

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 821573 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 821573

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

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 05.05.1982

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 05.05.1982

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 09.11.1982

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 12.06.2019

(32) (33) (31) Etu oikeus - Prioritet - Priority

08.05.1981 CH 2998/81-2

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • CIBA-GEIGY AG, TOWN UNKNOWN, SVEITSI, (CH)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Ostermayer, Franz, Switzerland, SVEITSI, (CH)

2 • Zimmermann, Markus, Switzerland, SVEITSI, (CH)

3 • Fuhrer, Walter, Switzerland, SVEITSI, (CH)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Oy Jalo Ant-Wuorinen Ab, Iso Roobertinkatu 4 - 6 A, 00120 Helsinki

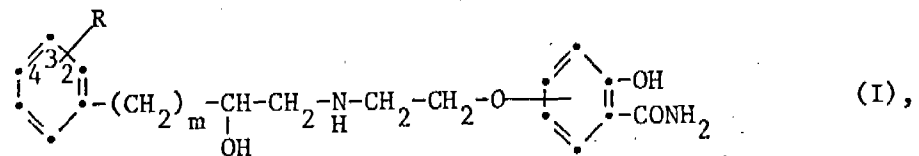
(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Menetelmä uusien substituoitujen 2- aminoetanoliin valmistamiseksi.

Förfarande för framställning av nya substituerade 2-aminoetanoler.

Menetelmä uusien substituoitujen 2-amino-
etanolien valmistamiseksi - Förfarande för
framställning av nya substituerade 2-amino-
etanoler

5 Keksinnön kohteena on menetelmä kaavan



mukaisten uusien substituoitujen 2-aminoetanolien valmis-
tamiseksi rasemaattien, optisten antipodien tai niiden suo-
lojen, etenkin happoadditiosuolojen ja ennen kaikkea farma-
seuttisesti käyttökelpoisten, ei-toksisten happoadditiosuo-
lojen muodossa, jossa kaavassa R merkitsee metyyliä, metok-
sia, fluoria, klooria tai bromia, ja m merkitsee lukua nol-
la tai 3, edellyttäen, että kun m on 0, R merkitsee 2-metyy-
liä, 3-metyyliä, 4-metyyliä, 4-fluoria, 4-klooria, 4-bromia
tai 4-metoksia, ja emäksinen sivuketju on sidottu happiato-
minsa kautta salisyylimiditähteeseen 4-asemassa siinä ole-
vaan hydroksiryhmään nähden, tai kun m on 0 ja R merkitsee
4-metyyliä, emäksinen sivuketju on sidottu happiatominsa
kautta salisyylimiditähteeseen 4-asemassa siinä olevaan
karboksiamidiryhmään nähden, tai kun m on 3, R merkitsee
2-metoksia ja emäksinen sivuketju on sidottu happiatominsa
kautta salisyylimiditähteeseen 4-asemassa siinä olevaan
hydroksiryhmään nähden.

Uusilla yhdisteillä on arvokkaita farmakologisia oimi-
naisuuksia. Niinpä niillä on keskushermostollisia vaikutuk-
sia, jotka ilmenevät esimerkiksi alentuneiden sympaattisten
toimintojen oireiden kumoamisena ja yllykeheikkouden kumo-
amisena, kuten voidaan osoittaa hiirissä 2 mg/kg s.c.:llä
aiheutetun hypotermian vastaisen antagonismin perusteella

(B. Benz, P.G. Waser, *Arzneimittelforschung* 21, 654-61 (1971)), n. 3 mg:n/kg - n. 100 mg:n/kg annosalueella i.p., tai hiirissä 10 mg/kg:lla s.c. apomorfiinia aiheutetun hypotermian vastaisen antagonismin perusteella (P.L. Puech; Europ. J. Pharmacol. 47, 125-127 (1978); E.L. Schelkunov: Psychopharmacol. 55, 87-95 (1977)) n. 0,3 mg:n/kg - n. 10 mg:n/kg annosalueella i.p., tai hiirissä 0,25 mg/kg:lla i.p. klonidiinia aiheutetun hypotermian suhteen vastaisen antagonismin perusteella (P.F. Voigtländer et al: Neuropharmacol. 17, 375-381 (1978)), n. 0,05 mg:n/kg - n. 2,5 mg:n/kg annosalueella.

Näiden vaikutusten johdosta osoittautuvat mainitut valmisteet sopiviksi vaikeusasteeltaan erilaisten reaktiivisten tai endogeenisten depressioiden hoitoon, sekä neuroottisten tai muiden psyykkisten häiriöiden hoitoon, joissa esiintyy yllykeheikkoutta ja depressiivisiä mielialoja. Yhdisteitä voidaan käyttää myös postpartaalisten tai postoperatiivisten depressioiden, tai alkuperältään muunlaisten depressioiden lyhythoittoon, yksinään tai yhdessä muiden antidepressiivisesti vaikuttavien aineiden kanssa.

Kaavan I mukaiset uudet yhdisteet vaikuttavat lisäksi erityisellä tavalla β -adrenergisiin reseptoreihin. Tämän vaikutuksen perustana on kaavan I mukaisten yhdisteiden yhteisenä ominaisuutena affiniteetti näihin reseptoreihin, joka ilmenee stimuloivan omavaikutuksen puuttuessa tai ollessa hyvin pieni puhtaana salpauksena, stimuloivan omavaikutuksen ollessa pieni - keskivahva salpauksena samanaikainen ISA:n kanssa, s.o. intrinsic sympathomimetic activity, ja omavaikutuksen ollessa voimakkaampi pääasiallisesti β -adrenergisten reseptoreiden stimulointina. Rajat sellaisten β -reseptori-salpaajien välillä, jotka ovat vaila ISA:ta tai joilla on korkeintaan keskivahva ISA, ovat juoksevia, samoin näiden yhdistetyyppien terapeuttiset käyttöalueet.

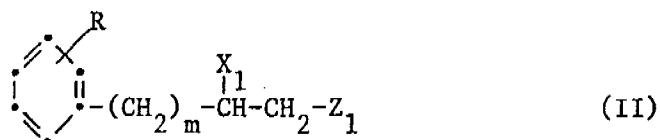
Edellä olevat tiedot perustuvat vastaavien farmakologisten kokeiden tuloksiin tavanomaisissa testimenetel-

missä. Niinpä on uusilla yhdisteillä toisaalta salpaava vaikutus kardiaalisiin β -reseptoreihin, mikä voidaan osoittaa isoproterenolilla aikaansaadun takykardian eston avulla eristetyssä marsun sydämessä Langendorff'in mukaan n. 0,01 $\mu\text{moolin/l}$ - n. 10 $\mu\text{moolin/l}$ konsentraatioalueella, kun taas salpaava vaikutus vaskulaarisiin β -reseptoreihin voidaan osoittaa isoproterenolilla aikaansaadun verenpaineenlaskun eston avulla narkotisoitussa kissassa n. 0,1 mg:n/kg - n. 10 mg:n/kg annosalueella laskimonsisäisen annostamisen jälkeen. Uudet yhdisteet saavat lisäksi aikaan n. 0,1 mg:n/kg - n. 10 mg:n/kg annosalueella i.v. valtimo- verenpaineen laskun narkotisoitussa kissassa. Näiden ominaisuuksien perusteella uudet yhdisteet sopivat mahdollisesti kardioselektiivisinä β -reseptorisalpaajina esim. angina pectoriksen ja sydämen rytmihäiriöiden hoitamiseen sekä käytettäväksi verenpainetta alentavina aineina.

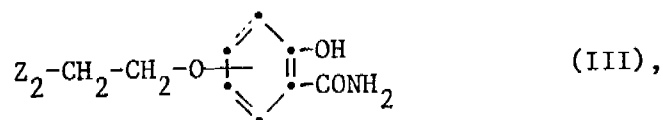
Toisaalta uusilla yhdisteillä on stimuloivia vaikutuksia kardiaalisiin β -reseptoreihin, etenkin sellaisilla, joissa R merkitsee metyyliiryhmää tai fluoriatomia, ja salisyylimiditähde on sidottu p-asemastaan aromaattiseen hydroksiryhmään nähden emäksisen sivuketjun happiatomiin, mikä voidaan osoittaa positiivisesti kronotrooppisen vaikutuksen perusteella spontaanisti lyövässä, oikeassa eristetyssä marsun sydämen eteisessä n. 0,01 $\mu\text{moolin/l}$ - n. 10 $\mu\text{moolin/l}$ konsentraatioalueella.

Tämän johdosta tällaiset yhdisteet sopivat mahdollisesti kardioselektiivisiksi β -reseptoristimulaattoreiksi toisaalta sydämen toiminnanvajakuksen hoitoon, toisaalta bronko- ja vasodilaattoreiksi astman ja verenkiertohäiriöiden hoitoon.

Kaavan I mukaiset uudet yhdisteet valmistetaan sinänsä tunnetulla tavalla. Ne voidaan valmistaa esim. siten, että kaavan (II)



mukainen yhdiste saatetaan reagoimaan kaavan



mukaisen yhdisteen kanssa, jossa toinen ryhmistä Z_1 ja Z_2 merkitsee reaktiokykyistä esteröityä hydroksiryhmää ja toinen on primäärinen aminoryhmä, ja X_1 merkitsee hydroksia, tai jossa X_1 ja Z_1 merkitsevät yhdessä epoksiryhmää ja Z_2 on primäärinen aminoryhmä, ja tähteillä R ja m on yllä esitetty merkitys, ja haluttaessa muunnetaan saatu vapaa yhdiste suolaksi tai saatu suola vapaaksi yhdisteeksi ja/tai haluttaessa erotetaan saatu rasemaatti optisiksi antipodeiksi.

Reaktiokykyinen esteröity hydroksiryhmä Z_1 vast. Z_2 on vahvalla hapolla, etenkin vahvalla epäorgaanisella hapolla, kuten halogeenivetyhapolla, etenkin kloori-, bromi- tai jodivetyhapolla, tai rikkihapolla, tai vahvalla orgaanisella hapolla, etenkin vahvalla orgaanisella sulfonihapolla, kuten alifaattisella tai aromaattisella sulfonihapolla, esim. metaanisulfonihapolla, 4-metoksibentseenisulfonihapolla tai 4-bromibentseenisulfonihapolla esteröity hydroksiryhmä, ja se merkitsee ensisijassa halogeenia, esim. klooria, bromia tai jodia tai alifaattisesti tai aromaattisesti substituoitua sulfonyylioksia, esim. metyyli-sulfonyylioksia tai 4-metyylifenyyli-sulfonyylioksia.

Yllä oleva reaktio suoritetaan sinänsä tunnetulla tavalla, jolloin etenkin käytettäessä lähtöainetta, jossa on reaktiokykyisesti esteröity hydroksiryhmä, työskennellään edullisesti emäksisen aineen, kuten epäorgaanisen emäksen, esim. alkalimetalli- tai maa-alkalimetallikarbo-naatin tai -hydroksidin, tai orgaanisen emäksisen aineen, kuten alkalimetalli-alempialkanolaatin, ja/tai emäksisen reagenssin ylimäärän läsnäollessa ja tavanomaisesti liuot-timen tai liuotinseoksen läsnäollessa, mutta mahdollisesti

myös ilman tätä, ja tarvittaessa, jäähdyttämällä tai lämmittämällä, esim. n. -20 - n. $+150^{\circ}\text{C}$:n lämpötila-alueella, avoimessa tai suljetussa astiassa ja/tai inertin kaasun atmosfäärissä, esim. typpi-atmosfäärissä.

- 5 Kaavojen II tai III mukaiset lähtöaineet ovat tunnettuja tai ne voidaan valmistaa sinänsä tunnetulla tavalla. Näin voidaan kaavan II mukaisen lähtöaineen valmistamiseksi, jossa m merkitsee lukua 0, halogeeniasetyloida kaavan (IIa)

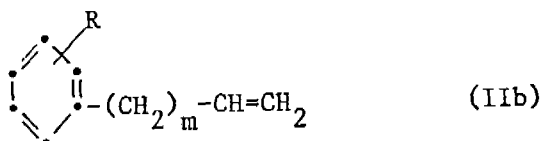


(IIa)

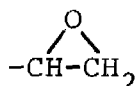
- mukainen yhdiste halogeeniasetyylihalogenidilla, esim.
- 10 klooriasetyylikloridilla, sopivan Lewis-hapon, esim. alumiiniumkloridin läsnäollessa, Friedel-Crafts-menetelmän mukaisesti aromaattisen tähteen hiiliatomissa, ja näin saadussa vastaavassa halogeeniasetyyli-yhdisteessä, esim. käsittelemällä sopivalla hydridipelkistysaineella, pelkistää karbo-
- 15 nyyliiryhmä karbinoliryhmäksi; haluttaessa voidaan halogeeni Z_1 muuntaa esim. käsittelemällä ammoniakilla tai sen sopivalla johdannaisella, kuten heksametyleenitetramiinilla, ja hajottamalla saatu yhdiste laimennetulla mineraalihapolla ja lohkaisemalla saatu N-ftalimidiyhdiste, esim.
- 20 hydratsiinilla, primääriseksi aminoryhmäksi Z_1 .

- Kaavan II mukaiset lähtöaineet, joissa X_1 ja Z_1 merkitsevät yhdessä epoksia, voidaan valmistaa esim. sykklisoidulla kaavan II mukainen yhdiste, jossa X_1 merkitsee hydroksidia ja Z_1 reaktiokykyistä esteröityä hydroksiryhmää, kuten klooria tai metaanisulfonyylioksia, alkalisten reagenssien esim. laimennetun natronlipeän ja tetrabutyyliammoniumkloridin seoksen avulla sopivassa liuottimessa, esim. metyleenikloridissa.
- 25

- Kaavan II mukaiset lähtöaineet, joissa tähteellä m on yllä oleva merkitys ja X_1 ja Z_1 merkitsevät yhdessä epoksi-
- 30 ryhmää, voidaan valmistaa siten, että kaavan (IIb)



mukaisessa yhdisteessä muunnetaan ryhmä $-\text{CH}=\text{CH}_2$ epoksidomallalla ryhmäksi



esim. saattamalla reagoimaan peroksi-yhdisteen, kuten vetyperoksidin, tai orgaanisen perhapon, kuten esim. mahdollisesti substituoidun, kuten halogenoidun, alifaattisen tai aromaattisen perhapon, esim. peretikkahapon tai trifluoriperetikkahapon, perbentsoehapon tai m-klooriperbentsoehapon kanssa vedettömässä liuottimessa, mahdollisesti halogeeni-alempialkaanissa, kuten kloroformissa tai metyleenikloridissa. Tämä reaktio suoritetaan tavanomaisella tavalla.

