



⑫ A Terinzagelegging ⑪ 8600596

Nederland

⑲ NL

⑤4 **Geneeskrachtige verbindingen, werkwijzen ter bereiding daarvan alsmede deze verbindingen als actieve component bevattende preparaten.**

⑤1 Int.Cl.: C07D 213/28, C07D 213/60, C07D 215/02, C07D 217/02, A61K31/44.

⑦1 Aanvrager: Leo Pharmaceutical Products Ltd. A/S (Lovens Kemiske Fabrik Produktionsaktieselskab) te Ballerup, Denemarken.

⑦4 Gem.: Ir. Th.A.H.J. Smulders c.s.
Vereenigde Octrooibureaux
Nieuwe Parklaan 107
2587 BP 's-Gravenhage.

②1 Aanvraag Nr. 8600596.

②2 Ingediend 7 maart 1986.

③2 Voorrang vanaf 8 maart 1985, 11 oktober 1985.

③3 Land van voorrang: Groot-Brittannië (GB).

③1 Nummers van de voorrangsaanvragen: 8506094, 8525153.

⑥2 - -

④3 Ter inzage gelegd 1 oktober 1986.

De aan dit blad gehechte stukken zijn een afdruk van de oorspronkelijk ingediende beschrijving met conclusie(s) en eventuele tekening(en).

Geneeskrachtige verbindingen, werkwijzen ter bereiding daarvan alsmede deze verbindingen als actieve component bevattende preparaten

De onderhavige uitvinding heeft betrekking op tot nu toe onbekende verbindingen die bruikbaar zijn voor de humane en veterinaire therapie, of de farmaceutisch aanvaardbare zouten daarvan, of bioreversibele derivaten daarvan, op werkwijzen voor het bereiden van deze nieuwe verbindingen, op farmaceutische preparaten die de verbindingen bevatten, op doseringseenheden van de preparaten en op werkwijzen voor het behandelen van patiënten onder toepassing van deze preparaten en doseringseenheden.

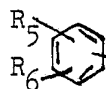
Er is onlangs ontdekt dat leukotrienen, die gevormd worden via de 5-lipoxygenaseroute van arachidonzuur-metabolisme, zijn betrokken bij diverse pathofysiologische functies, zoals bronchovernauwing, plasma-exudatie, coronaire slagaderspasmen, leukocyt chemotaxis en neutrofiele degranulering (voor een overzicht zie J.L. Marx, Science, 215 (1982) 1380-83). Het is derhalve van aanzienlijk belang verbindingen te ontwikkelen die 5-lipoxygenases en daardoor de produktie van leukotrienen remmen. Er is verrassenderwijze gebleken dat de onderhavige verbindingen een geprononceerd lipoxygenase-remmend effect vertonen als hieronder besproken.

De onderhavige verbindingen bezitten formule 1 van het formuleblad,

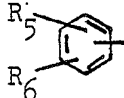
waarin X O, S, $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{S} \end{array}$ of $\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{O} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{S} \end{array}$ betekent; R_1 en R_2 die gelijk of verschillend kunnen zijn, waterstof, rechte of vertakte verzadigde of onverzadigde, ongesubstitueerde of gesubstitueerde C_1 - C_8 alkyl, aryl of ar- C_1 - C_4 -alkyl, waarin aryl en ar ongesubstitueerd of gesubstitueerd fenyl zijn, betekenen welk bovenstaande substitutie met een of meer van de volgende substituenten kan geschieden: halogeen, pseudo-halogeen, zoals trifluormethyl, cyaan, nitro, amino, carboxy, hydroxy, alkyl, alkoxy; R_3 , R_4 , R_5 en R_6 die gelijk of verschillend zijn waterstof, halogeen, pseudohalogeen, cyano, nitro, amino, carboxy, hydroxy, alkyl, alkoxy voorstellen, of R_5 en R_6 een aromatische ring vormen die aan de pyridylring is gecondenseerd, en welke aromatische ring gesubstitueerd kan zijn met één of meer van de volgende groepen: halogeen, pseudo-halogeen, zoals trifluormethyl, cyano, nitro, amino, carboxy, hydroxy, alkyl, alkoxy; onder voorwaarde dat R_1 en R_2 niet gelijk waterstof kunnen zijn en onder voorwaarde dat wanneer R_5 en R_6 beide chloor

zijn en R_1 waterstof is, R_2 geen n-propyl kan zijn.

Onder de voorkeursverbindingen van de uitvinding bevinden zich verbindingen waarin R_5 en R_6 in formule 1 een aromatische ring gecondenseerd aan de pyridinering vormen, d.w.z. verbindingen die een chinolinerig of isochinolinerig bevatten, welke verbindingen verder bij voorkeur de $-NR_1R_2$ en de



CH_2X -functies in formule 1 op de meta-plaats ten opzichte van elkaar hebben. Van bijzondere waarde onder de verbindingen met deze eigenschappen zijn de verbindingen van de uitvinding waarin x in formule 1 zuur-

10 stof is, waarin  in formule 1 een 2-chinolylmethoxygroep is

en waarin R_1 in formule 1 waterstof is, welke voorbeelden echter niet als beperkend voor de uitvinding moeten worden beschouwd.

De onderhavige zouten van de verbindingen volgens formule 1 kunnen met farmaceutisch aanvaardbare anorganische of organische zuren worden gevormd, zoals chloorwaterstofzuur, broomwaterstofzuur en joodwaterstofzuur, fosforzuur, zwavelzuur, salpeterzuur, p-tolueensulfonzuur, methaansulfonzuur, mierzuur, azijnzuur, propionzuur, citroenzuur, wijnsteen zuur en maleinezuur zonder dat deze voorbeelden als beperkend voor de uitvinding moeten worden beschouwd.

20 In sommige gevallen is het voordelig geschikte bioreversibele derivaten van verbindingen van de uitvinding te bereiden, d.w.z. de zogenaamde progeneesmiddelen, bij voorkeur derivaten, waarvan de fysisch-chemische eigenschappen tot een verbeterde oplosbaarheid bij de fysiologische pH en/of absorptie van de verbinding in kwestie zijn.

25 Dergelijke derivaten zijn bijvoorbeeld esters van N-hydroxymethyl-derivaten van verbindingen van de uitvinding, welke verbindingen worden bereid door reactie van de secundaire amine-functie van verbindingen van de uitvinding met formaldehyde (1,2,3,4) gevolgd door reactie met een geschikte zure verbinding of geactiveerde derivaten van dergelijke verbindingen, bijvoorbeeld met bisulfiet (5), N,N-dimethylglycyl, N,N-diëthyl- β -alanine, of fosforzuur (6), maar ook andere geschikte zuren die bioreversibele derivaten met gewenste fysisch-chemische eigenschappen vormen, zijn bruikbaar.

Deze voorbeelden dienen niet als beperkend voor de uitvinding te worden beschouwd en andere geschikte methoden ter verbetering van de fysisch-

0000500

chemische eigenschappen en de oplosbaarheid van de betrokken verbindingen zijn eveneens bruikbaar.

- Metabolieten van arachidonzuur omvatten prostaglandinen en leukotrienen. Beide van deze twee groepen metabolieten zijn belangrijk in de pathofysiologie van ontstekings- en allergische reacties. Vele remstoffen van de prostaglandinesynthese zijn bekend en worden als anti-ontstekingsmiddelen (7) toegepast, maar slechts weinig leukotrieensynthese rekstoffen zijn momenteel bekend (1), en zij zijn gewoonlijk niet klinisch aanvaardbaar. De eerste trap in de biochemische synthese van alle leukotrienen is de peroxydatie bij het 5-koolstofatoom van arachidonzuur. Deze reactie wordt gekatalyseerd door het enzym 5-lipoxygenase, momenteel in hoofdzaak is leukocyten. Leukotriene B₄ is één van de meest krachtige chemisch aantrekkende middelen voor polymorfe nucleaire leukocyten en zij veroorzaken tegelijkertijd aggregatie en degranulering van deze ontstekingscellen.
- 15 Het is aldus een krachtig pro-ontstekingshormoon. Leukotriene-C₄, D₄ en E₄ tezamen omvatten het middel dat reeds bekend staat als "traag-reagerende substantie van anafylaxis" (SRS-A), dat die orde van grootten krachtiger is dan histamine in het teweegbrengen van bronchovernauwing en dat tevens microvasculaire gladde spiersamentrekbaarheid en permeabiliteit reguleert.
- 20 Het is derhalve een mediator van astmatische allergische of ontstekingsreacties.

- (1) R.G. Kallen en W.P. Jencks, J. Biol. Chem., 241, 5864, (1966).
(2) C.J. Martin en M.A. Marini, J. Biol. Chem., 242, 5736 (1967).
(3) M. Levy en D.E. Silberman, J. Biol. Chem., 118, 723 (1937).
25 (4) S. Lewin en D.A. Humphany, J. Chem. Soc. B, 1966, 210.
(5) B.C. Jain, B.H. Iyer, en P.C. Guha (Indian Inst. Sci., Bangalore). Science and Culture 11, 568-9 (1946).
(6) S.A. Varia, S. Schuller, K.B. Sloan en V.J. Stella, J. Pharm. Sci., 73(8), 1068-1073 (1985) en volgende artikelen.
30 (7) R.J. Flowers, S. Moncada en J.R. Vane, in The Pharmacological Basis of Therapeutics (Ed. A.G. Gilman, L.S. Goodman and A. Gilman), blz. 682-728, Macmillan, New York (1980).

Remming van 5-lipoxygenase leidt aldus tot een verlaging in de vorming van alle deze ontstekings- en allergische mediators. Dit heeft zeer belangrijke klinische gevolgen, aangezien specifieke 5-lipoxygenase remstoffen van potentieel belang zijn voor de therapie van astma, allergie,

0100500

reumatoïde arthritis atherosclerose, psoriasis en andere woekerende huid-aandoeningen, ulceratieve colitis en andere chronische ontstekingsaandoeningen, vasospasmen, geassocieerd met angina pectoris enz. De identificatie van specifieke 5-lipoxygenase remstoffen is aldus een nieuwe benadering met vergaande gevolgen voor de behandeling van een reeks van klinische aandoeningen.

(1) M.A. Bray, A.W. Ford-Hutchinson en M.J.H. Smith, in SRS-A and Leukotrienes (Ed. P.J. Piper), blz. 253, Wiley, New York (1981).

Als boven vermeld hebben de onderhavige verbindingen verrassender-
10 wijze een dergelijke specifieke 5-lipoxygenase remmende activiteit getoond.

De biologische activiteit van de onderhavige verbindingen werd zowel in vitro als in vivo bepaald. De volgende methode werd toegepast voor de bepaling van de 5-lipoxygenase activiteit in vitro: Peritoneale ratte-cellen werden uit verdoofde ratten gewonnen door i.p. injectie van 10 ml
15 Hank's uitgebalanceerde zoutoplossing (GIBCO) cat. nr. 4025 USA) dat 12,5 U/ml natriumheparine (Leo Denemarken) bevat. De verkregen cel suspensie, die in hoofdzaak macrofagen bevatte, werd overgebracht in een proefbuis en tweemaal door centrifugering (200 g, 10 minuten) gewassen en opnieuw gesuspenderd met Hank's uitgebalanceerde zoutoplossing die 0,5% serumalbumine bevatte (Sigma Chem. Co. USA). De cellen van 6 ratten werden
20 tenslotte opnieuw gesuspenderd in Hank's uitgebalanceerde zoutoplossing die 5 μ Ci ($1-^{14}$ C) arachidonzuur (The Radiochemical Centre Amersham U.K.) bevatte en gedurende 90 minuten bij 30°C geïncubeerd. Dit veroorzaakte merking van celmembraanfosfolipiden aangezien radio-actief arachidonzuur op
25 de 2-plaats van de glyceroleenheid werd opgenomen. Overmaat arachidonzuur werd daarna verwijderd door de cellen tweemaal als boven beschreven te wassen. De cellen werden tenslotte opnieuw gesuspenderd in dezelfde oplossing bij 10^7 cellen/ml. 475 microliter van de celsuspensie werd gedurende 5 minuten vóórgeïncubeerd bij 37°C met hetzij 5 microliter DMSO (controle-
30 buis) of 5 microliter van een geneesmiddeloplossing in DMSO. Daarna werd 20 microliter van een mengsel van gelijke volumes van het calcium-ionofoor A 23187 10^{-4} M in ethanol (Calbiochem, USA) en 0,4M CaCl_2 in water toegevoegd. De eindconcentratie van A 23187 was aldus 2×10^{-6} M en van Ca^{++} 8mM. Na 5 minuten incubatie werden de buizen overgebracht naar een ijsbad en
35 gedurende 10 minuten bij 3000 g (4°C) gecentrifugeerd. Een aliquot van de bovenstaande laag werd geteld door vloeistofscintillatiespectrometrie ten-

einde de totale radio-actieve afgifte, geïnduceerd door A 23187 in aanwezigheid van geneesmiddelen, te berekenen. Een verlaging in de radio-actieve afgifte werd als indicatie van fosfolipase A₂-remming aangenomen.

De bovenlaag werd daarna tweemaal geëxtraheerd met ethylacetaat (2 ml) op pH 3 ingesteld met 1N HCl en verder geëxtraheerd met 2 x 2 ml ethylacetaat. De gecombineerde extracten werden in vacuum drooggedampt, het residu werd weer opgelost in een klein volume methanol en door middel van een Desage AutospotterTM aangebracht op een silica-gel bekleed met een dunne-laagplaat voorzien van een polaire concentratiezone. (Merck Art. 11798 Darmstadt DT). De platen werden ontwikkeld in de organische laag van het oplosmiddelmengsel ethylacetaat/azijnzuur/iso-octaan/water (55:10:25:50). Radioactieve vlekken werden door autoradiografie (AGFA-GEVAERT Ostray RPI röntgenfilm, België) gedetecteerd, en veranderingen door geneesmiddelen in het metabolische patroon van arachidonzuur werden gekwantificeerd door een laser densitometer (LKB, UltrosanTM 2202, Bromma, Zweden) in combinatie met een integrerende computer (SP 4100, Spectra Physics, San José Ca. USA).

Deze cellen produceerden meetbare hoeveelheden radioactief 6-keto-prostaglandine F_{1α} thromboxaan B₂, prostaglandine D₂, hydroxyheptadecatrieenzuur (HHT) (alle cyclo-oxygenase produkten), 5-hydroxyeicosatetra-eenzuur (5-HETE) en leukotrieen B₄ (beide 5-lipoxygenase produkten).

Bij toevoeging van OT 3447 (voorbeeld IIC) bij een eindconcentratie van 10⁻⁶ M aan het reactiemengsel als boven beschreven, vond een significante en specifieke verlaging in de produktie van leukotrieen B₄ en 5-HETE plaats. Tegelijkertijd werd de synthese van cyclooxygenase produkten HHT, prostaglandine D₂ en tromboxaan B₂ en 6-keto-prostaglandine F_{1α} niet beïnvloed en werd de synthese van 6-keto-prostaglandine F_{1α}, het stabiele metaboliet van prostacycline versneld. Dit patroon van geneesmiddel activiteit is een aanwijzing van een ware specifieke 5-lipoxygenaseremming.

Er werden twee in-vivo-methoden toegepast om het effect van hetzij orale of parenterale toediening van de verbindingen aan experimentele dieren op de afgifte van leukotrienen te beoordelen.

