

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 781490 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **781490**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07C

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **11.05.1978**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **11.05.1978**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **18.11.1978**

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

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

17.05.1977 GB 7720660 27.09.1977 GB 7740129
03.05.1978 GB 7817444

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •Allen & Hanburys Limited, Three Colts Lane Berthnal Green, London, United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •Price, Barry John, United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)
2 •Clitherow, John Watson, United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)
3 •Bradshaw, John, United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)
4 •Martin-Smith, Michael, United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Leitzinger Oy, High Tech Center, Tammasaarenkatu 1, 00180 Helsinki

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

Farmaseuttisesti aktiivisia yhdisteitä

Farmakologiskt aktiva komponentar

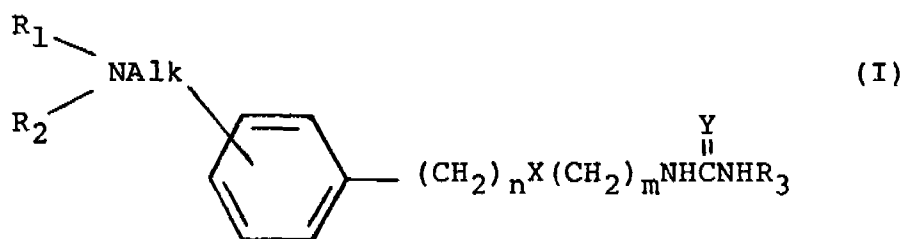
26

Allen & Hanburys Limited
Three Colts Lane
Bethnal Green, London Ea 6LA
Englanti

s. 2, 3, 4, 6, 8-13, 24, 25 28-30 + patent

Menetelmä terapeuttisesti aktiivisten aminoalkyylibentseenijohdosten valmistamiseksi - Förfarande för framställning av terapeutiskt aktiva derivat av aminoalkylbensen

Tämän keksinnön kohteena on menetelmä terapeuttisesti aktiivisen aminoalkyylibentseeni-johdosten valmistamiseksi, jonka kaava I on



jossa kaavassa R_1 ja R_2 , jotka voivat olla samanlaisia tai erilaisia, tarkoittavat vetyä tai C_{1-6} -alkyyliä tai R_1 ja R_2

781490

voivat yhdessä typpiä atomin kanssa, johon ne ovat kiinnittyneet, muodostaa 5- tai 6-jäsenisen heterosyklisen renkaan,

R_3 on vety, C_{1-6} -alkyyli tai C_{1-6} -alkoksi- C_{1-6} -alkyyli;

X on -O- tai -S-

Y on $=NR_6$ tai $=CHR_7$;

jossa R_6 on vety, nitro, syano tai C_{1-6} -alkyylisulfonyyli; R_7 on nitro

m on kokonaisluku 2 - 4; n on nolla tai 1; ja Alk on suora alkyleeniketju, jossa on 1 - 3 hiiliatomia ja niiden fysiologisesti hyväksyttävät suolat, hydraatit ja N-oksidit.

On havaittu, että tietyt uudet aminoalkyylibentseenijohdokset ovat selektiivisiä H_2 -antagonisteja, so. ne inhiboivat mahahapon erittymistä, kun erittymistä kiihotetaan histamiini H_2 -reseptoreiden kautta.

Yhdisteitä, joilla on histamiini H_2 -salpaava aktiivisuus, voidaan käyttää sellaisten tilojen hoidossa, joissa esiintyy mahahapon liiallista erittymistä, esimerkiksi gastrisen ja peptisen haavauman hoidossa, ja hoidettaessa allergeenisia tiloja, joissa histamiinin tiedetään olevan välittäjäaine. Niitä voidaan käyttää joko yksinään tai yhdistelmänä muiden aktiivisten ainesosien kanssa hoidettaessa allergenisia ja tulehduksellisia tiloja, kuten urtikaria.

Kaavan (I) mukaiset yhdisteet voivat esiintyä tautomeereinä, ja kaava kattaa kaikki tautomeerit. Kun Alk tarkoittaa haaraketjuista alkyleeniryhmää, optisia isomeerejä voi olla olemassa, ja kaavan kattaa kaikki diastereoisomeerit ja optiset enantio-meerit.

Erityisen suositeltuja ovat N-metyyli-N'-[3-[3-(N,N-dimetyyliaminometyyli)fenoksi]propyyli]2-nitro-1,1-eteenidiamiini, N-metyyli-N'-[3-[3-(1-pyrrolidinyylimetyyli)fenoksi]propyyli]-2-nitro-1,1-eteenidiamiini.

Kaavan (I) mukaiset yhdisteet muodostavat fysiologisesti hyväksyttäviä suoloja epäorgaanisten tai orgaanisten happojen kanssa. Erityisen hyödyllisiä suoloja ovat hydrokloridit, hydrobromidit ja sulfaatit; asetaatit, maleaatit ja fumaraatit. Yhdisteet voivat myös muodostaa hydraatteja.

Oheisen keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan antaa oraalisesti, paikallisesti tai parenteraalisesti tai lääkepuikkoina. Suositeltu tapa on oraalinen tie. Niitä voidaan käyttää emäksenä tai fysiologisesti hyväksyttävänä suolana. Niitä käytetään yleensä yhdessä farmaseuttisesti hyväksyttävän kantoaineen tai laimentimen kanssa farmaseuttisena seoksena.

Oheisen keksinnön mukaiset yhdisteet voidaan tarvittaessa antaa muiden aktiivisten ainesosien, esimerkiksi tavanomaisten antihistamiinien kanssa. Oraalista antamista varten farmaseuttinen seos voi kaikkien tarkoituksenmukaisimmin olla kapsleina tai tabletteina, jotka voivat olla hitaasti vapautuvia tabletteja. Seos voi olla myös lääkerakeena tai siirappina. Sopivia paikallisia valmisteita ovat voiteet, liuokset, kermat, jauheet ja suihkeet. Sopiva päiväannos annettaessa suun kautta on suuruusluokkaa 10 mg - 2 g per päivä, annosyksikkönä, jotka sisältävät 2 mg - 200 mg per annosyksikkö.

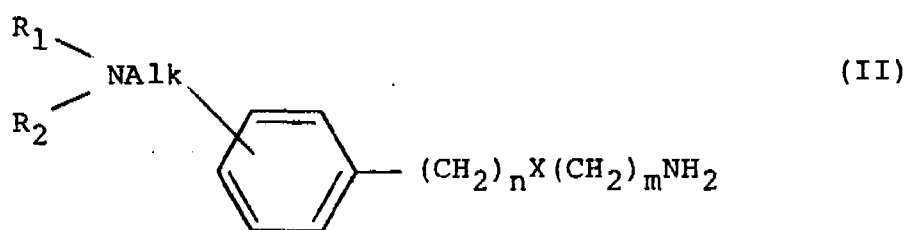
Parenteraalinen antaminen voi tapahtua ruiskeina tietyin välein tai jatkuvana infuusiona. Injektioliuokset voivat sisältää 1 - 100 mg/ml aktiivista ainesosaa.

Paikalliseen antamiseen voidaan käyttää suihketta, voidetta, kermaa tai liuosta. Seokset voivat sisältää tehokkaan määrän aktiivista ainesosaa, esimerkiksi suuruusluokkaa 1 1/2 - 2 painoprosenttia koko seoksesta.

Edellä olevia seoksia voidaan käyttää sekä ihmisille että eläimille.

Keksinnön mukaan kaavan I mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa seuraavilla vaihtoehtoilla:

a) Saattamalla kaavan (II) mukainen primäärinen amiini



jossa R_1 , R_2 , Alk, X, n ja m tarkoittavat samaa kuin edellä, reagoimaan yhdisteen kanssa, jonka kaava III on

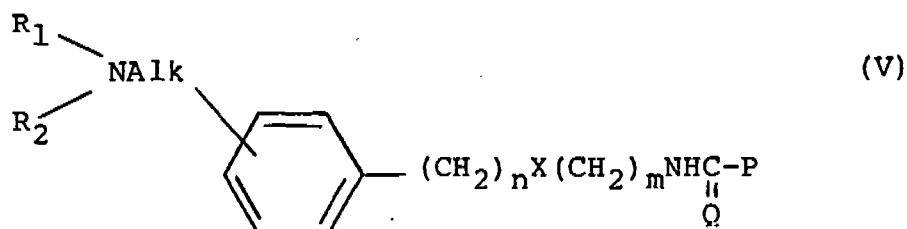


jossa Q on ryhmä $=NR_6$ tai $=CHR_7$, jossa R_6 ja R_7 tarkoittavat samaa kuin edellä ja P on poistuva ryhmä, kuten halogeeni, tiometyyli, 3,5-dimetyylipyratsolyli tai alkoksi, edullisimmin tiometyyli.

Amiinin (II) reaktio kaavan (III) mukaisen yhdisteen kanssa voidaan suorittaa sulattamalla reaktiokomponentit korotetussa lämpötilassa, esimerkiksi 100 - 120°C:ssa. Kun Q on $=NR_6$, amiinin (II) ja yhdisteen (III) välinen reaktio voidaan suorittaa myös liuottimessa, esimerkiksi asetonitriilissä tai etanolissa, korotetuissa lämpötiloissa. Kun Q on $=CHR_7$, amiinia (II) ja yhdistettä (III) voidaan sekoittaa vesiliuoksessa huoneen lämpötilassa.

Kun R_3 on vety, voidaan käyttää alkalimetallisyanaatteja ja tiosyanaatteja, jolloin reaktio suoritetaan korotetussa lämpötilassa.

b) Kaavan (V) mukainen yhdiste



jossa R_1 , R_2 , Alk, P, Q, X, n ja m tarkoittavat samaa kuin edellä, saatetaan reagoimaan amiinin $R_3\text{NH}_2$ kanssa kaavan (I) mukaiseksi yhdisteeksi.

Kaavan (V) mukainen yhdiste voidaan valmistaa antamalla kaavan (II) mukainen amiini reagoida kaavan (IV) mukaisen yhdisteen kanssa:



jossa P ja Q tarkoittavat samaa kuin edellä ja P' voi tarkoittaa samaa kuin P tai, kun Q on $=\text{CHNO}_2$, ryhmä $-\text{S}-\text{A}$, jossa A on alempi alkyyliryhmä, esimerkiksi metyyli.

Molemmat reaktiovaiheet voidaan suorittaa liuottimessa, esimerkiksi etanolissa tai asetonitriilissä, ympäröivän lämpötilan ja refluksointilämpötilan välisessä lämpötilassa.

Kuten edellä on mainittu kaavan I mukaiset yhdisteet ovat selektiivisiä H_2 -antagonisteja, ne siis inhiboivat mahahapon erittymistä, kun erittymistä kiihotetaan histamiini- H_2 -reseptoreilla.