Toisaalta, kaavan IIb mukaiset lähtöaineet, joissa m on 3, voidaan valmistaa tavanomaisella tavalla saattamalla kaavan (IIc)

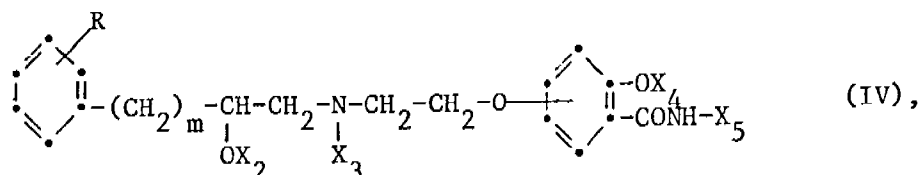


mukainen yhdiste, jossa hydroksiryhmä on esteröity reaktio-kykyisesti, esim. kuten yllä on esitetty, ja merkitsee esim. halogeenia, kuten bromia, reagoimaan Grignard-yhdisteen kanssa, esim. kaavan $\text{Br}-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}=\text{CH}_2$ (IIId) mukaisen yhdisteen kanssa, jossa n on 1 tai 2.

Kaavan III mukaiset lähtöaineet voidaan valmistaa esim. saattamalla hydroksisalisyyliamidi reagoimaan 1,2-dihalogeenietaanin, kuten 1-kloori-2-bromi- tai 1,2-dibromietaanin kanssa alkalisen kondensointiaineen, kuten alkali-karbonaatin läsnäollessa, ja haluttaessa korvaamalla jäl-

jelle jäävä halogeeni Z_2 edellä tähteelle Z_1 esitetyllä tavalla primäärisellä aminoryhmällä. Nämä reaktiot suoritetaan tavanomaisella tavalla.

5 Kaavan I mukaiset yhdisteet voidaan edelleen valmistaa siten, että kaavan (IV)



mukaisessa yhdisteessä, jossa X_2 , X_3 , X_4 ja X_5 merkitsevät kulloinkin vetyä tai vedyllä korvattavaa substituenttia, tai X_2 ja X_3 ja/tai X_4 ja X_5 merkitsevät yhdessä kaksiarvoista, kahdella vetyatomilla korvattavaa tähdettä, edellyttäen, että ainakin yksi tähteistä X_2 , X_3 , X_4 ja X_5 on muu kuin vety, tai ainakin X_2 ja X_3 yhdessä tai X_4 ja X_5 yhdessä merkitsevät kaksiarvoista, kahdella vetyatomilla korvattavaa tähdettä, ja tähteillä R ja m on yllä esitetyt merkitykset, tai tällaisen yhdisteen suolassa, korvataan vedystä poikkeavat X_2 , X_3 , X_4 tai X_5 vast. X_2 ja X_3 yhdessä tai X_4 ja X_5 yhdessä vedyllä, ja haluttaessa suoritetaan ensimmäisen menetelmän jälkeen mainitut ylimääräiset menetelmävaiheet.

20 Ryhmien X_2 , X_3 , X_4 tai X_5 tai kulloinkin yhdessä ryhmien X_2 ja X_3 tai X_4 ja X_5 lohkaistu suoritetaan solvolyyysillä, kuten hydrolyysillä, alkoholyyysillä, aminolyyysillä tai asidolyyysillä, tai pelkistuksen avulla mukaanlukien hydrogenolyyysi.

25 Erittäin sopivia, lohkaistavia ryhmiä X_3 ja X_4 ovat ensisijassa hydrogenolyyttisesti lohkaistavat α -aryyli-alempialkyyli- tai 1-fenyylialempialkyyli-ryhmät, kuten mahdollisesti substituoitu 1-polyfenyyli- tai 1-fenyylialempialkyyli-ryhmä, jossa substituentteina, etenkin fenyylioson substituentteina voivat olla esim. alempialkyyli, kuten metyyli, tai alempialkoksi,

kuten metoksi, ja ensisijassa bentsyyli. Ryhminä X_3 ja etenkin X_2 ja X_4 voivat olla myös solvolyyttisesti, kuten hydrolyyttisesti tai asidolyyttisesti, edelleen pelkistyk-
 5 sen avulla, mukaanlukien hydrogenolyyttisesti lohkaistavat tähteet, etenkin vastaavat asyyli-
 10 tähteet, kuten orgaanisen karboksyylihapon asyyli-
 tähde, esim. alempialkanoyyli, kuten asetyyli, tai aroyyli, kuten bentsoyyli, edelleen hii-
 lihapon puoliesterin asyyli-
 tähde, kuten alempialkoksikarbo-
 nyyli, esim. metoksikarbonyyli, etoksikarbonyyli tai tert.-
 10 butyylioksikarbonyyli, 2-halogeenialempialkoksikarbonyyli,
 esim. 2,2,2-trikloorietoksikarbonyyli tai 2-jodietoksikarbo-
 nyyli, mahdollisesti substituoitu 1-fenyylialempialkoksi-
 karbonyyli, esim. bentsyylioksikarbonyyli tai difenyyl-
 metoksikarbonyyli, tai aroyylimetoksikarbonyyli, esim.
 15 fenasyylioksikarbonyyli, edelleen mahdollisesti substituoit-
 dut 1-polyfenyylialempialkyyli-ryhmät, joissa substituen-
 teilla, ensisijassa fenyylios-
 20 an substituentteilla on esim.
 yllä mainitut merkitykset, ja merkitsevät ensisijassa tri-
 tyyliä.

20 Tähteistä X_2 ja X_3 ja/tai X_4 ja X_5 yhdessä muodostet-
 tuna, lohkaistavana tähteenä on ensisijassa hydrogenolyyt-
 tisesti lohkaistava kaksiarvoinen ryhmä, kuten mahdolli-
 sesti substituoitu 1-fenyylialempialkylideeni, jossa substi-
 tuentteina, etenkin fenyylios-
 25 an substituentteina voivat ol-
 la esim. alempialkyyli tai alempialkoksi, ja edelleen eten-
 kin bentsylideeni, sekä solvolyyttisesti, etenkin hydro-
 lyyttisesti lohkaistavat ryhmät, kuten alempialkylideeni,
 esim. metyleeni tai isopropylideeni, tai 1-fenyyl-alempi-
 alkylideeni, jonka fenyylios-
 30 a on substituoitu mahdollises-
 ti alempialkyyllillä, kuten metyyllillä, tai alkoksilla, ku-
 ten metoksilla, etenkin bentsylideeni, tai sykloalkylidee-
 ni, esim. syklopentylideeni tai sykloheksylideeni.

Suolojen muodossa käytettäviä lähtöaineita käytetään
 ensisijassa happoadditiosuoloina, esim. mineraalihappojen
 35 sekä orgaanisten happojen kanssa.

Hydrogenolyttisesti lohkaistavat tähteet X_2 , X_3 ja/tai X_4 , etenkin mahdollisesti substituoidut 1-fenyyli-alempialkyyli-ryhmät, edelleen myös sopivat asyyli-ryhmät, kuten mahdollisesti substituoitu 1-fenyylialempialkoksikarbonyyli, sekä ryhmistä X_2 ja X_3 sekä X_4 ja X_5 yhdessä muodostetut, mahdollisesti substituoidut 1-fenyylialempialkylideeniryhmät voidaan lohkaista käsittelemällä niitä katalyyttisesti aktivoitulla vedyllä, esim. vedyllä nikkelikatalysaattorin, kuten Raney-nikkelin, tai sopivan jalometallikatalysaattorin läsnäollessa.

Hydrolyyttisesti lohkaistavat ryhmät X_2 , X_3 ja/tai X_4 , kuten orgaanisten karboksyylihappojen asyyli-tähteet, esim. alempialkanoyyli, ja hiilihapon puoliestereiden asyyli-tähteet, esim. alempialkoksikarbonyyli, edelleen esim. trityyli-tähteet, sekä tähteistä X_2 ja X_3 ja/tai X_4 ja X_5 yhdessä muodostetut alempialkylideeni-, 1-fenyyli-alempialkylideeni- tai sykloalkylideeniryhmät voidaan lohkaista riippuen tällaisten tähteiden luonteesta käsittelemällä vedellä happamissa tai emäksisissä olosuhteissa, esim. mineraalihapon, kuten kloorivety- tai rikkihapon, tai alkalimetalli- tai maa-alkalimetallihydroksidin tai -karbonaatin tai amiinin, kuten isopropyyliamiinin läsnäollessa.

Aminolyysillä voidaan lohkaista esimerkiksi hydroksiryhmien suojaryhminä esiintyvät asyyli-tähteet ja etenkin tähteillä X_4 ja X_5 yhdessä muodostetut alempialkylideeni-, 1-fenyylialempialkylideeni- tai sykloalkylideeniryhmät, kuten esim. 1-metyylietyliideeniryhmä, esimerkiksi reaktiolla ammoniakin kanssa tai, etenkin edellä mainittujen kaksiarvoisten suojaryhmien ollessa kyseessä, primääristen amiinien, kuten esim. isopropyyliamiinin tai bentsyyliamiinin kanssa sopivassa reaktioväliaineessa, kuten esim. isopropanolissa tai dioksaanissa.

Asidolyttisesti lohkaistavia tähteitä X_2 , X_3 ja/tai X_4 ovat etenkin hiilihapon puoliestereiden määrättyt asyyli-tähteet, kuten esim. tert.-alempialkoksikarbonyyli tai mah-

dollisesti substituoidut difenyyylimetoksikarbonyylitäh-
teet, edelleen myös tert.-butyyli-
teet; tällaiset tähteet
voidaan lohkaista käsittelemällä sopivilla vahvoilla orgaa-
nisilla karboksyylihapoilla, kuten mahdollisesti halogee-
nilla, etenkin fluorilla substituoiduilla alempialkaani-
karboksyylihapoilla, ensisijassa trifluorietikkahapolla
(tarvittaessa aktivoivan aineen, kuten anisolin läsnäolles-
sa) sekä muurahaishapolla.

Pelkistyksen avulla lohkaistavilla tähteillä X_2 , X_3
ja/tai X_4 tarkoitetaan myös sellaisia ryhmiä, jotka loh-
kaistaan käsittelemällä kemiallisella pelkistysaineella
(etenkin pelkistävällä metallilla tai pelkistäväällä metal-
liyhdisteellä). Tällaisia tähteitä ovat etenkin 2-halogee-
nialempialkoksikarbonyylitai aryyylimetoksikarbonyyli, jot-
ka voidaan lohkaista esim. käsittelemällä pelkistäväällä
raskasmetallilla, kuten sinkillä, tai pelkistäväällä ras-
kasmetallisuolalla, kuten kromi(II)suolalla, esim. -klori-
dilla tai -asetaatilla, tavanomaisesti orgaanisen karbok-
syylihapon, kuten muurahaishapon tai etikkahapon, ja veden
läsnäollessa.

Yllä mainitut reaktiot suoritetaan tavanomaisesti
liuottimen tai liuotinseoksen läsnäollessa, jolloin sopivat
reagenssit voivat toimia samanaikaisesti myös tällaisina,
ja tarvittaessa, jäähdyttämällä tai lämmittämällä, esim.
avoimessa tai suljetussa astiassa ja/tai inertin kaasun,
esim. typen atmosfäärissä.

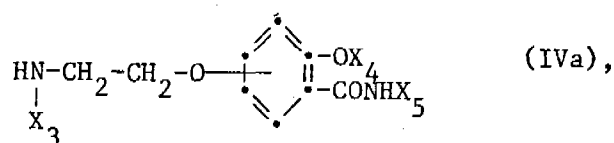
Kaavan IV mukaiset lähtöaineet voidaan valmistaa si-
nänsä tunnetulla tavalla siten, että lähtöaineen valmista-
miseksi, jossa m on 0, saatetaan esim. kaavan (IIa)



(IIa)

mukainen yhdiste reagoimaan halogeeniasetyylihalogenidin,
esim. klooriasetyylikloridin kanssa sopivan Lewis-hapon,

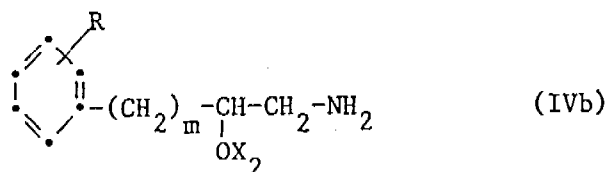
- esim. alumiinikloridin läsnäollessa Friedel-Crafts-menetelmän mukaisesti, pelkistetään karbonyyliryhmä näin saadussa tai toisella, tavanomaisella tavalla saadussa vastaavassa halogeeniasetyyliyhdisteessä, esim. natriumboorihydridin avulla karbinoliryhmäksi ja saatetaan saatu yhdiste reagoimaan kaavan (IVa)



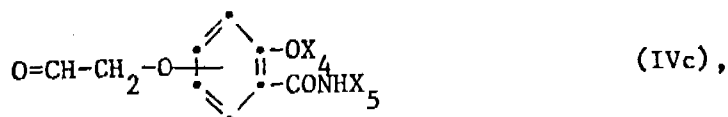
mukaisen amiinin kanssa, jossa tähteellä X_3 on esitetty merkitys, ja X_4 tai X_4 ja X_5 yhdessä ovat muu kuin vety.

- Kaavan IV mukaiset lähtöaineet, jossa tähteellä m on yllä oleva merkitys, voidaan valmistaa saattamalla yllä selitetyn kaavan II mukainen yhdiste reagoimaan kaavan IVa mukaisen yhdisteen kanssa. Tämä reaktio suoritetaan siinänsä tunnetulla tavalla.

Esim. kaavan (IVb)



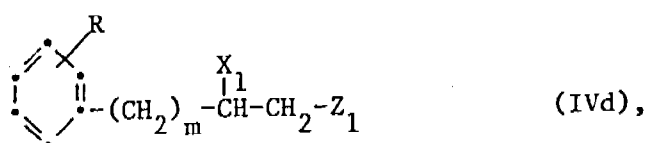
- 15 mukaisen yhdisteen reaktiolla kaavan (IVc)



mukaisen yhdisteen kanssa, jossa X_4 tai X_4 ja X_5 yhdessä merkitsevät esitettyä suojaryhmää, muodostettu Schiff'in emäs voidaan edelleen pelkistää boorihydridillä, kuten

natriumboorihydridillä kaavan IV mukaiseksi yhdisteeksi. Pelkistys voi tapahtua myös aktivoidun vedyn avulla hydrauskatalyysaattorin, esim. platina-hiili-katalyysaattorin läsnäollessa.

