

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 772936 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 772936

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

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **05.10.1977**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **05.10.1977**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **08.04.1978**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **12.06.2019**

(32) (33) (31) Etuokeus - Prioritet - Priority

07.10.1976 SE 7611125

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •Aktiebolaget Hässle, Kärrgatan 5 Mölndal, Sverige, SVERIGE, (SE)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •Carlsson, Enar Ingemar, Sverige, SVERIGE, (SE)

2 •Samuelsson, Gustav Benny Roger, Sverige, SVERIGE, (SE)

3 •Lundgren, Bo Torsten, Sverige, SVERIGE, (SE)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Berggren Oy Ab, Antinkatu 3 C, 00100 Helsinki

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

Menetelmä sydämen beeta-reseptoreja salpaavien fenoksihydroksipropyyliamiinien valmistamiseksi

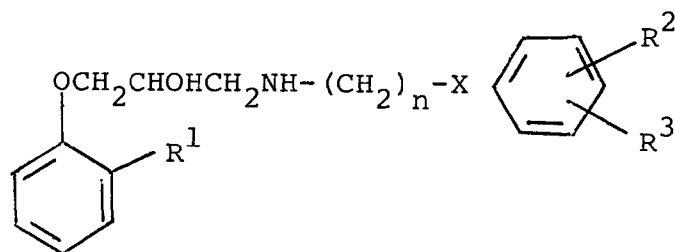
Förfarande för framställning av fenoksihydroksipropylaminer med blockerande verkan på hjärtats beta-reseptorer

Aktiebolaget Hässle, Kärragatan 5, S-431 20 Mölndal, Ruotsi

Menetelmä sydämen β -reseptoreja salpaavien fenoksi-
hydroksipropyyliamiinien valmistamiseksi - Förfarande
för framställning av fenoxihydroxipropylaminer med
blockerande verkan på hjärtats β -reseptorer

Tämä keksintö koskee uusia voimakkaita β -reseptoria pidättäviä
yhdisteitä sekä niiden valmistusta ja menetelmää sydänverisuoni-
sairauksien oireiden ja merkkien käsittelemiseksi pidättämällä
sydämen β -reseptoreita antamalla nisäkkäille ihminen mukaanluettu-
na näitä uusia yhdisteitä.

Uudet yhdisteet ovat niitä, joilla on yleinen kaava



jossa R^1 on valittu ryhmästä, johon kuuluvat metyyli-, etyyli-, pro-
pyyli-, metoksi-, propargyylioksi-, syano-, alkylylioksi-, asetyyli-,
syanometyyli-, hydroksimetyyli-, $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{H}_2\text{NHCOCH}_2\text{O}$ -, morfolino-,
pyrrolidino- ja pyrrolyyliryhmä, R^2 ja R^3 ovat samoja tai eri ryh-
miä ja on molemmat valittu ryhmästä, johon kuuluvat vetyatomi-,
alkoksialkoksi-, alkylyli-, syano-, hydroksi-, halogeeni-, alkoksi-

ja hydroksimetyyliryhmä edellyttäen, että R^2 ja R^3 eivät molemmat ole vetyatomeja, n on kokonaisluku 2, 3 tai 4 ja X on -O- tai -S-.

Halogeenit R^2 ja R^3 ovat kloori-, bromi-, jodi- tai fluoriatomeja ja mieluummin kloori- tai bromiatomeja.

Alkoksiryhmissä R^2 ja R^3 on korkeintaan 7 hiiliatomia niiden alkyyliosassa ja mieluummin korkeintaan 4 hiiliatomia ja ne ovat esim. metoksi-, etoksi-, isopropoksi-, propoksi- tai butoksiryhmiä ja mieluummin metoksi- tai etoksiryhmiä.

Alkyyli-ryhmissä R^2 ja R^3 on korkeintaan 7 hiiliatomia ja mieluummin korkeintaan 4 hiiliatomia ja ne ovat esim. metyyli-, etyyli- tai isopropyyliryhmiä.

Alkoksialkoksiryhmissä R^2 ja R^3 on korkeintaan 7 hiiliatomia kummassakin alkyyliosassa ja mieluummin korkeintaan 4 hiiliatomia ja ne ovat esim. metoksimetoksi-, metoksietoksi-, etoksietoksi- tai isopropoksimetoksiryhmiä.

n on kokonaisluku 2, 3 tai 4 ja mieluummin 2.

X on happi- tai rikkiatomi ja mieluummin happiatomi.

Ryhvät R^2 ja R^3 ovat sitoutuneet 2-, 3- tai 4-asemaan ja mieluummin 3- ja 4-asemaan alkyleenisivuketjuun nähden fenoksi- tai fenyyli-tyryhmään, jolloin mieluummin R^2 on vetyatomi ja R^3 on hydroksiryhmä, R^2 ja R^3 ovat 3,4-dimetoksiryhmiä; R^2 ja R^3 ovat 3,4-diklooriryhmiä, R^2 on kloori- ja R^3 on hydroksiryhmä.

Näillä uusilla yhdisteillä on arvokkaita farmakologisia ominaisuuksia. Niinpä ne pidättävät sydämen β -reseptoreita, mikä näkyy määritettäessä vastavaikutusta sydämen tiheälyöntisyyteen sen jälkeen, kun nukutetulle kissalle on ruiskutettu suonensisäisesti 0,5 $\mu\text{g/kg}$ d/l-isoproterenolisulfaattia suonensisäisenä annoksena 0,002-2 mg/kg. Ne pidättävät myös verisuonien β -reseptoreita, mikä näkyy määritettäessä vastavaikutusta verisuonten laajenemiseen sen jälkeen, kun nukutetulle kissalle on ruiskutettu suonensisäisesti 0,5 $\mu\text{g/kg}$ d/l-isoproterenolisulfaattia suonensisäisenä annoksena 0,002-2 mg/kg tai yli sen. Yhdisteillä on myös kiihottavia omi-

naisuuksia β -reseptoreihin, so. ne osoittavat sisäistä aktiivisuutta. Tämä ominaisuus on erityisen selvä, kun on kyse verisuonten β -reseptoreista, jotka aiheuttavat ääriverisuonten laajenemista.

