NORGE

(12) **PATENT**

(19) NO (11) **300174** (13) B1

(51) Int Cl^6 C 07 D 213/38

Patentstyret

(21) Søknadsnr	941568	(86) Int. inng. dag og søknadsnummer	28.10.92, PCT/GB92/01971
(22) Inng. dag	28.04.94	(85) Videreføringsdag	28.04.94
(24) Løpedag	28.10.92	(30) Prioritet	30.10.91, US, 785590
(41) Alm. tilgj.	22.06.94		
(45) Meddelt dato	21.04.97		

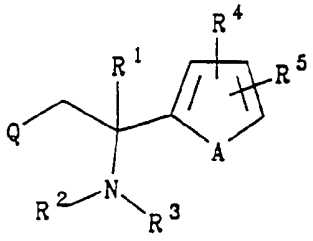
(73) Patenthaver Astra AB, S-151 85 Södertälje, SE
(72) Oppfinner Ronald Conrad Griffith, Pittsford, NY, US
Robert John Murray, Rochester, NY, US
Richard Jon Schmiesing, Pittsford, NY, US
(74) Fullmektig Bryns Patentkontor AS, 0106 OSLO

(54) Benevnelse **2-heterocyklisk-etylaminderivater, farmasøytisk preparat inneholdende disse derivater samt deres anvendelse**

(56) Anførte publikasjoner Ingen

(57) Sammendrag

Forbindelser av formel I:



(I)

hvor
A representerer CH=CH, S eller O;
Q representerer en 5- eller 6-leddet umettet heterocyklisk ring som har et nitrogenatom i stillingen tilstøtende tilknytningspunktet, 0-3 ytterligere heteroatomer valgt fra N, O og S, og substituenter R^6 og R^7;
R^1 representerer H eller C_{1-6} alkyl;
R^2 representerer H, C_{1-6} alkyl, C_{3-6} alkenyl, C_{3-6} alkynyl, C_{3-6} cykloalkyl eller NH_2CO_2CO-;
i tillegg kan R^1 og R^2 sammen danne en C_{3-5} alkylenkjede;
R^3 representerer H, C_{1-6} alkyl, C_{3-6} alkenyl eller C_{3-6} alkynyl;
R^4 og R^5 representerer uavhengig H, OH, C_{1-6} alkoksy, C_{1-6} alkyl, halogen, trifluormetyl eller NR_8R_9;
R_6 og R_7 representerer uavhengig H, OH, C_{1-6} alkoksy, C_{1-6} alkyl, halogen, trifluormetyl, C_{1-6} hydroksyalkyl, amidino, $CONH_2$ eller NR_8R^9;
i tillegg kan R^6 og R^7 uavhengig representere O ved substitusjon på N;
R^8 og R^9 representerer uavhengig H eller C_{1-6} alkyl;
med forskjellige forutsetninger; og farmasøytisk akseptable derivater derav. Disse forbindelsene er nyttige som farmasøytika, spesielt innen behandlingen av neurologiske forstyrrelser.

Foreliggende oppfinnelse vedrører 2-heterocyklisk-etylamin-derivater, farmasøytiske preparater omfattende disse forbindelsene, og deres anvendelse til fremstilling av et legemiddel, spesielt egnet i behandlingen av nevrologiske forstyrrelser.

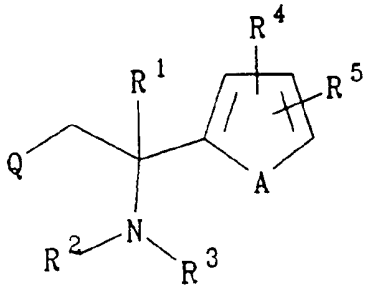
Forbindelser som er i besittelse av antikonvulserende eller N-metyl-(d)-aspartat (NMDA)-blokkerende egenskaper er nyttige i behandlingen og/eller forebyggelsen av nevrologiske forstyrrelser slik som slag, cerebral ischemi, cerebral parese, hypoclykemi, epilepsi, Alzheimers sykdom, Huntingtons chorea, olivopontocerebellar atrofi, perinatal asfyksi, Parkinsons sykdom, anoksi og neuronal skade forbundet med stoffmisbruk, f.eks narkotika eller kokain. Uønskede bivirkninger er forbundet med noen nervebeskyttelsesmidler og forbindelser med minimale psykotomimetiske virkninger er ønsket.

Visse 2-heteroaryletylaminer og derivater derav har blitt beskrevet som farmasøytika. For eksempel beskriver EP-patentsøknad 346791 1,2-diaryletylaminer hvor amingruppen er et cyklisk amin, som nyttige for regulering av neuropatologiske prosesser og de neurodegenerative følger derav i pattedyr. US patent 4.769.466 beskriver N-(2-aminoacetyl) derivater av 1,2-diaryletylaminer hvor en av arylgruppene er pyridin og den andre er fenyl, som antikonvulserende midler. EP-patentsøknad 356035 beskriver α-fenyl-2-pyridinetanamin som nyttig for behandling av neurologiske forstyrrelser.

Andre 2-heteroaryletylaminer og derivater derav har blitt beskrevet uten å nevnte farmasøytisk nyttevirkning. US patent 4.769.466 beskriver f.eks 1,2-diaryletylaminer hvor en av arylgruppene er pyridin og den andre er fenyl, som mellomprodukter. DE-patenter 2447258 og 2415063 beskriver 4-metyl, 5-etyl- og 6-metyl-α-fenyl-2-pyridinetanamin, α-(2-furanyl)- og α-(2-tienyl)-2-pyridinetanamin som mellomprodukter til de tilsvarende amidinene. Cliffe et al, Synthesis (12), 1138-1140 (1985) beskriver N-(1,1-dimetyletyl)-α-fenyl-2-pyridin-

etanamin som et eksempel på et sterkt hindret sek-alkyl-tert-alkylamin. Shuman et al, J. Org. Chem. 27, 1970-1972 (1962) beskriver N-[α-(2-pyridinylmetyl)benzyl]acetamid som et mellomprodukt.

Ifølge foreliggende oppfinnelse er det tilveiebragt nye forbindelser som er kjennetegnet ved formelen:



(I)

hvor

A representerer CH=CH, S eller O;

Q representerer en pyridin-, imidazol-, pyrazin-, pyrimidin- eller pyridazinring som har et nitrogenatom i stillingen tilstøtende tilknytningspunktet, og eventuelt substituenter R^6 og R^7;

R^1 representerer H eller C_{1-6} alkyl;

R^2 representerer H, C_{1-6} alkyl, C_{3-6} alkenyl, eller NH_2CH_2CO-;

i tillegg kan R^1 og R^2 sammen med nitrogenatomet danne en piperidinring;

R^3 representerer H eller C_{1-6} alkyl;

R^4 og R^5 representerer uavhengig H, OH eller C_{1-6} alkyl;

R_6 og R_7 representerer uavhengig H, C_{1-6} alkoksy, C_{1-6} alkyl, halogen, C_{1-6} hydroksyalkyl, amidino eller NH_2;

i tillegg kan R^6 og R^7 uavhengig representere O ved substitusjon på N;

R^8 og R^9 representerer uavhengig H eller C_{1-6} alkyl;

forutsatt at:

(1) når A representerer CH=CH; R^2, R^3, R^4 og R^5 hver representerer H; og Q representerer 2-pyridinyl, 4- eller 6-metyl-2-pyridinyl eller 5-etyl-2-pyridinyl så er R^1 forskjellig fra H;

(2) når A representerer CH=CH; R^2 representerer t-butyl eller NH_2CH_2CO-; R^3, R^4 og R^5 representerer hver H; og Q representerer 2-pyridinyl så er R^1 forskjellig fra H;

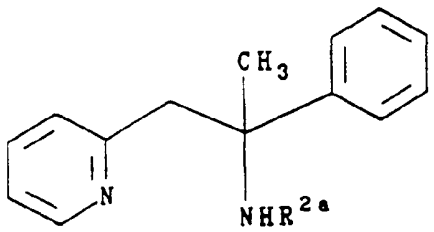
(3) når A representerer S eller O; R^2 og R^3 representerer H; og Q representerer 2-pyridinyl, så er enten R^1 eller en av R^4 og R^5 forskjellig fra H;

og farmasøytisk akseptable derivater derav.

Alkylgrupper som R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8 og R^9 kan representere inkluderer metyl, etyl, propyl, isopropyl, n-butyl, iso-butyl og s-butyl. Alkoksygrupper som R^6 og R^7 kan representere inkluderer metoksy, etoksy og propoksy. Halogengrupper som R^6 og R^7 kan representere inkluderer fluor, klor, brom eller iod. Alkenylgrupper som R^2 kan representere inkluderer 2-propenyl, 2-butenyl og 2-metyl-2-propenyl.

Fortrinnsvis representerer A CH=CH; Q representerer 2-pyridinyl eller 2-pyrazinyl; R^1 representerer C_{1-6} alkyl (spesielt metyl); R^2 er hydrogen, metyl, etyl, isopropyl eller NH_2CH_2CO-; R^3 er hydrogen; R^4, R^5, R^6 og R^7 representerer hver H.

En foretrukket gruppe av forbindelser som kan nevnes er den av formelen:



(Ia)

hvor R^{2a} representerer H, metyl, etyl eller propyl.

Andre forbindelser av formel I som ifølge oppfinnelsen er foretrukket fremgår fra medfølgende krav 2-7.

Farmasøytisk akseptable derivater av forbindelsene av formel I inkluderer farmasøytisk akseptable syreaddisjonssalter, kvaternære salter og forbindelser som vil være egnede bioforløpere (prolegemidler) for forbindelsen av formel I. Av spesiell interesse er syreaddisjonssalter.

Farmasøytisk akseptable syreaddisjonssalter av forbindelsene av formel I inkluderer salter av mineralsyrer, f.eks hydrohalogensyrer (slik som saltsyre eller hydrobromsyre); eller organiske syrer, f.eks maursyre, eddiksyre eller melkesyre.

Kvaternære salter av forbindelsene av formel I inkluderer salter av C_{1-6} alkylhalogenider.

Bioforløpere av forbindelsen av formel I inkluderer uretan-derivater og aminosyreamidderivater av en eller flere av aminogruppene, og når en forbindelse av formel I bærer en hydroksylgruppe, estere av alkansyre og aminosyre. Uretan-derivater inkluderer C_{1-6} alkoksykarbonylgrupper. Aminosyre-amid og esterderivater kan dannes fra α-aminosyrer.

Visse forbindelser av formel I er optisk aktive. Alle optisk aktive isomerer omfattes av foreliggende oppfinnelse.

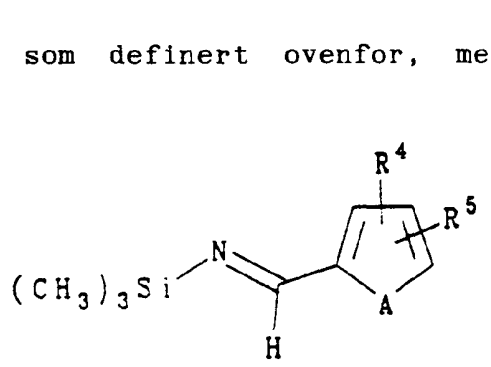
Oppfinnelsen tilveiebringer også et farmasøytisk preparat, som er kjennetegnet ved at det omfatter en forbindelse av formel I, som definert i medfølgende krav 1, men uten forutsetning (3), eller et farmasøytisk akseptabelt derivat derav, i forbindelse med et farmasøytisk akseptabelt hjelpemiddel, fortynningsmiddel eller bærer.

Videre tilveiebringer oppfinnelsen anvendelse av en forbindelse av formel I, som definert i medfølgende krav 1, men

uten forutsetning (3), eller et farmasøytisk akseptabelt derivat derav, som aktiv bestanddel i fremstillingen av et legemiddel for bruk som et farmasøytikum samt for bruk i forebyggelsen eller behandlingen av en neurologisk forstyrrelse.

