FI000105475B

(12) **PATENTTIJULKAISU**
PATENTSKRIFT

(10) **FI 105475 B**

(45) Patentti myönnetty - Patent beviljats **31.08.2000**

(51) Kv.lk.7 - Int.kl.7

C07D 213/36, 213/60, 213/89, 233/64, 237/08, 239/26, 241/12, 405/06, 409/06, A61K 31/495

(21) Patenttihakemus - Patentansökning **941958**

(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag **28.04.1994**

(24) Alkupäiva - Löpdag **28.10.1992**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig **28.04.1994**

(86) Kv. hakemus - Int. ansökan **PCT/GB92/01971**

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

30.10.1991 US 785590 P

SUOMI – FINLAND
(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

(73) Haltija - Innehavare

1 •**Astra AB,** 151 85 Södertälje, SVERIGE, (SE)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1 •**Griffith,Ronald Conrad,** 41 Northfield Gate, Pittsford, NY 14534, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)
2 •**Murray,Robert John,** 172 Lac Kine Drive, Brighton, NY 14618, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)
3 •**Schmiesing,Richard Jon,** 466 Reeves Road, Pittsford, NY 14534, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud: Leitzinger Oy
Ruoholahdenkatu 8, 00180 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

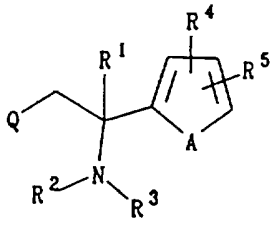
Menetelmä farmaseuttisesti käyttökelpoisen N-etyyli-1-fenyyli-2-(2-pyratsiini)-etaanamiinin ja sen happoadditiosuolojen valmistamiseksi
Förfarande för framställning av farmaceutiskt användbar N-etyl-1-fenyl-2-(2-pyrazin)etanamin och dess syradditionssalter

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

DE A 2415063 (C07D 213/40), DE A 2447258 (C07D 213/36), EP A 278791 (C07D 213/40), EP A 356035 (A61K 31/135), EP A 346791 (C07D 295/00), EP A 446097 (C07D 333/20)

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Keksintö koskee kaavan (I) mukaisia yhdisteitä,

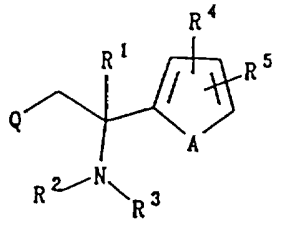


(I)

jossa A on -CH=CH-, S tai O; Q on 5- tai 6-jäseninen tyydyttymätön heterosyklinen rengas, jossa on typpiatomi kiinnityspisteen viereisessä asemassa, 0 - 3 muuta heteroatomia, joita ovat mm. N, O ja S, ja substituentit R^6 ja R^7; R^1 on H tai C_{1-6}-alkyyli; R^2 on H, C_{1-6}-alkyyli, C_{3-6}-alkenyyli, C_{3-6}-alkynyyli, C_{3-6}-sykloalkyyli tai NH_2CH_2CO-; lisäksi R^1 ja R^2 yhdessä voivat muodostaa C_{3-5}-alkyleeniketjun; R^3 on H, C_{1-6}-alkyyli, C_{3-6}-alkenyyli tai C_{3-6}-alkynyyli; R^4 ja R^5 ovat toisistaan riippumatta H, OH, C_{1-6}-alkoksi, C_{1-6}-alkyyli, halogeeni, trifluorimetyyli tai NR^8R^9; R^6 ja R^7 ovat toisistaan riippumatta H, OH, C_{1-6}-alkoksi, C_{1-6}-alkyyli, halogeeni, trifluorimetyyli, C_{1-6}-hydroksialkyyli, amidino, $CONH_2$ tai NR^8R^9; lisäksi R^6 ja R^7 voivat toisistaan riippumatta olla O ollessaan substituoitu N:ään; R^8 ja R^9 ovat toisistaan riippumatta H tai C_{1-6}-alkyyli;

erilaisin ehdoin; ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä johdannaisia; jotka ovat käyttökelpoisia lääkkeinä, erityisesti neurologisten häiriöiden hoidossa.

