

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 750906 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 750906

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07D

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **26.03.1975**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **26.03.1975**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **29.09.1975**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **12.06.2019**

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

28.03.1974 DE 2415063

03.10.1974 DE 2447258

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Bayer AG, 51368 Leverkusen, SAKSA, (DE)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Niemers, Ekkehard, BRD, SAKSA, (DE)

2 • Hiltmann, Rudolf, BRD, SAKSA, (DE)

3 • Keup, Uwe, BRD, SAKSA, (DE)

4 • Puls, Walter, TOWN UNKNOWN, SAKSA, (DE)

5 • Sitt, Rüdiger, BRD, SAKSA, (DE)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

Pyridyylialkyyliamidiineja, menetelmä niiden valmistamiseksi ja niiden käyttö lääkkeenä

Pyridylalkylamidiner, förfarande för deras framställning och deras användning som läkemedel

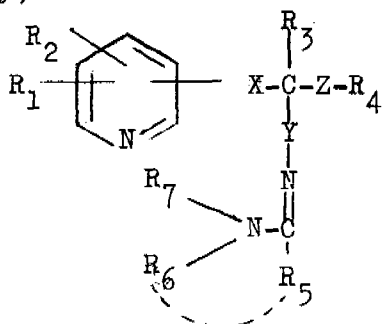
Bayer Aktiengesellschaft, Leverkusen, Länsi-Saksa

Pyridyylialkyyliamidiineja, menetelmä niiden valmistamiseksi ja niiden käyttö
lääkkeinä - Pyridylalkylamidiner, förfarande för deras framställning och
deras användning som läkemedel

Esillä oleva keksintö koskee uusia pyridyylialkyyliamidiineja, useampia
menetelmiä niiden valmistamiseksi sekä niiden käyttöä lääkkeinä, varsinkin
antidiabeetteina.

On tunnettua, että amidiineilla, kuten esimerkiksi N-(difenyylimettyli)-
piperidiini-2-imiinilla, on verensokeria alentava vaikutus [vertaa Journal of
Medicinal Chemistry 16, 679 - 683 (1973); Journal of Medicinal Chemistry 16,
885 - 893 (1973)]. Tämän kaltaisilla amidiineilla on kuitenkin haittana, että
vaikutuksen alku tapahtuu suhteellisen myöhään.

On keksitty, että uusilla kaavan I



(I)

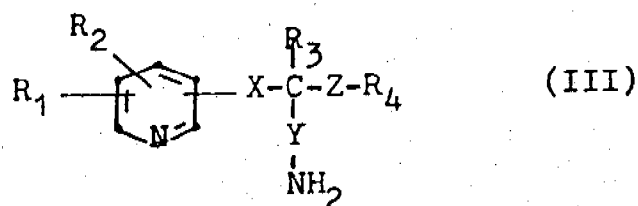
mukaisilla pyridyylialkyyliamidiineilla, jossa kaavassa R_1 on H, alkyyli, alkoksi, mahdollisesti substituoitu fenyyli, bentsyyli, R_2 on H tai alkyyli, R_3 on H, alkyyli, mahdollisesti substituoitu fenyyli, bentsyyli, fenetyyli, R_4 on alkyyli, mahdollisesti substituoitu fenyyli, sykloalkyyli tai hetero-aryyli, bentsyyli, R_5 on H, alkyyli, mahdollisesti substituoitu fenyyli, bentsyyli, R_6 on alkyyli, R_7 on H tai alkyyli, X, Y, Z merkitsevät yksinkertaista sidosta tai metyleeniryhmää, ja jossa R_5 ja R_6 voivat myös olla liittyneinä toisiinsa yksinkertaisella sidoksella, sekä niiden happoadditiosuoloilla fysiologisesti siedettävien happojen kanssa on vahvoja anti-hyperglykeemisiä ominaisuuksia.

Edelleen havaittiin, että kaavan I mukaisia pyridyylialkyyliamidiineja saadaan, kun

a) kaavan II

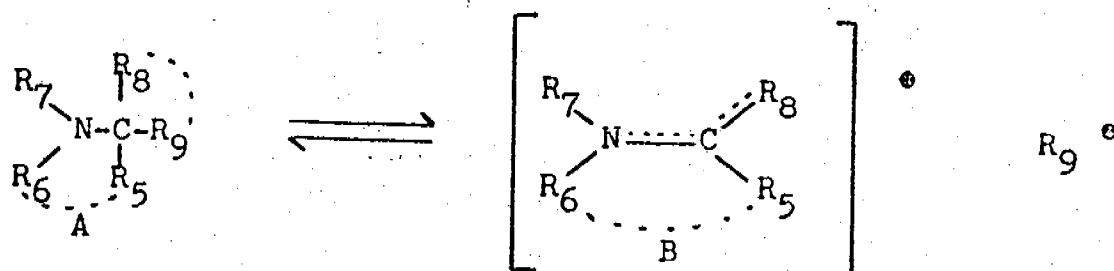


mukaiset amidijohdannaiset, jossa kaavassa R_5 ja R_6 merkitsevät samaa kuin yllä, ja R_8 on alkoksi, alkyyliitio, halogeeni, asyylioksi, asyyliitio, oksifosforyylihalogenidi, halogeenitionyylioksi, alkyylisulfonyylioksi, mahdollisesti substituoitu aryylisulfonyylioksi, tiofosforyylihalogenidi, saate- taan reaktioon kaavan III



mukaisten amiinien kanssa, jossa kaavassa R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , X, Y ja Z merkitsevät samaa kuin yllä, mahdollisesti happoa sitovien aineiden läsnäollessa tai happojen läsnäollessa, tai

b) kaavan IV



mukaiset reaktiokykyiset amidijohdannaiset, jossa kaavassa R_5 , R_6 , R_7 ja R_8 merkitsevät samaa kuin yllä, ja R_9 on halogeeni, alkoksi, alkyylitio, $O-SO_2-OCH_3$, BF_4 , $POCl_4$, $AlCl_4$, ja jossa R_8 ja R_9 ollessaan alkoksi- ja alkyylitiorhyymiä voivat myös olla sulkeutuneina renkaaksi, saatetaan reaktioon kaavan III mukaisten amiinien kanssa, mahdollisesti happoa sitovien aineiden läsnäollessa.

Jotkut kaavan IV mukaisista amidijohdannaisista ovat yksinomaan muodossa B (esim. $R_9 = BF_4$).

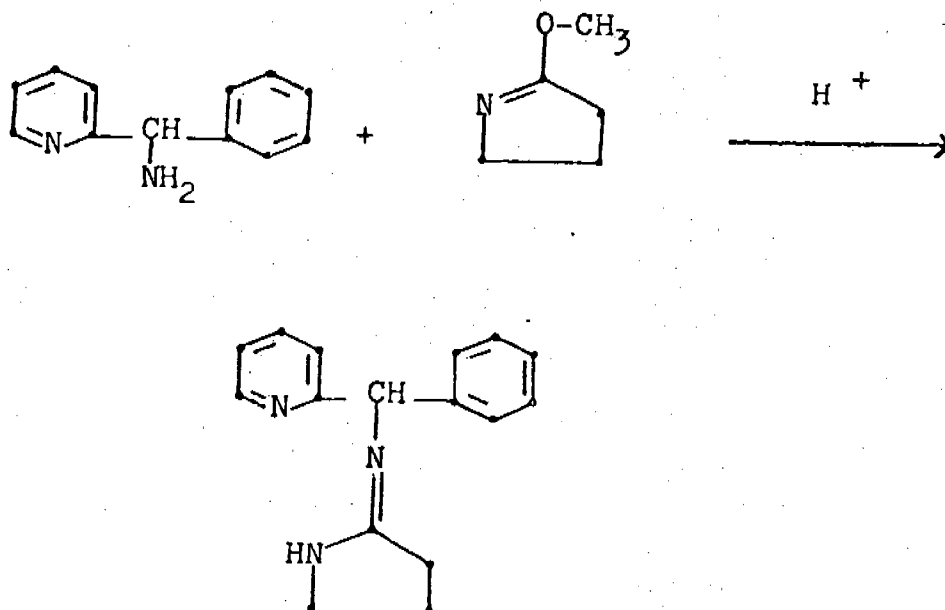
Kaavan I mukaisia amidiineja saadaan myös, kun vastaavasti substituoidut keteeni-ON-asetaalit, jotka voidaan valmistaa tavallisilla menetelmillä [vrt. esim. Zeitschrift für Chemie 9, 213 (1969)], saatetaan reaktioon kaavan III mukaisten amiinien kanssa menetelmällä b).

Yllättäen keksinnön mukaiset pyridyylialkyyliamidiinit osoittavat vahvaa antihyperglykeemistä tehoa oraaleissa hiilihydraattirasituskokeissa. Tähän asti saatavana oleviin sulfonyylivirtsa-aineyhdisteisiin ja biguanidiyhdisteisiin nähden niillä on etuna, että ne vaikuttavat myös ilman insuliinia alloksaanidiabeettisiin eläimiin.

Ennestään tunnettuihin difenyyylimetyyliamidiineihin [J. Med. Chem. 16, 885 - 892 (1973)] verrattuna niillä on etuna vahvempi teho jo nopeampi vaikutuksen alkaminen. Keksinnön mukaiset aineet ovat siten omiaan rikastuttamaan farmasiaa.

