



[B] (11) **KUULUTUSJULKAISU** 77232
UTLÄGGNINGSSKRIFT

C Patentti myönnetty
(45) Patent myönnetty 10.08.1989

(51) Kv.Ik.4/Int.Cl.4 C 07 D 213/72 // C 07 D 471/04

SUOMI-FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(21) Patentihakemus - Patentansökning	861412
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag	01.04.86
(23) Alkupäivä - Giltighetsdag	10.06.82
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	01.04.86
(44) Nähtäväksipanon ja kuul.julkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	31.10.88
(86) Kv. hakemus - Int. ansökan	
(32)(33)(31) Pyydetty etuoikeus - Begärd prioritet	24.09.81
USA(US) 305080	

(71) A. H. Robins Company, Incorporated, 1407 Cummings Drive, Richmond, Virginia, USA(US)

(72) Chandler Roy Taylor, Jr., Mechanicsville, Virginia, USA(US)

(74) Berggren Oy Ab

(54) 6-fenyyl-11H-pyrido/2,3-b//1,4/bentsodiatsepiinien valmistuksessa väli-
tuotteina käyttökelpoiset 2-/(3-amino-2-pyridinyli)amino/fenyliaryyli-
metanonijohdannaiset - Som mellanprodukt vid framställning av 6-fenyl-11H-
-pyrido/2,3-b//1,4/bentsodiazepiner användbara 2-/(3-amino-2-pyridinyl)-
amino/fenylarylmetanonderivat

(62) Jakamalla erotettu hakemuksesta 813976 (patentti 71935) -
Avdelad från ansökan 813976 (patent 71935)

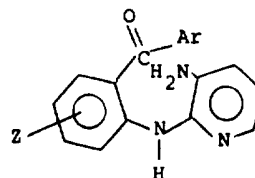
(57) Tiivistelmä

Keksintö koskee uusia 2-/(3-amino-2-pyridinyli)amino-7-fenyliaryylimetanonyhdisteitä, joilla on kaava II, jossa Ar on fenyyli, joka voi olla substituoitu halo-
geenilla, alemmalla alkyyllillä, alemmalla alkoksilla tai nitrolla, ja Z on vety tai halogeeni, sekä niiden happoadditiosuoloja. Nämä yhdisteet ovat käyttökelpoisia välituotteina valmistettaessa antidepressiivisen vaikutuksen omaavia 6-fenyyl-11H-pyrido/2,3-b//1,4-bentsodiatsepiineja.

(57) Sammandrag

Uppfinningen avser nya 2-/(3-amino-2-pyridinyl)amino-7-fenylarylmetanonföreningar med formeln II, vari Ar betecknar fenyl som kan vara substituerad med halogen, lägre alkyl, lägre alkoxi eller nitro och Z betecknar väte eller halogen, samt syraadditionssalter därav. Dessa föreningar är användbara som mellanprodukter vid framställning av 6-fenyl-11H-pyrido/2,3-b//1,4-bentsodiazepiner, vilka uppvisar antidepressiv aktivitet.

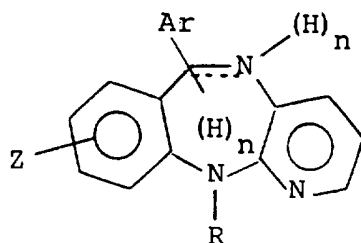
II



6-fenyyli-11H-pyrido[2,3-b][1,4]bentsodiatsepiinien valmistuksessa välituotteina käyttökelpoiset 2-(3-amino-2-pyridinyyli)amino-fenyyliaryylimetanonijohdannaiset

Jakamalla erotettu hakemuksesta 813976 (patentti 71935)

Esillä oleva keksintö koskee uusia 2-(3-amino-2-pyridinyyli)-amino-fenyyliaryylimetanoniyhdisteitä, joita voidaan käyttää välituotteina valmistettaessa antidepressiivisen vaikutuksen omaavia 6-fenyyli-11H-pyrido[2,3-b][1,4]bentsodiatsepiineja, joilla on kaava



I

jossa kaavassa:

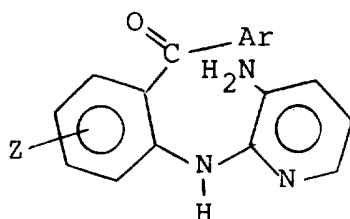
R on vety, alempi alkyyli tai $\text{-alk}^1\text{-NR}^1\text{R}^2$, jossa R^1 ja R^2 ovat kukin vety tai alempi alkyyli, tai R^1 ja R^2 muodostavat yhdessä viereisen typpiatomin kanssa heterosyklisen ryhmän, joka on 1-piperidinyyli tai 4-morfolino, Ar on fenyyli, joka voi olla substituoitu halogeenilla, alemmalla alkyyylillä, alemmalla alkoksilla tai nitrolla, alk^1 on alempi alkyleeni, edullisesti etyleeni tai propyleeni, Z on vety tai halogeeni, n on 0 tai 1, ja kun n on 0, pilkkuviiva on kaksoissidos, ja niiden happoadditiosuoloja.

GB-patentissa 907 646 on esitetty määrättyjen dibentsodiatsepiinien valmistusta, joiden hiilessä on substituoituna fenyyiliradikaaleja ja joissa on alkyyli- tai aminoalkyyiliradikaaleja fenyylirenkaiden välisessä typpiatomissa.

Greig, M.E. ym., J. Med. Chem. 14, n:o 2, sivu 153 (1971), on esittänyt samankaltaisia dibentsodiatsepiineja kuin GB-patentissa 907 646 on esitetty, jotka yhdisteet ovat käyttökelpoisia anafylaktisten kohtausten käsittelyssä.

JP-patentissa 73/43 520 (C.A. 80: 133501n) on esitetty 6-fenyyli-2,3,4,4a-tetrahydro-11H-pyrido[2,3-b][1,4]bentsodiatsepiineja, joilla on turvotusta estävä aktiivisuus ja joita voidaan valmistaa esim. 2-aminobentsofenoneista ja ornitiinista.

Keksinnön mukaisilla 2-[(3-amino-2-pyridinyyli)amino]fenyyliaryylimetanonyhdisteillä on kaava



II

jossa

Ar on fenyyli, joka voi olla substituoitu halogeenilla, alemmalla alkyylillä, alemmalla alkoksilla tai nitrolla; ja Z on vety tai halogeeni.

Kaavan II mukaisten yhdisteiden happoadditiosuolat sisältyvät myöskin keksinnön piiriin.

Edellä esitetyissä kaavoissa ilmaisulla "alempi alkyyli" tarkoitetaan suoraa tai haarautunutta alkyyliryhmää, joka sisältää 1-8 hiiliatomia, esimerkiksi metyyliä, etyyliä, propyyliä, isopropyyliä, butyyliä, isobutyyliä, tertiääristä butyyliä, amyylä, isoamyylä, heksyyliä, heptyyliä ja oktyyliä.

Ilmaisulla "halogeeni" tarkoitetaan klooria, bromia, fluoria ja jodia, edullisesti klooria, bromia ja fluoria.

Ilmaisulla "alk¹" tarkoitetaan suoraa tai haarautunutta alkyleeniä, joka sisältää 1-8 hiiliatomia, kuten metyleeniä (-CH₂-), etyleeniä (-CH₂-CH₂-), propyleeniä (-CH₂CH₂CH₂-), etylideeniä

$\begin{array}{c} \text{---CH---} \\ | \\ \text{CH}_3 \end{array}$, 1,2-propyleeniä $\begin{array}{c} \text{---CH---CH}_2\text{---} \\ | \\ \text{CH}_3 \end{array}$ tai $\begin{array}{c} \text{---CH}_2\text{---C---} \\ | \\ \text{CH}_3 \end{array}$, isopropylideeniä

$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ \text{---C---} \\ | \\ \text{CH}_3 \end{array}$ ja 1,3-butyleeniä $\begin{array}{c} \text{---CH---CH}_2\text{---CH}_2\text{---} \\ | \\ \text{CH}_3 \end{array}$, edullisesti etyleeniä

ja propyleeniä.

Happoadditiosuoloilla tarkoitetaan sellaisia suoloja, jotka on muodostettu hapon kanssa, joka edullisesti on fysiologisesti hyväksyttävä, kuten suoloja, jotka on muodostettu joko käyttäen voimakkaita tai heikkoja happoja. Tyypillisiä voimakkaita happoja ovat kloorivety-, rikki- ja fosforihapot. Tyypillisiä heikkoja happoja ovat fumaari-, maleiini-, meripihka-, oksaali-, sykloheksamiini- yms. hapot.

Kaavan I mukaisten lopputuotteiden farmakologiset ominaisuudet on esitetty kantahakemuksessa 813976 (patentti 71935).

Yhdisteiden valmistuksen kuvaus

Reaktiosarja keksinnön mukaisten välituotteiden valmistamiseksi ja niiden muuttamiseksi kaavan I mukaisiksi lopputuotteiksi on esitetty juoksukaaviossa 1. Vaihtoehtoisia menetelmiä määrättyjen kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi on esitetty juoksukaavioissa 2, 3 ja 4.

Metanonit, kaava II, katso juoksukaaviota 1

Metanonivälituotteita valmistetaan kuumentamalla haloaminopyridiinin ja aminobentsofenonin seosta lyhyemmän aikaa kuin se, joka vaaditaan syklisoimisen aikaansaamiseksi pyridobentso-diatsepiiniksi, kuten on todettu kemialliseen ionisoitumiseen perustuvan massaspektraalianalyysin perusteella. {2-[3-amino-2-pyridinyyli)amino]fenyyli}metanonien valmistamiseksi ovat tarvittavat olosuhteet noin 1-1,5 h lämpötilassa 170-200 °C. Metanonit voidaan erottaa pääasiallisena tuotteena niin haluttaessa jäädyttämällä ja lisäämällä jotain sopivaa orgaanista liuotinta, kuten esimerkiksi metyleenikloridia, joka liuottaa reagoimattomat lähtöaineet ja jonkin verran syklisoitunutta yhdistettä (Ia), jota seuraa erottaminen tavanomaisilla menetelmillä, kuten jakamalla liuottimen ja vesipitoisen emäksen tai metanolia sisältävän vesipitoisen emäksen välillä, jota seuraa peseminen, kuivaaminen, liuotinkerroksen haihduttaminen ja uudelleen kiteyttäminen sopivasta liuotimesta.

Substituoimattomat pyridobentsodiatsepiinit, kaavat Ia ja Ia-1 (R=H), katso kaaviota 1

Puhdistettuja yhdisteitä II tai reaktioseoksessa olevia yhdisteitä II voidaan kuumentaa edelleen aproottisessa liuottimessa kaavan Ia mukaisten yhdisteiden syklisoimiseksi poistamalla vettä reaktioseoksesta tavanomaisella tavalla, esimerkiksi kuumentamalla palautusjähdyttäen Dean-Stark-vesilukkoa käyttäen.

Ei ole kuitenkaan välttämätöntä lopettaa kuumentamista välivaiheessa vaan yleensä on riittävää jatkaa alkuperäisen reaktioseoksen kuumentamista, so. III + IV, pidemmän aikaa, jonka kuluessa tapahtuu syklisoituminen yhdisteeksi Ia. Syklisoimisvaiheessa, käytettiinpä mitä vaihtoehtoa hyvänsä, vaihtelevat lämpötilan ja ajan suhteet jossain määrin riippuen käytetyistä reagoivista aineista, jolloin on ainoastaan välttämätöntä kuumentaa riittävän pitkän aikaa halutun tuotteen muodostamiseksi, mikä voidaan todeta kemialliseen ionisoitumiseen perustavan massaspektrin avulla. Substituoimattomat pyridobentsodiatsepiinit puhdistetaan jakamalla sopivan liuottimen, kuten metyleenikloridin ja vesipitoisen emäksen, välillä, pesemällä ja kuivamalla liuotinkerros, haihduttamalla ja käsittelemällä kromatograafisesti sopivassa liuotinjärjestelmässä, kuten asetonibentseenissä. Vastaava dihydrodiatsepiini voidaan valmistaa pelkistämällä natriumboorisyaanihydridin avulla.

Substituoidut pyridobentsodiatsepiinit. Kaavat Ib ja Ib (R=alempi alkyylili), katso juoksukaaviota 1

Kaavan Ia (tai Ia-1) mukaiset yhdisteet, joissa R on vety, alkyyliaminoidaan tai radikaaleja lisätään, mikä aikaansaa alkyyliaminoitumisen reaktion avulla ensin natriumhydridin ja sitten sopivan reagenssin kanssa, jota voidaan esittää kaavalla halo-alk¹Q, jossa "alk¹" tarkoittaa samaa kuin edellä ja Q on määritelty juoksukaaviossa 1. Yhdisteet, jotka on suspendoitu sopivaan liuottimeen, kuten dimetyyliformamiiniin, lisätään natriumhydridin sekoitettuun suspensioon sa-

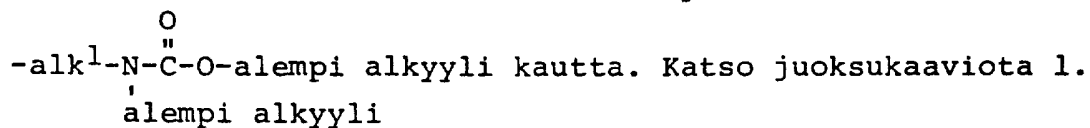
massa liuottimessa. Halo-alk¹-Q-reagenssi (alkyyliaminoitu aine tai sellainen aine, joka johtaa alkyyliaminoitumiseen), lisätään noin huoneen lämpötilassa ja reaktioseosta sekoitetaan jonkin aikaa siksi, kunnes reaktio on päättynyt, mikä voidaan todeta esimerkiksi ohutkerroskromatografian avulla. Reagoimaton natriumhydridi hajotetaan lisäämällä se veteen ja tuote uutetaan sopivalla liuottimella, kuten metyleenikloridilla, jota seuraa liuotinkerroksen uuttaminen hapon vesiliuoksella ja tuotteen erottaminen vesikerroksesta neutraloimalla ja uuttamalla uudelleen metyleenikloridilla, jota seuraa haihduttaminen ja saostaminen edullisesti additiosuolana, kuten fumaraattina, hydrokloridina, oksalaattina, maleaattina yms. Kun happoadditiosuola on saatu ja puhdistettu, voidaan vapaa emäs yleensä regeneroida jakamalla suola vesipitoisen emäksen ja sopivan liuottimen, kuten metyleenikloridin, välillä ja haihduttamalla metyleenikloridikerros. Vastaavat dihydrodiatsepiinit voidaan valmistaa pelkistämällä natriumboorisyanohydriinillä. Vaihtoehtoisesti voidaan sellaisia kaavan Ib mukaisia yhdisteitä, joissa Q on halogeeni, muuttaa sellaisiksi yhdisteiksi, joissa Q on -N-(alempi alkyyli)₂, reaktion avulla sopivan dialkyyliamiinin kanssa, kuten juoksukaavion 2 reaktiosarjasta ilmenee.