Näitä uusia yhdisteitä voidaan käyttää sykinän epäsäännöllisyyksien, sydänkouristuksen ja kohonneen verenpaineen hoitoon. Ääriverisuonten laajeneminen on erityisen arvokasta kahdessa viimeksi mainitussa tapauksessa. Niitä voidaan myös käyttää välituotteina muiden arvokkaiden farmaseuttisten yhdisteiden valmistuksessa.

Tämän keksinnön mukaisia yhdisteitä ovat:

- 3- $\sqrt{2}$ -(4-hydroksifenoksi)-etyyliamino $\sqrt{7}$ -1-o-metyylifenoksi-propanoli-2
- 3- $\sqrt{2}$ -(4-hydroksifenoksi)etyyliamino $\sqrt{7}$ -1-o-etyylifenoksi-propanoli-2;
- 3- $\sqrt{2}$ -(4-hydroksifenoksi)etyyliamino $\sqrt{7}$ -1-o-propyyylifenoksi-propanoli-2
- 3- $\sqrt{2}$ -(4-hydroksifenoksi)-etyyliamino $\sqrt{7}$ -1-o-allyylifenoksi-propanoli-2
- 3- $\sqrt{2}$ -(4-hydroksifenoksi)-etyyliamino $\sqrt{7}$ -1-o-propargyylioksifenoksi-propanoli-2;
- 3- $\sqrt{2}$ -(4-hydroksifenoksi)-etyyliamino $\sqrt{7}$ -1-o-syanofenoksi-propanoli-2;
- 3- $\sqrt{2}$ -(4-hydroksifenoksi)-etyyliamino $\sqrt{7}$ -1-o-allyylioksifenoksi-propanoli-2;
- 3- $\sqrt{2}$ -(4-hydroksifenoksi)-etyyliamino $\sqrt{7}$ -1-o-propargyyllifenoksi-propanoli-2;
- 3- $\sqrt{2}$ -(4-hydroksifenoksi)-etyyliamino $\sqrt{7}$ -1-o-syanometyylifenoksi-propanoli-2;
- 3- $\sqrt{2}$ -(4-hydroksifenoksi)-etyyliamino $\sqrt{7}$ -1-o-asetyyllifenoksi-propanoli-2;
- 3- $\sqrt{2}$ -(4-hydroksifenoksi)-etyyliamino $\sqrt{7}$ -1-o-hydroksimetyylioksifenoksi-propanoli-2;
- 3- $\sqrt{2}$ -(4-hydroksifenyyllitio)-etyyliamino $\sqrt{7}$ -1-o-syanofenoksi-propanoli-2;
- 3- $\sqrt{2}$ -(4-hydroksifenyyllitio)-etyyliamino $\sqrt{7}$ -1-o-metyylifenoksi-propanoli-2;
- 3- $\sqrt{2}$ -(3-metoksi-4-metoksifenoksi)-etyyliamino $\sqrt{7}$ -1-o-metyylifenoksi-propanoli-2;
- 3- $\sqrt{2}$ -(3-bromi-4-hydroksifenoksi)-etyyliamino $\sqrt{7}$ -o-metoksifenoksi-propanoli-2;
- 3- $\sqrt{2}$ -(3-hydroksimetyyli-4-hydroksifenoksi)-etyyliamino)-1-o-syanofenoksi-propanoli-2;

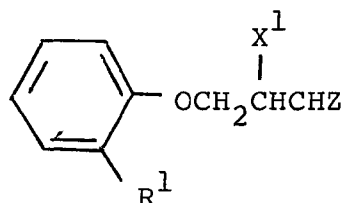
3- $\sqrt{2}$ -(3,4-dihydroksifenyyli-7-etyyliamino)-1-o-syanofenoksi-7-propanoli-2;
 3- $\sqrt{3}$ -(4-hydroksifenoksi)-propyyliamino-7-1-o-metyylifenoksi-propanoli-2;
 3- $\sqrt{4}$ -(4-hydroksifenoksi)-butyyliamino-7-1-o-allyylifenoksi-propanoli-2; ja
 3- $\sqrt{2}$ -(2-kloori-4-hydroksifenyyli-7-etyyliamino)-1-o-allyylioksi-fenoksi-propanoli-2;
 3- $\sqrt{2}$ -(4-metoksifenoksi)-etyyliamino-7-1-o-syanofenoksi-propanoli-2;
 3- $\sqrt{2}$ -(2-hydroksifenoksi)-etyyliamino-7-1-o-syanofenoksi-propanoli-2;
 3- $\sqrt{2}$ -(4-hydroksi-3-metoksifenoksi)-etyyliamino-7-1-o-syanofenoksi-propanoli-2;
 3- $\sqrt{2}$ -(3,5-dimetoksifenoksi)-etyyliamino-7-1-o-syanofenoksi-propanoli-2;
 3- $\sqrt{2}$ -(4-hydroksifenoksi)-etyyliamino-7-1-o-pyrrolyylifenoksi-propanoli-2;
 3- $\sqrt{2}$ -(4-hydroksifenoksi)-etyyliamino)-1-o-metoksietyyliaminokarbonyylimetoksifenoksi-propanoli-2.

