



SUOMI-FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

[B] (11) KUULUTUSJULKAISU
UTLÄGGNINGSSKRIFT 62052

c Patentti myönnetty 10 11 1982
(45) Patent julkaist

(51) Kv.lk.³/Int.Cl.³ C 07 C 91/40

(21) Patentihakemus — Patentansöknng 3770/73

(22) Hakemispäivä — Ansökningsdag 10.12.73

(23) Alkuperäpäivä — Giltighetsdag 10.12.73

(41) Tullut julkiseksi — Blivit offentlig 19.06.74

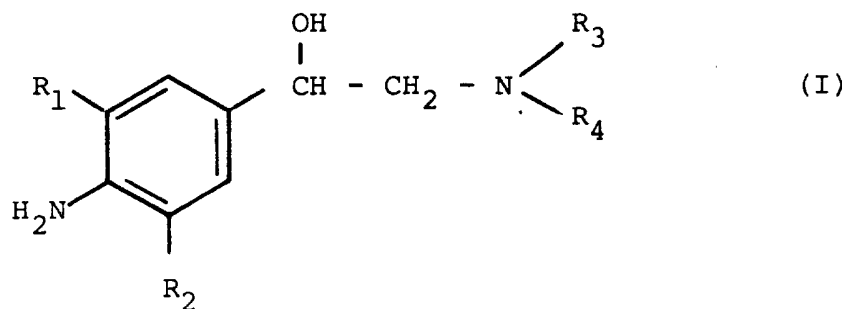
(44) Nähtävääksipanon ja kuul.julkaisun pvm. —
Ansökan utlagd och utskriften publicerad 30.07.82

(32)(33)(31) Pyydetty etuoikeus — Begärd prioritet 18.12.72

08.09.73, 12.10.73, 02.11.73 Saksan Liitto-
tasavalta-Föbundsrepubliken Tyskland(DE)
P 2261914.3, P 2345442.4, P 2351281.4,
P 2354961.3

- (71) Dr. Karl Thomae Gesellschaft mit beschränkter Haftung, D-7950 Biberach/Riss, Saksan Liittotasavalta-Föbundsrepubliken Tyskland(DE)
- (72) Günther Engelhardt, Biberach/Riss, Johannes Keck, Biberach/Riss, Gerd Krüger, Biberach/Riss, Klaus-Reinhold Noll, Warthausen-Oberhöfen, Helmut Pieper, Biberach/Riss, Saksan Liittotasavalta-Föbundsrepubliken Tyskland(DE)
- (74) Leitzinger Oy
- (54) Menetelmä valmistaa farmakologisesti arvokkaita 4-amino-fenyylietanoli-amiineja, joilla on erityisesti β_2 -mimeettinen ja/tai α_1 -salpaava vaikutus - Förfarande för framställning av farmakologiskt värdefulla 4-aminofenyletanolaminer med särskilt β_2 -mimetisk och α_1 -blockerande verkan

Oheisen keksinnön kohteena on menetelmä valmistaa farmakologisesti arvokkaita 4-amino-fenyylietanoli-amiinia, joilla on erityisesti β_2 -mimeettinen ja/tai α_1 -salpaava vaikutus, ja joiden yleiskaava I on

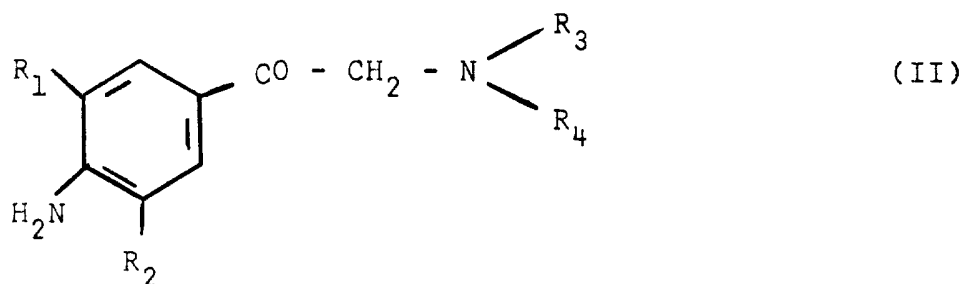


jossa

R_1 on fluori-, kloori-, bromi-, jodiatomi tai syaniryhmä tai myöskin vetyatomi, silloin kun R_2 tarkoittaa hydroksialkyyli-, aminoalkyyli-, dialkyyliaminoalkyyli-, trifluorimetyyli-, nitro-, syano-, karboksyyli-, karbalkoksi- tai karbamoyyliryhmää, R_2 on fluoriatomi, suora- tai haaraketjuinen alkyyli-ryhmä, jossa on 1-5 hiiliatomiä, hydroksialkyyli-, aminoalkyyli-, dialkyyliaminoalkyyli-, trifluorimetyyli-, alkoksi-, nitro-, syani-, karboksi-, karbalkoksi- tai karbamoyyliryhmä, R_3 ja R_4 , jotka voivat olla samanlaisia tai erilaisia, tarkoittavat vetyatomeja, suora- tai haaraketjuisia alkyyli-ryhmiä, joissa on 1-6 hiiliatomiä, hydroksialkyyli-, sykloalkyyli-, sykloalkyylialkyyli-, alkenyyli-, alkinyyli- tai mahdollisesti hydroksi- tai metoksiryhmällä substituoituja fenyylialkyyli-ryhmiä, sekä niiden optisesti aktiivisia antibodeja ja niiden fysiologisesti sopivia happoadditiosuoloja epäorgaanisten tai orgaanisten happojen kanssa.

Uudet yhdisteet voidaan valmistaa seuraavilla menetelmillä:

a) pelkistetään yleiskaavan II mukainen asetofenoni



jossa

$R_1 - R_4$ tarkoittavat samaa kuin edellä.

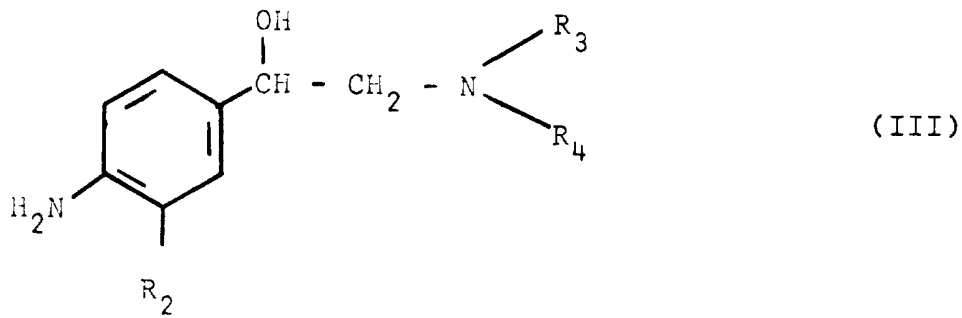
Pelkistäminen suoritetaan parhaiten liuottimessa, joita ovat esimerkiksi metanoli, metanoli/vesi, etanoli, isopropanoli, eetteri, tetrahydrofuraani tai dioksaani, tarkoituksenmukaisesti kompleksisella metallihydridillä, kuten litiumalumiinihydridillä tai natriumboorihydridillä, alumiini-isopropylaatilla primäärisen tai sekundäärisen alkoholin läsnäollessa tai katalyyttisesti aktivoitulla vedyllä ja lämpötiloissa välillä -20°C ja käytetyn liuottimen kiehumislämpötila.

Pelkistäminen kompleksisilla metallihydrideillä suoritetaan kuitenkin parhaiten natriumboorihydridillä ja huoneen lämpötilassa. Käytettäessä reaktiokykyisempää kompleksista metallihydridiä, kuten litiumalumiinihydridiä ja toimittaessa mahdollisesti korotetuissa lämpötiloissa, voivat ryhmän R_2 määritelmässä mainitut syani-, karboksi-, karbalkoksi- tai karbamoyyliryhmät pelkistyä samanaikaisesti.

Jos pelkistäminen vedyllä suoritetaan katalyytin, kuten Raney-nikkelin, platinan tai palladium/eläinhiilen läsnäollessa, niin voidaan ryhmän R_3 ja/tai ryhmän R_4 määritelmässä mainitut alkenyyli- tai alkinyyli-ryhmät muuntaa vastaaviksi alkyyliryhmiksi ja/tai mahdollisesti mukana olevat bentsyyli-ryhmät lohkaista pois hydrogenolyttisesti.

b) Sellaisten yleiskaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa R_3 ja R_4 tarkoittavat samaa kuin edellä lukuunottamatta alkinyyli- ja alkenyyli-ryhmiä, ja R_1 on kloori-, bromi- tai jodiatomi:

Halogenoidaan yleiskaavan III mukainen yhdiste

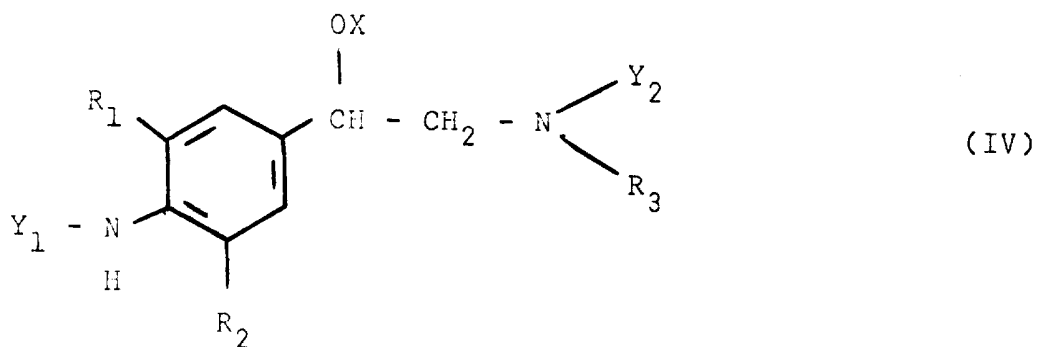


jossa

$R_2 - R_4$ tarkoittavat samaa kuin edellä lukuunottamatta alkenyyli- ja alkinyyliryhmiä.

Reaktio suoritetaan halogenointiaineella, esimerkiksi kloorilla, bromilla, jodilla, tribromifenolibromilla tai fenyyljodidikloridilla, parhaiten liuottimessa, esimerkiksi 50-100-prosenttisessä etikkahapossa tai tetrahydrofuraanissa tertiäärin orgaanisen emäksen läsnäollessa, mahdollisesti raskasmetallisuolan, kuten elohopea(II)-oksidin läsnäollessa ja tarkoituksenmukaisesti lämpötiloissa välillä 0° ja 50°C . Yleiskaavan III mukaisen yhdisteen, jota voidaan käyttää sekä emäksenä että suolana, esimerkiksi mono-, di- tai trihydrokloridina, moolia kohti käytetään halogenointiainetta tarkoituksenmukaisesti 1 mooli tai pieni ylimäärä. Jos reaktiossa syntyy halogeenivetyhapon suolaa, niin tämä voidaan eristää sellaisenaan suoraan tai se voidaan haluttaessa puhdistaa edelleen emäksen kautta.

c) Lohkaistaan pois yksi tai useampi suojaryhmä yleiskaavan IV mukaisesta yhdisteestä



jossa

R_1, R_2 ja R_3 tarkoittavat samaa kuin edellä,
X on hydroksyyli-ryhmän suojaryhmä tai vetyatomi,

Y_1 on aminoryhmän suojarahmä tai vetyatomi,
 Y_2 on aminoryhmän suojarahmä tai tarkoittaa samaa kuin edellä R_4 ,
 jolloin ainakin yhden ryhmistä X , Y_1 ja/tai Y_2 on oltava jokin edellä
 mainittu suojarahmä.

Ryhmiksi Y_1 ja/tai Y_2 tulevat kysymykseen erityisesti asyylliryhmä,
 esimerkiksi asetyyli-, bentsoyyli- tai p-tolueenisulfonyylliryhmä,
 tai bentsyylliryhmä ja ryhmäksi X asyylliryhmä, esimerkiksi asetyyli-,
 bentsoyyli- tai p-tolueenisulfonyylliryhmä, tai trimetyylisilyyli-,
 bentsyyli- tai tetrahydropyranyyli-(2)-ryhmä.

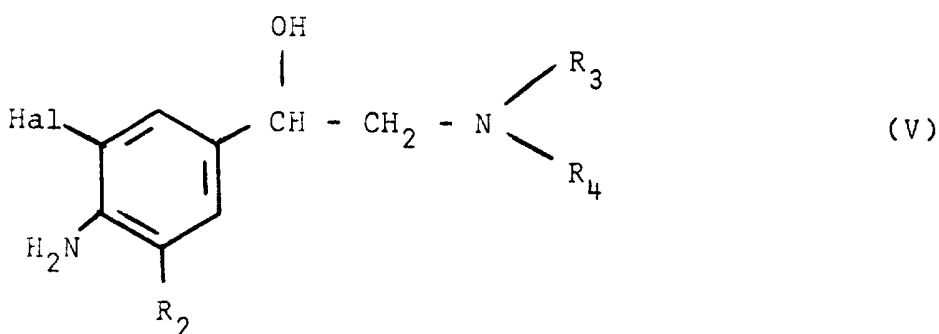
Jos Y_1 ja/tai Y_2 tarkoittavat esimerkiksi mielivaltaista asyylliryh-
 mää, niin tämän ryhmän lohkaiseminen tapahtuu hydrolyyttisesti,
 esimerkiksi etanolipitoisella suolahapolla tai natriumhydroksidilla
 lämpötiloissa, jotka ovat aina käytetyn liuottimen kiehumispisteeseen
 asti. Jos tällöin yleiskaavan IV mukaisessa yhdisteessä R_2 tarkoittaa
 syaniryhmää, niin tämä voidaan saippuoida samanaikaisesti karbamoyyli-
 tai karboksyylliryhmäksi, ja jos R_2 tarkoittaa karbalkoksi- tai karba-
 moyylliryhmää, tämä voidaan samanaikaisesti saippuoida karboksyylliryh-
 mäksi.

Jos yleiskaavan IV mukaisessa yhdisteessä, jossa R_2 ei ole nitror ryhmä,
 X , Y_1 ja/tai Y_2 tarkoittaa esimerkiksi bentsyylliryhmää, niin tämän
 ryhmän lohkaiseminen tapahtuu hydrogenolyttisesti, esimerkiksi ve-
 dyllä katalyytin, joita ovat palladiumhileellä tai palladiumoksidii-
 hydraatti bariumsulfaatilla, platina tai Raney-nikkeli, läsnäollessa,
 parhaiten liuottimessa, kuten metanolissa, metanoli/suolahapossa tai
 etanolissa, huoneen lämpötilassa tai hieman korotetuissa lämpötiloissa
 ja normaalipaineessa tai pienessä ylipaineessa. Ryhmän R_3 ja/tai R_4
 määritelmässä mainitut alkinyyli- tai alkenyylliryhmät voidaan saman-
 aikaisesti muuntaa reaktiossa vastaaviksi alkyylliryhmiksi.

Jos X on esimerkiksi mielivaltainen asyylliryhmä, trimetyylisilyyli-
 tai tetrahydropyranyyli-(2)-ryhmä, niin tämän ryhmän lohkaiseminen ta-
 tapahtuu hydrolyyttisesti, parhaiten hapon läsnäollessa ja lämpötiloissa,
 jotka ovat aina käytetyn liuottimen kiehumispisteeseen asti.

d) Sellaisten yleiskaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa R_1 on vetyatomi:

Poistetaan halogeeni yleiskaavan V mukaisesta yhdisteestä



jossa

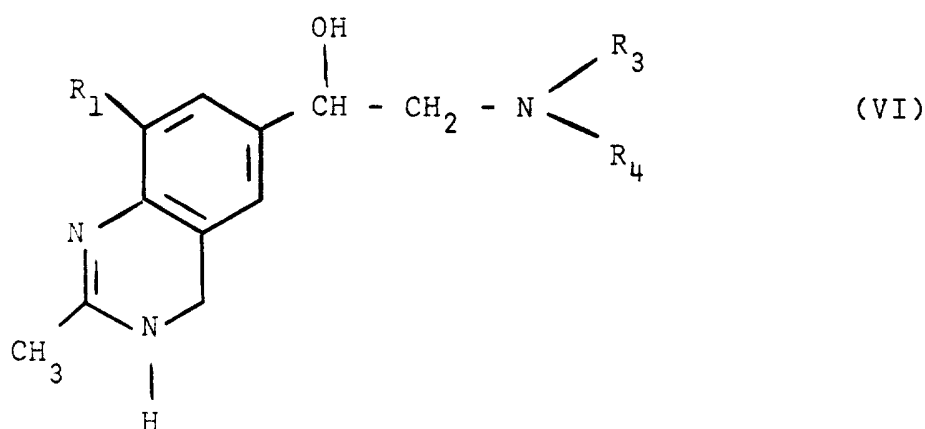
$R_2 - R_4$ tarkoittavat samaa kuin edellä ja
Hal on kloori-, bromi- tai jodiatomi.

Halogeenin poistaminen tapahtuu parhaiten liuottimessa ja tarkoituksenmukaisesti joko trifenyylifosfiinilla bentseenissä tai toluenissa tai vedyllä metanolissa, etanolissa, etyyliasetaatissa tai tetrahydrofuraanissa ja hydrauskatalyytin läsnäollessa. Riippuen käytetystä menetelmästä suoritetaan reaktio huoneen lämpötilassa tai korotetussa lämpötilassa, esimerkiksi lämpötiloissa välillä 100° ja 150°C ja normaalipaineessa tai kohtuullisessa ylipaineessa. Käytettäessä Raney-nikkeliä palladium/hiiltä tapahtuu halogeenin poistaminen esimerkiksi huoneen lämpötilassa ja normaalipaineessa. Jos tällöin yleiskaavan V mukaisessa yhdisteessä R_3 ja/tai R_4 tarkoittaa alkenyyli- tai alkinyyliryhmää, niin tämä voidaan hydrata vastaavaksi alkyyliryhmäksi hydrogenolyyttisen halogeenin poistamisen yhteydessä, ja/tai bentsyyli- tai alkinyyliryhmää, niin tämä voidaan samanaikaisesti lohkaista pois hydrogenolyttisesti.

Jos yleiskaavan V mukaisessa yhdisteessä R_2 tarkoittaa nitroriryhmää, niin halogeenin poistaminen suoritetaan parhaiten trifenyylifosfiinilla.

e) Sellaisten yleiskaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa R_2 on aminometyyliryhmä:

Yleiskaavan VI mukainen yhdiste

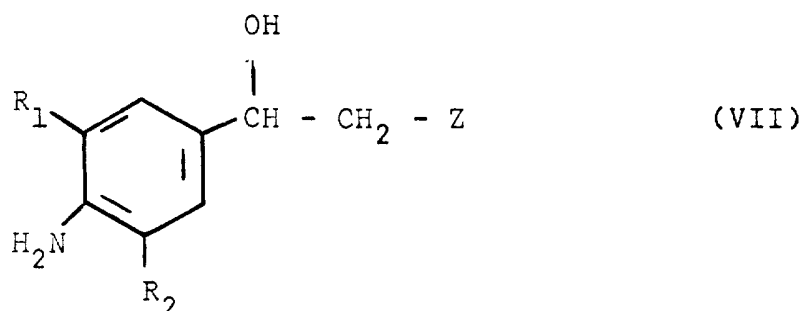


jossa

R_1 , R_3 ja R_4 tarkoittavat samaa kuin edellä, saatetaan reagoimaan pelkistimen kanssa ja sen jälkeen hydrolysoidaan.

Reaktio tapahtuu liuotuksessa, parhaiten pelkistämällä natriumilla pentyylialkoholissa lämpötiloissa välillä 0° ja 50°C . Näin muodostuneen 1,2,3,4-tetrahydro-kinatsoliinin, jota ei tarvitse eristää, myöhempi hydrolyysi suoritetaan parhaiten suolahapon avulla korotetuissa lämpötiloissa, esimerkiksi käytetyn suolahapon kiehumislämpötilassa.

f) Yleiskaavan VII mukainen yhdiste



jossa

R_1 ja R_2 tarkoittavat samaa kuin edellä ja Z on kloori-, bromi- tai jodiatomi tai p-tolueenisulfonyylioksiiryhmä, saatetaan reagoimaan yleiskaavan VIII mukaisen amiinin kanssa



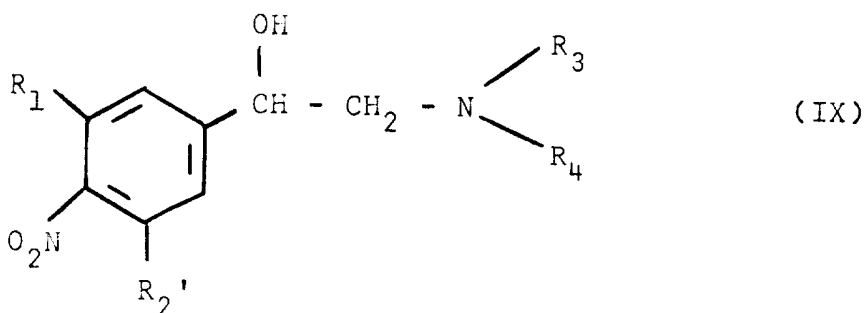
jossa

R_3 ja R_4 tarkoittavat samaa kuin edellä.

Reaktio suoritetaan tarkoituksenmukaisesti liuottimessa, joita ovat esimerkiksi metanoli, etanoli, kloroformi, hiilitetrakloridi, dioksaani, tai yleiskaavan VIII mukaisen käytetyn amiinin ylimäärässä ja parhaiten lämpötiloissa välillä 0° ja 100°C . Reaktio voidaan suorittaa kuitenkin myös ilman liuotinta.

g) Sellaisten yleiskaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa R_2 ei tarkoita nitror ryhmää:

Pelkistetään yleiskaavan IX mukainen yhdiste



jossa

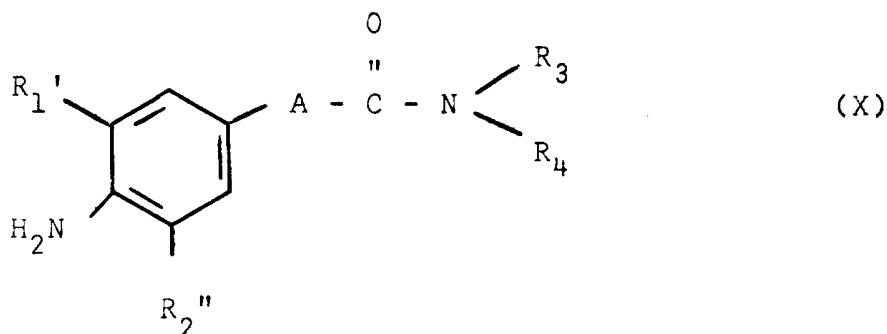
R_1 , R_3 ja R_4 tarkoittavat samaa kuin edellä ja

R_2' tarkoittaa samaa kuin ryhmä R_2 edellä lukuunottamatta nitror ryhmää.

Pelkistäminen suoritetaan tarkoituksenmukaisesti liuottimessa, joita ovat esimerkiksi vesi, metanoli, etanoli, vesi/metanoli tai etyyli-asettaatti, parhaiten kehittyvällä vedyllä, esimerkiksi sinkki/jääetikalla tai rauta/suolahapolla, vedyllä katalyytin, kuten Raney-nikkelin, platinan tai palladium/hiilen läsnäollessa, kompleksisella metallihydridillä, kuten litiumalumiinihydridillä tai tina(II)-kloridi/suolahapolla, tarkoituksenmukaisesti lämpötiloissa välillä 0° ja 100°C .

h) Sellaisten yleiskaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa R_1 ei tarkoita syaniryhmää eikä R_2 nitro-, syani-, karboksi-, karbalkoksi- tai karbamoyyliryhmää:

Pelkistetään yleiskaavan X mukainen yhdiste



jossa

R_3 ja R_4 tarkoittavat samaa kuin edellä,

R_1' tarkoittaa samaa kuin edellä ryhmä R_1 lukuunottamatta syaniryhmää,

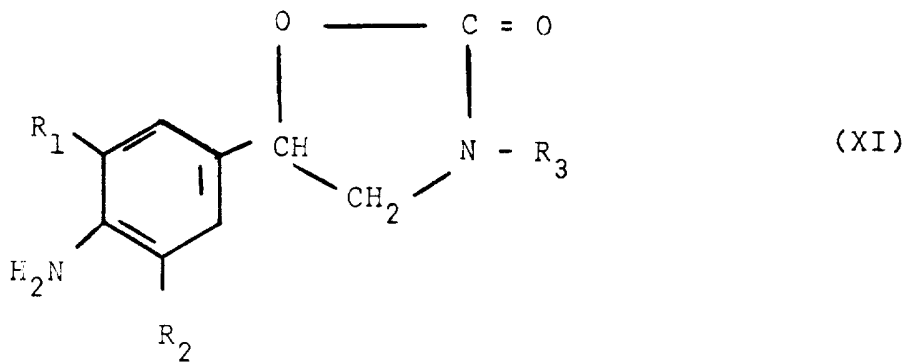
R_2'' tarkoittaa samaa kuin ryhmä R_2 edellä lukuunottamatta nitro-, syani-, karboksi-, karbalkoksi- tai karbamoyyliryhmää, ja

A on karbonyyli- tai hydroksimetyleeniryhmä.

Reaktio suoritetaan liuottimessa, joita ovat esimerkiksi eetteri, tetrahydrofuraani, dioksaani tai tetrahydrofuraani/bentseeni, parhaiten pelkistimellä, kuten kompleksisella metallihydridillä, esimerkiksi litiumalumiinihydridillä, natriumboorihydridillä Lewis-hapon läsnäollessa tai natriumboorihydridillä pyridiinissä, esimerkiksi lämpötiloissa välillä 0° ja 120°C , parhaiten käytetyn liuottimen kiehumislämpötilassa.

i) Sellaisten yleiskaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa R_4 on vetyatomi:

Hydrolysoidaan yleiskaavan XI mukainen oksatsolidoni



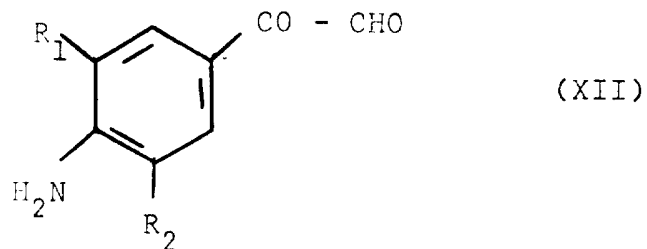
jossa

R_1 , R_2 ja R_3 tarkoittavat samaa kuin edellä.

Hydrolyysi suoritetaan tarkoituksenmukaisesti liuottimeissa, joita ovat esimerkiksi vesi, metanoli, etanoli, etanoli/vesi ja jääetikka, hapon, kuten suolahapon, bromivetyhapon tai rikkihapon läsnäollessa tai emäksen, kuten natriumhydroksidin tai kaliumhydroksidin läsnäollessa ja tarkoituksenmukaisesti lämpötiloissa välillä 0° ja 110°C ja käytetyn hydrolysoivan agenssin laadusta riippuen parhaiten huoneen lämpötilassa tai käytetyn liuottimen kiehumislämpötilassa.

j) Sellaisten yleiskaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa R_4 on vetyatomi:

Pelkistetään yleiskaavan XII mukainen aldehydi



jossa

R_1 ja R_2 tarkoittavat samaa kuin edellä, tai sen hydraatti yleiskaavan VIIIa mukaisen amiinin läsnäollessa

OH₂A

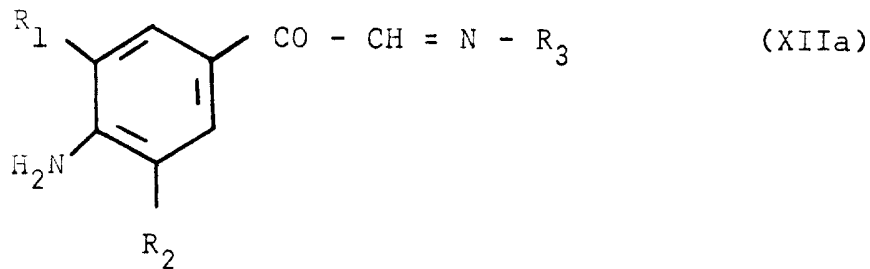


jossa

R_3 tarkoittaa samaa kuin edellä.

Pelkistäminen suoritetaan tarkoituksenmukaisesti liuottimessa, joita ovat esimerkiksi metanoli, etanoli, eetteri tai tetrahydrofuraani, parhaiten kompleksisella metallihydridillä, kuten natriumboorihydridillä tai litiumalumiinihydridillä, kehittyvällä vedyllä tai vedyllä katalyyttinä, kuten Raney-nikkelin, palladium/hiilen tai platinan läsnäollessa, tarkoituksenmukaisesti lämpötiloissa välillä -20° ja 100°C , parhaiten kuitenkin lämpötiloissa aina käytetyn liuottimen kiehumislämpötilaan asti.

Reaktio voidaan kuitenkin suorittaa myös sillä tavoin, että pelkistäminen kohdistuu in situ syntyvään yleiskaavan XIIa mukaiseen yhdisteeseen

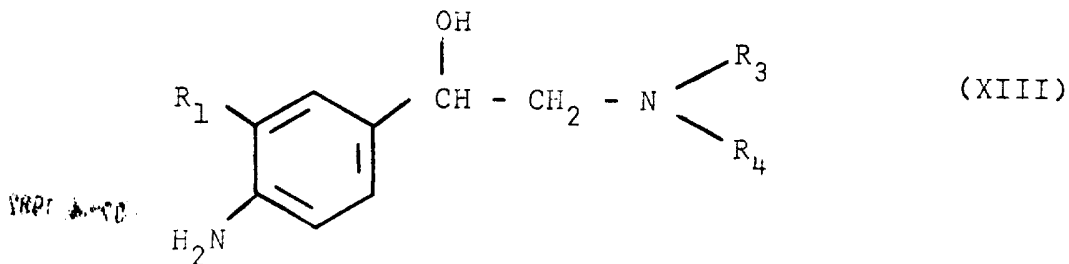


jossa

R_1 , R_2 ja R_3 tarkoittavat samaa kuin edellä.

k) Sellaisten yleiskaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa R_2 ei tarkoita nitroryhmää:

Nitrataan yleiskaavan XIII mukainen yhdiste

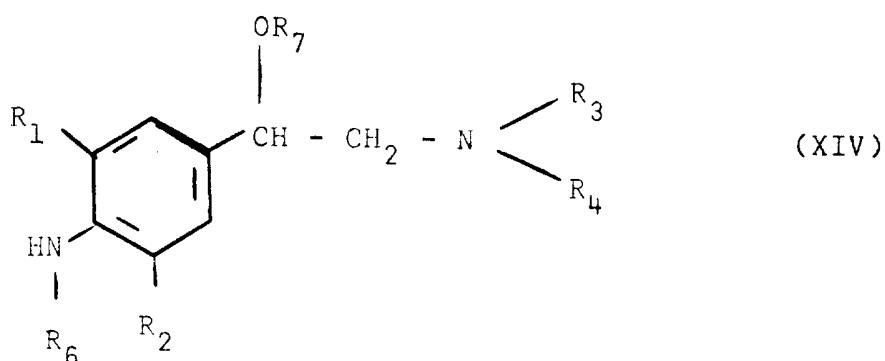


jossa

R_1 , R_3 ja R_4 tarkoittavat samaa kuin edellä.

Reaktio suoritetaan nitrausaineella, parhaiten typpihapolla tai väkevän typpihapon ja väkevän rikkihapon seoksella, tarkoituksenmukaisesti lämpötiloissa välillä -20° ja 100°C .

Menetelmillä a - k saadut yleiskaavan I mukaiset yhdisteet voidaan myöhemmin haluttaessa hajottaa optisesti aktiivisiksi antipodeikseen rasemaattilohkaisun avulla tai erottamalla diastomeeristen yleiskaavan XIV mukaisten yhdisteiden seos



jossa

R_1 , R_2 , R_3 ja R_4 tarkoittavat samaa kuin edellä, R^6 on vetyatomi tai asyyliiryhmä ja R_7 on kiraalinen (chiral) asyyliiryhmä, ja sen jälkeen lohkaistaan pois ryhmät R_7 , R_6 ja R_4 , mikäli R_6 tarkoittaa asyyliiryhmää ja R_4 on mahdollisesti substituoitu bentsyyliiryhmä.

Kiraalisina asyyliiryhminä R_7 tulevat tällöin kysymykseen erityisesti typpiatomissa suojatut optisesti aktiiviset α -aminoasyyliiryhmät, esimerkiksi N-bentsyylioksikarbonyyli-L-alanyyli-ryhmä, tai optisesti aktiivinen terpenyylioksikarbonyyli-ryhmä, esimerkiksi (-)-mentyylioksikarbonyyli-ryhmä.

Edellä olevan yleiskaavan XIV mukaisten diastomeeristen yhdisteiden seoksen erottaminen puhtaiksi diastereomeerisiksi yhdisteiksi tapahtuu tarkoituksenmukaisesti fraktiokiteyttämällä ja/tai pylväskromatograafisesti inertillä kantoaineella.

8001.4.13

Ryhmiä R_6 ja R_7 myöhempi lohkaaminen tapahtuu tarkoituksenmukaisesti hydrolysoimalla tai solvolyysoimalla veden tai sopivan alkoholin, kuten metanolin, läsnäollessa, mahdollisesti hapon tai emäksen läsnä-

ollessa ja lämpötiloissa välillä 0° ja 100°C .

Ryhmän R_7 lohkaaminen voidaan suorittaa myös kompleksisen metalli-hydridin, kuten litumalumiinihydridin, avulla sopivassa liuottimes-
sa, esimerkiksi eetterissä, tetrahydrofuraanissa tai dioksaanissa,
ja tarkoituksenmukaisesti lämpötiloissa välillä -20° ja 20°C . Jos
tällöin R_2 tarkoittaa yleiskaavan IV mukaisessa yhdisteessä syani-
ryhmää, niin tämä voidaan pelkistää samanaikaisesti. Riippuen
substituenttien R_6 ja R_7 laadusta voi niiden lohkaaminen tapahtua
asteettain tai myös yhdellä kertaa.

Jos R_4 tarkoittaa mahdollisesti substituotua bentsyyli-ryhmää,
niin tämän lohkaaminen tapahtuu sellaisissa yhdisteissä, joissa
 R_2 ei tarkoita nitro-ryhmää, hydrogenolyysin avulla sopivan katalyytin,
kuten palladiumin hiilellä tai barium sulfaatilla läsnäollessa, sopi-
vassa liuottimessa, esimerkiksi alkoholissa, kuten metanolissa, eta-
nolissa tai etikkahapossa, jolloin mahdollisesti on lisätty mineraa-
lihappoa, kuten suolahappoa, ja mahdollisesti korotetussa vetypai-
neessa ja parhaiten lämpötiloissa välillä 20° ja 50°C . Jos tällöin
 R_2 tarkoittaa yleiskaavan XIV mukaisessa yhdisteessä syani-ryhmää,
niin tämä voidaan pelkistää samanaikaisesti. R_4 :n lohkaaminen voi
tapahtua joko ryhmien R_6 ja R_7 lohkaamisen jälkeen tai sitä ennen.

Edellä olevan yleiskaavan I mukaisen yhdisteen d,l-muodon rasemaatti-
lohkaisu tapahtuu parhaiten fraktiokiteyttämällä sen diastereomee-
risen suolan seos optisesti aktiivisen hapon avulla, joita ovat esi-
merkiksi D(-)-viinihappo, L(+)-viinihappo, dibentsoyyli-D-viinihappo,
dibentsoyyli-L-viinihappo, (+)-kamferi-10-sulfonihappo, L(-)-omena-
happo, L(+)-mantelihappo, d- α -bromi-kamferi- π -sulfonihappo tai l-kii-
nahappo. Rasemaattilohkaisu voi tapahtua myös pylväskromatograafisesti
optisesti aktiivisella kantoaineella, esimerkiksi asetyylisellulosa-
lla.

Jos menetelmillä a) - k) saadaan yleiskaavan I mukainen yhdiste,
jossa R_2 on syani-ryhmä, niin tämä voidaan muuntaa vastaavaksi kar-
bamoyyliyhdisteeksi, ja/tai karbamoyyli- tai karbalkoksiyhdistettä,
niin nämä voidaan muuntaa vastaavaksi yleiskaavan I mukaiseksi
karboksyyliyhdisteeksi hydrolysoimalla.

Saadut yleiskaavan I mukaiset yhdisteet voidaan haluttaessa muuntaa epäorgaanisilla tai orgaanisilla hapoilla fysiologisesti sopiviksi happoadditiosuoloikseen käyttämällä 1, 2 tai 3 ekvivalenttia kyseessä olevaa happoa. Happoina ovat osoittautuneet sopiviksi esimerkiksi suolahappo, bromivetyhappo, rikkihappo, fosforihappo, maitohappo, sitruunahappo, viinihappo, maleiinihappo ja fumaarihappo.

Lähtöaineina käytetyt yleiskaavojen II - XIV mukaiset yhdisteet saadaan kirjallisuudesta tunnetuilla menetelmillä.

Siten esimerkiksi yleiskaavan II mukaiset lähtöaineena käytetyt yhdisteet saadaan saattamalla vastaava 2-halogeeni-asetofenoni reagoimaan vastaavien amiinien kanssa.

Yleiskaavojen III, IV ja V mukaiset yhdisteet saadaan saattamalla vastaavat 2-halogeeni-asetofenonit reagoimaan vastaavien amiinien kanssa ja sen jälkeen pelkistämällä saadut ketonit, esimerkiksi natriumboorihydridillä. Yleiskaavan IV mukainen lähtöyhdiste saadaan myös halogenoimalla vastaava yhdiste tai pelkistämällä katalyyttisesti vastaava 4-nitro-fenyyli-yhdiste.

Yleiskaavan VI mukaiset yhdisteet saadaan esimerkiksi pelkistämällä vastaavat aminoasetyylikinatsoliinit natriumboorihydridillä.

Esimerkiksi yleiskaavan VII mukainen lähtöyhdiste saadaan saattamalla vastaava fenyylietyleeniglykoli reagoimaan p-tolueenisulfonihappokloridin kanssa pyridiinin läsnäollessa tai pelkistämällä natriumboorihydridillä vastaava amino-fenasyylihalogenidi.

Yleiskaavan X mukainen lähtöyhdiste saadaan esimerkiksi saattamalla vastaava happo reagoimaan vastaavan amiinin kanssa kondensointiaineen, kuten N,N'-disykloheksyyli-karbodiimidin tai N,N'-karbonyylidiimidatsolin läsnäollessa tai aktivoimalla happokloridin tai sekaanhydridin avulla ja sen jälkeen saattamalla

reagoimaan vastaavan amiinin kanssa, esimerkiksi pelkistämällä vastaava ketokarbonihappoamidi.

Yleiskaavan XI mukainen lähtöyhdiste saadaan esimerkiksi halogeenoimalla vastaava oksatsolidoni, jossa R_1 tarkoittaa vetyatomia, tai alkyloimalla vastaava oksatsolidoni, jossa R_3 tarkoittaa vetyatomia.

Yleiskaavan XII mukainen lähtöyhdiste saadaan esimerkiksi hapettamalla vastaava asetofenoni seleenidioksidilla tai hapettamalla vastaava fenasylibromidi dimetyylisulfoksidilla.

Yleiskaavan XIII mukainen lähtöyhdiste saadaan tarkoituksenmukaisesti jollakin oheisen hakemuksen menetelmällä.

Menetelmissä a) - k) käytettyjä kaavoja II - XIII mukaisia lähtötuotteita ei tarvitse kaikissa tapauksissa valmistaa puhtaana, vaan niitä voidaan käyttää tarkoituksenmukaisesti myös puhdistamattomina tuotteina.

Kuten edellä on jo mainittu, on yleiskaavan I mukaisilla uusilla yhdisteillä arvokkaita farmakologisia ominaisuuksia, erityisesti β_2 -mimeettinen ja/tai β_1 -salpaava vaikutus, jolloin etusijalla on jompi kumpi vaikutus riippuen niiden substituutiosta. d(+)-yhdisteillä on erityisesti selektiivinen vaikutus β_1 -reseptoreihin ja l(-)-yhdisteet vaikuttavat ensi sijassa β_2 -reseptoreihin.

Esimerkiksi tutkittiin seuraavien yhdisteiden vaikutus β -reseptoreihin:

A = 1-(4-amino-3-bromi-5-fluori-fenyyl)-2-tert.-butyyliamino-
etanoli-hydrokloridi,

C = 1-(4-amino-3-kloori-5-fluori-fenyyli)-2-syklopropyyliamino-
etanoli-hydrokloridi,

D = 1-(4-amino-3-kloori-5-fluori-fenyyli)-2-tert.-butyyliamino-
etanoli-hydrokloridi,

E = 1-(4-amino-3-fluori-fenyyli)-2-tert.-butyyliamino-etanoli-
hydrokloridi,

F = 1-(4-amino-3-trifluorimetyyli-fenyyli)-2-tert.-pentyyliamino-
etanoli-hydrokloridi,

G = 1-(4-amino-3-kloori-5-trifluorimetyyli-fenyyli)-2-tert.-butyyli-
amino-etanoli-hydrokloridi,

H = 1-(4-amino-3-kloori-5-trifluorimetyyli-fenyyli)-2-syklobutyli-
amino-etanoli-hydrokloridi,

I = 1-(4-amino-3-kloori-5-syani-fenyyli)-2-tert.-butyyliamino-
etanoli,

J = 1-(4-amino-3-bromi-5-syani-fenyyli)-2-tert.-butyyliamino-
etanoli-hydrokloridi,

K = 1-(4-amino-3-bromi-5-fluori-fenyyli)-2-syklobutyliamino-
etanoli-hydrokloridi,

L = 1-(4-amino-3-fluori-5-jodi-fenyyli)-2-syklopropyyliamino-
etanoli-hydrokloridi,

M = 1-(4-amino-3-fluori-5-syani-fenyyli)-2-isopropyyliamino-
etanoli-hydrokloridi,

N = 1-(4-amino-3-fluori-5-syani-fenyyli)-2-tert.-butyyliamino-etanoli-hydrokloridi,

O = 1-(4-amino-3-syani-fenyyli)-2-syklobutyliamino-etanoli-hydrobromidi,

P = 1-(4-amino-3-syani-fenyyli)-2-tert.-pentyyliamino-etanoli,

Q = 1-(4-amino-3-kloori-5-syani-fenyyli)-2-propyyliamino-etanoli-hydrokloridi,

R = 1-(4-amino-3-kloori-5-syani-fenyyli)-2-sek.-butyyliamino-etanoli-hydrokloridi,

S = 1-(4-amino-3-kloori-5-syani-fenyyli)-2-(hydroksi-tert.-butyyliamino)-etanoli-hydrokloridi,

T = 1-(4-amino-3-kloori-5-syani-fenyyli)-2-tert.-pentyyliamino-etanoli-hydrokloridi,

U = 1-(4-amino-3-kloori-5-syani-fenyyli)-2-syklopentyyliamino-etanoli-hydrokloridi,

V = 1-(4-amino-3-kloori-5-syani-fenyyli)-2-/1-(3,4-metyleenidioksi-fenyyli)-2-propyyliamino/-etanoli-hydrokloridi,

W = 1-(4-amino-3-bromi-5-syani-fenyyli)-2-syklobutyliamino-etanoli-hydrokloridi,

X = 1-(4-amino-3,5-disyani-fenyyli)-2-tert.-butyyliamino-etanoli-hydrokloridi,

Y = 1-(4-amino-3-bromi-5-nitro-fenyyli)-2-tert.-butyyliamino-etanoli ja

Z = 1-(4-amino-3-kloori-5-nitro-fenyyli)-2-tert.-butyyliamino-etanoli

β_1 -salpaava vaikutus tutkittiin narkotisoituilla kissoilla vastakkaisvaikutuksena takokardiaa vastaan, joka oli laukaistu 1,0 γ /kg i.v. N-isopropyli-noradrenaliini-sulfaatin vakioannoksella. ED₅₀-arvo (kts. taulukot II ja III) määritettiin graafisesti ekstrapoloimalla eri annoksilla saadusta keskimääräisestä prosentuaalisesta pienenemisestä, jonka N-isopropyli-noradrenaliini-sulfaattipakotteinen sydämen lyöntitajuus kasvoi.

β_2 -nimeettinen vaikutus tutkittiin Konzett-Füssler'in koejärjestelyssä i.v. aplikation jälkeen vastakkaisvaikutuksena narkotisoitujen marsujen yskänpuuskiin, jotka oli laukaistu antamalla i.v. 20 γ /kg asetyylikoliinia. Eri annoksilla saaduista prosentuaalisesta yskänpuuskien pienenemisestä määritettiin graafisesti ekstrapoloimalla ED₅₀-arvo (kts. taulukko I).

β_2 -salpaava vaikutus tutkittiin vastakkaisvaikutuksena bronkolyyttistä vaikutusta vastaan, joka havaittiin Konzett-Rüssler'in koejärjestelyssä narkotisoituilla marsuilla käyttämällä 5 γ /kg i.v. N-isopropyli-noradrenaliini-sulfaattia, kun näissä laukaistaan yskänpuuskia antamalla standardimäärä, 20 γ /kg i.v., asetyylikoliinia (kts. taulukko III).

Aineiden akuutti toksisuus määritettiin 10 hiiren ryhmissä. Litchfield'in ja Wilcoxon'in menetelmän mukaisesti laskettiin LD₅₀-arvo, jolla annoksella yhdistettä annettaessa laskimonsisäisesti kuoli 50 % eläimistä 14 päivänä kuluessa. (kts. taulukot II ja III).

Vertailuyhdisteet

- AA = 1-(4-amino-3-kloori-fenylyli)-2-etyyliamino-etanoli-hydrokloridi,
 BB = 1-(4-amino-3-bromi-fenylyli)-2-n-propyyliamino-etanoli-hydrokloridi,
 CC = 1-(e-amino-3,5-dibromi-fenylyli)-2-n-propyyliamino-etanoli-hydrokloridi,
 DD = 1-(4-amino-3,5-dibromi-fenylyli)-2-n-isopropyliamino-etanoli-hydrokloridi,
 EE = 1-(4-amino-3,5-dibromi-fenylyli)-2-n-butyliamino-etanoli-hydrokloridi,
 FF = 1-(4-amino-3,5-dibromi-fenylyli)-2-sek.butyliamino-etanoli-hydrokloridi,
 GG = 1-(4-amino-3,5-dikloori-fenylyli)-2-tert.butyliamino-etanoli-hydrokloridi,
 HH = 1-(4-amino-3,5-dibromi-fenylyli)-2-(β -hydroksi-etyyliamino)-etanoli-hydrokloridi
 II = 1-(4-amino-3,5-dibromi-fenylyli)-2-syklopropyyliamino-etanoli-hydrokloridi,
 JJ = 1-(4-amino-3,5-dikloori-fenylyli)-2-n-propyyliamino-etanoli-hydrokloridi,
 KK = 1-(4-amino-3,5-dikloori-fenylyli)-2-n-butyliamino-etanoli-hydrokloridi.

Yhdisteet AA ja BB on kuvattu julkaisussa US-3.574.211 ja

Yhdisteet CC - KK julkaisussa FI-48 460.

Taulukko I

Aine	β_2 -mimeettinen vaikutus			Kestoaika minuuteissa
	n_1	n_2	ED ₅₀ γ /kg i.v.	
A	9	5	8,3	150
C	5	4	24,0	50
D	5	4	19,0	120
E	6	3	18,0	80
G	10	5	19,5	130
H	5	5	6,8	125
I	11	4	0,20	95
J	5	4	4,8	40
K	6	3	58,0	50
M	6	4	0,08	40
N	5	3	0,32	40
O	5	3	6,9	40
P	5	4	3,6	65
Q	5	3	27,0	50
R	5	3	5,7	80
S	5	3	10,0	65
T	5	3	1,9	40
U	4	4	9,8	50
V	6	4	2,7	65
W	5	3	20,5	50
X	6	3	11,3	65
Z	5	3	31,5	80
AA	4	3	5000	
BB	1	3	250	
CC	2	3	5000	
DD	2	4	5000	
EE	2	3	5000	
FF	2	3	5000	
GG	5	17-22	7,8	
HH	2	3	5000	
II	2	3	5000	
JJ	2	3	5000	
KK	2	3	5000	

n_1 = Eläinten määrä/annos;

n_2 = ED₅₀-arvoa laskettaessa huomioitujen annosten määrä.

Taulukko II

Aine	Vaikutus β_1 -reseptoreihin			LD ₅₀ mg/kg i.v.
	n ₁	n ₂	ED ₅₀ γ /kg i.v.	
A	3	5	18,5	34,5
C	4	5	14,0	57,0
D	4	5	8,0	35,1
E	4	5	13,5	69,2
F	3	5	35,0	-
G	5	5	11,5	36,5
H	-	-	-	36,3
I	5	5	0,74	60,0
J	-	-	-	67,0
K	4	4	1,5	26,4
L	6	5	1,3	45,2
M	5	3	0,27	66,4
N	6	4	0,022	58,4
O	5	5	0,070	61,8
P	5	5	0,086	62,0
Q	6	5	0,76	53,4
R	6	6	0,32	40,4
S	5	4	0,76	81,8
T	5	4	0,45	33,7
U	6	4	0,70	39,1
V	6	4	1,4	13,5
W	6	5	0,078	38,5
X	6	4	0,92	166,0
Y	5	4	2,8	35,8
Z	6	4	4,5	42,4
GG				27,6

n₁ = Eläinten määrä/annos

n₂ = Annosten määrä

Taulukko III

Aine	β_1 -reseptoreita salpaava vaikutus			β_2 -reseptoreita salpaava vaikutus			LD ₅₀ mg/kg i.v.
	n ₁	n ₂	ED ₅₀ γ /kg i.v.	n ₁	n ₂	ED ₅₀ γ /kg i.v.	
A-d(+)	7	4	8,4	5	1	>2000	37,2
D-d(+)	6	4	6,2	5	1	>2000	34,2
E-d(+)	8	3	1,5	4	1	>2000	-
G-d(+)	8	4	12,5	5	1	>2000	33,2

n₁ = Eläinten määrä

n₂ = Yksittäisillä eläimillä tutkittujen annosten määrä

Yleiskaavan I ja Ia mukaiset uudet yhdisteet voidaan haluttaessa työstää tavanomaisiksi farmaseuttisiksi valmistemuodoiksi yhdistelmänä muiden tehoaineiden kanssa. Tällöin yksittäisannos on 1 - 100%, parhaiten 5 - 50%.

Seuraavat esimerkit selventävät keksintöä lähemmin.

Esimerkki 1

1-(4-amino-3-bromi-5-fluori-fenyyli)-2-dietyyliamino-etanoli

3,4 g 4'-amino-3'-bromi-2-dietyyliamino-5'-fluori-asetofenoni-hydrokloridia liuotetaan 20 ml:aan metanolia. Sekoittaen lisätään hitaasti huoneen lämpötilassa liuos, joka sisältää 570 mg natriumboorihydridiä 5 ml:ssa vettä. pH-arvo säädetään välille pH 3 ja 6 tiputtamalla samaan aikaan 3n suolahappoon. Natriumboorihydridiliuoksen lisäämisen jälkeen sekoitetaan vielä 30 minuuttia huoneen lämpötilassa. Tämän jälkeen lisätään vielä niin kauan 3n suolahappoa, että pH on tullut arvoon 1. Suolahappoinen liuos uutetaan kaksi kertaa kloroformilla ja kloroformiuutteet heitetään pois. Vesiliuos tehdään alkaliseksi ammoniakilla ja uutetaan tyhjiin kloroformilla. Kloroformiuutteet yhdistetään, kuivataan natriumsulfaatilla ja haihdutetaan tyhjiössä kuiviin. Jäljelle jää väritöntä öljyä, joka liuotetaan etikkahappo-etyyliesteriin. Lisätään eetteripitoista suolahappoa, jolloin saostuu väritön sakka, joka erotetaan imulla ja liuotetaan veteen. Vesiliuos

säädetään alkaliseksi natriumhydroksidilla ja uutetaan kloroformilla. Kloroformiuute pestään vedellä, kuivataan natriumsulfaatilla ja haih-
dutetaan tyhjiössä. Jäljelle jää väritöntä öljyä.

Rakenne osoitetaan NMR-spektrillä (CDCl_3): 0,85 - 1,2 ppm tripletti /6 protoni, $\text{N}(\text{CH}_2\text{-CH}_3)_2$ /, 2,4 - 2,9 ppm multiplletti /6 protonia, $\text{N}(\text{CH}_2\text{-})_3$ /, 4,15 ppm singletti (2 protonia, NH_2), 4,4 - 4,7 ppm multiplletti (1 protoni, CH), 4,85 ppm singletti (1 protoni, OH), 6,9 - 7,4 ppm multiplletti (2 aromaattista protonia).

Esimerkki 2

1-(4-amino-3-kloori-5-trifluorimetyyli-fenyyli)-2-tert.-butyyliamino-
etanoli-hydrokloridi

80 g 4'-amino-2-tert.-butyyliamino-3'-kloori-5'-trifluorimetyyli-
asetofenoni-hydrokloridia (hajoaa välillä 223 ja 231°C) liuotetaan
500 ml:aan metanolia ja jäädytetään -15°C:een. Samalla sekoittaen
lisätään tunnin kuluessa annoksittain 9,5 g natriumboorihydridiä,
jolloin lämpötila pidetään -5 - -15°C:ssa. Vielä 1 tunnin jälkeen
tehdään -15°C:ssa happameksi 2n suolahapolla ja poistetaan metanoli
tyhjiössä. Jäljelle jäänyt vesiliuos säädetään alkaliseksi 2n ammo-
niakilla ja uutetaan etyyliasetaatilla. Orgaaninen faasi pestään
vedellä, kuivataan ja siihen lisätään 50 ml 4,5n suolahappoa isopro-
panolissa. Saostunut edellä mainitun aineen hydrokloridi erotetaan
imulla ja pestään etyyliasetaatilla ja eeterillä.

Sulamispiste: 205-207°C (hajoaa)

Konsentroimalla emäliuos saadaan lisää yhdistettä.

Esimerkki 3

1-(4-amino-3-bromi-5-syani-fenyyli)-2-dimetyyliamino-etanoli-hydroklo-
ridi

15,2 g 4'-amino-3'-bromi-5'-syani-2-dimetyyliamino-asetofenonia
liuotetaan 300 ml:aan metanolia ja siihen lisätään huoneen lämpötilas-
sa ja sekoittaen tipottain liuos, jossa on 10 g natriumboorihydridiä
100 ml:ssä vettä. Annetaan seistä yön yli, hajotetaan vielä jäljellä
oleva natriumboorihydridi tekemällä happameksi suolahapolla, haihdu-
tetaan metanoli pois tyhjiössä, otetaan jäännös veteen, tehdään ammo-

niakilla alkaliseksi ja uutetaan kolme kertaa noin 150 ml:lla kloroformia. Kloroformiliuos pestään kaksi kertaa pienellä määrällä vettä, kuivataan natriumsulfaatilla ja haihdutetaan tyhjiössä kuiviin. Jäännös otetaan etanoliin ja tehdään heikosti happameksi alkoholipitoisella suolahapolla, jolloin 1-(4-amino-3-bromi-5-syani-fenyyli)-2-dimetyyliamino-etanoli-hydrokloridi kiteytyy. Kiteytetään uudelleen etanolista.

Sulamispiste: 187 - 190°C.

Esimerkki 4

1-(4-amino-3-kloori-5-trifluorimetyyli-fenyyli)-2-tert.-pentyyliaminoetanoli-hydrokloridi

0,37 g 1-(4-amino-3-trifluorimetyyli-fenyyli)-2-tert.-pentyyliamino-etanoli-hydrobromidia ja 0,2 ml pyridiiniä liuotetaan 30 ml:aan tetrahydrofuraania ja jäädytetään 0°C:een. Lisätään 0,3 g fenyylijodididikloridia, pidetään 2 tuntia mainitussa lämpötilassa ja lisätään vielä kerran 0,1 g fenyylijodididikloridia. Pidetään 20 tuntia noin 4°C:ssa, minkä jälkeen liuos haihdutetaan, jaetaan etyyliasettaatin ja veden kesken, säädetään vesiuute alkaliseksi 2n ammoniakilla ja uutetaan uudelleen etyyliasetaatilla. Orgaaninen faasi pestään vedellä, kuivataan ja lisätään muutama tippa 4n suolahappoa isopropanolissa. Edellä olevan yhdisteen saostunut hydrokloridi erotetaan imulla ja pestään eetterillä.

Sulamispiste: 176 - 178°C.(hajooa).

Esimerkki 5

1-(4-amino-3-bromi-5-fenyyli-fenyyli)-2-tert.-butyyliamino-etanolidihydrokloridi

2,6 g 1-(4-amino-3-metyyli-fenyyli)-2-tert.-butyyliamino-etanoli-hydrokloridia liuotetaan 90 ml:aan 50-prosenttista etikkahappoa ja lisätään 0-5°C:ssa 1,6 g bromia, joka on liuotettu seokseen, joka sisältää 5 ml jäätikkää ja 1 ml vettä. 15 minuutin kuluttua käyttämättä jäänyt bromi hajotetaan natriumvetysulfiitilla. Laimennetaan vedellä ja poistetaan liukenematon sivutuote suodattamalla hiilen läpi. Suodos säädetään alkaliseksi natriumhydroksidilla samalla jäädyttämällä ja uutetaan kloroformilla. Kuivataan natriumsulfaatilla, suor-

datetaan kloroformiliuos hiilen läpi ja haihdutetaan tyhjiössä kuiviin. Näin saatu öljymäinen emäs liuotetaan isopropanoliin ja tehdään selvästi happameksi isopropanolipitoisella suolahapolla. Haihdutetaan hieman tyhjiössä, jäädytetään, erotetaan 1-(4-amino-3-bromi-5-metyyli-fenyyli)-2-tert.-butyyliamino-etanoli-dihydrokloridi imulla ja kiteytetään uudelleen isopropanoli/eetteristä. Sulamispiste: 148°C:sta lähtien (hajoaa).

Esimerkki 6

1-(4-amino-5-bromi-3-hydroksimetyyli-fenyyli)-2-tert.-butyyliamino-etanoli

2,0 g 1-(4-amino-3-hydroksimetyyli-fenyyli)-2-tert.-butyyliamino-etanolia liuotetaan seokseen, jossa on 18 ml jäätikkää ja 2 ml vettä, ja lisätään tipottain 1,3 g bromia. Sen jälkeen reaktioseos haihdutetaan, jäännös liuotetaan veteen, säädetään alkaliseksi 2n ammoniakilla ja ravistellaan neljä kertaa kloroformilla. Orgaaninen faasi haihdutetaan natriumsulfaatilla kuivaamisen jälkeen ja jäännös puhdistetaan piihappogeelikolonnilla käyttäen eluointiainetta etanolia. Yhdistettä sisältävät jakeet yhdistetään ja haihdutetaan tyhjiössä. Haihdutusjäännös kiteytyy seistytään pitkähköön eetterin alla.

Sulamispiste: 121-124°C.

Esimerkki 7

1-(4-amino-3-trifluorimetyyli-fenyyli)-2-tert.-butyyliamino-etanoli

5,05 g 1-(4-asetyyliamino-3-trifluorimetyyli-fenyyli)-2-tert.-butyyliamino-etanoli-hydrokloridia keitetään refluksoiden 3 tuntia seoksessa, jossa on 50 ml etanolia ja 50 ml 4n natriumhydroksidia. Etanoli poistetaan tyhjiössä ja saostuneet kiteet erotetaan imulla. Etanoli/vedestä uudelleenkiteyttämisen jälkeen sulamispiste on 145-147°C.

Monohydrokloridiksi muuntamista varten liuotetaan laskettuun määrään 1n suolahappoa, haihdutetaan tyhjiössä kuiviin ja kiteytetään kiinteä jäännös uudelleen isopropanoli/eetteristä. Hydrokloridin sulamispiste: 172-174°C (hajoaa).

Esimerkki 81-(4-amino-3-trifluorimetyyli-fenyyli)-2-(N-bentsyyli-N-tert.-butyyli)-amino-etanoli

0,5 g 1-(4-asetyyliamino-3-trifluorimetyyli-fenyyli)-2-(N-bentsyyli-N-tert.-butyyli)-amino-etanolia (sulamispiste 98-100°C) keitetään refluksoiden 1 1/2 tuntia seoksessa, jossa on 10 ml etanolia ja 10 ml 4n natriumhydroksidia. Etanoli tislataan pois tyhjiössä ja vesifaasi uutetaan etyyliasetaatilla. Orgaaninen uute pestään vedellä, kuivataan ja haihdutetaan tyhjiössä. Öljymäinen jäännös on ohutlevykromatograafisesti yhtenäistä (silikageeli; kloroformi:metanoli = 19:1. Rf-arvo: ~ 0,5)

Esimerkki 91-(4-amino-3-karboksi-fenyyli)-2-tert.-butyyliamino-etanoli

0,3 g 1-(4-asetyyliamino-3-karboksi-fenyyli)-2-tert.-butyyliamino-etanolia liuotetaan 6 ml:aan etanolia ja lisätään 4 ml väkevää suolahappoa. Lämmitetään 40 minuuttia 70°C:ssa, haihdutetaan tyhjiössä kuiviin ja tuote puhdistetaan kromatograafisesti piihappogeelillä käyttämällä eluointiainena kloroformi/metanolia = 3:2. Saadaan 1-(4-amino-3-karboksi-fenyyli)-2-tert.-butyyliamino-etanolia, jonka rakenne varmistetaan ydinresonanssispektrillä (CD₃OD): 1,4 ppm singletti /9 protonia, C(CH₃)₃/, 3,3 ppm multipletti (2 protonia, CH₂), 4,5 ppm multipletti (1 protoni, CH), 6,3-7,8 ppm multipletti (3 aromaattista protonia).

Esimerkki 101-(4-amino-3-trifluorimetyyli-fenyyli)-2-tert.-butyyliamino-etanoli

0,45 g 1-(4-amino-3-trifluorimetyyli-fenyyli)-2-(N-bentsyyli-N-tert.-butyyli)-amino-etanolia liuotetaan hydrausastiassa liuokseen, jossa on 10 ml metanolia ja 1,4 ml 1n suolahappoa. Kun mukana on 50 mg palladium/hiili-katalyyttiä (10 %) hydrataan, kunnes työ on kulunut 1 mooli. Katalyytti erotetaan suodattamalla, liuos haihdutetaan tyhjiössä ja jaetaan jäännös etyyliasetaatin ja 2n ammoniakkin kesken. Vedellä pesty orgaaninen faasi kuivataan ja haihdutetaan

uudelleen tyhjiössä. Jäännös kiteytetään etanoli/vedestä.
Sulamispiste: 145-147°C.

Esimerkki 11

1-(4-amino-3-kloori-5-trifluorimetyyli-fenyyl)-2-tert.-butyyliamino-
etanoli-hydrokloridi

0,76 g 1-(4-amino-3-kloori-5-trifluorimetyyli-fenyyl)-2-(N-bentsyyli-N-tert.butyyli)-amino-etanolia liuotetaan hydrausastiassa seokseen, jossa on 20 ml metanolia ja 1,95 ml 1n suolahappoa. Kun mukana on 80 mg palladium/hiili-katalyyttiä (10 %), hydrataan, kunnes vetyä on kulunut 1 mooli. Hydraus keskeytetään, katalyytti poistetaan suodattamalla ja suodos haihdutetaan tyhjiössä kuiviin. Öljymäinen haihdutusjäännös puhdistetaan piihappogeelikolonilla käyttämällä juoksuttimena kloroformi/metanoli/väkevää ammoniakkia = 80:20:1. Ainetta sisältävät jakeet yhdistetään ja niistä poistetaan liuotin tyhjiössä. Jäljelle jäänyt, kiteytynyt, halutun yhdisteen emäs muunnetaan hydrokloridiksi käyttämällä laskettu määrä 1,07 n suolahappoa isopropanolissa ja kiteytetään uudelleen etyyliasetatti/eetteristä.

Sulamispiste: 205-207°C (hajoaa).

Esimerkki 12

1-(4-amino-3-kloori-5-metyyli-fenyyl)-2-tert.-butyyliamino-etanoli-
dihydrokloridi

0,7 g 1-(4-amino-3-kloori-5-metyyli-fenyyl)-2-(N-bentsyyli-N-tert.-butyyli)-amino-etanoli-hydrokloridia liuotetaan seokseen, jossa on 50 ml metanolia ja 0,92 ml 2n suolahappoa, ja hydrataan kun mukana on 50 mg palladiumia hiilellä (10 %). Hydraus lopetetaan sen jälkeen, kun vetyä on kulunut 41 Nml; katalyytti suodatetaan pois ja suodos haihdutetaan tyhjiössä kuiviin. Jäännös liuotetaan etanoliin ja saostetaan dihydrokloridina lisäämällä eetteriä.
Sulamispiste: 95°C:ssa lähtien (hajoaa).

Esimerkki 13

1-(4-amino-3-metoksi-fenyyli)-2-tert.-butyyliamino-etanoli

8,5 g 1-(4-amino-3-metoksi-fenyyli)-2-(N-bentsyyli-4-tert.-butyyli)-amino-etanolia liuotetaan 150 ml:aan metanolia ja tehdään happamaksi pH-arvoon 6 etanolipitoisella suolahapolla. Tähän liuokseen lisätään 1 g palladiumia hiilellä (10 %) ja hydrataan niin kauan ravistelulaitteessa huoneen lämpötilassa ja ilmakehän paineessa, että vetyä on kulunut laskettu määrä. Katalyytin poissuodattamisen jälkeen haihdutetaan pieneen tilavuuteen. Erottuneet kiteet erotetaan imulla ja kiteytetään uudelleen etanolista. Halutun yhdisteen saadun hydrokloridin värittömät kiteet sulavat 174-176°C:ssa (hajoaa).

Esimerkki 141-(4-amino-3-trifluorimetyyli-fenyyli)-2-syklopropyyliamino-etanoli-dihydrokloridi

4,1 g 1-(4-amino-3-bromi-5-trifluorimetyyli-fenyyli)-2-syklopropyyliamino-etanolia liuotetaan hydrausastiassa 200 ml:aan metanolia ja lisätään 2 g palladiumoksidi/bariumsulfaatti-katalyyttiä (5 %). Hydrataan, kunnes vetyä on kulunut 1 mooli, katalyytti suodatetaan pois ja suodos haihdutetaan tyhjiössä kuiviin. Jäännös otetaan veteen, säädetään alkaliseksi 2n ammoniakilla ja vesifaasi uutetaan etyyliasetaatilla. Orgaaniset utteet pestään vedellä, kuivataan ja haihdutetaan uudelleen. Kiinteä jäännös liuotetaan isopropanoliin ja liuokseen lisätään 2 ekvivalenttia 4n suolahappoa isopropanolissa. Mainitun yhdisteen kiteytynyt dihydrokloridi erotetaan imulla ja pestään isopropanolilla ja eetterillä.
Sulamispiste: 141,5 - 142°C (hajoaa).

Esimerkki 151-(4-amino-3-trifluorimetyyli-fenyyli)-2-tert.-pentyyliamino-etanoli-hydrobromidi

5,8 g 1-(4-amino-3-bromi-5-trifluorimetyyli-fenyyli)-2-tert.-pentyyliamino-etanoli-hydrokloridia jaetaan etyyliasetaatin ja 2n ammoniakin kesken. Orgaaninen faasi kuivataan ja haihdutetaan tyhjiössä. Jäljelle jäänyt emäs liuotetaan 100 ml:aan metanolia hydrausastiassa, lisätään 2,5 g palladiumoksidi/bariumsulfaatti-katalyyttiä (5 %) ja hydrataan,

kunnes vetyä on kulunut 1 mooli. Sen jälkeen kun katalyytti on poistettu suodattamalla, suodos haihdutetaan tyhjiössä ja kiinteä jäännös kiteytetään uudelleen isopropanolista. Mainitun yhdisteen saatu hydrobromidi sulaa 174-175°C:ssa (hajoaa).

Esimerkki 16

1-(4-amino-3-metyyli-fenyyl)-2-(N-bentsyyli-N-tert.-butyyli)-amino- etanoli

4,5 g 1-(4-amino-3-bromi-5-metyyli-fenyyl)-2-(N-bentsyyli-N-tert.-butyyli)-amino-etanolia liuotetaan seokseen, jossa on 100 ml metanolia ja 11,6 ml 2n suolahappoa. Seos hydrataan kun mukana on 250 mg palladiumia hiilellä (5 %). Sen jälkeen kun vetyä on kulunut 315 ml, hydraus keskeytetään, katalyytti erotetaan imulla, liuotin tislataan pois tyhjiössä, jäännös otetaan veteen ja emäs vapautetaan ammoniakilla. Tämä uutetaan kloroformilla ja käsitellään kromatograafisesti pihappogeelikolonissa. Saadaan emästä, jonka sulamispiste on 96-98°C, ja siitä dihydrokloridia, joka hajoaa 145°C:sta lähtien.

Esimerkki 17

1-(4-amino-3-aminometyyli-fenyyl)-2-tert.-butyyliamino-etanoli

2,0 g 6-(2-tert.-butyyliamino-1-hydroksi-etyyli)-3,4-dihydro-2-metyyli-kinatsoliinia liuotetaan 80 ml:aan pentyylialkoholia, lisätään tunnin kuluessa annoksittain 7,5 g natriumia ja kuumennetaan 1/2 tunnin kuluttua hitaasti kiehuvaan. Sen jälkeen kun liuosta on keitetty 5 tuntia, se jäädytetään ja lisätään 100 ml vettä. Tämän jälkeen tiputetaan 60 ml väkevää suolahappoa, sekoitetaan reaktioseosta 2 tuntia ja ravistellaan kaksi kertaa eetterin kanssa. Hapan faasi säädetään alkaliseksi 10n natriumhydroksidilla, emäs uutetaan eetterillä, eetterifaasi kuivataan natriumsulfaattilla ja haihdutetaan. Raaktuote puhdistetaan pylväskromatograafisesti pihappogeelillä ja käyttäen eluointiaineena metanoli:kloroformia (2:1). Vastaavien jakeiden haihduttamisen jälkeen saadaan 1-(4-amino-3-aminometyyli-fenyyl)-2-tert.-butyyliamino-etanolia amorfi-sena yhdisteenä.

Alkuaineanalyysi:

 $C_{13}H_{23}N_3O$ (237,34)

Laskettu: C 65,78 H 9,76 N 17,70

Saatu: 65,50 9,61 17,58

Esimerkki 181-(4-amino-3-bromi-5-karbamoyyli-fenyyl)-2-dimetyyliamino-etanoli

2 g 1-(4-amino-3-bromi-5-syani-fenyyl)-2-dimetyyliamino-etanolia keitetään 4 tuntia yhdessä liuoksen kanssa, jossa on 5 g natriumhydroksidia 120 ml:ssa 50-prosenttista etanolia. Etanoli tislataan pois, jäljelle jäänyt vesiliuos laimennetaan 100 ml:lla vettä ja uutetaan kolme kertaa kloroformilla. Kloroformiliuos kuivataan natriumsulfaatilla ja haihdutetaan tyhjiössä. Jäännös jähmettyy ja sen jälkeen kiteytetään uudelleen kloroformista.

Sulamispiste: 93°C:sta lähtien (hajoaa).

Esimerkki 191-(4-amino-3-bromi-3-karboksi-fenyyl)-2-dimetyyliamino-etanoli

2 g 1-(4-amino-3-bromi-5-syani-fenyyl)-2-dimetyyliamino-etanolia keitetään 4 tuntia liuoksessa, jossa on 5 g natriumhydroksidia 120 ml:ssa 50-prosenttista etanolia. Etanoli tislataan pois, jäljelle jäänyt vesiliuos laimennetaan 100 ml:lla vettä ja uutetaan kolme kertaa kloroformilla. Vesifaasi neutraloidaan ja haihdutetaan kuiviin. Jäännös käsitellään etanolilla, suodatetaan, suodos haihdutetaan, jäännös käsitellään uudelleen etanolilla ja suodatetaan. Viimeistä suodosta haihdutettaessa jää jäljelle jäännös 1-(4-amino-3-bromi-5-karboksi-fenyyl)-2-dimetyyliamino-etanolia, joka sulaa 240-250°C:ssa (hajoaa) ja jonka rakenne varmistettiin IR- ja UV-spektreillä: IR (KBr): COO^- 1620 cm^{-1} , NH^+ 2000 - 3500 cm^{-1} , UV (etanoli): maksimit 220 ja 330 - 340 nm, olake 250 nm.

5801 A 50

Esimerkki 201-(4-amino-3-fluori-fenyyli)-2-tert.-butyyliamino-etanoli

Hydrokloridin sulamispiste: 196-197°C (hajoaa).

Valmistetaan esimerkin 1 mukaisesti menetelmällä a) 4'-amino-2-tert.-butyyliamino-3'-fluori-asetofenoni-hydrokloridista ja natriumboorihydridistä.

Esimerkki 211-(4-amino-3-bromi-5-fluori-fenyyli)-2-tert.-butyyliamino-etanoli

Hydrokloridin sulamispiste: 207-208°C (hajoaa).

Valmistetaan esimerkin 1 mukaisesti menetelmällä a) 4'-amino-3'-bromi-2-tert.-butyyliamino-5'-fluori-asetofenoni-hydrokloridista ja natriumboorihydridistä.

Esimerkki 221-(4-amino-3-kloori-5-trifluorimetyyli-fenyyli)-2-syklobutyyliamino-
etanoli

Hydrokloridin sulamispiste: 177-178°C.

Valmistetaan esimerkin 2 mukaisesti menetelmällä a) 4'-amino-3'-kloori-2-syklobutyyliamino-5'-trifluorimetyyli-asetofenoni-hydrokloridista ja natriumboorihydridistä.

Esimerkki 231-(4-amino-3-fluori-fenyyli)-2-syklopropyyliamino-etanoli

Hydrokloridin sulamispiste: 157-158°C (hajoaa).

Valmistetaan esimerkin 7 mukaisesti menetelmällä c) 1-(4-asetyyli-amino-3-fluori-fenyyli)-2-syklopropyyliamino-etanolista ja natriumhydroksidista.

Esimerkki 241-(4-amino-3-fluori-fenyyli)-2-tert.-butyyliamino-etanoli

Hydrokloridin sulamispiste: 196-197°C (hajoaa).

Valmistetaan esimerkin 13 mukaisesti menetelmällä c) 1-(4-amino-3-fluori-fenyyli)-2-(N-bentsyyli-N-tert.-butyyli)-amino-etanoli-hydrokloridista ja katalyyttisesti aktivoitusta vedystä.

Esimerkki 252-etyyliamino-1-(4-amino-3-kloori-5-fluori-fenyyli)-etanoli

Hydrokloridin sulamispiste: 186-188°C (hajoaa).

Valmistetaan esimerkin 1 mukaisesti menetelmän a) 2-etyyliamino-4'-amino-3'-kloori-5'-fluori-asetofenonista ja natriumboorihydridistä.

Esimerkki 261-(4-amino-3-kloori-5-fluori-fenyyli)-2-isopropyliamino-etanoli

Hydrokloridin sulamispiste: 152-154°C (hajoaa).

Valmistetaan esimerkin 1 mukaisesti menetelmällä a) 4'-amino-3'-kloori-5'-fluori-2-isopropyliamino-asetofenoni-hydrokloridista ja natriumboorihydridistä.

Esimerkki 271-(4-amino-3-kloori-5-fluori-fenyyli)-2-syklopropyyliamino-etanoli

Hydrokloridin sulamispiste: 175-177°C (hajoaa).

Valmistetaan esimerkin 1 mukaisesti menetelmällä a) 4'-amino-3'-kloori-2-syklopropyyliamino-5'-fluori-asetofenoni-hydrokloridista ja natriumboorihydridistä.

Esimerkki 281-(4-amino-3-kloori-5-fluori-fenyyli)-2-tert.-butyyliamino-etanoli

Hydrokloridin sulamispiste: 206-208°C (hajoaa).

Valmistetaan esimerkin 1 mukaisesti menetelmällä a) 4'-amino-2-tert.-butyyliamino-3'-kloori-5'-fluori-asetofenoni-hydrokloridista ja natriumboorihydridistä.

Esimerkki 291-(4-amino-3-kloori-5-fluori-fenyyli)-2-tert.-pentyyliamino-etanoli

Hydrokloridin sulamispiste: 187-188°C (hajoaa).

Valmistetaan esimerkin 1 mukaisesti menetelmällä a) 4'-amino-3'-kloori-5'-fluori-2-tert.-pentyyliamino-asetofenoni-hydrokloridista ja natriumboorihydridistä.

Esimerkki 301-(4-amino-3-kloori-5-fluori-fenyyli)-2-[1-(3,4-metyleenidioksi-fenyyli)-2-propyyliamino]-etanoli

Hydrokloridin sulamispiste: 119-121°C (hajoaa).

Valmistetaan esimerkin 1 mukaisesti menetelmällä a) 4'-amino-3'-kloori-5'-fluori-2-[1-(3,4-metyleenidioksi-fenyyli)-2-propyyliamino]-asetofenonista ja natriumhydridistä.

Esimerkki 311-(4-amino-3-kloori-5-fluori-fenyyli)-2-dimetyyliamino-etanoli

Hydrokloridin sulamispiste: 208-210°C (hajoaa).

Valmistetaan esimerkin 1 mukaisesti menetelmällä a) 4'-amino-3'-kloori-2-dimetyyliamino-5'-fluori-asetofenoni-hydrokloridista ja

880 A. 02

natriumboorihydridistä.

Esimerkki 32

1-(4-amino-3-kloori-5-fluori-fenyyli)-2-dietyyliamino-etanoli

Sulamispiste: 39-41°C.

Valmistetaan esimerkin 1 mukaisesti menetelmällä a) 4'-amino-3'-kloori-2-dietyyliamino-5'-fluori-asetofenoni-hydrokloridista ja natriumboorihydridistä.

Esimerkki 33

2-etyyliamino-1-(4-amino-3-bromi-5-fluori-fenyyli)-etanoli

Hydrokloridin sulamispiste: 167-169°C (hajoaa).

Valmistetaan menetelmällä a) esimerkin 1 mukaisesti 2-etyyliamino-4'-amino-3'-bromi-5'-fluori-asetofenoni-hydrokloridista ja natriumboorihydridistä.

Esimerkki 34

1-(4-amino-3-bromi-5-fluori-fenyyli)-2-isopropyyliamino-etanoli

Hydrokloridin sulamispiste: 171-173°C (hajoaa).

Valmistetaan esimerkin 1 mukaisesti menetelmällä a) 4'-amino-3'-bromi-5'-fluori-2-isopropyyliamino-asetofenoni-hydrokloridista ja natriumboorihydridistä.

Esimerkki 35

1-(4-amino-3-bromi-5-fluori-fenyyli)-2-syklopropyyliamino-etanoli

Hydrokloridin sulamispiste: 185-187°C (hajoaa).

Valmistetaan esimerkin 1 mukaisesti menetelmällä a) 4'-amino-3'-bromi-2-syklopropyyliamino-5'-fluori-asetofenonista ja natriumboorihydridistä.

Esimerkki 36

1-(4-amino-3-bromi-5-fluori-fenyyli)-2-(hydroksi-tert.-butyyliamino)-etanoli

Sulamispiste: 122-125°C.

Valmistetaan esimerkin 1 mukaisesti menetelmällä a) 4'-amino-3'-bromi-5'-fluori-2-(hydroksi-tert.-butyyliamino)-asetofenoni-hydrokloridista ja natriumboorihydridistä.

Esimerkki 37

1-(4-amino-3-bromi-5-fluori-fenyyli)-2-tert.-pentyyliamino-etanoli

Hydrokloridin sulamispiste: 185-187°C (hajoaa).

Valmistetaan esimerkin 1 mukaisesti menetelmällä a) 4'-amino-3'-bromi-5'-fluori-2-tert.-pentyyliamino-asetofenoni-hydrokloridista ja natriumboorihydridistä.

Esimerkki 38

1-(4-amino-3-bromi-5-fluori-fenyyli)-2-[1-(3,4-metyleenidioksi-fenyyli)-2-propyyliamino]-etanoli

Sulamispiste: 126-128°C.

Valmistetaan esimerkin 1 mukaisesti menetelmällä a) 4'-amino-3'-bromi-5'-fluori-2-/1-(3,4-metyleenidioksi-fenyyli)-2-propyyliamino/-asetofenonista ja natriumboorihydridistä.

Esimerkki 39

1-(4-amino-3-kloori-5-trifluorimetyyli-fenyyli)-2-isopropyyliamino-etanoli

Sulamispiste: 104-106°C.

Hydrokloridin sulamispiste: 185-187°C.

Valmistetaan esimerkin 2 mukaisesti menetelmällä a) 4'-amino-3'-kloori-2-isopropyyliamino-5'-trifluorimetyyli-asetofenoni-hydrokloridista ja natriumboorihydridistä.

Esimerkki 40

1-(4-amino-3-kloori-5-trifluorimetyyli-fenyyli)-2-syklopropyyliamino-
etanoli

Sulamispiste: 138-139°C.

Valmistetaan esimerkin 2 mukaisesti menetelmällä a) 4'-amino-3'-kloori-2-syklopropyyliamino-5'-trifluorimetyyli-asetofenonista ja natriumboorihydridistä.

Esimerkki 41

1-(4-amino-3-kloori-5-trifluorimetyyli-fenyyli)-2-(hydroksi-tert.-
butyyliamino)-etanoli

Hydrokloridin sulamispiste: 219-220°C.

Valmistetaan esimerkin 2 mukaisesti menetelmällä a) 4'-amino-3'-kloori-2-(hydroksi-tert.-butyyliamino)-5'-trifluorimetyyli-asetofenoni-hydrokloridista ja natriumboorihydridistä.

Esimerkki 42

1-(4-amino-3-kloori-5-trifluorimetyyli-fenyyli)-2-tert.-pentyyli-
amino-etanoli

Hydrokloridin sulamispiste: 176-178°C (hajoaa).

Valmistetaan menetelmällä a) esimerkin 2 mukaisesti 4'-amino-3'-kloori-2-tert.-pentyyliamino-5'-trifluorimetyyli-asetofenoni-hydrokloridista ja natriumboorihydridistä.

Esimerkki 43

1-(4-amino-3-kloori-5-trifluorimetyyli-fenyyli)-2-[2-metyyli-4-hyd-
roksibutyli-(2)-amino]-etanoli

Hydrokloridin sulamispiste: 148-150°C (hajoaa).

Valmistetaan esimerkin 2 mukaisesti menetelmällä a) 4'-amino-3'-kloori-2-[2-metyyli-4-hydroksi-butyli-(2)-amino]-5'-trifluorimetyyli-asetofenonista ja natriumboorihydridistä.

Esimerkki 44

2-[3-etinyyli-pentyyli-(3)-amino]-1-(4-amino-3-kloori-5-trifluorimetyylifenyyli)-etanoli

Hydrokloridin sulamispiste: 185-187°C (hajoaa).

Valmistetaan esimerkin 2 mukaisesti menetelmällä a) 2-[3-etinyyli-pentyyli-(3)-amino]-4'-amino-3'-kloori-5'-trifluorimetyyli-asetofenoni-hydrokloridista ja natriumboorihydridistä.

Esimerkki 45

1-(4-amino-3-kloori-5-trifluorimetyyli-fenyyli)-2-[1-(3,4-metyleenidioksi-fenyyli)-2-propyyliamino]-etanoli

Hydrokloridin sulamispiste: 206-207°C (hajoaa).

Valmistetaan esimerkin 2 mukaisesti menetelmällä a) 4'-amino-3'-kloori-2-[1-(3,4-metyleenidioksi-fenyyli)-2-propyyliamino]-5'-trifluorimetyyli-asetofenoni-hydrokloridista ja natriumboorihydridistä.

Esimerkki 46

1-(4-amino-3-kloori-5-trifluorimetyyli-fenyyli)-2-dimetyyliamino-etanoli

Hydrokloridin sulamispiste: 162-164°C.

Valmistetaan esimerkin 2 mukaisesti menetelmällä a) 4'-amino-3'-kloori-2-dimetyyliamino-5'-trifluorimetyyli-asetofenoni-hydrokloridista ja natriumboorihydridistä.

Esimerkki 47

1-(4-amino-3-kloori-5-trifluorimetyyli-fenyyli)-2-(N-metyyli-etyyli-amino)-etanoli

Sulamispiste: 48-49°C.

Sulamispiste: 48-49°C.

Valmistetaan esimerkin 2 mukaisesti menetelmällä a) 4'-amino-3'-kloori-2-(N-metyyli-etyyliamino)-5'-trifluorimetyyli-asetofenoni-hydrokloridista ja natriumboorihydridistä.

Esimerkki 48

1-(4-amino-3-kloori-5-trifluorimetyyli-fenyyli)-2-dietyyliamino-
etanoli

Hydrokloridin sulamispiste: 149-151°C.

Valmistetaan esimerkin 2 mukaisesti menetelmällä a) 4'-amino-3'-kloori-2-dietyyliamino-5'-trifluorimetyyli-asetofenoni-hydrokloridista ja natriumboorihydridistä.

Esimerkki 49

1-(4-amino-3-kloori-5-trifluorimetyyli-fenyyli)-2-(N-bentsyyli-N-
tert.-butyyli)-amino-etanoli

Öljy, ohutlevykromtograafisesti yhtenäinen (SiO₂; kloroformi:
oli = 15:1; Rf-arvo: ~ 0,75).

Valmistetaan esimerkin 2 mukaisesti menetelmällä a) 2'-amino-2-(N-bentsyyli-N-tert.-butyyli)-amino-3'-kloori-5'-trifluorimetyyli-asetofenonista ja natriumboorihydridistä.

Esimerkki 50

1-(4-amino-3-bromi-5-trifluorimetyyli-fenyyli)-2-isopropyyliamino-
etanoli

Sulamispiste: 102-103°C.

Hydrokloridin sulamispiste: 177-179°C (hajoaa).

Valmistetaan menetelmällä a) esimerkin 2 mukaisesti 4'-amino-3'-bromi-2-isopropyyliamino-5'-trifluorimetyyli-asetofenoni-hydrokloridista ja natriumboorihydridistä.

Esimerkki 51

1-(4-amino-3-bromi-5-trifluorimetyyli-fenyyli)-2-syklopropyyliamino-
etanoli

Sulamispiste: 141,5 - 142,5°C.

Hydrokloridin sulamispiste: 195 - 195,5°C (hajoaa).

Valmistetaan esimerkin 2 mukaisesti menetelmällä a) 4'-amino-3'-bromi-2-syklopropyyliamino-5'-trifluorimetyyli-asetofenoni-hydrokloridista ja natriumboorihydridistä.

Esimerkki 52

1-(4-amino-3-bromi-5-trifluorimetyyli-fenyyli)-2-tert.-butyyliamino-
etanoli

Sulamispiste: 85-87°C.

Hydrokloridin sulamispiste: 205-206°C (hajoaa).

Valmistetaan esimerkin 2 mukaisesti menetelmällä a) 4'-amino-3'-bromi-2-tert.-butyyliamino-5'-trifluorimetyyli-asetofenoni-hydrokloridista ja natriumboorihydridistä.

Esimerkki 53

1-(4-amino-3-bromi-5-trifluorimetyyli-fenyyli)-2-syklobutyliamino-
etanoli

Hydrokloridin sulamispiste: 189-191°C (hajoaa).

Valmistetaan esimerkin 2 mukaisesti menetelmällä a) 4'-amino-3'-bromi-2-syklobutyliamino-5'-trifluorimetyyli-asetofenoni-hydrokloridista ja natriumboorihydridistä.

Esimerkki 54

1-(4-amino-3-bromi-5-trifluorimetyyli-fenyyli)-2-tert.-pentyyliamino-
etanoli

Hydrokloridin sulamispiste: 166,5 - 168,5°C (hajoaa).

Valmistetaan esimerkin 2 mukaisesti menetelmällä a) 4'-amino-3'-bromi-2-tert.-pentyyliamino-5'-trifluorimetyyli-asetofenoni-hydrokloridista ja natriumboorihydridistä.

Esimerkki 55

2-[3-etinyyli-pentyyli-(3)-amino]-1-(4-amino-3-bromi-5-trifluorime-
tyylifenyyli)-etanoli

Hydrokloridin sulamispiste: 189 - 190°C (hajoaa).

Valmistetaan menetelmällä a) esimerkin 2 mukaisesti 2-/3-etinyyli-pentyyli-(3)-amino/-4'-amino-3'-bromi-5'-trifluorimetyyli-asetofenoni-hydrokloridista ja natriumboorihydridistä.

Esimerkki 56

1-(4-amino-3-bromi-5-trifluorimetyyli-fenyyli)-2-dimetyyliamino-
etanoli

Hydrokloridin sulamispiste: 149-151°C.

Valmistetaan esimerkin 2 mukaisesti menetelmällä a) 4'-amino-3'-bromi-2-dimetyyliamino-5'-trifluorimetyyli-asetofenoni-hydrokloridista ja natriumboorihydridistä.

Esimerkki 57

1-(4-amino-3-bromi-5-trifluorimetyyli-fenyyli)-2-(N-metyyli-etyyli-
amino)-etanoli

Sulamispiste: 52,5 - 53,5°C.

Valmistetaan esimerkin 2 mukaisesti menetelmällä a) 4'-amino-3'-bromi-2-(N-metyyli-etyyliamino)-5'-trifluorimetyyli-asetofenoni-hydrokloridista ja natriumboorihydridistä.

Esimerkki 58

1-(4-amino-3-bromi-5-trifluorimetyyli-fenyyli)-2-dietyyliamino-
etanoli

Hydrokloridin sulamispiste: 159-160°C.

Valmistetaan esimerkin 2 mukaisesti menetelmällä a) 4'-amino-3'-bromi-2-dietyyliamino-5'-trifluorimetyyli-asetofenoni-hydrokloridista ja natriumboorihydridistä.

Esimerkki 59

1-(4-amino-3-metyyli-fenyyli)-2-tert.-butyyliamino-etanoli

Dihydrokloridin sulamispiste: 108°C (hajoaa).

Valmistetaan esimerkin 3 mukaisesti menetelmä a) 4'-amino-3'-metyyli-2-tert.-butyyliamino-asetofenonista ja natriumboorihydridistä.

Esimerkki 60

1-(4-amino-3-kloori-5-metyyli-fenylyli)-2-metyyliamino-etanoli

Sulamispiste: 95-96°C.

Valmistetaan menetelmällä a) esimerkin 3 mukaisesti 4'-amino-3'-kloori-5'-metyyli-2-metyyliamino-asetofenonista ja natriumboorihydridistä.

Esimerkki 61

2-etyyliamino-1-(4-amino-3-kloori-5-metyyli-fenylyli)-etanoli

Sulamispiste: 107-108,5°C.

Valmistetaan esimerkin 3 mukaisesti menetelmällä a) 2-etyyliamino-4'-amino-3'-kloori-5'-metyyli-asetofenonista ja natriumboorihydridistä.

Esimerkki 62

1-(4-amino-3-kloori-5-metyyli-fenylyli)-2-dimetyyliamino-etanoli

Hydrokloridin sulamispiste: 120-125°C (hajoaa).

Valmistetaan esimerkin 1 mukaisesti menetelmällä a) 4'-amino-3'-kloori-2-dimetyyliamino-5'-metyyli-asetofenoni-hydrokloridista ja natriumboorihydridistä.

Esimerkki 63

1-(4-amino-3-kloori-5-metyyli-fenylyli)-2-(N-metyyli-etyyliamino)-etanoli

Hydrokloridin sulamispiste: 93-96°C.

Valmistetaan esimerkin 1 mukaisesti menetelmällä a) 4'-amino-3'-kloori-5'-metyyli-2-(N-metyyli-etyyliamino)-asetofenoni-hydrokloridista ja natriumboorihydridistä.

Esimerkki 641-(4-amino-3-kloori-5-metyyli-fenyyli)-2-dietyyliamino-etanoli

Hydrokloridin sulamispiste: 118-122°C (hajoaa).

Valmistetaan esimerkin 1 mukaisesti menetelmällä a) 4'-amino-3'-kloori-2-dietyylilaimino-5'-metyyli-asetofenoni-hydrokloridista ja natriumboorihydridistä.

Esimerkki 651-(4-amino-3-kloori-5-metyyli-fenyyli)-2-(N-bentsyyli-N-tert.-butyyliamino-etanoli

Hydrokloridin sulamispiste: 200-201°C.

Valmistetaan esimerkin 3 mukaisesti menetelmällä a) 4'-amino-2-(N-bentsyyli-N-tert.-butyyli)-amino-3'-kloori-5'-metyyli-asetofenonista ja natriumboorihydridistä.

Esimerkki 661-(4-amino-3-bromi-5-metyyli-fenyyli)-2-dimetyyliamino-etanoli

Hydrokloridin sulamispiste: 123-125°C (hajoaa).

Valmistetaan esimerkin 3 mukaisesti menetelmällä a) 4'-amino-3'-bromi-2-dimetyyliamino-5'-metyyli-asetofenonista ja natriumboorihydridistä.

Esimerkki 671-(4-amino-3-bromi-5-metyyli-fenyyli)-2-dietyyliamino-etanoli

Sulamispiste: 48-50°C.

Valmistetaan menetelmällä a) esimerkin 3 mukaisesti 4'-amino-3'-bromi-2-dietyyliamino-5'-metyyli-asetofenonista ja natriumboorihydridistä.

Esimerkki 681-(4-amino-3-bromi-5-metyyli-fenyyli)-2-(N-bentsyyli-N-tert.-butyyli)-amino-etanoli

Valmistetaan esimerkin 3 mukaisesti menetelmällä a) 4'-amino-3'-bromi-2-(N-bentsyyli-N-tert.-butyyli)-amino-5'-metyyli-asetofenonista ja natriumboorihydridistä.

Aine on ohutlevykromatograafisesti puhdasta (SiO₂; kloroformi: metanoli =):1, RF-arvo: ~ 0,9).

Esimerkki 69

1-(3-etyyli-4-amino-5-kloori-fenyyli)-2-dietyyliamino-etanoli

Hydrokloridin sulamispiste: 121-124°C.

Valmistetaan esimerkin 3 mukaisesti menetelmällä a) 3'-etyyli-4'-amino-5'-kloori-2-dietyyliamino-asetofenonista ja natriumboorihydridistä.

Esimerkki 70

1-(3-etyyli-4-amino-5-bromi-fenyyli)-2-dietyyliamino-etanoli

Hydrokloridin sulamispiste: 132-134°C.

Valmistetaan esimerkin 3 mukaisesti menetelmällä a) 3'-etyyli-4'-amino-5'-bromi-2-dietyyliamino-asetofenonista ja natriumboorihydridistä.

Esimerkki 71

1-(4-amino-3-tert.-butyyli-5-kloori-fenyyli)-2-tert.-butyyliamino-etanoli

Hydrokloridin sulamispiste: 218°C:sta lähtien (hajoaa).

Valmistetaan esimerkin 1 mukaisesti menetelmällä a) 4'-amino-3'-tert.-butyyli-2-tert.-butyyliamino-5'-kloori-asetofenonista ja natriumboorihydridistä.

Esimerkki 72

1-(4-amino-3-hydroksimetyyli-fenyyli)-2-dimetyyliamino-etanoli

Valmistetaan esimerkin 1 mukaisesti 4'-amino-2-dimetyyliamino-3'-hydroksimetyyli-asetofenonista ja natriumboorihydridistä.

Rakenne osoitetaan UV- ja IR-spektreillä. UV (etanoli): maksimi 250 nm ($E=0,5$), olake 275-305 nm ($E=0,11$); IR (CH_2Cl_2): OH 3600 cm^{-1} , NH_2 3380 ja 3450 cm^{-1} , $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 2780 ja 2830 cm^{-1} .

Esimerkki 73

1-(4-amino-3-hydroksimetyyli-fenyyli)-2-dietyyliamino-etanoli

Hydrokloridin sulamispiste: 125°C :sta lähtien (hajoaa).

Valmistetaan esimerkin 1 mukaisesti menetelmällä a) 4'-amino-2-dietyyliamino-2'-hydroksimetyyli-asetofenonista ja natriumboorihydridistä.

Esimerkki 74

1-(4-amino-3-kloori-5-syani-fenyyli)-2-isopropyliamino-etanoli

Hydrokloridin sulamispiste: $185-188^\circ\text{C}$.

Valmistetaan menetelmällä a) esimerkin 3 mukaisesti 4'-amino-3'-kloori-5'-syani-2-isopropyliamino-asetofenonista ja natriumboorihydridistä.

Esimerkki 75

1-(4-amino-3-kloori-5-syani-fenyyli)-2-tert.-butyyliamino-etanoli

Sulamispiste: $125-133^\circ\text{C}$.

Valmistetaan menetelmällä a) esimerkin 3 mukaisesti 4'-amino-3'-kloori-5'-syani-2-tert.-butyyliamino-asetofenonista ja natriumboorihydridistä.

Esimerkki 76

1-(4-amino-3-kloori-5-syani-fenyyli)-2-dimetyyliamino-etanoli

Hydrokloridin sulamispiste: $187-189^\circ\text{C}$.

Valmistetaan esimerkin 3 mukaisesti menetelmällä a) 4'-amino-3'-kloori-5'-syani-2-dimetyyliamino-asetofenonista ja natriumboorihydridistä.

Esimerkki 771-(4-amino-3-kloori-5-syani-fenyyli)-2-dietyyliamino-etanoli

Sulamispiste: 69-71°C.

Valmistetaan esimerkin 3 mukaisesti menetelmällä a) 4'-amino-3'-kloori-5'-syani-2-dietyyliamino-asetofenonista ja natriumboorihydridistä.

Esimerkki 781-(4-amino-3-bromi-5-syani-fenyyli)-2-isopropyyliamino-etanoli

Hydrokloridin sulamispiste: 186-189°C.

Valmistetaan esimerkin 3 mukaisesti menetelmällä a) 4'-amino-3'-bromi-5'-syani-2-isopropyyliamino-asetofenonista ja natriumboorihydridistä.

Esimerkki 791-(4-amino-3-bromi-5-syani-fenyyli)-2-tert.-butyyliamino-etanoli

Hydrokloridin sulamispiste: 213-125°C.

Valmistetaan esimerkin 3 mukaisesti menetelmällä a) 4'-amino-3'-bromi-2-tert.-butyyliamino-5'-syani-asetofenonista ja natriumboorihydridistä.

Esimerkki 801-(4-amino-3-bromi-5-syani-fenyyli)-2-dietyyliamino-etanoli

Sulamispiste: 72-74°C.

Valmistetaan esimerkin 3 mukaisesti menetelmällä a) 4'-amino-3'-bromi-5'-syani-2-dietyyliamino-asetofenonista ja natriumboorihydridistä.

Esimerkki 811-(4-amino-3-bromi-5-karboksi-fenyyli)-2-tert.-butyyliamino-etanoli

Sulamispiste: 218°C:sta lähtien (hajooa).

Valmistetaan esimerkin 3 mukaisesti menetelmällä a) 4'-amino-3'-bromi-2-tert.-butyyliamino-5'-karboksi-asetofenonista ja natriumboorihydridistä.

Esimerkki 82

1-(4-amino-3-kloori-5-metoksi-fenyyli)-2-tert.-butyyliamino-etanoli

Hydrokloridin sulamispiste: 175-178°C (hajoaa).

Valmistetaan esimerkin 1 mukaisesti menetelmällä a) 4'-amino-2-tert.-butyyliamino-3'-kloori-5'-metoksi-asetofenoni-hydrokloridista ja natriumboorihydridistä.

Esimerkki 83

1-(4-amino-5-bromi-3-hydroksimetyyli-fenyyli)-2-dimetyyliamino-
etanoli

Sulamispiste: 87-92°C.

Valmistetaan esimerkin 6 mukaisesti menetelmällä b) broomaamalla 1-(4-amino-3-hydroksimetyyli-fenyyli)-2-dimetyyliamino-etanoli.

Esimerkki 84

1-(4-amino-5-bromi-3-dimetyyliaminometyyli-fenyyli)-2-tert.-butyyli-
amino-etanoli

Sulamispiste: 127-129°C.

Valmistetaan esimerkin 6 mukaisesti menetelmällä b) broomaamalla 1-(4-amino-3-dimetyyliaminometyyli-fenyyli)-2-tert.-butyyliamino-etanoli.

Esimerkki 85

1-(4-amino-5-bromi-3-dimetyyliaminometyyli-fenyyli)-2-dimetyyliamino-
etanoli

Valmistetaan esimerkin 6 mukaisesti menetelmällä b) broomaamalla 1-(4-amino-3-dimetyyliaminometyyli-fenyyli)-2-dimetyyliamino-etanoli.

Rakenne osoitetaan NMR-spektrillä ($\text{DCCl}_3/\text{DC}_3\text{OD}$): 2,2 ppm singletti /6 protonia, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ /, 2,35 ppm singletti /6 protonia, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ /, 1,8-3,0 ppm multipletti (2 protonia, CH_2), 3,45 ppm singletti (2 protonia, CH_2), 4,4-4,8 ppm multipletti (1 protoni, CH), 6,96 ppm dubletti ja 7,4 ppm dubletti (2 aromaattista protonia).

Esimerkki 86

2-etyyliamino-1-(4-amino-3-fluori-fenyyli)-etanoli

Hydrokloridin sulamispiste: 187-188°C (hajoaa).

Valmistetaan esimerkin 7 mukaisesti menetelmällä c) 1-(4-asetyyliamino-3-fluori-fenyyli)-2-etyyliamino-etanolista ja natriumhydroksidista.

Esimerkki 87

1-(4-amino-3-fluori-fenyyli)-2-isopropyliamino-etanoli

Hydrokloridin sulamispiste: 156-158°C (hajoaa).

Valmistetaan esimerkin 7 mukaisesti menetelmällä c) 1-(4-asetyyliamino-3-fluori-fenyyli)-2-isopropyliamino-etanolista ja natriumhydroksidista.

Esimerkki 88

1-(4-amino-3-fluori-fenyyli)-2-tert.-pentyliamino-etanoli

Hydrokloridin sulamispiste: 153-155°C (hajoaa).

Valmistetaan esimerkin 7 mukaisesti menetelmällä c) 1-(4-asetyyliamino-3-fluori-fenyyli)-2-tert.pentyliamino-etanolista ja natriumhydroksidista.

Esimerkki 89

89

1-(4-amino-3-fluori-fenyyli)-2-dimetyyliamino-etanoli

Valmistetaan esimerkin 7 mukaisesti menetelmällä c) 1-(4-asetyyliamino-3-fluorifenyyli)-2-dimetyyliamino-etanolista ja natriumhydroksidista.

Öljy; rakenne osoitetaan IR- ja UV-spektrillä. IR (CH_2Cl_2): OH vapaa 3550 cm^{-1} , NH_2 3370 ja 3450 cm^{-1} , OH assosioitunut $3200 - 3500\text{ cm}^{-1}$, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 2780 ja 2830 cm^{-1} , aromaattinen $\text{C} = \text{C}$ 1635 cm^{-1} . UV (etanoli): maksimit 238 nm ($E = 0,6$) ja 288 nm ($E = 0,13$).

Esimerkki 90

1-(4-amino-3-fluori-fenyyli)-2-dietyyliamino-~~etanoli~~

Hydrokloridin sulamispiste: $122-125^\circ\text{C}$ (hajoaa).

Valmistetaan esimerkin 7 mukaisesti menetelmällä c) 1-(4-asetyyli-amino-3-fluori-fenyyli)-2-dietyyliamino-etanolistä ja natriumhydroksidista.

Esimerkki 91

1-(4-amino-3-dimetyyliaminometyyli-fenyyli)-2-tert.-butyyliamino-~~etanoli~~

Sulamispiste: $55-59^\circ\text{C}$.

Valmistetaan esimerkin 7 mukaisesti menetelmällä c) saippuoimalla etanolipitoisella natriumhydroksidilla 1-(4-asetyyli-amino-3-dimetyyliaminometyyli-fenyyli)-2-tert.-butyyliamino-etanoli.

Esimerkki 92

1-(4-amino-3-dimetyyliaminometyyli-fenyyli)-2-dimetyyliamino-~~etanoli~~

Valmistetaan esimerkin 7 mukaisesti menetelmällä c) saippuoimalla etanolipitoisella natriumhydroksidilla 1-(4-asetyyli-amino-3-dimetyyliaminometyyli-fenyyli)-2-dimetyyliamino-etanoli.

Rakenne osoitetaan NMR-spektrillä (CDCl_3): $2,2\text{ ppm}$ singletti /6 protonia, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ /, $2,35\text{ ppm}$ singletti /6 protonia, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ /, $1,6-2,9\text{ ppm}$ multiplletti (2 protonia, CH_2) $3,42\text{ ppm}$ singletti (2 protonia, CH_2), $4,4-4,8\text{ ppm}$ multiplletti (1 protoni, CH), $6,6-7,18\text{ ppm}$ multiplletti (3 aromaattista protonia).

Esimerkki 931-(4-amino-3-hydroksimetyyli-fenyyli)-2-tert.-butyyliamino-etanoli

Sulamispiste: 123-128°C.

Valmistetaan esimerkin 13 mukaisesti menetelmällä c) 1-(4-amino-3-hydroksimetyylifenyyli)-2-(N-bentsyyli-N-tert.-butyyli)-amino-etanolista käyttämällä vetyä palladium-aktiivihieilen läsnäollessa.

Esimerkki 941-(4-amino-3-kloori-5-hydroksimetyyli)-2-tert.-butyyliamino-etanoli

Valmistetaan esimerkin 13 mukaisesti menetelmällä c) 1-(4-amino-3-kloori-5-hydroksimetyyli-fenyyli)-2-(N-bentsyyli-N-tert.-butyyli)-amino-etanolista käyttämällä vetyä palladium-aktiivihieilen läsnäollessa.

Rakenne osoitetaan NMR-spektrillä (CDCl₃): 1,1 ppm singletti (3 protonia, C(CH₃)₃/), 2,0-3,6 ppm multipletti (2 protonia, CH₂), 4,6 ppm singletti (2 protonia, CH₂), 4,2-4,6 ppm multipletti (1 protoni, CH), 6,9 ppm dubletti ja 7,2 ppm dubletti (2 aromaattista protonia).

Esimerkki 951-(4-amino-3-trifluorimetyyli-fenyyli)-2-isopropyyliamino-etanoli

Sulamispiste: 136-137,5°C.

Valmistetaan esimerkin 14 mukaisesti menetelmällä d) 1-(4-amino-3-bromi-5-trifluorimetyyli-fenyyli)-2-isopropyyliamino-etanolista ja katalyyttisesti aktivoidusta vedystä.

Esimerkki 961-(4-amino-3-trifluorimetyyli-fenyyli)-2-dimetyyliamino-etanoli

Sulamispiste: 64-66,5°C.

Valmistetaan esimerkin 14 mukaisesti menetelmällä d) 1-(4-amino-3-bromi-5-trifluorimetyyli-fenyyli)-2-dimetyyliamino-etanoli-hydrokloridista ja katalyyttisesti aktivoidusta vedystä.

Esimerkki 971-(4-amino-3-trifluorimetyyli-fenyyli)-2-(N-metyyli-etyyliamino)-etanoli

Valmistetaan esimerkin 14 mukaisesti menetelmällä d) 1-(4-amino-3-bromi-5-trifluorimetyyli-fenyyli)-2-(N-metyyli-etyyliamino)-etanolista ja katalyyttisesti aktivoidusta vedystä.

Öljy; ohutlevykromatograafisesti yhtenäinen (Rf-arvo: 0,2; SiO₂; kloroformi:metanoli:väkevä ammoniakki = 90:10:1);

Alkuaineanalyysi:

C₁₂H₁₇F₃N₂O (262,3)

Laskettu: C 54,95 H 6,53 N 10,68

Saatu: C 54,70 H 6,55 N 10,68

Esimerkki 981-(4-amino-3-trifluorimetyyli-fenyyli)-2-dietyyliamino-etanoli

Valmistetaan esimerkin 14 mukaisesti menetelmällä d) 1-(4-amino-3-bromi-5-trifluorimetyyli-fenyyli)-2-dietyyliamino-etanoli-hydrokloridista ja katalyyttisesti aktivoidusta vedystä.

Öljy; ohutlevykromatograafisesti yhtenäinen (Rf-arvo: ~ 0,3, SiO₂, kloroformi:metanoli:väkevä ammoniakki = 90:10:1); rakenne osoitetaan NMR-spektrillä (CDCl₃): 1,1 ppm tripletti /6 protonia, N(CH₂-CH₃)₂/, 2,55 ppm multipletti /6 protonia, N(CH₂-)₃/, 4,5 ppm multipletti, (1 protoni, CH), 6,7 ppm dubletti ja 7,3 ppm dubletti (2 aromaattista protonia).

Esimerkki 991-(4-amino-3-metyyli-fenyyli)-2-(N-bentsyyli-N-tert.-butyyli)-amino-etanoli

Dihydrokloridin sulamispiste: 145°C:sta lähtien (hajoaa).

Valmistetaan esimerkin 16 mukaisesti menetelmällä d) 1-(4-amino-3-bromi-5-metyylifenyyli)-2-(N-bentsyyli-N-tert.-butyyli)-amino-etanolista ja katalyyttisesti aktivoidusta vedystä.

Esimerkki 1001-(4-amino-3-syani-fenyyli)-2-isopropyylimino-etanoli

Sulamispiste: 159-161°C.

Valmistetaan esimerkin 16 mukaisesti menetelmällä d) 1-(4-amino-3-bromi-5-syanifenyyli)-2-isopropyylimino-etanolista ja katalyyttisesti aktivoitusta vedystä.

Esimerkki 1011-(4-amino-3-syani-fenyyli)-2-tert.-butyylimino-etanoli

Sulamispiste: 181-185°C.

Valmistetaan esimerkin 16 mukaisesti menetelmällä d) 1-(4-amino-3-bromi-5-syani-fenyyli)-2-tert.-butyylimino-etanolista ja katalyyttisesti aktivoitusta vedystä.

Esimerkki 1021-(4-amino-3-syani-fenyyli)-2-dimetyylimino-etanoli

Dihydrokloridin sulamispiste: 130-133°C (hajoaa).

Valmistetaan esimerkin 16 mukaisesti menetelmällä d) 1-(4-amino-3-bromi-5-syani-fenyyli)-2-dimetyylimino-etanolista katalyyttisesti aktivoitun vedyn avulla.

Esimerkki 1031-(4-amino-3-syani-fenyyli)-2-dietyylimino-etanoli

Valmistetaan esimerkin 16 mukaisesti menetelmällä d) 1-(4-amino-3-bromi-5-syani-fenyyli)-2-dietyylimino-etanolista ja katalyyttisesti aktivoitusta vedystä.

Öljy; alkuaineanalyysi:

$C_{13}H_{19}N_3O$ (233,3)			
Maastettu:	C 67,00	H 8,20	N 18,00
Saatu:	67,00	8,40	17,81.

Esimerkki 104

1-(4-amino-3-kloori-5-trifluorimetyyli-fenyyli)-2-tert.-butyyliamino-
etanoli

Hydrokloridin sulamispiste: 205-207°C (hajoaa). Valmistetaan esimerkin 8 mukaisesti menetelmällä c) 2-tert.-butyyli-amino-1-[3-kloori-4-(p-kloori-bentsoyyliamino)-5-trifluorimetyyli-fenyyli]-etanolista ja natriumhydroksidista.

Esimerkki 105

1-(4-amino-3-fluori-fenyyli)-2-tert.-butyyliamino-etanoli

Hydrokloridin sulamispiste: 196-197°C (hajoaa). Valmistetaan esimerkin 7 mukaisesti menetelmällä c) 1-(4-bentsoyli-amino-3-fluori-fenyyli)-2-tert.-butyyliamino-etanolista ja natriumhydroksidista.

Esimerkki 106

1-(4-amino-3-kloori-5-fluori-fenyyli)-2-tert.-butyyliamino-etanoli

Hydrokloridin sulamispiste: 206-208°C (hajoaa). Valmistetaan esimerkin 7 mukaisesti menetelmällä c) 2-tert.-butyyli-amino-1-(3-kloori-5-fluori-4-propionyyliamino-fenyyli)-etanolista ja natriumhydroksidista.

Esimerkki 107

1-(4-amino-3-bromi-5-trifluorimetyyli-fenyyli)-2-syklopentyyliamino-
etanoli

Sulamispiste: 100-102,5°C (hajoaa). Valmistetaan esimerkin 2 mukaisesti menetelmällä a) 4'-amino-3'bromi-2-syklopentyyliamino-5'-trifluorimetyyli-asetofenoni-hydrokloridista ja natriumboorihydridistä.

Esimerkki 108

1-(4-amino-3-bromi-5-syani-fenyyli)-2-syklopropyyliamino-etanoli

3 g natriumboorihydridiä lisätään liuokseen, joka sisältää 7,5 g 4'-amino-3'-bromi-5'-syani-2-syklopropyyliamino-asetofenonia, 200 ml tetrahydrofuraania ja 100 ml vettä, ja sekoitetaan tunti; ylimääräinen natriumboorihydridi hajotetaan lisäämällä asetonia. Liukenemattomat ainekset suodatetaan pois ja liuotin tislataan pois tyhjiössä; jäännös liuotetaan kuumaan isopropanoliin. Lisäämällä isopropanolipitoista suolahappoa saadaan 1-(4-amino-3-bromi-5-syani-fenyyl)-2-syklopropyyliamino-etanolin hydrokloridi, joka kiteytetään uudelleen isopropanolista. Sulamispiste: 190-193°C (hajoaa).

Esimerkki 109

1-(4-amino-3-bromi-5-fluori-fenyyl)-2-syklobutyylimino-etanoli

a) 20 g 4'-amino-3'-bromi-5'-fluori-asetofenonia liuotetaan 300 ml:aan kloroformia. Kiehumislämmössä tiputetaan samalla sekoittaen hitaasti liuos, jossa on 4,3 ml bromia 20 ml:ssa kloroformia. Kun lisäys on tapahtunut loppuun, sekoitetaan vielä 5 minuuttia kiehumislämpötilassa ja jäädytetään sen jälkeen huoneen lämpötilaan. 4'-amino-3',2-dibromi-5'-fluori-asetofenonin puhdistamattomaan liuokseen tiputetaan edelleen sekoittaen ja jäissä jäädyttäen seos, joka sisältää 15 g syklobutyyliminiä ja 14 ml trietyyliminiä. Lisäyksen jälkeen kuumennetaan 2 tuntia refluksointilämpötilassa. Jäädyttämisen jälkeen pestään vedellä ja orgaaninen faasi haihdutetaan tyhjiössä kuiviin. Jäännös on raakaa 4'-amino-3'-bromi-2-syklobutyylimino-5'-fluori-asetofenonia.

b) Kohdassa a) saatu raaka ketoni liuotetaan 30 ml:aan tetrahydrofuraania. Liuokseen lisätään 5 ml vettä ja sen jälkeen lisätään samalla sekoittaen ja jäillä jäädyttäen annoksittain 4,5 g natriumboorihydridiä. Liuosta sekoitetaan jäädyttäen 3 tuntia ja sen jälkeen annetaan seistä huoneen lämpötilassa yön yli. Tämän jälkeen hajotetaan ylimääräinen natriumboorihydridi asetonilla ja liuos haihdutetaan tyhjiössä kuiviin. Jäännös jaetaan veden ja kloroformin kesken, orgaaninen faasi uutetaan kolme kertaa 100 ml:lla 2n suolahappoa, yhdistetyt suolahappouutteet tehdään alkaliseksi natriumhydroksidilla ja uutetaan kloroformilla. Kloroformiliuos pestään vedellä, kuivataan natriumsulfaatilla ja haihdutetaan tyhjiössä kuiviin. Jäljelle jäänyt raaka 1-(4-amino-3-bromi-5-fluori-fenyyl)-2-syklobutyylimino-

liamino-etanolijäännös liuotetaan isopropanoliin ja tehdään happameksi pH-arvoon 5 eetteripitoisella suolahapolla. Kiteytyminen tapahtuu eetteriä lisättäessä. Halutun yhdisteen erottautunut hydrokloridi kiteytetään uudelleen isopropanolista. Sulamispiste: 164-166°C (hajoaa).

Esimerkki 110

1-(4-amino-3-bromi-5-jodi-fenyyli)-2-isopropyliamino-etanoli- hydrokloridi

5,15 g 1-(4-amino-3-fluori-fenyyli)-2-isopropyliamino-etanolia liuotetaan 300 ml:aan etikkahappoa, lisätään 80 g jodia ja 4,0 g elohopea(II)-oksidia ja sekoitetaan voimakkaasti huoneen lämpötilassa 2,5 tuntia. Sen jälkeen kiinteät aineet erotetaan pois suodattamalla, tummanruskeasta suodoksesta poistetaan väri kyllästetyllä natriumvetysulfiiittiliuoksella ja laimennetaan vedellä noin 1 litraan. Säädetään alkaliseksi 10n natriumhydroksidilla ja jäädyttäen ja uutetaan kloroformilla. Kloroformifaasi kuivataan natriumsulfaatilla ja haihdutetaan tyhjiössä kuiviin. Jäännös liuotetaan metanoliin ja tehdään happameksi eetteripitoisella suolahapolla pH-arvoon 4,5. Liuos haihdutetaan tyhjiössä kuiviin ja kiinteä jäännös kiteytetään absoluuttisesta etanolista. Sulamispiste: 203-205°C (hajoaa).

Esimerkki 111

1-(4-amino-3-dietyyliaminometyyli-fenyyli)-2-tert.-butyyliamino- etanoli

6,0 g 1-(4-asetyyliamino-3-dietyyliaminometyyli-fenyyli)-2-tert.-butyyliamino-etanola keitetään refluksoiden 35 tuntia seoksessa, joka sisältää 50 ml etanolia ja 50 ml 4n natriumhydroksidia. Sen jälkeen etanoli tislataan pois, laimennetaan vedellä ja uutetaan kaksi kertaa kloroformilla. Orgaaninen faasi kuivataan natriumsulfaatilla ja haihdutetaan. Puhdistetaan pylväskromatograafisesti (piihappogeeli; metanoli) ja 1-(4-amino-3-dietyyliamiometyylifenyyli)-2-tert.-butyyliamino-etanoli kiteytetään petrolieetteristä. Sulamispiste: 86-90°C.

Esimerkki 1121-(4-amino-3-syani-fenyyli)-2-syklopropyyliamino-etanoli

4 g 1-(4-amino-3-bromi-5-syani-fenyyli)-2-syklopropyyliamino-etanolia liuotetaan metanoliin ja hydrataan huoneen lämpötilassa ja vetypaineessa 3-5 aty sen jälkeen, kun liuokseen on lisätty 1 g palladiumia hiilellä (10-prosenttista). Sen jälkeen kun vedyn kulutus on lakannut, katalyytti suodatetaan pois, suodos haihdutetaan tyhjiössä kuiviin ja jäännös jaetaan laimean natriumhydroksidin ja kloroformin kesken. Kloroformifaasia haihdutettaessa saadaan 1-(4-amino-3-syani-fenyyli)-2-syklopropyyliamino-etanoli öljynä, joka puhdistetaan kromatograafisesti pihappogeelillä (eluoaintiaine: kloroformi:metanoli = 9:1) ja kiteytetään isopropanolista dihydrokloridina lisäämällä eetteripitoista suolahappoa. Sulamispiste: 148-151°C (hajoaa).

Esimerkki 1131-(4-amino-3-bromi-5-fluori-fenyyli)-2-syklopentyyliamino-etanoli

Hydrokloridin sulamispiste: 167-170°C (hajoaa). Valmistetaan esimerkin 109 mukaisesti menetelmällä a) 4'-amino-3'-bromi-2-syklopentyyliamino-5'-fluori-asetofenonista ja natriumboorihydridistä.

Esimerkki 1141-(4-amino-3-bromi-5-fluori-fenyyli)-2-sykloheksyyliamino-etanoli

Hydrokloridin sulamispiste: 191-195°C (hajoaa). Valmistetaan menetelmällä a) esimerkin 109 mukaisesti 4'-amino-3'-bromi-2-sykloheksyyliamino-5'-fluori-asetofenonista ja natriumboorihydridistä

Esimerkki 1151-(4-amino-3-bromi-5-fluori-fenyyli)-2-sykloheptyyliamino-etanoli

Hydrokloridin sulamispiste: 187-189°C (hajoaa). Valmistetaan esimerkin 109 mukaisesti menetelmällä a) 4'-amino-3'-bromi-2-sykloheptyyliamino-5'-fluori-asetofenonista ja natriumboorihydridistä.

Esimerkki 1161-(4-amino-3-fluori-5-jodi-fenylyli)-2-syklopropyyliamino-etanoli

Hydrokloridin sulamispiste: 199-201°C (hajoaa).

Valmistetaan esimerkin 109 mukaisesti menetelmällä a) 4'-amino-2-syklopropyyliamino-3'-fluori-5'-jodi-asetofenonista ja natriumboori-hydridistä.

Esimerkki 1171-(4-amino-3-fluori-5-jodi-fenylyli)-2-isopropyyliamino-etanoli

Hydrokloridin sulamispiste: 203-205°C (hajoaa).

Valmistetaan esimerkin 109 mukaisesti menetelmällä a) 4'-amino-3'-fluori-2-isopropyyliamino-5'-jodi-asetofenonista ja natriumboori-hydridistä.

Esimerkki 1181-(4-amino-3-fluori-5-jodi-fenylyli)-2-syklobutyylimino-etanoli

Hydrokloridin sulamispiste: 197-199°C (hajoaa).

Valmistetaan menetelmällä a) esimerkin 109 mukaisesti 4'-amino-2-syklobutyylimino-3'-fluori-5'-jodi-asetofenonista ja natriumboori-hydridistä.

Esimerkki 1191-(4-amino-3-fluori-5-jodi-fenylyli)-2-tert.-butyyliamino-etanoli

Hydrokloridin sulamispiste: 207-209°C (hajoaa).

Valmistetaan esimerkin 109 mukaisesti menetelmällä a) 4'-amino-2-tert.-butyyliamino-3'-fluori-5'-jodi-asetofenonista ja natriumboori-hydridistä.

Esimerkki 1201-(4-amino-3-fluori-5-jodi-fenylyli)-2-(hydroksi-tert.-butyyliamino)-etanoli

Hydrokloridin sulamispiste: 200-202°C (hajoaa).

Valmistetaan esimerkin 111 mukaisesti menetelmällä a) 4'-amino-3'-fluori-2-(hydroksi-tert.-butyyliamino)-5'-jodi-asetofenonista ja natriumboorihydridistä.

Esimerkki 121

2-etyyliamino-1-(4-amino-3-syani-5-fluori-fenyyli)-etanoli

Hydrokloridin sulamispiste: 216-218°C (hajoaa).

Valmistetaan menetelmällä a) esimerkin 109 mukaisesti 2-etyyliamino-4'-amino-3'-syani-5'-fluori-asetofenonista ja natriumboorihydridistä.

Esimerkki 122

1-(4-amino-3-syani-5-fluori-fenyyli)-2-syklopropyyliamino-etanoli

Hydrokloridin sulamispiste: 188-190°C (hajoaa).

Valmistetaan esimerkin 109 mukaisesti menetelmällä a) 4'-amino-3'-syani-2-syklopropyyliamino-5'-fluori-asetofenonista ja natriumboorihydridistä.

Esimerkki 123

1-(4-amino-3-syani-5-fluori-fenyyli)-2-isopropyyliamino-etanoli

Hydrokloridin sulamispiste: 182-184°C (hajoaa).

Valmistetaan esimerkin 109 mukaisesti menetelmällä a) 4'-amino-3'-syani-5'-fluori-2-isopropyyliamino-asetofenonista ja natriumboorihydridistä.

Esimerkki 124

1-(4-amino-3-syani-5-fluori-fenyyli)-2-syklobutyliamino-etanoli

Hydrokloridin sulamispiste: 222-224°C (hajoaa).

Valmistetaan esimerkin 109 mukaisesti menetelmällä a) 4'-amino-3'-syani-2-syklobutyliamino-5'-fluori-asetofenonista ja natriumboorihydridistä.

Esimerkki 1251-(4-amino-3-syani-5-fluori-fenyyli)-2-tert.-butyyliamino-etanoli

Hydrokloridin sulamispiste: 242-243°C (hajoaa).

Valmistetaan esimerkin 109 mukaisesti menetelmällä a) 4'-amino-2-tert.-butyyliamino-3'-syani-5'-fluori-asetofenonista ja natriumboori-hydridistä.

Esimerkki 1261-(4-amino-3-syani-5-fluori-fenyyli)-2-syklopentyyliamino-etanoli

Hydrokloridin sulamispiste: 184-186°C (hajoaa).

Valmistetaan esimerkin 109 mukaisesti menetelmällä a) 4'-amino-3'-syani-2-syklopentyyliamino-5'-fluori-asetofenonista ja natriumboori-hydridistä.

Esimerkki 1271-(4-amino-3-syani-5-fluori-fenyyli)-2-tert.pentyyliamino-etanoli

Hydrokloridin sulamispiste: 172-175°C (hajoaa).

Valmistetaan esimerkin 109 mukaisesti menetelmällä a) 4'-amino-3'-syani-5'-fluori-2-tert.pentyyliamino-asetofenonista ja natriumboori-hydridistä.

Esimerkki 1281-(4-amino-3-syani-5-fluori-fenyyli)-2-dimetyyliamino-etanoli

Valmistetaan esimerkin 109 mukaisesti menetelmällä a) 4'-amino-3'-syani-2-dimetyyliamino-5'-fluori-asetofenonista ja natriumboorihydridistä.

Öljy, rakenne osoitetaan NMR-spektrillä (CD₃OD): 2,2 - 2,65 ppm

multiplletti, /8 protonia, N-CH₃ ja N-CH(OH)-CH₂-N< /; 4,6 - 4,9 ppm

multiplletti, /4 protonia; 3 vaihtoprotonia ja $\begin{array}{c} \text{OH} \\ | \\ -\text{CH}-\text{CH}_2-\text{N} \end{array} /$; 7,15 - 7,4 ppm multiplletti /2 aromaattista protonia/.

Esimerkki 129

1-(4-amino-3-syani-5-fluori-fenylyli)-2-dietyyliamino-etanoli

Valmistetaan esimerkin 109 mukaisesti menetelmällä a) 4'-amino-3'-syani-2-dietyyliamino-5'-fluori-asetofenonista ja natriumboorihydridistä.

Öljy, rakenne osoitetaan NMR-spektrillä (CD₃OD): 0,85 - 1,2 ppm triplletti, /6 protonia; $-\text{N}(\text{CH}_2-\text{CH}_3)_2/$; 2,45 - 2,85 ppm multiplletti /6 protonia, $-\text{N}(\text{CH}_2-\text{CH}_3)_2$ ja $-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{N} \end{array} /$; 4,5 - 4,85 ppm singletti ja triplletti /4 protonia; 3 vaihtoprotonia ja $\begin{array}{c} \text{OH} \\ | \\ -\text{CH}-\text{CH}_2- \end{array} /$; 7,1 - 7,4 ppm multiplletti /2 aromaattista protonia/.

Esimerkki 130

1-(4-amino-3-trifluorimetyyli-fenylyli)-2-(syklopropyyliamino)-etanoli

Hydrokloridin sulamispiste: 122-127°C (hajoaa; värjäytyy 110°C:sta lähtien)

Valmistetaan esimerkin 112 mukaisesti menetelmällä d) 1-(4-amino-3-bromi-5-trifluorimetyyli-fenylyli)-2-(syklopropyyliamino)-etanolista ja katalyyttisesti aktivoitusta vedystä.

Esimerkki 131

1-(4-amino-3-trifluorimetyyli-fenylyli)-2-syklopentyyliamino-etanoli

Hydrokloridin sulamispiste: 144-145°C.

Valmistetaan esimerkin 112 mukaisesti menetelmällä d) 1-(4-amino-3-bromi-5-trifluorimetyyli-fenylyli)-2-syklopentyyliamino-etanolista ja katalyyttisesti aktivoitusta vedystä.

Esimerkki 132

1-(4-amino-3-kloori-5-trifluorimetyyli-fenyyli)-2-(syklopropyyli-metyyliamino)-etanoli

Hydrokloridin sulamispiste: 186-187°C (hajoaa).

Valmistetaan menetelmällä a) esimerkin 108 mukaisesti 4'-amino-3'-kloori-2-(syklopropyyliamino)-5'-trifluorimetyyli-asetofenonista ja natriumboorihydridistä.

Esimerkki 133

1-(4-amino-3-kloori-5-trifluorimetyyli-fenyyli)-2-syklopentyyliamino-
etanoli

Hydrokloridin sulamispiste: 188-190°C (hajoaa).

Valmistetaan esimerkin 108 mukaisesti menetelmällä a) 4'-amino-3'-kloori-2-syklopentyyliamino-5'-trifluorimetyyli-asetofenonista ja natriumboorihydridistä.

Esimerkki 134

1-(4-amino-3-kloori-5-trifluorimetyyli-fenyyli)-2-sykloheksyyliamino-
etanoli

Hydrokloridin sulamispiste: 213-214°C (hajoaa).

Valmistetaan esimerkin 108 mukaisesti menetelmällä a) 4'-amino-3'-kloori-2-sykloheksyyliamino-5'-trifluorimetyyli-asetofenonista ja natriumboorihydridistä.

Esimerkki 135

1-(4-amino-3-kloori-5-trifluorimetyyli-fenyyli)-2-sykloheptyyliamino-
etanoli

Hydrokloridin sulamispiste: 163-165°C.

Valmistetaan esimerkin 108 mukaisesti menetelmällä a) 4'-amino-3'-kloori-2-sykloheptyyliamino-5'-trifluorimetyyli-asetofenonista ja natriumboorihydridistä.

Esimerkki 136

1-(4-amino-3-bromi-5-trifluorimetyyli-fenyyli)-2-(syklopropyyliamino)-etanoli

Hydrokloridin sulamispiste: 173-175°C (hajoaa).

Valmistetaan esimerkin 108 mukaisesti menetelmällä a) 4'-amino-3'-bromi-2-(syklopropyyli-metyyli-amino)-5'-trifluorimetyyli-asetofenonista ja natriumboorihydridistä.

Esimerkki 137

1-(4-amino-3-syani-fenyyli)-2-syklobutyylimino-etanoli

Hydrobromidin sulamispiste: hajoaa 193°C:sta lähtien.

Valmistetaan esimerkin 108 mukaisesti menetelmällä d) 1-(4-amino-3-bromi-5-syani-fenyyli)-2-syklobutyylimino-etanolista ja katalyyttisesti aktivoidusta vedystä.

Esimerkki 138

1-(4-amino-3-syani-fenyyli)-2-syklopentyylimino-etanoli

Sulamispiste: 158-160°C.

Valmistetaan esimerkin 108 mukaisesti menetelmällä d) 1-(4-amino-3-bromi-5-syani-fenyyli)-2-syklopentyylimino-etanolista ja katalyyttisesti aktivoidusta vedystä.

Esimerkki 139

1-(4-amino-3-syani-fenyyli)-2-tert.-pentyylimino-etanoli

Sulamispiste: 143°C.

Valmistetaan esimerkin 108 mukaisesti menetelmällä d) 1-(4-amino-3-bromi-5-syani-fenyyli)-2-tert.-pentyylimino-etanolista ja katalyyttisesti aktivoidusta vedystä.

Esimerkki 140

1-(4-amino-3-kloori-5-syani-fenyyli)-2-syklopropyyliamino-etanoli

Hydrokloridin sulamispiste: 175-177°C.

Valmistetaan esimerkin 108 mukaisesti menetelmällä a) 4'-amino-3'-kloori-5'-syani-2-syklopropyyliamino-asetofenonista ja natriumboorihydridistä.

Esimerkki 141

1-(4-amino-3-kloori-5-syani-fenyyli)-2-propyyliamino-etanoli

Hydrokloridin sulamispiste: 187-189°C.

Valmistetaan esimerkin 108 mukaisesti menetelmällä a) 4'-amino-3'-kloori-5'-syani-2-propyyliamino-asetofenonista ja natriumboorihydridistä.

Esimerkki 142

1-(4-amino-3-kloori-5-syani-fenyyli)-2-syklobutyylimino-etanoli

Hydrokloridin sulamispiste: 178-180°C (hajoaa).

Valmistetaan esimerkin 108 mukaisesti menetelmällä a) 4'-amino-3'-kloori-5'-syani-2-syklobutyylimino-asetofenonista ja natriumboorihydridistä.

Esimerkki 143

1-(4-amino-3-kloori-5-syani-fenyyli)-2-sek.-butyylimino-etanoli

Dihydrokloridin sulamispiste: 190-191°C.

Valmistetaan esimerkin 108 mukaisesti menetelmällä a) 4'-amino-2-sek.-butyylimino-3'-kloori-5'-syani-asetofenonista ja natriumboorihydridistä.

Esimerkki 144

1-(4-amino-3-kloori-5-syani-fenyyli)-2-(hydroksi-tert.-butyylimino)-etanoli

MP: 50

Hydrokloridin sulamispiste: 228-230°C (hajoaa).

Valmistetaan esimerkin 108 mukaisesti menetelmällä a) 4'-amino-3'-kloori-5'-syani-2-(hydroksi-tert.-butyylimino)-asetofenonista ja

natriumboorihydridistä.

Esimerkki 145

1-(4-amino-3-kloori-5-syani-fenyyli)-2-syklopentyyliamino-etanoli

Hydrokloridin sulamispiste: 138-144°C.

Valmistetaan esimerkin 108 mukaisesti menetelmällä a) 4'-amino-3'-kloori-5'-syani-2-syklopentyyliamino-asetofenonista ja natriumboorihydridistä.

Esimerkki 146

1-(4-amino-3-kloori-5-syani-fenyyli)-2-tert.-pentyyliamino-etanoli

Hydrokloridin sulamispiste: 218-220°C (hajoaa).

Valmistetaan esimerkin 108 mukaisesti menetelmällä a) 4'-amino-3'-kloori-5'-syani-2-tert.-pentyyliamino-asetofenonista ja natriumboorihydridistä.

Esimerkki 147

1-(4-amino-3-kloori-5-syani-fenyyli)-2-sykloheptyyliamino-etanoli

Hydrokloridin sulamispiste: 235-237°C (hajoaa).

Valmistetaan esimerkin 108 mukaisesti menetelmällä a) 4'-amino-3'-kloori-5'-syani-2-sykloheptyyliamino-asetofenonista ja natriumboorihydridistä.

Esimerkki 148

1-(4-amino-3-kloori-5-syani-fenyyli)-2-[1-(3,4-metyleenidioksi-fenyyli)-2-propyyliamino]-etanoli

Hydrokloridin sulamispiste: 189-192°C.

Valmistetaan esimerkin 108 mukaisesti menetelmällä a) 4'-amino-3'-kloori-5'-syani-2-[1-(3,4-metyleenidioksi-fenyyli)-2-propyyliamino]-asetofenonista ja natriumboorihydridistä.

Esimerkki 1491-(4-amino-3-bromi-5-syani-fenylyli)-2-syklobutyylimino-etanoli

Hydrokloridin sulamispiste: 215-216°C (hajoaa).

Valmistetaan esimerkin 108 mukaisesti menetelmällä a) 4'-amino-3'-bromi-5'-syani-2-syklobutyylimino-asetofenonista ja natriumboori-hydridistä.

Esimerkki 1501-(4-amino-3-bromi-5-syani-fenylyli)-2-(hydroksi-tert.-butyylimino)-etanoli

Hydrokloridin sulamispiste: 221-222°C.

Valmistetaan esimerkin 108 mukaisella menetelmällä a) 4'-amino-3'-bromi-5'-syani-2-(hydroksi-tert.-butyylimino)-asetofenonista ja natriumboorihydridistä.

Esimerkki 1511-(4-amino-3-bromi-5-syani-fenylyli)-2-syklopentyylimino-etanoli

Hydrokloridin sulamispiste: 177°C.

Valmistetaan esimerkin 108 mukaisesti 4'-amino-3'-bromi-5'-syani-2-syklopentyylimino-asetofenonista ja natriumboorihydridistä.

Esimerkki 1521-(4-amino-3-bromi-5-syani-fenylyli)-2-tert.-pentyylimino-etanoli

Hydrokloridin sulamispiste: 202-204°C (hajoaa).

Valmistetaan esimerkin 108 mukaisesti menetelmällä a) 4'-amino-3'-bromi-5'-syani-2-tert.-pentyylimino-asetofenonista ja natriumboorihydridistä.

Esimerkki 1531-(4-amino-3-bromi-5-syani-fenyyli)-2-sykloheksyyliamino-etanoli

Hydrokloridin sulamispiste: 209-210°C (hajoaa).

Valmistetaan esimerkin 108 mukaisesti menetelmällä a) 4'-amino-3'-bromi-5'-syani-2-sykloheksyyliamino-asetofenonista ja natriumboori-hydridistä.

Esimerkki 1541-(4-amino-3,5-disyani-fenyyli)-2-syklopropyyliamino-etanoli

Hydrokloridin sulamispiste: 22-223°C (hajoaa).

Valmistetaan esimerkin 108 mukaisesti menetelmällä a) 4'-amino-2-syklopropyyliamino-3',5'-disyani-asetofenonista ja natriumboori-hydridistä.

Esimerkki 1551-(4-amino-3,5-diasyani-fenyyli)-2-isopropyyliamino-etanoli

Hydrokloridin sulamispiste: 224-226°C (hajoaa).

Valmistetaan esimerkin 108 mukaisesti menetelmällä a) 4'-amino-3',5'-disyani-2-isopropyyliamino-asetofenonista ja natriumboorihydridistä.

Esimerkki 1561-(4-amino-3,5-diasyani-fenyyli)-2-syklobutyylimino-etanoli

Hydrokloridin sulamispiste: 258°C (hajoaa).

Valmistetaan esimerkin 108 mukaisesti menetelmällä a) 4'-amino-2-syklobutyylimino-3',5'-disyani-asetofenonista ja natriumboorihydridistä.

Esimerkki 1571-(4-amino-3,5-disyani-fenyyli)-2-sek.-butyyliamino-etanoli

Hydrokloridin sulamispiste: 197-199°C.

Valmistetaan esimerkin 108 mukaisesti menetelmällä a) 4'-amino-2-sek.-butyyliamino-3',5'-disyani-asetofenonista ja natriumboorihydridistä.

Esimerkki 158

1-(4-amino-3,5-disyani-fenyyli)-2-tert.-butyyliamino-etanoli

Hydrokloridin sulamispiste: 251-253°C (hajoaa).

Valmistetaan esimerkin 108 mukaisesti menetelmällä a) 4'-amino-2-tert.-butyyliamino-3',5'-disyani-asetofenonista ja natriumboorihydridistä.

Esimerkki 159

1-(4-amino-3,5-disyani-fenyyli)-2-(hydroksi-tert.-butyyliamino)-etanoli

Hydrokloridin sulamispiste: 240-241°C (hajoaa).

Valmistetaan esimerkin 108 mukaisesti menetelmällä a) 4'-amino-3',5'-disyani-2-(hydroksi-tert.-butyyliamino)-asetofenonista ja natriumboorihydridistä.

Esimerkki 160

1-(4-amino-3,5-disyani-fenyyli)-2-syklopentyyliamino-etanoli

Hydrokloridin sulamispiste: 214-216°C.

Valmistetaan esimerkin 108 mukaisesti menetelmällä a) 4'-amino-2-syklopentyyliamino-3',5'-disyani-asetofenonista ja natriumboorihydridistä.

Esimerkki 161

1-(4-amino-3,5-disyani-fenyyli)-2-tert.-pentyyliamino-etanoli

Hydrokloridin sulamispiste: 231-233°C (hajoaa).

Valmistetaan menetelmällä a) esimerkin 108 mukaisesti 4'-amino-3',5'-disyani-2-tert.-pentyyliamino-asetofenonista ja natriumboorihydridistä.

Esimerkki 162

1-(4-amino-3,5-disyani-fenyyli)-2-[1-(3,4-metyleenidioksi-fenyyli)-2-propyyliamino]-etanoli

Hydrokloridin sulamispiste: 219-222°C (hajoaa). Valmistetaan esimerkin 108 mukaisesti menetelmällä a) 4'-amino-3',5'-disyani-2-[3,4-metyleenidioksi-fenyyli)-2-propyyliamino]-asetofenonista ja natriumboori-hydridistä.

Esimerkki 163

1-(4-amino-3-kloori-5-dietyyliaminometyyli-fenyyli)-2-tert.-butyyli-amino-etanoli

Sulamispiste: 65-69°C. Valmistetaan esimerkin 108 mukaisesti menetelmällä a) 4'amino-2-tert.-butyyliamino-3'-kloori-5'dietyyliaminometyyli-asetofenonista ja natriumboorihydridistä.

Esimerkki 164

1-(4-amino-3-bromi-5-dietyyliaminometyyli-fenyyli)-2-tert.-butyyli-amino-etanoli

Sulamispiste: 96-100°C. Valmistetaan esimerkin 108 mukaisesti menetelmällä a) 4'-amino-3'-bromi-2-tert.-butyyliamino-5'-dietyyliaminometyyli-asetofenonista ja natriumboorihydridistä.

Esimerkki 165

1-(4-amino-3-kloori-5-nitro-fenyyli)-2-tert.-butyyliamino-etanoli

Sulamispiste: 148-149°C. Valmistetaan esimerkin 108 mukaisesti menetelmällä a) 4'-amino-2-tert.-butyyliamino-3'-kloori-5'-nitro-asetofenonista ja natriumboorihydridistä.

Esimerkki 166

1-(4-amino-3-bromi-5-nitro-fenyyli)-2-tert.-butyyliamino-etanoli

Sulamispiste: 151-152°C. Valmistetaan esimerkin 108 mukaisesti menetelmällä a) 4'-amino-3'-bromi-2-tert.-butyyliamino-5'-nitro-asetofenonista ja natriumboorihydridistä.

Esimerkki 167

1-1-(4-amino-3-fluori-fenyyli)-2-tert.-butyyliamino-etanoli ja d-1-(4-amino-3-fluori-fenyyli)-2-tert.-butyyliamino-etanoli

a) 1-1-(4-asetyyliamino-3-fluori-fenyyli)-2-(N-bentsyyli-N-tert.-butyyli)-amino-0-(N-karbobentsoksi-L-alanyyli)-etanoli ja d-1-(4-asetyyli-amino-3-fluori-fenyyli)-2-(N-bentsyyli-N-tert.-butyyli)-amino-0-(N-karbobentsoksi-L-alanyyli)-etanoli

Liuokseen, joka sisältää 15 g N-karbobentsoksi-L-alaniinia ja 300 ml absoluuttista tetrahydrofuraania, lisätään 14,5 g N,N'-karbonyyli-di-imidatsolia ja sekoitetaan huoneen lämpötilassa 3 tuntia. Sen jälkeen lisätään liuos, joka sisältää 10 g d,1-1-(4-asetyyliamino-3-fluorifenyyli)-2-(N-bentsyyli-N-tert.-butyyli)-amino-etanolia 200 ml:ssa absoluuttista tetrahydrofuraania, ja herneen kokoinen pala natriumia ja sekoitetaan huoneen lämpötilassa 12 päivää. Tämän jälkeen haihdutetaan tyhjiössä kuiviin ja jäännös jaetaan kloroformin ja veden kesken. Kloroformifaasi kuivataan natriumsulfaatilla ja haihdutetaan tyhjiössä kuiviin. Näin saaduilla, seoksessa olevilla molemmilla diastereomeerisillä estereillä on erilaiset Rf-arvot ohutlevykromatografiassa (piihappogeeli G, Merck; kloroformi:asetoni = 10:1).

Edellä oleva haihdutusjäännös puhdistetaan piihappogeelikromatografipylvässä erottamatta diastereomeerisia estereitä. (500 g piihappogeeliä; eluointiaine:kloroformi:asetoni = 10:1).

Yhdistettä sisältävät jakeet haihdutetaan tyhjiössä kuiviin ja kiteytetään uudelleen eetteristä. Saadaan värittömiä kiteitä, jotka ovat puhdasta 1-1-(4-asetyyliamino-3-fluori-fenyyli)-2-(N-bentsyyli-N-tert.-butyyli)-amino-0-(N-karbobentsoksi-L-alanyyli)-etanolia.

$[\alpha]_{364}^{20} = -101^{\circ}$ (c = 2,0; metanoli); Rf-arvo = 0,27

Edellä saatu emäliuos haihdutetaan kuiviin tyhjiössä. Diastereomeerinen esteri, jolla on suurempi Rf-arvo (Rf = 0,33), eristetään

kromatografiakolonnissa (100 g piihappogeeliä; eluointiaine: kloroformi:asetoni = 20:1):

Väritön öljy, joka on d-1-(4-asetyyliamino-3-fluori-fenyyli)-2-N-bentsyyli-N-tert.-butyyli)-amino-0-(N-karbobentsoksi-L-alanyyli)-etanolia.

$[\alpha]_{364}^{20} = -65^{\circ}$ (c = 2,0; metanoli); Rf-arvo = 0,33.

b) 1-1-(4-amino-3-fluori-fenyyli)-2-tert.-butyyliamino-etanoli

2 g 1-1-(4-asetyyliamino-3-fluori-fenyyli)-2-(N-bentsyyli-N-tert.-butyyli)-amino-0-(N-karbobentsoksi-L-alanyyli)-etanolia liuotetaan 60 ml:aan etanolia. Liuokseen lisätään 20 ml 5n natriumhydroksidia ja kuumennetaan 4 tuntia refluksointilämpötilassa. Jäähdyttämisen jälkeen jaetaan kloroformin ja veden kesken ja vesifaasi uutetaan vielä neljä kertaa kloroformilla. Yhdistetyt kloroformiliuokset kuivataan natriumsulfaatilla ja haihdutetaan tyhjiössä kuiviin. Jäännös, joka on 1-1-(4-amino-3-fluori-fenyyli)-2-(N-bentsyyli-N-tert.-butyyli)-aminoetanolia, liuotetaan 50 ml:aan metanolia ja tehdään happameksi pH-arvoon 6 eetteripitoisella suolahapolla. Lisätään 0,2 g palladiumia hiilellä (10-prosenttista) ja hydrataan Parr-laitteessa huoneen lämpötilassa ja 5 atm. paineessa, kunnes vetyä ei enää kulu. Katalyytti erotetaan imulla, haihdutetaan tyhjiössä kuiviin ja kiinteä jäännös, joka on 1-1-(4-amino-3-fluori-fenyyli)-2-tert.-butyyliamino-etanoli-hydrokloridia, kiteytetään isopropanolista lisäämällä eetteriä.

Sulamispiste: 199-200°C (hajoaa)

$[\alpha]_{364}^{20} = -123,3^{\circ}$ (c = 1,0; metanoli).

c) d-1-(4-amino-3-fluori-fenyyli)-2-tert.-butyyliamino-etanoli

Edellä saatu öljymäinen d-1-(4-asetyyliamino-3-fluori-fenyyli)-2-(N-bentsyyli-N-tert.-butyyli)-amino-0-(N-karbobentsokdi-L-alanyyli)-etanoli liuotetaan 30 ml:aan etanolia. Liuokseen lisätään 10 ml 5n natriumhydroksidia ja kuumennetaan neljä tuntia refluksointilämpötilassa. Jäähdyttämisen jälkeen jaetaan kloroformin ja veden kesken ja vesifaasi uutetaan vielä neljä kertaa kloroformilla. Yhdistetyt kloroformiliuokset kuivataan natriumsulfaatilla ja haihdutetaan tyhjiössä kuiviin. Jäännös, joka on d-1-(4-amino-3-fluori-fenyyli)-2-(N-bentsyyli-N-tert.-butyyli)-amino-0-(N-karbobentsokdi-L-alanyyli)-etanolia, liuotetaan 25 ml:aan

metanolia ja tehdään happameksi pH-arvoon 6 eetteripitoisella suolahapolla. Lisätään 0,1 g palladiumia hiilellä (10-prosenttista) ja hydrataan Parr-laitteessa huoneen lämpötilassa ja 5 ilmakehän paineessa, kunnes ei vetyä enää kulu. Katalyytti erotetaan imulla, haihdutetaan tyhjiössä kuiviin ja kiinteä jäännös, d-1-(4-amino-3-fluori-fenyyl)-2-tert.-butyyliamino-etanoli-hydrokloridi, kiteytetään isopropanolista lisäämällä eetteriä.

Sulamispiste: 198-200°C (hajoaa).

$[\alpha]_{364}^{20} = +124,4^{\circ}$ (c = 1,142; metanoli).

Esimerkki 168

d-1-(4-amino-3-kloori-5-trifluorimetyyli-fenyyl)-2-tert.-butyyliamino-etanoli ja 1-1-(4-amino-3-kloori-5-trifluorimetyyli-fenyyl)-2-tert.-butyyliamino-etanoli

a) d,1-1-(4-amino-3-kloori-5-trifluorimetyyli-fenyyl)-2-tert.-butyyliamino-0-[(-)-mentoksi-karbonyyli]-etanoli

Liuokseen, joka sisältää 8,8 g d,1-1-(4-amino-3-kloori-5-trifluorimetyyli-fenyyl)-2-tert.-butyyliamino-etanolia 50 ml:ssa pyridiiniä, tiputetaan samalla sekoittaen ja 20°C:ssa 56,6 ml kloorimuurahais-happo(-)-mentyyliesterin 0,5-moolista liuosta tolueenissa. Kahden tunnin kuluttua liuos haihdutetaan tyhjiössä kuiviin. Öljymäistä jäännöstä hierretään ensiksi veden kanssa ja otetaan eetteriin päällä olevan liuoksen dekantoimisen jälkeen. Eetteriliuos pestään peräkkäin vedellä, 2n ammoniakilla (jolloin faasien väliin saostunut sakka liukenee) ja uudelleen vedellä. Magnesiumsulfaatilla kuivattu eetteriliuos säädetään pH-arvoon 6 4n isopropanolipitoisella suolahapolla. Tällöin mainittujen diastereomeeristen yhdisteiden hydrokloridien seos kiteytyy. Erotetaan imulla ja pestään eetterillä.

Ohutlevykromatogrammiin, piihappogeeli G, Merck, butyyliasetatti: sykloheksaani = 9:1, saadaan kiteiden omaavan kaksi yhtä suurta tippää, joiden R_f-arvot ovat noin 0,45 ja 0,55.

b) d- ja 1-1-(4-amino-3-kloori-5-trifluorimetyyli-fenyyl)-2-tert.-butyyliamino-0-[(-)-mentoksi-karbonyyli]-etanolin erottaminen

d- ja l-1-(4-amino-3-kloori-trifluorimetyyli-fenylyli)-2-tert.-butyyli-amino-0-[(-)-mentoksi-karbonyyli]-etanolin hydrokloridien edellä saatua seosta suspendoidaan 3,0 g pieneen määrään vettä, peitetään eetterillä, lisätään 5,0 ml 2n ammoniakkia ja ravistellaan niin kauan, että kaikki on liuennut. Eetterifaasi erotetaan, pestään vedellä, kuivataan magnesiumsulfaatilla ja haihdutetaan tyhjiössä. Öljymäinen jäännös käsitellään kromatograafisesti (läpivirtausnopeus 120 ml/tunti) piihappogeelikolonissa (halkaisija 6,5 cm, pituus 107 cm, piihappogeeliä 2,2 kg) käyttämällä butyyliasetaatin ja sykloheksaanin seosta (19:1). Puhtaan yhdisteen, jonka Rf-arvo on 0,55, jakeet yhdistetään ja niistä poistetaan liuotin tyhjiössä. Jäännös kiteytetään petrolieetteristä (kiehumispiste 40-60°C). Saadaan d-1-(4-amino-3-kloori-5-trifluorimetyyli-fenylyli)-2-tert.-butyyliamino-0-[(-)-mentoksi-karbonyyli]-etanoli.

Sulamispiste 95,5-96,5°C

$[\alpha]_{364}^{20} = +74,1^{\circ}$ (c = 1,0; kloroformi).

Sen jälkeen kun on erotettu jakeet, jotka sisältävät diastereomeeristen yhdisteiden seoksen, ja on suoritettu toinen kromatograafinen erottaminen, yhdistetään jakeet, jotka sisältävät kiinteää puhdasta ainetta, jonka Rf-arvo on 0,45, ja haihdutetaan tyhjiössä. Kun saatu jäännös kiteytetään kerran uudelleen petrolieetteristä, saadaan kromatograafisesti puhdasta l-1-(4-amino-3-kloori-5-trifluorimetyyli-fenylyli)-2-tert.-butyyliamino-0-[(-)-mentoksi-karbonyyli]-etanolia. Sulamispiste: 102-104°C.

$[\alpha]_{364}^{20} = -273,5^{\circ}$ (c = 1,0; kloroformi).

c) d-1-(4-amino-3-kloori-5-trifluorimetyyli-fenylyli)-2-tert.-butyyli-amino-etanoli

1,6 g d-1-(4-amino-3-kloori-5-trifluorimetyyli-fenylyli)-2-tert.-butyyliamino-0-[(-)-mentoksi-karbonyyli]-etanolia liuotetaan 16 ml:aan metanolia ja annetaan seistä 65 tuntia noin 20°C:ssa. Haihdutetaan tyhjiössä ja jäännös puhdistetaan pylväskromatograafisesti (piihappogeeli; kloroformi:metanoli:väkevä ammoniakki = 90:10:1). Halutun aineen jakeet yhdistetään ja haihdutetaan tyhjiössä. Jäännös liuotetaan etyyliasetaattiin ja liuokseen lisätään laskettu määrä 4n suolahappoa isopropanolissa, jolloin mainitun yhdisteen hydrokloridi kiteytyy.

Sulamispiste: yli 194°C, hajoaa hitaasti.

$[\alpha]_{364}^{20} = +154,9^{\circ}$ (c = 1,0; metanoli).

d) 1-1-(4-amino-3-kloori-5-trifluorimetyyli-fenyyli)-2-tert.-butyyliamino-etanoli

Valmistetaan 1,58 g:sta 1-1-(4-amino-3-kloori-5-trifluorimetyyli-fenyyli)-2-tert.-butyyliamino-0-[($\bar{(-)}$)-mentoksi-karbonyyli]-etanolista solvolyysoimalla metanolilla ja puhdistamalla kromatograafisesti. Valmistaminen tapahtuu samalla tavoin kuin enantiomeerisen yhdisteen yhteydessä annetussa esimerkissä.

Hydrokloridin sulamispiste: yli 194°C, hajoaa hitaasti.

$[\alpha]_{364}^{20} = -154,8^{\circ}$ (c = 1,0; metanoli).

Esimerkki 169

d-1-(4-amino-3-bromi-5-fluori-fenyyli)-2-tert.-butyyliamino-etanoli
ja

1-1-(4-amino-3-bromi-5-fluori-fenyyli)-2-tert.-butyyliamino-etanoli

205 g d,1-1-(4-amino-3-bromi-5-fluori-fenyyli)-2-tert.-butyyliamino-etanolia ja 118 g dibentsoyylid-D-viinihappoa liuotetaan 2,5 litraan kuumaa etanolia, suodatetaan ja annetaan seistä yksi päivä huoneen lämpötilassa kiteytymistä varten. Saatu tuote kiteytetään kuudesti uudelleen metanoli-eetteristä, jolloin saadaan puhdas d-1-(4-amino-3-bromi-5-fluori-fenyyli)-2-tert.-butyyliamino-etanoli-di-bentsoyylid-D-tartraatti, jonka sulamispiste on 206-208°C (hajoaa).

$[\alpha]_{364}^{20} = +332,9^{\circ}$ (c = 2,0; metanoli).

Suola liuotetaan metanoliin ja väkevään ammoniakkiin lämmittämällä ja emäs kiteytetään lisäämällä vettä. Saatu emäs liuotetaan absoluuttiseen etanoliin, neutralisoidaan absoluuttisella etanolipitoisella suolahapolla ja d-1-(4-amino-3-bromi-5-fluori-fenyyli)-2-tert.-butyyliamino-etanoli-hydrokloridin kiteytyminen saatetaan loppuun lisäämällä eetteriä.

Sulamispiste: 234-235°C (hajoaa).

$[\alpha]_{364}^{20} = +132,0^{\circ}$ (c = 2,0; metanoli).

Suola liuotetaan metanoliin ja väkevään ammoniakkiin lämmittämällä ja emäs saostetaan lisäämällä vettä. Saatu emäs liuotetaan absoluuttiseen etanoliin, neutralisoidaan absoluuttisella etanolipitoisella suolahapolla ja 1-1-(4-amino-3-bromi-5-fluori-fenyyli)-2-tert.-butyyliamino-etanoli-hydrokloridi kiteytetään lisäämällä eetteriä. Sulamispiste: 218-220°C (hajoaa).
 $[\alpha]_{364}^{20} = 133,9^{\circ}$ (c = 2,0; metanoli).

Esimerkki 170

d-1-(4-amino-3-kloori-5-fluori-fenyyli)-2-tert.-butyyliamino-etanoli

Hydrokloridin sulamispiste: 210-211°C (hajoaa)

$[\alpha]_{364}^{20} = +139,7^{\circ}$ (c = 2,0; metanoli).

Valmistetaan esimerkin 175 mukaisesti d,1-1-(4-amino-3-kloori-5-fluori-fenyyli)-2-tert.-butyyliamino-etanolista fraktiokiteyttämällä dibentsoyyli-D-tartraatti.

l-1-(4-amino-3-kloori-5-fluori-fenyyli)-2-tert.-butyyliamino-etanoli

Hydrokloridin sulamispiste: 209-210°C (hajoaa)

$[\alpha]_{364}^{20} = -139,2^{\circ}$ (c = 2,0; metanoli).

Valmistetaan esimerkin 175 mukaisesti d,1-1-(4-amino-3-kloori-5-fluori-fenyyli)-2-tert.-butyyliamino-etanolista fraktiokiteyttämällä dibentsoyyli-L-tartraatti.

Esimerkki 171

d-1-(4-amino-3-kloori-5-syaani-fenyyli)-2-tert.-butyyliamino-etanoli

Hydrokloridin sulamispiste: 197-199°C (hajoaa)

$[\alpha]_{364}^{20} = +59,9^{\circ}$ (c = 2,0; metanoli).

Valmistetaan esimerkin 175 mukaisesti d,1-1-(4-amino-3-kloori-5-syaani-fenyyli)-2-tert.-butyyliamino-etanolista fraktiokiteyttämällä dibentsoyyli-D-tartraatti.

1-1-(4-amino-3-kloori-5-syani-fenyyli)-2-tert.-butyyliamino-~~etanoli~~

Hydrokloridin sulamispiste: 199-202°C (hajoaa)

$[\alpha]_{364}^{20} = -59,85^{\circ}$ (c = 2,0; metanoli).

Valmistetaan esimerkin 175 mukaisesti d,1-1-(4-amino-3-kloori-5-syani-fenyyli)-2-tert.-butyyliamino-etanolista fraktiokiteyttämällä dibentsoyyli-L-tartraatti.

Esimerkki 172d-1-(4-amino-3-kloori-5-fluori-fenyyli)-2-tert.-butyyliamino-etanoli

0,26 g d-1-(4-amino-3-fluori-fenyyli)-2-tert.-butyyliamino-etanoli-hydrokloridia ja 0,2 ml pyridiiniä liuotetaan 30 ml:aan tetrahydrofuraania ja jäädytetään 0°C:een. Lisätään 0,3 g fenyylijodididikloridia, pidetään 2 tuntia mainitussa lämpötilassa ja lisätään vielä kerran 0,1 g fenyylijodidikloridia. Sen jälkeen kun on pidetty liuosta 20 tuntia noin 4°C:ssa, se haihdutetaan, jaetaan etyyliasettaatin ja veden kesken, säädetään vesiuute alkaliseksi 2n ammoniakilla ja uutetaan uudelleen etyyliasetatilla. Orgaaninen faasi pestään vedellä, kuivataan ja haihdutetaan tyhjiössä kuiviin. Jäännös liuotetaan absoluuttiseen etanoliin, neutralisoidaan etanolipitoisella suolahapolla ja mainitun yhdisteen hydrokloridi kiteytetään lisäämällä eetteriä.

Sulamispiste: 210-211°C (hajoaa).

$[\alpha]_{364}^{20} = +139,6^{\circ}$ (c = 2,0; metanoli).

Esimerkki 173d-1-(4-amino-3-bromi-5-fluori-fenyyli)-2-tert.-butyyliamino-~~etanoli~~

0,26 g d-1-(4-amino-3-fluorifenyyli)-2-tert.-butyyliamino-etanoli-hydrokloridia liuotetaan 30 ml:aan 50-prosenttista etikkahappoa ja 0-5°C:ssa lisätään tipottain 0,16 g bromia liuotettuna seokseen, jossa on 5 ml jäätikkää ja 1 ml vettä, 15 minuutin kuluttua reaktioseos haihdutetaan, jäännös liuotetaan veteen, säädetään alkaliseksi 2n ammoniakilla ja uutetaan kloroformilla. Kloroformiliuos kuivataan

natriumsulfaatilla ja haihdutetaan kuiviin tyhjiössä. Jäännös muunnetaan mainitun yhdisteen hydrokloridiksi liuottamalla etanoliin, neutralisoimalla etanolipitoisella suolahapolla ja lisäämällä eetteriä.

Sulamispiste: 234-235°C (hajoaa).

$[\alpha]_{364}^{20} = +132,0^{\circ}$ (c = 2,0; metanoli).

Esimerkki 174

1-(4-amino-3-syani-fenyyli)-2-syklobutyylimino-etanoli

Hydrobromidin sulamispiste: 193°C:sta lähtien (hajoaa).

Valmistetaan esimerkin 1 mukaisesti 4'-amino-3'-syani-3-syklobutyylimino-asetofenoni-hydrokloridista ja natriumboorihydridistä.

Seuraavat yhdisteet valmistettiin anlaogisesti:

1-(4-amino-3-syani-fenyyli)-2-tert.-pentyylimino-etanoli

Sulamispiste: 143°C.

1-(4-amino-3-trifluorimetyyli-fenyyli)-2-tert.-butyylimino-etanoli

Hydrokloridin sulamispiste: 172-174°C (hajoaa).

1-(4-amino-3-trifluorimetyyli-fenyyli)-2-tert.-pentyylimino-etanoli

Hydrobromidin sulamispiste: 174-175°C (hajoaa).

Esimerkki 175

1-(4-amino-3-kloori-5-fluori-fenyyli)-2-isopropyylimino-etanoli

Hydrokloridin sulamispiste: 152-154°C (hajoaa).

Valmistetaan esimerkin 4 mukaisesti 1-(4-amino-3-fluori-fenyyli)-2-isopropyylimino-etanoli-hydrokloridista ja kloorista.

Seuraavat yhdisteet valmistettiin analogisesti esimerkkien 4, 5 tai 110 kanssa:

1-(4-amino-3-kloori-5-fluori-fenyyli)-2-syklopropyylimino-etanoli-hydrokloridi

Sulamispiste: 175-177°C (hajoaa).

1-(4-amino-3-kloori-5-fluori-fenyyli)-2-tert.-butyyliamino-etanoli-
hydrokloridi

Sulamispiste: 206-208°C (hajoaa).

1-(4-amino-3-kloori-5-fluori-fenyyli)-2-tert.-pentyyliamino-etanoli-
hydrokloridi

Sulamispiste: 187-188°C (hajoaa).

1-(4-amino-3-bromi-5-fluori-fenyyli)-2-isopropyyliamino-etanoli-
hydrokloridi

Sulamispiste: 171-173°C (hajoaa).

1-(4-amino-3-bromi-5-fluori-fenyyli)-2-tert.-butyyliamino-etanoli-
hydrokloridi

Sulamispiste: 207-208°C (hajoaa).

1-(4-amino-3-bromi-5-fluori-fenyyli)-2-syklobutyliamino-etanoli-
hydrokloridi

Sulamispiste: 164-166°C (hajoaa).

1-(4-amino-3-fluori-5-jodi-fenyyli)-2-syklopropyyliamino-etanoli-
hydrokloridi

Sulamispiste: 199-201°C (hajoaa).

1-(4-amino-3-kloori-5-syani-fenyyli)-2-propyyliamino-etanoli-hydro-
kloridi

Sulamispiste: 187-189°C.

1-(4-amino-3-kloori-5-syani-fenyyli)-2-sek-butyliamino-etanoli-
dihydrokloridi

Sulamispiste: 190-191°C.

1-(4-amino-3-kloori-5-syani-fenyyli)-2-tert.-butyyliamino-etanoli
Sulamispiste: 125-133°C.

1-(4-amino-3-kloori-5-syani-fenyyli)-2-(hydroksi-tert.-butyyliamino)-
etanoli-hydrokloridi

Sulamispiste: 228-230°C (hajoaa).

1-(4-amino-3-kloori-5-syani-fenyyli)-2-tert.-pentyyliamino-etanoli-
hydrokloridi

Sulamispiste : 218-220°C (hajoaa).

1-(4-amino-3-kloori-5-syani-fenyyli)-2-syklopentyyliamino-etanoli-
hydrokloridi

Sulamispiste: 138-144°C.

1-(4-amino-3-kloori-5-syani-fenyyli)-2-/1-(3,4-metyleenidioksi-fenyyli)-
2-propyyliamino/-etanoli-hydrokloridi

Sulamispiste: 189-192°C.

1-(4-amino-3-bromi-5-syani-fenyyli)-2-isopropyyliamino-etanoli-
hydrokloridi

Sulamispiste: 186-189°C.

1-(4-amino-3-bromi-5-syani-fenyyli)-2-tert.-butyyliamino-etanoli-
hydrokloridi

Sulamispiste: 213-215°C.

1-(4-amino-3-bromi-5-syani-fenyyli)-2-syklobutyliamino-etanoli-
hydrokloridi

Sulamispiste: 215-216°C (hajoaa).

1-(4-amino-3-kloori-5-trifluorimetyyli-fenyyli)-2-isopropyyliamino-
etanoli

Sulamispiste: 104-106°C.

1-(4-amino-3-kloori-5-trifluorimetyyli-fenyyli)-2-tert.-butyyliamino-
etanoli-hydrokloridi

Sulamispiste: 205-207°C (hajoaa).

1-(4-amino-3-kloori-5-trifluorimetyyli-fenyyli)-2-syklobutyliamino-
etanoli-hydrokloridi

Sulamispiste: 177-178°C.

1-(4-amino-3-kloori-5-trifluorimetyyli-fenyyli)-2-tert.-pentyyliamino-
etanoli-hydrokloridi

Sulamispiste: 176-178°C (hajoaa).

1-(4-amino-3-bromi-5-trifluorimetyyli-fenyyli)-2-isopropyylimino-
etanoli-hydrokloridi

Sulamispiste: 177-179°C (hajoaa).

1-(4-amino-3-kloori-5-nitro-fenyyli)-2-tert.-butyylimino-etanoli-

Sulamispiste: 148-149°C.

1-(4-amino-3-bromi-5-nitro-fenyyli)-2-tert.-butyylimino-etanoli

Sulamispiste: 151-152°C.

Esimerkki 176

1-(4-amino-3-kloori-5-fluori-fenyyli)-2-isopropyylimino-etanoli

Hydrokloridin sulamispiste: 152-154°C (hajoaa).

Valmistetaan esimerkin 7 mukaisesti 1-(4-asetyylimino-3-kloori-5-
fluori-fenyyli)-2-isopropyylimino-etanoli-hydrokloridista tai
esimerkin 10 mukaisesti 1-(4-amino-3-kloori-5-fluori-fenyyli)-2-(N-
bentsyyli-N-isopropyli)-amino-etanolista.

Seuraavat yhdisteet valmistettiin analogisesti:

1-(4-amino-3-kloori-5-fluori-fenyyli)-2-syklopropyylimino-etanoli-
hydrokloridi

Sulamispiste: 175-177°C (hajoaa).

1-(4-amino-3-kloori-5-fluori-fenyyli)-2-tert.-pentyylimino-etanoli-
hydrokloridi

Sulamispiste: 187-188°C (hajoaa).

1-(4-amino-3-bromi-5-fluori-fenyyli)-2-isopropyylimino-etanoli-
hydrokloridi

Sulamispiste: 171-173°C (hajoaa).

1-(4-amino-3-bromi-5-fluori-fenyyli)-2-tert.-butyylimino-etanoli-
hydrokloridi

Sulamispiste: 207-208°C (hajoaa).

1-(4-amino-3-bromi-5-fluori-fenyyli)-2-syklobutyylimino-etanoli-
hydrokloridi

Sulamispiste: 164-166°C (hajoaa).

1-(4-amino-3-fluori-5-jodi-fenyyli)-2-syklopropyyliamino-etanoli-
hydrokloridi

Sulamispiste: 199-201°C (hajoaa).

1-(4-amino-3-trifluorimetyyli-fenyyli)-2-tert.-pentyyliamino-etanoli-
hydrobromidi

Sulamispiste: 174-175°C (hajoaa).

1-(4-amino-3-kloori-5-trifluorimetyyli-fenyyli)-2-isopropyyliamino-
etanoli

Sulamispiste: 104-106°C.

1-(4-amino-3-kloori-5-trifluorimetyyli-fenyyli)-2-tert.-butyyli-
amino-etanoli-hydrokloridi

Sulamispiste: 205-207°C (hajoaa).

1-(4-amino-3-kloori-5-trifluorimetyyli-fenyyli)-2-syklobutyylimino-
etanoli-hydrokloridi

Sulamispiste: 177-178°C.

1-(4-amino-3-kloori-5-trifluorimetyyli-fenyyli)-2-tert.-pentyyli-
amino-etanoli-hydrokloridi

Sulamispiste: 176-178°C (hajoaa).

1-(4-amino-3-bromi-5-trifluorimetyyli-fenyyli)-2-isopropyyliamino-
etanoli-hydrokloridi

Sulamispiste: 177-179°C (hajoaa).,

Esimerkki 177

1-(4-amino-3-kloori-5-nitro-fenyyli)-2-tert.-butyyliamino-etanoli

Sulamispiste: 148-149°C.

Valmistetaan esimerkin 7 mukaisesti 1-(4-asetyyliamino-3-kloori-5-nitro-
fenyyli)-2-tert.-butyyliamino-etanoli-hydrokloridista.

Seuraavat yhdisteet valmistettiin analogisesti:

1-(4-amino-3-bromi-5-nitro-fenyyli)-2-tert.-butyyliamino-etanoli-

Sulamispiste: 151-152°C.

Esimerkki 1781-(4-amino-3-fluori-fenyli)-2-tert.-butyyliamino-etanoli

Hydrokloridin sulamispiste: 196-197°C (hajoaa).

Valmistetaan esimerkin 14 mukaisesti 1-(4-amino-3-bromi-5-fluori-fenyli)-2-tert.-butyyliamino-etanolista.

Seuraava yhdiste valmistettiin analogisesti:

1-(4-amino-3-trifluorimetyyli-fenyli)-2-tert.-butyyliamino-~~etanoli~~

Hydrokloridin sulamispiste: 172-174°C (hajoaa).

Esimerkki 1791-(4-amino-3-kloori-5-trifluorimetyyli-fenyli)-2-tert.-butyyliamino-
etanoli

3,4 g 1-(4-amino-3-kloori-5-trifluorimetyyli-fenyli)-2-bromi-etanolia liuotetaan 25 ml:aan tert.-butyyliamiinia ja annetaan seistä 20 tuntia huoneen lämpötilassa. Ylimääräinen tert.-butyyliamiini haihdutetaan tyhjiössä ja jäännös otetaan eetteriin. Eetteriliuos pestään vedellä, kuivataan magnesiumsulfaatilla ja haihdutetaan tyhjiössä. Haihdutusjäännös puhdistetaan kromatograafisesti pihappogeelillä käyttämällä järjestelmänä kloroformi:metanoli:väkevä ammoniakki = 90:10:1. Tällöin saadut yhdistetyt jakeet, joissa on haluttu yhdiste, haihdutetaan tyhjiössä kuiviin. Jäännös liuotetaan eetteriin ja liuoksen pH säädetään arvoon 4 lisäämällä isopropanolipitoista suolahappoa. Tällöin 1-(4-amino-3-kloori-5-trifluorimetyyli-fenyli)-2-tert.-butyyliamino-etanoli-hydrokloridi kiteytyy, joka erotetaan imulla ja pestään eetterillä. Sulamispiste: 205-207°C (hajoaa).

Esimerkki 1801-(4-amino-3-kloori-5-trifluorimetyyli-fenyli)-2-tert.-butyyliamino-
etanoli

Hydrokloridin sulamispiste: 205-207°C (hajoaa).

Valmistetaan esimerkin 185 mukaisesti menetelmällä f) 1-(4-amino-3-kloori-5-trifluorimetyyli-fenyli)-2-(p-tolueenisulfonyylioksi)-eta-

nolista ja ylimäärästä tert-butyyliamiinia.

Seuraavat yhdisteet valmistettiin esimerkkien 179 ja 180 mukaisesti:

1-(4-amino-3-fluori-fenyyli)-2-tert.-butyyliamino-etanoli-hydrokloridi
Sulamispiste: 196-197°C (hajoaa).

1-(4-amino-3-kloori-5-fluori-fenyyli)-2-isopropyyliamino-etanoli-
hydrokloridi
Sulamispiste: 152-154°C (hajoaa).

1-(4-amino-3-kloori-5-fluori-fenyyli)-2-syklopropyyliamino-etanoli-
hydrokloridi
Sulamispiste: 175-177°C (hajoaa).

1-(4-amino-3-kloori-5-fluori-fenyyli)-2-tert.-butyyliamino-etanoli-
hydrokloridi
Sulamispiste: 206-208°C (hajoaa).

1-(4-amino-3-kloori-5-fluori-fenyyli)-2-tert.-pentyyliamino-etanoli-
hydrokloridi
Sulamispiste: 187-188°C (hajoaa).

1-(4-amino-3-bromi-5-fluori-fenyyli)-2-isopropyyliamino-etanoli-
hydrokloridi
Sulamispiste: 171-173°C (hajoaa).

1-(4-amino-3-bromi-5-fluori-fenyyli)-2-tert.-butyyliamino-etanoli-
hydrokloridi
Sulamispiste: 207-208°C (hajoaa).

1-(4-amino-3-bromi-5-fluori-fenyyli)-2-syklobutyyliamino-etanoli-
hydrokloridi
Sulamispiste: 164-166°C (hajoaa).

1-(4-amino-3-fluori-5-jodi-fenyyli)-2-syklopropyyliamino-etanoli-
hydrokloridi
Sulamispiste: 199-201°C (hajoaa).

1-(4-amino-3-syani-5-fluori-fenyyli)-2-isopropyylimino-etanoli-hydrokloridi

Sulamispiste: 182-184^oC (hajoaa).

1-(4-amino-3-syani-5-fluori-fenyyli)-2-tert.-butyylimino-etanoli-hydrokloridi

Sulamispiste: 242-243^oC (hajoaa).

1-(4-amino-3-syani-fenyyli)-2-syklobutyylimino-etanoli-hydrobromidi
Sulamispiste 193^oC:sta lähtien (hajoaa).

1-(4-amino-3-syani-fenyyli)-2-tert.-pentyylimino-etanoli

Sulamispiste: 143^oC.

1-(4-amino-3-kloori-5-syani-fenyyli)-2-propyylimino-etanoli-hydrokloridi

Sulamispiste: 187-189^oC.

1-(4-amino-3-kloori-5-syani-fenyyli)-2-sek.-butyylimino-etanolidihydrokloridi

Sulamispiste: 190-191^oC.

1-(4-amino-3-kloori-5-syani-fenyyli)-2-tert.-butyylimino-etanoli

Sulamispiste: 125-133^oC.

1-(4-amino-3-kloori-5-syani-fenyyli)-2-(hydroksi-tert.-butyylimino)-etanoli-hydrokloridi

Sulamispiste: 228-230^oC (hajoaa).

1-(4-amino-3-kloori-5-syani-fenyyli)-2-tert.pentyylimino-etanoli-hydrokloridi

Sulamispiste: 218-220^oC (hajoaa).

1-(4-amino-3-kloori-5-syani-fenyyli)-2-syklopentyylimino-etanoli-hydrokloridi

Sulamispiste: 138-144^oC.

1-(4-amino-3-kloori-5-syani-fenyyli)-2-/1-(3,4-metyleenidioksi-fenyyli)-2-propyyliamino/-etanoli-hydrokloridi

Sulamispiste: 189-192°C.

1-(4-amino-3-bromi-5-syani-fenyyli)-2-isopropyliamino-etanoli-hydrokloridi

Sulamispiste: 186-189°C.

1-(4-amino-3-bromi-5-syani-fenyyli)-2-tert.-butyyliamino-etanoli-hydrokloridi

Sulamispiste: 213-215°C.

1-(4-amino-3-bromi-5-syani-fenyyli)-2-syklobutyliamino-etanoli-hydrokloridi

Sulamispiste: 215-216°C (hajoaa).

1-(4-amino-3,5-disyani-fenyyli)-2-tert.-butyyliamino-etanoli-hydrokloridi

Sulamispiste: 251-253°C (hajoaa).

1-(4-amino-3-trifluorimetyyli-fenyyli)-2-tert.-butyyliamino-etanoli-hydrokloridi

Sulamispiste: 172-174°C (hajoaa).

1-(4-amino-3-trifluorimetyyli-fenyyli)-2-tert.-pentyliamino-etanoli-hydrobromidi

Sulamispiste: 174-175°C (hajoaa).

1-(4-amino-3-kloori-5-trifluorimetyyli-fenyyli)-2-isopropyliamino-etanoli-hydrokloridi

Sulamispiste: 185-187°C.

1-(4-amino-3-kloori-5-trifluorimetyyli-fenyyli)-2-syklobutyliamino-etanoli-hydrokloridi

Sulamispiste: 177-178°C.

1-(4-amino-3-kloori-5-trifluorimetyyli-fenyyli)-2-tert.-pentyliamino-etanoli-hydrokloridi

Sulamispiste: 176-178°C (hajoaa).

1-(4-amino-3-bromi-5-trifluorimetyyli-fenylyli)-2-isopropyliamino-
etanoli-hydrokloridi

Sulamispiste: 177-179°C (hajoaa).

1-(4-amino-3-kloori-5-nitro-fenylyli)-2-tert.-butyyliamino-etanoli

Sulamispiste: 148-149°C.

1-(4-amino-3-bromi-5-nitro-fenylyli)-2-tert.-butyyliamino-etanoli

Sulamispiste: 151-152°C.

Esimerkki 181

1-(4-amino-3-bromi-5-fluori-fenylyli)-2-tert.-butyyliamino-etanoli-
hydrokloridi

1,5 g 2-tert.-butyyliamino-1-(3-bromi-5-fluori-4-nitro-fenylyli)-
etanoli-hydrokloridia liuotetaan 40 ml:aan metanolia. Lisätään 0,6 g
platinadioksidia ja hydrataan ravistellen huoneen lämpötilassa ja
normaalipaineessa, kunnes vetyä on kulunut teoreettinen määrä. Ka-
talyytti poistetaan ja liuos haihdutetaan tyhjiössä kuiviin. Raaka,
kiinteä 1-(4-amino-3-bromi-5-fluori-fenylyli)-2-tert.-butyyliamino-
etanoli-hydrokloridijäännös jaetaan 2n natriumhydroksidin ja metylee-
nikloridin kesken. Orgaaninen faasi erotetaan, pestään vedellä, kuiva-
taan natriumsulfaatilla ja haihdutetaan tyhjiössä kuiviin. Jäljelle
jäänyt öljymäinen jäännös käsitellään kromatograafisesti kromatogra-
fiakolonissa, joka on täytetty 80 g:lla piihappogeeliä, jolloin
eluoaintiaineena käytetään kloroformin ja metanolin 10:1-seosta.
Yhdistettä sisältävät eluaatit yhdistetään ja haihdutetaan tyhjiössä
kuiviin. Jäännös otetaan pieneen määrään isopropanolia ja tehdään
happameksi pH-arvoon 5 eetteripitoisella suolahapolla. Kiteytyminen
tapahtuu lisättäessä pieni määrä eetteriä. Kiteet erotetaan imulla
ja pestään isopropanolin ja eetterin seoksella.

Sulamispiste: 207-208°C (hajoaa).

Seuraavat yhdisteet valmistettiin esimerkin 181 mukaisesti:

1-(4-amino-3-fluori-fenylyli)-2-tert.-butyyliamino-etanoli-hydrokloridi

Sulamispiste: 196-197°C (hajoaa).

1-(4-amino-3-kloori-5-fluori-fenyyli)-2-isopropyylimino-etanoli-
hydrokloridi

Sulamispiste: 152-154°C (hajoaa).

1-(4-amino-3-kloori-5-fluori-fenyyli)-2-syklopropylimino-etanoli-
hydrokloridi

Sulamispiste: 175-177°C (hajoaa).

1-(4-amino-3-kloori-5-fluori-fenyyli)-2-tert.-butylimino-etanoli-
hydrokloridi

Sulamispiste: 206-208°C (hajoaa).

1-(4-amino-3-kloori-5-fluori-fenyyli)-2-tert.-pentyylimino-etanoli-
hydrokloridi

Sulamispiste: 187-188°C (hajoaa).

1-(4-amino-3-bromi-5-fluori-fenyyli)-2-isopropyylimino-etanoli-
hydrokloridi

Sulamispiste: 171-173°C (hajoaa).

1-(4-amino-3-bromi-5-fluori-fenyyli)-2-syklobutyylimino-etanoli-
hydrokloridi

Sulamispiste: 164-166°C (hajoaa).

1-(4-amino-3-fluori-5-jodi-fenyyli)-2-syklopropylimino-etanoli-
hydrokloridi

Sulamispiste: 199-201°C (hajoaa).

1-(4-amino-3-syani-5-fluori-fenyyli)-2-isopropyylimino-etanoli-
hydrokloridi

Sulamispiste: 182-184°C (hajoaa).

1-(4-amino-3-syani-5-fluori-fenyyli)-2-tert.-butylimino-etanoli-
hydrokloridi

Sulamispiste: 242-243°C (hajoaa).

1-(4-amino-3-syani-fenyyli)-2-syklobutyylimino-etanoli-hydrobromidi

Sulamispiste: 193°C:sta lähtien (hajoaa).

1-(4-amino-3-syani-fenyyli)-2-tert.-pentyyliamino-etanoli
Sulamispiste: 143°C.

1-(4-amino-3-kloori-5-syani-fenyyli)-2-propyyliami ro-etanoli-hydro-
kloridi
Sulamispiste: 187-189°C.

1-(4-amino-3-kloori-5-syani-fenyyli)-2-sek.-butyyliamino-etanoli-
dihydrokloridi
Sulamispiste: 190-191°C.

1-(4-amino-3-kloori-5-syani-fenyyli)-2-tert.-butyyliamino-etanoli
Sulamispiste: 125-133°C.

1-(4-amino-3-kloori-5-syani-fenyyli)-2-(hydroksi-tert.-butyyliamino)-
etanoli-hydrokloridi
Sulamispiste: 228-230°C (hajoaa).

1-(4-amino-3-kloori-5-syani-fenyyli)-2-tert.-pentyyliamino-etanoli-
hydrokloridi
Sulamispiste: 218-220°C (hajoaa).

1-(4-amino-3-kloori-5-syani-fenyyli)-2-syklopentyyliamino-etanoli-
hydrokloridi
Sulamispiste: 138-144°C.

1-(4-amino-3-kloori-5-syani-fenyyli)-2-/1-(3,4-metyleenidioksi-fenyy-
li)-2-propyyliamino/-etanoli-hydrokloridi
Sulamispiste: 189-192°C.

1-(4-amino-3-bromi-5-syani-fenyyli)-2-isopropyyliamino-etanoli-
hydrokloridi
Sulamispiste: 186-189°C.

1-(4-amino-3-bromi-5-syani-fenyyli)-2-tert.-butyyliamino-etanoli-
hydrokloridi
Sulamispiste: 213-125°C.

1-(4-amino-3-bromi-5-syani-fenyyli)-2-syklobutyylimino-etanoli-
hydrokloridi

Sulamispiste: 215-216°C (hajoaa).

1-(4-amino-3,5-disyani-fenyyli)-2-tert.-butyylimino-etanoli-hydro-
kloridi

Sulamispiste: 251-253°C (hajoaa).

1-(4-amino-3-trifluorimetyyli-fenyyli)-2-tert.-butyylimino-etanoli-
hydrokloridi

Sulamispiste: 172-174°C (hajoaa).

1-(4-amino-3-trifluorimetyyli-fenyyli)-2-tert.-pentyylimino-etanoli-
hydrobromidi

Sulamispiste: 174-175°C (hajoaa).

1-(4-amino-3-kloori-5-trifluorimetyyli-fenyyli)-2-isopropyylimino-
etanoli

Sulamispiste: 104-106°C.

1-(4-amino-3-kloori-5-trifluorimetyyli-fenyyli)-2-tert.-butyylimino-
etanoli-hydrokloridi

Sulamispiste: 205-207°C (hajoaa).

1-(4-amino-3-kloori-5-trifluorimetyyli-fenyyli)-2-syklobutyylimino-
etanoli-hydrokloridi

Sulamispiste: 177-178°C.

1-(4-amino-3-kloori-5-trifluorimetyyli-fenyyli)-2-tert.-pentyylimino-
etanoli-hydrokloridi

Sulamispiste: 176-178°C (hajoaa).

1-(4-amino-3-bromi-5-trifluorimetyyli-fenyyli)-2-isopropyylimino-
etanoli-hydrokloridi

Sulamispiste: 177-179°C.

Esimerkki 1821-(4-amino-3-bromi-5-fluori-fenyyli)-2-tert.-butyyliamino-etanoli

4,8 g 4-amino-3-bromi-5-fluori-fenyyli-2-tert.-butyyliamidiä lisätään 100 ml:aan absoluuttista eetteriä, jossa on 1,2 g litium-alumiinihydridiä, ja kuumennetaan kiehattaen 2 tuntia samalla sekoittaen. Sen jälkeen ylimääräinen litiumalumiinihydridinhajotetaan etikkahappoetyyliesterillä, lisätään vettä ja 2n natriumhydroksidia ja erotetaan faasit. Vesikerros uutetaan kloroformilla ja yhdistetyt orgaaniset faasit kuivataan ja haihdutetaan tyhjiössä. Jäännös puhdistetaan pylväskromatograafisesti pihappogeelillä käyttämällä järjestelmänä kloroformi:metanoli:väkevä ammoniakki = 90:10:1. Yhdistettä sisältävien jakeiden haihdutusjäännös liuotetaan isopropanoliin ja tehdään happameksi pH-arvoon 5 eetteripitoisella suolahapolla. Kiteytyminen tapahtuu lisättäessä eetteriä. Halutun yhdisteen erottunut hydrokloridi kiteytetään uudelleen isopropanolista. Sulamispiste: 207-208°C (hajoaa).

Esimerkin 182 mukaisesti valmistettiin seuraavat yhdisteet:

1-(4-amino-3-fluori-fenyyli)-2-tert.-butyyliamino-etanoli-hydrokloridi

Sulamispiste: 196-197°C (hajoaa).

1-(4-amino-3-kloori-5-fluori-fenyyli)-2-isopropyliamino-etanoli-hydrokloridi

Sulamispiste: 152-154°C (hajoaa).

1-(4-amino-3-kloori-5-fluori-fenyyli)-2-syklopropyyliamino-etanoli-hydrokloridi

Sulamispiste: 175-177°C (hajoaa).

1-(4-amino-3-kloori-5-fluori-fenyyli)-2-tert.-butyyliamino-etanoli-hydrokloridi

Sulamispiste: 206-208°C (hajoaa).

1-(4-amino-3-kloori-5-fluori-fenyyli)-2-tert.-~~pent~~tyyliamino-etanoli-
hydrokloridi

Sulamispiste: 187-188°C (hajoaa).

1-(4-amino-3-bromi-5-fluori-fenyyli)-2-isopropyyliamino-etanoli-
hydrokloridi

Sulamispiste: 171-173°C (hajoaa).

1-(4-amino-3-bromi-5-fluori-fenyyli)-2-syklobutyyliamino-etanoli-
hydrokloridi

Sulamispiste: 164-166°C (hajoaa).

1-(4-amino-3-fluori-5-jodi-fenyyli)-2-syklopropyyliamino-etanoli-
hydrokloridi

Sulamispiste: 199-201°C (hajoaa).

1-(4-amino-3-trifluorimetyyli-fenyyli)-2-tert.-butyyliamino-etanoli-
hydrokloridi

Sulamispiste: 172-174°C (hajoaa).

1-(4-amino-3-trifluorimetyyli-fenyyli)-2-tert.-pentyyliamino-etanoli-
hydrobromidi

Sulamispiste: 174-175°C (hajoaa).

1-(4-amino-3-kloori-5-trifluorimetyyli-fenyyli)-2-isopropyyliamino-
etanoli

Sulamispiste: 104-106°C.

1-(4-amino-3-kloori-5-trifluorimetyyli-fenyyli)-2-tert.-butyyliamino-
etanoli-hydrokloridi

Sulamispiste: 205-207°C (hajoaa).

1-(4-amino-3-kloori-5-trifluorimetyyli-fenyyli)-2-syklobutyyliamino-
etanoli-hydrokloridi

Sulamispiste: 177-178°C.

1-(4-amino-3-kloori-5-trifluorimetyyli-fenyyli)-2-tert.-pentyyliamino-
etanoli-hydrokloridi

Sulamispiste: 176-178°C (hajoaa).

1-(4-amino-3-bromi-5-trifluorimetyyli-fenyyli)-2-isopropyylimino-
etanoli-hydrokloridi

Sulamispiste: 177-179°C (hajoaa).

Esimerkki 183

1-(4-amino-3-bromi-5-fluori-fenyyli)-2-tert.-butyylimino-etanoli

4,2 g 4-amino-3-bromi-5-fluori-fenyyli glyoksylihappo-tert.-butyylimidiamidia lisätään 100 ml:aan absoluuttista eetteriä, jossa on 0,75 g jauhattua litiumalumiinihydriidiä, sekoitetaan mekaanisesti ja kuumennetaan 2 tuntia refluksoiden. Sen jälkeen reaktioseokseen lisätään peräkkäin varovaisesti 2,0 ml vettä, 2,4 ml 2n natriumhydroksidia ja 6,0 ml vettä. Erotetaan imulla, pestään epäorgaaninen jäännös kloroformilla ja haihdutetaan yhdistetty suodos tyhjiössä. Jäännös puhdistetaan kromatograafisesti pihappogeelicolonnissa (juoksutin = kloroformi:metanoli:väkevä ammoniakki = 90:10:1). Haluttujen jakoiden haihdutusjäännös, joka on saatu tislamalla liuotin pois tyhjiössä, liuotetaan isopropanoliin, lisätään siihen eetteripitoista suolahappoa pH-arvoon 5 asti ja lisätään vielä eetteriä. Edellä mainitun yhdisteen kiteytynyt hydrokloridi erotetaan imulla ja kiteytetään uudelleen isopropanolista.

Sulamispiste: 207-208°C (hajoaa).

Seuraavat yhdisteet valmistettiin esimerkin 183 mukaisesti:

1-(4-amino-3-fluori-fenyyli)-2-tert.-butyylimino-etanoli-hydrokloridi

Sulamispiste: 196-197°C (hajoaa).

1-(4-amino-3-kloori-5-fluori-fenyyli)-2-isopropyylimino-etanoli-hydrokloridi

Sulamispiste: 152-154°C (hajoaa).

1-(4-amino-3-kloori-5-fluori-fenyyli)-2-syklopropyylimino-etanoli-hydrokloridi

Sulamispiste: 175-177°C (hajoaa).

1-(4-amino-3-kloori-5-fluori-fenyyli)-2-tert.-butyyliamino-etanoli-
hydrokloridi

Sulamispiste: 206-208°C (hajoaa).

1-(4-amino-3-kloori-5-fluori-fenyyli)-2-tert.-pentyyliamino-etanoli-
hydrokloridi

Sulamispiste: 187-188°C (hajoaa).

1-(4-amino-3-bromi-5-fluori-fenyyli)-2-isopropyyliamino-etanoli-
hydrokloridi

Sulamispiste: 171-173°C (hajoaa).

1-(4-amino-3-bromi-5-fluori-fenyyli)-2-syklobutyliamino-etanoli-
hydrokloridi

Sulamispiste: 164-166°C (hajoaa).

1-(4-amino-3-fluori-5-jodi-fenyyli)-2-syklopropyyliamino-etanoli-
hydrokloridi

Sulamispiste: 199-201°C (hajoaa).

1-(4-amino-3-trifluorimetyyli-fenyyli)-2-tert.-butyyliamino-etanoli-
hydrokloridi

Sulamispiste: 172-174°C (hajoaa).

1-(4-amino-3-trifluorimetyyli-fenyyli)-2-tert.-pentyyliamino-etanoli-
hydrobromidi

Sulamispiste: 174-175°C (hajoaa).

1-(4-amino-3-kloori-5-trifluorimetyyli-fenyyli)-2-isopropyyliamino-
etanoli

Sulamispiste: 104-106°C.

1-(4-amino-3-kloori-5-trifluorimetyyli-fenyyli)-2-tert.-butyyliamino-
etanoli-hydrokloridi

Sulamispiste: 205-207°C (hajoaa).

1-(4-amino-3-kloori-5-trifluorimetyyli-fenyyli)-2-syklobutyliamino-
etanoli-hydrokloridi

Sulamispiste: 177-178°C.

1-(4-amino-3-kloori-5-trifluorimetyyli-fenyyli)-2-tert.-pentyyliamino-
etanoli-hydrokloridi

Sulamispiste: 176-178°C (hajoaa).

1-(4-amino-3-bromi-5-trifluorimetyyli-fenyyli)-2-isopropyyliamino-
etanoli-hydrokloridi

Sulamispiste: 177-179°C (hajoaa).

Esimerkki 184

1-(4-amino-3-kloori-5-trifluorimetyyli-fenyyli)-2-tert.-butyyliamino-
etanoli

3,5 g 5-(4-amino-3-kloori-5-trifluorimetyyli-fenyyli)-3-tert.-butyyli-
oksatsolidonia-(2) liuotetaan 13 ml:aan jääetikkaa, lisätään huoneen
lämpötilassa 13 ml 45-prosenttista bromivetyhappoa jääetikassa ja
annetaan seistä 1 tunti. Sen jälkeen kaadetaan jäiden päälle, tehdään
alkaliseksi väkevällä ammoniakilla ja uutetaan etikkahappoetyyli-
esterillä. Orgaaninen faasi uutetaan 2n suolahapolla, säädetään hapan
liuos alkaliseksi väkevällä ammoniakilla ja uutetaan uudelleen etyyli-
asetaatilla. Sen jälkeen kun orgaaninen liuotin on haihdutettu pois
tyhjiössä, jää raaka tuote, josta kromatograafisen pihappogeeli-
kolonnipuhdistuksen jälkeen (juoksutin = kloroformi:metanoli:väkevä
ammoniikki = 90:10:1) saadaan puhdasta 1-(4-amino-3-kloori-5-tri-
fluorimetyyli-fenyyli)-2-tert.-butyyliamino-etanolia. Liuottamalla
eetteriin ja lisäämällä isopropanolipitoista suolahappoa saadaan
tästä hydrokloridi, jonka sulamispiste on 205-207°C (hajoaa).

Esimerkki 185

1-(4-amino-3-bromi-5-fluori-fenyyli)-2-tert.-butyyliamino-etanoli

1,5 g 5-(4-amino-3-bromi-5-fluori-fenyyli)-3-tert.-butyyli-oksatsoli-
donia-(2) kuumennetaan 25 ml:ssa 3n suolahappoa 3 tuntia 90°C:ssa.
Jäähdyttämisen jälkeen hieman samaa liuos suodatetaan, saatetaan nat-
riumhydroksidilla pH-arvoon 9 ja uutetaan kloroformilla. Kloroformi-
faasi pestään vedellä, kuivataan natriumsulfaatilla ja haihdutetaan
tyhjiössä kuiviin. Öljymäinen jäännös otetaan pieneen määrään isopro-
panolia ja tehdään happameksi pH-arvoon 5 eetterpitoisella suolaha-
polla. Kiteytyminen tapahtuu lisättäessä hieman eetteriä. Kiteet ero-

tetaan imulla ja pestään isopropanolin ja eetterin seoksella.
Sulamispiste: 207-208°C (hajoaa).

Esimerkki 186

1-(4-amino-3-kloori-5-syani-fenyyli)-2-tert.-butyyliamino-etanoli

0,5 g 5-(4-amino-3-kloori-5-syani-fenyyli)-3-tert.-butyyli-oksatsolidonia-(2) (sulamispiste: 115-119°C) ja 5 ml väkevää suolahappoa kuumennetaan refluksoiden 30 minuuttia. Jäähdytetään, lisätään jäätä, tehdään alkaliseksi natriumhydroksidilla ja 1-(4-amino-3-kloori-5-syani-fenyyli)-2-tert.-butyyliamino-etanoli uutetaan kloroformilla. Tuote puhdistetaan kromatograafisesti piihappogeelillä (eluointiaine kloroformi:metanoli = 7:3).

Sulamispiste: 131-135°C; hydrokloridin sulamispiste: 204-207°C.

Seuraavat yhdisteet valmistettiin esimerkkien 184-186 mukaisesti:

1-(4-amino-3-fluori-fenyyli)-2-tert.-butyyliamino-etanoli-hydrokloridi

Sulamispiste: 196-197°C (hajoaa).

1-(4-amino-3-kloori-5-fluori-fenyyli)-2-isopropyliamino-etanoli-hydrokloridi

Sulamispiste: 152-154°C (hajoaa).

1-(4-amino-3-kloori-5-fluori-fenyyli)-2-syklopropyyliamino-etanoli-hydrokloridi

Sulamispiste: 175-177°C (hajoaa).

1-(4-amino-3-kloori-5-fluori-fenyyli)-2-tert.-butyyliamino-etanoli-hydrokloridi

Sulamispiste: 206-208°C (hajoaa).

1-(4-amino-3-kloori-5-fluori-fenyyli)-2-tert.-pentyyliamino-~~etanoli~~-hydrokloridi

Sulamispiste: 187-188°C (hajoaa).

1-(4-amino-3-bromi-5-fluori-fenyyli)-2-isopropyliamino-etanoli-hydrokloridi

Sulamispiste: 171-173°C (hajoaa).

1-(4-amino-3-bromi-5-fluori-fenyyli)-2-syklobutyylimino-etanoli-
hydrokloridi

Sulamispiste: 164-166°C (hajoaa).

1-(4-amino-3-fluori-5-jodi-fenyyli)-2-syklopropyylimino-etanoli-
hydrokloridi

Sulamispiste: 199-201°C (hajoaa).

1-(4-amino-3-syani-5-fluori-fenyyli)-2-isopropyylimino-etanoli-
hydrokloridi

Sulamispiste: 182-184°C (hajoaa).

1-(4-amino-3-syani-5-fluori-fenyyli)-2-tert.-butyylimino-etanoli-
hydrokloridi

Sulamispiste: 242-243°C (hajoaa).

1-(4-amino-3-syani-fenyyli)-2-syklobutyylimino-etanoli-hydrobromidi
Sulamispiste: 193°C:sta lähtien (hajoaa).

1-(4-amino-3-syani-fenyyli)-2-tert.pentyylimino-etanoli
Sulamispiste: 143°C.

1-(4-amino-3-kloori-5-syani-fenyyli)-2-propyylimino-etanoli-hydro-
kloridi

Sulamispiste: 187-189°C.

1-(4-amino-3-kloori-5-syani-fenyyli)-2-sek.-butyylimino-etanoli-
dihydrokloridi

Sulamispiste: 190-191°C.

1-(4-amino-3-kloori-5-syani-fenyyli)-2-(hydroksi-tert.-butyylimino)-
etanoli-hydrokloridi

Sulamispiste: 228-230°C (hajoaa).

1-(4-amino-3-kloori-5-syani-fenyyli)-2-tert.-pentyylimino-etanoli-
hydrokloridi

Sulamispiste: 218-220°C (hajoaa).

1-(4-amino-3-kloori-5-syani-fenyyli)-2-syklopentyylimino-etanoli-
hydrokloridi

Sulamispiste: 138-144°C.

1-(4-amino-3-kloori-5-syani-fenyyli)-2-/1-(3,4-metyleenidioksi-fenyyli)-2-propyyliamino/-etanoli-hydrokloridi

Sulamispiste: 189-192°C.

1-(4-amino-3-bromi-5-syani-fenyyli)-2-isopropyliamino-etanoli-hydrokloridi

Sulamispiste: 186-189°C.

1-(4-amino-3-bromi-5-syani-fenyyli)-2-tert.-butyyliamino-etanoli-hydrokloridi

Sulamispiste: 213-125°C (hajoaa).

1-(4-amino-3-bromi-5-syani-fenyyli)-2-syklobutyliamino-etanoli-hydrokloridi

Sulamispiste: 215-216°C (hajoaa).

1-(4-amino-3,5-disyani-fenyyli)-2-tert.-butyyliamino-etanoli-hydrokloridi

Sulamispiste: 251-253°C.(hajoaa).

1-(4-amino-3-trifluorimetyyli-fenyyli)-2-tert.-butyyliamino-etanoli-hydrokloridi

Sulamispiste: 172-174°C (hajoaa).

1-(4-amino-3-trifluorimetyyli-fenyyli)-2-tert.-pentyliamino-etanoli-hydrobromidi

Sulamispiste: 174-175°C (hajoaa).

1-(4-amino-3-kloori-5-trifluorimetyyli-fenyyli)-2-isopropyliamino-etanoli

Sulamispiste: 104-106°C.

1-(4-amino-3-kloori-5-trifluorimetyyli-fenyyli)-2-syklobutyliamino-etanoli-hydrokloridi

Sulamispiste: 177-178°C.

1-(4-amino-3-kloori-5-trifluorimetyyli-fenyyli)-2-tert.-pentyyliamino-
etanoli-hydrokloridi

Sulamispiste: 176-178°C (hajoaa).

1-(4-amino-3-bromi-5-trifluorimetyyli-fenyyli)-2-isopropyyliamino-
etanoli-hydrokloridi

Sulamispiste: 177-179°C (hajoaa).

1-(4-amino-3-kloori-5-nitro-fenyyli)-2-tert.-butyyliamino-etanoli
Sulamispiste: 148-149°C.

1-(4-amino-3-bromi-5-nitro-fenyyli)-2-tert.-butyyliamino-etanoli
Sulamispiste: 151-152°C.

Esimerkki 187

1-(4-amino-3-syani-5-fluori-fenyyli)-2-tert.-butyyliamino-etanoli

10 g 4'-amino-3'-syani-5'-fluori-asetofenonia lisätään annoksittain ja sekoittaen 60°C:ssa liuokseen, jossa on 6 g seleenidioksidia, 36 ml dioksaania ja 1 ml vettä. Sen jälkeen kuumennetaan 4 tuntia refluksointilämpötilassa. Näin valmistetun 4-amino-3-syani-5-fluori-fenyyli glyoksaalin liuokseen tiputetaan jäähdyttämisen jälkeen ja ulkopuolelta jäällä jäähdyttäen 30 ml tert.-butyyliamiinia. Lisäyksen jälkeen laimennetaan 150 ml:lla etanolia ja liukenemattomat aineet suodatetaan pois. Raakaa 4-amino-3-syani-5-fluori-fenyyli glyoksyli-deeni-tert.-butyyliamiinia sisältävään liuokseen lisätään sekoittaen ja jäällä jäähdyttäen annoksittain 6 g natriumboorihydridiä ja annetaan seistä yön yli huoneen lämpötilassa. Sen jälkeen ylimääräinen natriumboorihydridi hajotetaan asetonilla, lisätään vettä ja orgaaninen liuotin poistetaan tyhjiössä. Saostunut sakka erotetaan imulla, pestään vedellä ja otetaan 200 ml:aan 2n suolahappoa. Suolahappoliuos suodatetaan ja lisätään sen jälkeen niin paljon 10 n natriumhydroksidia, että pH:ksi saadaan 6. Vesifaasi pestään kloroformilla ja sen jälkeen lisätään vielä 10 n natriumhydroksidia, kunnes reaktio on selvästi alkalinen. Saostunut sakka uutetaan kloroformilla, kloroformiliuos pestään vedellä, kuivataan natriumsulfaatilla ja haihdutetaan tyhjiössä kuiviin. Kiinteä jäännös, 1-(4-amino-3-syani-5-fluori-fenyyli)-2-tert.-butyyliamino-etanoli, otetaan 100 ml:aan absoluuttis-

ta etanolia ja tehdään happameksi pH-arvoon 6 eetteripitoisella suolahapolla. Jo eetteripitoisella suolahapolla happameksi tekemisen aikana alkaa hydrokloridi erottua värittömänä kiteinä. Kiteytyminen saatetaan loppuun lisäämällä eetteriä. Kiteet erotetaan imulla ja pestään eetterillä.

Sulamispiste: 242-243°C (hajoaa).

Esimerkki 188

1-(4-amino-3-kloori-5-trifluorimetyyli-fenyyl)-2-tert.-butyyliamino- etanoli

0,4 g 4-amino-3-kloori-5-trifluorimetyyli-fenyyliglyoksaali-hydraattia liuotetaan 10 ml:aan metanolia, lisätään 0,23 g tert.-butyyliamiinia ja annetaan seistä 3 tuntia huoneen lämpötilassa. Sen jälkeen liuos jäädytetään -20°C:een, lisätään 0,1 g natriumboorihydridiä ja sekoitetaan 20 minuuttia -10 - -20°C:ssa. Tehdään happameksi pH-arvoon 2 2n suolahapolla ja säädetään sen jälkeen 2n ammoniakilla pH-arvoon 9, laimennetaan vedellä ja metanoli poistetaan tyhjiössä. Vesiseos uutetaan eetterillä, eetteriuute pestään vedellä, kuivataan magnesiumsulfaatilla ja haihdutetaan tyhjiössä. Öljymäinen haihdutusjäännös liuotetaan pieneen määrään eetteriä ja pH säädetään 4:ään isopropanolipitoisella suolahapolla. Saadaan kiteistä 1-(4-amino-3-kloori-5-trifluorimetyyli-fenyyl)-2-tert.-butyyliamino-etanoli-hydrokloridia, joka erotetaan imulla ja pestään eetterillä.

Sulamispiste: 205-207°C (hajoaa).

Seuraavat yhdisteet valmistettiin esimerkkien 187 ja 188 mukaisesti:

1-(4-amino-3-fluori-fenyyl)-2-tert.-butyyliamino-etanoli-hydrokloridi

Sulamispiste: 196-197°C (hajoaa).

1-(4-amino-3-kloori-5-fluori-fenyyl)-2-isopropyliamino-etanoli-hydrokloridi

Sulamispiste: 152-154°C (hajoaa).

1-(4-amino-3-kloori-5-fluori-fenyyli)-2-syklopropyyliamino-etanoli-
hydrokloridi

Sulamispiste: 175-177°C (hajoaa).

1-(4-amino-3-kloori-5-fluori-fenyyli)-2-tert.-butyyliamino-etanoli-
hydrokloridi

Sulamispiste: 206-208°C (hajoaa).

1-(4-amino-3-kloori-5-fluori-fenyyli)-2-tert.-pentyyliamino-etanoli-
hydrokloridi

Sulamispiste: 187-188°C (hajoaa).

1-(4-amino-3-bromi-5-fluori-fenyyli)-2-isopropyyliamino-etanoli-
hydrokloridi

Sulamispiste: 171-173°C (hajoaa).

1-(4-amino-3-bromi-5-fluori-fenyyli)-2-tert.-butyyliamino-etanoli-
hydrokloridi

Sulamispiste: 207-208°C (hajoaa).

1-(4-amino-3-bromi-5-fluori-fenyyli)-2-syklobutyliamino-etanoli-
hydrokloridi

Sulamispiste: 164-166°C (hajoaa).

1-(4-amino-3-fluori-5-jodi-fenyyli)-2-syklopropyyliamino-etanoli-
hydrokloridi

Sulamispiste: 199-201°C (hajoaa).

1-(4-amino-3-syani-5-fluori-fenyyli)-2-isopropyyliamino-etanoli-
hydrokloridi

Sulamispiste: 182-184°C (hajoaa).

1-(4-amino-3-syani-fenyyli)-2-syklobutyliamino-etanoli-hydrobromidi
Sulamispiste: 193°C:sta lähtien (hajoaa).

1-(4-amino-3-syani-fenyyli)-2-tert.-pentyyliamino-etanoli

Sulamispiste: 143°C.

1-(4-amino-3-kloori-5-syani-fenyyli)-2-propyyliamino-etanoli-hydrokloridi

Sulamispiste: 187-189°C.

1-(4-amino-3-kloori-5-syani-fenyyli)-2-sek.-butyyliamino-etanolidihydrokloridi

Sulamispiste: 190-191°C.

1-(4-amino-3-kloori-5-syani-fenyyli)-2-tert.-butyyliamino-etanoli
Sulamispiste: 125-133°C.

1-(4-amino-3-kloori-5-syani-fenyyli)-2-(hydroksi-tert.-butyyliamino)-etanoli-hydrokloridi

Sulamispiste: 228-230°C (hajoaa).

1-(4-amino-3-kloori-5-syani-fenyyli)-2-tert.-pentyyliamino-etanoli-hydrokloridi

Sulamispiste: 218-220°C (hajoaa).

1-(4-amino-3-kloori-5-syani-fenyyli)-2-syklopentyyliamino-etanoli-hydrokloridi

Sulamispiste: 138-144°C.

1-(4-amino-3-kloori-5-syani-fenyyli)-2-/1-(3,4-metyleenidioksi-fenyyli)-2-propyyliamino/-etanoli-hydrokloridi

Sulamispiste: 189-192°C.

1-(4-amino-3-bromi-5-syani-fenyyli)-2-isopropyyliamino-etanoli-hydrokloridi

Sulamispiste: 186-189°C.

1-(4-amino-3-bromi-5-syani-fenyyli)-2-tert.-butyyliamino-etanoli-hydrokloridi

Sulamispiste: 213-215°C.

1-(4-amino-3-bromi-5-syani-fenyyli)-2-syklobutyyliamino-etanoli-hydrokloridi

Sulamispiste: 215-126°C (hajoaa).

1-(4-amino-3,5-disyani-fenyyli)-2-tert.-butyyliamino-etanoli-
hydrokloridi

Sulamispiste: 251-253°C (hajoaa).

1-(4-amino-3-trifluorimetyyli-fenyyli)-2-tert.-butyyliamino-etanoli-
hydrokloridi

Sulamispiste: 172-174°C (hajoaa).

1-(4-amino-3-trifluorimetyyli-fenyyli)-2-tert.-pentyyliamino-etanoli-
hydrobromidi

Sulamispiste: 174-175°C (hajoaa).

1-(4-amino-3-kloori-5-trifluorimetyyli-fenyyli)-2-isopropyyliamino-
etanoli

Sulamispiste: 104-106°C.

1-(4-amino-3-kloori-5-trifluorimetyyli-fenyyli)-2-syklobutyliamino-
etanoli-hydrokloridi

Sulamispiste: 177-178°C.

1-(4-amino-3-kloori-5-trifluorimetyyli-fenyyli)-2-tert.-pentyyli-
amino-etanoli-hydrokloridi

Sulamispiste: 176-178°C (hajoaa).

1-(4-amino-3-bromi-5-trifluorimetyyli-fenyyli)-2-isopropyyliamino-
etanoli-hydrokloridi

Sulamispiste: 177-179°C (hajoaa).

1-(4-amino-3-kloori-5-nitro-fenyyli)-2-tert.-butyyliamino-etanoli-
Sulamispiste: 148-149°C.

1-(4-amino-3-bromi-5-nitro-fenyyli)-2-tert.-butyyliamino-etanoli
Sulamispiste: 151-152°C.

Esimerkki 189

1-(4-amino-3-bromi-5-nitro-fenyyli)-2-tert.-butyyliamino-etanoli

2,9 g 1-(4-amino-3-bromi-fenyyli)-2-tert.-butyyliamino-etanolia
liuotetaan 15 ml:aan väkevän typpihapon ja väkevän rikkihapon seosta.

Liuosta lämmitetään minuutti 80-85°C:ssa ja kaadetaan sen jälkeen jäille. Lisäämällä ammoniakkia tehdään seos alkaliseksi ja sen jälkeen uutetaan kloroformilla. Kloroformiliuos pestään vedellä, kuivataan ja haihdutetaan tyhjiössä kuiviin. Jäännös käsitellään kromatograafisesti pihappogeelillä (juokсутin: kloroformi:metanoli=8:2), ja näin saatu raakatuote kiteytetään uudelleen etyyliasetaatista, 1-(4-amino-3-bromi-5-nitro-fenyyli)-2-tert.-butyyliamino-etanolin sulamispiste: 151-152°C.

Esimerkki 190

1-(4-amino-3-kloori-5-nitro-fenyyli)-2-tert.-butyyliamino-etanoli

Sulamispiste: 149-149°C.

Valmistetaan esimerkin 189 mukaisesti 1-(4-amino-3-kloori-fenyyli)-2-tert.-butyyliamino-etanolista ja typpihappo/rikkihaposta.

Esimerkki 191

1-(4-amino-3-kloori-5-syani-fenyyli)-2-dimetyyliamino-etanoli

0,5 g 1-asetoksi-1-(4-amino-3-kloori-5-syani-fenyyli)-2-dimetyyliamino-etaania (sulamispiste: 120-124°C) sekoitetaan 1 tunti 20°C:ssa metanolipitoisessa natriumhydroksidissa. Lisätäänvettä, tislataan metanoli pois tyhjiössä, uutetaan jäljelle jäänyt vesifaasi kloroformilla, kuivataan kloroformifaasi natriumsulfaatilla, haihdutetaan tyhjiössä kuiviin ja otetaan jäännös isopropanoliin. 1-(4-amino-3-kloori-5-syani-fenyyli)-2-dimetyyliamino-etanolin hydrokloridi kiteytetään lisäämällä isopropanolipitoista suolahappoa. Sulamispiste: 187-189°C.

Esimerkki 192

1-(4-amino-3-syani-5-fluori-fenyyli)-2-dimetyyliamino-etanoli

7 g 1-asetoksi-1-(4-amino-3-syani-5-fluori-fenyyli)-2-dimetyyliamino-etaania liuotetaan 100 ml:aan metanolia. Tähän liuokseen lisätään 5 ml 10-prosenttista vesipitoista NaOH-liuosta ja annetaan seistä 1 tunti huoneen lämpötilassa. Sen jälkeen laimennetaan kyllästetyllä keittosuolaliuoksella ja uutetaan tyhjiin kloroformilla. Kloroformi-

liuos pestään kyllästetyllä keittosuolaliuoksella, kuivataan natrium-sulfaatilla ja haihdutetaan tyhjiössä kuiviin. Saadaan väritöntä öljyä.

Rakenne osoitetaan NMR-spektrin avulla (CD_3OD):

2,2 - 2,65 ppm multipletti /8 protonia; N-CH_3 ja $\text{N}-\overset{\text{OH}}{\underset{|}{\text{C}}}\text{-CH}_2\text{-N} \leq /$;

4,6 - 4,9 ppm multipletti /4 protonia; 3 vaihtoprotonia ja

$\overset{\text{OH}}{\underset{|}{\text{C}}}\text{-CH}_2\text{-N} \leq /$;

7,15 - 7,4 ppm multipletti /2 aromaattista protonia/.

Esimerkki 193

1-(4-amino-3-kloori-5-syani-fenylyli)-2-tert.-butyyliamino-etanoli

0,5 g N-asetyyli-N-[2-asetoksi-2-(4-amino-3-kloori-5-syani-fenylyli)-etyyli]-tert.-butyyliamiinia (sulamispiste: $160-162^\circ\text{C}$) ja metanolipitoista natriumhydroksidia sekoitetaan 1/2 tuntia 20°C :ssa. Lisätään vettä ja tislataan metanoli pois tyhjiössä. Jäljelle jäänyt vesifaasi uutetaan kloroformilla, kuivataan kloroformifaasi natrium-sulfaatilla, haihdutetaan tyhjiössä kuiviin ja jäännös kiteytetään etanolista. Saadaan 1-(4-amino-3-kloori-5-syani-fenylyli)-2-tert.-butyyliamino-etanolia.

Sulamispiste: $131-135^\circ\text{C}$; hydrokloridin sulamispiste: $204-207^\circ\text{C}$.

Seuraavat yhdisteet valmistettiin esimerkkien 191-193 mukaisesti:

1-(4-amino-3-fluori-fenylyli)-2-tert.-butyyliamino-etanoli-hydrokloridi

Sulamispiste: $196-197^\circ\text{C}$ (hajoaa).

1-(4-amino-3-kloori-5-fluori-fenylyli)-2-isopropyliamino-etanoli-hydrokloridi

Sulamispiste: $152-154^\circ\text{C}$ (hajoaa).

1-(4-amino-3-kloori-5-fluori-fenylyli)-2-syklopropyyliamino-etanoli-hydrokloridi

Sulamispiste: $175-177^\circ\text{C}$ (hajoaa).

1-(4-amino-3-kloori-5-fluori-fenyyli)-2-tert.-butyyliamino-etanoli-
hydrokloridi

Sulamispiste: 206-208°C (hajoaa).

1-(4-amino-3-kloori-5-fluori-fenyyli)-2-tert.-pentyyliamino-etanoli-
hydrokloridi

Sulamispiste: 187-188°C (hajoaa).

1-(4-amino-3-bromi-5-fluori-fenyyli)-2-isopropyyliamino-etanoli-
hydrokloridi

Sulamispiste: 171-173°C (hajoaa).

1-(4-amino-3-bromi-5-fluori-fenyyli)-2-tert.-butyyliamino-etanoli-
hydrokloridi

Sulamispiste: 207-208°C (hajoaa).

1-(4-amino-3-bromi-5-fluori-fenyyli)-2-syklobutyliamino-etanoli-
hydrokloridi

Sulamispiste: 164-166°C (hajoaa).

1-(4-amino-3-fluori-5-jodi-fenyyli)-2-syklopropyyliamino-~~etanoli~~-
hydrokloridi

Sulamispiste: 199-201°C (hajoaa).

1-(4-amino-3-syani-5-fluori-fenyyli)-2-isopropyyliamino-etanoli-
hydrokloridi

Sulamispiste: 182-184°C (hajoaa).

1-(4-amino-3-syani-5-fluori-fenyyli)-2-tert.-butyyliamino-etanoli-
hydrokloridi

Sulamispiste: 242-243°C (hajoaa).

1-(4-amino-3-syani-fenyyli)-2-syklobutyliamino-etanoli-hydrobromidi

Sulamispiste: 193°C:sta lähtien (hajoaa).

1-(4-amino-3-syani-fenyyli)-2-tert.-pentyyliamino-etanoli

Sulamispiste: 143°C.

1-(4-amino-3-kloori-5-syani-fenyyli)-2-propyyliamino-etanoli-
hydrokloridi

Sulamispiste: 187-189°C.

1-(4-amino-3-kloori-5-syani-fenyyli)-2-sek.-butyyliamino-etanoli-
dihydrokloridi

Sulamispiste: 190-191°C.

1-(4-amino-3-kloori-5-syani-fenyyli)-2-(hydroksi-tert.-butyyliamino)-
etanoli-hydrokloridi

Sulamispiste: 228-230°C (hajoa).

1-(4-amino-3-kloori-5-syani-fenyyli)-2-tert.-pentyliamino-etanoli-
hydrokloridi

Sulamispiste: 218-220°C (hajoa).

1-(4-amino-3-kloori-5-syani-fenyyli)-2-syklopentyliamino-etanoli-
hydrokloridi

Sulamispiste: 138-144°C.

1-(4-amino-3-kloori-5-syani-fenyyli)-2-/1-(3,4-metyleenidioksi-
fenyyli)-2-propyyliamino/-etanoli-hydrokloridi

Sulamispiste: 189-192°C.

1-(4-amino-3-bromi-5-syani-fenyyli)-2-isopropyyliamino-etanoli-
hydrokloridi

Sulamispiste: 186-189°C.

1-(4-amino-3-bromi-5-syani-fenyyli)-2-tert.-butyyliamino-etanoli-
hydrokloridi

Sulamispiste: 213-215°C.

1-(4-amino-3-bromi-5-syani-fenyyli)-2-syklobutyyliamino-etanoli-
hydrokloridi

Sulamispiste: 215-216°C (hajoa).

1-(4-amino-3,5-disyani-fenyyli)-2-tert.-butyyliamino-etanoli-hydro-
kloridi

Sulamispiste: 251-253°C (hajoa).

1-(4-amino-3-trifluorimetyyli-fenyyli)-2-tert.-butyyliamino-etanoli-
hydrokloridi

Sulamispiste: 172-174°C (hajoaa).

1-(4-amino-3-trifluorimetyyli-fenyyli)-2-tert.-pentyyliamino-etanoli-
hydrobromidi

Sulamispiste: 172-175°C (hajoaa).

1-(4-amino-3-kloori-5-trifluorimetyyli-fenyyli)-2-isopropyliamino-
etanoli

Sulamispiste: 104-106°C.

1-(4-amino-3-kloori-5-trifluorimetyyli-fenyyli)-2-tert.-butyyliamino-
etanoli-hydrokloridi

Sulamispiste: 205-207°C (hajoaa).

1-(4-amino-3-kloori-5-trifluorimetyyli-fenyyli)-2-syklobutyliamino-
etanoli-hydrokloridi

Sulamispiste: 177-178°C.

1-(4-amino-3-kloori-5-trifluorimetyyli-fenyyli)-2-tert.-pentyyli-
amino-etanoli-hydrokloridi

Sulamispiste: 176-178°C (hajoaa).

1-(4-amino-3-bromi-3-trifluorimetyyli-fenyyli)-2-isopropyliamino-
etanoli-hydrokloridi

Sulamispiste: 177-179°C (hajoaa).

1-(4-amino-3-kloori-5-nitro-fenyyli)-2-tert.-butyyliamino-etanoli

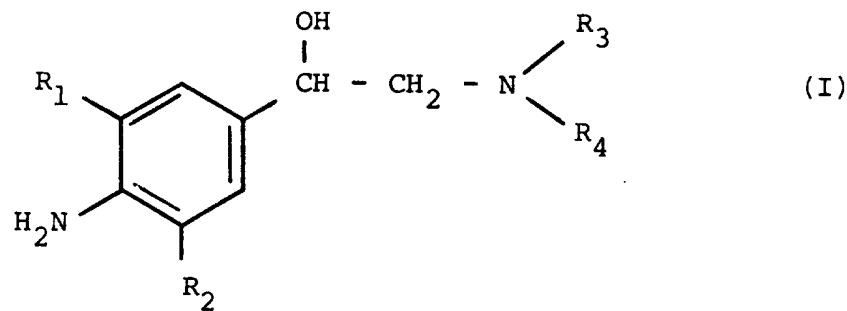
Sulamispiste: 148-149°C.

1-(4-amino-3-bromi-5-nitro-fenyyli)-2-tert.-butyyliamino-etanoli

Sulamispiste: 151-152°C.

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä valmistaa farmakologisesti arvokkaita 4-amino-fenyylieetanoliamiinia, joilla on erityisesti β_2 -mimeettinen ja/tai α_1 -salpaava vaikutus, ja joiden yleiskaava I on



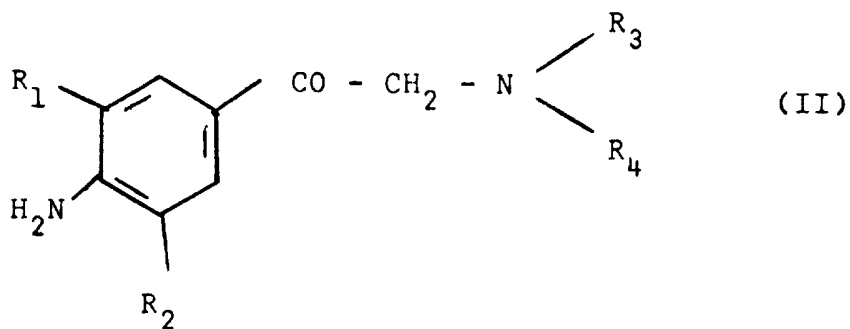
jossa

R_1 on fluori-, kloori-, bromi-, jodiatomi tai syaniryhmä tai myöskin vetyatomi, silloin kun R_2 tarkoittaa hydroksialkyyli-, aminoalkyyli-, dialkyyliaminoalkyyli-, trifluorimetyyli-, nitro-, syano-, karboksyyli-, karbalkoksi- tai karbamoyyliryhmää,

R_2 on fluoriatomi, suora- tai haaraketjuinen alkyyliryhmä, jossa on 1-5 hiiliatomia, hydroksialkyyli-, aminoalkyyli-, dialkyyliaminoalkyyli-, trifluorimetyyli-, alkoksi-, nitro-, syani-, karboksi-, karbalkoksi- tai karbamoyyliryhmä,

R_3 ja R_4 , jotka voivat olla samanlaisia tai erilaisia, tarkoittavat vetyatomeja, suora- tai haaraketjuisia alkyyliryhmiä, joissa on 1-6 hiiliatomia, hydroksialkyyli-, sykloalkyyli-, sykloalkyylialkyyli-, alkenyyli-, alkinyyli- tai mahdollisesti hydroksi- tai metoksiryhmällä substituoituja fenyylialkyyliryhmiä, sekä niiden optisesti aktiivisia antibodeja ja niiden fysiologisesti sopivia happoadditiosuoloja epäorgaanisten tai orgaanisten happojen kanssa, t u n - n e t t u siitä, että

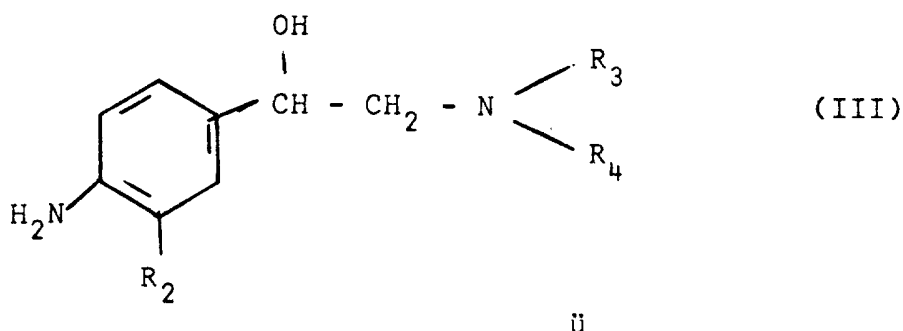
a) pelkistetään yleiskaavan II mukainen asetofenoni



jossa

R_1 - R_4 tarkoittavat samaa kuin edellä, tai

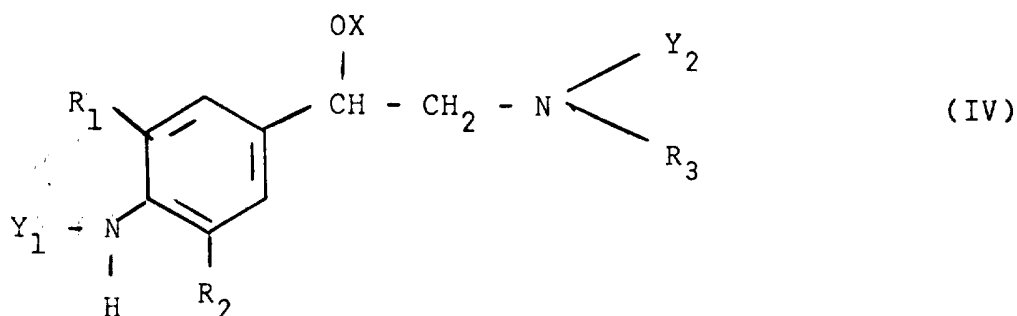
b) sellaisten yleiskaavan I mukaisen yhdisteiden valmistamiseksi, joissa R_3 ja R_4 tarkoittavat samaa kuin edellä lukuunottamatta alkenyyli- ja alkinyyliryhmiä, ja R_1 on kloori-, bromi- tai jodi-atomi, halogenoidaan yleiskaavan III mukainen yhdiste



jossa

R_2 - R_4 tarkoittavat samaa kuin edellä lukuunottamatta alkenyyli- ja alkinyyliryhmiä, tai että

c) yleiskaavan IV mukaisesta yhdisteestä



jossa

R_1 , R_2 ja R_3 tarkoittavat samaa kuin edellä,

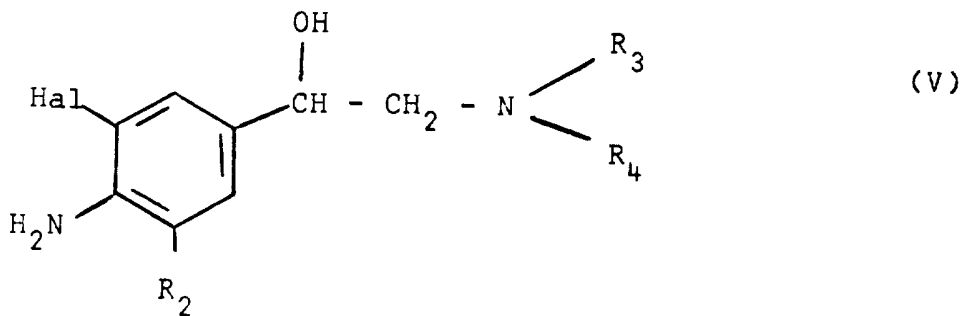
X on hydroksyyli­ryhmän suo­jaryhmä tai vetyatomi,

Y_1 on aminoryhmän suo­jaryhmä tai vetyatomi,

Y_2 on aminoryhmän suo­jaryhmä tai tarkoittaa samaa kuin edellä ryhmä

R_4 , jolloin ainakin yhden ryhmistä X, Y_1 ja/tai Y_2 on oltava jokin edellä mainituista suo­jaryhmistä, lohkaistaan pois yksi tai useampia suo­jaryhmiä, tai

d) sellaisten yleiskaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa R_1 on vetyatomi, poistetaan halogeeniryhmä yleiskaavan V mukaisesta yhdisteestä

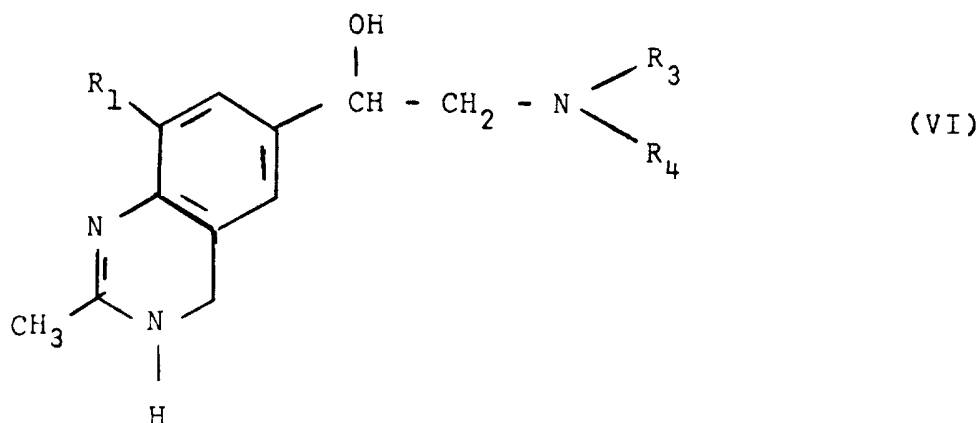


jossa

R_2 - R_4 tarkoittavat samaa kuin edellä ja

Hal on kloori-, bromi- tai jodiatomi, tai

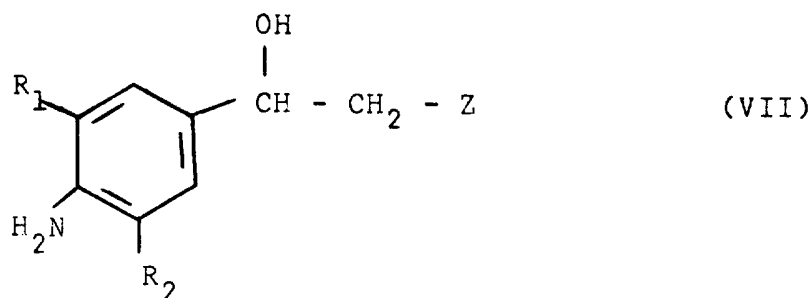
e) sellaisten yleiskaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa R_2 on aminometyyli­ryhmä, yleiskaavan VI mukainen yhdiste



jossa

R_1 , R_3 ja R_4 tarkoittavat samaa kuin edellä, pelkistetään ja sen jälkeen hydrolysoidaan tai

f) yleiskaavan VII mukainen yhdiste



jossa

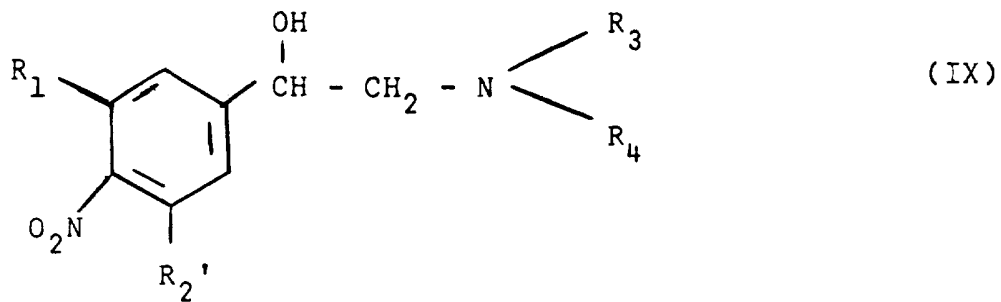
R_1 ja R_2 tarkoittavat samaa kuin edellä ja Z on kloori-, bromi- tai jodiatomi tai p-tolueenisulfonyylioksi-ryhmä, saatetaan reagoimaan yleiskaavan VIII mukaisen amiinin kanssa



jossa

R_3 ja R_4 tarkoittavat samaa kuin edellä, tai

g) sellaisten yleiskaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa R_2 ei tarkoita nitro-ryhmää, pelkistetään yleiskaavan IX mukainen yhdiste

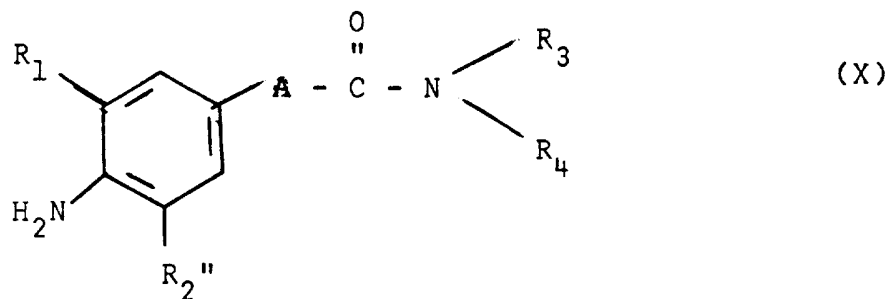


jossa

R_1 , R_3 ja R_4 tarkoittavat samaa kuin edellä ja

R_2' tarkoittaa samaa kuin edellä ryhmä R_2 lukuunottamatta nitroryhmää, tai

h) sellaisten yleiskaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa R_1 ei tarkoita syaniryhmää ja R_2 ei tarkoita nitro-, syani-, karboksi-, karbalkoksi- tai karbamoyyliryhmää, pelkistetään yleiskaavan X mukainen yhdiste



jossa

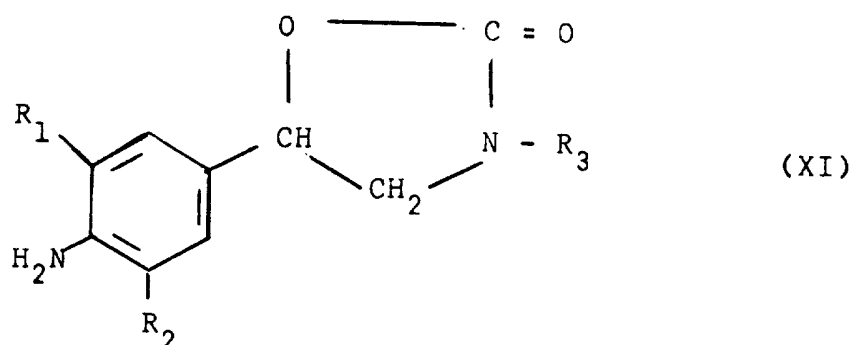
R_3 ja R_4 tarkoittavat samaa kuin edellä,

R_1' tarkoittaa samaa kuin edellä ryhmä R_1 lukuunottamatta syaniryhmää,

R_2'' tarkoittaa samaa kuin R_2 edellä lukuunottamatta nitro-, syani-, karboksi-, karbalkoksi- tai karbamoyyliryhmää, ja

A on karbonyyli- tai hydroksimetyleeniryhmä, tai

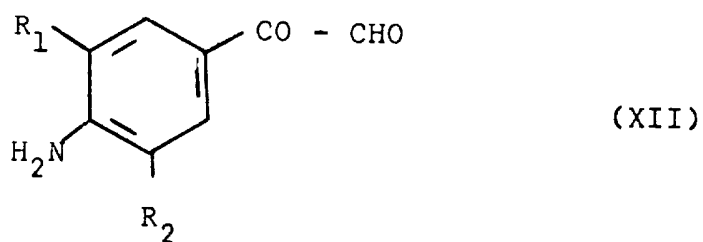
i) sellaisten yleiskaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa R_4 on vetyatomi, hydrolysoidaan yleiskaavan XI mukainen oksatsolidiini



jossa

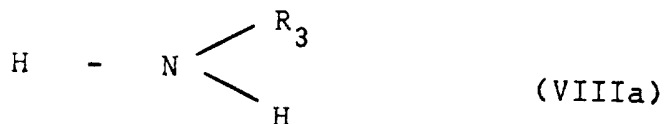
R_1 , R_2 ja R_3 tarkoittavat samaa kuin edellä, tai

j) sellaisten yleiskaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa R_4 tarkoittaa vetyatomia, pelkistetään yleiskaavan XII mukainen aldehydi



jossa

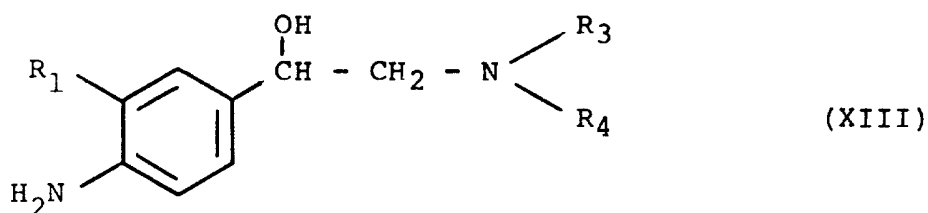
R_1 ja R_2 tarkoittavat samaa kuin edellä, tai sen hydraatti yleiskaavan VIIIa mukaisen amiinin läsnäollessa



jossa

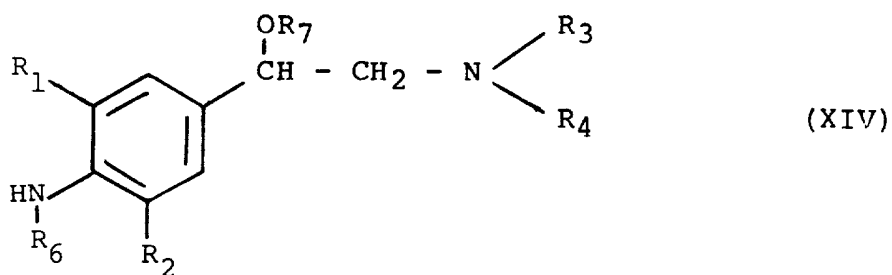
R_3 tarkoittaa samaa kuin edellä, tai

k) sellaisten yleiskaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, jossa R_2 on nitroryhmä, nitraataan yleiskaavan XIII mukainen yhdiste



jossa

R_1 , R_3 ja R_4 tarkoittavat samaa kuin edellä ja jollakin menetelmällä a-k saatu yleiskaavan I mukainen yhdiste, jossa R_2 on syaniryhmä, haluttaessa muunnetaan myöhemmin hydrolysoimalla vastaavaksi yleiskaavan I mukaiseksi yhdisteeksi, jossa R_2 tarkoittaa karbamoyyli- tai karboksyyli-ryhmää, ja/tai saatu yleiskaavan I mukainen yhdiste, jossa R_2 on karbamoyyli- tai karbalkoksiryhmä, muunnetaan haluttaessa hydrolysoimalla vastaavaksi yleiskaavan I mukaiseksi yhdisteeksi, jossa R_2 on karboksyyli-ryhmä, ja/tai saatu yleiskaavan I mukainen yhdiste lohkaistaan haluttaessa optisesti aktiiviseksi antipodeikseen ja/tai saatu yleiskaavan I mukainen rasemaatti erotetaan haluttaessa myöhemmin rasemaattilohkaisun avulla tai yleiskaavan XIV mukaisten diastereomeeristen yhdisteiden seos



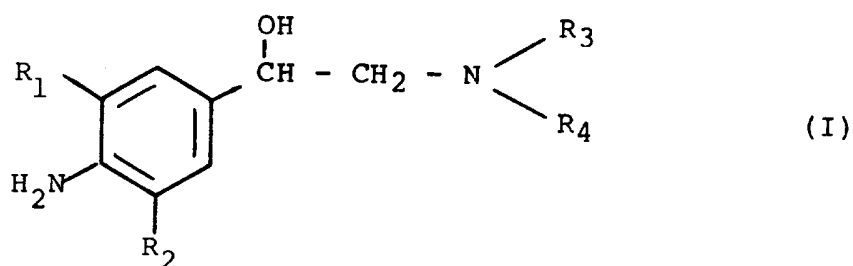
jossa

R_1 , R_2 , R_3 ja R_4 tarkoittavat samaa kuin edellä, R_6 on vetyatomi tai asyyli-ryhmä ja R_7 on kiraalinen asyyli-ryhmä, erotetaan puhtaiksi diastereomeereikseen ja sen jälkeen lohkaistaan pois ryhmä R_7 sekä mahdollisesti R_4 , mikäli tämä tarkoittaa mahdollisesti substituotua bentsyyli-ryhmää, ja R_6 , mikäli tämä ei tarkoita vetyä, ja/tai haluttaessa muunnetaan saatu kaavan I mukainen yhdiste fysiologisesti sopivaksi happoadditiosuolaksi epäorgaanisen tai orgaanisen hapon avulla.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä 1-(4-amino-3-bromi-5-fluori-fenyyli)-2-tert.-butyyliamino-etanolin ja sen happoadditiosuolojen valmistamiseksi.
3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä 1-(4-amino-3-kloori-5-syani-fenyyli)-2-tert.-butyyliamino-etanolin ja sen happoadditiosuolojen valmistamiseksi.
4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä 1-(4-amino-3-fluori-5-jodi-fenyyli)-2-syklopropyyliamino-etanolin ja sen happoadditiosuolojen valmistamiseksi.
5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä 1-(4-amino-3-fluori-5-syani-fenyyli)-2-isopropyyliamino-etanolin ja sen happoadditiosuolojen valmistamiseksi.
6. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä 1-(4-amino-3,5-disyani-fenyyli)-2-tert.-butyyliamino-etanolin ja sen happoadditiosuolojen valmistamiseksi.
7. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä 1-(4-amino-3-bromi-5-nitro-fenyyli)-2-tert.-butyyliamino-etanolin ja sen happoadditiosuolojen valmistamiseksi.
8. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä 1-(4-amino-3-kloori-5-trifluorimetyylifenyyli)-2-tert.-butyyliamino-etanolin ja sen happoadditiosuolojen valmistamiseksi.

Patentkrav

1. Förfarande för framställning av farmakologiskt värdefulla 4-amino-fenyletanolaminer med särskilt β_2 -mimetisk och/eller α_1 -blockerande verkan och med den allmänna formeln I



vari

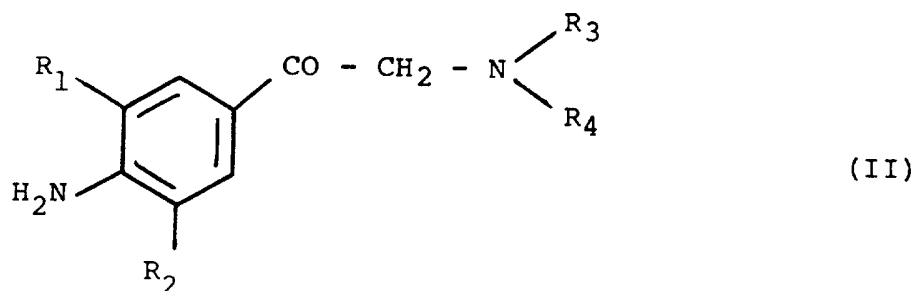
R_1 betecknar en fluor-, klor-, brom-, jodatom eller en cyanogrupp, eller också en väteatom, då R_2 betecknar en hydroxialkyl-, aminoalkyl-, dialkylaminoalkyl-, trifluormetyl-, nitro-, cyano-, karboxi-, karbalkoxi- eller carbamoylgrupp,

R_2 betecknar en fluoratom, en rak eller grenad alkylgrupp med 1-5 kolatomer, en hydroxialkyl-, aminoalkyl-, dialkylaminoalkyl-, trifluormetyl-, alkoxi-, nitro-, cyan-, karboxi-, karbalkoxi- eller carbamoylgrupp,

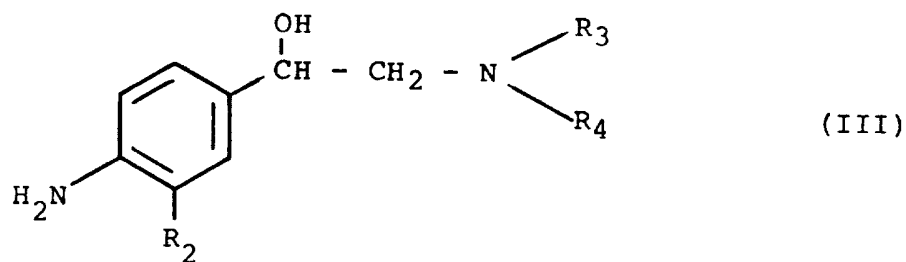
R_3 och R_4 , som kan vara lika eller olika, betecknar väteatomer, raka eller grenade alkylgrupper med 1-6 kolatomer, hydroxialkyl-, cykloalkyl-, cykloalkylalkyl-, alkenyl-, alkinyl- eller eventuellt med en hydroxi- eller metoxigrupp substituerade fenylalkylgrupper, samt deras optiskt aktiva antipoder och deras fysiologiskt fördragbara syra-additionssalter med oorganiska eller organiska syror,

k ä n n e t e c k n a t därav, att

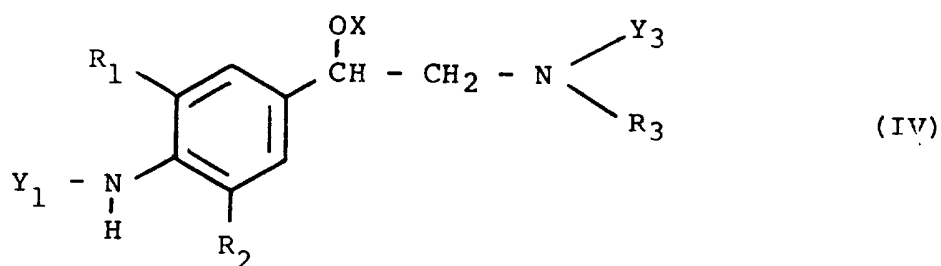
a) en acetofenon med den allmänna formeln II



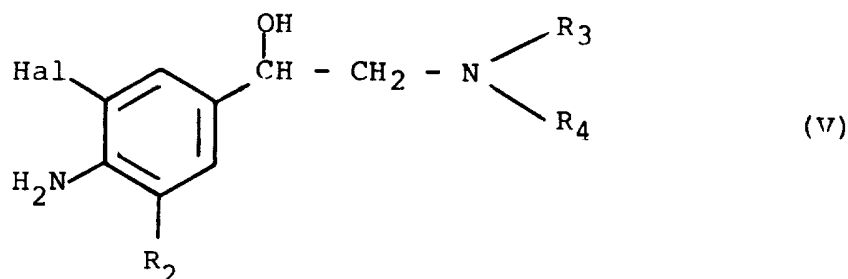
vari R_1 - R_4 har ovan angiven betydelse, reduceras eller
 b) för framställning av föreningar med den allmänna formeln I, vari
 R_3 och R_4 har ovan angiven betydelse med undantag för alkenyl- och
 alkynylgrupper och R_1 betecknar en klor-, brom- eller jodatomb,
 halogeneras en förening med den allmänna formeln III,



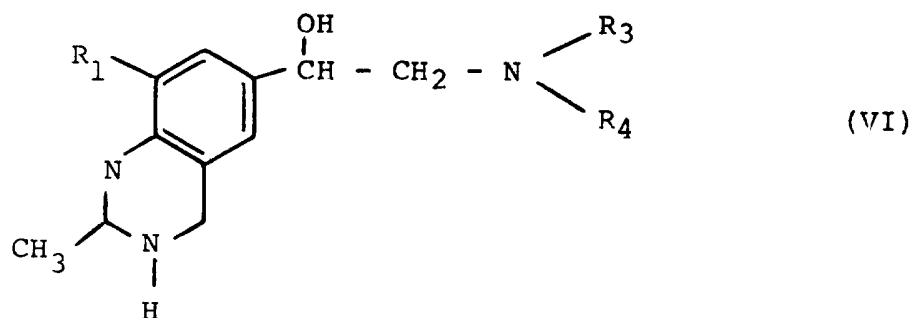
vari R_2 - R_4 har ovan angiven betydelse med undantag för alkenyl- och
 alkynylgrupper, eller
 c) från en förening med den allmänna formeln IV,



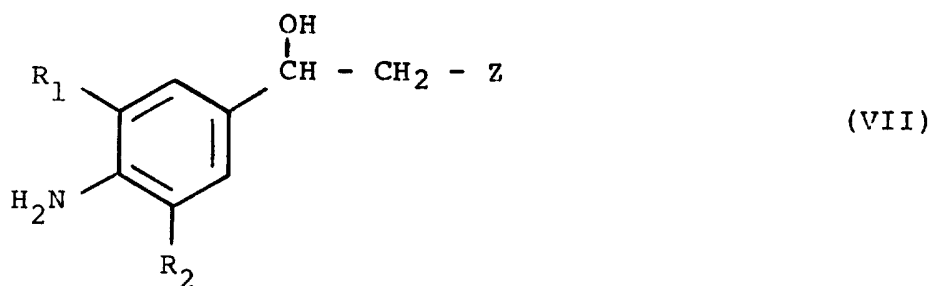
vari R_1 , R_2 och R_3 har ovan angiven betydelse,
 X betecknar en skyddsgrupp för en hydroxigrupp eller en väteatom,
 Y_1 betecknar en skyddsgrupp för en aminogrupp eller en väteatom,
 Y_2 betecknar en skyddsgrupp för en aminogrupp eller har den för R_4
 ovan angivna betydelsen, varvid dock åtminstone en av grupperna X, Y_1
 och/eller Y_2 måste utgöra den ovan nämnda skyddsgruppen, avspjälkas
 en eller flera skyddsgrupper eller
 d) för framställning av föreningar med den allmänna formeln I,
 vari R_1 utgör en väteatom, dehalogeneras en förening med den
 allmänna formeln V,



vari R_2 - R_4 har ovan angiven betydelse och Hal betecknar en klor-, brom- eller jodatomb, eller e) för framställning av föreningar med den allmänna formeln I, vari R_2 utgör en aminometylgrupp, reduceras och hydrolyseras därefter en förening med den allmänna formeln VI,



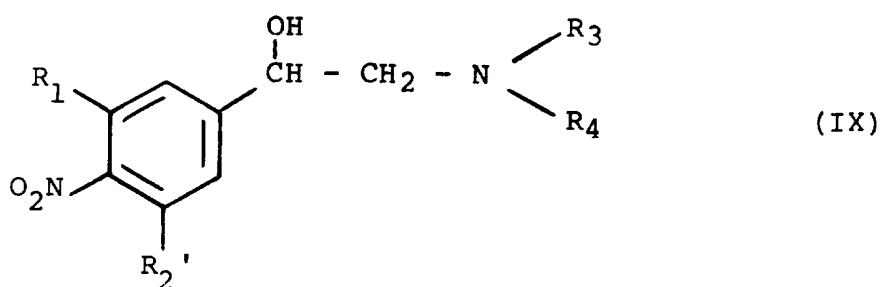
vari R_1 , R_3 och R_4 har ovan angiven betydelse, eller f) en förening med den allmänna formeln VII,



vari R_1 och R_2 har ovan angiven betydelse, och Z utgör en klor-, brom- eller jodatomb eller en p-toluensulfonyloxi-grupp, omsättes med en amin med den allmänna formeln VIII,

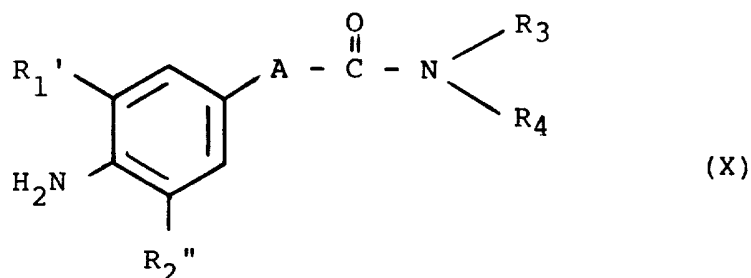


vari R_3 och R_4 har ovan angiven betydelse, eller g) för framställning av föreningar med den allmänna formeln I, vari R_2 inte utgör en nitrogrupp, reduceras en förening med den allmänna formeln IX,



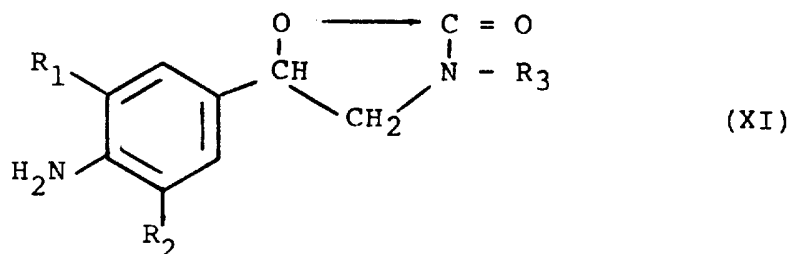
vari R_1 , R_3 och R_4 har ovan angiven betydelse, och R_2' har den för R_2 angivna betydelsen med undantag för nitrogruppen, eller

h) för framställning av föreningar med den allmänna formeln I, vari R_1 inte utgör en cyanogrupp och R_2 inte utgör nitro-, cyan-, karboxi-, karbalkoxi- eller karbamoylgrupper, reduceras en förening med den allmänna formeln X,



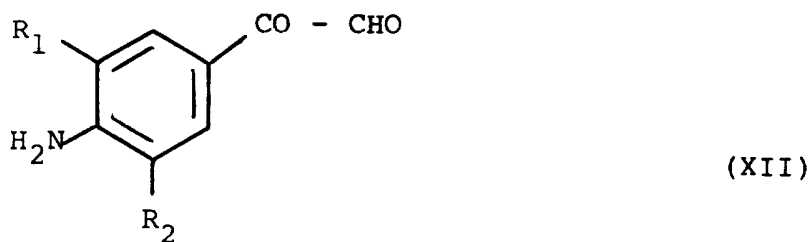
vari R_3 och R_4 har ovan angiven betydelse, R_1' har den för R_1 ovan angivna betydelsen med undantag för cyano-gruppen, R_2'' har den för R_2 ovan angivna betydelsen med undantag för nitro-, cyan-, karboxi-, karbalkoxi- eller karbamoylgrupper och A utgör en karbonyl- eller en hydroximetylgrupp, eller

i) för framställning av föreningar med den allmänna formeln I, vari R_4 utgör en väteatom, hydrolyseras en oxazolidon med den allmänna formeln XI,

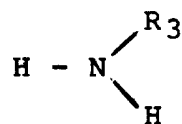


vari R_1 , R_2 och R_3 har ovan angiven betydelse, eller

j) för framställning av föreningar med den allmänna formeln I, vari R_4 utgör en väteatom, reduceras en aldehyd med den allmänna formeln XII,



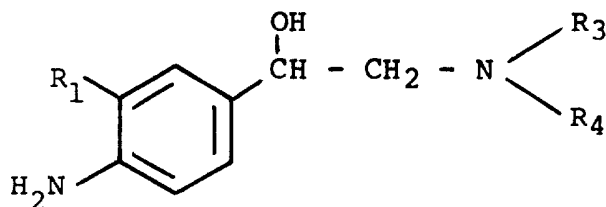
vari R_1 och R_2 har ovan angiven betydelse, eller dess hydrat i närvaro av en amin med den allmänna formeln VIIIa,



(VIIIa)

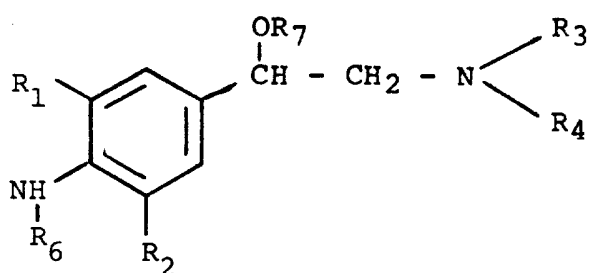
vari R_3 har ovan angiven betydelse, eller

k) för framställning av föreningar med den allmänna formeln I, vari R_2 utgör en nitrogrupp, nitreras en förening med den allmänna formeln XIII,



(XIII)

vari R_1 , R_3 och R_4 har ovan angiven betydelse, och en enligt förfarande a-k erhållen förening med den allmänna formeln I, vari R_2 utgör en cyangrupp, överföres därefter om så önskas medelst hydrolysis i motsvarande förening med den allmänna formeln I, vari R_2 utgör en karbamoyl- eller karboxylgrupp, och/eller en erhållen förening med den allmänna formeln I, vari R_2 utgör en karbamoyl- eller karbalkoxigrupp, överföres om så önskas medelst hydrolysis i motsvarande förening med den allmänna formeln I, vari R_2 utgör en karboxylgrupp, och/eller en erhållen förening med den allmänna formeln I spjälkas om så önskas i sina optiskt aktiva antipoder och/eller ett erhållet racemat med den allmänna formeln I därefter om så önskas, spjälkas medelst racemat-spjälkning eller en blandning av de diastereomera föreningarna med den allmänna formeln XIV,



(XIV)

vari R_1 , R_2 , R_3 och R_4 har ovan angiven betydelse, R_6 betecknar en väteatom eller en acylgrupp och R_7 en chiral acylgrupp, spjälkas i sina rena diastereomerer och därefter gruppen R_7 samt eventuellt R_4 , om denna utgör en eventuellt substituerad bensylgrupp, och R_6 , om denna inte utgör väte, avspjälkas och/eller en erhållen förening med formeln I överföres om så önskas i ett fysiologiskt fördragbart syra-additionssalt med en oorganisk eller organisk syra.

2. Förfarande enligt patentkravet 1 för framställning av 1-(4-amino-3-brom-5-fluor-fenyl)-2-tert.-butylamino-etanol och dess syraadditionssalter.
3. Förfarande enligt patentkravet 1 för framställning av 1-(4-amino-3-klor-5-cyan-fenyl)-2-tert.-butylamino-etanol och dess syraadditionssalter.
4. Förfarande enligt patentkravet 1 för framställning av 1-(4-amino-3-fluor-5-jod-fenyl)-2-cyklopropylamino-etanol och dess syraadditionssalter.
5. Förfarande enligt patentkravet 1 för framställning av 1-(4-amino-3-fluor-5-cyan-fenyl)-2-isopropylamino-etanol och dess syraadditionssalter.
6. Förfarande enligt patentkravet 1 för framställning av 1-(4-amino-3,5-dicyan-fenyl)-2-tert.-butylamino-etanol och dess syraadditionssalter.
7. Förfarande enligt patentkravet 1 för framställning av 1-(4-amino-3-brom-5-nitro-fenyl)-2-tert.-butylamino-etanol och dess syraadditionssalter.
8. Förfarande enligt patentkravet 1 för framställning av 1-(4-amino-3-klor-5-trifluormetylfenyl)-2-tert.-butylamino-etanol och dess syraadditionssalter.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia:-Offentliga finska patentansökningar:
789/73 (C 07 C 91/40).
Patenttijulkaisuja:-Patentskrifter: Ranska-Frankrike(FR) 7206 M (A 61 k).
USA(US) 3 536 712 (C 07 c 87/28), 3 574 211 (C 07 c 91/22).