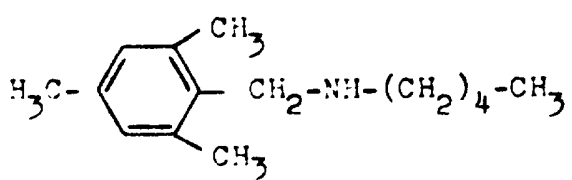
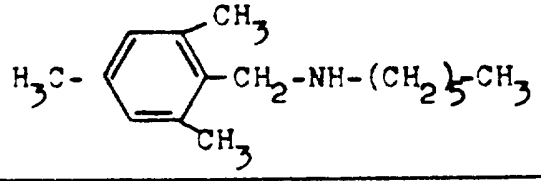
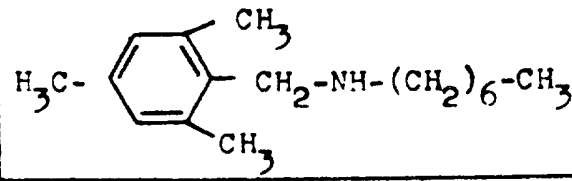
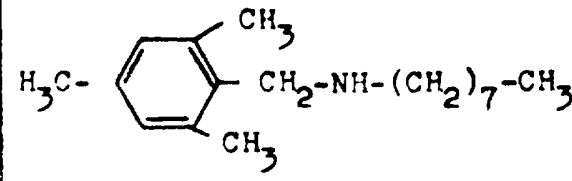
Ylläpitämällä typpi-atmosfääriä tiputetaan tunnin kuluessa 7,8 g (0,055 moolia) booritrifluoridieetteraattia samoin sekoittamalla huoneen lämpötilassa. Sekoitetaan vielä tunnin ajan. Sen jälkeen lisätään päästämättä ilmaa sisään 30 ml väkevää suolahappoa ja 100 ml vettä. Kolvissa mahdollisesti vielä oleva diboraani johdetaan typen avulla pesukolvin asetoniin hajotettavaksi. Reaktioseos haihdutetaan tyhjössä kuiviin ja jäännöstä käsitellään etanolilla. Epäorgaaniset suolat erotetaan imusuodattamalla, suodokseen lisätään ylimäärin 20%:ista natriumhydroksidiliuosta ja orgaaninen faasi uutetaan eetterillä. Liuos kuivataan natriumsulfaatin päällä ja haihdutetaan pieneen tilavuuteen, ja eetteristä suolahappoa lisätään pieni ylimäärä. Lyhyen ajan kuluttua kiteytyy haluttu lopputuote. Värittömät kiteet imusuodatetaan ja kuivataan nopeasti korkeavakuu-
missa difosforipentoksidin päällä. Eetteriliuoksen kuiviin haihdutuksessa voidaan saada lisäämääriä 2-[etyyli-(2,4,6-trimetyyli-bentsyyli)]-7-aminoheptaani-hydrokloridia, jonka sulamispiste on 119 °C. Ohutkerroskromatograafisessa analyysissä saadaan ajo-
liuottimella I (katso esimerkkiä 2) R_f-arvo 0,45.

Jos N-asetyyli-2-(2,4,6-trimetyyli-bentsyyliamino)-heptaamin sijasta reagoitetaan ekvivalenttimäärä vastaavaa N-n-propionyylilyhdistettä, saadaan muuten samalla menetelmällä 2-n-propyyli-(2,4,6-trimetyyli-bentsyyli-aminoheptaani)-sulfaattisuolaa (katso kaavasivun yhdistettä no 33), jonka sulamispiste on 105 °C.

Vastaavalla tavalla saadaan 14,5 g:sta (0,05 moolista) N-(2,4,6-trimetyyllibentsyyli)-2-etyyliamino-heptaania yhdistettä 2-(N-etyyli-2,4,6-trimetyyllibentsyyliamino)heptaani-hydrokloridia, jonka sulamispiste on 119 °C.

Vastaavaa menetelmää soveltaen saadaan 13,1 g:sta (0,05 moolista) N-(2,4,6-trimetyyllibentsyyli)heptaanihappoamidia yhdistettä N-(2,4,6-trimetyyllibentsyyli)-N-heptyyliamiinihydrokloridia, jonka sulamispiste on 123 °C.