(Ash ja Schild - Brit. J. Pharmacol. Chemother. 1966 27, 427). Niiden kyky estää mahanesteen erittymistä, kun tätä kiihotetaan histamiini H_2 -reseptoreiden kautta, voidaan osoittaa perfuusoidulla rotan mahalla käyttämällä Ghosh'in ja Schild'in kuvaamaa menetelmää - Brit. J. Pharmacol. 1958, 13, 54, muunneltuna jäljempänä kuvatulla tavalla, ja valveilla olevilla koirilla, jotka on varustettu Heidenhain'in pusseilla käyttämällä samaa menetelmää kuin Balck et al - Nature 1972 (236), 385. Keksinnön mukaiset yhdisteet eivät modifioi histamiinin indusoimia eristetyn gastrointestinalisen sileän lihaksen supistumisia.

Kaavan (I) mukaisten yhdisteiden vaikutus on osoitettu rotilla käyttämällä M.N. Ghosh'in ja H.O. Schild'in, British Journal of Pharmacology 1958, Vol. 13, sivu 54 kuvaaman menetelmän muunnelmaa.

Naarasrottia, joiden paino on noin 150 g, paastotetaan yön yli, minkä jälkeen niille annetaan 8-prosenttista sakkaroosia normaalissa suolaliuoksessa juomaveden asemasta.

Rotat anestetisoidaan injektoimalla yhden kerran intraperitoneaalisesti 25 % w/v uretaaniliuosta (0,5 ml/100 g) ja henkitorven laskimot ja kaulalaskimot kanuloidaan.

Mahaseinämä leikataan keskiviivaa pitkin mahalaukun paljastamiseksi, joka erotetaan maksasta ja pernasta leikkaamalla. Mahalaukun pohjukka-alueelle tehdään pieni aukko ja mahalaukku huuhdellaan 5-prosenttisella dekstroosiliuoksella. Oesofagus kanuloidaan kumiputkella ja tämän jälkeen oesofagus ja vagi katkaistaan kanyylin yläpuolelta.

Tämän jälkeen mahalaukun pylooriseen alueeseen tehdään pieni aukko. Mahalaukkuun asetetaan suuri perspex-kanuuli pohjukka-alueessa olevan aukon kautta sellaisella tavalla, että kanyylin sisääntulopää kulkee mahalaukun kautta pylorisen alueen aukon

läpi. Kanyylin muoto on sellainen, että se pienentää mahalaukun tehollista tilavuutta ja saa perfuusionesteen virtaamana turbulentisti limakalvopinnan yli. Sen jälkeen mahalaukun pohjukka-alueen aukon läpi laitetaan valutuskanyyli. Molemmat kanyylit sidotaan paikalleen mahalaukun ympäri kulkevilla sidelangoilla, jotka on sijoitettu niin, että vältetään suuremmat verisuonet. Kehoseinämän läpi tehdään pistohaavat, joiden läpi kanyylit johdetaan. Mahalaukkua perfusoidaan oesofagisen ja pylorisen kanyylin läpi 5-prosenttisella 39-asteisella dekstroosiliuoksella niin, että virtaus kummassakin kanyylissä on 1,5 ml/min. Poistovirta johdetaan "micro-flow" pH-elektrodin yli ja pH rekisteröidään mittarilla ja tasopiirturilla.

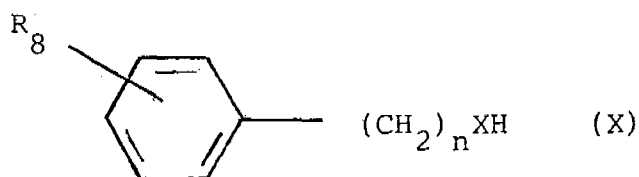
Mahalaukun hapon erittymisen perustuotto määritetään mittaamalla perfuusioeffluentin pH, minkä jälkeen hapon erittymistä lisätään infuusioimalla jatkuvatoimisesti ja laskimonsisäisesti submaksimaalinen annos histamiinia; tämä saattaa hapon erittymisen vakiotasolle, ja kun tämä on saavutettu, määritetään perfuusioeffluentin pH.

Sen jälkeen rotalle annetaan testattavaa yhdistettä laskimonsisäisenä injektiona ja "mahahapon" erittymisen muutos määritetään mittaamalla perfuusioeffluentin pH-arvon muutos. Perfuusioeffluentin pH-arvon muutoksesta lasketaan hapon erittymisen ero perustuoton ja histamiinilla nostetun vakiotason välillä vetyionikonsentraationa mooli/l. Myös hapon erittymisen pienentyminen, jonka testattavan yhdisteen antaminen saa aikaan, lasketaan vetyionikonsentraation muutoksena mooli/l perfuusioeffluentin pH-arvon erosta. Näistä kahdesta saadusta luvusta lasketaan tämän jälkeen, kuinka paljon testatun yhdisteen antaminen on pienentänyt prosentuaalisesti hapon erittymistä. Seuraavassa taulukossa on esitetty joidenkin kaavan (I) mukaisten yhdisteiden annosmääriä (mg/kg), joka aikaansaa 50 % haponerityksen pienentymisen.

Esim.	ED ₅₀
1(a)	0,10
1(b)	0,80
1(c)	3,3
1(d)	1,1
1(e)	0,039
1(g)	2,7
1(h)	0,97
1(n)	2,1
2	0,62
4(a)	0,67
7(a)	0,93
9	0,29

Kun edellä on tarkasteltu menetelmiä, joita voidaan käyttää keksinnön mukaisten yhdisteiden valmistamiseen, on viitattu kaavan (II) mukaisiin primäärisiin amiineihin. Nämä amiinit ovat uusia yhdisteitä, ja keksintö kattaa nämä yhdisteet ja niihin happoadditiosuolat epäorgaanisten ja orgaanisten happojen kanssa. Nämä välituotteet voidaan valmistaa monilla menetelmillä, joita seuraavassa kuvataan.

Kaavan (II) mukaiset amiinit, joissa X on happi tai rikki, voidaan valmistaa kaavan (X) mukaisista yhdisteistä.



jossa X on happi tai rikki ja R_8 on ryhmä $\text{R}_1\text{R}_2\text{NAlk}$ tai täksi muunnettavissa oleva ryhmä, kuten tässä yhteydessä on kuvattu, ja n tarkoittaa samaa kuin edellä, saattamalla reagoimaan emäksen, esimerkiksi natriumhydridin läsnäollessa kaavan (XI) mukaisten yhdisteiden kanssa



jossa L' tarkoittaa samaa kuin L edellä tai voi olla lisäksi sulfonyylioksi-ryhmä, esimerkiksi mesyylioksi tai tosyyliseksi, m tarkoittaa samaa kuin edellä ja W on ryhmä $-\text{NH}_2$ tai täksi muunnettavissa oleva ryhmä. Kun W on suojattu aminoryhmä, esimerkiksi ftalimido, suojaryhmä voidaan myöhemmin poistaa edellä kuvatulla tavalla.

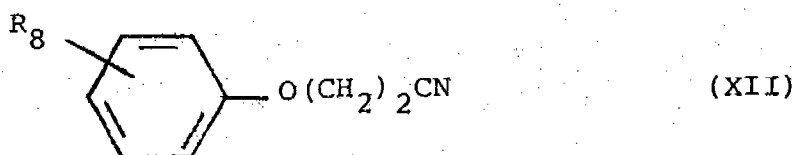
Ryhmiin, jotka voidaan muuntaa ryhmäksi $\text{R}_1\text{R}_2\text{NAlk}$, kuuluvat aldehydi-, nitriili-, karboksyylihappo- tai amidiryhmät ja ftalimidoryhmät. Esimerkiksi ryhmä $-\text{CHO}$ voidaan muuntaa aminoimalla reduktiivisesti käyttämällä amiinia $\text{R}_1\text{R}_2\text{NH}$. Samalla tavoin karboksyylihapporyhmä voidaan muuntaa vastaavaksi happohalogenidiksi tai esteriksi, joka voidaan sen jälkeen saattaa reagoimaan amiinin $\text{R}_1\text{R}_2\text{NH}$ kanssa, minkä jälkeen pelkistetään näin muodostettu amidi, esimerkiksi litiumalumiinihydridillä, ryhmäksi $\text{R}_1\text{R}_2\text{NCH}_2^-$.

Kaavan (II) mukaiset amiinit, joissa n on 1 ja X on happi tai rikki, voidaan valmistaa saattamalla kaavan (VI) tai (VII) mukainen yhdiste reagoimaan yhdisteen kanssa, joka kykenee liittämään ryhmän $-\text{X}(\text{CH}_2)_m\text{NH}_2$, jossa X on happi tai rikki ja m tarkoittaa samaa kuin edellä. Kun käytetään kaavan (VI) mukaista yhdistettä mukana on parhaiten emästä. Kun käytetään kaavan (VII) mukaista yhdistettä, reaktio suoritetaan happamissa olosuhteissa.

Kaavan (II) mukaiset amiinit, joissa n on 1, m on 2 ja X on happi tai rikki, voidaan saada käsittelemällä etyleeni-imiinillä kaavan

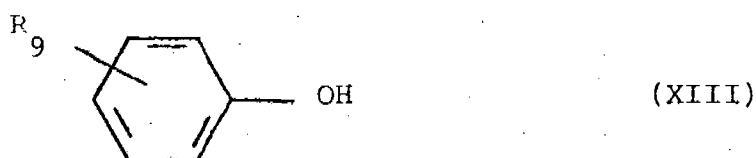
(X) mukainen yhdiste, jossa n on 1 ja X on happi tai rikki.

Kaavan (II) mukaiset amiinit, joissa n on nolla, m on 3 ja X on happi voidaan valmistaa vastaavasta kaavan (XII) mukaisesta nitrilistä



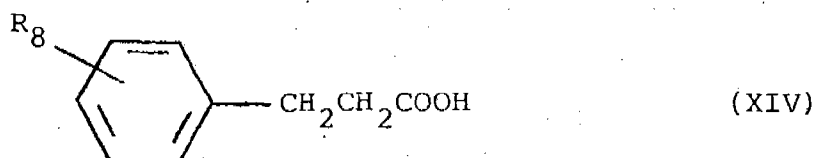
hydraamalla katalyyttisesti, esimerkiksi käyttämällä rodiumia alumiinioksidilla.

Kaavan (XII) mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa kaavan (XIII) mukaisesta fenolista



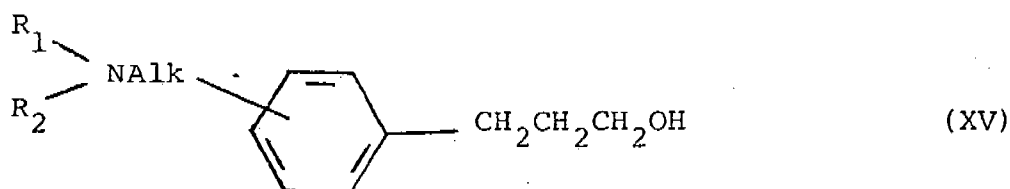
jossa R on ryhmä, joka voidaan muuntaa ryhmäksi R_1R_2NAlk , esimerkiksi aldehydi⁹, saattamalla reagoimaan akrylonitriilin kanssa emäksen, esimerkiksi metanolipitoisen bentsyylitrimetyyliammoniumhydroksidin läsnäollessa.