Suolaa muodostavia happoja voidaan käyttää valmistettaessa näiden yhdisteiden terapeuttisesti hyväksyttäviä suoloja. Näitä ovat: halogeenivetyhapot, rikkihappo; fosforihappo, typpihappo, perkloorihappo, alifaattiset, alisykliset, aromaattiset tai heterosykliset karboksi- tai sulfonihapot, kuten muurahais-, etikka-, propioni-, meripihka-, glykoli-, maito-, omena-, viini-, sitruuna-, askorbiini-, maleiini-, hydroksimaleiini-, tai palorypalehappo, fenyylietikka-, bensoe-, p-aminobensoe-, antraniili-, p-hydroksibensoe-, salisyylitai p-aminosalisyylihappo-, embonihappo, metaanisulfoni-, etaanisulfoni-, hydroksietaanisulfoni-, etyleenisulfoni-, halogeenibenseenisulfoni-, tolueenisulfoni-, naftyylisulfoni- tai sulfaniilihappo, metioniini, tryptofaani, lysiini tai arginiini.

Nämä aineet on tarkoitettu annettavaksi suun kautta tai ruoansulatuskanavan ulkopuolisesti yllä mainittujen sydänverisuonisairauksien akuuttiin ja krooniseen hoitoon.

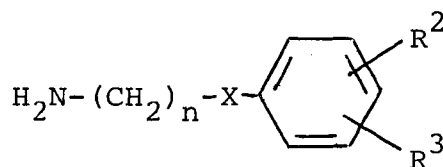
Uusien yhdisteiden biologiset vaikutukset on testattu ja suoritettuja eri kokeita esitetään ja selostetaan alla.

Uudet yhdisteet saadaan vanhastaan tunnettujen menetelmien mukaisesti. Niinpä yhdisteen, jolla on kaava II



II

jossa R^1 tarkoittaa samaa kuin yllä, X^1 on hydroksiryhmä, Z on reaktiokykyinen, esteröity hydroksiryhmä tai X^1 ja Z yhdessä muodostavat epoksiryhmän, annetaan reagoida amiinin kanssa, jolla on kaava



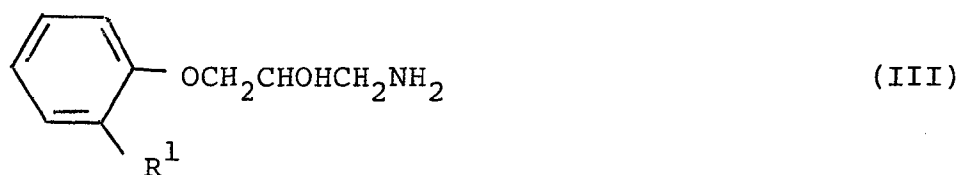
jossa R^2 , R^3 , n ja X tarkoittavat samaa kuin yllä.

Reaktiokykyinen, esteröity hydroksiryhmä on erityisesti hydroksiryhmä, joka on esteröity vahvalla, epäorgaanisella tai orgaanisella hapolla, mieluummin halogeenivetyhapolla, kuten kloorivetyhapolla, bromivetyhapolla tai jodivetyhapolla, edelleen rikkihapolla tai vahvalla orgaanisella sulfonihapolla, esim. benseenisulfonihapolla, 4-bromibenseenisulfonihapolla tai 4-tolueenisulfonihapolla. Näin ollen Z on mieluummin kloori-, bromi- tai jodiatomi.

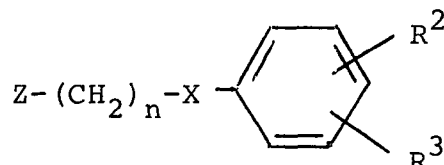
Tämä reaktio suoritetaan yleisesti tunnetulla tavalla. Käytettäessä reaktiokykyistä esteriä lähtöaineena valmistus tapahtuu mieluummin emäksisen kondensointiaineen läsnäollessa ja/tai ylimäärin olevan amiinin kanssa. Sopivia emäksisiä kondensointiaineita ovat esim. alkalimetallihydroksidit, kuten natrium- tai kaliumhydroksidi, alkalimetallikarbonaatit, kuten kaliumkarbonaatti ja alkalimetalli-alkoholaatit, kuten natriummetylaatti, kaliumetylaatti ja kaliumtert.-butylaatti.

Reaktio suoritetaan 1-4 hiiliatomia sisältävässä alkanolissa refluksoimalla reagensseja sanotussa liuotuksessa riittävän pitkä aika kaavan I yhdisteen saamiseksi, tavallisesti 1-12 tuntia.

Edelleen yhdisteen, jolla on kaava



jossa R^1 tarkoittaa samaa kuin yllä, annetaan reagoida yhdisteen kanssa, jolla on kaava



jossa R^2 , R^3 , n , X ja Z tarkoittavat samaa kuin yllä.

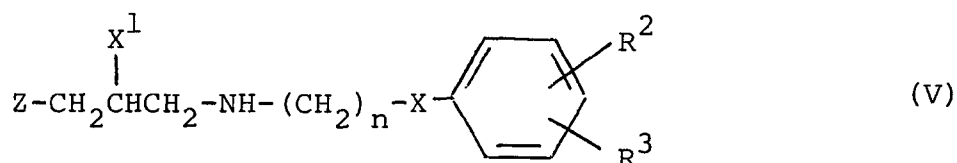
Tämä reaktio suoritetaan yleisesti tunnetulla tavalla mieluummin emäksisen kondensointiaineen ja/tai ylimäärin olevan amiinin läsnäollessa. Sopivia emäksisiä kondensointiaineita ovat esim. alkaaliset alkoholaatit, mieluummin natrium- tai kaliumalkoholaatti tai myös alkaaliset karbonaatit, kuten natrium- tai kaliumkarbonaatti.

Tämä reaktio suoritetaan 1-3 hiiliatomia sisältävässä alkanolissa autoklaavissa, jota pidetään 100-130°C:ssa 5-15 tuntia.