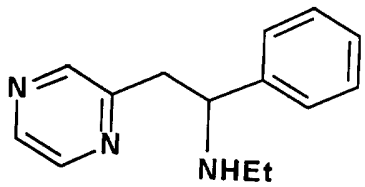
Uppfinningen avser föreningar med formeln (I), där A är -CH=CH-, S eller O; Q är en omättad heterocyklisk ring med 5 eller 6 ringmedlemmar och med en kväveatom näst intill fästpunkten, 0 - 3 andra heteroatomer, som är bl.a. N, O och S, och substituenterna R^6 och R^7; R^1 är H eller C_{1-6}-alkyl; R^2 är H, C_{1-6}-alkyl, C_{3-6}-alkenyl, C_{3-6}-alkynyl, C_{3-6}-cykloalkyl eller NH_2CH_2CO-; vidare kan R^1 och R^2 tillsammans bilda en C_{3-5}-alkylenkedja; R^3 är H, C_{1-6}-alkyl, C_{3-6}-alkenyl eller C_{3-6}-alkynyl; R^4 och R^5 är oberoende av varandra H, OH, C_{1-6}-alkoxi, C_{1-6}-alkyl, halogen, trifluormetyl eller NR^8R^9; R^6 och R^7 är oberoende av varandra H, OH, C_{1-6}-alkoxi, C_{1-6}-alkyl, halogen, trifluormetyl, C_{1-6}-hydroxialkyl, amidino, $CONH_2$ eller NR^8R^9; vidare kan R^6 och R^7 vara oberoende av varandra O när de är substituerade till N; R^8 och R^9 är oberoende av varandra H eller C_{1-6}-alkyl; under olika villkor; och deras farmaceutiskt godtagbara derivat; som är användbara såsom läkemedel, speciellt vid behandling av neurologiska störningar.



(I)

Menetelmä farmaseuttisesti käyttökelpoisen N-etyyli-1-fenyyli-2-(2-pyratsiini)-etaaniamiinin ja sen happoadditiosuolojen valmistamiseksi - Förfarande för framställning av farmceutiskt användbar N-etyl-1-fenyl-2-(2-pyrazin)etanamin och dess syradditionssalater

Keksintö koskee menetelmää valmistaa farmaseuttisesti käyttökelpoista N-etyyli-1-fenyyli-2-(2-pyratsiini)etaaniamiinia, jolla on kaava I, tai sen farmaseuttisesti hyväksyttäviä happoadditiosuoloja,

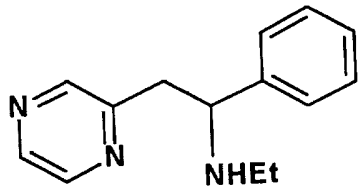


Yhdisteet, joilla on kouristuksia estäviä tai N-metyyli-(d)-aspartaattia (NMDA) estäviä ominaisuuksia, ovat käyttökelpoisia hoidettaessa ja/tai estettäessä ennalta neurologisia häiriöitä kuten halvauskohtausta, aivojen verettömyyttä, aivohalvausta, hypoglykemiaa, epilepsiaa, Alzheimerin tautia, Huntingtonin tanssitautia, olivo-pontoserebellaarista atropiaa, perinataalista asfyksiaa, Parkinsonin tautia, hapenpuutetta ja hermosoluvauriota, joka liittyy aineen, esimerkiksi huumeiden tai kokaiinin väärinkäyttöön. Joihinkin hermistoa suojaaviin aineisiin liittyy ei-toivottavia sivuvaikutuksia, ja haluttavia ovat yhdisteet, joilla on minimaaliset harhanäyntuottamisvaikutukset.

Määrätyt 2-heteroaryylietyyliamiinit ja niiden johdannaiset on kuvattu lääkkeinä. Esimerkiksi EP-patenttihakemuksessa 346791 kuvataan 1,2-diaryylietyyliamiinit, joissa amiiniryhmä on syklinen amiini, ja jotka ovat käyttökelpoisia kontrolloimaan neuropatologisia prosesseja ja niiden hermostoa rappeuttavia seurauksia nisäkkäillä. US-patenttijulkaisussa 4769466 kuvataan kouristuksia estävinä aineina 1,2-diaryylietyyliamiinien N-(2-aminoasetyyli)johdannaiset, joissa toinen aryyliryhmistä on pyridiini ja toinen on fenyyli. EP-patenttihakemuksessa 356035 kuvataan α-fenyyli-2-pyridiinietaaniamiini käyttökelpoisena neurologisten häiriöiden hoidossa.