Foreliggende forbindelser av formel I eller et farmasøytisk akseptabelt derivat derav kan fremstilles ved fremgangsmåter som omfatter:

(a) for fremstilling av en forbindelse av formel I hvor R^1, R^2 og R^3 hver representerer hydrogen, omsetning av en tilsvarende forbindelse av formelen:



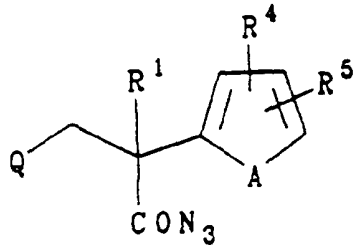
(II)

hvor Q er som definert ovenfor, med en forbindelse av formelen:

(III)

hvor R^4, R^5 og A er som definert ovenfor, i nærvær av en base;

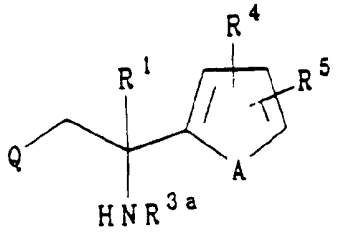
(b) for fremstililng av en forbindelse av formel I hvor R^2 og R^3 representerer hydrogen, omsetning av det tilsvarende azid av formelen:



(IV)

hvor Q, R^1, R^4, R^5 og A er som definert ovenfor, under betingelser for Curtius-reaksjon;

(c) for fremstilling av en forbindelse av formel I hvor R^2 representerer H og R^3 representerer C_{1-6} alkyl, reduksjon av en tilsvarende forbindelse av formelen:



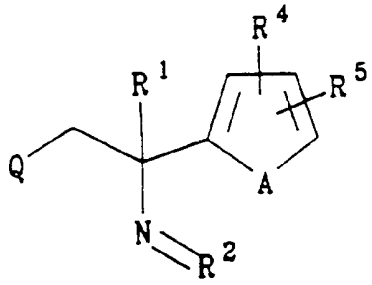
(IVa)

hvor R^{3a} representerer C_{1-6} alkanoyl og Q, R^1, R^4, R^5 og A er som definert ovenfor;

(d) for fremstilling av en forbindelse av formel I hvor en eller begge av R^2 og R^3 representerer metyl, omsetning av den tilsvarende forbindelsen av formel I hvor en eller begge av R^2 og R^3 er hydrogen, med formaldehyd og maursyre;

(e) for fremstilling av en forbindelse av formel I hvor R^2 eller R^3 representerer C_{1-6} alkyl samt hvor R^2 også representerer C_{3-6} alkenyl, omsetning av den tilsvarende forbindelse av formel I hvor R^2 eller R^3 representerer hydrogen, med et alkyleringsmiddel av formel R^{10}-M, hvor R^{10} representerer en C_{1-6} alkyl-, C_{3-6} alkenylgruppe og M representerer en egnet avspaltningsgruppe;

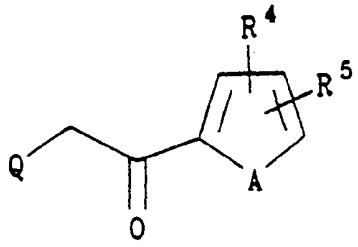
(f) for fremstilling av en forbindelse av formel I hvor R^1 representerer H eller C_{1-6} alkyl, R^2 representerer C_{2-6} alkyl, R^3 representerer H og, i tillegg, kan R^1 og R^2 sammen med nitrogenatomet danne en piperidinring, reduksjon av det tilsvarende imin av formelen:



(V)

hvor Q, R^1, R^4, R^5 og A er som definert ovenfor, R^2 representerer C_{2-6} alkyliden, og, i tillegg kan R^1 og R^2 sammen danne en C_{3-5} alkylidenkjede;

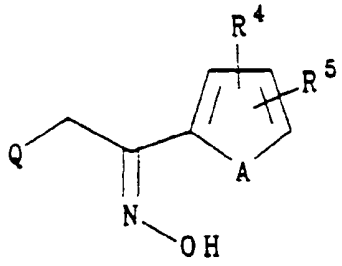
(g) for fremstilling av en forbindelse av formel I hvor R^1, R^2 og R^3 representerer hydrogen, reduktiv aminering av det tilsvarende keton av formelen:



(VI)

hvor Q, A, R^4 og R^5 er som definert ovenfor;

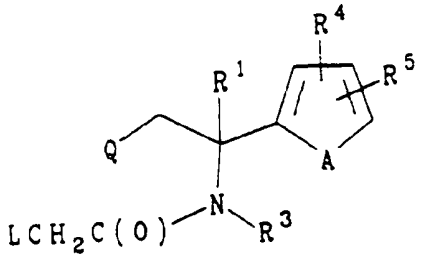
(h) for fremstilling av en forbindelse av formel I hvor R^1, R^2 og R^3 representerer hydrogen, reduksjon av en tilsvarende forbindelse av formelen:



(VII)

hvor Q, A, R^4 og R^5 er som definert ovenfor;

(i) for fremstilling av en forbindelse av formel I hvor R^2 representerer $-OCCH_2NH_2$, omsetning av en tilsvarende forbindelse av formelen:



(VIIa)

hvor L er en egnet avspaltningsgruppe og Q, A, R^1, R^3, R^4 og R^5 er som definert ovenfor, med ammoniakk; eller

(j) fremstilling av en forbindelse av formel I ved fjerning av en beskyttelsesgruppe fra en amino- eller hydroksybeskyttet analog av en forbindelse av formel I;

og, om ønsket eller nødvendig, omdannelse av den resulterende forbindelse av formel I til et farmasøytisk akseptabelt derivat derav eller vice versa.

I reaksjonen i fremgangsmåte (a) inkluderer egnede baser f.eks butyllitium eller litium-bis(trimetylsilyl)amid, i et aprotisk oppløsningsmiddel eller blanding av oppløsningsmidler, f.eks tetrahydrofuran eller heksaner, og ved en temperatur f.eks fra -80 til 30°C.

Omleiringen i fremgangsmåte (b) kan utføres i et inert oppløsningsmiddel, f.eks toluen, ved en temperatur f.eks i området 50-150°C. Hydrolyse av det tilsvarende isocyanat dannet in situ kan oppnås med vann til oppnåelse av det tilsvarende amin eller med en alkohol, f.eks benzylalkohol eller etanol, for oppnåelse av det tilsvarende karbamat.

Reduksjonen i fremgangsmåte (c) kan utføres med et hydridreduksjonsmiddel, f.eks diboran eller natrium-bis(2-metoksyetoksy)aluminiumhydrid, i et aprotisk oppløsningsmiddel, f.eks tetrahydrofuran. Reduksjonen kan utføres ved en temperatur f.eks i området 0-100°C.

I reaksjonen i fremgangsmåte (d) oppnås metylering ved oppvarming av aminet med maursyre og formaldehyd ved en temperatur f.eks i området 50-100°C.

I reaksjonen i fremgangsmåte (e) inkluderer egnede avspaltningsgrupper som M kan representere, f.eks halogen, fortrinnsvis klor, brom eller iod, eller en alkyl- eller arylsulfonatgruppe, f.eks mesylat eller tosylat. Alkyleringsreaksjonen kan utføres i et aprotisk oppløsningsmiddel, f.eks

acetonitril, i nærvær av en base, f.eks kaliumkarbonat, og ved en temperatur f.eks i området 0-100°C.

Reduksjonen i fremgangsmåte (f) kan utføres med et hydrid-reduksjonsmiddel, f.eks natriumborhydrid, i et protisk oppløsningsmiddel, f.eks metanol, og ved en temperatur på f.eks fra 0 til 80°C; eller reduksjonen kan utføres i nærvær av hydrogen og en hydrogeneringskatalysator, f.eks platina i et protisk oppløsningsmiddel slik som en lavere alkanol, f.eks etanol, og ved en temperatur f.eks i området 0-50°C.

Reaksjonen i fremgangsmåte (g) kan utføres i et protisk oppløsningsmiddel, f.eks en lavere alkanol slik som metanol, i nærvær av et hydridreduksjonsmiddel, f.eks natriumcyanoborhydrid, og et ammoniumsalt, f.eks ammoniumacetat, og ved en temperatur f.eks i området 0-80°C.

Reduksjonen i fremgangsmåte (h) kan utføres i nærvær av hydrogen og en hydrogeneringskatalysator, f.eks platina i et protisk oppløsningsmiddel slik som en lavere alkanol, f.eks etanol, eller en alkansyre slik som eddiksyre, og ved en temperatur f.eks i området 0-80°C.

I reaksjonen i fremgangsmåte (i) omfatter egnede avspaltningsgrupper som L kan representere halogen, spesielt klor eller brom. Reaksjonen kan utføres i et protisk oppløsningsmiddel, f.eks etanol, og ved en temperatur f.eks i området 0-100°C.

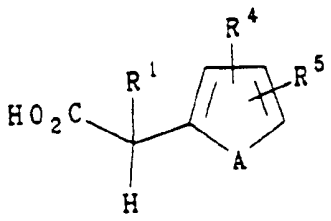
I reaksjonen i fremgangsmåte (j) avhenger fjerning av beskyttelsesgruppen av typen av beskyttelsesgruppe og inkluderer sur eller basisk spalting eller hydrogenolyse. Egnede aminbeskyttelsesgrupper er f.eks benzyl, etoksykarbonyl, benzyloksykarbonyl, t-butyloksykarbonyl eller C_{1-6} alkanoyl. En særlig egnet beskyttelsesgruppe er benzyloksykarbonyl, som lett kan fjernes ved hydrogenolyse eller hydrogenbromid i eddiksyre. Andre grupper som kan nevnes

inkluderer t-butyloksykarbonyl (Boc), som fjernes med kald trifluoreddiksyre. Ytterligere beskyttelsesgrupper og metoder for deres fjerning er beskrevet i T.W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley-Interscience, 1981.

Fagfolk vil forstå at i fremgangsmåtene (a)-(i) ovenfor blir visse funksjonelle grupper i reaktantene (f.eks når R^4, R^5, R^6 eller R^7 representerer OH) fordelaktig beskyttet med en egnet beskyttelsesgruppe (f.eks for å unngå deres omdannelse ved reaksjonsbetingelsene), som deretter kan fjernes som beskrevet i fremgangsmåte (j).

Funksjonelle grupper som R^4, R^5, R^6 og R^7 kan representere kan interkonverteres, innføres eller avledes fra passende forløpere ved anvendelse av konvensjonelle metoder. Reaksjonsbetingelsene i de ovenfor angitte fremgangsmåter (a)-(i) kan også interkonvertere, avlede eller introdusere slike funksjonelle grupper.

Utgangsmaterialene for produktene i reaksjon (b) kan f.eks oppnås ved
(i) omsetning av en forbindelse av formelen:

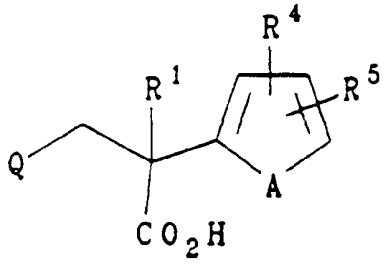


(VIII)

hvor R^1, R^4, R^5 og A er som definert ovenfor, med en forbindelse av formelen:

$$Q\text{-}CH_2\text{-}Y \qquad (IX)$$

hvor Q er som definert ovenfor og Y representerer en eget avspaltningsgruppe, f.eks halogen, til oppnåelse av den tilsvarende forbindelse av formelen:

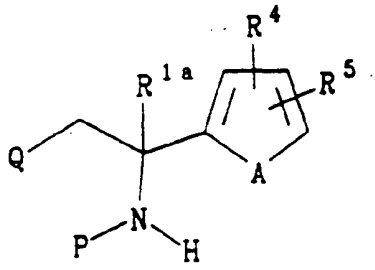


(X)

og deretter (2) omsetning av forbindelsen av formel X med et azid. Reaksjonen i trinn (1) kan utføres i nærvær av en base, f.eks n-butyllitium i et inert oppløsningsmiddel eller blandinger av oppløsningsmidler, f.eks heksaner, tetrahydrofuran eller heksametylfosforamid. Reaksjonen kan utføres ved en temperatur f.eks i området 0-50°C. Reaksjonen i trinn (2) kan utføres på en rekke forskjellige måter som beskrevet f.eks i J. March, Advanced Organic Chemistry, Wiley-Interscience, 1985. En fremgangsmåte som kan nevnes oppnås ved omsetning av syren av formel VIII med difenylfosforylazid i nærvær av en base, f.eks trietylamin, i et inert oppløsningsmiddel, f.eks toluen, ved en temperatur f.eks i området 20-120°C.