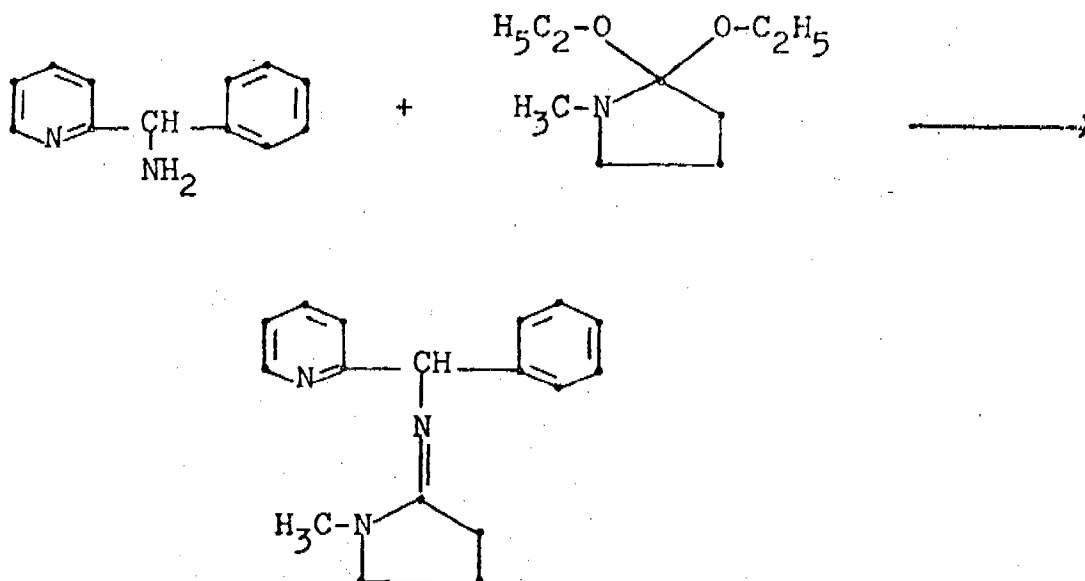
Jos lähtöaineina käytetään 2-(α -aminobentsyyli)-pyridiiniä ja 2-metoksi-1-pyrroliinia, voidaan reaktionkulkua kuvata seuraavalla kaaviolla:

Menetelmä a)



Jos lähtäaineina käytetään 2-(α -aminobentsyyli)-pyridiiniä ja 1-metyyli-2,2-dietoksi-pyrrolidiinia, niin reaktionkulkua voidaan kuvata seuraavalla kaaviolla:

Menetelmä b)



Kaava III määrittelee yleisesti keksinnön mukaan käytettävät amiinit. Siinä R_1 on edullisesti H, 1 - 4 hiiliatomia sisältävä alkyyl, 1 - 4 hiiliatomia sisältävä alkoksi, bentsyyli tai mahdollisesti halogeenilla substituoitu fenyyli, R_2 on edullisesti H tai 1 - 4 hiiliatomia sisältävä alkyyl, R_3 on edullisesti H, suoraketjuinen tai haarautunut 1 - 4 hiiliatomia sisältävä alkyyl, bentsyyli, fenetyyli tai mahdollisesti halogeenilla substituoitu fenyyli, R_4 on edullisesti suoraketjuinen tai haarautunut 1 - 4 hiiliatomia sisältävä alkyyl, sykloalkyyli, fenyyli, joka on mahdollisesti yksin- tai moninkertaisesti substituoitu halogeenilla, alkyylillä, alkoksilla, nitrolla tai karbetoksilla, bentsyyli, fenetyyli tai mahdollisesti substituoitu heteroaryyli, varsinkin 2-pyridyyli, 3-pyridyyli, 4-pyridyyli, 2-tienyyli, 3-tienyyli, 2-furyyli.

Keksinnön mukaan käytettävät kaavan III mukaiset amiinit ovat ennestään tunnettuja, tai niitä voidaan valmistaa tunnetuin menetelmin, esim. vastaavista ketoneista oksiimien välityksellä tai pelkistämällä vastaavat imiinit NaBH_4 :llä (vertaa valmistusesimerkkeihin).

Esimerkkeinä mainittakoon (vertaa myös taulukko 4):

2-(α -aminobentsyyli)-pyridiini,
 3-(α -aminobentsyyli)-pyridiini,
 4-(α -aminobentsyyli)-pyridiini,
 2-[α -(aminometyyli)-bentsyyli]-pyridiini,
 3-[α -(aminometyyli)-bentsyyli]-pyridiini,
 4-[α -(aminometyyli)-bentsyyli]-pyridiini,
 2-(α -aminofenetyyli)-pyridiini,
 2-(β -aminofenetyyli)-pyridiini,
 3-(α -aminofenetyyli)-pyridiini,
 3-(β -aminofenetyyli)-pyridiini,
 4-(α -aminofenetyyli)-pyridiini,
 4-(β -aminofenetyyli)-pyridiini,
 2-(α -aminobentsyyli)-3-metyylipyridiini,
 2-(α -aminobentsyyli)-4-metyylipyridiini,
 2-(α -aminobentsyyli)-6-metyylipyridiini,
 4-(α -aminobentsyyli)-2-metyylipyridiini,
 2-(α -amino-2-metyylibentsyyli)-pyridiini,
 2-(α -amino-3-metyylibentsyyli)-pyridiini,
 2-(α -amino-4-metyylibentsyyli)-pyridiini,
 3-[β -(aminometyyli)-fenetyyli]-pyridiini,
 4-[β -(aminometyyli)-fenetyyli]-pyridiini,
 2-[1-amino-2-(2-pyridyyli)-etyyli]-pyridiini,
 2-[2-amino-2-(3-pyridyyli)-etyyli]-pyridiini,
 2-[2-amino-2-(4-pyridyyli)-etyyli]-pyridiini,
 2-[1-amino-2-(4-pyridyyli)-etyyli]-pyridiini,
 3-[1-amino-2-(4-pyridyyli)-etyyli]-pyridiini,
 4-[1-amino-2-(4-pyridyyli)-etyyli]-pyridiini.

Kaavat II ja IV määrittelevät yleisesti keksinnön mukaisesti käytettävät amidijohdannaiset. Näissä R_5 on edullisesti H, suoraketjuinen tai haarautunut 1 - 4 hiiliatomia sisältävä alkyyli, mahdollisesti kloorilla tai metyyllillä substituoitu fenyyli, bentsyyli, R_6 on edullisesti suoraketjuinen tai haarautunut 1 - 4 hiiliatomia sisältävä alkyyli, R_7 on edullisesti H, suoraketjuinen tai haarautunut 1 - 4 hiiliatomia sisältävä alkyyli, R_8 ja R_9 merkitsevät edullisesti alkoksia, jonka alkyyliosassa on 1 - 4 hiiliatomia, tai R_5 ja R_6 voivat olla myös liittyneinä toisiinsa yksinkertaisella sidoksella, niin että syntyy 4 - 7 jäseninen rengas.

Reaktiokykyiset amidijohdannaiset II ja IV valmistetaan tavallisin menetelmin kirjallisuudesta tunnetuista amideista [vertaa esim. *Chimia* 27, 65 - 68 (1973) ja *Zeitschrift für Chemie* 9, 201 - 213 (1969)].

Esimerkkeinä näistä amideista mainittakoon:

N-metyyliformamidi,
 N-t-butyliformamidi
 N-metyyliasetamidi,
 N-i-propyyliasetamidi,
 N-metyylipropionihappoamidi,
 N-metyyli-isovoihappoamidi,
 N-metyylivaleraanahappoamidi,
 4,4-dimetyyliasetidinoni-(2),
 pyrrolidoni-(2),
 3-metyylipyrrolidoni-(2),
 N,N-dimetyyliformamidi,
 N,N-dimetyyliasetamidi,
 N,N-dimetyylipropionihappoamidi,
 N,N-dimetyylivoihappoamidi,
 N,N-dimetyyli-isovoihappoamidi,
 N,N-dimetyylivaleriaanahappoamidi,
 N,N-dietyyliformamidi,
 3-metyylipyrrolidoni-(5),
 2-metyylipyrrolidoni-(5),
 valerolaktaami,
 kaprolaktaami,
 γ -metyylikaprolaktaami,
 N-metyyllibentsamidi,
 N-tert-butyllibentsamidi,
 2-kloori-N-metyyllibentsamidi,
 4-kloori-N-metyyllibentsamidi,
 4,N-dimetyyllibentsamidi,
 N-metyylifenyylietikkahappoamidi,
 N-etyylifenyylietikkahappoamidi,
 N,N-dietyyliasetamidi,
 N,N-dietyylipropionihappoamidi,
 N,N-dietyyli-isovoihappoamidi,
 1,4,4-trimetyyliatsetidinoni-(2),
 1-metyylipyrrolidoni-(2),
 1,2-dimetyylipyrrolidoni-(5),
 1,3-dimetyylipyrrolidoni-(5),
 1,3-dimetyylipyrrolidoni-(2),
 1-etyylipyrrolidoni-(2),
 1-n-butyylipyrrolidoni-(2),
 N-metyylivalerolaktaami,
 N-metyylikaprolaktaami,
 N, γ -dimetyylikaprolaktaami,

N,N-dimetyyllibentsamidi,
 3-kloori-N,N-dimetyyllibentsamidi,
 4-kloori-N,N-dimetyyllibentsamidi,
 4,N,N-trimetyyllibentsamidi,
 N,N-dimetyyllifenyylitikkahappoamidi,
 N,N-dietyyllifenyylitikkahappoamidi.

Laimennusaineina keksinnön mukaisissa reaktioissa a) ja b) tulevat kysymykseen kaikki liuottimet. Näitä ovat edullisesti hiilivedyt, kuten ligroiini, bentseeni, tolueeni, eetterit, kuten dietyylieetteri, tetrahydrofuraani, dioksaani, halogenoidut hiilivedyt, kuten metyleenikloridi, kloroformi, hiilitetrakloridi, tetrakloorietyleeni, klooribentseeni, sulfoksidit, kuten dimetyylisulfoksidi, sulfonit, kuten tetrametyleenisulfoni, alkoholit, kuten metanoli, etanoli, propanoli, butanoli, emäksiset yhdisteet, kuten pyridiini, N,N-dimetyyllianiliini, ja vesi. Näitä laimennusaineita voidaan käyttää yksin tai seoksina. Tällöin sopivien liuottimien tai laimennusaineiden valintaan vaikuttavat sinänsä tunnetulla tavalla kulloinkin käytettyjen reaktiokomponenttien stabiliteetti ja reaktiokyky. Liuottimien tai laimennusaineiden käyttö on useimmissa tapauksissa tarkoituksenmukaista, muttei täysin välttämätöntä.

Reaktiolämpötiloja voidaan vaihdella laajoissa rajoissa. Yleensä työskennellään lämpötilavälillä $-70 - +200^{\circ}\text{C}$, edullisesti $-30 - +150^{\circ}\text{C}$.

Happoa sitovina aineina tulevat kysymykseen kaikki tavalliset happoa sitovat aineet. Näitä ovat edullisesti trietyyliamiini, N,N-dimetyyllianiliini, pyridiini.

Happolisäykseen voidaan käyttää kaikkia tavallisia happoja. Näitä ovat edullisesti kloorivetyhappo, bentseenisulfonihappo, tolueenisulfonihappo.

Keksinnön mukaisen menetelmän suorituksessa käytetään yleensä yhtä amiinin moolia kohti 1 mooli reaktiokykyistä amidijohdannaista. Toisinaan on kuitenkin tarkoituksenmukaista käyttää aina 100 %:iin asti ylimäärin reaktiokykyistä amidijohdannaista.