Muita 2-heteroaryylietyyliamiineja ja niiden johdannaisia on kuvattu farmaseuttista käyttöä mainitsematta. Esimerkiksi US-patenttijulkaisussa 4769466 kuvataan välituotteina 1,2-diaryylietyyliamiinit, joissa toinen aryyliryhmä on pyridiini ja toinen on fenyyli. DE-patenttijulkaisuissa 2447258 ja 2415063 kuvataan 4-metyyli-, 5-etyyli- ja 6-metyyli-α-fenyyli-2-pyridiinietaaniamiini, α-(2-furanyyli)- ja α-(2-tienyyli)-2-pyridiinietaaniamiini vastaavien amidiinien välituotteina. Julkaisussa: Cliffe et al.; Synthesis 12 (1985) 1138-1149, kuvataan N-(1,1-dimetyylietyyli)-α-fenyyli-2-pyridiinietaaniamiini esimerkkinä pitkälle steerisesti estyneestä sek-alkyyli-tert-alkyyliamiinista. Julkaisussa: Shuman et al.; J org Chem 27 (1962) 1970-1972 kuvataan N-[α-(2-pyridinyylimetyyli)bentsyyli]asetamidi välituotteena.

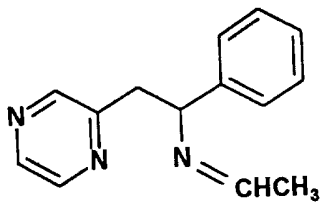
Keksinnön mukaisesti aikaansaadaan kaavan I mukainen yhdiste



sekä sen farmaseuttisesti hyväksyttävät happoadditisuolat.

Kaavan I mukaisen yhdisteen farmaseuttisesti hyväksyttäviä happoadditiosuoloja ovat mm. mineraalihappohen suolat, esimerkiksi vetyhalogenidihappojen (kuten suola- tai bromivetyhapon); tai orgaanisten happojen, esimerkiksi muurahais-, etikka- tai maitohapon.

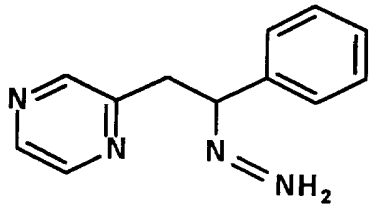
Keksinnön mukaiselle menetelmälle on tunnusomaista se, että pelkistetään kaavan V mukainen vastaavan imiini,



V

Pelkistys voidaan suorittaa hydridipelkistysreagenssilla, esimerkiksi natriumborohydridillä, proottisessa liuottimessa, esimerkiksi metanolissa, ja lämpötilassa esimerkiksi 0 - 80°C, tai pelkistys voidaan suorittaa vedyn ja hydrogenointikatalysaattorin, esimerkiksi platinan läsnä ollessa proottisessa liuottimessa kuten alempi alkanoli, esimerkiksi etanoli, ja lämpötilassa esimerkiksi 0 - 50°C.

Lähtöaine voidaan valmistaa siten, että yhdiste, jolla on kaava



saatetaan reagoimaan vastaavan aldehydin tai ketonin kanssa happokatalysaattorin, esimerkiksi p-tolueenisulfonihapon läsnä ollessa olosuhteissa, jotka edistävät veden elementtien poistamista, esimerkiksi tekemällä atseotroopin tolueenin kanssa. Joissain tapauksissa imiini muodostuu in situ pelkistysvaiheen aikana, prosessissa, joka tunnetaan pelkistävänä alkylointina, ja reaktio voidaan suorittaa vedyn ja hydrogenointikatalysaattorin, esimerkiksi platinan läsnä ollessa proottisessa liuottimessa kuten alempi alkanoli, esimerkiksi etanoli, ja lämpötilassa esimerkiksi 0 - 50°C.

Keksinnön suoja-alaan kuuluvat edellä esitetyn menetelmän mukaan saadun yhdisteet optiset isomeerit.

Farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja voidaan valmistaa saattamalla vapaan emäksen tai sen suolan tai johdannaisen reagoimaan yhden tai usean ekvivalentin kanssa sopivaa happoa. Reaktio voidaan suorittaa liuottimessa, johon suola on liukenematonta tai johon suola on liukoista, tai liuottimien seoksissa. Happoadditiosuoloja voidaan muuttaa vastaavaksi emäkseksi saattamalla suolan reagoimaan natriumhydroksidin kanssa vedessä huoneenlämpötilassa. Kvaternäärisiä suoloja voidaan valmistaa vastaavista sekumdäärisistä tai

tertiäärisistä amiineista tavanomaisilla menetelmillä, jotka kuvataan esimerkiksi teoksessa J. March, Advanced Organic Chemistry, 3. painos, Wiley-Interscience, 1985.

Asymmetrisiä keskuksia sisältävien yhdisteiden resoluutio voidaan toteuttaa tekniikan tasolla hyvin tunnetuilla menetelmillä, esimerkiksi erottamalla niiden diastereoisomeerisiä suoloja, kromatografoimalla kiraalisella kolonnilla tai asymmetrisillä synteeseillä. Resoluutiomenetelmiä kuvataan teoksessa J. March, Advanced Organic Chemistry, 3. painos, Wiley-Interscience, 1985.

Kaavan I mukainen yhdiste ja sen farmaseuttisesti hyväksyttävät johdannaiset ovat käyttökelpoisia, koska niillä on farmakologista aktiivisuutta eläimissä. Erityisesti yhdisteillä on käyttökelpoisia hermostoa suojaavia ominaisuuksia. Seuraavaan selitykseen rajoittumatta yhdisteillä ajatellaan olevan NMDA:ta estäviä vaikutuksia. Tiedetään, että määrätyt keskushermostossa (CNS) luonnollisesti esiintyvät kiihottavat aminohapot aiheuttavat tai nopeuttavat hermoston rappeutumista. Glutamaatti on endogeeninen aminohappo, joka on karakterisoitu nopeaksi kiihottavaksi välittäjäaineeksi nisäkkään aivoissa. Glutamaatti tunnetaan myös voimakkaana hermostomyrkkynä, joka voi tappaa keskushermoston neuroneita määrätyissä patologisissa tiloissa, jotka seuraavat halvauskohtausta ja sydänpysähdystä. On osoitettu, että sentraalisten neuronien herkkyyttä hypoksialle ja iskemialle voidaan vähentää postsynaptisten glutamaattireseptorien spesifisellä antagonialla. Glutamaattia luonnehditaan laajakirjoiseksi agonistiksi, jolla on aktiivisuutta neljässä neuronaalisen kiihottavan aminohapon reseptorikohdassa. Nämä reseptorikohdat nimetään aminohappojen mukaan, jotka kiihottavat niitä selektiivisesti: kainaatti (KA), N-metyyli-D-aspartaatti (NMDA), kviskvalaatti (quisqualate) (QUIS) ja 2-amino-4-fosfonobutyraatti (APB). Glutamaatin uskotaan olevan seka-agonisti, joka voi sitoutua kaikkiin neljään reseptorityyppiin ja kiihottaa näitä. Siten aineet, jotka selektiivisesti estävät tai antagonisoivat glutamaatin vaikutusta näissä reseptoreissa, voivat estää neurotoksisen vaurion, joka liittyy anoksiaan, hypoksiaan tai iskemiaan. Erityisesti yhdisteet, jotka sitoutuvat NMDA-reseptorikohtaan ja

estävät glutamaatin vaikutuksen selektiivisesti, ovat käyttökelpoisia hermostoa rappeuttavien sairauksien estossa ja hoidossa.

Lisäksi kaavan I mukainen yhdiste ja sen farmaseuttisesti hyväksyttävät johdannaiset osoittavat kouristuksenvastaista aktiivisuutta kyvyllään estää maksimaalisen sähköshokin (MES) aiheuttamia kouristuskohtauksia hiirillä, määrätyt yhdisteet estävät kouristusten alkamisen ja kuoleman, joka on insudoitu antamalla hiirille NMDA:ta, ja määrätyt yhdisteet osoittavat antihypoksia-aktiivisuutta kyvyllään lisätä hiirten eloonjäämisaikaa hapesta tyhjennetyssä ympäristössä.

Antiepileptinen aktiivisuus voidaan mitata määrittämällä hiirten ryhmillä yhdisteen kyvyn estää kouristuksen takaraajan jännitysojennuskomponenttia, joka oli indusoitu maksimaalisella sähköshokilla (MES) oraalisen ja vatsaontelonsisäisen annon jälkeen menettelytavoilla, jotka kuvataan artikkelissa the Epilepsy Branch, NINCDS, julkaisija R J Porter et al., Cleve Clin Quarterly 1984, 51, 293, ja verrattuna standardiaineisiin dilantiini ja fenobarbitaali.