Kaavan Ic mukaiset primääriset amiinit, so. R¹ ja R² ovat molemmat vety, valmistetaan -alk¹-ω-(1-ftaali-imido)-johdannaisista, kuten juoksukaaviosta 1 ilmenee, reaktion avulla hydratsiinihydraatin kanssa käyttäen menetelmää, joka on esitetty aikakausjulkaisussa Org. Syn. Coll. Vol. III, s. 151-153. Yleensä riittää noin 2-3 h pituinen palautusjäähdytysaika, jonka jälkeen lisätään hapon vesiliuosta ja seos suodatetaan. Primääriset -alk¹-amiinit erotetaan sopivista liuottimista kuten isopropyylialkoholista. Hydrokloridit ja hydrokloridihydraatit ovat edullisia suoloja erotusvaiheessa. Vastaavia dihydrodiatsepiineja voidaan saada pelkistämällä natriumboorisyanohydriinin avulla.

Juoksukaavion 1 mukaisesti voidaan valmistaa $\text{-alk}^1\text{-}\omega\text{-mono-alkyyliamiineja}$ (kaava Ie), esim. $\text{R}^1 = \text{metyyli}$ ja $\text{R}^2 = \text{vety}$, saattamalla primäärinen $\text{-alk}^1\text{-NH}_2$ -johdannainen Ic tai Ic-1 reagoimaan palautusjähdytetyn trietyyliortoformaatin kanssa sellaisen ajan, joka on riittävä muodostamaan metaani-imidohappoesterin (I-d), joka saatetaan sitten reagoimaan natriumboorihydridin kanssa. Reagoimaton boorihydridi hajotetaan vedellä ja tuote erotetaan uuttamalla sopivalla liuottimella, kuten etyyliasetaatilla, ja se voidaan puhdistaa patsaskromatografian avulla ja jakamalla emäksisen liuottimen avulla. Hydrokloridit ovat edullisimpia suoloja erotusvaiheessa. Menetelmä on esitetty tarkemmin esimerkeissä 24 ja 25. Vastaavia dihydrobentsodiatsepiineja voidaan sitten valmistaa pelkistämällä natriumboorisyanohydriinin avulla.

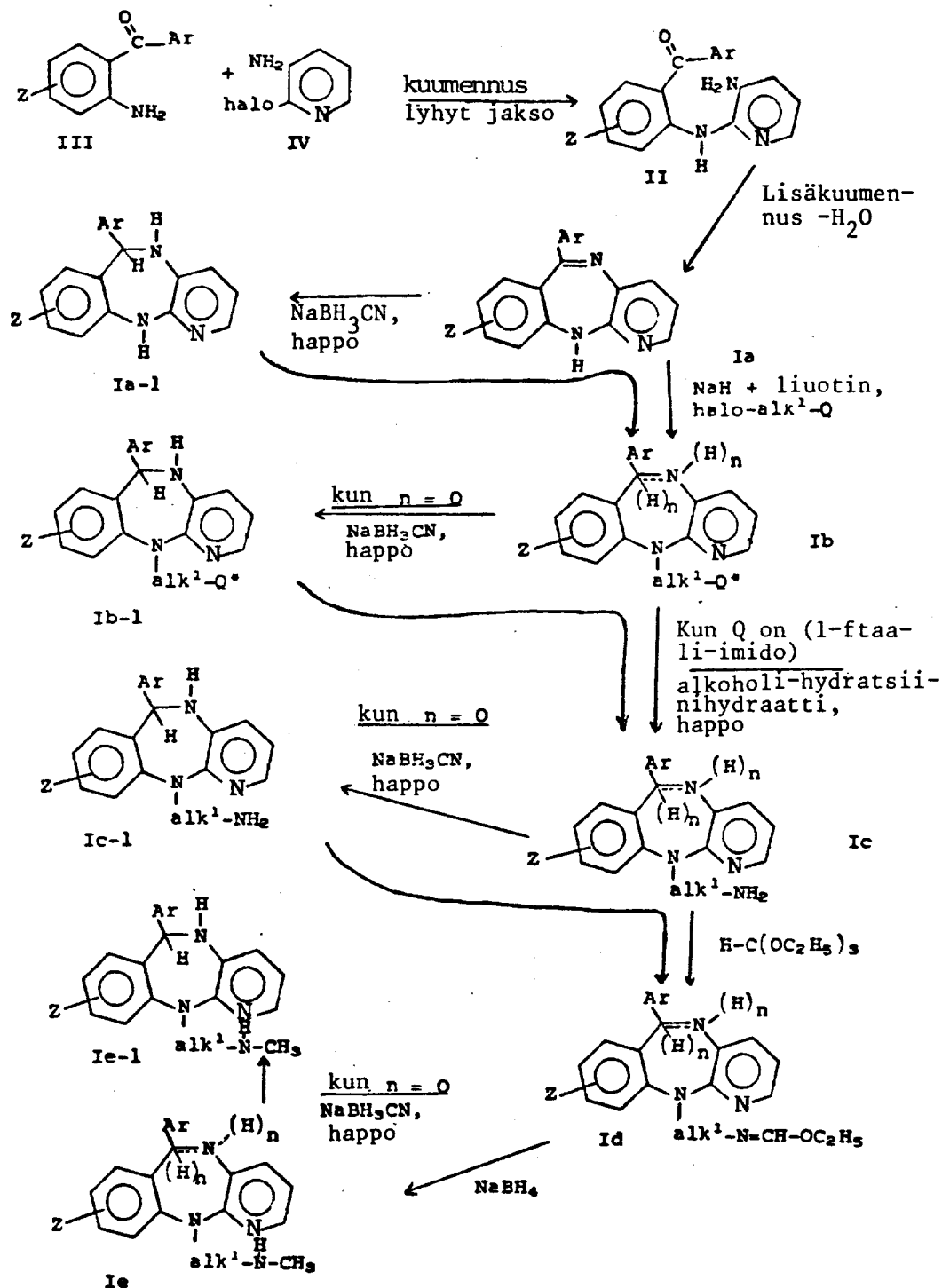
Voidaan myös valmistaa $\text{-alk}^1\text{-}\omega\text{-monometyyliamiineja}$ primäärisen amiinin reagoidessa etyylikloroformaatin kanssa, esim. esimerkin 26 mukaisesti, ja pelkistämällä tämän jälkeen litiumaluminiumhydridin avulla siten kuin juoksukaaviossa 3 on esitetty.

Eräs toinen yleisempi vaihtoehto $\text{-alk}^1\text{-}\omega\text{-mono-alempi alkyyliamiini-radikaalien}$ lisäämiseksi tapahtuu radikaalin:



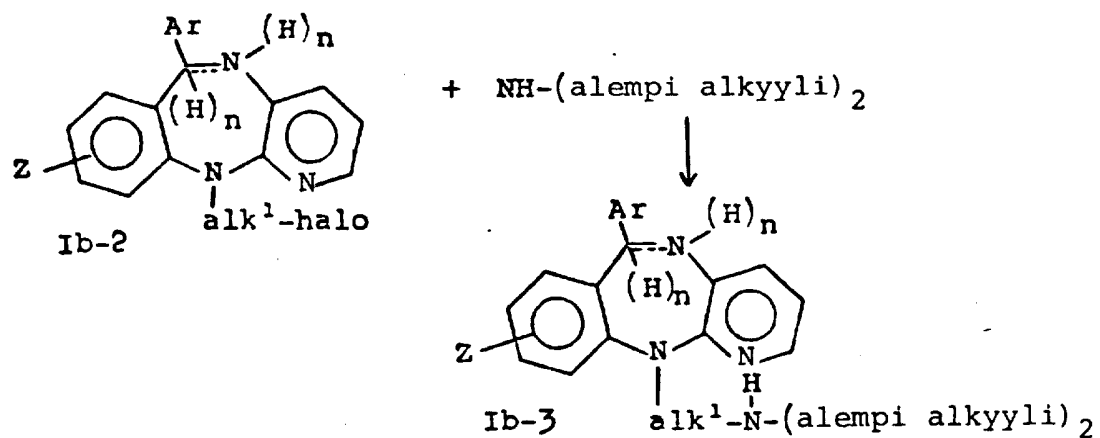
Kaikki kaavat Ia, Ia-1, Ib, Ib-1, Ib-2, Ib-3, Ib-4, Ic, Ic-1, Ic-2, Id, Ie, Ie-1 sisältyvät kaavaan I.

Juoksukaavio 1

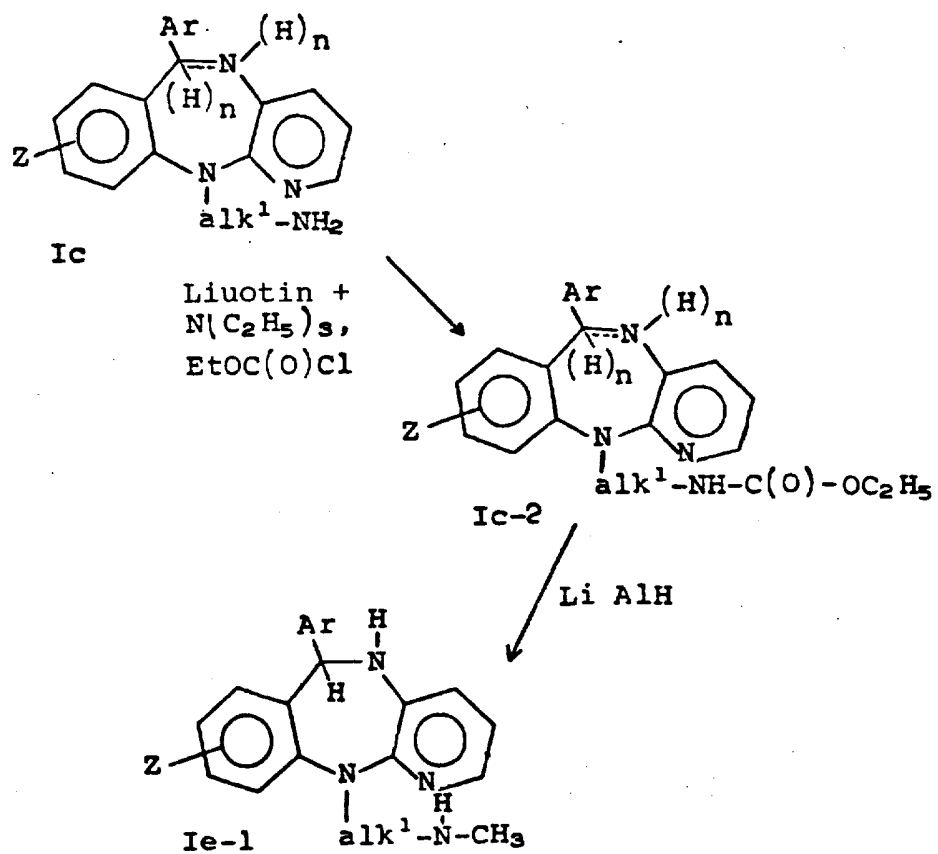


* Q on -N-(alempi alkyyli)₂, 1-piperidinyyli, 4-morfolino, 1-ftaali-imido, $-\text{N}-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-\text{O}$ -alempi alkyyli tai halogeeni. alempi alkyyli

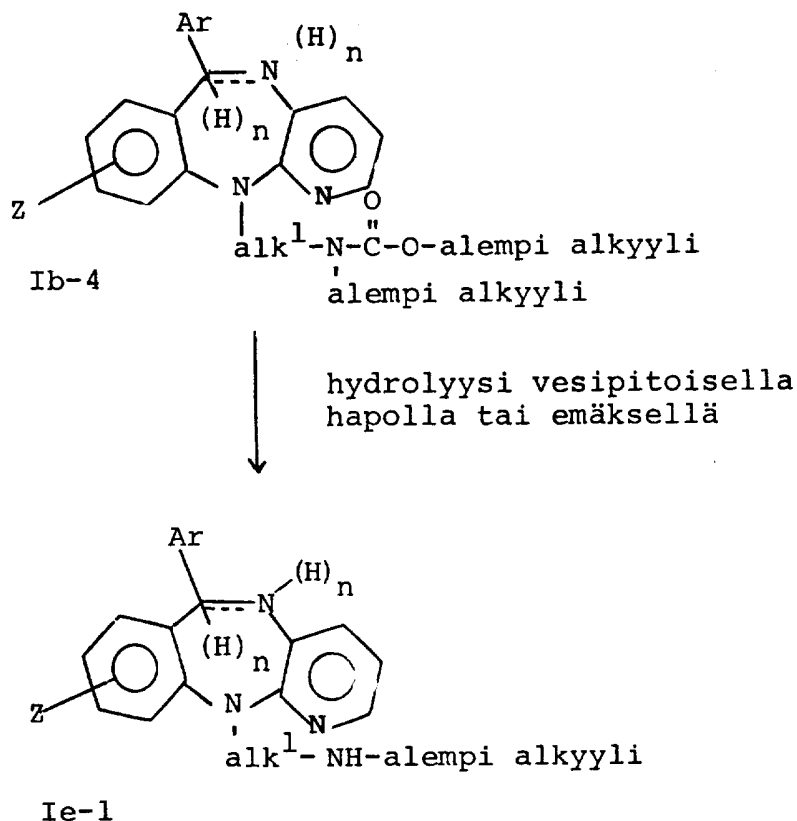
Juoksukaavio 2



Juoksukaavio 3



Juoksukaavio 4



Uusien Δ (amino-pyridinyyli)aminofenyyliaryyli Δ metanonien valmistus, jotka ovat välituotteita valmistettaessa fenyyli-substituoituja pyrido Δ 1,4 Δ bentsodiatsepiineja, on esitetty tarkemmin seuraavien välituotteiden 1-6 yhteydessä. Näiden välituotteiden rakenteet on esitetty taulukossa 1.