Kaavan (II) mukaiset amiinit, joissa X on metyleeniryhmä, voidaan valmistaa standardimenetelmillä kaavan (XIV) mukaisesta yhdisteestä

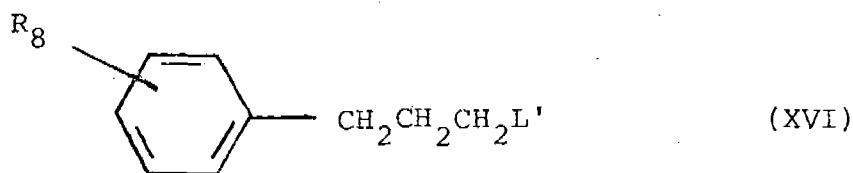


jossa R_8 on esimerkiksi R_1R_2NAlk tai karboksamidi- tai nitriliryhmä. Esimerkiksi, kun kaavan (XIV) mukaisen yhdisteen saatu happokloridin tai esterin reaktio ammoniakkin kanssa ja sitä seuraava muodostuneen amidin pelkistys antaa kaavan (I) mukaisen amiinin, jossa X on $-CH_2-$, n on nolla ja m on 2.

Vaihtoehtoisesti voidaan pelkistää kaavan (XIV) mukainen yhdiste, jossa R_8 on esimerkiksi ryhmä R_1R_2NAlk tai karboksamidi- tai nitriiliryhmä, esimerkiksi litiumalumiinihydridillä, jolloin saadaan kaavan (XV) mukainen alkoholi

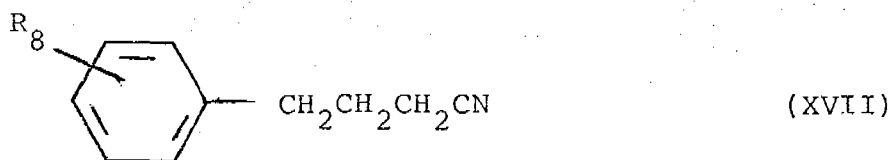


joka voidaan muntaa kaavan (XVI) mukaiseksi yhdisteeksi

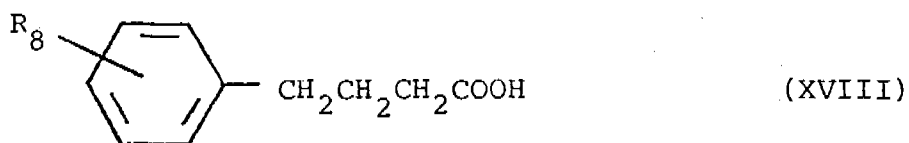


jossa R_8 on R_1R_2NAlk ja L' tarkoittaa samaa kuin edellä.

Kaavan (XVI) mukaiset yhdisteet voidaan sen jälkeen saattaa reagoimaan ammoniakin kanssa, jolloin saadaan kaavan (II) mukainen amiini, jossa X on $-CH_2-$, n on nolla ja m on 2. Kaavan (XVI) mukaisen yhdisteen reaktio alkalimetallisyänidin, esimerkiksi kaliumsyänidin kanssa tuottaa kaavan (XVII) mukaisen yhdisteen

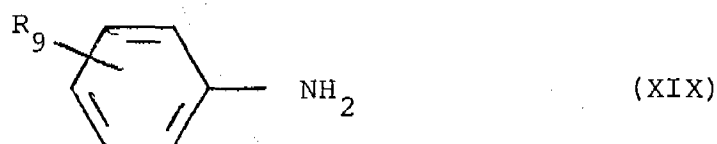


joka voidaan sen jälkeen pelkistää esimerkiksi litiumalumiinihydridillä kaavan (II) mukaiseksi amiiniksi, jossa X on $-CH_2-$ ja summa $m + n$ on 3. Vaihtoehtoisesti kaavan (XVII) mukainen yhdiste voidaan hydrolysoida kaavan (XVIII) mukaiseksi yhdisteeksi



joka voidaan sen jälkeen muuntaa kaavan (II) mukaiseksi amiiniksi, jossa X on $-\text{CH}_2-$ ja summa $m + n$ on 3, esimerkiksi saattamalla saatu happokloridi reagoimaan ammoniakkin kanssa ja sen jälkeen pelkistämällä kuten edellä on kuvattu.

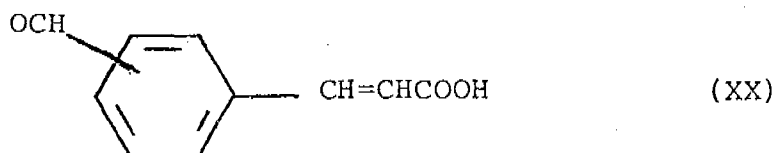
Kaavan (II) mukaiset amiinit, joissa n on nolla ja X on ryhmä $-\text{NH}-$, voidaan valmistaa kaavan (XIX) mukaisista lähtöaineista



jossa R_9 on ryhmä, joka voidaan muuntaa ryhmäksi $R_1R_2\text{NAlk}$,

esimerkiksi $R_1R_2\text{NC}(=\text{O})-$, saattamalla reagoimaan kaavan (XI) mukaisen yhdisteen kanssa ja sen jälkeen poistamalla mahdolliset suojaryhmät ja pelkistämällä amidifunktio.

Kaavan (XIV) mukaiset lähtöaineet voidaan saada esimerkiksi pelkistämällä katalyyttisesti kaavan (XX) mukaiset yhdisteet ja samanaikaisesti tai jälkikäteen modifioimalla aldehydifunktio.



Esimerkiksi, kun pelkistäminen suoritetaan amiinin $R_1R_2\text{NH}$ läsnäollessa aldehydi voidaan muuntaa ryhmäksi $R_1R_2\text{NCH}_2$.

Edellä kuvatuissa kaavan (II) mukaisten amiinien valmistusreaktioissa käytetään tavallisesti parhaiten välituotteita, jotka sisältävät halutun R_1R_2N Alk-ryhmän tai sen suojatun muodon, esimerkiksi ftalimidon. Kuitenkin voidaan käyttää välituotteita, jotka sisältävät ryhmän, joka voidaan muuntaa mainituksi R_1R_2N Alk-ryhmäksi ja muuntaa tällainen ryhmä R_1R_2N Alk-ryhmäksi missä tahansa valmistuksen sopivassa vaiheessa.

Kun R_1 ja R_2 ovat molemmat vetyjä, kaavan (II) mukaisiksi amiineiksi johtavissa välituotteissa, primäärinen aminofunktio voidaan suojata, esimerkiksi ftalimidoryhmänä missä tahansa edellisessä reaktiossa, jolloin suojaryhmä poistetaan edellä kuvatulla tavalla sopivassa vaiheessa.

Kun R_1 ja/tai R_2 ovat vetyjä kaavan (II) mukaisiin amiineihin johtavissa välituotteissa, ne voidaan muuntaa tarpeen tullen alkyyliti-aralkyyli-ryhmiksi käyttämällä esimerkiksi alkyyliti- tai aralkyylihalogenidia. Kun R_1 ja/tai R_2 ovat metyyli, voi olla sopivaa käyttää reaktiota formaldehydin ja muurahaishapon kanssa Eschweiler-Clarke'n menetelmässä.

Keksintöä selvitetään täydellisemmin seuraavissa esimerkeissä, jotka on annettu vain havainnollisuuden vuoksi. Valmistet ^{esimerkit} 1 - 6 kuvaavat lähtöaineiden valmistusta, esimerkit A - F kaavan (II) mukaisten välituotteiden valmistusta ja esimerkit 1 - 8 kaavan (V) ja kaavan (I) mukaisten yhdisteiden valmistusta. Näissä esimerkeissä:

- i) TLC-mittaukset suoritettiin 0,25 mm paksuilla silikageelilevyillä, jotka oli asetettu muovituen päälle.
- ii) NMR-arvot on annettu τ -arvoina.
- iii) Tislauspainet mitattiin elohopeamillimetreinä.

Valmistusesimerkki 1

3-(1-pyrrolidinyylimetyyli)fenoli

Natriumboorihydridiä (15,2 g) lisättiin liuokseen, joka sisälsi 3-hydroksibentsaldehydiä (48,8 g) ja pyrrolidiinia (66,4 ml) etanolissa 18 tunnin kuluttua etanoli poistettiin ja jäännösöljy tehtiin happameksi suolahapolla ja pestiin etyyliasetaatilla. Sen jälkeen vesiliuo-

tehtiin emäksiseksi ammoniakilla ja uutettiin etyyliasetaatilla. Kun orgaaniset uutteet haihdutettiin, saatiin otsikkoyhdistettä likaisenvalkoisena kiinteänä aineena (21,4 g), sp. 100 - 102°C. TLC-silika; metanoli; 0,88 ammoniakki (80:1) Rf 0,48.

Valmistusesimerkki 2

(a) 3-(N,N-dimetyyliaminometyyli)bentseenimetanoli

(1) 3-(N,N-dimetyyliaminokarbonyyli)bentsoehappo, metyyliesteri

Tionyylikloridin (88 g) ja bentseeni-1,3-dikarboksyylihapon monometyyliesterin (33 g) seosta kuumennettiin 1,5 tuntia 100°C:ssa. Ylimääräinen tionyylikloridi poistettiin tislamalla, jolloin jäljelle jäi öljy, joka käytettiin enempää puhdistamatta. Öljy lisättiin dioksaanissa vesipitoisen dimetyyliamiinin (40 %; 56 ml) kylmään liuokseen dioksaanissa ja sekoitettiin 1 tunti 5°C:ssa. Reaktioseos kaadettiin laimeaan suolahappoon ja uutettiin kloroformilla. Orgaaninen faasi kuivattiin ja haihdutettiin öljyksi (36 g). TLC-silika; etyyliasetaat, Rf 0,8. NMR (CDCl₃) 1,8 m (2H); 2,2-2,7 m (2H); 6,1 s (3H); 6,95 s (6H).

(1)(b) Edellä oleva esimerkki toistettiin käyttämällä esterä (70 g) ja 25-prosenttista vesipitoista metyyliamiinia (118 ml), jolloin saatiin 3-(N-metyyliaminokarbonyyli)bentsoehapon metyyliesteriä (54 g), sp. 128 - 130°C. TLC-silika; etyyliasetaat Rf 0,57.

2. 3-(N,N-dimetyyliaminometyyli)bentseenimetanoli

3-(N,N-dimetyyliaminokarbonyyli)bentsoehapon metyyliesteriä (36 g) lisättiin kuivassa tetrahydrofuraanissa litiumalumiinihydridiin (16,6 g) kuivassa tetrahydrofuraanissa. Reaktioseosta kuumennettiin 3 tuntia 60°C:ssa, jäähdytettiin ja käsiteltiin vedellä. Liuotin poistettiin ja jäännös käsiteltiin laimealla suolahapolla. Seos tehtiin emäksiseksi natriumhydroksidilla ja uutettiin kloroformilla. Orgaaniset uutteet kuivattiin ja tislattiin öljyksi (16 g), kp. 95 - 100°C (0,1 mm). TLC-silika/metanoli Rf 0,57.