Keksinnön mukaan saadulla yhdisteellä voi olla käyttökelpoista antihypoxia-aktiivisuutta. Tämä aktiivisuus voidaan mitata mukavasti hiirillä. Hiirten ryhmiä testataan eri aikoina testiyhdisteen porrastettujen annosten vatsaontelonsisäisen annon jälkeen. Merkitään muistiin eläinten eloonjäämisaika lämpötilakontrolloidussa hapenpuuteympäristössä (96 % typpeä, ja 4 % happea). Suoritetaan tilastollinen vertailu samanaikaisesti väliaineella käsiteltyjen eläinten ja koeryhmän välillä. Yhdisteelle saadaan annos/vaste ja pienin aktiivinen annos (MAD). Voidaan käyttää myös muita antotapoja.

NMDA-aktiivisuus voidaan mitata useilla tavoilla:

1) NMDA-estoaktiivisuus mitataan määrittämällä yhdisteen kyvyn suojata hiiriä kouristuksilta antamalla laskimonsisäisesti
150 mg/kg NMDA:ta menettelytavoilla, jotka on kuvannut Czuczwar et al., (Neurotransmitters, Seizures and Epilepsy III, toimittaja G. Nistico et al., Raven Press, New York 1986, s. 235-246). Hiirten ryhmiä esikäsitellään 30 min koh-

dalla testiyhdisteellä oraalista tai vatsaontelonsisäistä reittiä, ja annetaan sitten NMDA:ta. Eläimiä tarkkailtiin kouristusten suhteen määritettynä ojennusrefleksin menetyksellä ja jännittyneiden/nykivien kouristusten ilmaantumisella. Eläimiä pidetään 60 min ajan NMDA:N annon jälkeen ja merkittiin muistiin kuolleisuus.

b) NMDA-reseptoriantagonistinen aktiivisuus mitataan in vitro määrittämällä yhdisteen kyky estää reseptoriantagonisti 10,11-dihydro-5-metyyli-5H-dibentso[a,d]-syklohepteeni-5,10-imiinin (MK801) sitoutuminen reseptoriin. Menetelmä kuvataan julkaisussa Foster ja Wong, Br. J. Pharmacol. 91, 403-409 (1987).

c) NMDA- ja glysiinireseptoriaktiivisuus voidaan testata myös [^{3}H]L-glutamaatti- ja [^{3}H]glysiinisitoutumismäärityksissä menetelmällä, jonka ovat kuvanneet Monaghan & Cotman, PNAS, 83, 7532, (1986) ja Watson et al., Neurosci Res Comm, 2, 169, (1988).

Eräs tärkeä tekijä arvosteltaessa yhdisteiden käyttökelpoisuutta neurologisten häiriöiden hoitoon on niiden taipumus aiheuttaa neurotoksisia vaikutuksia. Yhdisteet voidaan arvioida akuutin neurologisen huononemisen määrityksissä oleellisesti menettelytavoilla, jotka on kuvattu julkaisussa Coughenour et al., Pharmac Biochem Behav, 1977, 6, 351. Sitten voidaan laskea yhdisteen terapeuttinen indeksi ilmauksen saamiseksi yhdisteen suhteellisesta turvallisuudesta. Yhdisteiden selvillä sivuvaikutuksilla voi myös olla merkitystä yhdisteiden käyttökelpoisuuden arvioinnissa. Voidaan arvioida yhdisteiden kyky aiheuttaa merkittäviä eroja kaikissa oireissa kriteerien mukaan, jotka esitetään julkaisussa Irwin, Comprehensive Observational Assessment, Ia. A Systematic, Quantitative Procedure for Assessing the Behavioral and Physiologic State of the Mouse, Psychopharmacologia, 13, 222-257, (1968).

Määrätyt yhdisteet voivat toimia neuromodulaattoreina häiritsemällä neurotransmitterin vastaanottoa. Yhdisteen kykyyn estää dopamiinin vastaanottoa voi liittyä ei-toivottavia psykotomimeettisiä vaikutuksia. Dopamiinin vastaanoton esto voidaan mitata menetelmällä, joka kuvataan julkaisussa Holtz et al., Molecular Pharmacol, 10, 746 (1974).