Metanonivälituotteiden valmistus

Välituote 1

{2- Δ (3-amino-2-pyridinyyli)amino Δ fenyyli}fenyyli Δ metanoni

Sekoitettua seosta, jossa oli 39,4 g (0,20 moolia) 2-amino-bentsofenonia ja 28,3 g (0,22 moolia) 3-amino-2-klooripyridiiniä, kuumennettiin lämpötilassa 180°C typpikehässä 1,5 h. Seoksen annettiin jäähtyä jonkin verran ja sitten lisättiin hitaasti 200 ml metyleenikloridia. 3 h pituisen sekoittamisen ja seisottamisen jälkeen yli yön huoneen lämpötilassa erotettiin suodattamalla 40,1 g kiinteätä ainetta ja se kietytettiin kahdesti uudelleen metanoli-isopropyylieetteris-

tä, jolloin saatiin 4,3 g oletettavasti hydrokloridisuolaa, sp. 187-190°C. Tämä kiinteä aine liuotettiin veden ja metanolin seokseen, tehtiin emäksiseksi 3N natriumhydroksidiliuoksella ja uutettiin metyleenikloridilla. Yhdistetyt metyleenikloridiuutteet kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin alipaineessa. Jäännös kiteytettiin uudelleen isopropyylieetteristä (puuhiili), jolloin saatiin 2,1 g tuotetta, sp. 91-93°C. Kuivaaminen ennen analyysiä suoritettiin yön kuluessa huoneen lämpötilassa/0,02 mm Hg.

Analyysi: laskettu yhdisteelle $C_{18}H_{15}N_3O$:

C 74,72; H 5,23; N 14,52

todettu:

C 74,94; H 5,23; N 14,69

Välituote 2

{2-[(3-amino-2-pyridinyyli)amino]-4-kloorifenyyli}fenyyli-
metanoni

Sekoitettua seosta, jossa oli 23,2 g (0,1 moolia) 2-amino-4'-klooribentsofenonia ja 14,2 g (0,11 moolia) 3-amino-2-klooripyridiiniä, kuumennettiin lämpötilassa 180°C typpikessä 2,5 h. Seos jähmettyi sen jälkeen, kun se oli jäähdytetty huoneen lämpötilaan ja kun se oli hajotettu spatulan avulla. Kiinteä aine suspendoitiin 100 ml:aan metyleenikloridia ja otettiin talteen suodattamalla. Suodatuskakku liuotettiin vesi-metanoli-seokseen, tehtiin emäksiseksi 3N natriumhydroksidiliuoksella ja uutettiin kahdesti metyleenikloridilla. Yhdistetyt metyleenikloridiuutteet kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin alipaineessa. Kiteytynyttä jäännöstä hangattiin isopropyylieetterin kanssa ja kiinteä jäännös (16,7 g) otettiin talteen suodattamalla. 3 g:n näyte kiteytettiin uudelleen isopropyylieetteristä, jolloin saatiin 1,6 g tuotetta, sp. 153-155°C.

Analyysi:

laskettu yhdisteelle $C_{18}H_{14}ClN_3O$: C 66,77; H 4,36; N 12,98

todettu

: C 67,06; H 4,36; N 13,17

Välituote 3

{2-/(3-amino-2 - pyridinyyli) amino/7fenyyli}(4-metyylife-
nyyli)metanoni

Sekoitettua seosta, jossa oli 20,0 g (0,095 moolia) 2-amino-4'-metyylibentsofenonia ja 13,95 g (0,104 moolia) 3-amino-2-klooripyridiiniä (96 %), kuumennettiin typpikehässä lämpötilassa 180°C 2,0 h. Seos jäähdytettiin lasimaiseksi kiinteäksi aineeksi, joka murskattiin, sitä haggattiin metyleenikloridissa ja seosta sekoitettiin yli yön. Kiinteä aine otettiin talteen suodattamalla ja liuotettiin lämpimään metanoliin. Liuos tehtiin emäksiseksi 3N natriumhydroksidiliuoksella, laimennettiin 500 ml:lla vettä ja uutettiin kolmasti 250 ml:lla metyleenikloridia. Yhdistetyt metyleenikloridiuutteet kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin alipaineessa. Jäännös, joka kiteytyi seistessään kiteytettiin kahdesti uudelleen bentseeni-iso-oktaanista, jolloin saatiin 4,2 g tuotetta, sp. 126-127,5°C.

Analyysi:

laskettu yhdisteelle $C_{19}H_{17}N_3O$: C 75,23; H 5,65; N 13,85
todettu : C 75,81; H 5,69; N 13,96

Välituote 4

{2-/(3-amino-2-pyridinyyli) amino/7-5-kloorifenyyli)-(2-
kloorifenyyli)metanoni

Sekoitettua seosta, jossa oli 20,0 g (0,156 moolia) 3-amino-2-klooripyridiiniä ja 37,3 g (0,14 moolia) 2-amino-2',5-diklooribentsofenonia, kuumennettiin lämpötilassa 190°C typpikehässä 5,5 h. Ohutkerroskromatografian perusteella (5 % metyylialkoholi-bentseeni piioksidigeelissä) osoittautui, että reaktio ei ollut oleellisesti tapahtunut. Seosta sekoitettiin yli yön lämpötilassa 190°C, sitä jäähdytettiin jonkin verran ja siihen lisättiin varovasti 100 ml metyleenikloridia. Suspensiota sekoitettiin 2h ja muodostunut musta kiinteä aine erotettiin suodattamalla. Tämä kiinteä aine suspendoitiin 500 ml:an metyleenikloridia ja siihen

lisättiin 300 ml laimeata natriumhydroksidiliuosta. Muodostui emulsio ja seos suodatettiin ja sen annettiin erottua kerroksiksi. Metyleenikloridikerros pestiin uuttamalla kahdella 250 ml:n erällä vettä, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin alipaineessa. Jäännös liuotettiin bentseeniin ja suodatettiin 30 g:n "fluorisil"-patsaan lävitse alhaisen R_f -arvon omaavan materiaalin poistamiseksi. Kaikki fraktiot yhdistettiin ja haihdutettiin alipaineessa. Ohutkerroskromatografiasa osoittautui, että esiintyi kaksi pääkomponenttia, alemman R_f -arvon ollessa vallitsevana. Jäännös liuotettiin bentseeniin ja sitä käsiteltiin kromatografisesti 600 g:n patsaassa bentseeniin sijoitettua "fluorisilia". Korkeamman R_f -arvon omaava materiaali eluoitiin 1 %:sella asetoni-bentseenillä. Haihdutettaessa jäännöstä hangattiin bentseenin kanssa ja se kiteytettiin uudelleen bentseeni-iso-oktaanista, jolloin saatiin 2,7 g tuotetta, sp. 162-164 °C.

Analyysi:

laskettu yhdisteelle $C_{18}H_{13}ClN_2O$: C 60,35; H 3,66; N 11,73
 todettu : C 60,67; H 3,67; N 11,77

Välituote 5

{2-/(3-amino-2-pyridinyyli)amino/fenyyli}-(3-kloorifenyyli)-metanoni

Sekoitettua seosta, jossa oli 35 g (0,152 moolia) 2-amino-3'-klooribentsofenonia ja 23,4 g (0,182 moolia) 3-amino-2-klooripyridiiniä, kuumennettiin lämpötilassa 180 °C 2 h. Kuumen sulatteen annettiin jäähtyä lämpötilaan 110 °C, jonka jälkeen lisättiin tipottain samalla voimakkaasti sekoittaen 100 ml kuumaa tolueenia. Seoksen annettiin jäähtyä samalla sekoittaen lämpötilaan 30 °C ja siihen lisättiin 50 ml metyleenikloridia. Kun oli sekoitettu vielä 1/2 h seos suoda-

tettiin ja suodatuskakku suspendoitiin metyleenikloridiin samalla sekoittaen 1/2 h kuluessa, ja metyleenikloridi erotettiin suodattamalla. Suoduskakku, joka sisälsi tuotteen (25,4 g), liuotettiin osittain kuumaan metanoliin (kokonaistilavuus 150 ml) ja lisättiin 50 %:sta natriumhydroksidin vesiliuosta siksi, kunnes seos oli emäksinen. Sitten lisättiin jäävettä ja liuos uutettiin metyleenikloridilla. Tämä metyleenikloridiuute pestiin vedellä ja kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin kuiviin. Jäännös liuotettiin isopropyylialkoholiin ja sitä keitettiin puuhiilen kanssa. Seos suodatettiin, sen tilavuutta pienennettiin, jolloin saatiin ensimmäinen erä kiteitä, joiden paino oli 16 g (33 %). Osa kiteitä kiteytettiin uudelleen isopropyylialkoholista, jolloin saatiin tiilenpunainen kiinteä aine, sp. 119-120°C.

Analyysi:

laskettu yhdisteelle $C_{18}H_{14}N_3OCl$: C 66,77; H 4,36; N 12,98
 todettu : C 66,78; H 4,42; N 12,94

Välituote 6

{2-/(3-amino-2-pyridinyyli)amino7fenyyli}(4-fluorifenyyli)-metanoni

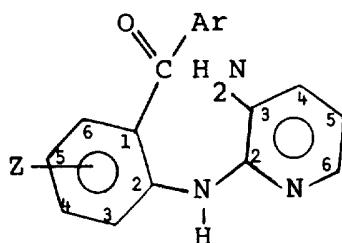
Sekoitettua seosta, jossa oli 35 g (0,163 moolia) 2-amino-4'-fluoribentsofenonia ja 27 g (0,21 moolia) 3-amino-2-klooripyridiiniä, kuumennettiin lämpötilassa 175-180°C 2,5 h. Seoksen annettiin jäähtyä lämpötilaan 110°C, jonka jälkeen siihen lisättiin 100 ml kuumaa tolueenia. Jäähdyttämisen jälkeen lämpötilaan 50°C lisättiin 50 ml metyleenikloridia. Liuotinkerros dekantoitiin, jolloin jäljelle jäi musta kiinteä massa, joka liuotettiin kuumaan metanoliin. Tämän liuoksen tilavuus pienennettiin puoleen ja sen annettiin seistä yli yön huoneen lämpötilassa. Seos suodatettiin ja suoduskakku pestiin kahdesti suspendoimalla metyleenikloridiin. Valmistetun raa'an kiinteän aineen paino oli 22,5 g. Tämä kiinteä aine liuotettiin metanoliin ja tehtiin emäksiseksi 50 %:sella natriumhydroksidin vesiliuoksella.

Seos uutettiin metyleenikloridilla ja uute kuivattiin ja väkevöitiin. Tämä jäännös kiteytettiin kahdesti isopropyylialkoholista, siitä poistettiin väri keittämällä puuhileen kanssa toisen kerran, jolloin saatiin 14 g (28 %) kiinteätä ainetta, joka oli väriltään punaisen oranssia, sp. 121,5-122,5 °C.

Analyysi:

laskettu yhdisteelle $C_{18}H_{14}N_3O$: C 70,35; H 4,59; N 13,67
 todettu : C 70,23; H 4,59; N 13,64

Taulukko 1



<u>Välituote</u>	<u>Ar</u>	<u>Z</u>
1	C_6H_5-	H
2	C_6H_5-	4-Cl
3	$4-CH_3-C_6H_4-$	H
4	$2-Cl-C_6H_4-$	5-Cl
5	$3-Cl-C_6H_4-$	H
6	$4-F-C_6H_4-$	H

Seuraavissa esimerkeissä 1-6 kuvataan fenyyli-substituoitujen pyrido[1,4-b]bentsodiatsepiini-yhdisteiden valmistus käyttäen keksinnön mukaisia 2-[(3-amino-2-pyridinyyli)amino]fenyyli-aryylimetanoni-välituotteita. Esimerkit 7-31 kuvaavat fenyyli-substituoitujen pyrido[1,4-b]bentsodiatsepiini-yhdisteiden edelleen substituointia. Esimerkeissä esitettyjen yhdisteiden rakenteet on esitetty taulukossa 2.

Esimerkki 1

9-kloori-6-fenyyli-11H-pyrido[2,3-b][1,4]bentsodiatsepiini
 Suspensiota, jossa oli 6,6 g (0,02 moolia) {2-[(3-amino-2-pyridyyli)amino]-4-kloorifenyyli}-(fenyyli)metanonia (välituote 2) 200 ml:ssa tolueenia, kuumennettiin palautusjäähdyttämällä yli yön typpikehässä. Reaktioseos suodatettiin kuumana ja suodos kuumennettiin takaisin palautusjäähdytyslämpötilaan.

Sakka, joka muodostui jäädytettäessä huoneen lämpötilaan, erotettiin suodattamalla ja kiteytettiin uudelleen bentseenistä ja kuivattiin 4 h lämpötilassa $97-98^{\circ}\text{C} / 0,1 \text{ mm Hg}$ ja yli yön huoneen lämpötilassa $/ 0,1 \text{ mm Hg}$, jolloin saatiin 3,7 g tuotetta, sp. $250,5-252^{\circ}\text{C}$. Alkuaineanalyysi hiilen suhteen oli korkea ja tuote kuivattiin uudelleen lämpötilassa 139°C (ksyleeniä kuivauspistoolissa) 8 tunnin kuluessa. Vaikka hiilianalyysi pysyi korkeana, vastasivat protonien magneettisen resonanssin spektri ja massaspektri oletettua rakennetta.

