

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

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

(10) **FI 800938 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 800938

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -  
International patent classification  
C07D401/04  
C07D237/32

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 26.03.1980

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 26.03.1980

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

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 12.06.2019

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

28.03.1979 GB 7910843

(71) Hakija - Sökande - Applicant

**1 •Pfizer Corporation,** Calle 15 1/2, Avenida Santa Isabel, Colon, PANAMA, (PA)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

**1 •Campbell, Simon Fraser,** United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)

**2 •Danilewicz, J.C.,** United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)

**3 •Ham, Allan Leslie,** United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)

**4 •Stubbs, John Kendrick,** United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

**Kolster Oy Ab,** Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

**Menetelmä uusien ftalatsiinijohdannaisten valmistamiseksi.**

**Förfarande för framställning av nya ftalazinderivat.**

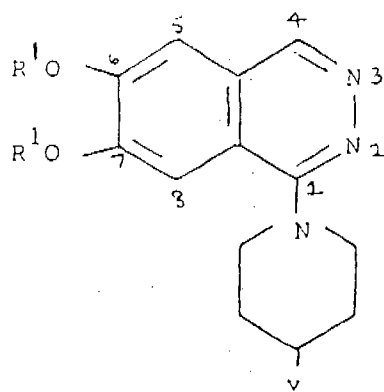
Pfizer Corporation; Calle 15 1/2, Avenida Santa Isabel, Colon,  
Panama

Menetelmä uusien ftalatsiini johdannaisten valmistamiseksi -  
Förfarande för framställning av nya ftalazinderivat

Tämä keksintö käsittelee terapeuttisia aineita, jotka ovat ftalatsiinin uusia johdannaisia ja se käsittelee erikokoisesti sellaisia johdannaisia, joiden 1-asemassa on substituoitu piperidinoryhmä.

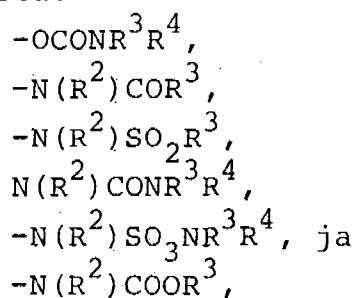
Keksinnön mukaiset yhdisteet ovat fosfodiesteri-inhibiittoreita ja sydäntä elähdyttäviä aineita, joista edullinen luokka valikoivasti lisää sydänlihaksen supistumista tuottamatta merkittävää lisäystä sydämen lyöntitiheyteen. Yhdisteet ovat hyödyllisiä sydänsairauksien parantavassa tai profylaktisessa käsittelyssä, etenkin sydämen toiminnan vajauksessa.

Keksinnön mukaisesti annetaan käytettäväksi uusia kaavan (I) mukaisia ftalatsiiniyhdisteitä:



(I)

jossa  $R^1$  on  $C_1$ - $C_4$  alkyyliryhmä; ja Y on kaavan  $-(CH_2)_m-Z$  mukainen ryhmä, jossa m on 1 tai 2; ja Z on ryhmä, joka on valittu joukosta:



jossa  $R^2$  ja  $R^4$  ovat molemmat toisistaan riippumatta vetyatomeita tai  $C_1$ - $C_4$  alkyyliryhmiä ja  $R^3$  on  $C_3$ - $C_7$  sykloalkyyliryhmä; ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä happoadditiosuoloja.

Alkyyliryhmät voivat tarpeen mukaan olla suoraketjuisia tai haarautuneita.

Keksinnön mukaisten yhdisteiden farmaseuttisesti hyväksyttävät happoadditiosuolat ovat ne, jotka on muodostettu hapoista, jotka muodostavat myrkyttömiä happoadditiosuoloja, jotka sisältävät farmaseuttisesti hyväksyttäviä anioneja, kuten hydrokloridi-, hydrobromidi-, hydrojodidi-, sulfaatti- tai bisulfaatti-, fosfaatti- tai hapan fosfaatti-, asetaatti-, maleaatti-, fumaatti-, laktaatti-, tartraatti-, sitraatti-, glukonaatti-, sakaraatti- ja p-tolueenisulfonaattisuolat.

Keksinnön mukaisten yhdisteiden sydäntä elähdyttävää vaikutusta osoittaa niiden tehokkuus yhdessä tai useammassa seuraavista kokeista:

a) eristetyn, spontaanisti sykkivän marsun kaksoiseteis- tai kissanpoikasen oikean ja vasemman eteisvalmisteen supistusvoiman lisäys;

b) nukutetun kissan tai koiran, jonka vasempaan kammioon on sijoitettu katetri, sydänlihaksen supistuvuuden lisääminen (vasemman kammion  $dP/dt$  max);

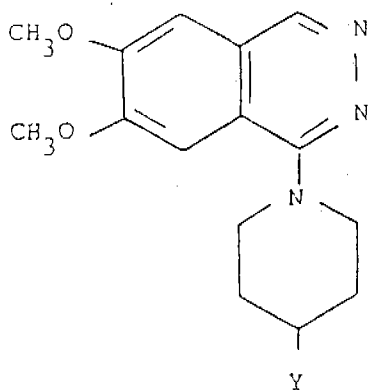
c) sydänlihaksen supistuvuuden lisäys tajuissaan olevassa koirassa, jonka vasempaan kammioon on sijoitettu anturi.

Kokeessa (A) eteisten positiiviset inotrooppiset ja kronotrooppiset reaktiot kokeiltavaan yhdisteeseen mitataan useilla annostasoilla ja niitä verrataan isoprenaalin aiheuttamiin reaktioihin. Saatujen annosvaikutuskäyrien vertailu antaa mitan kokeiltavan yhdisteen suureelle voima vastaan valikoivuusnopeus.

Kokeessa (b) kokeiltava yhdisteen positiivinen inotrooppinen vaikutus, joka seuraa annostelua laskimoon, mitataan nukutuksessa koirassa tai kissassa. Saadaan tämän kokeiltavan yhdisteen vaikutuksen suuruus ja kesto ja valikoivuus lisäykselle supistuksen voimassa vastaan taajuus sekä sen perifeeriset vaikutukset, esim. vaikutus verenpaineeseen.

Kokeessa (c) mitataan kokeiltavan yhdisteen positiivinen inotrooppinen vaikutus, joka seuraa annostusta laskimoon tai suuhun tajuissaan olevalla koiralla, jolla on sijoitettuna anturi vasempaan kammioon. Saadaan kokeiltavan yhdisteen inotrooppisen vaikutuksen suuruus, valikoivuus lisäykselle supistuksen voimassa vastaan taajuus ja inotrooppisen vaikutuksen kesto.

Keksinnön mukaisilla edullisilla yhdisteillä on kaava:



--- (II)

jossa Y on kuten on määritelty kaavalle (I).  $R^2$  ja  $R^4$  ovat edulli-

sesti molemmat toisistaan riippumatta vetyatomeita tai metyyli-ryhmiä.  $R^3$  on edullisesti  $C_3-C_6$  sykloalkyyli-ryhmä.

Z valitaan edullisesti seuraavista:

- a)  $-O.CON(R^4)$  (sykloheksyyli), jossa  $R^4$  on H tai  $CH_3$ ;
- b)  $-N(CH_3)COR^3$ , jossa  $R^3$  on  $C_3-C_6$  sykloalkyyli;
- c)  $-N(CH_3)SO_2R^3$ , jossa  $R^3$  on syklopropyyli, syklopentyyli tai sykloheksyyli;
- d)  $-N(CH_3)CONR^3R^4$ , jossa  $R^3$  on syklopentyyli tai sykloheksyyli ja  $R^4$  on H tai  $CH_3$ ;
- e)  $-N(CH_3)SO_2NH.R^3$ , jossa  $R^3$  on syklopropyyli tai sykloheksyyli; ja
- f)  $-N(R^2)COO.sykloheksyyli$ , jossa  $R^2$  on H tai  $CH_3$ .

Edullisissa yksityisissä yhdisteissä  $R^1$  on  $CH_3$  ja Y on valittu seuraavista:  $-CH_2CH_2N(CH_3)CON(CH_3)syklopentyyli$ ,  $-CH_2CH_2N(CH_3)CO.syklopentyyli$  ja  $-CH_2CH_2N(CH_3)SO_2NH.sykloheksyyli$ .

Keksinnön mukaiset yhdisteet voidaan antaa yksin, mutta yleensä ne annetaan seoksena farmaseuttisen kantaja-aineen kanssa, joka on valittu silmällä pitäen aiottua antotietä ja tavallista farmaseuttista käytäntöä. Esimerkiksi ne voidaan antaa suuhun tablettien muodossa, jotka sisältävät sellaisia lisäaineita kuten tärkkelystä tai laktoosia tai kapsелеissa joko yksin tai seoksena lisäaineitten kanssa tai eliksiirien tai suspensioitten muodossa, jotka sisältävät maku- tai väriaineita. Ne voidaan ruiskuttaa parenteraalisesti, esimerkiksi laskimoon, lihakseen tai ihoon. Parenteraalisesti annettaviksi ne käytetään parhaiten steriilin vesiliuoksen muodossa, joka voi sisältää muita liuennelaineita, esimerkiksi tarpeeksi suoloja tai glukoosia tekemään liuoksen isotoniseksi.

Annettaessa ihmiselle sydänsairauksien kuten verentungoksellinen sydämen toiminnan vajaus parantavassa tai profylaktisessa käsittelyssä odotetaan keksinnön mukaisten aktiivisimpien yhdisteiden suun kautta otettavien annosten olevan alueella 20 mg - 1 g päivittäin, otettuna 2-4 jaettuna annoksena päivää kohti keskimääräiselle aikuiselle potilaalle (70 kg). Laskimoon annettavien annosten odotettaisiin olevan alueella 1 - 300 mg yhtä annosta kohti tarpeen mukaan esimerkiksi käsiteltäessä äkillistä

sydämen toiminnan vajausta. Siten tyypilliselle aikuiselle potilaalle yksittäiset tabletit tai kapselit voivat sisältää 5-250 mg aktiivista yhdistettä sopivassa farmaseuttisesti hyväksyttävässä side- tai kantaja-aineessa.

Siten esillä oleva keksintö antaa käytettäväksi farmaseuttisen seoksen, joka sisältää kaavan (I) mukaista yllä määritettyä yhdistettä tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää happoadditiosuolaa yhdessä farmaseuttisesti hyväksyttävän laimentimen tai sideaineen kanssa.

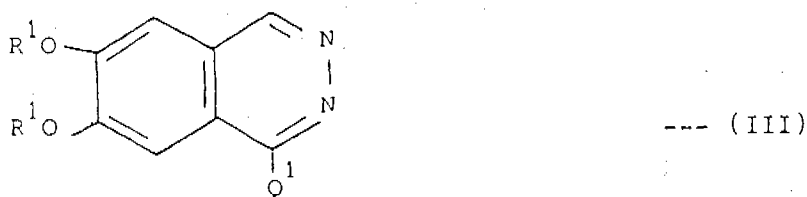
Keksintö antaa myös käytettäväksi menetelmän eläimen, mukaan lukien ihmisen, sydämen elähdyttämiseksi, joka sisältää yllä määritellyn kaavan (I) mukaisen yhdisteen tai sen suolan tai yllä määritellyn farmaseuttisen seoksen antamisen eläimelle riittävässä määrin eläimen sydämen elähdyttämiseksi.