Siten keksinnön mukaan saatua yhdistettä tai sen suoloja voidaan käyttää neurologisten häiriöiden hoitamiseksi. Erityisiä mainittavia neurologisia häiriöitä ovat mm. halvaus, aivojen verenpuute, aivohalvaus, hypoglykemia, epilepsia, Alzheimerin tauti, Huntingtonin tanssitauti, olivo-pontoserebellaarinen atropia, perinataalinen asfyksia, Parkinsonin tauti, hapenpuute ja hermosolu-vaurio, joka liittyy aineen, esimerkiksi huumeiden tai kokaiinin väärinkäyttöön. Halvaus on erityisen kiinnostuksen kohteena.

Keksinnön mukaan saatua kaavan I mukaista yhdistettä ja sen farmaseuttisesti hyväksyttäviä johdannaisia voidaan käyttää sopivien farmaseuttisten formulaatioiden muodossa, jotka sisältävät kaavan I mukaista yhdistettä tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää johdannaista farmaseuttisesti hyväksyttävän adjuvantin, laimennusaineen tai väliaineen yhteydessä.

Esimerkkejä tällaisista adjuvanteista, laimennusaineista ja väliaineista ovat:
tabletteihin ja rakeisiin: laktoosi, tärkkelys, talkki tai steariinihappo;
kapseleihin: viinihappo tai laktoosi;
injisoitaviin liuoksiin: vesi, alkoholit, glyseriini tai kasvisöljyt;
peräpuikkoihin: luonnolliset tai kovetetut öljyt tai vahat.

Oraaliseen, ts. ruokatorveen tapahtuvaan antoon sopivassa muodossa olevia formulaatioita ovat mm. tabletit, kapselit ja rakeet.

Jatkuvasti vapauttavia koostumuksia ovat mm. ne, joissa aktiivinen valmistusaine on sitoutunut ioninvaihtohartsiin, joka on mahdollisesti päällystetty diffuusioesteellä hartsin vapauttamisominaisuuksien muuttamiseksi.

Pidämme parempana, että tällaiset formulaatiot sisältävät enintään 50 % ja edullisemmin enintään 25 paino-% kaavan I mukaista yhdistettä tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää johdannaista.

Keksinnön mukaan saadun kaavan I mukaisen yhdisteen ja sen farmaseuttisesti hyväksyttävien johdannaisten etuna on, että se on vähemmän toksinen,

tehokkaampi, pitempivaikutteinen, sillä on laajempi aktiivisuusalue, tuottaa vähemmän sivuvaikutuksia ja absorboituu helpommin tai sillä on muita käyttökelpoisempia farmakologisia ominaisuuksia kuin edellä mainitulla terapia-alalla olevat tekniikan tason yhdisteet.

Esimerkin 1 yhdisteen kouristuksenvastainen aktiivisuus MES:n aiheuttamia kourituksia vastaan testattiin ja sen ED_{50} (po) todettiin olevan 10,4 mg/kg.

Keksintöä kuvataan seuraavilla esimerkeillä.

Välituote

α-Fenyyli-2-(2-pyratsiini)etaaniamiinimaleaatti

a) N-(Trimetyylisilyyli)karboksaldimiini

Jäillä jäähdytettyyn liuokseen, jossa oli bentsaldehydiä (4,2 g, 0,039 mol) THF:ssa (150 ml) lisättiin tipottain 40 ml 1M liuosta, jossa oli litiumbis(trimetyylisilyyli)amidia THF:ssa. Saatua seosta sekoitettiin 0°C:ssa 15 minuuttia, sitten tunnin ajan huoneenlämpötilassa alaotsikon yhdisteen muodostamiseksi liuoksessa.

