



SUOMI—FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

[B] (11) KUULUTUSJULKAISU
UTLÄGGNINGSSKRIFT 65987

C (45) Patentti myönnetty 10 08 1984
Patent meddelat

(51) Kv.Kl. /Int.Cl.³ C 07 C 103/30, 127/00,
143/72, 149/32

(21) Patentihakemus — Patentansöknin 1764/74

(22) Hakemispäivä — Ansökningsdag 10.06.74

(23) Alkuperäisyys — Giktighetsdag 10.06.74

(41) Tulit julkaistui — Bivitt offentlig 13.06.75

(44) Nähtävillispäivän ja kuuljulkaisun pvm. —
Ansökan utlagd och utskriften publicerad 30.04.84

(32)(33)(31) Pyydetty suoikeus — Begärd prioritet 12.12.73

Englanti-England(GB) 57517/73

(71) Imperial Chemical Industries Limited, Imperial Chemical House,
Millbank, London SW1P 3JF, Englanti-England(GB)

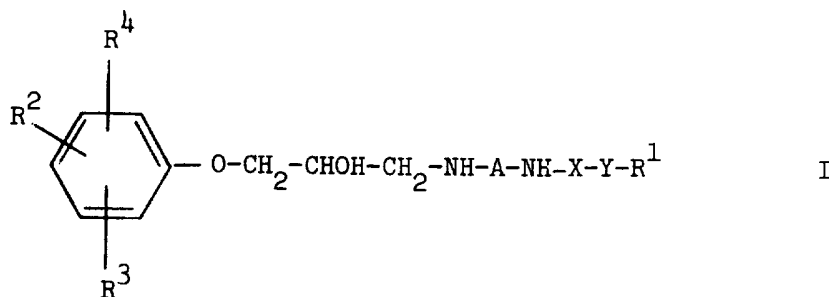
(72) Leslie Harold Smith, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire,
Englanti-England(GB)

(74) Oy Kolster Ab

(54) Menetelmä uusien, terapeuttisesti käyttökelpoisten alkanoliamiinijoh-
dannaisten valmistamiseksi - Förfarande för framställning av nya,
terapeutiskt användbara alkanolaminderivat

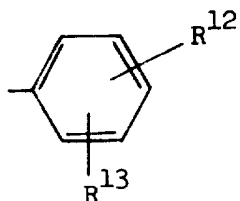
(61) Lisäys patenttiin 61027 - Tillägg till patent 61027

Tämän keksinnön kohteena on menetelmä sellaisten uusien, terapeuttisesti
käyttökelpoisten alkanoliamiinijohdannaisten valmistamiseksi, joiden kaava on

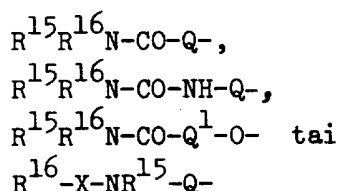


jossa A on 2-6 hiiltä sisältävä alkyleeniketju, R¹ on vetyatomi tai 1-6 hiili-
atomia sisältävä alkyyli-, alkenyyli- tai sykloalkyyli-ryhmä, tai kaavan

65987



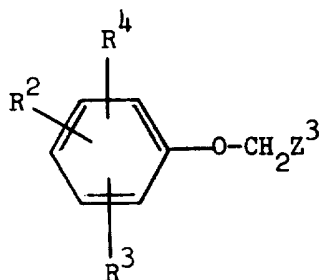
mukainen aryyli-ryhmä, jossa kaavassa R², R³, R¹² ja R¹³, jotka voivat olla samat tai erilaiset, kukin on vety- tai halogeeniatomi tai hydroksi-, amino-, nitro- tai syanoryhmä tai alkyyli-, sykloalkyyli-, alkenyyli-, alkoksi-, alkyylitio-, alkenyylioksi- tai alkanoyyliryhmä, joista kukin sisältää 1-6 hiiliatomia, tai korkeintaan 12 hiiliatomia sisältävä fenyylialkoksi-ryhmä, R⁴ on kaavan



mukainen ryhmä, jossa Q on suora sidos tai 1-6 hiiliatomia sisältävä alkyleeniketju, Q¹ on 1-6 hiiliatomia sisältävä alkyleeniketju, R¹⁵ on vetyatomi tai 1-6 hiiliatomia sisältävä alkyyliryhmä, R¹⁶ on vetyatomi tai 1-6 hiiliatomia sisältävä alkyyli- tai hydroksialkyyliryhmä, X on karbonyyli(-CO-) tai sulfonyyli(-SO₂-)ryhmä, ja Y on suora sidos tai 1-6 hiiliatomia sisältävä alkyleeni- tai alkyleenioksi-ryhmä, tai imino(-NH-)ryhmä, sekä näiden yhdisteiden happoadditiosuolojen valmistamiseksi.

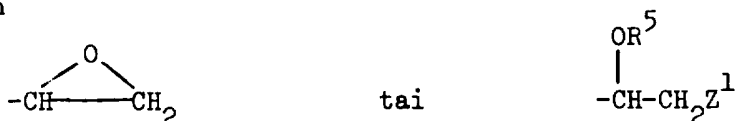
Keksinnön mukaiselle menetelmälle on tunnusomaista, että

a) yhdiste, jonka kaava on



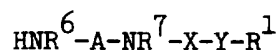
II

jossa R², R³ ja R⁴ merkitsevät samaa kuin edellä, ja Z³ on ryhmä, jonka kaava on



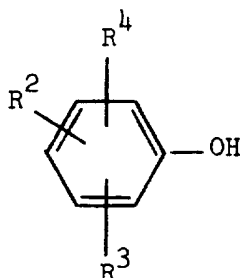
65987

jossa R^5 on vety tai suojaava ryhmä ja Z^1 on korvattavissa oleva ryhmä, tai siinä tapauksessa, että R^5 on vety, sellaisten kaavan II mukaisten yhdisteiden seos, jossa Z^3 :lla on kumpikin edellä mainituista merkityksistä, saatetaan reagoimaan kaavan



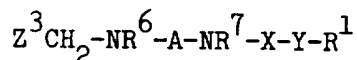
mukaisen amiinin kanssa, jossa A, R^1 , X ja Y merkitsevät samaa kuin edellä ja jossa R^6 ja R^7 , jotka ovat samat tai erilaiset, kukin merkitsee vetyatomia tai suojaavaa ryhmää, tai

b) fenoli, jonka kaava on



III

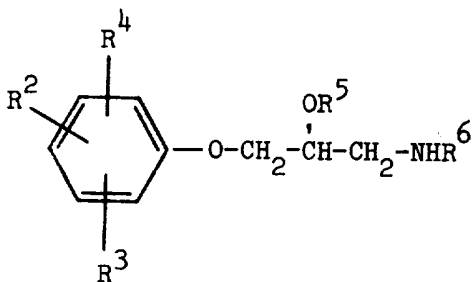
jossa R^2 , R^3 ja R^4 merkitsevät samaa kuin edellä, saatetaan reagoimaan kaavan



IV

mukaisen yhdisteen kanssa, jossa A, R^1 , R^6 , R^7 , X, Y ja Z^3 merkitsevät samaa kuin edellä, tai kun R^5 on vety, sellaisten kaavan IV mukaisten yhdisteiden seoksen kanssa, jossa Z^3 :lla on kumpikin yllä mainituista kahdesta merkityksestä, tai

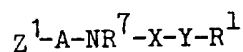
c) kaavan



V

12.24/741

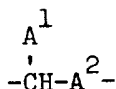
mukainen yhdiste, jossa R^2 , R^3 , R^4 , R^5 ja R^6 merkitsevät samaa kuin edellä, saatetaan reagoimaan joko kaavan



mukaisen yhdisteen kanssa, jossa A , R^1 , R^7 , X , Y ja Z^1 merkitsevät samaa kuin edellä, tai siinä tapauksessa, että R^6 on vety, pelkistävässä olosuhteissa kaavan

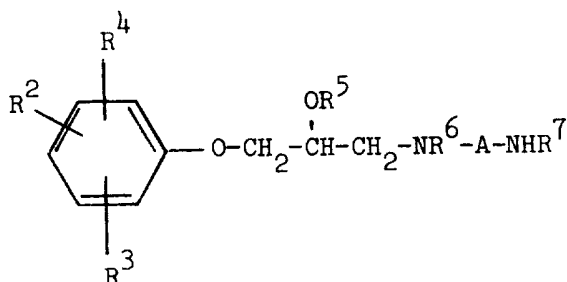


mukaisen karbonyyliyhdisteen kanssa, jossa R^1 , R^7 , X ja Y merkitsevät samaa kuin edellä ja A^1 on vety tai alkyyli ja A^2 on sellainen alkyleeniketju, että ryhmällä

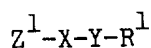


on sama merkitys kuin A:lla edellä, tai

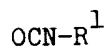
d) kaavan



mukainen yhdiste, jossa kaavassa R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 ja A merkitsevät samaa kuin edellä, saatetaan reagoimaan joko kaavan

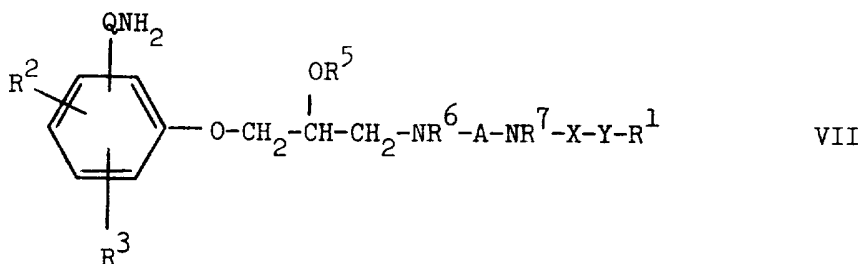


mukaisen yhdisteen kanssa, jossa kaavassa R^1 , X , Y ja Z^1 merkitsevät samaa kuin edellä, tai mikäli X on karbonyyliryhmä ja Y on iminoryhmä, kaavan