Utgangsmaterialet for reaksjon (c) kan oppnås fra den tilsvarende forbindelse av formel I hvor R^2 eller R^3 representerer hydrogen, ved konvensjonelle acyleringsteknikker for aminer. For eksempel kan C_{2-6} alkanoylhalogenider eller anhydrider omsettes i fravær av et oppløsningsmiddel, men et egnet inert oppløsningsmiddel kan benyttes, f.eks toluen, metylenklorid eller tetrahydrofuran. Reaksjonene kan utføres i nærvær av en base, f.eks et tertiært amin slik som pyridin. Reaksjonene kan utføres ved en temperatur f.eks i området 0-100°C. En annen fremgangsmåte som kan nevnes er dannelsen av N-formylderivater ved omsetning av det tilsvarende amin med reagensen dannet ved oppvarming av maursyre og eddiksyreanhydrid ved en temperatur f.eks i området 0-75°C. Egnede oppløsningsmidler for formyleringsreaksjonen er aprotiske oppløsningsmidler, f.eks tetrahydrofuran, ved en temperatur f.eks i området 0-30°C.

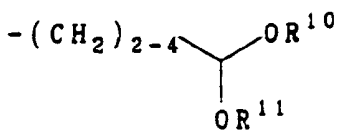
Utgangsmaterialet for reaksjon (f) kan fremstilles ved omsetning av den tilsvarende forbindelse av formel I hvor R^2 og R^3 representerer hydrogen, med det tilsvarende aldehyd eller keton i nærvær av en syrekatalysator, f.eks p-toluensulfonsyre, under betingelser som fremmer elimineringen av elementene i vann, f.eks azeotropdannelse med toluen. I noen tilfeller dannes iminet in situ under reduksjonstrinnet, i en fremgangsmåte som er kjent som reduktiv alkylering, og reaksjonen kan utføres i nærvær av hydrogen og en hydrogeneringskatalysator, f.eks platina i et protisk oppløsningsmiddel slik som en lavere alkanol, f.eks etanol, og ved en temperatur f.eks i området 0-50°C. I det tilfellet hvor utgangsmaterialet av formel V dannes hvorved R^1 og R^2 sammen representerer en C_{3-5} alkylidenkjede, så fremstilles det ved ringslutning av det tilsvarende aldehyd av formelen:



(XI)

hvor Q, A, R^4 og R^5 er som definert ovenfor, R^{1a} representerer $-(CH_2)_{2-4}-CHO$ og P representerer H eller en beskyttelsesgruppe som kan fjernes under ringslutningsbetingelsene.

Forbindelser av formel XI kan fremstilles ved hydrolyse av en tilsvarende forbindelse av formel XI hvor R^{1a} representerer en gruppe av formelen:



hvor R^{10} og R^{11} representerer C_{1-3} alkyl eller sammen representerer en C_{2-3} alkylenbro. Hydrolyse av acetalforbindelsen kan utføres i vandige media i nærvær av en syre, f.eks en mineralsyre slik som 1 N HCl, og ved en temperatur f.eks i området 0-50°C. Utgangsmaterialene for acetalene av formel XI kan fremstilles vesentlig i overensstemmelse med fremgangsmåtene for fremstilling av utgangsmaterialene i reaksjon (b) som beskrevet ovenfor eller egnede modifikasjoner derav som beskrevet i eksemplene.

Utgangsmaterialet for reaksjon (i) kan fremstilles fra en tilsvarende forbindelse av formel I hvor R^2 er hydrogen, ved konvensjonelle acyleringsteknikker, f.eks ved omsetning med et aktivert karboksylsyrederivat som inneholder en avspaltningsgruppe i α-stillingen til karbonylgruppen, f.eks kloracetylklorid eller bromacetylklorid, i nærvær av en syreakseptor, f.eks trietylamin eller pyridin.

Utgangsmaterialene for reaksjonene (a), (g) og (h) er enten velkjente eller kan fremstilles fra kjente forbindelser ved hjelp av konvensjonelle metoder (se f.eks "Comprehensive Heterocyklic Chemistry" av Katritksy og Rees, Pergamon Press (1984)).

Farmasøytisk akseptable salter kan dannes ved omsetning av den frie basen eller et salt eller derivat derav med en eller flere ekvivalenter av den passende syren. Reaksjonen kan utføres i et oppløsningsmiddel hvori saltet er uoppløselig eller hvori saltet er oppløselig eller i blandinger av oppløsningsmidlene. Syreaddisjonssalter kan omdannes til den tilsvarende base, f.eks ved omsetning av saltet med natriumhydroksyd i vann ved romtemperatur. Kvaternære salter kan fremstilles fra de tilsvarende sekundære eller tertiære aminene ved konvensjonelle metoder, f.eks som beskrevet i J. March, Advanced Organic Chemistry, 3dje utg. Wiley-Interscience, 1985.

Egnede bioforløperformer for en forbindelse av formel I kan fremstilles ved omsetning av den tilsvarende forbindelse av formel I hvor en eller flere av amino- eller hydroksylgruppene er ubeskyttet, med et C_{1-6} alkansyreanhydrid, C_{1-6} alkanoylhalogenid, C_{1-6} halogenformeatester, eller en aminosyre eller et karboksylaktivert derivat derav. Konvensjonelle acyleringsteknikker for aminer kan benyttes. Reaksjonene kan utføres i nærvær av en base, f.eks natriumhydroksyd eller pyridin. Reaksjonene kan utføres i fravær av et oppløsningsmiddel, men et egnet inert oppløsningsmiddel kan anvendes, f.eks toluen, metylenklorid eller tetrahydrofuran. Reaksjonene kan utføres ved en temperatur f.eks i området 0-100°C. Kondensasjonen med α-aminosyrederivater kan utføres under betingelser lik de som benyttes for syntesen av peptidbindinger i proteinkjemien, f.eks ved utførelse av reaksjonen i nærvær av N,N'-karbonyldiimidazol i et polart aprotisk oppløsningsmiddel eller ved anvendelse av en hindret base, f.eks trietylamin og et alkylklorformeat. Når en eller begge av aminosyrenitrogensubstituentene er hydrogen så krever nitrogenatomet beskyttelse. En særlig egnet beskyttelsesgruppe er benzyloksykarbonyl, som lett kan fjernes ved hydrogenolyse eller hydrogenbromid i eddiksyre. Andre grupper som kan nevnes innbefatter t-butyloksykarbonyl (Boc), som fjernes ved henstand av peptidet i kald trifluoreddiksyre; Fmoc, som kan fjernes ved behandling med fortynnet piperidin (20 % i DMF); (4-metoksybenzyl)oksokarbonyl og 2-nitrofenylsulfenyl.

Ytterligere beskyttelsesgrupper og fremgangsmåter for deres fjerning er beskrevet i T.W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley Interscience, 1981.

Egnede bioforløpergrupper som kan nevnes inkluderer metoksykarbonyl, etoksykarbonyl og α-aminosyrer, f.eks glycin, alanin, leucin, prolin, metionin, serin og sarkosin. Derivater av α-aminosyrer er foretrukket, spesielt glycin.

Spalting av forbindelser med asymmetriske sentre kan oppnås ved fremgangsmåter som er velkjent innen teknikken, f.eks ved separering av deres diastereoisomere salter, kromatografi på en chiral kolonne eller asymmetriske synteser. Spaltningsmetoder er beskrevet i J. March, Advanced Organic Chemistry, 3dje utg. Wiley Interscience.

Forbindelsene av formel I og deres farmasøytisk akseptable derivater, er nyttige fordi de er i besittelse av farmakologisk aktivitet i dyr. Spesielt har forbindelsene nyttige neurobeskyttende egenskaper. Uten å være begrenset av følgende forklaring antas forbindelsene å være i besittelse av NMDA-blokkerende egenskaper. Det er kjent at neurodegenerasjon forårsakes eller akselereres av visse eksitatoriske aminosyrer som naturlig forekommer i sentralnervesystemet (CNS). Glutamat er en endogen aminosyre som har blitt kjennetegnet som en hurtig eksitatorisk transmitter i pattedyrhjernen. Glutamat er også kjent som et sterktvirkende neurotoksin som er i stand til å drepe CNS-neuroner under visse patologiske tilstander som ledsager slag og hjertestopp. Det har blitt vist at sentrale neuroner sensitivitet overfor hypoksi og ischemi kan reduseres av den spesifikke antagonisme til postsynatpiske glutamatreseptorer. Glutamat er kjennetegnet som en bredsprektret agonist som har aktivitet ved fire neuronale eksitatoriske aminosyrereseptorseter. Disse reseptorsetene er benevnt etter aminosyrene som selektivt eksiterer dem: kainat (KA), N-metyl-D-aspartat (NDMA), quisqalat (QUIS) og 2-amino-4-fosfonobutyrat (APB). Glutamat antas å være en blandet agonist som kan bindes til og eksitere alle fire reseptortypene. Midler som selektivt blokkerer eller antagoniserer virkningen av glutamat ved disse reseptorene kan således hindre neurotoksisk skade som er forbundet med anoksi, hypoksi eller ischemi. Forbindelser som bindes til NMDA-reseptorsetet og selektivt blokkerer virkningen av glutamat er spesielt nyttige i forebyggelsen og behandlingen av neurodegenerative sykdommer.

I tillegg viser forbindelsene av formel I og deres farmasøytisk akseptable derivater antikonvulserende aktivitet ved deres evne til å inhibere maksimale elektrosjokk (MES) induserte anfall i mus, visse forbindelser inhiberer begynnelsen av konvulsjoner og død indusert ved administrasjon av NMDA til mus og visse forbindelser utviser antihypoksiaktivitet ved deres evne til å øke overlevelsestiden til mus i et oksygenutarmet miljø.

Antiepileptisk aktivitet kan måles ved å bestemme en forbindelses evne til å hindre den toniske bakben-forlengelseskomponenten ved anfallet i grupper av mus indusert med maksimalt elktroskjokk (MES) etter oral eller intraperetoneal administrasjon, ifølge prosedyrene til Epilepsy Branch, NINCDS som publisert av R.J. Porter et al, Cleve. Clin. Quarterly, 1984, 51, 293 og sammenlignet med standardmidlene dilantin og fenobarbital.

Visse forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse kan være i besittelse av nyttig antihypoksiaktivitet. Denne aktiviteten kan hensiktsmessig måles i mus. Grupper av mus testes ved forskjellige tidspunkter etter intraperetoneal administrasjon av graderte doser av testforbindelsen. Dyrenes overlevelsestid i et temperaturregulert hypoksisk miljø (96 % nitrogen og 4 % oksygen) registreres. En statistisk sammenligning foretas mellom samtidig bærerbehandlede dyr og den eksperimetelle gruppen. Dose-responsen og den minimum aktive dose (MAD) for forbindelsene oppnås. Andre administrasjonsmåter kan også anvendes.