(2)(b) Edellä oleva esimerkki toistettiin käyttämällä 25 g edellä olevan tuotteen (b) esterä, jolloin saatiin 3-(N-metyyliaminometyyli)-bentseenimetanolia (9,2 g), kp. 110 - 115°C (0,02 mm). TLC-silika; metanoli. Rf 0,36.

Valmistusesimerkki 3

(a) 2-/3-/3-(N,N-dimetyyliaminometyyli) fenoksi/propyyli/-1H-isoindoli-1,3(2H)-dioni

80 % natriumhydridin (2,2 g) ja 3-(N,N-dimetyyliaminometyyli) fenolin (6,95 g) seosta kuivassa dimetyyliformamidissa sekoitettiin 2 tuntia 5°C:ssa. Sen jälkeen lisättiin N-(3-bromipropyyli)ftalimidia (12,2 g) ja 16 tunnin kuluttua reaktioseos käsiteltiin vedellä ja uutettiin etyyliasetaatilla. Kun kuivatut orgaaniset uutteen haihdutettiin, saatiin otsikkoyhdistettä keltaisena öljynä (13 g). TLC-silika; etyyliasetaatti; Rf 0,35. Sp. (oksalaattisuola) 204 - 207°C.

Seuraavat yhdisteet valmistettiin samalla tavoin vastaavasta fenolist (A) ja kyseeseen tulevasta bromialkyyliftalimidista (B).

(b) A(14 g) + B (21,5 g): 2-/3-/3-(1-pyrrolidinyylimetyyli)-fenoksi/propyyli/-1H-isoindoli-1,3(2H)-dioni (21,4 g).
TLC-silika; metanoli: 0,880 ammoniakki (80:1) Rf 0,46.
Sp. (oksalaattisuola) 167 - 9°C.

(c) A (5 g) + B (9,3 g): 2-/4-/3-(N,N-dimetyyliaminometyyli)-fenoksi/butyli/-1H-isoindoli-1,3(2H)-dioni (8,7 g).
TLC-silika; metanoli: 0,88 ammoniakki (80:1) Rf 0,56,
sp. (oksalaattisuola) 169 - 70°C.

(d) A (5 g) + B (8,1 g): 2-/3-/3-(N,N-dimetyyliaminoetyyli)-etyyli) fenoksi/propyyli/-1H-isoindoli-1,3(2H)-dioni (5 g)
sp. 59 - 60°C. TLC-silika; etyyliasetaatti:isopropanoli:
vesi:0,88 ammoniakki (25:15:8:2) Rf 0,45.

(e) A (2,0 g) + B (3,4 g): 2-/4-/3-(N,N-dimetyyliaminoetyyli)-fenoksi/butyli/-1H-isoindoli-1,3(2H)-dioni (2,8 g)
sp. 52 - 3°C. TLC-silika; etyyliasetaatti:isopropanoli:
vesi:0,88 ammoniakki (25:15:8:2) Rf 0,55.

(f) A (2,2 g) + B (3,2 g): 2-/3-/3-(N,N-dimetyyliaminopropyyli)-fenoksi/propyyli/-1H-isoindoli-1,3(2H)-dioni (2,5 g),
kp. 250°C (0,1 mm). TLC-silika; etyyliasetaatti:isopropanoli:
vesi:ammoniakki (25:15:8:2) Rf 0,5.

- (g) A (2,2 g) + B (3,4 g): 2-/4-/3-(N,N-dimetyyliaminopropyyli)-fenoksi/butyyli/-1H-isoindoli-1,3(2H)-dioni (2,6 g),
kp. 225°C (0,04 mm). TLC-silika; etyyliasetaatti:isopropanoli:vesi:0,88 ammoniakki, Rf 0,5.
- (h) A (7,0 g) + B (14,1 g): 2-/4-/4-(N,N-dimetyyliaminometyyli)-fenoksi/butyyli/-1H-isoindoli-1,3(2H)-dioni, oksalaattisuola (3,8 g). TLC-silika; metanoli:0,88 ammoniakki (80:1) Rf 0,5.
- (i) A (5 g) + B (9,7 g): 2-/3-/4-(N,N-dimetyyliaminometyyli)-fenoksi/propyyli/-1H-isoindoli-1,3(2H)-dioni (7,1 g).
TLC-silika; metanoli:0,88 ammoniakki (80:1) Rf 0,5,
sp. (oksalaattisuola) 166 - 70°C.

Valmistusesimerkki 4

v

- (a) 2-/2-/3-(N,N-dimetyyliaminometyyli)fenoksi/etyyli/-1H-isoindoli-1,3-(2H)-dioni

3-(N,N-dimetyyliaminometyyli)fenolia (5,0 g), 80 % natriumhydridiä (1,2 g) ja 2-/2-(4-metyyllibentseenisulfonyyli)etyyli/-1H-isoindoli-1,3(2H)-dionia (13 g) kuumennettiin 90°C:ssa dimetyyliformamidissa. 12 tunnin kuluttua reaktioseos jäähdytettiin, kaadettiin jääveteen ja uutettiin eetterillä. Haihduttamalla orgaaninen liuotin saatiin tuote viskoosisena keltaisena öljynä (5,2 g). TLC-silika; metanoli: etyyliasetaatti (1:1) Rf 0,37. Sp. (oksalaattisuola) 166 - 7°C.

Seuraavat yhdisteet valmistettiin vastaavasta fenolista (A) ja 2-/2-(4-metyyllibentseenisulfonyyli)etyyli/-1H-isoindoli-1,3(2H)-dionista (C).

- (b) A (5 g) + C (11,7 g): 2-/2-/3-(N,N-dimetyyliaminoetyyli)-fenoksi/etyyli/-1H-isoindoli-1,3(2H)-dioni (2,4 g) sp. 84 - 5°C.
TLC-silika; etyyliasetaatti:isopropanoli:vesi:0,88 ammoniakki, Rf 0,45.
- (c) A (2,2 g) + C (4,2 g): 2-/2-/3-(N,N-dimetyyliaminopropyyli)-fenoksi/etyyli/-1H-isoindoli-1,3(2H)-dioni (0,5 g). TLC-silika; etyyliasetaatti:isopropanoli:vesi:0,880 ammoniakki (25:15:8:2) Rf 0,45.

Valmistusesimerkki 5

(a) 2-/3-/3-(N,N-dimetyyliaminometyyli)fenoksi/propyyli/-1H-isoindoli-1,3(2H)-dioni

(1) 2-/3-/3-(formyyli)fenoksi/propyyli/-1H-isoindoli-1,3(2H)-dioni

3-hydroksibentsaldehydiä (0,61 g), 3-bromipropyyliftalimidia (1,31 g) ja kaliumkarbonaattia sekoitettiin dimetyyliformamidissa 16 tuntia huoneen lämpötilassa. Reaktioseos kaadettiin veteen otsikkoyhdisteen saostamiseksi (1,37 g), joka erotettiin suodattamalla ja kuivattiin, sp. 102 - 4°C. TLC-silika:metanoli:tolueeni (1:9) Rf 0,65.

Seuraavat yhdisteet valmistettiin samalla tavoin.

(1)(b) 4-hydroksibentsaldehydi (5 g) ja vastaava ftalimid (10,4 g):
2-/2-/4-(formyyli)fenoksi/etyyli/-1H-isoindoli-1,3(2H)-
dioni (1,3 g) sp. 131,5 - 133,5°C. TLC metanoli:kloroformi
(1:100) Rf 0,5.

(1)(c) 2-hydroksibentsaldehydi (6,1 g) ja vastaava ftalimidi (12 g):
2-/4-/2-(formyyli)fenoksi/butyli/-1H-isoindoli-1,3-(2H)dioni
(12,2 g) sp. 99,5 - 101°C. TLC-silika; metanoli:0,88 ammo-
niakki (80:1) Rf 0,8.

(2) 2-/3-/4-(N,N-dimetyyliaminometyyli)fenoksi/propyyli/-1H-isoindoli-1,3(2H)-dioni

2-/3-/3-(formyyli)fenoksi/propyyli/-1H-isoindoli-1,3(2H)dioni
(132 g) ja 33 % etanolipitoinen dimetyyliamiini (300 ml) hydrattiin
huoneen lämpötilassa ja ilmakehän paineessa etanolissa 10-prosentti-
sella palladiumilla hiilellä. Katalyytti erotettiin suodattamalla
ja suodos haihdutettiin, jolloin saatiin otsikkoyhdistettä keltaisen
öljynä (142 g). TLC-silika (etyyliasetatti) Rf 0,35, sp. (oksalaat-
tisuola) 204 - 207°C.

Seuraavat yhdisteet valmistettiin samalla tavoin 33 % etanolipitoi-
sesta dimetyyliamiinista ja vastaavasta ftalimidista (P).

(2) (b) P (1,2 g) + 33 % etanolipitoinen dimetyyliamiini (20 ml):
2-/2-/4-(N,N-dimetyyliaminometyyli)fenoksi/etyyli/-1H-
isoindoli-1,3(2H)-dioni (1,3 g). TLC-silika; metanoli:
0,88 ammoniakki (80:1) Rf 0,3

(2) (c) P (10 g) + 33 % etanolipitoinen dimetyyliamiini (50 ml):
2-/4-/2-(N,N-dimetyyliaminometyyli)fenoksi/butyli/-1H-
isoindoli-1,3(2H)-dioni (7 g). TLC-silika; metanoli:
0,88 ammoniakki (80:1) Rf 0,55, sp. (oksalaattisuola)
162 - 3°C.

Valmistusesimerkki 6

2-/3-/3-(N,N-dimetyyliaminometyyli)fenyyli/tio/propyyli/-1H-iso-
indoli-1,3(2H)dioni

(1) Ditio bis-3,3'-N,N-dimetyyllibentseenikarboksamidi

Dimetyyliamiinia (57 ml) tolueenissa lisättiin 5°C:ssa 3,3'-ditio-
kloorikarbonyyli)bentseeniin (46 g) tolueenissa. 4 tunnin kuluttua
lisättiin vettä ja liuos uutettiin etyyliasetaatilla. Haihduttamalla
uutteet saatiin tuotetta oranssinvärisenä öljynä (49 g). NMR
(CDCl₃) 2,4-2,8 m (8H); 7,05 leveä (12H).

(2) Ditio bis-3,3'-N,N-dimetyyllibentseenimetaaniamiini

3,3'-ditio N,N-dimetyyllibentseenikarboksamidia (48 g) kuivassa
eetterissä lisättiin litiumalumiinihydridiin (20 g) kuivassa eette-
rissä. Reaktioseosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa, jäähdytet-
tiin, käsiteltiin vedellä ja suodatettiin. Suodos uutettiin etyyli-
asetaatilla ja uutteet kuivattiin ja tislattiin värittömäksi öljyksi
(8,8 g) kp. 250° (0,1 mm). NMR (CDCl₃) 2,5-2,9 m (8H); 6,66 s (4H);
7,8 s (6H).