Edelleen yhdisteen, jolla on kaava IV



jossa R^1 tarkoittaa samaa kuin yllä, annetaan reagoida yhdisteen kanssa, jolla on kaava V



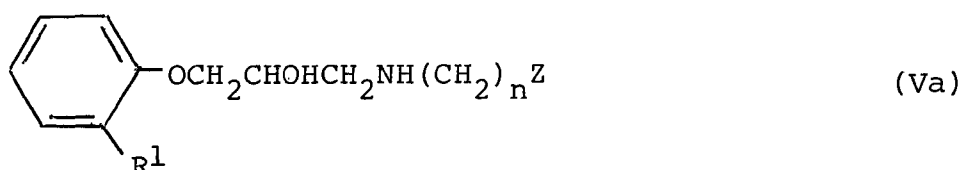
jossa Z , X^1 , R^2 , R^3 , n ja X tarkoittavat samaa kuin yllä.

Tämä reaktio suoritetaan yleisesti tunnetulla tavalla. Niissä tapauksissa, joissa reaktiokykyisiä estereitä käytetään lähtöaineena,

kaavan IV yhdistettä voidaan sopivasti käyttää sen metallifenolaatin kuten alkalimetallifenolaatin, mieluummin natriumfenolaatin muodossa tai toimitaan happoa sitovan aineen mieluummin kondensointiaineen läsnäollessa, joka voi muodostaa kaavan IV yhdisteen suolan, kuten alkalimetallialkoholaatin.

Tämä reaktio suoritetaan 1-3 hiiliatomia sisältävässä alkanolissa autoklaavissa, jota pidetään 80-100°C:ssa 5-15 tuntia.

Edelleen yhdisteen, jolla on kaava Va



jossa R¹, Z ja n tarkoittavat samaa kuin yllä, annetaan reagoida yhdisteen kanssa, jolla on kaava IVa



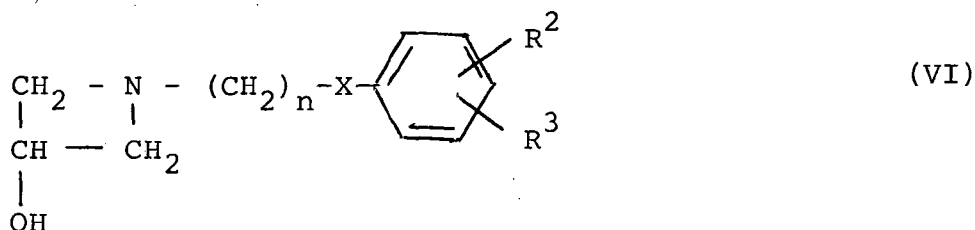
jossa R², R³ ja X tarkoittavat samaa kuin yllä.

Tämä reaktio suoritetaan samalla tavoin kuin reaktio yllä olevien kaavojen IV ja V yhdisteiden välillä.

Edelleen yhdisteen, jolla on kaava IV



jossa R¹ tarkoittaa samaa kuin yllä, annetaan reagoida yhdisteen kanssa, jolla on kaava VI



jossa R², R³, n ja X tarkoittavat samaa kuin yllä.

Tämä reaktio suoritetaan yleisesti tunnetulla tavalla. Niinpä reaktio suoritetaan alkaalisissa olosuhteissa sopivassa liuotuksessa, kuten bensyylialkoholissa keittämällä reaktioseosta joitakin tunteja. Tällöin fenoli konvertoituu pääasiassa sen metallifenolaatiksi, kuten alkalimetallifenolaatiksi ennen kuin se lisääntään kaavan VI asetidinoliin.

Edelleen voidaan lohkaista pois jäännös yllä olevan kaavan I yhdisteestä, jossa aminoryhmän tyypiatomiin ja/tai hydroksiryhmiin on kiinnittynyt lohkeava jäännös.

Tällaisia lohkeavia jäännöksiä ovat erityisesti ne, jotka ovat lohkaistavissa solvolyyysillä, pelkistyksellä, pyrolyysillä tai käymisreaktiolla.

Solvolyyysillä lohkaistavia jäännöksiä ovat mieluummin hydrolyysillä tai ammonolyyysillä lohkaistavat jäännökset.

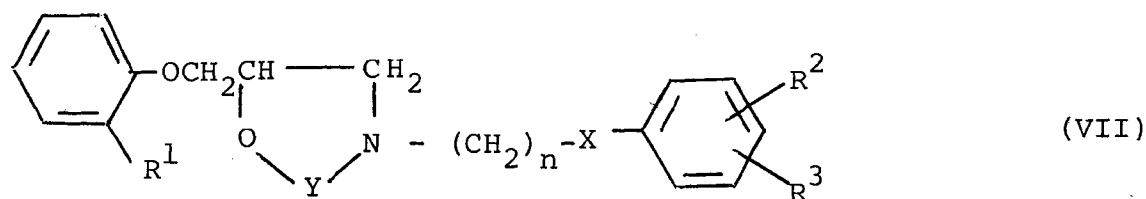
Hydrolyysillä lohkaistavia jäännöksiä ovat esim. asyylijäännös, jotka läsnäollessaan ovat funktionaalisesti vaihtelevia karboksiryhmiä, esim. oksikarbonyylijäännöksiä kuten alkoksikarbonyylijäännöksiä, esim. tert.-butoksikarbonyylijäännös tai etoksikarbonyylijäännös, aralkoksikarbonyylijäännökset, kuten fenyylialemmat alkoksikarbonyylijäännökset, esim. karbobensyylioksijäännös, halogeenikarbonyylijäännös, esim. kloorikarbonyylijäännös, edelleen aryyli-sulfonyylijäännökset, kuten tolueenisulfonyyli- tai bromibenseenisulfonyylijäännökset ja mahdollisesti halogenoidut, kuten fluora-
tut alemmat alkanoyylijäännökset, kuten formyyl-, asetyyli- tai trifluoriasetyylijäännökset tai bensyylijäännös tai syanoryhmät tai silyylijäännökset, kuten trimetyylisilyylijäännös.

Yllä mainituista jäännöksistä, jotka ovat läsnä hydroksiryhmissä ja jotka jäännökset ovat lohkaistavissa hydrolyysillä, käytetään mieluummin oksikarbonyylijäännöksiä ja alempia alkanoyylijäännöksiä tai bensoyylijäännöksiä.