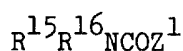


mukaisen isosyanaatin kanssa, jossa R^1 merkitsee samaa kuin edellä, tai

e) kaavan

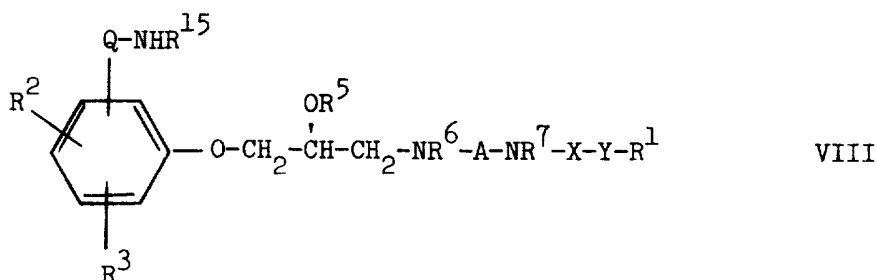


mukainen yhdiste, jossa kaavassa A, Q, R¹, R², R³, R⁵, R⁶, R⁷, X ja Y merkitsevät samaa kuin edellä, saatetaan reagoimaan kaavan



mukaisen yhdisteen kanssa, jossa kaavassa R¹⁵, R¹⁶ ja Z¹ merkitsevät samaa kuin edellä, tai mikäli R¹⁵ on vety, kaavan R¹⁶NCO mukaisen isosyanaatin kanssa, jossa R¹⁶ merkitsee samaa kuin edellä, tai

f) kaavan



mukainen yhdiste, jossa A, Q, R¹, R², R³, R⁵, R⁶, R⁷, R¹⁵, X ja Y merkitsevät samaa kuin edellä, saatetaan reagoimaan kaavan R¹⁶-X-Z⁵ mukaisen asylointiaineen kanssa, jossa kaavassa R¹⁶ ja X merkitsevät samaa kuin edellä, ja Z⁵ on korvattavissa oleva ryhmä,

jonka jälkeen, mikäli yksi tai useampi ryhmistä R⁵, R⁶ ja R⁷ on suojaryhmä, tämä tai nämä poistetaan, ja/tai mikäli saadussa yhdisteessä yksi tai useampi ryhmistä R², R³, R¹² ja R¹³ on α -aryylialkoksi- tai nitror ryhmä, yhdiste haluttaessa muutetaan vastaavaksi yhdisteeksi, jossa yksi tai useampi ryhmistä R², R³, R¹² ja R¹³ on hydroksi- tai aminoryhmä hydrogenolysoimalla tai pelkistämällä, ja/tai raseeminen alkanoliamiinijohdannainen haluttaessa jaetaan optisesti aktiiviseksi enantiomorfeiksi, ja/tai vapaan emäksen muodossa oleva alkanoliamiinijohdannainen haluttaessa muutetaan happoadditiosuolaksi saattamalla se reagoimaan hapon kanssa.

Keksinnön mukaisesti valmistetuilla alkanoliamiinijohdannaisilla on asymmetrinen hiiliatomi, nimittäin alkanoliamiinisivuketjun -CHOH-ryhmän hiiliatomi, ja se voi sentähden esiintyä raseemisena seoksena tai optisesti aktiivisessa muodossa.

A on edullisesti etyleeni-, 1-metyylietyyleeni- tai 1,1-dimetyylietyleeniryhmä.

R^1 on edullisesti metyyli-, etyyli-, n-propyyli-, isopropyyli-, n-butyli-, isobutyli-, t-butyli-, n-pentyli-, allyyli-, syklopropyyli-, syklopentyli- tai sykloheksyyli-ryhmä.

R^2 , R^3 , R^{12} ja R^{13} ovat edullisesti halogeeniatomeja tai metyyli-, etyyli-, n-propyyli-, syklopropyyli-, syklopentyli-, allyyli-, etynyli-, metoksi-, isopropoksi-, metyyli- tai syklopentylioksi-, allylioksi-, propargyylioksi-, formyli- tai asetyyli-ryhmiä, tai esimerkiksi bentsyylioksi-ryhmiä.

R^{15} on edullisesti metyyli-ryhmä.

R^{16} on edullisesti vetyatomi tai 2-hydroksietyyli-, 3-hydroksipropyyli-, 2-hydroksi-1-metyylietyyli-, 2-hydroksi-1,1-dimetyylietyyli-, metyyli-, etyyli-, n-propyyli-, isopropyyli-, n-butyli-, t-butyli-, n-pentyli- tai n-heksyyli-ryhmä.

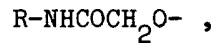
R^4 on erikoisesti asetamido-, karbamoyylimetyyli-, 3-n-butyliureido-, N-metylikarbamoylimetoksi- tai N- β -hydroksietylikarbamoylimetoksiryhmä, ja se on mieluummin bentseenirenkään orto-asemassa.

Y on edullisesti metyleeni-, etyleeni-, metyleenioksi, etyleenioksi-, trimetyleenioksi-, 1-metyylietylideenioksi- tai 1-metyylipropylideenioksi-ryhmä.

Edullisia happoadditiosuoloja ovat esimerkiksi epäorgaanisesta haposta johdettu suola, kuten hydrokloridi, hydrobromidi, fosfaatti tai sulfaatti, tai orgaanisesta haposta johdettu suola, kuten oksalaatti, laktaatti, tartraatti-, asetaatti, salisylaatti, sitraatti, bentsoaatti, β -naftoaatti, adipaatti, tai 1,1-metyleeni-bis-(2-hydroksi-3-naftoaatti) tai happamasta synteettisestä hartsista, kuten sulfonoidusta polystyreenihartsista johdettu suola.

Erikoisen edullinen alkanoliamidijohdannainen on yhdiste, jolla on yllä annettu rakenne, jossa A on etyleeni-, 1-metyylietyyleeni- tai 1,1-dimetyylietyleeniradikaali, R^1 on vety tai korkeintaan 6 hiiltä

sisältävä alkyyliradikaali tai substituomaton fenyyli- radikaali, Y on suora sidos tai metyleeni- tai iminoradikaali, X on karbonyyli- tai sulfonyyli- radikaali, R^2 ja R^3 molemmat ovat vetyjä ja R^4 on radikaali, jolla on rakenne:



jossa R on alkyyli- tai hydroksialkyyliradikaali, jotka kukin sisältävät korkeintaan 6 hiiltä, ja joka radikaali R^4 on bentseenirenkaan orto- asemassa; tai on siitä johdettu happoadditiosuola.

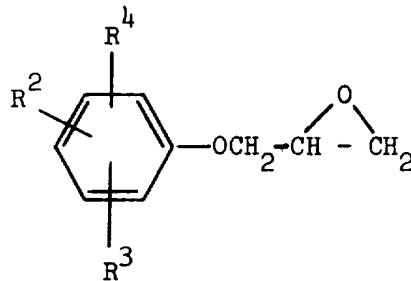
Keksinnön spesifiset alkanoliamiinijohdannaiset kuvataan jäljempänä esimerkeissä. Näistä suuren kardioselektiivisen β -adrenergisen salpausaktiiviteettinsä nojalla etusijalle asetetut yhdisteet (kuten jäljempänä määritellään) ovat:

1-o-(N- β -hydroksietyylikarbamoyylimetoksi)fenoksi-3- β -fenyyliasetamidoetyyliamino-2-propanoli,

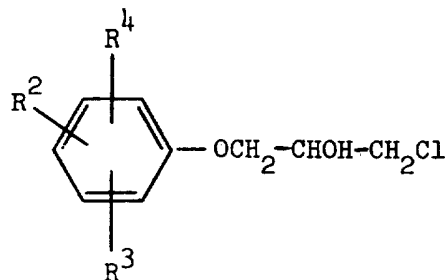
1-o-(N-metyylikarbamoyylimetoksi)fenoksi-3- β -asetamidoetyyliamino-2-propanoli,

ja 1-o-(N-metyylikarbamoyylimetoksi)fenoksi-3- β -(3-n-butyylireido)etyyliamino-2-propanoli; ja näistä johdetut happoadditiosuolat.

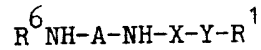
Uuden alkanoliamiinijohdannaisen valmistamiseen parhaimpana pidetty menetelmä käsittää yhdisteen, jolla on rakenne:



tai



jossa R^2 :lla, R^3 :lla ja R^4 :llä on yllä määrätty merkitykset (jotka kummatkin yhdisteet voidaan valmistaa vastaavan fenolin reaktiolla epikloorihydriinin kanssa), reaktion amiinin kanssa, jolla on rakenne:



jossa A:lla, R^1 :llä, X:llä ja Y:llä on edellä määrätty merkitykset ja jossa R^6 on vety tai bentsyyliiryhmä, minkä jälkeen jos R^6 on bentsyyliiryhmä, tämä poistetaan hydrogenolyysillä.

Alkanoliamiinijohdannaisen optisesti aktiiviset enantiomorit voidaan saada hajottamalla tavanomaisin menetelmin vastaava raseeminen keksinnön mukainen alkanoliamiinijohdannainen.

Mainittu hajottaminen voidaan suorittaa antamalla raseemisen alkanoli-amiinijohdannaisen reagoida optisesti aktiivisen hapon kanssa, jota kuvaa täten saatujen suolojen diastereoisomeerisen seoksen jakokiteytys laimentimesta tai liuottimesta, esim. etanolista, minkä jälkeen optisesti aktiivinen alkanoli-amiinijohdannainen vapautetaan suolastaan käsittelemällä emäksellä. Sopiva optisesti aktiivinen happo on esim. (+)- tai (-)-0,0-di-p-tolyolyylitartraanihappo tai (-)-2,3:4,5-di-O-isopropylideeni-2-keto-L-gulonihappo.