In de eerste methode werd calcium ionofoor A 23187 in de peritoneale holte van geadrenalectomiseerde en verdoofde ratten geïnjecteerd. 5 Minuten later werd de holte gewassen en werden de leukotrienen met ethanol geëxtraheerd en opnieuw opgelost in water of buffer. De hoeveelheid leukotrieen D₄ afgegeven in reactie A 23187 werd door een biobepaling vastgesteld, onder gebruik van de contractie van een geïsoleerde cavia ileum-

strook als indicator. Leukotrienen C_4 en C_8 werden door commercieel verkrijgbare radioimmunobepalingen (resp. New England Nuclear, Dreieich, West Germany, en the Radiochemical Centre, Amersham, U.K.) gemeten. Volgens alle drie bepalingen werd een aanzienlijke remming van leukotrienen vorming
5 waargenomen na de toediening van OT 3447 (voorbeeld IIC) vóór de intraperitoneale injectie van A 23187.

De andere methode werd toegepast voor het meten van de fysiologische consequentie van leukotrienen-afgifte in de longen, een astmatische aanval, Cavia's, die gevoelig zijn voor ovalbumine, werden verdoofd en mechanisch
10 beademd met een constant luchtvolume ad-modum Konzett-Rössler. De dieren werden vóórbehandeld met mepyramine, indomethacine en propranolol om storing met endogene produktie van histamine, prostaglandine, en β -adrenerische mechanismes te voorkomen. Zij werden daarna beproefd met een intraveneuze injectie van ovalbumine waarna de verhoging van de luchtwegweerstand
15 werd gemeten door de respiratoire overstroming. Vóórbehandeling van de dieren met OT 3447 (voorbeeld IIC) verminderde op significante wijze de astmatische reactie, hetgeen een aanduiding is van een klinisch gunstig effect van het remmen van endogene leukotrienenafgifte door toediening van deze verbinding.

20 Antagonisme van door leukotrienen overgebrachte effecten op het receptorniveau, naast de remming van leukotriensynthese, is een andere actiemodus van sommige van de onderhavige verbindingen. Blijkbaar is dit tweeledige mechanisme van potentieel groot belang voor het tegengaan van leukotrienen overgebrachte reacties.

25 Leukotrienen-antagonisten kunnen worden geïdentificeerd door de contracties waar te nemen opgewekt in preparaten van cavia ileumstroken die in fysiologische buffers zijn opgehangen, door toevoeging van zuiver leukotrienen D_4 . De ileumstroken worden met een isotone omvormer verbonden en de contacties worden continu met een meerdere kanalen bezittende recorder
30 geregistreerd.

Vóór toevoeging van leukotrienen D_4 worden atropine en indomethacine aan de buffer toegevoegd teneinde eventuele cholinergische of prostaglandine-overgebrachte contractie-effecten te blokkeren. De proefverbindingen die worden bestudeerd ten opzichte van leukotrienen-antagonisme worden op
35 gelost in dimethylsulfoxyde (DMSO) en toegevoegd aan het orgaanbad 2 minuten vóór de toevoeging van leukotrienen D_4 bij $10^{-9}M$ (eindconcentratie), waarbij de eindconcentratie van DMSO 0,1% is, een concentratie waarvan niet

kon worden aangetoond dat deze de ileumreactie van leukotriëen D_4 beïnvloedde. De proefverbindingen kunnen bij verschillende concentraties worden toegevoegd, te beginnen dikwijls bij $10^{-6}M$ en daarna met aflopende concentratie in het geval van antagonisme.

- 5 Bij toevoeging van de verbindingen van de onderhavige uitvinding aan het ileum preparaat vóór toediening van leukotriëen D_4 vond een significante remming van de specifieke leukotriëen D_4 -geïnduceerde contractie plaats. In sommige gevallen vond deze remming plaats in concentraties in het submicromolaire gebied, bijvoorbeeld voorbeelden XXXIX, XI (deel A),
10 XI (deel C), XVIII, XXIII, XXII en LXXVIII (deel C).

Aan de andere kant werden de contracties geïnduceerd met histamine bij $10^{-6}M$ niet door deze verbindingen geremd, zelfs niet bij micromolaire concentraties.

- 15 Produkten gevormd door het enzym, verantwoordelijk voor de eerste trap in leukotriëen synthese, 5-lipoxygenase, hetgeen waarschijnlijk het doelenzym van de verbindingen van de onderhavige uitvinding is, spelen een rol als mediators van mastceldegranulering. Eén van de effecten van mastceldegranulering is de afgifte van histamine. Aldus kunnen 5-lipoxygenaseremmers histamine-afgifte uit mastcellen onderdrukken.

- 20 Teneinde deze mogelijkheid te onderzoeken werden cellen verkregen uit wasvloeistoffen van de peritoneaal holte van ratten bestudeerd. Deze peritoneale wasvloeistoffen bevatten in hoofdzaak macrofagen en mastcellen. De mastcellen werden passief gesensibiliseerd met IgE-antilichamen ten opzichte van ovalbumine en daarna beproefd met het antigeen, ovalbumine
25 om histamine-afgifte te induceren. Anderszins werden de niet-gesensibiliseerde mastcellen blootgesteld aan een ionofoor, verbinding 48/80[®], die onafhankelijk van immunologische mechanismen histamine-afgifte induceert. Histamine dat aan het medium na degranulering van de peritoneale mastcellen was afgegeven werd door een fluorometrische methode gemeten.

- 30 Sommige van de verbindingen van de onderhavige uitvinding remden histamine-afgifte uit mastcellen (zie tabel A).

T A B E L A

Effekt van verbindingen van de uitvinding op peritoneale mast-
cel histamine-afgifte bij ratten

5	Verbinding ^a volgens	Remming (%) van histamine afgifte geïnduceerd door	
		Antigeen	Cp. 48/80
	Voorbeeld X, deel C	51	19
	Voorbeeld XXXIX	100	95
	Voorbeeld XXXVIII	91	85
10	Voorbeeld XXII	100	75
	Voorbeeld LXVIII	45	17
	Voorbeeld LXXVIII, deel C	96	95
	Voorbeeld LXXIX, deel C	100	95
	Voorbeeld LXX	100	45
15	Voorbeeld LXXVII	100	92
	Voorbeeld LXVI	100	65

a: de verbindingen werden bestudeerd bij 10 μ M concentraties

[≠](het condensatieproduct van N-methyl-p-methoxyfenethylamine met formalde-
hyde)

20 Er was een tendens dat het antigeen sterker werd geremd dan cp
48/80-geïnduceerde histamine-afgifte, in overeenstemming met de gepostu-
leerde rol voor 5-lopoxxygenaseprodukten in immunologisch overgebrachte
mastceldegranulering. De onderhavige waarneming geeft een verdere demonstra-
tie van de geschiktheid van de verbindingen van de uitvinding voor het on-
25 derdrukken van anafylactische reacties.

De onderhavige uitvinding heeft tevens betrekking op een werkwijze
voor het verkrijgen van de onderhavige verbindingen.

In één uitvoeringsvorm, wordt een amine met formule 2 van het for-
muleblad waarin R₃, R₄, R₅, R₆ en X de bovengenoemde betekenissen hebben,
30 in reactie gebracht met een verbinding met formule 3 van het formuleblad,
waarin R₂ de bovengenoemde betekenissen heeft met uitzondering van water-
stof en Y in staat is een "goede afsplitsbare groep" te vormen, waarbij Y
aldus bijvoorbeeld een halogeenatoom, zoals chloor, broom of jodium, of aan
alkyl- of arylsulfonyloxygroep voorstelt, waarbij ook andere afsplitsbare
35 groepen bruikbaar zijn, zoals een alkylsulfaatgroep, een chloorsulfonyl-

oxygroep, een alkylsulfietgroep, een mono- of dialkylfosfaatgroep of een nitraatgroep, ter vorming van een verbinding met formule I, waarin R_1 waterstof betekent.

De reactie wordt uitgevoerd in een geschikt organisch oplosmiddel, zoals methanol, ethanol, dimethylformamide of hexamethylfosfortriamide, maar ook andere oplosmiddelen zijn bruikbaar, de reactie wordt uitgevoerd bij een temperatuur van ongeveer bij of boven kamertemperatuur, tot aan het kookpunt van het toegepaste oplosmiddel. In sommige gevallen is het echter mogelijk het reactiemengsel beneden kamertemperatuur te koelen afhankelijk van de aard van de verbinding van formule 3 als toegepast. De reactie wordt tevens geschikt uitgevoerd in aanwezigheid van een organische base, zoals pyridine, triëthylamine, natriummethanolaat of natriumethanolaat of in aanwezigheid van een geschikte organische base, zoals een alkalimetaalhydroxyde, een alkalimetaalcarbonaat, of een alkalimetaalbicarbonaat, maar ook andere basen zijn bruikbaar. De ruwe reactieprodukten van formule 1 worden door filtratie verzameld, indien geschikt na verdunning met bijvoorbeeld water, of zij worden uit het reactiemengsel geëxtraheerd met een geschikt oplosmiddel, zoals diëthylether, ethylacetaat, dichloormethaan of chloroform. De produkten worden, bijvoorbeeld door rekristallisatie of chromatografie, gezuiverd, indien geschikt na omzetting in zouten met geschikte anorganische of organische zuren, als boven gedefinieerd.

In een andere uitvoeringsvorm wordt een amine van formule 2 omgezet in een verbinding van formule 1, waarin R_1 waterstof voorstelt, door reductieve alkylering, bijvoorbeeld door reactie met een carbonylverbinding met formule 4 van het formuleblad, waarin R_7 , R_8 en de carbonylfunctie tezamen in staat zijn een substituent R_2 met de voornoemde betekenis te vormen, gevolgd door hydrogenering in aanwezigheid van een geschikte katalysator of door reductie, bijvoorbeeld met een alkalimetaalborhydride. De hydrogenering of reductie kan geschikt gelijktijdig worden uitgevoerd met de reactie met de carbonylverbinding, d.w.z. zonder isolering van het tussenprodukt, een zogenaamde Schiff-base.

De reactie wordt uitgevoerd in een geschikt organisch inert oplosmiddel, zoals methanol, ethanol, maar ook andere oplosmiddelen zijn bruikbaar. De reactie wordt bij voorkeur bij omgevingstemperatuur uitgevoerd, maar in sommige gevallen is het geschikt het reactiemengsel onder kamertemperatuur te koelen of het reactiemengsel boven kamertemperatuur te verhitten, tot aan het kookpunt van het toegepaste oplosmiddel, afhankelijk van de

aard van de toegepaste reactanten volgens formules 2 en 4. De isolering en zuivering van de produkten kan als boven beschreven worden uitgevoerd.

Indien een verbinding met formule 1, waarin R_1 verschilt van waterstof, gewenst is, kunnen de bovengenoemde verbindingen van formule 1, waarin R_1 waterstof voorstelt, verder worden gealkyleerd door reactie met een verbinding met formule 5 van het formuleblad, waarin R_1 en Y de boven weergegeven betekenissen hebben met uitzondering dat R_1 geen waterstof kan zijn. De oplosmiddelen en reactieomstandigheden zijn bij voorkeur dezelfde als boven beschreven.

10 De invoering van de substituenten R_1 en R_2 kan gelijktijdig worden uitgevoerd, bijvoorbeeld wanneer $R_1 = R_2$, maar ook wanneer R_1 en R_2 verschillend zijn, kan de reactie zonder isolering van het monogealkyleerde tussenprodukt worden uitgevoerd.

In nog een andere uitvoeringsvorm wordt een verbinding met formule 7 15 van het formuleblad, waarin R_1 , R_2 , R_3 en R_4 de voornoemde betekenissen hebben en X zuurstof of zwavel voorstelt, in reactie gebracht met een verbinding met formule 8 van het formuleblad, waarin R_5 , R_6 en Y de voornoemde betekenissen hebben, onder vorming van de gewenste verbinding van formule 1.

20 Het oplosmiddel en de reactieomstandigheden zijn geschikt als boven beschreven voor de alkylering van aminen volgens formule 2, maar ook andere oplosmiddelen en/of reactieomstandigheden zijn bruikbaar, afhankelijk van de aard van de verbindingen van de formules 7 en 8 die worden omgezet.

Een andere uitvoeringsvorm wordt beschreven in reactieschema A van 25 het formuleblad, waarin n 1 of 2 betekent en R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 en R_6 de voornoemde betekenissen hebben.

Indien R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 en R_6 substituenten zijn of bevatten die onder de bovenvermelde omstandigheden in reactie kunnen treden, worden dergelijke R_1 , R_2 , R_3 , R_4 en R_5 en R_6 groepen op gebruikelijke wijze vóór de 30 reactie beschermd waarbij na de reactie de beschermgroepen worden verwijderd.

De onderhavige verbindingen zijn bestemd voor toepassing in farmaceutische preparaten die bruikbaar zijn voor de behandeling van astma, allergie, reumatoïde arthritis, atherosclerose, psoriasis en andere woekerende huidaandoeningen, ulceratieve colitis en andere onstekingsaandoeningen, 35 vasospasmen enz.

De vereiste hoeveelheid van een verbinding volgens formule (I) (hierna aangeduid als de actieve component) voor een therapeutisch effect zal

55 60 65 70

uiteraard zowel van de bepaalde verbinding, de toedieningsroute en het behandelde subject afhangen. Een geschikte dosis van een verbinding van formule (I) voor een warmbloedige die bijvoorbeeld lijdt aan een ontsteking als hiervoor gedefinieerd is 0,5-100 mg per kg lichaamsgewicht, waarbij de
5 voorkeursdosering 0,5-50 mg/kg lichaamsgewicht, bijvoorbeeld 5-25 mg/kg is, één of meerdere malen per dag toegediend.

Bij de behandeling of profylaxis van ontstekingen aan de luchtwegen is een geschikte anti-astmatische dosis van een verbinding volgens formule (I) 1 microgram tot 50 mg verbinding per kg/lichaamsgewicht, waarbij de
10 voorkeursdosering 1 microgram tot 10 mg/kg lichaamsgewicht, bij voorkeur 1 microgram tot 5 mg/kg.

Hoewel een actieve component alleen als een ruwe chemicalie kan worden toegediend heeft het de voorkeur deze als een farmaceutisch preparaat aan te bieden. Geschikt omvat de actieve component 0,1-100 gew.% van de
15 formulering. Geschikt bevatten de dosiseenheden van een formulering tussen 0,1 mg en 1 g van de actieve component. Voor uitwendige toediening omvat de actieve component bij voorkeur 1-2 gew.% van de formulering, maar de actieve component kan ook wel 10% w/w omvatten. Formuleringen die voor toediening door de neus of mond geschikt zijn (zoals aangedreven poederafgeven-
20 de formuleringen als hierna beschreven) kunnen 0,1-20% w/w, bijvoorbeeld ongeveer 2% w/w actieve component, bevatten.

Onder de term "doseringseenheid" verstaat men een unitaire, d.w.z. een enkele dosis die men een patiënt kan toedienen en die makkelijk kan worden gehanteerd en verpakt, en als een chemisch en fysische stabiele een-
25 heidsdosis, die herzij het actieve materiaal als een mengsel daarvan met een vaste of vloeibare farmaceutische verdunner of drager omvat, wordt gehandhaafd.

De preparaten, zoals voor veeartsenijkundig als humaan medicinaal gebruikt, van de onderhavige uitvinding omvat een actieve component in associatie met een farmaceutisch aanvaardbare drager van naar keuze andere
30 therapeutische componenten. De dragers moeten aanvaardbaar zijn in de betekenis dat zij verenigbaar zijn met andere ingrediënten van de formuleringen en niet schadelijk voor de ontvanger.

De preparaten omvatten die in een vorm geschikt voor orale, oftalmische, rectale, parenterale (met inbegrip van subcutaan, intramusculair en
35 intraveneus), intra-articulaire, topische, nasale of buccale toediening.