Yhdiste no	Kaava	Sp. °C	Valmist. esimerkin mukaisesti
1	 <chem>Cc1cc(C)c(C)c(C)c1CN(C)CCCC</chem> · HCl	155°	1
2	 <chem>Cc1cc(C)c(C)c(C)c1CN(C)CCCC</chem> · HCl rasemaatti	167°	2, 4, 5
3	 <chem>Cc1cc(C)c(C)c(C)c1CN(C)CCCC</chem> · HCl oikealle kiertävä	163°	1
4	 <chem>Cc1cc(C)c(C)c(C)c1CN(C)CCCC</chem> · HCl vasemmalle kiertävä	161°	1
5	 <chem>CC(C)(c1ccccc1)CN(C)CCCC</chem> · HCl	165°	2
6	 <chem>CC(C)(c1ccccc1)CN(M)CCCC</chem> · HCl	130°	2
7	 <chem>CC(C)(c1ccc(F)cc1)CN(M)CCCC</chem> · HCl	144°	1
8	 <chem>CC(C)(c1ccc(Cl)cc1)CN(M)CCCC</chem> · HCl oikealle kiertävä	193°	1

Yhdiste no	Kaava	Sp. °C	Valmist. esimerkin mukaisesti
9	 <chem>CC(CCN(Cc1ccccc1Cl)CCCC)C</chem>	89°	1
10	 <chem>CC(CCN(Cc1cc(Cl)ccc1Cl)CCCC)C</chem>	121°	1
11	 <chem>CC(CCN(Cc1cccc(Br)c1)CCCC)C</chem>	150°	1
12	 <chem>CC(CCN(Cc1cccc(Br)c1)CCCC)C</chem>	75°	2
13	 <chem>CC(CCN(Cc1ccc([N+](=O)[O-])cc1)CCCC)C</chem>	89°	2
14	 <chem>CC(CCN(Cc1c(C)cc(C)c(C)c1)CCCC)C</chem>	140°	1
15	 <chem>CC(CCN(Cc1c(C)cc(C)c(C)c1)CCCCC)C</chem>	135°	1
16	 <chem>CC(CCN(Cc1c(C)cc(C)c(C)c1)CCCCC)C</chem>	135°	1
17	 <chem>CC(CCN(Cc1c(C)cc(C)c(C)c1)CCCCC)C</chem>	123°	1

Yhdiste no	Kaava	Sp. °C	Valmist. esimerkin mukaisesti
18	$\text{H}_3\text{C}-\text{C}_6\text{H}_2(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-\text{NH}-(\text{CH}_2)_8-\text{CH}_3 \cdot \text{HCl}$	120°	2
19	$\text{H}_3\text{C}-\text{C}_6\text{H}_2(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-\text{NH}-(\text{CH}_2)_3-\text{CH}(\text{CH}_3)_2 \cdot \text{HCl}$	174°	2
21	$\text{H}_3\text{C}-\text{C}_6\text{H}_2(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-\text{NH}-(\text{CH}_2)_3-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3 \cdot \text{HCl}$	100°	2
22	$\text{H}_3\text{C}-\text{C}_6\text{H}_2(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-\text{NH}-(\text{CH}_2)_3-\text{O}-(\text{CH}_2)_5-\text{CH}_3 \cdot \text{HCl}$	134°	2
23	$\text{H}_3\text{C}-\text{C}_6\text{H}_2(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-\text{NH}-(\text{CH}_2)_3-\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2 \cdot \text{HCl}$	140°	1
24	$\text{H}_3\text{C}-\text{C}_6\text{H}_2(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3 \cdot \text{HCl}$	178°	2
25	$\text{H}_3\text{C}-\text{C}_6\text{H}_2(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_3-\text{CH}_3$	102° 0,1 mm Hg	2
26	$\text{H}_3\text{C}-\text{C}_6\text{H}_2(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_5-\text{CH}_3 \cdot \text{HCl}$	142°	2