Uusista tehoaineista mainittakoon erikseen esimerkkeinä (vertaa myös taulukot 2 ja 3):

1-metyyli-N-[fenyyli-(2-pyridyyli)-metyyli]-pyrrolidiini-2-imiini,
 N-[(fenyyli-2-pyridyyli)-metyyli]-pyrrolidiini-2-imiini,
 1-metyyli-N-[fenyyli-(3-pyridyyli)-metyyli]-pyrrolidiini-2-imiini,
 N-[fenyyli-(3-pyridyyli)-metyyli]-pyrrolidiini-2-imiini,
 1-metyyli-N-[fenyyli-(4-pyridyyli)-metyyli]-pyrrolidiini-2-imiini,
 N-[fenyyli-(4-pyridyyli)-metyyli]-pyrrolidiini-2-imiini,
 N,N-dimetyyli-N'-[fenyyli-(2-pyridyyli)-metyyli]-formamidiini,
 N,N-dimetyyli-N'-[fenyyli-(3-pyridyyli)-metyyli]-formamidiini,

N,N-dimetyyli-N'-[fenyyli-(4-pyridyyli)-metyyli]-metyyli]-formamidiini,
 N,N-dimetyyli-N'-[fenyyli-(2-pyridyyli)-metyyli]-asetamidiini,
 N,N-dimetyyli-N'-[fenyyli-(2-pyridiini)-metyyli]-propionihappoamidiini,
 N,N-dimetyyli-N'-[fenyyli-(2-pyridyyli)-metyyli]-valeriaanahappoamidiini,
 N,N-dimetyyli-N'-[fenyyli-(2-pyridyyli)-metyyli]-isovoihappoamidiini,
 N,N-dimetyyli-N'-[fenyyli-(3-pyridyyli)-metyyli]-isovoihappoamidiini,
 N,N-dimetyyli-N'-[fenyyli-(4-pyridyyli)-metyyli]-isovoihappoamidiini,
 N,N-dimetyyli-N'-[bentsyyli-(2-pyridyyli)-metyyli]-isovoihappoamidiini,
 N,N-dimetyyli-N'-[bentsyyli-(3-pyridyyli)-metyyli]-isovoihappoamidiini,
 N,N-dimetyyli-N'-[bentsyyli-(4-pyridyyli)-metyyli]-isovoihappoamidiini,
 1-metyyli-N-[sykloheksyyli-(2-pyridyyli)-metyyli]-pyrrolidiini-2-imiini,
 1-metyyli-N-[sykloheksyyli-(3-pyridyyli)-metyyli]-pyrrolidiini-2-imiini,
 1-metyyli-N-[sykloheksyyli-(4-pyridyyli)-metyyli]-pyrrolidiini-2-imiini,
 N,N-dimetyyli-N'-[(2-pyridyyli)-(2-tienyyli)-metyyli]-isovoihappoamidiini,
 N,N-dimetyyli-N'-[(3-pyridyyli)-(2-tienyyli)-metyyli]-isovoihappoamidiini,
 N,N-dimetyyli-N'-[(4-pyridyyli)-(2-tienyyli)-metyyli]-isovoihappoamidiini,
 1-metyyli-N-[fenyyli-(2-pyridyyli)-metyyli]-piperidiini-2-imiini,
 1-metyyli-N-[fenyyli-(3-pyridyyli)-metyyli]-piperidiini-2-imiini,
 1-metyyli-N-[fenyyli-(4-pyridyyli)-metyyli]-piperidiini-2-imiini,
 1-metyyli-N-[bentsyyli-(2-pyridyyli)-metyyli]-piperidiini-2-imiini,
 1-metyyli-N-[bentsyyli-(4-pyridyyli)-metyyli]-piperidiini-2-imiini,
 1-metyyli-N-[(2-pyridyyli)-(2-tienyyli)-metyyli]-piperidiini-2-imiini,
 1-metyyli-N-[(3-pyridyyli)-(2-tienyyli)-metyyli]-piperidiini-2-imiini,
 1-metyyli-N-[(4-pyridyyli)-(2-tienyyli)-metyyli]-piperidiini-2-imiini,
 1-metyyli-N-[(2-pyridyyli)-(3-tienyyli)-metyyli]-piperidiini-2-imiini,
 1-metyyli-N-[(2-furyyli)-(2-pyridyyli)-metyyli]-piperidiini-2-imiini,
 1,3-dimetyyli-N-[fenyyli-(2-pyridyyli)-metyyli]-pyrrolidiini-2-imiini,
 1,3-dimetyyli-N-[fenyyli-(3-pyridyyli)-metyyli]-pyrrolidiini-2-imiini,
 1,3-dimetyyli-N-[fenyyli-(4-pyridyyli)-metyyli]-pyrrolidiini-2-imiini,
 1,4-dimetyyli-N-[fenyyli-(2-pyridyyli)-metyyli]-pyrrolidiini-2-imiini,
 1,4-dimetyyli-N-[fenyyli-(3-pyridyyli)-metyyli]-pyrrolidiini-2-imiini,
 1,4-dimetyyli-N-[fenyyli-(4-pyridyyli)-metyyli]-pyrrolidiini-2-imiini,
 1,5-dimetyyli-N-[fenyyli-(2-pyridyyli)-metyyli]-pyrrolidiini-2-imiini,
 1,5-dimetyyli-N-[fenyyli-(3-pyridyyli)-metyyli]-pyrrolidiini-2-imiini,
 1,5-dimetyyli-N-[fenyyli-(4-pyridyyli)-metyyli]-pyrrolidiini-2-imiini,
 1,4,4-trimetyyli-N-[fenyyli-(2-pyridyyli)-metyyli]-atsetidiini-2-imiini,
 1,4,4-trimetyyli-N-[fenyyli-(4-pyridyyli)-metyyli]-atsetidiini-2-imiini,
 4,4-dimetyyli-N-[fenyyli-(2-pyridyyli)-metyyli]-atsetidiini-2-imiini,
 4,4-dimetyyli-N-[fenyyli-(3-pyridyyli)-metyyli]-atsetidiini-2-imiini,
 1-metyyli-N-[bentsyyli-(2-pyridyyli)-metyyli]-pyrrolidiini-2-imiini,

1-metyyli-N-[bentsyyli-(3-pyridyyli)-metyyli]-pyrrolidiini-2-imiini,
 1-metyyli-N-[bentsyyli-(4-(pyridyyli)-metyyli)-pyrrolidiini-2-imiini,
 1-metyyli-N-[fenyyli-(2-pikolinyyli)-metyyli]-pyrrolidiini-2-imiini,
 1-metyyli-N-[fenyyli-(3-pikolinyyli)-metyyli]-pyrrolidiini-2-imiini,
 1-metyyli-N-[fenyyli-(4-pikolinyyli)-metyyli]-pyrrolidiini-2-imiini,
 N-[bentsyyli-(2-pyridyyli)-metyyli]-pyrrolidiini-2-imiini,
 N-[bentsyyli-(3-pyridyyli)-metyyli]-pyrrolidiini-2-imiini,
 N-[bentsyyli-(4-pyridyyli)-metyyli]-pyrrolidiini-2-imiini.

Keksinnön mukaisten tehoaineiden käyttö.

Keksinnön mukaiset tehoaineet alentavat eläinten ja ihmisen verensekeria ja vaikuttavat edullisesti rasva-aineenvaihteen, joten niitä voidaan käyttää Diabetes mellitus-taudin ja rasva-aineenvaihduntahäiriöiden (esim. hyperlipidemia, adipositas) käsittelyyn.

Koostumukset

Keksinnön mukaiset tehoaineet voidaan muuttaa tunnetulla tavalla tavanomaisiksi koostumuksiksi, kuten tableteiksi jne.

Käyttömenetelmät

Keksinnön mukaisia tehoaineita voidaan käyttää tavallisella tavalla, varsinkin oraalisti, reaktaalisti ja parenteraalisti annosalueella 1 - 100 mg/kg/vrk jaettuna 1 - 6:een lääkeetteen, joka tapahtuu ennen ruokailua ja/tai sen aikana ja/tai ruokailun jälkeen.

Keksinnön mukaisten tehoaineiden vaikutusta kuvataan lähemmin seuraavalla käyttöesimerkki A:lla (vertaa taulukko 1).

Esimerkki A

Kokeen järjestely keksinnön mukaisten aineiden tehon osoittamiseksi retilla:

Ravinnesta hiilihydraattien annon jälkeen johtuvan hyperglykemian aikaansaamiseksi rotat saavat (n = 6) 2,5 g/kg glukoosia po. Aina 6 muuta rottaa saavat jokainen tämän lisäksi joko samanaikaisesti glukoosin kanssa tai 15 tai 30 minuuttia ennen glukoosin antoa esimerkeissä ilmoitettuja aineita taulukossa esitettyinä annoksina suspensiona traganttilimassa, joka syötetään nielusendin avulla. Veren glukoosi määritetään ilmoitettuna aikaväleinä glukoosin antamisen jälkeen autoanalysaattorilla [Technicon[®], Hoffmanin mukaan: J. Biol. Chem. 120, 51 (1937)] verestä, joka on otettu silmäkuopantakaisesta laskimopunoksesta.

Taulukke 1 esimerkistä A

Paastonneiden rottien keskimääräinen verenglukeesi mg:ina/100 ml $\pm$ 1s
eri ajankohtina glukeesin $\pm$ tehoaineen oraalin antamisen jälkeen.