De preparaten kunnen geschikt worden aangeboden in een dosis-een-

heidsvorm en worden bereid volgens elk van de in de techniek van de farmaceutische industrie welbekende methoden. Alle methoden omvatten de trap dat de actieve component in samenhang wordt gebracht met de drager die bestaat uit een of meer hulpcomponenten. In het algemeen worden de preparaten bereid door de actieve component uniform en grondig in contact te brengen met een vloeibare drager of een fijnverdeelde vaste drager of beide, dan zonodig het produkt in de gewenste vorm te brengen.

Preparaten volgens de onderhavige uitvinding die geschikt zijn voor orale toediening kunnen de vorm aannemen van discrete eenheden, zoals capsules, sachets, tabletten of ouwels, elk met een voorafbepaalde hoeveelheid van de actieve component in de vorm van een poeder of korrels; van een oplossing of een suspensie in een waterige vloeistof of niet-waterige vloeistof, of in de vorm van een olie-in-water-emulsie of een water-in-olie-emulsie. De actieve component kan tevens de vorm van een bolus, liksteen of pasta worden toegevoegd.

Een tablet wordt gemaakt door de actieve component naar keuze met één of meer hulpingrediënten samen te persen of te profileren. Samengepersde tabletten worden verkregen door in een geschikte machine de actieve component in vrijvloeiende vorm als poeder of korrels, naar keuze gemengd met een binder, glijmiddel, inerte verdunner, oppervlakte-actieve of dispergeermiddel samen te persen. De gevormde tabletten worden gemaakt door in een geschikte machine de actieve poedervormige component en een geschikte drager bevochtigd met een inert vloeibaar verdunningsmiddel vorm te geven.

Preparaten voor rectale toedieningen kunnen de vorm hebben van een zetpil waarin de actieve component en een drager, zoals cacaoboter opgenomen is, of in de vorm van een enema.

Preparaten geschikt voor parenterale toediening omvatten een geschikt steriel olieachtig waterig preparaat van de actieve component, die bij voorkeur isotoon is met het bloed van de ontvanger.

Preparaten geschikt voor intra-articulaire toediening kunnen de vorm aannemen van een steriel waterig preparaat van de actieve component die in een microkristallijne vorm kan zijn bijvoorbeeld in de vorm van een waterige microkristallijne suspensie. Liposomale samenstellingen of biologisch afbreekbare polymeersystemen kunnen tevens bruikbaar zijn om de actieve component voor zowel intra-articulaire of oftalmische toediening geschikt te maken.

Preparaten die geschikt zijn voor topische toediening omvatten vloeibare of half-vloeibare preparaten, zoals elixers, lotions, applicaties, olie-in-water- of water-in-olie-emulsies, zoals cremes, zalven of pasta's of oplossingen of suspensies zoals druppels. Voor oftalmische toediening
5 kan de actieve component bijvoorbeeld worden aangeboden in de vorm van waterige oogdruppels, zoals bijvoorbeeld een 0,1-1,0%'s oplossing.

Samenstellingen die geschikt zijn voor toediening via de neus of de mondholte omvatten poeder, zichzelf voortstuwende en spraysamenstellingen zoals aerosols en sproeiflessen. De samenstellingen wanneer gedispergeerd
10 hebben bij voorkeur een deeltjesafmeting in het traject van 10 tot 100 micrometer.

Dergelijke samenstellingen hebben met de meeste voorkeur de vorm van een fijnverdeeld poeder voor pulmonaire toediening uit een poeder inhaleringsinrichting of een zelf zelf-voortstuwende poeder-afgevende samen-
15 stelling, waarbij de actieve component als fijnverdeeld poeder tot aan 99,9% w/w van de samenstelling kan omvatten. Bij de zichzelf voortstuwende oplossings- en spraysamenstellingen kan het effect hetzij door de keuze van een klep met de gewenste verstuiwingseigenschappen (bijvoorbeeld in staat een nevel met de gewenste deeltjesgrootte te produceren) of door de actie-
20 ve component als een gesuspendeerd poeder in een beheerste deeltjesafmeting op te nemen, worden bereikt. Deze zich zelf-voortstuwende samenstellingen kunnen hetzij poeder-afgevende samenstellingen of samenstellingen zijn die de actieve component als druppels van een oplossing of suspensie afgeven.

25 Zich zelf-voortstuwende poeder-afgevende samenstellingen bestaan bij voorkeur uit gedispergeerde deeltjes van vaste actieve componenten, alsmede een vloeibaar drijfmiddel met bij atmosferische druk een kookpunt beneden 18°C. Het vloeibare drijfmiddel kan elk drijfmiddel zijn waarvan bekend is dat het geschikt is voor medicinale toediening en kan bestaan uit één
30 of meer lagere alkylkoolwaterstoffen of gehalogeneerde lagere alkylkoolwaterstoffen of mengsels daarvan; waarbij gechloreerde en gefluoreerde lagere alkylkoolwaterstoffen bijzondere voorkeur hebben. In het algemeen vormt het drijfmiddel 50-99,9% w/w van de samenstelling terwijl de actieve component 0,1-20% w/w, bijvoorbeeld ongeveer 2% w/w van de samenstelling vormt.

35 De farmaceutisch aanvaardbare drager in dergelijke zich zelf-voortstuwende samenstellingen kan andere bestanddelen naast het drijfmiddel omvatten, in het bijzonder een oppervlakte-actief middel of een vaste verdun-

ner of beide. Oppervlakte-actieve middelen zijn gewenst aangezien zij het
samenklonteren van de deeltjes van de actieve component voorkomen en de
actieve component in suspensie houden. Bijzonder waardevol zijn vloeibare
niet-ionogene oppervlakte-actieve middelen en vaste anionische oppervlakte-
5 actieve middelen of mengsels daarvan. Geschikte vloeibare niet-ionogene
oppervlakte-actieve middelen zijn esters en deelesters van vetzuren van
alifatische meerwaardige alcoholen, bijvoorbeeld sorbitan-mono-oleaat en
sorbitantrioleaat, in de handel bekend als "Span 80" (handelsnaam) en
"Span 85" (handelsnaam). Het vloeibare niet-ionogene oppervlakte-actieve
10 middel kan 0,01 tot 20% w/w van het preparaat uitmaken, hoewel het bij voor-
keur minder dan 1% w/w daarvan is. Geschikte vaste anionische oppervlakte-
actieve middelen omvatten alkalimetaal-, ammonium- en aminezouten van di-
alkylsulfosuccinaat (waarin de alkylgroepen 4-12 koolstofatomen bevatten).
De vaste anionische oppervlakte-actieve middelen kunnen 0,01 tot 20% w/w
15 van de samenstelling uitmaken, hoewel bij voorkeur minder dan 1% w/w van
de samenstelling vaste verdunners in dergelijke zelf-voortstuwende samen-
stellingen worden opgenomen, wanneer de dichtheid van de actieve component
aanzienlijk verschilt van de dichtheid van het drijfmiddel. Tevens bevoor-
deren zij het in suspensie houden van de actieve component. De vaste verdun-
20 ner heeft de vorm van een fijn poeder, bij voorkeur met een deeltjesgrootte
van dezelfde orde als die van de deeltjesgrootte van de actieve component.
Geschikte vaste verdunners omvatten natriumchloride, natriumsulfaat en
suikers.

De preparaten van de onderhavige uitvinding kunnen tevens de vorm
25 hebben van een zich zelf-voortstuwende preparaat waarin de actieve compo-
nent in oplossing aanwezig is. Dergelijke preparaten omvatten meestal de
actieve component met drijfhelp en hulpoplosmiddel, en met voordeel een
anti-oxydant stabilisator. Het drijfmiddel is een of meer van de reeds eer-
der genoemde middelen. Hulpoplosmiddelen worden gekozen vanwege hun oplos-
30 baarheid in het drijfmiddel, hun vermogen de actieve component op te lossen
en omdat zij het laagste kookpunt hebben dat bij deze bovengenoemde eigen-
schappen past. Geschikte hulpoplosmiddelen zijn lagere alkylalcoholen en
ethers en mengsels daarvan. Het hulpoplosmiddel kan 5-40% w/w van de samen-
stelling uitmaken en bedraagt bij voorkeur minder dan 20% w/w. Antioxydant
35 stabilisator kunnen in dergelijke oplossingen-samenstellingen worden opge-
nomen om verslechtering van de actieve component te voorkomen, en zij be-
staan meestal uit alkalimetaalascorbaten of bisulfieten. Zij zijn bij voor-

keur aanwezig in een hoeveelheid van tot ten hoogste 0,25% w/w van de samenstelling.

Dergelijke zichzelf-voortstuwende samenstellingen kunnen volgens elke bekende methode worden bereid. De actieve component (hetzij in de vorm van deeltjes als hiervoor gedefinieerd in suspensie in een geschikte vloeistof of tot ten hoogste 20%'s w/v oplossing in een aanvaardbaar hulpoplossmiddel, al naar het beste is) gemengd met elk ander bestanddeel van een farmaceutisch aanvaardbare drager. Het verkregen mengsel wordt gekoeld, in een geschikte gekoelde houder ingevoerd waarna hieraan stuwmiddel in vloeibare vorm wordt toegevoegd; en vervolgens de houder wordt gesloten. Naar keuze kunnen dergelijke zelf-voortstuwende samenstellingen worden bereid door de actieve component hetzij in deeltjesvorm als hiervoor gedefinieerd of in een 2-20%'s w/v alcohol of waterige oplossing, al naar het beste is, te mengen, tezamen met de resterende bestanddelen van de farmaceutisch aanvaardbare drager anders dan het drijfmiddel; het verkregen mengsel, naar keuze met een bepaald drijfmiddel, in een geschikte houder in te voeren; en het drijfmiddel onder druk bij omgevingstemperatuur in de houder te injecteren via een klep die een deel vormt van de houder en die wordt toegepast om daaruit de afgifte van de samenstelling te regelen. Het is gewenst dat de houder wordt ontlucht door in een geschikt stadium bij de bereiding van de zelf-voortstuwende samenstelling daaruit lucht te verwijderen.

Een geschikte houder voor een zelf-voortstuwende samenstelling is voorzien van een met de hand bedienbare klep en is opgebouwd uit aluminium, roestvrijstaal of een versterkt glas. De klep dient uiteraard de gewenste verstuvings eigenschappen voor deeltjesgrootte als eerder gedefinieerd te geven. De klep is gunstig van het type waarbij bij elke bediening van de klep een vaste hoeveelheid van de samenstelling wordt afgegeven, bijvoorbeeld bij elke afgifte ongeveer 50 tot 100 microliter van de samenstelling.

De samenstellingen van de onderhavige uitvinding kunnen tevens de vorm hebben van een waterige of verdunde alcoholische oplossing, naar keuze een steriele oplossing van de actieve component ten gebruike in een vernevelaar of verstuiver, waarbij een versnelde luchtstroom wordt toegepast om een fijne nevel te produceren die bestaat uit fijne druppeltjes van de oplossing. Een buffermiddel en een oppervlakte-actief middel kunnen tevens in een dergelijke samenstelling worden opgenomen die voorts een conserveermiddel, zoals methylhydroxybenzoesaat dient te bevatten.

Andere samenstellingen die geschikt zijn voor nasale toediening om-

vatten een fijn poeder met een deeltjesgrootte van 10 tot 100 micrometer, dat op de wijze waarop een snuifje wordt genomen wordt toegediend, d.w.z. een snelle inhalering door de nasale toegang uit een houder met het poeder die dicht bij de neus wordt gehouden.

- 5 Naast de voornoemde componenten kunnen de samenstellingen van deze uitvinding ook één of meer andere componenten zoals verdunners, buffers, smaakmiddelen, binders, oppervlakte-actieve middelen, verdikkers, glijmiddelen, conserveermiddelen, bijvoorbeeld methylhydrybenzoesaat (inclusief antioxydantia), emulgatoren en dergelijke, bevatten.
- 10 De preparaten kunnen verder andere therapeutische verbindingen bevatten die gewoonlijk bij de behandeling van bovengenoemde pathologische aandoeningen worden gebruikt, bijvoorbeeld glucocorticoiden, anti-histaminen, anticholinergische middelen, methylxanthinen, β -adrenergische middelen, salicylaten, indomethanine, flufenamaat, naproxen, timegadine, goudzouten,
- 15 penicillamine, serum cholesterol-verlagende middelen, retinoiden, zinkzouten en salicylazosulfapyridine (salazopyrin).

Volgens de uitvinding worden de onderhavige verbindingen toegediend aan een patiënt die lijdt aan één of meer van de bovengenoemde pathologische aandoeningen in een dagelijkse dosis (voor volwassenen) van 0,1 mg tot

20 7000 mg, bij voorkeur 35-3500 mg, en in de veterinaire praktijk in overeenkomstige dagelijkse dosis van 0,5 tot 100 mg/kg lichaamsgewicht.

De uitvinding zal nader worden toegelicht met de volgende niet-beperkende voorbeelden:

Voorbeeld I

25 4-(4'-Pyridylmethoxy)-N-methylaniline

A. 4-(4'-Pyridylmethoxy)acetanilide

Een mengsel van 4-acetaminofenol (30,5 g), 4-chloormethylpyridine hydrochloride (40 g), kaliumcarbonaat (85 g) en dimethylformamide (400 ml) wordt bij kamertemperatuur gedurende ongeveer 20 uur geroerd en wordt uiteindelijk bij 60-80°C gedurende nog eens 3-4 uur geroerd. Het verkregen mengsel wordt met water verdund teneinde het produkt te laten neerslaan, dat wordt afgefiltreerd, met water gewassen en aan de lucht gedroogd. Een analytisch zuiver monster heeft een smeltpunt van 165-167°C.

B. 4-(4'-Pyridylmethoxy)aniline

35 Een mengsel van 4-(4'-pyridylmethoxy)acetanilide (40 g), 4N zoutzuur (400 ml) en ethanol (100 ml) wordt gedurende 3 uur onder terugloop

3303596

behandeld. Na koeling wordt de verkregen oplossing met een oplossing van natriumhydroxyde tot een pH van 8 geneutraliseerd teneinde het produkt te laten neerslaan, dat wordt afgefiltreerd, met water gewassen en aan de lucht gedroogd. Het wordt als een hydraat met een smeltpunt van 130-131°C
5 verkregen.

C. 4-(4'-Pyridylmethoxy)-N-methylaniline

Aan een oplossing van natriummethoxyde (bereid uit 2,3 g natrium) in methanol (30 ml) wordt 4-(4'-pyridylmethoxy)aniline (4,0 g) toegevoegd, gevolgd door paraformaldehyde (0,85 g), waarna het mengsel bij kamertempe-
10 ratuur gedurende 5 uur wordt geroerd. Vervolgens wordt natriumboorhydride (0,7 g) toegevoegd, waarna het mengsel bij kamertemperatuur gedurende nog eens 12 uur wordt geroerd en uiteindelijk gedurende 1 uur onder terugloop wordt behandeld. 2N natriumhydroxyde (30 ml) wordt toegevoegd, waarna het mengsel gedurende 2 uur onder terugloop wordt behandeld en vervolgens ge-
15 koeld en twee keer met ethylacetaat geëxtraheerd. Het extract wordt verdampt en het verkregen produkt uit aceton/water gerekristalliseerd onder vorming van de titelverbinding met een smeltpunt van 129-131°C.

Voorbeeld 2

4-(3'-Pyridylmethoxy)-N-methylaniline

20 A. 4-(3'-Pyridylmethoxy)aceetanilide

De titelverbinding wordt verkregen door de procedure van voorbeeld I, deel A te volgen, maar 4-chloormethylpyridine hydrochloride door 3-chloormethylpyridine hydrochloride te vervangen.