NMDA-aktivitet kan måles på flere måter:
a) NMDA-blokkerende aktivitet måles ved å bestemme en forbindelses evne til å beskytte mus overfor konvulsjoner indusert ved intravenøs administrasjon av 150 mg/kg NMDA ifølge prosedyrene til Czuczwar et al (Neurotransmitters, Seizures and Epilepsy III, utgitt av G. Nistico et al, Raven Press, New York, 1986, sidene 235-246). Grupper av mus

forbehandles ved 30 minutter med testforbindelsen ad oral eller intraperetoneal vei og gis deretter NMDA. Dyr ble observert med henblikk på konvulsjoner som definert ved tap av refleks for gjenvinning av balanse og utseendet av toniske/kloniske anfall. Dyr holdes i 60 min etter NMDA-dosering og dødelighet ble registrert.

b) NMDA-reseptoragonistaktivitet måles in vitro ved bestemmelse av en forbindelses evne til å inhibere binding av reseptoragonisten 10,11-dihydro-5-metyl-5H-dibenzo[a,d]-cyklohepten-5,10-imin (MK801) til reseptoren. Metoden er beskrevet av Foster og Wong, Br. J. Phramcol. 91, 403-409 (1987).

c) NMDA- og glycinreseptoraffinitet kan også testes i [^{3}H]L-glutamat- og [^{3}H]glycin-bindingsanalysene ved å følge metoden til Monaghan & Cotman, PNAS, 83, 7531, (1986) og Watson et al, Neurosci. Res. Comm. 2, 169 (1988).

En viktig faktor ved bedømmelse av forbindelsenes nyttighet for behandling av nevrologiske forstyrrelser en evaluering av deres tilbøyelighet til å frembringe neurotoksiske effekter. Forbindelser kan evalueres i analyser av akutt neurologisk svekkelse vesentlig i overensstemmelse med prosedyrene til Coughenour et al Pharmac. Biochem. Behav. 1977, 6, 351. Den terapeutiske indeksen for en forbindelse kan deretter beregnes for tilveiebringelse av en indikasjon på en forbindelses relative sikkerhet. Markerte bivirkninger til forbindelser kan også være av betydning når det gjelder evalluering av forbindelsers nyttighet. Forbindelser kan evalueres med hensyn til deres evne til å forårsake forskjeller i symptomatologi ifølge de kriterier som er angitt av Irwin, Comprehensive Observational Assessment, Ia. A Systematic, Quantitative Procedure for Assessing the Behaviroal and Physiologic State of the Mouse, Psychopharmacologia, 13 222-257 (1968).

Visse forbindelser kan virke som neuromodulatorer ved å forstyrre neurotransmitteropptak. Uønskede psykotomimetiske

effekter kan være forbundet med en forbindelses evne til å inhibere dopaminopptak. Inhibering av dopaminopptak kan måles ifølge metoden til Holtz et al, Molecular Pharmacol. 10, 746 (1974).

Behandling av en neurologisk forstyrrelse omfatter administrasjon til en pasient som har behov for slik behandling av en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse av formel I, som definert ovenfor, men uten forutsetning (3), eller et farmasøytisk akseptabelt derivat derav. Videre er det tilveiebragt anvendelse av en forbindelse av formel I, som definert ovenfor, men uten forutsetning (3), eller et farmasøytisk akseptabelt derivat derav, som aktiv bestanddel i fremstillingen av et legemiddel for bruk ved forebyggelse eller behandling av en neurologisk forstyrrelse.

Spesifikke neurologiske forstyrrelser som kan nevnes innbefatter slag, cerebral ischemi, cerebral parese, hypoglycemi, epilepsi, Alzheimers sykdom, Huntingtons chorea, Olivo-ponto-cerebellar atrofi, perinatal asfyksi, Parkinsons sykdom, anoksi og nerveskade forbundet med stoffmisbruk, f.eks narkotika eller kokain. Slag er av spesiell interesse.

For de ovennevte anvendelser vil den administrerte dosen naturligvis variere med den benyttede forbindelsen, administrasjonsmåten og den ønskede behandling. Generelt oppnås imidlertid tilfredsstillende resultater når forbindelsene administreres ved en daglig dose fra 0,1 mg til 20 mg pr kg dyrekroppsvekt, fortrinnsvis gitt i oppdelte doser en til fire ganger pr dag eller i en form med langvarig frigjøringsvirkning. For mennesker er den totale daglige dose i området fra 5 mg til 1400 mg, mer foretrukket fra 10 mg til 100 mg, og enhetsdoseformer egnet for oral administrasjon omfatter fra 2 mg til 1400 mg av forbindelsen blandet med en fast eller flytende farmasøytisk bærer eller fortynningsmiddel.

Forbindelsene av formel I og farmasøytisk akseptable derivater derav kan benyttes i form av passende farmasøytiske preparater. Ifølge et ytterligere aspekt ved oppfinnelsen er det således tilveiebragt et farmasøytisk preparat omfattende en forbindelse av formel I, som definert ovenfor, men uten forutsetning (3), eller et farmasøytisk akseptabelt derivat derav, i forbindelse med et farmasøytisk akseptabelt hjelpemiddel, fortynningsmiddel eller bærer.

Eksempler på slike hjelpemidler, fortynningsmidler og bærere er:
for tabletter og drageer; laktose, stivelse, talk eller stearinsyre;
for kapsler; vinsyre eller laktose;
for injiserbare oppløsninger; vann, alkoholer, glycerin eller vegetabilske oljer;
for suppositorier; naturlige eller herdede oljer eller vokser.

Formuleringer i en for som er egnet for oral, dvs øsofag administrasjon innbefatter tabletter, kapsler og drageer.

Preparater med forlenget frigjøringsvirkning innbefatter de hvor den aktive bestanddel er bundet til en ioneutvekslingsharpiks som eventuelt er belagt med en diffusjonsbarriere for å modifisere harpiksens frigjøringsegenskaper.

Det er foretrukket at slike formuleringer inneholder opp til 50 % og mer foretrukket opp til 50 vekt-% av en forbindelse av formel I eller et farmasøytisk akseptabelt derivat derav.

Forbindelsene av formel I og farmasøytiske akseptable derivater derav har den fordel at de er mindre toksiske, mer effektive, har lengre virkning, har et bredere aktivitetsområde, er mer sterktvirkende, gir ferre bivirkninger, absorberes lettere eller har andre mer nyttige farmakologiske

egenskaper, enn tidligere kjente forbindelser på de ovennevnte terapeutiske områder.

Oppfinnelsen illustreres av følgende eksempler.

EKSEMPEL 1

α-metyl-α-fenyl-2-pyrridinetanamindihydroklorid

a) α-metyl-α-fenyl-2-pyridinpropansyre

En 2,5 M heksanoppløsning av butyllitium (440 ml) ble tilsatt i løpet av 1 time til en isavkjølt oppløsning av fenyleddiksyre (70 g, 0,51 mol), heksametylfosforamid (91 ml) og THF (tetrahydrofuran, 0,81). Reaksjonsblandingen fikk oppvarmes til romtemperatur i løpet av 1,5 timer og ble deretter avkjølt tilbake til 0°C. En oppløsning av metyliodid (33 ml, 0,51 mol) i THF (100 ml) ble tilsatt til den omrørte reaksjonsblandingen og etter 15 minutter ved 0°C, og deretter 1,5 timer ved romtemperatur ble reaksjonsblandingen avkjølt tilbake til 0°C og butyllitium (220 ml av en 2,5 M heksanoppløsning) ble tilsatt dråpevis. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 0°C i 10 minutter og ved romtemperatur i 0,5 timer. Etter avkjøling til 0°C ble en oppløsning av picolylklorid (0,61 mol) i THF (100 ml) tilsatt i løpet av 0,5 timer. Isbadet ble fjernet og reaksjonsblandingen omrørt natten over ved romtemperatur. Reaksjonsblandingen ble skilt mellom vann og etylacetat. Det basiske vandige laget ble nøytralisert ved 0°C med 3 N HCl og de utfelte faste stoffene ble filtrert, vasket med eter og tørket og dette ga syren i undertittelen (52 g). Ekstraksjon av det vandige filtratet med etylacetat og konsentrasjon av etylacetatlaget ga en uren rest. Resten ble triturert med eter og dette ga ytterligere 25 g produkt.

b) N-karbobenzoksy-α-metyl-α-fenyl-2-pyridinetanamin

Syren (57 g) fra trinn (a) ble oppløst i toluen (1,5 l) og trietylamin (36,5 ml), og deretter ble difenylfosforylazid (54,4 ml) tilsatt. Blandingen ble oppvarmet til tilbakeløp. Tilbakeløpskoking ble opprettholdt i 3 timer, deretter ble reaksjonsblandingen avkjølt til 90°C og benzylalkohol (88,5 ml) ble tilsatt dråpevis. Tilbakeløpskoking ble gjenopptatt og opprettholdt natten over. Konsentrering av reaksjonsblandingen ga en mørk olje. Oljen ble underkastet vakuumdestillasjon for å fjerne overskudd benzylalkohol og for oppnåelse av vesentlig ren undertittelforbindelse som en olje.

c) α-metyl-α-fenyl-2-pyridinetanamindihydroklorid

En prøve av N-karbobenzoksyforbindelsen (4,8 g) fremstilt i trinn (b) ble hydrogenert i eddiksyre (75 ml) over 10 % palladium-trekull (900 mg) ved 3,4 atm i et Parr-apparat natten over. Katalysatoren ble filtrert og filtratet konsentrert til tørrhet i vakuum. Resten ble kromatografert på silisiumdioksydgel og eluert med ammoniert 5-10 % $CH_3OH/CHCl_3$ (1:10-1:9). Aminfraksjonene ble kombinert og dette ga en olje (2,1 g). Aminet ble omdannet til hydrokloridsaltet ved behandling med hydrogenklorid i isopropanol (30 ml) fulgt av tilsetning av etylacetat (5 ml). Det utfelte saltet (2,9 g) ble filtrert og tørket ved 75°C og dette ga tittelforbindelsen, smp 192-196°C.

Alternativ fremstilling av α-metyl-α-fenyl-2-pyridinpropionsyre

En 2,5 M heksanoppløsning av butyllitium (264 ml) ble tilsatt i løpet av 1 time til en isavkjølt oppløsning av alfametylfenyleddiksyre (50 g, 0,33 mol), heksametylfosforamid (60 ml) og THF (0,4 l). Reaksjonsblandingen ble omrørt til romtemperatur i 0,5 timer og deretter avkjølt tilbake til 0°C. Etter avkjøling til 0°C ble en oppløsning av picolylklorid (0,46 mol) i THF (100 ml) tilsatt i løpet av 0,75

timer. Isbadet ble fjernet og reaksjonsblandingen omrørt natten over ved romtemperatur. Reaksjonsblandingen ble skilt mellom vann (500 ml) og etylacetat (500 ml). De organiske lagene ble tilbakeekstrahert med 20 % NaOH oppløsning (200 ml). De basiske vandige lagene ble kombinert og nøytralisert ved 0°C med 3 N HCl og de utfelte faste stoffene ble filtrert, vasket med eter og tørket og dette ga tittelsyren (63 g).

EKSEMPEL 2

2-amino-N-[1-metyl-1-fenyl-2-(2-pyridinyl)etyl]acetamiddihydroklorid

a) N-(2-kloracetyl)-α-metyl-α-fenyl-2-pyridinetanamin

En oppløsning av kloracetylklorid (1,7 g, 15 mmol) i $CHCl_3$ (10 ml) ble tilsatt til en isavkjølt oppløsning av tittelforbindelsen i eksempel 1 (3 g, 14,2 mmol) og trietylamin (4,2 ml) i $CHCl_3$ (70 ml). Etter 2 timer ble reaksjonsblandingen gjort basisk med 15 % NaOH-oppløsning. Det organiske laget ble separert, tørket ($MgSO_4$) og konsentrert og dette ga en rest som ble kromatografert på silisiumdioksydgel og eluert med etylacetat/heksan [1:1] hvilket ga 2,7 g av undertittelforbindelsen.

b) 2-amino-N-[1-metyl-1-fenyl-2-(2-pyridinyl)etyl]acetamiddihydroklorid

Produktet i trinn (a) ble kombinert med på samme måte fremstilt materiale for oppnåelse av et totale av 4,8 g som ble oppløst i etanol (125 ml) og tilført en Parr-bombe og avkjølt til 0°C. Flytende ammoniakk (overskudd) ble tilsatt og den forseglede bomben ble oppvarmet til 80°C i 24 timer. Etter avkjøling ble bombens forsegling brutt og oppløsningen konsentrert for oppnåelse av en rest på 4,5 g. Resten ble kromatografert på silisiumdioksydgel og eluert med ammoniert $CH_3OH/CHCl_3$ [1:9]. Fraksjonene som inneholdt renset produkt ble kombinert og konsentrert og dette ga den ønskede basen

(3,2 g). Basen ble omdannet til hydrokloridsaltet ved behandling med hydrogenklorid i etanol/isopropanol-oppløsning. Oppløsningsmidlene ble inndampet og resten gjenoppløst i metanol (10 ml). Eter ble tilsatt til metanol-oppløsningen og det utfelte faste stoffene ble isolert og dette ga tittelforbindelsen (3,6 g), smp 254-256°C.