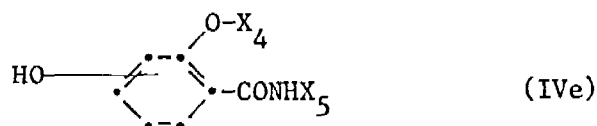
- 5 Kaavan IVb mukaiset amiinit, joissa X_2 merkitsee vetyä tai pelkistyksen avulla, mukaanlukien hydrogenolyytisesti lohkaistavaa ja vedyllä korvattavaa ryhmää, voidaan valmistaa esim. saattamalla kaavan (IVd)



- 10 mukainen yhdiste, jossa tähteillä X_1 ja Z_1 on kaavan (II) yhteydessä esitetty merkitys, reagoimaan ammoniakkin tai pelkistyksellä, mukaanlukien hydrogenolyytisesti, esim. esitetyllä tavalla lohkaistavan ja vedyllä korvattavan tähden sisältävän amiinin, kuten bentsyyliamiinin kanssa, ja lohkaisemalla tämän jälkeen tämä tähti.

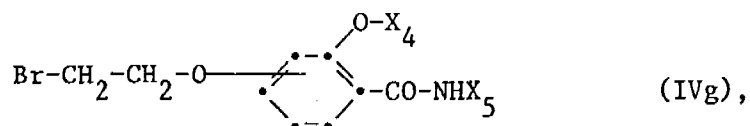
- 15 Kaavan IVd mukaiset lähtöaineet, joissa X_1 ja Z_1 yhdessä merkitsevät epoksiryhmää, voidaan puolestaan valmistaa vastaavasti, esim. kuten kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistuksen yhteydessä on esitetty, kuten lähtemällä kaavan IIa yhdisteistä kaavan IIb yhdisteiden kautta, kuten on selitetty, ja sen jälkeen epoksidoimalla.
- 20

Kaavan (IVc) mukaiset karbonyyliyhdisteet voidaan valmistaa saattamalla kaavan



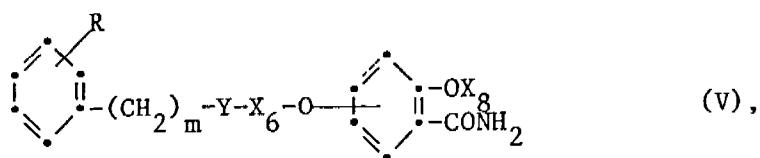
mukainen yhdiste reagoimaan esim. klooriasetaldehydin (IVf) kanssa tavanomaisella tavalla.

Kaavan (IVe) mukaisista edellä mainituista yhdisteistä voidaan myös saattamalla esim. reagoimaan 1,2-dibromietaanin kanssa valmistaa kaavan



- 5 mukainen yhdiste, jossa tähteillä X_4 ja X_5 on yllä esitetty merkitys, ja saattaa tämä reagoimaan kaavan (IVb) mukaisten yhdisteiden kanssa kaavan IV mukaisiksi lähtöaineiksi.

Kaavan I mukaiset uudet yhdisteet voidaan valmistaa myös siten, että kaavan (V)

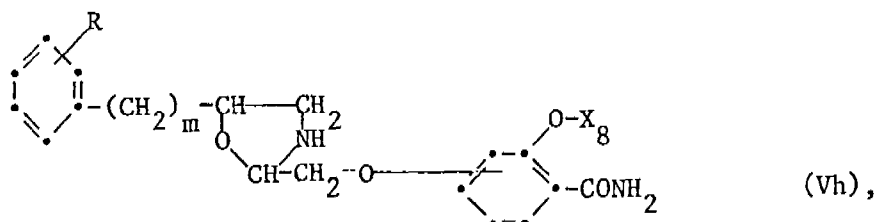


- 10 mukaisessa yhdisteessä, jossa X_6 on kaavojen $\text{-CH=N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$ (Va) tai vast. $\text{-CH}_2\text{-N=CH-CH}_2\text{-}$ (Vb), tai $\text{-C(=X}_7\text{)-N(X}_8\text{)-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$ (Vc) tai vast. $\text{-CH}_2\text{-N(X}_8\text{)-X(=X}_7\text{)-CH}_2\text{-}$ (Vd) mukainen pelkistettävä ryhmä tai kaavan $\text{-CH}_2\text{-N(X}_8\text{)-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$ (Ve) mukainen ryhmä, jossa X_7 merkitsee okso- tai tioksotähdettä ja X_8 merkitsee vetyä tai tähteen X_6 ja/tai Y pelkistysolosuhteissa vedyllä korvattavaa tähdettä ja Y merkitsee kaavan -CO- (Vf) tai $\text{-CH(OX}_8\text{)-}$ (Vg) mukaista tähdettä, jossa tähteillä X_8 on edellä esitetty merkitys, tähteillä R ja m on yllä mainitut merkitykset, jolloin X_6 on aina pelkistettävä ryhmä Va - Vd ja/tai Y on karbonyyliryhmä Vf, pelkistetään tämä (nämä) ryhmä(t) ja samssa työvaiheessa korvataan vedystä poikkeavat ryhmät X_8 vedyllä, ja halutta-
- 20

essa, suoritetaan ensimmäisen menetelmän jälkeen mainitut menetelmävaiheet.

Hydrogenolyyttisesti lohkaistava ryhmä X_8 on ensisijassa α -aryyllialempialkyyli-ryhmä, kuten mahdollisesti substituoitu 1-fenyylialempialkyyli-ryhmä, jossa esim. alempi-alkoksi, kuten metoksi voivat olla substituentteina, ja edelleen aivan erityisesti bentsyyli.

Kaavan V mukaiset lähtöaineet, joissa on kaavan Vb mukainen ryhmä X_6 , voivat esiintyä myös kaavan (Vh)



mukaisten rengastautomeerien isomeerisessä muodossa, jossa kaavassa renkaan happi- tai typpi-atomi on sidottu samaan hiiliatomiin.

Kaavan V mukaisten lähtöaineiden typpi-hiili-kaksois-sidoksen pelkistys, jotka sisältävät tähteenä X_6 ryhmän Va tai Vb, kun taas tähteillä Y ja X_8 on kaavan V yhteydessä esitetty merkitys (tai kaavan Vh mukaisessa isomeerisessä yhdisteessä happi-hiili-typpi-sidoksen pelkistys) yksinkertaiseksi typpi-hiili-sidokseksi voidaan suorittaa sinänsä tunnetulla tavalla, esim. käsittelemällä katalyyttisesti aktivoitulla vedyllä, kuten vedyllä sopivan hydrauskatalysaattorin, esim. nikkeli-, platina- tai palladiumkatalysaattorin läsnäollessa, jolloin hydrogenolyyttisesti lohkaistavat ryhmät X_8 lohkaistaan samanaikaisesti ja korvataan vedyllä; tai työskennellään sopivan hydridipelkistysaineen, kuten alkalimetalliboorihydridin, esim. natriumboorihydridin kanssa. Kaikissa tapauksissa pelkistetään yhdessä ryhmän Va tai Vb kanssa myös, mikäli tällainen esiintyy, karbonyylitähde Y hydroksimetyleenitähdeksi, ja käytettäessä hydridipelkistysaineita voivat myös happeen

sidotut karboksyylihappon, kuten esim. etikkahapon asyy-
litähteet, esiintyä tähteinä X_8 ja ne voidaan lohkaista
samassa työvaiheessa.

Karboonyyliryhmän Y pelkistys yleisen kaavan V mukai-
5 sissa lähtöaineissa, jotka sisältävät tähteenä X_6 ryhmän
Ve, kun taas tähteellä X_8 on kaavan V yhteydessä esitetty
merkitys, voi tapahtua edellä ryhmän Va ja Vb pelkistuksen
yhteydessä esitetyllä tavalla, jolloin voidaan puolestaan
lohkaista katalyyttisessä hydrauksessa vastaavat tähteet
10 X_8 hydrogenolyttisesti.

Erittäin sopivia kaavan V mukaisten yhdisteiden pel-
kistämiseksi, joissa on kaavan Ve tai Vd mukainen ryhmä
tähteellä Y on kaavassa V määritelty merkitys, ovat hydri-
dipelkistysaineet, kuten esim. natriumboorihydridi tai di-
15 boraani.

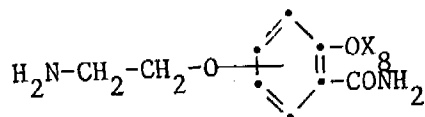
Samalla ryhmän Vc tai Vd pelkistuksen kanssa tapah-
tuu karboonyyliryhmän Y pelkistys, mikäli tämä esiintyy,
sekä happeen sidottujen karboksyylihappon, kuten esim.
etikkahapon asyylitähteiden lohkaistu tähteinä X_8 . Toi-
20 saalta on rajoittamalla pelkistysaineen määrää ja valitse-
malla sopivasti pelkistysolosuhteet huolehdittava siitä,
ettei aromaattisesti sidottua karboksamidiryhmää pelkis-
tetä. Kaavojen Vc, Vd mukaiset ryhmittymät, joissa X_7
merkitsee kulloinkin tioksoryhmää, muunnetaan pelkistävän
25 rikinpoiston avulla, esim. käsittelemällä hydrauskataly-
saattorilla, kuten Raney-nikkelillä, kaavan $-CH_2-NH-$ alk-
mukaiseksi ryhmittymäksi. Yllä mainitut pelkistysreaktiot
suoritetaan sinänsä tunnetulla tavalla, tavanomaisesti
inertin liuottomen läsnäollessa, ja tarvittaessa, jäähdyt-
30 tämällä tai lämmittämällä, esim. n. $-20 - n. +150^{\circ}C:n$
lämpötila-alueella, ja/tai suljetussa astiassa paineessa
ja/tai inertin kaasun, esim. typen atmosfäärissä.

Kaavan V mukainen lähtöaine, jossa m on 0, voidaan
valmistaa sinänsä tunnetulla tavalla, mahdollisesti in situ,
35 s.o. esitetyn menetelmän olosuhteissa. Näin voidaan kaavan



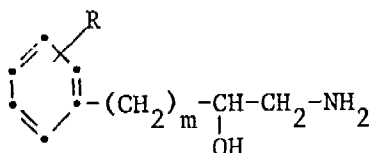
(Vi)

- 5 mukainen yhdiste asetyloida etikkahappohalogenidilla tai -anhydridillä Lewis-hapon läsnäollessa ja muuntaa saadussa välituotteessa asetyyliryhmä sitten esim. käsittelemällä sopivalla hapetusaineella, kuten seleenisidioksidilla, gly-
- 10 oksiloyyliryhmäksi. Tällainen glyoksilyyliyhdiste, tai haluttaessa sen sopiva johdannainen, kuten asetaali, voidaan sitten saattaa reagoimaan kaavan



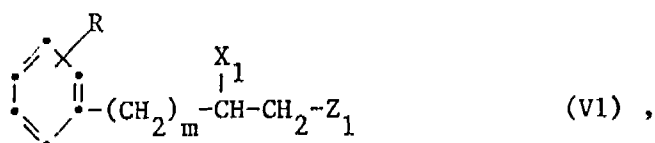
(Vj)

- 10 mukainen amiinin kanssa kaavan V mukaiseksi lähtötuotteeksi, jossa on kaavan Va mukainen ryhmä X_6 , jossa Y merkitsee karbonyyliryhmää. Edelleen voidaan kaavan (Vi) mukainen yhdiste halogeeniasetyloida halogeeniasetyylihalogenidilla, esim. klooriasetyylikloridilla sopivan Lewis-hapon, esim. alumiinikloridin läsnäollessa Friedel-Crafts-menetelmän mukaisesti vastaavaksi klooriasetyyli-yhdisteeksi, pel-
- 15 kistää näin tai muulla tavanomaisella tavalla saatavassa halogeeniasetyyliyhdisteessä käsittelemällä sopivalla hydridipelkistysaineella karbonyyliryhmä karbinoliryhmäksi, ja muuntaa halogeeniatomi käsittelemällä ammoniakilla tai sen sopivalla johdannaisella, kuten heksametyleenitetramiini-
- 20 nilla, ja hajottamalla muodostunut reaktiotuote laimennetulla hapolla, kuten vesipitoisella suolahapolla, primääriseksi aminoryhmäksi, minkä jälkeen saadaan kaavan (Vk)



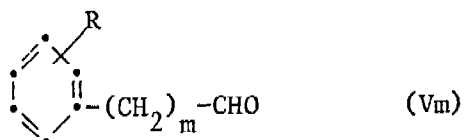
(Vk)

mukainen välituote, jossa m on 0. Kaavan V_k mukaiset amii-
nit, joissa tähteellä m on yllä annettu merkitys, voidaan
valmistaa puolestaan tunnetulla tavalla esim. saattamalla
kaavan

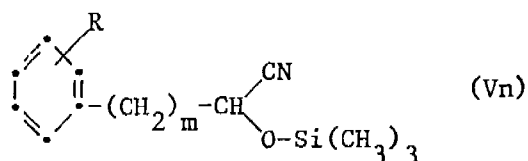


- 5 mukainen yhdiste, jossa tähteillä X_1 ja Z_1 on kaavan (II)
yhteydessä esitetty merkitys, reagoimaan ammoniakkin tai
ammoniakkia tuottavan yhdisteen, esim. heksametyleenitet-
ramiinin kanssa, jolloin kaavan (VI) mukaiset yhdisteet
voidaan valmistaa kaavan (II) mukaisten lähtöaineiden val-
10 mistuksen yhteydessä selitetyn menetelmän mukaisesti.

Kaavan V_k mukaiset amiinit, joissa tähteellä m on
yllä esitetty merkitys, voidaan lisäksi valmistaa saatta-
malla kaavan



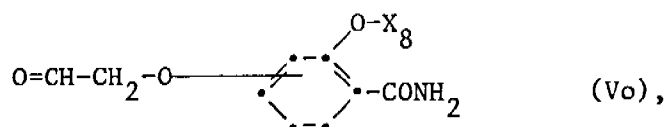
- 15 mukainen aldehydi tai sen sopiva johdannainen, kuten ase-
taali, esim dimetyyliasetaaali, tai bisulfiittiadditioyh-
diste reagoimaan sopivan pii-orgaanisen syanoyhdisteen,
kuten trialempialkyyli-, esim. trimetyylisilyylisyanidin
kanssa tavanomaisella tavalla katalysoittorin, kuten sink-
kijodidin läsnäollessa kaavan



- 20 mukaiseksi yhdisteeksi ja muuntamalla se sopivan pelkistys-
aineen, esim. di-kevytmetallihydridin, kuten litiumalumiini-

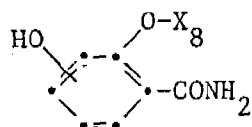
nihydridin avulla liuottimessa, jota varten käytetään tavanomaisesti eetterimäistä nestettä, esim. dietyylieetteriä tai tetrahydrofuraania, kaavan V_k mukaiseksi yhdisteeksi, jossa tähteellä m on yllä oleva merkitys.

- 5 Saattamalla kaavan V_k mukainen välituote reagoimaan kaavan



- mukaisen karbonyyliyhdisteen kanssa, voidaan valmistaa kaavan V mukaisia lähtöaineita, joissa on kaavan (V_b) mukainen ryhmä X₆. Näiden reaktioiden eräs muunnelma käsittää
- 10 sen, että edellä selitetyssä välituotteessa halogeeniatomi sen sijaan, että se vaihdettaisiin käsittelemällä ammoniakilla jne. primääriseksi aminoryhmäksi, se vaihdetaan reaktiolla 1-aryyli-alempialkyyliamiiniin, esim. bentsyyliamiinin tai di-(1-aryyli-alempialkyyli)-amiinin, esim di-
- 15 bentsyyliamiinin kanssa vastaavaksi 1-aryyलिएmpialkyyliamino- tai vast. di-(1-aryyli-alempialkyyli)-aminoryhmäksi ja saatu yhdiste, kuten vastaava dibentsyyliaminoyhdiste saatetaan reagoimaan kaavan V_o mukaisen oksoyhdisteen kanssa menetelmän pelkistävässä olosuhteissa. Tällöin käytetään pelkistysaineina ensisijassa katalyyttisesti aktivoitua vetyä, esim. vetyä raskasmetallihydrauskatalyysaattorin tai sen seoksen, kuten palladium- ja/tai platinakatalyysaattorin läsnäollessa. Tällaisissa reaktio-olosuhteissa lohkeavat hydrogenolyttisesti lohkaistavat ryhmät X₈,
- 20 esim. bentsyyli-ryhmät, mahdollisesti esiintyvä karbonyyli-ryhmä pelkistyy karbinoliryhmäksi ja samanaikaisesti typpihiili-kaksoissidos vastaavaksi yksinkertaiseksi typpihiili-sidokseksi.

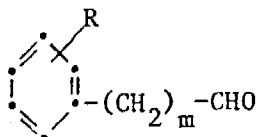
- 30 Kaavan V_o mukaiset yhdisteet voidaan puolestaan valmistaa esim. saattamalla kaavan



(Vp)

mukainen dihydroksiyhdiste reagoimaan klooriasetaldehydin kanssa alkalisen kondensointiaineen, kuten kaliumkarbonaatin, tai orgaanisen emäksen, kuten trietyyliamiinin läsnäollessa.

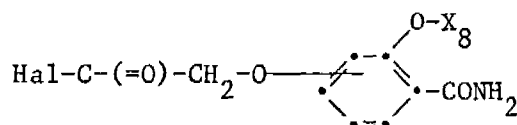
- 5 Kaavan V mukaiset lähtöaineet, joissa on kaavan Vc tai Vd mukainen ryhmä X_6 , voidaan valmistaa sinänsä tunnetulla tavalla siten, että esim. kaavan



(Vq)

- 10 mukainen formyyliyhdiste saatetaan reagoimaan syaanivedyn kanssa, ja näin saadussa syaanihydriini-välituotteessa hydrolysoidaan syaaniryhmä karboksyyli ryhmäksi esim. happamissa olosuhteissa. Näin tai väliasteiden imidikloridi, imidoalempialkyyliesteri ja alempialkyyliesteri kautta
- 15 saatu vastaava 2-hydrokdietikkahappo saatetaan sitten sopivan kondensointiaineen, esim. karbodi-imidin, kuten di-sykloheksyylikarbodi-imidin läsnäollessa reagoimaan kaavan (Vj) mukaisen amiinin kanssa, minkä jälkeen saadaan kaavan V mukainen lähtöaine, jossa on kaavan (Vc) mukainen ryhmä X_6 .

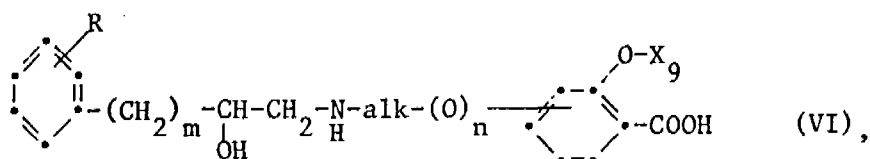
- 20 Edelleen voidaan saattamalla kaavan Vk mukainen yhdiste reagoimaan kaavan



(Vr),

mukaisen yhdisteen kanssa, jossa Hal merkitsee halogeenia ja etenkin klooria, valmistaa kaavan (V) mukainen lähtöaine, jossa on kaavan (Vd) mukainen ryhmä X_6 . Edelleen voidaan yllä esitetyssä klooriasetyyliyhdisteessä kloori vaihtaa, esimerkiksi reaktiolla heksametyleenitetramiinin kanssa, primääriseksi aminoryhmäksi ja saattaa näin saatu yhdiste reagoimaan kaavan Vr mukaisen halogeeniyhdisteen kanssa. Kaavan V näin saadussa lähtötuotteessa, jossa on kaavan Vd mukainen ryhmä X_6 ja jossa Y merkitsee karbonyyliryhmää, voidaan karbonyyliryhmä pelkistää karbinoliryhmäksi ja alifaattisesti sidottu karbamoyyliryhmä kaavan $-CH_2-\underset{\text{H}}{\underset{|}{N}}-\text{alk}-$ mukaiseksi ryhmäksi samanaikaisesti, kuten hydridipelkistysaineen, erityisesti diboraanin avulla.

Kaavan I mukaiset uudet yhdisteet voidaan valmistaa samoin siten, että kaavan

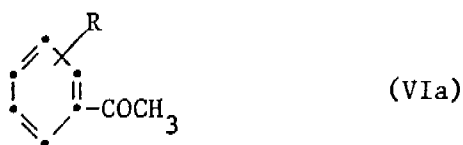


mukainen yhdiste, jossa X_9 merkitsee vetyä tai ammonolyysillä lohkaistavaa ryhmää, tähteillä R ja m on yllä olevat merkitykset, tai kaavassa VI määriteltujen karboksyylihappojen johdannainen saatetaan reagoimaan ammoniakin (VII) kanssa ja lohkaistaan mahdollisesti esiintyvät tähteet X_9 ja korvataan vedyllä, ja haluttaessa suoritetaan ensimmäisen menetelmän jälkeen mainitut ylimääräiset menetelmävaiheet. Hydrolyyttisesti ja etenkin aminolyysillä lohkaistavia tähteitä X_9 ovat orgaanisten karboksyylihappojen asyyliähteet, esim. aroyyli, kuten bentsoyyli, tai alempi-alkanoyyli, kuten asetyyli.

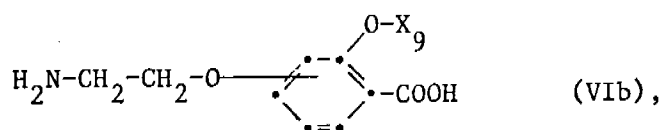
Kaavassa VI määriteltujen karboksyylihappojen reaktiokykyisiä johdannaisia ovat esim. halogenidit, kuten kloridit tai bromidit, edelleen atsidit, sekä happoanhydridit, etenkin sekahappoanhydridit, esim. alempialkaani-

karboksyylihappon, kuten etikkahapon tai propionihapon, alempialkoksialkaanikarboksyylihappon, kuten 2-metoksi-etikkahapon kanssa. Kaavan VI mukaisten karboksyylihappon reaktiokykyisiä johdannaisia ovat etenkin esterit, esim. alempialkanolien, kuten metanolin, etanolin, tert-butanolin kanssa, edelleen aryylialempialkanolien, mahdollisesti alempialkyyllillä, esim. metyyllillä, tai alempialkoksilla, esim. metoksilla substituoidun bentsyylialkoholin, tai fenolien kanssa, jotka on aktivoitu mahdollisesti sopivilla substituenteilla, kuten halogeenilla, kuten 4-halogeenilla, esim. 4-kloorilla, alempialkoksilla, esim. 4-alempialkoksilla, kuten metoksilla, 4-nitrolla tai 2,4-dinitrolla, kuten 4-kloorifenolin, 4-metoksifenolin, 4-nitro- tai 2,4-dinitrofenolin kanssa, edelleen esterit syклоalkanolien kanssa, kuten syklopentanolin tai sykloheksanolin kanssa, jotka mahdollisesti voivat olla substituoituja alempialkyyllillä, esim. metyyllillä. Reaktio suoritetaan sinänsä tunnetulla tavalla, tavanomaisesti inertin liuottimen läsnäollessa, esim. n. $-10 - +50^{\circ}\text{C}$:n lämpötila-alueella suljetussa astiassa.

Kaavan VI mukaiset lähtöaineet, joissa m on 0, voidaan valmistaa sinänsä tunnetulla tavalla siten, että kaavan

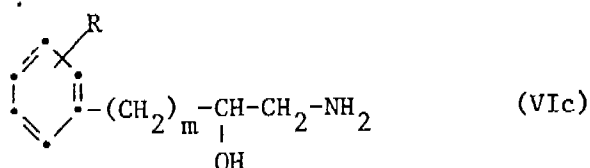


mukainen yhdiste bromataan, pelkistetään karbonyyliryhmä näin saadussa vastaavassa halogeeniasetyyli-yhdisteessä karbinoliryhmäksi, esim. diboraanin avulla ja saatetaan saatu yhdiste reagoimaan kaavan

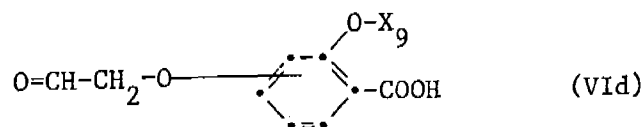


- mukaisen amiinin kanssa, jossa tähteellä X_9 on esitetty merkitys, tai sen reaktiokykyisen johdannaisen kanssa. Mainittu halogeeniasetyyli-yhdiste voidaan saattaa reagoimaan myös kaavan VIb mukaisen amiinin kanssa ja muuntaa
- 5 jälkikäteen karbonyyliryhmä karbinoliryhmäksi.

Kaavan VI mukaisten lähtöaineiden valmistamiseksi, joissa tähteellä m on yllä oleva merkitys, voidaan edelleen kaavan



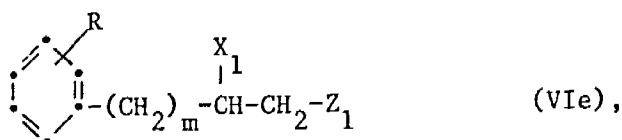
mukaisen yhdisteen reaktiolla kaavan



- 10 mukaisen karbonyyliyhdisteen kanssa muodostunut Schiff'in emäs pelkistää boorihydridillä, kuten natriumboorihydridillä.

- Pelkistys voi tapahtua myös aktivoidun vedyn kanssa hydrauskatalysaattorin, esim. platina-hiili-katalysaattorin
- 15 läsnäollessa.

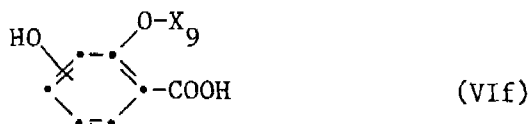
Kaavan VIc mukaiset yhdisteet voidaan puolestaan valmistaa esim. saattamalla kaavan



mukainen yhdiste, jossa X_1 ja Z_1 merkitsevät yhdessä epoksia, tai X_1 merkitsee hydroksia ja Z_1 reaktiokykyistä es-

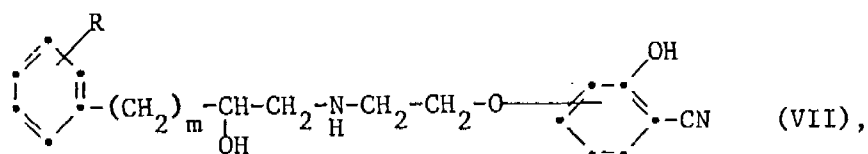
tereöityä hydroksiryhmää, esim. halogeenia, kuten klooria, reagoimaan ammoniakkin kanssa, tai mikäli X_1 merkitsee hydroksidia ja Z_1 esimerkiksi klooria, heksametyleenitetramiinin kanssa ja hajottamalla muodostunut additiotuote
 5 laimennetulla mineraalihapolla, kuten laimennetulla suolahapolla, jolloin kaavan VIe mukaiset lähtöaineet voidaan valmistaa kaavan II mukaisten lähtöaineiden valmistuksen yhteydessä selitetyn menetelmän mukaisesti.

Kaavan (VIId) mukaiset karbonyyliyhdisteet voidaan
 10 puolestaan valmistaa sinänsä tunnetulla tavalla saattamalla kaavan



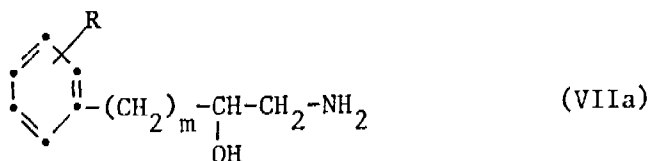
mukainen yhdiste reagoimaan klooriasetaldehydin (IVf) kanssa.

Kaavan I mukaiset uudet yhdisteet voidaan samoin val-
 15 mistaa siten, että kaavan

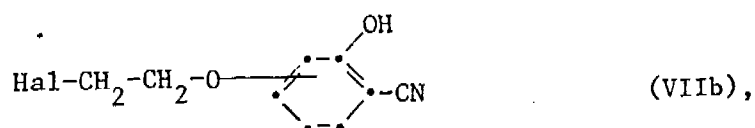


mukaisessa yhdisteessä, jossa toinen tai molemmat hydroksiryhmät on mahdollisesti suojattu sellaisilla hydrolyysin avulla lohkaistavilla ja vedyllä korvattavilla ryhmillä, jotka lohkeavat menetelmän olosuhteissa ja korvataan vedyllä, muunnetaan ryhmä $-CH$ hydrolyysin avulla ryhmäksi $-CONH_2$, ja haluttaessa suoritetaan ensimmäisen menetelmän jälkeen
 20 mainitut ylimääräiset menetelmävaiheet.

Kaavan VII mukaiset lähtöaineet voidaan valmistaa tavanomaisella tavalla siten, että kaavan



mukainen yhdiste saatetaan reagoimaan kaavan



mukaisen yhdisteen kanssa, jossa Hal merkitsee klooria, bromia tai jodia. Reaktio suoritetaan edullisesti emäksisen aineen läsnäollessa sinänsä tunnetulla tavalla.

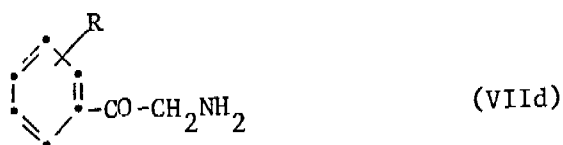
5 Kaavan (VIIa) mukaiset lähtöaineet, joissa tähteellä
m on yllä oleva merkitys, voidaan puolestaan valmistaa
saattamalla kaavan (II) mukainen yhdiste, jossa X_1 ja Z_1
merkitsevät epoksiryhmää, reagoimaan ammoniakkin kanssa, tai
kun X_1 merkitsee hydroksia ja Z_1 reaktiokkyistä esteröityä
10 hydroksiryhmää, esim. halogeenia, kuten klooria, esim. hek-
sametyleenitetramiinin kanssa ja muuntamalla tämän jälkeen
saadut additiotuotteet laimennetulla mineraalilapolla, ku-
ten laimennetulla suolahapolla.

15 Kaavan (VII) mukaiset lähtöaineet, joissa m on 0,
voidaan valmistaa edelleen tavanomaisella tavalla esim.
sitien, että kaavan

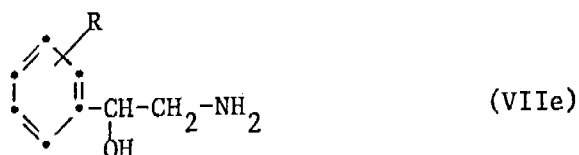


mukainen yhdiste halogenoidaan, esim. bromataan, kuten bromin avulla inertissä liuottimessa, kuten kloroformissa, korvataan näin saadussa halogeeniasetyyli-, esim. bromiasetyyliyhdisteessä halogeeniatomi aminoryhmällä, esim.

saattamalla reagoimaan heksametyleenitetramiinin kanssa liuottimessa, mahdollisesti kloorihiilivedyssä, kuten kloroformissa ja hajottamalla saatu additiotuote laimennetulla mineraalilihapolla, esim. suolahapolla, pelkistetään näin
 5 saadussa kaavan



mukaisessa yhdisteessä karbonyyliryhmä karbinoliryhmäksi, esim. diboraanin avulla, ja saatu kaavan



mukainen yhdiste saatetaan yllä selitetyn kaavan VIIb mukaisen yhdisteen kanssa siinä esitetyllä tavalla.

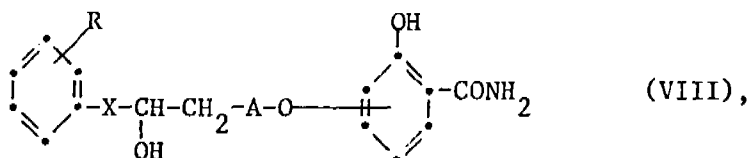
10 Kaavan VIIb mukainen yhdiste voidaan puolestaan valmistaa antamalla etikkahappoanhydridin vaikuttaa syanidia vastaavaan oksiimiin. Tämä tapahtuu tarkoituksenmukaisesti keittämällä palautusjäähdytyksessä. Oksiimi voidaan puolestaan valmistaa vastaavasta aldehydistä keittämällä

15 hydroksyyliamiini-hydrokloridin kanssa alkoholipitoisen natriumkarbonaattiliuoksen läsnäollessa palautusjäähdytyksessä. Vastaava aldehydi voidaan puolestaan valmistaa saattamalla 2,4-dihydroksibentsaldehydi reagoimaan α,β -, α,γ - tai α,ω -dihalogeenialempialkaanin kanssa, mieluummin

20 emäksisen aineen läsnäollessa. Vastaavalla tavalla voidaan kuitenkin myös hydroksisalisylonitriili, esim. 2,4-dihydroksibentsonitriili (Chem. Ber. 24, 3657 (1891)) tai

2,5-dihydroksibentsonitriili (Helv.Chim.Acta 30, 149, 153 (1947)) saattaa reagoimaan dihalogeenietaanin kanssa kaavan VIIb mukaiseksi yhdisteeksi.

5 Kaavan I mukaiset uudet yhdisteet, joissa m on 3, voidaan valmistaa myös siten, että kaavan



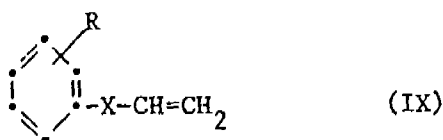
mukaisessa yhdisteessä, jossa A merkitsee ryhmää $\text{-}\overset{\text{H}}{\text{N}}\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$ tai -N=CH-CH_2 , X merkitsee pelkistyksen avulla, mukaanlukien hydrogenolyyttisesti, 1,3-propyleeniryhmäksi muunnettavaa ryhmää, ja toinen tai molemmat hydroksiryhmät on suojattu tällaisilla pelkistyksen avulla, mukaanlukien hydrogenolyyttisesti, lohkaistavilla ja vedyllä korvattavilla ryhmillä, jotka lohkeavat menetelmän olosuhteissa ja korvataan vedyllä, muunnetaan ryhmä X pelkistyksen avulla, mukaanlukien hydrogenolyyttisesti, 1,3-propyleeniryhmäksi ja samanaikaisesti mahdollisesti esiintyvä tyydyttämätön ryhmä A tyydytetyksi ryhmäksi A, ja haluttaessa, suoritetaan ensimmäisen menetelmän jälkeen mainitut ylimääräiset menetelmävaiheet.

20 Ryhmä X on etenkin metyleeniryhmän sijasta oleva karbonyyliryhmä, joka tähteen m ollessa 3, yhdessä kahden metyleeniryhmän kanssa voi olla missä tahansa mahdollisista asemista. Ryhmänä X on lisäksi kaksin- tai kolminkertaisesti tyydyttämätön ryhmä, jossa on 3 hiiliatomia, esim. 1,2-propyleeni-, 2,3-propyleeni- tai 1,3-propinyleeniryhmä.

25 Ryhmän X pelkistys tapahtuu tavanomaisella tavalla, esim. aktivoidun vedyn, kuten vedyn avulla hydrauskatalysaattorin, esim. nikkeli- tai mahdollisesti kantomateriaalin, kuten aktiivihiilen päälle saostetun jalometallikatalysaattorin, kuten platinan tai palladiumin, tai platina- tai palladium-hiili-katalysaattorin läsnäollessa. Tällöin

- lohkeavat mahdollisesti esiintyvät hydrogenolyttisesti lohkaistavat hydroksisuojarahmät ja ne korvataan vedyllä. Pelkistys, mukaanlukien hydrogenolyysi, suoritetaan sinänsä tunnetulla tavalla, tavanomaisesti inertin liuottimen läsnäollessa, normaalissa tai korotetussa paineessa ja
- 5 normaalissa tai korotetussa lämpötilassa.

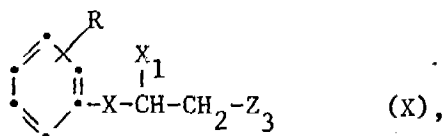
Kaavan VIII mukaiset lähtöaineet, joissa X merkitsee kaavan $\text{-CO-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$ (VIIIa) mukaista ryhmää, voidaan valmistaa sinänsä tunnetulla tavalla siten, että kaavan



- 10 mukaisessa yhdisteessä epoksidoidaan ryhmä -CH=CH_2 ryhmäksi

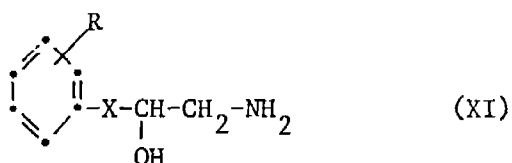
si $\text{-CH} \begin{array}{c} \text{O} \\ \diagup \quad \diagdown \end{array} \text{-CH}_2$ (vrt.: Cahnmann, Bull.Soc.Chim.France [5], 4, 1937, 226, 230) esim. kuten kaavan (II) mukaisten lähtöaineiden yhteydessä on selitetty, saattamalla reagoimaan

- peroksi-yhdisteen, kuten vetyperoksidin, tai orgaanisen perhapon, kuten esim. mahdollisesti substituoidun, kuten halogenoidun alifaattisen tai aromaattisen perhapon, esim. peretikkahapon tai trifluoriperetikkahapon, perbentsoehapon tai m-klooriperbentsoehapon kanssa vedettömässä liuotimessa, esim. kloroformissa tai dioksaanissa. Tämän jälkeen voidaan saatu yhdiste tai tästä esim. reaktiolla halogeenivetyhapon, esim. kloorivetyhapon kanssa liuottimessa, kuten dioksaanissa, saatu yleisen kaavan
- 20

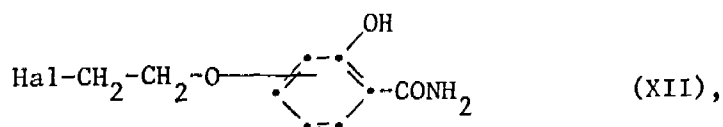


mukainen yhdiste, jossa X_1 merkitsee hydroksia ja Z_3 halo-

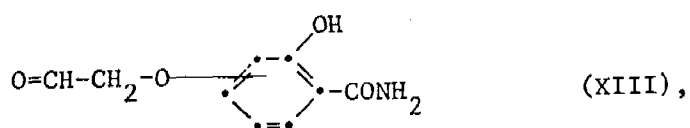
geenia, esim. klooria, saattaa reagoimaan ammoniakin tai heksametyleenitetramiinin kanssa ja tämän jälkeen muuntaa saatu additiotuote hajottamalla laimennetulla mineraalihapolla, esim. suolahapolla, kaavan



- 5 mukaiseksi yhdisteeksi. Tästä voidaan valmistaa reaktioli-
la kaavan

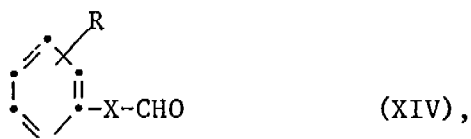


- mukaisen yhdisteen kanssa, jossa Hal merkitsee halogeenia ja etenkin klooria, kaavan VIII mukainen lähtöaine, jossa on kaavan $\text{-N}(\text{H})\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$ mukainen ryhmä A, tai saattamalla
10 reagoimaan kaavan

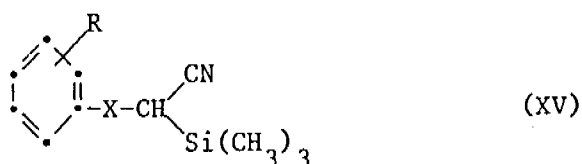


- mukaisen yhdisteen kanssa kaavan VIII mukainen lähtöaine, jossa ryhmä A vastaa kaavaa $\text{-N=CH-CH}_2\text{-}$. Nämä reaktiot suoritetaan sinänsä tunnetulla tavalla, esim. reaktiossa kaavan XII mukaisen yhdisteen kanssa käytetään alkalista kondensointiaainetta, esim. alkali- tai maa-alkalikarbonaattia,
15 kuten natrium- vast. kalsiumkarbonaattia.

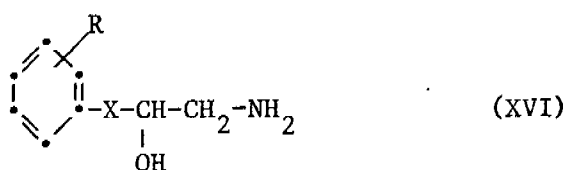
Kaavan VIII mukaiset lähtöaineet, joissa X merkitsee kaksin- tai kolminkertaisesti tyydyttämätöntä ryhmää, jossa on 3 hiiliatomia, ja tähteellä A on esitetty merkitys, voidaan valmistaa siten, että kaavan



- 5 mukainen yhdiste, jossa X merkitsee kaksin- tai kolminkertaisesti tyydyttämätöntä ryhmää, joka sisältää 3 hiiliatomia, tai tämän yhdisteen sopiva johdannainen, esim. asetaali, esim. dimetyyliasetaaali, tai bisulfiittiadditioyhdiste, muunnetaan sopivalla pii-orgaanisella syaaniyhdisteellä,
- 10 mahdollisesti trialempialkyyli-, esim. trimetyylisilyyli-syanidilla tavanomaisella tavalla katalysaattorin, kuten sinkkijodidin läsnäollessa kaavan



- mukaiseksi yhdisteeksi, ja tässä muunnetaan ryhmä -CH pelkistämällä, korvaamalla samanaikaisesti trimetyylisilyyli-
- 15 ryhmä hydroksilla, ryhmäksi -CH₂NH₂. Pelkistysaineina voidaan käyttää esim. di-kevytmetallihydridiä, kuten litium-alumiinihydridiä sopivassa liuottimessa, jota varten käytetään tavanomaisesti eetterimäistä nestettä, esim. dietyyleetteriä tai tetrahydrofuraania. Tämän mukaisesti saatu
- 20 kaavan



mukainen yhdiste voidaan tämän jälkeen saattaa reagoimaan yllä selitetyn kaavan XII mukaisen yhdisteen kanssa kaavan (VIII) mukaiseksi yhdisteeksi, jossa A on kaavan $\text{-N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$ mukainen ryhmä; tai saatetaan kaavan XVI mukainen yhdiste reagoimaan yllä selitetyn kaavan (XIII) mukaisen yhdisteen kanssa, minkä jälkeen saadaan kaavan VIII mukainen lähtöaine, jossa A merkitsee kaavan $\text{-N=CH-CH}_2\text{-}$ mukaista ryhmää.

Nämä reaktiot suoritetaan tavanomaisella tavalla.

Valittaessa sopiva edellä kuvattu menetelmä kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi on pidettävä huolta siitä, etteivät esiintyvät substituentit, ensisijassa tähteellä R substituoitu aromaattinen tähde, muutu eivätkä lohkea.

Riippuen menetelmän olosuhteista ja lähtöaineista saadaan uudet yhdisteet, vapaassa muodossa tai samoin keksinnön puitteisiin kuuluvina suoloina, jolloin uudet yhdisteet tai niiden suolat voivat esiintyä myös hemi-, mono-, seskvi- tai polyhydraatteina. Uusien yhdisteiden happoadditiosuolat voidaan muuntaa sinänsä tunnetulla tavalla, esim. käsittelemällä emäksisillä aineilla, kuten alkalimetallihydroksideilla, -karbonaateilla tai vetykarbonaateilla tai ioninvaihtimilla vapaiksi yhdisteiksi.

Toisaalta voivat saadut vapaat emäkset muodostaa orgaanisten tai epäorgaanisten happojen, esim. mainittujen happojen kanssa happoadditiosuoloja, jolloin niiden valmistamiseksi käytetään etenkin sellaisia happoja, jotka soveltuvat farmaseuttisesti käyttökelpoisten suolojen muodostukseen.

Uusien yhdisteiden nämä tai muut suolat, etenkin happoadditiosuolat, kuten esim. oksalaatit tai perkloraatit, voivat toimia myös saatujen vapaiden emästen puhdistamiseksi siten, että muunnetaan vapaat emäkset suoloiksi, erotetaan ja puhdistetaan nämä, ja vapautetaan emäkset jälleen suoloistaan.

Uudet yhdisteet voivat myös, riippuen lähtöaineiden ja työtapojen valinnasta, esiintyä optisina antipodeina

tai rasemaatteina. Lähtöaineita voidaan käyttää myös määrättyinä optisina antipodeina.

Saadut rasemaatit voidaan erottaa sinänsä tunnettujen menetelmien mukaisesti antipodeiksi, esim. kiteyttämällä uudestaan optisesti aktiivisesta liuottimesta, käsittelemällä sopivilla mikro-organismeilla tai saattamalla reagoimaan raseemisen yhdisteen kanssa suoloja muodostavan optisesti aktiivisen aineen, etenkin happojen kanssa ja erottamalla tällä tavalla saatu suolaseos, esim. niiden eri liukenevuuksien perusteella diastereomeerisiksi suoloiksi, joista vapaat antipodit voidaan vapauttaa sopivien aineiden vaikutuksesta. Erittäin käyttökelpoisia optisesti aktiivisia happoja ovat esim. viinihapon D- ja L-muodot, di-O,O'-(p-toluoyyli)-viinihappo, omenahappo, mantelihappo, kamferisulfonihappo, glutamiinihappo, asparagiinihappo tai kiinahappo. Edullisesti eristetään tehokkaampi molemmista antipodeista.

Keksinnön kohteena ovat myös menetelmän ne suoritusmuodot, joiden mukaisesti lähdetään menetelmän jossakin vaiheessa välituotteena saatavasta yhdisteestä ja suoritetaan puuttuvat menetelmän vaiheet, tai menetelmä keskeytetään jossakin vaiheessa, tai joissa lähtöaine muodostetaan reaktio-olosuhteissa, tai joissa jokin reaktiokomponenteista esiintyy mahdollisesti suolojensa muodossa.

Lähtöaineet ovat tunnettuja tai ne voidaan, mikäli ne ovat uusia, valmistaa sinänsä tunnettujen esim. edellä mainittujen menetelmien mukaisesti, esim. esimerkeissä esitetyn mukaisesti. Uudet lähtöaineet muodostavat samoin keksinnön kohteen. Keksinnön kohteena ovat myös menetelmän mukaisesti saatavat välituotteet.

Uusia yhdisteitä voidaan käyttää esim. farmaseuttisten valmisteiden muodossa, jotka sisältävät farmakologisesti vaikuttavan määrän aktiivista ainetta, mahdollisesti yhdessä farmaseuttisesti käytettävien kantoaineiden kanssa, jotka sopivat annettaviksi enteraalisesti, esim. oraalisesti, tai parenteraalisesti, ja jotka voivat olla epäorgaani-

sia tai orgaanisia, kiinteitä tai nestemäisiä. Niinpä käytetään tabletteja tai gelatiinikapseleita, jotka sisältävät vaikuttavan aineen yhdessä laimennusaineiden, esim. laktoosin, dekstroosin, sakkaroosin, mannitolin, 5 sorbitolin, selluloosan ja/tai glyseriinin ja/tai voiteluaineiden, esim. piimaan, talkin, steariinihapon tai sen suolojen, kuten magnesium- tai kalsiumstearaatin, ja/tai polyeteeniglykolin kanssa. Tabletit voivat myös sisältää sideaineita, esim. magnesiumalumiinisilikaattia, tärkkelyksiä, kuten maissi-, vehnä-, riisi- tai nuolijuuritärkkelystä, gelatiinia, traganttia, metyyliiselluloosaa, natriumkarboksimeyyliiselluloosaa ja/tai polyvinyylipyrrolidonia, ja haluttaessa, hajotusaineita, esim. tärkkelyksiä, 10 agaria, algiinihappoa tai sen suolaa, kuten natriumalgiinaattia, ja/tai kuohuseoksia, tai adsorptioaineita, väriaineita, makuaineita ja makeutusaineita. Edelleen voidaan uusia farmakologisesti vaikuttavia yhdisteitä käyttää parenteraalisesti annettavien valmisteiden tai infuusioliuosten muodossa. Tällaisia liuoksia ovat mieluummin isotoniset liuokset tai suspensiot, jolloin nämä voidaan valmistaa ennen käyttöä esim. lyofilisoitujen valmisteiden ollessa kyseessä, jotka sisältävät vaikuttavan aineen yksinään tai yhdessä kantomateriaalin, esim. manniitin kanssa. Farmaseuttiset valmisteet voivat olla steriloituja 25 ja/tai sisältää apuaineita, esim. säilöntä-, stabilointi-, kostutus- ja/tai emulgointiaineita, liukoiseksi tekeviä aineita, suoloja osmoottisen paineen säätämiseksi ja/tai puskuriaineita. Esillä olevat farmaseuttiset valmisteet, jotka haluttaessa, valmistetaan sinänsä tunnetulla tavalla, 30 esim. tavanomaisten sekoitus-, granulointi-, rakeistus-, liuotus- tai lyofilisointimenetelmien mukaisesti, sisältävät n. 0,1 - 100%, etenkin n. 1 - n. 50% lyofilisatteja 100%:n aktiivista ainetta.

Annostus voi riippua erilaisista tekijöistä, kuten 35 antotavasta, lajista, iästä ja/tai yksilöllisesti olotilasta. Niinpä ovat päivittäin yhtenä tai useampana, mie-

luummin korkeintaan 4 yksittäisannoksena annettavat annokset oraalisesti annettaessa n. 70 kg painavalle lämminveriselle depressioiden hoitamiseksi n. 5 - 200 mg:n alueella, β -reseptorisalpaajina mieluummin n. 0,02 - n. 0,2 g, ja β -reseptori-stimulaattoreina n. 0,002 - n. 0,04 g.

Seuraavat esimerkit havainnollistavat keksintö; lämpötilat on annettu Celsius-asteina.

Esimerkki 1: Liuos, jossa on 25 g raakaa α -(N-(2-(3-karbamoyyli-4-hydroksi-fenoksi)-etyyli)-bentsyyliaminometyyli)-4-fluori-bentsyylialkoholia 200 ml:ssa metanolia, hydraataa palladium-hiili-katalysaattorin (5%:sta) lisäyksen jälkeen, jota on 2 g, kunnes laskettu määrä vetyä on imeytynyt. Suodattamalla ja haihduttamalla suodos saadaan pak-sujuoksuinen jäännös, josta liuottamalla metanoliin ja jäähdyttämällä kiteytyy α -(N-(2-(3-karbamoyyli-4-hydroksi-fenoksi)-etyyli)-aminometyyli)-4-fluori-bentsyylialkoholi, joka sulaa uudelleenkiteyttämisen jälkeen dioksaanista 186-187⁰:ssa.

Lähtöaine voidaan valmistaa seuraavalla tavalla:

la) Liuosta, jossa on 8,3 g 1-(4-fluori-fenyyli)-oksiraania ja 14,3 g 5-((2-bentsyyliamino)-etoksi)-salisyylimidia 100 ml:ssa isopropanolia, kuumennetaan 18 tuntia palautusjäähdytyksessä ja sitten haihdutetaan. Näin oranssina öljynä saatua α -(N-(2-(3-karbamoyyli-4-hydroksi-fenoksi)-etyyli)-bentsyyliaminometyyli)-4-fluori-bentsyylialkoholia käsitellään sellaisenaan edelleen.

Esimerkki 2: Esimerkeissä la) ja l) esitettyjen työtapojen mukaisesti saadaan käyttämällä:

a) 1-(2-metyyli-fenyyli)-oksiraania α -(N-(2-(3-karbamoyyli-4-hydroksi-fenoksi)-etyyli)-aminometyyli)-2-metyyli-bentsyylialkoholi, sp. 151-152⁰ (kulloinkin kerran uudelleenkiteytetty etyyliasetaatista vast. dioksaanista).

b) 1-(3-metyyli-fenyyli)-oksiraania α -(N-(2-(3-karbamoyyli-4-hydroksi-fenoksi)-etyyli)-aminometyyli)-3-metyyli-

bentsyylialkoholi, sp. 180-182° (dioksaanista).

c) 1-(4-metyyli-fenyyli)-oksiraania α -(N-(2-(3-karbamoyyli-4-hydroksi-fenoksi)-etyyli)-aminometyyli)-4-metyyli-bentsyylialkoholi, sp. 190-191° (dioksaanista).

- 5 Esimerkki 3: 18,7 g 5-(2-amino-etoksi)-salisyylimidia liuotetaan 100 ml:aan dimetyylisulfoksidia samalla lämmittäen. Kun liuoksen lämpötila on saavuttanut 80-85°:n lämpötilan, lisätään kerralla 18,4 g 1-(4-kloori-fenyyli)-oksiraania ja reaktioseosta sekoitetaan 45 minuuttia 80-85°:ssa. Tämän jälkeen liuos kaadetaan veden päälle, jota on 1500 ml, ja sekoitetaan 30 minuuttia sen jälkeen, kun on lisätty 50 ml etyyliasettaattia. Saostuneet kiteet imetään pois ja kiteytetään uudelleen metanolista. Kiteiden poisimemisen ja kuivatuksen jälkeen saadaan α -(N-(2-(3-karbamoyyli-4-hydroksi-fenoksi)-etyyli)-aminometyyli)-4-kloori-bentsyylialkoholi, sp. 189-190°.

- Esimerkki 4: Esimerkin 3 mukaisesti saadaan käyttämällä 23,7 g 1-(4-bromi-fenyyli)-oksiraania α -(N-(2-(3-karbamoyyli-4-hydroksi-fenoksi)-etyyli)-aminometyyli)-4-bromi-bentsyylialkoholi, sp. 189-190°.

- Esimerkki 5: Liuos, jossa on 28 g raakaa α -(N-(2-(4-bentsyylioksi-3-karbamoyyli-fenoksi)-etyyli)-bentsyyliaminometyyli)-4-metoksi-bentsyylialkoholia 300 ml:ssa metanolia, hyd-rataan lisäämällä 4,0 g palladium-hiili-katalysaattoria (10 %:sta) normaaliolosuhteissa, kunnes 2 mooliekvivalenttia vetyä on imeytynyt täysin. Jo kiteytynyt tuote liuotetaan lisäämällä dioksaania ja lämmittämällä, katalysaattori suodatetaan pois ja suodos haihdutetaan. Saadut kiteet kiteytetään uudelleen dioksaanista ja tällöin saadaan α -(N-(2-(3-karbamoyyli-4-hydroksi-fenoksi)-etyyli)-aminometyyli)-4-metoksi-bentsyylialkoholi, sp. 183-184°.

Lähtöaine voidaan valmistaa seuraavalla tavalla:

- 5a) Seosta, jossa on 18,8 g 5-(2-bentsyyliamino-etoksi)-2-bentsyylioksibentsamidia, 13,8 g ω -bromi-4-metoksi-asetofenonia ja 10,5 g kaliumkarbonaattia 200 ml:ssa dioksaania, sekoitetaan 20 - 24 tuntia huoneenlämpötilassa. Suspensio suodatetaan ja suodos haihdutetaan. Näin saatu öljy liuotetaan 250 ml:aan metanolia ja tähän lisätään n. 2 tunnin kuluessa sekoittaen annoksittain 9,0 g natriumboorihydriidiä, jolloin lämpötila pidetään jäähdyttämällä 20-30^o:ssa.
- 10 Seosta sekoitetaan vielä tunnin ajan, jäähdytetään tämän jälkeen ja haihdutusjäännös jaetaan etyyliasetatiin ja veden välillä. Orgaaninen faasi pestään vedellä, kuivataan magnesiumsulfaatin päällä ja haihdutetaan. Saadaan raaka α -(N-(2-(4-bentsyylioksi-3-karbamoyyli-fenoksi)-etyyli)-bentsyyliaminometyyli)-4-metoksi-bentsyylialkoholi öljynä,
- 15 joka jähmettyy kiteiseksi ja jota käytetään sellaisenaan edelleen.

- Esimerkki 6: Liuos, jossa on 25 g raakaa α -(N-(2-(4-karbamoyyli-3-hydroksi-fenoksi)-etyyli)-bentsyyliaminometyyli)-4-metyyli-bentsyylialkoholia 400 ml:ssa metanolia, hydrataan lisäämällä 3,0 g palladium-hiili-katalysaattoria (10 %:sta), kunnes 1 mooliekvivalentti vetyä on imeytynyt, ja viimeistellään esimerkin 5 mukaisesti. Saadaan α -(N-(2-(4-karbamoyyli-3-hydroksi-fenoksi)-etyyli)-aminometyyli)-4-metyyli-bentsyylialkoholi, sp. 160-165^o. Saattamalla se reagoimaan lasketun määrän kanssa suolahappoa metanolissa saadaan hydrokloridi, sp. 243-244^o.
- 20
- 25

Lähtöaine valmistetaan seuraavalla tavalla:

- 6a) Liuosta, jossa on 10 g 1-(4-metyyli-fenyyli)-oksiraania 100 ml:ssa isopropanolia keitetään yhdessä 4-(2-bentsyyliamino-etoksi)-salisyliamidin kanssa, jota on 12,0 g, 48 tuntia palautusjäähdytyksessä. Haihduttamalla saadaan raaka α -(N-(2-(4-karbamoyyli-3-hydroksi-fenoksi)-etyyli)-bentsyyliaminometyyli)-4-metyylibentsyylialkoholi öljynä, jota
- 30
- 35 käsitellään ilman lisäpuhdistusta edelleen.

Esimerkki 7: Liuos, jossa on 11,1 g 1-(N-bentsyyli-2-(3-karbamoyyli-4-hydroksi-fenoksi)-etyyliamino)-5-(2-metoksifenyyli)-2-pentanolia 100 ml:ssa metanolia, hydrataan lisäämä-lä 1 g palladium-hiili-katalysaattoria (5 %:sta) normaaliolosuhteissa, kunnes vedyn imeytyminen on päättynyt. Katalysaattori suodatetaan pois, suodoksesta poistetaan liuotin pyörivässä haihduttimessa ja jäännös kiteytetään uudelleen isopropanolista, minkä jälkeen saadaan 1-(2-(3-karbamoyyli-4-hydroksi-fenoksi)-etyyliamino)-5-(2-metoksifenyyli)-2-pentanolia. Käsittelemällä ylimääräisellä metanolisella suolahapolla, poistamalla liuotin pyörivässä haihduttimessa ja kiteyttämällä jäännös uudelleen asetonitriili-eetteristä saadaan hydrokloridi, sp. 110-112°.

Lähtöaineena tarvittava 1-(N-bentsyyli-2-(3-karbamoyyli-4-hydroksi-fenoksi)-etyyliamino)-5-(2-metoksifenyyli)-2-pentanolia voidaan valmistaa seuraavasti:

7a) 24,3 g kloroformilla pestyjä magnesiumlastuja suspendoidaan typpi-atmosfäärissä 50 ml:aan eetteriä ja siihen lisätään muutama tippa liuosta, jossa on 56,0 g 4-bromi-1-buteenia 40 ml:ssa eetteriä. Reaktion käynnistymisen jälkeen käynnistetään sekoitin, lisätään ensin 200 ml eetteriä, jäädytetään reaktioseos jäähauteessa ja lisätään t tunnin kuluessa bromibuteeniliuoksen loppuosa. Reaktioseosta sekoitetaan 30 minuuttia jäähauteessa ja samaa liuos suodatetaan sitten typpi-atmosfäärissä lasivaunun läpi toisessa sekoituskolvissa. Tähän liuokseen lisätään nyt ti-poittain 30 minuutin kuluessa liuos, jossa on 34,2 g 2-metoksi-bentsyylibromidia 60 ml:ssa tolueenia, 15-20°:ssa. Reaktioseosta sekoitetaan 15 tuntia huoneen lämpötilassa ja 1 tunti palautusjäähdytyksessä, tämän jälkeen jäähdytetään jäähauteessa, lisätään ti-poittain 20 ml vettä, muodostuva suspensio suodatetaan suodatusapuaineen kautta, pestään eetterillä ja suodos uutetaan 3 kertaa 0,1-n. suolahapolla. Orgaanisen faasin kuivatuksen ja liuottimen poistamisen jälkeen pyörivässä haihduttimessa jäännös tislataan tyhkössä, jolloin saadaan 1-(4-pentenyyli)-2-metok-

sibentseeni, kp. 54-60⁰/0,03 torria.

7b) Liuokseen, jossa on 9,7 g 1-(4-pentenyyli)-2-metoksi-
bentseeniä 50 ml:ssa metyleenikloridia, lisätään hitaasti
5 tipoittain samalla sekoittaen huoneen lämpötilassa liuos,
jossa on 13,0 g m-klooriperbentsoehappoa (85 %:sta) 120
ml:ssa metyleenikloridia. 4 tunnin kuluttua suodatetaan
pois, suodos pestään 10 %:sella natriumsulfiittiliuoksella,
kuivataan natriumsulfaatin päällä ja haihdutetaan.
Jäljelle jäävää raakaa 1-(4,5-epoksipentyyli)-2-metoksi-
10 bentseeniä käytetään sellaisenaan edelleen.

7c) 6 g raakaa 1-(4,5-epoksipentyyli)-2-metoksibentseeniä
ja 8,1 g 4-(2-(bentsyyliamino)-etoksi)-salisyylamidia
liuotetaan 150 ml:aan isopropanolia ja liuosta kuumennetaan
15 48 tuntia palautusjäähdytyksessä. Tämän jälkeen liu-
otin poistetaan ja jäännös kromatografoidaan 450 g:n kaut-
ta piigeeliä, kloroformi/metanoli-seoksella (95/5), jol-
loin pääfraktioista saadaan 1-(N-bentsyyli-2-(3-karbamoyy-
li-4-hydroksi-fenoksi)-etyyliamino)-5-(2-metoksifenyyli)-
2-pentanolin öljynä, jota käsitellään sellaisenaan edelleen.

20 Esimerkki 8: Liuos, jossa on 3,0 g α -aminometyyli-4-metyy-
libentsyylialkoholia ja 4,8 g (2,3-dihydroksi-2,2-dimetyy-
li-4H-1,3-bentsoksatsin-4-on-6-yylioksi)-asetaldehydiä
150 ml:ssa metanolia, neutraloidaan kloorivedyn liuoksella
metanolissa (pH n. 6), lisätään 10 g molekyyliseulaa (3Å)
25 ja tämän jälkeen 6,2 g natriumsyaaniboorihydridiä. Suspen-
siota sekoitetaan yön yli 20 - 25⁰:n lämpötilassa, suoda-
tetaan, hajotetaan laimennetulla suolahapolla ja samalla
jäällä jäähdyttäen ja haihdutetaan tyhjössä. Haihdutus-
jäännös liuotetaan veteen, liuos suodatetaan kirkkaaksi
30 ja suodos tehdään alkaliseksi konsentroidulla ammoniakilla
(pH 8 - 9), minkä jälkeen vähitellen kiteytyy α -(N-(2-
(3-karbamoyyli-4-hydroksi-fenoksi)-etyyli)-aminometyyli)-4-
metyyli-bentsyylialkoholi, joka kaksi kertaa dioksaanista

suoritetun uudelleenkiteyttämisen jälkeen sulaa 190 - 191^o:ssa.

Esimerkki 9: 4,5 g α -(N-(2-(3-karbometoksi-4-hydroksi-fenoksi)-etyyli)-aminometyyli)-4-metyyli-bentsyylialkoholia
 5 liuotetaan 200 ml:aan dioksaania, lisätään 100 ml vah.
 ammoniakkia ja liuoksen annetaan seistä 3 - 4 päivää huoneen lämpötilassa suljettuna. Haihduttamalla liuos ja kiteyttämällä haihdutusjäännös uudelleen dioksaanista saadaan α -(N-(2-(3-karbamoyyli-4-hydroksifenoksi)-etyyli)-aminometyyli)-4-metyylibentsyylialkoholi, sp. 190-191^o.
 10

Lähtöaine voidaan valmistaa seuraavalla tavalla:

a) Seosta, jossa on 13,4 g 2,5-dihydroksibentsoehappo-metyyliesteriä, 12,0 g kaliumkarbonaattia ja 80 g 1,2-dibromietaania, keitetään sekoittaen 35 tuntia palautusjäähdytyksessä.
 15 Reaktioseos suodatetaan, suodos haihdutetaan ja haihdutusjäännös liuotetaan 200 ml:aan etyyliasetaatia. Pesemällä orgaaninen faasi kaksi kertaa vedellä (kulloinkin 50 ml), kuivaamalla magnesiumsulfaatin päällä ja haihduttamalla liuos tyhjöissä saadaan 5-(2-bromietoksi)-salisyylihappometyyliesteri öljynä, joka kiteytyy vähitellen; sp. 53-55^o (isopropanolista).
 20

b) Seos, jossa on 6,5 g α -(aminometyyli)-4-metyyli-bentsyylialkoholia, 7,7 g 5-(2-bromietoksi)-salisyylihappometyyliesteriä ja 4,2 g kaliumkarbonaattia, sulatetaan samalla sekoittaen 120-130^o:n hauteessa. Puolen tunnin kuluttua reaktioseos jäähdytetään ja jaetaan veden, jota on 50 ml, ja etyyliasetaatin välillä, jota on 100 ml. Orgaaninen faasi erotetaan, pestään 50 ml:lla vettä, kuivataan magnesiumsulfaatin päällä ja haihdutetaan, minkä jälkeen saadaan
 25 α -(N-(2-(3-karbometoksi-4-hydroksi-fenoksi)-etyyli)-aminometyyli)-4-metyyli-bentsyylialkoholi öljynä, jota käsitellään edelleen ilman lisäpuhdistusta.
 30

Esimerkki 10: Tabletit, jotka sisältävät 20 mg aktiivista ainetta, valmistetaan seuraavassa koostumuksessa tavanomai-

sella tavalla:

Koostumus:

	α -(N-(2-(3-karbamoyyli-4-hydroksi-fenoksi)-	
	etyyli)-aminometyyli)-4-kloori-bentsyylialkoholi	20 mg
5	vehnätärkkelys	60 mg
	maitosokeri	50 mg
	kolloidinen piihappo	5 mg
	talkki	9 mg
	magnesiumstearaatti	<u>1 mg</u>
10		145 mg

Valmistus:

- 15 α -(N-(2-(3-karbamoyyli-4-hydroksi-fenoksi)-etyyli)-aminometyyli)-4-kloori-bentsyylialkoholi sekoitetaan vehnätärkkelyksen osan, maitosokerin ja kolloidisen piihapon kanssa ja seos puristetaan seulan läpi. Toinen vehnätärkkelyksen osa liisteröidään veden 5-kertaisen määrän kanssa vesihautteessa ja jauheseos vaivataan tämän liisterin kanssa, kunnes syntyy hieman plastinen massa.

- 20 Plastinen massa puristetaan seulan läpi, jonka silmäkoko on n. 3 mm, kuivataan ja saatu kuiva granulaatti puristetaan vielä kerran seulan läpi. Tämän jälkeen lisätään loput vehnätärkkelyksestä, talkki ja magnesiumstearaatti ja seos puristetaan tableteiksi, joiden paino on 145 mg ja joissa on murtoura.

- 25 Esimerkki 11: Tabletit, jotka sisältävät 1 mg aktiivista ainetta, valmistetaan seuraavassa koostumuksessa tavanomaisella tavalla:

Koostumus:

30	α -(N-(2-(3-hydroksi-4-karbamoyyli-fenoksi)-etyyli)-aminometyyli)-4-metyyli-bentsyylialkoholi	1 mg
	vehnätärkkelys	60 mg
	maitosokeri	50 mg
	kolloidinen piihappo	5 mg

talkki	9 mg
magnesiumstearaatti	<u>1 mg</u>
	126 mg

Valmistus:

- 5 α -(N-(2-(3-hydroksi-4-karbamoyyli-fenoksi)-etyyli)-aminometyyli)-4-metyyli-bentsyylialkoholi sekoitetaan vehnätärkelyksen osan, maitosokerin ja kolloidisen piihapon kanssa ja seos puristetaan seulan läpi. Toinen osa vehnätärkkelystä liisteröidään veden 5-kertaisen määrän kanssa vesihautteessa ja jauheseos vaivataan tämän liisterin kanssa, kunnes syntyy hieman plastinen massa.

- 10 Plastinen massa puristetaan seulan läpi, jonka silmäkoko on n. 3 mm, kuivataan ja saatu kuiva granulaatti puristetaan vielä kerran seulan läpi. Tämän jälkeen lisätään loput
15 vehnätärkkelyksestä, talkki ja magnesiumstearaatti ja seos puristetaan 126 mg:n tableteiksi, joissa on murtoura.

Esimerkki 12: Kapselit, jotka sisältävät 10 mg aktiivista ainetta, valmistetaan seuraavasti tavanomaisella tavalla:

Koostumus:

- | | | |
|----|---|---------|
| 20 | α -(N-(2-(3-karbamoyyli-4-hydroksi-fenoksi)-etyyli)-aminometyyli)-4-fluori-bentsyylialkoholi | 2500 mg |
| | talkki | 200 mg |
| | kolloidinen piihappo | 50 mg |

Valmistus:

- 25 Aktiivinen aine sekoitetaan perusteellisesti talkin ja kolloidisen piihapon kanssa, seos puristetaan seulan läpi, jonka silmäkoko on 0,5 mm, ja tämä täytetään kulloinkin 11 mg:n annoksina sopivan kokoisiin kovagelatiinikapseleihin.

- 30 Esimerkki 13: Steriili liuos, jossa on 5,0 g α -(N-(2-(3-karbamoyyli-4-hydroksi-fenoksi)-etyyli)-aminometyyli)-2-metyyli-bentsyylialkoholia 5000 ml:ssa tislattua vettä,

täytetään 5 ml:n ampulleihin, jotka sisältävät 5 ml:ssa liuosta 5 mg vaikuttavaa ainetta.

Esimerkki 14: 3,62 g α -(N-(2-(3-karbamoyyli-4-hydroksi-fenoksi)-etyyli)-aminometyyli)-3-metyyli-bentsyylialkoholia
 5 liuotetaan lisäämällä 100,0 ml 0,10-n. suolahappoa tislatus veden kanssa, jota on 18000 ml, 18100 ml:n tilavuuteen. Steriloitu liuos täytetään 5,0 ml:n ampulleihin, joissa on 1 mg vaikuttavaa ainetta.

Esimerkki 15: Esimerkeissä 10 - 14 aktiivisena aineena käytettyjen yhdisteiden sijasta voidaan käyttää myös seuraavia kaavan I mukaisia yhdisteitä tai niiden farmaseuttisesti käyttökelpoisia ei-toksisia happoadditiosuoloja vaikuttavina aineina tableteissa, rakeissa, kapseleissa, ampulliliuoksissa jne:

15 α -(N-(2-(4-karbamoyyli-3-hydroksi-fenoksi)-etyyli)-aminometyyli)-4-metyyli-bentsyylialkoholia,

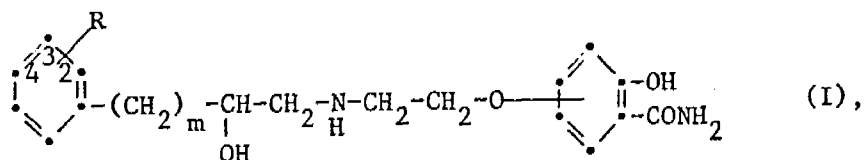
α -(N-(2-(3-karbamoyyli-4-hydroksi-fenoksi)-etyyli)-aminometyyli)-4-bromi-bentsyylialkoholia,

20 α -(N-(2-(3-karbamoyyli-4-hydroksi-fenoksi)-etyyli)-aminometyyli)-4-metoksi-bentsyylialkoholia, tai

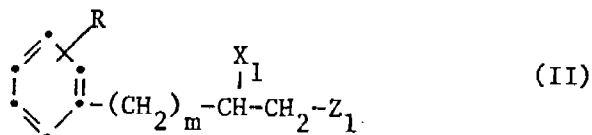
1-(2-(3-karbamoyyli-4-hydroksi-fenoksi)-etyyliamino)-5-(2-metoksi-fenyyli)-2-pentanolia.