B. 4-(3'-Pyridylmethoxy)aniline

25 Door de procedure van voorbeeld I, deel B te volgen maar 4-(4'-pyridylmethoxy)aceetanilide door 4-(3'-pyridylmethoxy)aceetanilide te vervangen wordt de titelverbinding als een hydraat met een smeltpunt van 72-75°C verkregen.

C. 4-(3'-Pyridylmethoxy)-N-methylaniline

30 De titelverbinding wordt verkregen door de procedure van voorbeeld I deel C te volgen, maar 4-(4'-pyridylmethoxy)aniline door 4-(3'-pyridylmethoxy)aniline te vervangen. Deze wordt geschikt als het dihydrochloride met een smeltpunt van 212°C geïsoleerd.

Voorbeeld III

4-(2'-Pyridylmethoxy)-N-methylaniline

A. 4-(2'-Pyridylmethoxy)aceetanilide

De titelverbinding wordt verkregen door de procedure van voor-
5 beeld I, deel A, te volgen, maar 4-chloormethylpyridine hydrochloride door
2-methylpyridine hydrochloride te vervangen.

B. 4-(2'-Pyridylmethoxy)aniline

De titelverbinding wordt als een olie verkregen door de procedure
van voorbeeld I, deel B, te volgen maar 4-(4'-pyridylmethoxy)aceetanilide
10 door 4-(2'-pyridylmethoxy)aceetanilide te vervangen.

C. 4-(2'-Pyridylmethoxy)-N-methylaniline

De titelverbinding wordt met een smeltpunt van 135-137°C verkregen
door de procedure van voorbeeld I, deel C, te volgen, maar 4-(4'-pyridyl-
methoxy)aniline door 4-(2'-pyridylmethoxy)aniline te vervangen. Deze kan
15 verder als het dihydrochloride met een smeltpunt van 187-189°C worden ge-
ïsoleerd.

Voorbeeld IV

3-(4'-Pyridylmethoxy)-N-methylaniline

A. 3-(4'-Pyridylmethoxy)-aceetanilide

20 De titelverbinding wordt verkregen door de procedure van voorbeeld
I, deel A te volgen, maar 4-acetaminofenol door 3-acetaminofenol te ver-
vangen.

B. 3-(4'-Pyridylmethoxy)aniline

De titelverbinding met een smeltpunt van 114-116°C wordt verkregen
25 door de procedure van voorbeeld I, deel B te volgen, maar 4-(4'-pyridyl-
methoxy)aceetanilide door 3-(4'-pyridylmethoxy)aceetanilide te vervangen.

C. 3-(4'-Pyridylmethoxy)-N-methylaniline

De titelverbinding wordt verkregen door de procedure van voor-
beeld I, deel C te volgen, maar 4-(4'-pyridylmethoxy)aniline door 3-(4'-
30 pyridylmethoxy)aniline te vervangen. Deze wordt als een hemihydraat van
het dihydrochloride met een smeltpunt van 211-214°C geïsoleerd.

Voorbeeld V

3-(3'-Pyridylmethoxy)-N-methylaniline

A. 3-(3'-Pyridylmethoxy)aceetanilide

De titelverbinding wordt verkregen door de procedure van voorbeeld I, deel A, te volgen maar 4-aceetaminofenol door 3-aceetaminofenol, en 4-chloormethylpyridine hydrochloride door 3-chloormethylpyridine hydrochloride te vervangen.

B. 3-(3'-Pyridylmethoxy)aniline

De titelverbinding met een smeltpunt van 99-100°C wordt verkregen door de procedure van voorbeeld I, deel B, te volgen, maar 4-(4'-pyridylmethoxy)aceetanilide door 3-(3'-pyridylmethoxy)aceetanilide te vervangen.

C. 3-(3'-Pyridylmethoxy)-N-methylaniline

De titelverbinding wordt verkregen door de procedure van voorbeeld I, deel C te volgen maar 4-(4'-pyridylmethoxy)aniline door 3-(3'-pyridylmethoxy)aniline te vervangen. Deze wordt als het dihydrochloride met een smeltpunt van 179-182°C geïsoleerd.

Voorbeeld VI

3-(2'-Pyridylmethoxy)-N-methylaniline

A. 3-(2'-Pyridylmethoxy)aceetanilide

De titelverbinding met een smeltpunt van 160-163°C wordt verkregen door de procedure van voorbeeld I, deel A te volgen maar 4-aceetaminofenol door 3-aceetaminofenol, en 4-chloormethylpyridinehydrochloride door 2-chloormethylpyridine hydrochloride te vervangen.

B. 3-(2'-Pyridylmethoxy)aniline

De titelverbinding wordt als een dihydraat met een smeltpunt van 96°C verkregen door de procedure van voorbeeld I, deel B, te volgen, maar 4-(4'-pyridylmethoxy)aceetanilide door 3-(2'-pyridylmethoxy)aceetanilide te vervangen.

C. 3-(2'-Pyridylmethoxy)-N-methylaniline

De titelverbinding wordt verkregen door de procedure van voorbeeld I, deel C te volgen, maar 4-(4'-pyridylmethoxy)aniline door 3-(2'-pyridylmethoxy)aniline te vervangen.

Voorbeeld VII

2-(4'-Pyridylmethoxy)-N-methylaniline

A. 2-(4'-Pyridylmethoxy)aceetanilide

De titelverbinding wordt verkregen door de procedure van voor-
5 beeld I, deel A, te volgen, maar 4-aceetaminofenol door 2-aceetaminofenol
te vervangen.

B. 2-(4'-Pyridylmethoxy)aniline

De titelverbinding wordt verkregen door de procedure van voor-
beeld I, deel B te volgen, maar 4-(4'-pyridylmethoxy)aceetanilide door
10 2-(4'-pyridylmethoxy)aceetanilide te vervangen.

C. 2-(4'-Pyridylmethoxy)-N-methylaniline

De titelverbinding wordt verkregen door de procedure van voor-
beeld I, deel C, te volgen, maar 4-(4'-pyridylmethoxy)aniline door 2-(4'-
pyridylmethoxy)aniline te vervangen.

15 Voorbeeld VIII

2-(3'-Pyridylmethoxy)-N-methylaniline

A. 2-(3'-Pyridylmethoxy)aceetanilide

De titelverbinding wordt verkregen door de procedure van voor-
beeld I, deel A te volgen, maar 4-aceetaminofenol door 2-aceetaminofenol
20 en 4-chloormethylpyridine hydrochloride door 3-chloormethylpyridine hydro-
chloride te vervangen.

B. 2-(3'-Pyridylmethoxy)aniline

De titelverbinding wordt verkregen door de procedure van voorbeeld I,
deel B, te volgen, maar 4-(4'-pyridylmethoxy)aceetanilide door 2-(3'-pyri-
25 dylmethoxy)aceetanilide te vervangen.

C. 2-(3'-Pyridylmethoxy)-N-methylaniline

De titelverbinding wordt verkregen door de procedure van voorbeeld I,
deel C, te volgen, maar 4-(4'-pyridylmethoxy)aniline door 2-(3'-pyridylme-
thoxy)aniline te vervangen.

Voorbeeld IX

2-(2'-Pyridylmethoxy)-N-methylaniline

A. 2-(2'-Pyridylmethoxy)aceetanilide

De titelverbinding wordt verkregen door de procedure van voorbeeld I,
5 deel A, te volgen, maar 4-aceetaminofenol door 2-aceetaminofenol en 4-chloormethylpyridine hydrochloride door 2-chloormethylpyridine hydrochloride te vervangen.

B. 2-(2'-Pyridylmethoxy)aniline

De titelverbinding wordt verkregen door de procedure van voorbeeld I,
10 deel B, te volgen, maar 4-(4'-pyridylmethoxy)aceetanilide door 2-(2'-pyridylmethoxy)aceetanilide te vervangen.

C. 2-(2'-Pyridylmethoxy)-N-methylaniline

De titelverbinding wordt verkregen door de procedure van voorbeeld I,
deel C, te volgen, maar 4-(4'-pyridylmethoxy)aniline door 2-(2'-pyridylme-
15 thoxy)aniline te vervangen.

Voorbeeld X

4-(2'-Chinolylmethoxy)-N-methylaniline

A. 4-(2'-Chinolylmethoxy)aceetanilide

De titelverbinding met een smeltpunt van 178-180°C wordt verkregen
20 door de procedure van voorbeeld I, deel A te volgen, maar 4-chloormethylpyridine hydrochloride door 2-chloormethylchinoline hydrochloride te vervangen.

B. 4-(2'-Chinolylmethoxy)aniline

De titelverbinding met een smeltpunt van 132-133°C wordt verkregen
25 door de procedure van voorbeeld I deel B, te volgen, maar 4-(4'-pyridylmethoxy)aceetanilide door 4-(2'-chinolylmethoxy)aceetanilide te vervangen.

C. 4-(2'-Chinolylmethoxy)-N-methylaniline

De titelverbinding wordt verkregen door de procedure van voorbeeld I,
deel C, te volgen maar 4-(4'-pyridylmethoxy)aniline door 4-(2'-chinolyl-
30 methoxy)aniline te vervangen. Deze wordt als een hemihydraat van het dihydrochloride met een smeltpunt van 225°C geïsoleerd.

Voorbeeld XI

3-(2'-Chinolylmethyl)-N-methylaniline

A. 3-(2'-Chinolylmethoxy)acetanilide

De titelverbinding wordt als een trihydraat met een smeltpunt van
5 160-162°C verkregen door de procedure van voorbeeld I, deel A te volgen,
maar 4-aceetaminofenol door 3-aceetaminofenol en 4-chloormethylpyridine
hydrochloride door 2-chloormethylchinoline hydrochloride te vervangen.

B. 3-(2'-Chinolylmethoxy)aniline

De titelverbinding wordt als een dihydraat met een smeltpunt van
98°C verkregen door de procedure van voorbeeld I, deel B te volgen, maar
10 4-(4'-pyridylmethoxy)acetanilide door 3-(2'-chinolylmethoxy)acetanilide
te vervangen.

C. 3-(2'-Chinolylmethoxy)-N-methylaniline

De titelverbinding wordt verkregen door de procedure van voorbeeld I,
deel C te volgen, maar 4-(4'-pyridylmethoxy)aniline door 3-(2'-chinolyl-
15 methoxy)aniline te vervangen. Deze wordt als een hemihydraat van het dihy-
drochloride met een smeltpunt van 227°C geïsoleerd.

Voorbeeld XII

2-Chloor-4-(4'-pyridylmethoxy)-N-methylaniline

A. 2-Chloor-4-(4'-pyridylmethoxy)acetanilide

20 De titelverbinding wordt als een hydraat met een smeltpunt van
126-128°C verkregen door de procedure van voorbeeld I, deel A te volgen,
maar 4-aceetaminofenol door 3-chloor-4-aceetaminofenol te vervangen.

B. 2-Chloor-4-(4'-pyridylmethoxy)aniline

De titelverbinding met een smeltpunt van 120-121°C wordt verkregen
25 door de procedure van voorbeeld I, deel B te volgen, maar 4-(4'-pyridyl-
methoxy)acetanilide door 2-chloor-4-(4'-pyridylmethoxy)acetanilide te
vervangen.

C. 2-Chloor-4-(4'-pyridylmethoxy)-N-methylaniline

De titelverbinding wordt verkregen door de procedure van voorbeeld I,
30 deel C te volgen, maar 4-(4'-pyridylmethoxy)aniline door 2-chloor-4-(4'-
pyridylmethoxy)aniline te vervangen.

Voorbeeld XIII

3-Chloor-4-(4'-pyridylmethoxy)-N-methylaniline

A. 3-Chloor-4-(4'-pyridylmethoxy)aceetanilide

De titelverbinding wordt verkregen door de procedure van voorbeeld I, 5 deel A te volgen, maar 4-aceetaminofenol door 2-chloor-4-aceetaminofenol te vervangen.

B. 3-Chloor-4-(4'-pyridylmethoxy)aniline

De titelverbinding wordt als een dihydraat met een smeltpunt van 94-96°C verkregen door de procedure van voorbeeld I, deel A te volgen, maar 10 4-(4'-pyridylmethoxy)aceetanilide door 3-chloor-4-(4'-pyridylmethoxy)-aceetanilide te vervangen.

C. 3-Chloor-4-(4'-pyridylmethoxy)-N-methylaniline

De titelverbinding wordt verkregen door de procedure van voorbeeld I, 15 deel C te volgen, maar 4-(4'-pyridylmethoxy)aniline door 3-chloor-4-(4'-pyridylmethoxy)aniline te vervangen.

Voorbeeld XIV

2,3-Dichloor-4-(4'-pyridylmethoxy)-N-methylaniline

A. 2,3-Dichloor-4-(4'-pyridylmethoxy)aceetanilide

De titelverbinding wordt als een hydraat met een smeltpunt van 20 159-161°C verkregen door de procedure van voorbeeld I, deel A te volgen, maar 4-aceetaminofenol door 2,3-dichloor-4-aceetaminofenol te vervangen.

B. 2,3-Dichloor-4-(4'-pyridylmethoxy)aniline

De titelverbinding met een smeltpunt van 123-124°C wordt verkregen door de procedure van voorbeeld I, deel B te volgen, maar 4-(4'-pyridyl- 25 methoxy)aceetanilide door 2,3-dichloor-4-(4'-pyridylmethoxy)acetamide te vervangen.

C. 2,3-Dichloor-4-(4'-pyridylmethoxy)-N-methylaniline

De titelverbinding met een smeltpunt van 160-162°C wordt verkregen door de procedure van voorbeeld I, deel C te volgen, maar 4-(4'-pyridyl- 30 methoxy)aniline door 2,3-dichloor-4-(4'-pyridylmethoxy)aniline te vervangen.

Voorbeeld XV

4-(4'-Pyridylmethoxy)-N,N-dimethylaniline

Aan een oplossing van 4-(4'-pyridylmethoxy)aniline (10,0 g; bereid
zoals beschreven in voorbeeld I, deel B) in hexamethylfosforyltri-
5 (50 ml) wordt natriumbicarbonaat (12,5 g) toegevoegd, gevolgd door methyl-
jodide (14,2 g) waarna het mengsel bij omgevingstemperatuur gedurende 12 uur
wordt geroerd. Het produkt wordt door verdunning met water (ongeveer
500 ml) neergeslagen en door filtratie verzameld, met water gewassen en aan
de lucht gedroogd. Na rekristallisatie uit ethanol/water wordt de titelver-
10 binding met een smeltpunt van 123-125°C verkregen.

Voorbeeld XVI

4-(3'-Pyridylmethoxy)-N,N-dimethylaniline

De titelverbinding wordt verkregen door de procedure van voorbeeld
XV te volgen, maar 4-(4'-pyridylmethoxy)aniline door 3-(4'-pyridylmethoxy)-
15 aniline (bereid zoals beschreven in voorbeeld IV, deel B) te vervangen.
Deze wordt als het dihydrochloride met een smeltpunt van 211-213°C geïso-
leerd.

Voorbeeld XVII

2,3-Dichloor-4-(4'-pyridylmethoxy)-N,N-dimethylaniline

20 De titelverbinding met een smeltpunt van 95-96°C wordt verkregen
door de procedure van voorbeeld XV te volgen, maar 4-(4'-pyridylmethoxy)-
aniline door 2,3-dichloor-4-(4'-pyridylmethoxy)aniline (bereid zoals in
voorbeeld XIV, deel B beschreven) te vervangen.

Voorbeeld XVIII

25 3-(2'-Chinolylmethoxy)-N,N-dimethylaniline

De titelverbinding wordt verkregen door de procedure van voorbeeld
XV te volgen, maar 4-(4'-pyridylmethoxy)aniline door 3-(2'-chinolylmethoxy)-
aniline (bereid zoals in voorbeeld XI, deel B beschreven) te vervangen.
Deze wordt als een dihydraat van het dihydrochloride met een smeltpunt van
30 155°C geïsoleerd.