(3) 2-/3-/3-(N,N-dimetyyliaminometyyli)fenyyli/tio/propyyli/-1H- isoindoli-1,3(2H)dioni

80 % natriumhydridi (2,3 g) ja ditio bis-3,3'-N,N-dimetyyllibentseeni-
metaaniamiinia (7,8 g) sekoitettiin huoneen lämpötilassa kuivassa
dimetyyliformamidissa 24 tuntia. Sen jälkeen lisättiin N-(3-bromi-

propyyli)ftalimidia (12,6 g). 24 tunnin kuluttua reaktioseos käsiteltiin vedellä ja uutettiin etyyliasetaatilla. Orgaaniset uutteen haihdutettiin ja jäännös puhdistettiin pylväskromatograafisesti silikageelillä käyttäen etyyliasetaatii/metanolia, jolloin saatiin otsikkoyhdistettä vaaleana oranssinvärisenä öljynä (11,3 g). NMR (CdCl_2) 2,0-2,4 m (4H); 2,6-2,9 m (4H); 6,15 t (2H); 6,59 s (2H); 7,02 t (2H); 7,75 s (6H); 7,98 m (2H).

Esimerkki A

3-(3-aminopropoksi)-N-metyyli-bentseenimetaaniamiini-dioksalaatti

(1) 3-/3-(formyyli)fenoksi/propionitriili

Liuosta, joka sisälsi m-hydroksibentsaldehydiä (30,5 g) akrylonitriilissä (265 ml) ja 40-prosenttista metanolipitoista bentsyyltrimetyyliammoniumhydroksidia (5 ml), kuumennettiin refluksoiden 20 tuntia. Seos laimennettiin eetterillä (500 ml) ja liuos pestiin 5-prosenttisellä natriumhydroksidiliuoksella ja vedellä. Eetteriliuos kuivattiin magnesiumsulfaatilla, suodatettiin ja haihdutettiin tyhjiössä, jolloin saatiin kirkas väritön öljy (32 g). TLC silika, kloroformi, R_f 0,4.

(2) 3-(2-syanoetoksi)-N-metyyli-bentseenimetaaniamiini, hydrokloridi

Liuosta, joka sisälsi 3-/3-(formyyli)fenoksi/propionitriiliä (8,75 g) 33-prosenttisen etanolipitoisen metyyliamiinin (50 ml) ja etanolin (200 ml) seoksessa, sekoitettiin huoneen lämpötilassa yhdessä 5-prosenttisen palladiumoksidin hiilellä (0,8 g) kanssa 1 atmosfäärin vetyaineessa. Sen jälkeen, kun vedyn kulutus oli lakannut, seos suodatettiin ja jäännös pestiin etanolilla. Etanolisuodos ja pesuliuokset yhdistettiin, tilavuutta pienennettiin ja liuos käsiteltiin ylimäärällä eetteripitoista kloorivetyä. Saostunut hydrokloridi ki- teytettiin uudelleen etanolin ja eetterin seoksesta värittöminä levyinä (7,9 g), sp. 125 - 128°C.

Analyysitulokset:

C, 58,1; H, 6,5; N, 12,3;

$\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}$ laskettu:

C, 58,3; H, 6,5; N, 12,35 %

(3) 3-(3-aminopropoksi)-N-metyyllibentseenimetaaniamiini, dioksalaatti

N-metyyli-/3-(2-syanoetoksi)bentseenimetaaniamiini-hydrokloridin (5,39 g) liuos metanolissa (50 ml) eluoitiin emäksisen ioninvaihtopylvään (Amberlyst A-26) läpi ja eluaatti haihdutettiin, jolloin saatiin vapaata emästä värittömänä öljynä. Vapaa emäs liuotettiin etanoliin (500 ml) ja 0,88 ammoniakkiliuokseen (25 ml) ja ravisteltiin 5-prosenttisen rodiumin alumiinioksidilla (2,5 g) kanssa huoneen lämpötilassa ja 2,8 kp./cm² vetypaineessa 6 tunnin ajan. Saatu suspensio suodatettiin, haihdutettiin tyhjiössä ja jäännös liuotettiin etanoliin ja käsiteltiin ylimäärällä etanolipitoista oksaalihappoa. Saostunut dioksalaattisuola (6,56 g) erotettiin suodattamalla ja kuivattiin, sp. 196 - 198°C. TLC silika; metanoli: 0,88 ammoniakki (99:1) Rf 0,1.

Esimerkki B3-(3-aminopropoksi)-N-metyyllibentseenimetaaniamiini, dioksalaatti

2-/3-/3-(formyyli)fenoksi/propyyli/-1H-isoindoli-1,3(2H)-dionia (8,5 g) sekoitettiin 33 % etanolipitoisessa metyyliamiinissa (300 ml) 1 tunti ja sen jälkeen hydrattiin huoneen lämpötilassa ja ilmakehän paineessa etanolissa 10-prosenttisella palladiumilla hiilellä. Liuos suodatettiin, haihdutettiin kuiviin tyhjiössä ja liuotettiin etanoliin (50 ml). Etanoliliuos käsiteltiin ylimäärällä etanolipitoista oksaalihappoa ja saatu sakka kiteytettiin uudelleen etanoli/vedestä, jolloin saatiin otsikkoyhdistettä värittöminä rakeina (3,9 g) sp. 196 - 198°C. TLC silika; metanoli: 0,88 ammoniakki (20:1) Rf 0,1.

Esimerkki C(a) 3-(3-aminopropoksi)-N,N-dimetyyllibentseenimetaaniamiini

2-/3-/3-(N,N-dimetyyliaminometyyli)fenoksi/propyyli/-1H-isoindoli-1,3(2H)-dionia (25 g) käsiteltiin 30 % etanolipitoisella metyyliamiinilla (150 ml). Seosta pidettiin 24 tuntia huoneen lämpötilassa, minkä jälkeen lisättiin eetteriä (100 ml) ja kiinteä aines erotettiin suodattamalla. Suodos tislattiin, jolloin saatiin otsikkoyhdistettä keltaisena öljynä (12,3 g) kp. 102-112°C (0,2 mm). TLC-silika;

etyyliasettaatti:isopropanoli:vesi:0,88 ammoniakki Rf 0,25.

Seuraavat yhdisteet valmistettiin samalla tavoin vastaavasta ftalimidista (C).

- (b) C (5,4 g): 3-(2-aminoetoksi)-N,N-dimetyylibentseenimetaani-amiini (0,45 g). TL-silika; metanoli/ammoniakki (80:1) Rf 0,04. NMR (CDCl₃) 2,8-3,1 m (4H); 6,05 t (2H); 6,55 s (2H); 6,98 t (2H); 7,80 s (6H); 8,4 leveä s (2H).
- (c) C (2,9 g): 4-(4-aminobutoksi)-N,N-dimetyylibentseenimetaani-amiini-oksalaattisuola (0,8 g). TLC silika; metanoli:0,88 ammoniakki Rf 0,17. NMR (D₂O) 2,5-2,9 m (4H); 5,7 s (2H); 5,8 m (-H); 6,85 m (2H); 7,12 s (6H); 8,09 m (4H).
- (d) C (6,6 g): 4-(3-aminopropoksi)-N,N-dimetyylibentseenimetaani-amiini-bis-oksalaattisuola (1,2 g). NMR (D₂O) 2,5-2,87 m (4H); 5,72 s (2H); 5,75 t (2H); 6,7 t (2H); 7,13 s (6H); 7,78 m (2H).

Esimerkki D

(a) 3-(3-aminopropoksi)-N,N-dimetyylibentseenimetaani-amiini

2-/3-/3-(N,N-dimetyyliaminometyyli)fenoksi/propyyli/-1H-isoindoli-1,3(2H)-diona (90 g) ja 30 % vesipitoista metyyliamiinia (200 ml) kuumennettiin 80°C:ssa. 4 tunnin kuluttua reaktioseos jäähdytettiin, tehtiin emäksisesti 5N natriumhydroksidiliuoksella ja uutettiin tolueenilla. Tolueeniute tislattiin, jolloin saatiin otsikkoyhdistettä vaaleankeltaisena öljynä (43,1 g) kp. 102 - 112°C (0,2 mm). TLC silika; etyyliasettaatti:isopropanoli:vesi:0,88 ammoniakki (25:15:8:2) Rf 0,25

Seuraavat yhdisteet valmistettiin samalla tavoin vastaavasta ftalimidista (C).

- (b) C (6,7 g): 3-(4-aminobutoksi)-N,N-dimetyylibentseenimetaani-amiini (1,2 g). TLC-silika; metanoli:0,88 ammoniakki (80:1) Rf 0,24.
- (c) C (2,6 g): 3-/3-(1-pyrrolidinyylimetyyli)fenoksi/propyyliamiini; eristetty bisoksalaattisuolana (1,3 g) sp. 184 - 5°C. TLC-silika; metanoli:0,88 ammoniakki (19:1) Rf 0,3.

Esimerkki E(a) 3-(3-aminopropoksi)-N,N-dimetyylibentseenimetaaniamiini

2-/3-/3-(N,N-dimetyyliaminometyyli)fenoksi/propyyli/-1H-isoindoli-1,3(2H)-dionia (12,2 g) ja hydratsiinihydraattia (2,1 ml) kuumentettiin refluksoiden etanolissa 3 tuntia. Reaktioseos jäähdytettiin, suodatettiin ja suodos tislattiin, jolloin saatiin tuote värittömänä öljynä (2 g), kp. 127°C (0,6 mm), sp. (hydrokloridisuola) $212-215^{\circ}\text{C}$.

Seuraavat yhdisteet valmistettiin samalla tavoin vastaavasta ftalimidista (C).

- (b) C (2,8 g): 3-(2-aminoetoksi)-N,N-dimetyylibentseenietaani-amiini (1,7 g) kp. 135°C (0,03 mm). TLC-silika; etyyliasetaatti: isopropanoli:vesi:0,88 ammoniakki (25:15:8:2) Rf 0,3.
- (c) C (4,2 g): 3-(3-aminopropoksi)-N,N-dimetyylibentseenietaani-amiini (2 g) kp. 95°C (0,03 mm). TLC-silika; etyyliasetaatti: isopropanoli:vesi:0,88 ammoniakki (25:15:8:2) Rf 0,3.
- (d) C (2,5 g): 3-(4-aminobutoksi)-N,N-dimetyylibentseenietaani-amiini (0,9 g) kp. 150°C (0,04 mm), TLC-soilika; etyyliasetaatti: isopropanoli:vesi:0,88 ammoniakki Rf 0,3.
- (e) C (0,5 g): 3-(2-aminoetiksi)-N,N-dimetyylibentseenipropaani-amiini (0,26 g) kp. 130°C (0,03 mm). TLC-silika; etyyliasetaatti: vesi:isopropanoli:0,88 ammoniakki (25:8:15:2) Rf 0,45.
- (f) C (2 g): 3-(3-aminopropoksi)-N,N-dimetyylibentseenipropaani-amiini (0,95 g) kp. 160°C (0,04 mm) TLC-silika; etyyliasetaatti: vesi:isopropanoli:0,88 ammoniakki (25:8:15:2) Rf 0,3.
- (g) C (2 g): 3-(4-aminobutoksi)-N,N-dimetyylibentseenipropaani-amiini (1,05 g) kp. 130°C (0,04 mm). TLC-silika; etyyliasetaatti: vesi:isopropanoli:0,88 ammoniakki (25:8:15:2) Rf 0,25.