Keksintö antaa edelleen käytettäväksi kaavan (I) mukaisen yhdisteen tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän happoadditiosuolan käytettäväksi eläintä, ihmisen mukaan lukien, käsiteltäessä eläimen sydämen elähdyttämiseksi.

Keksinnön mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa eri teitä käyttäen:

Tie A:

Kaavan (I) mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa saattamalla sopivasti substituoitu kaavan (III) mukainen ftalatsiini:



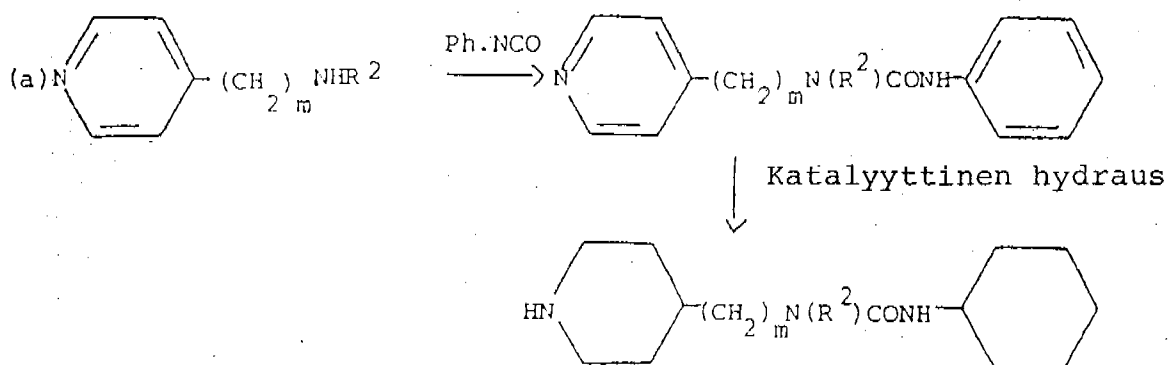
jossa Q¹ tarkoittaa helppoa lähtevää ryhmää, kuten kloori-, bromi-, jodi-, alempi alkoksi- tai (alempi alkyyli)tio-, reagoimaan kaavan (IV) mukaisen amiinin kanssa:



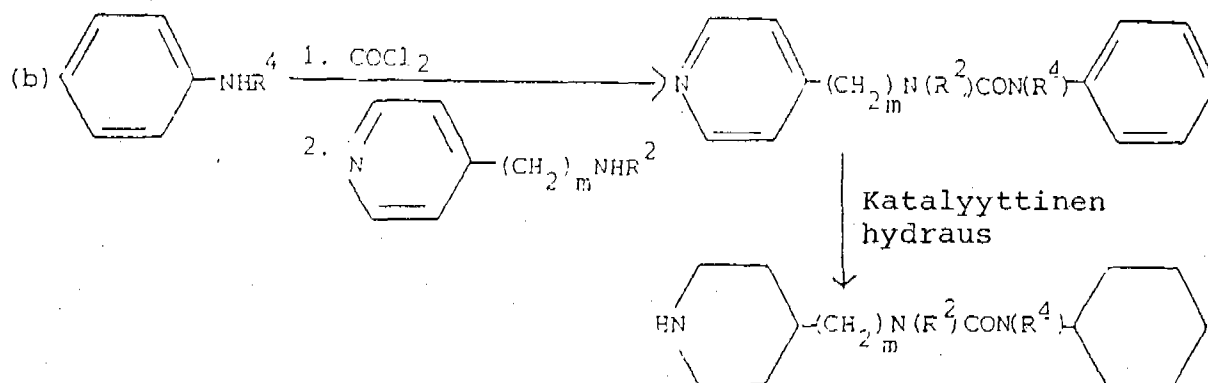
josta tuloksena on ryhmän  $HQ^1$  eliminoituminen.  $Q^1$  on edullisesti kloori tai bromi.

Tyyppillisessä menettelyssä ftalatsiinia (III) ja piperidiiniä (IV) kuumennetaan yhdessä sopivassa liuottimessa, esim. etanoli, emäksen kuten trietyyliamiini läsnäollessa enintään noin 72 tuntia. Sitten seos voidaan väkevöidä tyhjöissä, jäännös liuottaa sopivaan liuottimeen, esim. kloroformiin, pestä vedellä, kuivata ja väkevöidä tyhjöissä. Saatu öljy sopivassa liuottimessa, esim. etyyliasetaatissa, voidaan sitten kromatografoida esim. piihappopylväässä, jolloin pylväs eluoidaan esim. etyyliasetaatilla/-5 % eetterillä, sitten etyyliasetaatilla. Sopivat fraktiot otetaan talteen, väkevöidään tyhjöissä ja esim. oksalaattisuola saostetaan lisäämällä ylimäärä oksaali-happoa isopropanolissa raakatuotteen liuokseen samassa liuottimessa. Suola voidaan kiteyttää puhtaaksi sopivasta liuottimesta, esim. isopropanolista.

Kaavojen (III) ja (IV) mukaiset lähtöaineet ovat joko tunnettuja yhdisteitä tai ne voidaan valmistaa alan aikaisempien menetelmien mukaan analogisilla menetelmillä, esim. seuraavasti:

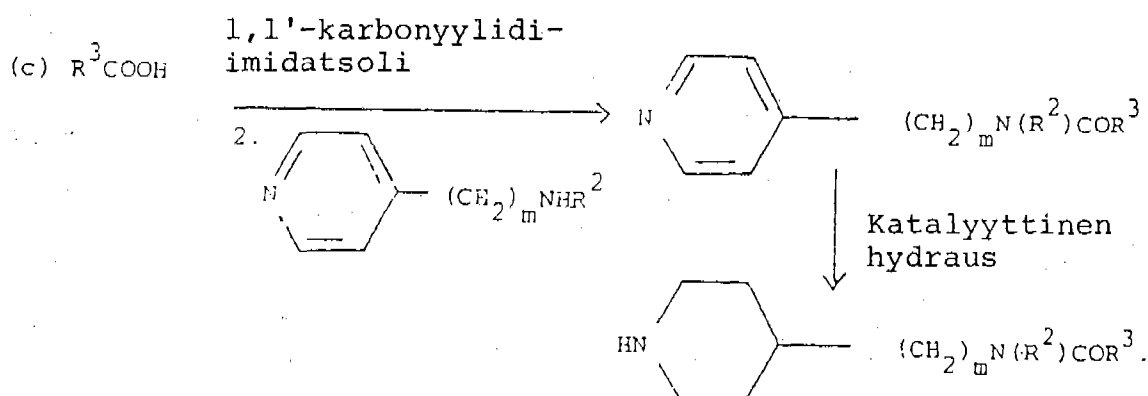


Tämä menettely voidaan myös suorittaa käyttäen kaavan  $R^3.NCO$  mukaista isosyanaattia fenyyli-isosyanaatin asemesta.

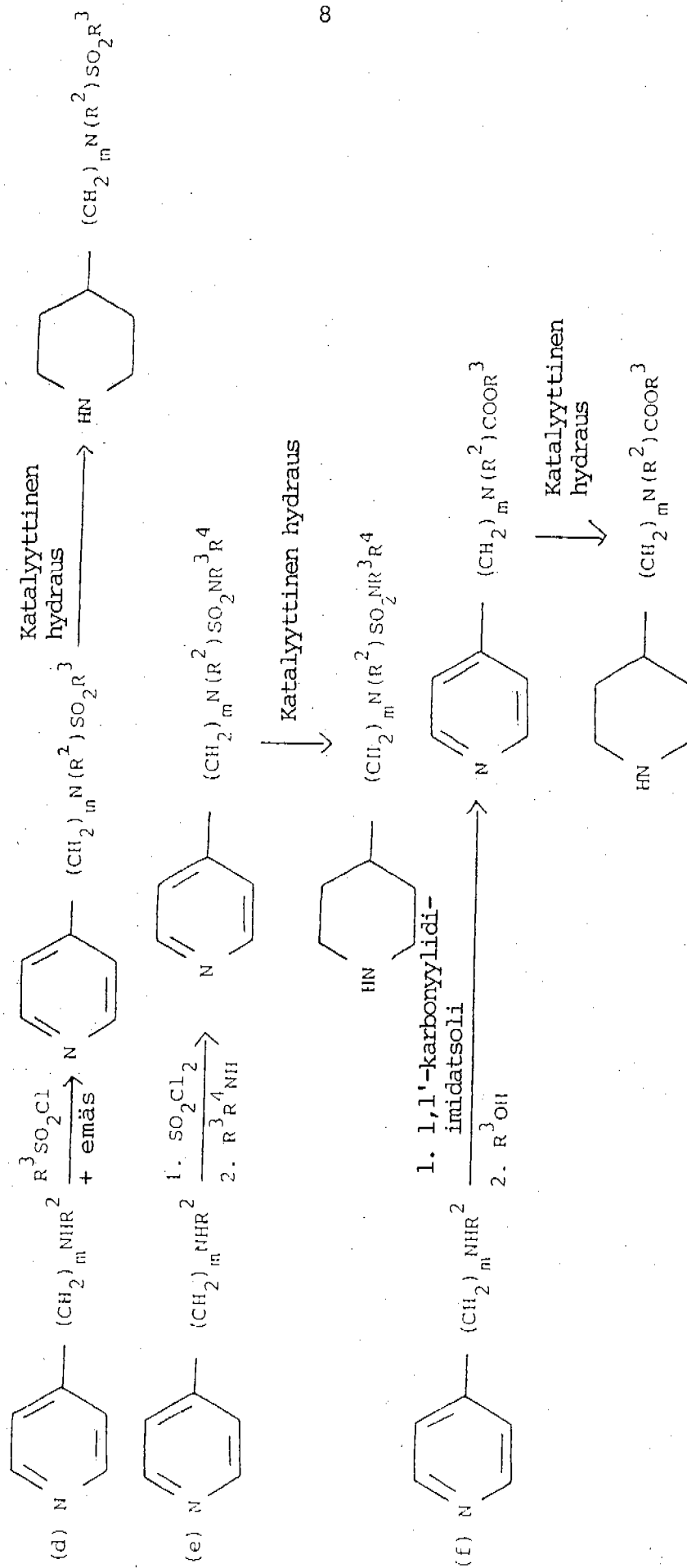


Tämä menettely voidaan myös suorittaa käyttäen kaavan  $\text{R}^3\text{R}^4\text{NH}$  mukaista amiinia  $\text{Ph.NHR}^4$ :n asemesta.

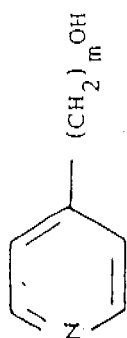
1,1'-karbonyylidi-imidatsolia voidaan käyttää fosgeenin asemesta.



