

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

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

(10) **FI 954105 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **954105**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
**C07D213/74
A61K 31/44**

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **02.03.1994**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **01.09.1995**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **01.09.1995**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **13.06.2019**

(86) Kansainvälinen hakemus - **02.03.1994 PCT/EP1994/000608**
Internationell ansökan - International
application

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

03.03.1993 DE 4306506 21.04.1993 DE 4312966

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, 68298 Mannheim, SAKSA, (DE)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Von der Saal, Wolfgang, Germany, SAKSA, (DE)

2 • Heck, Reinhard, BRD, SAKSA, (DE)

3 • Leinert, Herbert, Heppenheim, SAKSA, (DE)

4 • Poll, Thomas, Germany, SAKSA, (DE)

5 • Stegmeier, Karlheinz, BRD, SAKSA, (DE)

6 • Michel, Helmut, Germany, SAKSA, (DE)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Berggren Oy Ab, Antinkatu 3 C, 00100 Helsinki

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

Uusia 4-aminopyridiinejä, niiden valmistusmenetelmä sekä näitä yhdisteitä sisältäviä lääkkeitä

Nya 4-aminopyridiner, förfarande för deras framställning samt förening ar innehållande dessa

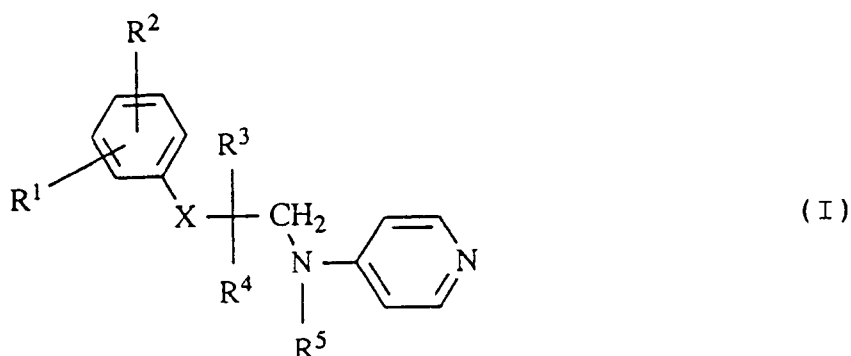
Uusia 4-aminopyridiinejä, niiden valmistusmenetelmä sekä näitä yhdisteitä sisältäviä lääkkeitä - Nya 4-aminopyridiner, förfarande för deras framställning samt föreningar innehållande dessa

5

Keksintö kohdistuu uusiin 4-aminopyridiineihin, joilla on yleinen kaava I:

10

15



jossa

20 R^1 on ryhmä $R^6-SO-NR^7-$, $R^6-SO_2-NR^7-$, R^6-NR^7-SO- , $R^6-NR^7-SO_2-$, $R^6-SO-O-$, R^6-SO_2-O- , $R^6-O-SO-$ tai R^6-O-SO_2- ,

R^2 on vety- tai halogeeniatomi, syano-, alkyyli-, alkoksi- tai halogeenialkyyliryhmä,

25 X on happiatomi, rikkiatomi tai NH-ryhmä,

R^3 ja R^4 ovat samanlaiset tai erilaiset ja ovat vetyatomeita tai alkyyliryhmiä,

30 R^5 on vetyatomi, alkyyliryhmä tai aralkyyliryhmä,

R^6 on alkyyli-, sykloalkyyli-, aryyli-, heteroaryyli-, aralkyyli- tai heteroaryylialkyyliryhmä, jolloin aryyli- tai heteroaryylitähteet voivat olla substituoituja kerran tai monta kertaa nitrolla, halogeenillä, nitriilillä, hydroksilla, karboksilla, alkoksikarboksilla, alkenyylioksi-

35 karbonyylillä, alkinyylioksi-karbonyylillä, aralkoksikarbonyylillä, alkyylillä, sykloalkyyllillä, alkenyyllillä, alki-

nyyllillä, syanalkyyllillä, alkoksilla, alkenyylioksilla,

- alkinyylioksilla, aralkyylioksilla, syanalkyylioksilla, alkyylitiolla, alkyylisulfinyyllillä, alkyylisulfonyyllillä, aminolla, alkyyliaminolla, dialkyyliaminolla, aralkyyliaminolla, di-aralkyyli-aminolla, alkyylisulfonyyliaminolla, alkyylikarbonyyliaminolla, formyyliaminolla, aminokarbonyyllillä, alkyyliaminokarbonyyllillä, dialkyyliaminokarbonyyllillä tai yhdellä tai useammalla ryhmistä $-Y-CO_2R^8$, $-S-Y-CO_2R^8$, $-O-Y-CO_2R^8$, $-NH-Y-CO_2R^8$, $-S-Y-CONR^8R^9$, $-O-Y-CONR^8R^9$ tai $-NH-Y-CONR^8R^9$, jolloin alkyyli-, alkenyyli-, alkyylikarbonyylioksi- tai alkinyylifragmentit voivat olla substituoituja kerran tai monta kertaa halogeeni-, hydroksi-, alkoksi-, alkyylikarbonyylioksi-, amino- tai karboksiryhmillä,
- R^7 on vetyatomi, alkyyli-, sykloalkyyli-, alkenyyli- tai alkinyylitähde, jolloin nämä tähteet voivat olla substituoituja kerran tai monta kertaa halogeenillä, hydroksilla, alkoksilla, aminolla, dialkyyliaminolla, karboksilla, alkyylikarbonyyllillä tai alkoksikarbonyyllillä, tai se on alkoksikarbonyyli-, syanalkyyli-, heteroaryyli-, aryyli-, aralkyyli- tai heteroaryylialkyyli-ryhmä, jolloin aryyli- tai heteroaryylitähde voi olla substituoitu kerran tai monta kertaa halogeenillä, nitriilillä, alkyylillä, alkenyyllillä, alkinyylillä, trifluorimetyyllillä, alkoksilla, alkenyylioksilla, alkinyylioksilla, alkyylitiolla, alkyylisulfinyyllillä, alkyylisulfonyyllillä, halogeenialkoksilla, trifluorimetoksilla, hydroksilla, karboksilla, hydroksialkyyllillä, karboksialkyyllillä, alkoksikarbonyyllillä, aminolla, alkyyliaminolla, dialkyyliaminolla, alkyylisulfonyyliaminolla, alkyylikarbonyyliaminolla, formyyliaminolla, aminokarbonyyllillä tai fenyyllillä, tai se voi olla ryhmä $-Y-CO_2R^8$ tai $-Y-CONR^8R^9$,

Y on lineaarinen tai haaroittunut alkyleeniketju,

35

R^8 ja R^9 ovat samanlaiset tai erilaiset ja ne ovat vetyatomeja, aralkyyli-, sykloalkyyli- tai alkyyliryhmiä, jotka voivat olla substituoituja kerran tai monta kertaa halogeenillä, hydroksilla, alkoksilla, alkyylikarbonyylioksilla,

amiinilla tai karboksilla, tai R^8 ja R^9 voivat muodostaa yhdessä N-atomin, johon ne ovat kiinnittyneet, kanssa tyydyttyneen renkaan, joka voi sisältää lisähapen, rikki- tai typpi-atomeja,

5

sekä niiden hydraatteihin, solvaatteihin ja fysiologisesti hvyäksyttäviin suoloihin. Keksinnön kohteena ovat myös näiden yhdisteiden optisesti aktiiviset muodot, rasemaatit ja diastereomeeriseokset.

10

Keksintö kohdistuu myös edellä mainittujen yhdisteiden valmistusmenetelmään, lääkkeisiin, jotka sisältävät tällaisia yhdisteitä, sekä näiden yhdisteiden käyttöön lääkkeiden valmistuksessa.

15

Yleisen kaavan I mukaiset aminopyridiinit, niiden solvaatit ja niiden suolat estävät trombiinin indusoimaa fibrinogeenin hyytymistä veressä sekä verihiutaleiden trombiinin indusoimaa kasautumista. Siten ne estävät hyytymätulppien ja

20 hiutalerikkaiden tulppien syntymistä ja niitä voidaan käyttää sellaisten sairauksien, kuten verisuonitukos, halvaus, sydäninfarkti, tulehdukset ja valtimonkoveutustauti, ehkäisemiseen ja hoitamiseen. Lisäksi näillä yhdisteillä on vaikutusta kasvainsoluihin ja ne estävät etäpesäkkeiden muodostumista. Näiden ollen niitä voidaan käyttää kasvaimia

25 estävinä aineina.

Trombiini, hyytymäkaskadin viimeinen entsyymi, pilkkoo fibrinogeenin fibriiniksi, jonka tekijä XIIIa ristisilloittaa

30 ja josta tulee liukenematon geeli, joka muodostaa tulpan matriisin. Trombiini aktivoi verihiutaleella olevan reseptorinsa proteolyysin kautta hiutaleiden kasautumisen ja myötävaikuttaa tällä tavoin tulpan muodostumiseen. Verisuonen vammautuessa nämä prosessit ovat välttämättömiä verenvuodon pysäyttämiseksi. Normaaleissa olosuhteissa veriplasma ei ole mitään mitattavia määriä trombiinikonsentraatioita. Trombiinikonsentraatioiden lisääntyminen voi johtaa tulppien muodostumiseen ja siten veritukkotulppaumasairauk-

35

siin, joita esiintyy ennen kaikkea erittäin usein teollisuusmaissa.

5 Trombiini on plasmassa protrombiinin muodossa ja tekijä Xa vapauttaa sen siitä. Tekijät V, VIII ja XI aktivoivat trombiinin, jolloin tekijä X muuttuu Xa:ksi. Trombiini katalysoi siten oman vapautumisensa, minkä takia voi esiintyä erittäin nopeasti lisääntyviä trombiinikonsentraatiota.

10 Täten trombiini-inhibiittorit voivat estää trombiinin vapautumisen, verihutaleiden indusoiman ja plasmaattisen verihyytymän.

15 Trombiinin ohella esiintyy lukuisia seriiniproteaaseja, jotka pilkkovat peptidisubstraatin emäksisen aminohapon lisäksi. Sivuvaikutusten pitämiseksi vähäisinä tulisi trombiini-inhibiittoreiden olla valikoivia, so. niiden tulisi estää vain vähän tai ollenkaan muita seriiniproteaaseja. Erityisesti trypsiini voidaan estää helposti epäspesifisenä 20 seriiniproteaasina erilaisilla estäjillä. Trypsiinin esto voi johtaa haiman stimulaatioon ja haiman liikakasvuun. (J.D. Geratz, Am. J. Physiol. 216, (1969) s. 812).

25 Plasma sisältää proteiiniplasminogeeniä, jonka aktivaattorit muuttavat plasmiiniksi. Plasmiini on proteolyyttinen entsyymi, jonka aktiivisuus muistuttaa trypsiinin aktiivisuutta. Se liuottaa tukoksia hajottaen fibriiniä. Plasmiinin estolla olisi myös suoranaaisesti se vastakkainen vaikutus, joka halutaan saavuttaa trombiinin estolla.

30

Synteettisiä trombiini-inhibiittoreita on tunnettu jo kauan. (D)-Phe-Pro-Arg-tyypin substansseja syntetisoi lähtien fibrinogeenistä, trombiinin luonnollisesta substraatista. Tällaiset tripeptidit jäljittelevät fibrinogeenissä 35 pilkkoutumispaikan edessä olevaa aminohapposekvenssiä. Hyvien inhibiittorien saamiseksi muutettiin arginiinin karboksylaattiryhmä siten, että trombiinin aktiivisen kohdan seriini-195:n hydroksiryhmä voi reagoida sen kanssa. Tämä on mahdollista esimerkiksi siten, että karboksylaattiryhmä

korvataan aldehydifunktiolla. Vastaavia (D)-Phe-Pro-Argi-naaleja on kuvattu patenttihakemuksessa EP-A-185390.

- Toiseen trombiini-inhibiittorien tyyppiin otettiin trypsiini-inhibiittorina tunnettu bentsamidiini perustaksi. Täten saadut inhibiittorit eroavat (D)-Phe-Pro-Arg-tyypeistä kemiallisen rakenteen lisäksi inhibiintitavalta: Trombiinin seriini-195 ei sitoudu näihin inhibiittoreihin. Tämä selviää yksiselitteisesti röntgenrakennetutkimuksista (W. Bode, 5 D. Turk. J. Stürzebecher, Eur. J. Biochem. 193, 175-182 (1990)). Tähän toiseen trombiini-inhibiittoriluokkaan kuuluu N-alfa-(2-naftyylisulfonyylylglysyli)-4-amidino-(R,S)-fenyylialaniini-piperididi ("NAPAP", DD 235866).
- 15 Nyt havaittiin yllättäen, että yleisen kaavan I mukaiset yhdisteet, joilla ei ole mitään rakenteellisia yhtäläisyyksiä tunnettujen trombiini-inhibiittoreiden kanssa, ovat selektiivisiä trombiini-inhibiittoreita.
- 20 R¹-R⁹:n määrittelyissä mainitut alkyylitai alkoksifragmentit sisältävät 1-6 hiiliatomia, jolloin nämä fragmentit voivat olla suoraketjuisia tai haaroittuneita. Tämä sama koskee vastaavia alkenyyli- tai alkinyylifragmentteja. Sykloalkyyli-ryhmät ovat renkaita, joissa on kolmesta seitsemään hiiliatomia. Halogeenialkyylitai halogeenialkoksiryhmän tapauksessa alkyylitai alkoksiryhmä voi olla substituoitu kaksi tai kolme kertaa halogeenilla. Edullisesti tulevat kyseeseen kolme kertaa halogeenilla substituoitujen ryhmien tapauksessa trifluorimetyyli- tai trifluorimetoksiryhmä. Halogeeni tarkoittaa kaikissa tapauksissa fluoria, 25 klooria, bromia tai jodia. Aralkyyli- ja aralkoksiryhmillä ymmärretään edullisesti bentsyyli- tai bentsyylioksiryhmät. Niissä tapauksissa, joissa mainitut ryhmät voivat olla substituoituja kerran tai monta kertaa, tulee kyseeseen erityisesti substituointi kerran, kaksi tai kolme kertaa. Tapauksessa, jossa ariylitai hetaryyli-ryhmissä on kuusi-jäsenisiä renkaita, voivat substituentit olla toisistaan riippumatta orto-, meta- tai para-asemassa.
- 35

Jos yleisessä kaavassa I jokin substituentteista R^2 - R^9 on alkyyliryhmä tai R^6 on yhdellä tai useammalla alkyyliryhmällä substituoitu aryyli- tai heteroaryyliryhmä, niin alkyyliryhmät ovat suoraketjuisia tai haaroittuneita alkyyliryhmiä, joissa on 1-6 hiiliatomia, edullisesti metyyli-, etyyli-, propyyli-, isopropyyli-, butyyli-, isobutyyli-, tert.butyyli-, pentyyli- ja heksyyli-ryhmiä. Halogeeniatomeja, jotka ovat substituentteina alkyyliryhmissä, ovat fluori, kloori, bromi tai jodi, edullisesti fluori ja kloori. Edullisia ovat trifluorimetyyli, kloorimetyyli, 2-kloorietyyli- ja 3-klooripropyyli-ryhmä. Jos alkyyliryhmät on substituoitu hydroksiryhmillä, niin edullisia ovat hydroksimetyyli, 2-hydroksietyyli-, 3-hydroksipropyyli-, 1,2-dihydroksietyyli- ja 2,3-dihydroksipropyyli-ryhmät. Jos alkyyliryhmät on substituoitu alkoksiryhmillä, niin edullisia ovat metoksimetyyli-, etoksimetyyli-, metoksietyyli- ja etoksietyyli-ryhmät. Jos alkyyliryhmät on substituoitu aminoryhmillä, niin edullisia ovat aminometyyli-, 2-aminoetyyli-, 3-aminopropyyli-, 4-aminobutyyli- ja 5-aminopentyyli-ryhmät. Jos alkyyliryhmät on substituoitu karboksiryhmillä, niin erityisen edullisia ovat karboksimetyyli-, 1-karboksietyyli-, 2-karboksietyyli- ja 2-metyyli-1-karboksietyyli-ryhmät.

Jos yleisessä kaavassa I R^6 , R^7 , R^8 tai R^9 on sykloalkyyli-ryhmä tai R^6 on yhdellä sykloalkyyli-ryhmällä substituoitu aryyli- tai heteroaryyliryhmä, niin sykloalkyyli-ryhmät ovat renkaita, joissa on 3-7 jäsentä, edullisesti syklopropyyli-, syklobutyyli-, syklopentyyli-, sykloheksyyli- ja sykloheptyyli-ryhmiä. Sykloalkyyli-ryhmä voi olla kiinnittynään kaikissa tapauksissa alkyyliryhmän kautta niin, että tuloksena on sykloalkyyli-alkyyli-ryhmä substituenttina. Erityisen edullisia ovat tällöin syklopropyyli- ja sykloheksyyli-ryhmät.

35

Jos yleisessä kaavassa I R^6 on yhdellä alkenyyli-ryhmällä substituoitu aryyli- tai heteroaryyliryhmä tai R^7 on alkenyyli-ryhmä, niin suoraketjuiset tai haaroittuneet tähteet

ovat 3-6-jäsenisiä, edullisesti allyyli-, butenyyli ja isobutenyyli-
tähde.

Jos yleisessä kaavassa I R^6 on yhdellä alkinyyli-
5 substituoitu aryyli- tai heteroaryyliryhmä tai R^7 on alki-
nyylitähde, niin suoraketjuiset tai haaroittuneet tähteet
ovat 3-6-jäsenisiä, edullisesti propargyyli-
tähde.

Jos yleisessä kaavassa I R^6 on yhdellä alkoksikarbonyyli-,
10 alkenyylioksikarbonyyli- tai alkinyylioksikarbonyli-
tähde substituoitu aryyli- tai heteroaryyliryhmä, niin
suoraketjuiset tai haaroittuneet tähteet ovat 2-6-hiili-
atomisia, edullisesti metoksikarbonyyli-, etoksikarbonyyli-
ja allyylioksikarbonyyliryhmä.

15 Jos yleisessä kaavassa I R^6 on yhdellä alkoksitähdeellä
substituoitu aryyli- tai heteroaryyliryhmä, niin
suoraketjuiset tai haaroittuneet tähteet ovat 1-6-hiili-
atomisia, edullisesti metoksi-, etoksi-, propyylioksi-, bu-
20 tyylioksi- ja pentyylioksikarbonyyliryhmä. Jos alkoksiryh-
mät on substituoitu hydroksiryhmällä, niin edullisia ovat
2-hydroksietoksi-, 3-hydroksipropyylioksi- ja 2,3-dihydrok-
sipropyylioksiryhmä. Jos alkoksiryhmät on substituoitu al-
koksiryhmällä, niin edullisia ovat metoksietoksi- ja etok-
25 sietoksiryhmä. Jos alkoksiryhmät on substituoitu aminoryh-
millä, niin 2-aminoetoksi- ja 3-aminoetoksiryhmä on
edullinen.

Jos yleisessä kaavassa I R^6 on yhdellä alkenyylioksitäh-
30 teellä substituoitu aryyli- tai heteroaryyliryhmä, niin
suoraketjuiset tai haaroittuneet tähteet ovat 3-6-hiiliato-
misia, edullisesti allyylioksiryhmä.

Jos yleisessä kaavassa I R^6 on yhdellä alkinyylioksitäh-
35 teellä substituoitu aryyli- tai heteroaryyliryhmä, niin
suoraketjuiset tai haaroittuneet tähteet ovat 1-6 hiiliato-
misia, edullisesti propargyylioksiryhmä.

Jos yleisessä kaavassa I R^6 on yhdellä alkyylitio-, alkyylisulfinyyli- tai alkyylisulfonyylitähteellä substituoitu aryyli- tai heteroaryyliryhmä, niin suoraketjuiset tai haaroittuneet tähteet ovat 1-6-hiiliatomisia, edullisesti metyylitio-, metyylisulfinyyli- ja metyylisulfonyyliryhmä.

Jos yleisessä kaavassa I R^6 on yhdellä alkyyliamino- tai dialkyyliaminotähteellä substituoitu aryyli- tai heteroaryyliryhmä, niin suoraketjuiset tai haaroittuneet tähteet ovat 1-6-hiiliatomisia, edullisesti metyyliamino-, dimetyyliamino- ja dietyyliaminoryhmä.

Jos yleisessä kaavassa I R^6 on yhdellä alkyylisulfonyyliaminotähteellä substituoitu aryyli- tai heteroaryyliryhmä, niin suoraketjuiset tai haaroittuneet tähteet ovat 1-6-hiiliatomisia, edullisesti metyylisulfonyyliaminoryhmä.

Jos yleisessä kaavassa I R^6 on yhdellä alkyylikarbonyyliaminotähteellä substituoitu aryyli- tai heteroaryyliryhmä, niin suoraketjuiset tai haaroittuneet tähteet ovat 1-6-hiiliatomisia, edullisesti asetyyliaminoryhmä.

Jos yleisessä kaavassa I R^6 on yhdellä alkyyliaminokarbonyyli- tai dialkyyliaminokarbonyylitähteellä substituoitu aryyli- tai heteroaryyliryhmä, niin suoraketjuiset tai haaroittuneet tähteet ovat 1-6-hiiliatomisia, edullisesti metyyliaminokarbonyyli-, dimetyyliaminokarbonyyli- ja dietyylidikarbonyyliryhmä.

R^6 :n tai R^7 :n aralkyyliyhminä on bentsyyliyhminä erityisen edullinen.

Aryylitähteenä R^6 tai R^7 , joko yksinään tai yhdessä alkyyliketjun kanssa, ovat aromaattiset hiilivedyt, joissa on 6-14 hiiliatomia, erityisesti fenyyli-, bifenyyli-, naftyyli-, tetrahydronaftyyli-, indanyyli- tai fluorenyylitähde.

Heteroaryylitähteenä R^6 :lle ovat mono-, bi- ja trisykliset aromaattit heteroatomien, kuten typen, hapen ja rikin, kans-

sa, esimerkiksi furaani, tiofeeni, pyrroli, oksatsoli, isoksatsoli, tiatsoli, isotiatsoli, imidatsoli, pyratsoli, triatsoli, tetratsoli, pyridiini, pyratsiini, pyrimidiini, pyridatsiini, triatsiini, tetratsiini, bentsotiofeeni, di-
 5 bentsotiofeeni, bentsimidatsoli, karbatsoli, bentsofuraani, bentsofuratsaani, bentso-2.1.3-tiadiatsoli, kinoliini, isokinoliini, kinatsoliini.

Yleisen kaavan I mukaisella alkyleeniryhmällä tarkoitetaan
 10 lineaarisia tai haaroitettuneita hiilivetyketjuja, joissa on 1-6 hiiliatomia, edullisesti metyleeni-, etyleeni- tai propyleeniryhmää.

Jos substituentit R^8 ja R^9 muodostavat yhdessä typpiä atomin,
 15 johon ne ovat kytkeytyneet, kanssa renkaan, niin renkaat ovat 4-7-jäsenisiä, erityisesti pyrrolidiini-, piperidiini- ja homopiperidiinirengas. Jos tämä sykli sisältää lisäheteroatomeja, niin tällöin morfoliini, tiomorfoliini ja piperatsiinirengas ovat edullisia.

20 Kaavan I mukaisessa fenyyliarenkaassa oleva tähde R^2 voi olla missä tahansa asemassa suhteessa fragmenttiin X (happiatomi tai NH-ryhmä). Erityisen edullinen on kuitenkin järjestys, jossa kaikki yleisen kaavan I mukaisen fenyyliarenkaan kolme substituenttia ovat keskenään meta-asemassa.

R^1 tarkoittaa erityisesti ryhmiä $R^6-SO_2-NR^7-$, $R^6-NR^7-SO_2-$, R^6-SO_2-O- tai R^6-O-SO_2- .

30 R^2 on erityisesti vety-, kloori- tai bromiatomi tai C_1-C_6 -alkyyli-ryhmä, kuten esim. metyyli- tai etyyli-ryhmä, tai C_1-C_6 -alkoksi-ryhmä, kuten esim. metoksi-ryhmä tai trifluorimetyyli-ryhmä.

35 X on erityisesti happiatomi tai NH-ryhmä,

R^3 ja R^4 voivat olla samanlaiset tai erilaiset ja ovat edullisesti vetyatomeja tai C_1-C_6 -alkyyli-ryhmiä, erityisesti vetyatomeja tai metyyli-ryhmä.

R⁵ on erityisesti vetyatomi, C₁-C₆-alkyyyliryhmä (kuten esim. metyyyliryhmä) tai bentsyyyliryhmä.

R⁶ on erityisesti C₁-C₆-alkyyyliryhmä (kuten esim. isopropyyliryhmä), C₃-C₇-sykloalkyyyliryhmä (kuten esim. syklopentyyli- tai sykloheksyyyliryhmä), substituoimaton tai kerran tai useamman kerran fluorilla, kloorilla, C₁-C₆-alkyyylillä (kuten esim. metyyllillä, etyyllillä, tert.butyyllillä), C₁-C₆-alkoksilla (kuten esim. metoksilla), nitrolla, aminolla, hydroksilla, karboksilla, bentsyylioksikarbonyyllillä, C₁-C₆-alkyylioksikarbonyyllillä (kuten esim. metoksikarbonyyllillä), trifluorimetyyllillä tai ryhmällä -O-Y-CO₂R⁸ substituoitu fenyyyliryhmä, naftyyli-, tetrahydronaftyyli-, bifenyyli- tai indanyyliryhmä, tienyyli-, pyratsolyyli- tai pyridyyyliryhmä, bentstienyyli tai bentsotiadiatsinyyliryhmä tai bentsyyyliryhmä.

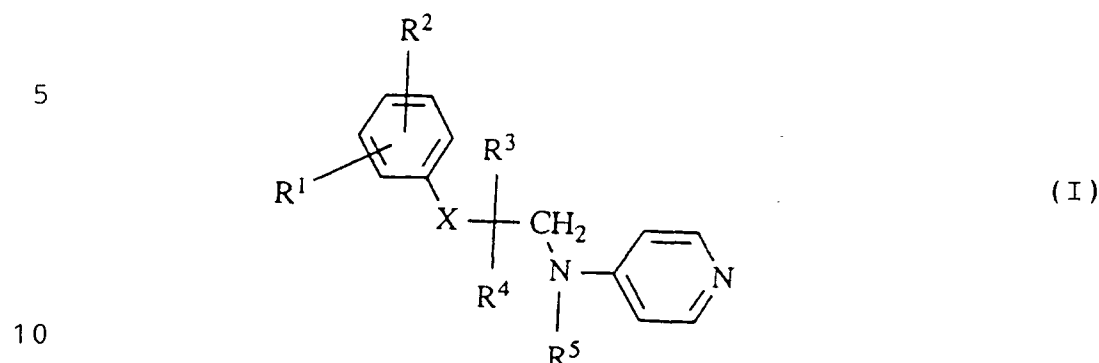
R⁷ on erityisesti vetyatomi, C₁-C₆-alkyyli- tai C₂-C₆-alkenyyyliryhmä (kuten metyyli-, etyyli-, n-propyyli-, allyyli-, i-propyyyliryhmä) tai aralkyyyliryhmä (kuten esim. bentsyyli-ryhmä), C₁-C₆-alkoksikarbonyyliryhmä (kuten esim. etoksikarbonyyliryhmä), syanoalkyyyliryhmä (kuten esim. syanometyyyliryhmä), hydroksialkyyyliryhmä (kuten esim. hydroksietyyli- tai dihydroksipropyyliryhmä) tai aminoalkyyyliryhmä (kuten esim. aminoetyyliryhmä), ryhmä -Y-COR⁸ tai -Y-CONR⁸R⁹.

Y on erityisesti metyleeni-, propyleeni-, butyleeni- tai pentyleeniryhmä.

R⁸ on erityisesti vetyatomi tai alkyyyliryhmä (kuten esim. metyyli- tai etyyyliryhmä), hydroksialkyyyliryhmä (kuten esim. hydroksietyyli-, hydroksipropyli- tai dihydroksipropyyliryhmä) tai aminoalkyyyliryhmä (kuten esim. aminoetyyliryhmä).

R⁹ on erityisesti vetyatomi tai alkyyyliryhmä (kuten esim. metyyyliryhmä).

Edullisia ovat yleisen kaavan I mukaiset yhdisteet:



joissa

R^1 tarkoittaa ryhmiä $R^6-SO_2-NR^7-$, $R^6-NR^7-SO_2-$, R^6-SO_2-O- tai R^6-O-SO_2- ,

R^2 on vety-, kloori- tai bromiatomi, metyyli-, etyyli-, metoksi- tai trifluorimetyyliryhmä,

X on happiatomi tai NH-ryhmä,

R^3 ja R^4 ovat samanlaiset tai erilaiset ja ovat vetyatomeita tai metyyli-ryhmiä,

R^5 on vetyatomi, metyyli- tai bentsyyli-ryhmä,

R^6 on isopropyyli-, syklopentyyli- tai sykloheksyyli-ryhmä, substituomaton tai kerran tai useamman kerran fluorilla, kloorilla, metyyllillä, etyyllillä, tert.butyyllillä, metoksilla, nitrolla, aminolla, hydroksilla, karboksilla, bentsyylioksikarbonyyllillä, metoksikarbonyyllillä, trifluorime-
tyyllillä tai ryhmällä $-O-Y-CO_2R^8$ substituoitu fenyyli-ryhmä, naftyyli-, tetrahydronaftyyli-, bifenyyli- tai indanyyli-ryhmä, tienyyli-, pyratsolyyli- tai pyridyyli-ryhmä, bents-
tienyyli tai bentsotiadiatsinyyli-ryhmä tai bentsyyli-ryhmä,

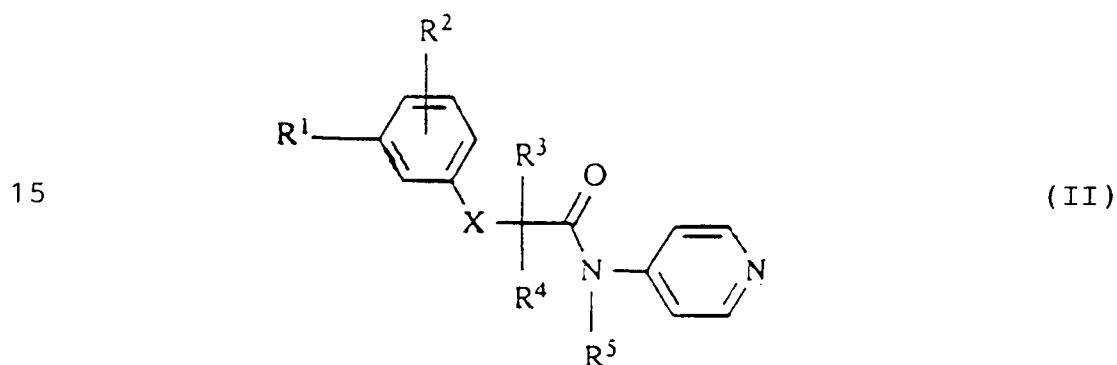
R^7 on vetyatomi, metyyli-, etyyli-, n-propyyli-, allyyli-, i-propyyli-ryhmä tai bentsyyli-ryhmä, etoksikarbonyyli-ryhmä, hydroksietyyli-, dihydroksiisopropyyli-, syanometyyli tai ami-
noetyyli-ryhmä, ryhmä $-Y-COR^8$ tai ryhmä $-Y-CONR^8R^9$,

Y on metyleeni-, propyleeni-, butyleeni- tai pentyleeniryhmä,

R^8 on vetyatomi tai metyyli-, etyyli-, hydroksietyyli-,
5 hydroksipropyyli-, dihydroksipropyyli- tai aminoetyyliryhmä,

R^9 on vetyatomi tai metyyli-ryhmä,

10 Lähdetään on yleinen kaava II mukaisista yhdisteistä:

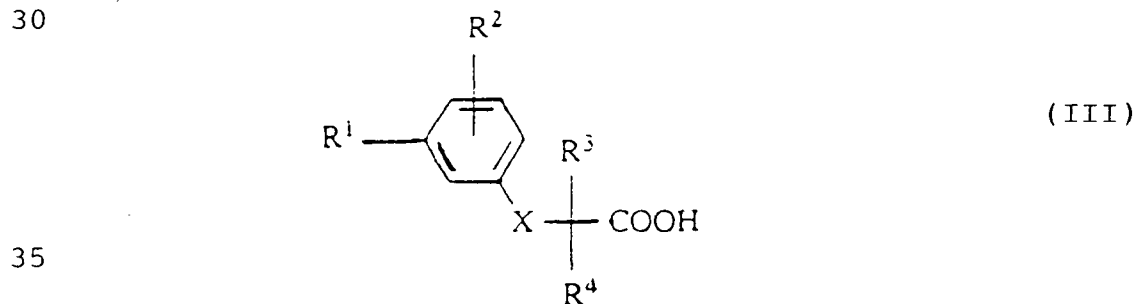


20 jotka pelkistetään sopivilla menetelmillä. Pelkistysaineina tulevat kyseeseen kompleksiset boori- ja alumiinihydritit, boorivetykompleksit, alumiinihydridi, joka valmistetaan in situ reagoittamalla LiAlH_4 AlCl_3 :n tai H_2SO_4 :n kanssa tai AlCl_3 :n ja NaBH_4 :n seoksen kanssa.