- (h) C (11,3 g): 3-/(3-aminopropyyli)tio/-N,N-dimetyylibentseeni-metaaniamiini (2,3 g) kp. 142°C (0,1 mm) NMR (CDCl_3)
2,5-3 m (4H); 6,6 s (2H); 6,99 t (3H); 7,17 t (2H);
7,76 s (6H); 8,22 m(2H); 8,58 lev. s (2H).
- (i) C (1,3 g): 4-/2-aminoetoksi/-N,N-dimetyylibentseenimetaani-amiini (0,28 g) kp. 90°C (0,04 mm). TLC-silika; metanoli:
0,88 ammoniakki (80,1) Rf 0,2.
- (j) C (7 g): 2-(4-aminobutoksi)-N,N-dimetyylibentseenimetaani-amiini (2,7 g) kp. 90°C (0,07 mm). TLC-silika; metanoli:
0,88 ammoniakki (80:1) Rf 0,2.

Esimerkki F

(a) 2-//3-(N,N-dimetyyliaminometyyli)fenyli/metyylitio/etaaniamiini

3-(N,N-dimetyyliaminometyyli)bentseenimetanolista (17,4 g) ja kysteamiini-hydrokloridia (12 g) kuumennettiin 4 tuntia 100°C :ssa väkevässä sulahapossa. Jäähdytetty reaktioseos käsiteltiin kiinteällä natrium-karbonaatilla ja uutettiin eetterillä. Orgaaniset uutteen tislattiin, jolloin saatiin tuote öljynä (21,5 g) kp. $154 - 158^{\circ}\text{C}$ (1,5 mm), sp. (hydrokloridisuola) $180 - 182^{\circ}\text{C}$. TLC-silika; etyyliasetatti: isopropanoli:vesi:0,88 ammoniakki (25:15:8:2) Rf 0,37.

(b) 3-(N-metyyliaminometyyli)bentseenimetanolista (10,1 g) ja kysteamiini-hydrokloridista (7,7 g) valmistettiin samalla tavoin 2-//3-(N-metyyliaminometyyli)fenyli/metyylitio/etaaniamiinia (6,5 g) kp. $140 - 145^{\circ}\text{C}$ (0,01 mm). TLC-silika; etyyliasetatti:isopropanoli:vesi:0,88 ammoniakki Rf 0,28.

(c) 2-(N,N-dimetyyliaminometyyli)bentseenimetanolista (0,8 g) ja kysteamiini-hydrokloridista (0,57 g) valmistettiin samalla tavoin 2-//2-(N,N-dimetyyliaminometyyli)fenyli/metyylitio/etaaniamiinia (0,38 g) kp. $100 - 105^{\circ}\text{C}$ (0,01 mm). TLC-silika; etyyliasetatti: metanoli:0,88 ammoniakki (10:10:1) Rf 0,22.

(d) 4-(N,N-dimetyyliaminometyyli)bentseenimetanolista (4 g) ja kysteamiinihydrokloridista (2,8 g) valmistettiin samalla tavoin 2-//4-(N,N-dimetyyliaminometyyli)fenyli/metyylitio/etaaniamiinia (3,6 g) kp. $148 - 150^{\circ}\text{C}$ (0,01 mm).

Analyysitulokset:

C 63,8; H, 9,2; N, 12,1;

$C_{12}H_{20}N_2S$ laskettu:

C 64,2; H, 9,0; N, 12,5%

Esimerkki G

3-(N,N-dimetyyliaminometyyli)bentseenibutaaniamiini

3-(N,N-dimetyyliaminometyyli)bentseenipropaanihappo, etyyliesteri

3-formyylikinnamiinihappoa (5,5 g) kuumennettiin 60°C:ssa 30 minuuttia 30 % etanolipitoisessa dimetyyliamiinissa (45 ml) ja sen jälkeen sekoitettiin huoneen lämpötilassa 1 ilmakehän vetypaineessa 10-prosenttisen palladiumoksidin hiilellä (1,5 g) kanssa. Sen jälkeen, kun vedyn kulutus oli lakannut, seos suodatettiin ja suodos haihdutettiin. Jäännöstä kuumennettiin refluksoiden etanolissa ja väkevässä hapossa 4 tunnin ajan. Liuos neutraloitiin natriumkarbonaatilla ja tislattiin, jolloin tuote saatiinvärittömänä nesteenä (4,2 g), kp. 130°C (0,05 mm).

TLC-silika; etyyliasetaatti:isopropanoli:vesi:0,88 ammoniakki (25:15:8:a) Rf 0,75.

3-(N,N-dimetyyliaminometyyli)bentseenipropanoli

3-(N,N-dimetyyliaminometyyli)bentseenipropaanihapon etyyliesteriä (0,5 g) ja litiumalumiinihydridiä (0,2 g) sekoitettiin huoneen lämpötilassa kuivassa tetrahydrofuraanissa 2 tuntia, käsiteltiin vedellä ja suodatettiin. Suodos haihdutettiin, jolloin tuote saatiinvärittömänä nesteenä (0,34 g).

TLC-silika; etyyliasetaatti:isopropanoli:vesi:0,88 ammoniakki (25:15:8:2) Rf 0,7. NMR ($CDCl_3$) 2,81 m (4H); 6,33 tr (2H); 6,59 s (2H); 7,28 m (2H); 7,75 s (7H); 7,7-8,4 m (2H).

3-(N,N-dimetyyliaminometyyli)bentseenibutaaninitriili

3-(N,N-dimetyyliaminometyyli)bentseenipropanolia (0,9 g) ja p-tolueeni sulfonylikloridia (0,9 g) sekoitettiin 2 tuntia pyridiinissä. Liuotin haihdutettiin ja jäännös käsiteltiin kaliumsyanidilla (0,7 g) dimetyyli-

liformamidissa 45°C:ssa 16 tunnin aikana. Lisättiin vettä ja seos uutettiin etyyliasetaatilla. Uute tislattiin, jolloin tuote saatiin värittömänä nesteenä (0,3 g), kp. 110°C (0,02 mm).

TLC-silika; etyyliasetaatti:isopropanoli:vesi:0,88 ammoniakki (25:15:8:2) Rf 0,75.

3-(N,N-dimetyyliaminometyyli)bentseenibutaaniamiini

3-(N,N-dimetyyliaminometyyli)bentseenibutaaninitriiliä (0,9 g) ja litiumalumiinihydridiä (0,35 g) tetrahydrofuraanissa sekoitettiin 2 tuntia huoneen lämpötilassa. Lisättiin vettä ja suspensio suodatettiin. Suodos haihdutettiin, jolloin tuote saatiin värittömänä öljynä (0,8 g).

TLC-silika; etyyliasetaatti:isopropanoli:vesi:0,88 ammoniakki (25:15:8:2) Rf 0,1 sp. (oksalaattisuola) 125 - 7°C.

Esimerkki 1

(a) N-metyyli-N'-/3-/3-(N,N-dimetyyliaminometyyli) fenoksi/propyyli/-2-nitro-1,1-eteenidiamiini

3-(3-aminopropoksi)-N,N-dimetyylibentseenimetaniamiinin (1 g) ja N-metyyli-2-nitroimidotiohapon metyyliesterin (0,78 g) seosta vedessä (4 ml) sekoitettiin 4 tuntia huoneen lämpötilassa. Saatu liuos tehtiin happameksi jääetikalla ja pestiin sen jälkeen etyyliasetaatilla. Hapan liuos tehtiin emäksiseksi natriumkarbonaatilla ja uutettiin etyyliasetaatilla. Uute kuivattiin magnesiumsulfaatilla, suodatettiin ja haihdutettiin öljyksi, joka kiteytyi eetteriliuoksesta, jolloin otsikkoyhdiste saatiin valkoisena kiinteänä aineena (0,6 g), sp. 81 - 3°C. TLC-silika; etyyliasetaatti:isopropanoli:vesi:0,88 ammoniakki (25:15:8:2) Rf 0,6.

Seuraavat yhdisteet valmistettiin samalla tavoin vastaavasta diamiinista ja N-metyyli-2-nitroimidotiohapon metyyliesteristä (D).

- (b) Diamiini (2 g) ja D (1,4 g): N-metyyli-N'-/2-/3-(N-metyyli-aminometyyli)fenyyli/metyylitio/etyyli-2-nitro-1,1-eteenidiamiini (0,8 g). TLC-silika; metanoli:ammoniakki (50:1) Rf 0,3, sp. (fumaraattisuola) 163 - 5°C.
- (c) Diamiini (1 g) + D (0,73 g): N-metyyli-N'-/3-/3-(N,N-dimetyyli-aminometyyli)fenyyli/tio/propyyli/-2-nitro-1,1-eteenidiamiini (0,25 g) NMR (CDCl₃) -0,5-0,5 lev. m (1H); 2,5-3 m (4H); 3,4 s (1H); 6,2-6,8 m (4H); 6,8-7,4 m (5H); 7,72 s (6H); 8,02 m (2H).
- (d) Diamiini (2,5 g) + D (1,8 g): N-metyyli-N'-/3-/3-(N-metyyliamino-metyyli)fenoksi/propyyli/-2-nitro-1,1-eteenidiamiini (0,35 g). TLC-silika; metanoli:0,88 ammoniakki (20:1) Rf 0,35. TLC-silika: metanoli:0,88 ammoniakki (20:1) Rf 0,35. NMR (CDCl₃) 2,68 m (2H); 2,9-3,4 m (3H); 5,9 t (2H); 6,29 s (2H); 6,53 t (2H); 7,12 lev. s (3H); 7,58 s (3H); 7,62-8,2 m (2H).
- (e) Diamiini (0,45 g) + D (0,24 g): N-metyyli-N'-/3-/3-(1-pyrrolidinyylimetyyli)fenoksi/propyyli/-2-nitro-1,1-eteenidiamiini (0,35 g) TLC-silika; metanoli:0,88 ammoniakki (80:1) Rf 0,35. NMR (CDCl₃) 2,8 m (1H); 2,9-3,5 m (4H); 5,90 t (2H); 6,4 s (2H); 6,50 m (2H); 7,1 lev. (4H); 7,5-8,3 m (7H).
- (f) Diamiini (0,8 g) + D (0,78 g): N-metyyli-N'-/2-/3-(N,N-dimetyyli-aminometyyli)fenoksi/etyyli/-2-nitro-1,1-eteenidiamiini (0,55 g) sp. 130 - 1°C. TLC-silika; metanoli:0,88 ammoniakki (80:1) Rf 0,3.
- (g) Diamiini (0,7 g) + D (0,52 g): N-metyyli-N'-/4-/3-(N,N-dimetyyli-aminometyyli)fenoksi/butyyli-2-nitro-1,1-eteenidiamiini (0,38 g) TLC-silika; metanoli:0,88 ammoniakki (80:1) Rf 0,34. NMR (CDCl₃) 0,3 lev. (1H); 2,82 t (1H); 3,0-3,5 m (5H); 6,08 lev. (2H); 6,67 m (4H); 7,15 lev. (3H); 7,81 s (6H); 8,2 lev. (4H).
- (h) Diamiini (0,6 g) + D (0,46 g): N-metyyli-N'-/3-/3-(N,N-dimetyyli-aminoetyyli)fenoksi/propyyli/-2-nitro-1,1-eteenidiamiini (0,58 g) sp. 93 - 4°C. TLC-silika:etyyliasettaatti:isopropanoli:vesi:0,88 ammoniakki (25:15:8:2) Rf 0,45.