Hajottamisprosessia voidaan helpottaa käsittelemällä osittain hajonnutta alkanoliamiinijohdannaista vapaan emäksen muodossa, joka on saatu suolojen diastereoisomeerisen seoksen yhden jakokiteytyksen jälkeen, esim. primääriselällä amiinilla, kuten alkyliamiinilla, suhteellisen ei-polaarisessa laimentimessa tai liuottimeissa esim. petrolieetterissä.

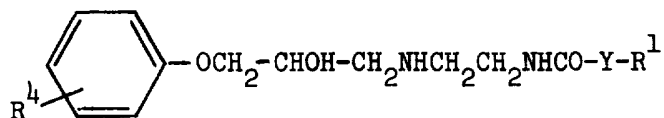
Alkanoliamiinijohdannainen vapaana emäksenä voidaan muuttaa happoadditiosuolakseen tavanomaisin menetelmin reaktiolla hapon kanssa.

Kuten yllä mainittiin, uudella alkanoliamiinijohdannaisella tai sen happoadditiosuolalla on β -adrenerginen salpausaktiiviteetti ja edelleen tämä aktiivisuus on kardioselektiivinen. Tämä aktiivisuus voidaan määrittää isoprenaliinin aiheuttaman takykardian avulla (koe-eläimenä rotta tai kissa, standardikoe β -adrenergisen salpausaktiivisuuden määrittämiseksi), ja isoprenaliinin aiheuttaman vasodilaation avulla (koe-eläimenä kissa), ja histamiinilla aikaansaadun bronkospasmin/isoprenaliini-antagonismin avulla (koe-eläimenä marsu). Yhdisteillä, joilla on tällainen kardioselektiivinen vaikutus on suurempi spesifisyys salvata sydämen β -reseptorit kuin periferisten verisuonten ja keuhkoputken lihasten β -reseptorit. Täten voidaan valita sellainen annos, jolla yhdiste salpaa katekoliamiinien,

kuten isoprenaliinin, sydämen ino- ja kunotrooppiset vaikutukset, mutta ei salpaa isoprenaliinin aiheuttamaa henkitorven sileän lihaksen relaksaatiota tai isoprenaliinin perifeeristä vasodilataatiovaikutusta. Tästä selektiivisestä vaikutuksesta johtuen jotain näistä yhdisteistä voidaan suotuisasti käyttää yhdessä sympatomimeettisen bronkodilataattorin, esim. isoprenaliinin, orsi-prenaliinin, adrenaliinin tai efedriinin kanssa astman ja muiden tukkivien hengityselinten sairauksien hoidossa, koska kardioselektiivinen yhdiste pääasiallisesti estää bronkodilataattorin ei-toivottuja stimuloivia vaikutuksia sydämeen, mutta ei estä bronkodilataattorin haluttuja terapeuttisia vaikutuksia. Uusi alkanoliamiinijohdannainen on 3-4 kertaa tehokkaampi kardioselektiivinen β -adrenerginen salpausaine kuin praktololi, eikä annoksilla, jotka saavat tehokkaan β -adrenergisen salpauksen rotilla tai kissoilla, ilmene toksisuuden merkkejä.

Farmakologisten kokeiden tulokset

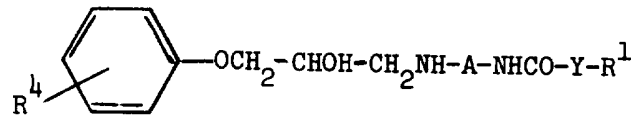
Uusien alkanoliamiinien arvokkaat ja yllättävät ominaisuudet ilmenevät suoritettujen kokeiden tuloksista, jotka on esitetty taulukoissa 1-3. Koemenetelmät ovat samat kuin pääpatenttihakemuksessa 3789/73 selitetyt.

Taulukko 1

R^4	R^1-Y-	ED_{50} ($\mu\text{g}/\text{kg}/30 \text{ min}$)
2-HOCH ₂ CH ₂ NHCOCH ₂ O-	C ₆ H ₅ CH ₂ -	4
2-CH ₃ NHCOCH ₂ O-	CH ₃ -	8
2-CH ₃ NHCOCH ₂ O	(CH ₃) ₂ CH-	12
2-CH ₃ NHCOCH ₂ O-	CH ₃ (CH ₂) ₃ NH-	3
2-CH ₃ NHCOCH ₂ O-	C ₆ H ₅ CH ₂ -	3
2-CH ₃ NHCOCH ₂ O-	-CH ₂ - CH ₂ CH=CH ₂	9
2-HOCH ₂ CH ₂ NHCOCH ₂ O-	(CH ₃) ₂ CH-	4
2-H ₂ NCO-	C ₆ H ₅ NH-	6
2-H ₂ NCO-	(CH ₃) ₂ CH-	5
2-H ₂ NCO-	C ₆ H ₅ CH ₂ -	12
2-CH ₃ SO ₂ NH-	(CH ₃) ₂ CH-	21

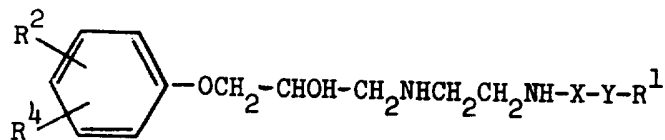
Taulukko 2

65987



R^4	-A-	R^1 -Y-	ED ₅₀ (μg/kg/30 min)
2-CH ₃ NHCOCH ₂ O	-C(CH ₃) ₂ CH ₂ -	(CH ₃) ₂ CH-	6
2-HOCH ₂ CH ₂ NHCOCH ₂ O-	-CH(CH ₃)CH ₂ -	C ₆ H ₅ CH ₂ -	5
2-H ₂ NCO-	-CH(CH ₃)CH ₂ -	C ₆ H ₅ CH ₂ -	5

Taulukko 3



R^4	R^2	R^1 -Y-X-	ED ₅₀ (μg/kg/30 min)
2-H ₂ NCO-	H	CH ₃ CH ₂ CH ₂ SO ₂ -	42
4-CH ₃ CH ₂ CONH-	2-C ₂ H ₅ -	C ₆ H ₅ CH ₂ CO-	15
4-CH ₃ CH ₂ CONH-	2-C ₂ H ₅ -	C ₆ H ₅ NHCO-	26

Uutta alkanoliamiinijohdannaista voidaan antaa lämminverisille eläimille, mukaan lukien ihminen, farmaseuttisen komposition muodossa, joka sisältää aktiivisena aineosana ainakin yhtä keksinnön alkanoliamiinijohdannaista, tai sen happoadditiosuolaa, yhdistettynä farmaseuttisesti hyväksyttävään laimentimeen tai kantajaan.

Sopiva kompositio on, esim. tabletti, kapseli, vesi- tai öljyliuos tai -suspensio, emulsio, injektoitava vesi- tai öljyliuos tai -suspensio, dispergoituva jauhe, spray tai aerosoli.

Farmaseuttinen kompositio voi sisältää keksinnön alkanoliamiinijohdannaisen lisäksi yhden tai useamman seuraavista lääkkeistä, sedativat esim. ferobarbitoni, membrobamaatti, klorpromatsiini ja bentsodiatsepiini-sedativat esim. klordiatsepoksidi ja dratsepaami; vasodilataattorit esim. glyseryyliitrinitraatti, pentaerytritoli-tetranitraatti ja isosorbididiniitraattidiureetit esim. klortiatsidi, verenpainetta alentavat aineet, esim. reserpiini, betanidiini ja guanetieeni; sydämen membraania stabilisoivat aineet esim. kinidriini, Parkinsonin taudin ja muun vapinan hoitoon käytettävät aineet esim. bentsheksoli; kardiotoniset aineet esim. digitalisvalmisteet; α -adrenergiset salpausaineet esim. fentolamiini ja sympatomeettiset bronkodilataattorit esim. isoprenaliini, orsiprenaliini, adrenaliini ja efedriini.

Käytettäessä ihmisellä sydäntautien kuten angina pectoriksen ja sydämen arrytmioitten hoitoon tai korkean verenpaineen tai ahdistuneisuustilojen hoitoon oletetaan, että ihmiselle annettava koko oraalinen annos on 20 mg:n ja 600 mg:n välillä päivässä, annoksina, jotka annetaan 6-8 tunnin välein, tai intravenöörisenä annoksena 1 mg:n ja 20 mg:n välillä.

Parhaimpana pidetyt oraaliset annostusmuodot ovat tabletit tai kapselit, jotka sisältävät 10-100 mg ja mieluummin 10 mg tai 50 mg aktiivista aineosaa. Parhaimpana pidetyt intravenoosiset annostusmuodot ovat steriilit alkanoliamiinijohdannaisen tai sen ei-toksisen happoadditiosuolan vesiliuokset, jotka sisältävät 0,05 % ja 1 % w/v aktiivista aineosaa ja kaikkein parhaiten sisältävät 0,1 % w/v aktiivista aineosaa.

Keksintöä kuvaavat seuraavat esimerkit:

Esimerkki 1

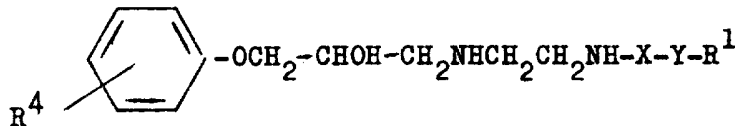
Seosta, jossa on 2,07 g 2,3-epoksi-1-(4-asetamidofenoksi)propania, 30 ml vettä, 1,68 g natriumbikarbonaattia ja 4,0 g β -bentsamidoetyyliamiinin hydrokloridia kuumennetaan jäädyttäjän alla 1 h. Seos jäädytetään ja vesifaasi poistetaan dekantoimalla. Jäännös kiteytetään asetonitriilistä ja täten on saatu 1-(4-asetamidofenoksi)-3- β -bentsamidoetyyliamino-2-propanoli sp. 154-156°C.