Yllä mainittujen ohella käytetään myös kaksoissidosjäännöksiä, jotka ovat lohkaistavissa aminoryhmästä hydrolyysillä, esim. alkylideeni- tai bensylideenijäännöstä tai fosforylideeniryhmää, kuten trifenyylifosforylideeniryhmää, jolloin tyypiatomi saa positiivisen varauksen.

Jäännökset, jotka ovat lohkaistavissa hydroksiryhmästä ja aminoryhmästä hydrolyysillä, ovat sitä paitsi kaksiarvoisia jäännöksiä, kuten esiintyvissä tapauksissa substituoitu metyleeniryhmä. Substituentteina metyleenijäännöksissä voidaan käyttää mitä tahansa orgaanista jäännöstä, jolloin hydrolyysissä ei ole merkitystä, mikä yhdiste on metyleenijäännöksen substituenttina. Metyleenisubstituentteina voidaan käyttää alifaattisia tai aromaattisia jäännöksiä kuten yllä mainittuja alkyyli- tai aryyli-ryhmiä, kuten fenyyli- tai pyridyyli-ryhmiä. Hydrolyysi voidaan suorittaa millä tahansa yleisellä tavalla, sopivasti emäksisessä tai mieluummin happamassa väliaineessa.

Yhdisteitä, joissa on hydrolyysillä lohkaistavissa olevat jäännökset, ovat yhdisteet, joilla on kaava VII



jossa R^1 , R^2 , R^3 , n ja X tarkoittavat samaa kuin yllä ja Y on karbonyyli- tai tiokarbonyylijäännös.

Hydrolyysi suoritetaan analogisella tavalla, esim. hydrolysointiaineen läsnäollessa, esim. happaman aineen kuten laimeiden mineraalihappojen, kuten rikkihapon tai halogeenihapon läsnäollessa tai emäksisten aineiden kuten alkalimetallihydroksidien, kuten natriumhydroksidin läsnäollessa. Oksikarbonyylijäännökset, aryyli-sulfonyylijäännökset ja syanoryhmät voidaan sopivalla tavalla lohkaista pois happamien aineiden, kuten halogeenihapon, sopivasti bromivetyhapon avulla. Lohkaisu voi sopivasti tapahtua käyttäen laimeaa bromivetyhappoa, mahdollisesti seoksena etikkahapon kanssa. Syanoryhmät on suositeltavaa lohkaista bromivetyhapon avulla korotetussa lämpötilassa, kuten kiehuvaan bromivetyhappoon "bromisyanometelmän" (v. Braun) mukaisesti. Edelleen esim. tert.-butoksikarbonyylijäännös voidaan lohkaista pois vedettömissä olosuhteissa käsittelemällä sopivalla hapolla, kuten trifluorietikkahapolla. Happamia aineita on suositeltavaa käyttää kaavan VI yhdisteiden hydrolyysissä.

Ammonolyysillä lohkaistavia jäännöksiä ovat erityisesti halogeenikarbonyylijäännökset, kuten kloorikarbonyylijäännös. Ammonolyysi

voidaan suorittaa yleisellä tavalla, esim. amiinin avulla, joka sisältää vähintään yhden typpi-atomiin sitoutuneen vetyatomin, kuten mono- tai dialempi alkyylimiamiini, esim. metyylimiamiini tai dimetyylimiamiini tai erityisesti ammoniakki, mieluummin korotetussa lämpötilassa. Ammoniakin sijasta voidaan käyttää ainetta, joka tuottaa ammoniakkia, kuten heksametyleenitetra-amiinia.

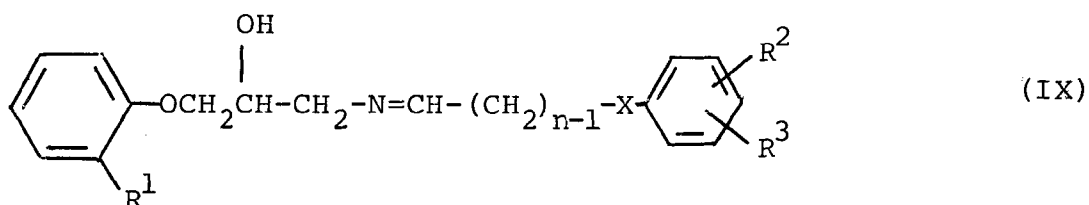
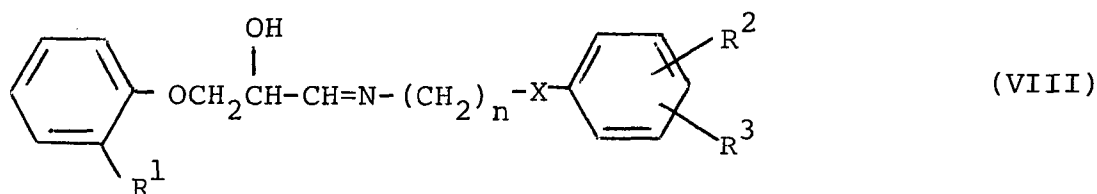
Pelkistyksen avulla lohkaistavia jäännöksiä ovat esim. α -aryylialkyylijäännös, kuten bensyylijäännös tai α -aralkoksikarbonyylijäännös kuten bensyylioksikarbonyylijäännös, joka voidaan yleisellä tavalla lohkaista pois hydrogenolyysillä, erityisesti katalyyttisesti aktivoitulla vedyllä, kuten vedyllä hydraavien katalyyttien, esim. Raney-nikkelin läsnäollessa. Muita hydrogenolyysillä lohkaistavissa olevia jäännöksiä ovat 2-halogeenialkoksikarbonyylijäännökset, kuten 2,2,2-trikloorietoksikarbonyylijäännökset tai 2-jodietoksi- tai 2,2,2-tribromietoksikarbonyylijäännökset, jotka voidaan lohkaista pois yleisellä tavalla, sopivasti metallisen pelkistyksen avulla (niinkutsuttu syntymätilainen vety). Syntymätilaista vetyä voidaan saada antamalla metallin tai metallilejeerinkien kuten amalgaaman vaikuttaa yhdisteisiin, jotka tuottavat vetyä, kuten karboksihappoihin, alkoholeihin tai veteen, jolloin erityisesti sinkkiä tai sinkkilejeerinkejä yhdessä etikkahapon kanssa voidaan käyttää. 2-halogeenialkoksikarbonyylijäännösten hydrogenolyysi voi edelleen tapahtua käyttäen kromi- tai kromi(II)-yhdisteitä, kuten kromi(II)kloridia tai kromi(II)asetaatia.