EKSEMPEL 3

Spalting av α-metyl-α-fenyl-2-pyridinetanamin

En oppløsning av tittelforbindelsen i eksempel 1 (34,7 g, 0,164 mmol) i 95 % etanol (170 ml) ble oppvarmet til 60°C. (-)-dibenzoyl-L-vinsyremonohydrat (67,8 g, 0,18 mol) ble oppløst i 95 % etanol (170 ml) ved 60°C og tilsatt til aminet. De kombinerte oppløsningene ble oppvarmet til tilbakeløp og deretter avkjølt til romtemperatur under omrøring. Etter 3 dager ble de utfelte faste stoffene filtrert og dette ga et hvitt fast stoff (28,6 g). Det faste stoffet ble omkrystallisert fra 95 % etanol (220 ml) hvilket ga dibenzoyl-L-vinsyresaltet (19,5 g). En prøve av saltet ble omdannet til hydrokloridsaltet via basen ved konvensjonelle metoder, $[\alpha]_D$= +63,93 (C=0,964, CH_3OH).

Det etanoliske filtratene fra de to krystalliseringstrinnene ble konsentrert og de resterende salter ble behandlet med vann (200 ml) og konsentrert NH_4OH (100 ml). Blandingen ble ekstrahert med metylenklorid og metylenkloridlaget ble tørket ($MgSO_4$) og konsentrert og dette ga basen (20,5 g). Basen (20,5 g) ble behandlet med (+)-dibenzoyl-D-vinsyre (40 g) i 95 % etanol (300 ml) ved 60°C. Etter avkjøling til romtemperatur ble eter (600 ml) tilsatt. Et fast stoff ble utfelt og ble filtrert og dette ga 41,5 g salt. Saltet ble omkrystallisert fra 95 % etanol og dette ga 27,5 g av det enantiomere saltet. En prøve av saltet ble omdannet til dihydrokloridsaltet, $[\alpha]_D$= -58,76° (c=1,045, CH_3OH).

EKSEMPEL 4

α-(3-metyl-2-tienyl)-2-pyridinetanamindimaleat

a) N-(trimetylsilyl)-3-metyl-2-tiofenkarboksaldimin
Undertittelforbindelsen ble fremstilt ved dråpevis tilsetning av en 1 M oppløsning av lititum-bis(trimetylsilylamid) (105 ml) til en isavkjølt oppløsning av 3-metyl-2-tiofenkarboksaldehyd (11,7 g, 0,93 mol) i THF (100 ml).

b) α-(3-metyl-2-tienyl)-2-pyridinetanamindimaleat
En oppløsning av 2-picolin (9 ml) i THF (100 ml) ble avkjølt til -78°C og 1,6 M butyllitium i heksanoppløsning (58 ml) ble tilsatt. Oppløsningen ble omrørt til romtemperatur i 30 minutter, gjenavkjølt til -78°C og deretter ble oppløsningen av produktet i trinn a) tilsatt dråpevis. Reaksjonsblandingen ble omrørt natten over ved romtemperatur. Eter (100 ml) ble tilsatt dråpevis fulgt av 1 N HCl (100 ml). Det vandige laget ble separert, gjort basisk med 50 % NaOH-oppløsning og ekstrahert med etylacetat. Etylacetatlaget ble separert, tørket ($MgSO_4$) og konsentrert og dette ga en olje (13,5 g). Oljen ble renset ved kromatografi på silisiumdioksydgel og elumert med ammoniert $CH_3OH/CHCl_3$ [1:9]. De rensede fraksjonene ble kombinert til oppnåelse av en olje. Oljen (4,1 g) ble oppløst i etanol (40 ml) og maleinsyre (4,5 g) ble tilsatt. Avkjøling til 0°C ga et fast bunnfall som ble filtrert og tørket og dette ga tittelforbindelsen (5,7 g), smp 131-134°C.

EKSEMPEL 5

2-amino-N-[1-(3-metyl-2-tienyl)-2-(2-pyridinyl)etyl]acetamiddifumarat

Ved å følge vesentlig samme fremgangsmåte som beskrevet i eksempel 2 ovenfor, men ved å benyttet α-(3-metyl-2-tienyl)-2-pyridinetanamin (som fremstilt i eksempel 4) i steden for

α-metyl-α-fenyl-2-pyridinetanamin, ble den tilsvarende frie basen til tittelforbindelsen oppnådd som en olje. Basen (1,4 g) ble deretter behandlet med overskudd fumarsyre i etanol (40 ml). Eter (75 ml) og heksan (10 ml) ble tilsatt og et hvitt fast stoff (1,7 g) ble isolert. Det faste stoffet ble omkrystallisert fra etanol/eter hvilket ga tittelforbindelsen (1,4 g), smp 174-177°C.

EKSEMPEL 6

N-etyl-α-(3-metyl-2-tienyl)-2-pyridinetanaminfumarat

a) N-acetyl-α-(3-metyl-2-tienyl)-2-pyridinetanamin

Eddiksyreanhydrid (2,1 ml) ble tilsatt til en oppløsning av α-(3-metyl-2-tienyl)-2-pyridinetanamin (fra eksempel 4, 3,1 g) i pyridin (20 ml). Etter 3 dager ble blandingen fortynnet med vann og ekstrahert med etylacetat. Etylacetatlaget ble tørket ($MgSO_4$) og konsentrert og dette ga undertittel-acetylderivatet.

b) N-etyl-α-(3-metyl-2-tienyl)-2-pyridinetanaminfumarat

Produktet i trinn (a) (3,1 g) ble oppløst i THF (30 ml) og avkjølt til 0°C. Boran-THF (1 M, 59,4 ml) ble tilsatt og reaksjonsblandingen omrørt natten over. Reaksjonsblandingen ble dekomponert med 20 ml 4 N HCl ved 0°C. Den sure blandingen ble gjort basisk med 50 % NaOH-oppløsning ved 0°C og den resulterende blanding ble ekstrahert med etylacetat. Konsentrasjon av etylacetatlaget ga en rest som ble renset ved kromatografi på silisiumdioksydgel og eluering med etylacetat/heksan [1:1] fulgt av ammoniert $CH_3OH/CHCl_3$ [1:19]. De rensede fraksjonene ble kombinert og dette ga den frie basen av tittelforbindelsen som en olje (2 g). Basen ble omdannet til fumaratsaltet med fumarsyre (2 g) i etanol (50 ml). Eter (100 ml) og heksan (5 ml) ble tilsatt og fumarat-saltet av tittelforbindelsen ble isolert, smp 153-154°C.

EKSEMPEL 7

N-allyl-α-fenyl-2-pyridinetanamindihydroklorid

α-fenyl-2-pyridinetanamin (1,5 g), kaliumkarbonat (1,15 g) og allylbromid (0,74 g) ble tilsatt til acetonitril (25 ml) og reaksjonsblandingen ble oppvarmet ved tilbakeløp i 3 timer. Den avkjølte reaksjonsblandingen ble helt i en blanding av vann og etylacetat. Etylacetatlaget ble separert, tørket ($MgSO_4$) og konsentrert. Resten ble kromatografert på silisiumdioksydgel og eluert med $CH_3OH/CHCl_3$ [1:9]. De produktholdige fraksjonene ble kombinert og konsentrert og det oppnådde amin ble omdannet til hydrokloridet ved behandling med hydrogenklorid i etylacetat. De utfelte faste stoffene ble omkrystallisert fra metanol/eter og dette ga tittelforbindelsen (0,06 g), smp 159-161°C.

EKSEMPEL 8

α-fenyl-2-(2-pyridinylmetyl)piperidindihydroklorid

a) α-fenyl-α-[3-(3,1-dioksolan-2-yl)propyl]-2-pyridin-propionsyre

En 2,5 M heksanoppløsning av butyllitium (180 ml) ble tilsatt til en isavkjølt oppløsning av fenyleddiksyre (20 g), heksametylfosforamid (25,6 ml) og tetrahydrofuran (260 ml). Reaksjonsblandingen ble omrørt til romtemperatur, deretter avkjølt tilbake til 0°C. En oppløsning av 2-(3-klorpropyl)-1,3-dioksolan i THF (20 ml) ble tilsatt dråpevis og blandingen ble omrørt til romtemperatur natten over. Reaksjonsblandingen ble avkjølt tilbake til 0°C og deretter ble butyllitium (60 ml av en 2,5 M heksanoppløsning) tilsatt dråpevis fulgt av picolylklorid (0,147 mol) i THF (40 ml). Isbadet ble fjernet og reaksjonsblandingen omrørt ved romtemperatur i 3 dager. Reaksjonsblandingen ble bråtilsatt med halvmettet vandig NH_4Cl. Etylacetat og kloroform ble tilsatt for å oppløse de faste stoffene. Det vandige laget

ble nøytralisert med 1 N HCl og ekstrahert med kloroform. De kombinerte organiske lagene ble tørket ($MgSO_4$) og konsentrert og dette ga et fast stoff som ble vasket med eter hvilket ga undertittelforbindelsen (28,1 g).

b) N-karbobenzoksy-α-[3-(1,3-dioksolan-2-yl)propyl]-α-fenyl-2-pyridinetanamin

Syren i trinn (a) (25 g), trietylamin (11,2 ml) og difenylfosforylazid ble oppløst i tørr toluen (400 ml) og oppvarmet ved tilbakeløp i 3 timer. Benzylalkohol (30,4 ml) ble tilsatt dråpevis og den resulterende blanding ble tilbakeløpskokt natten over. Konsentrering av reaksjonsblandingen ga en mørk olje som ble renset ved kromatografi på silisiumdioksydgel og eluering med etylacetat/heksaner [1:9-1:1] og dette ga undertittelforbindelsen (25 g).

c) N-karbobenzoksy-α-fenyl-α-(4-oksobutyl)-2-pyridinetanamin

Aminet i trinn (b) (25 g) ble oppløst i 1 N HCl (300 ml) og omrørt ved romtemperatur natten over for å hydrolysere acetalgruppen. Oppløsningen ble nøytralisert med $NaHCO_3$ og aminet ekstrahert i kloroform. Konsentrering av kloroformen ga undertittelforbindelsen (27 g) som et gult fast stoff.

d) 2-fenyl-2-(2-pyridinylmetyl)piperidindihydroklorid

Aldehydaminet i trinn (c) (27 g) ble oppløst i iseddik (500 ml) og 10 % Pd-C-katalysator (6,0 g) ble tilsatt. Reaksjonsblandingen ble hydrogenert i et Parr-apparat ved 2,7-3,4 atm natten over. Katalysatoren ble filtrert og filtratet konsentrert til tørrhet. Resten ble renset ved kromatografi på silisiumdioksydgel og eluering med $CH_3OH:CHCl_3$ [1:19]. Renset aminprodukt (5,2 g) ble oppnådd og omdannet til dihydrokloridsaltet ved omsetning med hydrogenklorid i isopropanol/eter. Saltet ble omkrystallisert fra isopropanol/eter og dette ga et fast stoff (1,2 g) som deretter ble frysetørket fra en vandig oppløsning hvilket ga tittelforbindelsen som et hydrat inneholdene 6,4 % H_2O, smp 193-196°C.