Esimerkki 2

Seosta, jossa on 2,65 g 2,3-epoksi-1-(3-n-butyliureido)-fenoksipropaania, 50 ml n-propanolia ja 1,3 g β -isobutyramidoetyyliamiinia kuumennetaan jäädyttäjän alla 18 h, jäädytetään ja haihdutetaan kuivaksi alennetussa paineessa. Jäännös kiteytetään asetonitriilistä ja täten on saatu 1-p-(3-n-butyliureido)fenoksi-3- β -isobutyramido-etyyliamino-2-propanoli, sp. 166-168°C.

Esimerkki 3

Esimerkissä 2 kuvattu menetelmä toistetaan paitsi, että käytetään tarkoitukseen sopivaa 2,3-epoksi-1-fenoksipropaania ja tarkoitukseen sopivaa β -amidoetyyliamiinia lähtöaineina. Täten saadaan yhdisteet, jotka kuvataan seuraavassa taulukossa:



R^4	-X-Y	R^1	sp. (°C)	Kiteyttämisluios
4-karbamoyyli-metyyli	-SO ₂ -	fenyyl	110-115	(puhdistettu ohutlevykerroskromatografialla)
2-N-metyylikarbamoyylimetoksi	-CO-	metyyli	127-129	etyyliasetatti/eetteri
2-N-metyylikarbamoyylimetoksi	-CO-	isopropyli	157-158	asetonitriili
2-N-metyylikarbamoyylimetoksi	-CONH-	n-butyli	131-133	etyyliasetatti
2-N- β -hydroksietyylikarbamoyylimetoksi	-COCH ₂ -	fenyyl	136-138	isopropanoli
2-N- β -hydroksietyylikarbamoyylimetoksi	-CO-	isopropyli	125-126	asetonitriili
2-N-metyyli-karbamoyylimetoksi	-CO-	t-butyli	145-146	etanoli

R ⁴	-X-Y	R ¹	sp.(°C)	Kiteyttämisluios
(jatkoa)				
2-N-metyylikarbamoyylimetoksi	-COCH ₂ -	fenyyl	162-164	metanoli/asetonitriili
2-etyyli-4-pro-pionamido	-COCH ₂ -	fenyyl	135-137	asetonitriili

Esimerkki 4

Seosta, jossa on 2,67 g 2,3-epoksi-1-o-(β-hydroksietyylikarbamoyylimetoksi)fenoksipropania, 40 ml n-propanolia, 1,92 g 2-amino-1-fenyyliaasetamidopropania. Kuumennetaan jäädyttäjän alla 18 h ja sitten haihdutetaan kuiviin alennetussa paineessa. Jäännös liuotetaan 10 ml:aan etanolia ja liuos lisätään liukseen, jossa on 1,16 g fumaarihappoa 10 ml:ssa etanolia. Seos suodatetaan ja kiinteä jäännös kiteytetään etanolista. Täten saadaan 1-o-(β-hydroksietyylikarbamoyylimetoksi)fenoksi-3-(1-metyyli-2-fenyyliaasetamidoetyyli)amino-2-propanoli hemifumaraatti hemihydraatti sp. 151-153°C.

Esimerkki 5

Liuos, jossa on 0,51 g etikkahappoanhydridiä 10 ml:ssa kloroformia, lisätään koko ajan sekoittaen tipottaen 10 minuutin aikana liukseen, jossa on 1,93 g 1-o-aminofenoksi-3-(N-bentsyyli-N-β-isobutyramidoetyyliamino)-2-propanolia ja 0,51 g trietyyliamiinia 50 ml:ssa kloroformia, ja jota pidetään laboratorion lämpötilaisena, ja seosta sekoitetaan edelleen 30 min. ja sitten ravistellaan peräkkäin 50 ml:lla 1N-natriumhydroksidin vesiliuoksella ja 50 ml:lla vettä. Kloroformiliuos kuivataan vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja haihdutetaan kuiviin alennetussa paineessa. Jäännös liuotetaan 50 ml:aan etanolia, joka sisältää 1 ml 11 N suolahapon vesiliuosta, 200 mg 30 % palladiumhiili-katalyyttiä lisätään ja seosta ravistellaan vedyn kanssa laboratorion lämpötilassa ja normaalissa ilmanpaineessa, kunnes 130 ml vetyä on absorboitunut. Seos suodatetaan ja suodos haihdutetaan kuiviin alennetussa paineessa. Jäännös liuotetaan 20 ml:aan vettä ja liuos neutraloidaan kyllästetyllä natriumbikarbonaatin vesiliuoksella ja uutetaan kolme kertaa 20 ml:lla kloroformia. Yhdistetyt kloroformiuutteet kuivataan vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja haihdutetaan kuiviin. Jäännös liuotetaan 10 ml:aan etyyliasettaattia ja liuos lisätään liukseen, jossa on 0,6 g oksaalihappoa 50 ml:ssa etyyliasettaattia. Seos suodatetaan ja kiinteä jäännös kiteytetään 25 ml:sta etanolia. Täten saadaan 1-o-asetamidofenoksi-3-β-isobutyramidoetyyliamino-2-propanoli-oksalaattia, sp. 199-200°C.

Lähtöaineena käytettävä 1-o-aminofenoksi-3-(N-bentsyyli-N-β-isobutyramidoetyyliamino)-2-propanoli voidaan valmistaa seuraavasti:

Seosta, jossa on 19,5 g 2,3-epoksi-1-o-nitrofenoksi-3-(N-bentsyyli-N-β-isobutyramidoetyyliamiini)hydrokloridia, 4,0 g natriumhydroksidia, 20 ml vettä ja 200 ml n-propanolia, kuumennetaan jäähdyttäjän alla 5 h ja haihdutetaan kuiviin alennetussa paineessa. Lisätään 200 ml vettä ja seos uutetaan peräkkäin 200 ml:lla, 100 ml:lla ja 100 ml:lla dietyylieetteriä. Yhdistetyt eetteriuutokset kuivataan ja haihdutetaan kuiviin ja öljyinen jäännös, joka sisältää 1-o-nitrofenoksi-3-(N-bentsyyli-N-β-isobutyliamidoetyyliamino)-2-propanolia, käytetään ilman lisäpuhdistamista.

Raney-nikkeliä (1 g) lisätään liuokseen, jossa on 4,15 g yllämainittua yhdistettä 50 ml:ssa etanolia, jota liuosta kuumennetaan jäähdyttäjän alla ja liuos, joka sisältää 1,5 g hydratsiinihydraattia 10 ml:ssa etanolia lisätään 20 min:n aikana. Seosta kuumennetaan jäähdyttäjän alla edelleen 1 h ja sitten jäähdytetään ja suodatetaan ja suodos haihdutetaan kuiviin alennetussa paineessa. Jäännös kiteytetään 30 ml:sta seosta, jossa on 2:1 v/v etyyliasettaattia ja sykloheksaania ja täten saadaan 1-o-aminofenoksi-3-(N-bentsyyli-N-β-isobutyramidoetyyliamino)-2-propanoli, sp. 94-96°C.

Esimerkki 6

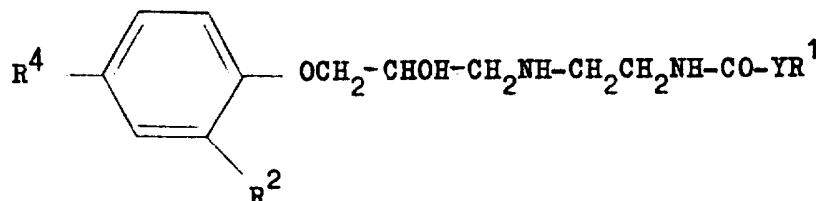
Esimerkissä 5 kuvattu prosessi toistetaan paitsi, että käytetään 0,36 g etyyli-isosyanaattia 0,51 g:n etikkahappoanhydridiä asemesta ja että trietyyliamiini jätetään pois. Täten saadaan 1-o-(3-etyyliureido)fenoksi-3-β-isobutyramidoetyyliamino-2-propanoli, sp. 162 - 164°C.

Esimerkki 7

Menetellään kuten esimerkissä 2, paitsi että lähtöaineina käytetään sopivaa 2,3-epoksi-1-fenoksipropania ja sopivaa β -amidoetyyliamiinia. Saadaan esimerkissä 3 esitetyn kaavan mukaiset yhdisteet, joiden ominaisuudet on esitetty seuraavassa taulukossa:

R ⁴	-X-Y-	R ¹	sp. (°C)	Kiteytysliuotin
4-asetamido	-COCH ₂ O-	p-asetyyli-fenyyli	128-130	etyyliasetatti
2-N-metyylikarbamoyylimetoksi	-CONH-	allyyli	149-150	asetonitriili
2-N-metyylikarbamoyylimetoksi	-CO-	syklopropyyli	151-153	asetonitriili
2-N-metyylikarbamoyylimetoksi	-COCH ₂ O-	o-allylioksi-fenyyli	122-124	etyyliasetatti
2-N-metyylikarbamoyylimetoksi	-COCH ₂ O-	o-allyyli-fenyyli	110-111	etyyliasetatti
2-N-metyylikarbamoyylimetoksi	-COCH ₂ -	o-kloori-fenyyli	169-171	asetonitriili
2-N-metyylikarbamoyylimetoksi	-COCH ₂ -	p-kloori-fenyyli	148-150	asetonitriili
2-N-metyylikarbamoyylimetoksi	-COCH ₂ -	o-nitro-fenyyli	154-155	asetonitriili
2-N-metyylikarbamoyylimetoksi	-COCH ₂ O-	o-syano-fenyyli	134-135	etanoli
2-N- β -hydroksietyylikarbamoyylimetoksi	-CONH-	fenyyli	155-156	etanoli
2-karbamoyyli	-CONH-	fenyyli	156-157	etanoli
2-karbamoyyli	-CO-	isopropyyli	140-142	asetonitriili
2-karbamoyyli	-COCH ₂ -	fenyyli	131-133	etanoli
2-karbamoyyli	-CONH-	allyyli	140-143	etanoli
2-karbamoyyli	-SO ₂ -	n-propyyli	123-126 vetyoksa- laatti	etanoli
4-N-metyyli-karbamoyyli	-CO-	isopropyyli	161-162	asetonitriili
2-asetamido-metyyli	-COCH ₂ -	fenyyli	130-131	asetonitriili
2-N-metyylikarbamoyylimetoksi	-COCH ₂ -	p-bentsyyli-oksifenyyli	162-164	asetonitriili

sekä myös seuraavan kaavan mukaiset yhdisteet



joiden ominaisuudet on esitetty alla olevassa taulukossa:

R ⁴	R ²	Y	R ¹	sp. (°C)	Kiteytysliuotin
propioniamido	etyyli	-NH-	fenyyl	168-170	metanoli/ asetonitriili
propioniamido	bromi	-CH ₂ -	fenyyl	169-170	etanoli
propioniamido	metyyli- tio	-CH ₂ -	fenyyl	140-142	etanoli
N-heksyyli- karbamoyyli	kloori	-NH-	fenyyl	186-188 oksalaatti	etanoli
ureidometyyli	metoksi	-	isopropyyl	151-152	puhdistettu ohut- kalvokromatogra- foimalla

Esimerkki 8

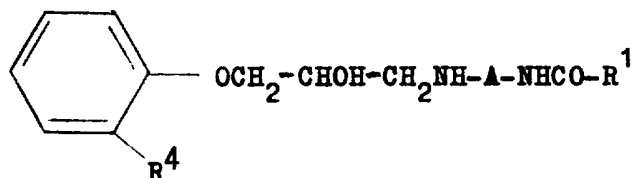
Menetellään kuten esimerkissä 2, paitsi että lähtöaineina käytetään R(-)-2,3-epoksi-1-(2-N-metyylikarbamoyylimetoksifenoksi)propania (sp. 74-75°C; $[\alpha]_D^{21} -18,5^\circ$; c = 2,5 metanolissa), joka on valmistettu artikkelissa Journal of Medicinal Chemistry, 1973, 16, 168-169 selostetulla menetelmällä, ja β-fenyyliaasetamidoetyyliaminiä. Saadaan R(+)-1-(2-N-metyylikarbamoyylimetoksifenoksi)-3-β-fenyyliaasetamidoetyyliamino-2-propanoli, jonka sp. kiteytettäessä asetonitriilistä on 140-142°C; $[\alpha]_D^{21} + 12^\circ$ (c = 1 % hydrokloridia etanolissa.)

Esimerkki 9

Seosta, jossa on 2,3 g 1-(2-karbamoylifenoksi)-3-kloori-2-propanolia, 1,9 g 2-amino-1-fenyyliaasetamidopropania, 40 ml n-propanolia, 0,84 g natriumbikarbonaattia ja 5 ml vettä kuumennetaan palautusjäähdyttään 18 tuntia ja haihdutetaan sitten kuiviin alennetussa paineessa. Jäännös uuteetaan 2 kertaa seoksella, jossa kummallakin kerralla on 25 ml kloorivetyhapon 2N-vesiliuosta ja 25 ml etyyliaasetaatia; happamet vesifaasit erotetaan, yhdistetään ja tehdään emäksiseksi natriumhydroksidin 11N-vesiliuoksella ja

uutetaan 3 kertaa aina 25 ml:lla etyyliasettaattia. Yhdistetyt etyyliasettaattiuutteet kuivataan vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja haihdutetaan kuiviin alennetussa paineessa. Jäännös kromatografoidaan silikageelikolonissa (Merck 7734) käyttämällä kehitysluoksena seosta, jossa on 3 tilavuusosaa kloroformia; fraktio, jonka R_F arvo on 3 tutkittaessa sitä ohutkalvokromatografialla käyttämällä samaa liuotinsysteemiä, otetaan talteen ja haihdutetaan kuiviin. Jäännöksenä saadaan 1-(2-karbamoyylifenoksi)-3-(1-metyyli-2-fenyyliasetamidoetyyli)amino-2-propanoli, jonka rakenne varmistetaan protoni-MR-spektroskopoimalla.

Menetellään kuten edellä on selostettu, paitsi että lähtöaineina käytetään sopivaa 2,3-epoksi-1-fenoksipropania ja sopivaa amidoalkyyliamiinia. Saadaan seuraavan kaavan mukaiset yhdisteet



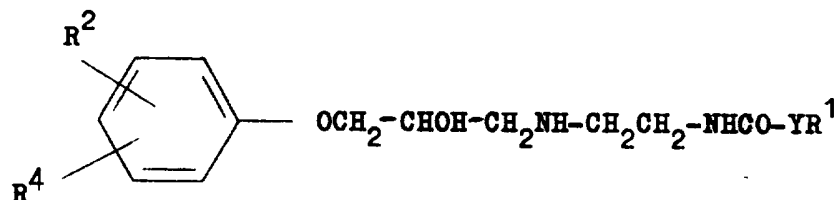
joiden ominaisuudet on esitetty alla olevassa taulukossa

R^4	A	R^1	sp. ($^{\circ}\text{C}$)	Kiteytysliuotin
N-metyylikarbamoyylimetoksi	$-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2-$	isopropyyli	(öljy) R_F 0,4	puhdistettu kromatografoimalla
karbamoyyli	$-(\text{CH}_2)_6-$	n-pentyyli	130-132 vetyoksaalatti	asetonitriili/etanoli

Esimerkki 10

Seosta, jossa on 2,92 g 3-kloori-1-(2-nitro-4-propioniamidofenoksi)-2-propanolia, 1,1 g β -isobutyrylamidoetyyliamiinia ja 60 ml n-propanolia kuumennetaan palautusjäähdyttään 56 tuntia ja haihdutetaan sitten kuiviin alennetussa paineessa. Jäännökseen lisätään 20 ml kloorivetyhapon 2N-vesiliuosta ja seos uutetaan 20 ml:lla eetteriä. Hapan vesifaasi tehdään emäksiseksi natriumhydroksidin 11N-vesiliuoksella ja uutetaan 3 kertaa aina 20 ml:lla etyyliasettaattia. Yhdistetyt uutteet kuivataan vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja haihdutetaan kuiviin alennetussa paineessa; jäännös kiteytetään asetonitriilistä. Saadaan 1-(2-nitro-4-propioniamidofenoksi)-3- β -isobutyrylamidoetyyliamino-2-propanoli, sp. 140-145 $^{\circ}\text{C}$.

Menetellään kuten edellä on selitetty, paitsi että lähtöaineina käytetään 3-kloori-1-fenoksi-2-propanolia ja sopivaa β -amidoetyyliamiinia. Saadaan seuraavan kaavan mukaiset yhdisteet



joiden ominaisuudet on esitetty alla olevassa taulukossa

R ⁴	R ²	Y	R ¹	sp. (°C)	Kiteytysliuotin
4-propioni-amido	2-kloori	-	isopropyyli	167-168	etanoli
4-propioni-amido	2-sykloheksyyli	-CH ₂ -	fenyyl	169-171 vetyoksa-laatti	etanoli
4-asetamido-metyyli	-	-	isopropyyli	144-145	asetonitriili
4-asetamido-metyyli	-	-CH ₂ -	fenyyl	142-143	isopropanoli
2-karbamoyyli	-	-NH-	H	167-169 vetyoksa-laatti	etanoli

Esimerkki 11

Seosta, jossa on 2,29 g 1-(2-karbamoyylifenoksi)-3-kloori-2-propanolia, 2,19 g N-bentsyyli-N- β -isobutyrylamidoetyyliamiinia, 0,84 g natriumbikarbonaattia, 5 ml vettä ja 40 ml isopropanolia, kuumennetaan palautusjäähdyttään 18 tuntia ja haihdutetaan sitten kuiviin alennetussa paineessa. Jäännöstä ravistellaan seoksen kanssa, jossa on 100 ml etyyliasetaattia ja 100 ml vettä; etyyliasetaattifaasi erotetaan, kuivataan vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja haihdutetaan kuiviin alennetussa paineessa. Jäännös liuotetaan 100 ml:aan etanolia, liuokseen lisätään 0,7 g 30-%:ista hiilellä olevaa palladiumkatalysaattoria ja seokseen johdetaan vetyä huoneen lämpötilassa ja ilmakehän paineessa kunnes 210 ml vetyä on absorboitunut. Seos suodatetaan ja suodos haihdutetaan kuiviin alennetussa paineessa. Jäännöstä jauhetaan kerran 50 ml:n kanssa eetteriä ja sitten 4 kertaa aina 100 ml:n

kanssa etyyliasettaattia. Seos suodatetaan ja kiinteä jäännös kiteytetään asetonitriilistä. Saadaan 1-(2-karbamoyylifenoksi)-3- β -isobutyryriamidoetyyliamino-2-propanoli, sp. 140-142°C.

Esimerkki 12

1,265 g metaanisulfonyylikloridia lisätään sekoittaen liuokseen, jossa on 3,86 g 1-(2-aminofenoksi)-3-(N-bentsyyli-N- β -isobutyryriamidoetyyliamino)-2-propanolia ja 20 ml pyridiiniä. Seosta sekoitetaan 1½ tuntia huoneen lämpötilassa ja seos laimennetaan sitten 200 ml:lla vettä. Vesifaasi poistetaan dekantoimalla ja hartsimainen jäännös pestään vedellä ja liuotetaan seekseen, jossa on 20 ml etikkahapon 1N-vesiliuosta ja 30 ml vettä. Liuos uutetaan 3 kertaa aina 50 ml:lla etyyliasettaattia ja yhdistetyt uutteen pestään 2 kertaa 20 ml:lla natriumbikarbonaatin kyllästettyä vesiliuosta ja kerran 20 ml:lla vettä, kuivataan vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja haihdutetaan kuiviin alennetussa paineessa. Jäännös liuotetaan 40 ml:aan etanolia, liuokseen lisätään 200 mg 30-%:ista hiilellä olevaa palladiumkatalysaattoria ja seekseen johdetaan vetyä huoneen lämpötilassa ja ilmakehän paineessa kunnes 140 ml vetyä on absorboitunut. Seos suodatetaan ja suodos haihdutetaan kuiviin alennetussa paineessa. Jäännös liuotetaan 20 ml:aan etyyliasettaattia ja tämä liuos lisätään liuokseen, jossa on 1,26 g oksaalihappoa ja 50 ml etyyliasettaattia. Seos suodatetaan ja kiinteä jäännös kiteytetään 40 ml:sta etanolia. Saadaan 1-(2-metaanisulfoniamidofenoksi)-3- β -isobutyryriamidoetyyliamino-2-propanolivetyoksaatti, sp. 169-171°C (hajoaa).