Pelkistyksellä lohkaistava jäännös voi olla myös aryylisulfonyyliryhmä, kuten tolueenisulfonyyliryhmä, joka voidaan yleisellä tavalla lohkaista pois pelkistämällä käyttäen syntymätilaista vetyä, esim. alkalimetallin, kuten litiumin tai natriumin avulla nestemäisessä ammoniakissa ja sopivasti se voidaan lohkaista pois typpi-atomista. Pelkistystä suoritettaessa on varottava, ettei muihin pelkistyviin ryhmiin vaikuteta.

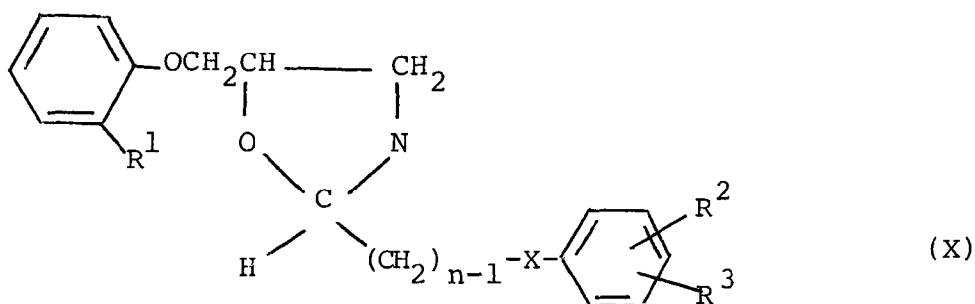
Pyrolyysin avulla lohkaistavia jäännöksiä, erityisesti typpi-atomista lohkaistavia jäännöksiä ovat joissakin tapauksissa substituoidut ja sopivasti substituomattomat karbonyyliryhmät. Sopivia substituentteja ovat esim. alemmat alkyyli- tai aryyli alemmat alkyyliryhmät, kuten metyyli- tai bensyyli- tai aryyli-ryhmät, kuten fenyyli-ryhmä; pyrolyysi suoritetaan yleisellä tavalla, jolloin saattaa olla tarpeen varoa muita termisesti herkkiä ryhmiä.

Käymisreaktiolla lohkeavia jäännöksiä, erityisesti typpiatomista lohkeavia jäännöksiä ovat joissakin tapauksissa substituoidut, mutta kuitenkin sopivasti substituomattomat karbamoyyliryhmät. Sopivia substituentteja ovat esim. alemmat alkyyli- tai aryyli alemmat alkyyli- tai bensyyli- tai aryyli-ryhmät, kuten metyyli- tai bensyyli-ryhmät, tai aryyli-ryhmät kuten fenyyli-ryhmä. Käymisreaktio suoritetaan yleisellä tavalla esim. ureaasientsyymien tai soijapapu-uutteiden avulla n. 20°C:ssa tai lievästi korotetussa lämpötilassa.

Edelleen Schiff'in emäs, jolla on kaava VIII tai IX

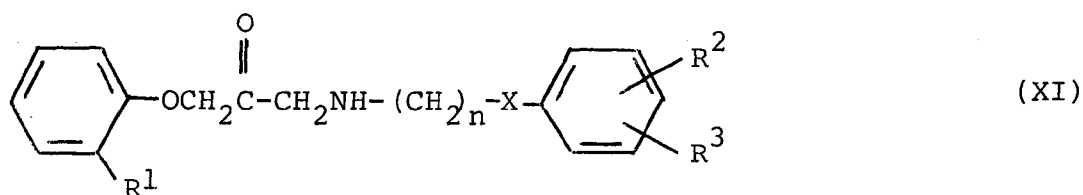


tai syklinen tautomeeri, joka vastaa kaavaa IX tai kaavaa X



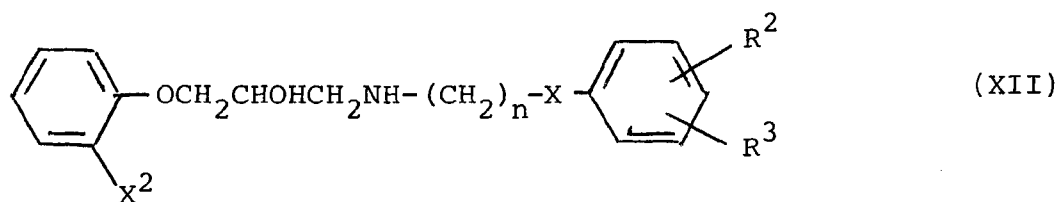
voidaan pelkistää, joissa kaavoissa R^1 , R^2 , R^3 , n ja X tarkoittavat samaa kuin yllä, ja jolloin kaavan IX ja X yhdisteitä voi myös esiintyä. Tämä pelkistys voidaan suorittaa yleisellä tavalla, esim. käyttäen di-kevytmetallihydridiä, kuten natriumboorihydridiä, litiumalumiinihydridiä, käyttäen hydridiä, kuten Boran-valmistetta muurahaishapon kanssa, tai katalyyttisen hydrauksen avulla, kuten vedyllä Raney-nikkelin läsnäollessa. Pelkistettäessä on varottava, ettei muihin ryhmiin vaikuteta.