25

Yleisen kaavan II mukaiset yhdisteet valmistetaan muuttamalla yleisen kaavan III mukaiset yhdisteet:

30



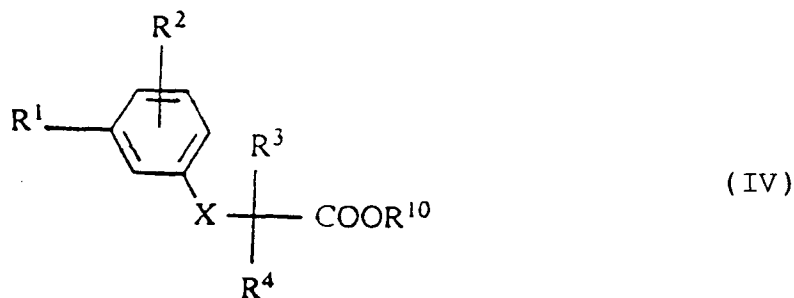
4-aminopyridiinillä, jonka amino-N-atomissa on tähtie R^5 . Tämä muuttaminen tapahtuu reagoittamalla ekvimolaariset

määrät 4-aminopyridiiniä ja kaavan III mukaista karbonihap-
 poa vettä poistavan aineen, kuten polyfosforihapon, happa-
 man kationinvaihtimen, rikkihappohalogenidin, 2-halogeeni-
 pyridiniumsuolan, disykloheksyylikarbodi-imidin tai N,N'-
 5 karbonyylidi-imidatsolin, läsnäollessa. Näiden reaktioiden
 voidaan antaa tapahtua kahdessa vaiheessa, jolloin karboni-
 happo muutetaan ensin reaktiokykyiseksi johdannaiseksi,
 esim. happokloridiksi, happoatsidiksi tai imidatsolidiksi,
 ja saatetaan sitten reagoimaan 4-aminopyridiinin kanssa.

10

Yleisen kaavan III mukaiset karbonihapot valmistetaan este-
 reistä, joilla on yleinen kaava IV:

15



20

jossa R¹⁰ on alkyyli- tai bentsyyli-ryhmä. Ryhmän lajin mu-
 kaisesti reaktio tapahtuu joko emästen tai happojen avulla
 25 tai hydrogenolyttisesti. Jos R¹⁰ on metyyli- tai etyyli-
 ryhmä, niin muuttaminen tapahtuu edullisesti natronlipeällä
 tai kalilipeällä metanolissa, etanolissa tai vedessä. Jos
 R¹⁰ on tert.butyyli-ryhmä, niin reaktio tapahtuu hapon,
 edullisesti suolahapon, muurahaishapon tai trifluorietik-
 30 kahapon kanssa. Jos R¹⁰ on bentsyyli-ryhmä, niin reaktio ta-
 pahtuu edullisesti hydrogenolyttisesti katalysaattorin,
 kuten hiilen palladiumilla tai platinan, läsnäollessa.

Yleisen kaavan IV mukaisista yhdisteistä, joissa R¹ on ryh-
 35 mä R⁶-NH-SO-, R⁶-NH-SO₂-, R⁶-SO-NH- tai R⁶-SO₂-NH-, voidaan
 valmistaa alkyloimalla yleisen kaavan IV mukainen toinen
 yhdiste, jossa R¹ on ryhmä R⁶-NR^{7'}-SO-, R⁶-NR^{7'}-SO₂-,
 R⁶-SO-NR^{7'}- tai R⁶-SO₂-NR^{7'}-. Alkylointiaineena käytetään
 yleisen kaavan R^{7'}-Z mukaisia yhdisteitä, jolloin R^{7'}:n

merkitys on sama kuin R^7 :n poikkeuksena että siinä on vety-
 atomi, fenyyli- ja heteroaryyliryhmä ja Z on reaktiivinen
 ryhmä, kuten halogeeni, edullisesti bromi, kloori tai sul-
 faatti. Nämä reaktiot suoritetaan edullisesti liuottimessa,
 5 kuten asetonissa, eetterissä, tolueenissa tai dimetyyli-
 formamidissa lämpötiloissa $-30\text{ }^{\circ}\text{C} - 100\text{ }^{\circ}\text{C}$, edullisesti
 huoneenlämpötilassa, emäksen, kuten natriumhydridin tai
 kalsiumkarbonaatin, läsnäollessa.

- 10 Yleisen kaavan IV mukaiset yhdisteet valmistetaan yhdis-
 teistä, joilla on yleinen kaava V:

15

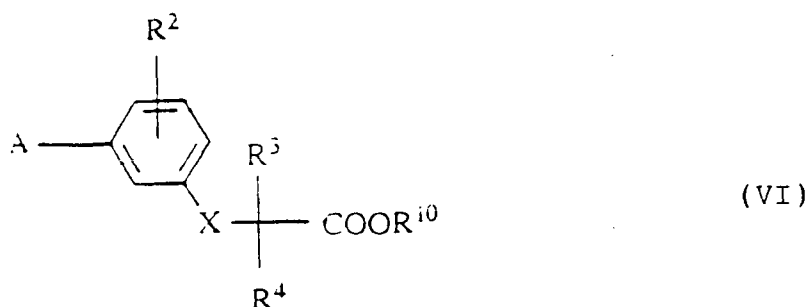


20

jotka muutetaan yleisen kaavan $\text{Hal}-\text{CR}^3\text{R}^4-\text{CO}_2\text{R}^{10}$ mukaisilla
 alfa-halogeeniestereillä. Hal on halogeeniatomi, edullises-
 ti kloori ja bromi. Nämä reaktiot suoritetaan edullisesti
 25 liuottimessa, kuten asetonissa, eetterissä, tolueenissa tai
 dimetyyliformamidissa, lämpötiloissa $-30\text{ }^{\circ}\text{C} - 100\text{ }^{\circ}\text{C}$, edul-
 lisesti huoneenlämpötilassa, emäksen, kuten natriumhydridin
 tai kalsiumkarbonaatin, läsnäollessa.

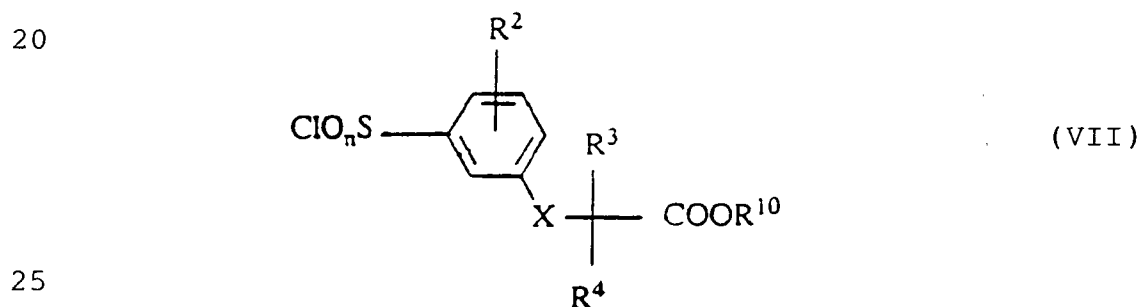
- 30 Yleisen kaavan IV mukaiset yhdisteet, joissa R^1 on ryhmä
 $R^6-\text{SO}-\text{O}-$, $R^6-\text{SO}_2-\text{O}-$, $R^6-\text{SO}-\text{NH}-$ tai $R^6-\text{SO}_2-\text{NH}-$, valmistetaan
 yleisen kaavan VI mukaisista yhdisteistä:

35



muuttamalla ne sulfonyylikloridilla $R^6\text{-SOCl}$ vast. sulfonyylikloridilla $R^6\text{-SO}_2\text{Cl}$. A tarkoittaa tällöin hydroksi- tai aminoryhmää NHR^7 . Muuttaminen tapahtuu tarkoituksenmukaisesti lisäämällä happoa sitovaa ainetta, esim. alkaliase-
 5 taattia, alkalihydroksidia, kalsiumoksidia, kalsiumkarbonaattia, magnesiumkarbonaattia, tai orgaanisella emäksellä, kuten pyridiinillä, trietyyliamiinilla, N-metyylimorfoliinilla tai di-isopropyylimetyyliamiinilla, jolloin inerttinä liuottimena on esim. eetteri, metyleenikloridi, dioksaani,
 10 tolueeni tai ylimäärä tertiääristä amiinia. Käytettäessä anorgaanista happoa sitovaa ainetta reaktioväliaineena käytetään esim. vettä, etanolin vesiliuosta tai dioksaanin vesiliuosta.

15 Yleisen kaavan IV mukaiset yhdisteet, joissa R^1 on -ryhmä ryhmä $R^6\text{-O-SO-}$, $R^6\text{-O-SO}_2\text{-}$, $R^6\text{-NR}^7\text{-SO-}$ tai $R^6\text{-NR}^7\text{-SO}_2\text{-}$, voidaan valmistaa yleisen kaavan VII mukaisista yhdisteistä:

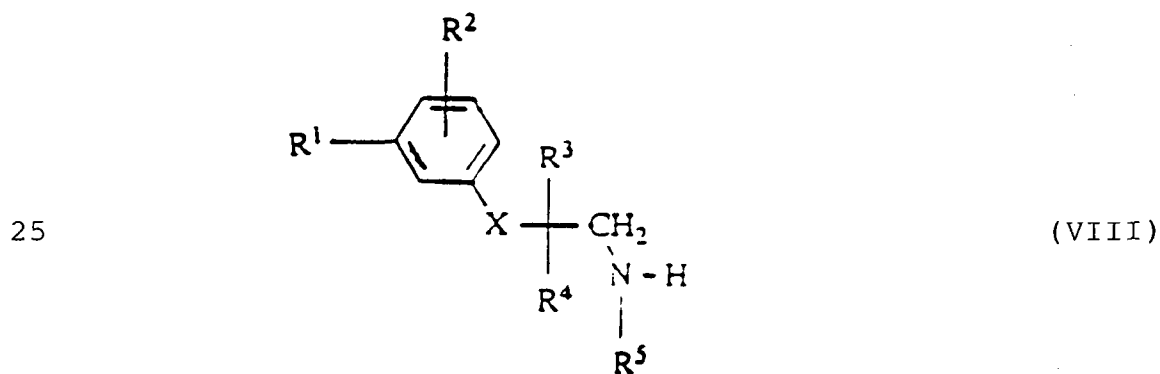


jossa n on sama kuin 1 (sulfonyylikloridi) tai sama kuin 2 (sulfonyylikloridi). Muutetaan yleisen kaavan $R^6\text{-OH}$ vast.
 30 $R^6\text{-NH-R}^7$ mukaisilla yhdisteillä. Muuttaminen tapahtuu tarkoituksenmukaisesti lisäämällä happoa sitovaa ainetta, esim. alkaliase-
 taattia, alkalihydroksidia, kalsiumoksidia, kalsiumkarbonaattia, magnesiumkarbonaattia, tai orgaanisella emäksellä, kuten pyridiinillä, trietyyliamiinilla, N-metyylimorfoliinilla tai di-isopropyylimetyyliamiinilla, jol-
 35 loin inerttinä liuottimena on esim. eetteri, metyleenikloridi, dioksaani, tolueeni tai ylimäärä tertiääristä amiinia. Käytettäessä anorgaanista happoa sitovaa ainetta reak-

tioväliaineena käytetään esim. vettä, etanolin vesiliuosta tai dioksaanin vesiliuosta.

Yleisen kaavan V ja VII mukaiset yhdisteet ovat kirjallisuudesta tunnettuja (Methoden der Organischen Chemie (Houben-Weyl), Thieme Verlag, Stuttgart 1955, s. 285; M. Quaedvlieg, Aliphatische Sulfinsäuren, s. 299; F. Muth, Aromatische Sulfinsäuren, s. 343; M. Quaedvlieg, Aliphatische Sulfinsäuren, s. 429, F. Muth, Aromatische Sulfinsäuren, s. 599; F. Muth, Funktionelle N-Derivate der Arylsulfonsäuren, s. 659; F. Muth, Aromatische Sulfonsäureester) tai ne voidaan valmistaa siinä kuvattujen menetelmien mukaisesti. Yleisen kaavan VI mukaiset yhdisteet ovat kirjallisuudesta tunnettuja (Sobotka, Austin, J. Am. Chem. Soc. 74, 3813 (1952) tai ne voidaan valmistaa siinä kuvatuilla menetelmillä.

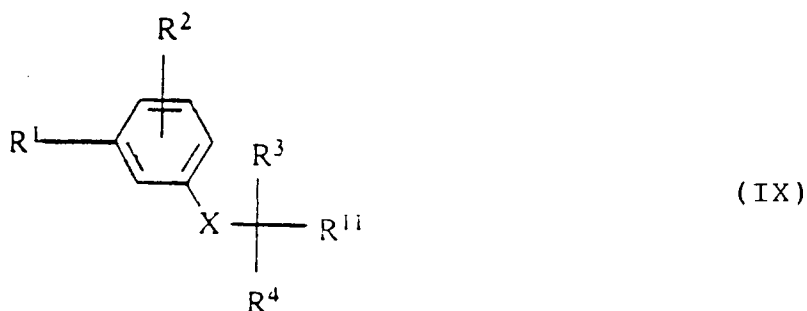
Eräs menetelmä yleisen kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi käsittää yleisen kaavan VIII



30 mukaisten yhdisteiden muuttamisen pyridiinijohdannaisella, jossa on asemassa 4 nukleofuginen poistuva ryhmä. Tällaisina poistuvina ryhminä tulevat kysymykseen halogeenit, edullisesti bromi, kloori ja fluori, sekä nitro-, alkoksi- ja fenoksiryhmät. Reaktion helpottamiseksi 4-aminopyridiini-
 35 johdannainen voi sisältää muita halogeeniatomeja, edullisesti kloorin. Edullisia johdannaisia ovat pentaklooripyridiini ja 4-nitro-tetraklooripyridiini. Tämä reaktio suoritetaan edullisesti inertissä liuottimessa, kuten esim. toluenissa, dioksaanissa, dimetyyliformamidissa, dimetyyli-

asetamidissa, metyleenikloridissa tai etanolissa, lämpötiloissa välillä huoneenlämpötilan ja liuottimen kiehumispisteen, edullisesti välillä 20-40 °C. Jos pyridiinijohdannainen sisältää muita klooriatomeja, niin nukleofiiliseen reaktioon liittyy halogenuksenpoistoreaktio esim. katalyyttisellä hydrauksella.

Yleisen kaavan VIII mukaiset yhdisteet valmistetaan pelkistämällä yleisen kaavan IX mukaiset yhdisteet:



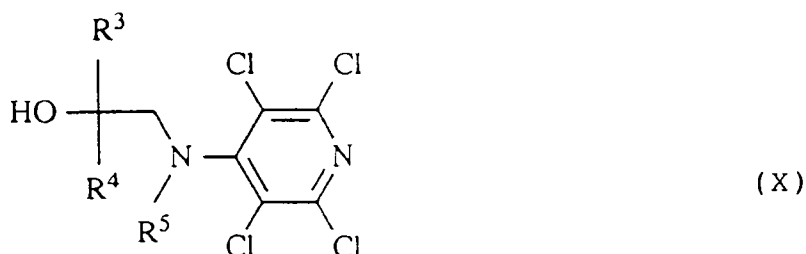
jossa R^{11} on nitriliryhmä tai amidiryhmä $CONHR^5$. Pelkistysaineena tulevat kyseeseen kompleksiset boori- ja alumiinihydridit, boorivetykompleksit, alumiinihydridi, joka valmistetaan in situ reagoittamalla $LiAlH_4$ $AlCl_3$:n tai H_2SO_4 :n kanssa tai $AlCl_3$:n ja $NaBH_4$:n seoksen kanssa.

Yleisen kaavan IX mukaiset yhdisteet valmistetaan yleisen kaavan III mukaisista yhdisteistä. Tämä muuttaminen tapahtuu reagoittamalla ekvimolaariset määrät amiinia H_2NR^5 ja yleisen kaavan III mukaista karbonihappoa vettä poistavan aineen, kuten polyfosforihapon, happaman kationinvaihtimen, rikkihappohalogenidin, 2-halogeenipyridiniumsuolan, disykloheksyylikarbodiimidin tai N,N'-karbonyylidiimidatsolin, läsnäollessa. Näiden reaktioiden voidaan antaa tapahtua myös kahdessa vaiheessa, jolloin karbonihappo muutetaan ensin reaktiokykyiseksi johdannaiseksi, esim. happokloridiksi tai happoatsidiksi, ja saatetaan sitten reagoimaan ammoniakin kanssa.

Eräs menetelmä yleisen kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi lähtee yleisen kaavan X mukaisista yhdisteistä:

5

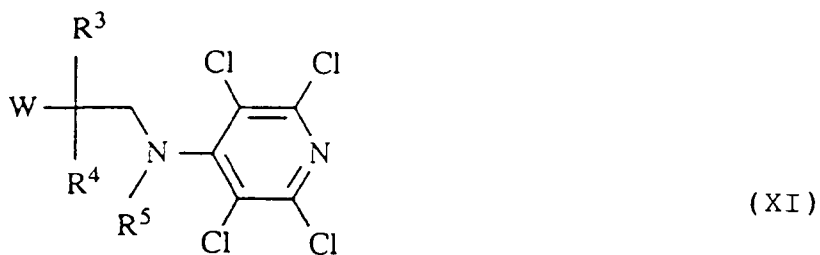
10



jotka saadaan kirjallisuudesta tunnetuilla menetelmillä (M.M. Boudakian, Heterocyclic Compounds, Vol 14, Supl. Part 2, (R.A. Abramovitsch, toim.), Wiley, New York 1974, sivu 407) muuttamalla kaupallinen aminoetanoli $\text{HO}-\text{CR}^3\text{R}^4-\text{CH}_2-\text{NHR}^5$ pentaklooripyridiinillä tai 4-nitrotetraklooripyridiinillä inertissä liuottimessa, kuten dioksaanissa, tetrahydrofuraanissa, metyleenikloridissa tai etanolissa, lämpötiloissa välillä $-10\text{ }^\circ\text{C}$ ja liuottimen kiehumispiste. Yleisen kaavan X mukaisten yhdisteiden hydroksiryhmä muutetaan lähtöryhmäksi W ja siten saadaan yleisen kaavan XI mukaisia yhdisteitä:

25

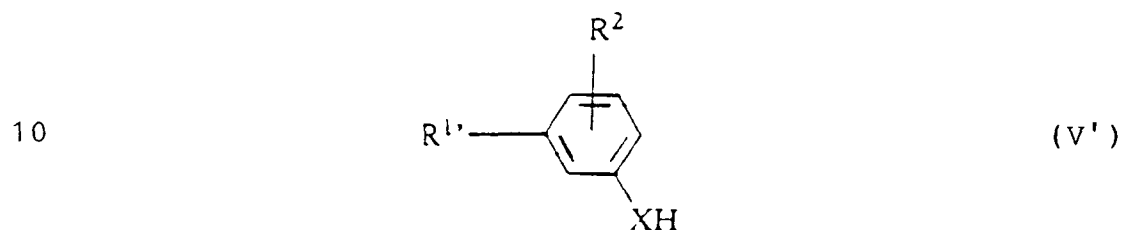
30



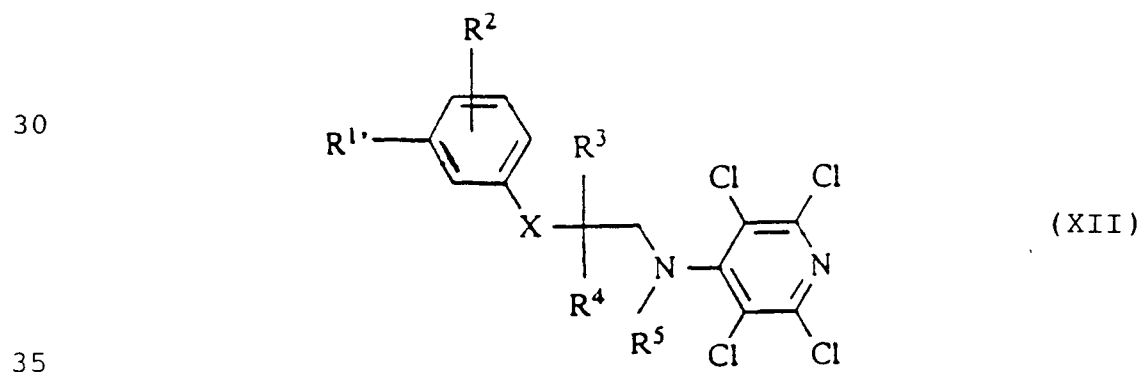
joissa W on halogeeniatomi, kuten kloori tai bromi, tai sulfonihappoesteri, kuten tosyylioksi. Hydroksiryhmän muuttaminen halogeeniatomiksi tapahtuu halogenointiaineella, kuten tionyylikloridilla tai fosforyylikloridilla, muutta-

minen sulfonihappoesteriksi muuttamalla sulfonyylikloridilla, kuten tosyylikloridilla.

Nyt muutetaan yleisen kaavan XI mukaiset yhdisteet yleisen
5 kaavan V' mukaisilla yhdisteillä:

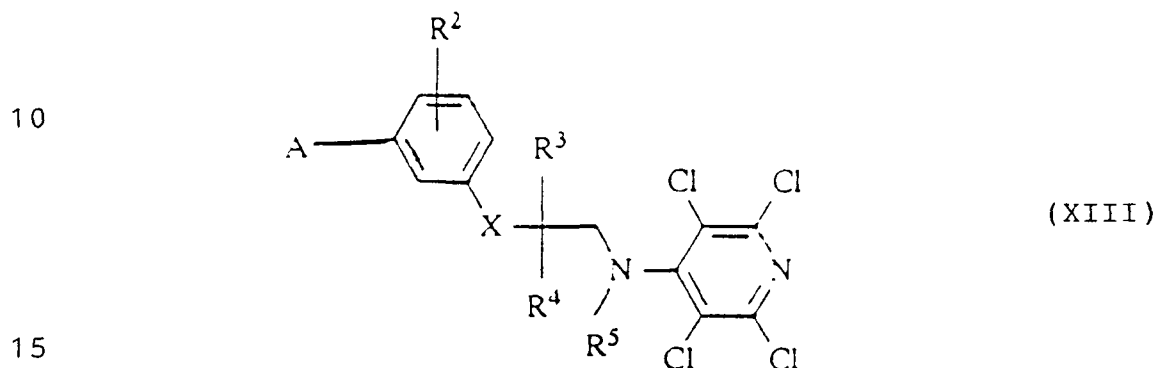


15 jossa R^{1'}:n merkitys on sama kuin R¹:n, mutta joka voi olla lisäksi myös suojattu hydroksiryhmä tai suojattu aminoryhmä. Suojattu hydroksiryhmä on bentsyylioksiryhmä tai asetyylioksiryhmä. Suojattu aminoryhmä on edullisesti tert.butylioksidikarbamoyyliryhmä, bentsyylioksidikarbamoyyliryhmä,
20 dibentsyyliaminoryhmä tai ftaali-imidoryhmä. Tällöin syntyy yleisen kaavan XII mukaisia yhdisteitä. Yleisen kaavan V' mukaisten yhdisteiden muuttaminen yleisen kaavan X mukaisilla yhdisteillä XI:n asemasta Mitsunobun mukaisesti trifenyylifosfiinin ja diatsokarbonihappodietyyliesterin tai
25 -piperidin läsnäollessa johtaa samaten yleisen kaavan XII mukaisiin yhdisteisiin.

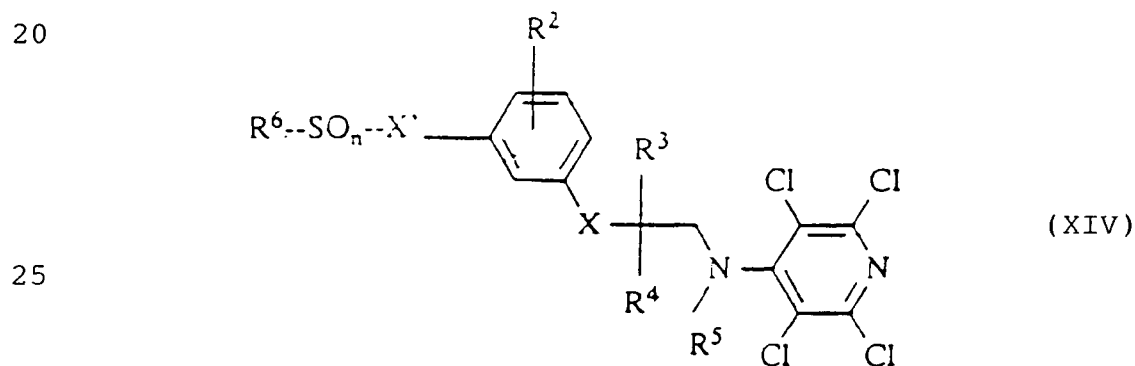


Jos R^{1'} on yleisen kaavan XII mukaisissa yhdisteissä suojattu hydroksiryhmä tai suojattu aminoryhmä, niin suojaryhmä poistetaan seuraavassa vaiheessa. Tämä tapahtuu bentsyy-

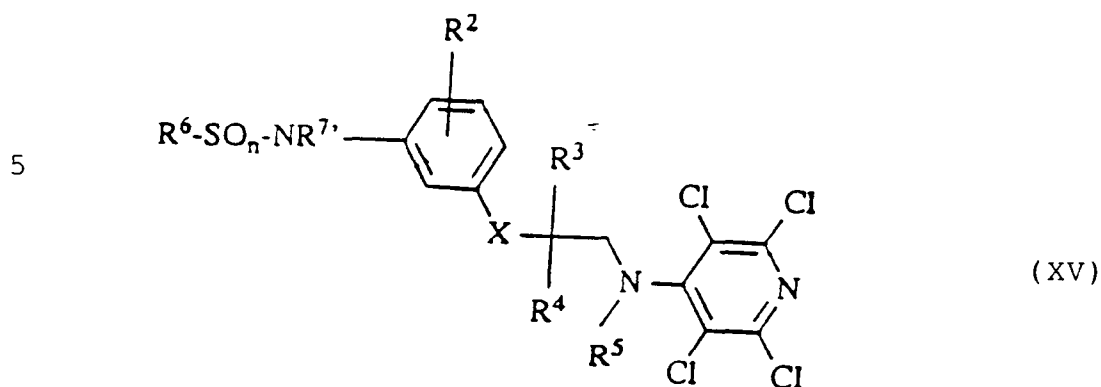
lisuojaryhmien osalta hydrogenolyysillä katalysaattorin, kuten palladiumin hiilellä, läsnäollessa, tert.butyylikarbamoyyliryhmän osalta voimakkaalla hapolla, kuten trifluorietikkahapolla, ja asetyyliryhmän osalta emäksellä, kuten natronlipeällä. Tällöin syntyy yleisen kaavan XIII mukaisia yhdisteitä:



jotka muutetaan sulfinyyliklorideilla tai sulfonyyliklorideilla yleisen kaavan XIV mukaisiksi yhdisteiksi:



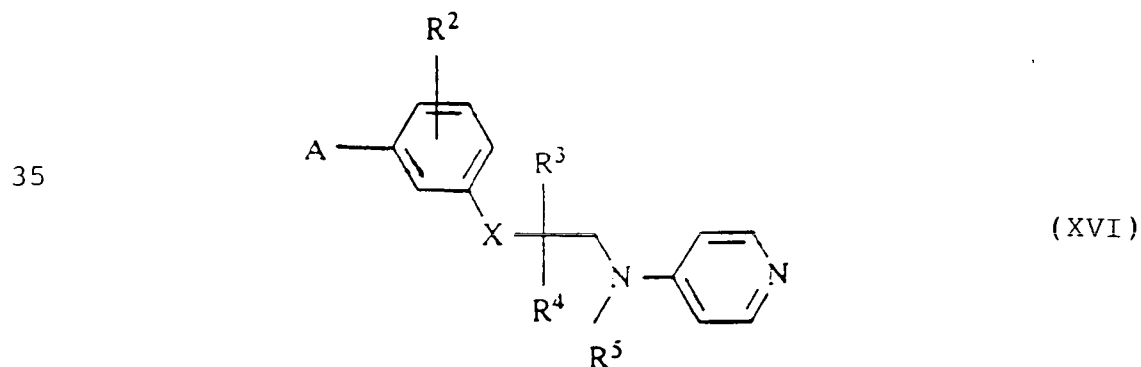
jossa n voi olla 1 tai 2 ja X' on happiatomi tai iminoryhmä NH. Jos X' on iminoryhmä, niin yleisen kaavan XIV mukaiset yhdisteet muutetaan nyt yleisen kaavan XV mukaisiksi yhdisteiksi:



jossa $R^{7'}$:n merkitys on sama kuin R^7 :n poikkeuksena vety-
 atomi. Tämä tapahtuu muuttamalla alkylointiaineella $R^{7'}-Y$,
 kuten on kuvattu yleisen kaavan IV mukaisen alkyloinnin
 15 yhteydessä.

Yleisen kaavan I mukaiset yhdisteet saadaan lopuksi yleisen
 kaavan XII mukaisista yhdisteistä, joissa $R^{1'}$:n merkitys
 on sama kuin R^1 :n, yleisen kaavan XIV mukaisista yhdisteis-
 20 tä tai yleisen kaavan XV mukaisista yhdisteistä poistamalla
 pyridiinirenkaan klooriatomit. Tämä tapahtuu hydraamalla
 katalyyttisesti katalysaattorin, kuten Raney-nikkelin tai
 palladiumin hiilellä, läsnäollessa emäksen, kuten kalium-
 karbonaatin, natriumvetykarbonaatin tai natriummetylaatin,
 25 läsnäollessa.

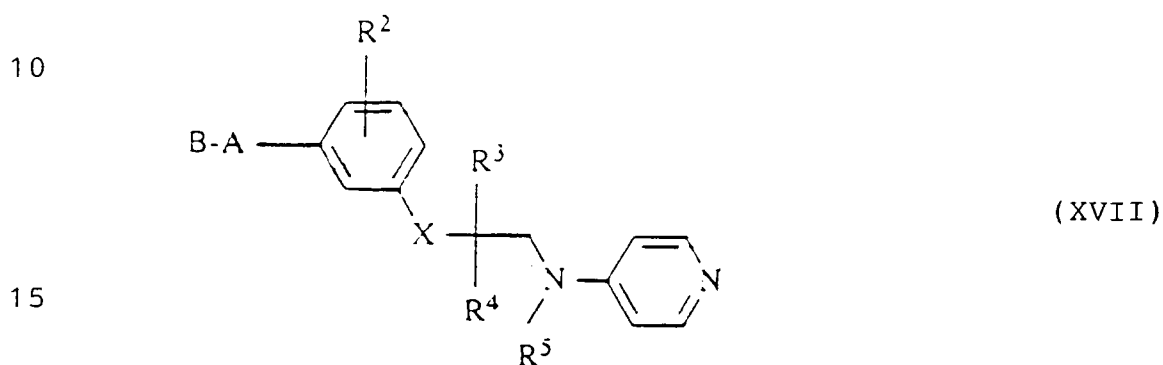
Yleisen kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi,
 joissa R^1 on ryhmä $R^6-SO-NR^7$, $R^6-SO_2-NR^7-$, $R^6-SO-O-$ tai
 $R^6-SO-O-$, koostuu synteesitie yleisen kaavan XVI mukaisten
 30 yhdisteiden



muuttamisesta sulfinyylikloridilla $R^6\text{-SOCl}$ vast. sulfonyylikloridilla $R^6\text{-SO}_2\text{Cl}$:lla. Muuttaminen tapahtuu kuten yleisen kaavan VI mukaisten yhdisteiden muuttamisen yhteydessä kuvataan. A tarkoittaa hydroksiryhmää tai aminoryhmää NHR^7 .

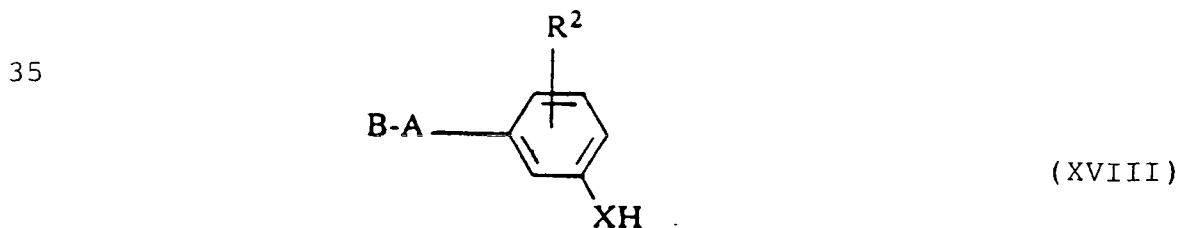
5

Yleisen kaavan XVI mukaiset yhdisteet valmistetaan yleisen kaavan XVII mukaisista yhdisteistä:



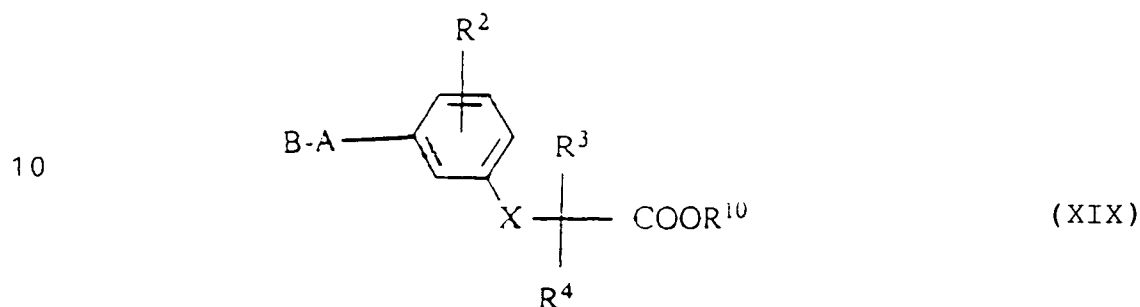
joissa B on suojaryhmä ja jotka pilkotaan yleisen kaavan XVI mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi. Suojaryhmänä B tulee kyseeseen bentsyyli-ryhmä, joka poistetaan hydrogenolyttisesti katalysaattorin, kuten palladiumin hiilellä, läsnäollessa, tert.butyylioksidikarbonyyli-ryhmä, joka poistetaan happojen, kuten trifluorietikkahapon, muurahaishapon tai suolahapon, vaikutuksella, tai aromaattinen sulfonyyli-ryhmä, kuten bentsolisulfonyyli-ryhmä tai tosyyliryhmä, joka poistetaan emäksen, kuten natronlipeän tai kalilipeän, vaikutuksella.