Esimerkki 13

Seosta, jossa on 1,5 g 1-(2-N-metyylikarbamoyylimetoksi)fenoksi-3-(β -aminoetyyliamino)-2-propanolia ja 1,12 g etyyli-3,4-dimetoksifenyyliaasettaattia kuumennetaan 90°C:ssa 18 tuntia. Sitten lisätään 80 ml vettä ja 20 ml kloorivetyhapon 2N-vesiliuosta ja seos uutetaan 3 kertaa aina 25 ml:lla kloroformia. Yhdistetyt kloroformiuutteet kuivataan vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja haihdutetaan kuiviin alennetussa paineessa. Jäännös kiteytetään asetonitriilistä. Saadaan 3- β -(3,4-dimetoksifenyyliaasetamido)-etyyliamino-1-(2-N-metyylikarbamoyylimetoksifenoksi)-2-propanoli, sp. 131-133°C.

Lähtöaineena käytetty 1-(2-N-metyylikarbamoyylimetoksifenoksi)-3-(β -aminoetyyliamino)-2-propanoli saadaan seuraavasti: Seosta, jossa on 1,2-epoksi-3-(2-N-metyylikarbamoyylimetoksifenoksi)-2-propanolia ja 60 ml etyleenidiamiinia, sekoitetaan huoneen lämpötilassa 18 tuntia ja haihdutetaan sitten kuiviin alennetussa paineessa. Jäännös liuotetaan 150 ml:aan

vettä ja liuos uutetaan 2 kertaa aina 50 ml:lla kloroformia. Vesifaasi erotetaan ja haihdutetaan kuiviin alennetussa paineessa. Jäännös on 1-(2-N-metyylkarbamoyylimetoksifenoksi)-3-(β -aminoetyyliamino)-2-propanolia, joka käytetään sellaisenaan ilman puhdistusta.

Esimerkki 14

Seosta, jossa on 1,37 g salisyylimidia, 30 ml isopropanolia, 1,6 g natriumhydroksidia, 5 ml vettä ja 3,125 g 1-(β -isobutyrylamidoetyyliamino)-3-kloori-2-propanolioksalaattia kuumennetaan palautusjäähdyttään 18 tuntia. Seos suodatetaan ja suodos haihdutetaan kuiviin alennetussa paineessa. Jäännös liuotetaan metanoliin ja liuos kromatografoidaan silikageelikromatografialevyillä (Merck 60F₂₅₄, vahvuus 2 mm) käyttämällä kehitysliuottimena seosta tolueeni/etyyliasetatti/etanoli/tiheydeltään 0,88:n ammoniumhydroksidiliuos tilavuussuhteessa 60:20:35:10. Fraktio, jonka R_F arvo on 0,5 otetaan talteen ja uutetaan metanolilla. Metanoliute haihdutetaan kuiviin alennetussa paineessa ja jäännös kiteytetään asetonitriilistä. Saadaan 1-(2-karbamoyylifenoksi)-3-(β -isobutyrylamidoetyyliamino)-2-propanoli, sp. 139-140°C.

Esimerkki 15

Seosta, jossa on 1,0 g 1-bentsyyliamino-3-(2-karbamoyylifenoksi)-2-propanolia (valmistettu tavanomaisella tavalla salisyylimidista, epikloorihydriinistä ja bentsyyliamiinista) ja 0,33 g β -(3-fenyyliureido)etyyli-kloridia kuumennetaan 170°C:ssa 5 minuuttia, jäähdytetään ja lisätään sekoitetaan seokseen, jossa on 50 ml vettä ja 50 ml etyyliasetattia. Etyyliasetattifaasi erotetaan, kuivataan vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja haihdutetaan kuiviin alennetussa paineessa. Jäännös on 1- \sqrt{N} -bentsyyli-N-(3-fenyyliureido)etyyliamino-3-(2-karbamoyylifenoksi)-2-propanolia. Seokseen, jossa on 0,63 g edellistä jäännöstä, 30 ml etanolia, 5 ml vettä ja 0,1 g 30-%:ista hiilellä olevaa palladiumkatalysaattoria, johdetaan vetyä huoneen lämpötilassa ja ilmakehän paineessa kunnes 110 ml vetyä on absorboitunut. Seos suodatetaan ja suodos haihdutetaan kuiviin alennetussa paineessa. Jäännös kromatografoidaan silikageelikromatografialevyillä (Merck 60F₂₅₄) käyttämällä kehitysliuottimena metanolin ja dioksaanin seosta suhteessa 1:1 til./til. ja fraktio, jonka R_F on 0,3, otetaan talteen ja uutetaan metanolilla. Metanoliute haihdutetaan kuiviin ja jäännöstä ravistellaan seoksen kanssa, jossa on 10 ml metanolia ja 100 ml eetteriä. Seos suodatetaan ja kiinteä jäännös kiteytetään etanolista. Saadaan 1-(2-karbamoyylifenoksi)-3- $\sqrt{3}$ -fenyyliureido)etyyliamino-3-2-propanoli, sp. 150-152°C.

65987

Esimerkki 16

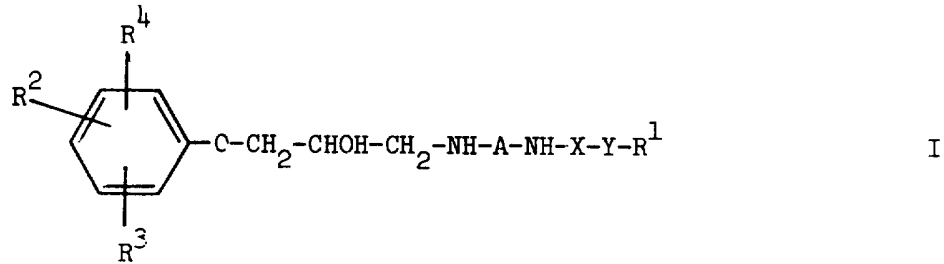
Seokseen, jossa on 1,0 g 3- β -(4-bentsyylioksifenyyliasetamido)-etyyliamino-1-(2-N-metyylikarbamoyylimetoksifenoksi)-2-propanolia (esimerkki 7), 25 ml etanolia ja 0,1 g 30-%:ista hiilellä olevaa palladiumkatalyysaattoria, johdetaan vetyä huoneen lämpötilassa ja ilmakehän paineessa kunnes 130 ml vetyä on absorboitunut. Seos suodatetaan ja suodos haihdutetaan kuiviin alennetussa paineessa. Jäännös liuotetaan 20 ml:aan metanolia ja tämä liuos lisätään kuumaan liukseen, jossa on 0,3 g fumaarihappoa, 50 ml etyyliasetaatia ja 5 ml etanolia. Seos suodatetaan ja kiinteä jäännös kiteytetään metanolista. Saadaan 3- β -(4-hydroksifenyyliasetamido)etyyliamino-1-(2-N-metyylikarbamoyylimetoksifenoksi)-2-propanolihemifumaraatti, sp. 168-170°C.

Esimerkki 17

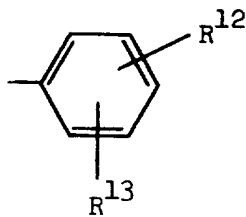
Seokseen, jossa on 0,45 g 1-(2-N-metyylikarbamoyylimetoksifenoksi)-3- β -(2-nitrofenyyliasetamido)etyyliamino-2-propanolia (esimerkki 7), 0,05 g 30-%:ista hiilellä olevaa palladiumkatalyysaattoria ja 30 ml etanolia, johdetaan vetyä huoneen lämpötilassa ja ilmakehän paineessa kunnes 86 ml vetyä on absorboitunut. Seos suodatetaan, suodos haihdutetaan kuiviin alennetussa paineessa ja jäännös kiteytetään etyyliasetaatista. Saadaan 3- β -(2-aminofenyyliasetamido)etyyliamino-1-(2-N-metyylikarbamoyylimetoksifenoksi)-2-propanoli, sp. 133-135°C.