Patenttivaatimus:

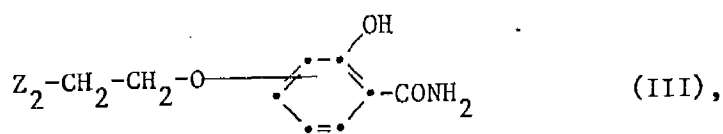
Menetelmä kaavan I



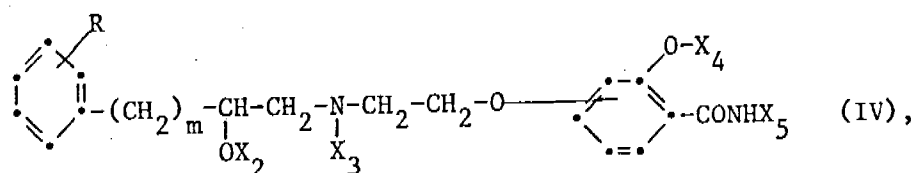
- 5 mukaisten uusien substituoitujen 2-aminoetanoliin valmista-
miseksi rasemaatteina tai optisina antipodeina, jossa kaa-
vassa R merkitsee metyyliä, metoksia, fluoria, klooria tai
10 bromia, ja m on 0 tai 3, edellyttäen, että kun m on 0, R
merkitsee 2-metyyliä, 3-metyyliä, 4-metyyliä, 4-fluoria,
4-klooria, 4-bromia tai 4-metoksia ja emäksinen sivuketju
on sidottu happiatominsa kanssa salisyylimiditähteeseen
15 4-asemassa siinä esiintyvään hydroksiryhmään nähden, tai
kun m on 0 ja R merkitsee 4-metyyliä, emäksinen sivuketju
on sidottu happiatominsa kautta salisyylimiditähteeseen
4-asemassa siinä olevaan karboksiamidiryhmään nähden, tai
kun m on 3, R merkitsee 2-metoksia ja emäksinen sivuketju
15 on sidottu happiatominsa kautta salisyylimiditähteeseen
4-asemassa siinä olevaan hydroksiryhmään nähden, t u n -
n e t t u siitä, että
a) kaavan



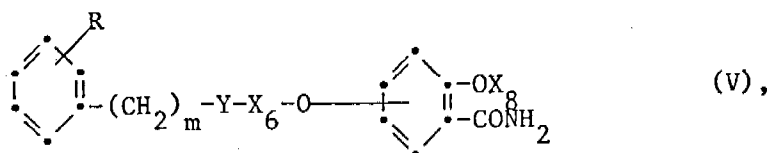
mukainen yhdiste saatetaan reagoimaan kaavan



- mukaisen yhdisteen kanssa, jossa toinen ryhmistä Z_1 ja Z_2 merkitsee reaktiokykyistä esteröityä hydroksiryhmää ja toinen primääristä aminoryhmää, ja X_1 merkitsee hydroksia, tai jossa X_1 ja Z_1 yhdessä merkitsevät epoksiryhmää ja Z_2 on primäärinen aminoryhmä, tähteillä R ja m on yllä oleva merkitys, tai
- b) kaavan

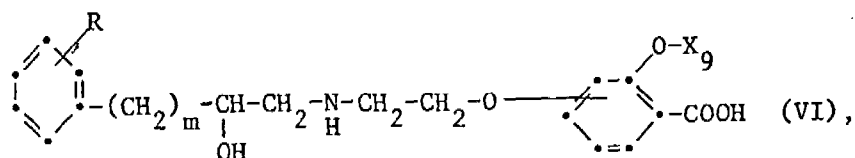


- mukaisessa yhdisteessä, jossa X_2 , X_3 , X_4 ja X_5 merkitsevät kulloinkin vetyä tai vedyllä korvattavaa substituenttia, tai X_2 ja X_3 ja/tai X_4 ja X_5 yhdessä merkitsevät kaksiarvoista, kahdella vetyatomilla korvattavaa tähdettä edellyttäen, että vähintään yksi tähteistä X_2 , X_3 , X_4 ja X_5 on muu kuin vety, tai vähintään X_2 ja X_3 yhdessä tai X_4 ja X_5 yhdessä merkitsevät kaksiarvoista, kahdella vetyatomilla korvattavaa tähdettä, ja tähteillä R ja m on yllä olevat merkitykset, tai tällaiset yhdisteen suolassa korvataan vedystä poikkeavat X_2 , X_3 , X_4 tai X_5 tai vast. X_2 ja X_3 yhdessä tai X_4 ja X_5 yhdessä vedyllä, tai
- c) kaavan

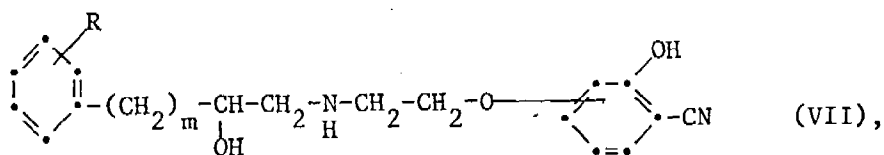


- mukaisessa yhdisteessä, jossa X_6 merkitsee kaavojen $-\text{CH}=\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ (Va), vast. $-\text{CH}_2-\text{N}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ (Vb), tai $-\text{C}(=\text{X}_7)-\text{N}(\text{X}_8)-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ (IVc) vast. $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{X}_8)-\text{C}(=\text{X}_7)-\text{CH}_2-$

- (Vd) mukaista pelkistettävää ryhmää tai ryhmää $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{X}_8)-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ (Ve), jossa X_7 on okso- tai tiokso- ja X_8 on tähteen X_6 ja/tai Y pelkistysolosuhteissa vedyllä korvattava tähte ja Y merkitsee kaavan $-\text{CO}-$ (Vf) tai $-\text{CH}(\text{OX}_8)-$ (Vg) mukaista tähdettä, jossa tähteillä X_8 on edellä mainittu merkitys, tähteillä R ja m on yllä oleva merkitys, jolloin aina X_6 on pelkistettävä ryhmä Va - Vd ja/tai Y on karbonyyli-ryhmä Vf, pelkistetään tämä (nämä) ryhmä(t) ja samassa työvaiheessa korvataan vedystä poikkeavat ryhmät X_8 vedyllä, tai
- 10 d) kaavan

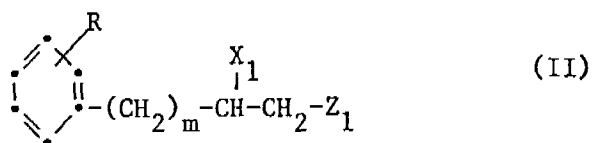


- mukainen yhdiste, jossa X_9 merkitsee vetyä tai ammonolyysillä lohkaistavaa ryhmää, tähteillä R ja m on yllä oleva merkitys, tai jonkin kaavassa VI määritellyn karboksyylihapon johdannainen saatetaan reagoimaan ammoniakin kanssa ja lohkaistaan mahdollisesti esiintyvät tähteet X_9 ja korvataan vedyllä, tai
- 15 e) kaavan

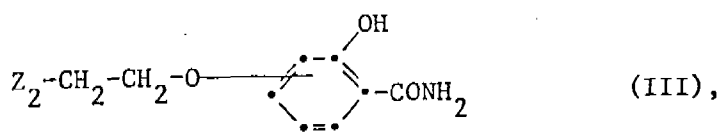


- mukaisessa yhdisteessä, jossa toinen tai molemmat hydroksiryhmät on suojattu mahdollisesti sellaisilla hydrolyysillä lohkaistavilla ja vedyllä korvattavilla ryhmillä, jotka
- 20

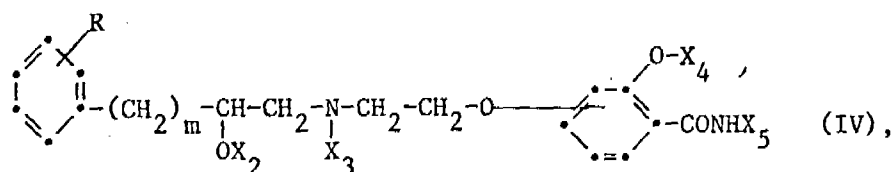
- som racemat eller optiska antipoder, där R betyder metyl, metoxi, fluor, klor eller brom, och m är 0 eller 3, under den förutsättningen, att när m är 0, är R 2-metyl, 3-metyl, 4-metyl, 4-fluor, 4-klor, 4-brom eller 4-metoxi, och den
- 5 basiska sidokedjan är bunden över sin syreatom till salicylamidresten i 4-ställningen till den där föreliggande hydroxi-
- amidresten i 4-ställningen till den där föreliggande hydroxi-
- gruppen, eller när m är 0, och R är 4-metyl, är den basiska sidokedjan bunden över sin syreatom till salicylamidresten i 4-ställningen till den där föreliggande karboxiamidgruppen
- 10 eller när m betyder 3, är R 2-metoxi och den basiska sidokedjan är bunden över sin syreatom till salicylamidresten i 4-ställningen till den där föreliggande hydroxigruppen,
- k ä n n e t e c k n a t därav, att
- a) en förening med formeln



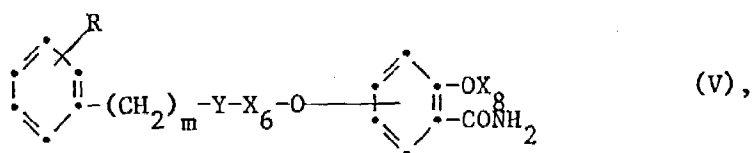
- 15 omsättes med en förening med formeln



- där den ena av grupperna Z_1 och Z_2 är en reaktiv förestrad hydroxigrupp och den andra är en primär aminogrupp, och X_1 betyder hydroxi, eller där X_1 och Z_1 betyder tillsammans en epoxigrupp och Z_2 är en primär aminogrupp, R och m har ovan-
- 20 nämnda betydelser, eller
- b) i en förening med formeln

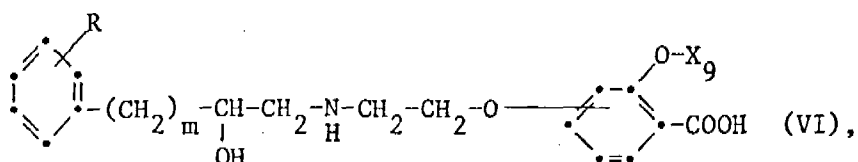


- där X_2 , X_3 , X_4 och X_5 betyder vardera väte eller en med väte ersättbar substituent, eller X_2 och X_3 och/eller X_4 och X_5 tillsammans betyder en tvåvärd, med två väteatomer ersättbar rest under den förutsättningen, att åtminstone
- 5 en av resterna X_2 , X_3 , X_4 och X_5 är skild från väte, eller åtminstone X_2 och X_3 tillsammans eller X_4 och X_5 tillsammans betyder en tvåvärd, med två väteatomer ersättbar rest, och
- 10 R och m har ovannämnda betydelser, eller i ett salt därav ersätts den från väte avvikande resten X_2 , X_3 , X_4 eller X_5 resp. X_2 och X_3 tillsammans eller X_4 och X_5 tillsammans med väte, eller
- c) i en förening med formeln

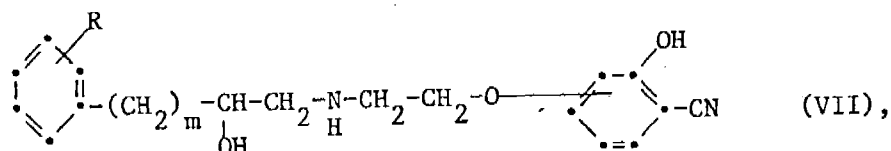


- där X_6 betyder en reducerbar grupp med formlerna $-\text{CH}=\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ (Va), resp. $-\text{CH}_2-\text{N}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ (Vb), eller $-\text{C}(=\text{X}_7)-\text{N}(\text{X}_8)-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ (IVc) resp. $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{X}_8)-\text{C}(=\text{X}_7)-\text{CH}_2-$ (Vd), eller en grupp $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{X}_8)-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ (Ve), där X_7 betyder en oxo- eller tioxo-rest och X_8 väte eller en under förhållandena för reduktionen av X_6 och/eller Y med väte ersättbar rest och Y är en rest med formeln $-\text{CO}-$ (Vf) eller $-\text{CH}(\text{OX}_8)-$ (Vg), i vilken X_8 har
- 15 den ovan angivna betydelsen, R och m har ovanstående betydelse, varvid X_6 alltid betyder en reducerbar grupp Va - Vd och/eller Y är en karbonylgrupp Vf, reduceras denna (dessa) grupp(er) och i samma arbetsskede ersätts de från väte skilda
- 20

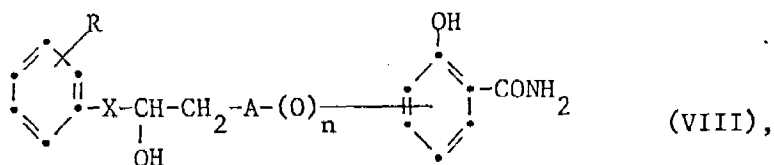
grupperna X_8 med väte, eller
 d) en förening med formeln



- där X_9 betyder väte eller en medelst ammonolys avspjälkbar grupp, R och m har ovanstående betydelse, eller ett reaktivt
 5 derivat av en i formeln VI definierad karboxylsyra omsättes med ammoniak och eventuellt närvarande rester X_9 avspjälks och ersätts med väte, eller
 e) i en förening med formeln



- där en eller båda hydroxigrupperna eventuellt är skyddade
 10 med sådana medelst hydrolys avspjälkbare och med väte ersättbara grupper, vilka avspjälks under förfarande betydelserna och ersätts med väte, omvandlas gruppen $-\text{CN}$ medelst hydrolys till gruppen $-\text{CONH}_2$, eller
 f) en förening med formeln



- där A är gruppen $-N-CH_2-CH_2-$ eller $-N=CH-CH_2$, X är en medelst reduktion, ^Hinklusive hydrogenolys, till en 1,3-propylengrupp överförbar grupp, och en eller båda hydroxi-grupperna är skyddade med sådana medelst reduktion, inklusive hydrogenolys, avspjälkbare och med väte ersättbara grupper, som avspjälks under förfarandebetydelserna och ersätts med väte, omvandlas gruppen X medelst reduktion, inklusive hydrogenolys, till en 1,3-propylengrupp och samtidigt en eventuellt närvarande omättad grupp A till en mättad grupp A, och om så önskas, överförs en erhållen förening till ett salt eller ett erhållet salt till en fri förening och/eller, om så önskas, avskiljes ett erhållet racemat i de optiska antipoderna.