Yleisen kaavan XVII mukaiset yhdisteet valmistetaan samoilla periaatteilla kuin yleisen kaavan I mukaiset yhdisteet. Edullisesti lähdetään yleisen kaavan XVIII mukaisista yhdisteistä



jotka muutetaan yleisen kaavan $\text{Hal}-\text{CR}^3\text{R}^4-\text{CO}_2\text{R}^{10}$ mukaisilla halogeeniestereillä, kuten yleisen kaavan V mukaisten yhdisteiden muuttamisten yhteydessä kuvattiin. Tällöin syntyy yleisen kaavan XIX mukaisia yhdisteitä

5



15

jotka muutetaan esterin saippuoimisen ja happofunktion aktiivoinnin jälkeen, kuten yleisen kaavan III mukaisten yhdisteiden yhteydessä kuvattiin, 4-aminopyridiinillä tai N-R⁵-4-aminopyridiinillä yleisen kaavan XVI mukaisiksi yhdisteiksi.

20

Jotkin yleisen kaavan I mukaiset yhdisteet voidaan muuttaa sitten toisiksi yleisen kaavan I mukaisiksi yhdisteiksi.

25 Tämä koskee yleisen kaavan I mukaisia yhdisteitä, joissa ryhmä R⁵, R⁶ tai R⁷ on bentsyyli-ryhmä, tai joissa R⁶ on aryyli- tai heteroaryyli-ryhmä, jossa on substituenttina yksi tai useampi bentsyylioksi-, bentsyyliamino- tai bentsyylioksikarbonyyli-ryhmä. Hydraamalla katalyyttisesti katalyysaattorin, edullisesti palladiumin hiilellä, läsnäollessa korvataan bentsyyli-ryhmä tällöin vetyatomilla. Bentsyyli-ryhmän poistaminen onnistuu myös muuttamalla vahvalla hapolla, kuten trifluorietikkahapolla, mesityleenin, anisolin tai tioanisolin, läsnäollessa.

30

35

Tämä koskee myös yleisen kaavan I mukaisia yhdisteitä, joissa R⁶ on aryyli- tai heteroaryyli-ryhmä, jossa on substituenttina yksi tai useampi klooriatomi. Hydraamalla katalyyttisesti katalyysaattorin, edullisesti palladiumin hii-

lellä, läsnäollessa korvataan klooriatomi tällöin vetyatomilla.

Tämä koskee myös yleisen kaavan I mukaisia yhdisteitä, joissa R^6 on aryyli- tai heteroaryyliryhmä, jossa on substituenttina yksi tai useampi typpiryhmä. Hydraamalla katalyyttisesti katalysaattorin, edullisesti palladiumin hii-
lellä, läsnäollessa korvataan nitroryhmä tällöin aminoryhmällä.

10

Tämä koskee myös yleisen kaavan I mukaisia yhdisteitä, joissa R^6 on aryyli- tai heteroaryyliryhmä, jossa on substituenttina alkyylioksidikarbonyyli-, alkyylioksidikarbonyyli-alkyyli- tai alkyylioksidikarbonyylialkyylioksiryhmä, tai
ryhmä R^7 on alkoksikarbonyylialkyyli- tai alkyylioksidikarbonyyli-alkyylioksiryhmä. Tällöin voidaan muuttamalla hapoilla, kuten suolahapolla, tai emäksillä, kuten natronlipeällä, valmistaa alkoksikarbonyyliryhmistä vapaita karbonihappoja. Jos nämä alkoksikarbonyyliryhmät muutetaan yleisen kaavan NHR^8R^9 mukaisella amiinilla, niin
alkoksikarbonyyliryhmästä tulee $CONHR^8R^9$ -ryhmä. Jos nämä alkoksikarbonyyliryhmät käsitellään pelkistysaineella, kuten $LiAlH_4$, niin niistä syntyy vastaavia hydroksimetyyli-ryhmiä.

Tämä koskee myös yleisen kaavan I mukaisia yhdisteitä, joissa R^6 on aryyli- tai heteroaryyliryhmä, jossa on substituenttina yksi tai useampi nitriili-, syanalkyyli-, syanalkyylioksi-, formyyliamino-, alkyylidikarbonyyliamino-, aminokarbonyyli-, alkyyliaminokarbonyyliryhmä tai ryhmä
-S-Y- $CONHR^8$, -O-Y- $CONHR^8$, -NH-Y- $CONHR^8$, tai R^7 on syanalkyyli-, aminokarbonyylialkyyli- tai ryhmä -Y- $CONHR^8$. Nämä ryhmät voidaan pelkistää, edullisesti $LiAlH_4$:lla, jolloin syntyy vastaavia aminometyyliyhdisteitä.

Esimerkkejä yleisen kaavan I mukaisten yhdisteiden fysiologisesti käyttökelpoisista suoloista ovat suolat, joissa on fysiologisesti siedettäviä mineraalihappoja, kuten suolahappoa, rikkihappoa, rikkihapoketta tai fosforihappoa, tai orgaanisia happoja, kuten metaanisulfonihappoa, p-tolueeni-

- sulfonihappoa, etikkahappoa, trifluorietikkahappoa, sitruunahappoa, fumaarihappoa, maleiinihappoa, viinihappoa, meripihkahappoa tai salisyylihappoa. Kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa on vapaa karboksyyli-ryhmä, voivat muodostaa
- 5 suoloja fysiologisesti siedettävien emästen kanssa. Esimerkkejä tällaisista suoloista ovat alkalimetalli-, maaalkalimetalli-, ammonium- ja alkyyliammoniumsuolat, kuten natrium-, kalium-, kalsium- tai tetrametyyliammoniumsuola.
- 10 Kaavan I mukaiset yhdisteet voidaan solvatisoida, erityisesti hydratoida. Hydratointi voi tapahtua valmistuksen aikana tai se voi esiintyä yleisesti kaavan I mukaisen lähinnä vedettömän yhdisteen hygroskooppisten ominaisuuksien seurauksena.
- 15 Kaavan I mukaisten yhdisteiden puhtaisiin enantiomeereihin päästään joko rasemaattipilkonnalla (muodostamalla suola optisesti aktiivisten happojen tai emästen avulla) tai käyttämällä synteysiin optisesti aktiivisia lähtöaineita.
- 20 Lääkkeiden valmistamiseksi sekoitetaan kaavan I mukaisiin substansseihin sopivia farmaseuttisia kantoaineita, aromi-, maku- ja väriaineita ja ne muodostetaan esimerkiksi tableteiksi tai rakeiksi tai ne suspendoidaan tai liuotetaan
- 25 lisättäessä vastaavia apuaineita veteen tai öljyyn, esim. oliiviöljyyn.
- Yleisen kaavan I mukaiset substanssit ja niiden suolat voidaan antaa nestemäisessä tai kiinteässä muodossa enteraalisesti tai parenteraalisesti. Injektointiväliaineena käytetään edullisesti vettä, joka sisältää injektiooliuoksissa tavanomaisia lisäaineita, kuten stabilointiainetta, liuoksenvälityssainetta tai puskuria. Tällaisia liäaineita ovat esim. tartraatti- ja sitraattipuskuri, kompleksinmuodostajat (kuten etyleenidiamiinitetraesterihappo ja sen ei-toksiset suolat) ja suurimolekyyliset polymeerit, kuten nestemäinen polyetyylioksidi viskoosisuuden säätöä varten. Kiinteitä kantoaineita ovat esim. tärkkelys, laktoosi, manniitti, metyyliiselluloosa, talkki, erittäin dispergoituvat

piihapot, suurimolekyyliset rasvahapot (kuten steariinihappo), eläin- ja kasvirasvat ja kiinteät suurimolekyyliset polymeerit (kuten polyetyleeniglykoli). Oraaliseen antamiseen sopivat valmisteet voivat sisältää haluttaessa maku- ja makeutusaineita.

Yhdisteitä annetaan tavanomaisesti määränä 10-1500 mg päivässä laskettuna 75 kg:n ruumiinpainolle. Edullista on antaa 2-3 kertaa päivässä 1-2 tablettia, joiden vaikuttavan aineen pitoisuus on 5-500 mg. Tabletit voivat olla myös viivästettyjä, jolloin niitä täytyy antaa vain kerran päivässä 1-2 tablettia, jossa on 20-700 mg vaikuttavaa ainetta. Vaikuttava aine voidaan antaa myös injektoimalla 1-8 kertaa päivässä tai kestoinfuusiolla, jolloin normaalisti riittää 50-2000 mg päivässä.

Edullisia keksinnön mukaisesti ovat myös esimerkeissä esitettyjen yhdisteiden lisäksi seuraavat yhdisteet:

1. Bentseenisulfiinihappo-3-metyyli-5-[2-(pyridin-4-yyliamino)-etoksi]-fenyyliesteri
2. N-{3-[2-(pyridin-4-yyliamino)-etoksi]-fenyyli}bentseenisulfiiniamidi
3. 3-{3-metyyli-5-[2-(pyridin-4-yyliamino)-etoksi]-fenyyliaminosulfonyyli}-fenoksi-etikkahappo
4. 2-{3-metyyli-5-[2-(pyridin-4-yyliamino)-etoksi]-fenyyliaminosulfonyyli}-fenoksi-etikkahappo
5. 3-{3-metyyli-5-[2-(pyridin-4-yyliamino)-etoksi]-fenyyliaminosulfonyyli}-fenoksi-asetamido
6. N-(2-hydroksietyyli)-3-{3-metyyli-5-[2-(pyridin-4-yyliamino)-etoksi]-fenyyliaminosulfonyyli}-fenoksi-asetamido
7. N-(2,3-dihydroksipropyli)-3-{3-metyyli-5-[2-(pyridin-4-yyliamino)-etoksi]-fenyyliaminosulfonyyli}-fenoksi-asetamido
8. N-(2-hydroksietyyli)-3-{3-metyyli-5-[2-(pyridin-4-yyliamino)-etoksi]-fenyylioksisulfonyyli}-fenoksi-asetamido

9. 3-{3-metyyli-5-[2-(pyridin-4-yyliamino)-etoksi]-fenyyliamino)sulfonyyli}-fenoksi-etikkahappo-morfolidi
10. Etikkahappo-2-[2-(bentseenisulfonyyli)-{3-metyyli-5-[2-(pyridin-4-yyliamino)-etoksi]-fenyyli}-amino-asetyyliamino]-etyyliesteri
11. Etikkahappo-3-[2-(bentseenisulfonyyli)-{3-metyyli-5-[2-(pyridin-4-yyliamino)-etoksi]-fenyyli}-amino-asetyyliamino]-propyyliesteri
12. Etikkahappo-2-[2-(2-metoksibentseenisulfonyyli)-{3-metyyli-5-[2-(pyridin-4-yyliamino)-etoksi]-fenyyli}-amino-asetyyliamino]-etyyliesteri
13. N-{3-syano-5-[2-(pyridin-4-yyliamino)-etoksi]-fenyyli}-bentseenisulfonamidi

15 Esimerkki 1

N-{3-[2-(pyridin-4-yyliamino)-etoksi]-fenyyli}-2-naftaliini-sulfonamidi

- a) 5,9 g:aan (25 mmoolia) 3-aminofenoksietikkahappoetyyliesteriä ja 6,9 ml:aan trietyyliamiinia 100 ml:ssa metyleenikloridia tiputettiin jäällä jäähdyttäen 10 °C:ssa 6,3 g (28 mmoolia) naftaliini-2-sulfonyylikloridia 30 ml:ssa metyleenikloridia. Sekoitettiin 1 tunti huoneenlämmössä, uutettiin vedellä ja orgaaninen faasi kuivattiin natriumsulfaatin päällä. Liuotin poistettiin tyhjössä ja saatiin 9,6 g N-{3-[(etoksikarbonyyli)-metoksi]-fenyyli}-2-naftaliini-sulfonamidia öljynä MS m/e = 385.

- b) 9,6 g:aan (25 mmoolia) tätä yhdistettä 100 ml:ssa metanolia lisättiin 4,2 g (75 mmoolia) kaliumhydroksidia ja sekoitettiin 1 h 70 °C:ssa. Suodatettiin, sakka liuotettiin veteen, tehtiin happamaksi konsentroidulla suolahapolla ja uutettiin etikkaesterillä. Liuotin poistettiin tyhjössä, jäännös liuotettiin 2 N natronlipeään, tehtiin happamaksi konsentroidulla suolahapolla ja uutettiin etikkaesterillä.
- Orgaaninen faasi kuivattiin natriumsulfaatin päällä, suodatettiin ja liuotin poistettiin tyhjössä. Öljyinen jäännös kiteytyi seisotettaessa. Saatiin 7,6 g (85 %) N-{3-[(karboksi)-metoksi]fenyyli}-2-naftaliinisulfonamidia. Sp. 153-155 °C. FAB-MS: M+H=358.

c) 3 g:aan (8,4 mmoolia) tätä yhdistettä 30 ml:ssa tetrahydrofuraania lisättiin 45 °C:ssa 2,7 g (16,8 mmoolia) 1,1-karbonyylidi-imidatsolia ja sekoitettiin 20 min. Sitten lisättiin 0,8 g (8,4 mmoolia) 4-aminopyridiiniä ja sekoitettiin 6 h 60 °C:ssa. Sitten lisättiin vielä kerran 2,7 g (16,8 mmoolia) 1,1-karbonyylidi-imidatsolia ja 0,8 g (8,4 mmoolia) 4-aminopyridiiniä ja sekoitettiin edelleen 6 h 60 °C:ssa. Liuotin poistettiin tyhjössä, jäännös liuotettiin etikkaesteriin ja uutettiin natriumbikarbonaatin vesiliuoksella ja fosfaattipuskurilla, pH=7,0. Orgaaninen faasi kuivattiin natriumsulfaatilla, suodatettiin ja liuotin poistettiin tyhjössä. Saatiin 2,5 g (69 %) N-{3-[(pyridin-4-yyliaminokarbonyyli)-metoksi]-fenyyli}-2-naftaliinisulfonamidia. Sp. 204-207 °C. MS m/e=433.

d) Typen alaisena lisättiin 2,0 g (4,6 mmoolia) tätä yhdistettä 1,0 g:aan (20,4 mmoolia) litiumalumiinihydridiä 20 ml:ssa tetrahydrofuraania ja kuumennettiin 1 h palautusjäähdyttären kiehumiseen. Ylimääräinen LiAlH₄ liuotettiin veteen, suodatettiin ja suodos haihdutettiin tyhjössä. Jäännös otettiin etikkaesteriin, uutettiin vedellä, orgaaninen faasi kuivattiin natriumsulfaatilla, suodatettiin ja liuotin poistettiin tyhjössä. Öljyinen jäännös erotettiin käänteisfaasipylväässä (RP-18, eluentti: metanoli/vesi, pH=6,8, 7:3). Haluttu fraktio haihdutettiin tyhjössä kuivaksi ja uutettiin etikkaesterillä. Orgaaninen faasi kuivattiin natriumsulfaatin päällä, suodatettiin ja liuotin poistettiin tyhjössä. Saatiin 0,3 g (16 %) otsikkoyhdistettä, sp. 90-91 °C. MS m/e=419.

Esimerkki 2

N-{3-[2-(pyridin-4-yyliamino)-etoksi]-fenyyli}-1-naftaliini-sulfonamidi

Valmistus tapahtui esimerkin 1 mukaisesti, mutta että vaiheessa a) käytettiin 2-naftaliinisulfonyylikloridin asemasta 1-naftaliini-sulfonyylikloridia.

Välivaiheet:

a) N-{3-[(etoksikarbonyyli)-metoksi]-fenyyli}-1-naftaliini-sulfonamidi öljynä. MS m/e=385

b) N-{3-[(karboksi)-metoksi]-fenyyli}-1-naftaliini-sulfon-
5 amidi, sp. 147-149 °C. FAB-MS: M+H=358.

c) N-{3-[(pyridin-4-yyliaminokarbonyyli)-metoksi]-fenyyli}-
1-naftaliini-sulfonamidi. Sp. 210-211 °C (hajooa) MS
m/e=433.

10

d) Otsikkoyhdiste. Saanto 38 %. Sp. 239-241 °C (hajooa).
MS: pos. LSIMS m/e=419.

Esimerkki 3

15 4-metyyli-N-{3-[2-(pyridin-4-yyliamino)-etoksi]-fenyyli}-
bentseenisulfonamidi

Valmistus tapahtui esimerkin 1 mukaisesti, mutta että vai-
heessa a) käytettiin 2-naftaliinisulfonyylikloridin asemas-
ta 4-tolueeni-sulfonyylikloridia.

20

Välivaiheet:

a) 4-metyyli-N-{3-[(etoksikarbonyyli)-metoksi]-fenyyli}-
bentseeni-sulfonamidi. Sp. 100-102 °C. MS m/e=349.

25 b) 4-metyyli-N-{3-[(karboksi)-metoksi]-fenyyli}-bentseeni-
sulfonamidi, sp. 170-173 °C. FAB-MS: M+H=322.

c) 4-metyyli-N-{3-[(pyridin-4-yyliaminokarbonyyli)-metok-
si]-fenyyli}-bentseeni-sulfonamidi öljynä. MS m/e=397.

30

d) Otsikkoyhdiste. Saanto 26 %. Sp. 165-167 °C MS: m/e =
383.

Esimerkki 4

35 4-fluori-N-{3-[2-(pyridin-4-yyliamino)-etoksi]-fenyyli}-
bentseenisulfonamidi-hydrokloridi

Valmistus tapahtui esimerkin 1 mukaisesti, mutta että vai-
heessa a) käytettiin 2-naftaliinisulfonyylikloridin asemas-
ta 4-fluoribentseenisulfonyylikloridia.

Välivaiheet:

a) 4-fluori-N-{3-[(etoksikarbonyyli)-metoksi]-fenyyli}-bentseeni-sulfonamidi. Sp. 94-96 °C. MS m/e = 353.

5 b) 4-fluori-N-{3-[(karboksi)-metoksi]-fenyyli}-bentseeni-sulfonamidi, sp. 154-156 °C. FAB-MS: M+H = 326.

c) 4-fluori-N-{3-[(pyridin-4-yyliaminokarbonyyli)-metoksi]-fenyyli}-bentseeni-sulfonamidi öljynä. MS m/e = 401.

10

d) Otsikkoyhdiste. Emäs hierrettiin suolahapon kanssa eetteriin. Saanto 21 %. Sp. 203-205 °C MS: m/e = 387.

Esimerkki 5

15 4-kloori-N-{3-[2-(pyridin-4-yyliamino)-etoksi]-fenyyli}-bentseenisulfonamidi-hydrokloridi

Valmistus tapahtui esimerkin 1 mukaisesti, mutta että vaiheessa a) käytettiin 2-naftaliinisulfonyylikloridin asemasta 4-klooribentseenisulfonyylikloridia.

20

Välivaiheet:

a) 4-kloori-N-{3-[(etoksikarbonyyli)-metoksi]-fenyyli}-bentseeni-sulfonamidi. MS m/e = 369.

25 b) 4-kloori-N-{3-[(karboksi)-metoksi]-fenyyli}-bentseeni-sulfonamidi, sp. 190-192 °C. FAB-MS: M+H = 342.

c) 4-kloori-N-{3-[(pyridin-4-yyliaminokarbonyyli)-metoksi]-fenyyli}-bentseenisulfonamidi. Sp. 168-171 °C. MS m/e =

30

417.

d) 0,65 g:aan (1,55 mmoolia) vaiheesta c) 15 ml:ssa kuivaa tetrahydrofuraania sekoitettiin 1,79 ml (3,58 mmoolia) 2M boraanidimetyylisulfidia tetrahydrofuraanissa. Sekoitettiin 35 3 h 60 °C:ssa ja sitten lisättiin jääkylvyssä 10 ml metanolia. Siihen lisättiin 5 ml kloorivetyä eetterissä. Liuotin poistettiin tyhjössä ja jäännös hierrettiin lämpimän veden kanssa eetteriin. Saatiin 0,13 g otsikkoyhdistettä. Sp. 241-243 °C MS: m/e = 403.

Esimerkki 64-trifluorimetyyli-N-{3-[2-(pyridin-4-yyliamino)-etoksi]-fenyli}-bentseenisulfonamidi

Valmistus tapahtui esimerkin 1 mukaisesti, mutta että vai-
 5 heessa a) käytettiin 2-naftaliinisulfonyylikloridin asemas-
 ta 4-trifluorimetyyli-bentseeni-sulfonyylikloridia.

Välivaiheet:

a) 4-trifluorimetyyli-N-{3-[(etoksikarbonyyli)-metoksi]-
 10 fenyli}-bentseenisulfonamidi. MS m/e = 403.

b) 4-trifluorimetyyli-N-{3-[(karboksi)-metoksi]-fenyli}-
 bentseenisulfonamidi, sp. 155-158 °C. FAB-MS: M+H = 375.

15 c) 4-trifluorimetyyli-N-{3-[(pyridin-4-yyliaminokarbonyy-
 li)-metoksi]-fenyli}-bentseenisulfonamidi. MS m/e = 451.

d) Otsikkoyhdiste. Sp. 145-148 °C MS: m/e = 437.

20 Esimerkki 73-trifluorimetyyli-N-{3-[2-(pyridin-4-yyliamino)-etoksi]-fenyli}-bentseenisulfonamidi

Valmistus tapahtui esimerkin 1 mukaisesti, mutta että vai-
 heessa a) käytettiin 2-naftaliinisulfonyylikloridin asemas-
 25 ta 3-trifluorimetyyli-bentseeni-sulfonyylikloridia.

Välivaiheet:

a) 3-trifluorimetyyli-N-{3-[(etoksikarbonyyli)-metoksi]-
 fenyli}-bentseenisulfonamidi. MS m/e = 403.

30

b) 3-trifluorimetyyli-N-{3-[(karboksi)-metoksi]-fenyli}-
 bentseenisulfonamidi, sp. 147-149 °C. FAB-MS: M+H = 375.

c) 3-trifluorimetyyli-N-{3-[(pyridin-4-yyliaminokarbonyy-
 35 li)-metoksi]-fenyli}-bentseenisulfonamidi öljynä. MS m/e
 = 451.

d) Otsikkoyhdiste. Sp. 185-187 °C MS: m/e = 437.

Esimerkki 8N-{3-[2-(pyridin-4-yyliamino)-etoksi]-fenyyli}-syklohesaani-sulfonamidi

Valmistus tapahtui esimerkin 1 mukaisesti, mutta että vai-
 5 heessa a) käytettiin 2-naftaliinisulfonyylikloridin asemas-
 ta sykloheksyyli-sulfonyylikloridia.

Välivaiheet:

a) N-{3-[(etoksikarbonyyli)-metoksi]-fenyyli}-sykloheksaa-
 10 nisulfonamidi. MS m/e = 341.

b) N-{3-[(karboksi)-metoksi]-fenyyli}-sykloheksaani-sulfon-
 amidi, sp. 132 °C. FAB-MS: M+H = 313.

15 c) N-{3-[(pyridin-4-yyliaminokarbonyyli)-metoksi]-fenyyli}-
 sykloheksaanisulfonamidi öljynä. MS m/e = 389.

d) Otsikkoyhdiste. MS: m/e = 375.

20 Esimerkki 9N-{3-[2-(pyridin-4-yyliamino)-etoksi]-fenyyli}-bentseeni-sulfonamidi

Valmistus tapahtui esimerkin 1 mukaisesti, mutta että vai-
 heessa a) käytettiin 2-naftaliinisulfonyylikloridin asemas-
 25 ta bentseeni-sulfonyylikloridia.

Välivaiheet:

a) N-{3-[(etoksikarbonyyli)-metoksi]-fenyyli}-bentseenisul-
 fonamidi öljynä. MS m/e = 335.

30

b) N-{3-[(karboksi)-metoksi]-fenyyli}-bentseeni-sulfonami-
 di, sp. 160-161 °C. FAB-MS: M+H = 307.

c) N-{3-[(pyridin-4-yyliaminokarbonyyli)-metoksi]-fenyyli}-
 35 bentseenisulfonamidi öljynä. Sp. 151-156 °C. MS m/e = 383.

d) Otsikkoyhdiste. Saanto 26 %: Sp. 182-184 °C. MS: m/e =
 369.

Esimerkki 10N-{3-[1-metyyli-2-(pyridin-4-yyliamino)-etoksi]-fenyyli}-
bentseenisulfonamidi

a) 8,4 g:aan (40 mmoolia) 2-(3-aminofenoksi)-propionihap-
 5 poetyyliesteriä ja 6,1 ml:aan (44 mmoolia) trietyyliamiinia
 500 ml:ssa metyleenikloridia tiputettiin jäällä jäähdyttäen
 10 °C:ssa 5,6 ml (44 mmoolia) bentseenisulfonylikloridia.
 1 tunti huoneenlämmössä, uutettiin vedellä ja orgaaninen
 faasi kuivattiin natriumsulfaatilla, suodatettiin ja liu-
 10 otin poistettiin tyhjössä. Saatiin 14 g N-{3-[1-(etoksikar-
 bonyyli)-etoksi]-fenyyli}-bentseenisulfonamidia öljynä. MS
 m/e = 349.

b) 14 g (40 mmoolia) tätä yhdistettä ja 6,7 g (120 mmoolia)
 15 kaliumhydroksidia 100 ml:ssa metanolia sekoitettiin 1 h 70
 °C:ssa. Uutettiin kahdesti etikkaesterillä, tehtiin happa-
 maksiksi puoliksi konsentroidulla suolahapolla ja uutettiin
 vielä kerran etikkaesterillä. Yhdistetyt orgaaniset faasit
 kuivattiin natriumsulfaatin päällä, suodatettiin ja liuotin
 20 poistettiin tyhjössä. Saatiin 9,2 g (72 %) N-{3-[1-(karbok-
 si)-etoksi]fenyyli}-bentseenisulfonamidia öljynä. MS: m/e
 = 321.

c) Kuten esimerkissä 1 vaiheessa c) valmistettiin 4 g:sta
 25 (15 mmoolia) tätä yhdistettä, 2,1 g:sta (22,5 mmoolia) 4-
 aminopyridiiniä ja 3,2 g:sta (19,5 mmoolia) 1,1-karbonyy-
 lidi-imidatsolia 40 ml:ssa tetrahydrofuraania 3,4 g (57 %) N-{3-[1-(pyridin-4-yyliaminokarbonyyli)-etoksi]-fenyyli}-
 bentseenisulfonamidia. Sp. 142-144 °C. MS m/e = 397.

30

d) Kuten esimerkissä 1 vaiheessa c) valmistettiin 1,7 g:sta
 (4,3 mmoolia) tätä yhdistettä ja 0,65 g:sta (17,2 mmoolia)
 litiumalumiinihydridiä 20 ml:ssa tetrahydrofuraania 0,6 g
 (37 %) otsikkoyhdistettä, sp. 162-163 °C. MS m/e = 383.

35

Esimerkki 11N-{3-[1,1-dimetyyli-2-(pyridin-4-yyliamino)-etoksi]-fenyy-
li}-bentseenisulfonamidi

Yhdiste valmistettiin esimerkin 10 mukaisesti. Vaiheessa a) käytettiin 2-(3-aminofenoksi)-propionihappo-etyyliesterin asemasta 2-metyyli-2-(3-aminofenoksi)-propionihappo-etyyliesteriä.

5

a) N-{3-[1-metyyli-1-(etoksi-karbonyyli)-etoksi]-fenyyli}-bentseenisulfonamidi öljynä. MS m/e = 363.

b) N-{3-[1-metyyli-(karboksi)-etoksi]-fenyyli}-bentseeni-
10 sulfonamidi öljynä. MS: m/e = 335.

c) N-{3-[1-metyyli-(pyridin-4-yyliaminokarbonyyli)-etoksi]-fenyyli}-bentseeni-sulfonamidi. Sp. 141-143 °C. MS m/e = 411.

15

d) Otsikkoyhdiste öljynä. MS: m/e = 397.

Esimerkki 12

N-metyyli-{3-[2-(pyridin-4-yyliamino)-etoksi]-fenyyli}-
20 bentseenisulfonamidi-hydrokloridi

a) 8,4 g:aan (25 mmoolia) N-{-(etoksikarbonyyli)-metoksi}-fenyyli}-bentseenisulfonamidia (esimerkki 9, vaihe a) ja ja 3,5 ml:aan kaliumkarbonaattia 10 ml:ssa dimetyyliformamidia tiputettiin 80-90 °C:ssa liuosta, jossa on 1,6 ml
25 (25 mmoolia) jodimetaania 10 ml:ssa dimetyyliformamidia. Sekoitettiin 2 h tässä lämpötilassa edelleen, annettiin jäähtyä huoneenlämpötilaan, suodatettiin ja suodos haihdutettiin tyhjössä. Jäänös otettiin etikkaesteriin ja uutettiin vedellä. Kuivattiin magnesiumsulfaatin päällä, suodatettiin ja liuos poistettiin tyhjössä. Saatiin 8,6 g N-metyyli-N-{3-[(etoksikarbonyyli)-metoksi]-fenyyli}-bentseeni-
30 sulfonamidia öljynä. MS m/e = 349.

b) Muuttaminen edelleen tapahtui kuten esimerkissä 1 vaiheessa b. Saatiin N-metyyli-N-{3-[(karboksi)-metoksi]fenyyli}-bentseenisulfonamidia. Sp. 110-111 °C. MS: m/e = 321.

c) N-metyyli-N-{3-[(pyridin-4-yyliaminokarbonyyli)-metok-

si]-fenyyli}-bentseenisulfonamidi. Sp. 76-784 °C. MS m/e = 397.

- 5 d) Otsikkoyhdiste. Vapaa emäs korvattiin 2 N suolahapolla, uutettiin etikkaesterillä ja vesifaasi haihdutettiin kuivaksi. Saatiin öljy, joka kiteytyi isopropanolin kanssa hiertämisen jälkeen. Saanto 46 %. Sp. 174-176.

Esimerkki 13

- 10 N-etyyli-N-{3-[2-(pyridin-4-yyliamino)-etoksi]-fenyyli}-bentseenisulfonamidi

Valmistus tapahtui esimerkin 12 mukaisesti mutta vaiheessa a) käytettiin jodimetaanin asemasta jodietaanina.

- 15 a) N-etyyli-N-{3-[(etoksi-karbonyyli)-metoksi]-fenyyli}-bentseenisulfonamidi öljynä. MS m/e = 363.

b) N-etyyli-N-{3-[(karboksi)-metoksi]-fenyyli}-bentseenisulfonamidi. Sp. 122 °C. MS: m/e = 335.

20

Esimerkki 14

N-propyyli-N-{3-[2-(pyridin-4-yyliamino)-etoksi]-fenyyli}-bentseenisulfonamidi

Valmistus tapahtui esimerkin 12 mukaisesti mutta vaiheessa

- 25 a) käytettiin jodimetaanin asemasta jodipropaania.

a) N-propyyli-N-{3-[(etoksikarbonyyli)-metoksi]-fenyyli}-bentseenisulfonamidi öljynä. MS m/e = 377.

- 30 b) N-propyyli-N-{3-[(karboksi)-metoksi]-fenyyli}-bentseenisulfonamidi. Sp. 147 °C. MS: m/e = 349.

c) N-propyyli-N-{3-[(pyridin-4-yyliaminokarbonyyli)-metoksi]-fenyyli}-bentseenisulfonamidi. Sp. 105 °C. m/e = 425.

35

d) Otsikkoyhdiste öljynä. MS: m/e = 411.

Esimerkki 15N-bentsyyli-N-{3-[2-(pyridin-4-yyliamino)-etoksi]-fenyyli}-bentseenisulfonamidi

Valmistus tapahtui esimerkin 12 mukaisesti mutta vaiheessa

- 5 a) käytettiin jodimetaanin asemasta bentsyylibromidia.
- a) N-bentsyyli-N-{3-[(etoksikarbonyyli)-metoksi]-fenyyli}-bentseenisulfonamidi öljynä. MS m/e = 425.
- 10 b) N-bentsyyli-N-{3-[(karboksi)-metoksi]-fenyyli}-bentseenisulfonamidi. Sp. 190 °C. MS: m/e = 397.
- c) N-bentsyyli-N-{3-[(pyridin-4-yyliaminokarbonyyli)-metoksi]-fenyyli}-bentseeni-sulfonamidi. Sp. 140 °C. m/e = 473.
- 15 d) Otsikkoyhdiste. MS: m/e = 459.