EKSEMPEL 9

α-fenyl-2-pyridinetanamin-1-oksyd

a) 2-(2-okso-2-fenyletyl)pyridin-N-oksyd

En oppløsning av 2-picolin-N-oksyd (4,4 g, 0,04 mol) i benzen (25 ml) ble tilsatt til en suspensjon av natriumhydrid (3,2 g 60 % oljedispersjon) og metylbenzoat (9,94 ml, 0,08 mol) i tørr benzen (100 ml). Reaksjonsblandingen ble tilbakeløpskokt natten over. Metanol (15 ml) ble tilsatt til den avkjølte reaksjonsblandingen fulgt av vann (150 ml). Det vandige laget ble separert og ekstrahert med kloroform (2 x 40 ml). Det vandige laget ble surgjort med 1 N HCl og ekstrahert med kloroform. De kombinerte organiske lagene ble tørket ($MgSO_4$) og konsentrert og dette ga ketonforbindelsen i undertittelen som et fast stoff (7 g), smp 146-148°C.

b) α-fenyl-2-pyridinetanamin-1-oksyd

Ketonet (10,72 g, 0,05 mol) fremstilt i trinn (a) ovenfor ble kombinert med ammoniumacetat (38,73 g, 0,5 mol), natriumcyanoborhydrid (2,22 g, 0,035 mol) og absolutt metanol (200 ml) og omrørt ved romtemperatur i 3 dager. Blandingen ble surgjort til pH 1 med konsentrert HCl, og deretter ble metanolen inndampet. Resten ble skilt mellom vann og kloroform og det vandige laget ble separert og gjort basisk med fast KOH. Bunnfallet ble ekstrahert i kloroform og kloroformlaget ble tørket ($MgSO_4$). Konsentrasjon av oppløsningsmidlet ga aminet som en sirup. Aminet ble omdannet til hydrokloridet ved oppløsning i etylacetat og tilsetning av en mettet oppløsning av hydrogenklorid i isopropanol inntil det var surt. Det utfelte faste stoffet ble filtrert og omkrystallisert fra etanol/eter og dette ga tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff (2,54 g), smp 202-207°c (dekomp.)

EKSEMPEL 10

α-(4-hydroksyfenyl)-2-pyridinetanamindihydroklorid

a) α-[(4-benzyloksy)fenyl]-2-pyridinetanamin

4-(benzyloksy)benzaldehyd (5 g, 0,023 mol) og litium-bis(trimetylsilyl)amid (27 ml av en 1 M oppløsning i THF, 0,027 mol) ble blandet og omrørt ved 0°C i 15 minutter, og deretter i 1 time ved romtemperatur for dannelse av et imin i oppløsning.

2-picolin (2,3 ml, 0,023 mol) ble oppløst i THF (40 ml) og avkjølt til -78°C. n-butyllitium (9,2 ml av en 2,5 M heksanoppløsning) ble tilsatt og blandingen ble omrørt til romtemperatur i 30 min og deretter avkjølt tilbake til -78°C. Den ovenfor fremstilte iminoppløsning ble tilsatt dråpevis og den resulterende blanding ble omrørt til romtemperatur natten over. Eter ble tilsatt, deretter ble 1 N HCl tilsatt inntil blandingen var sur og reaksjonsblandingen ble omrørt i 30 min. Lagene ble separert og det vandige laget avkjølt til 0°C. Etylacetat ble tilsatt og blandingen ble gjort basisk med 50 % NaOH-oppløsning. Det vandige laget ble ekstrahert med etylacetat og det separerte organiske laget ble tørket ($MgSO_4$) og dette ga en sirup. Sirupen ble renset ved kromatografi på silisiumdioksydgel og eluering med CH_3OH/-$CHCl_3$ [1:99-1:19] og dette ga undertittelforbindelsen som en blekgul sirup (4,5 g).

b) α-(4-hydroksyfenyl)-2-pyridinetanamindihydroklorid

Aminet i trinn (a) (2,30 g) ble oppløst i 95 % etanol (80 ml) og hydrogenert over 10 % Pd-C (0,50 g) ved 3,5 atm i et Parr-apparat natten over. Reaksjonsblandingen ble blandet med ytterligere 10 % Pd-C (0,50 g) og hydrogert i ytterligere 5 timer. Katalysatoren ble filtrert og filtratet ble gjort surt med mettet hydrogenklorid/etanol-oppløsning. Konsentrasjon av oppløsningsmidlet og tilsetning av eter ga et bunnfall ved avkjøling av oppløsningen til 0°C natten over. Det utfelte

faste stoffet ble isolert og omkrystallisert fra 95 % etanol/eter og dette ga tittelforbindelsen som dihydrokloridsaltet (1,8 g), smp 297-305°C (dekomp.)

EKSEMPEL 11

α-fenyl-1-metyl-2-imidazoletanamindihydroklorid

En 2,5 M oppløsning av n-butyllitium i heksan (22 ml, 0,055 mol) ble tilsatt dråpevis til en oppløsning av 1,2-dimetylimidazol (4,80 g, 0,05 mol) i THF (200 ml) ved 0°C. Oppløsningen ble omrørt i 2 timer før den ble tilsatt til en oppløsning av N-(trimetylsilyl)benzaldimin, fremstilt ved tilsetning av 52 ml av en 1,0 M oppløsning av litium-bis(trimetylsilyl)amid til en oppløsning av benzaldehyd (5,31 g, 0,05 mol) i THF (25 ml) ved 0°C og omrøring i 30 minutter. Reaksjonsblandingen ble omrørt natten over ved romtemperatur. Vann ble tilsatt og det organiske laget ble separert. Det organiske laget ble vasket med 400 ml 1 N HCl og syrelaget ble gjort basisk til pH 10 og deretter ekstrahert med eter (400 ml), fulgt av metylenklorid (200 ml). De organiske ekstraktene ble kombinert, tørket ($MgSO_4$) og konsentrert og dette ga en olje (7,0 g) som ble renset ved kromatografi på silisiumdioksydgel og eluering med ammoniert $CH_3OH/CHCl_3$ [1:19] hvilket ga aminet (6,5 g). Aminet ble omdannet til dihydrokloridsaltet med hydrogenklorid i isopropanol. Eter ble tilsatt for å utfelle det faste saltet som ble omkrystallisert fra 95 % etanol (60 ml) og eter (150 ml) og dette ga tittelforbindelsen som et fast stoff (7,04 g), smp 247-9°C (dekomp.).

EKSEMPEL 12

N-etyl-α-metyl-α-fenyl-2-pyridinetanamindihydroklorid

Ved å følge i det vesentlige de samme fremgangsmåter som beskrevet i eksempel 6 ovenfor og benytte α-metyl-α-fenyl-2-

pyridinetanamin (som fremstilt i eksempel 1) i steden for α-(3-metyl-2-tienyl)-2-pyridinetanamin ble tittelforbindelsen oppnådd, smp 200-203°C.

EKSEMPEL 13

N-isopropyl-α-metyl-α-fenyl-2-pyridinetanamindimaleat

Ved å følge i det vesentlige de samme fremgangsmåter som beskrevet i eksempel 7 ovenfor og benytte α-metyl-α-fenyl-2-pyridinetanamin (som fremstilt i eksempel 1) og 2-iodpropan i steden for α-fenyl-2-pyridinetanamin og allylbromid, respektivt, ble den frie basen av tittelforbindelsen oppnådd. Basen ble omdannet til dimaleatsaltet ved behandling med maleinsyre (2,1 ekvivalenter) i etylacetat/eter og omkrystallisering fra etylacetat ga tittelforbindelsen, smp 109-111°C.

EKSEMPEL 14

N,α-dimetyl-α-fenyl-2-pyridinetanamindihydroklorid

a) N-formyl-α-metyl-α-fenyl-2-pyridinetanamin

Maursyre (98 %, 1,78 ml) ble tilsatt dråpevis til eddiksyreanhydrid (3,47 ml) ved 0°C. Den resulterende blanding ble oppvarmet ved 55°C i 2 timer og deretter gjenavkjølt til 0°C og fortynnet med THF (5 ml). En oppløsning av α-metyl-α-fenyl-2-pyridinetanamin (som fremstilt i eksempel 1, 3 g) i THF (10 ml) ble tilsatt dråpevis og reaksjonsblandingen ble omrørt ved 0°C i 30 minutter. De flyktige stoffene ble fjernet ved vakuumdestillasjon hvilket ga undertittelforbindelsen som en sirup (5 g).

b) N,α-dimetyl-α-fenyl-2-pyridinetanamindihydroklorid

Sirupen fra trinn (a) ovenfor ble oppløst i THF (40 ml) og tilsatt til 70 ml av et 1 M BH_3:THF-kompleks ved 0°C og reaksjonsblandingen ble omrørt til romtemperatur natten over.

Saltsyre (45 ml, 5 M) ble tilsatt til den isavkjølte reaksjonsblandingen og omrøring ble fortsatt ved romtemperatur natten over. Reaksjonsblandingen ble gjort basisk ved 0°C med 15 % NaOH-oppløsning og deretter ekstrahert med etylacetat. Det organiske laget ble separert, tørket ($MgSO_4$) og konsentrert og dette ga metylaminet som en sirup (1,7 g). Aminet ble renset ytterligere ved kromatografi på silisiumdioksydgel og eluering med $CH_3OH/CHCl_3$ [0:1-1:9] for oppnåelse av basen (900 mg). Basen ble omdannet til hydrokloridsaltet ved behandling med hydrogenklorid i isopropanol. Eter ble tilsatt for å utfelle tittelforbindelsen (800 mg), smp 190-194°C.

EKSEMPEL 15

α-fenyl-2-(2-pyrazin)etanaminmaleat

a) N-(trimetylsilyl)karboksaldimin

Til en isavkjølt oppløsning av benzaldehyd (4,2 g, 0,039 mol) i THF (150 ml) ble 40 ml av en 1 M oppløsning av liltium-bis(trimetylsilyl)amid i THF tilsatt dråpevis. Den resulterende blanding ble omrørt ved 0°C i 15 minutter og deretter i 1 time ved romtemperatur for dannelse av undertittelforbindelsen i oppløsning.

b) α-fenyl-2-(2-pyrazin)etanaminmaleat

Til iminoppløsningen oppnådd ovenfor ved 0°C ble 2-metylpyrazin (3,7 g, 0,039 mol) tilsatt i en porsjon fulgt av dråpevis tilsetning av en 1 M oppløsning av litium-bis(trimetylsilyl)-amid i THF inntil blandingen ble mørkfarget (ca 3 ml). Reaksjonsblandingen ble omrørt natten over ved romtemperatur, avkjølt til 0°C, fortynnet med 100 ml eter og behandlet med dråpevis tilsetning av 1 N HCl inntil pH 1-2 ble opprettholdt. Det vandige laget ble separert, gjort basisk med 20 % NaOH-oppløsning og ekstrahert med kloroform (3 x). Kloroformekstraktene ble vasket med vann, saltoppløsning, tørket og konsentrert og dette ga en olje (6,1 g). Oljen ble renset ved

kromatografi på silisiumdioksydgel ved eluering med ammoniert $CH_3OH/CHCl_3$ [1:19], opptatt i etanol og behandlet med maleinsyre (1,1 ekvivalenter). Det resulterende hvite faste stoff ble oppsamlet ved filtrering og tørket og dette ga tittelforbindelsen (2,5 g), smp 155-157°C.

EKSEMPEL 16

α-fenyl-2-(4-pyrimidin)etanaminmaleat

Ved å følge vesentlig samme fremgangsmåte som beskrevet i eksempel 15 ovenfor og ved benyttelse av 4-metylpyrimidin i steden for 2-metylpyrazin ble tittelforbindelsen oppnådd som et hvitt fast stoff (1,6 g), smp 133-136°C.

EKSEMPEL 17

α-fenyl-2-(3-pyridazin)etanaminmaleat

Ved å følge vesentlig samme fremgangsmåte som beskrevet i eksempel 15 ovenfor og ved å benytte 3-metylpyridazin i steden for 2-metylpyrazin ble tittelforbindelsen oppnådd som et hvitt fast stoff (2,2 g), smp 142-144°C.