Edelleen oksiryhmä yhdisteessä, jolla on kaava XI



jossa R^1 , R^2 , R^3 , n ja X tarkoittavat samaa kuin yllä, voidaan pelkistää hydroksiryhmäksi. Tämä pelkistys suoritetaan yleisellä tavalla, erityisesti käyttäen yllä mainitun kaltaista di-kevytmetallihydridiä, tai "Meerwein-Pondorf-Verley-menetelmän" tai sen modifikaation mukaisesti käyttäen sopivasti reaktiokomponenttina ja liuottimena alkanolia, kuten isopropanolia ja käyttäen metalli-alkanolaattia, kuten metalli-isopropanolaattia, esim. alumiini-isopropanolaattia.

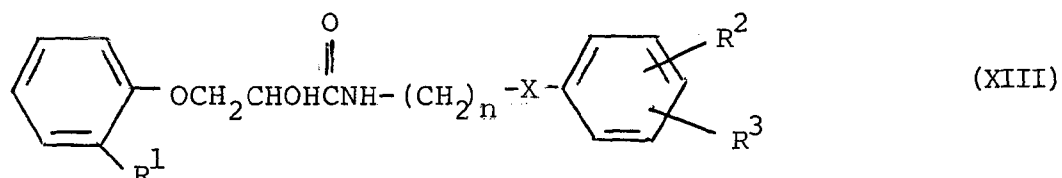
Edelleen yhdisteessä, jolla on kaava XII



jossa R^2 , R^3 , n ja X tarkoittavat samaa kuin yllä ja jossa X^2 on jäännös, joka voidaan muuttaa jäännökseksi R^1 , muutetaan X^2 ryhmäksi R^1 .

Edelleen oksoryhmä yhdisteessä, joka vastaa kaavan I yhdisteitä ja jossa on oksoryhmä typpiin sitoutuneessa hiiliatomissa, voidaan pelkistää kahdella vetyatomilla.

Sanottuja yhdisteitä ovat esim. ne, joilla on kaava XIII



jossa R^1 , R^2 , R^3 , n ja X tarkoittavat samaa kuin yllä.

Pelkistys voidaan suorittaa yllä kuvatun tavan mukaisesti käyttäen kompleksisia metallihydridejä, esim. litiumalumiinihydridiä tai di-isobutyylialumiinihydridiä. Reaktio tapahtuu sopivasti inertissä

liuottimessa, kuten eetterissä, esim. dietyylieetterissä tai tetrahydrofuraanissa.

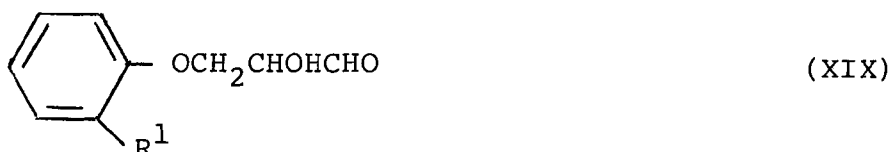
Yleisesti tunnetulla tavalla substituentteja voidaan vaihdella saaduista yhdisteistä lopputuotteen puitteissa samoin kuin saatuja yhdisteitä voidaan liittää, lohkaista pois tai muuttaa muiksi lopputuotteiksi yleisesti tunnetulla tavalla.

Riippuen prosessiolosuhteista ja lähtöaineesta lopputuote saadaan joko vapaassa muodossa tai sen happolisäyssuolan muodossa, joka sisältyy keksinnön suojapiiriin. Niinpä voidaan saada esimerkiksi emäksisiä, neutraaleja tai sekasuoloja samoin kuin puoliamino-, seskvi- tai polyhydraatteja. Uusien yhdisteiden happolisäyssuolat voidaan vanhastaan tunnetulla tavalla muuttaa vapaiksi yhdisteiksi käyttäen esim. emäksisiä aineita, kuten alkalia tai ioninvaihtoaainetta. Toisaalta saadut vapaat emäkset voivat muodostaa suoloja orgaanisten tai epäorgaanisten suolojen kanssa. Happolisäyssuoloja valmistettaessa käytetään mieluummin sellaisia suoloja, jotka muodostavat sopivia terapeuttisesti hyväksyttäviä suoloja. Tällaisia happoja ovat esim. halogeenivetyhapot, rikkihappo, fosforihappo, typpihappo, perkloorihappo, alifaattiset, alisykliset, aromaattiset tai heterosykliset karboksi- tai sulfonihapot, kuten muurahais-, etikka-, propioni-, meripihka-, glykoli-, maito-, omena-, viini-, sitruuna-, askorbiini-, maleiini-, hydroksimaleiini- tai palorypälehappo, fenyylietikka-, bensoe-, p-aminobensoe-, antraniili-, p-hydroksibensoe-, salisyyl- tai p-aminosalisyylihappo, embonihappo, metaanisulfony-, etaanisulfony-, hydroksietaanisulfony-, etyleenisulfonyhapot, halogeenibenseenisulfony-, tolueenisulfony-, naftyyli-sulfonyhapot tai sulfaniilihappo, metioniini, tryptofaani, lysiini tai arginiini.

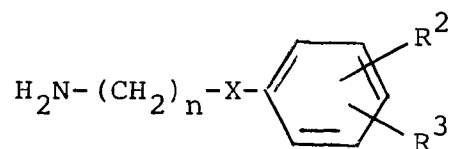
Nämä tai muut uusien yhdisteiden suolat, kuten esim. pikraatit voivat toimia puhdistavina aineina tai saadut vapaat emäkset muutetaan suoloiksi, nämä erotetaan ja emäkset vapautetaan sitten jälleen suoloista. Vapaassa muodossa ja niiden suolojen muodossa olevien uusien läheisten yhdisteiden suolaisuuden vuoksi yllä ja alla olevasta on ymmärrettävissä, että mikäli mahdollista vastaavat suolat sisällytetään vapaaseen yhdisteeseen.