Esimerkki 16N-allyyli-N-{3-[2-(pyridin-4-yyliamino)-etoksi]-fenyyli}-bentseenisulfonamidi

Valmistus tapahtui esimerkin 12 mukaisesti mutta vaiheessa

- a) käytettiin jodimetaanin asemasta allyylibromidia.
- a) N-allyyli-N-{3-[(etoksikarbonyyli)-metoksi]-fenyyli}-bentseenisulfonamidi öljynä. MS m/e = 375.
- 25 b) N-allyyli-N-{3-[(karboksi)-metoksi]-fenyyli}-bentseenisulfonamidi. MS: m/e = 347.
- 30 c) N-allyyli-N-{3-[(pyridin-4-yyliaminokarbonyyli)-metoksi]-fenyyli}-bentseeni-sulfonamidi. MS m/e = 423.
- d) Otsikkoyhdiste öljynä. MS: m/e = 409.

35 Esimerkki 17N-{5-metyyli-3-[2-(pyridin-4-yyliamino)-etoksi]-fenyyli}-bentseenisulfonamidi, hydrokloridi

Valmistus tapahtui esimerkin 1 mukaisesti mutta vaiheessa

- a) käytettiin 2-naftaliinisulfonyylikloridin asemasta 3-

aminofenoksietikkahappo-etyyliesteri-3-amino-5-metyyli-fenoksietikkahappo-etyyliesteriä.

a) N-{5-metyyli-3-[(etoksikarbonyyli)-metoksi]-fenyyli}-bentseenisulfonamidi öljynä. MS m/e = 349.

b) N-{5-metyyli-3-[(karboksi)-metoksi]-fenyyli}-bentseenisulfonamidi. Sp. 156-159 °C. FAB-MS: M+H = 322.

c) N-{5-metyyli-3-[(pyridin-4-yyliaminokarbonyyli)-metoksi]-fenyyli}-bentseeni-sulfonamidi. Sp. 193-196 °C. MS m/e = 397.

d) Otsikkoyhdiste. Saanto 56 %. Sp. 170 °C. MS: m/e = 383.

Esimerkki 18

Bentseenisulfonihappo-3-[2-(pyridin-4-yyliamino)-etoksi]-fenyyliesteri

a) 2,5 g:aan (0,01 mmoolia) bentseenisulfonihappo-3-hydroksi-fenyyliesteriä 30 ml:ssa asetonitriiliä lisätään jäädyttään 10 °C:ssa 0,44 g (0,011 mmoolia) natriumhydridiä (60 % valkoölyssä) ja sekoitetaan 2 tuntia tässä lämpötilassa. 30 minuutin sisällä tiputetaan 2,2 ml (0,02 mmoolia) bromietikkahappo-etyyliesteriä 10 ml:ssa asetonitriiliä ja sekoitetaan 3 h huoneenlämpötilassa. Sen jälkeen kun on lisätty 5 ml isopropanolia, liuotin poistetaan tyhjössä. Jäännökseen lisätään 30 ml etanolia, 50 ml vettä ja 0,8 g (0,015 mmoolia) kaliumhydroksidia. 16 tuntia huoneenlämpötilassa pitämisen jälkeen etanoli poistetaan tyhjössä ja vesiliuos uutetaan kolmasti eetterillä. Vesifaasi tehdään happamaksi suolahapolla ja uutetaan eetterillä. Eetteri poistetaan tyhjössä ja saadaan 1,5 g 2-[3-(fenyylioksi)-fenyylioksi]-etikkahappoa, jonka sp. on 152-155 °C.

b) 1,4 g (4,5 mmoolia) tätä yhdistettä ja 958 mg (5,9 mmoolia) karbonyylidi-imidatsolia sekoitetaan 45 °C:ssa 30 min. 0,64 g (6,8 mmoolia) 4-aminopyridiiniä lisätään ja sekoitetaan kaksi päivää 60 °C:ssa. Liuotin poistetaan tyhjössä ja jäännös liuotetaan etikkaesteriin, joka sisältää 0,5 %

etikkahappoa. Orgaaninen faasi kuivataan, suodatetaan ja liuotin poistetaan tyhjössä. Jäännös hierotaan eetterin kanssa, suodatetaan ja saadaan 1,8 g (94 %) N-(4-pyridinyyli)-2-[3-(fenyylisulfonyylioksi)-fenyylioksi]-asetamidia, jonka sp. on 127-130 °C.

c) Viileässä jääkylvyssä sekoitetaan 192 mg:aan (8,8 mmoolia) litiumboorihydridiä 5 ml:ssa kuivaa tetrahydrofuraania 5 °C:ssa 2,23 ml (18 mmoolia) kloorimetyylisilaania. 30 min. kuluttua lisätään 5 °C:ssa hitaasti 1,7 g (4,4 mmoolia) vaiheen b) yhdistettä. 16 tunnin kuluttua huoneenlämpötilassa hajotettiin 3 ml:lla metanolia ja liuotin poistetaan tyhjössä. Jäännös otetaan etikkaesteriin ja bikarbonaattiliuokseen. Etikkaesterifaasi puhdistetaan piidioksidipylväässä (etikkaesteri/metanoli = 9:1). Liuotin poistetaan tyhjössä ja saadaan 1,3 g otsikkoyhdistettä (80 %) viskoosina öljynä. FAB-MS:M+H=371.

Esimerkki 19

20 N-metyyli-N-fenyyli-3-[2-(pyridin-4-yyliamino)-etoksi]-bentseenisulfonamidi

a) 3-nitrobentseenisulfonihappo-N-metyyli-anilidi

5 g 3-nitrobentseenisulfonihappokloridia liuotetaan 20 ml:aan absoluuttista pyridiiniä ja lisätään jäällä jäähdyttään ja sekoittaen 2,7 ml N-metyyli-aniliinia. Sekoitetaan edelleen 2 tuntia huoneenlämpötilassa, reaktioseos laimennetaan jäävedelle ja tehdään happamaksi laimennetulla suolahapolla. Vesifaasi uutetaan etikkaesterillä, etikkaesterifaasi kuivataan natriumsulfaatin päällä ja haihdutetaan. 30 Jäännös kiteytetään alkoholista. Saanto: 6,3 g. Sp. 90 °C.

b) 3-aminobentseenisulfonihappo-N-metyyli-anilidi

5 g 3-nitrobentseenisulfonihappo-N-metyyli-anilidia liuotetaan 100 ml:aan absoluuttista tetrahydrofuraania ja hydrataan 0,5 g:n Pd/C-(10%(-katalysaattoria lisäämisen jälkeen. Lasketun määrän vetyyn ottamisen jälkeen suodatetaan katalysaattorista ja suodos haihdutetaan. Saanto: 5,5 g. Sp. 104 °C.

c) 3-hydroksibentseenisulfonihappo-N-metyyli-anilidi

5 g 3-aminobentseenisulfonihappo-N-metyyli-anilidia liuotetaan 20 ml:aan 50-%:ista rikkihappoa. Tähän tiputetaan jäällä jäähdyttäen ja sekoittaen liuosta, jossa on 1,75 g natriumnitriittiä 5 ml:ssa vettä. Diatsotoinnin päätyttyä reaktioseosta kuumennetaan 20 min. 100 °C:ssa, sen annetaan jäähtyä ja se uutetaan etikkaesterillä. Etikkaesterifaasi kuivataan natriumsulfaatin päällä ja haihdutetaan. Jäännös on riittävän puhdasta edelleen käsittelyyn.

10

d) [3-(metyyli-fenyyli-sulfamoyyli)fenoksi]etikkahappo-etyyliesteri

3,5 g 3-hydroksi-bentseenisulfonihappo-N-metyyli-anilidia liuotetaan 20 ml:aan absoluuttista dimetyyliformamidia. Tähän lisätään 2 g kaliumkarbonaattia ja 1,9 ml bromietikkahappoetyyliesteriä ja seosta kuumennetaan 3 tuntia 100 °C:ssa. Sen annetaan jäähtyä ja siitä tislataan liuotin tyhjössä. Saatu jäännös (4,3 g) on riittävän puhdasta edelleen käsittelyyn.

20

e) [3-(metyyli-fenyyli-sulfamoyyli)fenoksi]etikkahappo

4,2 g [3-(metyyli-fenyyli-sulfamoyyli)fenoksi]-etikkahappo-etyyliesteriä liuotetaan 40 ml:aan metanolia. Tähän lisätään 1 g kaliumhydroksidia ja seosta sekoitetaan tunti 90 °C:ssa. Se jäähdytetään huoneenlämpötilaan, tehdään happamaksi suolahapolla ja uutetaan metyleenikloridilla. Metyleenikloridifaasi kuivataan natriumsulfaatin päällä ja haihdutetaan. Saadaan 4 g [3-(metyyli-fenyyli-sulfamoyyli)-fenoksi]-etikkahappoa amorfisena kiintoaineena.

30

f) 2-[3-(metyyli-fenyyli-sulfamoyyli)-fenoksi]-N-pyridin-4-yyliasetamidi

2 g [3-(metyyli-fenyyli-sulfamoyyli)-fenoksi]etikkahappoa liuotetaan 20 ml:aan absoluuttista tetrahydrofuraania. Tähän lisätään 1,35 g karbonyylidi-imidatsolia ja seosta kuumennetaan 20 min 45 °C:een. Jäähdytetään huoneenlämpötilaan, lisätään 900 mg 4-amino-pyridiiniä ja sekoitetaan 3 tuntia 60 °C:ssa edelleen. Liuotin tislataan, jäännös liuotetaan etikkaesteriin ja ravistetaan vedellä. Etikkaesteri-

faasi kuivataan natriumsulfaatin päällä ja haihdutetaan. Jäännös kromatografoidaan puhdistamiseksi piidioksidigeelipylväässä. (Eluointiaine: metyleenikloridi/metanoli 9:5). Pylväsfraktioiden haihduttamisen jälkeen saadaan 1,5 g ot-

5 sikkoyhdistettä amorfisena kiintoaineena. FAB-MS: M+H 398.

g) N-metyyli-N-fenyyli-3-[2-(pyridin-4-yyliamino-etoksi)-bentseeni-sulfonamidi

800 mg 2-[3-(metyyli-fenyyli-sulfamoyyli)-fenoksi]-N-pyri-

10 din-4-yyliasetamidia liuotetaan 15 ml:aan absoluuttista tetrahydrofuraania. Tähän lisätään typen alaisena 320 mg litiumalumiinihydridiä ja sitten seosta kuumennetaan tunti refluksoiden. Jäähdytetään ja reaktio-osuus hajotetaan kyl-
lästetyllä ammoniakki-sulfaattiliuoksella. Liukenematon ime-

15 tään pois, suodatusjäännös pestään eetterillä, suodos kuivataan natriumsulfaatin päällä ja haihdutetaan. Jäännös kromatografoidaan puhdistamiseksi piidioksidigeelipylväässä. (Eluointiaine: metyleenikloridi/metanoli 8:2). Pylväsfraktioiden haihduttamisen jälkeen saadaan 420 mg otsikko-

20 yhdistettä amorfisena substanssina. FAB-MS: M+H 384.

Esimerkki 20

N-bentsyyli-N-fenyyli-3-[2-(pyridin-4-yyliamino)-etoksi]-bentseenisulfonamidi

25 Otsikkoyhdisteen valmistaminen tapahtui analogisesti esimerkin 19 kanssa paitsi että vaiheessa a) käytettiin N-metyyli-aniliinin aseasta N-bentsyyli-aniliinia. Amorfinen substanssi. FAB-MS: M+H 460.

30 Esimerkki 21

N-fenyyli-3-[2-(pyridin-4-yyliamino)-etoksi]-bentseenisulfonamidi

300 mg N-bentsyyli-N-fenyyli-3-[2-(pyridin-4-yyliamino)-etoksi]-bentseenisulfonamidia (esim. 20) liuotetaan 20

35 ml:aan metanolia ja hydrataan 100 mg:n Pd/C-katalysaattoria (10-%:inen) lisäämisen jälkeen. Vetyoton päättymisen jälkeen se suodatetaan katalysaattorista ja haihdutetaan. Saadaan 240 mg otsikkoyhdistettä amorfisena substanssina. FAB-MS: M+H 370.

Esimerkki 22

N-metyyli-N-pyridin-2-yyli-3-[2-(pyridin-4-yyliamino)-etoksi]-bentseenisulfonamidi

Otsikkoyhdisteen valmistaminen tapahtui analogisesti esimerkin 19 kanssa paitsi että vaiheessa a) käytettiin N-metyylianiiliinin aseamsta N-metyyli-2-aminopyridiiniä. Amorfinen substanssi. FAB-MS: M+H 385.

Esimerkki 23

10 N-{3-[2-(pyridin-4-yyliamino)-etoksi]-fenyyli}-2-propaanisulfonamidi, hydrokloridi

0,26 g:aan (11,4 mmoolia) LiBH₄ 50 ml:ssa tetrahydrofuraa-
nia tiputettiin 2,88 ml (22,9 mmoolia) klooritrimetyylisi-
laania, sekoitettiin 5 min. huoneenlämpötilassa ja lisät-
15 tiin annoksittain 2,00 g (5,72 mmoolia) N-{3-[(pyridin-4-
yyliaminokarbonyyli)-metoksi]-fenyyli}-2-propaanisulfonami-
dia, joka valmistettiin analogisesti esimerkin 1 kanssa.
Kuumennettiin 30 min refluksoiden kiehumiseen, lisättiin
tipoitettain jäähdyttämisen jälkeen 20 ml metanolia, mitä
20 seurasi 30 ml 2 N natronlipeää. Liuotin poistettiin suurim-
maksi osaksi tyhjössä ja uutettiin metyleenikloridilla.
Kuivattiin, liuotin poistettiin tyhjössä ja jäännökseen
lisättiin eetteristä suolahappoa. Liuotin poistettiin tyh-
jössä, jäännös hierrettiin tert.butyyylimetyylieetterin
25 kanssa ja saatiin 1,5 g (70 %) otsikkoyhdistettä, jonka
sulamispiste on 204-207 °C.

Esimerkki 24

30 N-{3-[2-(pyridin-4-yyliamino)-etoksi]-fenyyli}-syklopentaani-
sulfonamidi, hydrokloridi

valmistettiin esimerkin 23 mukaisesti. Sp. 129-134 °C.

Esimerkki 25

35 N-metyyli-N-{3-[2-(pyridin-4-yyliamino)-etoksi]-fenyyli}-4-
fluorifenyyliisulfonamidi, hydrokloridi

valmistettiin esimerkin 23 mukaisesti. Sp. 140-143 °C.

Esimerkki 26

N-{3-[2-(pyridin-4-yyliamino)-etoksi]-fenyyli}-bentseeni-sulfonamidi

valmistettiin esimerkin 1 mukaisesti. Öljy. MS: [EI] = 383.

5

Esimerkki 27

N-{3-[2-(pyridin-4-yyliamino)-etoksi]-fenyyli}-4-tert.bu-tyylibentseenisulfonamidi

valmistettiin esimerkin 1 mukaisesti. Öljy MS: [EI] = 425.

10

Esimerkki 28

N-{3-[2-(pyridin-4-yyliamino)-etoksi]-fenyyli}-bentseeni-sulfonamidi

valmistettiin esimerkin 23 mukaisesti. Sp. 235-237 °C.

15

Esimerkki 29

N-{3-[2-(pyridin-4-yyliamino)-etoksi]-fenyyli}-indan-5-sul-fonamidi

valmistettiin esimerkin 23 mukaisesti vapaana emäksenä. Sp.

20 140 °C (hajoa).

Esimerkki 30

N-{3-[2-(pyridin-4-yyliamino)-etoksi]-fenyyli}-2-bis-fenyy-lisulfonamidi

25 valmistettiin esimerkin 23 mukaisesti vapaana emäksenä. Sp. 214-216 °C.

Esimerkki 31

30 N-metyyli-N-{5-metyyli-3-[2-(pyridin-4-yyliamino)-etoksi]-fenyyli}-4-fluoribentseenisulfonamidi, hydrokloridi

valmistettiin esimerkin 23 mukaisesti. Sp. 122-129 °C. Läh-tömateriaali N-{5-metyyli-3-[(pyridin-4-yyliamino)-metok-si]-fenyyli}-4-fluoribentseenisulfonamidi (MS m/e = 429) valmistettiin esimerkin 17 mukaisesti.

35

Esimerkki 32

N-{5-metyyli-3-[2-(pyridin-4-yyliamino)-etoksi]-fenyyli}-2-kloori-4-fluoribentseenisulfonamidi, hydrokloridi

valmistettiin esimerkin 23 mukaisesti. Sp. 198-200 °C. Lähtö-
materiaali N-{5-metyyli-3-[(pyridin-4-yyliamino)-metoksi]-
fenyyli}-2-kloori-4-fluoribentseenisulfonamidi (MS m/e
= 449) valmistettiin esimerkin 17 mukaisesti.

5

Esimerkki 33

N-metyyli-N-{5-metyyli-3-[2-(pyridin-4-yyliamino)-etoksi]-
fenyyli}-2-trifluoribentseenisulfonamidi, hydrokloridi

valmistettiin esimerkin 23 mukaisesti. Sp. 203-207 °C. Lähtö-
10 materiaali N-{5-metyyli-3-[(pyridin-4-yyliamino)-metoksi]-
fenyyli}-2-kloori-4-fluoribentseenisulfonamidi (MS m/e
= 479) valmistettiin esimerkin 17 mukaisesti.

Esimerkki 34

15 N-{5-metyyli-3-[2-(pyridin-4-yyliamino)-etoksi]-fenyyli}-
2-metyyllibentseenisulfonamidi, hydrokloridi

valmistettiin esimerkin 23 mukaisesti. Sp. 135 °C (haj.).
Lähtömateriaali N-{5-metyyli-3-[(pyridin-4-yyliamino)-me-
toksi]-fenyyli}-2-metyyllibentseenisulfonamidi (MS m/e =
20 411) valmistettiin esimerkin 17 mukaisesti.

Esimerkki 35

N-metyyli-N-{5-metyyli-3-[2-(pyridin-4-yyliamino)-etoksi]-
fenyyli}-2-metyyli-4-fluoribentseenisulfonamidi, hydroklo-
25 ridi

valmistettiin esimerkin 23 mukaisesti. Sp. 146 °C. Lähtö-
materiaali N-metyyli-N-{5-metyyli-3-[(pyridin-4-yyliamino)-
metoksi]-fenyyli}-2-metyyli-4-fluoribentseenisulfonamidi
(MS m/e = 443) valmistettiin esimerkin 17 mukaisesti.

30

Esimerkki 36

N-{5-metyyli-3-[2-(pyridin-4-yyliamino)-etoksi]-fenyyli}-
2-metyyli-4-fluoribentseenisulfonamidi, hydrokloridi

valmistettiin esimerkin 23 mukaisesti. Sp. 193 °C. Lähtö-
35 materiaali N-{5-metyyli-3-[(pyridin-4-yyliamino)-metoksi]-
fenyyli}-2-metyyli-4-fluoribentseenisulfonamidi (MS m/e =
429) valmistettiin esimerkin 17 mukaisesti.

Esimerkki 37

N-{5-metyyli-3-[2-(pyridin-4-yyliamino)-etoksi]-fenyyli}-
2-metyyli-5-fluoribentseenisulfonamidi, hydrokloridi

valmistettiin esimerkin 23 mukaisesti. Sp. 246-247 °C. Läh-
 5 tötömateriaali N-{5-metyyli-3-[(pyridin-4-yyliamino)-metok-
 sil]-fenyyli}-2-metyyli-5-fluoribentseenisulfonamidi (MS m/e
 = 429) valmistettiin esimerkin 17 mukaisesti.

Esimerkki 38

10 N-metyyli-N-{5-metyyli-3-[2-(pyridin-4-yyliamino)-etoksi]-
fenyyli}-2-metyyli-5-fluoribentseenisulfonamidi, hydroklo-
ridi

valmistettiin esimerkin 23 mukaisesti. Sp. 165-166 °C. Läh-
 tötömateriaali N-metyyli-N-{5-metyyli-3-[(pyridin-4-yyliami-
 15 no)-metoksi]-fenyyli}-2-metyyli-5-fluoribentseenisulfonami-
 di (MS m/e = 443) valmistettiin esimerkin 17 mukaisesti.

Esimerkki 39

N-{5-metyyli-3-[2-(pyridin-4-yyliamino)-etoksi]-fenyyli}-
 20 2-,4-difluoribentseenisulfonamidi, hydrokloridi

valmistettiin esimerkin 23 mukaisesti. Sp. 227-228 °C. Läh-
 tötömateriaali N-{5-metyyli-3-[(pyridin-4-yyliamino)-metok-
 sil]-fenyyli}-2,4-difluoribentseenisulfonamidi (MS m/e =
 433, sp. 194 °C) valmistettiin esimerkin 17 mukaisesti.

25

Esimerkki 40

N-{5-metyyli-3-[2-(pyridin-4-yyliamino)-etoksi]-fenyyli}-
3,5-dimetyyli-4-pyratsolisulfonamidi

valmistettiin esimerkin 23 mukaisesti vapaana emäksenä. Sp.
 30 121 °C. Lähtömateriaali N-{5-metyyli-3-[(pyridin-4-yyliami-
 no)-metoksi]-fenyyli}-3,5-dimetyyli-4-pyratsolisulfonamidi
 (MS m/e = 415) valmistettiin esimerkin 17 mukaisesti.

Esimerkki 41

35 N-{5-metyyli-3-[2-(pyridin-4-yyliamino)-etoksi]-fenyyli}-
4-fluoribentseenisulfonamidi, hydrokloridi

valmistettiin esimerkin 23 mukaisesti. Sp. 232 °C. Lähtö-
 materiaali N-{5-metyyli-3-[(pyridin-4-yyliamino)-metoksi]-

fenyyli}-4-fluoribentseenisulfonamidi (MS m/e = 415, sp. 156-159) valmistettiin esimerkin 17 mukaisesti.

Esimerkki 42

- 5 N-{5-metyyli-3-[2-(pyridin-4-yyliamino)-etoksi]-fenyyli}-
2-fluoribentseenisulfonamidi, hydrokloridi
 valmistettiin esimerkin 23 mukaisesti. Sp. 263 °C. Lähtö-
 materiaali N-{5-metyyli-3-[(pyridin-4-yyliamino)-metoksi]-
 fenyyli}-2-fluoribentseenisulfonamidi (MS m/e = 415 valmis-
 10 tettiin esimerkin 17 mukaisesti.

Esimerkki 43

- N-{5-metyyli-3-[2-(pyridin-4-yyliamino)-etoksi]-fenyyli}-
2-trifluorimetyyllibentseenisulfonamidi, hydrokloridi
 15 valmistettiin esimerkin 23 mukaisesti. Sp. 217-222 °C. Läh-
 tömateriaali N-{5-metyyli-3-[(pyridin-4-yyliamino)-metok-
 si]-fenyyli}-2-trifluorimetyyllibentseenisulfonamidi (MS m/e
 = 465 valmistettiin esimerkin 17 mukaisesti.

20 Esimerkki 44

- N-metyyli-N-{5-metyyli-3-[2-(pyridin-4-yyliamino)-etoksi]-
fenyyli}-4-metyyllibentseenisulfonamidi, hydrokloridi
 valmistettiin esimerkin 23 mukaisesti. Sp. 180 °C. Lähtö-
 materiaali N-metyyli-N-{5-metyyli-3-[(pyridin-4-yyliamino)-
 25 metoksi]-fenyyli}-4-metyyllibentseenisulfonamidi (MS m/e =
 425 valmistettiin esimerkin 17 mukaisesti.

Esimerkki 45

- N-{5-metyyli-3-[2-(pyridin-4-yyliamino)-etoksi]-fenyyli}-
 30 2,6-difluoribentseenisulfonamidi, hydrokloridi
 valmistettiin esimerkin 23 mukaisesti. Sp. 263 °C. Lähtö-
 materiaali N-{5-metyyli-3-[(pyridin-4-yyliamino)-metoksi]-
 fenyyli}-2,6-difluoribentseenisulfonamidi (MS m/e = 433,
 sp. 234-242 °C) valmistettiin esimerkin 17 mukaisesti.

35

Esimerkki 46

N-{5-metyyli-3-[2-(pyridin-4-yyliamino)-etoksi]-fenyyli}-
2-hydroksi-3-tert.butyyli-5-metyyllibentseenisulfonamidi
hydrokloridi

a) 27,2 g:aan (87,0 mmoolia) (3-tert.butyylioksikarbonyyliamino-5-metyyli-fenoksi)-etikkahappo-etyyliesteriä (esimerkki 57b) sekoitetaan 50 ml (100 mmoolia) 2 N natronlipeää ja sekoitetaan 3 päivää huoneenlämpötilassa. Liuotin
 5 poistetaan osittain tyhjössä, uutetaan etikkaesterillä, vesifaasi tehdään happamaksi suolahapolla ja uutetaan etherillä. Kuivataan ja liuotin haihduutetaan tyhjössä. Saadaan 15,6 g (3-tert.butyylioksikarbonyyliamino-5-metyyli-fenoksi)-etikkahappoa, jonka sulamispiste on 120-122 °C.

10

b) Tähän yhdisteeseen sekoitetaan 4-aminopyridiiniä kuten esimerkissä 1c) kuvataan ja saadaan N-(4-pyridinyyli)-(3-tert.butyylioksikarbonyyliamino-5-metyyli-fenoksi)-etikkahappoamidia, jonka sp. on 204-205 °C.

15

c) 5,00 g:aan (14,0 mmoolia) tätä yhdistettä sekoitetaan 25 ml trifluorietikkahappoa, sekoitetaan 30 min huoneenlämpötilassa, alkaloidaan natronlipeällä ja imetään sakka pois. Saadaan 2,93 g (78 %) N-(4-pyridyyli)-3-(amino-5-metyylifenoksi)-etikkahappoa, jonka sp. on 163 °C.

20

d) Tämä yhdiste pelkistettiin kuten esimerkissä 23 kuvataan ja saatiin 50-%:isena saantona 3-[2-(pyridin-4-yyliamino)-etoksi]-5-metyyli-aniliinia, jonka sp. on 208 °C.

25

d) Tähän yhdisteeseen sekoitettiin 2-hydroksi-3-tert.butyyli-5-metyyli-bentseenisulfonihappokloridia, kuten esimerkissä 1 kuvataan ja saatiin otsikkoyhdistettä. Amorfinen. MS+FAB: 470.

30

Esimerkki 47

N-{5-metyyli-3-[2-(pyridin-4-yyliamino)-etoksi]-fenyyli}-3-bentsotiofeeni-sulfonamidi, hydrokloridi

valmistettiin esimerkin 46 mukaisesti. Sen lisäksi muutettiin esimerkissä 46 d) saatu yhdiste bentsofiofeeni-3-sulfonyylikloridilla. Sp. 130 °C (haj).

35

Esimerkki 48

N-{5-metyyli-3-[2-(pyridin-4-yyliamino)-etoksi]-fenyyli}-
bentso-2,3,1-tiadiatsoli-4-sulfonamidi, hydrokloridi

valmistettiin esimerkin 46 mukaisesti. Sen lisäksi muutet-
5 tiin esimerkissä 46 d) saatu yhdiste bentso-2,3,1-tiadiat-
soli-4-sulfonyylikloridilla. Sp. 110 °C.

Esimerkki 49

N-{5-metoksi-3-[2-(pyridin-4-yyliamino)-etoksi]-fenyyli}-
10 4-fluori-bentseenisulfonamidi, hydrokloridi

a) 16,0 g (115 mmoolia) 3-hydroksi-5-metoksifenolia (G. Ro-
dighiero, C. Antonello, Il Farmaco, Ed. Sci. 10, 889-896,
(1955)), 3,7 g ammoniumkloridia, 13,8 ml vettä ja 24 ml
konsentroitua ammoniakkia kuumennetaan 100 ml:n autoklaa-
15 vissa 12 tuntia 130 °C:een. Jäähdyttämisen jälkeen auto-
klaavin sisältö huuhdotaan metanolilla, liuotin poistetaan
tyhjössä, jäännös hierretään etikkaesterillä, suodatetaan
liukenemattomasta (6,5 g), liuotin poistetaan tyhjössä,
öljyinen jäännös otetaan talteen piidioksidigeelillä ja
20 pestään heptaani/etikkaesterillä 1:1. Suodoksen liuotin
poistetaan ja saadaan 10,4 g 3-hydroksi-5-metoksi-aniliinia
punaisena öljynä.

b) Tätä yhdistettä asyloidaan 100 ml:ssa metyleenikloridia
25 0,1 g:n 4-dimetyyliaminopyridiiniä läsnäollessa 100 ml:lla
asetanhydridiä läsnäollessa 12 h huoneenlämpötilassa. Liuo-
tin poistetaan tyhjössä, jäännökseen lisätään (pääasiassa
diasetyyliyhdiste) 200 ml metanolia ja 20 ml kyllästettyä
natriumkarbonaattiliuosta ja sekoitetaan 3 h huoneenlämpö-
30 tilassa. Liuotin poistetaan tyhjössä, lisätään 250 ml vet-
tä, tehdään happamaksi konsentroidulla suolahapolla ja uu-
tetaan etikkaesterillä. Liuottimen poistaminen tuottaa 11
g (81 %) N-(3-hydroksi-5-metoksi-fenyyli)-asetamidia, jonka
sp. on 126 °C.

35

c) Tätä yhdistettä (11,0 g, 61,0 mmoolia) alkyloidaan 100
ml:ssa kuivaa dimetyyliformamidia 9,1 g:n (65 mmoolia) ka-
liumkarbonaattia läsnäollessa 6,9 ml:lla (65 mmoolilla)
kloorietikkahappoetyyliesteriä 8 h huoneenlämpötilassa. Se

laimennetaan vedellä, tehdään happamaksi suolahapolla ja uutetaan etikkaesterillä. Orgaaninen faasi uutetaan vedellä, orgaaninen faasi kuivataan magnesiumsulfaatin päällä, suodatetaan ja liuotin poistetaan tyhjössä. Saadaan 10,8 g (66 %) 2-(3-asetamido-5-metoksi-fenoksi)-etikkahappometyyliesteriä öljynä.

d) Tähän yhdisteeseen (10,8 g, 40 mmoolia) 70 ml:ssa etanolia sekoitetaan 4 tuntia 30 ml 2 N natronlipeää, liuotin poistetaan tyhjössä, sekoitetaan vettä ja tehdään happamaksi. Sakka imetään pois (5,5 g karbonihappoa), liuotetaan 50 ml:aan etanolia, lisätään 50 ml 10 N natronlipeää ja kuumennetaan 8 h refluksoiden kiehumiseen. Tehdään happamaksi konsentroidulla suolahapolla, liuotin poistetaan tyhjössä, lisätään 100 ml metanolia ja sekoitetaan 12 h huoneenlämpötilassa. Liuotin poistetaan tyhjössä, hajotetaan etikkaesterillä, imetään pois ja saadaan 5,6 g 2-(3-amino-5-metoksi-fenoksi)-etikkahappometyyliesteriä (MS, m/e = 211).

e) Kuten esimerkissä 1a) kuvataan, saadaan 4-fluoribentseenisulfonyylikloridilla muuttamalla 2-[3-(4-fluoribentseenisulfonyyliamino)-5-metoksi-fenoksi)-etikkahappometyyliesteriä öljynä (MS (m/e) = 369).

f) Kuten esimerkissä 1b) kuvataan, saadaan siitä 95-%:isena saantona 2-[3-(4-fluoribentseenisulfonyyliamino)-5-metoksi-fenoksi)-etikkahappoa, jonka sulamispiste on 161 °C.

g) Kuten esimerkissä 1c) kuvataan, saadaan siitä 58-%:isena saantona N-(4-pyridinyyli)-2-[3-(4-fluoribentseenisulfonyyliamino)-5-metoksi-fenoksi)-asetamidia, jonka sulamispiste on 161 °C.

h) Kuten esimerkissä 23 kuvataan, saadaan siitä 76-%:isena saantona otsikkoyhdistettä, jonka sulamispiste on 62 °C.

Esimerkki 50

N-{3-[2-(pyridin-4-yyliamino)-etoksi]-fenyyli}-2-klooribentseenisulfonamidi

valmistettiin esimerkin 1 mukaisesti 58-%:isena saantona.
Sp. 221-223 °C.

Esimerkki 51

- 5 N-metyyli-N-{3-[2-(pyridin-4-yyliamino)-etoksi]-fenyyli}-
2-klooribentseenisulfonamidi
valmistettiin esimerkin 12 mukaisesti 22-%:isena saantona.
Sp. 188-190 °C.

10 Esimerkki 52

N-2-propyyli-N-{3-[2-(pyridin-4-yyliamino)-etoksi]-fenyy-
li}-bentseenisulfonamidi
valmistettiin esimerkin 12 mukaisesti 47-%:isena saantona.
Öljy. MS (m/e) = 411.