EKSEMPEL 18

α-fenyl-2-[2-(3-metoksy)pyrazin]etanaminmaleat

Ved å følge vesentlig samme fremgangsmåte som beskrevet i eksempel 15 ovenfor og ved å benytte 2-metoksy-3-metylpyrazin i steden for 2-metylpyrazin ble tittelforbindelsen oppnådd som et hvitt fast stoff (1,4 g), smp 113-116°C.

EKSEMPEL 19

α-fenyl-2-[2-(3-klor)pyrazin]etanaminhydroklorid

Ved å følge vesentlig samme fremgangsmåte som beskrevet i eksempel 15 ovenfor og ved å benytte 2-klor-3-metylpyrazin i steden for 2-metylpyrazin ble den frie basen av tittelforbindelsen oppnådd som en olje. Basen (2,7 g) ble behandlet med et overskudd av isopropanol/HCl i isopropanol. Det lysebrune faste stoffet ble oppsamlet ved filtrering og omkrystallisert fra isopropanol/etylacetat og dette ga tittelforbindelsen som et gråhvitt fast stoff (1,7 g), smp 196-198°C.

EKSEMPEL 20

α-(2-furanyl)-2-pyridinetanamindihydroklorid

Ved å følge vesentlig samme fremgangsmåte som beskrevet i eksempel 4 ovenfor og ved å benytte 2-furanaldehyd i steden for 3-metyl-2-tiofenkarboksaldehyd ble den frie basen av tittelforbindelsen oppnådd som en olje. Basen (4,0 g) ble behandlet med overskudd isopropanol/HCl i isopropanol. Det gråhvite faste stoffet ble oppsamlet ved filtrering og tørket og dette ga tittelforbindelsen (4,5 g), smp 215-220°C.

EKSEMPEL 21

α-fenyl-2-[2-(6-klor)pyridin]etanaminhydroklorid

Ved å følge vesentlig samme fremgangsmåte som beskrevet i eksempel 4 ovenfor og ved å benytte benzaldehyd og 6-klor-2-picolin i steden for henholdsvis 3-metyl-2-tiofenkarboksaldehyd og 2-picolin ble den frie basen av tittelforbindelsen oppnådd som en olje. Basen (5,2 g) ble behandlet med et overskudd etanol/HCl i etanol. Det hvite faste stoffet ble

oppsamlet ved filtrering og tørket og dette ga tittelforbindelsen (1,3 g), smp 209-212°C-

EKSEMPEL 22

N-etyl-1-fenyl-2-(3-pyridazin)etanaminhydroklorid

Til en Parr-kolbe tilført platinaoksyd (120 mg) ble det tilsatt en oppløsning av α-fenyl-2-(3-pyridazin)etanamin (som fremstilt i eksempel 17, 4,2 g, 2,02 mol) i 120 ml etanol fulgt av 1,73 ml (0,031 mol) acetaldehyd under nitrogen. Blandingen ble underkastet hydrogenering ved 2,7 atm hydrogen i 15 minutter, filtrert gjennom celitt, og filtratet konsentrert hvilket ga en mørk olje (5,2 g). Oljen ble renset ved kromatografi på silisiumdioksydgel ved eluering med ammoniert $CH_3OH/CHCl_3$ [1:19-1:9]-gradient, oppløst i absolutt etanol (20 ml), og gjort sur ved tilsetning av etanol/HCl. Det resulterende gråhvite faste stoffet ble oppsamlet ved filtrering og tørket og dette ga tittelforbindelsen (1,1 g), smp 163-164°C.

EKSEMPEL 23

N-etyl-1-fenyl-2-(4-pyrimidin)etanaminhydroklorid

Ved å følge vesentlig samme fremgangsmåte som beskrevet som i eksempel 22 ovenfor og ved å benytte α-fenyl-2-(4-pyrimidin)-etanamin i steden for α-fenyl-2-(3-pyridazin)etanamin (som fremstilt i eksempel 16), ble tittelforbindelsen oppnådd som et hvitt fast stoff (1,4 g), smp 161-162°C.

EKSEMPEL 24

N-etyl-1-fenyl-2-(2-pyrazin)etanaminhydroklorid

Ved å følge vesentlig samme fremgangsmåte som beskrevet i eksempel 22 ovenfor og ved å benytte α-fenyl-2-(2-pyrazin)-

etanamin (som fremstilt i eksempel 15) i steden for α-fenyl-2-(3-pyridazin)etanamin ble tittelforbindelsen oppnådd som et hvitt fast stoff (1,2 g), smp 205-206°C.

EKSEMPEL 25

N-isopropyl-1-fenyl-2-(2-pyrazin)etanaminfumarat

Ved å følge vesentlig samme fremgangsmåte som beskrevet i eksempel 22 ovenfor og ved å benytte α-fenyl-2-(2-pyrazin)-etanamin (som fremstilt i eksempel 15) og aceton i steden for henholdsvis α-fenyl-2-(3-pyridazin)etanamin og acetaldehyd, og ved behandling av den rensede frie basen med fumarsyre (1,2 ekvivalenter) i etanol/etylacetat ble tittelforbindelsen oppnådd som et hvitt fast stoff (2,3 g), smp 169-170°C.

EKSEMPEL 26

N-metyl-1-fenyl-2-(2-pyrazin)etanamindihydroklorid

Til en omrørt blanding av α-fenyl-2-(2-pyrazin)etanamin (som fremstilt i eksempel 15, 3,9 g, 0,02 mol) og NaOH (1,0 g, 0,024 mol) i en oppløsningsmiddelblanding av 2 ml vann og 8 ml t-butanol ble en oppløsning av t-butyloksykarbonylanhydrid (5,9 g, 0,027 mol) i 2 ml vann og 7 ml t-butanol tilsatt dråpevis. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 15 minutter og i løpet av denne tiden ble det oppnådd et hvitt fast bunnfall. Ytterligere 8 ml t-butanol ble tilsatt, blandingen ble avkjølt til 0°C og 1 N svovelsyre ble tilsatt inntil pH 1-2 ble oppnådd. Blandingen ble ekstrahert med kloroform (3 x), de organiske lagene kombinert, vasket med saltoppløsning og tørket. Det resulterende urene, gråhvite, faste stoffet (6,4 g) ble oppslemmet med eter, oppsamlet ved filtrering og tørket hvilket ga renset produkt som et hvitt fast stoff (5,0 g).

Til en isavkjølt oppløsning av det hvite faste stoffet (3 g, 0,01 mol) og iodmetan (1 ml, 0,061 mol) i 50 ml THF ble natriumhydrid (0,64 g, 0,016 mol, 60 % dispersjon i olje) tilsatt i porsjoner. Den resulterende blanding fikk oppvarmes til romtemperatur, ble omrørt i 2 dager og skilt mellom vann og kloroform. Det vandige laget ble ekstrahert med $CHCl_3$ (2 x), de organiske lagene kombinert, vasket med vann, saltoppløsning og tørket. Den resulterende mørke oljen (4,5 g) ble renset ved kromatografi på silisiumdioksydgel ved eluering med ammoniert 0-3 % $CH_3OH/CHCl_3$ hvilket ga renset produkt som en gul olje (2,5 g).

Til en oppløsning av oljen (1,9 g, 6 mmol) i 20 ml CH_3OH ble 1,3 ml konsentrert vandig HCl tilsatt og den resulterende blanding oppvarmet ved tilbakeløpstemperatur i 1 time. Blandingen ble konsentrert til tørrhet hvilket ga en mørk olje (2,4 g) som ved henstand i en oppløsningsmiddelblanding av etanol og etylacetat ga et blekgult fast stoff (1,3 g). Omkrystallisering av det faste stoffet fra varm etanol ga tittelforbindelsen som et gråhvitt fast stoff (1,0 g), smp 157-159°C.

EKSEMPEL 27

α-fenyl-2-[2-(6-hydroksymetyl)pyridin-N-oksyd]etanamin-fumarat

a) α-fenyl-2-[2-(6-metyl)pyridin-N-oksyd]etanamin

Ved å følge vesentlig samme fremgangsmåte som beskrevet i eksempel 15 ovenfor og ved å benytte 2,6-lutidin-N-oksyd (2,5 ekvivalenter) i steden for 2-metylpyrazin ble undertittelforbindelsen oppnådd som en sirup etter kromatografi på silisiumdioksydgel.

b) N-trifluoracetyl-α-fenyl-2-[2-(6-hydroksymetyl)-pyridin]etanamin

Til en isavkjølt oppløsning av produktet i trinn (a) (5,3, 0,023 mmol) i DMF (dimetylformamid, 50 ml) ble 40 ml trifluoreddiksyreanhydrid 0,28 mol) tilsatt dråpevis under omrøring. Den resulterende blanding fikk oppvarmes til romtemperatur og ble omrørt i 2 dager. Resten som ble oppnådd etter konsentrering til nær tørrhet ble skilt mellom eter og vann, det vandige laget ble separert og ekstrahert med eter (3 x). De organiske ekstraktene ble kombinert, tørket og den resulterende urene mørke oljen ble renset ved kromatografi på silisiumdioksydgel hvilket ga undertittelforbindelsen som en olje (3,6 g).

c) α-fenyl-2-[2-(6-hydroksymetyl)pyridin]etanamin-fumarat

Til en oppløsning av produktet i trinn (b) (2,6 g) i 50 ml metanol ble 30 ml 25 % natriumhydroksydoppløsning tilsatt. Den resulterende bladningen ble oppvarmet ved tilbakeløps-temperatur i 2 timer, avkjølt, konsentrert til et lite volum og skilt mellom etylacetat og vann. Det vandige laget ble separert og ekstrahert med etylacetat (3 x), de organiske lagene kombinert og tørket. Det resulterende råproduktet ble renset ved kromatografi på silisiumdioksydgel, oppløst i en oppløsningsmiddelblanding av isopropanol og eter og behandlet med fumarsyre (1,1 ekvivalenter). Det hvite faste stoffet ble oppsamlet ved filtrering og frysetørket fra vann (125 ml) hvilket ga tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff (0,7 g), smp 60°C (mykner).