b) α-Fenyyli-2-(2-pyratsiini)etaaniamiinimaleaatti

Edellä saatuun iminiliuokseen lisättiin 0°C:ssa yhtenä annoksena 2-metyylipyratsiinia (3,7 g, 0,039 mol), minkä jälkeen lisättiin tipottain 1M liuosta, jossa oli litiumbis(trimetyylisilyyli)amidia THF:ssa, kunnes seos tummui (noin 3 ml). Reaktioseosta sekoitettiin yön yli huoneenlämpötilassa, jäähdytettiin 0°C:een, laimennettiin 100 ml:lla eetteriä ja käsiteltiin lisäämällä tipottain 1N HCl:a kunnes pH saavutti arvon 1-2. Vesikerros erotettiin, tehtiin emäksiseksi 20 % NaOH-liuoksella ja uutettiin kloroformilla (3x). Kloroformiuutteet pestiin vedellä, kyllästetyllä suolaliuoksella, kuivattiin ja väkevöitiin, jolloin saatiin öljyä (6,1 g). Öljy puhdistettiin kromatografisesti silikageelillä eluoiden ammoniakilla kylläs-

tetyllä $CH_3OH/CHCl_3$:lla [1:19], liuotettiin etanoliin ja käsiteltiin maleiinihapolla (1,1 ekvialenttia). Saatu valkoinen kiinteä aine otettiin talteen suodattamalla ja kuivattiin, jolloin saatiin otsikkoyhdistettä (2,5 g), sp.: 155-157°C.

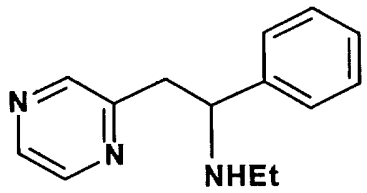
Esimerkki 1

N-Etyyli-1-fenyyli-2-(2-pyridatsiini)etaaniamiinihydrokloridi

Platinaoksidilla (120 mg) täytettyyn Parr-pulloon lisättiin liuos, jossa oli α-fenyyli-2-(2-pyridatsiini)etaaniamiinia (valmistettu välituote-esimerkissä, 4,1 g, 0,02 mol) 120 ml:ssa etanolia, minkä jälkeen 1,73 ml (0,031 mol) asetaldehydiä typen alla. Seos saatettiin hydratioon vedyn 2,7 atm:ssa (40 psi) 15 minuutin ajan, suodatettiin seliitin läpi ja suodos väkevöitiin, jolloin saatiin tummaa öljyä (5,2 g). Öljy puhdistettiin kromatografisesti silikageelillä eluoiden ammoniakilla kyllästetyllä $CH_3OH/CHCl_3$ [1:19-1:9] gradientilla, liuotettiin absoluuttiseen etanoliin (20 ml) ja tehtiin happameksi lisäämällä etanoli/HCl:a. Saatiin otsikkoyhdistettä valkoisena kiinteänä aineena (1,2 g), sp.: 205-206°C.

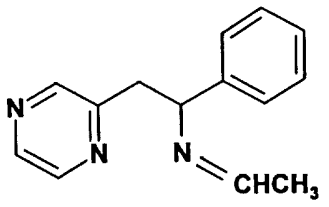
Patenttivaatimus

Menetelmä valmistaa farmaseuttisesti käyttökelpoista N-etyyli-1-fenyyli-2-(2-pyratsiini)etaaniamiinia, jolla on kaava I, tai sen farmaseuttisesti hyväksyttäviä happoadditiosuoloja,



tunnettu siitä, että

pelkistetään kaavan V mukainen vastaavan imiini,

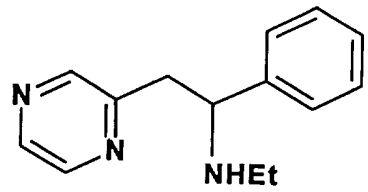


V

ja haluttaessa tai mikäli välttämätöntä, muutetaan tulokseksi saatu kaavan I mukainen yhdiste farmaseuttisesti hyväksyttäväksi happoadditiosuolaksi tai kääntäen.

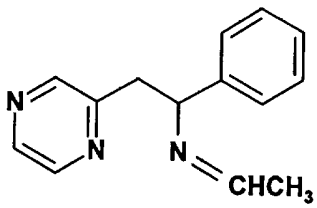
Patentkrav

Förfarande för framställning av en farmaceutiskt användbar N-etyl-1-fenyl-2-(2-pyrazin)etanamin med formeln I, eller dess farmaceutiskt godtagbara syra-additionssalter,



kännetecknat därav, att

en motsvarande amin med formeln V



V

reduceras

och vid behov och om det anses nödvändigt, omvandlas den som resultat erhållna föreningen med formeln I till ett farmaceutiskt godtagbart syraadditionssalt eller vice versa.