15

Esimerkki 53

N-metyyli-N-{3-[2-(pyridin-4-yyliamino)-etoksi]-fenyyli}-
2-tiofeenisulfonamidi
valmistettiin esimerkin 12 mukaisesti 12-%:isena saantona.

20 Sp. 179-181 °C.

Esimerkki 54

N-{5-metyyli-3-[2-(pyridin-4-yyliamino)-etoksi]-fenyyli}-
1-naftaliinisulfonamidi, hydrokloridi

25 valmistettiin esimerkin 17 mukaisesti 14-%:isena saantona.
Sp. 215-218 °C.

Esimerkki 55

N-{5-metyyli-3-[2-(pyridin-4-yyliamino)-etoksi]-fenyyli}-
2-tiofeenisulfonamidi, hydrokloridi

30 valmistettiin esimerkin 17 mukaisesti 17-%:isena saantona.
Sp. 252-254 °C.

Esimerkki 56

35 N-{5-metyyli-3-[2-(pyridin-4-yyliamino)-etoksi]-fenyyli}-
2-klooribentseenisulfonamidi, hydrokloridi

valmistettiin esimerkin 17 mukaisesti 42-%:isena saantona.
Sp. 254-258 °C.

Esimerkki 57

N-metyyli-N-{5-metyyli-3-[2-(pyridin-4-yyliamino)-etoksi]-fenyyli}-1-klooribentseenisulfonamidi, hydrokloridi

a) 96 g:aan (0,78 mmoolia) 3-hydroksi-5-metyyli-aniliinia
 5 (F. Weesely, G. Friedrich, Monatshefte Chem. 83, 24-30, (1952)) 1,2 l:ssa dioksaania ja 840 ml:ssa vettä sekoitetaan 420 ml 2 N natronlipeää ja jäällä jäähdyttäen 171 g (0,78 moolia) ditert.butyyli-dikarbonaattia. Sekoitetaan huoneenlämpötilassa 12 tuntia, liuotin poistetaan tyhjössä,
 10 tehdään happamaksi jäällä jäähdyttäen pH:hon 2-3 ja uutetaan etikkaesterillä. Orgaaninen faasi kuivataan natriumsulfaatin päällä, suodatetaan ja liuotin poistetaan tyhjössä. Saadaan 174 g (kvantitatiivisesti) N-tert.butyylioksi-karbonyyli)-3-hydroksi-5-metyyli-aniliinia öljynä. MS (m/e)
 15 = 223.

b) 132 g (0,59 moolia) tätä yhdistettä 400 ml:ssa dimetyyli-formamidia, 90 g (0,65 moolia) kalimkarbonaattia ja 69 ml (0,65 moolia) kloorietikkahappo-etyyliesteriä kuumennetaan 3 h 70 °C:een. Ravistellaan 1 l:ssa jäävettä, uutetaan etikkaesterillä, kuivataan orgaaninen faasi natriumsulfaatin päällä, suodatetaan ja liuotin poistetaan tyhjössä. Saadaan 174 g (95 %) 2-(3-tert.butyylioksikarbonyyliamino-5-metyyli-fenoksi)-etikkahappo-etyyliesteriä öljynä. MS
 25 (m/e) = 309.

c) 174 g:aan (0,562 moolia) tätä yhdistettä sekoitetaan jäällä jäähdyttäen 200 ml trifluorietikkahappoa, sekoitetaan 2 h huoneenlämpötilassa ja poistetaan liuotin tyhjössä. Jäännökseen sekoitetaan 2 N suolahappoa, uutetaan etikkaesterillä, vesifaasi tehdään alkaliseksi natronlipeällä ja uutetaan etikkaesterillä. Orgaaninen faasi kuivataan natriumsulfaatin päällä, suodatetaan ja liuotin poistetaan tyhjössä. Saadaan 87,5 g (74 %) 2-(3-amino-5-metyyli-fenyylioksi)-etikkahappo-etyyliesteriä öljynä. MS (m/e) = 209.
 35

d) Kuten esimerkissä 17a) kuvataan, tähän yhdisteeseen sekoitetaan 2-klooribentseenisulfonyylikloridia ja saadaan
 °:isena saantona 2-[3-(2-klooribentseenisulfonyyliami-
 56-^p

no)-5-metyyli-fenoksi]-etikkahappo-etyyliesteriä, jonka sulamispiste on 133-137 °C.

5 e) Tämä yhdiste metyloidaan kuten esimerkissä 12 a) kuvataan ja saadaan kvantitatiivisena saantona N-metyyli-2-[3-(2-klooribentseenisulfonyyliamino)-5-metyyli-fenoksi]-etikkahappo-etyyliesteriä öljynä MS (m/e) = 398.

10 f) Tämä yhdiste saippuoidaan kuten esimerkissä 1a) kuvataan ja saadaan kvantitatiivisena saantona N-metyyli-2-[3-(2-klooribentseenisulfonyyliamino)-5-metyyli-fenoksi]-etikkahappoa. Sp. 113-115 °C.

15 g) Tämä yhdiste muutetaan 4-aminopyridiinillä kuten esimerkissä 1c) kuvataan ja saadaan 68-%:isena saantona 2-{3-[2-klooribentseenisulfonyyli)-metyyli-amino]-5-metyyli-fenoksi}-N-pyridin-4-yyli-asetamidia öljynä.

20 h) Tämä yhdiste pelkistetään kuten esimerkissä 1d) kuvataan ja saadaan 41-%:isena saantona otsikkoyhdistettä. Sp. 213-215 °C.

Esimerkki 58

25 N-metyyli-N-{5-metyyli-3-[2-(pyridin-4-yyliamino)-etoksi]-fenyyli}-bentseenisulfonamidi, hydrokloridi

Esimerkin 57 (0,86 g, 2 mmoolia) hydrattiin 30 ml:ssa etanolia 0,3 g:n 10-%:ista palladiumia hiilellä läsnäollessa huoneenlämpötilassa ja normaalipaineessa. Vetyotto 55 ml. Suodatettiin ja liuotin poistettiin tyhjössä. Hajotettiin 30 eetterillä ja saatiin 0,75 g (86 %) otsikkoyhdistettä, jonka sulamispiste on 182-184 °C.

Esimerkki 59

35 N-{2-metoksi-5-[2-(pyridin-4-yyliamino)-etoksi]-fenyyli}-bentseenisulfonamidi

a) 8,5 g:aan (50 mmoolia) 2-hydroksi-4-nitroanisolia ja 13,8 g:aan (100 mmoolia) kaliumkarbonaattia 120 ml:ssa asetonitriiliä tiputetaan jääkylvyssä 8,4 g (50 mmoolia) bromietikkahappo-etyyliesteriä. Sekoitetaan huoneenlämpötilas-

sa 12 tuntia, liuotin poistetaan tyhjössä, jäännökseen sekoitetaan vettä ja uutetaan etikkaesterillä. Orgaaninen faasi kuivataan natriumsulfaatilla, suodatetaan ja liuotin poistetaan tyhjössä. Saadaan 12,7 g (kvantitatiivisesti) 2-(2-metoksi-t-nitro-fenoksi)-etikkahappo-etyyliesteriä öljynä. MS (m/e) = 255.

b) Tätä yhdistettä (12,1 g, 47 mmoolia) hydrattiin 300 ml:ssa metanolia 5 g:n Raney-nikkeliä läsnäollessa normaallipaineessa ja huoneenlämpötilassa. Sen jälkeen kun oli otettu 3,4 l vetyä, se suodatettiin ja liuotin poistettiin tyhjössä. Saatiin 1,7 g (kvantitatiivisesti) 2-(2-metoksi-5-amino-fenoksi)-etikkahappo-etyylieetteriä öljynä (m/e) = 225.

c) Tämä yhdiste (10,7 g, 47 mmoolia) muutetaan bentsyyli-sulfonyylikloridilla kuten esimerkissä 1a) kuvataan ja saadaan 17,2 g (kvantitatiivisesti) 2-(2-metoksi-5-bentseeni-sulfonyyliamino-fenoksi)-etikkahappo-etyyliesteriä. MS (m/e) = 413.

d) Tästä yhdisteestä saadaan esimerkin 1b) mukaisesti 11,8 g (74 %) 2-(2-metoksi-5-bentseenisulfonyyliamino-fenoksi)-etikkahappoa. MS (m/e) = 337.

e) Tästä yhdisteestä saadaan esimerkin 1c) mukaisesti 5 g (35 %) N-(4-pyridinyyli)-2-(2-metoksi-5-bentseenisulfonyyliamino-fenoksi)-asetamidoa, jonka sulamispiste on 179 °C.

f) Tästä yhdisteestä saadaan esimerkin 23) mukaisesti ottikkoyhdistettä, jonka sp. on 188-189 °C.

Esimerkki 60

N-{2-metyyli-5-[2-(pyridin-4-yyliamino)-etoksi]-fenyyli}-bentseenisulfonamidi

valmistettiin esimerkin 59 mukaisesti mutta vaiheessa a) käytettiin 2-hydroksi-4-nitranisolin asemasta 2-hydroksi-4-nitrotolueenia. Tässä esivaiheessa valmistettiin seuraavasti: 100 g 2-amino-4-nitrotolueenia sekoitettiin 50 °C:s-

- sa 300 ml:aan konsentroitua rikkihappoa, kunnes kaikki oli liuennut, lisättiin 2,5 kg jäätä, jäähdytettiin 15 °C:een ja tiputettiin liuosta, jossa on 50 g natriumnitriittiä 200 ml:ssa vettä, niin että lämpötila ei ylittänyt 0 °C:a. Tähän liuokseen lisättiin refluksoiden kiehumaa seosta, jossa on 500 ml konsentroitua rikkihappoa ja 1 l vettä. Kuumennettiin 1 tunti refluksoiden kiehumiseen, annettiin seisoa 12 tuntia ja sakka imettiin pois. Saatiin 87,1 g (87 %) 2-hydroksi-4-nitrotolueenia, jonka sp. on 117-120 °C.
- 10 a) 2-(2-metyyli-5-nitro-fenoksi)-etikkahappo-etyyliesteri öljynä. MS (m/e) = 329.
- b) 2-(2-metyyli-5-amino-fenoksi)-etikkahappo-etyyliesteri
15 öljynä. MS (m/e) = 209.
- c) 2-(2-metyyli-5-bentseenisulfonyyliamino-fenoksi)-etikkahappo-etyyliesteri. Sp. 78-83 °C.
- 20 d) 2-(2-metyyli-5-bentseenisulfonyyliamino-fenoksi)-etikkahappo. Sp. 157-160 °C.
- e) N-(4-pyridyyli)-2-(2-metyyli-5-bentseenisulfonyyliamino-fenoksi)-asetamidi, jonka sp. on 157-161 °C.
- 25 f) Otsikkoyhdiste, jonka sp. on 179-180 °C.

Esimerkki 61

- Bentseenisulfonihappo-5-metyyli-3-[2-(pyridin-4-yyliamino)-etoksi]-fenyyliesteri
- 30 a) 7,1 g (50 mmoolia) 5-metyyli-resorsiinia, 10 g (100 mmoolia) kaliumvetykarbonaattia ja 12,6 g (55 mmoolia) bromietikkahappobentsyyliesteriä kuumennettiin 70 ml:ssa asetonitriiliä kiehumiseen refluksoiden. Liuotin poistettiin
35 tyhjässä, jäännökseen sekoitettiin vettä ja uutettiin eetterillä, eetterifaasi uutettiin kolmasti 0,1 N natronlipeällä, eetterifaasi kuivattiin natriumsulfaatin päällä, suodatettiin ja liuotin poistettiin tyhjässä. Jäännös (7,75 g) erotettiin piidioksidilla isoheksaani/etikkaesterillä

(9:1) ja saatiin 4,0 g (29 %) 2-(3-hydroksi-5-metyyli-fenoksi)-etikkahappo-bentsyyliesteriä öljynä. MS (m/e) = 272.

- b) 2,0 g (7,5 mmoolia) tätä yhdistettä muutettiin bentseenisulfonyylikloridilla esimerkin 1 a) mukaisesti ja saatiin 2,1 g (68 %) 2-(3-bentseenisulfonyylioksi-5-metyylifenoksi)-etikkahappobentsyyliesteriä öljynä. MS (m/e) = 412.
- 10 c) 2,0 g (5 mmoolia) tätä yhdistettä hydrattiin 150 ml:ssa metanolia 5 g:n 10-%:ista palladiumia hiilellä läsnäollessa 1 tunti huoneenlämpötilassa ja normaalipaineessa, kunnes oli otettu 140 ml vetyä. Suodatettiin, lisättiin eetteriä ja uutettiin kolmesti natriumbikarbonaattiliuoksella. Natriumbikarbonaattiliuos tehtiin happamaksi 2 N rikkihapolla, uutettiin eetterillä, kuivattiin, liuotin poistettiin tyhjössä ja saatiin 600 mg (38 %) 2-(3-bentsyyli-sulfonyylioksi-5-metyyli-fenoksi)-etikkahappoa. MS (m/e) = 322.
- 20 d) 0,6 g tätä yhdistettä muutetaan 4-aminopyridiinillä kuten esimerkissä 1c) kuvataan ja saadaan N-(pyridin-4-yyli)-2-(3-bentseenisulfonyylioksi-5-metyyli-fenoksi)-asetamidia (16 %). MS (m/e) = 392.
- 25 e) Siitä saadaan esimerkin 23 mukaisesti otsikkoyhdistettä. Sp. 144-146 °C.

Esimerkki 62

- 4-klooribentseenisulfonihappo-5-metyyli-3-[2-(pyridin-4-yyliamino)-etoksi]-fenyyliesteri
- 30 valmistettiin esimerkin 61 mukaisesti. Sp. 156-158 °C. Välivaiheet: 2-[3-(2-klooribentseenisulfonyylioksi)-5-metyyli-fenoksi]-etikkahappo: Sp. 157-161 °C. N-(pyridin-4-yyli)-2-[3-[2-klooribentseenisulfonyylioksi)-5-metyyli-fenoksi]-asetamidi. MS (m/e) = 432.
- 35

Esimerkki 63

4-fluoribentseenisulfonihappo-5-metyyli-3-[2-(pyridin-4-yyliamino)-etoksi]-fenyyliesteri

valmistettiin esimerkin 61 mukaisesti, paitsi että vaiheessa b) käytettiin 4-fluoribentseenisulfonyylikloridia. Sp. 161-163 °C.

5 Esimerkki 64

1-naftaliinisulfonylihappo-5-metyyli-3-[2-(pyridin-4-yyliamino)-etoksi]-fenyyliesteri

valmistettiin analogisesti esimerkin 61 mukaisesti, paitsi että vaiheessa 1b) käytettiin 1-naftaliinisulfonyylikloridia. Sp. 95-99 °C.

Esimerkki 65

2-tiofeenisulfonylihappo-5-metyyli-3-[2-(pyridin-4-yyliamino)-etoksi]-fenyyliesteri

15 a) 24,8 g (200 mmoolia) 5-metyyli-resorsiinia, 43,8 g (240 mmoolia) 2-tiofeenisulfonyylikloridia ja 1,5 g kiinteää natriumvetykarbonaattia 200 ml:ssa vettä kerrostettiin 200 ml:ssa vettä 100 ml:lla eetteriä ja sitä pidettiin annostelulaitteessa tyydyttyneen natriumbikarbonaattiliuoksen
20 pH=7,2 kanssa. Sekoitettiin 12 tuntia huoneenlämpötilassa pH:ssa 7,2, vesifaasi erotettiin, eetterifaasi kuivattiin natriumsulfaatilla, suodatettiin ja liuotin poistettiin tyhjössä. Saatiin kvantitatiivisena saantona tiofeenisulfonylihappo-3-hydroksi-5-metyyli-fenyyliesteriä öljynä. MS
25 (m/e) = 270.

b) Tämä yhdiste muutettiin bromietikkahappo-etyyliesterillä esimerkin 18a) mukaisesti ja saatiin 2-[3-(2-tiofeenisulfonyylioksi)-5-metyylifenoksi)-etikkahappoetyyliesteriä.
30 MS (m/e) = 356.

c) Tästä yhdisteestä saatiin esimerkin 1b) mukaisesti 2-[3-(2-tiofeenisulfonyylioksi)-5-metyyli-fenoksi)-etikkahappoa, jonka sulamispiste on 142-143 °C.

35

d) Tästä yhdisteestä saatiin esimerkin 1c) mukaisesti N-(pyridin-4-yyli)-2-[3-(2-tiofeenisulfonyylioksi)-5-metyylifenoksi)-asetamidia, jonka sulamispiste on 136-138 °C.

e) Tästä yhdisteestä saadaan otsikkoyhdistettä, jonka sulamispiste on 176 °C.

Esimerkki 66

5 2-bentsyylioksikarbonyyli-bentseenisulfonihappo)-5-metyyli-3-[2-(pyridin-4-yyliamino)-etoksi]fenyyliesteri

a) esimerkin 61a) mukaisesti 5-metyyliresorsiini muutettiin bromietikkahappo-etyyliesterillä ja saatiin 2-(3-hydroksi-5-metyyli-fenoksi)-etikkahappo-etyyliesteriä öljynä. MS
10 (m/e) = 210.

b) Siitä saadaan esimerkin 61b) mukaisesti muuttamalla 2-bentsyylioksikarbonyylibentseenisulfonyylikloridilla 2-[3-(2-bentsyylioksikarbonyyli)-bentsyylisulfonyylioksi-5-metyyli-fenoksi]-etikkahappo-etyyliesteriä öljynä. MS (m/e)
15 = 484.

c) Tätä yhdistettä saippuoidaan esimerkissä 1b) kuvatusti 4 h huoneenlämpötilassa ja saadaan 63 % 2-[3-(2-bentsyylioksikarbonyyli-bentseenisulfonyylioksi)-5-metyyli-fenoksi)-asetamidia. MS (m/e) = 518.
20

Esimerkki 67

25 2-karboksi-bentseenisulfonihappo)-5-metyyli-3-[2-(pyridin-4-yyliamino)-etoksi]fenyyliesteri

2,5 g (1 mmoolia) esimerkin 66 yhdistettä hydrattiin 100 ml:ssa metanolista ammoniakiliuosta 1 g:n 10-%:ista palladiumia hiilellä läsnäollessa normaalipaineessa ja huoneenlämpötilassa. Suodatettiin, liuotin poistettiin tyhjö-
30 sä, jäännös hierrettiin isopropanolin kanssa, imettiin pois ja kiteytettiin etanolista. Saatiin 0,4 g (14 %) otsikkoyhdistettä, jonka sp. on 189 °C.

Esimerkki 68

35 2-metyyli-bentseenisulfonihappo)-5-metyyli-3-[2-(pyridin-4-yyliamino)-etoksi]-fenyyliesteri

valmistettiin analogisesti esimerkin 61 mukaisesti. Sp. 152-160 °C. Esivaihe: N-(pyridin-4-yyli)-2-[3-(2-metyyli-

bentseenisulfonyylioksi)-5-metyyli-fenoksi]asetamidi. Sp. 158-160 °C.

Esimerkki 69

- 5 (2-metoksi-bentseenisulfonihappo)-5-metyyli-3-[2-(pyridin-4-yyliamino)-etoksi]-fenyyliesteri
valmistettiin analogisesti esimerkin 61 mukaisesti. Sp. 116-119 °C. Esivaihe: N-(pyridin-4-yyli)-2-[3-(2-metoksi-bentseenisulfonyylioksi)-5-metyyli-fenoksi]-asetamidi. Sp.
10 156-159 °C.

Esimerkki 70

- (2-nitro-bentseenisulfonihappo)-5-metyyli-3-[2-(pyridin-4-yyliamino)-etoksi]-fenyyliesteri
15 valmistettiin analogisesti esimerkin 61 mukaisesti. Sp. 137-140 °C. Esivaihe: N-(pyridin-4-yyli)-2-[3-(2-nitro-bentseenisulfonyylioksi)-5-metyyli-fenoksi]-asetamidi. MS (m/e) = 453.

20 Esimerkki 71

- (2-amino-bentseenisulfonihappo)-5-metyyli-3-[2-(pyridin-4-yyliamino)-etoksi]fenyyliesteri
1,0 g (2,33 mmoolia) esimerkin 70 yhdistettä hydrattiin 40 ml:ssa metanolia 1 g:n Raney-nikkeliä läsnäollessa huoneen-
25 lämpötilassa ja normaalipaineessa. Suodatettiin, liuotin poistettiin tyhjössä, jäännökseen sekoitettiin 25 ml tetrahydrofuraania ja 25 ml eetteriä, uutettiin 0,05 M natronlipeällä, orgaaninen faasi kuivattiin, suodatettiin ja liuotin poistettiin tyhjössä. Saatiin 0,5 g (54 %) otsikkoyhdistettä, jonka sp. on 168-171 °C.
30

Esimerkki 72

- 2-klooribentseenisulfonihappo)-5-metyyli-3-[2-(N-metyyli-pyridin-4-yyliamino)-etoksi]fenyyliesteri
35 a) Muuttamalla esimerkin 62 mukaisesti 2-[3-(2-klooribentseenisulfonyylioksi)-5-metyyli-fenoksi]-etikkahappo 4-metyyliamino-pyridiinillä saatiin N-metyyli-N-(pyridin-4-yyli)-2-[3-[2-klooribentseenisulfonyylioksi)-5-metyyli-fenoksi]-asetamidia. MS (m/e) = 447.

b) Siitä saadaan esimerkin 23) mukaisesti otsikkoyhdistettä, jonka sulamispiste on 152-161 °C.

Esimerkki 73

5 Bentseenisulfonihappo)-5-kloori-3-[2-(pyridin-4-yyliamino)-etoksi]fenyyliesteri

a) 98,8 g (0,57 moolia) 5-klooriresorsiini-dimetyylieetteriä ja 108 ml (1,14 moolia) booritribromidia 400 ml:ssa metyleenikloridia sekoitettiin 72 huoneenlämpötilassa. Uutettiin vedellä, uutettiin n-butanolin vesifaasilla, n-butanoli uutettiin suurimmaksi osaksi tyhjössä ja jätettiin kiteytymään 12 h 4 °C:ssa. Saatiin 19,5 g (24 %) 5-klooriresorsiinia, jonka sulamispiste on 70-71 °C.

15 b) 3,0 g (21 mmoolia) tätä yhdistettä 50 ml:ssa vettä kerostettiin 20 ml:lla eetteriä, lisättiin kyllästettyä natriumvetykarbonaattiliuosta pH:hon 5,2. 8,6 ml (21 mmoolia) bentsyylisulfonyylikloridia lisättiin hitaasti pitämällä pH-arvo, pH korotettiin 7,0:aan ja sekoitettiin pitämällä
20 pH-vakiona 48 tuntia huoneenlämpötilassa. Uutettiin eetterillä, eetterifaasi uutettiin 0,1 N natronlipeällä, natronlipeä tehtiin happamaksi 2 N rikkihapolla ja uutettiin kolmesti eetterillä. Liuotin poistettiin tyhjössä ja saatiin
25 1,7 g (28 %) bentseenisulfolfonihappo-3-kloori-5-metyyli-fenyyliesteriä. MS (m/e) = 284.

b) Tämä yhdiste muutettiin esimerkin 18a) mukaisesti bromietikkahappo-etyyliesterillä ja saatiin 95-%:isena saantona 2-[kloori-5-(fenyylisulfonyylioksi)-fenoksi]-etikkahappo-etyyliesteriä. MS (m/e) = 370.

c) Tämä yhdiste saippuoitiin esimerkissä 1b) kuvatusti 80-%:isena saantona 2-[3-kloori-5-(fenyylisulfonyyli)fenoksi-etikkahapoksi, jonka sp. on 136-138 °C.

35

d) Tämä yhdiste muutettiin esimerkin 1c mukaisesti 4-aminopyridiinillä ja saatiin 70-%:isena saantona N-(pyridin-4-yyli)-2-[3-kloori-5-(fenyylisulfonyylioksi)-fenoksi]asetamidia, jonka sp. on 173-176 °C.

f) Tämä yhdiste pelkistettiin esimerkin 23 mukaisesti ja saatiin otsikkoyhdistettä, jonka sp. on 144-146 °C. Hydrokloridi: Sp. 173-176 °C.

5 Esimerkki 74

2-klooribentseenisulfonihappo-5-kloori-3-G2-(pyridin-4-yyliamino)-etoksi]-fenyyliesteri

valmistettiin esimerkin 73 mukaisesti. Välivaiheet:

b) 2-klooribentseenisulfonihappo-3-kloori-5-hydroksi-fenyyliesteri. Sp. 99-105 °C.

c) 2-[3-kloori-5-(2-kloori-fenyyliisulfonyylioksi)-fenoksi]-etikkahappo-etyyliesteri öljynä. MS (m/e) = 405.

d) 2-[3-kloori-5-(2-kloori-fenyyliisulfonyylioksi)-fenoksi]-etikkahappo. Sp. 140-142 °C.

e) N-(pyridin-yyli)-2-[3-kloori-5-(2-kloorifenyyliisulfonyylioksi)-fenoksi]-asetamidi. Sp. 158-160 °C.

20

f) Otsikkoyhdiste. Sp. 149-150 °C.

Esimerkki 75

Bentseenisulfonihappo-3-[2-(pyridin-4-yyliamino)-etyyliamino]-fenyyliesteri

25

15 g (54 mmoolia) bentseenisulfonihappo-(3-nitro-fenyyliesteri)ä 200 ml:ssa metanolia hydrattiin 2,5 g:n 10-%:ista palladiumia hiilellä läsnäollessa huoneenlämpötilassa. Suodatettiin ja liuotin poistettiin tyhjössä. Jäännöstä (13 g bentseenisulfonihappo-(3-amino-fenyyliesteriä)), 4,3 g natriumasetaatia ja 8,7 g bromietikkahappo-etyyliesteriä 10 ml:ssa etanolia kuumennettiin 12 tuntia refluksoiden kiehumiseen. Vettä lisättiin ja uutettiin eetterillä. Eetteri poistettiin tyhjössä ja saatiin 17,3 g (99 %) 2-[3-(fenyyliisulfonyylioksi)-fenyyliamino]-etikkahappo-etyyliesteriä öljynä. MS (m/e) = 335.

30

35

b) Tämä yhdiste saippuoitiin esimerkissä 1b) kuvatusti 2-

[3-(fenyylisulfonyylioksi)fenyyliamino]-etikkahapoksi.
Saanto 65 %. MS (m/e) = 307.

c) Tämä yhdiste muutettiin esimerkin 1c) mukaisesti 4-ami-
5 nopyridiinillä N-(pyridin-4-yyli)-2-[3-fenyylisulfonyylioksi)-fenyyliamino]-asetamidiksi. Öljy. MS (m/e) = 383.

f) Tästä saatiin otsikkoyhdistettä esimerkin 23 mukaisesti.
0,6 g öljynä saostunutta yhdistettä liuotettiin 10 ml:aan
10 etikkaesteriä ja siihen sekoitettiin liuosta, jossa on 220
mg sykloheksaanisulfamiinihappoa 10 ml:ssa etikkaesteriä.
Lisättiin muutamia tippoja isopropanolia ja annettiin ki-
teytyä. Saatiin 0,3 g otsikkoyhdisteen sykلامinaattia, jon-
ka jonka sp. on 106-111 °C.

15

Esimerkki 76

Bentseenisulfonihappo-3-metyyli-5-[2-(pyridin-4-yyliamino)-
etyyliamino]-fenyyliesteri

12,3 g (100 mmoolia) 3-hydroksi-5-metyyli-aniliinia (katso
20 esim. 57) ja 25,1 g (170 mmoolia) ftaalihappoanhydridiä 250
ml:ssa etikkahappoa kuumennettiin 1 h refluksoiden kiehumii-
seen. Lisättiin 250 ml vettä, suodatettiin kuumana, lisät-
tiin 250 ml vettä suodokseen ja annettiin kiteytyä. Suoda-
tettiin, sakka liuotettiin 400 ml:aan kuumaa metanolia,
25 sekoitettiin aktiivihieiltä, vesi poistettiin tyhjöissä ja
saatiin 21,7 g (86 %) 3-ftaali-imido-5-metyyli-fenolia,
jonka sp. on 170-175 °C.

b) Tästä saatiin esimerkissä 1a) kuvatusti kvantitatiivise-
30 na saantona bentseenisulfonihappo-3-metyyli-5-ftaali-imido-
fenyyliesteriä. MS (m/e) = 393.

c) 3,9 g:aa (10 mmoolia) tätä yhdistettä ja 0,7 ml (15
mmoolia) hydratsiinihydraattia 10 ml:ssa etanolia ja 30
35 ml:aa metyleenikloridia sekoitettiin 12 h huoneenlämpöti-
lassa, lisättiin konsentroitu suolahappoa, sekoitettiin 2
h huoneenlämpötilassa, suodatettiin. Liuotin poistettiin
tyhjöissä, jäännökseen lisättiin 2 N natronlipeää ja uutet-
tiin eetterillä, eetterifaasi pestiin vedellä ja kylläste-

tyllä keittosuolaliuoksella, eetteri poistettiin tyhjössä ja saatiin 2,5 g (96 %) bentseenisulfonihappo-3-metyyli-5-amino-fenyyliesteriä. MS (m/e) = 263.

- 5 d) 2,5 g (9,5 mmoolia) tätä yhdistettä muutettiin tosyylidikloridilla esimerkin 1a) mukaisesti ja saatiin kvantitatiivisena saantona bentseenisulfonihappo-3-metyyli-5-(4-metyyllifenyyli-sulfonyyliamino)fenyyliesteriä. MS (m/e) = 417.
- 10 e) Tämä yhdiste alkyloitiin esimerkin 18a) mukaisesti bromietikkahappoetyyliesterillä ja saatiin 5 g (kvantitatiivisena saantona) [4-metyyli-bentseenisulfonyyli-(3-bentseenisulfonyylioksi-5-metyyli-fenyyli)amino]-etikkahappo-etyyliesteriä. MS (m/e) = 503.
- 15 e) 5 g:aa (10 mmoolia) tätä yhdistettä 60 ml:ssa 6 N suolahappoa kuumennettiin refluksoiden kiehumiseen. Liuotin poistettiin tyhjössä, vettä lisättiin, neutraloitiin natriumvetykarbonaatilla, uutettiin etikkaesterillä, vesifaasi säädettiin 2 N suolahapolla pH:hon 3 ja uutettiin etikkaesterillä. Etikkaesteri poistettiin tyhjössä ja saatiin 20 2 g (62 %) (3-bentseenisulfonyylioksi-5-metyyli-fenyyli)-amino-etikkahappoa. MS (m/e) = 321.
- 25 g) Tämä yhdiste muutettiin esimerkin 1c) mukaisesti ja saatiin 12 %:n saantona N-(pyridin-4-yyli)-bentseenisulfonyylioksi-5-metyyli-fenyyli)-amino-asetamidia. MS (m/e) = 397.
- h) Tästä yhdisteestä saadaan esimerkin 23 mukaisesti otsik-
30 koyhdistettä öljynä. MS (m/e) = 383.

Esimerkki 77

N-[3-[2-(pyridin-4-yyliamino)-etyyliamino]-fenyyli]-bentseenisulfonamidi

- 35 a) 13,8 g (100 mmoolia) 3-nitro-aniliinia, 12,3 g natriumasetaatia (150 mmoolia) ja 25 g (150 mmoolia) bromietikkahappoetyyliesteriä 5 ml:ssa dimetyylisulfoksidia kuumennettiin 48 h 80 °C:een. Kaadettiin 400 ml 0,5 N suolahappoa, lisättiin 15 ml isoheksaania ja 10 ml eetteriä ja an-

nettiin kiteytyä. Suodatettiin ja saatiin 18,7 g (84 %) 3-nitro-fenyyli-amino-etikkahappoetyyliesteriä. Sp. 92 °C.

b) Siitä saadaan esimerkin 1b) mukaisesti 90 %:n saantona
5 3-nitro-fenyyliamino-etikkahappoa. Sp. 159-162 °C.

c) Siitä saadaan esimerkin 1c) mukaisesti 89 %:n saantona
N-pyridin-4-yyli)-3-nitro-fenyyliamino-etikkahappoa. Sp.
196-198 °C.

10

d) 10,4 g (38 mmoolia) tätä yhdistettä hydrattiin 200
ml:ssa metanolia ja 100 ml:ssa etikkaesteriä 10 g:n Raney-
nikkeliä läsnäollessa huoneenlämpötilassa ja normaalipai-
neessa. Suodatettiin, liuotin poistettiin tyhjössä ja saa-
15 tiin 7,7 g (82 %) N-(pyridin-4-yyli)-(3-aminofenyyliamino)-
asetamidia. MS (m/e) = 292.

e) Tästä yhdisteestä saadaan esimerkin 1a) mukaisesti 68
%:n saantona N-(pyridin-4-yyli)-(3-fenyylisulfonyyliamino-
20 fenyyliamino)-asetamidia. MS (m/e) = 382.

f) Siitä saadaan esimerkin 23 mukaisesti otsikkoyhdistettä
40 %:n saantona. MS (m/e) = 368.