EKSEMPEL 28

6-[(2-amino-2-fenyl)etyl]-2-picolinamiddihydroklorid

a) α-fenyl-2-(2-pyridin-N-oksyd)etanamin

Ved å følge vesentlig samme fremgangsmåte som beskrevet i eksempel 15 ovenfor og ved å benytte picolin-N-oksyd i steden

for 2-metylpyrazin ble undertittelforbindelsen oppnådd som en sirup etter kromatografi på silisiumdioksydgel.

b) N-trifluoracetyl-α-fenyl-2-(2-pyridin-N-oksyd)etan-amin

Til en isavkjølt blanding av produktet i trinn (a) (87,8 g, 0,4 mol) og natriumkarbonat (123 g) i en oppløsningsmiddelblanding av eter (2 l) og THF (1 l) ble trifluoreddiksyreanhydrid (114 ml, 0,8 mol) tilsatt. Den resulterende blanding fikk oppvarmes til romtemperatur og ble omrørt natten over. Blandingen ble deretter skilt mellom etylacetat og vann, det vandige laget ekstrahert med etylacetat (3 x), de organiske lagene kombinert, tørket og konsentrert og dette ga uren undertittelforbindelse som et brunt halvfast stoff (80,9 g).

c) N-trifluoracetyl-α-fenyl-2-[2-(6-cyano)pyridin]etan-amin

Til produktet i trinn (b) ble dimetylsulfat (24,7 ml, 0,26 mol) tilsatt dråpevis og den resulterende oppslemming oppvarmet ved 100°C i 2 timer. Den avkjølte reaksjonsblandingen ble opptatt i 2 l vann og tilsatt gradvis til natriumcyanid (38,1 g, 0,78 mol) i en omrørt oppløsningsmiddelblanding av vann og etylacetat. Den mørkfargede oppløsningen ble omrørt i 2 timer, det organiske laget separert, tørket og konsentrert og dette ga uren undertittelforbindelse som et mørkfarget fast stoff (76,8 g). Kromatografi på silisiumdioksydgel fulgt av omkrystallisering fra etylacetat/heksaner ga renset tittelforbindelse som et lysebrunt fast stoff (3,4 g)

d) 6-[(2-trifluoracetamido-2-fenyl)etyl]-2-picolinamid

En oppløsning av produktet i trinn (c) (3,82 g, 0,012 mol) i 120 ml aceton ble tilsatt til en blanding av 120 ml 15 % hydrogenperoksydoppløsning og 24 ml 1 N natriumhydroksyd. Den resulterende blanding ble oppvarmet ved 55°C i 2 timer, konsentrert til nær tørrhet og resten skilt mellom vann og etylacetat. Det organiske laget ble separert, tørket og

konsentrert og dette ga uren undertittelforbindelse som et gult fast stoff (5,6 g). Det faste stoffet ble underkastet kromatografi på silisiumdioksydgel hvilket ga undertittelforbindelsen som et gråhvitt fast stoff (3,4 g).

e) 6-[(2-amino-2-fenyl)etyl]-2-picolinamiddihydroklorid

En blanding av produktet i trinn (b), kaliumkarbonat (7 g), vann (25 ml) og metanol (100 ml) ble oppvarmet ved tilbakeløpstemperatur i 2 timer. Etter avkjøling ble blandingen konsentrert til nær tørrhet og resten triturert med CH_3OH/-$CHCl_3$ [1:5] og dette ga et fast råprodukt. Rensing ved kromatografi på silisiumdioksydgel ga et gråhvitt fast stoff som ble oppløst i etanol/eter og gjort surt ved tilsetning av etanol/HCl. Det hvite faste stoffet ble oppsamlet ved filtrering og frysetørket fra vann hvilket ga tittelforbindelsen (1,25), smp 146-149°C.

EKSEMPEL 29

α-fenyl-2-[2-(6-amino)pyridin]etanamindihydroklorid

Til en isavkjølt omrørt oppløsning av KOH (1,1 g, 0,019 mol) i 90 ml metanol ble 6-[(2-trifluoracetamido-2-fenyl)etyl]-2-picolinamid (som fremstilt i eksempel 28 (a), 3,27 g, 9,7 mmol) tilsatt i en porsjon. Da oppløsningen var fullstendig ble iodbenzendiacetat (3,12 g, 0,019 mol) tilsatt i en porsjon og den resulterende blanding omrørt ved 0°C i 30 minutter og deretter ved romtemperatur i 1 time. De flyktige stoffene ble inndampet og resten skilt mellom vann og kloroform. Det organiske laget ble separert, tørket og konsentrert hvilket ga et gråhvitt fast stoff som ble omkrystallisert fra etylacetat/heksaner og dette ga et hvitt fast stoff (2,95 g).

En oppløsning av det hvite faste stoffet i 250 ml konsentrert vandig saltsyre ble oppvarmet ved tilbakeløpstemperatur i 20 timer og deretter konsentrert til nær tørrhet til oppnåelse

av en gul halvfast rest. Omkrystallisering fra etanol/H_2O/-etylacetat fulgt av frysetørking fra vann ga tittelforbindelsen som et gråhvitt fast stoff (1,56 g), smp 265-272°C.

EKSEMPEL 30

α-fenyl-2-[2-(6-amidinopyridin]etanamindihydroklorid

a) 6-cyano-2-(2-okso-2-fenyletyl)pyridin

Til en oppløsning av 2-cyano-6-metylpyridin (9,7 g, 0,082 mol) i 400 ml tørr THF ved -78°C ble 90 ml av en 1 M oppløsning av litium-bis(trimetylsilyl)amid i THF tilsatt dråpevis. Etter omrøring i 30 minutter ble en oppløsning av metylbenzoat (30 ml, 0,245 mol) i 50 ml THF tilsatt dråpevis. Den resulterende blanding fikk oppvarmes til romtemperatur og ble omrørt natten over. Blandingen ble avkjølt til 0°C ble bråtilsatt med 1 N HCl, gjort basisk med 15 % NaOH-oppløsning og ekstrahert med etylacetat (3 x). Det organiske laget ble separert, tørket og konsentrert og dette råmaterialet som ble renset ved kromatografi på silisiumdioksydgel hvilket ga 2,5 g av undertittelforbindelsen.

b) α-fenyl-2-[2-(6-amidino)pyridin]etanamindihydroklorid

En blanding av den ovenfor oppnådde ketonforbindelsen, hydroksylaminhydroklorid (1,56 g) og natriumacetat (1,85 g) i 50 ml 50 % vandig etanol ble oppvarmet ved 50°C i 12 timer. Blandingen ble inndampet til halvparten av volumet, ekstrahert med etylacetat (3 x), og de organiske ekstraktene kombinert og tørket. Det resulterende råprodukt ble renset ved kromatografi på silisiumdioksydgel hvilket ga 2,4 g hvitt fast stoff.

En oppløsning av det hvite faste stoffet og 10 % Pd-C-katalysator (1 g) i 60 ml iseddik ble utsatt for 2,7 atm hydrogen i et Parr-apparat i 2 dager. Reaksjonsblandingen ble filtrert gjennom celitt, filtratet konsentrert til tørrhet og

det resulterende råprodukt renset ved kromatografi på silisiumdioksydgel hvilket ga en olje (2,7 g). Oljen ble oppløst i isopropanol, gjort sur med isopropanol/HCl og det resulterende faste stoff ble omkrystallisert fra etanol/eter og frysetørket fra vann og dette ga tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff (1,7 g), smp 175-185°C.

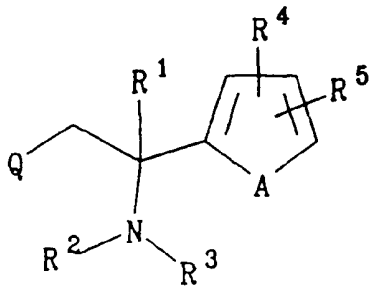
EKSEMPEL 31

Tittelforbindelsen i eksempel 1 ble testet med henblikk på antikonvulserende aktivitet mot MES-induserte konvulsjoner og funnet å ha en ED_{50}(po) på 10,4 mg/kg.

Patentkrav O.nr. C62786

1.

Forbindelse, karakterisert ved formelen:



(I)

hvor

A representerer CH=CH, S eller O;

Q representerer en pyridin-, imidazol-, pyrazin-, pyrimidin- eller pyridazinring som har et nitrogenatom i stillingen tilstøtende tilknytningspunktet, og eventuelt substituenter R^6 og R^7;

R^1 representerer H eller C_{1-6} alkyl;

R^2 representerer H, C_{1-6} alkyl, C_{3-6} alkenyl, eller NH_2CH_2CO-;

i tillegg kan R^1 og R^2 sammen med nitrogenatomet danne en piperidinring;

R^3 representerer H eller C_{1-6} alkyl;

R^4 og R^5 representerer uavhengig H, OH eller C_{1-6} alkyl;

R_6 og R_7 representerer uavhengig H, C_{1-6} alkoksy, C_{1-6} alkyl, halogen, C_{1-6} hydroksyalkyl, amidino eller NH_2;

i tillegg kan R^6 og R^7 uavhengig representere O ved substitusjon på N;

R^8 og R^9 representerer uavhengig H eller C_{1-6} alkyl;

forutsatt at:

(1) når A representerer CH=CH; R^2, R^3, R^4 og R^5 hver representerer H; og Q representerer 2-pyridinyl, 4- eller 6-metyl-2-pyridinyl eller 5-etyl-2-pyridinyl så er R^1 forskjellig fra H;

(2) når A representerer CH=CH; R^2 representerer t-butyl eller NH_2CH_2CO-; R^3, R^4 og R^5 representerer hver H; og Q representerer 2-pyridinyl så er R^1 forskjellig fra H;

(3) når A representerer S eller O; R^2 og R^3 representerer H; og Q representerer 2-pyridinyl, så er enten R^1 eller en av R^4 og R^5 forskjellig fra H;

og farmasøytisk akseptable derivater derav.

2.
Forbindelse ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at A representerer CH=CH.

3.
Forbindelse ifølge krav 1 eller 2, k a r a k t e r i s e r t v e d at Q representerer 2-pyridinyl.

4.
Forbindelse ifølge krav 1 eller 2, k a r a k t e r i s e r t v e d at Q representerer 2-pyrazinyl.

5.
Forbindelse ifølge hvilket som helst av de foregående krav, k a r a k t e r i s e r t v e d at R^1 representerer C_{1-6} alkyl.

6.
Forbindelse ifølge hvilket som helst av de foregående krav, k a r a k t e r i s e r t v e d at R^4, R^5, R^6 og R^7 hver representerer H.

7.
Forbindelse ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at den er
α-metyl-α-fenyl2-pyridinetanamin,
2-amino-N-[1-metyl-1-fenyl-2-(2-pyridinyl)etyl]acetamid,
(-)-α-metyl-α-fenyl-2-pyridinetanamin,

(+)-α-metyl-α-fenyl-2-pyridinetanamin,
α-(3-metyl-2-tienyl)-2-pyridinetanamin,
2-amino-N-[1-(3-metyl-2-tienyl)-2-(2-pyridinyl)etyl]acetamid,
N-etyl-α-(3-metyl-2-tienyl)-2-pyridinetanamin,
N-allyl-α-fenyl-2-pyridinetanamin,
2-fenyl-2-(2-pyridinylmetyl)piperidin,
α-fenyl-2-pyridinetanamin-1-oksyd,
α-(4-hydroksyfenyl)-2-pyridinetanamin,
α-fenyl-1-metyl-2-imidazoletanamin,
N-etyl-α-metyl-α-fenyl-2-pyridinetanamin,
N-isopropyl-α-metyl-α-fenyl-2-pyridinetanamin,
N,α-dimetyl-α-fenyl-2-pyridinetanamin,
α-fenyl-2-(2-pyrazin)etanamin,
α-fenyl-2-(4-pyrimidin)etanamin,
α-fenyl-2-(3-pyridazin)etanamin,
α-fenyl-2-[2-(3-metoksy)pyrazin]etanamin,
α-fenyl-2-[2-(3-klor)pyrazin]etanamin,
α-fenyl-2-[2-(6-klor)pyridin]etanamin,
N-etyl-1-fenyl-2-(3-pyridazin)etanamin,
N-etyl-1-fenyl-2-(4-pyrimidin)etanamin,
N-etyl-1-fenyl-2-(2-pyrazin)etanamin,
N-isopropyl-1-fenyl-2-(2-pyrazin)etanamin,
N-metyl-1-fenyl-2-(2-pyrazin)etanamin,
α-fenyl-2-[2-(6-hydroksymetyl)pyridin]etanamin,
6-[(2-amino-2-fenyl)etyl]-2-picolinamid,
α-fenyl-2-[2-(6-amino)pyridin]etanamin,
α-fenyl-2-[2-(6-amidino)pyridin]etanamin,
eller et farmasøytisk akseptabelt derivat derav.

8.
Farmasøytisk preparat, k a r a k t e r i s e r t v e d at det omfatter en forbindelse av formel I, som definert i krav 1, men uten forutsetning (3), eller et farmasøytisk akseptabelt derivat derav, i forbindelse med et farmasøytisk akseptabelt hjelpemiddel, fortynningsmiddel eller bærer.

9.
Anvendelse av en forbindelse av formel I, som definert i krav 1, men uten forutsetning (3), eller et farmasøytisk akseptabelt derivat derav, som aktiv bestanddel i fremstillingen av et legemiddel for bruk som et farmasøytikum.

10.
Anvendelse av en forbindelse av formel I, som definert i krav 1, men uten forutsetning (3), eller et farmasøytisk akseptabelt derivat derav, som aktiv bestanddel i fremstillingen av et legemiddel for bruk i forebyggelsen eller behandlingen av en neurologisk forstyrrelse.