Yhdiste no	Kaava	Sp. °C	Valmist. esimerkin mukaisesti
27	$\text{H}_3\text{C}-\text{C}_6\text{H}_2(\text{CH}_3)_3-\text{CH}_2-\text{NH}-\overset{\text{CH}_3}{\underset{ }{\text{CH}}}-\overset{\text{CH}_3}{\underset{ }{\text{CH}}}-\text{CH}_2-\text{CH}_3 \cdot \text{HCl}$	185°	2
28	$\text{H}_3\text{C}-\text{C}_6\text{H}_2(\text{CH}_3)_3-\text{CH}_2-\text{NH}-\overset{\text{CH}_3}{\underset{ }{\text{CH}}}-\text{CH}_2-\overset{\text{CH}_3}{\underset{ }{\text{CH}}}-\text{CH}_2-\text{CH}_3 \cdot \text{HCl}$	178°	2
29	$\text{H}_3\text{C}-\text{C}_6\text{H}_2(\text{CH}_3)_3-\text{CH}_2-\text{NH}-\overset{\text{CH}_3}{\underset{ }{\text{CH}}}-(\text{CH}_2)_3-\overset{\text{CH}_3}{\underset{ }{\text{CH}}}-\text{CH}_3 \cdot \text{HCl}$	178°	2
30	$\text{H}_3\text{C}-\text{C}_6\text{H}_2(\text{CH}_3)_3-\text{CH}_2-\overset{\text{CH}_3}{\underset{\text{CH}_2-\text{P}(\text{CH}_3)_2}{\underset{ }{\text{O}}}{\text{N}}}-\text{CH}-(\text{CH}_2)_4-\text{CH}_3 \cdot \text{HCl}$	123°	3
31	$\text{H}_3\text{C}-\text{C}_6\text{H}_2(\text{CH}_3)_3-\text{CH}_2-\text{NH}-\overset{\text{CH}_3}{\underset{ }{\text{CH}}}-(\text{CH}_2)_3-\overset{\text{CH}_3}{\underset{\text{OH}}{\underset{ }{\text{C}}}}-\text{CH}_3$ $\cdot \text{C}_6\text{H}_{11}-\text{NH}-\text{SO}_3-\text{H}$	154°	1
32	$\text{H}_3\text{C}-\text{C}_6\text{H}_2(\text{CH}_3)_3-\text{CH}_2-\overset{\text{CH}_3}{\underset{\text{CH}_2-\text{CH}_3}{\underset{ }{\text{N}}}}-\text{CH}-(\text{CH}_2)_4-\text{CH}_3 \cdot \text{HCl}$	119°	6
33	$\text{H}_3\text{C}-\text{C}_6\text{H}_2(\text{CH}_3)_3-\text{CH}_2-\overset{\text{CH}_3}{\underset{\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3}{\underset{ }{\text{N}}}}-\text{CH}-(\text{CH}_2)_4-\text{CH}_3 \cdot \text{H}_2\text{SO}_4$	105°	6

Patenttivaatimus

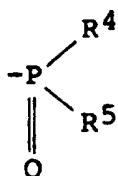
Menetelmä terapeuttisesti vaikuttavien aryyli-substituoitujen, sekundaaristen tai tertiääristen bentsyyliamiinien, joiden yleinen kaava on



sekä niiden happoadditiosuolojen yksi- tai moniemäksisten fysiologisesti sopivien happojen kanssa, valmistamiseksi, jolloin kaavassa R^1 on substituoitu fenyyli-ryhmä, jossa substituentteina on 2...4 samantyyppistä tai erilaista alkyyliryhmää, joissa on 1...4 hiiliatomia, yhteensä kuitenkin korkeintaan 6 hiiliatomia, jolloin mahdollisesti p-asemassa oleva alkyylisubstituentti on vähintään yhden rengas-hiilen erottamana toisesta alkyyliryhmästä, tai substituentteina on yksi fluori-atomia tai yksi nitro-ryhmä p-asemassa, tai 1 tai 2 kloori- tai bromi-atomia, jolloin kaksi esiintyvää kloori- tai bromi-atomia ovat o-asemassa substituoituun aminometyyli-ryhmään nähden; R^2 on suora tai haaroitunut alkyyliryhmä, jossa on 5...10 hiiliatomia, joista vähintään 4 muodostavat ketjun, jolloin ketju on keskeytymätön tai mahdollisesti sisältää yhden eetterihappiatomin ja ketju voi olla substituoitu yhdellä hydroksyyli-ryhmällä, ja jolloin

- i) mahdolliset β -asemassa N-atomiin nähden olevat sivuketjut voivat esiintyä vain yhdessä ainakin yhden muun haaran kanssa,
- ii) alkyyliketjussa on korkeintaan kaksi sivuketjua,
- iii) sivuketju α -asemassa N-atomiin nähden on aina metyyli-ryhmä ja

R^3 on vety-atomia tai alkyyliryhmä, jossa on 1...3 hiiliatomia, ja joka voi olla substituoitu dialkyylifosfinyyli-ryhmällä, jonka kaava on



jossa R^4 ja R^5 ovat kummatkin alkyyliryhmiä, joissa on yhteensä 2...4 hiiliatomia, t u n n e t t u siitä, että

a) yhdiste, jonka kaava on



saatetaan reagoimaan amiinin kanssa, jonka kaava on



jolloin kaavoissa R^1 , R^2 ja R^3 tarkoittavat samaa kuin edellä ja X tarkoittaa halogeeniatomia tai alkyylisulfonyylioksi- tai aryyli-sulfonyylioksiryhmää, tai