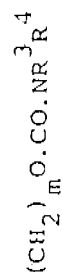




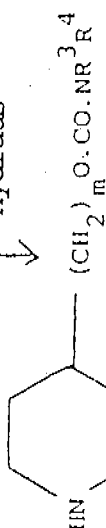
1. 1,1'-karbonyylidi-  
imidatsoli



(g)

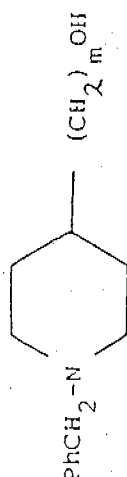


Katalyyttinen  
hydraus

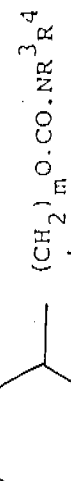


tai

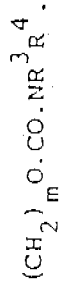
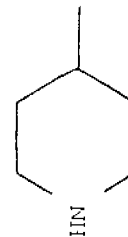
1. 1,1'-karbonyylidi-  
imidatsoli



(h)



Katalyyttinen  
hydraus

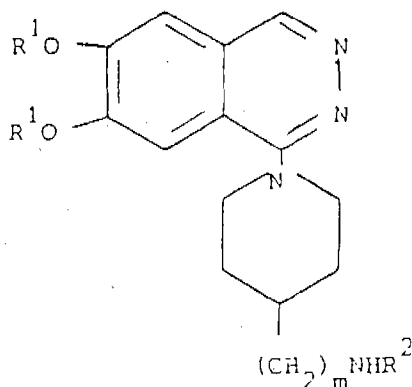


1-kloori-6,7-dimetoksifthalatsiinin valmistus on kuvattu julkais-  
tun englantilaisen patenttihakemuksen n:o 2000136A valmistukses-  
sa 3.

Teitä a)-h) yllä kuvataan yksityiskohtaisesti valmistuk-  
sissa seuraavassa.

#### Tie B

Kaavan (I) mukaiset yhdisteet, joissa Y on  $-(CH_2)_m N(R^2)$   
 $CONHR^3$ , voidaan valmistaa saattamalla kaavan (V) mukainen  
ftalatsiini



reagoimaan kaavan  $R^3NCO$  mukaisen isosyanaatin kanssa.

Tyypillisessä menettelyssä isosyanaatti sopivassa liuot-  
timessa (esim. kloroformi) lisätään tipoittain ftalatsiiniin so-  
pivassa liuottimessa, esim. kuiva kloroformi, sekoittaen ja jääh-  
dyttäen. Kun on sekoitettu huoneen lämpötilassa 1-3 tunnin ajan,  
reaktioseos voidaan väkevöidä tyhjössä, jauhaa esim. etyyliase-  
taatin kanssa ja suodattaa. Saatu kiinteä aine voidaan puhdis-  
taa tavanomaisilla menetelmillä.

Kaavan (V) mukaiset lähtöaineet ovat joko tunnettuja yhdis-  
teitä tai ne voidaan valmistaa analogisilla menetelmillä alan ai-  
kaisempien menetelmien kanssa. 6,7-dimetoksi-1-/4-(2-metyyliamino-  
etyyli)piperidino/-ftalatsiinin ja 6,7-dimetoksi-1-/4-(metyyli-  
aminometyyli)piperidino/ftalatsiinin valmistus esimerkiksi on ku-  
vattu julkaistun englantilaisen patenttihakemuksemme n:o 2008104A  
valmistuksessa 10.

Samalla tavalla kaavan  $R^3NCO$  mukaiset isosyanaatit ovat joko tunnettuja yhdisteitä tai ne voidaan valmistaa alan aikaisempien menetelmien kanssa analogisilla menetelmillä, esim. vastaavan amiinin reaktiossa fosgeenin kanssa trietyyliamiinin läsnäollessa.

#### Tie C

Kaavan (I) mukaiset yhdisteet, joissa Y on  $-(CH_2)_mN(R^2)COR^3$  tai  $-(CH_2)_mN(R^2)SO_2R^3$  voidaan valmistaa saattamalla kaavan (V) mukainen yhdiste kuten on kuvattu tiessä B reagoimaan tarpeen mukaan kaavan  $R^3COOCl$ ,  $R^3COBr$ ,  $(R^3CO)_2O$ ,  $R^3SO_2Cl$  tai  $R^3SO_2Br$  mukaisen asyloivan aineen kanssa.

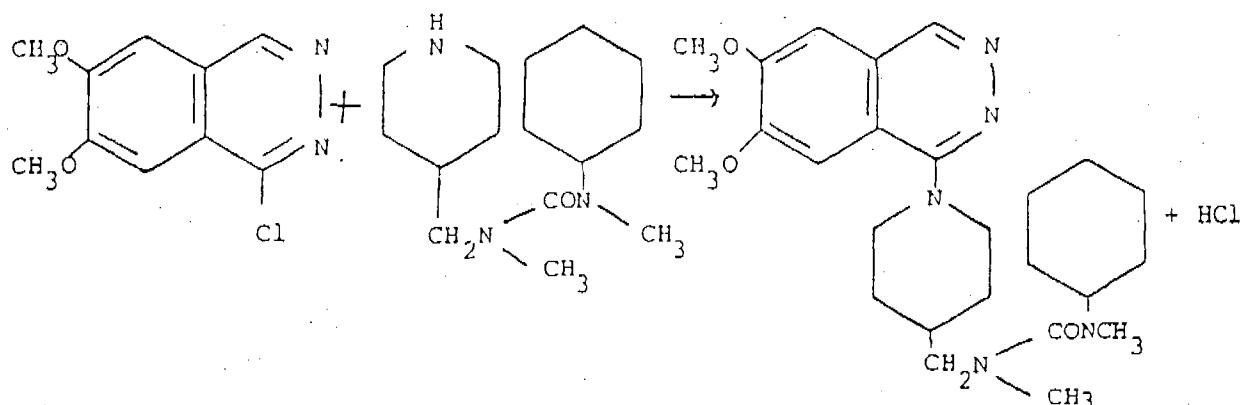
Tyypillisessä menettelyssä happo tai sulfonyylihalogenidi sopivassa liuottimessa, esim. kuiva kloroformi, lisätään tiptaitain ftalatsiinin ja emäksen kuten trietyyliamiini liuokseen sopivassa liuottimessa esim. kuiva kloroformi sekoittaen ja jäähdyttäen. Kun on edelleen sekoitettu huoneen lämpötilassa 1-3 tunnin ajan, voidaan saatua seosta ravistella veden kanssa, orgaaninen faasi kuivata ja väkevöidä tyhjiössä. Saatu öljy voidaan kromatografoida menettelyllä, joka on samanlainen kuin tiessä A kuvattu. Tuote kromatografisesta puhdistuksesta voidaan jälleen muuttaa oksalaattisuolaksi kuten on kuvattu tiessä A.

n-butyylilitiumia voidaan esimerkiksi käyttää trietyyliamiinin asemesta, jossa tapauksessa suositellaan tetrahydrofuraania käytettäväksi kloroformin asemesta.

Seuraavat esimerkit, joissa kaikki lämpötilat ovat  $^{\circ}C$ , kuvaavat keksintöä:

#### Esimerkki 1

6,7-dimetoksi-1-/4-(1,3-dimetyyli-3-sykloheksyyliureido-metyyli)piperidino/ftalatsiinioksaalaatin valmistus



1-kloori-6,7-dimetoksiftalatsiinia (1,0 g), 1,3-dimetyyli-1-(4-piperidyyli-metyyli)-3-sykloheksyyliureaa (2,8 g), etanolia (25 ml) ja trietyyliamiinia (5 ml) kuumennettiin palautusjäähdyttään 48 tunnin ajan. Sitten seos väkevöitiin tyhjössä, jolloin saatiin musta jäännös, joka liuotettiin kloroformiin (30 ml), pestiin vedellä (2 x 25 ml), kuivattiin ja väkevöitiin tyhjössä. Saatu öljy liuotettiin minimi-tilavuuteen etyyliasetaattia ja lisättiin "Florisil" (kauppanimi)/etyyliasetaattipylvään pinnalle (täytteen koko 16 cm x 1,5 cm). Pylväs eluoitiin etyyliasetaatilla 5 % eetterillä (100 ml), sitten sekoittamattomalla etyyliasetaatilla. 12 x 30 ml fraktiot otettiin talteen ja sopivat fraktiot, jotka oli valittu ohutkerroskromatografisesti, yhdistettiin ja väkevöitiin tyhjössä.

Oksalaattisuola saostettiin lisäämällä ylimäärin oksaalihappoa isopropanolissa raakatuotteen liuokseen samassa liuottimessa. Uudelleen kiteytys isopropanolista tuotti 6,7-dimetoksi-1-/4-(1,3-dimetyyli-3-sykloheksyyliureidometyyli)piperidino/ftalatsiinioksalaattihemihydraattia (150 mg), sp. 195-197°.

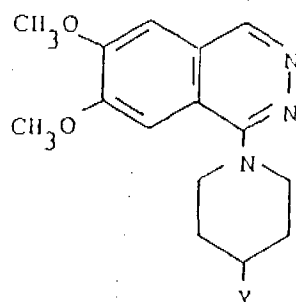
Analyysi %:

Saatu:

$C_{25}H_{27}N_5O_3 \cdot C_2H_2O_4 \cdot 1/2 H_2O$  vaatii: C 58,6; H 7,3; N 12,3  
C 58,5; H 7,3; N 12,6.