Voorbeeld XIX

3-(4'-Pyridylmethoxy)-N-methylaniline

Aan een gekoelde oplossing van 3-(4'-pyridylmethoxy)aniline (2,0 g,

100-100-100-100

10 mmol; bereid zoals in voorbeeld IV, deel B beschreven) in hexamethylfosforyltri-
amide (10 ml) wordt natriumbicarbonaat (2,5 g) toegevoegd, ge-
volgd door methyljodide (1,42 g, 10 mmol) waarna het mengsel gedurende on-
geveer 6 uur bij -5 tot -10°C wordt geroerd. Men laat het produkt door ver-
5 dunning met water (ongeveer 50 ml) neerslaan, waarna dit door filtratie
wordt verzameld, met water gewassen en aan de lucht gedroogd. Na rekris-
tallisatie uit ethanol-water, wordt de titelverbinding, identiek (IR) ana-
lyse, TLC), met de verbinding bereid als in voorbeeld IV, deel C, verkre-
gen.

10 Voorbeeld XX

4-(2'-Chinolylmethoxy)-N-methylaniline

Door de procedure van voorbeeld XIX te volgen, maar 3-(4'-pyridyl-
methoxy)aniline door 4-(2'-chinolylmethoxy)aniline (bereid als in voor-
beeld X, deel B beschreven) te vervangen, wordt de titelverbinding, iden-
15 tiek (IR, analyse TLC) met de verbinding, bereid zoals in voorbeeld X, deel
C beschreven, verkregen.

Voorbeeld XXI

3-(2'-Chinolylmethoxy)-N-methylaniline

Door de procedure van voorbeeld XIX te volgen, maar 3-(4'-pyridyl-
20 methoxy)aniline door 3-(2'-chinolylmethoxy)aniline (bereid zoals in voor-
beeld XI, deel B is beschreven) te vervangen, wordt de titelverbinding
identiek (IR, analyse, TLC) met de verbinding, bereid zoals in voorbeeld
XI, deel C beschreven, verkregen.

Voorbeeld XXII

25 4-(2'-Chinolylmethoxy)-N-n-butyylaniline

Aan een oplossing van 4-(2'-chinolylmethoxy)aniline (2,5 g, 10 mmol;
bereid zoals in voorbeeld X, deel B beschreven) in hexamethylfosforyltri-
amide, (12,5 ml) wordt natriumbicarbonaat (3,5 g) toegevoegd, gevolgd door
n-butylijodide (2,0 g, 11 mmol), waarna het mengsel bij omgevingstempera-
30 tuur gedurende ongeveer 24 uur wordt geroerd. Men laat het produkt door
verdunning met water (ongeveer 150 ml) neerslaan, waarna het door filtra-
tie wordt verzameld, met water gewassen en aan de lucht gedroogd. Het pro-
dukt wordt in ethanol (25 ml) opgelost, waarna een overmaat van 6N ethanol
zoutzuur wordt toegevoegd teneinde het dihydrochloride van de titelverbin-

ding te laten neerslaan, dat als een hydraat met een smeltpunt van 225°C wordt verkregen.

Voorbeeld XXIII

3-(2'-Chinolylmethoxy)-N-n-buty laniline

- 5 Door de procedure van voorbeeld XXII te volgen, maar 4-(2'-chinolylmethoxy)aniline door 3-(2'-chinolylmethoxy)aniline (bereid zoals in voorbeeld XI, deel B beschreven) te vervangen wordt de titelverbinding als het dihydrochloride met een smeltpunt van 218°C verkregen.

Voorbeeld XXIV

10 4-(4'-Pyridylmethoxy)-N-n-buty laniline

- Een mengsel van 4-(4'-pyridylmethoxy)aniline hydraat (3,3 g; bereid zoals in voorbeeld I, deel B beschreven) n-butanol (1,1 g), natriumacetaat (1,5 g) en ethanol (40 ml) wordt in de aanwezigheid van PtO₂ (50 mg) gehydrogeneerd. Na ongeveer 3-5 uur in de theoretische hoeveelheid waterstof
- 15 geabsorbeerd en is de verdere opname te verwaarlozen. De katalysator wordt door filtratie verwijderd, waarna het filtraat onder vacuum wordt verdampt. Het achtergebleven materiaal wordt tussen water en ethylacetaat verdeeld, waarna de organische laag wordt gescheiden, gedroogd en onder vacuum verdampt. Het verkregen produkt wordt door chromatografie (SiO₂, diëthylether)
- 20 gezuiverd, waarna de titelverbinding na behandeling met ethanolisch zoutzuur analoog aan de methode van voorbeeld XXII, als het dihydrochloride met een smeltpunt van 234°C wordt verkregen.

Voorbeeld XXV

4-(3'-Pyridylmethoxy)-N-n-buty laniline

- 25 De titelverbinding met een smeltpunt van 81-82°C wordt verkregen door de procedure van voorbeeld XXIV te volgen maar 4-(3'-pyridylmethoxy)aniline door 4-(3'-pyridylmethoxy)aniline (bereid zoals in voorbeeld II, deel B beschreven) te vervangen.

Voorbeeld XXVI

30 4-(2'-Pyridylmethoxy)-N-n-buty laniline

- De titelverbinding wordt verkregen door de procedure van voorbeeld XXIV te volgen, maar 4-(4'-pyridylmethoxy)aniline door 4-(2'-pyridylmethoxy)aniline (bereid als in voorbeeld III, deel B beschreven) te vervangen.

Deze wordt als het dihydrochloride met een smeltpunt van 209-210°C geïsoleerd.

Voorbeeld XXVII

3-(4'-Pyridylmethoxy)-N-n-butylaniline

- 5 De titelverbinding wordt verkregen door de procedure van voorbeeld XXIV te volgen, maar 4-(4'-pyridylmethoxy)aniline door 3-(4'-pyridylmethoxy)aniline (bereid zoals in voorbeeld IV, deel B beschreven) te vervangen. Deze wordt als een dihydraat van het dihydrochloride met een smeltpunt van 165°C geïsoleerd.

10 Voorbeeld XXVIII

3-(3'-Pyridylmethoxy)-N-n-butylaniline

- De titelverbinding met een smeltpunt van 46-48°C wordt verkregen door de procedure van voorbeeld XXIV te volgen, maar 4-(4'-pyridylmethoxy)aniline door 3-(3'-pyridylmethoxy)aniline (bereid zoals in voorbeeld V, 15 deel B beschreven) te vervangen.

Voorbeeld XXIX

2,3-Dichloor-4-(4'-pyridylmethoxy)-N-n-butylaniline

- De titelverbinding met een smeltpunt van 80-82°C wordt verkregen door de procedure van voorbeeld XXIV te volgen, maar 4-(4'-pyridylmethoxy)aniline door 2,3-dichloor-4-(4'-pyridylmethoxy)aniline (bereid zoals in voorbeeld XIV, deel B beschreven) te vervangen. 20

Voorbeeld XXX

4-(2'-Chinolylmethoxy)-N-n-butylaniline

- Door de procedure van voorbeeld XXIV te volgen, maar 4-(4'-pyridylmethoxy)aniline door 4-(2'-chinolylmethoxy)aniline (bereid zoals in voorbeeld X, deel B beschreven) te vervangen wordt de titelverbinding, identiek (IR analyse, TLC) aan de verbinding bereid zoals in voorbeeld XXII beschreven, verkregen. 25

Voorbeeld XXXI

- 30 3-(2'-Chinolylmethoxy)-N-n-butylaniline

Door de procedure van voorbeeld XXIV te volgen maar 4-(4'-pyridylmethoxy)aniline door 3-(2'-chinolylmethoxy)aniline (bereid zoals in voor-

beeld XI, deel B beschreven) te vervangen wordt de titelverbinding, identiek (IR, analyse, TLC) aan de verbinding, bereid zoals in voorbeeld XXIII beschreven, verkregen.

Voorbeeld XXXII

5 4-(4'-Pyridylmethoxy)-N-benzylaniline

De titelverbinding met een smeltpunt van 97-98°C wordt verkregen door de procedure van voorbeeld XXIV te volgen, maar n-butanal door benzaldehyde te vervangen.

Voorbeeld XXXIII

10 4-(3'-Pyridylmethoxy)-N-benzylaniline

De titelverbinding met een smeltpunt van 88-90°C wordt verkregen door de procedure van voorbeeld XXIV te volgen maar 4-(4'-pyridylmethoxy)-aniline door 4-(3'-pyridylmethoxy)aniline (bereid zoals beschreven in voorbeeld II, deel B) en n-butanal door benzaldehyde te vervangen.

15 Voorbeeld XXXIV

4-(2'-Pyridylmethoxy)-N-benzylaniline

De titelverbinding met een smeltpunt van 109-110°C wordt verkregen door de procedure van voorbeeld XXIV te volgen, maar 4-(4'-pyridylmethoxy)-aniline door 4-(2'-pyridylmethoxy)aniline (bereid zoals in voorbeeld III

20 deel B beschreven) en n-butanal door benzaldehyde te vervangen.

Voorbeeld XXXV

3-(4'-Pyridylmethoxy)-N-benzylaniline

Door de procedure van voorbeeld XXIV te volgen maar 4-(4'-pyridylmethoxy)aniline door 3-(4'-pyridylmethoxy)aniline (bereid zoals beschreven

25 in voorbeeld IV, deel B) en n-butanal door benzaldehyde te vervangen wordt de titelverbinding verkregen met een smeltpunt van 85-87°C.

Voorbeeld XXXVI

3-(3'-Pyridylmethoxy)-N-benzylaniline

Door de procedure van voorbeeld XXIV te volgen maar 4-(4'-pyridylmethoxy)aniline te vervangen door 3-(3'-pyridylmethoxy)aniline (bereid zoals beschreven in voorbeeld V deel B), en n-butanal door benzaldehyde wordt de titelverbinding verkregen. Deze wordt geïsoleerd als het dihydro-

chloride met een smeltpunt van 200°C.

Voorbeeld XXXVII

2,3-Dichloor-4-(4'-pyridylmethoxy)-N-benzylaniline

Door de procedure van voorbeeld XXIV te volgen maar 4-(4'-pyridyl-
5 methoxy)aniline te vervangen door 2,3-dichloor-4-(4'-pyridylmethoxy)aniline
(bereid zoals beschreven in voorbeeld XIV, deel B) en n-butanal door benzal-
dehyde wordt de titelverbinding verkregen met een smeltpunt van 119-120°C.

Voorbeeld XXXVIII

4-(2'-Chinolylmethoxy)-N-benzylaniline

10 Door de procedure van voorbeeld XXIV te volgen maar 4-(4'-pyridyl-
methoxy)aniline te vervangen door 4-(2'-chinolylmethoxy)aniline (bereid
zoals beschreven in voorbeeld X, deel B) en n-butanal door benzaldehyde
wordt de titelverbinding verkregen met een smeltpunt van 96-98°C.

Voorbeeld XXXIX

15 3-(2'-Chinolylmethoxy)-N-benzylaniline

Door de procedure van voorbeeld XXIV te volgen maar 4-(4'-pyridyl-
methoxy)aniline te vervangen door 3-(2'-chinolylmethoxy)aniline (bereid
zoals beschreven in voorbeeld XI, deel B) en n-butanal door benzaldehyde
wordt de titelverbinding verkregen. Deze wordt als een hemihydraat van het
20 dihydrochloride geïsoleerd en heeft een smeltpunt van 212°C.

Voorbeeld XL

3-(4'-Pyridylmethoxy)-N-benzylaniline

Een mengsel van 3-(4'-pyridylmethoxy)aniline (2,0 g; bereid zoals
beschreven in voorbeeld IV, deel B), benzaldehyde (1,6 g) en methanol
25 (25 ml) wordt bij omgevingstemperatuur gedurende 20 uur geroerd en daarna
gedurende een verder uur onder terugvloeiakoeling behandeld. Na koeling
wordt natriumboorhydride (2,0 g) in porties gedurende ongeveer 1 uur toe-
gevoegd waarbij de temperatuur van het reactiemengsel door uitwendige koe-
ling tussen 15-20°C wordt gehouden. Het mengsel wordt bij omgevingstempe-
30 ratuur gedurende een verdere 5 uur geroerd, waarna de overmaat van 4N zout-
zuur zorgvuldig wordt toegevoegd en het aangezuurde mengsel bij omgevings-
temperatuur gedurende een verdere 16-20 uur wordt geroerd. Het verkregen
mengsel wordt tweemaal met ethylacetaat geëxtraheerd, en de gecombineerde

extracten worden gedroogd en in vacuum ingedampt. Het verkregen produkt wordt gerekristalliseerd (ethanol-water) en levert de titelverbinding, identiek (IR analyse, TLC) met de verbinding bereid als beschreven in voorbeeld XXXV.

5 Voorbeeld LXI

3-(2'-Chinolylmethoxy)-N-benzylaniline

Door de procedure van voorbeeld LX te volgen maar 3-(4'-pyridylmethoxy)aniline te vervangen door 3-(2'-chinolylmethoxy)aniline (bereid zoals beschreven in voorbeeld IX, deel B), wordt de titelverbinding verkregen. Deze wordt als een hemihydraat van een dichloride geïsoleerd, identiek (IR, analyse, TLC) aan de verbinding bereid als beschreven in voorbeeld XXXIX.

Voorbeeld LXII

4-(2'-Pyridylmethoxy)-N-benzylaniline

15 Door de procedure van voorbeeld LX te volgen maar 3-(4'-pyridylmethoxy)aniline door 4-(2'-pyridylmethoxy)aniline te vervangen, (bereid als beschreven in voorbeeld III, deel B) wordt de titelverbinding verkregen, identiek (IR, analyse, TLC) aan een verbinding als bereid in voorbeeld XXXIV.

20 Voorbeeld LXIII

3-(4'-Pyridylmethoxy)-N-(3'-chloorbenzyl)-aniline

Door de procedure van voorbeeld LX te volgen maar benzaldehyde te vervangen door 3-chloorbenzaldehyde, wordt de titelverbinding verkregen.

Voorbeeld LXIV

25 4-(4'-Pyridylmethoxy)-N-(4'-methoxybenzyl)aniline

Door de procedure van voorbeeld LX te volgen maar 3-(4'-pyridylmethoxy)aniline te vervangen door 4-(4'-pyridylmethoxy)aniline (bereid als beschreven in voorbeeld I, deel B) en benzaldehyde door 4-methoxybenzaldehyde) wordt de titelverbinding verkregen.

30 Voorbeeld LXV

2,5-Dichloor-4-(2'-pyridylmethylthio)-N-methylaniline

A. 2,5-Dichloor-4-(2'-pyridylmethylthio)aniline

Aan een geroerde en gekoelde oplossing van 2,5-dichloor-4-mercapto-

aniline (2,5 g) in 2N natriumhydroxyde (100 ml) wordt bij 15-20 °C 2-chloormethylpyridine hydrochloride (2,1 g) gedurende ongeveer 30 minuten in porties toegevoegd. Het mengsel wordt daarna bij omgevingstemperatuur gedurende een verder uur geroerd, waarna het neergeslagen produkt door filtratie wordt verzameld, met water gewassen en gedroogd een de lucht. Na rekristallisatie uit ethanol-water wordt de titelverbinding verkregen met een smeltpunt van 105-106 °C.

B. 2,5-Dichloor-4-(2'-pyridylmethylthio)-N-methylaniline

Door de procedure van voorbeeld I, deel C te volgen maar 4-(4'-pyridylmethoxy)aniline te vervangen door 2,5-dichloor-4-(2'-pyridylmethylthio)aniline wordt de titelverbinding verkregen, met een smeltpunt van 94-96 °C.