25 Esimerkki 78

N-{3-[2-(pyridin-4-yyliamino)-etyyliamino]-fenyyli}-tiofee-
ni-2-sulfonamidi

a) Muuttamalla esimerkin 77d) mukainen yhdiste 2-tiofeeni-
sulfonyylikloridilla esimerkin 1a) mukaisesti saadaan N-
30 (pyridin-4-yyli)-[3-tiofen-2-yylisulfonyyliamino)-fenyyli-
amino]-asetamidia 59 %:n saantona. MS (m/e) = 388.

b) Siitä saadaan esimerkin 23) mukaisesti otsikkoyhdistettä
24 %:n saantona. Sp. 196-198 °C.

35

Esimerkki 79

N-{3-[2-(pyridin-4-yyliamino)-etyyliamino]-5-trifluorime-
tyyli-fenyyli}-bentseenisulfonamidi

- a) 24,5 g:aan (100 mmoolia) 3,5-dinitrobentsotrifluoridia 180 ml:ssa kieuhuvaa jääetikkaa lisätään annoksittain 15 g (270 mmoolia) rautajauhetta. Kaadetaan veden päälle, uutetaan etikkaesterillä ja neutraloidaan etikkaesterifaasi
 5 kiinteällä natriumbikarbonaatilla. Suodatetaan, liuotin poistetaan tyhjössä. Jäännös (26,3 g) pannaan piidioksidigeelille ja eluoidaan isoheksaani/etikkaesterillä (8:29. Saadaan 13,8 g (63 %) 3-nitro-5-trifluorimetyyli-aniliinia, jonka sp. on 80-84 °C.
- 10 b) 5,0 g (24 mmoolia) tätä yhdistettä liuotetaan 20 ml:aan rikkihappoa ja 17 ml:aan vettä, se jäädytetään 0 °C:een ja siihen lisätään liuosta, jossa on 1,9 (27 mmoolia) natriumnitriittiä 10 ml:ssa vettä. Kylmä liuos lisätään 250
 15 ml:aan kieuhuvaa, konsentroitua kuparisulfaattiliuosta. Tyypen kehittymisen päättymisen jälkeen uutetaan eetterillä. Eetterifaasi uutetaan 0,05 N natronlipeällä, vesifaasi tehdään happamaksi laimennetulla rikkihapolla ja uutetaan eetterillä. Eetteri poistetaan tyhjössä ja saadaan 3,4 g (68
 20 %) 3-nitro-5-trifluorimetyyli-fenolia, jonka sp. on 82-84 °C.
- c) 36,7 g (600 mmoolia) etanoliamiinia ja 80,7 g (550 mmoolia) ftaalihapoonhydridiä 290 ml:ssa tolueenia kuumentaan 2 tuntia refluksoiden vedenerottimessa. 9,3 ml vettä
 25 erottamisen jälkeen annetaan jäähtyä, suodatetaan ja saadaan 95,1 g (90 %) N-(2-hydroksietyyli)-ftaali-imidiä, jonka sp. on 128-132 °C.
- 30 d) 28,8 g (150 mmoolia) tätä yhdistettä ja 42,9 g (225 mmoolia) tosyylidikloridia 200 ml:ssa pyridiiniä hämmennetään 3 h huoneenlämpötilassa, tehdään happamaksi 2 N suolahapolla ja uutetaan etikkaesterillä. Etikkaesteri poistetaan tyhjössä ja saadaan 48,3 g (85 %) 4-tolueenisulfonihappo-
 35 (2-ftaali-imido-etyyli)-esteriä, jonka sp. on 144-148 °C.
- e) 1,7 g (12,5 mmoolia) tätä yhdistettä, 2,6 g (12,5 mmoolia) yhdistettä 79c) ja 4,1 g kaliumkarbonaattia 80 ml:ssa dimetyylisulfoksidia hämmennetään 12 h 50 °C:ssa. Kaadetaan

jään päälle, uutetaan etikkaesterillä, pestään etikkaesteri 0,01 N natriumhydroksidilla ja kyllästetyllä keittosuolaliuoksella, etikkaesteri poistetaan tyhjössä ja saadaan 1,9 g (40 %) N-{2-[nitro-5-trifluorimetyyli-fenoksi)-etyyli]}-ftaali-imidiä, jonka sp. on 146-148 °C.

f) Siitä saadaan esimerkin 76c) mukaisesti kvantitatiivisesti 2-(3-nitro-5-trifluorimetyyli-fenoksi)-etyyliamiinia. MS (m/e) = 250.

10

g) 1,0 g (4 mmoolia) tätä yhdistettä, 1,15 g (4,4 mmoolia) 4-nitro-tetrakloori-pyridiiniä (M. Roberts, H. Suschitzky, J. Chem. Soc. C 1968, 2844-2848) ja 0,48 ml (4,4 mmoolia) N-metyyli-morfoliinia 20 ml:ssa dioksaania hämmennetään 3 h huoneenlämpötilassa. Lisätään vettä, uutetaan etikkaesterillä, pestään erikkaesteri vedellä ja kyllästetyllä keittosuolaliuoksella, etikkaesteri poistetaan tyhjössä ja saadaan 1,4 g (75 %) N-(tetraklooripyridin-4-yyli)-2-(3-nitro-5-trifluorimetyyli-fenoksi)-etyyliamiinia, jonka sp. on 126-129 °C.

20

h) Tämä yhdiste pelkistetään vaiheen a) mukaisesti ja saadaan N-(tetraklooripyridin-4-yyli)-2-(3-amino-5-trifluorimetyylifenoksi)-etyyliamiinia, jonka sp. on 144-146 °C.

25

i) 0,4 g (0,92 mmoolia) tätä yhdistettä ja 0,12 ml (0,92 mmoolia) bentsyylisulfonyylikloridia 5 ml:ssa pyridiiniä hämmennetään 3 h huoneenlämpötilassa, tehdään happamaksi 2 N suolahapolla, uutetaan etikkaesterillä, pestään kyllästetyllä suolaliuoksella, etikkaesteri poistetaan tyhjössä ja saadaan 0,4 g N-{3-[2-tetraklooripyridin-4-yyliamino)-etoksi]-5-trifluorimetyyli-fenyyli}bentseenisulfonamidia, jonka sp. on 139-143 °C.

30

j) 0,4 g (0,7 mmoolia) tätä yhdistettä hydrattiin 500 ml:ssa metanolia 0,5 g:n 10-%:ista palladiumia hiilellä läsnäollessa huoneenlämpötilassa ja normaalipaineessa. Suodatettiin, lisättiin vettä ja uutettiin etikkaesterillä.

35

Etikkaesteri poistettiin tyhjössä ja saatiin 0,2 g otsik-
koyhdistettä, jonka sp. on 144 °C.

Esimerkki 80

5 3-metoksi-N-metyyli-N-fenyyli-5-[2-(pyridin-4-yyliamino)-
etoksi]-bentseenisulfonamidi

a) 92 g (0,4 moolia) 3,5-dinitrobentsotrifluoridia ja 28,4
g (0,44 moolia) natriumatsidia 240 ml:ssa jääetikkaa sekoi-
tetaan 8 h huoneenlämpötilassa, lisätään 400 ml vettä, sak-
10 ka suodatetaan ja saadaan 80,8 g (85 %) 3,5-dinitrobentso-
yyliatsidia, jonka sp. on 105 °C. (Haj.)

b) 80,8 g (0,34 mmoolia) tätä yhdistettä 500 ml:ssa etik-
kahappoanhydridiä, kuumennetaan varovasti kunnes kaasun
15 kehittyminen alkaa (90-100 °C) ja pidetään 4 h tässä lämpö-
tilassa. Liuotin poistetaan tyhjössä, jäännös hajotetaan
vedellä ja saadaan 136 g (kvantitatiivisesti) N-(3,5-dinit-
rofenyyli)-asetamidia. Sp. 163 °C.

20 b) 136 g (0,34 mmoolia) tätä yhdistettä kuumennetaan 500
ml:ssa etanolia ja 500 ml:ssa konsentroitua suolahappoa 3
refluksoiden kiehumiseen, liukenematon suodatetaan pois,
suodos kaadetaan 2 l:lle vettä ja keltainen sakka imetään
pois ja saadaan 41,4 g (66 %) 3,5-dinitroaniliinia. Sp. 140
25 °C. (Haj.).

d) 25 g (137 mmoolia) tätä yhdistettä liuotetaan 50 ml:aan
jääetikkaa ja 100 ml:aan konsentroitua suolahappoa, tipu-
tetaan siihen -5 °C:ssa 10,4 g (155 mmoolia) natriumnit-
30 riittiä 20 ml:ssa vettä 5 minuutin sisällä, sekoitetaan
vielä 15 minuuttia tässä lämpötilassa, ruskea suspensio
jähdytetään -20 °C:een ja se lisätään 15 minuutissa 0 °C:-
een jähdytettyyn ja rikkidioksidilla kyllästettyyn liuok-
seen, jossa on 2,7 g kuparidiklorididihydraattia 200 ml:ssa
35 jääetikkaa. Uutetaan etikkaesterillä, etikkaesteri poiste-
taan tyhjössä ja kuivataan 10⁻² Torrissa. Saadaan 35,4 g
(97 %) dinitrobentseenisulfonyylikloridia ruskeana kiinto-
aineena, joka käytetään ilman lisäpuhdistusta.

e) 10,2 g:sta (38,2 mmoolia) tätä yhdistettä ja 4,5 ml:sta (42 mmoolista) N-metyyli-aniliinia saadaan esimerkin 79i) mukaisesti 4,9 g (38 %) N-metyyli-N-fenyyli-3,5-dinitro-bentseenisulfonamidia, jonka sulamispiste on 175-178 °C.

5

f) 3,5 g (10,4 mmoolia) tätä yhdistettä 21 ml:ssa 0,4-moolista metanolista natriummetylaattiliuosta kuumennetaan 1 tunti refluksoiden kiehumiseen. Liuotin poistetaan tyhjössä, jäännös hajotetaan etikkaesterillä ja puhdistetaan piidioksidigeelipylväässä (100 g piidioksidigeeliä). Eluoidaan isoheksaani/etikkaesterillä 2:1 ja saadaan 2,5 g (75 %) N-metyyli-N-fenyyli-3-metoksi-5-nitro-bentseenisulfonamidia. Sp. 112 °C.

15 g) Tämä yhdiste hydrataan esimerkin 58 mukaisesti ja saadaan 2,3 g N-metyyli-N-fenyyli-3-metoksi-5-amino-bentseenisulfonamidia öljynä. MS (m/e) = 292.

0 °C:een jäähdytettyyn suspensioon, jossa on 2,3 g (7,8 mmoolia) tätä yhdistettä 10 ml:ssa vettä ja 5 ml konsentroitua rikkihappoa, tiputetaan liuosta, jossa on 630 mg (9 mmoolia) natriumnitriittiä 2 ml:ssa vettä, sekoitetaan 2 h tässä lämpötilassa, hajotetaan urealla, kuumennetaan 15 min 100 °C:een, uutetaan etikkaesterillä, etikkaesteri pestään 25 2 N natronlipeällä, liuotin poistetaan tyhjössä ja saadaan 300 mg (13 %) N-metyyli-N-fenyyli-3-metoksi-5-hydroksibentseenisulfonamidia öljynä. MS (m/e) = 293.

i) 250 mg (0,85 mmoolia) tätä yhdistettä alkyloidaan 0,14 ml:lla bromietikkaesteriä esimerkin 18a) mukaisesti ja saadaan 360 mg (kvant.) [3-metoksi-5-(metyyli-fenyyli-sulfamoyyli)-fenoksi]-etikkahappo-etyyliesteriä öljynä. MS (m/e) = 379.

35 j) Tämä yhdiste saippuoidaan esimerkin 1b) mukaisesti ja saadaan 300 mg [3-metoksi-5-(metyyli-fenyyli-sulfamoyyli)-fenoksi]-etikkahappoa sitkeänä massana. MS (m/e) = 351.

k) Tästä yhdisteestä saadaan samalla tavalla kuin esimerkiksi 1c) 120 mg (33 %) N-(pyridin-4-yyli)-[3-metoksi-5-(metyyli-fenyyli-sulfamoyyli)-fenoksi]-asetamidia. Sp. 105 °C.

5

l) 100 mg:sta tätä yhdistettä saadaan esimerkin 1d) mukaisesti 45 mg (46 %) otsikkoyhdistettä. MS (m/e) = 413.

Esimerkki 81

10 3-metoksi-N-bentsyyli-N-fenyyli-5-[2-(pyridin-4-yyliamino)-etoksi]-bentseenisulfonamidi

a) Esimerkin 80d) mukaisesti saadaan yhdisteestä 80c) ja N-bentsyylianiliinista 65 %:n saantona N-bentsyyli-N-fenyyli-3,5-dinitro-bentseenisulfonamidia. Sp. 200 °C.

15

b) Esimerkin 80e) mukaisesti saadaan siitä kvantitatiivisena saantona N-bentsyyli-N-fenyyli-3-metoksi-5-nitro-bentseenisulfonamidia. Sp. 142 °C.

20 c) Siitä saadaan 79a):n mukaisesti 56 %:n saantona N-bentsyyli-N-fenyyli-3-metoksi-5-amino-bentseenisulfonamidia sitkeänä massana. MS (m/e) = 368.

25 d) Siitä saadaan esimerkin 80g) mukaisesti N-bentsyyli-N-fenyyli-3-metoksi-5-hydroksi-bentseenisulfonamidia. MS (m/e) = 369.

30 e) Siitä saadaan esimerkin 18a) mukaisesti 30 %:n saantona [3-metoksi-5-(bentsyyli-fenyyli-sulfamoyyli)-fenoksi]etikahappoetyyliesteriä. MS (m/e) = 455.

f) Siitä saadaan esimerkin 1b) mukaisesti kvantitatiivisesti [3-metoksi-5-(metyyli-fenyyli-sulfamoyyli)-fenoksi]-etikahappoa. MS (m/e) = 427.

35

g) Siitä saadaan esimerkin 1c) mukaisesti 42 %:n saantona N-(pyridin-4-yyli)-[3-metoksi-5-metyyli-fenyyli-sulfamoyyli)-fenoksi]-asetamidia. Sp. 175 °C.

h) Siitä saadaan esimerkin 1b) mukaisesti otsikkoyhdistettä 50 %:n saantona amorfisena jauheena. MS (m/e) = 489.

Esimerkki 82

5 3-metoksi-N-fensyyli-5-[2-(pyridin-4-yyliamino)-etoksi]-bentseenisulfonamidi

60 mg (0,12 mmoolia esimerkin 81 yhdistettä hydrattiin esimerkin 58 mukaisesti ja saatiin 20 mg (40 %) otsikkoyhdistettä amorfisena jauheena. MS (m/e) = 399.

10

Esimerkki 83

N-metoksi-N-{3-[2-(pyridin-4-yyliamino)-etoksi]-5-metoksyfenyyli}-bentseenisulfonamidi

15 a) 18,3 g (100 mmoolia) 80c):n yhdistettä muutettiin esimerkin 79i) mukaisesti 143, g:lla (110 mmoolia) bentseenisulfonyylikloridia ja saatiin 32,5 g (kvant.) N-(3,5-dinitrofenyyli)-bentseenisulfonamidia. Sp. 165 °C.

20 b) 44 g (136 mmoolia) tätä yhdistettä metyloitiin esimerkin 12a) mukaisesti ja saatiin 2,1 g (54 %) N-metyyli-N-(3,5-dinitrofenyyli)-bentseenisulfonamidia. Sp. 125 cC.

25 c) 6,8 g (20 mmoolia) tätä yhdistettä pelkistettiin 79a):n mukaisesti ja saatiin 6,1 g (kvant.) N-metyyli-N-(3-amino-5-nitro-fenyyli)-bentseenisulfonamidia amorfisena jauheena. MS (m/e) = 307.

30 d) 6,1 g:sta (20 mmoolia) tätä yhdistettä saatiin esimerkin 80 g) mukaisesti 1,8 g (30 %) N-metyyli-N-(3-hydroksi-5-nitro-fenyyli)-bentseenisulfonamidia amorfisena jauheena. MS (m/e) = 308. (380 silyloinnin jälkeen).

35 e) 1,2 g (4 mmoolia) tätä yhdistettä, 6 ml 1 N natronlipeää, 1,3 g tetrabutyyliammoniumbromidia, 6 ml dikloorimetaania ja 0,4 ml jodimetaania sekoitettiin 12 tuntia huoneenlämpötilassa. Orgaaninen faasi erotettiin, liuotin poistettiin tyhjössä ja jäännös puhdistettiin piidioksidin päällä (150 g). Eluoitiin isoheksaani/etikkaesterillä = 2:1

ja saatiin 240 nmg (18 %) N-metyyli-N-(3-metoksi-5-nitro-fenyyli)-bentseenisulfonamidia. Sp. 136 °C.

f) Tämä yhdiste hydrattiin esimerkin 58 mukaisesti ja saatiin kvantitatiivisesti N-metyyli-N-(3-metoksi-5-amino-fenyyli)-bentseenisulfonamidia amorfisena jauheena. MS (m/e) = 292.

g) Siitä saadaan esimerkin 80g) mukaisesti 74 %:n saantona N-metyyli-N-(3-metoksi-5-hydroksi-fenyyli)-bentseenisulfonamidia amorfisena jauheena. MS (m/e) = 293.

h) Esimerkin 18a) mukaisesti siitä saadaan 89 %:n saantona [3-metoksi-5-(N-metyyli-fenyyylisulfonyyli-amino)-fenoksi]-etikkahappo-etyyliesteriä amorfisena jauheena. MS (m/e) = 379.

i) Esimerkin 81 f) mukaisesti siitä saadaan [3-metoksi-5-(N-metyyli-fenyyylisulfonyyli-amino)-fenoksi]-etikkahappoa (74 %, MS = 351), N-(pyridin-4-yyli)-[3-metoksi-5-(N-metyyli-fenyyylisulfonyyli-amino)-fenoksi]-asetamidia (34 %, MS = 427) ja otsikkoyhdistettä amorfisena jauheena. MS (m/e) = 413.

25 Esimerkki 84

3-kloori-N-metyyli-N-fenyyli-5-[2-(pyridin-4-yyliamino)-etoksi]-bentseenisulfonamidi

a) Yhdiste 80e) pelkistetään esimerkin 79 a) mukaisesti ja saadaan 50 %:n saantona N-metyyli-N-fenyyli-3-amino-5-nitro-bentseenisulfonamidia. Sp. 175 °C.

b) 3,5 g:aan (10 mmoolia) tätä yhdistettä 40 ml:ssa 6 N suolahappoa tiputettiin 0 °C:ssa liuosta, jossa on 760 mg (11 mmoolia) natriumnitriittiä 2 ml:ssa vettä ja sitten saatu suspensio kaadettiin liuokseen, joka oli valmistettu seuraavalla tavalla: 3,75 g kuparisulfaatti-pentahydraattia ja 1,35 g keittosuolaa liuotettiin 12 ml:aan lämmintä vettä, siihen lisättiin tipoittain liuosta, jossa on 950 mg (7,5 mmoolia) natriumsulfiittia 3 ml:ssa vettä, sakka suo-

datettiin nopeasti ja se liuotettiin 6 ml:aan konsentroitua suolahappoa. Se kuumennettiin hitaasti 100 °C:een, jäähdytettiin, uutettiin etikkaesterillä ja suodatettiin piidioksidigeelin päällä (100 g piidioksidia). Eluoitiin isoheksaani/etikkaesterillä ja saatiin 1,45 g (43 %) N-metyyli-N-fenyyli-3-kloori-5-nitro-bentseenisulfonamidia. Sp. 143 °C.

c) Tämä yhdiste pelkistettiin kvantitatiivisesti esimerkin 79a) mukaisesti N-metyyli-N-fenyyli-3-kloori-5-amino-bentseenisulfonamidiksi. Amorfinen jauhe. MS (m/e) = 296.

d) Esimerkkien 83g)-83i) mukaisesti valmistettiin: N-metyyli-N-fenyyli-3-kloori-5-hydrokksi-bentseenisulfoamidi (69 %, amorf., MS=297), [3-kloori-5-(metyyli-fenyyli-sulfamoyyli)-fenoksi]-etikkahappo-etyyliesteri (92 %, amorf, MS=383), [3-kloori-5-(metyyli-fenyyli-sulfamoyyli)-fenoksi]-etikkahappo (kvant., amorf., MS=355), N-(pyridin-4-yyli)-[3-kloori-5-(metyyli-fenyyli-sulfamoyyli)-fenoksi]-asetamidi (32 %, amorf, MS=431), otsikkoyhdiste (40 %, amorf. MS=417).

Esimerkki 85

3-kloori-N-bentsyyli-N-fenyyli-5-[2-(pyridin-4-yyliamino)-etoksi]-bentseenisulfonamidi

a) 12,3 g (46 mmoolia) yhdistettä 80d) muutettiin esimerkin 79i) mukaisesti 9,2 g:lla (50 mmoolia) bentsyyliamiinia ja saatiin 31,3 g (83 %) N-bentsyyli-N-fenyyli-3,5-dinitro-bentseenisulfonamidia. Sp. 205 °C.

30

b) Tämä yhdiste pelkistettiin esimerkin 79a) mukaisesti ja saatiin kvantitatiivisesti N-bentsyyli-N-fenyyli-3-amino-5-nitro-bentseenisulfonamidia. Sp. 170 °C.

35 c) Esimerkin 84b) mukaisesti saatiin siitä 37 %:n saantona N-bentsyyli-N-fenyyli-3-kloori-5-nitro-bentseenisulfonamidia. Sp. 160 °C.

d) Esimerkkien 84c)-84d) mukaisesti valmistettiin seuraavat yhdisteet: N-bentsyyli-N-fenyyli-3-kloori-5-amino-bentseenisulfonamidi (kvant. amorf, MS = 372), N-bentsyyli-N-fenyyli-3-kloori-5-hydroksi-bentseenisulfonamidi (kvant.,
 5 amorf, MS = 373), [3-kloori-5-(bentsyyli-fenyyli-sulfamoyyli)-fenoksi]-etikkahappo-etyyliesteri (15 %, öljy, MS=459), [3-kloori-5-(bentsyyli-fenyyli-sulfamoyyli)-fenoksi]-etikkahappo (50 %, amorf, MS=431), N-(pyridin-4-yyli)-[3-kloori-5-bentsyyli-fenyyli-sulfamoyyli)-fenoksi]-asetamidi (44
 10 %, amorf., MS=507), otsikkoyhdiste (40 %, amorf, MS=493).

Esimerkki 86

3-kloori-N-bentsyyli-N-fenyyli-5-[2-(pyridin-4-yyliamino)-etyyliamino]-bentseenisulfonamidi

15 N-bentsyyli-N-fenyyli-3-kloori-5-amino-bentseenisulfonamidista (esim. 85d) valmistettiin analogisesti esimerkin 83i) kanssa seuraavat yhdisteet: [3-kloori-5-(bentsyyli-fenyyli-sulfamoyyli)-fenyyliamino]etikkahappo-esteri (18 %, Öljy, MS=458), [3-kloori-5-(bentsyyli-fenyyli-sulfamoyyli)-fenyyliamino]-etikkahappo (kvant., amorf, MS=430), N-(pyridin-
 20 4-yyli)-[3-kloori-5-(bentsyyli-fenyyli-sulfamoyyli)-fenyyliamino]-asetamidi (25 %, amorf, MS=506), otsikkoyhdiste (50 %, amorf, MS (m/e) = 492).

25 Esimerkki 87

N-metyyli-N-{3-[2-(pyridin-4-yyliamino)-etoksi]-fenyyli}-bentsyylisulfonamidi

a) N-metyyli-N-(3-amino-5-nitro-fenyyli)-bentsyylisulfonamidi (esim. 83c) muutettiin esimerkin 84b) mukaisesti N-metyyli-N-(3-kloori-5-nitro-fenyyli)-bentseenisulfonamidiksi
 30 si (52 %, amorf, MS (m/e) = 326).

b) Tämä yhdiste pelkistettiin esimerkin 79a) mukaisesti N-metyyli-N-(3-kloori-5-aminofenyyli)-bentseenisulfonamidiksi
 35 (42 %, öljy, MS = 296), [3-kloori-5-(N-metyyli-fenyyli-sulfonyyliamino)-fenoksi]etikkahappo-etyyliesteriksi (89 %, amorf. MS (m/e) = 383), [3-kloori-5-N-metyyli-sulfonyyliamino)-fenoksi]-etikkahapoksi (88 %, MS = 335), N-(pyridin-4-yyli)-[3-kloori-5-(N-metyyli-fenyyli-sulfonyyli-amino)-

fenoksi]-asetamidiksi (28 %, MS - 431) ja otsikkoyhdisteeksi (56 %) amorfisena jauheena. MS (m/e) = 417.

Esimerkki 88

5 N-bentsyyli-N-{3-[2-(pyridin-4-yyliamino)-etoksi]-5-kloori-fenyyli}bentseenisulfonamidi

a) Esimerkin 92c) mukaisesti bentsyloitiin yhdiste esimerkki 83a) bentsyylibromidilla ja saatiin N-bentsyyli-N-(3,5-dinitrofenyyli)-bentseenisulfonamidia (kvant.). Sp. 170 °C.

10

b) Tämä pelkistettiin esimerkin 79a) mukaisesti ja saatiin N-bentsyyli-N-(3-amino-5-nitro-fenyyli)-bentseenisulfonamidia amorfisena jauheena. MS (m/e) = 383.

15 c) Tästä yhdisteestä saadaan esimerkin 84b mukaisesti 45 %:n saantona N-bentsyyli-N-(3-kloori-5-nitro-fenyyli)-bentseenisulfonamidia. Sp. 148 °C.

d) Tämä yhdiste pelkistettiin esimerkin 79a) mukaisesti ja
20 saatiin 34 % N-bentsyyli-N-(3-kloori-5-amino-fenyyli)-bentseenisulfonamidia. Sp. 145 °C.

e) Esimerkkien 83g-83i) mukaisesti saatiin siitä seuraavat yhdisteet: N-bentsyyli-N-(3-kloori-5-hydroksi-fenyyli)-
25 bentseenisulfonamidi (kvant., amorf, MS (m/e) = 373), [3-kloori-5-(N-bentsyyli-fenyyylisulfonyyli-amino)-fenoksi]-etikkahappo-etyyliesteri (kvant., amorf, MS (m/e) = 459), [3-kloori-5-(N-bentsyyli-fenyyylisulfonyyli-amino)-fenoksi]-
30 etikkahappo (82 %, Sp. 180 cC (haj.)), N-(pyridin-4-yyli)-[3-kloori-5-(N-bentsyyli-fenyyylisulfonyyli-amino)-fenoksi]-asetamidi (54 %, Sp. 178 °C) ja otsikkoyhdiste amorfisena jauheena. MS (m/e) = 493.

Esimerkki 89

35 N-{3-[2-(pyridin-4-yyliamino)-etyyliamino]-5-bromi-fenyyli}-bentseenisulfonamidi

a) 18,3 g:aan (100 mmoolia) 3,5-dinitroaniliinia (esim. 80c) 100 ml:ssa jääetikkaa ja 100 ml:ssa 47-%:ista bromivetyhapon vesiliuosta tiputetaan 0 °C:ssa liuosta, jossa

on 7,6 g (110 mmoolia) natriumnitriittiä 15 ml:ssa vettä 15 minuutissa ja jatketaan edelleen, kuten esimerkissä 84b) kuvataan. Saadaan 21,7 g (88 %) 3,5-dinitro-bromi-bentseeniä. Sp. 65 °C.

5

b) Tämä yhdiste pelkistettiin esimerkin 79a) mukaisesti ja saatiin 17,4 g (91 %) 3-bromi-bentseeniä. Sp. 105 °C.

10 c) Tämä yhdiste alkyloitiin esimerkin 18a) mukaisesti ja saatiin kvantitatiivisesti 3-bromi-5-nitro-fenyyli-amino-etikkahappo-etyyliesteriä. Amorf. MS (m/e) = 3030.

15 d) Tämä yhdiste saippuoitiin esimerkin 1b) mukaisesti ja saatiin bromi-5-nitro-fenyyli-amino-etikkahappoa (22 %, amorf, MS (m/e) = 274).

e) Tämä yhdiste muutettiin esimerkin 1c) mukaisesti ja saatiin 29 %:n saantona N-(pyridin-4-yyli)-(3-bromi-5-nitro-fenyyli-amino)-asetamidia. Sp. 240 cC.

20

f) Tämä yhdiste hydrattiin esimerkin 58 mukaisesti ja saatiin kvantitatiivisesti N-(pyridin-4-yyli)-(3-bromi-5-amino-fenyyli-amino)-asetamidia. Amorf. MS (m/e) = 321.

25 g) esimerkin 79i) mukaisesti saatiin siitä N-(pyridin-4-yyli)-[3-bromi-5-bentseenisulfonyyliaminofenyyli-amino)-asetamidia. Amorf. MS (m/e) = 460.

30 h) Siitä saatiin esimerkin 1d) mukaisesti otsikkoyhdistettä. Amorf. MS (m/e) = 446.

Esimerkki 90

Bentseenisulfonihappo-3-etyyli-5-[2-pyridin-4-yyliamino)-etoksi]-fenyyli-esteri

35 a) 20 g 3,5-dimetoksibentsoehappoa (1120 mmoolia) 80 ml:ssa tionyylikloridia kuumennettiin 1 tunti refluksoiden kiehumiseen. Liuotin poistettiin tyhjössä, jäännös otettiin 500 ml:aan kuivaa metyleenikloridia ja jääkylmän liuoksen yli johdettiin 90 min kuivaa ammoniakkaa. Sekoitettiin vielä 2

tuntia huoneenlämpötilassa, liuotin poistettiin tyhjössä, jäännöstä sekoitettiin 12 h 200 ml:aan vettä ja 50 ml:aan kyllästettyä natriumvetykarbonaattiliuosta, se suodatettiin, sakka liuotettiin etikkaesteriin, suodatettiin aktiivihielemällä ja etikkaesteriä poistettiin kunnes kiteytyminen alkoi. Saatiin 10,8 g 3,5-dimetoksibentsamidia. Sp. 145 °C.

b) 7,6 g:aan (310 mmoolia) magnesiumia 10 ml:ssa kuivaa eetteriä tiputettiin 19,5 ml (310 mmoolia) jodimetaania 30 ml:ssa eetteriä, kuumennettiin 30 min refluksoiden kiehumiseen ja lisättiin annoksittain 11,6 g (63 mmoolia) 3,5-dimetoksibentsamidia. Kuumennettiin refluksoiden kiehumiseen, lisättiin tipoitain jäällä jäähdyttäen 126 ml 6 N suolahappoa, sekoitettiin 16 h huoneenlämpötilassa, orgaaninen faasi pestiin vedellä, liuotin poistettiin tyhjössä ja saatiin 9,4 g 3,5-dimetoksi-asetofenonia öljynä. MS (m/e) = 180.

c) 9,4 g (52 mmoolia) tätä yhdistettä 150 ml:ssa etanolia ja 2 ml konsentroitua suolahappoa hydrattiin 1 g:n palladiumia läsnäollessa 50 °C:ssa ja 5 baarin paineessa. Suodatettiin, liuotin poistettiin tyhjössä ja saatiin 6,8 g (78 %) 3,5-dimetoksi-etyyli-bentseeniä öljynä. MS (m/e) = 166.

d) 6,8 g (41 mmoolia) tätä yhdistettä 65 ml:ssa jääetikkaa ja 25 ml:ssa konsentroitua 47-%:ista bromivetyhappoa kuumennettiin 4 h refluksoiden kiehumiseen. Liuotin poistettiin tyhjössä, jäännökseen lisättiin vettä, uutettiin etikkaesterillä, etikkaesteri pestiin vedellä, liuotin poistettiin tyhjössä ja jäännös suodatettiin piidioksidigeelillä (isoheksaani/etikkaesteri = 3:1). Saatiin 3,9 g (69 %) 5-etyyli-resorsiinia öljynä. MS (m/e) = 138.

e) 3,9 g (28 mmoolia) tätä yhdistettä ja 4,3 ml (33 mmoolia) bentseenisulfonyylikloridia 30 ml:ssa eetteriä ja 60 ml:ssa kyllästettyä natriumvetykarbonaattiliuosta sekoitettiin 48 huoneenlämpötilassa. Eetterifaasi erotettiin, liuotin poistettiin tyhjössä, jäännös suodatettiin piidioksidigeelillä (isoheksaani:etikkaesteri 3:1) ja saatiin 5,4 g

(69 %) bentseenisulfonihappo-3-hydroksi-5-etyyli-fenyyli-esteriä öljynä. MS (m/e) = 278.

f) Esimerkkien 81e)-81h) mukaisesti saatiin siitä seuraavat
 5 yhdisteet: (3-bentseenisulfonyylioksi-5-etyyli-fenyylioksi)-etikkahappo-etyyliesteri (77 %, öljy, MS (m/e) = 364), (3-bentseenisulfonyylioksi-5-etyyli-fenyylioksi)-etikkahappo (59 %, amorf, MS (m/e) = 336), N-(pyridin-4-yyli)-(3-bentsyyliisulfonyylioksi-5-etyyli-fenyylioksi)-asetamidi (70
 10 %, amorf, MS (m/e) = 412), otsikkoyhdiste (10 %, sp. 136 °C).