Tehoaine- esimer- kistä	Annos mg/kg p.o.	Verenglukeesi				Myrkyllisyys DL ₅₀ , hiiri p.o.
		15	30	45	60 min.	
13	50 mg	101 $\pm$ 17	86 $\pm$ 14	84 $\pm$ 16	---	---
	glukeesi- kentr.	145 $\pm$ 24	144 $\pm$ 20	158 $\pm$ 16		---
	paaste- kentr.	75 $\pm$ 3	77 $\pm$ 2	73 $\pm$ 7		---
14	2,5 mg	125 $\pm$ 16	128 $\pm$ 7	126 $\pm$ 6	---	500 mg/kg
	7,5 mg	111 $\pm$ 5	114 $\pm$ 13	108 $\pm$ 26		---
	25 mg	104 $\pm$ 7	108 $\pm$ 12	103 $\pm$ 25		---
	glukeesi- kentr.	121 $\pm$ 14	141 $\pm$ 12	157 $\pm$ 10		---
	paastekentr.	61 $\pm$ 3	77 $\pm$ 12	75 $\pm$ 12		---
56	50 mg	125 $\pm$ 11	88 $\pm$ 17	92 $\pm$ 10	93 $\pm$ 17	---
	glukeesi- kentr.	146 $\pm$ 23	133 $\pm$ 16	148 $\pm$ 22	149 $\pm$ 21	---
	paastekentr.	76 $\pm$ 6	78 $\pm$ 10	80 $\pm$ 4	82 $\pm$ 7	---
26	50 mg	93 $\pm$ 23	85 $\pm$ 22	74 $\pm$ 8	70 $\pm$ 9	---
	glukeesi- kentr.	134 $\pm$ 11	114 $\pm$ 13	112 $\pm$ 4	122 $\pm$ 5	---
	paastekentr.	71 $\pm$ 6	72 $\pm$ 5	83 $\pm$ 10	85 $\pm$ 7	---
23	50 mg	114 $\pm$ 11	88 $\pm$ 39	80 $\pm$ 7	59 $\pm$ 10	---
	glukeesi- kentr.	134 $\pm$ 11	114 $\pm$ 13	112 $\pm$ 4	122 $\pm$ 5	---
	paastekentr.	71 $\pm$ 6	72 $\pm$ 5	83 $\pm$ 10	85 $\pm$ 7	---

Teheaine esimer- kistä	Annos mg/kg p.o.	Verenglukoosi				Myrkyllisyys DL50 hiiri p.o.
		15	30	45	60 min.	
24	50 mg	<u>115 ± 15</u>	<u>94 ± 12</u>	<u>84 ± 11</u>	<u>91 ± 9</u>	---
	glukoosi- kentr.	134 ± 11	114 ± 13	112 ± 4	122 ± 5	---
	paastekentr.	71 ± 6	72 ± 5	83 ± 10	85 ± 7	---
64	15 mg	<u>119 ± 6</u>	123 ± 15	<u>93 ± 11</u>	<u>92 ± 19</u>	> 1000 mg/ kg
	30 mg	<u>122 ± 12</u>	<u>117 ± 12</u>	<u>94 ± 16</u>	<u>84 ± 12</u>	
	60 mg	<u>83 ± 17</u>	<u>72 ± 12</u>	<u>88 ± 16</u>	<u>86 ± 19</u>	
	glukoosi- kentr.	141 ± 16	142 ± 22	127 ± 17	126 ± 15	
	paaste- kentr.	60 ± 5,6	56 ± 7,4	68 ± 8,2	65 ± 11	
79	50 mg	<u>107 ± 12</u>	<u>78 ± 14</u>	<u>94 ± 13</u>	<u>81 ± 9,8</u>	---
	glukoosi- kentr.	133 ± 9,2	119 ± 26	125 ± 8,4	116 ± 16	
	paaste- kentr.	71 ± 5,9	59 ± 7,0	82 ± 3,4	72 ± 5,5	
81	50 mg	<u>118 ± 7,4</u>	<u>112 ± 13</u>	<u>120 ± 11</u>	<u>114 ± 16</u>	---
	glukoosi- kentr.	162 ± 23	146 ± 17	147 ± 14	136 ± 15	
	paaste- kentr.	92 ± 8,3	89 ± 8,0	96 ± 8,5	89 ± 7,7	
82	50 mg	<u>165 ± 5,6</u>	<u>148 ± 17</u>	<u>118 ± 8,5</u>	<u>123 ± 10</u>	---
	glukoosi- kentr.	207 ± 12	155 ± 22	159 ± 16	158 ± 7,5	
	paaste- kentr.	106 ± 7,2	94 ± 8,7	103 ± 8,3	97 ± 11	

Tehoaaine esimer- kistä	Annes mg/kg p.o.	Verenglukoosi				Myrkyllisyys DL ₅₀ , hiiri p.o.
		15	30	45	60	
N-(difenyylimetyyli)- piperidiini-2-imiini	2,5 mg	167 ± 24	141 ± 11	---	148 ± 10	315 mg/kg
	7,5 mg	158 ± 12	127 ± 14	---	138 ± 20	
	25 mg	<u>135 ± 8</u>	132 ± 24	---	<u>102 ± 8</u>	
	75 mg	<u>138 ± 17</u>	147 ± 17	---	<u>85 ± 10</u>	
	glukoosi- kontr.	157 ± 10	140 ± 17	---	151 ± 11	
	paaste- kontr.	83 ± 3	79 ± 6	---	89 ± 5	

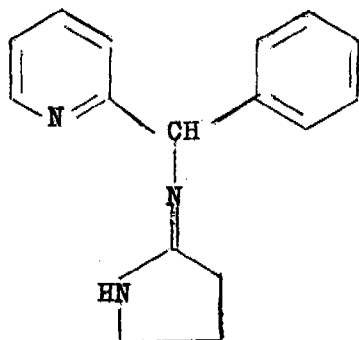
----- P < 0,05

_____ P < 0,01

===== P < 0,001

glukoosikontrollin
suhteen

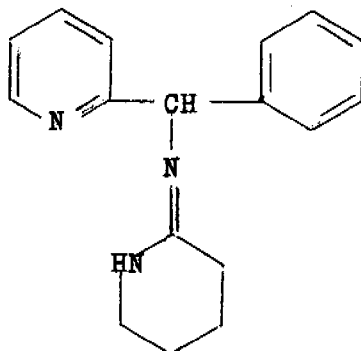
Valmistusesimerkkejä menetelmävaihtoehdon a) mukaan

Esimerkki 1

18,4 g (0,1 moolia) 2-(α -amineobentsyyli)-pyridiiniä, 13,8 g (0,14 moolia) 2-metoksi-1-pyrroliinia keitettiin tisluslaitteistessa tunnin ajan 160°C:ssa (haudelämpötila) p-tolueenisulfonihapon (1 g) kanssa. Tällöin metanoli tislautui hitaasti pois. Tämän jälkeen reaktiossees liuetettiin

laimeaan suolahappoon ja uutettiin kloroformilla. Vesifaasi erotettiin, se tehtiin alkaliseksi lisäämällä natriumhydroksidia ja uutettiin useampaan kertaan kloroformilla. Kloroformifaasi kuivattiin Na_2SO_4 :lla ja haihdutettiin sitten kuiviin tyhjöissä. Jäännös kiteytettiin pienestä määrästä asetonia. Saatiin 15 g (60 % teoreettisesta) N-[fenyyli-(2-pyridyyli)-metyyli]-pyrrolidiini-2-imiinia, jolla on sulamispiste 110°C .

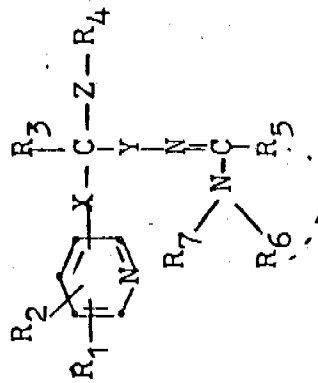
Esimerkki 2



22,1 g (0,1 moolia) 2-(α -aminebentsyyli)-pyridiinihydrokloridia, 17 g O-metyylivalerolaktaamia ja 40 ml abs. etanolia saivat seistä yhdessä 3 vrk huoneen lämpötilassa. Tämän jälkeen liuotin haihdutetaan tyhjöissä ja jäännös tehdään alkaliseksi. Sitten uutettiin useampaan kertaan kloroformilla. Kloroformifaasi kuivattiin Na_2SO_4 :lla ja haihdutettiin kuiviin. Jäännös liuotettiin etanoliin ja tuote saostettiin suolana lisäämällä naftaleeni-1,5-disulfonihapon etanoliliuosta. Saatiin 28,5 g (52 % teoreettisesta) N-[fenyyli-(2-pyridyyli)-metyyli]-piperidiini-2-imiini-naftaleeni-1,5-disulfonaattia, jolla on sulamispiste $275 - 278^\circ\text{C}$.

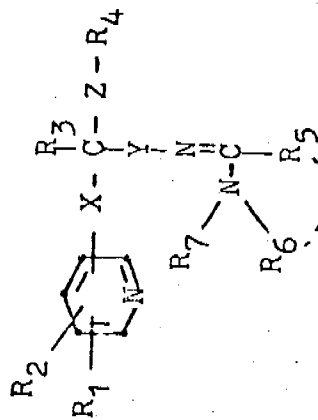
Samalla tavalla valmistettiin taulukkeen 2 keotut amidiinit.

Taulukko 2



Esi- merk- ki	Iso- meeri	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇	X	Y	Z	Syntee- siehje esimer- kista rei		Saanto	Suela	kp. tai sul.p.
3	2	4-CH ₃	H	H	C ₆ H ₅	-(CH ₂) ₄ -	H	-	-	-	-	2	-	80 %	NDS ^a	sul.p. 274°C
4	2	H	H	H	C ₆ H ₅	-(CH ₂) ₄ -	H	-	-	-	CH ₂	2	-	72 %	NDS ^a	sul.p. 293°C
5	2	H	H	H	C ₆ H ₅	-(CH ₂) ₅ -	H	-	-	-	-	1	-	65 %	HCl ^b	sul.p. 140°C
6	2	H	H	H	C ₆ H ₅	-(CH ₂) ₃ -	H	-	CH ₂	-	-	1	-	58 %	NDS ^a	sul.p. 225°C
7	2	H	H	H	C ₆ H ₅	-(CH ₂) ₄ -	H	CH ₂	-	-	-	2	-	43 %	NDS ^a	sul.p. 273-277°C
8	2	6-CH ₃	H	H	C ₆ H ₅	-(CH ₂) ₃ -	H	-	-	-	-	2	-	54 %	-	kp. 0,05 mm 173-181°C
9	4	H	H	H	C ₆ H ₅	-(CH ₂) ₃ -	H	-	-	-	-	2	-	63 %	-	Fp. 154-155°C
10	3	H	H	H	C ₆ H ₅	-(CH ₂) ₃ -	H	-	-	-	-	2	-	77 %	-	kp. 0,1 mm 180-185°C
11	4	H	H	H	C ₆ H ₅	-(CH ₂) ₄ -	H	-	-	-	-	2	-	48 %	-	kp. 0,1 mm 184-191°C

Taulukke 2 (jatkoa)



Syntee-
siehje
esimer-
kista
ne:

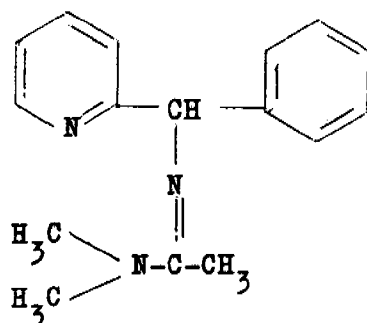
Esi- merkki	Iso- meri	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇	X	Y	Z	Saanto	Suola	Kp. tai sul.p.
12	3	H	H	H	CH ₃	-(CH ₂) ₃	H	-	-	-	-	83 %	- kp. 0,05 mm	107-108°C

a) NDS = 1,5-naftaleenidisulfenaatti

b) HCl = dihydrokloridi

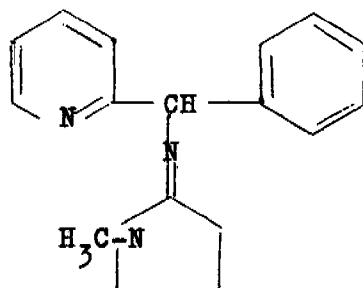
Valmistusesimerkkejä menetelmävaihdon b) mukaan

Esimerkki 13



Tislauslaitteessa kuumennettiin yhdessä 26 g (0,14 moolia) 2-(α -aminebentsyyli)-pyridiiniä ja 40 g 1,1-dieteksi-1-(dimetyyliamino)-etaania 130°C:ssa (haudelämpötila). Etanoli tislautui hitaasti yli. 30 minuutin kuluttua seos jäähdytettiin ja haihdutettiin tyhjiössä. Saatiin kiteinen jäännös, joka kiteytettiin uudelleen petroleetteristä. Saatiin 26,6 g (73 % teoreettisesta) N,N-dimetyyli-N'-[fenyyli-(2-pyridyyli)-metyyli]-asetamidiinia, jolla on sulamispiste 64 - 66°C.

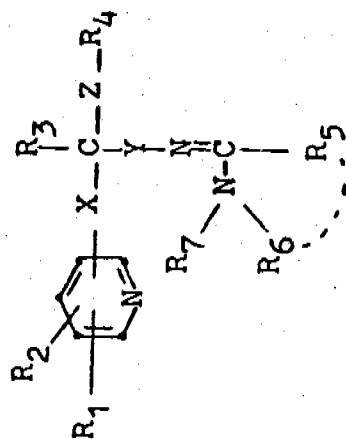
Esimerkki 14



Tislauslaitteessa kuumennettiin yhdessä 31,7 g (0,17 moolia) 2-(α -aminebentsyyli)-pyridiiniä ja 45 g 2,2-dieteksi-1-metyylipyrrolidiinia 30 minuuttia 130°C:ssa (haudelämpötila), Sitten haihdutettiin kuiviin tyhjiössä, ja jäännös kiteytettiin etanolista. Saatiin 29,5 g (65 % teoreettisesta) 1-metyyli-N-[fenyyli-(2-pyridyyli)-metyyli]-pyrrolidiini-2-imiiniä, jolla on sulamispiste 114°C.

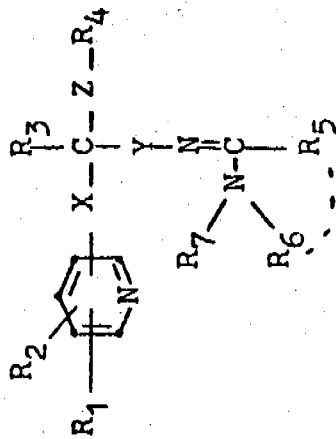
Samalla tavalla valmistettiin taulukossa 3 esitetyt amidiinit.

Taulukko 3



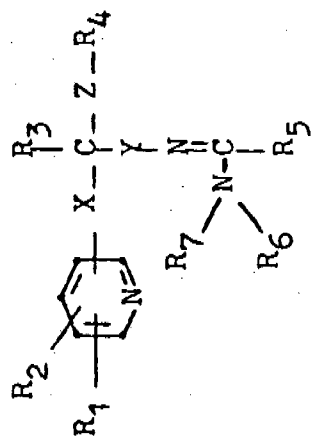
Esi- merkki	Pyri- diini- ise-	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇	X	Y	Z	Saanto	Suola	kp.	tai	sul.p.
15	2	H	H	H	H	H	CH ₃	CH ₃	-	-	-	89 %	-	sul.p.	74°C	(H)
16	2	3-CH ₃	H	H	C ₆ H ₅	H	CH ₃	CH ₃	-	-	-	87 %	-	sul.p.	55°C	(H)
17	2	H	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	-	-	-	76 %	NDS	sul.p.	232°C	(M/Ac)
18	2	3-CH ₃	H	H	C ₆ H ₅	CH ₃	CH ₃	CH ₃	-	-	-	56 %	NDS	sul.p.	242°C	
19	2	4-CH ₃	H	H	C ₆ H ₅	CH ₃	CH ₃	CH ₃	-	-	-	61 %	NDS	sul.p.	287-290°C	
20	2	H	H	H	C ₆ H ₅	CH ₃	CH ₃	CH ₃	-	CH ₂	-	57 %	-	kp.	0,45 mm	168-170°C
21	2	H	H	H	C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	-	-	-	71 %	-	sul.p.	55°C	(H)
22	2	H	H	H	CH ₃	-(CH ₂) ₃	-	CH ₃	-	-	-	92 %	NDS	sul.p.	278-280°C	
23	2	3-CH ₃	H	H	C ₆ H ₅	-(CH ₂) ₃	-	CH ₃	-	-	-	69 %	NDS	sul.p.	276-280°C	
24	2	4-CH ₃	H	H	C ₆ H ₅	-(CH ₂) ₃	-	CH ₃	-	-	-	62 %	-	sul.p.	65°C	(H)
25	2	6-CH ₃	H	H	C ₆ H ₅	-(CH ₂) ₃	-	CH ₃	-	-	-	73 %	-	sul.p.	93°C	(H)
26	2	H	H	H	C ₆ H ₅	-(CH ₂) ₃	-	CH ₃	-	-	CH ₂	65 %	NDS	sul.p.	197°C	
27	2	H	H	H	C ₆ H ₅	-(CH ₂) ₃	-	CH ₃	-	CH ₂	-	75 %	-	kp.	0,35mm	186-190°C

Taulukke 3 (jatkoa)

Pyri-
diini-
ise-
merkki

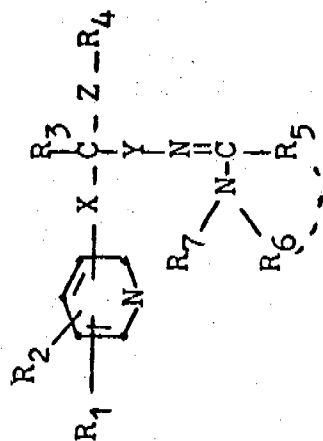
Esi- merkki	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇	X	Y	Z	Saanto	Suola	kp. tai sul.p.
28	H	H	H	C ₆ H ₅	-(CH ₂) ₃ -	CH ₃	CH ₃	CH ₂	-	-	82 %	NDS	sul.p. 307°C
29	2-CH ₃	H	H	C ₆ H ₅	-(CH ₂) ₃ -	CH ₃	CH ₃	-	-	-	65 %	NDS	sul.p. 235°C
30	H	H	H	C ₆ H ₅	-(CH ₂) ₄ -	CH ₃	CH ₃	-	-	-	72 %	NDS	sul.p. 254°C emäs: sul.p. 87-89°C (H)
31	H	H	H	CH ₃	-(CH ₂) ₄ -	CH ₃	CH ₃	-	-	-	77 %	-	kp. 0,3mm 90-92°C
32	2-CH ₃	H	H	C ₆ H ₅	-(CH ₂) ₄ -	CH ₃	CH ₃	-	-	-	74 %	-	kp. 0,2mm 195-198°C
33	H	H	H	C ₆ H ₅	-(CH ₂) ₅ -	CH ₃	CH ₃	-	-	-	91 %	NDS	sul.p. 238°C (A)
34	H	H	H	CH ₃	-(CH ₂) ₅ -	CH ₃	CH ₃	-	-	-	98 %	NDS	sul.p. 262°C
35	3-CH ₃	H	H	C ₆ H ₅	-(CH ₂) ₅ -	CH ₃	CH ₃	-	-	-	69 %	-	sul.p. 66°C (H)
36	H	H	H	1-C ₃ H ₇	1-C ₃ H ₇ CH ₃	CH ₃	CH ₃	-	-	-	73 %	-	kp. 0,1mm 107-109°C
37	H	H	H	t-C ₄ H ₉	-(CH ₂) ₃ -	CH ₃	CH ₃	-	-	-	87 %	-	kp. 0,2mm 115-119°C
38	4-metoksi	H	H	CH ₃	n-C ₄ H ₉ CH ₃	CH ₃	CH ₃	-	-	-	70 %	-	kp. 0,15mm 146-147°C
39	H	H	H	CH ₃	C ₆ H ₅ CH ₃	CH ₃	CH ₃	-	-	-	35 %	-	kp. 0,05mm 140-146°C

Taulukko 3 (jatkoa)

Pyridiini-
merkki

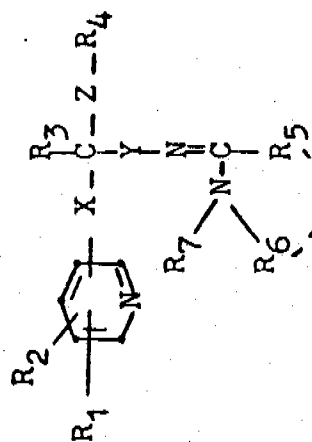
	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇	X	Y	Z	Saanto	Kp. tai sul.p.
40	4	H	H	H	CH ₃	bentsyyli	CH ₃	-	-	-	36 %	- kp. 0,1 mm 183-187°C
41	2	H	H	H	2-furyyli	-(CH ₂) ₃ -	CH ₃	CH ₂	-	-	45 %	- kp. 0,05 mm 168-171°C
42	2	H	H	H	2-tienyyli	-(CH ₂) ₃ -	CH ₃	CH ₂	-	-	52 %	- kp. 0,05 mm 193-198°C
43	2	H	H	H	3-tienyyli	-(CH ₂) ₃ -	CH ₃	CH ₂	-	-	44 %	- kp. 0,05 mm 195-204°C
44	2	4-CH ₃	6-CH ₃	H	CH ₃	-(CH ₂) ₃ -	n-C ₄ H ₉	-	-	-	59 %	- kp. 0,05 mm 169-173°C
45	2	4-bentsyyli	H	H	CH ₃	-(CH ₂) ₃ -	CH ₃	-	-	-	52 %	- kp. 0,15 mm 183-185°C
46	3	6-C ₆ H ₅	2-CH ₃	H	CH ₃	-(CH ₂) ₃ -	CH ₃	-	-	-	57 %	- kp. 0,1 mm 178-183°C
47	3	6-C ₆ H ₅	H	H	C ₆ H ₅	H	CH ₃	CH ₃	-	-	39 %	- kp. 0,05 mm 190-192°C