- (i) Diamiini (0,5 g) + D (0,36 g): N-metyyli-N'-/4-/3-(N,N-dimetyyli-aminooetyyli)fenoksi/butyli/-2-nitro-1,1-eteenidiamiini (0,12 g) sp. 59 - 63°C. TLC-silika; etyyliasetaatti:isopropanoli:vesi: 0,88 ammoniakki (25:15:8:2) Rf 0,4.
- (j) Diamiini (0,26 g) ja D (0,22 g): N-metyyli-N'-/2-/3-(N,N-dimetyyli-aminopropyli)fenoksi/etyyli/-2-nitro-1,1-eteenidiamiini (0,2 g) sp. 82 - 83,5°C. TLC-silika; etyyliasetaatti:vesi:isopropanoli: 0,88 ammoniakki (25:8:15:2) Rf 0,4.
- (k) Diamiini (0,2 g) + D (0,15 g): N-metyyli-N'-/3-/3-(N,N-dimetyyli-aminopropyli)fenoksi/propyli/-2-nitro-1,1-eteenidiamiini (0,14 g) sp. 59,5 - 61°C. TLC-silika; etyyliasetaatti:vesi: isopropanoli:0,88 ammoniakki (25:8:15:2) Rf 0,35.
- (l) Diamiini (0,5 g) + D (0,36 g): N-metyyli-N'-/4-/3-(N,N-dimetyyli-aminopropyli)fenoksi/butyli/-2-nitro-1,1-eteenidiamiini (0,45 g) sp. 79 - 80,5°C. TLC-silika; etyyliasetaatti:vesi:isopropanoli: 0,88 ammoniakki (25:8:15:2) Rf 0,5.
- (m) Diamiini (0,28 g) + D (0,5 g): N-metyyli-N'-/2-/4-(N,N-dimetyyli-aminometyyli)fenoksi/etyyli/-2-nitro-1,1-eteenidiamiini (0,11 g) sp. 141 - 142°C. TLC-silika; metanoli:0,88 ammoniakki (50:1) Rf 0,39.
- (n) Diamiini (0,56 g) ja D (1,19 g): N-metyyli-N'-/3-/4-(N,N-dimetyyli-aminometyyli)fenoksi/propyli/-2-nitro-1,1-eteenidiamiini (0,12 g) sp. 133 - 136°C. TLC-silika; metanoli:0,88 ammoniakki (19:1) Rf 0,5.
- (o) Diamiini (0,45 g) + D (0,3 g): N-metyyli-N'-/4-/4-(N,N-dimetyyli-aminometyyli)fenoksi/butyli/-2-nitro-1,1-eteenidiamiini (0,25 g) sp. 98 - 100°C. TLC-silika; metanoli:0,88 ammoniakki (80:1) Rf 0,45.
- (p) Diamiini (2,5 g) + D (2,0 g): N-metyyli-N'-/4-/2-(N,N-dimetyyli-aminometyyli)fenoksi/butyli/-2-nitro-1,1-eteenidiamiini (1,9 g) sp. 98,5 - 100°C. TLC-silika; metanoli:ammoniakki (80:1) Rf 0,45.

(q) Diamini (0,7 g) + D (0,44 g): N-metyyli-N'-/4-/3-(N,N-dimetyyliaminometyyli)fenyyli/butyli/-2-nitro-1,1-eteenidiamiini (0,4 g) sp. (dihydrokloridi) 137 - 9°C. TLC-silika; etyyliasetaatti: isopropanoli:vesi:0,88 ammoniakki (25:15:8:2) Rf 0,5.

Esimerkki 2

N-nitro-N'-/3-/3-(N,N-dimetyyliaminometyyli)fenoksi/propyyli/-guanidiini

N-nitrokarbamimidotiohapon metyyliesteriä (0,77 g) ja 3-(3-aminopropoksi)-N,N-dimetyylibentseenimetaaniamiinia (1,0 g) kuumennettiin eanolissa 20 minuuttia 40°C:ssa. Liuos jäähdytettiin otsikkoyhdisteen saostamiseksi, joka erotettiin suodattamalla ja kiteytettiin etyyliasetaatista valkoisena kiinteänä aineena (0,44 g) sp. 114 - 115°C. TLC-silika; metanoli:0,88 ammoniakki (80:1) Rf 0,48.

Esimerkki 3

N-/3-/3-(N,N-dimetyyliaminometyyli)fenoksi/propyyli/guanidiini-dinitraatti

3-(3-aminopropoksi)-N,N-dimetyylibentseenimetaaniamiinia (2 g) ja 3,5-dimetyylipyratsoli-1-karboksamidiininitraattia (2,1 g) kuumennettiin refluksoiden etanolissa 16 tuntia. Liuotin poistettiin ja jäänös pestiin kiehuvalle etyyliasetaatilla ennenkuin se kiteytettiin etanolista, jolloin saatiin otsikkoyhdistettä valkoisena kiinteänä aineena (1 g), sp. 123 - 4°C.

TLC-silika; etyyliasetaatti:isopropanoli:vesi:0,88 ammoniakki (25:15:8:2) Rf 0,34.

Esimerkki 4

(a) N-syano-N'-metyyli-N''-/3-/3-(N,N-dimetyyliaminometyyli)-fenoksi/propyyli/guanidiini

N-syano-N'-metyylikarbamidotiohapon metyyliesteriä (0,8 g) ja 3-/3-aminopropoksi/-N,N-dimetyylibentseenimetaaniamiinia (1,0 g) kuumennettiin yhdessä 12 tuntia 100°C:ssa. Sulate jäähdytettiin, liuotettiin

metanoliin, suodatettiin ja suodos haihdutettiin. Jäännös puhdistettiin pylväskromatograafisesti silikalla ja metanolilla, jolloin saatiin otsikkoyhdistettä kirkkaana keltaisena öljynä (0,54 g). TLC-silika; metanoli:0,88 ammoniakki (80:1) Rf 0,51.

Analyysitulokset: C, 62,54; H, 8,31; N, 23,93;
 $C_{15}H_{23}N_5O$ laskettu: C, 62,28; H, 7,96; N, 24,22 %

Samalla tavoin valmistettiin vastaavasta amiinista (5 g) ja N-syano-N'-metyylikarbamidiotiohapon metyyliesteristä (2,8 g):

(b) N-syano-N'-metyyli-N''-/2-//3-(N,N-dimetyyliaminometyyli)fenyyli/-metyylitio/etyyli/guanidiini (2,3 g). TLC-silika; metanoli, Rf 0,47. NMR ($CDCl_3$) 2,5-3 m (4H); 6,25 s (2H); 6,5-6,9 m (4H); 7,18 d' (3H); 7-7,5 m (2H); 7,73 s (6H).

(c) Amiini (1,5 g) ja esteri (0,86 g): N-syano-N'-metyyli-N''-/2-//2-(N,N-dimetyyliaminometyyli)fenyyli/metyylitio/etyyli/guanidiini (1,1 g) sp. 107 - 108,5°C.

Esimerkki 5

N-metyyli-N''-/3-/3-(N,N-dimetyyliaminometyyli)fenoksi/propyyli/urea

Metyyli-isosyanaattia (0,27 ml) ja 3-(3-aminopropoksi)-N,N-dimetyyli-bentseenimetaaniamiinia (0,97 g) sekoitettiin huoneen lämpötilassa 2 tuntia asetonitriilissä. Otsikkoyhdiste erotettiin suodattamalla, pestiin asetonitriilillä ja kiteytettiin uudelleen etyyliasetaatista värittöminä prismoina (0,49 g) sp. 79,5 - 80°C. TLC-silika; metanoli: 0,88 ammoniakki (80:1) Rf 0,45.

Esimerkki 6

N-metyyli-N-/2-//2-(N,N-dimetyyliaminometyyli)fenyyli/metyylitio/-etyyli/tiourea

2-//2-(N,N-dimetyyliaminometyyli)fenyyli/metyylitio/etaaniamiinia (1,5 g) ja metyyli-isotiosyanaattia (0,5 ml) sekoitettiin huoneen lämpötilassa asetonitriilissä 6 tuntia. Liuotin poistettiin ja jäännös pylväskromatografoitiin silikageelillä käyttämällä eluenttina

etyyliasetaatin ja metanolin seosta, jolloin saatiin otsikkoyhdistettä valkoisena kiinteänä aineena (1 g), sp. 57 - 9°C.

Analyysitulokset: C, 56,2; H, 8,1; N, 13,8;

$C_{14}H_{23}N_3S$ laskettu: C, 56,5; H, 7,8; N, 14,1 %

Esimerkki 7

N-metyyli-N'-/2-//3-(N,N-dimetyyliaminometyyli)fenyyli/metyyllitio/-etyyli/-2-nitro-1-eteenidiamiini

2-//3-(N,N-dimetyyliaminometyyli)fenyyli/metyyllitio/etaaniamiinia (3 g) ja 1-nitro-2,2-bis(metyyllitio)etyleenä (2,2 g) kuumennettiin refluksoiden asetonitriilissä 7 tuntia. Liuotin poistettiin ja jäännös öljykäytettiin enempää sitä puhdistamatta. Öljykäsiteltiin etanolipitoisella metyyliamiinilla (33 %, 34 ml) ja kuumennettiin refluksoiden 3 tuntia. Liuotin poistettiin ja jäännösöljy puhdistettiin pylväskromatograafisesti silikalla ja metanolilla. Saatu oranssinvärinen öljy jauhettiin eetterin kanssa, jolloin saatiin otsikkoyhdistettä valkoisena kiteisenä aineena (0,23 g), sp. 62 - 4°C.

TLC-silika; etyyliasetaatit:isopropanoli:vesi:0,88 ammoniakki (25:15:8:2) Rf 0,36.

Samalla tavoin valmistettiin vastaavasta amiinista (3 g) ja 1-nitro-2,2-bis(metyyllitio)etyleenistä (2,2 g) N-metyyli-N'-/2-//4-(N,N-dimetyyliaminometyyli)fenyyli/metyyllitio/etyyli/-2-nitro-1,1-eteenidiamiinia (2,5 g) sp. 98,5 - 100°C.