Voorbeeld LXVI

2,5-Dichloor-4-(3'-pyridylmethylthio)-N-methylaniline

15 A. 2,5-Dichloor-4-(3'-pyridylmethylthio)aniline

Door de procedure van voorbeeld XLV, deel A te volgen maar 2-chloormethylpyridine hydrochloride te vervangen door 2-chloormethylpyridine hydrochloride wordt de titelverbinding verkregen met een smeltpunt van 136-138 °C.

20 B. 2,5-Dichloor-4-(3'-pyridylmethylthio)aniline

Door de procedure van voorbeeld XIX te volgen maar 3-(4'-pyridylmethoxy)aniline te vervangen door 2,5-dichloor-4-(3'-pyridylmethylthio)aniline wordt de titelverbinding verkregen.

Voorbeeld LXVII

25 2,5-Dichloor-4-(4'-pyridylmethylthio)-N-ethylaniline

A. 2,5-Dichloor-4-(4'-pyridylmethylthio)aniline

Door de procedure van voorbeeld I, deel A te volgen maar 4-aceetaminofenol te vervangen door 2,5-dichloor-4-mercapto-aniline wordt de titelverbinding verkregen met een smeltpunt van 133-135 °C.

30 B. 2,5-Dichloor-4-(4'-pyridylmethylthio)-N-ethylaniline

Door de procedure van voorbeeld XXII te volgen maar 4-(2'-chinolylmethoxy)aniline door 2,5-dichloor-4-(4'-pyridylmethylthio)aniline en n-butyl-

jodide door ethyljodide te vervangen wordt de titelverbinding verkregen.

Voorbeeld LXVIII

2,6-Dichloor-4-(4'-pyridylmethylthio)-N-isopropylaniline

A. 2,6-Dichloor-4-(4'-pyridylmethylthio)aniline

5 Door de procedure van voorbeeld I, deel C te volgen maar 4-aceetaminofenol te vervangen door 2,6-dichloor-4-mercapto-aniline wordt de titelverbinding verkregen met een smeltpunt van 88-89°C.

B. 2,6-Dichloor-4-(4'-pyridylmethylthio)-N-isopropyl

Door de procedure van voorbeeld XXII te volgen maar 4-(2'-chinolyl-10 methoxy)aniline te vervangen door 2,6-dichloor-4-(4'-pyridylmethylthio)-aniline en n-butyljodide door isopropylbromide wordt de titelverbinding verkregen.

Voorbeeld II

2,6-Dichloor-4-(3'-pyridylmethylthio)-N-benzylaniline

15 A. 2,6-Dichloor-4-(3'-pyridylmethylthio)aniline

Door de procedure van voorbeeld LXV, deel A te volgen maar 2,5-dichloor-4-mercapto-aniline te vervangen door 2,6-dichloor-4-mercapto-aniline en 2-chloormethylpyridinehydrochloride door 3-chloormethylpyridine hydrochloride wordt de titelverbinding verkregen met een smeltpunt van 97°C.

20 B. 2,6-Dichloor-4-(3'-pyridylmethylthio)-N-benzylaniline

Door de procedure van voorbeeld LX te volgen maar 3-(4'-pyridylmethoxy)aniline te vervangen door 2,6-dichloor-4-(3'-pyridylmethylthio)aniline wordt de titelverbinding verkregen.

Voorbeeld L

25 2,6-Dichloor-4-(2'-chinolylmethylthio)-N-(2''-methylbenzyl)aniline

A. 2,6-Dichloor-4-(2'-chinolylmethylthio)aniline

Door de procedure van voorbeeld I, deel C te volgen maar 4-aceetaminofenol te vervangen door 2,6-dichloor-4-mercapto-aniline en 4-chloormethylpyridinehydrochloride door 2-chloormethylchinolinehydrochloride wordt
30 de titelverbinding verkregen met een smeltpunt van 115-117°C.

B. 2,6-Dichloor-4-(2'-chinolylmethylthio)-N-(2''-methylbenzyl)aniline

Door de procedure van voorbeeld XL te volgen maar 3-(4'-pyridylme-

thoxy)aniline te vervangen door 2,6-dichloor-4-(2'-chinolylmethylthio)aniline en benzaldehyde door 2-methylbenzaldehyde wordt de titelverbinding verkregen.

Voorbeeld LI

5 3-Chloor-4-(3'-pyridylmethylthio)-N-methylaniline

A. 3-Chloor-4-(3'-pyridylmethylthio)aniline

Aan een oplossing van 4,4'-diamino-2,2'-dichloordifenyldisulfide (3,2 g) in dimethylformamide (20 ml) wordt natriumdithioniet (4,0 g) toegevoegd en het mengsel bij omgevingstemperatuur gedurende 5-10 minuten ge-
10 roerd. Daarna wordt kaliumcarbonaat (8,4 g) toegevoegd, gevolgd door 3-chloormethylpyridine hydrochloride (3,3 g) en het mengsel bij omgevingstemperatuur gedurende ongeveer 20 uur geroerd. Het reactiemengsel wordt daarna verdund met water (ongeveer 100 ml) en het neergeslagen materiaal wordt tweemaal met ethylacetaat geëxtraheerd. De gecombineerde extracten worden ge-
15 droogd en in vacuum ingedampt waarbij men het verkregen produkt zuivert door chromatografie (SiO_2 , ethylacetaat) en de titelverbinding verkrijgt, smelt-punt $101-103^\circ\text{C}$.

B. 3-Chloor-4-(3'-pyridylmethylthio)-N-methylaniline

Door de procedure van voorbeeld I, deel C te volgen maar 4-(4'-pyridylmethoxy)aniline te vervangen door 3-chloor-4-(3'-pyridylmethylthio)aniline wordt de titelverbinding verkregen.
20

Voorbeeld LII

3-Chloor-4-(3'-pyridylmethylsulfinyl)-N-methylaniline

A. 3-Chloor-4-(3'-pyridylmethylsulfinyl)aniline

25 Aan een geroerd mengsel van 3-chloor-(3,3'-pyridylmethylthio)aniline (3,8 g, 15 mmol), bereid als beschreven in voorbeeld LI, deel A) in chloroform (60 ml) wordt bij $5-10^\circ\text{C}$ 3-chloorperbenzoëzuur (2,7 g) gedurende 15-30 minuten in porties toegevoegd. Na gedurende 1 uur roeren wordt de verkregen oplossing tweemaal gewassen met een natriumbicarbonaatoplossing
30 en tweemaal met water en wordt dan gedroogd en in vacuum ingedampt. Het verkregen produkt wordt uit ethanol-water gerekristalliseerd en lvert de titelverbinding.

B. 3-Chloor-4-(3'-pyridylmethylsulfinyl)-N-methylaniline

Door de procedure van voorbeeld I, deel C te volgen maar 4-(4'-pyridylmethoxy)aniline te vervangen door 3-chloor-4-(3'-pyridylmethylsulfinyl)-aniline wordt de titelverbinding verkregen.

5 Voorbeeld LIII

3-Chloor-4-(3'-pyridylmethylsulfonyl)-N-benzylaniline

A. 2-Chloor-4-(3'-pyridylmethylsulfonyl)aniline

Aan een geroerde oplossing van 3-chloor-4-(3'-pyridylmethylthio)-aniline (3,8 g, 15 mmol; bereid als beschreven in voorbeeld LI, deel A) in ijsazijn (75 ml) wordt bij omgevingstemperatuur druppelsgewijze waterstofperoxyde (4,0 ml; 30%) in water gedurende ongeveer 1 uur toegevoegd. Het mengsel wordt een verdere 20 uren bij omgevingstemperatuur geroerd en daarna met water (ongeveer 300 ml) verdund om het reactieproduct te doen neerslaan. Dit wordt door filtratie verzameld, gewassen met water, en ge-
15 rekristalliseerd uit methanol-water en geeft de titelverbinding.

B. 3-Chloor-4-(3'-pyridylmethylsulfonyl)-N-benzylaniline

Door de procedure van voorbeeld XL te volgen maar 3-(4'-pyridylmethoxy)aniline te vervangen door 3-chloor-4-(3'-pyridylmethylsulfonyl)aniline wordt de titelverbinding verkregen.

20

Voorbeeld LIV

4-(2'-Chinolylmethoxy)-N-methylaniline

Een mengsel van 4-hydroxy-N-methylaniline (3,5 g), 2-chloormethylchinoline hydrochloride (4,3 g), kaliumcarbonaat (4,2 g) en dimethylformamide (100 ml) wordt bij 80-100°C gedurende 20 uur geroerd en daarna in ijs-water (ongeveer 400 ml) geschonken. Het neergeslagen reactieproduct wordt in ethylacetaat opgelost en wordt gedurende ongeveer 2 uur geroerd met een mengsel van actieve kool en SiO₂, gefiltreerd, gedroogd en in vacuüm ingedampt. Het verkregen materiaal wordt in ethanol (30 ml) opgelost
30 en een overmaat 6N ethanol-bevattend zoutzuur wordt toegevoegd om het dihydrochloride van de titelverbinding neer te slaan. De verbinding wordt verkregen als een hemihydraat, identiek (IR, analyse TLC) aan de verbinding bereid als beschreven in voorbeeld X, deel C.

Voorbeeld LV

4-(4'-Pyridylmethoxy)-N-methylaniline

Door de procedure van voorbeeld LIV te volgen maar 2-chloormethyl-
chinoline hydrochloride te vervangen door 4-chloormethylpyridine hydrochlo-
5 ride wordt de titelverbinding verkregen, identiek (IR, analyse, TLC) aan
de verbinding bereid als beschreven in voorbeeld I, deel C.

Voorbeeld LVI

4-(3'-Pyridylmethoxy)-N-methylaniline

Door de procedure van voorbeeld LIV te volgen maar 2-chloormethyl-
10 chinoline hydrochloride te vervangen door 3-chloormethylpyridine hydrochlo-
ride wordt de titelverbinding verkregen, identiek (IR, analyse, TLC) aan
een verbinding bereid als beschreven in voorbeeld II, deel C.

Voorbeeld LVII

4-(2'-Pyridylmethoxy)-N-methylaniline

15 Door de procedure van voorbeeld LIV te volgen maar 2-chloormethyl-
chinoline hydrochloride te vervangen door 2-chloormethylpyridine hydrochlo-
ride wordt de titelverbinding verkregen, identiek (IR, analyse, TLC) aan
een verbinding bereid als beschreven in voorbeeld III, deel C.

Voorbeeld LVIII

20 2,3-Dichloor-4-(4'-pyridylmethoxy)-N-n-butylaniline

A. 2,3-Dichloor-4-methoxy-N,N-butylaniline

Een mengsel van 2,3-dichloor-4-methoxyaniline (19,2 g) n-butylbro-
mide (22,0 g), natriumbicarbonaat (40 g) en methylcellosolve, (350 ml) wordt
bij 95-100°C gedurende ongeveer 48 uur geroerd. Het gekoelde mengsel wordt
25 gefiltreerd, en het filtraat in vacuum ingedampt. Het achterblijvende mate-
riaal wordt met water gewassen en daarna gerekristalliseerd uit ethanol en
geeft de titelverbinding met een smeltpunt van 47-49°C.

B. 2,3-Dichloor-4-hydroxyl-N-n-butylaniline

Aan een geroerde oplossing van 2,3-dichloor-4-methoxy-N-butylani-
30 line (8,5 g) in 1,1,2,2-tetrachloorethaan (80 ml) wordt watervrij aluminium-
chloride (8,5 g) toegevoegd en het mengsel gedurende ongeveer 48 uur onder
terugvloei-koeling gekookt. Het verkregen mengsel wordt in ijs/water (onge-
veer 500 ml) geschonken en het neergeslagen materiaal tweemaal met methyleen-

chloride geëxtraheerd. De gecombineerde extracten worden gedroogd en onder vacuum ingedampt en geven de titelverbinding als een zware olie.

C. 2,3-Dichloor-4-(4'-pyridylmethoxy)-N-n-butyraniline

Door de procedure van voorbeeld LIV te volgen maar 4-hydroxy-N-methylaniline te vervangen door 2,3-dichloor-4-hydroxy-N-n-butyraniline en 2-chloormethylchinoline hydrochloride door 4-chloormethylpyridine-hydrochloride wordt de titelverbinding verkregen, identiek (IR, analyse, TLC) aan de verbinding als bereid en beschreven in voorbeeld XXIX.

Voorbeelden LIX-LXV

10 Door de procedure van voorbeeld XXII te volgen en het geschikt gesubstitueerde alkylhalogenide te gebruiken worden de verbindingen volgens tabel B verkregen.

T A B E L B: Zie formule 9 van het formuleblad

Nr. voor- beeld	R ₁	Smelt- punt	Opmer- kingen
15 LIX	CH ₂ XG ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	217°C	3 HCl, H ₂ O
LX	CH ₂ (CH ₂) ₅ -N(CO) ₂ -C ₆ H ₄	112-114°C	
LXI	CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	272°C	3 HCl, 2 H ₂ O
LXII	CH ₂ CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	210°C	3 HCl, H ₂ O
20 LXIII	CH ₂ CH ₂ OH	221°C	2 HCl
LXIV	CH ₂ CH ₂ COOC ₂ H ₅	193-195°C	2 HCl, 0,5 H ₂ O
LXV	CH ₂ CH ₂ COOH	159-161°C	

Voorbeeld LXVI

4-(2'-Chinolylmethoxy)-N-1'-(6'-amino-N-hexyl)aniline

25 Aan een geroerde oplossing van 4-(2'-chinolylmethoxy)-N-1'-(6'-ftaloyl-n-hexyl)aniline (10,05 g, bereid als beschreven in voorbeeld LX) in een mengsel van isopropanol (50 ml) en water (4 ml), wordt natriumboorhydride (0,44 g) toegevoegd en de verkregen oplossing bij omgevingstemperatuur gedurende ongeveer 16 uur geroerd. Vervolgens wordt azijnzuur (2,3 ml) 30 zorgvuldig toegevoegd en het mengsel gedurende 2 uur onder terugvloei-
ling gekookt. Na toevoeging van 4N zoutzuur (5 ml) wordt de oplossing ingedampt en wordt het verkregen neerslag uit ethanol gekristalliseerd. Na re-

kristallisatie uit ethanol wordt de titelverbinding verkregen als een hydraat van het trihydrochloride met een smeltpunt van 224°C.

Voorbeeld LXVII

2-(2'-Chinolylmethoxy)-N-benzylaniline

- 5 Door de procedure van voorbeeld XXII te volgen maar 4-(2'-chinolylmethoxy)aniline te vervangen door 2-(2'-chinolylmethoxy)aniline en n-butyljodide door benzylbromide wordt de titelverbinding verkregen met een smeltpunt van 84-85°C.

Voorbeeld LXVIII

- 10 3-(2'-Pyridylmethoxy)-N-benzylaniline

Door de procedure van voorbeeld XXII te volgen maar 4-(2'-chinolylmethoxy)aniline te vervangen door 3-(2'-pyridylmethoxy)aniline en n-butyljodide door benzylbromide wordt de titelverbinding verkregen als een dihydraat van het dihydrochloride met een smeltpunt van 161-163°C.

- 15 Voorbeelden LIX-LXXVI

Door de procedure van voorbeeld XXII te volgen maar de geschikte uitgangsmaterialen te gebruiken worden de verbindingen volgens tabel C verkregen.