Taulukko 3 (jatkoa)



Esi- merkki	Pyridiini- isomeeria	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇	X	Y	Z	Saanto Suola	kp. tai sul.p.
48	4	H	H	H	n-C ₄ H ₉	-(CH ₂) ₃ -	CH ₃	CH ₃	-	-	-	81 %	117 - 121°C
49	4	2-CH ₃	6-CH ₃	H	C ₆ H ₅	CH ₃	CH ₃	CH ₃	-	-	-	73 %	185-189°C
50	2	5-C ₂ H ₅	H	H	C ₆ H ₅	H	CH ₃	CH ₃	CH ₂	-	-	47 %	190-193°C
51	2	5-C ₄ H ₉	H	H	C ₂ H ₅	-(CH ₂) ₃ -	CH ₃	CH ₃	-	-	-	53 %	173-176°C
52	2	H	H	H	2-Cl-C ₆ H ₄	-(CH ₂) ₃ -	CH ₃	CH ₃	-	-	-	85 %	105-108°C (H)
53	2	H	H	H	2,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃	-(CH ₂) ₃ -	CH ₃	CH ₃	-	-	-	65 %	108-111°C (P)
54	2	H	H	H	3-CH ₃ -C ₆ H ₄	-(CH ₂) ₃ -	CH ₃	CH ₃	-	-	-	56 %	54-55°C (H)
55	2	H	H	H	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	-(CH ₂) ₃ -	CH ₃	CH ₃	-	-	-	84 %	80-84°C (L)
56	2	H	H	H	2-tienyyl	-(CH ₂) ₃ -	CH ₃	CH ₃	-	-	-	46 %	68-70°C (L/E)
57	2	H	H	H	2-pyridyyl	-(CH ₂) ₃ -	CH ₃	CH ₃	-	-	-	87 %	136-138°C (E)
58	2	H	H	H	3-pyridyyl	-(CH ₂) ₃ -	CH ₃	CH ₃	-	-	-	67 %	52-53°C
59	2	H	H	H	4-pyridyyl	-(CH ₂) ₃ -	CH ₃	CH ₃	-	-	-	68 %	74-77°C (L)
60	3	H	H	H	C ₆ H ₅	-(CH ₂) ₃ -	CH ₃	CH ₃	-	-	-	49 %	92-94°C (L)

Taulukko 3 (jatkoa)



Pyridiini- merkki	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇	X	Y	Z	Suola	kp. tai sul.p.
61	3	H	H	2-tienyyl	-(CH ₂) ₃ -	-(CH ₂) ₃ -	CH ₃	-	-	-	35 % HCl sul.p.	182-186°C (I/Ae)
62	3	H	H	3-pyridyyl	-(CH ₂) ₃ -	-(CH ₂) ₃ -	CH ₃	-	-	-	33 % - kp.	0,05 mm 182-185°C
63	3	H	H	4-pyridyyl	-(CH ₂) ₃ -	-(CH ₂) ₃ -	CH ₃	-	-	-	57 % - kp.	0,15 mm 190-197°C
64	4	H	H	C ₆ H ₅	-(CH ₂) ₃ -	-(CH ₂) ₃ -	CH ₃	-	-	-	45 % - sul.p.	87-89°C (E)
65	4	H	H	2-tienyyl	-(CH ₂) ₃ -	-(CH ₂) ₃ -	CH ₃	-	-	-	42 % - sul.p.	82-84°C (L/E)
66	4	H	H	4-pyridyyl	-(CH ₂) ₃ -	-(CH ₂) ₃ -	CH ₃	-	-	-	72 % - kp.	0,2 mm 194-200°C
67	3	H	H	CH ₃	-(CH ₂) ₃ -	-(CH ₂) ₃ -	CH ₃	-	-	-	48 % - kp.	0,15 mm 104-105°C
68	2	H	H	C ₆ H ₅	H	CH ₃	CH ₃	-	-	-	73 % - sul.p.	85-87°C (H)

Taulukko 3 (jatkoa)

Esi- merkki	Pyridiini- isomeeria	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇	X	Y	Z	Saanto	Suola	kp. tai sul.p.
69	4	H	H	H	H	2-pyridiyyli	-(CH ₂) ₃ -	CH ₃	-	-	CH ₂	91%	-	0,1/200-205°C
70	4	H	H	H	H	4-pyridiyyli	-(CH ₂) ₃ -	CH ₃	-	-	CH ₂	76%	-	0,2/195-198°C
71	3	H	H	H	H	2-pyridiyyli	-(CH ₂) ₃ -	CH ₃	-	-	CH ₂	82%	-	0,4/188-195°C
72	2	H	H	H	H	4-pyridiyyli	-(CH ₂) ₃ -	CH ₃	-	-	CH ₂	82%	-	0,3/190-196°C
73	4	H	H	H	H	C ₆ H ₅	-(CH ₂) ₃ -	CH ₃	-	-	CH ₂	73%	-	0,3/179-185°C
74	4	H	H	H	H	C ₆ H ₅	-(CH ₂) ₃ -	CH ₃ CH ₂	-	-	-	70%	-	0,2/176-180°C
75	2	H	H	H	H	t-C ₄ H ₉	-(CH ₂) ₄ -	CH ₃	-	-	-	78%	-	0,01/118-122°C
76	2	H	H	H	H	sykleheksyyli	-(CH ₂) ₃ -	CH ₃	-	-	-	85%	-	0,3/156-164°C
77	2	H	H	H	H	sykleheksyyli	-(CH ₂) ₄ -	CH ₃	-	-	-	89%	-	0,01/150-158°C
78	2	H	H	H	H	C ₆ H ₅	n-C ₃ H ₇	CH ₃	-	-	-	80%	-	sul.p. 84-86°C (H)
79	2	H	H	H	H	C ₆ H ₅	-CH ₂ -CH ₂ -CH- CH ₃	CH ₃	-	-	-	66%	-	0,2/180-183°C ^a
80	2	H	H	H	H	C ₆ H ₅	CH ₃	CH ₃	-	-	CH ₂	82%	NDS	sul.p. 187-188°C
81	2	H	H	H	H	C ₆ H ₅	H	CH ₃	-	-	CH ₂	87%	NDS	sul.p. 253-255°C
82	4	2-CH ₃	H	H	H	C ₆ H ₅	CH ₃	CH ₃	-	-	-	71%	-	0,2/170-180°C
83	4	H	H	H	H	C ₆ H ₅	n-C ₃ H ₇	CH ₃	-	-	-	57%	-	sul.p. 57-59°C (H)
84	4	H	H	H	H	C ₆ H ₅	-(CH ₂) ₄ -	CH ₃	-	-	-	69%	-	0,01/178-183°C
85	4	H	H	H	H	C ₆ H ₅	-CH ₂ -CH ₂ -CH- CH ₃	CH ₃	-	-	-	53%	-	0,05/172-179°C ^a
86	4	H	H	H	H	C ₆ H ₅	-(CH ₂) ₄ -	CH ₃	-	-	CH ₂	72%	-	0,1/189-195°C
87	4	H	H	H	H	C ₆ H ₅	-(CH ₂) ₄ -	CH ₃ CH ₂	-	-	-	81%	-	0,05/187-197°C

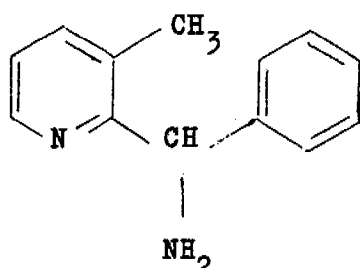
Selitykset taulukkoon 3:

Lyhennykset: A = etanoli, Ac = asetoni, Ae = eetteri, E = etikkaesteri, H = n-heksaani, I = isopropanoli, L = ligroiini, M = metanoli, NDS = 1,5-naftaleenidisulfonaatti, P = petrolieetteri

a) Lähtöaineena käytetty 1,5-dimetyyli-2,2-dieteksi-pyrrolidiini (k_{p13} 58 - 63°C) saatiin analogisesti 2,2-dieteksi- α -metyylipyrrolidiinin valmistuksen mukaan (Chem. Ber. 97, 3081 - 3087).

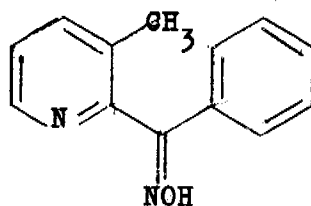
Lähtöaineen valmistus:

Esimerkki I



(3-metyyli-2-pyridyyli)-fenyylketonioksiimin (26,7 g, 0,126 moolia) ja ammoniumasetaatin (10 g) liuokseen väkevän vesipitoisen ammoniakiliuoksen (375 ml), veden (250 ml) ja etanolin (250 ml) seoksessa lisättiin kiehumälämpötilassa 2 tunnin aikana 37,5 g sinkkipölyä. Sitten seosta keitettiin palauttaen vielä 3 tuntia. Jäähdyttämisen jälkeen suodatettiin, suodot haihdutettiin tyhjössä, jäännös tehtiin vahvasti alkaliseksi lisäämällä natriumhydroksidia ja uutettiin eetterillä. Eetterifaasi kuivattiin Na_2SO_4 llä ja haihdutettiin rotaatiohaihduttimessa. Jäännös tislattiin tyhjössä. Saatiin 21,2 g (85 % teoreettisesta) 2-(α -aminobentsyyli)-3-metyylipyridiiniä, jolla on $k_{p0,4}$ mm 136 - 142°C.

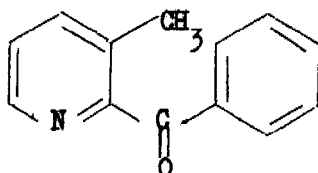
Ketonioksiimin valmistus



19,7 g (0,1 moolia) 2-bentsyyli-3-metyylipyridiiniä ja 14 g hydrok-syyliamiinihydrokloridia liuetettiin 90 ml:aan pyridiiniä. Seosta keitettiin palauttaen 4 tuntia ja jäähdyttämisen jälkeen se kaadettiin jääveteen. Mue-destui sakka, joka suodatettiin imulla, pestiin vedellä ja kuivattiin P_2O_5 llä. Saatiin 19,1 g (90 % teoreettisesta) (3-metyyli-2-pyridyyli)-fenny-

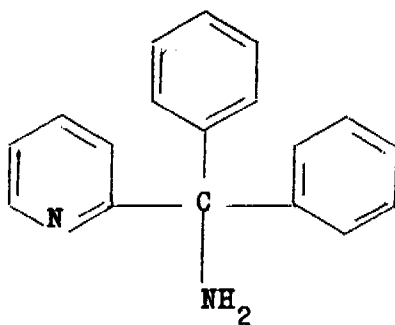
liketenieksiimia, jolla on sulamispiste $163 - 171^{\circ}\text{C}$ (syn- ja anti-muotojen seos).

Ketonin valmistus

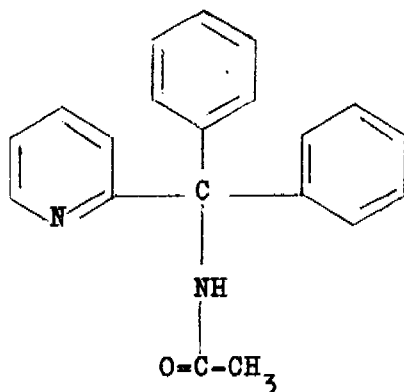


Fenyylmagnesiumbromidin eetteriliuokseen (valmistettu 77,3 g:sta (0,49 meolia) bromibentseeniä ja 10,2 g:sta (0,42 gramma-atomia) magnesiumlastuja) tiputettiin $20 - 30^{\circ}\text{C}$:ssa 2-syaani-3-metyylipyridiiniin (38,6 g, 0,32 meolia) liuos eetterin (240 ml) ja bentseenin (120 ml) seoksessa. Reaktioseesta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 3 tuntia. Sitten seokseen tiputettiin 100 ml H_2O :ta ja sen jälkeen 200 ml puoliväkevää suolahappoa. Seosta sekoitettiin 30 minuuttia, sitten se tehtiin alkaliseksi lisäämällä natriumhydrekseidia ja uutettiin eetterillä. Eetterifaasi kuivattiin Na_2SO_4 :llä ja haihdutettiin kuiviin retaatihaihduttimessa. Jäännös tislattiin tyhjössä. Saatiin 53 g (82,4 % teoreettisesta) 2-bentsoyyli-3-metyylipyridiiniä, joilla on $\text{kp}_{0,4 \text{ mm}}$ $130 - 142^{\circ}\text{C}$.

Esimerkki II



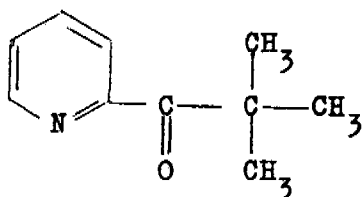
9 g (0,03 meolia) N-[difenyyl-(2-pyridyyli)-metyyli]-asetamidia liuotettiin 100 ml:aan väkevää suolahappoa ja seosta keitettiin palauttaen 15 tuntia. Jäähdyttämisen jälkeen reaktioseos tehtiin alkaliseksi lisäämällä natriumhydrekseidia ja uutettiin kloroformilla. Orgaaninen faasi kuivattiin Na_2SO_4 :llä ja haihdutettiin kuiviin tyhjössä. Jäännös tislattiin tyhjössä ($\text{kp}_{0,3 \text{ mm}}$ $180 - 190^{\circ}\text{C}$) ja kiteytettiin sitten heksaanista. Saatiin 7 g (89 % teoreettisesta) difenyyl-(2-pyridyyli)-metyyliamiinia, sulamispiste 89°C .

Asetamidin valmistus

26,1 g (0,1 moolia) difenyyli-(2-pyridyyli)-metyylialkoholia, 8,2 g (0,2 moolia) asetonitriiliä ja 20 ml väkevää rikkihappoa vietiin yhteen ja sekoitettiin sitten 15 tuntia huoneen lämpötilassa. Sitten reaktiosees sekoitettiin jääveteen, tehtiin alkaliseksi natriumhydroksidilla ja uutettiin metyleenikloridilla. Orgaaninen faasi kuivattiin Na_2SO_4 :llä ja haihdutettiin tyhjiössä. Jäännös kiteytettiin etikkaesteri/n-heksaanista. Saatiin 24,3 g (80 % teoreettisesta) N-[difenyyli-(2-pyridyyli)-metyyli]-asetamidia, sulamispiste $153 - 154^\circ\text{C}$.

Samalla tavalla kuin esimerkissä I valmistettiin taulukossa 4 olevat amiinit.

Ketoni esimerkkiä XXXIII varten on uusi ja voidaan valmistaa seuraavasti:



Liukeseen, jossa on 28 g (0,44 moolia) n-butyylilitiumia 200 ml:ssa n-heksaania, tiputettiin typpiattomesfäärissä $-45 - -35^\circ\text{C}$:ssa liuos, jossa on 63,2 g (0,4 moolia) 2-bromipyridiiniä 100 ml:ssa eetteriä. Sitten tiputettiin -35°C :ssa liuos, jossa on 32,4 g (0,39 moolia) pivaliinihapponeitriiliä 400 ml:ssa eetteriä. Reaktioseosta sekoitettiin tunnin ajan -30°C :ssa, sitten seos lämmitettiin hitaasti 0°C :een. Seos tehtiin sitten happameksi lisäämällä suolahappoa, ja sitä sekoitettiin tunnin ajan huoneen lämpötilassa. Sitten vesifaasi erotettiin, tehtiin alkaliseksi lisäämällä natriumhydroksidia ja uutettiin kloroformilla. Kloroformifaasi kuivattiin Na_2SO_4 :llä ja haihdutettiin rotaatiohaukauttimessa. Jäännös tyhjötlattiin. Saatiin 44,7 g (67 % teoreettisesta) 2-pivaloyylipyridiiniä, $\text{kp}_{0,3} 65^\circ\text{C}$.

Taulukko 4

Sul.p. tai kp. °C

Esimerkki	R'	R''	$\begin{array}{c} \text{R}' \\ \diagup \\ \text{C} = \text{NOH} \\ \diagdown \\ \text{R}'' \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{R}' \\ \diagup \\ \text{CH} - \text{NH}_2 \\ \diagdown \\ \text{R}'' \end{array}$	
III	2-pyridiyyli	2-Cl-C ₆ H ₄	163-165 (E) ^a	0,1/ 139-142	
IV	2-pyridiyyli	2,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃	reaktuote	0,5/ 164-171	
V	2-pyridiyyli	3-CH ₃ -C ₆ H ₄	98-99 ^b /182-184 (E/P) ^a	0,3/ 135 ^c	
VI	2-pyridiyyli	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	166-168 (E) ^a	0,3/ 156-160	
VII	2-pyridiyyli	2-tienyyli	170-182 (E) ^a	0,07/127 - 132	
VIII	2-pyridiyyli	2-pyridiyyli	141-143 (E) ^a	0,75/ 147-151	
IX	2-pyridiyyli	3-pyridiyyli	183-186 (A) ^a	0,15/ 137-143	
X	2-pyridiyyli	4-pyridiyyli	207-210 (A) ^a	0,1/ 142-146	
XI	3-pyridiyyli	C ₆ H ₅	143-146 (E) ^a	0,15/ 138-140	
XII	3-pyridiyyli	2-tienyyli	162-167 (E) ^a	0,2/ 157-162; Sul.p. 47-49	
XIII	3-pyridiyyli	3-pyridiyyli	160-165 (E) ^a	1,4/ 180-195	
XIV	3-pyridiyyli	4-pyridiyyli	150-153 (E) ^a	Sul.p. 60-62	
XV	4-pyridiyyli	C ₆ H ₅	175-180 (E) ^a	0,04/126-130; Sul.p. 32-35	

Taulukko 4 (jatkoa)

Esimerkki	R'	R''	$\begin{array}{c} \text{R}' \\ \diagdown \\ \text{C} = \text{NCH} \\ \diagup \\ \text{R}'' \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{R}' \\ \diagdown \\ \text{CH-NH}_2 \\ \diagup \\ \text{R}'' \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{sul.p. tai kp. } ^\circ\text{C} \\ \text{R}' \\ \diagdown \\ \text{CH-NH}_2 \\ \diagup \\ \text{R}'' \end{array}$
XVI	4-pyridiyyli	2-tienyyli	149-150 (E) ^a	0,35/141-143; sul.p. 27-29	
XVII	4-pyridiyyli	4-pyridiyyli	189 - 199	0,3/155-160; sul.p. 93 - 95 (E) ^a	
XVIII	4-(2-metyylipyridi- dyyli)	C ₆ H ₅	168-170 (A) ^a	0,4/140	
XIX	2-(6-metyylipyri- dyyli)	C ₆ H ₅	94-110 (E/P) ^a	0,4/134	
XX	2-pyridiyyli	bentsyyli	151	0,5/135	
XXI	2-(3-metyylipyri- dyyli)	C ₆ H ₅	168-171 (A) ^a	0,4/136	
XXII	2-(4-metyylipyri- dyyli)	C ₆ H ₅	-	0,7/150 ^d	
XXIII	2-(4-metyylipyridi- dyyli)	CH ₃	kirjallisuudesta tunnettu ^e 13/99-103		
XXIV	2-(4-etyylipyridi- dyyli)	CH ₃	"	3/93-99	
XXV	2-(4-metoksipyri- dyyli)	CH ₃	"	0,3/89-94	
XXVI	2-(4-fenyylipyri- dyyli)	CH ₃	"	0,4/140-146	

Taulukke 4 (jatkoa)

Esimerkki	R'	R''	Sul.p. tai kp. °C		Kirjallisuudesta tunnettu ^e	11/97-101
			$\begin{array}{c} \text{R}' \\ \diagup \\ \text{C} = \text{NOH} \\ \diagdown \\ \text{R}'' \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{R}' \\ \diagup \\ \text{CH} - \text{NH}_2 \\ \diagdown \\ \text{R}'' \end{array}$		
XXVII	2-(6-metyylipyridyyli)	CH ₃				
XXVIII	2-(6-fenylipyridyyli)	CH ₃	"			0,3/138-141
XXIX	2-(4-fenylipyridyyli)	C ₆ H ₅	"			0,1/195-199
XXX	2-(4-etyylipyridyyli)	C ₆ H ₅	"			0,3/155-159
XXXI	2-(6-fenylipyridyyli)	C ₆ H ₅	"			0,1/190-196
XXXII	2-pyridyyli	1-C ₃ H ₇	Käytetään raaka- tuotteena	13/95-98		
XXXIII	2-pyridyyli	t-C ₄ H ₉	117-119 (P) ^a	11/101-105		
XXXIV	2-pyridyyliimetyyli	2-pyridyyli	Raakatuote	0,2/151-157		
XXXV	2-pyridyyliimetyyli	3-pyridyyli	"	0,4/163-165		
XXXVI	2-pyridyyliimetyyli	4-pyridyyli	153-156(W) ^a	0,4/166-170; Sul.p. 35-37		
XXXVII	2-pyridyyliimetyyli	2-tienyyli		0,15/157-159		
XXXVIII	2-pyridyyliimetyyli	2-furyyli	"	0,1/144-149		
XXXIX	3-pyridyyliimetyyli	2-tienyyli	"	0,05/143-149		