Analyysitulokset: C, 55,45; H, 7,4; N, 17,1%

$C_{15}H_{24}N_4O_2S$ laskettu: C, 55,5; H, 7,45; N, 17,3%

Esimerkki 8

(a) N-/3-/3-(N,N-dimetyyliaminometyyli)fenoksi/propyyli/-N'-(2-metoksietyyli)-2-nitro-1,1-eteenidiamiini-hydrokloridi

(1) N-/3-/3-(N,N-dimetyyliaminometyyli)fenoksi/propyyli/-2-nitroimidotiohappo, metyyliesteri

3-(3-aminopropoksi)-N,N-dimetyyllibentseenimetaaniamiinia (10 g) ja 1-nitro-2,2-bis(metyyllitio)etyleenä (16 g) kuumennettiin refluksoiden

tetrahydrofuraanissa 19 tuntia. Lisättiin oksaalihiapon dihydraattia (1,3 g) ja saatu sakka heitettiin pois. Liuotin poistettiin, jolloin jäljelle jäi otsikkoyhdistettä kiteisenä aineena (10 g), sp. 59 - 63°C

Analyysitulokset: C, 54,95; H, 7,15; N, 12,95;

C₁₅H₂₃N₃O₃S laskettu: C, 55,35; H, 7,05; N, 12,9 %

(2) N-/3-/3-(N,N-dimetyyliaminometyyli)fenoksi/propyyli/-N'-2-metoksietyyli)-2-nitro-1,1-eteenidiamiini-hydrokloridi

N-/3-/3-(N,N-dimetyyliaminometyyli)fenoksi/propyyli/-2-nitroimidoditionahapon metyyliesterin (0,8 g) ja 2-metoksietyyliamiinin (0,2 g) seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa etanolissa 24 tuntia. Liuotin poistettiin, jolloin jäljelle jäi oranssinvärinen öljy, joka käsiteltiin etanolipitoisella kloorivedyllä, jolloin saatiin otsikkoyhdiste (0,4 g), sp. 109 - 112°C.

Analyysitulokset: C, 52,1; H, 7,7; N, 14,0;

C₁₇H₂₈N₄O₄ laskettu: C, 52,5; H, 7,45; N, 14,4 %

Seuraavat yhdisteet valmistettiin samalla tavoin esteristä ja vastaavasta amiinista:

(2) (b) Esteri (0,8 g) ja 70 % vesipitoinen etyyliamiini (3 ml): N-etyyli-N'-/3-/3-(N,N-dimetyyliaminometyyli)fenoksi/propyyli/-2-nitro-1,1-eteenidiamiinihydrokloridi (0,69 g) sp. 144 - 145°C. TLC-silika; etyyliasetaatti:isopropanoli:vesi:0,88 ammoniakki (25:15:8:2) Rf 0,55.

(2) (c) Esteri (0,8 g) ja 0,88 ammoniakki (0,5 ml): N-/3-/3-(N,N-dimetyyliaminometyyli)fenoksi/propyyli/-2-nitro-1,1-eteenidiamiinihydrokloridi (0,6 g) sp. 100 - 102°C. TLC-silika; etyyliasetaatti:isopropanoli:vesi:0,88 ammoniakki (25:15:8:2) Rf 0,65.

Esimerkki 9

N-metaanisulfonyyli-N'-metyyli-N''-/3-/3-(N,N-dimetyyliaminometyyli)fenoksi/propyyli/guanidiini

N-metaanisulfonylikarbonimidoditionihapon dimetyyliesteriä (3 g)

ja 3-/3-aminopropoksi/-N,N-dimetyyllibentseenimetaaniamiinia (2,5 g) kuumennettiin refluksoiden etanolissa 4 tuntia. Sen jälkeen lisättiin metyyliamiinia ja refluksointia jatkettiin 1 1/2 tuntia. Liuotin poistettiin ja jäännös puhdistettiin pylväskromatograafisesti sili-kalla ja metanolilla, jolloin saatiin otsikkoyhdistettä keltaisena kumina (1,9 g). TLC-metanoli:0,88 ammoniakki (80:1) Rf 0,65. NMR (CDCl₃) 2,85 m (1H); 2,9-3,3 m (3H); 3,0-4,3 lev. s (2H); 5,90 t (2H); 6,5 q (2H); 6,6 s (2H); 7,1 s (6H); 7,75 s (6H); 7,9 m (2H).

Esimerkki 10

Farmaseuttiset seokset

<u>(a) Oraaliset tabletit 50 mg</u>	<u>10.000 tablettia kohden</u>
Aktiivinen ainesosa	500 g
Vedetön laktoosi U.S.P.	2,17 kg
Sta-Rx 1500 tärkkelys*	300 g
Magnesiumstearaatti B.P.	30 g

Lääke seulottiin 250 µm seulan läpi ja sen jälkeen nämä neljä jauhetta sekoitettiin hyvin keskenään sekoittimessa ja puristettiin tabletointikoneessa 8,5 mm halkaisijaisten mäntien välissä.

* Suoraan puristamiskelpoisen tärkkelyksen muoto, tuottaja A.E. Staley Mfg. Co. (Lontoo) Limited, Orpington, Kent.

(b) Injektio laskimonsisäiseen antamiseen (50 mg 2 ml:ssa)

		<u>% p/p</u>
Aktiivinen ainesosa		2,5
Injektiovesi, BP	ad	100,0
Laimea suolhappo BP	ad	pH 5,0:ksi

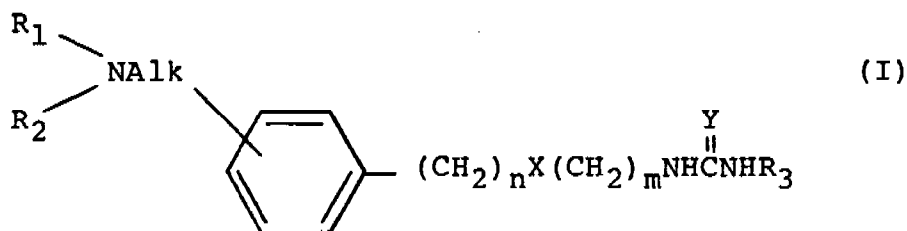
Aktiivinen ainesosa liuotetaan sekoittaen injektioveteen ja lisätään happoa hitaasti, kunnes pH on 5,0. Liuos huuhdeltaan typpellä ja sen jälkeen kirkastetaan suodattamalla membranaisuodattimen läpi, jonka huokoskoko on 1,35 µm. Se pakataan 2 ml lasiampulleihin (kuhunkin 2,2 ml) ja jokainen ampulli suljetaan typpikaasukehän alle. Ampullit steriloidaan autoklaavissa 121°C:ssa 30 minuutin aikana.

27

3633

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä terapeuttisesti aktiivisen aminoalkyylibentseeni-johdosten valmistamiseksi, jonka kaava I on



jossa kaavassa R_1 ja R_2 , jotka voivat olla samanlaisia tai erilaisia, tarkoittavat vetyä tai C_{1-6} -alkyyliä, tai R_1 ja R_2 voivat yhdessä typpiätomien kanssa, johon ne ovat kiinnittyneet, muodostaa 5- tai 6-jäsenisen heterosyklisen renkaan,

R_3 on vety, C_{1-6} -alkyyli tai C_{1-6} -alkoksi- C_{1-6} -alkyyli;

X on -O- tai -S-

Y on $=NR_6$ tai $=CHR_7$;

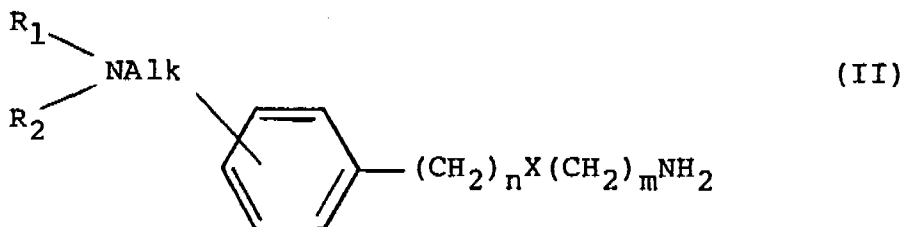
jossa R_6 on vety, nitro, syano tai C_{1-6} -alkyyliisulfonyyli;

R_7 on nitro,

m on kokonaisluku 2 - 4; n on nolla tai 1; ja Alk on suora alkyleeniketju, jossa on 1 - 3 hiiliatomia ja niiden

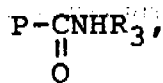
fysiologisesti hyväksyttävät suolat, hydraatit ja N-oksidit, t u n n e t t u siitä, että

(a) kaavan (II) mukainen primäärinen amiini



jossa R_1 , R_2 , Alk , X , n ja m tarkoittavat samaa kuin edellä saatetaan reagoimaan yhdisteen kanssa, jonka kaava III on

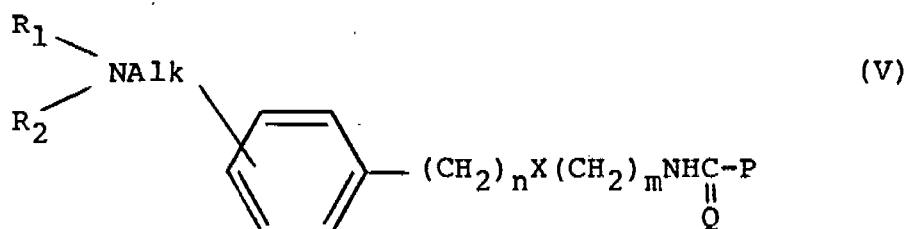
781496



(III)

jossa Q on =NR₆ tai =CHR₇, jossa R₆ ja R₇ tarkoittavat samaa kuin edellä ja P on poistuva ryhmä, kuten halogeeni, tiometyyli, 3,5-dimetyylipyratsolyli tai alkoksi, tai

(b) kaavan (V) mukainen yhdiste



jossa R₁, R₂, Q, Alk, X, n ja m tarkoittavat samaa kuin edellä ja P on poistuva ryhmä, saatetaan reagoimaan kaavan R₃NH₂ mukaisen amiinin kanssa, jossa R₃ tarkoittaa samaa kuin edellä ja näin saatu kaavan I mukainen yhdiste mahdollisesti muunnetaan fysiologisesti hyväksyttäväksi happoadditiosuolaksi.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että valmistettu kaavan I mukainen yhdiste on N-metyyli-N'-[3-[3-(N,N-dimetyyliaminometyyli)fenoksi]propyyli]2-nitro-1,1-eteenidiamiini.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että valmistettu kaavan I mukainen yhdiste on N-metyyli-N'-[3-[3-(1-pyrrolidinyylimetyyli)fenoksi]propyyli]2-nitro-1,1-eteenidiamiini.

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar:

762193, CORD 213/63

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

Suomi - Finland _____

Iso-Britannia - Storbritannien _____

Norja - Norge _____

Ranska - Frankrike _____

Ruotsi - Sverige _____

Saksa - BRD - Tyskland _____

Sveitsi - Schweiz _____

Tanska - Danmark _____

USA _____

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

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

16.8.87 J. - Helle

Allekirjoitus