

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

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

(10) **FI 800736 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 800736

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification (IPC⁵)
C07C103/00
C07C 91/16
C07C 87/28

(22) Tekemispäivä - Ingningsdag - Filing date 11.03.1980

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 11.03.1980

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 01.01.1981

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 12.06.2019

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

12.03.1979 US 19,534

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Eli Lilly and Company, 307 East McCarty Street, Indianapolis, Ind. 46206, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Lacefield, William Bryant, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

2 • Simon, Richard Lee, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

1,1'-difenyl-2-yyli- alkyliamiinijohdannaisia.

1,1'- difenyl-2-yl-alkylaminderivat.

Eli Lilly and Company, 307 East McCarty Street,
Indianapolis, Indiana, Yhdysvallat

1,1'-difenyl-2-yyli-alkyyliamiinijohdannaisia - 1,1'-difenyl-2-yl-alkylaminderivat

Tämä keksintö koskee menetelmiä, joilla valmistetaan uuden 1,1'-difenyl-2-yyli-alkyyliamiinijohdannaisluokan yhdisteitä, jotka ovat käyttökelpoisia sydänverisuonisairauksien kemiallisessa hoidossa.

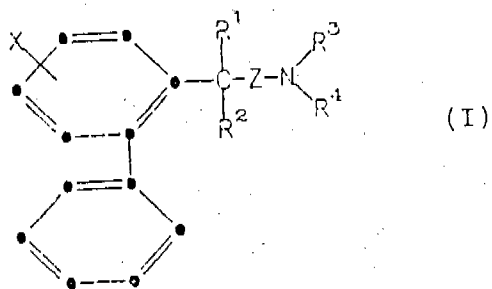
Sydänverisuonisairaudet aiheuttavat joka vuosi tuhansia kuolemantapauksia. Sydämen rytmihäiriöt sisältyvät eräänä osana näihin sairauksiin, jotka myötävaikuttavat sellaisiin kuolemantapauksiin. Vaikkakaan todellisia syitä rytmihäiriöihin ei tunneta, uskotaan, että ne aiheutuvat tietyistä epänormaalisuudesta sydänimpulssien lyöntinopeudessa, säännöllisyydessä tai lähtökohdassa, tai häiriöistä, jotka vaikuttavat sydämen eteisten ja sydänkammioiden aktivoitumisjärjestykseen.

Rytmihäiriöiden hoitoon käytetään nykyisin useita rohdoksia, joista huomattavimpia ovat kinidiini, prokaiiniamidi, lidokaiini ja:

digitalis. Suuri osa mielenkiinnosta on hiljattain kohdistunut uuteen rytmihäiriöitä ehkäisevään aineeseen, aprindiiniin, 2-aminoindaanijohdannaiseen; katso US-patenttia n:o 3 923 813. Myös useiden difenyylialkyyliamiinien on hiljattain ilmoitettu omaavan käyttökelpoisia rytmihäiriöitä ehkäisevää vaikutusta; katso US-patentteja n:o 4 001 328, 4 034 011 ja 3 987 201.

Valitettavasti useimmilla, vaikkakaan ei kaikilla näistä olemassa olevista rohdoksista on ei-toivottuja sivuvaikutuksia ja täten esiintyy jatkuvaa tarvetta uusista rohdoksista, joita voitaisiin käyttää rytmihäiriöiden hoitoon ja joiden yhteydessä ei-toivottujen sivuvaikutusten esiintyminen olisi vähäisempää.

Tämän mukaisesti tällä keksinnöllä varataan menetelmät yhdisteiden, joiden kaava (I) on:



jossa

X on vety tai missä tahansa fenyyliarenkaan asemassa oleva halogeeni-substituentti;

R^1 on vety, hydroksi, $C\equiv N$, $CONR^5R^6$, jossa R^5 ja R^6 toisistaan riippumatta vastaavat vetyä tai C_{1-6} -alkyyliä, tai CO_2R^8 , jossa R^8 on vety tai C_{1-4} -alkyyli;

R^2 on vety tai C_{1-3} -alkyyli;

Z on $-(CH_2)_n-$ tai $-CH_2\overset{OH}{\underset{|}{CH}}CH_2-$;

jossa n on kokonaisluku 2 - 4;

R^3 ja R^4 ovat toisistaan riippumatta vety, C_{1-6} -alkyyli, CH_2C_{2-5} -alkenyyl, fenyyli- C_{1-3} -alkyyli, tai muodostavat yhdessä viereisen typpiätomien kanssa heterosyklisen ryhmän, jossa on 5-7 rengasatomia ja jossa on valinnaisesti yksi heteroatomi, joka on valittu hapen ja typen joukosta;

ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen valmistamiseksi.

Ensisijaisia kaavan (I) mukaisia yhdisteitä ovat yhdisteet, joissa X on vety, tai fluori, kloori tai bromi, joka on difenyylyli-
renkaan 5-asemassa; R^1 on vety, hydroksi, $C\equiv N$, $CONH_2$ tai $COOH$; R^2 on vety tai metyyli, Z on $-(CH_2)_n-$, jossa n on 2 tai 3, tai se on $-CH_2CH(OH)CH_2-$ kun R^1 on vety; ja R^3 ja R^4 ovat toisistaan riippumatta vety, C_{1-6} -alkyyli, CH_2C_{2-5} -alkenyyli, fenyyli- C_{1-3} -alkyyli, tai muodostavat viereisen typpi-atomin kanssa heterosykli-
sen ryhmän, joka on valittu pyrrolidiinon, piperidiinon ja morfo-
liinon joukosta, ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät happo-
additiosuolat tai kvaternääriset ammoniumsuolat.

Toisilla ensisijaisilla kaavan (I) mukaisilla yhdisteillä on yksi tai useampia seuraavista tunnusomaisista piirteistä:

1. X on vety tai fluori;
2. R^1 on hydroksi;
3. R^1 on $C\equiv N$;
4. R^1 on $CONH_2$;
5. R^2 on vety;
6. R^3 on muu kuin vety;
7. R^3 on C_{1-4} -alkyyli, erityisesti isopropyyli;
8. R^4 on vety tai C_{1-4} -alkyyli;
9. Z on $-CH_2CH_2CH_2-$;
10. Z on $-CH_2-\overset{OH}{\underset{|}{CH}}CH_2-$;

11. ovat farmaseuttisesti hyväksyttäviä kvaternäärisiä ammonium-suoloja.

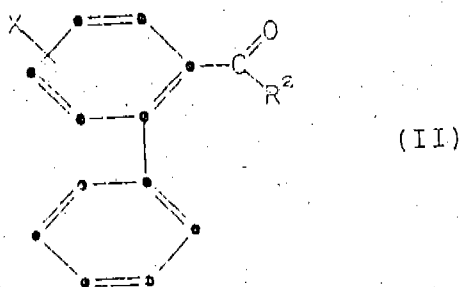
Tällä keksinnöllä varataan myös farmaseuttiset seokset, jotka sisältävät kaavan (I) mukaista yhdistettä, tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa, farmaseuttisesti hyväksyttävän kantajan-
sa yhteydessä.

Keksinnöllä varatut difenyylyli-alkyyliamiinit ovat emäksisiä aineita, jotka reagoivat helposti orgaanisten ja epäorgaanisten happojen kanssa muodostaen suoloja. Happoadditiosuolat, jotka ovat pääasiallisesti yhtä toksittomia kuin vapaa amiini, jonka johdannai-
sia ne ovat, ovat "farmaseuttisesti hyväksyttäviä happoadditiosuo-
loja" ja ne varataan keksinnön lisäkohteena. Sellaisia suoloja ovat suolat, jotka on valmistettu tavallisten epäorgaanisten happo-

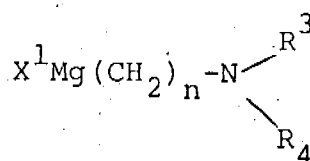
jen kuten kloorivetyhapon, bromivetyhapon, rikkihapon, fosforihapon tai perkloorihapon kanssa. Farmaseuttisesti hyväksyttäviä happoadditiosuoloja voidaan valmistaa myös antamalla amiinien reagoida orgaanisten happojen kuten muurahaishapon, etikkahapon, meripihkahapon, maleiinihapon, para-tolueenisulfonihapon tai metaanisulfonihapon, sitruunahapon kanssa. Farmaseuttisesti hyväksyttäviin suoloihin sisältyvät myös kaavan (I) mukaisten amiiniemästen kvaternääriset ammoniumsuolat. Sellaisia suoloja voidaan valmistaa antamalla keksinnön mukaisen difenyylyli-alkyyli-tertiämiinin reagoida alkylointiaineen kuten C_{1-6} -alkyylihalogenidin, C_{1-6} -alkyyli-sulfaatin, tai C_{1-6} -alkyylibentseenisulfaatin kanssa. Tyypillisiä alkylointiaineita, joita käytetään yleisesti hyväksyttävien kvaternääristen ammoniumsuolojen muodostamiseen, ovat metyylibromidi, n-butyyljodidi, isopentyylikloridi, dimetyylisulfaatti, etyylibentseenisulfaatti tai di-isopropyylisulfaatti.

Kaavan (I) mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa:

(a) antamalla ketonin, jonka kaava (II) on

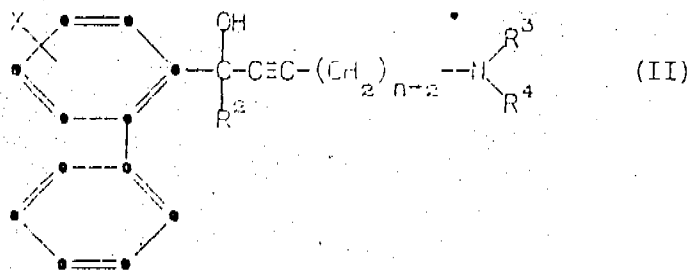


reagoida Grignard-reagenssin kanssa, jonka kaava on:



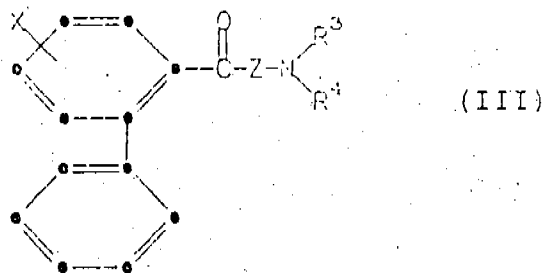
jossa X^1 on kloori, bromi tai jodi ja n on 3 tai 4, jolloin saadaan valmistetuksi kaavan (I) mukaista yhdistettä, jossa R^1 on hydroksi ja Z on $-(CH_2)_n-$, jossa n on 3 tai 4;

(b) pelkistämällä yhdistettä, jonka kaava (II) on.



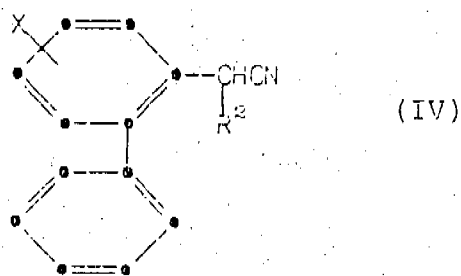
jolloin muodostuu kaavan (I) mukaista yhdistettä, jossa R^1 on hydroksi ja Z on $-(CH_2)_n-$ jossa n on 3 tai 4;

(c) pelkistämällä ketonia, jonka kaava (III) on

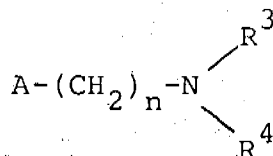


jolloin muodostuu kaavan (I) mukaista yhdistettä, jossa R^1 on hydroksi ja R^2 on vety;

(d) alkyloimalla nitriiliä, jonka kaava (IV) on

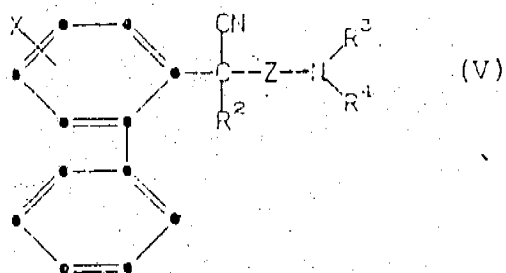


aminoalkylointiaineella, jonka kaava on



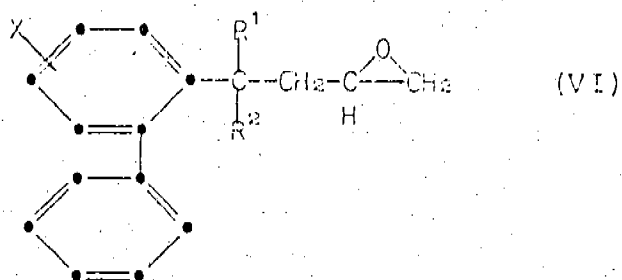
jossa A on poistuva ryhmä; jolloin muodostuu kaavan (I) mukaista yhdistettä, jossa R^1 on $-C\equiv N$;

(e) hydrolysoimalla nitriiliä, jonka kaava (V) on:



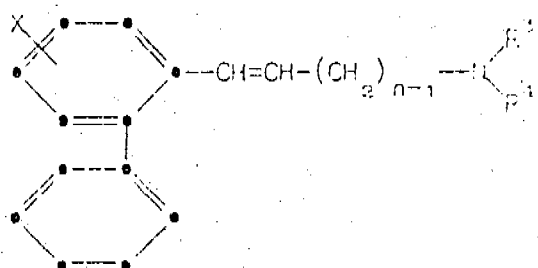
jolloin muodostuu kaavan (I) mukaista yhdistettä, jossa R^1 on $-\text{CONH}_2$ tai $-\text{COOH}$;