Patenttivaatimus

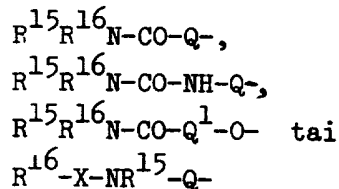
Patentin 61 027 (hakemus 3789/73) päävaatimuksen mukainen menetelmä sellaisten uusien, terapeuttisesti käyttökelpoisten alkanoliamiinijohdannais-
ten valmistamiseksi, joiden kaava on



jossa A on 2 - 6 hiiliatomia sisältävä alkyleeniketju, R¹ on vetyatomi tai 1 - 6 hiiliatomia sisältävä alkyyli-, alkenyyli- tai sykloalkyyli-ryhmä, tai kaavan



mukainen aryyli-ryhmä, jossa kaavassa R², R³, R¹² ja R¹³, jotka voivat olla samat tai erilaiset, kukin on vety- tai halogeeniatomi tai hydroksi-, amino-, nitro- tai syanoryhmä, tai alkyyli-, sykloalkyyli-, alkenyyli-, alkoksi-, alkyylitio-, alkenyylioksi- tai alkanoyyli-ryhmä, joista kukin sisältää 1-6 hiiliatomia, tai korkeintaan 12 hiiliatomia sisältävä fenyylialkoksi-ryhmä, R⁴ on kaavan

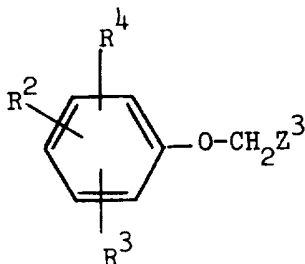


mukainen ryhmä, jossa Q on suora sidos tai 1-6 hiiliatomia sisältävä alkyleeniketju, Q¹ on 1-6 hiiliatomia sisältävä alkyleeniketju, R¹⁵ on vetyatomi tai 1-6 hiiliatomia sisältävä alkyyliryhmä, R¹⁶ on vetyatomi tai 1-6 hiiliatomia sisältävä alkyyli- tai hydroksialkyyliryhmä, X on karbonyyli-(-CO-)-tai sulfonyyli(-SO₂-)-ryhmä, ja Y on suora sidos tai 1-6

65987

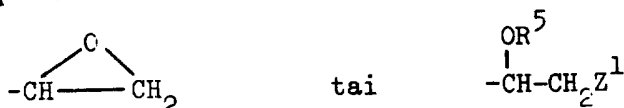
hiiliatomia sisältävä alkyleeni- tai alkyleenioksiiryhmä, tai imino(-NH-)-ryhmä, sekä näiden yhdisteiden happoadditiosuolojen valmistamiseksi, tunnettu siitä, että

a) yhdiste, jonka kaava on

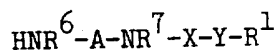


II

jossa R², R³ ja R⁴ merkitsevät samaa kuin edellä, ja Z³ on ryhmä, jonka kaava on

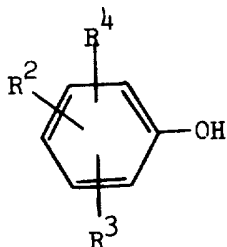


jossa R⁵ on vety tai suojaava ryhmä ja Z¹ on korvattavissa oleva ryhmä, tai siinä tapauksessa, että R⁵ on vety, sellaista kaavan II mukaisten yhdisteiden seos, jossa Z³:lla on kumpikin edellä mainituista merkityksistä, saatetaan reagoimaan kaavan



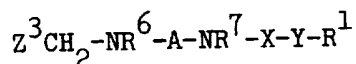
mukaisen amiinin kanssa, jossa A, R¹, X ja Y merkitsevät samaa kuin edellä ja jossa R⁶ ja R⁷, jotka ovat samat tai erilaiset, kukin merkitsee vetyatomia tai suojaavaa ryhmää, tai

b) fenoli, jonka kaava on



III

jossa R², R³ ja R⁴ merkitsevät samaa kuin edellä, saatetaan reagoimaan kaavan

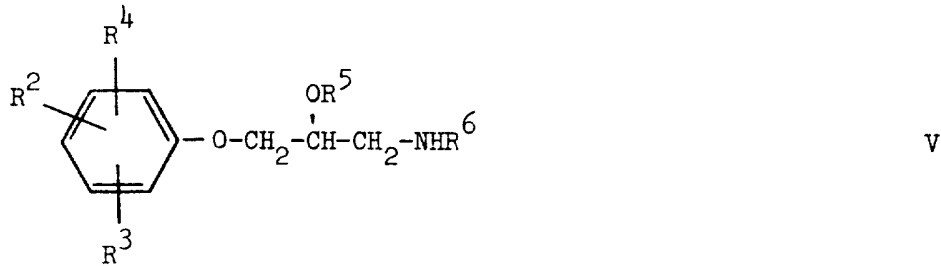


IV

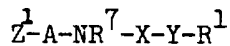
65987

mukaisen yhdisteen kanssa, jossa A, R¹, R⁶, R⁷, X, Y ja Z³ merkitsevät samaa kuin edellä, tai kun R⁵ on vety, selllaisten kaavan IV mukaisten yhdisteiden seoksen kanssa, jossa Z³:lla on kumpikin yllä mainituista kahdesta merkityksestä, tai

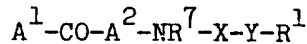
c) kaavan



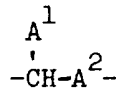
mukainen yhdiste, jossa R², R³, R⁴, R⁵ ja R⁶ merkitsevät samaa kuin edellä, saatetaan reagoimaan joko kaavan



mukaisen yhdisteen kanssa, jossa A, R¹, R⁷, X, Y ja Z¹ merkitsevät samaa kuin edellä, tai siinä tapauksessa että R⁶ on vety, pelkistävässä olosuhteissa kaavan

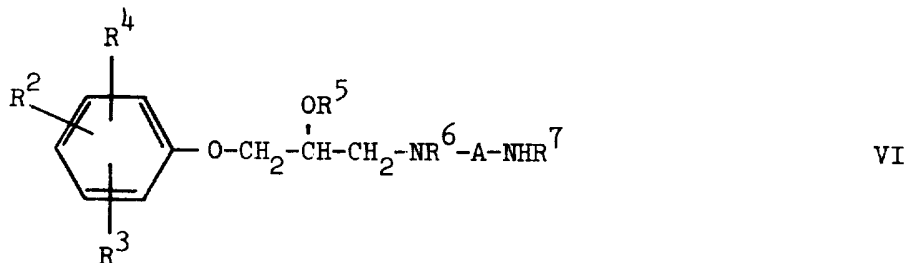


mukaisen karbonyyliyhdisteen kanssa, jossa R¹, R⁷, X ja Y merkitsevät samaa kuin edellä ja A¹ on vety tai alkyyli ja A² on sellainen alkyleeniketju, että ryhmällä

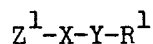


on sama merkitys kuin A:lla edellä, tai

d) kaavan

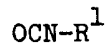


mukainen yhdiste, jossa kaavassa R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ ja A merkitsevät samaa kuin edellä, saatetaan reagoimaan joko kaavan



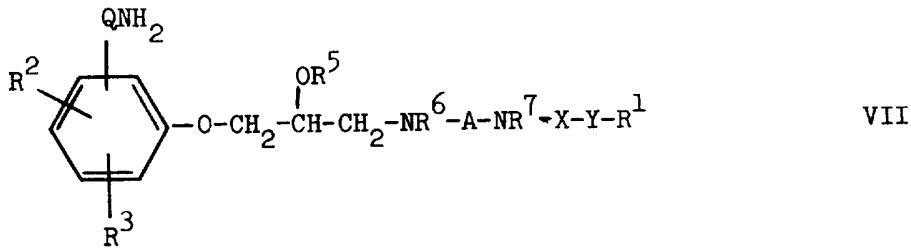
65987

mukaisen yhdisteen kanssa, jossa kaavassa R^1 , X, Y ja Z^1 merkitsevät samaa kuin edellä, tai mikäli X on karbonyyliryhmä ja Y on iminoryhmä, kaavan

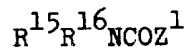


mukaisen isosyanaatin kanssa, jossa R^1 merkitsee samaa kuin edellä, tai

e) kaavan

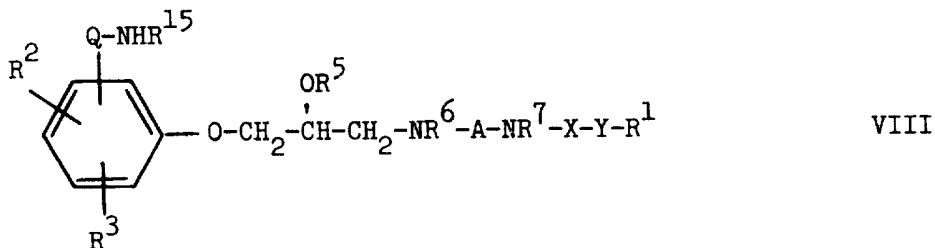


mukainen yhdiste, jossa kaavassa A, Q, R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^6 , R^7 , X ja Y merkitsevät samaa kuin edellä, saatetaan reagoimaan kaavan



mukaisen yhdisteen kanssa, jossa kaavassa R^{15} , R^{16} ja Z^1 merkitsevät samaa kuin edellä, tai mikäli R^{15} on vety, kaavan $R^{16}\text{NCO}$ mukaisen isosyanaatin kanssa, jossa R^{16} merkitsee samaa kuin edellä, tai

f) kaavan



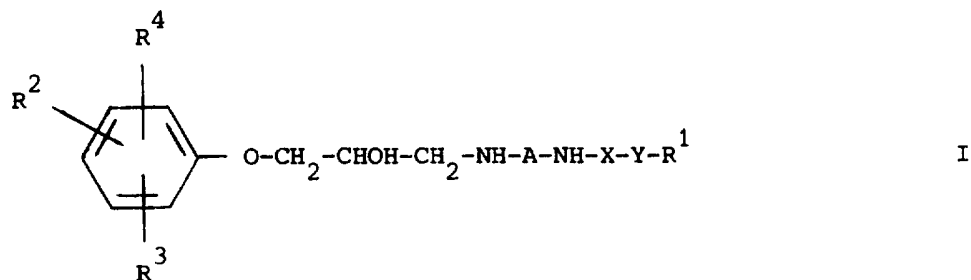
mukainen yhdiste, jossa A, Q, R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^6 , R^7 , R^{15} , X ja Y merkitsevät samaa kuin edellä, saatetaan reagoimaan kaavan $R^{16}\text{-X-Z}^5$ mukaisen asylointiaineen kanssa, jossa kaavassa R^{16} ja X merkitsevät samaa kuin edellä, ja Z^5 on korvattavissa oleva ryhmä,

jonka jälkeen, mikäli yksi tai useampi ryhmistä R^5 , R^6 ja R^7 on suojaryhmä, tämä tai nämä poistetaan, ja/tai mikäli saadussa yhdisteessä yksi tai useampi ryhmistä R^2 , R^3 , R^{12} ja R^{13} on α -aryylialkoksi- tai nitroryhmä, yhdiste haluttaessa muutetaan vastaavaksi yhdisteeksi, jossa yksi tai useampi ryhmistä R^2 , R^3 , R^{12} , ja R^{13} on hydroksi- tai aminoryhmä,

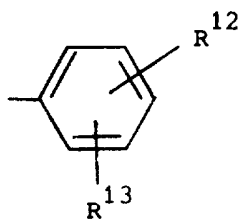
hydrogenoimalla tai pelkistämällä, ja/tai raseeminen alkanoliamiinijohdannainen haluttaessa jaetaan optisesti aktiivisiksi enantiomorfeiksi, ja/tai vapaan emäksen muodossa oleva alkanoliamiinijohdannainen haluttaessa muutetaan happoadditiosuolaksi saattamalla se reagoimaan hapon kanssa.