Analyysi:

laskettu yhdisteelle $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{ClN}_3$: C 70,71; H 3,36; N 13,74
todettu : C 71,46; H 4,06; N 13,46

Esimerkki 2

8-kloori-6-(2-kloorifenylyli)-5,6-dihydro-11H-pyrido[2,3-b][1,4]bentsodiatsepiini

Elutoitaessa edelleen "fluorisil"-patsasta, valmistettaessa välituotetta 4, 10-15 %:sella asetonilla bentseenissä ja 5-25 %:sella metanolilla bentseenissä, saatiin kaksi fraktiota tämän esimerkin otsikossa mainittua tuotetta, 6,4 g ja 5,7 g, joista viimeksi mainittu oli erittäin epäpuhdas. 6,4 g painava fraktio kiteytettiin uudelleen bentseeni-iso-oktaanista, jolloin saatiin 3,7 g kiinteätä ainetta, sp. $203-206^{\circ}\text{C}$ (hajoa), joka identifioitiin kemiallisen ionisoimisen avulla massaspektrianalyysissä ^1H ja ^{13}C NMR, 8-kloori-6-(2-kloorifenylyli)-5,6-dihydro-11H-pyrido[2,3-b][1,4]bentsodiatsepiiniksi.

Esimerkki 3

6-(4-metyylifenylyli)-11H-pyrido[2,3-b][1,4]bentsodiatsepiini

Liuosta, jossa oli 3,6 g (0,012 moolia) {2-[(3-amino-2-pyridyyli)amino]fenyyli}(4-metyylifenylyli)metanonia 100 ml:ssa vedetöntä tolueenia, käsiteltiin katalyyttisellä määrällä paratolueeni-sulfonihappoa ja kuumennettiin palautusjäädyttämällä yli yön samalla erottaen vettä Dean-Stark-kokoojan avulla. Reaktioseos suodatettiin kuumana. Tuote saostui kun suodos jäädytettiin huoneen lämpötilaan ja otettiin talteen suodat-

tamalla. Saadun kiinteän aineen paino oli liuottimen haihduttamisen jälkeen 2,5 g, sp. 203,5-205 °C (hajoaa).

Analyysi:

laskettu yhdisteelle $C_{19}H_{15}N_3$: C 79,98; H 5,30; N 14,73
todettu: C 79,95; H 5,27; N 14,76

Esimerkki 4

6-(4-metoksifenyyli)-11H-pyrido[2,3-b][1,4]bentsodiatsepiini
Sekoitettua seosta, jossa oli 20,0 g (0,088 moolia) 2-amino-4'-metoksibentsofenonia ja 13,0 g (0,097 moolia) 3-amino-2-klooripyridiiniä (96 %), kuumennettiin lämpötilassa 180 °C tyypikehässä 2,0 h. Reaktioseos jäähdytettiin lämpötilaan noin 70 °C ja siihen lisättiin hitaasti 100 ml metyleenikloridia. Sen jälkeen kun seos oli jäähdytetty huoneen lämpötilaan, lisättiin vielä 50 ml metyleenikloridia ja seosta sekoitettiin yli yön. Suspendoitu kiinteä aine otettiin talteen suodattamalla, kuivattiin ilmassa, liuotettiin metanoliin ja tehtiin emäksiseksi 3N natriumhydroksidiliuoksella. Suspensio laimennettiin 500 ml:lla vettä ja uutettiin kolmella 250 ml:n erällä metyleenikloridia. Yhdistetyt metyleenikloridiuutteet kuivattiin magnesiumsulfaatin avulla ja haihdutettiin alipaineessa. Massaspektrianalyysit (EI ja CI) osoittivat, että jäännös oli {2-[3-amino-2-pyridyyli)amino]fenyyli}(4-metoksifenyyli)metanonin ja otsikossa mainitun yhdisteen seos. Tämä jäännös liuotettiin 250 ml:aan tolueenia yhdessä katalyyttisen määrän kanssa paratolueenisulfonihappoa ja liuosta kuumennettiin palautusjäähdyttään yli yön tyypikehässä samalla kun vettä erotettiin Dean-Stark-lukon avulla. Reaktioseos suodatettiin kuumana. Tuote saostui kun suodos jäähdytettiin huoneen lämpötilaan ja se otettiin talteen suodattamalla. Uudelleenkiteyttämisen jälkeen bentseenistä tuote painoi 1,8 g, sp. 198,5-200,5 °C (hajoaa).

Analyysi:

laskettu yhdisteelle $C_{19}H_{15}N_3O$: C 75,73; H 5,02; N 13,94
todettu: C 75,65; H 4,98; N 14,03

Esimerkki 5

6-(3-kloorifenyyli)-11H-pyrido[2,3-b][1,4]bentsodiatsepiini
 Seosta, jossa oli 14 g (0,0433 moolia) {2-[3-amino-2-pyridi-
 nyyli)amino]fenyyli}(3-kloorifenyyli)metanonia ja 0,3 g para-
 tolueeni-sulfonihappoa 500 ml:ssa tolueenia, kuumennettiin pa-
 lautusjäähdyttään yli yön käyttäen Dean-Stark-lukkoa veden
 keräämiseksi. Palautusjäähdytysajan loppupuolella tislattiin
 osa tolueenia (noin 250 ml) pois ja kuuma liuos suodatettiin.
 Sitten lisättiin petrolieetteriä (30-60 °C) samennemispistee-
 seen saakka. Liuosta jäähdytettiin yli yön ja se suodatettiin,
 jolloin saatiin ilmakeivauksen jälkeen 10 g (76 %) kullaa-
 värisiä kiteitä. Osa tästä kiteytettiin uudelleen isopropy-
 lialkoholi-isopropyylieetteristä, sp. 160-160,5 °C.

Analyysi:

laskettu yhdisteelle $C_{18}H_{12}N_3Cl$: C 70,71, H 3,96; N 13,74
 todettu : C 70,47; H 3,98; N 13,62

Esimerkki 6

6-(4-fluorifenyyli)-11H-pyrido[2,3-b][1,4]bentsodiatsepiini
 Seosta, jossa oli 11,5 g (0,037 moolia) {2-[3-amino-2-pyri-
 dinyyli)amino]fenyyli}(4-fluorifenyyli)metanonia ja 0,6 g pa-
 ratolueeni-sulfonihappoa tolueenissa, kuumennettiin palautus-
 jäähdyttään 24 h käyttäen Dean-Stark-lukkoa veden keräämisek-
 si. Palautusjäähdytyksen päätyttyä tislattiin jonkin verran
 tolueenia (300 ml) pois ja kuuma liuos suodatettiin. Sitten
 lisättiin petrolieetteriä (30-60 °C) samennemispisteeseen saak-
 ka. Liuosta jäähdytettiin yli yön (0 °C) ja se suodatettiin,
 jolloin saatiin 10,7 g kiteitä. Osa tätä materiaalia kitey-
 tetään uudelleen isopropyylialkoholista ja kuivatettiin tyh-
 jössä yli yön lämpötilassa 65 °C, sp. 203-205 °C.

Analyysi:

laskettu yhdisteelle $C_{19}H_{12}N_3F$: C 74,73; H 4,18; N 14,52
 todettu : C 74,61; H 4,17; N 14,54

77232

Esimerkki 7

8-kloori-N,N-dimetyyli-6-fenyyli-11H-pyrido/2,3-b/1,4-bentsodiatsepin-11-propaaniamiinioksalaatti (1:1)

Sekoitettuun suspensioon, jossa oli 1,05 g (0,044 moolia) natriumhydridiä (mineraaliöljyssä) 50 ml:ssa vedetöntä dimetyyliformamidia, lisättiin typpikehässä annoksittain 6,1 g (0,02 moolia) 8-kloori-6-fenyyli-11H-pyrido/2,3-b/1,4-bentsodiatsepiinia. Reaktioseosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 1,5 h, jonka ajan kuluessa vedyn kehittyminen päättyi. Seokseen lisättiin annoksittain 3,5 g (0,022 moolia) 3-dimetyyliaminopropyylikloridi-hydrokloridia. Kun oli sekoitettu yli yön huoneen lämpötilassa, kaadettiin reaktioseos 1600 ml:aan vettä ja yhdistelmä uutettiin kolmella 250 ml:n erällä metyleenikloridia. Yhdistetyt metyleenikloridiuutteet pestiin kahdesti 250 ml:n erällä vettä, kuivattiin magnesiumsulfaatin avulla ja haihdutettiin alipaineessa. Jäännös liuotettiin bentseeniin ja sitä käsiteltiin kromatograafisesti asetoni-bentseenillä 300 g:n "florisil"-patsaassa, joka oli pakattu bentseeniin. Lähtöaine, 1,6 g, otettiin talteen bentseeniliuoksesta ja 3,6 g tuotetta saatiin vapaana emäksenä asetoni-bentseeniliuutuksen avulla liuottimen haihduttamisen jälkeen. 2,5 g raakaa vapaata emästä liuotettiin sitten kuumaan isopropyylialkoholiin ja sen annettiin reagoida 0,8 g:n (0,0064 moolin kanssa oksaalihappodihydraattia. Oksalaattisuola, joka saostui jäädytettäessä otettiin talteen suodattamalla ja kiteytettiin uudelleen etanolista, jolloin saatiin 2,2 g tuotetta, sp. 206-208°C. Kuivausolosuhteet ennen analyysiä olivat: 5 h lämpötilassa 97-98°C/0,02 mm Hg; yli yön huoneen lämpötilassa/0,02 mm Hg.

Analyysi:

laskettu yhdisteelle $C_{25}H_{25}ClN_4O_4$: C 62,43; H 5,24; N 11,65
todettu : C 62,52; H 5,23; N 11,76

Esimerkki 8

N,N-dimetyyli-6-fenyyli-11H-pyrido/2,3-b/1,4-bentsodiatsepiini-11-propanamiini-fumaraatti (1:1)

Sekoitettuun suspensioon, jossa oli 1,68 g (0,070 moolia) natriumhydridiä (mineraaliöljyssä) 25 ml:ssa vedetöntä dimetyyliformamidia, lisättiin typpikehässä annoksittain suspensio, jossa oli 8,0 g (0,029 moolia) 6-fenyyli-11H-pyrido[2,3-b][1,4]bentsodiatsepiinia 20 ml:ssa vedetöntä dimetyyliformamidia. Seosta sekoitettiin 30 min sen jälkeen kun lisääminen oli päättynyt, lämmitettiin lämpötilaan 65°C 15 min ajan ja jäähdytettiin jälleen huoneen lämpötilaan. Seokseen lisättiin 5,6 g (0,035 moolia) 3-dimetyyliaminopropyylikloridi-hydrokloridia. Kun oli sekoitettu yli yön huoneen lämpötilassa osoitti ohutkerroskromatografia, että reaktio oli tapahtunut melkein täydellisesti. Reaktioseos kaadettiin 1500 ml:an vettä ja uutettiin 250 ml:lla metyleenikloridia. Metyleenikloridiuute pestiin kolmella 250 ml:n erällä vettä, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin alipaineessa. Jäännös liuotettiin metyleenikloridiin ja uutettiin 100 ml:n ja 150 ml:n erillä 3N kloorivetyhappoa. Reagoimaton 6-fenyyli-11H-pyrido[2,3-b][1,4]bentsodiatsepiini-lähtöaine saostettiin hapon vesiliuoksesta ja erotettiin dekantoimalla varovaisesti liuos erilleen kiinteästä aineesta. Vesiliuos tehtiin emäksiseksi 3N natriumhydroksidiliuoksella ja uutettiin kolmella 100 ml:n erällä metyleenikloridia. Yhdistetyt metyleenikloridiuutteet kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin alipaineessa, jolloin saatiin 7,7 g jäännöstä, otsikossa mainitun yhdisteen vapaata emästä. Liuos, jossa oli 6,6 g tätä jäännöstä kuumassa isopropyli-alkoholissa, saatettiin reagoimaan 2,15 g:n kanssa fumariihappoa ja seosta kuumennettiin siksi, kunnes liukeneminen oli päättynyt. 48 h pituisen seisomisen jälkeen otettiin saostunut suola talteen suodattamalla. Uudelleenkiteyttämisen jälkeen isopropylialkoholi-isopropyylieetteristä saatiin 5,9 g tuotetta, sp. 171-173°C. Kuivausolosuhteet ennen analyysiä olivat 4 h lämpötilassa 90°C/0,1 mm Hg; yli yön huoneen lämpötilassa /0,1 mm Hg.

77232

Analyysi:

laskettu yhdisteelle $C_{27}H_{28}N_4O_4$: C 68,63; H 5,97; N 11,86
 todettu : C 68,37; H 6,05; N 11,73

Esimerkki 9

N,N-dimetyyli-6-fenyyli-11H-pyrido[2,3-b][1,4]bentsodiatsepiini-11-etaaniamiinifumaraatti (1:1)

Sekoitettuun suspensioon, jossa oli 1,48 g (0,062 moolia) natriumhydridiä (mineraaliöljyssä) 35 ml:ssa vedetöntä dimetyyliformamidia, lisättiin typpikehässä annoksittain 7,0 g (0,026 moolia) 6-fenyyli-11H-pyrido[2,3-b][1,4]bentsodiatsepiinia. Kun reaktioseos oli jäähdytetty huoneen lämpötilaan, lisättiin annoksittain 4,46 g (0,031 moolia) 2-dimetyyliaminoetyylikloridi-hydrokloridia ja sekoittamista jatkettiin yli yön. Reaktioseos kaadettiin 1500 ml:an vettä ja saatu seos uutettiin 250 ml:lla metyleenikloridia. Metyleenikloridiuute pestiin kolmella 500 ml:n erällä vettä, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin alipaineessa, jolloin saatiin 8,6 g öljyä, otsikossa mainitun yhdisteen vapaata emästä. Osa tätä öljyä, 6,9 g, saatettiin reagoimaan yhtä suuren moolimäärän kanssa fumaarihappoa isopropyylialkoholissa. Lisättäessä isopropyylieetteriä saatiin öljymäinen kiinteä aine. Seos haihdutettiin alipaineessa ja jäännös kiteytyi seistesään. Kiteitä hangattiin asetonin kanssa ja kiteytettiin uudelleen asetoni-isopropyylieetteristä, jolloin saatiin 4,3 g fumaraattisuolaa, sp. 175-177,5°C.

Analyysi:

laskettu yhdisteelle $C_{26}H_{26}N_4O_4$: C 68,11; H 5,72; N 12,22
 todettu : C 67,88; H 5,72; N 12,17

Esimerkki 10

11-[3-(4-morfolinyyli)propyyli]-6-fenyyli-11H-pyrido[2,3-b][1,4]bentsodiatsepiinifumaraatti (1:1)

Sekoitettuun suspensioon, jossa oli 1,10 g (0,046 moolia) natriumhydridiä (mineraaliöljyssä) 25 ml:ssa vedetöntä

dimetyyliformamidia, lisättiin typpikehässä annoksittain 5,0 g (0,0184 moolia) 6-fenyyli-11H-pyrido[2,3-b][1,4]-bentsodiatsepiinia. Reaktioseosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 15 min ja lämmitettiin lämpötilassa 65-70°C 10 min ja annettiin jäähtyä huoneen lämpötilaan. Tähän seokseen lisättiin annoksittain 4,1 g (0,02 moolia) 4-(3-klooripropyyli)morfoliinihydrokloridia. Reaktiosesota sekoitettiin huoneen lämpötilassa 16 h ja se kaadettiin siten 800 ml:an vettä. Tämä seos uutettiin kahdesti 200 ml:n erillä metyleenikloridia. Yhdistetyt metyleenikloridiuutteet uutettiin 150 ml:n ja 75 ml:n erillä 3N kloorivetyhappoa ja yhdistetyt vesipitoiset utteet tehtiin emäksiksi 3N natriumhydroksidilla. Saatu suspensio uutettiin kahdella 150 ml:n erällä metyleenikloridia ja nämä kaksi viimeksimainittua uutetta yhdistettiin, kuivattiin magnesiumsulfaatin avulla ja haihdutettiin alipaineessa. Jäännös, otsikossa mainitun yhdisteen vapaa emäs, saatettiin reagoimaan yhtä suuren moolimäärän kanssa fumaarihappoa lämpimässä isopropyylialkoholissa ja seosta käsiteltiin isopropyylieetterillä. Fumaraattisuola otettiin talteen suodattamalla ja kiteytettiin uudelleen etanoli-etyyliasetaatista, jolloin saatiin 5,6 g tuotetta, sp. 154-157°C. Kuivausolosuhteet ennen analyysiä olivat: 4 h lämpötilassa 97-98°C/0,1 mm Hg; yli yön huoneen lämpötilassa /0,1 mm Hg.

Analyysi:

laskettu yhdisteelle $C_{29}H_{30}N_4O_5$: C 67,69; H 5,88; N 10,88
todettu : C 67,52; H 5,84; N 10,90

Esimerkki 11

N,N-dietyyli-6-fenyyli-11H-pyrido[2,3-b][1,4]-bentsodiatsepiini-11-propaaniamiinioksaatti (1:1)

Sekoitettuun suspensioon, jossa oli 1,10 g (0,0461 moolia) natriumhydridiä (mineraaliöljyssä) 25 ml:ssa vedetöntä dimetyyliformamidia, lisättiin typpikehässä annoksittain 5,0 g (0,0184 moolia) 6-fenyyli-11H-pyrido[2,3-b][1,4]-bentsodiatsepiinia. Reaktioseosta sekoitettiin huoneen lämpö-

tilassa 0,5 h, lämmitettiin lämpötilaan 65-70°C ja jäähdytettiin hitaasti huoneen lämpötilaan. Tähän seokseen lisättiin annoksittain 3,77 g (0,020 moolia) 3-dietyyliaminopropyylikloridi-hydrokloridia ja reaktioseosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 16 h. Seos kaadettiin 750 ml:an vettä ja uutettiin kolmella 150 ml:n erällä metyleenikloridia. Yhdistetyt metyleenikloridiuutteet uutettiin 150 ml:n ja 75 ml:n erillä 3N kloorivetyhappoa. Yhdistetyt vesiuutteet tehtiin emäksisiksi 3N natriumhydroksidilla ja uutettiin sitten kolmasti 100 ml:n erillä metyleenikloridia. Yhdistetyt metyleenikloridiuutteet kuivattiin magnesiumsulfaatin avulla ja haihdutettiin alipaineessa, jolloin saatiin 7,5 g otsikossa mainittua yhdistettä vapaana emäksenä. 5,6 g tätä yhdistettä saatettiin reagoimaan yhtä suuren moolimäärän kanssa oksaalihappodihydraattia kuumassa isopropyylialkoholissa. Oksalaattisuola otettiin talteen suodattamalla, jolloin saatiin 5,5 g tuotetta, sp. 196-199°C. Kuivausolosuhteet ennen analyysiä olivat: 1 h lämpötilassa 97-98°C/0,1 mm Hg.

Analyysi:

laskettu yhdisteelle $C_{27}H_{30}N_4O_4$: C 68,34; H 6,37; N 11,81
todettu : C 68,31; H 6,43; N 11,86

Esimerkki 12

9-kloori-N,N-dimetyyli-6-fenyli-11H-pyrido[2,3-b][1,4]-bentsodiatsepiini-11-propaaniamiinifumaraatti (1:1)

Sekoitettuun suspensioon, jossa oli 0,98 g (0,041 moolia) natriumhydridiä (mineraaliöljyssä) 25 ml:ssa vedetöntä dimetyyliformamidia, lisättiin typpikehässä annoksittain 5,0 g (0,016 moolia) 9-kloori-6-fenyli-11H-pyrido[2,3-b][1,4]-bentsodiatsepiinia 45 min kuluessa. Reaktioseosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 1 h, lämmitettiin lämpötilaan 70°C ja jäähdytettiin sitten hitaasti huoneen lämpötilaan. Tähän seokseen lisättiin annoksittain 30 min kuluessa 2,84 g (0,018 moolia) 3-dimetyyliaminopropyylikloridi-hydrokloridia ja reaktioseosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 17 h. Seos kaadettiin 750 ml:an vettä ja uutettiin 150 ml:n

ja kahdella 100 ml:n erällä metyleenikloridia. Yhdistetyt metyleenikloridiuutteet pestiin kahdella 100 ml:n erällä vettä ja tämän jälkeen suoritettiin uuttaminen 100 ml:n ja 75 ml:n erillä 3N kloorivetyhappoa. Happamat uutteet yhdistettiin ja suodatettiin muodostuneen sakan poistamiseksi ja suodos tehtiin emäksiseksi 3N natriumhydroksidilla ja uutettiin kolmasti 100 ml:n erillä metyleenikloridia. Yhdistetyt metyleenikloridiuutteet kuivattiin magnesiumsulfaatin avulla ja haihdutettiin alipaineessa. Jäännös liuotettiin metyleenikloridiin ja suodatettiin 50-60 g:n "florisil"-kerroksen lävitse sintratussa lasisuppilossa. Kerros pestiin peräkkäin 1, 2, 3 ja 5 %:sella metanolin ja metyleenikloridin seoksella, suodokset yhdistettiin ja haihdutettiin alipaineessa, jolloin saatiin otsikossa mainittu yhdiste vapaana emäksenä. Tämä vapaa emäs saatettiin reagoimaan ekvimolaarisen määrän kanssa fumaarihappoa kuumassa isopropanolissa, jolloin saatiin 3,3 g fumaraattia, sp. 199-202°C.

Analyysi:

laskettu yhdisteelle $C_{27}H_{27}N_4O_4Cl$: C 63,96; H 5,37; N 11,05
todettu : C 63,63; H 5,36; N 11,00

Esimerkki 13

6-fenylyli-11- $\underline{\underline{3}}$ -(1-piperidinyyli)propyyli $\underline{\underline{7}}$ -11H-pyrido- $\underline{\underline{2,3-b7/1,47}}$ bentsodiatsepiinifumaraatti (1:1)

Sekoitettuun suspensioon, jossa oli 1,10 g (0,0461 moolia) natriumhydridiä (mineraaliöljyssä) 25 ml:ssa vedetöntä dimetyyliformamidia, lisättiin typpikehässä annoksittain 5,0 g (0,018 moolia) 6-fenylyli-11H-pyrido $\underline{\underline{2,3-b7/1,47}}$ -bentsodiatsepiinia. Reaktioseosta sekoitettiin 30 min, lämmitettiin lämpötilaan 70°C ja jäähdytettiin huoneen lämpötilaan. Seokseen lisättiin annoksittain 4,14 g (0,0203 moolia) N-(3-klooripropyyli)piperidiini-hydrokloridia ja reaktioseosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 16 h. Seos kaadettiin 750 ml:an vettä ja uutettiin 150 ml:lla metyleenikloridia samalla sekoittaen 15 min ajan. Vesi-

pitoinen kerros uutettiin kahdella 100 ml:n lisäerällä metyleenikloridia. Yhdistetyt metyleenikloridiuutteet uutettiin 150 ml:n ja 75 ml:n erillä 3N kloorivetyhappoa ja yhdistetyt happamat uutteet tehtiin emäksiseksi 3N natriumhydroksidilla ja uutettiin sitten kolmella 100 ml:n erällä metyleenikloridia. Metyleenikloridiuutteet yhdistettiin, kuivattiin magnesiumsulfaatin avulla ja haihdutettiin alipaineessa. Jäännös liuotettiin mahdollisimman pieneen metyleenikloridimäärään ja suodatettiin 100 g:n suuruisen "florisil"-kerroksen lävitse sintratussa lasisuppilossa. Kerros pestiin peräkkäin metyleenikloridilla ja 1, 2, 3 ja 5 %:sella metanoli-metyleenikloridiseoksella. Kaikki suodokset yhdistettiin ja haihdutettiin alipaineessa. Jäännös saatettiin reagoimaan 1,3 g:n kanssa fumaarihappoa kuumassa isopropanolissa ja tähän lisättiin isopropyylieetteriä. Muodostui amorfinen sakka. Koko seos haihdutettiin kuiviin ja jäännös liuotettiin 200 ml:an etanolia. Liuosta kuumennettiin palautusjäähdyttään, suodatettiin ja suodokseen lisättiin isopropyylieetteriä. Kiteet, jotka muodostuivat yön aikana, erotettiin suodattamalla, jolloin saatiin 4,1 g fumaraattisuolaa, sp. 153-156°C. Kuivausolosuhteet ennen analyysiä olivat: 4 h lämpötilassa 97-98°C/0,1 mm Hg.

Analyysi:

laskettu yhdisteelle $C_{30}H_{32}N_4O_4$: C 70,29; H 6,29; N 10,93
todettu : C 70,38; H 6,32; N 10,92

Esimerkki 14

6-(4-kloorifenyli)-N,N-dimetyyli-11H-pyrido[2,3-b][1,4]bentsodiatsepiini-11-propaaniamiini-fumaraatti (1:1)

Sekoitettuun suspensioon, jossa oli 1,57 g (0,065 moolia) natriumhydridiä (mineraaliöljyssä) 25 ml:ssa vedetöntä dimetyyliformamidia, lisättiin typpikehässä 8,0 g (0,026 moolia) 6-(4-kloorifenyli)-11H-pyrido[2,3-b][1,4]bentsodiatsepiinia. Reaktioseosta sekoitettiin 1 h huoneen lämpötilassa, se lämmitettiin lämpötilaan 80°C 15 min kuluessa

ja jäädytettiin huoneen lämpötilaan. Seokseen lisättiin annoksittain 4,55 g (0,029 moolia) 3-dimetyyliaminopropyylidikloridi-hydrokloridia ja seosta sekoitettiin yli yön huoneen lämpötilassa. Seos kaadettiin 750 ml:an vettä ja sitä sekoitettiin 30 min 150 ml:n kanssa metyleenikloridia. Vesikerrosta uutettiin vielä kolmella 100 ml:n erällä metyleenikloridia. Yhdistetyt metyleenikloridiuutteet kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin alipaineessa, jolloin saatiin otsikossa mainittu yhdiste vapaana emäksenä. Tämän vapaan emäksen annettiin reagoida yhtä suuren moolimäärän kanssa fumaarihappoa kuumassa isopropanolissa. Jäähdyttämisen jälkeen saostui 3,6 g fumaraattisuolaa, sp. 200,5-202,5°C. Tuotetta kuivattiin edelleen ilmassa ennen analyysiä.

Analyysi:

laskettu yhdistelelle $C_{27}H_{27}ClN_4O_4$: C 63,96; H 5,37; N 11,05
todettu : C 64,18; H 5,33; N 11,07

Esimerkki 15

8-kloori-N,N-dimetyyli-6-fenyyli-11H-pyrido[2,3-b][1,4]-bentsodiatsepiini-11-etaaniamiini-oksalaatti (1:1)

Sekoitettuun suspensioon, jossa oli 1,05 g (0,044 moolia) natriumhydridiä (mineraaliöljyssä) 5 ml:ssa vedetöntä dimetyyliformamidia, lisättiin annoksittain 6,1 g (0,02 moolia) 8-kloori-6-fenyyli-11H-pyrido[2,3-b][1,4]-bentsodiatsepiinia. Reaktioseosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 1,5 h, jonka ajan kuluessa vedyn kehittyminen päättyi. Reaktioseos jäädytettiin lämpötilaan 5°C ja siihen lisättiin annoksittain 3,2 g (0,022 moolia) 2-dimetyyliaminoetyylikloridi-hydrokloridia ja tämän jälkeen sekoitettiin huoneen lämpötilassa noin 60 h. Reaktioseos kaadettiin 1600 ml:an vettä ja seos uutettiin kolmasti 500 ml:n erillä metyleenikloridia. Yhdistetyt utteet pestiin kahdella 500 ml:n erällä vettä, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin alipaineessa. Ohutkerroskromatografian avulla (20 % metanoli/bentseeni piioksidigeelissä) todettiin, että läsnä oli

otsikossa mainitun yhdisteen vapaata emästä ja lähtöainetta. Jäännös liuotettiin bentseeniin ja sitä käsiteltiin kromatograafisesti 200 g:n patsaassa "florisilia", joka oli pakattu bentseeniin. Lähtöaine, 1,3 g 8-kloori-6-fenyyli-11H-pyrido[2,3-b][1,4]bentsodiatsepiinia, elutoitiin bentseenillä ja otsikossa mainitun yhdisteen vapaa emäs elutoitiin asetonin ja bentseenin seoksilla. Vapaan emäksen annettiin reagoida yhtä suuren moolimäärän kanssa oksaalihappodihydraattia palautusjäähdytetyssä isopropyylialkoholissa ja tuote, kiteytettynä uudelleen isopropyylialkoholista, painoi 1,6 g, sp. 228,5-232°C. Kuivausolosuhteet ennen analyysiä olivat 6 h lämpötilassa 82°C/0,1 mm Hg yli yön huoneen lämpötilassa.

Analyysi:

laskettu yhdisteelle $C_{24}H_{23}ClN_4O_4$: C 61,74; H 4,96; N 12,00
todettu : C 61,62; H 4,95; N 11,98

Esimerkki 16

8-kloori-11-metyyli-6-fenyyli-11H-pyrido[2,3-b][1,4]bentsodiatsepiini

Sekoitettuun suspensioon, jossa oli 0,25 g (0,01 moolia) natriumhydridiä (mineraaliöljyssä) 15 ml:ssa vedetöntä dimetyyliformamidia, lisättiin annoksittain 3,05 g (0,01 moolia) 8-kloori-6-fenyyli-11H-pyrido[2,3-b][1,4]bentsodiatsepiinia. Seosta lämmitettiin lämpötilassa noin 60°C 1 h. Liuos, jossa oli 1,42 g (0,01 moolia) metyyljodidia 10 ml:ssa vedetöntä dimetyyliformamidia, lisättiin tipottain 0,5 tunnin kuluessa ja reaktioseosta sekoitettiin yli yön huoneen lämpötilassa, jonka jälkeen se kaadettiin 400 ml:an vettä ja sitä sekoitettiin 2 h. Saostunut kiinteä aine kiteytettiin kahdesti uudelleen isopropyylialkoholista, jolloin saatiin 2,0 g tuotetta, sp. 153-156°C. Kuivausolosuhteet ennen analyysiä olivat 1 h lämpötilassa 82°C/0,1 mm Hg.

Analyysi:

laskettu yhdisteelle $C_{19}H_{14}ClN_3$: C 71,36; H 4,41; N 13,14
todettu : C 71,64; H 4,43; N 13,32

Esimerkki 17

N,N-dimetyyli-6-(4-metyylifenyyli)-11H-pyrido[2,3-b][1,4]-bentsodiatsepiini-11-propaaniamiini-fumaraatti (1:1)

Sekoitettuun suspensioon, jossa oli 0,51 g (0,022 moolia) natriumhydridiä 25 ml:ssa vedetöntä dimetyyliformamidia, lisättiin typpikehässä annoksittain 4,2 g (0,0147 moolia) 6-(4-metyylifenyyli)-11H-pyrido[2,3-b][1,4]-bentsodiatsepiinia 45 min kuluessa. Seosta sekoitettiin 1 h huoneen lämpötilassa, se lämmitettiin lämpötilaan 75-80°C 1 tunnin kuluessa, jäädytettiin huoneen lämpötilaan ja siihen lisättiin tipottain liuos, jossa oli 0,0184 moolia 3-dimetyyliaminopropyylikloridia 10 ml:ssa vedetöntä dimetyyliformamidia. Seosta sekoitettiin yli yön huoneen lämpötilassa ja se kaadettiin 1000 ml:an vettä. Suspensiota uutettiin kolmella 150 ml:n erällä metyleenikloridia ja yhdistetyt metyleenikloridiuutteet uutettiin kahdella 150 ml:n erällä 3N kloorivetyhappoa. Happamassa liuoksessa muodostui sakka ja se poistettiin suodattamalla ja heitettiin pois. Suodos tehtiin emäksiseksi 3N NaOH:lla ja uutettiin kolmasti 100 ml:n erillä metyleenikloridia. Yhdistetyt metyleenikloridiuutteet kuivatettiin magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin alipaineessa, jolloin saatiin öljynä otsikossa mainitun yhdisteen vapaa emäs. Tämä jäännös liuotettiin kuumaan isopropyylialkoholiin ja saatettiin reagoimaan yhtä suuren moolimäärän kanssa fumaarihappoa. Fumaraattisuola kiteytyi liuoksen jäähtyessä huoneen lämpötilaan ja se kiteytettiin kahdesti uudelleen isopropyylialkoholi-isopropyylieetteristä, jolloin saatiin 1,7 g tuotetta, sp. 187-189°C (hajoaa).

Analyysi:

laskettu yhdisteelle $C_{28}H_{30}N_4O_4$: C 69,12; H 6,22; N 11,52
todettu : C 68,86; H 6,32; N 11,36

Esimerkki 18

6-(4-metoksifenyyli)-N,N-dimetyyli-11H-pyrido[2,3-b][1,4]-bentsodiatsepiini-11-propaaniamiini-fumaraatti (1:1)

Sekoitettuun suspensioon, jossa oli 0,45 g (0,0187 moolia) natriumhydridiä 25 ml:ssa vedetöntä dimetyyliformamidia, lisättiin typpikehässä 4,5 g (0,015 moolia) 6-(4-metoksife-nyyli)-11H-pyrido[2,3-b][1,4]bentsodiatsepiinia 30 min ku- luessa. Seosta sekoitettiin 30 min huoneen lämpötilassa ja sitä lämmitettiin tämän jälkeen lämpötilassa 80-90°C 1 h, jäähdytettiin huoneen lämpötilaan ja lisättiin tipottain liuos, jossa oli 0,019 moolia 3-dimetyyliaminopropyyliklori- dia 5 ml:ssa vedetöntä dimetyyliformamidia. Reaktioseosta sekoitettiin yli yön huoneen lämpötilassa ja se kaadettiin 800 ml:an vettä. Saatu suspensio uutettiin kahdella 150 ml:n erällä metyleenikloridia. Yhdistetyt uutteen pestiin 500 ml:lla vettä ja uutettiin sitten kahdella 100 ml:n erällä 3N kloorivetyhappoa. Kiinteä aine, joka saostui yhdistetyis- tä happamista uutteista, erotettiin suodattamalla ja heitet- tiin pois. Suodos tehtiin emäksiseksi 3N natriumhydroksidi- liuoksella ja uutettiin kolmella 100 ml:n erällä metyleeni- kloridia. Yhdistetyt metyleenikloridiuutteet kuivatettiin mag- nesiumsulfaatin avulla ja haihdutettiin alipaineessa. Jään- nösöljy oli osittain kiteytynyttä ja sitä hangattiin mety- leenikloridin kanssa ja suodatettiin jolloin saatiin jäännök- senä 0,32 g. Suodos haihdutettiin alipaineessa ja jäännös- öljyä hangattiin kuumassa bentseenissä ja suodatettiin, jolloin saatiin 0,8 g:n jäännös. Bentseenosuodos haihdutet- tiin alipaineessa ja jäännösöljy saatettiin reagoimaan 1,02 g:n kanssa fumaarihappoa kuumassa isopropyylialkoholissa. Jäähdyttämisen jälkeen erottui liuoksesta öljyä. Sakan ylä- puolella oleva neste dekantoitiin ja öljyyn pantiin siemen- kiteitä. Osittaisen kiteytymisen jälkeen seos suodatettiin, jolloin saatiin 2,5 g kiinteätä ainetta, sp. 157-160°C. Uudelleenkiteytettäessä isopropyylialkoholi-isopropyylieet- teristä saatiin jälleen öljyn ja kiinteän aineen seos. Seos- ta kuunnettiin uudelleen isopropyylialkoholien lisämäärän kanssa, se saatettiin liukenemaan, suodatettiin, siihen pantiin siemenkiteitä ja jäähdytettiin. Fumaraattisuola saostettiin ja otettiin talteen suodattamalla, jolloin saa- tiin tuotetta 2,0 g, sp. 159-161°C.

Analyysi:

laskettu yhdisteelle $C_{28}H_{30}N_4O_5$: C 66,92; H 6,02; N 11,15
 todettu : C 66,90; H 6,08; N 11,08

Esimerkki 19

6-(3-kloorifenyyli)-N,N-dimetyyli-11H-pyrido[2,3-b][1,4]-bentsodiatsepiini-11-propaaniamiini-fumaraatti (1:1)

Sekoitettuun suspensioon, jossa oli 3,4 g (0,07 moolia) natriumhydridiä (mineraaliöljyssä) 250 ml:ssa vedetöntä dimetyyliformamidia, lisättiin typpikehässä annoksittain 8,5 g (0,028 moolia) 6-(3-kloorifenyyli)-11H-pyrido[2,3-b][1,4]-bentsodiatsepiinia. Seosta sekoitettiin 30 min huoneen lämpötilassa. Lämpötila nostettiin arvoon 80 °C 3 tunniksi ja seoksen annettiin sitten jäähtyä huoneen lämpötilaan. Reaktioseokseen lisättiin tipottain liuos, jossa oli 4,9 g (0,031 moolia) 3-dimetyyliaminopropyylikloridi-hydrokloridia 30 ml:ssa dimetyyliformamidia, 20 min kuluessa. Reaktioseosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa yli yön typpikehässä. Ohutkerroskromatografian avulla todettiin, että läsnä oli jonkin verran lähtöainetta. Sitten lisättiin vielä 1,4 g (0,03 moolia) natriumhydridiä ja 15 min myöhemmin 4,7 g (0,03 moolia) 3-dimetyyliaminopropyylikloridi-hydrokloridia, jonka jälkeen sekoitettiin 4 1/2 tuntia. Sitten lisättiin tipottain vettä (20 ml) ja reaktioseos suodatettiin ja väkevöitiin pyörivässä haihduttajassa. Jäännös jaettiin dietyylieetterin ja laimean natriumhydroksidiliuoksen kesken. Eetterikerros pestiin kolmasti vedellä ja uutettiin laimealla kloorivetyhapon vesiliuoksella. Vesikerros tehtiin emäksiseksi natriumhydroksidipallosilla ja uutettiin metyleenikloridilla. Metyleenikloridikerros kuivatiin ja väkevöitiin, jolloin jäännöksenä saatiin 7,5 g tuotetta. Vapaa emäs saatettiin reagoimaan fumarihapon kanssa ja fumaraattisuola kiteytettiin uudelleen etyyliasetaatti-etanolista, sp. 167,5-168,5 °C.

Analyysi:

laskettu yhdisteelle $C_{23}H_{23}N_4Cl$: C 63,96; H 5,47; N 11,05
 todettu : C 63,95; H 5,39; N 11,00

Esimerkki 206-(4-fluorifenyyli)-N,N-dimetyyli-11H-pyrido[2,3-b][1,4]-bentsodiatsepiini-11-propaaniamiini-hydrokloridi-hemihydraatti

Sekoitettuun suspensioon, jossa oli 3,6 g (0,075 moolia) natriumhydridiä (mineraaliöljyssä) 250 ml:ssa vedetöntä dimetyyliformamidia, lisättiin typpikehässä annoksittain 8,7 g (0,03 moolia) 6-(3-fluorifenyyli)-11H-pyrido[2,3-b][1,4]-bentsodiatsepiinia. Seosta sekoitettiin 30 min huoneen lämpötilassa. Lämpötila nostettiin arvoon 80 °C 3,5 tunnin ajaksi ja seoksen annettiin tämän jälkeen jäähtyä lämpötilaan 45 °C. Reaktioseokseen lisättiin tipottain liuos, jossa oli 5,2 g (0,033 moolia) 3-dimetyyliaminopropyylikloridi-hydrokloridia 30 ml:ssa dimetyyliformamidia. Kun oli sekoitettu yli yön huoneen lämpötilassa, todettiin ohutkerroskromatografian avulla, että läsnä oli lähtöainetta. Sitten lisättiin vielä 3,6 g (0,075 moolia) natriumhydridiä ja 45 min pituisen sekoittamisen jälkeen reaktioseos kuumennettiin lämpötilaan 50-60 °C 1/2 tunnin ajaksi. Muodostui vihreä väri ja kaasua. Seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 3 h. Sitten lisättiin tipottain liuos, jossa oli 5,2 g (0,033 moolia) 3-dimetyyliaminopropyylikloridia 30 ml:ssa dimetyyliformamidia. (Lisäyksen noin puolessa välissä muodostui vihreä väri ja lisäämisen kesto aika oli noin 1 h). Reaktioseosta sekoitettiin yli yön huoneen lämpötilassa. Seokseen lisättiin 30 ml vettä samalla jäähdyttäen. Kun kaasun kehittyminen oli päättynyt, seos suodatettiin ja väkevöitiin pyörivässä haihduttajassa. Jäännös jaettiin dietyylieetterin ja veden kesken ja eetterikerros uutettiin laimealla kloorivetyhapon vesiliuoksella. Vesikerros suodatettiin 1 1/2 tunnin kuluttua kiinteän aineen poistamiseksi. Suodos tehtiin emäksiseksi natriumhydroksidipallosilla ja uutettiin metyleenikloridilla. Uute kuivattiin ja väkevöitiin. Jäännös jaettiin kahteen yhtä suureen

osaan ja puhdistettiin kuivapatsaskromatografian avulla käyttäen kahta 20 x 38 mm:n piidioksidigeelipatsasta, jotka oli deaktivoitu kehitysluottimella (10 % metanolia, 1 % väkevää ammoniumhydroksidia, 89 % metyleenikloridia). Patsaan keskiosa leikattiin irti ja uutettiin kehitysluoksella. Yhdistetyt uutteen väkevöitiin alipaineessa ja jäännös liuotettiin etyyliasetaatti-etanoliseokseen ja hapotettiin väkevällä kloorivetyhapolla. Hydrokloridisuola kiteytettiin uudelleen etanoli-etyyliasetaatti-seoksesta. Suodatettaessa saatu kiinteä aine kuivattiin lämpötilassa 99°C 48 tunnin ajan, jolloin saatiin otsikossa mainittu yhdiste monohydrokloridi-hemihydraattina, sp. 120-123°C.