T A B E L C: Zie formule 10 van het formuleblad

Nr. voor- beeld	R ₁	Smelt- punt	Opmer- kingen
LXIX	CH ₂ CH ₃	245°C	2 HCl
5 LXX	CH ₂ CH ₂ CH ₃	240°C	2 HCl
LXXI	CH(CH ₃) ₂	240°C	2 HCl
LXXII	(CH ₂) ₄ CH ₃	200-202°C	2 HCl H ₂ O
LXXIII	(CH ₂) ₅ CH ₃	198-200°C	2 HCl
LXXIV	cyclohexyl	208°C	2 HCl
10 LXXC	CH ₂ CH ₂ COOC ₂ H ₅	130°C	2 HCl H ₂ O
LXXVI	CH ₂ CH ₂ COOH	210°C	2 HCl 1,5 H ₂ O

Voorbeeld LXXVII

4-(2'-Chinolylmethoxy)-N,N-di-n-propylaniline

Door de procedure van voorbeeld XXII te volgen maar n-butyljodide te
15 vervangen door n-propyljodide en de reactie gedurende ongeveer 48 uur onder
gebruik van een overmaat van n-propyljodide uit te voeren, wordt de titel-
verbinding verkregen als een hemihydraat dihydrochloride met een smeltpunt
van 216°C.

Voorbeeld LXXVIII

20 2-Chloor-4-(4'-pyridylmethoxy)-N-benzylaniline

A. 2-Chloor-4-(4'-pyridylmethoxy)acetanilide

Door de procedure van voorbeeld I, deel A te volgen maar 4-acetami-
nofenol te vervangen door 2-chloor-4-hydroxyacetanilide wordt de titel-
verbinding verkregen als een hydraat met een smeltpunt van 126-128°C.

25 B. 2-Chloor-4-(4'-pyridylmethoxy)aniline

Door de procedure van voorbeeld I, deel B te volgen maar 4-(4'-py-
ridylmethoxy)acetanilide te vervangen door 2-chloor-4-(4'-pyridylmethoxy)-
acetanilide wordt de titelverbinding verkregen met een smeltpunt van
120-121°C.

30 C. 2-Chloor-4-(4'-pyridylmethoxy)-N-benzylaniline

Door de procedure van voorbeeld XL te volgen maar 3-(4'-pyridylme-
thoxy)aniline te vervangen door 2-chloor-4-(4'-pyridylmethoxy)aniline wordt

de titelverbinding verkregen als een hydraat van het dihydrochloride met een smeltpunt van 234°C .

Voorbeeld LXXIX

3-Chloor-4-(4'-pyridylmethoxy)-N-benzylaniline

- 5 A. 3-Chloor-4-(4'-pyridylmethoxy)aceetanilide

Door de procedure van voorbeeld I, deel A te volgen maar 4-aceetaminofenol te vervangen door 3-chloor-4-hydroxyaceetanilide wordt de titelverbinding verkregen als een hydraat met een smeltpunt van $153-154,5^{\circ}\text{C}$.

B. 3-Chloor-4-(4'-pyridylmethoxy)aniline

- 10 De procedure van voorbeeld I, deel B te volgen maar 4-(4'-pyridylmethoxy)aceetanilide te vervangen door 3-chloor-4-(4'-pyridylmethoxy)aceetanilide wordt de titelverbinding verkregen met een smeltpunt van $94-96^{\circ}\text{C}$.

C. 3-Chloor-4-(4'-pyridylmethoxy)-N-benzylaniline

- 15 Door de procedure van voorbeeld XL te volgen maar 3-(4'-pyridylmethoxy)aniline te vervangen door 3-chloor-4-(4'-pyridylmethoxy)aniline wordt de titelverbinding verkregen als een hemihydraat van het dihydrochloride met een smeltpunt van 238°C .

Voorbeeld LXXX

- 20 2-Methyl-4-(4'-pyridylmethoxy)-N-methylaniline

A. 2-Methyl-4-(4'-pyridylmethoxy)aceetanilide

Door de procedure van voorbeeld I, deel A te volgen maar 4-aceetaminofenol te vervangen door 2-methyl-4-hydroxyaceetanilide wordt de titelverbinding verkregen.

- 25 B. 2-Methyl-4-(4'-pyridylmethoxy)aniline

Door de procedure van voorbeeld I, deel B te volgen maar 4-(4'-pyridylmethoxy)aceetanilide te vervangen door 2-methyl-4-(4'-pyridylmethoxy)aceetanilide wordt de titelverbinding verkregen met een smeltpunt van $140-141^{\circ}\text{C}$.

- 30 C. 2-Methyl-4-(4'-pyridylmethoxy)-N-methylaniline

Door de procedure van voorbeeld XIX te volgen maar 3-(4'-pyridylme-

thoxy)aniline te vervangen door 2-methyl-4-(4'-pyridylmethoxy)aniline wordt de titelverbinding verkregen als een hydraat met een smeltpunt van 103°C.

Voorbeeld LXXXI

2-Methyl-4-(2'-chinolylmethoxy)-N-methylaniline

- 5 A. 2-Methyl-4-(2'-chinolylmethoxy)aceetanilide

Door de procedure van voorbeeld I, deel A te volgen maar 4-aceetaminofenol te vervangen door 2-methyl-4-hydroxyaceetanilide, en 4-chloormethylpyridinehydrochloride door 2-chloormethylchinoline hydrochloride wordt de titelverbinding verkregen.

- 10 B. 2-Methyl-4-(2'-chinolylmethoxy)aniline

Door de procedure van voorbeeld I, deel B te volgen maar 4-(4'-piperidylmethoxy)aceetanilide te vervangen door 2-methyl-4-(2'-chinolylmethoxy)aceetanilide wordt de titelverbinding verkregen met een smeltpunt van 103-105°C.

- 15 C. 2-Methyl-4-(2'-chinolylmethoxy)-N-methylaniline

Door de procedure van voorbeeld XIX te volgen maar 3-(4'-pyridylmethoxy)aniline te vervangen door 2-methyl-4-(2'-chinolylmethoxy)aniline wordt de titelverbinding verkregen als een hydraat van een dihydrochloride met een smeltpunt van 218°C.

20 Voorbeeld LXXXII

4-Carbethoxy-3-(2'-chinolylmethoxy)-N-methylaniline

- A. 4-Carbethoxy-3-(2'-chinolylmethoxy)aceetanilide

Door de procedure van voorbeeld I, deel A te volgen maar 4-aceetaminofenol te vervangen door 4-carbethoxy-3-hydroxy-aceetanilide en 4-chloormethylpyridine hydrochloride door 2-chloormethylcinoline hydrochloride wordt de titelverbinding verkregen als een hydraat met een smeltpunt van 68-70°C.

- B. 4-Carbethoxy-3-(2'-chinolylmethoxy)aniline

Door de procedure van voorbeeld I, deel B te volgen maar 4-(4'-pyridylmethoxy)aceetanilide te vervangen door 4-carbethoxy-3-(2'-chinolylmethoxy)aceetanilide wordt de titelverbinding verkregen met een smeltpunt van 178-181°C

C. 4-Carbethoxy-3-(2'-chinolylmethoxy)-N-methylaniline

Door de procedure van voorbeeld XIX te volgen, maar 3-(4'-pyridylmethoxy)aniline te vervangen door 4-carbethoxy-3-(2'-chinolylmethoxy)aniline wordt de titelverbinding verkregen.

5 Voorbeeld LXXXIII

3-(2'-Chinolylmethoxy)-N-(2''-carboxyfenyl)aniline

Door de procedure van voorbeeld LIV te volgen maar 4-hydroxy-N-methylaniline te vervangen door 3-hydroxy-N-(2''-carboxyfenyl)aniline wordt de titelverbinding verkregen met een smeltpunt van 218-220°C.

10 Voorbeelden LXXXIV-XCII

Door de procedure vermeld in tabel D te volgen en de geschikte uitgangsmaterialen te gebruiken worden de verbindingen volgens tabel D verkregen.

T A B E L D: Zie formule 11 van het formuleblad

Nr. voor- beeld	plaats van binding	Procedure beschreven in	R ₁	Smelt- punt	Opmer- kingen
5 LXXXIV	4	19	CH ₃	220°C	2 HCl
LXXV	4	22	(CH ₂) ₃ CH ₃	239°C	2 HCl
LXXVI	4	40	CH ₂ C ₆ H ₅	117-119°C	
LXXVII	6	54	CH ₃	145-147°C	
LXXVIII	6	22	(CH ₂) ₃ CH ₃	200°C	2 HCl 0,5 H ₂ O
10 LXXXIX	6	40	CH ₂ C ₆ H ₅	114-116°C	
XC	8	54	CH ₃	101-103°C	H ₂ O
XCI	8	22	(CH ₂) ₃ CH ₃	212°C	2 HCl .
XCII	8	40	CH ₂ C ₆ H ₅	200°C	2 HCl 1,5 H ₂ O

Voorbeeld XCIII

15 3-(2'-Chinolylmethoxy)-N-benzyl-N-hydroxymethylaniline-ester met N,N-dimethylglycine

A. 3-(2'-Chinolylmethoxy)-N-benzyl-N-hydroxymethylaniline

Een mengsel van 3-(2'-chinolylmethoxy)-N-benzylaniline (4,2 g bereid als beschreven in voorbeeld XXXIX), 37%'s waterige formaline (10 ml), kaliumcarbonaat (6,0 g) en water (50 ml) wordt bij 60°C gedurende ongeveer 20 uur geroerd. Na koeling wordt het verkregen neerslag door filtratie verzameld en met water gewassen en geeft de titelverbinding.

B. 3-(2'-Chinolylmethoxy)-N-benzyl-N-hydroxymethylaniline-ester met N,N-dimethylglycine

25 Een suspensie van 3-(2'-chinolylmethoxy)-N-benzyl-N-hydroxymethylaniline (3,4 g), dicyclohexylcarbodiimide (2,1 g) en N,N-dimethylglycine (1,1 g) in driig pyridine (50 ml) wordt bij omgevingstemperatuur gedurende ongeveer 24 uur geroerd. Het verkregen mengsel werd in vacuum ingedampt en de resterende olie geëxtraheerd met dichloormethaan (150 ml). Na filtratie en drogen op magnesiumsulfaat wordt het dichloormethaan in vacuum verdampt en wordt het residu aangewreven met diëthylether en geeft de titelverbinding.

Voorbeeld XCIV

3-(2'-Chinolylmethoxy)-N-benzyl-N-hydroxymethylaniline dinatriumfosfaat-
ester

A. 3-(2'-Chinolylmethoxy)-N-benzyl-N-chloormethylaniline

5 Een oplossing van 3-(2'-chinolylmethoxy)-N-benzyl-N-hydroxymethyl-
aniline (8,4 g) bereid als beschreven in voorbeeld XCIII deel A) en fos-
fortrichloride (2,5 ml) in dichloormethaan (100 ml) wordt bij omgevings-
temperatuur gedurende 24 uur geroerd, en wordt vervolgens een keer met wa-
ter (100 ml) en twee keer met een 5% waterige natriumcarbonaatoplossing
10 (200 ml) gewassen. De organische laag wordt gescheiden, op magnesiumsulfaat
gedroogd en onder vacuum verdampt onder vorming van de ruwe titelverbin-
ding, die in de volgende trap zonder verdere zuivering wordt toegepast.

B. 3-(2'-Chinolylmethoxy)-N-benzyl-N-hydroxymethylaniline dibenzylfos-
faatester

15 Een mengsel van 3-(2'-chinolylmethoxy)-N-benzyl-N-chloormethylaniline
(20 mmol, bereid als beschreven in deel A en zilverdibenzylfosfaat (15 g)
in benzeen (350 ml) wordt gedurende 2 uur onder terugloop behandeld, en
terwijl het nog heet is, gefiltreerd. Het mengsel wordt vervolgens met een
5% waterige kaliumcarbonaatoplossing (300 ml) geëxtraheerd, waarna de or-
20 ganische laag wordt gescheiden, op magnesiumsulfaat gedroogd en onder va-
cuum verdampt. Het achtergebleven materiaal wordt met diëthylether aange-
wreven onder vorming van de titelverbinding.

C. 3-(2'-Chinolylmethoxy)-N-benzyl-N-hydroxymethylaniline-dinatrium-
fosfaatester

25 Een oplossing van 3-(2'-chinolylmethoxy)-N-benzyl-N-hydroxymethylani-
line dibenzylfosfaatester (6,0 g) in ethylacetaat (150 ml) wordt bij omge-
vingstemperatuur in aanwezigheid van palladium op geactiveerde koolstof
(2,0 g) gehydrogeneerd. Na 30-60 minuten is de theoretische hoeveelheid wa-
terstof geadsorbeerd waarna de verdere opname is te verwaarlozen. De kata-
30 lysator wordt door filtratie verwijderd, waarna het filtraat onder vacuum
wordt verdampt onder vorming van het ruwe 3-(2'-chinolylmethoxy)-N-benzyl-
N-hydroxymethylaniline fosfaatester. Dit materiaal wordt in methanol
(50 ml) opgelost waarna de oplossing met een 1N natriumhydroxyde-oplossing
wordt geneutraliseerd. Het oplosmiddel wordt onder vacuum verwijderd, waar-
35 na het residu met aceton wordt aangewreven, waarbij de titelverbinding wordt

gekristalliseerd.

Voorbeeld XCV

Aerosol

5	3-(2'-chinolylmethoxy)-N-benzylaniline (actieve stof)	1000 mg
	Sorbitantrioleaat	700 mg
	Monofluortrichloormethaan	585 g
	Difluordichloormethaan	798 g

De actieve stof wordt in een staalmolen gemicroniseerd. De meeste
10 deeltjes moeten een diameter kleiner dan 5 micrometer bezitten.

Een geneesmiddelconcentraat wordt bereid door sorbitantrioleaat in
een kleine hoeveelheid monotrifluortrichloormethaan op te lossen en de ac-
tieve stof toe te voegen. Het concentraat wordt zorgvuldig gehomogeniseerd.
Het concentraat wordt in een afgesloten tank voorzien met een koelsysteem
15 overgebracht. De resterende stuwmiddelen worden onder roeren en koelen tot
-50°C toegevoegd. Geschikte aerosolhouders worden gevuld met de betekende
hoeveelheid van de samenstelling en onmiddellijk afgedicht met doseerklep-
pen met geschikte bedieningsknoppen. Elke dag levert 50 microgram van de ac-
tieve stof af.

20 Voorbeeld XLVI

Capsule

	3-(2'-chinolylmethoxy)-N-benzylaniline (actieve stof)	100 mg
	Lactose fijn kristallijn	197 mg
25	Magnesiumstearaat	3 mg

De actieve stof wordt in een geschikte menger met lactose vermengd
tot een homogene toestand is bereikt. Het magnesiumstearaat wordt toege-
voegd en de gemengde procedure wordt gedurende enkele minuten voortgezet.
Door middel van een geschikte capsulevulmachine worden daarin harde gela-
30 tinencapsules met afmeting 0 gevuld, elk met 300 mg van het mengsel.

Voorbeeld XCVII

Tablet

	3-(2'-chinolylmethoxy)-N-benzylaniline (actieve stof)	100 mg
5	Lactose	75 mg
	Zetmeel	12 mg
	Methylcellulose	2 mg
	Natriumcarboxymethylcellulose (CMC-Na)	10 mg
	Magnesiumstearaat	1 mg

- 10 De actieve stof, lactose en zetmeel worden in een geschikte menger tot homogene toestand geroerd en bevochtigd met een 5% waterige oplossing van methylcellulose 15 csp. Het mengen wordt voortgezet tot korrels worden gevormd. Zonodig worden de natte korrels door een geschikte zeef gepasseerd en gedroogd tot een watergehalte van minder dan 1% in een geschikte droger, bijvoorbeeld een wervelbed of droogoven. De gedroogde korrels worden door een 1 mm zeef gepasseerd en in homogene toestand vermengd met CMC-Na. Men voegt magnesiumstearaat toe en het roeren wordt gedurende een korte periode voortgezet. Tabletten met een gewicht van 200 mg worden uit de korrels geproduceerd door een geschikte tabletteermachine.