Esimerkit 2-15

Seuraavat yhdisteet valmistettiin samalla tavalla kuin esimerkissä 1 lähtien 1-kloori-6,7-dimetoksiftalatsiinista ja sopivasta piperidiinistä ja eristettiin ilmoitetussa muodossa:

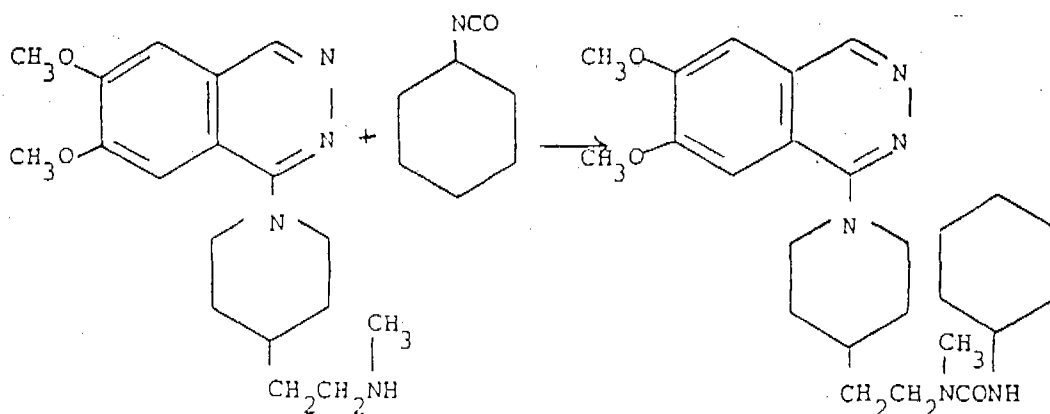


| Esim. | Y                                                                                           | Eristetty<br>muoto, sp.<br>(°C)             | Analyysi %<br>(Teoreettinen suluissa) |            |               |
|-------|---------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|---------------------------------------|------------|---------------|
|       |                                                                                             |                                             | C                                     | H          | N             |
| 2     | -CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> )CONH.syklo-<br>heksyyli                                 | Hydrokloridi-<br>hydraatti,<br>210-212°     | 58,2<br>(58,1)                        | 7,1<br>7,7 | 14,4<br>14,1) |
| 3     | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> )CON(CH <sub>3</sub> )-<br>syklopentyyli | Oksalaatti-<br>hemihydraat-<br>ti, 178-179° | 58,6<br>(58,5)                        | 7,2<br>7,3 | 12,1<br>12,6) |
| 4     | -CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> )SO <sub>2</sub> .syklo-<br>pentyyli                     | Oksalaatti-<br>hemihydraat-<br>ti, 203-204° | 52,4<br>(52,6)                        | 6,5<br>6,4 | 10,4<br>10,2) |
| 5     | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> )SO <sub>2</sub> .syklo-<br>heksyyli     | Oksalaatti,<br>209-210°                     | 54,9<br>(55,1)                        | 6,2<br>6,8 | 9,4<br>9,9)   |
| 6     | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> )SO <sub>2</sub> NH.-<br>sykloheksyyli   | Hemihydraatti,<br>175-176°                  | 57,9<br>(57,6)                        | 7,6<br>7,7 | 13,9<br>14,0) |
| 7     | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> )SO <sub>2</sub> NH.-<br>syklopropyyli   | Hydrokloridi-<br>hydraatti,<br>170-171°     | 49,7<br>(50,0)                        | 6,8<br>6,8 | 13,7<br>13,9) |
| 8     | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> )CO.-<br>"<br>O<br>sykloheksyyli         | Hydrokloridi-<br>hydraatti,<br>95-97°       | 58,9<br>(58,8)                        | 7,6<br>7,7 | 10,9<br>11,0) |
| 9     | -CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> )CO.-<br>"<br>O<br>sykloheksyyli                         | Hydrokloridi,<br>226-228°                   | 59,8<br>(60,1)                        | 7,4<br>7,4 | 11,1<br>11,7) |
| 10    | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NHCO.-<br>"<br>O<br>sykloheksyyli                          | Hydrokloridi-<br>hydraatti,<br>110-113°     | 57,5<br>(58,0)                        | 7,1<br>7,5 | 11,1<br>11,3) |
| 11    | -CH <sub>2</sub> OCNH.-sykloheksyyli<br>"<br>O                                              | Dihydrokloridi,<br>118-119°                 | 55,2<br>(55,1)                        | 6,9<br>6,8 | 11,4<br>11,2) |

| Esim. | Y                                                                                | Eristetty<br>muoto, sp.<br>(°C)               | Analyysi %              |            |               |
|-------|----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|-------------------------|------------|---------------|
|       |                                                                                  |                                               | (Teoreettinen suluissa) |            |               |
|       |                                                                                  |                                               | C                       | H          | N             |
| 12    | $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCNH}-$ syklo-<br>"O<br>heksyyli                   | Hydrokloridi-<br>hydraatti,<br>188°           | 57,6<br>(58,0           | 7,1<br>7,5 | 11,4<br>11,3) |
| 13    | $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}-$ syklo-<br>"O<br>propyyli | Hydrokloridi-<br>seskvihydraatti,<br>116-123° | 57,4<br>(57,2           | 7,6<br>7,4 | 12,1<br>12,1) |
| 14    | $-\text{CH}_2\text{OCN}(\text{CH}_3)-$ syklo-<br>"O<br>heksyyli                  |                                               |                         |            |               |
| 15    | $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{B}(\text{CH}_3)\text{CO}-$ syklo-<br>pentyyli      | Hydrokloridi-<br>monohydraatti,<br>170-174°   | 59,8<br>(59,9           | 7,5<br>7,7 | 11,6<br>11,6) |

#### Esimerkki 16

6,7-dimetoksi-1-{4-/2-(3-sykloheksyyli-1-metyyliureido)etyyli/-  
piperidino}ftalatsiinin valmistus



Sykloheksyyli-isosyanaattia (0,5 g) kuivassa kloroformissa (5 ml) lisättiin tipoittain 6,7-dimetoksi-1-{4-/2-(metyyliamino)-etyyli/piperidino}ftalatsiiniin (1,0 g) kuivassa kloroformissa (10 ml) sekoittaen ja jäädyttären jäävedessä. Kun oli edelleen sekoitettu huoneen lämpötilassa (20°) 1 tunnin ajan, seos väkevöitiin tyhjössä, jauhettiin minimimäärän kanssa etyyliäsetaattia

ja suodatettiin. Saatu kiinteä aine liuotettiin metyleenikloridin (10 ml), suodatettiin, käsiteltiin etyyliasetaatilla (20 ml) ja tislattiin varovaisesti metyleenikloridin poistamiseksi. Jäljelle jäänyt etyyliasetaattiliuos jätettiin seisomaan jääkaappiin yli yöksi kiteisen 6,7-dimetoksi-1-{4-/2-(3-sykloheksyyli-1-metyyliureido)etyyli/piperidino}ftalatsiinin (820 mg), sp. 204-206°, saostamiseksi.

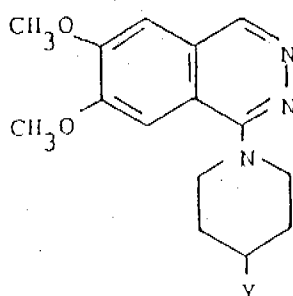
Analyysi %:

Saatu: C 65,6; H 8,2; N 15,2

C<sub>25</sub>H<sub>37</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> vaatii: C 65,9; H 8,2; N 15,4.

Esimerkit 17 ja 18

Seuraavat yhdisteet valmistettiin samalla tavalla kuin esimerkissä 16 lähtien 6,7-dimetoksi-1-{4-/2-(metyyliamino)etyyli/piperidino}ftalatsiininista tai 6,7-dimetoksi-1-/4-(metyyliamino-metyyli)piperidino/ftalatsiininista ja syklopentyyli-isosyanaatista.

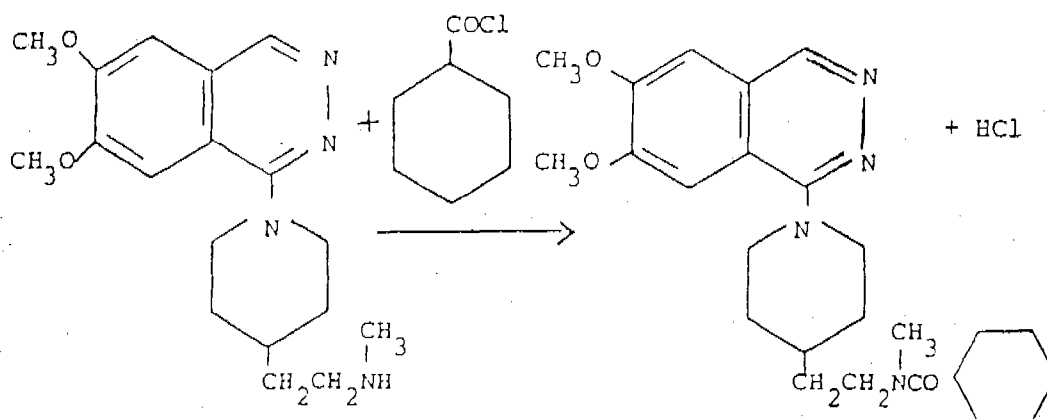


| Esim. | Y                                                                      | Eristetty<br>muoto, sp.<br>(°C) | Analyysi %<br>(Teoreettinen suluissa) |            |               |
|-------|------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------------|------------|---------------|
|       |                                                                        |                                 | C                                     | H          | N             |
| 17    | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> )CONH.syklopentyyli | Hemihydraatti,<br>198-199°      | 64,0<br>(64,0                         | 8,1<br>8,1 | 15,5<br>15,5) |
| 18    | -CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> )CONH.syklopentyyli                 | Vapaa emäs,<br>204-205°         | 64,6<br>(64,6                         | 7,8<br>7,8 | 16,4<br>16,4) |

Esimerkki 19

6,7-dimetoksi-1-/4-(2-N-sykloheksaanikarbonyyli-N-metyyliamino/etyyli)-piperidinoftalatsiinioksaalaatin valmistus





Sykloheksaanikarbonyylikloridia (0,5 ml) kuivassa kloroformissa (5 ml) lisättiin tipoittein 6,7-dimetoksi-1- $\{4/2\}$ -(metyyliamino)etyyli/piperidino $\}$ ftalatsiin (0,5 g) ja trietyyliamiinin (1 ml) liuokseen kuivassa kloroformissa (10 ml) sekoittaen ja jäävedellä jäähdyttäen. Kun edelleen oli sekoitettu huoneen lämpötilassa (20°) 2 tunnin ajan, seosta ravisteltiin veden kanssa (20 ml) ja kloroformifaasi kuivattiin ( $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ) ja väkevöitiin tyhjöissä. Saatu öljy liuotettiin minimi-tilavuuteen etyyliasetaattia ja lisättiin "Florisil" (kauppanimi)/etyyliasetaattipylväälle (täytteen koko 12 x 1,5 cm), jota seurasi eluointi etyyliasetaatti/10 % eetterillä. Kymmenen 30 ml fraktiota kerättiin ja sopivat fraktiot (ohutkerroskromatografisesti tunnistettu) yhdistettiin ja väkevöitiin tyhjöissä. Jäljelle jäänyt öljy liuotettiin minimimäärään isopropanolia ja muutettiin oksalaattisuolaksi lisäämällä oksaalihapon isopropanoliliuosta pH:hon 4. Isopropanolista saostuneen kiinteän aineen uudelleen kiteytys tuotti 6,7-dimetoksi-1- $\{4/2\}$ -(2- $\{N$ -sykloheksyylikarbonyyli- $N$ -metyyli-amino $\}$  etyyli)piperidino/ftalatsiinioksaattihemihydraattia (150 mg) sp. 187-8°.

Analyysi %:

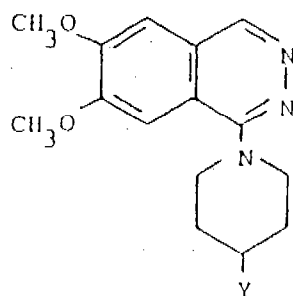
Saatu: C 60,2; H 7,2; N 9,9

$\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_3 \cdot \text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4 \cdot 1/2 \text{H}_2\text{O}$  vaatii: C 60,1; H 7,3; N 10,4.