Analyysi:

laskettu yhdisteelle $C_{46}H_{50}N_8F_2Cl_2O$: C 65,78; H 6,00; N 13,34
todettu : C 65,58; H 5,77; N 13,47

Esimerkki 21

11- $\overline{3}$ -(1,3-dihydro-1,3-diokso-2H-isoindol-2-yyli)propyyli $\overline{7}$ -6-fenyyli-11H-pyrido $\overline{2}$,3-b $\overline{7}$ / $\overline{1}$,4 $\overline{7}$ bentsodiatsepiini

Sekoitettuun suspensioon, jossa oli 0,56 g (0,023 moolia) natriumhydridiä 25 ml:ssa vedetöntä dimetyyliformamidia, lisättiin annoksittain 5,0 g (0,0184 moolia) 6-fenyyli-11H-pyrido $\overline{2}$,3-b $\overline{7}$ / $\overline{1}$,4 $\overline{7}$ bentsodiatsepiinia. Reaktioseosta lämmitettiin lämpötilassa 80°C $\pm$ 2°C 1 h ja se jäähdytettiin huoneen lämpötilaan. Sitten lisättiin tipottain liuos, jossa oli 5,55 g (0,020 moolia) N-(3-bromipropyyli)ftaali-imidiä 10 ml:ssa vedetöntä dimetyyliformamidia, ja kun oli sekoitettu 16 h, kaadettiin reaktioseos 650 ml:an vettä ja sekoitettiin 30 min. Keltainen kiinteä aine otettiin talteen suodattamalla ja kiteytettiin kolmasti uudelleen isopropyylialkoholista, jolloin saatiin 3,7 g tuotetta, sp. 170-172°C.

Analyysi:

laskettu yhdisteelle $C_{29}H_{22}N_4O_2$: C 75,97; H 4,84; N 12,22
todettu : C 76,25; H 4,87; N 12,34

Esimerkki 22

6-fenyyli-11H-pyrido[2,3-b][1,4]bentsodiatsepiini-11-propaaniamiini, dihydrokloridi, hemihydraatti

Seosta, jossa oli 16,2 g (0,035 moolia) 6-fenyyli-11- $\bar{3}$ -(ftaali-imido)propyyli $\bar{7}$ -11H-pyrido[2,3-b][1,4]bentsodiatsepiinia ja 2,29 g (0,0387 moolia) hydratsiinihydraattia, 85 % 175 ml:ssa (190 proof) etyylialkoholia, kuumennettiin palautusjäähdyttään 2,5 h ja annettiin seistä 72 h. Liuos, jossa oli 10 ml väkevää kloorivetyhappoa 50 ml:ssa vettä, lisättiin tähän seokseen. Seosta sekoitettiin yli yön. Kiinteä sakka otettiin talteen suodattamalla ja heitettiin pois. Suodos haihdutettiin alipaineessa. Hieman kostea jäännös suspendoitiin 200 ml:an vettä, seosta sekoitettiin 2 h ja suodatettiin "celiten" lävitse. Suodos haihdutettiin alipaineessa ja jäännös suspendoitiin 100 ml:an etyylialkoholia (200 proof) ja haihdutettiin alipaineessa. Viimemainittu käsittely toistettiin. Raaka kostea jäännös (42,1 g) kiteytettiin uudelleen isopropanolista ja sen annettiin seistä noin 15 h. Suodatuksen avulla saatu kiinteä aine kuivattiin lämpötilassa 82°C fosforianhydridin avulla paineessa 0,1 mm Hg 3 h, sp. 210-220°C (hajoaa).

Analyysi:

laskettu yhdisteelle $C_{42}H_{46}Cl_4N_8O$: C 61,47; H 5,65; N 13,65
todettu : C 61,36; H 5,72; N 13,90

Esimerkki 23

6-fenyyli-11H-pyrido[2,3-b][1,4]bentsodiatsepiini-11-propaaniamiini

Osa esimerkissä 22 saatua 6-fenyyli-11H-pyrido[2,3-b][1,4]bentsodiatsepiini-11-propaaniamiini-dihydrokloridihemihydraattia liuotettiin veteen, tehtiin emäksiseksi laimealla natriumhydroksidilla ja uutettiin kolmasti metyleenikloridilla. Yhdistetyt metyleenikloridiuutteet suodatettiin 50-60 g:n kerroksen lävitse "florisilia" sintratussa lasisuppilossa. Kerros pestiin peräkkäin 1, 2, 3 ja 5 %:sella metanoli-metyleenikloridiseoksella, suodokset yhdistettiin ja haihdu-

tettiin alipaineessa, jolloin saatiin otsikossa mainittu yhdiste vapaana emäksenä.

Esimerkki 24

N-{3-/6-fenyyli-11H-pyrido/2,3-b/1,4/bentsodiatsepin-11-yyli/propyyli}metaani-imidihappoetyyliesteri

Liuosta, jossa oli 8,8 g (0,021 moolia) 6-fenyyli-11H-pyrido/2,3-b/1,4/bentsodiatsepiini-11-propaaniamiinia 150 ml:ssa trietyyliortoformaattia, kuumennettiin palautusjäähdyttämällä 4 1/2 h ja annettiin seistä yli yön. Seos väkevöitiin tyhjössä ja jäännös pestiin petrolieetterillä (30-60°C). Kemiaalliseen ionisoitumiseen perustuva massaspektri osoitti, että tuote oli seos, joka sisälsi otsikossa mainittua yhdistettä.

Esimerkki 25

N-metyyli-6-fenyyli-11H-pyrido/2,3-b/1,4/bentsodiatsepiini-11-propaaniamiini, dihydrokloridi

Imidaattiesterin valmistus

Menetelmä, jonka ovat esittäneet Crochet, T.A. & Blanton, C.D., Jr. Synthesis 1974 (1) 55-56

25 g (0,06 moolia) esimerkistä 22 saatua 6-fenyyli-11H-pyrido/2,3-b/1,4/bentsodiatsepiini-11-propaaniamiini-dihydrokloridihemihydraattia muutettiin vapaaksi emäkseksi jakamalla laimean natriumhydroksidin ja metyleenikloridin kesken, kuivaamalla ja väkevöimällä metyleenikloridikerros kuiviin, lisäämällä kuivaa bentseeniä ja väkevöimällä jälleen bentseenin poistamiseksi. Saatu vapaa emäs liuotettiin 300 ml:an (267 g; 1,8 moolia) juuri tislattua trietyyliortoformaattia samalla palautusjäähdyttämällä 9 h ajan. Seos väkevöitiin tyhjössä, lisättiin etanolia ja seos väkevöitiin jälleen.

Amidaatin muuttaminen amiiniksi

23,4 g (0,061 moolia) edellä valmistettua amidaattia liuotettiin 200 ml:an etanolia ja natriumboorihydraattia lisättiin samalla sekoittaen lämpötilassa 15-20°C siksi, kunnes ohutkerroskromatografian perusteella todettiin, että reaktio

oli tapahtunut oleellisesti täydellisesti lähtöaineen puutumisen perusteella. Sitten lisättiin hitaasti 50 ml vettä samalla sekoittaen ja jäädyttämistä jatkettiin 15 min veden lisäämisen jälkeen. Seokseen kaadettiin sitten 2 l vettä ja se uutettiin etyyliasetaatilla. Etyyliasetaattikerrosta pestiin vedellä siksi, kunnes pesuvesi oli neutraalia ja kyllästettiin sitten natriumkloridilla. Saatu etyyliasetaattikerros kuivattiin ja väkevöitiin. Lisättiin dietyylieetteriä ja seos jäädytettiin. Jonkin verran liukenematonta materiaalia erotettiin suodattamalla ja heitettiin pois. Eetterikerros väkevöitiin ja tuotetta käsiteltiin kromatograafisesti alumiinioksidipatsaassa (neutraali aktiivisuus 1), elutoitiin etyyliasetaatti + metanoli + trietyyliamiinin jäännösmäärällä. Ne fraktiot, jotka sisälsivät oleellisesti tuotetta (TLC), jaettiin etyyliasetaatin ja natriumhydroksidin vesiliuoksen kesken. Etyyliasetaattikerrokseen lisättiin kloorivedyn eetteriliuosta ja kiteinen tuote kiteytettiin uudelleen asetonitriili-vesi-seoksesta. Tuotteen sp. oli 139-141°C.

Analyysi:

laskettu yhdisteelle $C_{22}H_{24}N_4Cl_2$: C 63,62; H 5,82; N 13,49
 todettu : C 63,81; H 6,15; N 13,60

Esimerkki 26

N-{3- $\overline{6}$ -fenyyli-11H-pyrido $\overline{2,3-b7/1,47}$ bentsodiatsepiini-11-
 yyli $\overline{7}$ propyyli}karbamiinihappoetyyliesteri

Liukseen, jossa oli 1,6 g (0,0045 moolia) 6-fenyyli-11H-pyrido $\overline{2,3-b7/1,47}$ bentsodiatsepiini-11-propaaniamiinia kuivassa metyleenikloridissa, lisättiin 0,53 g (0,0052 moolia) trietyyliamiinia. Tähän liukseen lisättiin tipottain samalla jäädyttäen 0,54 g (0,0050 moolia) etyylikloroformaattia. Seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 2 h. Tuotteen metyleenikloridiliuos (joka todettiin kemialliseen ionisoitumiseen perustuvan massaspektrin avulla) pestiin laimealla natriumhydroksidi-natriumkloridilla, kyllästetyllä vesiliuoksella ja kuivattiin ja väkevöitiin kuiviin. Jäännöstä hangattiin

isopropyylieetterin kanssa. Saatiin 1,5 g otsikossa mainittua tuotetta.

Esimerkki 27

5,6-dihydro-N,N-dimetyyli-6-fenyyli-11H-pyrido[2,3-b][1,4]-bentsodiatsepiini-11-propaaniamiini, dihydrokloridi-hemihyd-
raatti

Liuos, jossa oli 3,0 g (0,0064 moolia) N,N-dimetyyli-6-fenyyli-11H-pyrido[2,3-b][1,4]-bentsodiatsepiini-11-propaaniamiinia absoluuttisessa metanolissa, säädettiin pH-arvoon 5,6 metanoli-pitoisella kloorivetyliuoksella. Tähän liuokseen lisättiin yhdellä kertaa 0,7 g (0,011 moolia) NaBH_3CN ja reaktioseosta kuumennettiin palautusjäähdyttään 20 min. Etanoli poistettiin tyhjöissä ja jäännös jaettiin laimean natriumhydroksidin ja metyleenikloridin kesken. Metyleenikloridikerros kuivattiin magnesiumsulfaatin avulla ja väkevöitiin, jolloin saatiin jäännös, joka kiteytettiin kahdesti 2-propanolista ja isopropyylieetteristä. Saatiin keltainen kiinteä aine 1,6 g (57 %), joka menetti kiteisen rakenteensa kuumennettaessa alkaen lämpötilasta $156-160^\circ\text{C}$ ja hajosi lämpötilassa $180-195^\circ\text{C}$.

Analyysi:

laskettu yhdisteelle $\text{C}_{46}\text{H}_{58}\text{N}_8\text{OCl}_4$: C 62,73; H 6,64; N 12,72
todettu : C 62,40; H 6,90; N 12,61

Esimerkki 28

N,N-dimetyyli-6-(2-nitrofenyyli)-11H-pyrido[2,3-b][1,4]-bentsodiatsepiini-11-propaaniamiini-hydrokloridi

Noudattamalla esimerkin 14 mukaista menetelmää, mutta käyttämällä ekvimolaarista määrää 6-(2-nitrofenyyli)-11H-pyrido[2,3-b][1,4]-bentsodiatsepiinia saatiin otsikossa mainittu yhdiste vapaana emäksenä. Tämä emäs muutettiin hydrokloridisuolaksi ja kiteytettiin uudelleen isopropyylialkoholista, jolloin keltainen kiintoaine, sp. $239-240^\circ\text{C}$ Kaava: $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_5\text{O}_2\text{Cl}$.

Esimerkki 29

5,6-dihydro-6-fenyyli-N-metyyli-11H-pyrido $\underline{2,3-b}$ $\underline{1,4}$ bentsodiatsepiini-11-propaaniamiini

Liuokseen, jossa on 1,4 g (0,0035 moolia) N-{3- $\underline{6}$ -fenyyli)-11H-pyrido $\underline{2,3-b}$ $\underline{1,4}$ bentsodiatsepiini-11-yyli $\underline{7}$ propyyli}-karbamiini-happo-etyyliesteriä (saatu esimerkistä 26) tetrahydrofuraanissa, lisätään typpikehässä 0,4 g (0,0105 moolia) litiumaluminiumhydridiä, jolloin tapahtui lievästi eksoterminen reaktio. Seos jäädytettiin ylikuumenemisen estämiseksi. Seosta sekoitettiin palautusjäähdytyslämpötilassa 16 h. Ohutkerroskromatografiassa ilmeni, että oli tapahtunut ainoastaan osittainen muuttuminen. Sitten lisättiin vielä 0,4 g (0,105 moolia) litiumaluminiumhydridiä ja seosta kuumennettiin palautusjäähdyttään yli yön. Ohutkerroskromatografia osoitti, että tuote oli pääasiallisesti otsikossa mainittua yhdistettä.