Taulukke 4 (jatkoa)

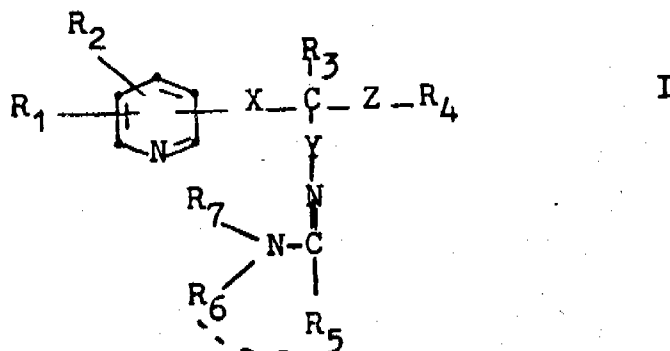
Esimerkki	R'	R''	Sulpp. tai kp. °C	$\begin{array}{c} \text{R}' \\ \diagup \\ \text{C} = \text{NOH} \\ \diagdown \\ \text{R}'' \end{array}$ $\begin{array}{c} \text{R}' \\ \diagup \\ \text{CH} - \text{NH}_2 \\ \diagdown \\ \text{R}'' \end{array}$
XL	2-(4,6-dimetyylipyridyyli)	CH ₃		1/82-85
XLI	2-(4-bentsyylipyridyyli)	CH ₃	"	0,3/139-144
XLII	3-(2-metyyli-6-fenyli-pyridyyli)	CH ₃	"	0,1/137-142
XLIII	3-(6-fenyylipyridyyli)	C ₆ H ₅	"	0,1/197-205
XLIV	4-pyridyyli	n-C ₄ H ₉	"	13/112-118
XLV	4-(2,6-dimetyylipyridyyli)	C ₆ H ₅	"	0,05/135-139
XLVI	2-(4-metyylipyridyyli)-metyyli	C ₆ H ₅	"	0,1/142-144
XLVII	2-(6-metyylipyridyyli)-metyyli	C ₆ H ₅	"	0,2/149-153
XLVIII	2-(5-etyylipyridyyli)-metyyli	C ₆ H ₅	"	0,1/148-155
IL	2-(5-n-butyylipyridyyli)	C ₂ H ₅	"	0,3/112-117
L	4-pyridyylimetyyli	2-pyridyyli	186-190(E) ^{a, f}	0,3/157-162
LI	4-pyridyylimetyyli	4-pyridyyli	172-174(E/P) ^a	0,6/180-188; sul.p. 38-41
LII	4-pyridyylimetyyli	C ₆ H ₅	160-162(W) ^a	1,0/155-160
LIII	4-pyridyyli	bentsyyli	188-191(W) ^a	0,5/176-180; sul.p.55-57 (E/P)

Selityksiä taulukkoon 4:

- a) Liuotin: A = etanoli, E = etikkaesteri, I = isoprepanoli, P = petrolieetteri, W = vesi
- b) syn- ja anti-muoto
- c) syn- ja antimuodesta saatiin identtiset tuotteet
- d) vastaava ketimiini (J. Heterocyclic Chem. 5, 161 - 164) pelkistettiin NaBH_4 :llä metanoliliuoksessa
- e) J. Heterocyclic Chem. 5, 161 - 164 (1968)
- f) lähtöaineketoni (sul.p. $82 - 84^\circ\text{C}$ (I)) saatiin 4-pyridyylimetyyli-4-pyridyyliketonille kuvatulla menetelmällä (J. Org. Chem. 22, 939 (1957)).

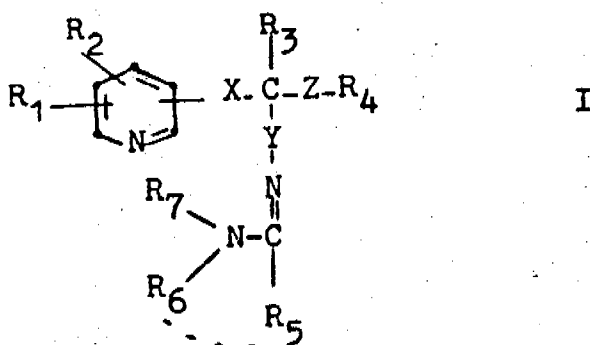
Patenttivaatimukset:

1. Kaavan I



mukaiset pyridyylialkyyliamidiinit, jossa kaavassa R_1 on H, alkyyl, alkoksi, mahdollisesti substitueitu fenyyli, bentsyyli, R_2 on H tai alkyyl, R_3 on H, alkyyl, mahdollisesti substitueitu fenyyli, bentsyyli, fenetyyli, R_4 on alkyyl, mahdollisesti substitueitu fenyyli, syklealkyyli tai heteroaryyli, bentsyyli, R_5 on H, alkyyl, mahdollisesti substitueitu fenyyli, bentsyyli, R_6 on alkyyl, R_7 on H tai alkyyl, X, Y, Z merkitsevät yksinkertaista sidosta tai metyleeniryhmää, ja jossa R_5 ja R_6 voivat myös olla liittyneinä toisiinsa yksinkertaisella sideksella, sekä niiden happoadditiosuolat fysiologisesti siedettävien happojen kanssa.

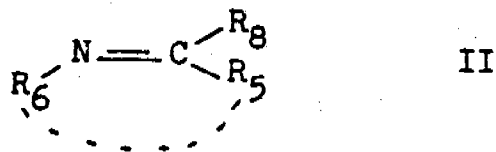
2. Menetelmä kaavan I



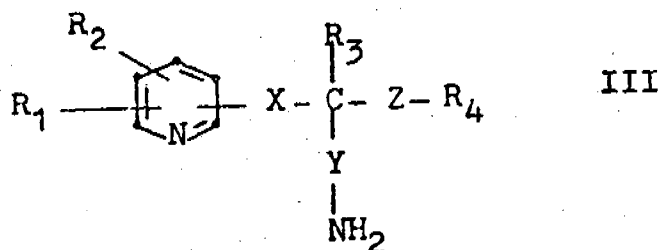
mukaisten pyridyylialkyyliamidiinien valmistamiseksi, jossa kaavassa R_1 on H, alkyyl, alkoksi, mahdollisesti substitueitu fenyyli, bentsyyli, R_2 on H tai alkyyl, R_3 on H, alkyyl, mahdollisesti substitueitu fenyyli, bentsyyli, fenetyyli, R_4 on alkyyl, mahdollisesti substitueitu fenyyli, syklealkyyli tai heteroaryyli, bentsyyli, R_5 on H, alkyyl, mahdollisesti substitueitu fenyyli, bentsyyli, R_6 on alkyyl, R_7 on H tai alkyyl, X, Y, Z merkitsevät yksinkertaista sidosta tai metyleeniryhmää, ja jossa R_5 ja R_6 voivat

myös olla liittyneinä toisiinsa yksinkertaisella sidoksella, sekä niiden happoadditiosuolojen valmistamiseksi fysiologisesti siedettävien happojen kanssa, t u n n e t t u siitä, että joko

a) kaavan II

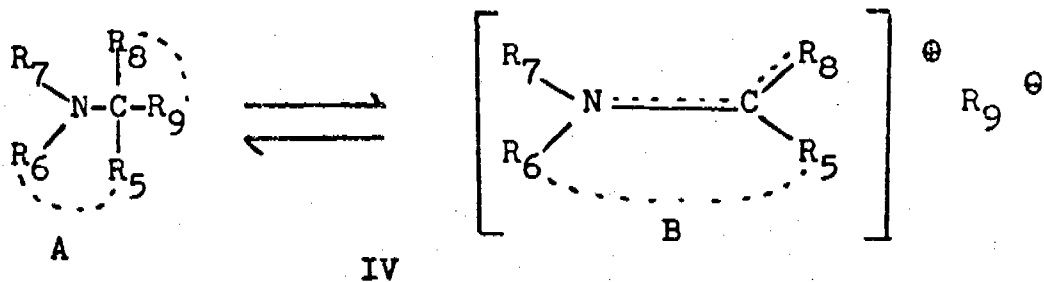


mukaiset reaktiekykyiset amidijohdannaiset, jossa kaavassa R_5 ja R_6 merkitsevät samaa kuin yllä, ja R_8 on alkeksi, alkyylitie, halogeeni, asyylioksi, asyylitie, oksifosforyylihalogenidi, halogeenitienyylioksi, alkyylisulfenyylioksi, mahdollisesti substituoitu aryylisulfenyylioksi, tiefosforyylihalogenidi, saatetaan reaktioon kaavan III



mukaisten amiinien kanssa, jossa kaavassa R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , X, Y ja Z merkitsevät samaa kuin yllä, mahdollisesti happea sitevien aineiden läsnäollessa tai happojen läsnäollessa, tai

b) kaavan IV



mukaiset reaktiekykyiset amidijohdannaiset, jossa kaavassa R_5 , R_6 , R_7 ja R_8 merkitsevät samaa kuin yllä, ja R_9 on halogeeni, alkeksi, alkyylitie, $O-SO_2-OCH_3$, BF_4 , $POCl_4$, $AlCl_4$, ja jossa R_8 ja R_9 ollessaan alkeksi- tai alkyylitieryhmiä voivat myös olla sulkeutuneina renkaaksi, saatetaan reaktioon

kaavan III mukaisten amiinien kanssa, mahdollisesti happoa sitevien aineiden läsnäollessa.

3. Lääkkeet, t u n n e t t u siitä, että ne sisältävät ainakin yhtä patenttivaatimuksen 1 mukaista pyridyylialkyyliamidiinia.

4. Menetelmä antidiabeettisten lääkkeiden valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että patenttivaatimuksen 1 mukaisia pyridyylialkyyliamidiineja sekoitetaan inerttien, myrkyttömien, farmaseuttisesti sopivien kantoaineiden kanssa.

5. Menetelmä diabetes- ja/tai adipositas- ja/tai hyperlipidemia -tautien käsittelemiseksi, t u n n e t t u siitä, että annetaan patenttivaatimuksen 1 mukaisia pyridyylialkyyliamidiineja ihmisille, jotka sairastavat diabetes- ja/tai adipositas- ja/tai hyperlipidemia tauteja.