Esimerkit 20-24

Seuraavat yhdisteet valmistettiin samalla tavalla kuin esimerkissä 19 lähtien 6,7-dimetoksi-1- $\{4/2\}$ -(metyyliamino)etyyli/-piperidino $\}$ ftalatsiinista tai 6,7-dimetoksi-1- $\{4/2\}$ -(metyyliamino-

metyyli)piperidino/ftalatsiinista ja joko sopivasta happokloridista tai esimerkin 24 tapauksessa syklopropanisulfonylibromidista.



| Esim. | Y                                                                                       | Eristetty<br>muoto, sp.<br>(°C)             | Analyysi %              |            |              |
|-------|-----------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|-------------------------|------------|--------------|
|       |                                                                                         |                                             | (Teoreettinen suluissa) |            |              |
|       |                                                                                         |                                             | C                       | H          | N            |
| 20    | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> )CO.syklo-<br>pentyyli               | Oksalaatti,<br>1 1/2 hydraatti,<br>153-155° | 57,0<br>(57,4)          | 6,7<br>7,2 | 10,2<br>10,3 |
| 21    | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> )CO.syklo-<br>butyyli                | Oksalaatti-<br>hemihydraatti,<br>168-171°   | 58,1<br>(58,7)          | 6,6<br>6,9 | 11,2<br>11,0 |
| 22    | -CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> )CO.syklo-<br>pentyyli                               | Oksalaatti,<br>125-126°                     | 54,6<br>(54,7)          | 6,3<br>6,1 | 9,2<br>9,5   |
| 23 *) | -CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ).CO.syklo-<br>propyyli                              | Hemihydraatti,<br>195-197°                  | 64,2<br>(64,1)          | 7,4<br>7,4 | 14,1<br>14,2 |
| 24    | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> )SO <sub>2</sub> .syklo-<br>propyyli | Dihydrokloridi,<br>118°                     | 49,6<br>(49,7)          | 6,2<br>6,4 | 11,0<br>11,0 |

\*) Tässä esimerkissä käytettiin n-butyylilitiumia trietyyliamiinin asemesta ja tetrahydrofuraania kloroformin asemesta.

Seuraavat valmistukset kuvaavat tiettyjen lähtöaineiden valmistusta, joita on käytetty edellä esitetyissä esimerkeissä (kaikki lämpötilat ovat °C):

#### Valmistus 1

#### 1-metyyli-1-(4-pyridyylimetyyli)-3-fenyyliurean valmistus

4-(metyyliaminometyyli)pyridiiniä (5 g), kuivaa kloroformia (500 ml) ja fenyyli-isosyanaattia (5 g) sekoitettiin yhdessä huoneen lämpötilassa 2 tunnin ajan. Sitten kloroformi haihdutettiin tyhjössä ja saatu öljy liuotettiin uudelleen minimäärään kloro-

formia ja kromatografoitiin "Florisil" (kauppanimi) (100 g) pylväällä käyttäen asteittain suurenevat määrät metanolia (2,5 %:iin saakka) sisältävää kloroformia eluoivana aineena. Sopivat fraktiot (tlc:llä tunnistetut) yhdistettiin ja haihdutettiin tyhjöissä, jolloin saatiin 1-metyyli-1-(4-pyridyylimetyyli)-3-fenyyliureaa öljynä (8,0 g).

NMR ja massaspektroskooppiset tiedot olivat yhtäpitävät halutun rakenteen kanssa:

Massaspektri:  $M^+$  241

nmr ( $CDCl_3$ )  $\delta$  8,5 (dubletti) } pyridyylirengasprotonit  
 $\delta$  7,3 (dubletti) }  
 $\delta$  7,12 (multipletti) fenyylirengasprotonit  
 $\delta$  4,6 (singletti) metyleeniprotonit  
 $\delta$  3,0 (singletti) N-metyyliprotonit

#### Valmistus 2

##### 1,3-dimetyyli-1-(4-pyridyylimetyyli)-3-fenyyliurean valmistus

Fosgeenia tolueenissa (50 ml, 12,5 % liuos) sekoitettiin 0-10<sup>o</sup>:ssa samalla kun N-metyyliaminiliinin (5,4 g) ja trietyyliaminin (15 ml) seos kuivassa kloroformissa (100 ml) lisättiin hitaasti tipoittain. Lisäyksen päättyessä seosta sekoitettiin 19 tunnin ajan huoneen lämpötilassa, jäähdytettiin sitten välille 0-10<sup>o</sup> samalla kun 4-(N-metyyliaminometyyli)pyridiinin (3,1 g) liuos kuivassa kloroformissa (70 ml) hitaasti lisättiin. Seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa yli yön, jota seurasi 2N kloorivetyhapon (20 ml) lisäys varovaisesti. 1 tunnin kuluttua 5N natriumhydroksidia (12 ml) lisättiin ja orgaaninen faasi erotettiin, pestiin ( $H_2O$ , 50 ml), kuivattiin ( $Na_2CO_3$ ) ja haihdutettiin tyhjöissä, jolloin saatiin tumma öljy. Öljy liuotettiin minimimäärään kloroformia ja kromatografoitiin "Florisil" (kauppanimi) pylväällä kloroformilla eluoiden. Sopivat fraktiot tunnistettiin ohutkerroskromatografialla, yhdistettiin ja haihdutettiin tyhjöissä, jolloin saatiin 1,3-dimetyyli-1-(4-pyridyylimetyyli)-3-fenyyliureaa tummana öljynä (3 g). NMR-spektri oli yhtäpitävä halutun rakenteen kanssa. Samanlaisella menetelmällä tehtiin myös fosgeenista, N-metyyliaminosyklopentaanista ja 4-/2-(N-metyyliamino)etyyli/pyridiinistä lähtien 1,3-dimetyyli-1-(2-/4-pyridyylieytyyli)-3-syklopentyyliurea (raaka öljy):

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,49 (dubletti) pyridyyliprotonit  
 $\delta$  7,10 (dubletti)  
 singletit  $\delta$  2,55 ja 2,78 (metyyliryhmien  
 protonit);  
 tripletit kohdilla  $\delta \sim 3,4$   
 ja  $\delta \sim 3,0$   
 $\delta$  1,4 -  $\delta$  1,8 (monimutkainen signaali, syklo-  
 pentyyliprotonit).

### Valmistus 3

#### N-metyyli-N-(2-/4-pyridyyli/etyyli)sykloheksaanisulfon- amidi

4-(2-/N-metyyliamino/etyyli)pyridiiniä (5 g) lisättiin ti-  
 poittain 15 minuutin aikana sekoitettuun natriumhydridin (1,77 g,  
 50 % dispersio öljyssä) suspensioon kuivassa N,N-dimetyyliformami-  
 dissä (80 ml) (DMF), joka sisälsi absoluuttista etanolia (2 tippaa)  
 kuivassa typpi-ilmakehässä huoneen lämpötilassa. Lämmitettäessä  
 50<sup>o</sup>:seen varovaisesti tunnin aikana muodostui värillinen anioni.  
 Kun oli jäähdytetty 0<sup>o</sup>C:seen, sykloheksaanisulfonyylikloridia  
 (6,71 g) lisättiin tipoittain 45 minuutin aikana, sitten sekoitetun  
 seoksen annettiin saavuttaa huoneen lämpötila 18 tunnin ajan. Kel-  
 tainen liuos lisättiin sitten jääveteen (200 ml), suodatettiin,  
 uutettiin kloroformilla (25 ml x 4), orgaaninen faasi kuivattiin  
 ( $\text{MgSO}_4$ ) ja väkevöitiin tyhjössä. Jäljelle jäänyt DMF tislattiin  
 tuotteesta paineessa 93,31 Pa ja jäljelle jäänyt viskoosi öljy  
 pylväskromatografoitiin piihapolla (150 g) eluoiden kloroformilla.  
 Primääristen fraktioitten haihdutus (200 ml x 3) tuotti kiteistä  
 N-metyyli-N-(2-/4-pyridyyli/etyyli)sykloheksaanisulfonamidia (8,67 g)  
 sp. 94-6<sup>o</sup>.

nmr ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,5 (2H, kaksoisdubletti)  
 $\delta$  7,15 (2H, kaksoisdubletti)  
 $\delta$  3,45 (3H, monimutkainen signaali)  
 $\delta$  2,9 (6H, monimutkainen signaali)  
 $\delta$  2,2-1,0 (10H, monien signaalien yhdistelmä:

Samanlaisella menetelmällä valmistettiin myös lähtien 4-(N-  
 metyyliaminometyyli)pyridiinistä ja syklopentaanisulfonyyliklori-  
 dista, mutta käyttäen trietyyliamiinia kloroformissa natriumhydri-  
 din dimetyyliformamidissa tilalla N-metyyli-N-(4-pyridyyli-metyyli)-  
 syklopentaanisulfonamidi, 2,5 g (raaka öljy):

nmr ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,5 (2H, kaksoisdubletti)  
 $\delta$  7,2 (2H, kaksoisdubletti)  
 $\delta$  4,3 (2H, singletti)  
 $\delta$  3,4 (1H, monimutkainen signaali)  
 $\delta$  2,8 (3H, singletti)

2,3-1,0 (8H, monien signaalien yhdistelmä).

#### Valmistus 4

4- {2-/ (N-metyyli-N-sykloheksyyli-sulfamoyyli) amino/etyyli} pyridiinin valmistus

4-(2-/N-metyyliamino/etyyli)pyridiiniä (15 g) kuivassa asetonitriilissä (20 ml) lisättiin tipoittain jäähdytettyyn ( $0^\circ\text{C}$ ) sulfuryylikloridin (15 ml) liuokseen kuivassa asetonitriilissä (50 ml) kuivassa inertissä ilmakehässä (typpi). Kun lisäys oli päättynyt, suspensiota sekoitettiin 1,5 tunnin ajan  $0^\circ$ :ssa ja sitten 2 tunnin ajan huoneen lämpötilassa. Seos suodatettiin ja suodos haihdutettiin kuiviin tyhjössä, jolloin saatiin öljymäinen jäännös. Jäännös liuotettiin uudelleen kuivaan metyleenikloridiin (50 ml) ja lisättiin tipoittain jäähdytettyyn sykloheksyyliamiinin (40 ml) ( $0^\circ\text{C}$ ) liuokseen kuivassa metyleenikloridissa (50 ml). Lisäyksen päätyttyä suspensiota keitettiin palautusjäähdyttään 3 tunnin ajan ja jätettiin jäähtymään yöksi. Seos suodatettiin ja suodos haihdutettiin tyhjössä, jolloin saatiin tuote raakana öljynä, joka kromatografoitiin piihappopylväällä käyttäen eluenttina metyleenikloridia. Sopivat fraktiot tunnistettiin ohutkerroskromatograafisesti, yhdistettiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin puhdasta 4-{2-/ (N-metyyli-N-sykloheksyyli-sulfamoyyli) amino/etyyli} pyridiiniä. Kaikki epäpuhtaat fraktiot pylvästä yhdistettiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin huomattava määrä epäpuhdasta tuotetta (17 g), joka puhdistettiin korkeapainenestekromatograafisesti piihapolla käyttäen eluenttina metyleenikloridi:metanolia (10:1). Tästä pylvästä saatu puhdas aine yhdistettiin edellisestä pylvästä saatuun puhtaaseen aineeseen, kaikkiaan 15,7 g.