Patentkrav

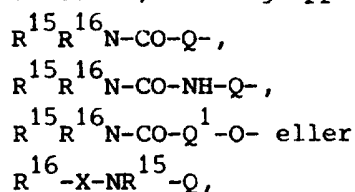
Förfarande enligt huvudkravet i patentet 61 027 (ansökan nr 3789/73) för framställning av nya, terapeutiskt användbara alkanolaminderivat med formeln



där A är en alkylkedja med 2 - 6 kolatomer, R^1 är en väteatom eller en alkyl-, alkenyl- eller cykloalkylgrupp med 1 - 6 kolatomer, eller en arylgrupp med formeln



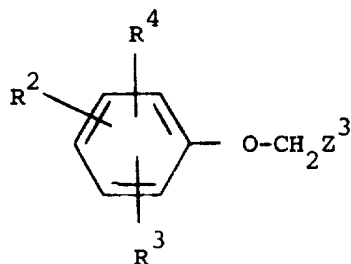
där R^2 , R^3 , R^{12} och R^{13} , vilka kan vara lika eller olika, var för sig är en väte- eller halogenatom, eller en hydroxi-, amino-, nitro- eller cyanogrupp, eller en alkyl-, cykloalkyl-, alkenyl-, alkoxy-, alkyltio-, alkenyloxi- eller alkanoylgrupp, av vilka var och en har 1 - 6 kolatomer, eller en fenylalkoxygrupp med upp till 12 kolatomer, R^4 är grupp med formeln



i vilka formler Q är en direkt bindning eller en alkylkedja med 1 - 6 kolatomer, Q^1 är en alkylkedja med 1 - 6 kolatomer, R^{15} är en väteatom eller en alkylgrupp med 1 - 6 kolatomer, R^{16} är en väteatom eller en hydroxialkylgrupp med 1 - 6 kolatomer, X är en karbonyl(-CO-) eller en sulfonyl(-SO₂-)grupp, och Y är en direkt bindning eller en alkylen- eller alkylenoxi-

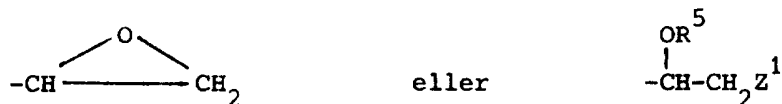
grupp med 1 - 6 kolatomer, eller en imino-(-NH-)-grupp, samt syraadditionssalter av dessa föreningar, k ä n n e t e c k n a t därav, att

a) en förening med formeln

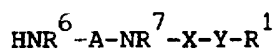


II

där R^2 , R^3 och R^4 har ovan angivna betydelser, och Z^3 är en grupp med formeln

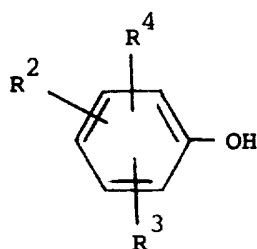


där R^5 är väte eller en skyddsgrupp och Z^1 betecknar en utbytbar grupp; eller som kan vara, då R^5 är väte, en blandning av sådana föreningar med formeln II, där Z^3 har båda de ovan angivna betydelserna, omsättes med en amin med formeln



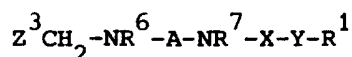
där A , R^1 , X och Y har ovan angivna betydelser och där R^6 och R^7 , som kan vara lika eller olika, var för sig betecknar en väteatom eller en skyddsgrupp, eller

b) en fenol med formeln



III

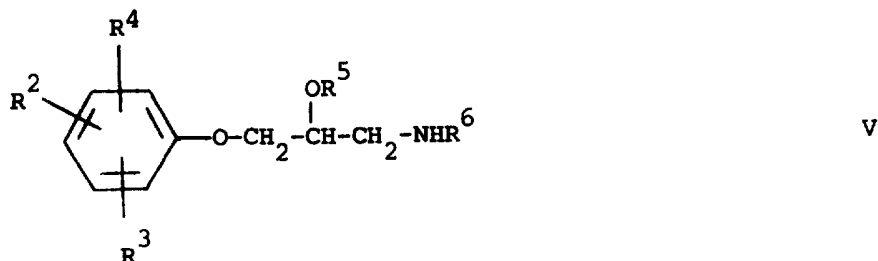
där R^2 , R^3 och R^4 har ovan angivna betydelser, omsättes med en förening med formeln



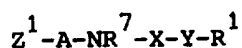
IV

där A , R^1 , R^6 , R^7 , X , Y och Z^3 har ovan angivna betydelser, eller som kan vara, då R^5 är väte, en blandning av sådana föreningar med formeln IV, där Z^3 har båda de ovan angivna betydelserna, eller

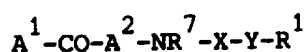
c) en förening med formeln



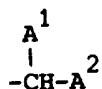
där R^2 , R^3 , R^4 , R^5 och R^6 har ovan angivna betydelser, omsättes antingen med en förening med formeln



där A , R^1 , R^7 , X , Y och Z^1 har ovan angivna betydelser, eller då R^6 betecknar väte, under reducerande betingelser med en karbonylförening med formeln

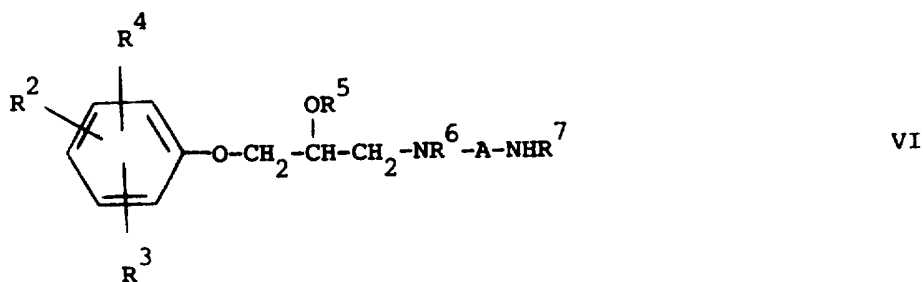


där R^1 , R^7 , X och Y har ovan angivna betydelser och A^1 är väte eller alkyl och A^2 betecknar en sådan alkylkedja, att gruppen

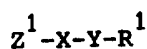


har samma betydelse som de ovan för A angivna, eller

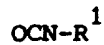
d) en förening med formeln



där R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 och A har ovan angivna betydelser, omsättes antingen med en förening med formeln

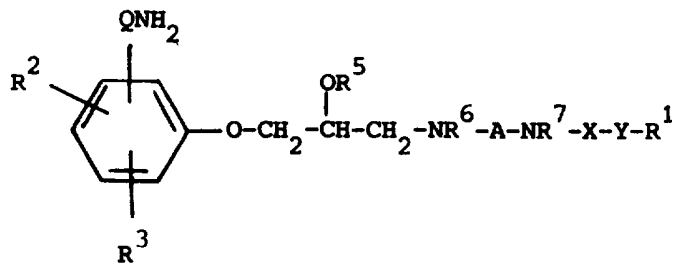


där R^1 , X, Y och Z^1 har ovan angivna betydelser, eller då X är en karbonylgrupp, och Y är en iminogrupp, med ett isocyanat med formeln



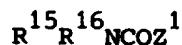
där R^1 har ovan angiven betydelse, eller

e) en förening med formeln



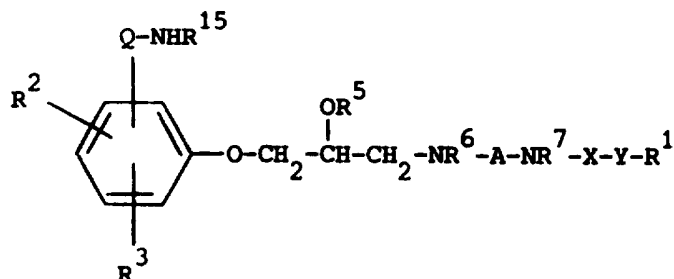
VII

där A, Q, R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^6 , R^7 , X och Y har ovan angivna betydelser, omsättes med en förening med formeln



där R^{15} , R^{16} och Z^1 har ovan angivna betydelser, eller då R^{15} är väte, med ett isocyanat med formeln $R^{16}NCO$, där R^{16} har ovan angiven betydelse, eller

f) en förening med formeln



VIII

där A, Q, R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^6 , R^7 , R^{15} , X och Y har ovan angivna betydelser, omsättes med ett acyleringsmedel med formeln $R^{16}-X-Z^5$, där R^{16} och X har ovan angivna betydelser, och Z^5 är en utbytbar grupp, varefter, om en eller flera av grupperna R^5 , R^6 och R^7 är en skyddsgrupp, denna eller dessa skyddsgrupper avlägsnas, och/eller om i den erhållna föreningen en eller flera av grupperna R^2 , R^3 , R^{12} och R^{13} är en α -aryllalkoxi- eller nitrogrupp, föreningen om så önskas, omvandlas till motsvarande förening, i vilken en eller flera av grupperna R^2 , R^3 , R^{12} och R^{13} är en hydroxi- eller aminogrupp, genom hydrogenolys eller reduktion, och/eller ett racemiskt alkanolaminderivat om så önskas uppdelas i sina optiskt aktiva enantiomerer, och/eller ett alkanolaminderivat i form av fri bas om så önskas omvandlas till ett syraadditionssalt genom reaktion med en syra.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer