

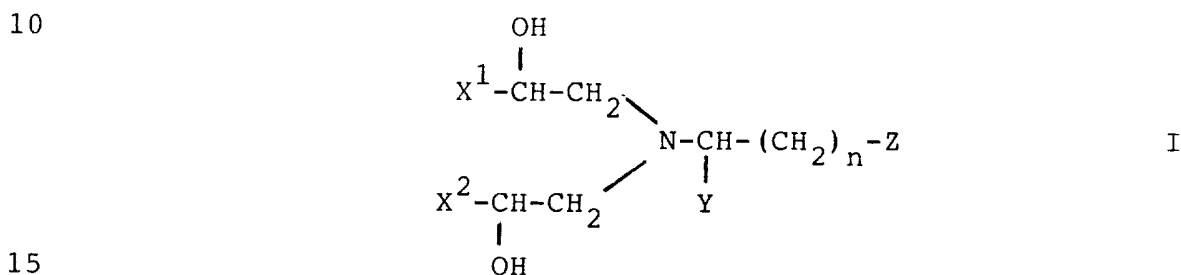




Menetelmä terapeutisesti aktiivisten fenyylietanoli-  
 johdannaisten valmistamiseksi

Esillä oleva keksintö koskee menetelmää uusien fe-  
 5 nyylieetanoli-  
 johdannaisten valmistamiseksi, joita yh-  
 disteitä voidaan käyttää tehoaineina farmaseuttisissa val-  
 misteissa, liikalihavuuden ja/tai sokeritaudin hoitoon.

Keksinnön mukaisesti valmistetaan fenyylietanoli-  
 amiinijohdannaisia, joiden kaava on



jossa

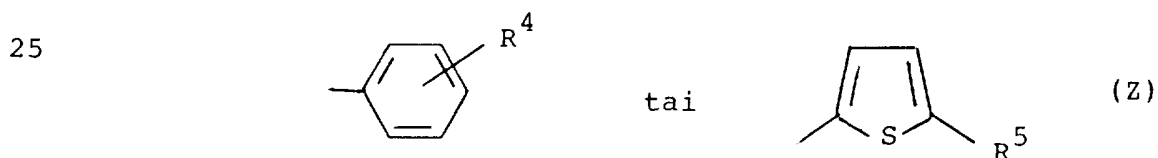
n on 1 tai 2;

20  $\text{X}^1$  on radikaaleilla  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  ja  $\text{R}^3$  substituoitu fenyyli;

$\text{X}^2$  on vety, alempi alkyyli tai radikaaleilla  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  ja  $\text{R}^3$   
 substituoitu fenyyli;

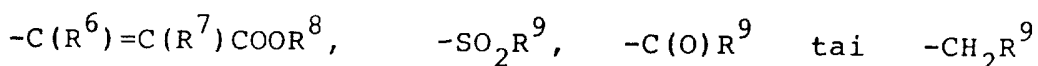
Y on vety tai alempi alkyyli;

Z on ryhmä, jolla on kaava



30  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  ja  $\text{R}^3$  tarkoittavat vetyä, halogeenia, bentsyyliok-  
 sia, aminoa tai trifluorimetyyliä;

$\text{R}^4$  ja  $\text{R}^5$  tarkoittavat alempaa alkanoyyliä tai ryhmää



35  $\text{R}^6$ ,  $\text{R}^7$  ja  $\text{R}^8$  tarkoittavat vetyä tai alempaa alkyyliä; ja  
 $\text{R}^9$  on amino, alempi monoalkyyliamino tai alempi alkoksi,  
 sekä niiden fysiologisesti hyväksyttäviä suoloja.

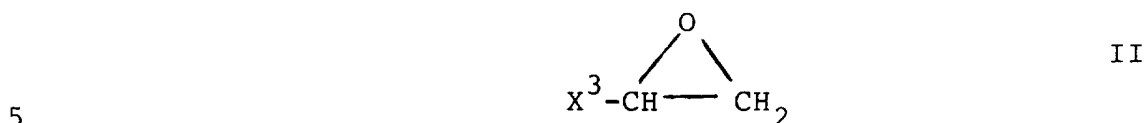
Tässä käytetty ilmaisu "alempi" tarkoittaa 1 - 6 hiiliatomia sisältäviä ryhmiä, jolloin 1 - 4 hiiliatomia sisältävät ryhmät ovat edullisia. Alkyyli- ja alkoksiryhmät voivat olla haarautumattomia tai haarautuneita; esimerkkejä ovat metyyli, etyyli, propyyli, isopropyyli, n-butyyli ja isobutyyli, ja vastaavasti metoksi, etoksi, propoksi, isopropoksi, butoksi ja isobutoksi. Alempi alkanoyyli on peräisin alemmista alkaanikarboksyylihapoista, kuten muurahaishaposta, etikkahaposta, propionihaposta ja 10 voihaposta. Halogeeni on edullisesti kloori tai bromi.

Kaavan I mukaiset yhdisteet muodostavat happojen kanssa suoloja, joiden valmistus myös kuuluu keksinnön piiriin. Esimerkkejä tällaisista suoloista ovat ne, joita muodostavat fysiologisesti hyväksyttävät mineraalihapot, 15 kuten suolahappo, bromivetyhappo, rikkihappo tai fosforihappo; tai orgaaniset hapot, kuten metaanisulfonihappo, etikkahappo, propionihappo, sitruunahappo, meripihkahappo, omenahappo, fumaarihappo, fenyylietikkahappo tai salisyylihappo. Kaavan I mukaiset karboksyylihapot voivat olla 20 suoloina. Esimerkkejä tällaisista suoloista ovat alkali-metalli-, maa-alkalimetalli-, ammonium- ja alkyyliammonium-suolat, kuten Na-, K-, Ca-, trimetyyliammonium- ja etanoli-ammoniumsuolat.

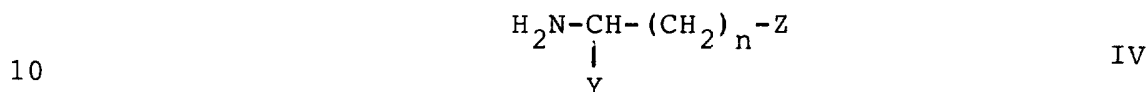
Kaavan I mukaiset yhdisteet sisältävät vähintään 25 2 asymmetristä hiiliatomia, ja ne voivat siten esiintyä optisesti aktiivisina enantiomeereinä, diastereomeereinä tai rasemaatteina.

$x^1$  on edullisesti fenyyli tai m-trifluorimetyyli-fenyyli, varsinkin fenyyli.  $x^2$  on edullisesti fenyyli, m-trifluorimetyylifenyyli, alempi alkyyli tai vety, erityisesti fenyyli. Y on edullisesti metyyli.  $R^4$  ja  $R^5$  ovat edullisesti alempi alkanoyyli, karbamoyyli, sulfamoyyli, alempi alkoksikarbonyyli tai alempi alkyylikarbamoyyli, erityisesti alempi alkanoyyli tai karbamoyyli. 30

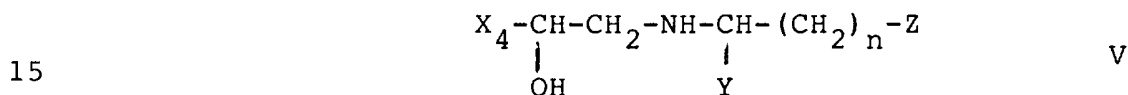
Kaavan I mukaisia yhdisteitä saadaan keksinnön mukaisesti siten, että kaavan



mukainen epoksidi saatetaan reagoimaan kaavan



tai



20 mukaisen amiinin kanssa, joissa kaavoissa toinen symboleista  $X^3$  ja  $X^4$  tarkoittaa radikaalia  $X^1$  ja toinen radikaalia  $X^2$ , ja  $n$ ,  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $Y$  ja  $Z$  tarkoittavat samaa kuin edellä on esitetty; jolloin  $X^3$  on ryhmä  $X^1$ , mikäli kaavan II mukainen yhdiste saatetaan reagoimaan kaavan IV mukaisen yhdisteen kanssa; ja haluttaessa pelkistetään karbamoyyliryhmä  $R^4$  tai  $R^5$  aminometyyliryhmäksi.

25 Kaavan II mukainen yhdiste voidaan saattaa reagoimaan kaavan IV tai V mukaisen yhdisteen kanssa tavalla, joka on sinänsä tunnettu epoksidien saattamiseksi reagoimaan amiinien kanssa aminoalkoholeiksi. Reaktiokomponentit saatetaan tarkoituksenmukaisesti yhteen sopivassa liuottimessa ja lämmitetään. Liuottimina tulevat kysymykseen inertit orgaaniset liuottimet, esim. dimetyylisulfoksidi, asetonitriili tai eetterit, kuten tetrahydrofuraani tai dioksaani; tai alkoholit, kuten etanoli. Reaktiolämpötila ei ole kriittinen; sopivasti käytetään  $60^\circ\text{C}$ :n ja reaktioseoksen kiehumispisteen välisiä lämpötiloja.

35 Saadussa yhdisteessä mahdollisesti oleva karbamoyyliryhmä voidaan pelkistää aminometyyliryhmäksi esim. kompleksisilla metallihydrideillä, kuten  $\text{LiAlH}_4$ :llä. Analogisella tavalla voidaan alemmalla alkyylillä monoalkyloitu

karbamoyyliryhmä pelkistää vastaavaksi alemmalla alkyylillä N-monoalkyloiduksi aminometyyliryhmäksi.

Tietyt kaavan V mukaiset lähtöaineet ovat tunnettuja esim. EP-patenttihakemuksista 21 636 A1 ja 6735 A1. Kaavan V mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa siten, että

a) kaavan

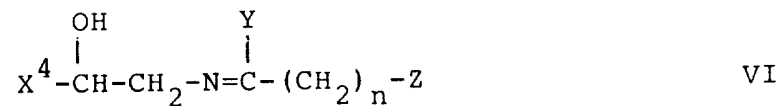


10

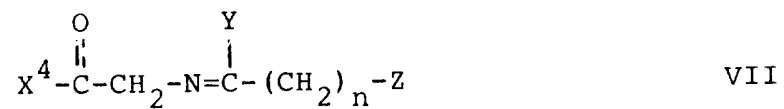
mukainen yhdiste saatetaan reagoimaan kaavan IV mukaisen yhdisteen kanssa, tai

b) pelkistetään yhdiste, jonka kaava on jokin seuraavista

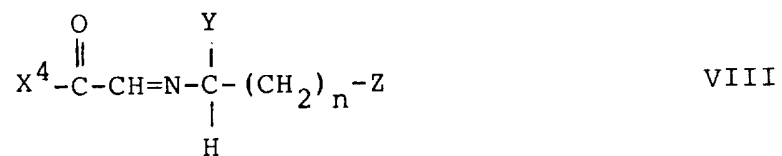
15



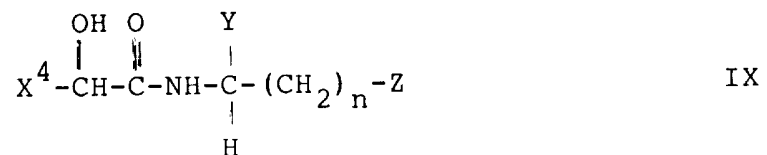
20



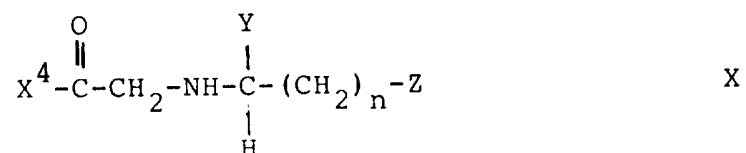
25



30



35



jolloin edellä esitetyissä kaavoissa  $X^4$ , Z, Y ja n tarkoittavat samaa kuin edellä on määritelty.

Kaavan II-1 mukainen yhdiste voidaan saattaa reagoimaan kaavan IV mukaisen yhdisteen kanssa inertissä liuottimessa, kuten alemmassa alkanolissa, esim. etanolissa. reaktiolämpötila ei ole kriittinen, se voi olla huoneen lämpötilan ja reaktioseoksen palautustislauslämpötilan välillä oleva lämpötila.

Kaavan VI mukainen yhdiste voidaan pelkistää katalyyttisellä hydruksella, esim. jalometallikatalyysaattorien kuten Pd- tai Pt-katalyysaattorien läsnäollessa, tai käsittelemällä kompleksisella metallihydridillä kuten  $\text{NaBH}_4$ :llä. Tällöin voidaan käyttää reaktio-olosuhteita, jotka ovat tavanomaisia tämän tyyppisissä pelkistyksissä. Katalyyttinen pelkistys suoritetaan sopivasti inertissä orgaanisessa liuottimessa, kuten alemmassa alkanolissa, esim. etanolissa, huoneen lämpötilassa tai lievästi korotetussa lämpötilassa, esim.  $20-80^\circ\text{C}$ :ssa. Pelkistys kompleksisella metallihydridillä suoritetaan sopivasti alemmassa alkanolissa, esim. metanolissa lämpötiloissa  $20-30^\circ\text{C}$ .

Kaavojen VII, VIII, IX ja X mukaiset yhdisteet voidaan pelkistää kompleksisella metallihydridillä analogisesti kaavan VI mukaisten yhdisteiden kanssa. Sopiva kompleksinen metallihydridi yhdisteiden VII ja VIII pelkistykseen on  $\text{NaBH}_4$ . Yhdisteet IX pelkistetään sopivasti  $\text{LiAlH}_4$ :llä.

Kaavan I mukaisia yhdisteitä ja niiden suoloja voidaan käyttää tehoaineina farmaseuttisissa valmisteissa liikalihavuuden ja/tai sokeritaudin (Diabetes mellitus) hoitoon, varsinkin hoidettaessa liikalihavaa aikuisdiabeetikkoa. Eläinkokeessa havaittiin kohonnut katabolismi, varsinkin rasvojen pilkkoutuminen, annettaessa kaavan I mukaisia yhdisteitä. Edelleen havaittiin, että kaavan I mukaiset yhdisteet stimuloivat ruskean rasvakudoksen muodostumista rotissa ja liikalihavissa hyperglykeemisissä

hiirissä. Tunnetusti on ruskeassa rasvakudoksessa esiin-  
tyvillä puutoksilla olennainen merkitys liikalihavuuden  
muodostumisessa. Liikalihaville hyperglykeemisille hiiril-  
le annettuna on kaavan I mukaisilla yhdisteillä selvä  
5 antidiabetes-teho, koska ne vaikuttavat hypoglykeemisesti  
ja pienentävät virtsan glykoosipitoisuutta. Kaavan I mu-  
kaisilla yhdisteillä esiintyy vain vähäinen vaikutus  
sydämen toimintaan ja verenkiertoon. Annostus voi vaih-  
della riippuen yksittäisten yhdisteiden vaikutuksen voi-  
10 makkuudesta ja potilaan yksilöllisistä tarpeista alu-  
eella 0,5-1000 mg, edullisesti 2-200 mg vuorokaudessa  
aikuisille, jolloin annos voidaan antaa yhtenä annoksena  
tai jaettuna useammiksi vuorokauden kuluessa annettaviksi  
annoksiksi.

15 Edelleen voitiin kaavan I mukaisia yhdisteitä  
käytettäessä osoittaa eläinkokeessa kehon proteiinipitoi-  
suuden lisääntyminen ja rasvapitoisuuden väheneminen.  
Kaavan I mukaiset yhdisteet johtavat sen mukaan vähäras-  
vaisen massan lisääntymiseen kehossa rasvan kustannuksel-  
20 la. Sen vuoksi voidaan kaavan I mukaisia yhdisteitä käyt-  
tää ihmislääketieteessä ensi sijassa hoidettaessa tiloja,  
jotka liittyvät kohonneeseen proteiinin hajoamiseen, esim.  
leikkauksen jälkeisessä toipumisessa. Käytettävät annokset  
ovat tällöin samat kuin hoidettaessa liikalihavuutta  
25 ja/tai sokeritautia.

Kaavan I mukaisia yhdisteitä ja niiden suoloja  
voidaan käyttää myös teuraseläinten, kuten nautojen, si-  
kojen, lampaiden ja siipikarjan ravinnossa. Käytettävät  
annokset ja antomuodot voivat tällöin olla samat kuin  
30 annettaessa vitamiineja. Kaavan I mukaisia yhdisteitä  
voidaan käyttää myös rehun lisäaineena annoksina 0,01-100  
mg/kg riippuen aineesta, eläinlajista ja iästä.



Farmaseuttiset valmisteet sisältävät tehoainetta yhdessä hyväksyttävän farmaseuttisen, orgaanisen tai epäorgaanisen kantoaineen kanssa kuten esim. veden, gelaatiinin, arabikumin, laktoosin, tärkkelyksen, magnesiumstearaatin, talkin, kasviöljyjen, polyalkyleeniglykolin, vaseliinin yms. kanssa. Farmaseuttisia valmisteita annetaan edullisesti oraalisesti, esim. tabletteina, kapseleina, pillereinä, jauheena, rakeina, liuoksina, siirappeina, suspensioina, eliksiireinä ja niiden kaltaisina. Anto voi kuitenkin tapahtua myös parenteraalisesti esim. steriileinä liuoksina, suspensioina tai emulsioina. Farmaseuttiset valmisteet voivat olla steriloituja ja/tai sisältää aineosia kuten säilöntäaineita, stabilisaattoreita, kostutusaineita, emulgaattoreita, suoloja osmoottisen paineen muuttamiseksi ja puskuriaineita.

Uusien kaavan I mukaisten yhdisteiden teho käy ilmi seuraavista koetuloksista:

1) Vaikutus hapenkulutukseen

Koiraspuoliset albinorotat, jotka painoivat 160-180 g, pantiin 24 tuntisen paaston jälkeen aineenvaihduntahäkkeihin. Häkkeitä ilmastettiin vakiomäärällä 6 litraa minuutissa huoneilmaa, joka tasapainotettiin kastepisteeseen 11°C. Poistoilmasta otettiin uuden tasapainotuksen jälkeen näytteitä kulloinkin 14 minuutin ajalta ja analysoitiin happi- ja CO<sub>2</sub>-pitoisuus. 4 tunnin sopeutumisajan jälkeen saivat 6 eläimen ryhmiin jaetut eläimet joko plaseboa (5 % arabikumia) tai koeainetta (suspendoituna 5 % arabikumiin) suun kautta. Sen jälkeen jatkettiin määritysten tekoa 12 tunnin ajan. Taulukossa I on esitetty lääkkeen annon jälkeisten kolmen ensimmäisen tunnin aikaisen ja koko kokeen aikaisen (12 tuntia) keskimääräisen hapenkulutuksen prosentuaalinen osuus sopeutumisajan hapenkulutuksesta, jolloin on otettu myös huomioon plasebo-ryhmässä ilmenneitä muutoksia vastaavat korjaukset.

Taulukko I

5	Yhdiste valmistettu esimerkissä n:o	Annos μM/kg	O <sub>2</sub> -kulutus % esijakson arvosta	
			1-3 tuntia	1-12 tuntia
	1	100	156	115
	2	300	143	116
	3	30	127	106
10	4	100	175	127
	6	30	140	109
	7	10	125	108
	8	30	184	133
	9	30	124	108
15	10	30	130	112
	11	3	116	106
	12	10	190	139
	13	30	146	125
	14	100	182	132
20	15	10	125	109
	16	30	127	103
	17	30	172	123
	18	1	146	114
	19	100	148	123
25	20	100	149	112
	21	30	130	107
	22	10	113	115
	23	100	121	110
	24	30	154	111
30	25	3	155	116
	26	100	143	113

2) Katabolinen vaikutus lipideihin

5 Neljän koiraspuolisen, painoltaan 320-360 g:n albinorotan ryhmiä pidettiin aineenvaihduntahäikeissä ilman ravintoa. Hapenkulutus ja CO<sub>2</sub>:n muodostuminen mitattiin 12 tunnin kuluessa. 4 tunnin kuluttua eläimet saivat plaseboa (5 % arabikumi) tai koeainetta (suspendoituna arabikumiin) suun kautta. Taulukossa II on annettu hengitysosamäärien (CO<sub>2</sub>/O<sub>2</sub>) keskimääräinen aleneminen 8 tunnin kuluessa keoaineen annon jälkeen verrattuna 10 kolmeen viimeiseen tuntiin ennen koeaineen antamista. Laskettaessa on otettu huomioon plasebo-ryhmässä ilmenneet muutokset.

Taulukko II

15	Yhdiste valmistettu esi-merkissä n:o	Annos / $\mu$ M/kg	Henkitysosamäärien muutos
	11	30	-0,013
	12	10	-0,032

20 3) Vaikutus virtsan ja veren glukoosiin ja ruskean rasvakudoksen muodostumiseen

Naaraspuolisille hyperglykeemisille lihaville hiirille järjestettiin rajoitettu ravintomäärä 3 g/vuorokausi/eläin. Koeyhdisteitä (suspendoituina 5 % arabikumiin) tai plaseboa (5 % arabikumi) annettiin 15 vuorokauden ajan kahdesti päivässä suun kautta. Virtsa kerättiin 25 6 päivänä viikossa ja määritettiin virtsan glukoosi. Veren glukoosi ja lapojen välisen ruskean rasvakudoksen paino määritettiin kokeen lopussa.

30 Koetulokset on annettu taulukossa III prosentuaalisina osuuksina vertailuarvoihin nähden.

Taulukko III

	Yhdiste valmistettu esimerkissä n:o	Annos $\mu\text{M}/\text{kg}$ vuorokaudessa	Virtsan glu-koosi 1.viikko/2.viikkoa	Veren glukoo- si	Ruskea rasva- kudos
5	12	60	35 %	4 %	50 % 224 %

4) Vaikutus kehon proteiini- ja rasvapitoisuuteen

Naaraspuolisia hyperglykeemisiä lihavia hiiriä käsiteltiin kuten kohdassa 3) 15 vuorokauden ajan koeyhdisteellä. Käsittelyn lopussa määritettiin ruhon koostumus. Koetulokset on annettu taulukossa IV prosentteina ruhon painosta.

Taulukko IV

	Yhdiste valmistettu esimerkissä n:o	Annos $\mu\text{M}/\text{kg}/\text{vrk}$	Proteiinipitoisuus Vertailu- eläimet	Koe- eläimet	Rasvapitoisuus Vertailu- eläimet	Koe- eläimet
15	12	60	8,15 %	9,35 %	59,9 %	53,7 %

Seuraavat esimerkit valaisevat keksintöä edelleen.

Esimerkki 1

20 2,68 g 5-(3-((S)- $\beta$ -hydroksifenylyli)amino)propyyli)-2-tiofeenikarboksylihappoamidia ja 1,5 ml (R)-fenylylietyleneioksidia sekoitettiin 37 ml:ssa DMSO:ta 24 tuntia 95°C:ssa. Reaktioseos kaadettiin veteen ja uutettiin kolmesti metyleenikloridilla. Metyleenikloridiliuokset pestiin vielä kahdesti vedellä, kuivattiin ja haihdutettiin tyhjöissä. Jäännöksen kromatografointi silikageelillä eetteri/metanolilla antoi 1,48 g 5-(3-((R)- $\beta$ -hydroksifenylyli)-((S)- $\beta$ -hydroksifenylyli)amino)propyyli)-2-tiofeenikarboksylihappoamidia, UV:  $\epsilon_{277} = 10780$ .

Lähtöaineena käytetty 5-(3-((S)- $\beta$ -hydroksifenylyli)amino)propyyli)-2-tiofeenikarboksylihappoamidi voidaan valmistaa seuraavasti:

2-(p-tolueenisulfonyylioksi)propyyli-tiofeeni (J. Org. Chem. 36, 1971, 2236) saatettiin reagoimaan asetyylikloridin ja alumiinitrikloridin kanssa metyleenikloridis-

sa, jolloin saatiin 5-asetyyli-2-(p-tolueenisulfonyyli-  
oksi)propyyli-2-tiofeeni. Tästä saatiin natriumatsidilla  
DMSO:ssa 5-(3-atsidopropyyli)-2-tienyyli-2-tiofeeni-  
Hapetus hypobromidilla antoi 5-(3-atsidopropyyli)-2-tio-  
5 feenikarboksyylihapon, sp. 71-72°C. Tämän hapon reaktio  
tionyylikloridin kanssa ja sitä seuraava käsittely väke-  
vällä ammoniakilla johti 5-(3-atsidopropyyli)-2-tiofeeni-  
karboksyylihappoamidiin, sp. 85-87°C. Siitä saadaan tri-  
fenyylifosfiinikäsittelyn ja hydrolyysin (J. Org. Chem.  
10 40, 1975, 1659) jälkeen 5-(3-aminopropyyli)-2-tiofenyyli-  
karboksyylihappoamidi, sp. 143,5-144°C (vedestä).

5-(3-aminopropyyli)-2-tiofeenikarboksyylihappoami-  
dia lämmitettiin DMSO:ssa 95°C:ssa yhdessä (S)-fenyyliety-  
leenioksidin kanssa. Reaktioseos laimennettiin vedellä  
15 ja metyleenikloridilla, vesifaasia uutettiin kahdesti  
metyleenikloridilla; metyleenikloridifaasit pestiin ve-  
dellä, kuivattiin natriumsulfaatilla ja haihdutettiin  
tyhjöissä. Jäännöksen kromatografointi metanolilla silika-  
geelillä antoi 5-[3-((S)- $\beta$ -hydroksifenyylietyyli)amino]-  
20 propyyli]-2-tiofeenikarboksyylihappoamidin, sp. 94-96°C,  
[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +19° (c = 0,1 % dioksaanissa),  $\epsilon$ <sub>256</sub> = 8490,  
 $\epsilon$ <sub>275</sub> = 10780.

#### Esimerkki 2

5 g 5-(3-aminopropyyli)-2-tiofeenikarboksyylihap-  
25 poamia ja 3,4 ml (S)-fenyylietyyleenioksidia sekoitet-  
tiin 68 ml:ssa DMSO:ta 26 tuntia 95°C:ssa. Reaktioseos  
kaadettiin 200 ml:aan vettä ja uutettiin kolmesti 150 ml:  
lla metyleenikloridia. Metyleenikloridiliuokset pestiin  
vedellä, kuivattiin ja haihdutettiin tyhjöissä. Jäännöksen  
30 kromatografointi silikageelillä eetteri/metanolilla an-  
toi 2,85 g 5-[3-((bis-(S)- $\beta$ -hydroksifenyylietyyli)amino)-  
propyyli]-2-tiofeenikarboksyylihappoamia, [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = +76°  
(dioksaanissa, c = 0,1 %), UV:  $\epsilon$ <sub>277</sub> = 10390.

Esimerkki 3

750 mg 5-(3-aminopropyyli)-2-tiofeenikarboksyylis-  
 happoamidia ja 0,47 ml (+)-fenyylietyyleenioksidia kuu-  
 menrettiin 4,7 ml:ssa etanolia 4 tuntia kiehumislämpö-  
 5 tilassa. Kun liuotin oli haihdutettu pois tyhjöissä, kro-  
 matografoitiin jäännös eetteri/metanolilla silikageelil-  
 lä. Saatiin 400 mg 5-(3-(bis-( $\beta$ -hydroksifenyylietyyli)-  
 amino)propyyli)-2-tiofeenikarboksyylis-  
 10 UV:  $\epsilon_{277} = 11250$ .

Esimerkki 4

30 g 5-(3-aminopropyyli)-2-tiofeenikarboksyylis-  
 happoamidia ja 20,2 ml (R)-fenyylietyyleenioksidia sekoi-  
 tettiin 400 ml:ssa DMSO 24 tuntia 95°C:ssa. Jäähdyttämi-  
 15 sen jälkeen laimennettiin reaktioseos 1,3 litralla vettä  
 ja uutettiin kolmesti noin 600 ml:lla metyleenikloridia.  
 Metyleenikloridiliuokset pestiin vielä kahdesti vedellä,  
 kuivattiin natriumsulfaatilla ja haihdutettiin tyhjöissä.  
 Jäännöksen kromatografointi silikageelillä eetteri/meta-  
 nolilla antoi 21 g 5-(3-(bis-(R)- $\beta$ -hydroksifenyylietyy-  
 20 li)amino)propyyli)-2-tiofeenikarboksyylis-  
 UV:  $\epsilon_{276} = 9900$ ,  $[\alpha]_D = -69^\circ$  (dioksaanissa, c = 0,1 %).

Esimerkki 5

Esimerkin 3 mukaisesti saatiin 4-(3-aminopropyy-  
 25 li)bentsoehapon metyyliesteristä ja (+)-fenyylietyyleeni-  
 oksidista p-(3-(bis-( $\beta$ -hydroksifenyylietyyli)amino)pro-  
 pyyli)bentsoehapon metyyliesteri amorfisena aineena,  
 $\epsilon_{238} = 17520$ .

Esimerkki 6

Esimerkin 3 mukaisesti saatiin 4-(3-aminopropyy-  
 30 li)bentsoehappoamidista ja (+)-fenyylietyyleenioksidista  
 p-(3-(bis-( $\beta$ -hydroksifenyylietyyli)amino)propyyli)bents-  
 amidi; amorfinen  $\epsilon_{236} = 14270$ .

Esimerkki 7

Esimerkin 3 mukaisesti saatiin 4-(3-aminopropyyli)-  
 35 bentsoehappoamidista ja (R)-fenyylietyyleenioksidista

p-[3-bis-[(R)- $\beta$ -hydroksifenylylietyyli]amino]propyyli]-bentsamidi.  $\epsilon_{234} = 14240$ .

Esimerkki 8

5 Esimerkin 3 mukaisesti saatiin (S)-1-metyyli-3-(4-aminokarbonyylifenyyli)propyyliamiinista ja (R)-styreenioksidista p-[3-bis-[(R)- $\beta$ -hydroksifenylylietyyli]amino]butyyli]bentsamidi amorfisena aineena.  $\epsilon_{235} = 14130$ ;  $[\alpha]_D^{20} = -28^\circ$  (c = 0,5 metanolissa).

Esimerkki 9

10 Esimerkin 3 mukaisesti saatiin 4-(3-aminopropyyli)-bentseenisulfonamidista ja R-styreenioksidista p-[3-bis-[(R)- $\beta$ -hydroksifenylylietyyli]amino]propyyli]bentseenisulfonamidi amorfisena aineena.  $\epsilon_{225} = 16820$ ;  $[\alpha]_D^{20} = -60^\circ$  (c = 1,0 metanolissa).

15 Lähtöaineena käytetty 4-(3-aminopropyyli)bentseenisulfonamidi voidaan valmistaa seuraavasti:

p-aminosulfonylibentsaldehydi saatettiin reagoimaan dietyylisyaanimetyylifosfonaatti/NaH:n kanssa tetrahydrofuraanissa 1-syaani-2-(4-aminosulfonylifenyyli)-etaaniksi, joka hydrattiin metanolissa käyttäen katalysaattorina Raney-kobolttia, jolloin saatiin 4-(3-aminopropyyli)bentseenisulfonamidi.

Esimerkki 10

25 Esimerkin 3 mukaisesti saatiin R-1-metyyli-3-(4-aminokarbonyylifenyyli)propyyliamiinista ja (S)-fenyylietyleenioksidista p-[3-bis-[(S)- $\beta$ -hydroksifenylylietyyli]amino]butyyli]bentsamidi värittömänä, amorfisena aineena.  $\epsilon_{235} = 14230$ ;  $[\alpha]_D^{20} = +45^\circ$  (c = 1,0 metanolissa).

Esimerkki 11

30 Esimerkin 3 mukaisesti saatiin R-1-metyyli-3-(4-aminosulfonyylifenyyli)propyyliamiinista ja R-styreenioksidista p-[3-bis-[(R)- $\beta$ -hydroksifenylylietyyli]amino]butyyli]bentseenisulfonamidi amorfisena aineena.  $\epsilon_{224} = 17410$ ;  $[\alpha]_D^{20} = -95^\circ$  (c = 0,5 metanolissa).

Esimerkki 12

Esimerkin 3 mukaisesti saatiin R-styreenioksidista ja R-1-metyyli-3-(4-aminokarbonyylifenyyli)propyyliamiinista p- $\{$ (R)-3- $\{$ bis- $\{$ (R)- $\beta$ -hydroksifenyylietyyli $\}$ -amino $\}$ butyyli $\}$ bentsamidi.  $\epsilon_{234} = 14490$ ;  $[\alpha]_D^{20} = -99^\circ$   
 (c = 0,8 metanolissa).

Esimerkki 13

Esimerkin 3 mukaisesti saatiin R-styreenioksidista ja S-1-metyyli-3-(4-aminosulfonyylifenyyli)propyyliamiinista p- $\{$ (S)-3- $\{$ bis- $\{$ (R)- $\beta$ -hydroksifenyylietyyli $\}$ amino $\}$ butyyli $\}$ bentseenisulfonamidi amorfisena aineena.  
 $\epsilon_{232} = 14820$ ;  $[\alpha]_D^{20} = -13^\circ$  (c = 0,5 metanolissa).

Lähtöaineena käytetty S-1-metyyli-3-(4-aminosulfonyylifenyyli)propyyliamiini voidaan valmistaa seuraavasti:

4-(4-aminosulfonyylifenyyli)butanoni-2 saatettiin reagoimaan S-(-)- $\alpha$ -fenyylietyyliamiinin kanssa p-tolueenisulfonihapon ollessa katalysaattorina tolueenissa erottamalla pois vesi, jolloin saatiin Schiffin emäs S-N-( $\alpha$ -metyylibentsyyli)-1-metyyli-3-(4-aminosulfonyylifenyyli)propyyli-imiini. Imiini hydrattiin metanolissa Raney-nikkelin läsnäollessa N-( $\alpha$ -metyylibentsyyli)-1-metyyli-3-(4-aminosulfonyylifenyyli)propyyliamiinin optisten isomeerien seokseksi. Amiini muutettiin oksaalihapon avulla oksalaattien seokseksi, josta saatiin kiteyttämällä kahdesti puhdas S-1-metyyli-3-(4-aminosulfonyylifenyyli)propyyliamiinioksalaatti, sp. 123-127°C,  $[\alpha]_D^{20} = -68^\circ$  (c = 1,0 metanolissa). Tämän aineen hydrogenolyysi alkoholissa 4 barin H<sub>2</sub>-paineessa 60°C:ssa 24 tunnin ajan antoi puhtaan S-1-metyyli-3-(4-aminosulfonyylifenyyli)propyyliamiinin.

Esimerkki 14

0°C:seen jäädytettyyn suspensioon, jonka muodosti 1,0 g p- $\{$ 3- $\{$ (R)- $\beta$ -hydroksifenyylietyyli $\}$ amino $\}$ bentsamidia 20 ml:ssa 90-%:ista etanolia, lisättiin sekoittamisen 5 ml etyleenioksidia. Kun oli sekoitettu 30 minuut-



tia +5°C:ssa, oli kaikki liuennut, minkä jälkeen liuosta pidettiin vielä 20 tuntia +5°C:ssa. Jatkokäsittelyssä haihdutettiin liuotin ja ylimääräinen etyleenioksidi tyhjössä ja jäännös kromatografoitiin 100 g:lla silika-geeliä. Etikkaesteri/metanolilla (95:5) voitiin eluoida 1,0 g puhdasta, amorfista p- $\{3-\{(2\text{-hydroksietyyli})-\{(R)-\beta\text{-hydroksifenyylietyyli}\}\text{amino}\}\text{propyyli}\}$ bentsamidia.  $[\alpha]_D^{20} = -44^\circ$  (c = 0,5 metanolissa);  $\epsilon_{236} = 13700$ .

#### Esimerkki 15

Esimerkin 3 mukaisesti saatiin (S)-1-metyyli-3-(4-metyyliaminokarbonyylifenyyli)propyyliamiinista ja R-styreenioksidista p- $\{(S)-3-\{\text{bis-}\{(R)-\alpha\text{-hydroksifenyylietyyli}\}\text{amino}\}\text{butyyli}\}$ -N-metyylibentsamidi amorfisena aineena.  $[\alpha]_D^{20} = -22^\circ$  (c = 1,0 metanolissa),  $\epsilon_{235} = 12800$ .

#### Esimerkki 16

Esimerkin 14 mukaisesti saatiin p- $\{3-\{(R)-\beta\text{-hydroksifenyylietyyli}\}\text{amino}\}\text{propyyli}\}$ bentsamidista ja propyleenioksidista (1,2-epoksipropanista) p- $\{3-\{(R)-\beta\text{-hydroksifenyylietyyli}\}-\{(R,S)-2\text{-hydroksipropyyli}\}\text{-amino}\}\text{propyyli}\}$ bentsamidi amorfisena aineena.  $[\alpha]_D^{20} = -40^\circ$  (c = 0,4 metanolissa).

#### Esimerkki 17

Esimerkin 14 mukaisesti saatiin p- $\{(S)-\{(R)-\beta\text{-hydroksifenyylietyyli}\}\text{amino}\}\text{butyyli}\}$ bentsamidista ja etyleenioksidista p- $\{(S)-3-\{(2\text{-hydroksietyyli})-\{(R)-\beta\text{-hydroksifenyylietyyli}\}\}\text{amino}\}\text{butyyli}\}$ bentsamidi öljynä.  $[\alpha]_D^{20} = -18^\circ$  (c = 0,5 metanolissa).

#### Esimerkki 18

Esimerkin 14 mukaisesti saatiin p- $\{(R)-3-\{(R)-\beta\text{-hydroksifenyylietyyli}\}\text{amino}\}\text{butyyli}\}$ bentsamidista ja etyleenioksidista p- $\{(R)-3-\{(2\text{-hydroksietyyli})-\{(R)-\beta\text{-hydroksifenyylietyyli}\}\}\text{amino}\}\text{butyyli}\}$ bentsamidi värittömänä öljynä.  $[\alpha]_D^{20} = -76^\circ$  (c = 0,3 metanolissa).

Esimerkki 19

850 mg 5-(3-(bis-(R)- $\beta$ -hydroksifenylylietyyli)-amino)propyyli)-2-tiofeenikarboksyylihappoamidia ja 300 mg LiAlH<sub>4</sub> keitettiin 60 ml:ssa THF 1,5 tuntia palautusjäähdyttäen. Reaktioseos hajotettiin varovaisesti 2N natriumhydroksidilla ja uutettiin kolmesti eetterillä.

Eetteriliuokset pestiin vedellä neutraaleiksi, kuivattiin ja haihdutettiin. Jäännöksen kromatografointi silikageelillä metanolin avulla antoi 650 mg 5-(3-(bis-(R)- $\beta$ -hydroksifenylylietyyli)-amino)propyyli)-2-aminometyylitiofeeniä.

Esimerkki 20

Esimerkin 14 mukaisesti saatiin p-(3-(R)- $\beta$ -hydroksifenylylietyyli)-amino)propyyli)bentseenisulfonamidista ja etyleenioksidista p-(3-(2-hydroksietyyli)-(R)- $\beta$ -hydroksifenylylietyyli)-amino)propyyli)bentseenisulfonamidi värittömänä öljynä.  $[\alpha]_D^{20} = -39^\circ$  (c = 0,3 metanolissa);  $\epsilon_{224} = 14720$ .

Lähtöaineena käytetty p-(3-(R)- $\beta$ -hydroksifenylylietyyli)-amino)propyyli)bentseenisulfonamidi voidaan valmistaa seuraavasti:

Seosta, jonka muodostivat 20 g 4-(3-aminopropyyli)-bentseenisulfonamidia, 16,8 g (R)-styreenioksidia ja 500 ml asetonitriiliä, kuumennettiin 40 tuntia palautusjäähdyttäen. Liuotin haihdutettiin tyhjöissä ja jäännös kromatografoidiin 1 kg:lla silikageeliä. Seoksella kloroformi/n-propanoli/25 %:inen NH<sub>3</sub> (1600:100:4) voitiin eristää 8,3 g puhdasta p-(3-(R)- $\beta$ -hydroksifenylylietyyli)-amino)propyyli)bentseenisulfonamidia, jonka sulamispiste oli 165-166°C (asetonitriilistä),  $[\alpha]_D^{20} = -13,4^\circ$  (c = 1,0 metanolissa),  $\epsilon_{224} = 14710$ .

Esimerkki 21

Esimerkin 3 mukaisesti saatiin 4-(3-aminopropyyli)bentsonitriilistä ja R-styreenioksidista p-(3-(bis-(R)- $\beta$ -hydroksifenylylietyyli)-amino)propyyli)bentsonitriili värittömänä öljynä.  $[\alpha]_D^{20} = -57^\circ$  (c = 0,4 metanolissa);  $\epsilon_{232} = 17570$ .

Esimerkki 22

Esimerkin 3 mukaisesti saatiin p-[(R)-2-aminopropyyli]-β-metyylikanelihapon metyyliesteristä ja 3-trifluorimetyylistyreenioksidista p-[(R)-2-bis-[(RS)-β-hydroksi-m-(trifluorimetyyli)fenylylietyyli]propyyli]-β-metyylikanelihapon metyyliesteri.  $[\alpha]_D^{20} = -53^\circ$  (c = 0,2 metanolissa);  $\epsilon_{276} = 18500$ .

Esimerkki 23

Esimerkin 3 mukaisesti saatiin p-[(S)-2-aminopropyyli]-bentsoehaposta ja R-styreenioksidista p-[(S)-2,2-bis-[(R)-β-hydroksifenylylietyyli]amino]propyyli]-bentsoehappo.  $[\alpha]_D^{20} = -3^\circ$  (c = 0,5 metanolissa);  $\epsilon_{233} = 11700$ .

Esimerkki 24

Esimerkin 3 mukaisesti saatiin p-[(S)-2-aminopropyyli]bentsamidista ja styreenioksidista p-[(S)-2,2-bis-[(R)-β-hydroksifenylylietyyli]amino]propyyli]bentsamidi.  $[\alpha]_D^{20} = -1^\circ$  (c = 0,8 metanolissa);  $\epsilon_{226} = 11700$ .

Esimerkki 25

Analogisesti esimerkin 4 kanssa saatiin (R,S)-5-(3-aminobutylyli)-2-tiofeenikarboksylihappoamidista ja (R)-fenylylietyleenioksidista 5-[(R)-3-[(bis-[(R)-β-hydroksifenylylietyyli]amino]butyyli)-2-tiofeenikarboksylihappoamidi.  $[\alpha]_D^{20} = -90^\circ$  (0,1 % dioksaanissa); UV:  $\epsilon_{277} = 11100$ ,  $\epsilon_{255} = 8700$ .

Lähtöaineena käytetty (R,S)-5-(3-aminobutylyli)-2-tiofeenikarboksylihappoamidi voidaan valmistaa seuraavasti:

4-(5-asetyyli-2-tienyyli)-2-butanoni (Tetrahedron 35, 1979, 329) muutettiin etyleeniglykolin, o-muurahais-hapon trietyyliesterin ja p-tolueenisulfonihapon avulla selektiivisesti metyleenikloridissa metyyli-5-[(2-(2-metyyli-1,3-dioksolan-2-yyli)-etyyli)-2-tienyyliketoniksi. Hapetus natriumhypobromiitilla ja sitä seuraava hydrolyysi antoivat 5-(3-oksobutylyli)-2-tiofeenikarboksylihapon. Siitä saatiin  $\text{NaBH}_4$ :n avulla 5-(3-hydroksibutylyli)-

2-tiofeenikarboksyylihappo, joka muutettiin metyylieste-  
 riksi dimetyyliasetamidissa metyylijodidin ja natriumbi-  
 karbonaatin avulla. Käsittely p-tolueenisulfonyyliklo-  
 ridilla pyridiinissä ja reaktio natriumatsidin kanssa  
 5 DMSP:ssä antoi 5-(3-atsidobutylyli)-2-tiofeenikarboksyyli-  
 hapon metyyliesterin, josta saatiin hydrolyysillä vastaa-  
 va happo. Tionyylikloridin avulla valmistettiin sen  
 happokloridi, josta saatiin väkevällä ammoniakilla eet-  
 terissä 5-(3-atsidobutylyli)-2-tiofeenikarboksyylihappo-  
 10 amidi. Atsidoryhmän pelkistys trifenyylifosfiinilla ja  
 sitä seuraava hydrolyysi antoivat (R,S)-5-(3-aminobutyly-  
 li)-2-tiofeenikarboksyylihappoamidin, sp. 65-75°C,  
 $\epsilon_{256} = 7780$ ,  $\epsilon_{275} = 9900$ .

Esimerkki 26

15 Samoin kuin esimerkissä 25 saatiin p-(2-amino-  
 etyyli)bentsamidista ja (R)-fenyylietyyleenioksidista  
 p-(2-(bis-(R)- $\beta$ -hydroksifenyylietyyli)amino)etyyli)  
 bentsamidi.  $[\alpha]_D = -59^\circ$  (0,1 % dioksaanissa).  
 UV:  $\epsilon_{234} = 13500$ .

20 Lähtöaineena käytetty p-(2-aminoetyyli)bentsami-  
 di voidaan valmistaa seuraavasti:

p-(2-bromietyyli)asetofenonista (J.A.C.S. 62, 1940,  
 1435) valmistettiin natriumatsidin avulla DMSP:ssä p-(2-  
 atsidoetyyli)asetofenoni. Hapetus natriumhypobromidilla  
 25 antoi p-(2-atsidoetyyli)bentsoehapon (sp. 130-131°C,  
 asetoni/heksaanista), joka muutettiin tionyylikloridilla  
 vastaavaksi happokloridiksi ja sen jälkeen ammoniakilla  
 p-(2-atsidoetyyli)bentsamidiksi. Käsittely trifluorifos-  
 fiinilla ja hydrolyysi antoivat p-(2-aminoetyyli)bentsami-  
 30 din, sp. 132-133°C (etanolista).

Esimerkki 27

35 Analogisesti esimerkin 4 kanssa saatiin (R)-fenyy-  
 lietyyleenioksidista ja 5-(2-aminoetyyli)-2-tiofeeni-  
 karboksyylihappoamidista 5-(2-(bis-(R)- $\beta$ -hydroksife-  
 nylietyyli)amino)etyyli)-2-tiofeenikarboksyylihappo-  
 amidi,  $[\alpha]_D^{20} = -61^\circ$  (0,1 % dioksaanissa),  $\epsilon_{277} = 10560$ .

Lähtöaineena käytetty 5-(2-aminoetyyli)-2-tiofeenikarboksyylihappoamidi voidaan valmistaa seuraavasti:

2-(2-tienyyli)etyyli-p-tolueenisulfonaatti (J. A.C.S. 95, 1973, 1247), asetyylikloridi ja alumiinikloridi saatettiin reagoimaan metyleenikloridissa 2-[(5-asetyyli-2-tienyyli)etyyli]-p-tolueenisulfonaatiksi (sp. 111-112°C, etanolista). Tämä muutettiin natriumatsidilla DMSO:ssa 5-(2-atsidoetyyli)-2-tienyylimetyyliketoniksi. Hapetus natriumhypobromiitilla antoi 5-(2-atsidoetyyli)-2-tiofeenikarboksyylihapon, jonka sulamispiste oli 53-55°C, tämä antoi tionyylikloridin kanssa vastaavan happokloridin, joka muutettiin ammoniakkin avulla 5-(2-atsidoetyyli)-2-tiofeenikarboksyylihappoamidiksi (sp. 104-105°C, etanolista). Reaktio trifenyylifosfiinin kanssa ja hydrolyysi (J. Org. Chem. 40, 1975, 1659) antoivat 5-(2-aminoetyyli)-2-tiofeenikarboksyylihappoamidin, sp. 134-136°C, asetonitriilistä.

#### Esimerkki 28

Analogisesti esimerkin 4 kanssa valmistettiin (R)-fenyylietyleenioksidista ja 5-[(RS)-2-aminopropyyli]-2-tiofeenikarboksyylihappoamidista 5-[(RS)-2-β-bis[(R)-β-hydroksifenyylieytyyli]amino]propyyli]-2-tiofeenikarboksyylihappoamidi,  $[\alpha]_D^{20} = -58^\circ$  (c = 0,1 % dioksaanissa),  $\epsilon_{279} = 8450$ .

Lähtöaineena käytetty 5-[(RS)-2-aminopropyyli]-2-tiofeenikarboksyylihappoamidi voidaan valmistaa seuraavasti:

β-metyyli-2-tiofeenietanoli (J.A.C.S. 64, 1942, 477), asetyylikloridi ja alumiinikloridi saatettiin reagoimaan metyleenikloridissa (RS)-2-(5-asetyyli-2-tienyyli)-1-metyylietyyliasetaatiksi. Natriumhydroksidilla metanolissa hydrolysoitiin tämä 5-[(RS)-2-hydroksipropyyli]-2-tienyylimetyyliketoniksi ja muutettiin sen jälkeen p-tolueenisulfonyylikloridilla (RS)-2-(5-asetyyli-2-tienyyli)-1-metyylietyyli-p-tolueenisulfonaatiksi, sp. 101-103°C.

Tästä saatiin natriumatsidilla DMSO:ssa 5-[(RS)-2-atsidopropyyli]-2-tienyyylimetyyliketoni, joka hapetettiin bromilla natronlipeässä 5-[(RS)-2-atsidopropyyli]-2-tiofeenikarboksyylihapoksi. Siitä saatiin  $\text{SOCl}_2$ :lla  
 5 vastaava happokloridi ja tästä ammoniakilla 5-[(RS)-2-atsidopropyyli]-2-tiofeenikarboksyylihappoamidi, sp. 79-80°C eetteristä. Käsittely trifenyylifosfiinilla ja hydrolyysi antoivat 5-[(RS)-2-aminopropyyli]-2-tiofeenikarboksyylihappoamidi, sp. 91-92°C asetonitriilistä.

#### Esimerkki 29

(RS)-5-(3-aminobutyyli)-2-tiofeenikarboksyylihappoamidista ja m-(trifluorimetyyli)fenyylietyyleenioksidista valmistettiin analogisesti esimerkin 4 kanssa 5-[(RS)-3-bis[(RS)- $\beta$ -hydroksi-m-(trifluorimetyyli)fenyylietyyli]amino]butyyli]-2-tiofeenikarboksyylihappoamidi,  
 15  $\epsilon_{272} = 11840$ .

#### Esimerkki 30

5 g (E)-5-[(RS)-2-aminopropyyli]- $\beta$ -metyyli-2-tiofeeniakryylihapon etyyliesteriä ja 3,7 g m-(trifluorimetyyli)fenyylietyyleenioksidia sekoitettiin 50 ml:ssa DMSO:ta 22 tuntia 90°C:ssa. Lisättiin vielä 1,23 g (trifluorimetyyli)fenyylietyyleenioksidia ja lämmitettiin vielä 19 tuntia 90°C:ssa. Jatkokäsittely tapahtui analogisesti  
 20 esimerkin 4 kanssa. Kromatografia silikageelillä antoi (E)-5-[(RS)-2-bis[(RS)- $\beta$ -hydroksi-m-(trifluorimetyyli)fenyylietyyli]amino]propyyli]- $\beta$ -metyyli-2-tiofeenikarboksyylihapon etyyliesterin,  $\epsilon_{323} = 17310$ .

Lähtöaineena käytetty (E)-5-[(RS)-2-aminopropyyli]- $\beta$ -metyyli-2-tiofeeniakryylihapon etyyliesteri voidaan  
 30 valmistaa seuraavasti:

5-[(RS)-2-hydroksipropyyli]-2-tienyyylimetyyliketoni ja trietyylifosfonoasetatti saatettiin reagoimaan alkoholissa natriumetylaatin läsnäollessa (E)-5-[(RS)-2-hydroksipropyyli]- $\beta$ -metyyli-2-tiofeeniakryylihapon etyyliesteriksi. Tästä saatiin p-tolueenisulfonyylikloridilla (E)- $\beta$ -metyyli-5-[(RS)-2-[(p-tolueenisulfonyyli)oksi]propyyli]-2-tiofeeniakryylihapon etyyliesteri (sp. 121°C

metyleenikloridi/alkoholista). Reaktio natriumatsidin kanssa DMSO:ssa antoi (E)-5-[(RS)-2-atsidopropyyli]- $\beta$ -metyyli-2-tiofeeniakryylihapon etyyliesterin. Pelkistys trifenyylifosfiinilla ja hydrolyysi johtivat (E)-5-[(RS)-2-aminopropyyli]- $\beta$ -metyyli-2-tiofeeniakryylihapon etyyli-  
 5 esteriin,  $\epsilon_{320} = 17970$ .

Esimerkki 31

Analogisesti esimerkin 30 kanssa saatiin (E)-5-[(RS)-3-aminobutylyli]- $\beta$ -metyyli-2-tiofeeniakryylihapon etyyliesteristä ja (R)-fenyylityleenioksidista  
 10

(E)-5-[(R)-3-[(bis-[(R)- $\beta$ -hydroksifenylylietyyli]-amino]butyyli]- $\beta$ -metyyli-2-tiofeeniakryylihapon etyyli-  
 esteri,  $[\alpha]_D^{20} = -126^\circ$  (c = 0,1 % dioksaanissa),  
 $\epsilon_{324} = 19030$ , ja

15 (E)-5-[(S)-3-[(bis-[(R)- $\beta$ -hydroksifenylylietyyli]-amino]butyyli]- $\beta$ -metyyli-2-tiofeeniakryylihapon etyyli-  
 esteri,  $[\alpha]_D^{20} = -40^\circ$  (c = 0,1 % dioksaanissa),  $\epsilon_{323} = 18050$ .

Lähtöaineena käytetty (E)-5-[(RS)-3-aminobutylyli]- $\beta$ -metyyli-2-tiofeeniakryylihapon etyyliesteri voidaan  
 20 saada seuraavasti:

(RS)-4-(2-tienyyli)-2-butanoli (Coll. Czech. Chem. Comm. 41, 1976, 479), asetyylikloridi ja alumiini-  
 kloridi saatettiin reagoimaan metyleenikloridissa (RS)-3-  
 25 (5-asetyyli-2-tienyyli)-1-metyylipropyyliasetaatiksi. Tämä hydrolysoitiin NaOH:lla metanolissa (RS)-5-(3-  
 hydroksibutylyli)-2-tienyylimetyyliketoniksi. Tämä reagoi  
 alkoholissa natriumalkoholaatin läsnäollessa trietyylifos-  
 fonoasetaatin kanssa (E)-5-[(RS)-3-hydroksibutylyli]- $\beta$ -  
 30 metyyli-2-tiofeeniakryylihapon etyyliesteriksi. Reaktio  
 p-tolueenisulfonylikloridin kanssa ja sitä seuraava  
 käsittely natriumatsidilla antoivat (E)-5-[(RS)-3-atsi-  
 dobutyyli]- $\beta$ -metyyli-2-tiofeeniakryylihapon etyyli-  
 35 esterin. Tästä saatiin pelkistämällä trifenyylifosfiinilla  
 ja sitä seuraavalla hydrolyysillä (E)-5-[(RS)-3-amino

butyyli)- $\beta$ -metyyli-2-tiofeeniakryylihapon etyyliesteri,  
 $\epsilon_{320} = 17465$ .

#### Esimerkki 32

5 Analogisesti esimerkin 4 kanssa valmistettiin  
 m-(trifluorimetyyli)fenyylityleenioksidista ja p-(2-ami-  
 noetyyli)bentsamidista p- $\beta$ -(bis-(R)- $\beta$ -hydroksi-m(tri-  
 fluorimetyyli)fenyylietyyli)amino)etyyli)bentsamidi,  
 $\epsilon_{232} = 14200$ .

#### Esimerkki 33

10 Analogisesti esimerkin 4 kanssa valmistettiin (R)-  
 fenyylietyleenioksidista ja 2-asetyyli-5-(RS)-2-amino-  
 propyyli)tiofeenistä 5-(RS)-2-(bis-(R)- $\beta$ -hydroksifenyy-  
 lietyyli)amino)propyyli)-2-tienyyli-metyyliketoni,  
 $[\alpha]_D^{20} = -46^\circ$  (c = 0,1 % metanolissa),  
 15  $\epsilon_{298} = 10400$ ,  $\epsilon_{263} = 7520$ .

Lähtöaineena käytetty 2-asetyyli-5-(RS)-2-amino-  
 propyyli)tiofeeni voidaan valmistaa siten, että 5-(RS)-2-  
 atsidopropyyli)-2-tienyyli-metyyliketoni saatetaan reagoi-  
 maan trifenyylifosfiinin kanssa ja sen jälkeen hydrolysoi-  
 20 daan ammoniakkin vesiliuoksella.

#### Esimerkki 34

Analogisesti esimerkin 30 kanssa saatiin (E)-5-  
 (RS)-2-aminopropyyli)- $\beta$ -metyyli-2-tiofeeniakryylihapon  
 etyyliesteristä ja (R)-fenyylietyleenioksidista  
 25 (E)-5-(R)-2-(bis-(R)- $\beta$ -hydroksifenyylietyyli)amino)-  
 propyyli)- $\beta$ -metyyli-2-tiofeeniakryylihapon etyyliesteri,  
 $[\alpha]_D^{20} = -76^\circ$  (c = 0,1 % metanolissa),  
 $\epsilon_{324} = 18690$ ; ja  
 (E)-5-(S)-2-(bis-(R)- $\beta$ -hydroksifenyylietyyli)amino)prop-  
 30 yyli)- $\beta$ -metyyli-2-tiofeeniakryylihapon etyyliesteri,  
 $[\alpha]_D^{20} = -18^\circ$  (c = 0,1 % metanolissa),  
 $\epsilon_{325} = 18250$ .

#### Esimerkki 35

Analogisesti esimerkin 30 kanssa saatiin 5-(RS)-  
 35 3-aminobutyyli)-2-tiofeenikarboksyylihapon metyyliesteristä  
 ja (R)-fenyylietyleenioksidista



5- $\overline{\langle(R)-3-\overline{\langle(bis-\overline{\langle(R)-\beta\text{-hydroksifenylylietyyli}\rangle\text{amino}\rangle}\text{butyyli}\rangle}-$   
2-tiofeenikarboksyylihapon metyyliesteri,

$$[\alpha]_D^{20} = -103^\circ \text{ (c = 0,1 \% metanolissa),}$$

$$\varepsilon_{279} = 13180, \varepsilon_{255} = 9540; \text{ ja}$$

5 5- $\overline{\langle(S)-3-\overline{\langle(bis-\overline{\langle(R)-\beta\text{-hydroksifenylylietyyli}\rangle\text{amino}\rangle}\text{butyyli}\rangle}-$   
2-tiofeenikarboksyylihapon metyyliesteri,

$$[\alpha]_D^{20} = -18^\circ \text{C (c = 0,8 \% metanolissa),}$$

$$\varepsilon_{279} = 12150, \varepsilon_{255} = 8914.$$

10 Lähtöaineena käytetty 5- $\overline{\langle(RS)-3\text{-aminobutyyli}\rangle}-2\text{-tio-}$   
feenikarboksyylihapon metyyliesteri voidana valmistaa siten,  
että 5-(3-atsodibutyyli)-2-tiofeenykarboksyylihapon metyyli-  
esteri saatetaan reagoimaan trimetyylifosfiinin kanssa pyri-  
diinissä ja hydrolysoidaan väkevällä ammoniakilla 5- $\overline{\langle(RS)-3\text{-}$

15  $\varepsilon_{278} = 11280, \varepsilon_{254} = 8760.$

#### Esimerkki 36

Analogisesti esimerkin 2 kanssa saatiin p-(3-amino-  
propyyli)-bentsoehapon metyyliesteristä ja (R)-styreenioksi-  
dista p- $\overline{\langle(bis-\overline{\langle(R)-\text{hydroksifenylylietyyli}\rangle\text{amino}\rangle}\text{propyyli}/\text{bent-}$   
20 soehapon metyyliesteri amorfisena aineena,

$$[\alpha]_D^{20} = -60^\circ \text{ (c = 1,0 \% metanolissa),}$$

$$\varepsilon_{238} = 13770.$$

#### Esimerkki 37

25 Esimerkin 2 mukaisesti saatiin p- $\overline{\langle(R)-\text{aminopropyy-}$   
li}\rangle\bentamidista ja (R)-styreenioksidista p- $\overline{\langle(R)-2-\overline{\langle(bis-\overline{\langle(R)-\beta\text{-hydroksifenylylietyyli}\rangle\text{amino}\rangle}\text{propyyli}\rangle}\text{bent-}$   
na muotona,

$$[\alpha]_D^{20} = -102^\circ \text{ (c = 0,71 \% metanolissa),}$$

$$\varepsilon_{232} = 13780.$$

30 Esimerkki 38

Esimerkin 2 mukaisesti saatiin R-1-metyyli-3-(4-ami-  
nokarbonyylifenylyli)propyyliamiinista ja 3-trifluorimetyyli-  
styreenioksidista p- $\overline{\langle(R)-3-\overline{\langle(bis-\overline{\langle(RS)-\beta\text{-hydroksi-m-(tri-}$   
35 fluorimetyyli)fenyylietyyli}\rangle\text{amino}\rangle}\text{butyyli}\rangle}\text{bent-}  
sena aineena,

$$[\alpha]_D^{20} = -20^\circ \text{ (c = 1,0 \% metanolissa),}$$

$$\varepsilon_{235} = 14990.$$

Esimerkki 39

Esimerkin 2 mukaisesti saatiin p-(R)-2-aminopropyyli)bentsoehapon metyyliesteristä ja styreenioksidista p-(2-)bis-(R)-hydroksifenyylietyyli)amino)propyyli)bentsoehapon metyyliesteri (amorfinen),

$$[\alpha]_D^{20} = -91^\circ \text{ (c = 0,6 \% metanolissa,}$$

$$\varepsilon_{237} = 15720.$$

Esimerkki 40

Seosta, jonka muodostivat 13,6 g 4-amino-3,5-dikloorifenasylibromidia ja 4,6 g (R)-1-metyyli-3-(4-aminokarbonyylifenyyli)propyyliamiinia 100 ml:ssa kloroformia, kuumennettiin 3 tuntia 50°C:ssa. Reaktioseos haihdutettiin tyhjöissä, jäännös liuotettiin 200 ml:aan metanolia ja 70 ml:aan vettä, ja jäällä jäähdyttäen ja samalla sekoittaen lisättiin tipoittain liuos, jonka muodosti 3,0 g NaBH<sub>4</sub> 20 ml:ssa vettä, siten, että lämpötila ei noussut yli 20°C:n. Kun lisäys oli tehty, seosta sekoitettiin vielä 2 tuntia 5 - 10°C:ssa, sitten se kaadettiin jääveteen ja uutettiin metyleenikloridilla. Metyleenikloridiuutteesta eristetty aine kromatografoitiin silikageelillä. Kloroformi/n-propanoli/25-%:inen NH<sub>3</sub>-seoksella (1000:10:1) saatiin puhdas p-(R)-3-(bis-(R)-4-amino-3,5-dikloori- $\beta$ -hydroksifenyylietyyli)amino)butyyli)bentsamidi amorfisena muotona,

$$[\alpha]_D^{20} = -46^\circ \text{ (c = 1,0 \% metanolissa),}$$

$$\varepsilon_{242} = 31080, \quad \varepsilon_{302} = 7250.$$

Esimerkki 41

216 mg p-(R)-3-(bis-(R)- $\beta$ -hydroksifenyylietyyli)amino)butyyli)bentsamidia liuotettiin 2 ml:aan metanolia ja lisättiin 58 mg fumaarihappoa. Sen jälkeen liuokseen lisättiin 10 ml eetteriä. Erottui 210 mg kiteitä p-(R)-3-(bis-(R)- $\beta$ -hydroksifenyylietyyli)amino)butyyli)bentsamidifumaraattia, joka asetonitriilistä uudeellenkiteytettynä sulii 92 - 95°C:ssa,

$$[\alpha]_D^{20} = -81^\circ \text{ (c = 1,0 \% metanolissa),}$$

$$\varepsilon_{234} = 17400.$$

Esimerkki 42

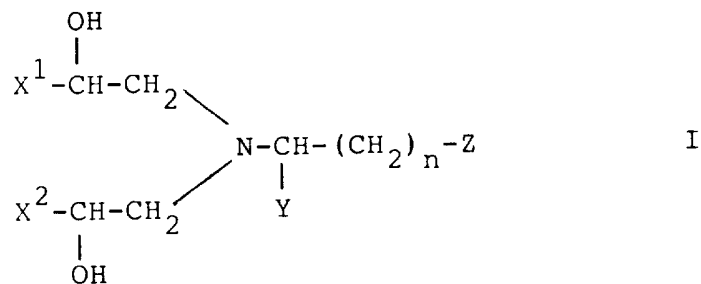
Analogisesti esimerkin 41 kanssa saatiin p-(R)-  
3-(bis-(R)- $\beta$ -hydroksifenyyli)amino)butyyli)bentsamidi-  
maleaatti; sp. 127 - 128°C (metanoli/eetteri);

$$[\alpha]_D^{20} = - 78^{\circ} \quad (c = 0,8 \% \text{ metanolissa}),$$

5  $\epsilon_{232} = 16900.$

## Patenttivaatimukset

1. Menetelmä terapeuttisesti aktiivisten fenyyli-  
etanoliamiinijohdannaisten valmistamiseksi, joilla on  
5 kaava



ja niiden fysiologisesti siedettävien suolojen valmista-  
miseksi, jossa kaavassa

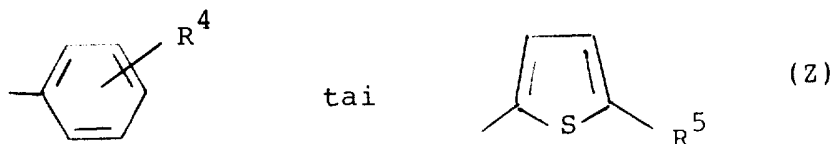
15 n on 1 tai 2;

X<sup>1</sup> on radikaaleilla R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> ja R<sup>3</sup> substituoitu fenyyli;

X<sup>2</sup> on vety, alempi alkyyli tai radikaaleilla R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> ja R<sup>3</sup>  
substituoitu fenyyli;

Y on vety tai alempi alkyyli;

20 Z on ryhmä, jolla on kaava



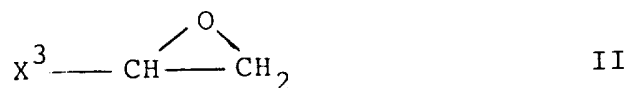
25 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> ja R<sup>3</sup> tarkoittavat vetyä, halogeenia, bentsyyliok-  
sia, aminoa tai trifluorimetyyliä;

R<sup>4</sup> ja R<sup>5</sup> tarkoittavat alempaa alkanoyyliä tai ryhmää

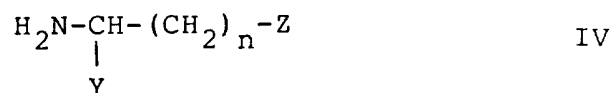
30  $-\text{C}(\text{R}^6)=\text{C}(\text{R}^7)\text{COOR}^8$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}^9$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^9$  tai  $-\text{CH}_2\text{R}^9$

R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> ja R<sup>8</sup> tarkoittavat vetyä tai alempaa alkyyliä; ja  
R<sup>9</sup> on amino, alempi monoalkyyliamino tai alempi alkoksi,

t u n n e t t u siitä, että kaavan

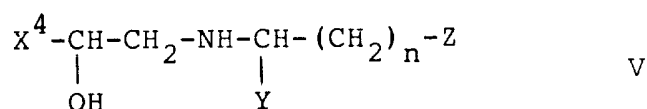


mukainen yhdiste saatetaan reagoimaan amiinin kanssa, jonka kaava on



5

tai



10 joissa kaavoissa toinen symboleista  $\text{X}^3$  ja  $\text{X}^4$  tarkoittaa radikaalia  $\text{X}^1$  ja toinen radikaalia  $\text{X}^2$ ; ja  $n$ ,  $\text{X}^1$ ,  $\text{X}^2$ ,  $\text{Y}$  ja  $\text{Z}$  tarkoittavat samaa kuin edellä on esitetty;

15 jolloin  $\text{X}^3$  on  $\text{X}^1$ , mikäli kaavan II mukainen yhdiste saatetaan reagoimaan kaavan IV mukaisen yhdisteen kanssa;

ja haluttaessa pelkistetään karbamoyyliryhmä  $\text{R}^4$  tai  $\text{R}^5$  aminometyyliryhmäksi ja/tai muutetaan kaavan I mukainen yhdiste suolakseen.

20

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että kaavan II mukainen yhdiste saatetaan reagoimaan kaavan IV tai V mukaisen yhdisteen kanssa, jossa  $\text{R}^1$  on vety,  $\text{R}^2$  ja  $\text{R}^3$  tarkoittavat vetyä, halogeenia, bentsyylioksia, aminoa tai trifluorimetyyliä, ja 25  $\text{R}^4$  ja  $\text{R}^5$  tarkoittavat ryhmää  $-\text{C}(\text{R}^6)=\text{C}(\text{R}^7)\text{COOR}^8$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}^9$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^9$  tai  $-\text{CH}_2\text{R}^9$ .

3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan yhdiste, jossa n on 2.

30

4. Patenttivaatimuksen 1, 2 tai 3 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan yhdiste, jossa  $\text{X}^1$  on fenyyli tai m-trifluorimetyylifenyyli, erityisesti fenyyli.

35 5. Jonkin patenttivaatimuksista 1 - 4 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan yhdiste, jossa  $\text{X}^2$  on fenyyli, m-trifluorimetyylifenyyli, alempi alkyyli tai vety, erityisesti fenyyli.

6. Jonkin patenttivaatimuksista 1 - 5 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan yhdiste, jossa Y on metyyli.

5 7. Jonkin patenttivaatimuksista 1 ja 3 - 6 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan yhdiste, jossa  $R^4$  ja  $R^5$  tarkoittavat alempaa alkanoyyliä, karbamoyyliä, sulfamoyyliä, alempaa alkoksikarbonyyliä tai alempaa alkyylikarbamoyyliä, erityisesti alempaa alkanoyyliä tai karbamoyyliä.

10 8. Jonkin patenttivaatimuksista 1 ja 4 - 7 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan yhdiste, jossa n on 1 tai 2, erityisesti 2;  $X^1$  on fenyyli tai m-trifluorimetyylifenyyli, erityisesti fenyyli;  $X^2$  on fenyyli, m-trifluorimetyylifenyyli, alempi alkyyli tai vety, erityisesti fenyyli; Y on vety tai alempi alkyyli, erityisesti metyyli; ja  $R^4$  ja  $R^5$  tarkoittavat alempaa alkanoyyliä, karbamoyyliä, sulfamoyyliä, alempaa alkoksikarbonyyliä tai alempaa alkyylikarbamoyyliä, erityisesti alempaa alkanoyyliä tai karbamoyyliä.

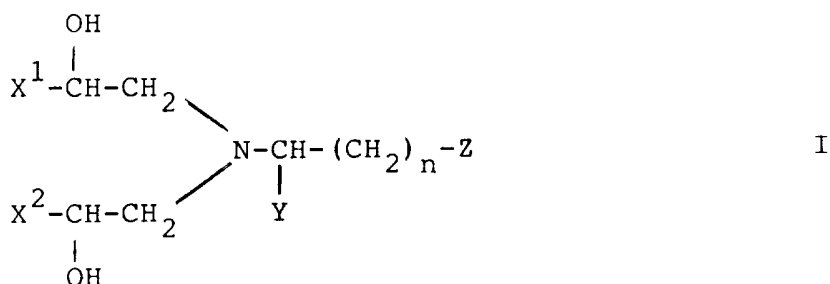
20 9. Jonkin patenttivaatimuksista 1 - 8 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan p- $\left[ \left( R \right) - 3 - \left( \text{bis} - \left[ \left( R \right) - \beta - \text{hydroksifenyylietyyli} \right] \text{amino} \right) \text{butyyli} \right] -$  bentsamidia.

## Patentkrav

1. Förfarande för framställning av terapeutiskt aktiva fenyletanolaminderivat med formeln

5

10



och fysiologiskt godtagbara salter därav, i vilken formel n är 1 eller 2;

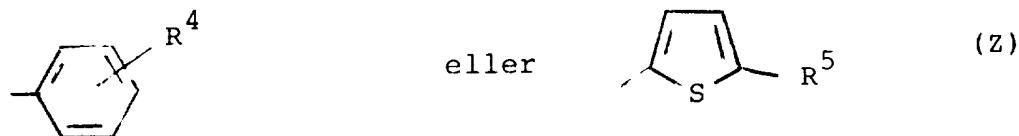
15  $\text{X}^1$  är fenyl som substituerats med radikalerna  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  och  $\text{R}^3$ ;

$\text{X}^2$  är väte, lägre alkyl eller fenyl som substituerats med radikalerna  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  och  $\text{R}^3$ ,

Y är väte eller lägre alkyl,

Z är en grupp med formeln

20



25

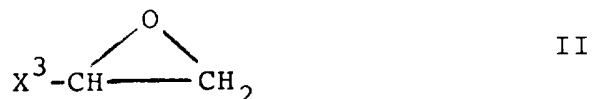
$\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  och  $\text{R}^3$  betecknar väte, halogen, hydroxi, bensyloxi, amino eller trifluormetyl,

$\text{R}^4$  och  $\text{R}^5$  betecknar lägre alkanoyl eller en grupp  $-\text{C}(\text{R}^6)=\text{C}(\text{R}^7)\text{COOR}^8-$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}^9$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^9$  eller  $-\text{CH}_2\text{R}^9$ ,

$\text{R}^6$ ,  $\text{R}^7$  och  $\text{R}^8$  betecknar väte eller lägre alkyl, och  $\text{R}^9$  är amino, lägre monoalkylamino eller alkoxi,

30

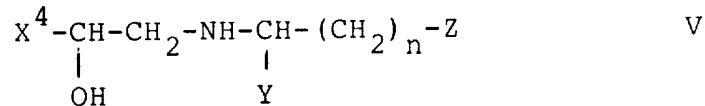
k ä n n e t e c k n a t därav, att man omsätter en förening med formeln



med en amin med formeln



5 eller



10 i vilka formler den ena av symbolerna  $X^2$  och  $X^4$  betecknar radikalen  $X^1$  och den andra betecknar radikalen  $X^2$ , och  $n$ ,  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $Y$  och  $Z$  har ovan angivna betydelse; varvid  $X^3$  är  $X^1$  ifall man omsätter en förening med formeln II med en förening med formeln IV;

15 och att man, ifall önskvärt, reducerar en karbamoylgrupp  $R^4$  eller  $R^5$  till en aminometylgrupp och/eller omvandlar en förening med formeln I till ett salt därav.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att man omsätter en förening med formeln II med en förening med formeln IV eller V, vari  $R^1$  är väte,  $R^2$  och  $R^3$  betecknar väte, halogen, bencyloxi, amino eller trifluormetyl, och  $R^4$  och  $R^5$  betecknar gruppen  $-\text{C}(\text{R}^6)=\text{C}(\text{R}^7)\text{COOR}^8$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}^9$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{R}^9$  eller  $-\text{CH}_2\text{R}^9$ .

25 3. Förfarande enligt patentkravet 1 eller 2, k ä n n e t e c k n a t därav, att man framställer en förening, vari  $n$  är 2.

30 4. Förfarande enligt patentkravet 1 eller 2, k ä n n e t e c k n a t därav, att man framställer en förening, vari  $X^1$  är fenyl eller m-trifluormetylfenyl, isynnerhet fenyl.

5. Förfarande enligt något av patentkraven 1 - 4, k ä n n e t e c k n a t därav, att man framställer en förening, vari  $X^2$  är fenyl, m-trifluormetylfenyl, lägre alkyl eller väte, isynnerhet fenyl.

35 6. Förfarande enligt något av patentkraven 1 - 5, k ä n n e t e c k n a t därav, att man framställer en förening, vari  $Y$  är metyl.



7. Förfarande enligt något av patentkraven 1 och 3 - 6, k ä n n e t e c k n a t därav, att man framställer en förening, vari  $R^4$  och  $R^5$  betecknar lägre alkanoyl, karbamoyl, sulfamoyl, lägre alkokikarbonyl eller lägre alkyllkarbamoyl, isynnerhet lägre alkanoyl eller karbamoyl.

8. Förfarande enligt något av patentkraven 1 och 3 - 7, k ä n n e t e c k n a t därav, att man framställer en förening, vari n är 1 eller 2, isynnerhet 2;  $X^1$  är fenyl eller m-trifluormetylfenyl, isynnerhet fenyl;  $X^2$  är fenyl, m-trifluormetylfenyl, lägre alkyl eller väte, isynnerhet fenyl; Y är väte eller lägre alkyl, isynnerhet metyl; och  $R^4$  och  $R^5$  betecknar lägre alkanoyl, karbamoyl, sulfamoyl, lägre alkokikarbonyl eller lägre alkyllkarbamoyl, isynnerhet lägre alkanoyl eller karbamoyl.

9. Förfarande enligt något av patentkraven 1 - 8, k ä n n e t e c k n a d därav, att man framställer p-(R)-3-(bis-(R)- $\alpha$ -hydroxifenetyl)amino)butyl)bensamid.