Esimerkki 91

N-bentsyyli-N-{3-[2-(pyridin-4-yyliamino)-etoksi]-5-metyyli-fenyyli}-bentseenisulfonamidi
 15

a) 107 g (1 mooli) para-toluidiinia muutettiin esimerkin 79i) mukaisesti ja saatiin 280 g (kvant.) N-(4-metyyli-fenyyli)-4-metyyli-bentseenisulfonamidia öljynä, joka ilman lisäpuhdistusta muutettiin. Kiteitä eetteristä, joiden sulamispiste on 105 °C.
 20

b) 21 g (80 mmollia) tätä yhdistettä vietiin jäällä jäähdyttäen 56 ml:aan savuavaa typpihappoa, sitten siihen lisättiin tipoitain hitaasti 32 ml konsentroitua rikkihappoa, se kaadettiin jään päälle, sakka pestiin vedellä ja
 25 saatiin 46,6 g (73 %) keltaista kiintoainetta, jonka sp. on 170 °C, jota kuumennettiin 80 ml:ssa konsentroitua rikkihappoa 10 minuuttia 100 °C:een, kaadettiin jäävedelle ja uutettiin etikkaeetterillä. Liuotin poistettiin tyhjössä
 30 ja saatiin 20 g (88 %) 2,6-dinitro-4-metyyli-aniliinia, jonka sulamispiste on 171 cC.

20,5 g:aan (300 mmoolia) natriumnitriittiä 200 ml:ssa rikkihappoa lisättiin 800 ml jääetikkaa ja annoksittain 53,5
 35 g (270 mmoolia) 2,6-dinitro-4-metyyli-aniliinia, sekoitettiin 3 h 40 °C:ssa kunnes kaikki oli liuennut ja tämä liuos lisättiin tipoitain jäällä jäähdytettävään suspensioon, jossa on 20 g kuparioksidia etanolissa, liuotin poistettiin tyhjössä, lisättiin vettä ja uutettiin etikkaesterillä. Tämä

osuus suoritettiin vielä toisen kerran ja saatiin kaikkiaan 88 g (88 %) 3,5-dinitrotolueenia amorfisena jauheena.

5 d) 88 g (480 mmoolia) tätä yhdistettä 520 ml:ssa metanoli kyllästettiin 53 g:lla ammoniakkia ja sitten sisään johdettiin 15 min rikkivetyä, jolloin lämpötila nousi 52 °C:een. Kuumennettiin 30 min refluksoiden kiehumiseen, kaadettiin 1 l:lle vettä ja saatiin 60,5 g (82 %) 3-metyyli-5-nitro-aniliinia. Sp. 97 °C.

10

e) Esimerkin 79i) mukaisesti siitä saatiin N-(3-metyyli-5-nitro-fenyyli)-bentseenisulfonamidia (kvantitatiivisesti), sp. 165 °C.

15 f) Esimerkkien 88a)-88b) mukaisesti saadaan siitä N-bentsyyli-N-(3-metyyli-5-nitro-fenyyli)-bentseenisulfonamidia (83 %), sp. 154 °C ja N-bentsyyli-N-(3-metyyli-5-amino-fenyyli)-bentseenisulfonamidia (34 %), amorf, MS (m/e) = 352.

20 g) Esimerkkien 81e)-81h) mukaisesti siitä saadaan seuraavia yhdisteitä: [3-(bentseenisulfonyyli-bentsyyli-amino)-5-metyyli-fenyyliamino]-etikkahappo-etyyliesteriä (kvant., öljy, MS (m/e) = 438), [3-(bentseenisulfonyyli-bentsyyli-amino)-5-metyyli-fenyyliamino]-etikkahappo (90 %, amorf, MS (m/e) = 410), N-(pyridin-4-yyli)-[3-(bentseenisulfonyyli-bentsyyli-amino)-5-metyyli-fenyyliamino]-asetamidi (10 %, amorf, MS (m/e) = 486), otsikkoyhdiste (47 %, amorf, MS (m/e) = 472).

30 Esimerkki 92

(Bentseenisulfonyyli-{3-metyyli-5-[2-(pyridin-4-yyli-amino)-etoksi]-fenyyli}-amino)-etikkahappo-etyyliesteri

35 a) 100 g 4-nitro-tetraklooripyridiiniä ja 50,6 ml etanoli-amiinia 1,2 l:ssa dioksaania sekoitettiin 90 min huoneenlämpötilassa, liuotin poistettiin tyhjössä, jäännökseen lisättiin vettä, uutettiin etikkaesterillä, etikkaesteri pestiin vedellä, liuotin poistettiin tyhjössä ja saatiin 105 g (72 %) 4-(2-hydroksietyyli-amino)-tetraklooripyridiiniä. Sp. 131-133 °C.

b) 26,3 g (130 mmoolia) tätä yhdistettä ja 12,1 ml (170 mmoolia) asetyylikloridia 450 ml:ssa jääetikkaa sekoitettiin 12 h huoneenlämpötilassa, kaadettiin jäälle, neutraloitiin konsentroidulla ammoniakilla, uutettiin etikkaesterillä, etikkaesteri pestiin vedellä, liuotin poistettiin tyhjössä ja saatiin 41,6 g (99 %) etikkahappo-2-(tetraklooripyridin-4-yyliamino)-etyyliesteriä. Sp. 72-75 °C.

c) 109 g:aan (340 mmoolia) tätä yhdistettä 700 ml:ssa kuivaa dimetyyliformamidia lisättiin suspensiota, jossa on 10,8 g natriumhydridiä 150 ml:ssa dimetyyliformamidia ja lisättiin seuraavaksi 10 °C:ssa liuosta, jossa on 54 ml bentsyylibromidia 350 ml:ssa dimetyyliformamidia. Sekoitettiin 2 h huoneenlämpötilassa, kaadettiin 7 l:lle jäävettä, suodatettiin, sakka pestiin vedellä, liuotettiin se 800 ml:aan metanolia ja 200 ml:aan dikloorimetaania, haihdutettiin siihen saakka kunnes kiteytyminen alkoi ja annettiin kiteytyä. Saatiin 120 g etikkahappo-2-(bentsyyli-tetraklooripyridin-4-yyli-amino)-etyyliesteriä. Sp. 97-100 °C.

d) 108 g:aan (260 mmooliin) tätä yhdistettä 1,3 l:ssa etanolia ja 390 ml:ssa 2 N natronlipeää lisättiin niin paljon dimetyyliformamidia, että kaikki liukeni (noin 0,5 l). Sekoitettiin 12 h huoneenlämpötilassa, liuotin poistettiin tyhjössä (lopuksi 10^{-2} Torrissa), jäännökseen lisättiin 3 l vettä ja uutettiin 1 l:lla etikkaesteriä, etikkaesteri pestiin 3 l:lla vettä, liuotin poistettiin tyhjössä ja saatiin 99 g (kvant.) N-bentsyyli-N-(2-hydroksietyyli)-N-(tetraklooripyridin-4-yyli)-amiinia öljynä. MS (m/e) = 366.

e) 107 g:aan (290 mmoolia) tätä yhdistettä 800 ml:ssa dikloorimetaania lisättiin 73 ml (520 mmoolia) trietyyliamiinia, jäädytettiin 0 °C:een ja lisättiin liuosta, jossa on 67,1 g (350 mmoolia) 4-tolueenisulfonyylikloridia 500 ml:ssa dikloorimetaania. Liuosta pidettiin 16 h 4 °C:ssa, lisättiin vettä, orgaaninen faasi erotettiin ja liuotin poistettiin tyhjössä. Saatiin 90,6 g (64 %) 4-tolueenisulfonihappo-2-(bentsyyli-tetraklooripyridin-4-yyli-amino)-etyyliesteriä. Sp. 114-116 °C.

- f) 57,2 g (240 mmoolia) tätä yhdistettä, 64,8 g (260 mmoolia) 3-ftaali-imido-5-metyyli-fenolia (esim. 76a) ja 66,2 g (480 mmoolia) kaliumkarbonaattia 1,15 l:ssa dimetyylisulfoksidia sekoitettiin 72 h huoneenlämpötilassa, kaadettiin 5 3 l:lle vettä, suodatettiin, jäännös hajotettiin di-isopropyylieetterillä ja saatiin 63 g (38 %) N-bentsyyli-N-(tetraklooripyridin-4-yyli)-N-[2-(3-ftaali-imido-5-metyyli-fenoksi)-etyyli]-amiinia. Sp. 142-144 °C.
- 10 g) 19,1 g (31,8 mmoolia) tätä yhdistettä, 2,3 ml (47,6 mmoolia) hydratsiini-hydraattia ja 50 ml etanolia 100 ml:ssa dikloorimetaania sekoitettiin 12 h huoneenlämpötilassa, liuotin poistettiin tyhjössä, jäännös suspendoitiin 150 ml:aan 2 N natronlipeää, uutettiin dikloorimetaanilla, orgaaninen faasi pestiin vedellä, liuotin erotettiin tyhjössä, jäännös hajotettiin metanolilla ja saatiin 11,5 g (77 %) N-bentsyyli-N-(tetraklooripyridin-4-yyli)-N-[2-(3-amino-5-metyyli-fenoksi)-etyyli]-amiinia. Sp. 91-93 °C.
- 20 h) 11,5 g (25,5 mmoolia) tätä yhdistettä muutettiin esimerkiksi 79i) mukaisesti 3,51 ml:lla (27,0 mmoolia) bentseenisulfonyylikloridia ja saatiin 13,7 g (91 %) N-{3-[2-bentsyyli-tetraklooripyridin-4-yyli-amino)-etoksi]-5-metyyli-fenyyli}-bentseenisulfonamidia. Sp. 147-149 °C.
- 25 i) 3,0 g (4,00 mmoolia) tätä yhdistettä 15 ml:ssa kuivaa dimetyyliformamidia lisättiin 147 mg:aan (6,38 mmoolia) natriumhydridiä 2 ml:ssa dimetyyliformamidia ja sitten lisättiin tipoittain 0,6 ml (5,4 mmoolia) bromietikkahappo-etyyliesteriä. Kaadettiin 300 ml:lle vettä, uutettiin etikkaesterillä, orgaaninen faasi pestiin vedellä, liuotin poistettiin tyhjössä ja saatiin 3,15 g (91 %) (bentseenisulfonyyli-{3-metyyli-5-[2-(bentsyyli-tetraklooripyridin-4-yyli-amino)-etoksi]-fenyyli]-etikkahappo-etyyliesteriä.
- 30 etyyliesteriä. Kaadettiin 300 ml:lle vettä, uutettiin etikkaesterillä, orgaaninen faasi pestiin vedellä, liuotin poistettiin tyhjössä ja saatiin 3,15 g (91 %) (bentseenisulfonyyli-{3-metyyli-5-[2-(bentsyyli-tetraklooripyridin-4-yyli-amino)-etoksi]-fenyyli]-etikkahappo-etyyliesteriä.
- 35 Sp. 141-142 °C.
- j) 3,15 g (4,5 mmoolia) tätä yhdistettä, 50 ml trifluori-etikkahappoa ja 6,8 ml 1,2,3-trimetyylibentseeniä sekoitettiin 12 h huoneenlämpötilassa, kaadettiin jäävedelle,

neutraloitiin konsentroidulla ammoniakilla, uutettiin eetterillä, eetterifaasi pestiin vedellä, liuotin poistettiin tyhjässä, jäännös suodatettiin piidioksidigeelillä (etikkaesteri/isoheksaani 1:2,5) ja saatiin 2,50 g (91 %) (bentseenisulfonyyli-{3-metyyli-5-[2-(tetraklooripyridin-4-yyli-amino)-etoksi]-fenyyli}-amino)-etikkahappo-etyyliesteriä öljynä. MS (m/e) = 605.

k) 3,5 g (5,76 mmoolia) tätä yhdistettä ja 4,0 g kaliumkarbonaattia 40 ml:ssa tetrahydrofuraania ja 40 ml:ssa metanolia hydrattiin 1,0 g:n 10-%:ista palladiumia hiilellä läsnäollessa 4 baarin paineessa. 48 h kuluttua suodatettiin, liuotin poistettiin tyhjössä, suodatettiin piidoksidigeelillä (metyleenikloridi/metanoli-4:1) ja saatiin 2,1 g (78 %) otsikkoyhdistettä. Amorf. MS (m/e) = 469.

Esimerkki 93

(Bentseenisulfonyyli-{3-metyyli-5-[2-(pyridin-4-yyli-amino)-etoksi]-fenyyli}-amino)-etikkahappo

1,20 g (2,55 mmoolia) yhdistettä 92 saippuoitiin 20 ml:ssa etanolia 5,1 ml:lla 1 N natronlipeää 2 45 °C:ssa. Neutraloitiin 1 N suolahapolla, liuotin poistettiin tyhjössä, jäännös otettiin 20 ml:aan vettä ja sen annettiin kiteytyä. Saatiin 0,97 g (86 %) otsikkoyhdistettä. Sp. 100-102 °C (hajoaa).

Esimerkki 94

(Bentseenisulfonyyli-{3-metyyli-5-[2-(pyridin-4-yyli-amino)-etoksi]-fenyyli}-amino)-asetamidi

1,5 g (3,2 mmoolia) yhdistettä 92 liuotettiin 12 ml:aan konsentroitua ammoniakkia ja metanolia. 12 h huoneenlämpötilassa pitämisen jälkeen suodatettiin ja saatiin 0,99 g (70 %) otsikkoyhdistettä. Sp. 163-165 °C.

Esimerkki 95

N-(2-hydroksietyyli)-(bentseenisulfonyyli-{3-metyyli-5-[2-(pyridin-4-yyli-amino)-etoksi]-fenyyli}-amino)-asetamidi

saadaan 60 %:n saantona esimerkin 94 mukaisesti etanoli-amiinilla ammoniakin asemasta. Sp. 169-170 °C.

Esimerkki 96

N-(3-hydroksietyyli)-(bentseenisulfonyyli-{3-metyyli-5-[2-(pyridin-4-yyli-amino)-etoksi]-fenyyli}-amino)-asetamidi

saadaan 70 %:n saantona esimerkin 94 mukaisesti propanoli-
5 amiinilla ammoniakin asemasta. Sp. 148-152 °C.

Esimerkki 97

N-metyyli-(bentseenisulfonyyli-{3-metyyli-5-[2-(pyridin-4-yyli-amino)-etoksi]-fenyyli}-amino)-asetamidi

10 saadaan 58 %:n saantona esimerkin 94 mukaisesti 25-%:isella etanolisella metyyliamiini-liuoksella ammoniakin asemasta. Sp. 136-140 °C.

Esimerkki 98

15 N,N-dimetyyli-(bentseenisulfonyyli-{3-metyyli-5-[2-(pyridin-4-yyli-amino)-etoksi]-fenyyli}-amino)asetamidi

saadaan 38 %:n saantona esimerkin 94 mukaisesti 41-%:isella etanolisella dimetyyliamiiniliuoksella ammoniakin asemasta. Amorf. MS (m/e) = 468.

20

Esimerkki 99

N-(2-aminoetyyli)-(bentseenisulfonyyli-{3-metyyli-5-[2-(pyridin-4-yyli-amino)-etoksi]-fenyyli}-amino)asetamidi

25 saadaan 45 %:n saantona esimerkin 94 mukaisesti etyleenidi-amiinilla ammoniakin asemasta. Amorf. MS (m/e) = 483.

Esimerkki 100

N-(2-aminoetyyli)-N-{3-[2-(pyridin-4-yyli-amino)-etoksi]-5-metyyli-fenyyli}-bentseenisulfonamidi

30 Esimerkin 94 yhdiste pelkistettiin esimerkin 18c) mukaisesti ja saatiin otsikkoyhdistettä 34 %:n saantona. Amorf. MS (m/e) = 426.

Esimerkki 101

35 N-(2,3-dihydroksipropyli)-(bentseenisulfonyyli-{3-metyyli-5-[2-(pyridin-4-yyli-amino)-etoksi]-fenyyli}-amino)-asetamidi

saadaan 40 %:n saantona esimerkin 94 mukaisesti 2,3-dihydroksipropyliamiinilla ammoniakin asemasta. Sp. 148-151 °C.

Esimerkki 102

N-(2,3-dihydroksipropyli)-N-{3-[2-(pyridin-4-yyliamino)-etoksi]-5-metyyli-fenyyli}-bentseenisulfonamidi

a) 10,0 g (75,7 mmoolia) 2,2-dimetyyli-4-hydroksimetyyli-
 5 1,3-dioksolaania ja 14,3 g (75 mmoolia) 4-tolueenisulfoni-
 happokloridia 7 ml:ssa pyridiiniä sekoitettiin 16 h huoneenlämpötilassa, kaadettiin 200 ml:lle vettä, uutettiin etikkaesterillä ja liuotin poistettiin tyhjössä. Kiteytettiin isoheksaanista ja saatiin 10,3 g (48 %) 4-metyylibentseenisulfonihappo-(2,2-dimetyyli-1,3-dioksolan-4-yyli-metyyli)-esteriä. Sp. 45-47 °C.

b) 0,24 g (0,83 mmoolia) tätä yhdistettä lisättiin liuokseen, jossa on 23 mg natriumhydridiä ja 0,46 g (0,75 mmoolia) esimerkin 92h) yhdistettä 3 ml:ssa dimetyyliformamidia, sekoitettiin 8 h 110 °C:ssa, kaadettiin vedelle, uutettiin etikkaesterillä, liuotin poistettiin tyhjössä ja saatiin 300 mg (55 %) N-(2,2-dimetyyli-1,3-dioksolan-4-yyli-metyyli)-N-{3-[2-(bentsyyli-tetraklooripyridin-4-yyliamino)-etoksi]-5-metyyli-fenyyli}-bentseenisulfonamidia
 20 öljynä. MS (m/e) = 725.

c) Tästä yhdisteestä saatiin esimerkin 92j) mukaisesti N-(2,3-dihydroksipropyli)-N-{3-[2-(bentsyyli-tetraklooripyridin-4-amino)-etoksi]-5-metyyli-fenyyli}-bentseenisulfonamidia (38 %, sp. 133-136 °C).

d) Tästä yhdisteestä saatiin esimerkin 96k) mukaisesti ot-sikkoyhdistettä (6 %, amorf. MS (m/e) -457).

30

Esimerkki 103

4-(bentseenisulfonyyli-{3-metyyli-5-[2-(pyridin-4-yyli-amino)-etoksi]-fenyyli}-amino)-vohappo-etyyliesteri

Esimerkkien 92i)-92k) mukaisesti saadaan seuraavia yhdisteitä käyttämällä esimerkissä 92i bromietikkahappo-etyyli-
 35 esterin asemasta 4-bromivohappo-etyyliesteriä:

4-(bentseenisulfonyyli-{3-metyyli-5-[2-(bentsyyli-tetraklooripyridin-4-yyli-amino)-etoksi]-fenyyli}-amino)-vohappo-etyyliesteri (78 %, sp. 106-108 °C), 4-(bentseenisulfo-

nyyli-{3-metyyli-5-[2-(tetraklooripyridin-4-yyliamino)-etoksi]-fenyyli}-amino)-voihappo-etyyliesteri (öljy, MS (m/e) = 633), otsikkoyhdiste (75 %, amorf, MS (m/e) = 407).

5 Esimerkki 104

5-(bentseenisulfonyyli-{3-metyyli-5-[2-(pyridin-4-yyli-amino)-etoksi]-fenyyli}-amino)-pentaanihappo-etyyliesteri

Esimerkkien 92i)-92k) mukaisesti saadaan seuraavia yhdisteitä käyttämällä esimerkissä 92i bromietikkahappo-etyyliesterin asemasta 5-bromipentaanihappo-etyyliesteriä: 5-(bentseenisulfonyyli-{3-metyyli-5-[2-(bentsyyli-tetraklooripyridin-4-yyli-amino)-etoksi]-fenyyli}-amino)-pentaanihappo-etyyliesteri (72 %, sp. 90-91 °C), 5-(bentseenisulfonyyli-{3-metyyli-5-[2-(tetraklooripyridin-4-yyliamino)-etoksi]-fenyyli}-amino)-pentaanihappo-etyyliesteri (86 %, öljy, MS (m/e) = 647), otsikkoyhdiste (78 %, amorf, MS (m/e) = 511).

Esimerkki 105

20 6-(bentseenisulfonyyli-{3-metyyli-5-[2-(pyridin-4-yyli-amino)-etoksi]-fenyyli}-amino)-heksaanihappo-etyyliesteri

Esimerkkien 92i)-92k) mukaisesti saadaan seuraavia yhdisteitä käyttämällä esimerkissä 92i bromietikkahappo-etyyliesterin asemasta 6-bromiheksaanihappo-etyyliesteriä: 6-(bentseenisulfonyyli-{3-metyyli-5-[2-(bentsyyli-tetraklooripyridin-4-yyli-amino)-etoksi]-fenyyli}-amino)-heksaanihappo-etyyliesteri (75 %, öljy, MS (m/e) = 751), 6-(bentseenisulfonyyli-{3-metyyli-5-[2-(tetraklooripyridin-4-yyli-amino)-etoksi]-fenyyli}-amino)-heksaanihappo-etyyliesteri (49 %, öljy, MS (m/e) = 661), otsikkoyhdiste (56 %, amorf, MS (m/e) = 525).

Esimerkki 106

35 4-(bentseenisulfonyyli-{3-metyyli-5-[2-(pyridin-4-yyli-amino)-etoksi]-fenyyli}-amino)-voihappo

saadaan esimerkin 93 mukaisesti esimerkin 103 yhdisteestä. 65 %:n saanto, amorf. MS (m/e) = 469.

Esimerkki 107

5-(bentseenisulfonyyli-{3-metyyli-5-[2-(pyridin-4-yyli-amino)-etoksi]-fenyyli}-amino)-pentaanihappo

saadaan esimerkin 93 mukaisesti esimerkin 104 yhdisteestä.

5 53 %:n saanto, sp. 117-120 °C.

Esimerkki 108

6-(bentseenisulfonyyli-{3-metyyli-5-[2-(pyridin-4-yyli-amino)-etoksi]-fenyyli}-amino)-heksaanihappo

10 saadaan esimerkin 93 mukaisesti esimerkin 105 yhdisteestä.

53 %:n saanto, amorf. MS (m/e) = 498.

Esimerkki 109

15 (2-metoksi-bentseenisulfonyyli-{3-metyyli-5-[2-(pyridin-4-yyli-amino)-etoksi]-fenyyli}-amino)-etikkahappo-etyyliesteri

Esimerkkien 92h)-92k) mukaisesti saadaan seuraavia yhdisteitä käyttämällä esimerkissä 92h) bentseenisulfonyylikloridin asemasta 2-metoksibentseenisulfonyylikloridia: 2-metoksi-N-{3-[2-(bentsyyli-tetraklooripyridin-4-yyli-amino)-etoksi]-5-metyyli-fenyyli}-bentseenisulfonamidi (65 %, sp. 175 °C), 2-metoksi-bentseenisulfonyyli-{3-metyyli-5-[2-(bentsyyli-tetraklooripyridin-4-yyliamino)-etoksi]-fenyyli}-amino)-etikkahappo-etyyliesteri (91 %, sp. 128-130 °C),

20 2-metoksi-bentseenisulfonyyli-{3-metyyli-5-[2-(bentsyyli-tetraklooripyridin-4-yyliamino)-etoksi]-fenyyli}-amino)-etikkahappo-etyyliesteri (89 %, sp. 126 °C), otsikkoyhdiste (81 %, sp. 58-63 °C).

30 Esimerkki 110

(2-metoksi-bentsyyliisulfonyyli-{3-metyyli-5-[2-(pyridin-4-yyliamino)etoksi]-fenyyli}-amino)-etikkahappo

saadaan esimerkin 109 yhdisteestä esimerkin 93 mukaisesti. 82 %, sp. 218-222 °C.

35

Esimerkki 111

(2-metoksi-bentsyyliisulfonyyli-{3-metyyli-5-[2-(pyridin-4-yyliamino)etoksi]-fenyyli}-amino)-asetamidi

saadaan esimerkin 109 yhdisteestä esimerkin 94 mukaisesti.
(63 %, sp. 205 °C).

Esimerkki 112

5 N-(2-hydroksietyyli)-(2-metoksi-bentsyylisulfonyyli-{3-metyyli-5-[2-(pyridin-4-yyliamino)etoksi]-fenyyli}-amino)-asetamidi

saadaan 93 %:n saantona esimerkin 109 yhdisteestä esimerkin 95 mukaisesti. Sp. 175 °C.

10

Esimerkki 113

N-(3-hydroksipropyli)-(2-metoksi-bentsyylisulfonyyli-{3-metyyli-5-[2-(pyridin-4-yyliamino)etoksi]-fenyyli}-amino)-asetamidi

15 saadaan 95 %:n saantona esimerkin 109 yhdisteestä esimerkin 96 mukaisesti. Sp. 165-167 °C.

Esimerkki 114

20 N-metyyli-(2-metoksi-bentseenisulfonyyli-{3-metyyli-5-[2-(pyridin-4-yyliamino)etoksi]-fenyyli}-amino)-asetamidi

saadaan 96 %:n saantona esimerkin 109 yhdisteestä esimerkin 97 mukaisesti. Amorf. MS (m/e) = 484.

Esimerkki 115

25 N,N-dimetyyli-(2-metoksi-bentseenisulfonyyli-{3-metyyli-5-[2-(pyridin-4-yyliamino)etoksi]-fenyyli}-amino)-asetamidi

saadaan 73 %:n saantona esimerkin 109 yhdisteestä esimerkin 98 mukaisesti. Amorf. MS (m/e) = 498.

30 Esimerkki 116

N-(2-aminoetyyli)-(2-metoksi-bentseenisulfonyyli-{3-metyyli-5-[2-(pyridin-4-yyliamino)etoksi]-fenyyli}-amino)-asetamidi

35 saadaan 93 %:n saantona esimerkin 109 yhdisteestä esimerkin 99 mukaisesti. Amorf. MS (m/e) = 513.

Esimerkki 117

N-(2,3-dihydroksipropyli)-(2-metoksi-bentseenisulfonyyli-

{3-metyyli-5-[2-(pyridin-4-yyliamino)etoksi]-fenyyli}-ami-
no)-asetamidi

saadaan 75 %:n saantona esimerkin 109 yhdisteestä esimerkin 101 mukaisesti. Amorf. MS (m/e) = 544.

5

Esimerkki 118

(2-metoksi-bentseenisulfonyyli-{3-metyyli-5-[2-(pyridin-4-
yyliamino)etoksi]-fenyyli}-amino)-asetonitriili

94 mg:aan (0,02 mmoolia) esimerkin 111 yhdistettä 0,5 ml:s-
sa dikloorimetaania ja 60 µl:ssa trietyyliamiinia lisätään
0 °C:ssa 250 µl triklooriasetyylikloridia 0,5 ml:ssa dik-
loorimetaania. 5 min kuluttua neutraloidaan trietyyliamii-
nilla, liuotin poistetaan tyhjössä ja jäännös suodatetaan
piidioksidigeelillä (etikkaesteri/metanoli. Ammoniakki =
4:1). Saadaan 60 mg otsikkoyhdistettä amorfisena massana.
MS (m/e) = 452.

15

Esimerkki 119

N-(2-aminoetyyli)-N-{3-[2-(pyridin-4-yyliamino)etoksi]-5-
metyyli-fenyyli}-2-metoksi-bentseenisulfonamidi

20

Muuttamalla 2-metoksi-N-{3-[2-(bentsyyli-tetraklooripyri-
din-4-yyli-amino)--etoksi]-5-metyyli-fenyyli}-bentseenisul-
fonamidi (esim. 109) klooriasetonitriilillä esimerkin 92i)
mukaisesti saadaan (2-metoksi-bentseenisulfonyyli-{3-metyy-
li-5-[2-(bentsyyli-tetraklooripyridin-4-yyli-amino)-etok-
si]-fenyyli}-amino)-asetonitriiliä (92 %, sp. 154 °C), jos-
ta otetaan talteen analogisesti esimerkin 92j) kanssa (2-
metoksi-bentseenisulfonyyli-{3-metyyli-5-[2-(tetraklooripy-
ridin-4-yyli-amino)-etoksi]-fenyyli}-amino)asetonitriili
(85 %, amorf, MS (m/e) = 588), joka muutetaan analogisesti
esimerkin 92k) kanssa otsikkoyhdisteeksi (10 %, amorf, MS
(m/e) = 456).

25

30

Esimerkki 120

2-{3-[2-(bentsyyli-pyridin-4-yyli-amino)-etoksi]-5-metyyli-
fenyyli-sulfamoyyli}-bentsoehappometyyliesteri

35

a) 4-tolueenisulfonihappo-2-(bentsyyli-tetraklooripyridin-
4-yyli-amino)-etyyliesteri (esim. 92) muutetaan 3-nitrofe-
nolilla analogisesti esimerkin 92f) kanssa ja saadaan N-

bentsyyli-N-(tetraklooripyridin-4-yyli)-N-2-(3-nitro-fenoksi)-etyyli]-amiinia. (61 %, sp. 120-122 °C).

5 b) Tämä yhdiste pelkistettiin esimerkin 79a) mukaisesti ja saatiin N-bentsyyli-N-(tetraklooripyridin-4-yyli)-N-[2-(3-amino-fenoksi)-etyyli]-amiinia. (41 %, sp. 105-107 °C).

10 c) Tämä yhdiste muutettiin esimerkin 92h) mukaisesti N-{3-[2-(bentsyyli-tetraklooripyridin-4-yyliamino)-etoksi]-fennyli}-bentsyyli-sulfonamidiksi. (78 %, sp. 120-122 °C).

d) Tämä yhdiste hydrattiin esimerkin 92k) mukaisesti ja saatiin otsikkoyhdistettä (63 %, amorf, MS (m/e) = 517).

15 Esimerkki 121

[2-metyyli-{3-metyyli-5-[2-(pyridin-4-yyliamino)-etoksi-fennyli]-sulfamoyyli]-fenoksi]-etikkahappo-etyyliesteri

20 a) N-bentsyyli-N-(tetraklooripyridin-4-yyli)-N-[2-(3-amino-5-metyyli-fenoksi)-etyyli]-amiini (esim. 92g) muutettiin esimerkin 92h) mukaisesti 2-bentsyylioksi-bentsyyli-sulfonylikloridilla ja saatiin N-{3-[2-(bentsyyli-tetraklooripyridin-4-yyli-amino)-etoksi]-5-metyyli-fennyli}-2-bentsyylioksi-bentseenisulfonamidia. (55 %, sp. 176 °C).

25 b) Tämä yhdiste metyloitiin esimerkin 12 mukaisesti ja saatiin N-metyyli-N-{3-[2-(bentsyyli-tetraklooripyridin-4-yyli-amino)-etoksi]-5-metyyli-fennyli}-2-bentsyylioksi-bentseenisulfonamidia (78 %, amorf, MS (m/e) = 729).

30 c) Tästä yhdisteestä saatiin esimerkin 92j) mukaisesti N-metyyli-N-{3-[2-(tetraklooripyridin-4-yyliamino)-etoksi]-5-metyyli-fennyli}-hydroksi-bentseenisulfonamidia (87 %, amorf, MS (m/e) = 549=).

35 d) Tämä yhdiste muutettiin esimerkin 18 mukaisesti [2-(metyyli-{3-metyyli-5-[2-(tetraklooripyridin-4-yyliamino)-etoksi-fennyli]-sulfamoyyli]-fenoksi]-etikkahappo-etyyliesteriksi (kvant., öljy, MS (m/e) = 635).

e) Tämä yhdiste hydrattiin esimerkin 92k) mukaisesti ja saatiin otsikkoyhdistettä (50 %, amorf, MS (m/e) = 499).

Esimerkki 122

5 N-{3-metyyli-5-[2-(pyridin-4-yyliamino)-etoksi-fenyyli]-2-hydroksi-bentseenisulfonamidi

a) N-{3-[2-(bentsyyli-tetraklooripyridin-4-yyliamino)-etoksi]-5-metyyli-fenyyli}-2-bentsyylioksi-bentseenisulfonamidi (esim. 121a) muutettiin esimerkin 92j) mukaisesti N-{3-[2-
10 (tetraklooripyridin-4-yyli-amino)-etoksi]-5-metyyli-fenyyli}-2-hydroksi-bentseenisulfonamidiksi (70 %, amorf, MS (m/e) = 535.

b) Tästä saatiin esimerkin 92k) mukaisesti otsikkoyhdistettä
15 tä (81 %, amorf, MS (m/e) = 399).

Esimerkki 123

N-metyyli-N-{3-metyyli-5-[2-(pyridin-4-yyliamino)-etoksi-fenyyli]-2-hydroksi-bentseenisulfonamidi

20 N-metyyli-N-{3-[2-(bentsyyli-tetraklooripyridin-4-yyliamino)-etoksi]-5-metyyli-fenyyli}-2-bentsyylioksi-bentseenisulfonamidi (esim. 121b) muutettiin esimerkin 122) mukaisesti ja saatiin N-metyyli-N-{3-[2-(tetraklooripyridin-4-yyli-amino)-etoksi]-5-metyyli-fenyyli}-2-hydroksi-bentseenisulfonamidia
25 nisulfonamidia (65 %, amorf, MS (m/e) = 549) ja otsikkoyhdisteeksi (27 % amorf, MS (m/e) = 413).

Esimerkki 124

30 [2-(metyyli-{3-metyyli-5-[2-(pyridin-4-yyliamino)-etoksi-fenyyli]-sulfamoyyli)-fenoksi]-etikkahappo

a) [2-(metyyli-{3-metyyli-5-[2-(tetraklooripyridin-4-yyli-amino)-etoksi-fenyyli]-sulfamoyyli)-fenoksi]-etikkahappo-
etyyliesteri (esim. 121d) saippuoitiin esimerkin 93) mukaisesti ja saatiin [2-(metyyli-{3-metyyli-5-[2-(tetrakloori-
35 pyridin-4-yyli-amino)-etoksi]-fenyyli]-sulfamoyyli)-fenoksi]-etikkahappoa (94 %, amorf, MS (m/e) = 607.

b) Tästä saatiin esimerkin 92k) mukaisesti otsikkoyhdistettä (75 %, amorf, MS (m/e) = 471).

Esimerkki 125

N-etoksikarbonyyli-N-{3-metyyli-5-[2-(pyridin-4-yyliamino)-etoksi-fenyyli]}-2-metoksi-bentseenisulfonamidi

a) 2-metoksi-N-{3-[2-(bentsyyli-tetraklooripyridin-4-yyli-amino)-etoksi]-5-metyyli-fenyyli}-bentseenisulfonamidi (esim. 109) muutettiin esimerkin 92i) mukaisesti kloorimuu-
 5 rahaishappo-etyyliesterillä ja saatiin N-etoksi-N-{3-[2-bentsyyli-tetraklooripyridin-4-yyli-amino)-etoksi]-5-metyyli-fenyyli}-2-metoksi-bentseenisulfonamidia (kvant., amorf,
 10 MS (m/e) = 711.

b) Siitä saatiin esimerkin 92j) mukaisesti N-etoksikarbonyyli-N-{3-[2-(tetraklooripyridin-4-yyli-amino)-etoksi]-5-metyyli-fenyyli}-2-metoksi-bentseenisulfonamidia (80 %, sp.
 15 156 °C).

c) Tästä saatiin esimerkin 92k) mukaisesti otsikkoyhdistettä (66 %, amorf, MS (m/e) = 485).

20 Esimerkki 126

N-(2-hydroksietyyli)-N-{3-metyyli-5-[2-(pyridin-4-yyliamino)-etoksi-fenyyli]}-2-metoksi-bentseenisulfonamidi

150 mg:aan (0,3 mmoolia) (2-metoksi-bentseenisulfonyyli-{3-metyyli-5-[2-(pyridin-4-yyli-amino)-etoksi]-fenyyli}-etik-
 25 kahappo-etyyliesteriä (esim. 109) 5 ml:ssa kuivaa tetrahydrofuraania lisätään 24 mg (0,06 mmoolia) litiumalumiinihydridiä ja kuumennetaan 2 h refluksoiden kiehumiseen. Hajotetaan 1 tipalla vettä ja 3 tipalla 2N suolahappoa, suodatetaan ja liuotin poistetaan tyhjössä. Jäännös suodatetaan 50
 30 g:lla piidioksidigeeliä (metyleenikloridi/metanoli = 4:1) ja saadaan 50 mg 836 %) otsikkoyhdistettä amorfisena kiintoaineena. MS (m/e) = 457.

Esimerkki 127

35 N-{3-metyyli-5-[2-(pyridin-4-yyliamino)-etoksi-fenyyli]}-pyridiini-3-sulfonamidi

saadaan esimerkin 57 mukaisesti käyttämällä vaiheessa 57d) 3-pyridiinisulfonyylikloridia. Amorf. MS (m/e) = 385.

Esimerkki 128Farmakologisten kokeiden kuvausTrombiiniaika

5 Eräs kliinisessä hyytymädiagnostiikassa käyttökelpoinen testi on trombiiniaika. Tämä parametri käsittää trombiinin vaikutuksen fibrinogeeniin ja hyytymän muodostukseen. Trombiinin inhibiittorit vaikuttavat trombiiniaikaan pidentävästi.

10

Plasman talteenottamiseen käytetään 9 osaa terveiden luovuttajien verta, johon on sekoitettu yksi osa natriumsitraattiliuosta (0,11 moolia/l) ja sitä sentrifugoidaan noin 3000 U/min 10 min huoneenlämpötilassa. Plasma pipetoidaan
15 pois ja sitä voidaan säilyttää noin 8 h huoneenlämpötilassa.

200 µl sitraattiplasmaa inkuboidaan kuulakoagulometrissä (KC 10, Amelung) 2 min 37 °C:ssa. 100 µl:aan täysin ilmastettua Thrombin-Reagenzia (Boehringer-Mannheim GmbH, sisältää noin 3 U/ ml hevosen trombiinia ja 0,0125 m Ca⁺⁺) lisätään 10 µl dimetyylisulfoksidia (DMSO) tai vaikuttavan substanssin liuosta DMSO:ssa. Lisättäessä 200 µl tätä liuosta plasmaan käynnistetään pysäytyskello ja aika hyytymisen
25 esiintymiseen määritetään. Trombiiniaika kattaa kontrollimittauksissa noin 24 sekuntia ja vaikuttavat substanssit pidentävät sitä. Jos trombiiniaika oli esimerkkiyhdisteen läsnäollessa yli 5 min, koe pysäytettiin.

30 Seuraavassa taulukossa on esitetty mitatut trombiiniajat sekunteina erona verrokkeihin. Vaikuttavien aineiden konsentraatiot olivat lopputilavuuksissa 250 µM (TT250), 25 µM (TT25) ja 2,5 µM (TT,25).

35 Trombiinin inhibointi

Kineettiset mittaukset suoritettiin 0,1 M fosfaattipuskurissa, joka sisälsi 0,2 M keittosuolaa ja 0,5 % polyetyleeniglykolia 6000, pH:ssa 7,5 ja 25 °C:ssa substraatin H-(D)-Phe-Pro-Arg-pNa (S-Kabi) ja ihmisen alfa-trombiinin (Sigma,

spesifinen aktiivisuus = 2150 NIH-yksikköä/mg) kanssa polystyreeni-puolimikrokyveteissä kokonaistilavuudessa 1 ml.

Kokeessa määritettiin jokaisesta vaikuttavasta aineesta, inhihoiko se trombiinia nopeasti vai hitaasti. Lisäksi reaktio aloitettiin kerran lisäämällä 0,03 NIH-yksikköä trombiinia substraatin ja vaikuttavan aineen 100 µm-liuokseen. Toisessa kokeessa substraatti lisättiin trombiinin ja vaikuttavan aineen 5 minuuttia inkuboituun liuokseen.

10 p-nitroaniliinin konsentraation otto ajan mittaan seurasi spektroskooppisesti (UV-VIS-Spektrophotometer Lambda-2, Perkin-Elmer) 405 nm:ssä 12 min. Koska kummassakin kokeessa saadut mittauskäyrät olivat lineaarisia ja paralleelisia, ovat seuraavassa taulukossa esitetyt vaikuttavat aineet

15 nopeita trombiini-inhibiittoreita. Sitten määritettiin inhibitiivakiot K_i seuraavasti. Substraatti lisättiin konsentraatioihin 100 µM, 50 µM, 30 µM, 20 µM ja jokaisessa substraattikonsentraatiossa suoritettiin mittaus ilman inhibiittoria ja 3 mittausta erilaisten seuraavassa taulukossa

20 esitettyjen inhibiittorien erilaisten konsentraatioiden läsnäollessa. Reaktiot aloitettiin lisäämällä trombiinia. Ekstinktion lisäys 405 nm:ssä tapahtuu vastaavan p-nitroaniliini avulla 12 min aikana. 20 sekunnin etäisyydellä vietiin mittauskohdat (aika vs. ekstinktio PC:lle. Tiedois-

25 ta määritettiin nopeudet V_0 (ekstinktionmuutos sekuntia kohti; mittaukset ilman inhibiittoria) ja V_1 (mittaukset inhibiittorin kanssa) lineaarisella regressiolla. Käytettiin vain sitä mittauksen osaa, jossa kaikki substraattikonsentraatiot vähenevät alle 15 %. Mittaussarjasta (vakiot

30 inhibiittorikonsentraatiot, muuttuvat substraattikonsentraatiot) määritettiin K_m ja V_{max} ei-lineaarisella Fit:llä kaavalla

$$V = \frac{V_{max} * [S]}{[S] + K_m}$$

Kokonaismittaussarjasta laskettiin lopuksi K_i ei-lineaarisella Fit:llä kaavalla

$$V = \frac{V_{\max} * [S]}{K_m * (1 + [S]/K_i) + [S]}$$

5

Michaelisvakiot K_m olivat kaikissa mittauksissa $3,8 \pm 2 \mu\text{M}$.

Vaikuttavien aineiden inhibitiivakiot K_i on annettu seuraavassa taulukossa yksikkömä μM .

10

Trypsiinin ja plasmiinin inhibointi

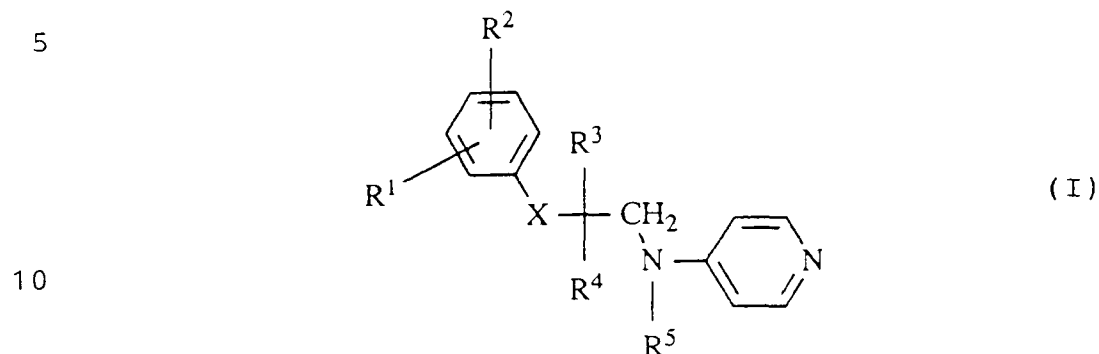
10 mg naudan haiman trypsiiniä (Sigma) liuotettiin 100 ml:aan suolahappoa ja säilytettiin jääkaapissa. 20 μl siitä sekoitettiin 980 μl :aan 1 mM suolahappoa. 25 μl siitä
15 käytettiin kuhunkin mittaukseen. Mittaukset suoritettiin kuten trombiinin yhteydessä kuvataan. $K_m = 45 \mu\text{M}$. Seuraavassa taulukossa esitetyt substanssit eivät estä trypsiiniä ($K_i > 400 \mu\text{M}$).

20 Mittaukset ihmisen plasmiinilla (Sigma, 10 yksikköä) suoritettiin substraatin S-2251 (H-(D)-Val-Leu-Lys-pNA, Kabi) kanssa kuten trombiinin yhteydessä kuvataan. Mittausta kohti käytettiin 0,01 yksikköä plasmiinia. $K_m = 250 \mu\text{M}$. Seuraavassa taulukossa esitetyt substanssit eivät estä plasmiinia
25 ($K_i > 400 \mu\text{M}$).

	Esim. nro	Ki trom- biini	TT250	TT25	TT2,5
	2	0,300	150	40	6
	8	1,000	288	58	13
30	10	3,000	157	43	7
	15	0,130	270	144	15
	48	0,600	300	238	46
	59	6,000	53	8	0
	60	0,600	137	62	13
35	72	0,024	300	300	159
	79	5,000	30	8	0
	80	0,150	300	213	44
	83	0,100	300	192	48
	86	0,040	300	167	11
40	89	1,000	132	38	6
	90	0,024	300	300	125
	100	0,083	300	300	186
	108	0,055	300	300	62
	124	0,250	300	300	104
45	125	0,150	300	273	73

Patenttivaatimukset

1. 4-aminopyridiinit, joilla on yleinen kaava I:



jossa

15 R^1 on ryhmä $R^6-SO-NR^7-$, $R^6-SO_2-NR^7-$, R^6-NR^7-SO- , $R^6-NR^7-SO_2-$, $R^6-SO-O-$, R^6-SO_2-O- , $R^6-O-SO-$ tai R^6-O-SO_2- ,

R^2 on vety- tai halogeeniatomi, syano-, alkyyli-, alkoksi- tai halogeenialkyyliryhmä,

20 X on happiatomi, rikkiatomi tai NH -ryhmä,

R^3 ja R^4 ovat samanlaiset tai erilaiset ja ovat vetyatomeita tai alkyyliryhmiä,

25 R^5 on vetyatomi, alkyyliryhmä tai aralkyyliryhmä,

R^6 on alkyyli-, sykloalkyyli-, aryyli-, heteroaryyli-, aralkyyli- tai heteroaryylialkyyliryhmä, jolloin aryyli- tai heteroaryylitähteet voivat olla substituoituja kerran
 30 tai monta kertaa nitrolla, halogeenillä, nitriilillä, hydroksilla, aminolla, karboksilla, alkoksikarboksilla, alkenyylioksikarbonyylillä, alkinyylioksikarbonyylillä, aralkoksikarbonyylillä, alkyylillä, sykloalkyyllillä, alkenyyllillä, alkinyyllillä, syanalkyyllillä, alkoksilla, alkenyylioksilla, alkinyylioksilla, aralkyylioksilla, syanalkyylioksilla, alkyylitiolla, alkyylisulfinyyllillä, alkyylisulfonyyllillä, aminolla, alkyyliaminolla, dialkyyliaminolla, aralkyyliaminolla, di-aralkyyli-aminolla, alkyylisulfonyyliaminolla, alkyylikarbonyyliaminolla, formyyliaminolla,

- aminokarbonyylillä, alkyyliminokarbonyylillä, dialkyyliminokarbonyylillä tai yhdellä tai useammalla ryhmistä $-Y-CO_2R^8$, $-S-Y-CO_2R^8$, $-O-Y-CO_2R^8$, $-NH-Y-CO_2R^8$, $-S-Y-CONR^8R^9$, $-O-Y-CONR^8R^9$ tai $-NH-Y-CONR^8R^9$, jolloin alkyyli-, alkenyyli-, alkinyyli-fragmentit voivat olla substituoituja kerran tai monta kertaa halogeeni-, hydroksi-, alkoksi-, alkylikarbonyylioksi-, amino- tai karboksiryhmillä,
- 10 R^7 on vetyatomi, alkyyli-, sykloalkyyli-, alkenyyli- tai alkinyyli- tai tähti, jolloin nämä tähteet voivat olla substituoituja kerran tai monta kertaa halogeenillä, hydroksilla, alkoksilla, aminolla, alkyyliminolla, dialkyyliminolla, karboksilla, alkylikarbonyylillä tai alkoksikarbonyylillä,
- 15 tai se on alkoksikarbonyyli-, syanalkyyli-, heteroaryyli-, aryyli-, aralkyyli- tai heteroaryylialkyyli-ryhmä, jolloin aryyli- tai heteroaryylitähde voi olla substituoitu kerran tai monta kertaa halogeenillä, nitriilillä, alkyylillä, alkenyyllillä, alkinyyllillä, halogeenialkyylillä, alkoksilla, alkenyylioksilla, alkinyylioksilla, alkyylitiolla, alkyylisulfinyyllillä, alkyylisulfonyyllillä, halogeenialkoksilla, hydroksilla, karboksilla, hydroksialkyylillä, karboksialkyylillä, alkoksikarbonyylillä, aminolla, alkyyliminolla, dialkyyliminolla, alkyylisulfonyyliminolla,
- 20 alkylikarbonyyliminolla, formyyliminolla, aminokarbonyylillä tai fenyyllillä, tai se voi olla ryhmä $-Y-CO_2R^8$ tai $-Y-CONR^8R^9$,

Y on lineaarinen tai haaroittunut alkyleeniketju,

30

R^8 ja R^9 ovat samanlaiset tai erilaiset ja ne ovat vetyatomeja, aralkyyli-, sykloalkyyli- tai alkyyliryhmiä, jotka voivat olla substituoituja kerran tai monta kertaa halogeenillä, hydroksilla, alkoksilla, alkylikarbonyylioksilla, amiinilla tai karboksilla, tai R^8 ja R^9 voivat muodostaa yhdessä N-atomin, johon ne ovat kiinnittyneet, kanssa tyydyttyneen renkaan, joka voi sisältää lisähapen, rikki- tai typpi-atomeja,

35

sekä niiden hydraatit, solvaatit ja fysiologisesti hyväksyttävät suolat.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen kaavan I mukainen 4-aminopyridiini, t u n n e t t u siitä, että R^1 on $R^6-SO_2-NR^7-$, $R^6-NR^7-SO_2-$, R^6-SO_2-O- tai R^6-O-SO_2- .
5
3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen kaavan I mukainen 4-aminopyridiini, t u n n e t t u siitä, että R^2 on vety-, kloori- tai bromiatomia, tai C_1-C_6 -alkyyli-ryhmä, C_1-C_6 -alkoksiryhmä tai trifluorimetyyli-ryhmä.
10
4. Patenttivaatimuksen 1-3 mukainen kaavan I mukainen 4-aminopyridiini, t u n n e t t u siitä, että X on happiatomi tai NH-ryhmä.
15
5. Patenttivaatimuksen 1-4 mukainen kaavan I mukainen 4-aminopyridiini, t u n n e t t u siitä, että R^3 ja R^4 ovat samanlaiset tai erilaiset ja ovat vetyatomeja tai C_1-C_6 -alkyyli-ryhmiä.
20
6. Patenttivaatimuksen 1-5 mukainen kaavan I mukainen 4-aminopyridiini, t u n n e t t u siitä, että R^5 on vetyatomi, C_1-C_6 -alkyyli-ryhmä tai bentsyyli-ryhmä.
25
7. Patenttivaatimuksen 1-6 mukainen kaavan I mukainen 4-aminopyridiini, t u n n e t t u siitä, R^6 on C_1-C_6 -alkyyli-ryhmä, C_3-C_7 -sykloalkyyli-ryhmä (kuten esim. syklopentyyli- tai sykloheksyyli-ryhmä), substituoimaton tai kerran tai useamman kerran fluorilla, kloorilla, C_1-C_6 -alkyyli-ryhmällä, C_1-C_6 -alkoksilla, nitrolla, aminolla, hydroksilla, karboksilla, bentsyylioksidikarbonyyli-ryhmällä, C_1-C_6 -alkoksikarbonyyli-ryhmällä, trifluorimetyyli-ryhmällä tai ryhmällä $-O-Y-CO_2R^8$ substituoitu fenyyli- tai bentsyyli-ryhmä; naftyyli-, tetrahydro-naftyyli-, bifenyyli- tai indanyyli-ryhmä, tienyyli-, pyrat-solyyli- tai pyridyyli-ryhmä, bentstienyyli- tai bentsotia-diatsinyyli-ryhmä.
30
35

8. Patenttivaatimuksen 1-7 mukainen kaavan I mukainen 4-aminopyridiini, tunnetaan siitä, R^7 on vetyatomi, C_1-C_6 -alkyyli-, C_2-C_6 -alkenyyliryhmä tai aralkenyyliryhmä, C_1-C_6 -alkoksikarbonyyliryhmä, syanoalkenyyliryhmä, hydroksi-alkenyyliryhmä aminoalkenyyliryhmä, ryhmä $-Y-COR^8$ tai ryhmä $-Y-CONR^8R^9$.

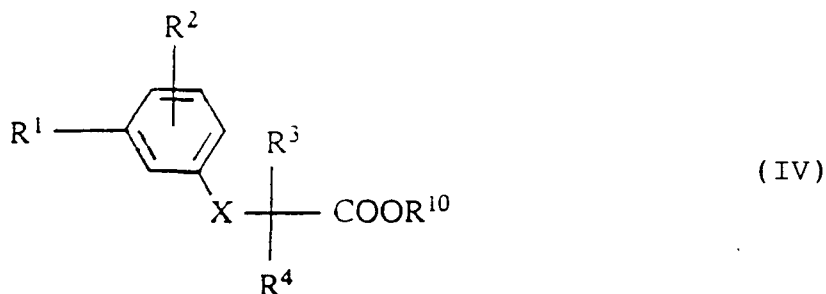
9. Patenttivaatimuksen 1-8 mukainen kaavan I mukainen 4-aminopyridiini, tunnetaan siitä, Y on metyleeni-, propyleeni-, butyleeni- tai pentyleeniryhmä.

10. Patenttivaatimuksen 1-9 mukainen kaavan I mukainen 4-aminopyridiini, tunnetaan siitä, R^8 on vetyatomi tai alkenyyliryhmä, hydroksi-alkenyyliryhmä tai aminoalkenyyliryhmä.

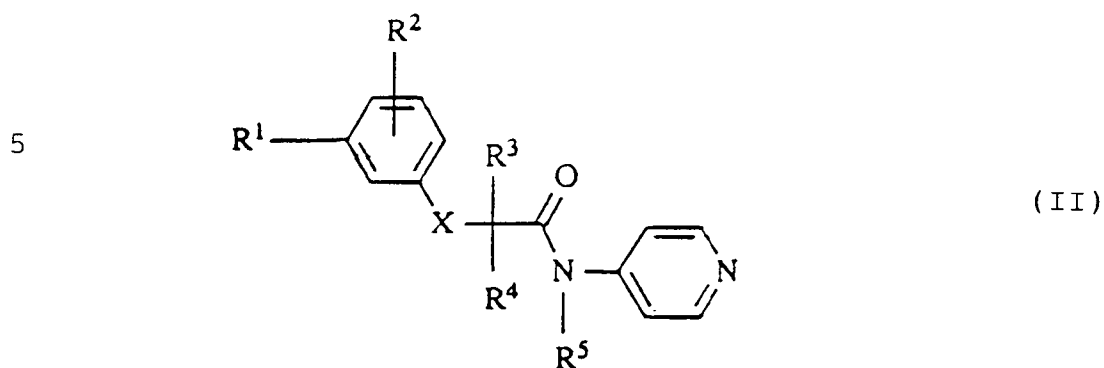
11. Patenttivaatimuksen 1-10 mukainen kaavan I mukainen 4-aminopyridiini, tunnetaan siitä, R^9 on vetyatomi tai alkenyyliryhmä.

12. Menetelmä jonkin patenttivaatimuksista 1-11 mukaisten kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, tunnetaan siitä, että joko

a) kaavan IV mukainen yhdiste



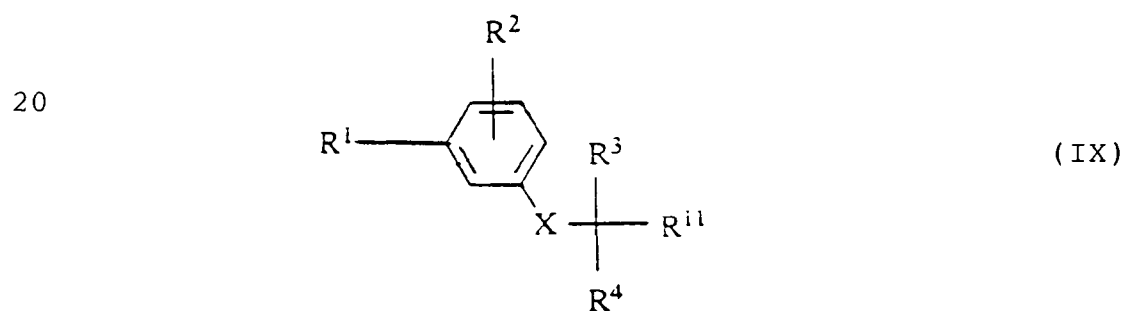
jossa R^1-R^4 :n merkitykset ovat edellä annetut ja R^{10} on alkyyli- tai bentsyyli-ryhmä, saippuoidaan ja vapaa happo muutetaan 4-aminopyridiinillä kaavan II mukaiseksi yhdisteeksi



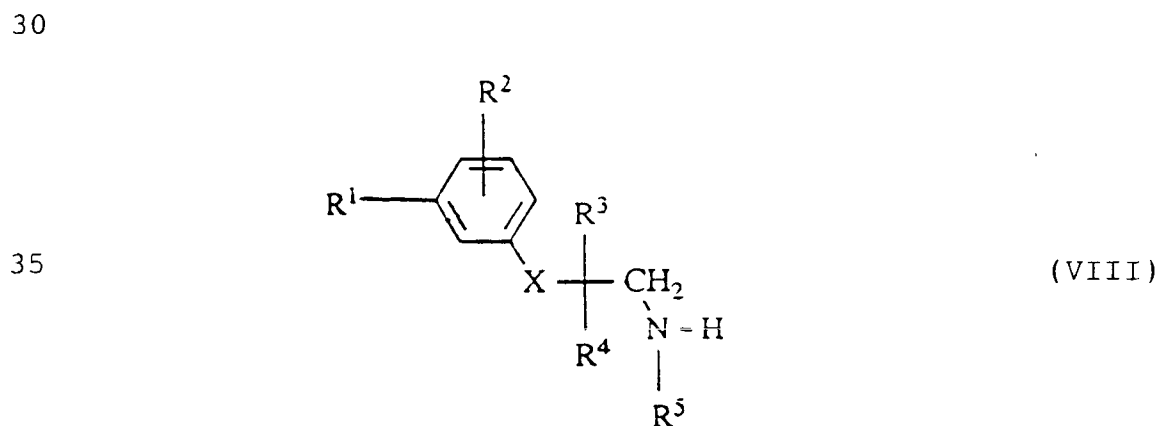
ja kaavan II mukainen yhdiste pelkistetään

tai

15 b) kaavan IX mukainen yhdiste



jossa R^1 - R^4 :n ja Y:n merkitykset ovat edellä annetut ja R^{11} on nitriiliryhmä tai amidiryhmä $-\text{CONHR}^5$, jolloin R^5 :n merkitys on annettu, pelkistetään yleisen kaavan VIII mukaiseksi yhdisteeksi

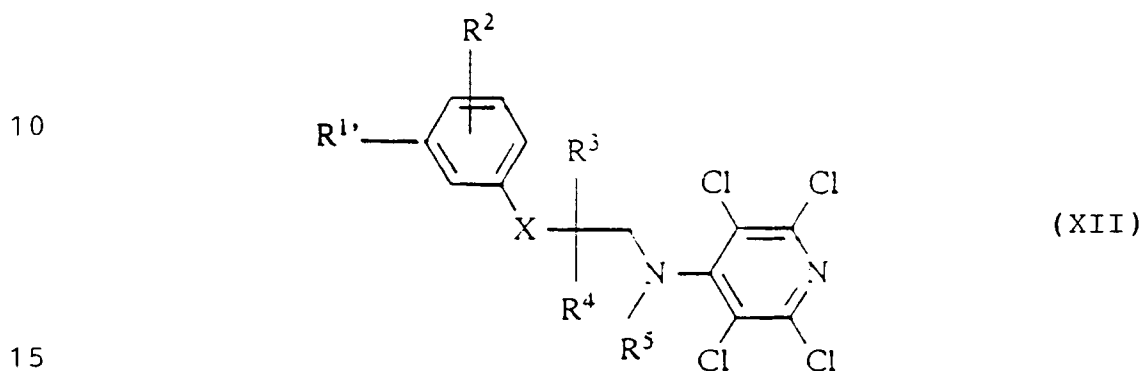


ja saatu yhdiste muutetaan pyridiini johdannaisella, jossa on asemassa 4 nukleofuginen ryhmä

tai

5

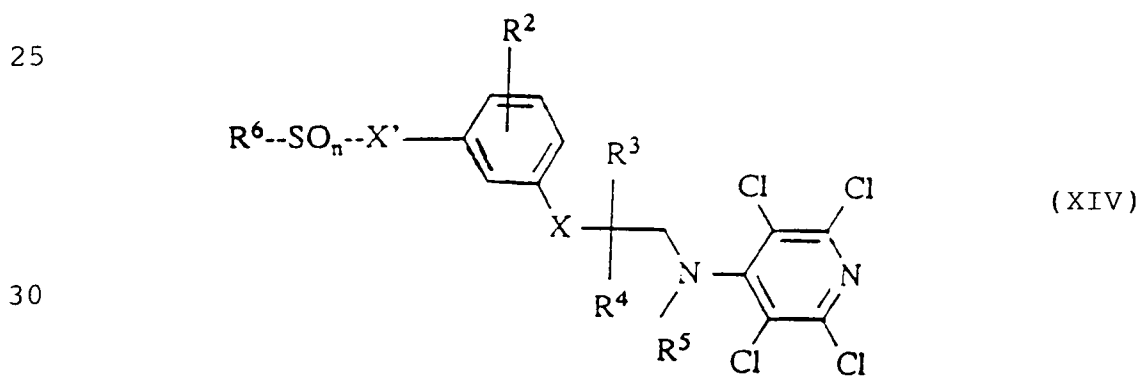
c) yleisen kaavan XII mukaisesta yhdisteestä



jossa R²:n ja R⁵:n ja X:n merkitykset ovat edellä annetut ja R¹':n merkitys on sama kuin R¹:n

20 tai

yleisen kaavan XIV mukaisesta yhdisteestä,

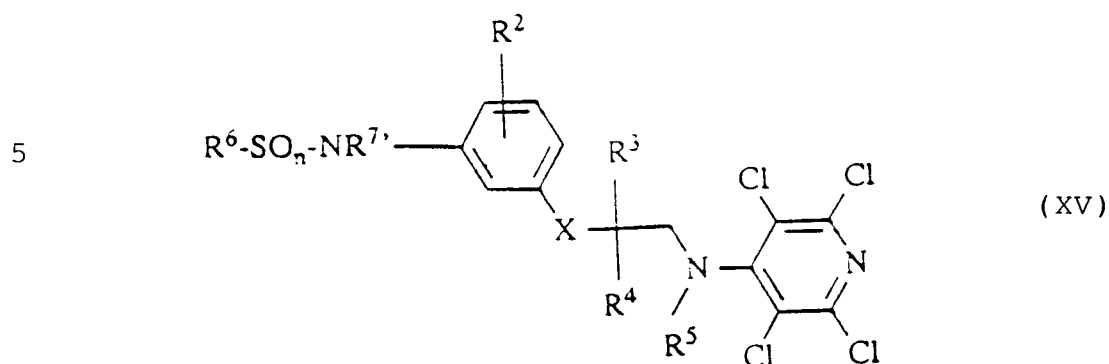


jossa R²-R⁶:n ja X:n merkitykset ovat edellä annetut, n on 1 tai 2 ja X' on happi tai iminoryhmä NH

35

tai

yleisen kaavan XV mukaisesta yhdisteestä



10

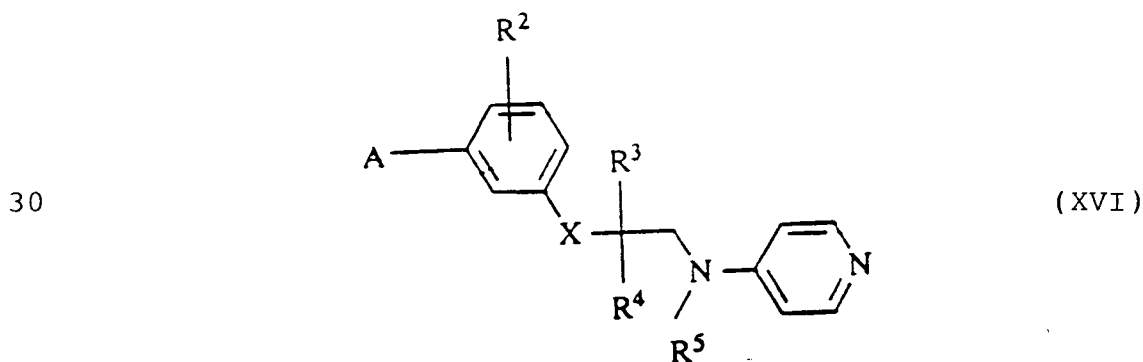
jossa R^2 - R^6 :n ja X:n merkitykset ovat edellä annetut ja R^1 :n merkitys on sama kuin R^7 :n poikkeuksena vety, poistetaan pyridiininrenkaan klooriatomit hydraamalla katalyyttisesti

15

ja sitten saadut yhdisteet muuetaan mahdollisesti fysiologisesti hyväksyttäväiksi suoloiksi, hydraateiksi, solvaateiksi tai optisiksi isomeereiksi.

20 13. Menetelmä patenttivaatimuksen 1 mukaisen yleisen kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, jolloin yleisessä kaavassa I R^1 on ryhmä R^6 -SO-Nr⁷-, R^6 -SO₂-Nr⁷-, R^6 -SO-O- tai R^6 -SO₂-O-, t u n n e t t u siitä, että yleisen kaavan XVI mukaiset yhdisteet

25



35 joissa R^2 - R^5 :n ja X:n merkitykset ovat annetut ja A on hydroksyyli-ryhmä tai aminoryhmä -NHR⁷, muutetaan sulfinyylikloridilla R^6 -SOCl tai sulfonyylikloridilla R^6 -SO₂Cl, jolloin R^6 :n ja R^7 :n merkitykset ovat annetut.

14. Lääke, joka sisältää vähintään yhtä jonkin patenttivaatimuksen 1-11 mukaista kaavan I mukaista yhdistettä farmaseuttisten kanto- ja apuaineiden lisäksi.

- 5 15. Jonkin patenttivaatimuksista 1-11 mukaisen kaavan I mukaisen yhdisteen käyttö tromboembolisten sairauksien hoitoon tarkoitettujen lääkkeiden valmistamiseen.