(f) kondensoimalla epoksidia, jonka kaava (VI) on



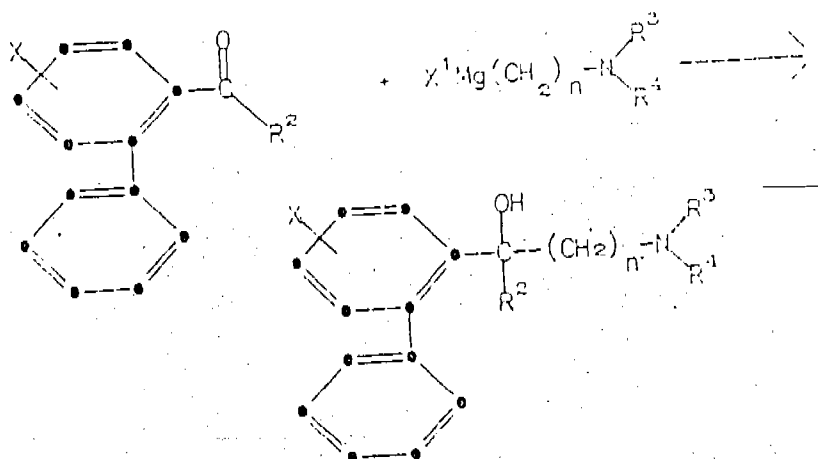
amiinin kanssa, jonka kaava on HNR^3R^4 , jossa R^1 on edellä määritetty tai on suojattu hydroksiryhmä, minkä jälkeen, tarpeen vaatiessa, poistetaan suojaryhmät; tai

(g) pelkistämällä olefiinia, jonka kaava on



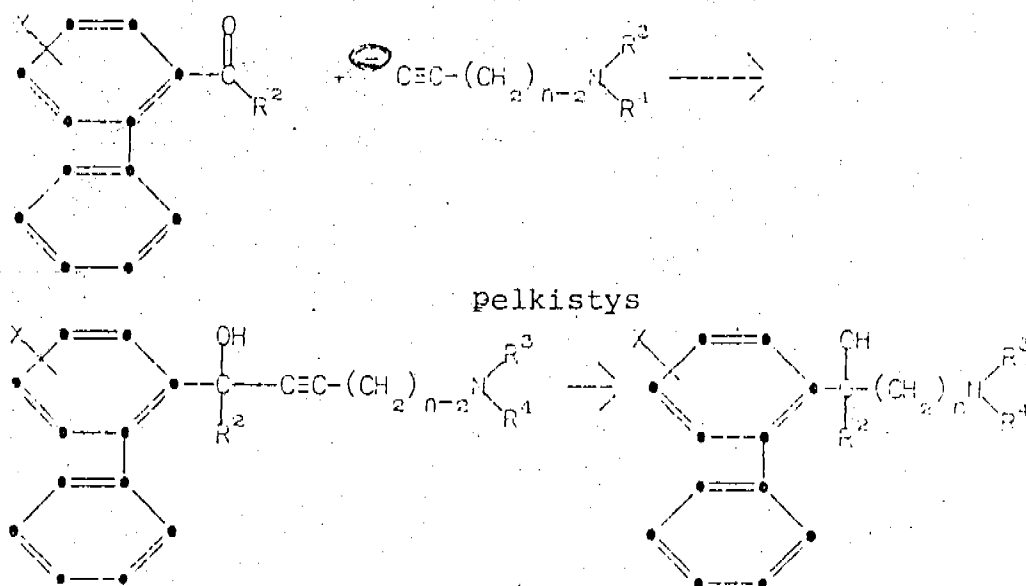
jolloin muodostuu kaavan (I) mukaista yhdistettä, jossa R^1 on vety ja Z on $-(CH_2)_n$, jossa n on 2-4.

Tällä keksinnöllä varattuja difenyyli-alkanoliamiineja, yhdisteitä, jotka ovat edellä esitetyn yleiskaavan mukaisia, joissa R^1 on hydroksi, voidaan valmistaa suoraan antamalla difenyyli-aldehydin tai difenyylialkyyliketonin reagoida aminoalkyyli-Grignard-reagenssin kanssa. Sellaista reaktiota kuvaa seuraava reaktiokaavio:



jossa X , X^1 , R^2 , R^3 ja R^4 ovat edellä määriteltäviä ja n on 3 tai 4. Reaktio voidaan saada tapahtumaan yhdistämällä suunnilleen ekvimoolimäärin difenyyli-aldehydiä tai difenyylialkyyliketonia sopivasti substituoidun aminopropyyli- tai aminobutyyli-magnesiumhalogenidin kanssa neutraalissa orgaanisessa liuotuksessa, tavallisesti eetteriliuotuksessa kuten dietyylieetterissä tai tetrahydrofuraanissa. Kun reaktio suoritetaan kiehumislämpötilassa, se on normaalisti tapahtunut pääosiltaan täydellisesti neljän - kahdeksan tunnin kuluessa. Reaktio suoritetaan normaalisti lämpötilan ollessa rajoissa -25° - 110°C .

Vaihtoehtoinen ja ensisijainen menetelmä tämän keksinnön difenyylibutanoliamiinien valmistamiseksi on tunnettu siitä, että difenyyli-aldehydin tai difenyylialkyyliketonin annetaan reagoida sopivasti N -substituoidun aminoalkinyyli-karbanionin kanssa, jolloin muodostuu vastaavaa difenyyli-alkinyyliamiinia, minkä jälkeen seuraa perusteellinen pelkistys, jolloin saadaan keksinnön mukaista yhdistettä. Sellainen menetelmä on kuvattavissa seuraavasti:



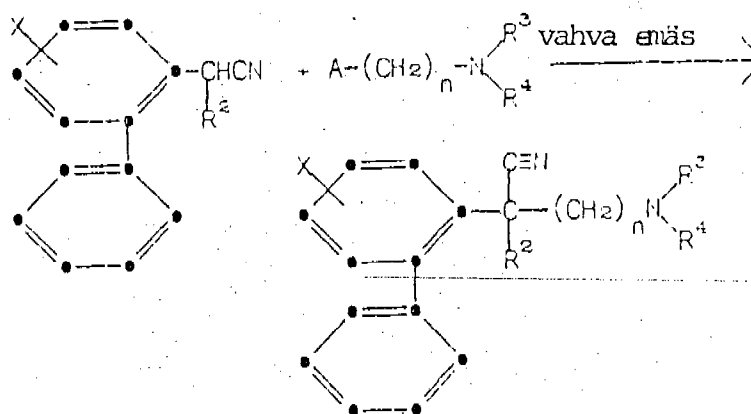
jossa X:llä, E²:lla, R³:lla ja R⁴:llä on edellä mainitut merkitykset. Menetelmä on suoritettavissa antamalla ensin suunnilleen ekvimoolimäärien difenyyli-aldehydiä tai difenyyli-alkyyliketonia reagoida aminoalkinyylikarbanionin kanssa, jota on muodostettu antamalla vastaavan aminoalkiinin reagoida vahvan emäksen kanssa. Vahvoja emäksiä, joita käytetään yleisesti propinyyli-karbanionin muodostamiseen, ovat metyyllilitium, butyyllilitium, metyyli- tai etyyli-magnesiumbromidi ja trifenyyli-metyylinatrium. Difenyyli-aldehydi tai -ketoni sekoitetaan tavallisesti aminoalkiinin ja vahvan emäksen kanssa reaktioon osallistumattomassa orgaanisessa liuottimessa kuten dietyylieetterissä tai tetrahydrofuraanissa, tyypillisesti lämpötilan ollessa pudotettuna välille noin 30^o - noin -50^oC. Alkinyylikarbanionia muodostuu in situ ja sen jälkeen se reagoi aldehydin tai ketonin kanssa. Reaktioseosta sekoitetaan tyypillisesti alhaisessa lämpötilassa noin tunnin ajan ja sen jälkeen se lämmitetään kiehumislämpötilaan ja sitten sekoitetaan vielä kahdeksan - kymmen tuntia. Muodostunut difenyyli-alkinyyliamiinivälituote voidaan eristää laimentamalla reaktioseos vedellä, hajottamalla täten mahdollinen reagoimaton karbanioni ja sen jälkeen eroitetaan orgaaninen kerros ja liuotin poistetaan siitä.

Sen jälkeen difenylyyli-alkinyyliamiini pelkistetään, jolloin saadaan vastaavaa keksinnön mukaista difenylyli-alkyyliamiinia. Sellainen perusteellinen pelkistys suoritetaan tyypillisesti hydraamalla katalyytin kuten palladiumin tai platinan läsnäollessa. Difenylyyli-butinyyliamiini, kuten esimerkiksi N-idopentyyli-4-hydroksi-4-(1,1'-difenyl-2-yyli)-2-butinyyliamiini liuotetaan sopivaan orgaaniseen liuottimeen kuten metanoliin tai etanoliin ja sekoitetaan noin kaksi - neljä tuntia 20° - 50°C :ssa vetyatmosfäärin alaisen ahydrauskatalyytin kuten hiilelle suspendoidun palladiumin läsnäollessa. Pelkistetty tuote, esimerkiksi N-isopentyyli-4-hydroksi-4-(1,1'-difenyl-2-yyli)butyyliamiini, eristetään suodattamalla reaktioseos katalyytin poistamiseksi ja haihuttamalla sitten reaktioliuotin suodoksesta. Pelkistus suoritetaan lähinnä lämpötilan ollessa rajoissa -25° - 110°C , normaalisti huoneen lämpötilassa tai noin huoneen lämpötilassa.

Edellä selostettu menetelmä on ensisijainen menetelmä valmistettaessa keksinnön mukaisia 4-hydroksi-4-(1,1'-difenyl-2-yyli)butyyliamiineja. Ensisijainen keksinnön piiriin sisältyvä menetelmä 3-hydroksi-3-(1,1'-difenyl-2-yyli)-propyyliamiinien valmistamiseksi on tunnettu siitä, että difenylyli-alkyyliketonin annetaan reagoida amiinin kanssa formaldehydin läsnäollessa Mannich-reaktion mukaisissa olosuhteissa, jolloin saadaan 3-okso-3-difenylyyllipropyyliamiinia, minkä jälkeen seuraa oksoryhmän pelkistys. Esimerkiksi difenylyli-metyyliketonin kuten 2-asetyyli-5-fluori-1,1'-difenyylin voidaan antaa reagoida ylimäärin käytettävän formaldehydin ja kaavan HNR^3R^4 mukaisen amiinin kanssa sopivassa liuottimessa kuten etanolissa. Formaldehydi lisätään tyypillisesti formaldehydin vesiliuoksena, tai kiinteänä trimeerinä (so. trioksimetyleeninä) tai kiinteänä polymeerinä (so. polyoksimetyleeninä). Reaktio suoritetaan tavallisesti käyttämällä sekundääristä amiinia kuten dimetyyliamiinia, metyylietyyliamiinia, diisopropyyliamiinia, metyylibentsyyliamiinia, pyrrolidiinia tai piperidiiniä, jolloin tällä tavalla voidaan välttyä ei-toivotuilta sivureaktioilta, joita voi esiintyä primäärisen amiinin tai ammoniakkin läsnäollessa. Reaktio suoritetaan normaalisti kiehumislämpötilassa, ja käytännössä se on tapahtunut täydellisesti noin kuuden - kahdentoista tunnin kuluessa. Tuote, kaavan (III) mukainen 3-okso-3-difenylyyllipropyyliamiini, voidaan eristää haihuttamalla reaktioliuotin pois, minkä jälkeen amiini kiteytetään,

tavallisesti happoadditiosuolana. Näin muodostettu 3-okso-3-difenylyylipropyyliamiini pelkistetään seuraavaksi antamalla sen reagoida minkä tahansa monilukuisista kemiallisista pelkistysaineista valitun pelkistimen kanssa, natriumboorihydridi mukaanluettuna, tai hydraamalla katalyyttisesti käyttämällä esimerkiksi pallaadium- tai platina-katalyyttejä. Tämä pelkistys suoritetaan normaalisti lämpötilan ollessa rajoissa $-25^{\circ} - 100^{\circ}\text{C}$.

Tämän keksinnön didenylyyli-aminoalkyylinitriilejä, edellä olevan kaavan (I) määrittelemiä yhdisteitä, joissa R^1 on $\text{C}\equiv\text{N}$, voidaan valmistaa alkyloimalla 1,1'-difenyl-2-yyli-asetonitriiliä aminoalkyyli-alkylointiaineella. Reaktiota voidaan kuvata seuraavan reaktiokaavion avulla:



jossa X , R^2 , R^3 ja R^4 ovat edellä määriteltäviä, n on 2-4 ja A on poistuva ryhmä kuten kloori, kromi, jodi, atsidio, para-tolueenisulfonyyli tai metaanisulfonyyli.

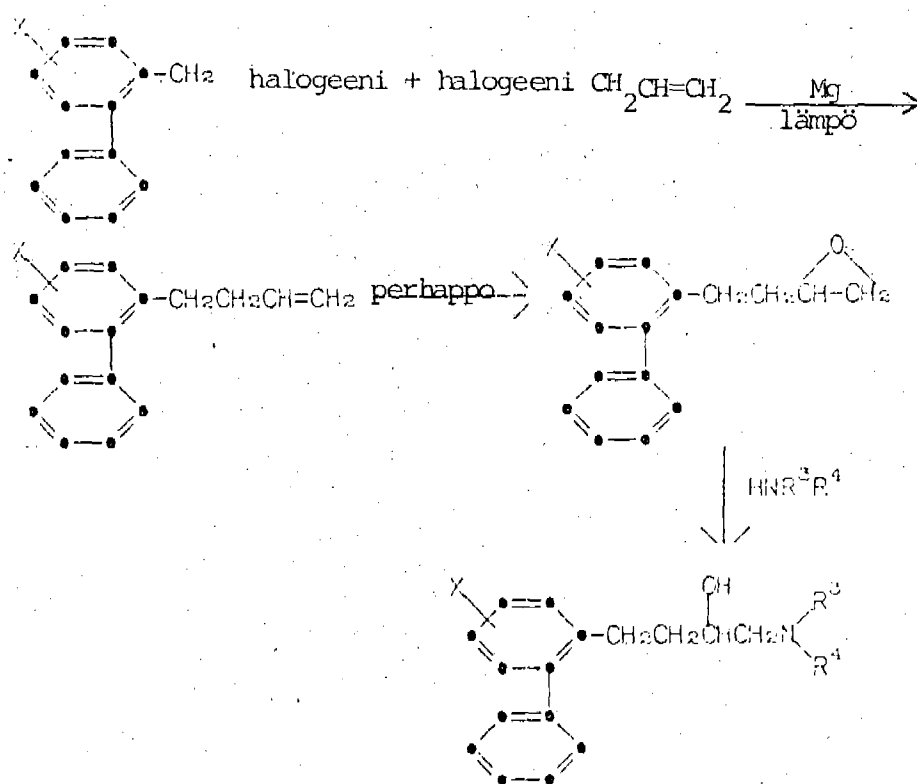
Alkylointi voidaan suorittaa antamalla ensin difenylyyli-asetonitriilin reagoida vahvan emäksen kuten natrium- tai kaliumamidin, kalium-tert-butoksidin, natriumdimesyylin tai litiumdiisopropyyliamidin kanssa neutraalissa orgaanisessa liuotuksessa kuten tolueenissa, bentseenissä, dietyylieetterissä, ksyleenissä tai tetrahydrofuraanissa. Vahva emäs reagoi difenylyyli-asetonitriilin kanssa muodostaen reaktiokykyisen karbanionin, joka, lisättäessä reaktioseokseen aminoalkyyli-alkylointiainetta, syrjäyttää alkylointiaineen poistuvan ryhmän ja muodostuu kaavan I

mukaista yhdistettä. Alkylointireaktio voidaan suorittaa missä tahansa välillä 30° - 150°C olevassa lämpötilassa ja tyypillisesti se tapahtuu loppuun kahdeksan - kuudentoista tunnin kuluessa kun se suoritetaan tolueenin kiehumislämpötilassa. Tuote, 4-syaano-4-difenyylibutyylimiini tai 3-syaano-3-difenyylipropyylimiini, voidaan eristää yksinkertaisesti laimentamalla reaktioseos vedellä ja uuttamalla tuote sopivaan liuottimeen kuten bentseeniin tai dietyylieetteriin.

Nain valmistetut difenyyli-aminoalkyylinitriilit ovat arvokkaita ei ainoastaan rytmihäiriöitä ehkäisevinä aineina vaan myös käyttökelpoisina välituotteina, joista saadaan muita tämän keksinnön yhdisteitä. Esimerkiksi difenyyli-aminoalkyylinitriilin hydrolysointi hapolla muuttaa nitriiliryhmän karboksiamidi- tai karbonihapporyhmäksi, reaktio-olosuhteista riippuen. Esimerkiksi annettaessa difenyyli-aminoalkyylinitriilin kuten N,N-di-n-butyyli-3-syaano-3-(1,1'-difenyl-2-yyli)propyylimiinin reagoida hapon, kuten 90-%:tisen (v/v) vesipitoisen rikkihapon kanssa noin kaksi - noin neljä tuntia noin 80 - 120°C :n lämpötilassa, syaanoryhmä muuttuu karboksiamidiksi, jolloin näin saadaan, esimerkiksi, N,N-di-n-butyyli-3-aminokarbonyyli-3-(1,1'-difenyl-2-yyli)propyylimiinia. Kun reaktio suoritetaan pitemmän ajan kuluessa, esimerkiksi noin kahdeksan tunnin tai tätä pidemmän ajan kuluessa, tuote on vastaavaa karbonihappoa, nimittäin N,N-di-n-butyyli-3-hydroksikarbonyyli-3-(1,1'-difenyl-2-yyli)propyylimiinia. Karboksiamidi-tuote voidaan eristää neutraloimalla reaktioseos lisäämällä emästä kuten natriumhydroksidia, minkä jälkeen tuote uutetaan veden kanssa sekoittumattomaan liuottimeen kuten dietyylieetteriin. Haihduttamalla orgaanisen liuotin saadaan sitten tuotetta, yleensä kiinteänä aineena, joka voidaan kiteyttää tavallisista liuottimista kuten heksaanista tai liuottimesta Skelly-B. Hapot voidaan eristää ioninvaihtokromatografiaa käyttäen. Kummassakin tapauksessa hydrolyysi suoritetaan lähinnä lämpötilan ollessa rajoissa 50 - 150°C . Näin muodostetut hapot voidaan muuttaa vastaaviksi C_{1-4} -alkyyliestereiksi liuottamalla ne C_{1-4} -alkanoliiin, joka on kyllästetty HCl:lla ja suorittamalla hyvin tunnettu Fischer-Speieresteröinti.

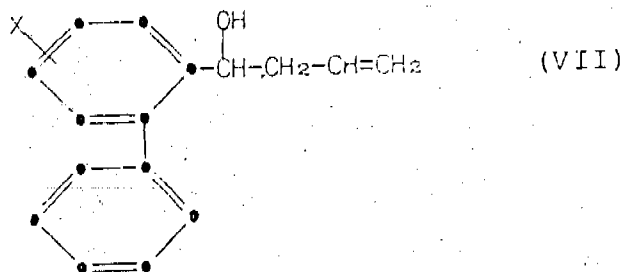
Tämän keksinnön 2-hydroksi-4-difenyylibutyylimiineja, so. kaavan (I) mukaisia yhdisteitä, joissa Z on

OH
 $-\text{CH}_2\text{CH}-\text{CH}_2-$, voidaan valmistaa antamalla kaavan HNR^3R^4 mukaisen amiinin reagoida 4-difenylyyli-1,2-epoksibutaanin kanssa. Epoksibutaania voidaan saada hapettamalla perhapolla vastaavaa 4-difenylyyli-1-buteenia, jota puolestaan valmistetaan kytkemällä toisiinsa allyylihalogenidia ja difenylyyli-metyylihalogenidia. Kokonaisreaktiota kuvaa seuraava kaavio:

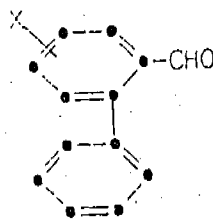


jossa X, R^3 ja R^4 ovat edellä määriteltäviä ja halogeeni on kloori, bromi tai jodi.

Kaavan (VI) mukaisia yhdisteitä voidaan saada kaavan (VII) mukaisista lähtöaineista

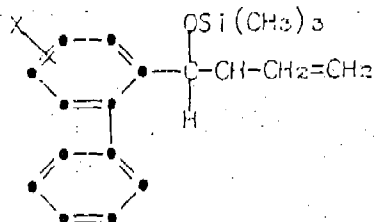


Kaavan (VII) mukaisia yhdisteitä valmistetaan antamalla aldehydin, jonka kaava on



reagoida kaavan $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{MgBr}$ mukaisen Grignard-reagenssin kanssa (katso Org. Syn., 3, 121).

Kaavan (VII) mukainen hydroksiyhdiste voidaan muuttaa vastaavaksi nitriiliksi, amidiksi tai karbonihapoksi tavanomaisin menetelmin, esim. bromaamalla PBr_3 :lla, ja antamalla tuotteen reagoida sen jälkeen NaCN :n kanssa, jolloin muodostuu vastaavaa nitriiliä ja suoritettamalla valinnaisesti hydrolyysi, jolloin muodostuu amidia tai karbonihappojohdannaisia. Sellaiset yhdisteet voidaan muuttaa vastaaviksi epoksideiksi käsittelemällä meta-perkloori-bentsoehapolla. Kaavan (VII) mukaisen yhdisteen muuttamiseksi epoksidiksi voi olla välttämätöntä suojata ensin OH-ryhmä, esimerkiksi muodostamalla silyylieetteri (katso Syn.Comm., 6, 277 (1976)).



Silyylieetteri-epoksidin muodostuttua sen voidaan antaa reagoida suoraan amiinin HNR^3R^4 kanssa, jolloin saadaan johdannais-yhdistettä (R^1 on OH), tai siitä voidaan ensin poistaa suojaryhmä.

Amiinin kondensointi 4-difenylyyli-1,2-epoksibutaanin kanssa suoritetaan tavallisesti sekoittamalla epoksidia noin kaksin - kolmin-kertaisen mooliylimäärän kanssa amiinia neutraalissa orgaanisessa liuottimessa kuten etanolissa. Reaktio voidaan suorittaa paineastias-sa lämpötilan ollessa välillä $100^\circ - 200^\circ\text{C}$, ja sellaisissa lämpöti-loissa reaktio tapahtuu yleensä pääasiallisesti loppuun kahdeksan-kuudentoista tunnin kuluessa. Reaktiossa voidaan käyttää lievämpiäkin olosuhteita. Tuote voidaan eristää haihduttamalla reaktioliuotin pois ja jatkopuhdistus suoritetaan tislaamalla, muodostamalla suola tai muulla vastaavalla tavalla.

Edellä esitetyn yleiskaavan määrittelemiä difenylyylialkyyli-amiineja, joissa R^1 on vety ja Z on $-(\text{CH}_2)_n-$ voidaan valmistaa vas-taavista difenylyylialkanoliamiineista, joissa R^1 on hydroksi, de-hydratoimalla, jolloin muodostuu vastaavaa difenylyyli-alkenyyli-amiinia, minkä jälkeen seuraa olefiini-kaksoissidoksen pelkistys. Esimerkiksi difenylyylialkanoliamiinia kuten N-metyyli-N-(2-fene-tyyli)-3-hydroksi-3-(5-bromi-1,1'-difenyl-2-yyli)propyyliamiinia voi-daan dehydratoida antamalla sen reagoida rikkihapon kanssa, jolloin saadaan N-metyyli-N-(2-fenetyyli)-3-(5-bromi-1,1'-difenyl-2-yyli)-2-propenyliamiinia. Hydraamalla jälkimmäistä yhdistettä sopivalla katalyytillä kuten hiilellä olevalla palladiumilla saadaan vastaavaa difenylyyli-alkyyliamiinia, nimittäin N-metyyli-N-(2-fenetyyli)-3-(5-bromi-1,1'-difenyl-2-yyli)propyyliamiinia.

Kaavan (I) mukaisia yhdisteitä, joissa R^1 on $-\text{CONR}^5\text{R}^6$, jossa toinen tai kumpikin ryhmistä R^5 ja R^6 vastaa C_{1-6} -alkyyli-ryhmiä, voidaan valmistaa antamalla vastaavan happokloridi- tai esterijohdannainen, so. kaavan (I) mukaisen yhdisteen, jossa R^1 on esteritai happokloridiryhmä, reagoida ylimäärin käytettävän primäärisen tai sekundäärisen amiinin kanssa, jonka kaavan on HNR^5R^6 .

Tämän keksinnön piiriin sisältyvät difenylyyli-alkyyliamiinit, joiden amiini-typpiatomissa on helposti poistettavia ryhmiä (so. R^3 tai R^4 on helposti poistettava ryhmä) ovat käyttökelpoisia sekä rytmihäiriöitä ehkäisevinä aineina että väliyhdisteinä. Tyypillisiä helposti poistettavia typpi-substituentteja ovat metyyli ja bentsyyli. Esimerkiksi N-bentsyyliamiinista voidaan poistaa bentsyylihydraamalla katalyytillä kuten hiilellä olevalla palladiumilla. N-metyyliamiineista voidaan poistaa metyyli-ryhmä antamalla niiden reagoida halogeeniformiaatin kanssa, minkä jälkeen seuraa hydrolysointi emäksellä. Mikä tahansa edellä selostetuista keksinnön mukaisien yhdisteiden valmistusmenetelmistä voidaan suorittaa siten, että saadaan N-metyyli- tai N-bentsyyli-difenylyyli-alkyyliamiineja. Sellaisista yhdisteistä voidaan poistaa metyyli tai bentsyyli, jolloin saadaan edellä esitetyn yleiskaavan mukaisia yhdisteitä, joissa R^3 tai R^4 tai kumpikin on vety. Sellaiset yhdisteet voidaan sitten alkyloida uudelleen halutulla tavalla, jolloin saadaan lukuisia muita keksinnön mukaisia yhdisteitä. Esimerkiksi sellaisesta yhdisteestä kuten N-bentsyyli-N-isopropyyli-4-syaano-4-(5-kloori-1,1'-difenyl-2-yyli)butyyliamiinista voidaan poistaa bentsyylihydraamalla, jolloin saadaan vastaavaa sekundääristä amiinia, N-isopropyyli-4-syaano-4-(5-kloori-1,1'-difenyl-2-yyli)butyyliamiinia. Sekundäärinen amiini voidaan sen jälkeen alkyloida uudelleen, esimerkiksi antamalla sen reagoida alkyylihalogenidin kuten n-pentyylibromidin tai n-propyylijodidin, alkenyylihalogenidin kuten allylibromidin, 3-pentenyyljodidin tai 2-metyyli-2-butenyylibromidin, tai fenyylialkyylihalogenidin kuten 2-fenetyylibromidin tai 3-fenyylipropyylijodidin kanssa. Sellainen alkylointimenetelmä on mukava menetelmä valmistettaessa hyvin erilaisia difenylyyli-alkyyliamiineja tavallisista lähtöaineista.

Kun jo on huomautettu, tämän keksinnön mukaisesti saadut difenylyylialkyyliamiinit ovat luonteeltan emäksiä ja reagoivat täten happojen kanssa muodostaen farmaseuttisesti hyväksyttäviä happoadditio-

suo oja. Suoloja valmistetaan yksinkertaisesti sekoittamalla difenyyli-alkyyliamiineja sopivien happojen kanssa sopivissa orgaanisissa liuottimissa kuten dietyylieetterissä. Normaalisti happoadditiosuolat kiteytyvät erilleen liuoksesta ja voidaan koota talteen suodattamalla ja kiteyttää haluttaessa uudelleen.

Kun tämän keksinnön piiriin sisällytettävät difenyyli-alkyyliamiinit ovat tertiäärisiä amiineja, so. kun edellä esitetystä yleiskaavassa R^3 ja R^4 ovat kumpikin muita kuin vetyjä, kvaternäärisiä ammoniumsuoloja muodostetaan helposti antamalla yhdisteiden reagoida pienalkyyli-alkylointiaineen kanssa. Esimerkiksi tertiääriseen amiinin kuten N,N-dimetyyli-3-aminokarbonyyli-3-(1,1'-difenyl-2-yyli)propyyliamiinin reagoidessa alkylointiaineen kuten allyylibromidin kanssa sopivassa liuottimessa kuten dikloorimetaanissa, tapahtuu kvaternoituminen, jolloin saadaan N-allyyli-N,N-dimetyyli-3-aminokarbonyyli-3-(1,1'-difenyl-2-yyli)propyyliammoniumbromidia. Sellaiset kvaternääriset suolat ovat tyypillisesti hyvin kiteytyviä kiinteitä aineita ja se sisällytetään tämän keksinnön piiriin rytmihäiriöitä ehkäisevinä aineina.

Seuraava luettelo 1,1'-difenyl-2-yyli-propyyli- ja -butyyliamiineista kuvaa tämän keksinnön piiriin sisältyviä ja tällä keksinnöllä varattavia yhdisteitä.

N-isopropyyli-4-hydroksi-4-(1,1'-difenyl-2-yyli)-butyyliamiini;

N-metyyli-N-n-propyyli-4-hydroksi-4-(5-fluori-1,1'-difenyl-2-yyli)butyyliamiini;

N-n-heksyyli-4-syaano-4-(1,1'-difenyl-2-yyli)butyyliamiini;

N,N-dimetyyli-3-hydroksi-3-(1,1'-difenyl-2-yyli)propyyliamiini;

N-allyyli-3-syaano-3-(1,1'-difenyl-2-yyli)propyyliamiini;

N-(3-heksenyyli)-N-(2-fenetyyli)-4-aminokarbonyyli-4-(5-bromi-1,1'-difenyl-2-yyli)butyyliamiini;

N,N-di-n-propyyli-4-hydroksikarbonyyli-4-(1,1'-difenyl-2-yyli)butyyliamiini;

N,N-di-isopropyyli-3-(1,1'-difenyl-2-yyli)propyyliammoniumkloridi;

N-tert-butyyli-4-(5-bromi-1,1'-difenyl-2-yyli)-2-hydroksibutyyliamiini;

N-isopentyyli-N-metyyli-4-hydroksi-4-metyyli-4-(5-kloori-1,1'-difenyl-2-yyli)butyyliamiini;

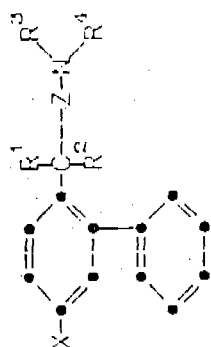
N,N,N-trimetyyli-3-hydroksi-3-(1,1'-difenyl-2-yyli)propyyliammoniumbromidi;

d-N,N-dietyyli-4-aminokarbonyyli-4-(1,1'-difenyl-2-yyli)butyyliamiini;
 1-N,N-di-n-pentyyli-4-hydroksikarbonyyli-4-(5-bromi-1,1'-difenyl-2-yyli)-butyyliamiini;
 dl-N,N-di-n-heksyyli-4-syaano-4-(1,1'-difenyl-2-yyli)butyyliamiini;
 N-(3-pentenyyli)-N-n-propyyli-3-syaano-3-(1,1'-difenyl-2-yyli)propyyliamiini;
 N-etyyli-N-metyyli-N-n-propyyli-4-syaano-4-(5-kloori-1,1'-difenyl-2-yyli)-butyyliammoniumtosylaatti;
 N-(3-fenyylipropyyli)-N-allyyli-4-hydroksikarbonyyli-4-(1,1'-difenyl-2-yyli)butyyliaminiumasetatti;
 N,N-dimetyyli-4-(1,1'-difenyl-2-yyli)-2-hydroksi-butyyliaminiumsitraatti;
 1- $\sqrt{3}$ -syaano-3-(5-fluori-1,1'-difenyl-2-yyli)-propyyli/piperidiini;
 N,N-dietyyli-4-hydroksikarbonyyli-4-(5-fluori-1,1'-difenyl-2-yyli)-butyyliamiini;
 N-bentsyyli-N-isopropyyli-3-aminokarbonyyli-3-(1,1'-difenyl-2-yyli)-propyyliamiini;
 1-(3-metyylipentyyli)-1-etyyli-4-aminokarbonyyli-4-(1,1'-difenyl-2-yyli)-pyrrolidiniumfosfaatti;
 N-allyyli-N-(3-fenyylipropyyli)-N-n-propyyli-4-metyyli-4-(1,1'-difenyl-2-yyli)-2-hydroksibutyyliammoniumjodidi; ja
 N-bentsyyli-N-(2-fenetyyli)-3-syaano-3-(1,1'-difenyl-2-yyli)propyyliamiini.

Tämän keksinnön difenyyli-alkyyliamiinit ovat käyttökel-
 poisia rytmihäiriöitä ehkäiseviä aineita. Keksinnön mukaiset aineet
 ovat tehokkaita rytmihäiriöitä ehkäiseviä aineita on osoitettu koi-
 rilla, jotka sairastavat ouabaiinilla aiheutetuista sydämen rytmihäi-
 riöistä. Tyypillisessä kokeessa yksi tai useampia sekarotuisia, kum-
 paakin sukupuolta olevia koiria nukutettiin natriumpentobarbitaa-
 lilla. Värttinälaskimoon sijoitettiin Butterfly-ruiskeneula, väljyy-
 deltään 23, koiralle rytmihäiriön aiheuttamiseen riittävän ouabaiini-
 määrän antamista varten, ja koeyhdisteen antamiseksi koiralle. Kutakin
 koiraa tarkkailtiin jatkuvasti koko kokeen ajan sydänekäyrän avulla.
 Kun ouabaiinilla indusoidut sydämenrytmihäiriöt olivat jatkuneet
 kolmenkymmenen minuutin ajan, tämän keksinnönyhdistettä annettiin
 Butterfly-ruiskeneulan kautta määrin 200 μ g koiran kehon painon kiloa
 kohden minuutissa. Ellei rytmihäiriö muuttunut normaaliksi sinus-

rytmiksi kymmenen minuutin kuluessa koeyhdisteen ensimmäisestä annosta, mikä todettiin sydänekäyrästä, koeyhdisteen ruiskutusmäärä lisättiin arvoon 500 μ g kiloa kohden minuutissa. Ku rytmihäiriössä havaittiin muutos, koeyhdisteen ruiskuttamista jatkettiin tavallisesti kunnes koiralle on annettu sellaista yhdistettä muutoksen aiheuttaneeseen määrään nähden kaksinkertainen määrä. Sen jälkeen kun koiralle oli annettu koko koeyhdistemäärä, koiran sydäntä tarkkailtiin sydänekäyrän avulla kunnes rytmihäiriö palautui koiran sydämeen tai enintään kahden tunnin ajan, jona ajankohtana koe lopetettiin.

Eri kokeiden tulokset on esitetty seuraavassa taulukossa. Kukin taulukossa lueteltu yhdiste, ja sen vastaava biologinen arviointi, on merkitty aakkosella, joka on ilmoitettu merkinnällä "Yhdiste" varustetussa sarakkeessa. Useimpien yhdisteiden arviointi suoritettiin useammin kuin kerran, kuten sarakkeesta "Koirien lukumäärä" ilmenee. Rytmihäiriön aiheuttamiseen tarvittava ouabaiinimäärä on ilmoitettu arvoina μ g koiran kehon painon kiloa kohden. Muutoksen aiheuttava annos ja annettu koeyhdisteen kokonaismäärä on ilmoitettu milligrammoine eläimen kehon painon kiloa kohden. Muutoksen kesto on ilmoitettu minuutteina.

Koirien
lukumäärä

Yhdiste	X	R ¹	R ²	Z	R ³	R ⁴	Koirien lukumäärä
A	F	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂	CH ₃	CH ₃	2
B	F	OH	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂	Et	Et	3
C	F	OH	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂	H	iPr	4
D	Cl	OH	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂	CH ₃	CH ₃	3
E	H	OH	H	CH ₂ CH ₂	CH ₃	CH ₃	2
F	H	OH	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂			2
G	H	COOH	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂	CH ₃	CH ₃	2
H	H	CN	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂	CH ₃	CH ₃	1
I	H	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂	iPr	iPr	4
J	H	CONH ₂	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂	CH ₃	CH ₃	2

Yhdiste.	Quabaiini µg/kg	Muutoksen aiheut- tava annos mg/kg	Kokonaisannos mg/kg	Muutoksen kesto minuutteina
A	80	4.0	8.0	12
	85	3.4	--	--
B	85	2.5	5.0	32
	75	5.8	11.5	120+
	75	3.5	7.0	18
C	60	2.8	5.5	120+
	70	8.0	9.5	85+
	80	3.0	6.0	65
	70	3.0	6.0	105+
D	70	2.5	5.0	5
	60	0.9	1.8	120+
	70	6.0	10.0	43+
E	70	8.5	8.7	3
	60	1.8	3.6	51
F	60	2.5	5.0	93
	70	3.0	6.0	42
G	60	4.8	9.5	45
	75	10.0	10.0	--
H	70	6.3	10.5	13
I	60	1.9	3.8	83
	55	2.0	4.0	48
	70	1.5	3.0	26
	65	1.6	3.2	23
J	70	2.6	5.2	53
	60	1.9	3.8	120+

Vaikuttavan aineosan määrä sellaisissa seoksissa on tavallisesti noin 1 noin 50 paino-%. Keksinnön yhdisteitä voidaan antaa parenteraalisesti, esimerkiksi nestemäisinä injektoitavina liuoksina tai suspensioina, tai suun kautta kiinteinä seoksina, jotka on valettu tableteiksi tai kapseloitu gelatiinikapsleihin. Farmaseuttisia kantajia laimentimia ja täyteaineita, joita yleisesti käytetään kiinteiden seosten formulointiin, ovat tärkkelys, glukoosi, laktoosi, gelatiini, mallas, riisijauhe, silikageeli, hydroksietyyliisellulosa, magnesiumkarbonaatti, natriumbentsoaatti ja näiden kaltaiset kantajat. Nestemäisissä seoksissa käytettäviä kantajia ovat etanoli, suolaliuos, steriloitu vesi, glukoosisiirappi, akaasiasiirappi, maapähkinäöljy, vehnäalkioöljy, sorbitaanitrioleaatti, etyylioleaatti, lesitiini ja näiden kaltaiset aineet. Injektoitavat seokset ovat formuloitavissa siten, että ne soveltuvat annettaviksi mukavasti parenteraalisesti lihaksensisäisesti, ihonalaisesti tai lähinnä, laskimoruiskeina.

Annettavan rytmihäiriöitä ehkäisevän aineen tehoava määrä voi vaihdella riippuen antotiestä, sairastaako kohde vai ei rytmihäiriöistä annon ajankohtana, rytmihäiriöiden vakavuudesta, hoidettavasta potilaasta ja näiden kaltaisista tekijöistä. Potilaalle, joka kärsii rytmihäiriöistä ja on hoidon tarpeessa, rytmihäiriöitä ehkäisevää ainetta annetaan tavallisesti annoksena, joka riittää aiheuttamaan muutoksen normaalia sinus-rytmiä vastaavaksi. Tämän keksinnön yhdiste formuloidaan tyypillisesti parenteraalista antoa varten ja ruiskutetaan laskimonsisäisesti annoksena, joka on riittävän tehokas aiheuttamaan rytmihäiriön muutoksen. Seosta annetaan sitten vaikutusta ylläpitävänä annoksena, joko parenteraalisesti tai suun kautta. Vaikuttavan yhdisteen annos, jota tavallisesti käytetään rytmihäiriön muutoksen aiheuttamiseksi, on noin 0,1 - noin 50 mg elollisen olennon kehon painon kiloa kohden. Tyypillinen muutoksen aiheuttava laskimonsisäisesti annettava annos on noin 0,5 - noin 20 mg kiloa kohden. Hoitokäsittely suoritetaan antamalla tämän keksinnön mukaista vaikuttavaa yhdistettä määrin noin 0,1 - noin 35 mg elollisen olennon kehon painon kiloa kohden. Tabletti, joka soveltuu hyvin ihmiselle suun kautta annettavana hoitokäsittelynä tai ennalta ehkäisevänä hoitokäsittelynä voi sisältää, esimerkiksi, noin 7 - noin 750 mg tämän keksinnön mukaista difenylyyli-alkyyli-

amiinia sopivan kantajan yhteydessä. Sellainen tabletti voidaan antaa sellaiselle ihmiselle sydämen rytmihäiriöiden tehokasta hoitoa varten noin yksi - noin kolme kertaa kunakin päivänä.

Seuraavat keksintöä rajoittamattomat esimerkit valaisevat edelleen keksintöä.

Esimerkki 1

N,N-dimetyyli-4-hydroksi-4-(5-fluori-1,1'-difenyl-2-yyli)butyyliamiini

Liuosta, jossa oli 11,6 g 2-formyyli-5-fluori-1,1'-difenyylä 500 ml:ssa kuivaa tetrahydrofuraania, jonka joukossa oli Grignard-reagenssia, jota oli valmistettu antamalla 9,6 g magnesiumia reagoida 25,3 gramman kanssa N,N-dimetyyli-3-kloori-propyyliamiinia, kiehutettiin ja sekoitettiin 5 tuntia. Reaktioseos jäähdytettiin huoneen lämpötilaan, laimennetaan 200 ml:lla kyllästettyä ammoniumkloridin vesiliuosta, ja sitten uutettiin useaan kertaan dietyyli-eetterillä. Eetteriuutteet yhdistettiin, pestiin vedellä ja liuotin poistettiin haihduttamalla vakuuissa, jolloin saatiin öljyä. Öljy kiteytettiin Skelly-B:stä, jolloin saatiin 9,5 g N,N-dimetyyli-4-hydroksi-4-(5-fluori-1,1'-difenyl-2-yyli)butyyliamiinia. Sp. 60-62°C. Analyysi, laskettu yhdisteelle $C_{18}H_{22}FNO$,

teoreettinen C, 75,23; H, 7,72; N, 4,87;

saatu: C, 75,07; H, 7,68; N, 4,93.

Esimerkki 2

Samaa menetelmää käyttäen 2-formyyli-1,1'-difenyylin annettiin reagoida 3-dimetyyliaminopropyyli-magnesiumkloridi-hydrokloridin kanssa, jolloin saatiin N,N-dimetyyli-4-hydroksi-4-(1,1'-difenyl-2-yyli)butyyliaminiumkloridia. Sp. 161-164°C.

Analyysi, laskettu yhdisteelle $C_{18}H_{24}ClNO$,

teoreettinen C, 70,69; H, 7,91; N, 4,58;

saatu: C, 70,47; H, 7,85; N, 4,59.

Esimerkki 3

N-isopropyyli-4-hydroksi-4-[(1,1'-difenyl)-2-yyli]-2-butinyyliamiini

Liuosta, jossa oli 7,8 g N-isopropyyli-2-propinyyliamiinia 500 ml:ssa kuivaa tetrahydrofuraania, sekoitettiin ja se jäähdytettiin kuivajääasetonihauteessa -80°C:seem Kylmään sekoitettuun reaktioseokseen lisättiin tiputtamalla kolmenkymmenen minuutin kuluessa 62,5 ml 1,6 molaarista n-butyylilitiumin tetrahydrofuraaniliuosta.

Lisäyksen päätyttyä reaktioseosta sekoitettiin -80°C :ssa tunnin ajan. Kylmään sekoitettuun reaktioseokseen lieätettiin sitten tunnin kuluessa tiputtamalla liuos, jossa oli 7,3 g 2-formyylidifenyyliä 500 ml:ssa tetrahydrofuraania. Aldehydi-liuoksen lisäyksen päätyttyä reaktioseosta sekoitettiin vielä tunnin ajan -80°C :ssa ja sen jälkeen lämmitettiin kiehattaen ja sekoittaen 16 tuntia. Kun reaktioseos oli jäädytetty huoneen lämpötilaan, jällelle jääneen n-butyylilitiumin hajoittamiseksi lisättiin hitaasti 500 ml vettä. Sen jälkeen tuote uutettiin dietyylieetteriin. ja eetteriuutteet yhdistettiin ja pestiin vedellä. Tuote uutettiin sitten 6-norm.suolahappoliuokseen. Gappamet utteet yhdistettiin ja tehtiin alkalisiksi lisäämällä 10-%:sta natriumhydroksidin vesiliuosta. Alkalinen kerros uutettiin useaan kertaan tuoreella dietyylieetterillä, ja eetteriuutteet yhdistettiin, pestiin vedellä ja kuivattiin. Poistamalla liuotin vakuuissa haihduttamalla saatiin 4,2 g N-isopropyyli-4-hydroksi-4- $\text{-(1,1'-difenyl)-2-yyli-2-butinyyliamiini}$. Sp. 116-119 $^{\circ}\text{C}$.

Analyysi, laskettu yhdisteelle $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}$,

teoreettinen: C, 81,68; H, 7,58; N, 5,01;

saatu: C, 81,78; H, 7,45; N, 4,93.

Esimerkit 4-11

Sopivasta propinyyliamiinista ja formyylidifenyylistä valmistettiin esimerkisä 3 esitetyn yleisen menetelmän mukaisesti seuraavia 4-hydroksi-4- $\text{-(1,1'-difenyl)-2-yyli-2-butinyyliamiineja}$:

N,N -dietyyli-4-hydroksi-4- $\text{-(5-fluori-1,1'-difenyl)-2-yyli-2-butinyyliamiini}$. Sp. 133-136 $^{\circ}\text{C}$.

N,N-di-isopropyyli-4-hydroksi-4- $\text{-(5-fluori-1,1'-difenyl)-2-yyli-2-butinyyliamiini}$. Sp. 149-151 $^{\circ}\text{C}$.

N-isopropyyli-N-metyyli-4-hydroksi-4- $\text{-(1,1'-difenyl)-2-yyli-2-butinyyliamiini}$. M^+ 293.

N,N-di-isopropyyli-4-hydroksi-4- $\text{-(1,1'-difenyl)-2-yyli-2-butinyyliamiini}$,

N-tert-butyli-4-hydroksi-4- $\text{-(1,1'-difenyl)-2-yyli-2-butinyyliamiini}$

N,N-dietyyli-4-hydroksi-4- $\text{-(1,1'-difenyl)-2-yyli-2-butinyyliamiini}$,

1-(4-hydroksi-4- $\text{-(1,1'-difenyl)-2-yyli-2-butinyyli}$)pyrrolidiini,

N-isopropyyli-4-hydroksi-4- $\text{-(5-fluori-1,1'-difenyl)-2-yyli-2-butinyyliamiini}$.

Esimerkki 12

N-isopropyyli-4-hydroksi-4-/(5-fluori-1,1'-difenyl)-2-yyli/butyyliamiini

Liuosta, jossa oli 9,0 g N-isopropyyli-4-hydroksi-4-/(5-fluori-1,1'-difenyl)-2-yyli/2-butinyyliamiinia 200 ml:ssa etanolia, jonka joukossa oli 3,0 g 5-%:tista hiilelle suspendoitua palladiumia, ravisteltiin Parr'in hydrauslaitteessa 24°C:ssa vedyn alkupaineen ollessa 40 psi. Sen jälkeen reaktioseos suodatettiin ja suodos konsentroitiin öljyksi haihduttamalla liuotin pois vakuuissa. Öljy liuotettiin 200 ml:aan etyyliasetaattia ja sen jälkeen tuote uutettiin 6-norm. suolahappoon. Hapan kerros erotettiin, pestiin tuoreella etyyliasetaatilla ja sen jälkeen tehtiin emäksiseksi lisäämällä 5-norm. natriumhydroksidia. Alkalinen reaktioseos uutettiin useaan kertaan dietyylieetterillä ja eetteriuutteet yhdistettiin, pestiin vedellä ja kuivattiin. Poistamalla liuotin vakuuissa haihduttaen vakuuissa saatiin kiinteätä ainetta, joka kiteytettiin uudelleen etanolista, jolloin saatiin 1,0 g N-isopropyyli-4-hydroksi-4-/(5-fluori-1,1'-difenyl)-2-yyli/2-butinyyliamiinia, Sp. 88-91°C. Analyysi, laskettu yhdisteelle $C_{19}H_{24}FNO$.

teoreettinen: C, 75,71; H, 8,03; N, 4,65;

saatu: C, 75,65; H, 8,25; N, 4,64.

Esimerkit 13-17

Hydraamalla sopivaa tyydyttämätöntä amiinia esimerkissä 12 esitetyn yleisen menetelmän mukaisesti valmistettiin seuraavia alkyyliamiineja:

N,N-dietyyli-4-hydroksi-4-/(5-fluori-1,1'-difenyl)-2-yyli/butyyliamiini. Kp. 168-174°C 0,4 torr:n vakuuissa.

Analyysi, laskettu yhdisteelle $C_{20}H_{26}FNO$

teoreettinen: C, 76,16; H, 8,31; N, 4,44;

saatu: C, 75,97; H, 8,52; N, 4,67.

N,N-dietyyli-4-hydroksi-4-/(1,1'-difenyl)-2-yyli/butyyliamiini. Kp. 162-165°C 0,4 torr:n vakuuissa.

Analyysi, laskettu yhdisteelle $C_{20}H_{27}NO$,

teoreettinen C, 80,76; H, 9,15; N, 4,71;

saatu: C, 80,98; H, 8,90; N, 4,84.

N-isopropyyli-N-metyyli-4-hydroksi-4- ζ (1,1'-difenyl)-2-yyli $\bar{7}$ butyyliamiini. Sp. 50-53°C.

Analyysi, laskettu yhdisteelle $C_{20}H_{27}NO$,

teoreettinen: C, 80,76; H, 9,15; N, 4,71;

saatu: C, 80,55; H, 9,10; N, 4,48.

N-isopropyyli-4-hydroksi-4- ζ (1,1'-difenyl)-2-yyli $\bar{7}$ butyyliamiini. Sp. 120-121,5°C.

Analyysi, laskettu yhdisteelle $C_{19}H_{25}NO$,

teoreettinen: C, 80,52; H, 8,89; N, 4,94;

saatu: C, 80,51; H, 8,64; N, 5,17.

1-(4-hydroksi-4- ζ (1,1'-difenyl)-2-yyli $\bar{7}$ pyrrolidiini. Sp. 78-80°C.

Analyysi, laskettu yhdisteelle $C_{20}H_{25}NO$,

teoreettinen: C, 81,31; H, 8,53; N, 4,74;

saatu: C, 81,12; H, 8,26; N, 4,86.

Esimerkki 18

N-tert-butyyli-4-hydroksi-4- ζ (5-fluori-1,1'-difenyl)-2-yyli $\bar{7}$ butyyliaminiumkloridi

Sekoitettuun liuokseen, jossa oli 5,0 g N-tert-butyyli-4-hydroksi-4- ζ (5-fluori-1,1'-difenyl)-2-yyli $\bar{7}$ butyyliamiinia 200 ml:ssa dietyylieetteriä, lisättiin ylimäärin kloorivetyä. Muodostunut sakka koottiin talteen suodattamalla ja kiteytettiin uudelleen etanolista ja dietyylieetteristä, jolloin saatiin 3,2 g N-tert-butyyli-4-hydroksi-4- ζ (5-fluori-1,1'-difenyl)-2-yyli $\bar{7}$ butyyliaminiumkloridia. Sp. 143-145°C.

Analyysi, laskettu yhdisteelle $C_{20}H_{27}ClFNO$,

teoreettinen: C, 68,26; H, 7,73; N, 3,98;

saatu: C, 68,03; H, 7,98; N, 3,92.

Esimerkit 19-23

Esimerkissä 18 selostetun menetelmän mukaisesti valmistettiin seuraavia amiini-happoadditiosuoloja.

N,N-di-isopropyyli-4-hydroksi-4- ζ (5-fluori-1,1'-difenyl)-2-yyli $\bar{7}$ butyyliaminiumkloridi, Sp. 153-155°C.

Analyysi, laskettu yhdisteelle $C_{22}H_{32}ClFNO$,

teoreettinen: C, 69,55; H, 8,22; N, 3,69;

saatu: C, 69,34; H, 8,19; N, 3,61.

N-isopropyyli-4-hydroksi-4-metyyli-4-(1,1'-difenyl-2-yyli)butyyli-aminiumkloridi. Sp. 185-186°C.

Analyysi, laskettu yhdisteelle $C_{20}H_{28}ClNO$,

teoreettinen: C, 71,94; H, 8,45; N, 4,19;

saatu: C, 71,84; H, 8,48; N, 4,02.

N-isopropyyli-4-metyyli-4-(1,1'-difenyl-2-yyli)butyyliaminiumkloridi. Sp. 182-183°C.

Analyysi, laskettu yhdisteelle $C_{20}H_{28}ClNO$,

teoreettinen C, 75,56; H, 8,88; N, 4,41;

saatu: C, 75,83; H, 8,57; N, 4,20.

N,N-di-isopropyyli-4-hydroksi-4-(1,1'-difenyl-2-yyli)butyyliaminiumkloridi. Sp. 172-174°C.

Analyysi, laskettu yhdisteelle $C_{22}H_{32}ClNO$,

teoreettinen: C, 73,00; H, 8,91; N, 3,87;

saatu: C, 72,80; H, 8,61; N, 3,93.

N-isopropyyli-N-metyyli-4-hydroksi-4-(1,1'-difenyl-2-yyli)butyyliaminiumkloridi. Sp. 130-133°C.

Analyysi, laskettu yhdisteelle $C_{20}H_{28}ClNO$,

teoreettinen: C, 71,94; H, 8,45; N, 4,19;

saatu: C, 72,08; H, 8,22; N, 3,92.

Esimerkki 24

N,N-dimetyyli-3-hydroksi-3-(1,1'-difenyl-2-yyli)propyyliamiini

Liuosta, jossa oli 10,1 g 2-asetyyli-1,1'-difenyylä 100 ml:ssa etanolia, jonka joukossa oli 7,6 g paraformaldehydiä, 9,7 g dime-tyyliaminiumkloridia ja yksi pisara väkevää suolahappoa, lämmitettiin kiehua ja sekoittaen kuusitoista tuntia. Kun reaktioseos oli jäähdytetty huoneen lämpötilaan, liuotin poistettiin haihduttamalla. Näin muodostunut jäännös kiteytettiin etanolista ja dietyyli-eetteristä, jolloin saatiin 3,6 g N,N-dimetyyli-3-okso-3-(1,1'-difenyl-2-yyli)propyyliaminiumkloridia. Sp. 130-131°C.

Kylmään (0°C) sekoitettuun liuokseen, jossa oli N,N-dimetyyli-3-okso-3-(1,1'-difenyl-2-yyli)propyyliamiinia 300 ml:ssa metanolia, lisättiin annoksittain kolmenkymmenen minuutin kuluessa 1,9 g natriumboorihydridiä. Pelkistimen lisäyksen päätyttyä reaktioseos lämmitettiin huoneen lämpötilaan ja sekoitettiin kuusitoista tuntia, ja sen jälkeen lämmitettiin kiehuvaan ja sekoitettiin vielä kolme tuntia. Reaktioseos jäähdytettiin 25°C:seen ja konsentrotiin kui-

viin haihduttamalla liuotin pois vakuuissa, ja näin saatiin kiinteätä ainetta. Näin muodostunut kiinteä aine kiteytettiin uudelleen Skelly B-liuottimesta jolloin saatiin 1,5 g N,N-dimetyyli-3-hydroksi-3-(1,1'-difenyl-2-yyli)propyyliamiinia. Sp. 80-82°C.

Analyysi, laskettu yhdisteelle $C_{17}H_{21}NO$,

teoreettinen:	C, 79,96; H, 8,29; N, 5,49;
saatu:	C, 80,25; H, 8,49; N, 5,22.

Esimerkki 25

N,N-dimetyyli-4-syaano-4-(1,1'-difenyl-2-yyli)butyyliamiini

Sekoitettuun liuokseen, jossa oli 3,5 g natriumamidia 250 ml:ssa kuivaa tolueenia, lisättiin tiputtamalla kolmenkymmenen minuutin kuluessa liuos, jossa oli 16,7 g (1,1'-difenyl-2-yyli)asetonitriiliä 200 ml:ssa tolueenia. Reaktioseos lämmitettiin kiehuvaan ja sekoitettiin kolme tuntia sen jälkeen kun koko nitriilimäärä oli lisätty. Sen jälkeen reaktioseos jäähdytettiin huoneen lämpötilaan, ja sekoitettuun liuokseen lisättiin tiputtamalla tunnin kuluessa liuos, jossa oli 17,4 g N,N-dimetyyli-3-klooripropyyliamiinia 200 ml:ssa kuivaa tolueenia. Lisäyksen päätyttyä reaktioseos lämmitettiin kiehuvaan ja sekoitettiin kuusitoista tuntia. Kun reaktioseos oli jäähdytetty huoneen lämpötilaan, se lisättiin 500 ml:aan jäävettä. Tuote uutettiin vesiseoksesta dietyylieetteriin ja eetteriuutteet yhdistettiin, pestiin vedellä ja sen jälkeen uutettiin useaan kertaan 6-norm.suolahapolla. Happamet uutteen yhdistettiin, pestiin tuoreella dietyylieetterillä ja tehtiin sitten alkaliseksi 10-%:sella natriumhydroksidilla. Alkalinen liuos uutettiin tuoreella dietyylieetterillä ja eetteriuutteet yhdistettiin, pestiin vedellä ja kuivattiin. Poistamalla liuotin vakuuissa haihduttamalla ja tislamalla tuote, saatiin 11,3 g N,N-dimetyyli-4-syaano-4-(1,1'-difenyl-2-yyli)butyyliamiinia. Kp. 157-162°C 0,5 torrin vakuuissa.

Analyysi, laskettu yhdisteelle $C_{19}H_{22}N_2$,

teoreettinen:	C, 81,97; H, 7,97; N, 10,06;
saatu:	C, 81,74; H, 7,71; N, 9,89.

Esimerkit 26-27

Noudattamalla esimerkissä 25 esitettyä menetelmää valmistettiin seuraavia syaano-aralkyyliamiineja.

N,N-di-isopropyyli-4-syaano-4-(1,1'-difenyl-2-yyli)butyyliamiini.
Kp. 75-185°C 0,3 torr:n vakuuissa. M^+ 334.

N-bentsyyli-N-isopropyyli-4-syaano-4-(1,1'-difenyl-2-yyli)butyyliamiini. Kp 195-204°C 0,1 torr:n vakuuissa. M^+ 382.

Esimerkki 28

N,N-dimetyyli-4-aminokarbonyyli-4-(1,1'-difenyl-2-yyli)butyyliamiini

Liuosta, jossa oli 2,4 g N,N-dimetyyli-4-syaano-4-(1,1'-difenyl-2-yyli)-butyyliamiinia 20 ml:ssa väkevää rikkihappoa, jonka joukossa oli 5 ml vettä, lämmitettiin vesihauteella neljä tuntia. Reaktioseos jäähdytettiin sitten 5°C:seen ja tehtiin alkaliseksi lisäämällä 10-%:tista natriumhydroksidia. Alkalinen vesiliuos uutettiin useaan kertaan dietyylieetterillä. Eetteriuutteet yhdistettiin, pestiin vedellä ja kuivattiin. Poistamalla liuotin vakuuissa haihduttaen saatiin kiinteätä ainetta, josta bentseenistä ja Skelly-B-liuottimesta suoritettua uusintakiteytyksen jälkeen saatiin 600 mg N,N-dimetyyli-4-aminokarbonyyli-4-(1,1'-difenyl-2-yyli)butyyliamiinia, Sp. 108-110°C.

Analyysi, laskettu yhdisteelle $C_{19}H_{24}N_2O$,

teoreettinen: C, 76,99; H, 8,16; N, 9,45;

saatu: C, 76,70; H, 7,94; N, 9,24.

Esimerkit 29-30

Noudattamalla esimerkin 28 menetelmää ja hydrolysoimalla vastaavia nitriilejä valmistettiin seuraavia amideja:

N,N-di-isopropyyli-4-aminokarbonyyli-4-(1,1'-difenyl-2-yyli)butyyliamiini. Sp. 70-72°C.

Analyysi, laskettu yhdisteelle $C_{23}H_{32}N_2O$,

teoreettinen C, 78,36; H, 9,15; N, 7,95;

saatu: C, 78,08; H, 8,89; N, 7,71.

N-bentsyyli-N-isopropyyli-3-aminokarbonyyli-3-(1,1'-difenyl-2-yyli)-butyyliamiini.

Esimerkki 31

N,N-dimetyyli-4-hydroksikarbonyyli-4-(1,1'-difenyl-2-yyli)butyyliamiini

Liuosta, jossa oli 6,0 g N,N-dimetyyli-4-syaano-4-(1,1'-difenyl-2-yyli)butyyliamiinia 65 ml:ssa 90-%:tista rikkihappoa, lämmitettiin vesihauteella kahdeksan tuntia. Kun reaktioseos oli jäädytetty 5°C:seen ja tehty alkaliseksi lisäämällä 10-%:ista natriumhydroksidia, tuote uutettiin siitä dietyylieetteriin. Eetteriuutteet pestiin vedellä ja kuivattiin. Eetteriliuokseen johdettiin kuplina kloorivetyä ylimäärin, jolloin muodostui sakkaa ja se koottiin talteen suodattamalla. Kiteyttämällä sakka etanolista saatiin 2,9 g N,N-dimetyyli-4-hydroksikarbonyyli-4-(1,1'-difenyl-2-yyli)butyyliaminiumkloridia. Sp. 192-194°C.

Analyysi, laskettu yhdisteelle $C_{19}H_{24}ClNO_2$,

teoreettinen:	C, 68,35; H, 7,25; N, 4,20; O, 9,58;
saatu:	C, 68,18; H, 7,19; N, 4,39; O, 10,10

Esimerkki 32

N,N-di-isopropyyli-2-hydroksi-4-(1,1'-difenyl-2-yyli)butyyliamiini

Liuosta, jossa oli 4,0 g 1,2-epoksi-4-(1,1'-difenyl-2-yyli)butaania 50 ml:ssa etanolia, jonka joukossa oli 6,0 g di-isopropyyliamiinia, lämmitettiin 160°C:seen reaktiopaineastiassa ja liuosta sekoitettiin tuossa lämpötilassa kuusitoista tuntia. Reaktioseos jäädytettiin sitten huoneen lämpötilaan ja konsentroitiin öljyksi haihduttamalla liuotin pois alhaisessa lämpötilassa. Öljy liuotettiin 200 ml:aan dietyylieetteriä, pestiin vedellä ja uutettiin sitten 6-normaaliseen suolahappoon. Hapan kerros erotettiin, pestiin tuoreella dietyylieetterillä ja sen jälkeen tehtiin alkaliseksi lisäämällä 10-%:tista natriumhydroksidia. Alkalinen liuos uutettiin usean kertaan dietyylieetterillä. Eetteriuutteet yhdistettiin, pestiin vedellä ja kuivattiin. Poistettaessa liuotin haihduttamalla saatiin öljyä, josta saatiin tislaamalla 1,8 g N,N-di-isopropyyli-2-hydroksi-4-(1,1'-difenyl-2-yyli)butyyliamiinia. Kp. 168-171°C 0,2 torrin vakuumissa.

Analyysi, laskettu yhdisteelle $C_{22}H_{31}NO$,

teoreettinen:	C, 81,18; H, 9,60; N, 4,30;
saatu:	C, 81,42; H, 9,82; N, 4,26.

Esimerkki 33

Noudattamalla samanlaista menetelmää kuin esimerkissä 32, 1,2-epoksi-4-(1,1'-difenyl-2-yyli)butaanin annettiin reagoida iso-propyyliamiinin kanssa, jolloin saatiin N-isopropyyli-2-hydroksi-4-(1,1'-difenyl-2-yyli)-butyyliamiinia. Näin muodostetun amiini-emäksen annettiin reagoida kloorivedyn kanssa, jolloin saatiin N-isopropyyli-2-hydroksi-4-(1,1'-difenyl-2-yyli)butyyliaminium-kloridia. Sp. 153-154°C.

Analyysi, laskettu yhdisteelle $C_{19}H_{25}ClNO$,

teoreettinen: C, 71,34; H, 8,19; N, 4,38;

saatu: C, 71,21; H, 7,95; N, 4,36.

Esimerkki 34N,N-dimetyyli-4-(1,1'-difenyl-2-yyli)butyyliamiini

Liuos, jossa oli 4,6 g N,N-dimetyyli-4-hydroksi-4-(1,1'-difenyl-2-yyli)-butyyliaminiumkloridia 100 ml:ssa 4-norm.rikkihappoa, lämmitettiin 100°C:seen ja sekoitettiin tunnin ajan. Reaktioseos jäädytettiin 5°C:seen ja tehtiin alkaliseksi lisäämällä 10-%:tista natriumhydroksidia. Alkalinen liuos uutettiin dietyylieetterillä, ja eetteriuutteet yhdistettiin, pestiin vedellä ja kuivattiin. Haihduttamalla liuotin pois vakuuissa saatiin 3,3 g N,N-dimetyyli-4-(1,1'-difenyl-2-yyli)-3-butenyyliamiinia.

Liuosta, jossa oli 3,0 g N,N-dimetyyli-4-(1,1'-difenyl-2-yyli)-3-butenyyliamiinia 200 ml:ssa etyyliasetaattia, jonka joukossa oli 2,0 g 5-%:tista palladium-hiili-katalyyttiä, sekoitettiin tunnin ajan 25°C:ssa 40 psi:n vetypaineen alaisena. Sitten reaktioseos suodatettiin ja liuotin poistettiin suodoksesta haihduttamalla, jolloin saatiin öljyä. Öljy liuotettiin 100 ml:aan dietyylieetteriä ja liuosta sekoitettiin lisättäessä siihen ylimäärin kloorivetyä. Muodostunut sakka koottiin talteen suodattamalla ja kiteytettiin uudelleen etanolista ja dietyylieetteristä, jolloin saatiin 2,1 g N,N-dimetyyli-4-(1,1'-difenyl-2-yyli)butyyliaminiumkloridia. Sp. 114-116°C.

Analyysi, laskettu yhdisteelle $C_{18}H_{24}ClNO$,

teoreettinen: C, 74,59; H, 8,35; N, 4,83;

saatu: C, 74,48; H, 8,30; N, 4,71.

Esimerkki 35

N-isopropyyli-3-aminokarbonyyli-3-(1,1'-difenyl-2-yyli)propyyliamiini

Liuosta, jossa oli 2,1 g N-bentsyyli-isopropyyli-3-aminokarbonyyli-3-(1,1'-difenyl-2-yyli)propyyliamiinia (esimerkistä 30) 200 ml:ssa etanolia, jonka joukossa oli 2,0 g 5-%:tista hiilelle suspendoitua palladium-katalyyttiä, sekoitettiin 60 psi:n vetypaineen alaisena ja 40°C:seen lämmitettynä 45 minuuttia. Sen jälkeen reaktioseos suodatettiin ja suodos konsentroitiin haihduttamalla liuotin pois. Näin saatu jäännös liuotettiin dietyylieetteriin, pestiin vedellä ja kiteytettiin sitten Skelly-B:stä, jolloin saatiin 150 mg N-isopropyyli-3-aminokarbonyyli-3-(1,1'-difenyl-2-yyli)propyyliamiinia. Sp. 92-95°C.

Analyysi, laskettu yhdisteelle $C_{19}H_{24}N_2O$,

teoreettinen:	C, 76,99; H, 8,16; N, 9,45;
saatu:	C, 76,78; H, 8,14; N, 9,57.

Esimerkki 36

Noudattamalla samanlaista menetelmää hydrattiin sopivaa N-bentsyyliamiinia, jolloin saatiin seuraavaa yhdistettä:

N-isopropyyli-4-aminokarbonyyli-4-(1,1'-difenyl-2-yyli)butyyliamiini. Sp. 121-122°C.

Analyysi, laskettu yhdisteelle $C_{20}H_{26}N_2O$,

teoreettinen:	C, 77,38; H, 8,44; N, 9,02;
saatu:	C, 77,19; H, 8,16; N, 8,91.

Esimerkki 37

1-metyyli-1- $\bar{4}$ -hydroksi-4-(1,1'-difenyl-2-yyli)butyyli $\bar{7}$ pyrrolidiniumjodidi

Sekoitettuun liuokseen, jossa oli 3,0 g 1- $\bar{4}$ -hydroksi-4-(1,1'-difenyl-2-yyli)butyyli $\bar{7}$ pyrrolidiinia 10 ml:ssa etanolia, lisättiin 1,3 g metyylijodidia yhtenä eränä. Reaktioseosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa kuusitoista tuntia ja sen jälkeen liuotin poistettiin haihduttamalla vakuuissa, jolloin saatiin öljyä. Öljy kiteytettiin petrolieetteristä, jolloin saatiin 4,2 g 1-metyyli-1- $\bar{4}$ -hydroksi-4-(1,1'-difenyl-2-yyli)-butyyli $\bar{7}$ pyrrolidiniumjodidia. Sp. 157-159°C.

Analyysi, laskettu yhdisteelle $C_{21}H_{28}NO$,

teoreettinen: C, 57,67; H, 6,45; N, 3,20;

saatu: C, 57,75; H, 6,19; N, 3,22.

Esimerkki 38

Seuraavassa kvaternääristä ammoniumsuolaa valmistettiin antamalla sopivan tertiäärisen amiinin reagoida alkylointiaineen kanssa menetelmän mukaisesti, jota on selostettu esimerkissä 37.

N,N-dimetyyli-N-iso-propyyli-4-hydroksi-4-(1,1'-difenyl-2-yyli) butyyliammoniumjodidi. Sp. 93-95°C.

Analyysi, laskettu yhdisteelle $C_{21}H_{30}NO$.

teoreettinen: C, 57,41; H, 6,88; N, 3,19;

saatu: C, 56,93; H, 6,69; N, 3,19.

Esimerkki 39

N,N-dimetyyli-4-hydroksi-4-/[5-kloori-1,1'-difenyl]-2-yyli/butyyliminoniumkloridi

3-kaulaiseen 3 litran pulloon, joka oli varustettu sekoittajalla ja lämpömittarilla, lisättiin magnesiumia (5,0 g 0,21 moolia). Lisättiin eetteriä juuri sen verran, että magnesium peittyi ja tämän jälkeen lisättiin hitaasti, seoksen aktivoimiseksi, vähän etyleeniidibromidia. Sen jälkeen reaktioseokseen lisättiin N,N-dimetyyli-3-klooripropyylimiinia (31,6 g, 0,2 moolia) liuotettuna dietyyli-eetteriin ja seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa kunnes pääasiallisesti koko magnesiummäärä oli liuennut. Sitten lisättiin tiputtamalla 2-fenyyli-4-klooribentsaldehydiä (48,7 g 0,23 moolia) liuotettuna dietyylieetteriin ja reaktioseosta sekoitettiin yön ajan. Seuraavana aamuna reaktioseosta kiehutettiin varovaisesti noin kolme tuntia. Tämän jälkeen seos hajoitettiin kyllästetyllä ammoniumkloridilla ja lisättiin dietyylieetteriin; uutettiin 6-normaalisella HCl:llä, tehtiin emäksiseksi 10-%:sella NaOH:lla ja uutettiin toistamiseen dietyylieetterillä, pestiin vedellä ja kuivattiin natriumsulfaatilla. Konsentroidin jälkeen kiteytyi erilleen kiinteätä ainetta ja tämä liuotettiin dietyylieetteriin ja muutettiin HCl:llä otsikon tuotteeksi; sp. 119-121°C, saanto 13,7 g.

Esimerkki 40

N,N-dimetyyli-4-/(5-kloori-1,1'-difenyl)-2-yyli/3-butenyyliaminium-kloridi

Esimerkin 39 tuotetta (3,0 g, 0,1 moolia) kiehutettiin kuusi tuntia 4-norm. H_2SO_4 :ssä (80 ml) 250 ml:n pullossa sekoittaen. Sitten reaktioseos jäädytettiin ja lisättiin jääveteen, tehtiin emäksiseksi 10-%:sella NaOH:lla, uutettiin dietyylieetterillä, pestiin vedellä, kuivattiin Na_2SO_4 :lla ja konsentroitiin. Tällöin muodostunut emäs muutettiin hydrokloridiksi (otsikon yhdisteeksi ja tämä kiteytettiin sen jälkeen uudelleen etanolista ja dietyylieetteristä; sp. $149,5^{\circ}C - 150^{\circ}C$, saanto 1,6 g.

Esimerkki 41

N,N-dimetyyli-4-/(5-kloori-1,1'-difenyl)-2-yyli/butyliaminium-kloridi

N,N-dimetyyli-4-/(5-kloori-1,1'-difenyl)-2-yyli/3-butenyyliaminiumkloridia (8,4 g, 0,011 moolia) hydrattiin 5-%:sen puuhiilellä olevan palladiumin (1,0 g) läsnäollessa etanolissa (200 ml) käyttämällä samanlaista menetelmää kuin esimerkissä 34; sp. $131 - 133^{\circ}C$, saanto 1,8 g.

Esimerkki 42

N-isopropyyli-5-aminokarbonyyli-5-(1,1'-difenyl-2-yyli)pentyyliamiini, hydrokloridi

(a) 5-syaano-5-(1,1'-difenyl-2-yyli)pentyylikloridi

1,1'-difenyl-2-yyli-asetonitriiliä (19,3 g 0,1 moolia) lämmitettiin 1-bromi-4-klooributaanin (18,1 g, 0,11 moolia) kanssa sodamidin (4,3 g, 0,11 moolia) läsnäollessa typpi-atmosfäärin suojaamana käyttämällä liuottimena kuivaa tolueenia (500 ml), jolloin saatiin otsikon yhdistettä, kp. $141-65^{\circ}C/0,6$ mm; saanto 16,5 g.

(b) N-isopropyyli-5-syaano-5-(1,1'-difenyl-2-yyli)-emtyyliamiini, hydrokloridi

5-syaano-5-(1,1'-difenyl-2-yyli)pentyylikloridin (13,7 g) annettiin reagoida isopropyyliamiinin (100 ml) kanssa paineastiassa $150^{\circ}C$:ssa kaliumjodidin (2 g) läsnäollessa yön ajan. Näin muodostettu amiini-emäs muutettiin hydrokloridisuolaksi; sp. $143-5^{\circ}C$ (kiteytetty uudelleen EtOH/Et₂O-seoksesta), saanto 4,9 g.

(c) Edellä kohdassa (b) valmistettua nitriiliä (4,9 g) lämmitettiin 90-%:sen H_2SO_4 :n (20,0 g) kanssa aminokarbonyyli-johdannaisen valmistamiseksi. Tämä aine muutettiin sitten hydrokporidiksi, so. N-isopropyyli-5-aminokarbonyyli-5 (1,1'-difenyl-2-yyli)pentyyliamini-hydrokloridiksi, sp. 215-217°C (EtOH/Et₂O), saanto 3,7 g.

Esimerkki 43

Suun kautta annettavaksi soveltuva seos

Aineosa	Mg
N-isopropyyli-4-hydroksi-4-(1,1'-difenyl-2-yyli)butyyliamini-umkloridi	25
tärkkelys	200
sakkaroosi	275
	500

Edellä mainitut aineosat sekoitettiin perusteellisesti sopivan voiteluaineen kanssa ja seos valettiin tabletiksi.

Esimerkki 44

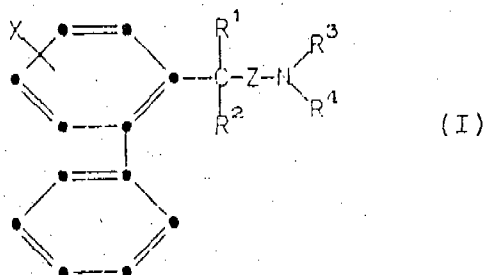
Laskimoruiskeena annettavaksi soveltuva seos

Aineosa	
N,N-dietyyli-4-aminokarbonyyli-4-(5-fluori-1,1'-difenyl-2-yyli)butyyliamini-umkloridi	250 mg
isotoninen suolaliuos	500 ml
10-%:nen glukoosin vesiliuos	500 ml.

Edellä mainitut aineosat sekoitettiin keskenään, jolloin muodostui ruiskeliuos.

Patenttivaatimukset:

1. Menetelmä yhdisteen, jonka kaava (I) on:



jossa:

X on vety tai missä tahansa fenyyliarenkaan asemassa oleva halogeeni-substituentti;

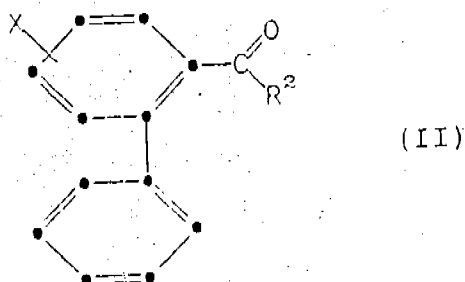
R^1 on vety, hydroksi, $C\equiv N$, $CONR^5R^6$, jossa R^5 ja R^6 toisistaan riippumatta vastaavat vetyä tai C_{1-6} -alkyyliä tai CO_2R^8 , jossa R^8 on vety tai C_{1-4} -alkyyli;

R^2 on vety tai C_{1-3} -alkyyli;

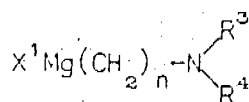
Z on $-(CH_2)_n-$ tai $-CH_2\overset{OH}{\underset{|}{CH}}CH_2-$; jossa n on kokonaisluku 2-4;

R^3 ja R^4 ovat toisistaan riippumatta vety, C_{1-6} -alkyyli, CH_2C_{2-5} -alkenyli, fenyyli- C_{1-3} -alkyyli, tai muodostavat yhdessä viereisen typpi-atomin kanssa heterosyklisen ryhmän, jossa on 5-7 rengasatomia ja jossa on valinnaisesti yksi heteroatomi, joka on valittu hapen ja typen joukosta; tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan valmistamiseksi, joka menetelmä on tunnettu siitä, että:

(a) ketonin, jonka kaava (II) on

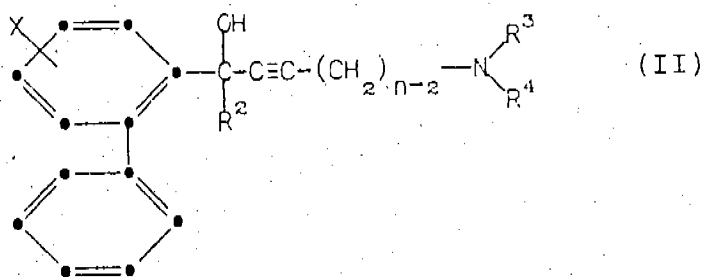


annetaan reagoida Grignard-reagenssin kanssa, jonka kaava on:



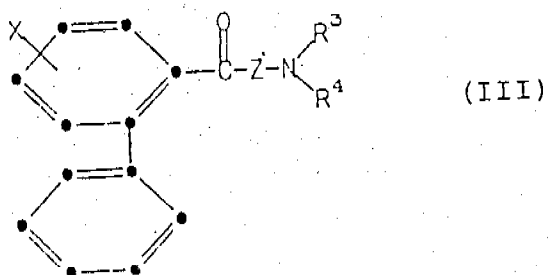
jossa X^1 on kloori, bromi tai jodi ja n on 3 tai 4, jolloin saadaan kaavan (I) mukaista yhdistettä, jossa R^1 on hydroksi ja Z on $-(CH_2)_n-$, jossa n on 2 - 4;