Esimerkit 30a-30c

Seurattaessa esimerkin 20 mukaista menetelmää, mutta käytettäessä seuraavia pyrido $\underline{1,4}$ bentsodiatsepiineja 6-(4-fluorifenyyli)-11H-pyrido $\underline{2,3-b}$ $\underline{1,4}$ bentsodiatsepiinin sijasta:

6-(2-fluorifenyyli)-11H-pyrido $\underline{2,3-b}$ $\underline{1,4}$ bentsodiatsepiini,
6-(2-kloorifenyyli)-11H-pyrido $\underline{2,3-b}$ $\underline{1,4}$ bentsodiatsepiini,
6-(2-bromifenyyli)-11H-pyrido $\underline{2,3-b}$ $\underline{2,3-b}$ bentsodiatsepiini,
saadaan:

- a) 6-(2-fluorifenyyli)-N,N-dimetyyli-11H-pyrido $\underline{2,3-b}$ $\underline{1,4}$ bentsodiatsepiini-11-propaaniamiinia, sp. 92-94°C, uudelleenkiteytysliuotin isopropyylialkoholi-isopropyylieetteri,
- b) 6-(2-kloorifenyyli)-N,N-dimetyyli-11H-pyrido $\underline{2,3}$ $\underline{1,4}$ bentsodiatsepiini-11-propaaniamiini, sp. 104-105°C, uudelleenkiteytysliuotin isopropyylieetteri ja
- c) 6-(2-bromifenyyli)-N,N-dimetyyli-11H-pyrido $\underline{2,3-b}$ $\underline{1,4}$ bentsodiatsepiini-11-propaaniamiini, sp. 96-98°C, uudelleenkiteytysliuotin isopropyylieetteri.

Esimerkit 31a-31c

Käytettäessä esimerkin 16 mukaisessa menetelmässä seuraavia yhdisteitä 8-kloori-6-fenyyli-11H-pyrido $\underline{2,3-b}$ $\underline{1,4}$ bentsodiatsepiinin sijasta:

8-kloori-6-(2-nitrofenyyli)-11H-pyrido $\underline{2,3-b}$ $\underline{1,4}$ bentsodiatsepiini,

8-kloori-6-(2-kloorifenyyli)-11H-pyrido $\underline{2,3-b}$ $\underline{1,4}$ bentsodiatsepiini ja

8-kloori-6-(2-bromifenyyli)-11H-pyrido $\underline{2,3-b}$ $\underline{1,4}$ bentsodiatsepiini,

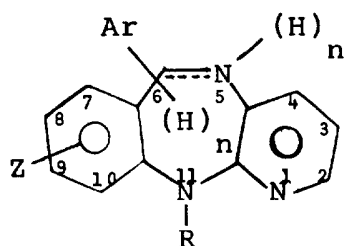
saadaan:

a) 8-kloori-11-metyyli-6-(2-nitrofenyyli)-11H-pyrido $\underline{2,3-b}$ $\underline{1,4}$ bentsodiatsepiini, sp. 165-166°C, uudelleenkiteytysliuotin etyylialkoholi,

b) 8-kloori-6-(2-kloorifenyyli)-11-metyyli-11H-pyrido $\underline{2,3-b}$ $\underline{1,4}$ bentsodiatsepiini, sp. 150-152°C, uudelleenkiteytysliuotin isopropylialkoholi-isopropyylieetteri ja

c) 6-(2-bromifenyyli)-8-kloori-11-metyyli-11H-pyrido $\underline{2,3-b}$ $\underline{1,4}$ bentsodiatsepiini, sp. 121-123°C, uudelleenkiteytysliuotin isopropyylieetteri.

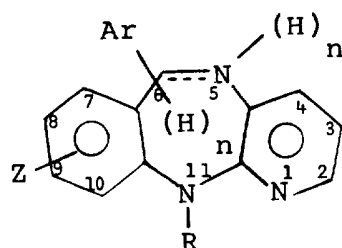
Taulukko 2



Esi-

merkki	R	Ar	Z	n	Suola
1	H	C ₆ H ₅	9-Cl	0	-
2	H	2-Cl-C ₆ H ₄ -	8-Cl	1	-
3	H	4-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	H	0	-
4	H	4-OCH ₃ -C ₆ H ₄ -	H	0	-
5	H	3-Cl-C ₆ H ₄ -	H	0	-
6	H	4-F-C ₆ H ₄ -	H	0	-
7	-(CH ₂) ₃ -N(CH ₃) ₂	C ₆ H ₅ -	8-Cl	0	oksalaatti
8	-(CH ₂) ₃ -N(CH ₃) ₂	C ₆ H ₅ -	H	0	fumaraatti
9	-(CH ₂) ₃ -N(CH ₃) ₂	C ₆ H ₅ -	H	0	fumaraatti
10	-(CH ₂) ₃ -4-morfolinyyli	C ₆ H ₅ -	H	0	fumaraatti
11	-(CH ₂) ₃ -N(CH ₂) ₂ -CH ₂ -	C ₆ H ₅ -	H	0	oksalaatti
12	-(CH ₂) ₃ -N(CH ₃) ₂	C ₆ H ₅ -	9-Cl	0	fumaraatti
13	-(CH ₂) ₃ -1-piperidinyyli	C ₆ H ₅ -	H	0	fumaraatti
14	-(CH ₂) ₃ -N(CH ₃) ₂	4-Cl-C ₆ H ₄ -	H	0	fumaraatti
15	-CH ₂ -N(CH ₃) ₂	C ₆ H ₅ -	8-Cl	0	oksalaatti
16	-CH ₃	C ₆ H ₅ -	8-Cl	0	-
17	-(CH ₂) ₃ -N(CH ₃) ₂	4-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	H	0	fumaraatti
18	-(CH ₂) ₃ -N(CH ₃) ₂	4-OCH ₃ -C ₆ H ₄ -	H	0	fumaraatti
19	-(CH ₂) ₃ -N(CH ₃) ₂	3-Cl-C ₆ H ₄ -	H	0	fumaraatti
20	-(CH ₂) ₃ -N(CH ₃) ₂	4-F-C ₆ H ₄ -	H	0	HCl, 1/2 H ₂ O
21	-(CH ₂) ₃ -1-ftalimidoyyli	C ₆ H ₅ -	H	0	-

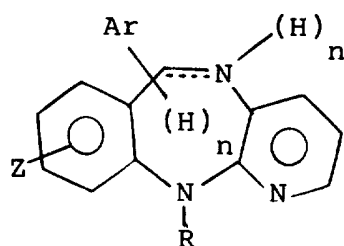
Taulukko 2 jatkuu



Esi- merkki	R	Ar	Z	n	Suola
-----	-	--	-	-	-----
22	$-(\text{CH}_2)_3-\text{NH}_2$	C_6H_5-	H	0	2 HCl, 2 H ₂ O
23	$-(\text{CH}_2)_3-\text{NH}_2$	C_6H_5-	H	0	-
24	$-(\text{CH}_2)_3-\text{N}=\text{CH}-$	C_6H_5-	H	0	-
25	$-(\text{CH}_2)_3-\text{NHCH}_3$	C_6H_5-	H	0	2 HCl
26	$-(\text{CH}_2)_3-\text{NHC(O)}-$	C_6H_5-	H	0	-
27	$-(\text{CH}_2)_3-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	C_6H_5-	H	1	2 HCl, 0,5 H ₂ O
28	$-(\text{CH}_2)_3-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$2-\text{NO}_2-\text{C}_6\text{H}_4-$	H	0	HCl
29	$-(\text{CH}_2)_3-\text{NHCH}_3$	C_6H_5-	H	1	-
30 a)	$-(\text{CH}_2)_3-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$2-\text{F}-\text{C}_6\text{H}_4-$	H	0	-
30 b)	$-(\text{CH}_2)_3-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$2-\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-$	H	0	-
30 c)	$-(\text{CH}_2)_3-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$2-\text{Br}-\text{C}_6\text{H}_4-$	H	0	-
31 a)	$-\text{CH}_3$	$2-\text{NO}_2-\text{C}_6\text{H}_4-$	8-Cl	0	-
31 b)	$-\text{CH}_3$	$2-\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-$	8-Cl	0	-
31 c)	$-\text{CH}_3$	$2-\text{Br}-\text{C}_6\text{H}_4-$	8-Cl	0	-

Patenttivaatimukset

1. Välituote, joka on käyttökelpoinen sellaisten anti-depressiivisen vaikutuksen omaavien 6-fenyyli-11H-pyrido[2,3-b][1,4]bentsodiatsepiinien valmistuksessa, joilla on kaava



I

jossa

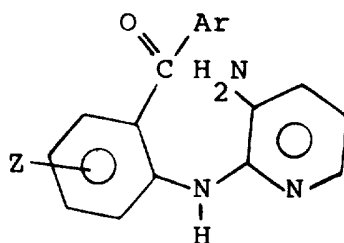
R on vety, alempi alkyyli tai $\text{-NR}_1^1\text{R}_2^2$, jossa R_1^1 ja R_2^2 ovat kukin vety, alempi alkyyli, tai R_1^1 ja R_2^2 muodostavat yhdessä viereisen typpi-atomin kanssa heterosyklisen ryhmän, joka on 1-piperidinyyli tai 4-morfolino,

Ar on fenyyli, joka voi olla substituoitu halogeenilla, alemmalla alkyyllillä, alemmalla alkoksilla tai nitrolla,

alk_1^1 on alempi alkyleeni, edullisesti etyleeni tai propyleeni,

Z on vety tai halogeeni,

n on 0 tai 1, ja kun n on 0, pilkkuviiva on kaksoissidos, ja näiden happoadditiosuolojen valmistuksessa, **tunnettu** siitä, että välituote on 2-[(3-amino-2-pyridinyyli)amino]fenyyliaryylimetanonijohdannainen, jolla on kaava



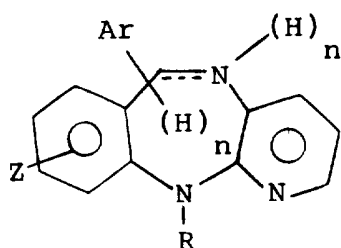
II

jossa Ar ja Z tarkoittavat samaa kuin edellä, tai sen happoadditiosuola.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen välituote, **tunnettu** siitä, että se on [2-[3-amino-2-pyridinyyli)amino]fenyyli]-fenyylimetanoni.
3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen välituote, **tunnettu** siitä, että se on [2-[3-amino-2-pyridinyyli)amino]-4-kloori-fenyyli]fenyylimetanoni.
4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen välituote, **tunnettu** siitä, että se on [2-[3-amino-2-pyridinyyli)amino]fenyyli]-(4-metyylifenyyli)metanoni.
5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen välituote, **tunnettu** siitä, että se on [2-[3-amino-2-pyridinyyli)amino]-5-kloori-fenyyli](2-kloorifenyyli)metanoni.
6. Patenttivaatimuksen 1 mukainen välituote, **tunnettu** siitä, että se on [2-[3-amino-2-pyridinyyli)amino]fenyyli]-(3-kloorifenyyli)metanoni.
7. Patenttivaatimuksen 1 mukainen välituote, **tunnettu** siitä, että se on [2-[3-amino-2-pyridinyyli)amino]fenyyli]-(4-fluorifenyyli)metanoni.

Patentkrav

1. Mellanprodukt användbar vid framställning av 6-fenyl-11H-pyrido[2,3-b][1,4]bensodiazepiner med antidepressiv verkan och med formeln



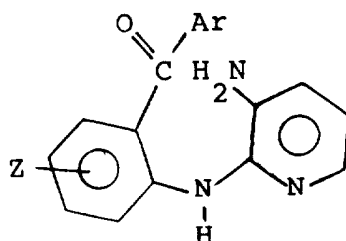
I

vari

R betecknar väte, lägre alkyl eller $-NR^1R^2$, vari R^1 och R^2 betecknar envar väte, lägre alkyl, eller R^1 och R^2 bildar tillsammans med den närliggande kväveatomen en heterocyklisk grupp som utgörs av 1-piperidinyll eller 4-morfolino, Ar betecknar fenyl som kan vara substituerad med halogen, lägre alkyl, lägre alkoxi eller nitro, alk^1 betecknar lägre alkyl, företrädesvis etylen eller propylen,

Z betecknar väte eller halogen,

n betecknar 0 eller 1, och när n betecknar 0, betecknar den prickade linjen en dubbelbindning, och syraadditionssalter därav, **kännetecknad** av att mellanprodukten utgörs av ett 2-[(3-amino-2-pyridinyl)amino]fenylarylmetanonderivat med formeln



II

vari Ar och Z har ovan angiven betydelse, eller ett syraadditionssalt därav.

2. Mellanprodukt enligt patentkravet 1, **kännetecknad** av att den utgörs av $\text{[2-[3-amino-2-pyridinyl)amino]fenyl]fenylmetanon}$.

3. Mellanprodukt enligt patentkravet 1, **kännetecknad** av att den utgörs av $\text{[2-[3-amino-2-pyridinyl)amino]-4-klorfenyl]fenylmetanon}$.

4. Mellanprodukt enligt patentkravet 1, **kännetecknad** av att den utgörs av $\text{[2-[3-amino-2-pyridinyl)amino]fenyl](4-metylfenyl)metanon}$.

5. Mellanprodukt enligt patentkravet 1, **kännetecknad** av att den utgörs av $\text{[2-[3-amino-2-pyridinyl)amino]-5-klorfenyl](2-klorfenyl)metanon}$.

6. Mellanprodukt enligt patentkravet 1, **kännetecknad** av att den utgörs av $\text{[2-[3-amino-2-pyridinyl)amino]fenyl](3-klorfenyl)metanon}$.

7. Mellanprodukt enligt patentkravet 1, **kännetecknad** av att den utgörs av $\text{[2-[3-amino-2-pyridinyl)amino]fenyl](4-fluorfenyl)metanon}$.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

Patenttijulkaisuja:-Patentskrifter: Sveitsi-Schweiz(CH) 441 343 (12 p 10/01), 451 950 (12 p 10/01). Iso-Britannia-Storbritannien(GB) 1 433 906 (C 07 D 471/04).