Voorbeeld XCVIII

Zetpil

20	3-(2'-chinolylmethoxy)-N-n-butyylaniline (actieve stof)	100 mg
	Cacaoboter	1900 mg

De cacaoboter wordt langzaam verhit tot een smelt bij een temperatuur van niet hoger dan 40°C. De actieve stof wordt in de smelt opgenomen en er worden daaruit zetpillen met een gewicht van 2 g gevormd.

25 Voorbeeld IC

Topische formulering

I	3-(2'-chinolylmethoxy)-N-benzylaniline (actieve stof)	2% w/w
II	Cetostearylalcohol	10% w/w
	Vloeibare paraffine	10% w/w
30	Witte zachte paraffine	5% w/w
	Polyoxyethyleensorbitanmonostearaat	5% w/w

III	Methylparaben	0,2% w/w
	Glycerol	10% w/w
	Water tot	100% w/w

De onder II vermelde ingrediënten worden gesmolten en tot 70°C ver-
5 hit in een vat uitgerust met een roerder en homogenisator. In een ander
vat wordt de waterfase (III) bereid door verhitting tot 70°C. De waterfase
wordt langzaam aan de oliefase onder continu roeren en homogeniseren toe-
gevoegd. De actieve stof wordt toegevoegd en de temperatuur wordt geduren-
de 15 minuten op 70°C gehouden. Het vat wordt onder continu roeren en homo-
10 geniseren tot 40°C gekoeld. Het koelen wordt bij een temperatuur beneden
25°C onder langzaam roeren voortgezet.

Voorbeeld C

Formulering voor injectie

15	3-(2'-Pyridylmethoxy)-N-benzylaniline	
	2 HCl (actieve stof)	1%
	Natriumchloride	q.s.
	Water voor injectie tot	100%

De actieve stof wordt in water voor injectie opgelost. De oplos-
sing wordt isotoon gemaakt met natriumchloride. De oplossing wordt in am-
20 pullen gevuld en gesteriliseerd.

Voorbeeld CI

Oftalmische oplossing

25	3-(2'-Chinolylmethoxy)-N-benzylaniline	
	HCl (actieve stof)	0,2%
	Mannitol	5 %
	Hydroxyethylcellulose	0,5%
	Fenylethylalcohol	0,5%
	Water voor injectie tot	100%

Een 2%'s concentraat van hydroxyethylcellulose in water voor injec-
30 tie met inbegrip van fenylethylalcohol wordt bereid door langzaam het cel-
lulose op het wateroppervlak te verspreiden. Het concentraat laat men voor
het volledig doen opzwellen van het cellulose staan.

De actieve stof en mannitol worden in de resterende hoeveelheid

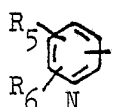
water voor injectie opgelost.

De oplossingen worden zorgvuldig met elkaar gemengd en gesteriliseerd. Onder aseptische omstandigheden wordt de oplossing afgevuld in geschikte steriele houders.

C O N C L U S I E S

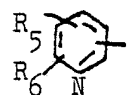
1. Verbinding met formule 1 in welke formule I X O, $\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{S}}}$ of $\overset{\text{O}}{\text{S}}$ voorstelt; R_1 en R_2 , die gelijk of verschillend kunnen zijn, waterstof, recht of vertakt, verzadigd of onverzadigd, ongesubstitueerd of gesubstitueerd C_1-C_8 alkyl, aryl of ar- C_1-C_4 -alkyl voorstellen, waarin aryl en ar ongesubstitueerd of gesubstitueerd fenyl zijn, welke bovenstaande substitutie wordt uitgevoerd met een of meer van de volgende substituenten: halogeen, pseudohalogeen, zoals trifluormethyl, cyano, nitro, amino, carboxy, hydroxy, alkyl, alkoxy; R_3, R_4, R_5, R_6 gelijk of verschillend zijn en waterstof, halogeen, pseudohalogeen, cyano, nitro, amino, carboxy, hydroxy, alkyl, alkoxy voorstellen; of R_5 en R_6 een aromatische ring vormen die aan de pyridylring is gecondenseerd en welke aromatische ring gesubstitueerd kan zijn met één van de volgende: halogeen, pseudohalogeen, zoals trifluormethyl, cyano, nitro, amino, carboxy, hydroxy, alkyl, alkoxy; onder voorwaarde dat R_1 en R_2 niet gelijk waterstof kunnen zijn en onder voorwaarde dat wanneer R_5 of R_6 beide chloor zijn en R_1 waterstof is, dan R_2 geen n-propyl; mag zijn; alsmede farmaceutisch aanvaardbare zouten en bioreversibele derivaten daarvan.

2. Verbinding volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat R_5 en R_6 in formule 1 een aromatische ring gecondenseerd aan de pyridinering vormen

20 en de $-NR_1R_2$ en de  $-CH_2X$ functie in formule 1 op de meta-plaats

ten opzichte van elkaar zijn bevestigd.

3. Verbinding volgens conclusie 2, met het kenmerk, dat X in formule 1

zuurstof is,  $-CH_2X$ een 2-chinolylmethoxygroep is en R_1 waterstof

25 is.

4. Verbinding volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat deze een zout van een verbinding met formule 1 met een farmaceutisch aanvaardbaar anorganisch of organisch zuur is gekozen uit de groep bestaande uit chloorwaterstofzuur, broomwaterstofzuur, joodwaterstofzuur, fosforzuur, zwavelzuur, salpeterzuur, p-tolueensulfonzuur, methaansulfonzuur, mierzuur, azijnzuur, propionzuur, citroenzuur, wijnsteen zuur en maleinezuur.

5. Verbinding volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat deze een biorever-

sibel derivaat in de vorm van een ester van een N-hydroxymethyl derivaat van een verbinding volgens formule 1 is.

6. Verbinding volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat deze een 3-(2'-chinolylmethoxy)-N-benzylaniline en de zouten en bioreversibele derivaten daarvan is.
7. Verbinding volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat deze 3-(2'-chinolylmethoxy)-N-methylaniline en de zouten en bioreversibele derivaten daarvan is.
8. Verbinding volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat deze 3-(2'-chinolylmethoxy)-N,N-butylaniline en de zouten en bioreversibele derivaten daarvan is.
9. Verbinding volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat deze 3-(2'-pyridylmethoxy)-N-benzylaniline en de zouten en bioreversibele derivaten daarvan is.
10. Verbinding volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat deze 4-(2'-chinolylmethoxy)-N-1'-(6'-ftalimido-n-hexyl)aniline en de zouten en bioreversibele derivaten daarvan is.
11. Werkwijze ter bereiding van een verbinding volgens formule 1 volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat een amine met formule 2 waarin R_3 , R_4 , R_5 , R_6 en X de voornoemde betekenissen hebben, met een verbinding met formule 3, waarin R_2 de bovengenoemde betekenissen met uitzondering van waterstof heeft en Y in een "goed afsplitsbare groep" kan worden omgezet, waarbij Y aldus bijvoorbeeld een halogeenatoom, zoals chloor, broom of jood of een alkyl- of arylsulfonyloxygroep, een alkylsulfaatgroep, een chloor-sulfonyloxygroep, een alkylsulfietgroep en mono- of dialkylfosfaatgroepen of een nitraatgroep is, in reactie wordt gebracht ter vorming van een verbinding met formule I, waarin R_1 waterstof voorstelt, welke reactie wordt uitgevoerd in een geschikt inert oplosmiddel bij een temperatuur van ongeveer of boven kamertemperatuur tot aan het kookpunt van het toegepaste oplosmiddel, desgewenst in aanwezigheid van een organisch of anorganische base, waarbij het verkregen produkt wordt gewonnen en zonodig gezuiverd, naar keuze na een alkylering om een verbinding met formule 1 te leveren, waarin R_1 verschilt van waterstof en/of na omzetting in een zout of bioreversibel derivaat.
12. Werkwijze ter bereiding van een verbinding volgens formule 1 volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat een amine van formule 2 volgens conclusie 11 wordt omgezet in een verbinding met formule 1, waarin R_1 waterstof

voorstelt, door reductieve alkylering, bijvoorbeeld door reactie met een carbonylverbinding met de formule 4, waarin R_7 , R_8 en de carbonylfunctie tezamen in staat zijn een substituent R_2 met de betekenissen volgens conclusie 1 te vormen, gevolgd door hydrogenering in aanwezigheid van een geschikte katalysator of door reductie bijvoorbeeld met een alkalimetaalborhydride, waarbij desgewenst de hydrogenering of reductie, gelijktijdig wordt uitgevoerd met de reactie met de carbonylverbinding, welke reacties worden uitgevoerd in een geschikt inert organisch oplosmiddel bij een temperatuur afhankelijk van de aard van de reactanten van formules 2 en 4, waarbij de eindprodukten worden gewonnen en zonodig gezuiverd, eventueel na een alkylering waarbij een verbinding van formule 1 wordt geleverd, waarin R_1 verschilt van waterstof, en/of na een omzetting in een zout of bioreversibel derivaat daarvan zoals gedefinieerd.

13. Werkwijze ter bereiding van een verbinding volgens conclusie 1 volgens formule 1, met het kenmerk, dat een verbinding met formule 7 waarin R_1 , R_2 , R_3 en R_4 de voornoemde betekenissen hebben en X zuurstof of zwavel voorstelt, in reactie wordt gebracht met een verbinding volgens formule 8 waarin R_5 , R_6 en Y de voornoemde betekenissen hebben ter vorming van de gewenste verbinding van formule 1, die wordt gewonnen en zonodig gezuiverd, naar keuze na omzetting in een zout of een bioreversibel derivaat daarvan als gedefinieerd.

14. Werkwijze voor het bereiden van een verbinding volgens formule 1 volgens conclusie 1, (X is $\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{S}}}$ of $\overset{\text{O}}{\text{S}}-\overset{\text{O}}{\text{S}}$), waarin een verbinding volgens formule 1 (X zwavel) aan oxydatie wordt onderworpen.

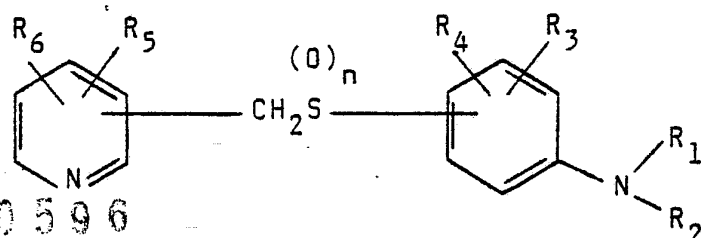
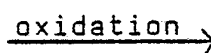
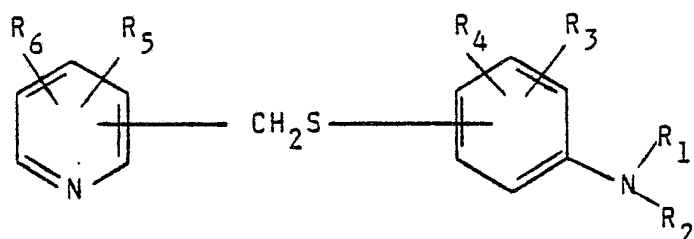
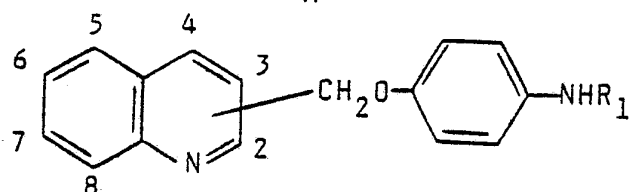
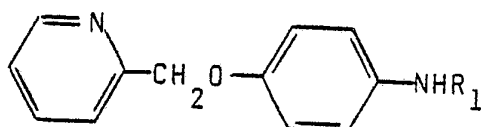
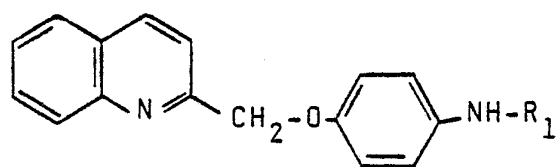
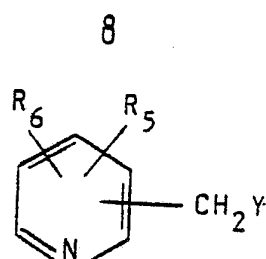
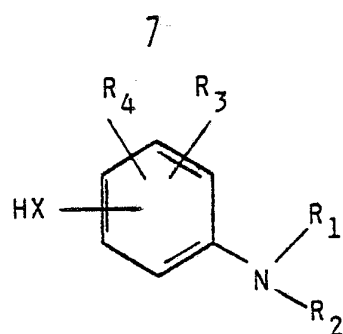
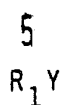
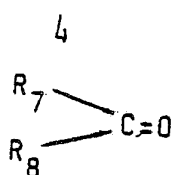
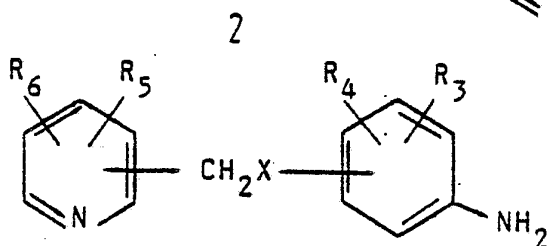
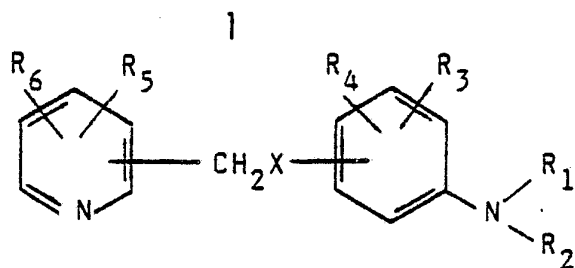
15. Preparaat dat een effectieve hoeveelheid van tenminste een materiaal gekozen uit de groep bestaande uit een verbinding met formule 1 en niet-giftige, farmaceutisch aanvaardbare zouten of bioreversibele derivaten daarvan, als gedefinieerd in conclusie 1, tezamen met vaste of vloeibare farmaceutische dragers en/of hulpmiddelen bevat.

16. Preparaat volgens conclusie 15, met het kenmerk, dat dit tevens één of meer materialen omvat gekozen uit de groep bestaande uit glucocorticoiden, anti-histaminen, anticholinergische middelen, methylxanthinen, β -adrenerische middelen, salicylaten, indomethacine, flufenamaat, naproxeen, timegadine, goudzouten, penicillamine, serumcholesterol-verlagende middelen, retinoiden, zinkzouten en salicylazosulfapyridine (Salozapyrine) bevat.

17. Werkwijze voor het behandelen voor patiënten die lijden aan astma, allergie, reumatoïde artritis, athereosclerose, psoriasis, en andere woe-

kerende huidziekten, ulveratieve colitis en andere ontstekingsaandoeningen, vasospasmen, waarbij een dosis van één of meer van de verbindingen volgens formule 1 van conclusie 1 of hun zouten of esters als gedefinieerd in conclusie 1 zodanig wordt toegediend dat de gewenste activiteit zonder gelijk-
5 tijdige secundaire effecten wordt bereikt.

18. Werkwijze volgens conclusie 17, met het kenmerk, dat de verbindingen volgens formule 1 van conclusie 1 één of meer malen per dag in een hoeveelheid van 0,5-100 mg per kg lichaamsgewicht worden toegediend.



0600596