(b) pelkistetään yhdiste, jonka kaava (II) on



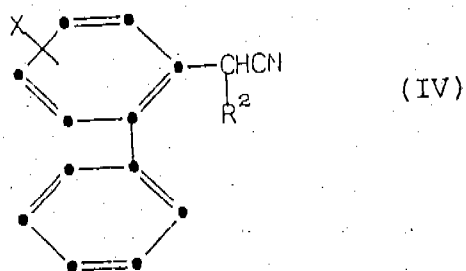
jolloin muodostuu kaavan (I) mukaista yhdistettä, jossa R^1 on hydroksi ja Z on $-(CH_2)_n-$, jossa n on 3 tai 4;

(c) pelkistetään ketoni, jonka kaava (III) on

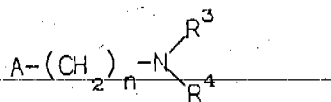


jolloin muodostuu kaavan (I) mukaista yhdistettä, jossa R^1 on hydroksi ja R^2 on vety;

(d) alkyloidaan nitrili, jonka kaava (IV) on:

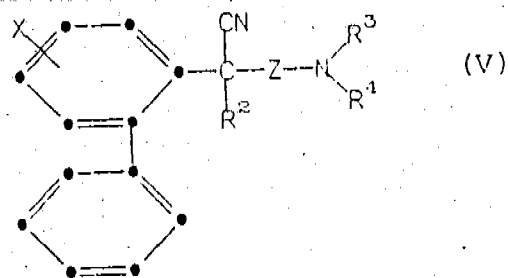


aminoalkylointiaineella, jonka kaava on:



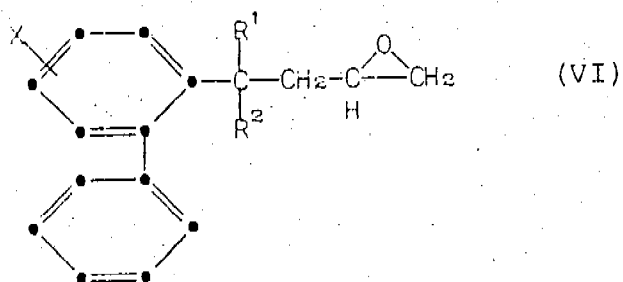
jossa A on poistuva ryhmä; jolloin muodostuu kaavan (I) mukaista yhdistettä, jossa R^1 on $-C\equiv N$;

(e) hydrolysoidaan nitrili, jonka kaava (V) on:



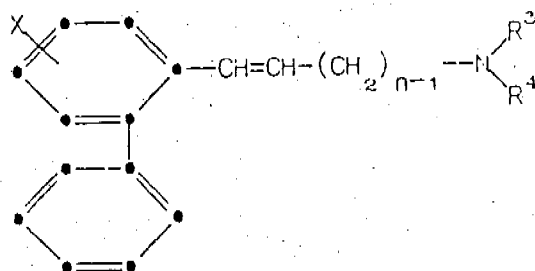
jolloin muodostuu kaavan (I) mukaista yhdistettä, jossa R^1 on $-\text{CONH}_2$ tai $-\text{COOH}$;

(f) kondensoidaan epoksidi, jonka kaava (VI) on



amiinin kanssa, jonka kaava on HNR^3R^4 , jossa R^1 on edellä määritetty tai on suojattu hydroksyyli-ryhmä, minkä jälkeen, sopivaksi katsottavassa tapauksessa, poistetaan suojaryhmät; tai

(g) pelkistetään olefiini, jonka kaava on



jolloin muodostuu kaavan (I) mukaista yhdistettä, jossa R^1 on vety ja Z on $-(CH_2)_n$, jossa n on 2-4.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä yhdisteen, joka on kaavan (I) mukainen, jossa X on vety, tai fluori, kloori tai bromi, joka sijaitsee difenyylylirenkaan 5-asemassa; R^1 on vety, hydroksi, $C\equiv N$, $CONH_2$ tai $COOH$; R^2 on vety tai metyyli, Z on $-(CH_2)_n$, jossa n on 2 tai 3, tai se on $-CH_2CH(OH)CH_2-$ kun R^1 on vety, ja R^3 ja R^4 ovat toisistaanriippumatta vety, C_{1-6} -alkyyli, CH_2C_{2-5} -alkenyyl, fenyyli- C_{1-3} -alkyyli tai muodostavat yhdessä viereisen typpiätomin kanssa hererosyklisen ryhmän, joka on valittu pyrrolidiinon, piperidiinon ja morfoliinon joukosta; tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän happoadditiosuolan tai kvaternäärisen ammoniumsuolan valmistamiseksi.

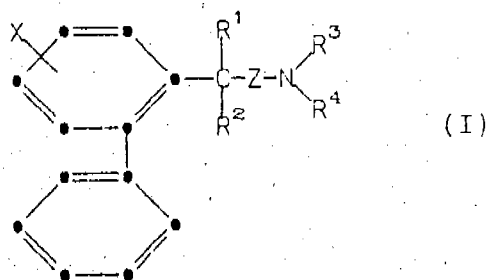
3. Patenttivaatimuksen 2 mukainen menetelmä N-isopropyyli-4-aminokarbonyyli-4-(1,1'-difenyl-2-yyli)butyyliamiinin, tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan valmistamiseksi.

4. Kaavan (I) mukainen yhdiste, tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola, milloin se on valmistettu minkä tahansa patenttivaatimuksen 1-3 mukaisella menetelmällä.

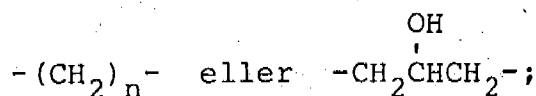
5. Patenttivaatimuksessa 1 määritelty kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa R^1 on $-C\equiv N$ tai jossa toinen tai kumpikin vastineista R^3 ja R^4 vastaavat metyyliä tai bentsyyliä.

Patentkrav:

1. Förfarande för framställning av en förening med formeln (I)

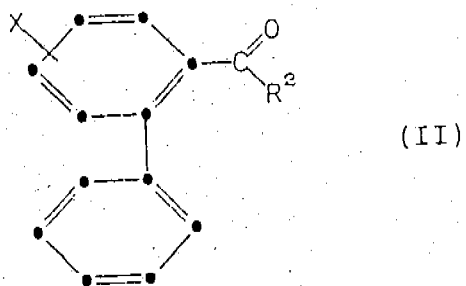


vari X är väte eller en halogensubstituent på någon plats i fenytringen, R^1 är väte, hydroxi, $C\equiv N$, $CONR^5R^6$, vari R^5 och R^6 oberoende av varandra betecknar väte eller C_{1-6} -alkyl, eller CO_2R^8 , vari R^8 är väte eller C_{1-4} -alkyl; R^2 är väte eller C_{1-3} -alkyl; Z är

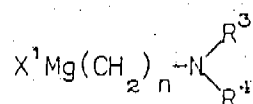


vari n är ett heltal från 2 till 4; R^3 och R^4 är oberoende av varandra väte, C_{1-6} -alkyl, CH_2C_{2-5} -alkenyl, feny- C_{1-3} -alkyl, eller tagna tillsammans med närliggande kväveatomen bildar de en heterocyklisk grupp, som innehåller 5-7 ringatomer och eventuellt en heteroatom som valts bland syre och kväve; eller ett farmaceutiskt godtagbart salt därav, k ä n n e t e c k n a t därav, att man

a) reagerar ett keton med formeln (II):

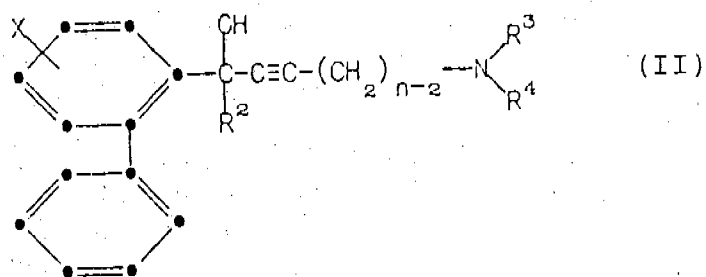


med en Grignard-reaktant med formeln:



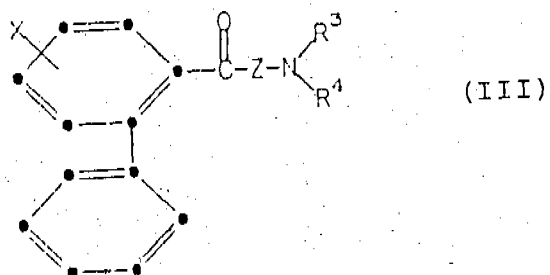
vari X^1 är klor, brom eller jod och n är 3 eller 4, för framställande av en förening med formeln (I), vari R^1 är hydroxi och Z är $-(CH_2)_n-$, vari n är 2-4;

b) reducerar en förening med formeln (II):



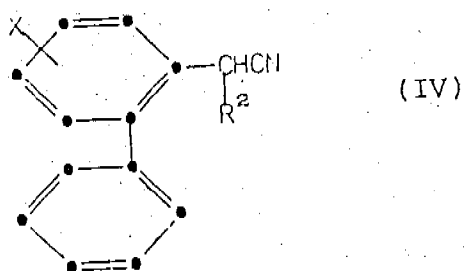
för bildande av en förening med formeln (I), vari R^1 är hydroxi och Z är $-(CH_2)_n-$, vari n är 3 eller 4;

c) reducerar ett keton med formeln (III)

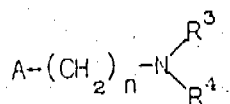


för bildande av en förening med formeln (I), vari R^1 är hydroxi och R^2 är väte;

d) alkylerar en nitril med formeln (IV):

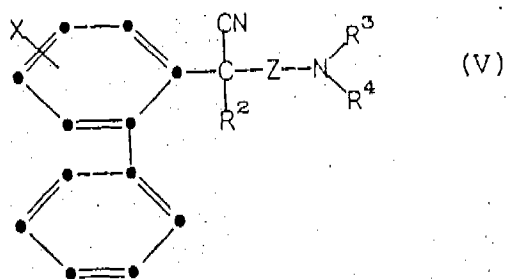


med ett aminoalkyleringsmedel med formeln:



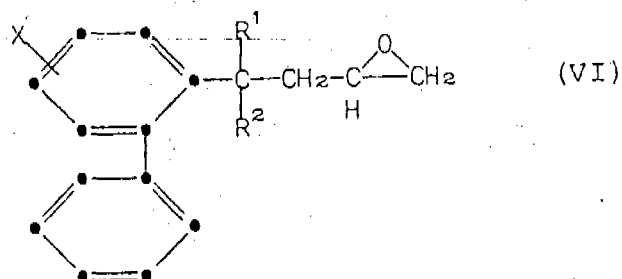
vari A är en avgående grupp, för bildande av en förening med formeln (I), vari R^1 är $-C\equiv N$;

e) hydrolyserar en nitril med formeln (V):



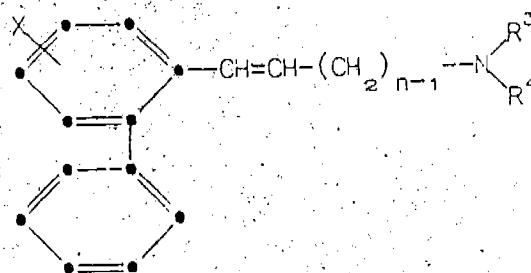
för bildande av en förening med formeln I, vari R^1 är $-\text{CONH}_2$ eller $-\text{COOH}$;

f) kondenserar en epoxid med formeln (VI):



med en amin med formeln HNR^3R^4 , vari R^1 är som ovan definierats eller är en skyddad hydroxylgrupp, varefter, ifall lämpligt, skyddsgrupperna avlägsnas; eller

g) reducerar ett olefin med formeln:



för bildande av en förening med formeln (I), vari R^1 är väte och Z är $-(CH_2)_n$, vari n är 2-4.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att man framställer en förening med formeln (I), vari X är väte, eller fluor, klor eller brom i 5-ställning av bifenylylringen; R^1 är väte, hydroxi, $C\equiv N$, $CONH_2$ eller $COOH$; R^2 är väte eller metyl, Z är $-(CH_2)_n$, vari n är 2 eller 3 eller är $-CH_2CH(OH)CH_2-$ då R^1 är väte; och R^3 och R^4 oberoende av varandra är väte, C_{1-6} -alkyl, CH_2C_{2-5} -alkenyl, fenyl- C_{1-3} -alkyl eller tagna tillsammans med närliggande kväveatomen bildar en heterocyklisk grupp som valts bland pyrrolidino, piperidino och morfolino; eller ett farmaceutiskt godtagbart syraadditions- eller kvartärt ammoniumsalt därav.

3. Förfarande enligt patentkravet 2, k ä n n e t e c k n a t därav, att man framställer N-isopropyl-4-aminokarbonyl-4-(1,1'-bifenyl-2-yl)butylamin eller ett farmaceutiskt godtagbart salt därav.

4. Förening med formeln (I), eller ett farmaceutiskt godtagbart salt därav, närhelst den/det framställts genom ett förfarande enligt något av patentkraven 1-3.

5. Förening med formeln (I) enligt patentkravet 1, vari R^1 är $-C\equiv N$ eller vari någondera eller vardera av R^3 och R^4 betecknar metyl eller bensyl.