Samalla menetelmällä valmistettiin myös 4-(2-/N-metyyli-amino/etyyli)pyridiinistä, sulfuryylikloridista ja syklopropyyliamiinista 4- {2-/ (N-metyyli-N-syklopropyyli-sulfamoyyli) amino/etyyli} pyridiini, sp. 99-101 $^\circ\text{C}$ .

nmr  $\text{CDCl}_3$ :  $\delta$ 8,48, 2H, kaksoisdubletti;  
 $\delta$ 7,15, 2H, kaksoisdubletti;  
 $\delta$ 3,4, 2H, multipletti;  
 $\delta$ 2,9, 2H, multipletti;  
 $\delta$ 2,8, 3H, singletti;  
 $\delta$ 2,4, 1H, kvintetti;  
 $\delta$ 0,62, 4H, dubletti.

#### Valmistus 5

#### 4-(2-/N-syklopentaanikarbonyyli-N-metyyliamino/etyyli)pyridiiniidioksaalaatin synteesi

Syklopentaanikarboksyylimahppoa (11,4 g) kuivassa tetrahydrofuraanissa (15 ml) lisättiin tipoittain sekoitettuun 1,1'-karbonyylidi-imidatsolin (17,8 g) suspensioon tetrahydrofuraanissa (95 ml) huoneen lämpötilassa. Sekoittamista jatkettiin huoneen lämpötilassa, kunnes hiilidioksidikaasun kehitys loppui (1 tunti). 4-(2-/N-metyyliamino/etyyli)-pyridiiniä (15 g) tetrahydrofuraanissa (20 ml) lisättiin sitten tipoittain, jonka jälkeen reaktioseoksen annettiin seistä huoneen lämpötilassa 60 tunnin ajan. Kun liuotin oli poistettu tislamalla tyhjässä, jäännös suspendoitiin veteen (200 ml) ja uutettiin kloroformilla (2 x 200 ml). Yhdistetyt kloroformiutteet kuivattiin ( $\text{MgSO}_4$ ) ja haihdutettiin tyhjässä, jolloin saatiin kirkas öljy, joka liuotettiin uudelleen minimimäärään etyyliasetaattia ja siirrettiin keskipaineekromatografiapylväälle (valmistettu Kieselgel H tyypistä 60, 120 g) (Merck GmbH:n tuote). Eluointi suoritettiin etyyliasetaatilla, joka sisälsi lisääntyvät annokset metanolia (0-20 %) ja kerättiin 8 fraktiota kukin 150 ml. Ohutkerroskromatografia osoitti, että tuote oli fraktioissa 1-7 mukanaan vain jälki epäpuhtaudesta. Fraktiot 1-7 yhdistettiin ja sitten liuottimen haihdutus tuotti kirkkaan öljyn (19,9 g). Annos tätä öljyä liuotettiin minimimäärään etyyliasetaattia ja tehtiin happamaksi pH:hon 3 (mitattuna kostealla pH-paperilla) kyllästetyllä oksaalihapon etyyliasetaattiliuoksella. Saostunut tuote kietytyi uudelleen asetonitriilistä tuottaen valkeita otsikkoyhdistekiteitä, sp. 108-110°C.

Analyysi %:

Saatu: C 52,5; H 5,9; N 6,9

$\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 0.2(\text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4)$  vaatii: C 52,4; H 5,9; N 6,8.

Yllämainitun kanssa samalla tavalla valmistettiin lähtien syklopropanikarboksyylihaposta, 1,1'-karbonyylidi-imidatsolista ja 4-(2-/N-metyyliamino/etyyli)pyridiinistä 4-(2-/N-syklopropanikarbonyyli-N-metyyliamino/etyyli)pyridiini, joka tunnistettiin dioksalaattina, sp. 117-119°.

Analyysi %:

Saatu: C 50,0; H 5,3; N 7,5

$C_{12}H_{16}N_2O \cdot 2(C_2H_2O_4)$ : C 50,0; H 5,3; N 7,3.

Valmistus 6

4-/N-sykloheksyylikarbamoyylioksimetyyli/pyridiini

1,1'-karbonyylidi-imidatsolia (8,1 g) kuivassa tetrahydrofuraanissa (50 ml) sekoitettiin huoneen lämpötilassa kuivassa typpi-ilmakehässä samalla kun 4-hydroksimetyylipyridiiniä (5,5 g) tetrahydrofuraanissa (THF) (25 ml) lisättiin tipoittain. Seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa yli yön ja sitten sitä käsiteltiin tipoittain sykloheksyyliamiinilla (4,6 g) THF:ssä (25 ml), jonka jälkeen sitä sekoitettiin 4 tunnin ajan ja keitettiin sitten palautusjäähdyttäen 2 tunnin ajan. Liuotin poistettiin haihduttamalla tyhjössä ja jäljelle jäänyt keltainen kiinteä aine kiteytettiin uudelleen etyyliasetaatin ja metanolin seoksesta, jolloin saatiin 4-/N-sykloheksyylikarbamoyylimetyyli/pyridiiniä (6 g), sp. 126-7°.

Analyysi %:

Saatu: C 66,7; H 7,8; N 12,1

$C_{13}H_{18}N_2O_2$  vaatii: C 66,6; H 7,7; N 12,0

Yllämainitun kanssa samalla tavalla valmistettiin lähtien 1,1'-karbonyylidi-imidatsolista, 1-bentsyyli-4-(2-hydroksietyyli)-piperidiinistä ja sykloheksyyliamiinista: 1-bentsyyli-4-/2-(N-sykloheksyylikarbamoyylioksi)etyyli/piperidiini vaaleanruskeana öljynä.

nmr-tiedot  $CDCl_3$ :

$\delta$  7,3 (5H) multiplatti;  $\delta$  4,18, 3H, multiplatti;  $\delta$  3,5, 2H, singletti;  $\delta$  2,9, 2H, vaikeasti määriteltävä dubletti;  $\delta$  1,5, 2OH, monimutkainen kumpu.

Yllämainitun kanssa samalla tavalla valmistettiin myös lähtien 1,1'-karbonyylidi-imidatsolista, 4-hydroksimetyylipyridiinistä ja N-metyylisykloheksyyliamiinista 4-/N-metyyli-N-sykloheksyylikarbamoyylioksimetyyli/pyridiini.

nmr ( $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  8,6 (2H, dd),  $\delta$  7,2 (2H, dd),  $\delta$  5,2 (2H, s),  $\delta$  3,85 (1H, brd),  $\delta$  2,85 (3H, s), ja  $\delta$  2,0-1,1 (10 H, brd, m).

Valmistus 7

4-/(N-metyyli-N-sykloheksyylioksikarbonyyli)aminometyyli/-pyridiinioksalaatti

1,1'-karbonyylidi-imidatsolia (8,1 g) kuivassa tetrahydrofuraanissa (THF) (50 ml) sekoitettiin huoneen lämpötilassa kuivassa typpi-ilmakehässä samalla, kun sykloheksanolin (5,0 g) liuos THF:ssä (25 ml) lisättiin tipoittain. Seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa yli yön ja sitten sitä käsiteltiin tipoittain 4-(N-metyyliaminometyyli)pyridiinin (6,1 g) liuoksella THF:ssä (25 ml), jonka jälkeen sitä keitettiin palautusjäähdyttäen 8 tunnin ajan. Seos jätettiin huoneen lämpötilaan 5 päiväksi ja haihdutettiin sitten kuiviin tyhjöissä, jolloin saatiin tuote liikkuvana keltaisena öljynä (8 g). Annos tätä muutettiin otsikon oksalaattisuolaksi, sp. 108°.

Analyysi %:

Saatu: C, 57,3; H 6,8; N 7,9

$\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4$  vaatii: C 56,8; H 6,6; N 8,3.

Samalla menetelmällä valmistettiin myös lähtien 4-(2-/N-metyyliamino/-etyyli)pyridiinistä, 1,1'-karbonyylidi-imidatsolista ja sykloheksanolista 4- $\{2-/(N-metyyli-N-sykloheksyylioksikarbonyyli)amino/etyyli\}$  pyridiinioksalaatti, sp. 109°.

nmr ( $\text{CDCl}_3$ - vapaa emäs):

$\delta$  8,48, 2H, kaksoisdubletti;  $\delta$  7,12, 2H, kaksoisdubletti;  $\delta$  3,5, 2H, multiplletti;  $\delta$  2,85, 5H, singletti yli multipletin;  $\delta$  1,5, 10H monimutkainen kumpu.

Samalla menetelmällä valmistettiin myös lähtien 4-(2-amino-etyyli)pyridiinistä, 1,1'-karbonyylidi-imidatsolista ja sykloheksanolista 4-(2-/N-sykloheksyylioksikarbonyyliamino/etyyli)pyridiinioksalaattihemihydraatti, sp. 110°.

Analyysi %:

Saatu: C 55,4; H 6,3; N 8,5

$\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4 \cdot 1/2 \text{H}_2\text{O}$  vaatii: C 55,3; H 6,7; N 8,1



Valmistus 8Syklopropanisulfonylibromidin valmistus

Syklopropyyllitium valmistettiin paikalla lisäämällä tipoittain syklopropyylibromidia (9,97 g) kuivassa eetterissä (20 ml) sekoitettuun litiumlangan (1,14 g) suspensioon eetterissä (20 ml) 0<sup>o</sup>:ssa kuivassa typpi-ilmakehässä. Hankkaaminen lasinsiruilla ja jodikiteellä initioi reaktion, joka päättyi 2 tunnin kuluttua.

Rikkidioksidikaasua kondensoitiin kolviin N<sub>2</sub>-ilmakehässä ja pidettiin -60<sup>o</sup>:ssa, johon lisättiin tipoittain katetrin kautta sekoittaen kylmä syklopropyyllitiumliuos; litiumbromidisivutuote vietiin myös läpi tässä vaiheessa. Lämmitettäessä 0<sup>o</sup>:seen liuotin haihdutettiin kerman värisestä suspensiosta tyhjössä. Kuivaa dikloorimetaania (30 ml) lisättiin sitten sekoittaen 0<sup>o</sup>:ssa, jota seurasi sulfuryylikloridi (7 ml) tipoittain 10 minuutin aikana. Seosta sekoitettiin 1 tunnin ajan 0<sup>o</sup>:ssa, lämmitettiin sitten huoneen lämpötilaan yön aikana.

Kun oli lisätty edelleen dikloorimetaania (20 ml), kiinteät aineet suodatettiin pois ja liuotin poistettiin tyhjössä. Nopeasti jäädytettäessä jäljelle jäänyt öljy saosti pienen kiteisen massan (tunnistamaton), joka suodatettiin pois ja suodos tislattiin ja keittain tyhjössä, jolloin kerättiin fraktio, joka kiehui 49-54<sup>o</sup>:ssa (40,0 Pa), syklopropanisulfonylibromidisaanto 2,8 g.

m/e ei M<sup>+</sup>, mutta m/e 105 =  $\triangle$ -SO<sub>2</sub><sup>+</sup>

ir (ohut kalvo) 3060, 1360, 1160, 870 ja 675 cm<sup>-1</sup>.

nmr (CDCl<sub>3</sub>) 3,50 (1H, multiplatti) ja 1,50 (4H, multiplatti) ppm. Alkuaineanalyysi (Saatu Cl - 1,25 %, Br - 40,1 %) osoitti tuotteen olevan 93 % syklopropanisulfonylibromidia ja 7 % kloridia.

Valmistus 91-bentsyyli-4-(2-hydroksietyyli)piperidiinin valmistus

Liuokseen, joka sisälsi 4-(2-hydroksietyyli)piperidiiniä (20 g) absoluuttisessa etanolissa (200 ml), huoneen lämpötilassa lisättiin bentsaldehydiä (16,5 g) ja seosta sekoitettiin yli yön. Natriumboorihydridin (5,6 g) liuos absoluuttisessa etanolissa (200 ml) lisättiin sitten tipoittain sekoittaen ja seosta jäädytettiin jäähauteella. Kun reaktio oli päättynyt (osoitettuna tlc:lla)

metanolia (10 ml) lisättiin kaiken ylimääräisen natriumboorihydridin tuhoamiseksi ja seos haihdutettiin kuiviin tyhjössä. Jäännös liuotettiin minimimäärään absoluuttista etanolia ja se ajettiin lyhyen (10 cm x 6 cm läpim.) kuivan piihappopylvään läpi ja eluoi-  
ttiin absoluuttisella etanolilla epäorgaanisen aineen poistamiseksi. Haihdutettaessa liuotin tyhjössä saatiin väritön öljymäinen tuote (33 g) ja se käytettiin suoraan enempää puhdistamatta.

Tiedot: Raakasaanto (33 g)

NMR ( $d^6$ DMSO)  $\delta$  7,25 (5H, s); 4,45 (1H, brd, exch); 3,4 (2H, brd, s); 2,8 (2H, brd, m); ja 2,2-1,0 (11H, brd, m).

#### Valmistus 10

#### 1-metyyli-1-(4-piperidyyylimetyyli)-3-sykloheksyyliurean valmistus

1-metyyli-1-(4-pyridyyylimetyyli)-3-fenyyliureaa (7,0 g) jääetikassa (50 ml) hydrattiin platinaoksidilla  $60^\circ/413,6$  kPa, kunnes vedyn kulutus lakkasi. Katalysaattori poistettiin suodattamalla ja suodos haihdutettiin tyhjössä. Saatu öljy tehtiin emäksi-  
seksi 5N NaOH:lla (pH:hon 12) ja uutettiin kloroformilla (2 x 50 ml). Yhdistetyt uutteen kuivattiin ( $mgSO_4$ ) ja haihdutettiin, jolloin saatiin 1-metyyli-1-(4-piperidyyylimetyyli)-3-sykloheksyyliurea öljynä (4,0 g). nmr ja massaspektrit olivat yhtäpitäviä halutun rakenteen kanssa.

Seuraavat yhdisteet valmistettiin samalla tavalla vastaa-  
vista pyridiinijohdannaisista tai tapauksessa (1) 1-bentsyylipipe-  
ridiinistä.

a) 1,3-dimetyyli-1-(4-piperidyyylimetyyli)-3-sykloheksyyli-  
urea (raaka öljy) (rakenteen valmisti nmr).

b) 1,3-dimetyyli-1-(2-/4-piperidyyli/etyyli)-3-syklopentyyli-  
urea (raaka öljy); nmr ( $CDCl_3$ ) singletit kohdilla  $\delta$  2,68 ja  $\delta$  2,80 ppm (1,3-dimetyyliprotonit), (asetaattisuolamuodossa), monimutkai-  
set signaalit kohdilla  $\delta$  1,3-1,8 ppm (suojatut syklist alkaani-  
protonit), monimutkaiset signaalit kohdilla  $\delta$  2,5-2,9 3,0-3,5 suo-  
jaamattomat syklist alkaani- ja suoraketjuiset typpien viereiset  
protonit.

ir  $\nu$  C=O:  $1625\text{ cm}^{-1}$

c) N-metyyli-N-(4-piperidyyylimetyyli)syklopentaanisulfon-  
amidi

nmr ( $CDCl_3$ );  $\delta$  3,6-2,4 (11H, signaaliyhdistelmä mukaan lukien

-NCH<sub>3</sub> protoneihin kohdalla  $\delta$  2,9 - singletti kuuluvat  $\delta$  2,4-1,0 (13H, signaalien yhdistelmä).

d) N-metyyli-N-(2-/4-piperidyyli/etyyli)sykloheksaanisulfonamidi: nmr (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  3,85 (1H, D<sub>2</sub>O vaihtuva)  $\delta$  3,4-2,4 (10H, monimutkainen signaali)  $\delta$  2,4-0,9 (17H, monien signaalien yhdistelmä).

e) 4- {2-/ (N-metyyli-N-sykloheksyyliisulfamoyyli) amino/etyyli} piperidiini, sp. 105-106°. nmr (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  3,1, 6H multipletti;  $\delta$  2,75, 3H, singletti;  $\delta$  2,57, 2H multipletti;  $\delta$  1,3, 18H monimutkainen kumpu.

f) 4- {2-/ (N-metyyli-N-syklopropyyliisulfamoyyli) amino/etyyli} piperidiiniasetaatti neljänneshydraatti, sp. 127-129°.

Analyysi %:

Saatu: C 47,7; H 8,3; N 12,8

C<sub>11</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S.C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>O<sub>2</sub> 1/4 H<sub>2</sub>O vaatii: C 47,9; H 8,5; N 12,9.

g) 4-(2-/N-syklopentaanikarbonyyli-N-metyyliamino/etyyli)-piperidiinioksalaatti, sp. 148-150°.

Analyysi %:

Saatu: C 58,2; H 8,9; N 8,5

Laskettu yhdisteelle C<sub>14</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O.C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: C 58,5; H 8,6; N 8,5

h) 4-/ (N-metyyli-N-sykloheksyylioksikarbonyyli) aminometyyli/-piperidiinioksalaatti hemihydraatti, sp. 125°.

Analyysi %:

Saatu: C 54,1; H 8,1; N 8,1

C<sub>14</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>.C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>O<sub>4</sub>. 1/2 H<sub>2</sub>O vaatii: C 54,4; H 8,3; N 7,9

i) 4- {2-/ (N-metyyli-N-sykloheksyylioksikarbonyyli) amino/-etyyli} piperidiinioksalaatti, sp. 137°.

Analyysi %:

Saatu: C 56,4; H 8,3; N 7,7

C<sub>15</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>.C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>O<sub>4</sub> vaatii: C 57,0; H 8,4; N 7,8

j) 4-/2-(sykloheksyylioksikarbonyyliamino)etyyli/piperidiinioksalaattimonohydraatti, sp. 156°.

Analyysi %:

Saatu: C 53,1; H 7,9; N 7,7

C<sub>14</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>.C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>O<sub>4</sub>.H<sub>2</sub>O vaatii: C, 53,0; H 8,3; N 7,7

k) 4-/ (N-sykloheksyyli) karbamoyylioksimetyyli/piperidiinihemioksalaattihemihydraatti, sp. 242°.

Analyysi %:

Saatu: C 56,9; H 9,3; N 9,4

$C_{13}H_{24}N_2O_2 \cdot 1/2 H_2O$  vaatii: C 57,1; H 8,9; N 9,5

1) 4-(2-/N-sykloheksyylikarbamoyylioksi/etyyli)piperidiini, öljy.

nmr ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  4,1, 3H multipletti;  $\delta$  2,3-2,8, 6H, monimutkainen signaali;  $\delta$  1,4, 18H, monimutkainen kumpu.

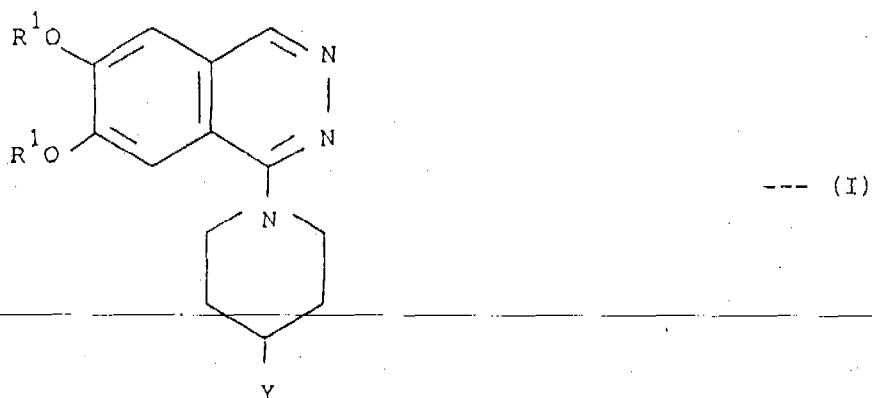
Tämä valmistettiin hiukan mukaillen yllä kuvattua menetelmää käyttäen etanolia liuottimena ja katalysaattorina 5 % Pd/C.

m) 4-(2-/N-metyyli-N-syklopropanikarbonyyliamino/etyyli)-piperidiini, käytetty suoraan esimerkissä 13; ja

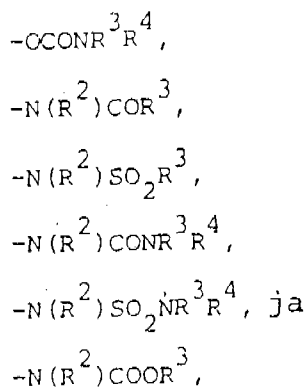
n) 4-(N-metyyli-N-sykloheksyylikarbamoyylioksimetyyli)piperidiini, käytetty suoraan esimerkissä 14.

## Patenttivaatimukset:

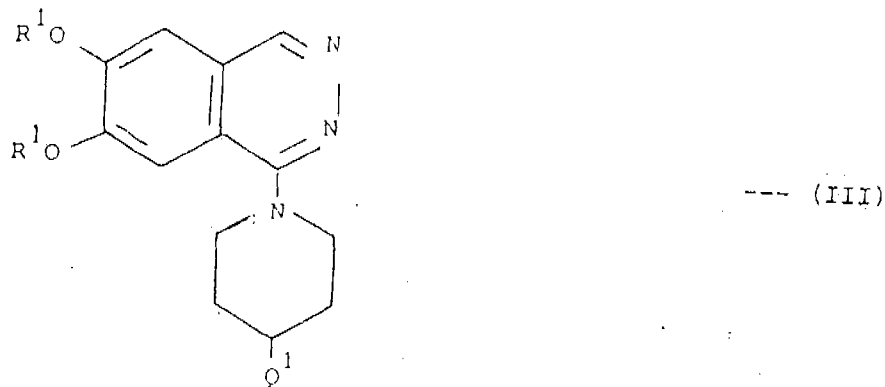
1. Menetelmä kaavan (I) mukaisen ftalatsiinin valmistamiseksi:



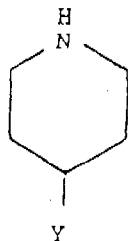
jossa  $R^1$  on  $C_1$ - $C_4$  alkyyliryhmä, ja Y on kaavan  $-(CH_2)_m$ -Z-mukainen ryhmä, jossa m on 1 tai 2, ja Z on ryhmä, joka on valittu joukosta:



jossa  $R^2$  ja  $R^4$  ovat molemmat toisistaan riippumatta vetyatomeita tai  $C_1$ - $C_4$  alkyyliryhmiä, ja  $R^3$  on  $C_3$ - $C_7$  sykloalkyyliryhmä; tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän happoadditiosuolan valmistamiseksi; t u n n e t t u siitä, että kaavan (III) mukainen ftalatsiini:



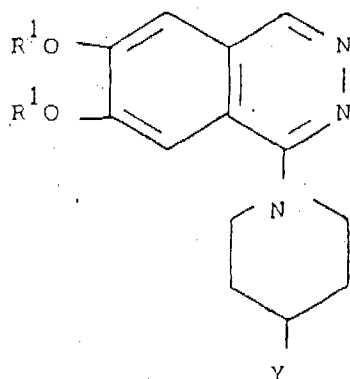
jossa  $R^1$  on kuten yllä on määritelty ja  $Q^1$  on helposti lähtevä ryhmä, kuten kloori, bromi, jodi, alempi alkoksi tai (alempi alkyyl-)tio, saatetaan reagoimaan kaavan (IV) mukaisen amiinin kanssa:



--- (IV)

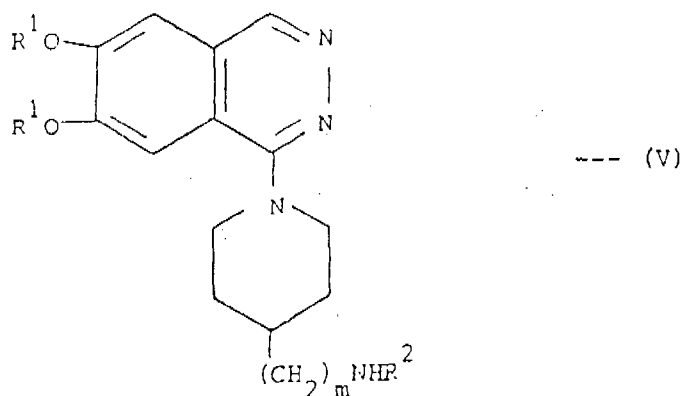
jossa Y on kuten yllä on määritelty; jota seuraa vapaavalintaisesti näin tuotetun kaavan (I) mukaisen tuotteen reaktio myrkyttömän hapon kanssa farmaseuttisesti hyväksyttävän happoadditiosuolan muodostamiseksi.

2. Menetelmä kaavan (I) mukaisen ftalatsiinin valmistamiseksi:



--- (I)

jossa  $R^1$  on  $C_1-C_4$  alkyyliryhmä, ja Y on  $-(CH_2)_m N(R^2) CONHR^3$ ,  $-(CH_2)_m N(R^2) COR^3$  tai  $-(CH_2)_m N(R^2) SO_2 R^3$ , jossa m on 1 tai 2,  $R^2$  on  $C_1-C_4$  alkyyliryhmä ja  $R^3$  on  $C_3-C_7$  sykloalkyyliryhmä, t u n - n e t t u siitä, että kaavan (V) mukainen ftalatsiini:



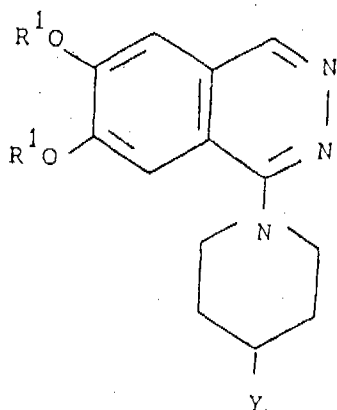
jossa  $m$ ,  $R^1$  ja  $R^2$  ovat kuten yllä on määritelty, saatetaan reagoimaan tarpeen mukaan kaavan  $R^3X$  tai  $(R^3CO)_2O$  mukaisen yhdisteen kanssa, jossa  $X$  on tarpeen mukaan  $-NCO$ ,  $-COCl$ ,  $-COBr$ ,  $-SO_2Cl$  tai  $-SO_2Br$ ; jota seuraa vapaavalintaisesti näin muodostetun kaavan (I) mukaisen tuotteen reaktio myrkyttömän hapon kanssa farmaseutisestisesti hyväksyttävän happoadditiosuolan muodostamiseksi.

3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että  $R^1$  on  $CH_3$ ,  $R^2$  on  $H$  tai  $CH_3$  ja  $R^3$  on  $C_3-C_6$  sykloalkyyli.

4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että  $R^1$  on  $CH_3$  ja  $Y$  on valittu joukosta  $-CH_2CH_2N(CH_3)CON(CH_3)$ .syklopentyyli,  $-CH_2CH_2N(CH_3)CO$ .syklopentyyli ja  $-CH_2CH_2N(CH_3)SO_2NH$ .sykloheksyyli.

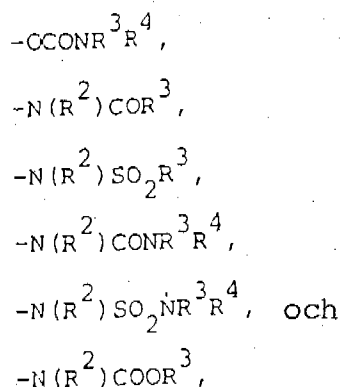
## Patentkrav:

1. Förfarande för framställning av ett ftalazin med formeln:

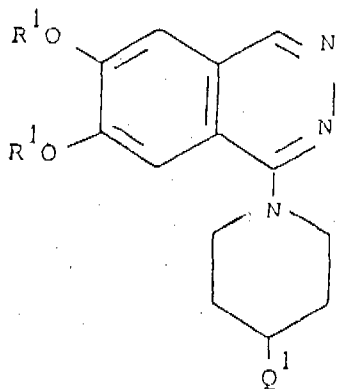


--- (I)

vari  $R^1$  är en  $C_1$ - $C_4$ -alkylgrupp, och Y är en grupp med formeln  $-(CH_2)_m-Z$ , vari m är 1 eller 2, och Z är en grupp som valts bland:



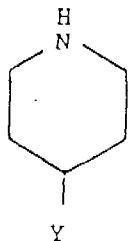
vari  $R^2$  och  $R^4$  vardera oberoende av varandra är väte eller  $C_1$ - $C_4$ -alkyl och  $R^3$  är  $C_3$ - $C_7$ -cykloalkyl; eller ett farmaceutiskt godtagbart syraadditionssalt därav, k ä n n e t e c k n a t därav, att man reagerar ett ftalazin med formeln:



--- (III)



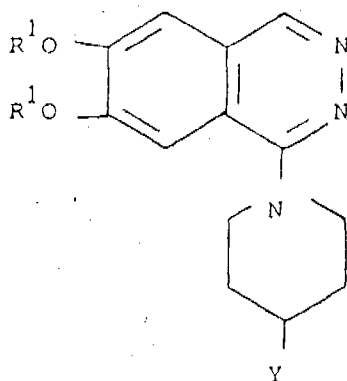
vari  $R^1$  är som ovan definierats och  $Q^1$  är en lätt avgående grupp såsom klor, brom, jod, lägre alkoxi eller (lägre alkyl)tio, med en amin med formeln:



--- (IV)

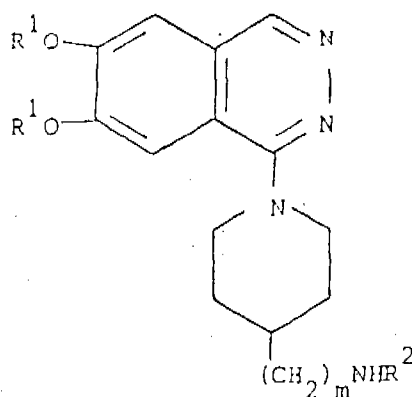
vari Y är som ovan definierats; varefter eventuellt den sålunda erhållna produkten med formeln (I) reageras med en giftfri syra för bildande av ett farmaceutiskt godtagbart syraadditionssalt.

2. Förfarande för framställning av ett ftalazin med formeln:



--- (I)

vari  $R^1$  är  $C_1$ - $C_4$ -alkyl, och Y är  $-(CH_2)_m N(R^2)CONHR^3$ ,  $-(CH_2)_m N(R^2)COR^3$  eller  $-(CH_2)_m N(R^2)SO_2R^3$ , vari m är 1 eller 2,  $R^2$  är  $C_1$ - $C_4$ -alkyl och  $R^3$  är  $C_3$ - $C_7$ -cykloalkyl, k ä n n e t e c k n a t därav, att man reagerar ett ftalazin med formeln:



vari  $m$ ,  $R^1$  och  $R^2$  är som ovan definierats, efter lämplighet med en förening med formeln  $R^2X$  eller  $(R^3CO)_2O$ , vari  $X$  efter lämplighet är  $-NCO$ ,  $-COCl$ ,  $-COBr$ ,  $-SO_2Cl$  eller  $-SO_2Br$ ; varefter eventuellt den sålunda bildade produkten med formeln (I) reageras med en giftfri syra för bildande av ett farmaceutiskt godtagbart syraadditions-salt.

3. Förfarande enligt patentkravet 1 eller 2, k ä n n e t e c k n a t därav, att  $R^1$  är  $CH_3$ ,  $R^2$  är  $H$  eller  $CH_3$  och  $R^3$  är  $C_3$ - $C_6$ -cykloalkyl.

4. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att  $R^1$  är  $CH_3$  och  $Y$  är vald bland  $-CH_2CH_2N(CH_3)CON(CH_3)$ . cyklopentyl,  $-CH_2CH_2N(CH_3)CO$ .cyklopentyl och  $-CH_2CH_2N(CH_3)SO_2NH$ . cyklohexyl.

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar:

781753 (CO+O 401/04)

Hakemus-, kuulutus- ja patenttijulkaisuja: - Ansökningspublikationer, utläggnings- och patentskrifter:

Suomi - Finland \_\_\_\_\_

Iso-Britannia - Storbritannien \_\_\_\_\_

Norja - Norge \_\_\_\_\_

Ranska - Frankrike \_\_\_\_\_

Ruotsi - Sverige \_\_\_\_\_

Saksa - BRD - Tyskland \_\_\_\_\_

Sveitsi - Schweiz \_\_\_\_\_

Tanska - Danmark \_\_\_\_\_

USA \_\_\_\_\_

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

Merkitse hakemusjulkaisun (esim. saksal. Offenlegungsschrift) numeron eteen H ja vastaavasti kuulutus- ja patenttijulkaisun numeron eteen K ja P.

27.1.83

*Leena Visko*

Allekirjoitus