b) yhdiste, jonka kaava on



saatetaan reagoimaan amiinin kanssa, jonka kaava on



jolloin kaavoissa R^1 , R^2 ja R^3 ja X tarkoittavat samaa kuin edellä, tai

c) yhdiste, jonka kaava on



saatetaan reagoimaan amiinin kanssa, jonka kaava on



jolloin kaavoissa R^1 , R^2 ja R^3 ja X tarkoittavat samaa kuin edellä, tai

d) pelkistetään atsometiiniyhdiste, jonka kaava on



tai

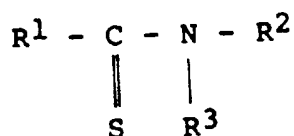


jolloin kaavoissa R^1 ja R^2 tarkoittavat samaa kuin edellä ja R^8 on alkyylä R^2 vastaava alkylideeni, tai

e) pelkistetään happoamidi, jonka kaava on

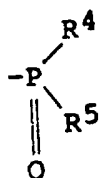


tai tiohappoamidi



(XIII)

jolloin kaavoissa R^1 , R^2 ja R^3 tarkoittavat samaa kuin edellä, ja R^6 tarkoittaa muuten samaa kuin R^2 paitsi että siinä on yksi hiiliatomi vähemmän, ja R^7 tarkoittaa alkyyliryhmää, jossa on korkeintaan 2 hiiliatomi, ja joka voi olla substituoitu dialkyylifosfinyyli-ryhmällä, jonka kaava on

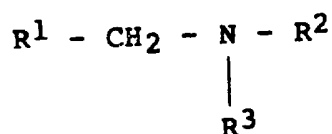


jolloin R^4 ja R^5 tarkoittavat samaa kuin edellä,

jonka jälkeen menetelmien a)...e) mukaan saatu yhdiste eristetään sellaisenaan tai saatetaan reagoimaan fysiologisesti sopivien happojen kanssa happoadditiosuolaksi.

Patentkrav

Förfarande för framställning av terapeutiskt verkande arylsubstituerade, sekundära eller tertiära bensylaminer med den allmänna formeln



(I)

samt deras syraadditionssalter med en- och tvåbasiska fysiologiskt passande syror, varvid i formeln R^1 är en substituerad fenylgrupp, som har som substituent 2...4 likadana eller olika alkylgrupper med 1...4 kolatomer, tillsammans dock högst 6 kolatomer, varvid den eventuellt i p-ställning stående alkylsubstituenten är skild från en annan alkylgrupp med minst en ringkolatom, eller som har substituent en fluoratom eller en nitrogrupp i p-ställning, eller 1

eller 2 klor- eller bromatomer, varvid två förekommande klor-eller bromatomer är i o-ställning i förhållande till den substituerade aminometylgruppen; R^2 är en rak eller förgrenad alkylgrupp med 5...10 kolatomer, varav minst 4 bildar en ked, varvid keden är obruten eller eventuellt innehåller en etersyreatom och keden kan vara substituerad med en hydroksylgrupp, och varvid

i) eventuella i β -ställning till N-atomen befintliga förgreningar endast kan förekomma tillsammans med minst en annan förgrening

ii) alkylkeden har endast två förgreningar

iii) en förgrening i α -ställning till N-atomen alltid är metyl, och

R^3 är en väteatom eller en alkylgrupp med 1...3 kolatomer, som kan vara substituerad med en dialkylfosfinylgrupp med formeln



där R^4 och R^5 båda är alkylgrupper med sammanlagt 2...4 kolatomer, k ä n n e t e c k n a t därav, att

a) man bringar en förening med formeln



att reagera med en amin med formeln



varvid i formlerna R^1 , R^2 och R^3 betecknar samma som ovan och X betecknar en halogenatom eller en alkylsulfonyloxi- eller en arylsulfonyloxigrupp, eller

b) man bringar en förening med formeln



att reagera med en amin med formeln



varvid i formlerna R^1 , R^2 , R^3 och X betecknar samma som ovan, eller

c) man bringar en förening med formeln



att reagera med en amin med formeln



varvid i formlerna R^1 , R^2 , R^3 och X betecknar samma som ovan, eller

d) man reducerar en azometinförening med formeln



eller



varvid i formlerna R^1 och R^2 betecknar samma som ovan och R^8 är alkyliden som motsvarar alkylen R^2 , eller

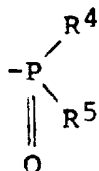
e) man reducerar en syraamid med formeln



eller tiosyraamid



varvid i formlerna R^1 , R^2 och R^3 betecknar samma som ovan och R^6 betecknar i övrigt samma som R^2 förutom att den har en kolatom mindre, och R^7 betecknar en alkylgrupp med högst 2 kolatomer, som kan vara substituerad med en dialkylfosfinylgrupp med formeln



där R^4 och R^5 betecknar samma som ovan,

varefter den enligt metoderna a)...e) erhållna föreningen isoleras som sådan eller bringas att reagera med fysiologiskt passande syror till syraadditionssalt.