Keksintö koskee myös jokaista prosessin toteutusmuotoa, jossa aloitetaan yhdisteestä, joka on saatu välituotteena jossakin prosessin vaiheessa ja suoritetaan puuttuva prosessin vaihe tai keskeytetään prosessi missä tahansa vaiheessa tai jossa muodostetaan lähtöaine reaktio-olosuhteissa, tai jossa on läsnä reaktiokomponentti, joka mahdollisesti on suolansa muodossa.

Niinpä voidaan antaa aldehydin, jolla on kaava XIX

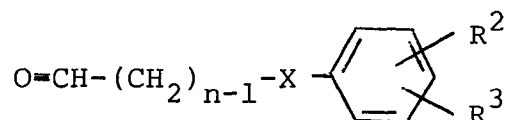


jossa R^1 tarkoittaa samaa kuin yllä, reagoida amiinin kanssa, jolla on kaava



jossa R^2 , R^3 , n ja X tarkoittavat samaa kuin yllä, sopivan pelkistysaineen, kuten jonkin yllä mainitun läsnäollessa. Tällöin kaavan VII yhdiste saadaan välituotteena, joka sitten pelkistetään keksinnön mukaisesti.

Edelleen voidaan vanhastaan tunnetulla menetelmällä antaa amiinin, jolla on kaava III reagoida aldehydin tai ketonin kanssa, jolla on kaava



sopivan pelkistysaineen, kuten jonkin yllä mainitun läsnäollessa kaavan IX ja X yhdisteiden tuottamiseksi välituotteena, joka sitten pelkistetään keksinnön mukaisesti.

Uudet yhdisteet voivat riippuen lähtöaineiden ja prosessin valinnasta olla läsnä optisesti vastamerkkisinä tai rasemaattina tai jos ne sisältävät vähintään kaksi asymmetristä hiiliatomia, olla läsnä isomeeriseoksena (rasemaattiseoksena).

Saadut isomeeriseokset (rasemaattiseokset) voidaan riippuen komponentin fysikokemiallisista eroista erottaa kummankin stereomeerisesti (diastereomeerisesti) puhtaaksi rasemaatiksi esim. kromatografian ja/tai fraktioivan kiteytyksen avulla.

Saadut rasemaatit voidaan erottaa tunnettujen menetelmien mukaisesti, esim. kiteyttämällä uudelleen optisesti aktiivisesta liuottimesta, mikro-organismien avulla tai antamalla niiden reagoida optisesti aktiivisten happojen kanssa, jotka muodostavat yhdisteestä suolaja erottamalla näin saadut suolat esim. käyttämällä hyväksi niiden erilaista liukoisuutta diastereomeereihin, joista vastakkaismerkkiset komponentit voidaan vapauttaa sopivan aineen vaikutuksella. Sopivasti käyttökelpoisia optisesti aktiivisia happoja ovat esim. viinihapon, di-o-tolyyliviinihapon, omenahapon, mantelihapon, kamferisulfonihapon tai kiinanhapon L- ja D-muodot. On suositeltavaa eristää kahden vastakkaismerkkisen komponentin aktiivisempi puolisko.

Sopivasti tällaisia lähtöaineita käytetään keksinnön reaktioiden suorittamiseen, joka materiaali johtaa lopputuotteiden ryhmiin, jotka ovat ensisijaisesti erityisen toivottavia ja erityisesti nimenomaan haluttuihin ja suositeltaviin lopputuotteisiin.

Lähtöaineet ovat tunnettuja tai mikäli ne olisivat uusia, ne voidaan saada vanhastaan tunnettujen menetelmien mukaisesti.

Kliinisessä käytössä keksinnön yhdisteitä annetaan normaalisti oraalisesti peräsuolen kautta tai ruiskeena farmaseuttisen valmisteiden muodossa, joka sisältää aktiivista komponenttia joko vapaana emäksenä tai farmaseuttisesti hyväksyttävänä, myrkyttöminä happolisäyssi-suoloina, esim. hydrokloridina, laktaattina, asetaattina, sulfamaattina tms. yhdessä farmaseuttisen kantoaineen kanssa.

Näin ollen keksinnön uusien yhdisteiden mainitseminen viittaa tässä joko vapaaseen amiiniemäkseen tai vapaan emäksen happolisäyssi-suoloihin silloinkin kun yhdisteitä kuvataan yleisesti tai erikseen edellyttäen, että yhteys, jossa ilmaisuja käytetään, esim. esimerkeissä, tässä laajassa merkityksessä ei paljastaisi niitä. Kantoaine voi olla kiinteä, puolikiinteä tai nestemäinen laimennin tai kapseli. Nämä farmaseuttiset valmisteet ovat keksinnön lisäkohde.

Tavallisesti aktiivisen yhdisteen määrä on välillä 0,1-99 paino-% valmisteesta, sopivasti välillä 0,5-20 paino-% ruiskeisiin tarkoitetuissa valmisteissa ja välillä 2-50 paino-% oraaliseen käyttöön tarkoitetuissa valmisteissa.

Valmistettaessa tämän keksinnön yhdistettä sisältäviä farmaseuttisia valmisteita oraaliseen käyttöön tarkoitettujen annostusyksiköiden muodossa valittu yhdiste voidaan sekoittaa kiinteään, jauhemaiseen kantoaineeseen, esim. laktoosiin, sakkaroosiin, sorbitoliin, mannitoliin, tärkkelykseen, kuten perunatärkkelykseen, maissitärkkelykseen, amylopektiiniin, selluloosajohdannaisiin tai gelatiiniin sekä kitkaa pienentävään aineeseen, kuten magnesiumstearaattiin, kalsiumstearaattiin, polyetyleeniglykolivahoihin tms. ja puristaa tableteiksi. Jos halutaan saada päällystettyjä tabletteja, yllä valmistettu ydin voidaan päällystää sokerin väkevällä liuoksella, joka liuos voi sisältää esim. arabikumia, gelatiinia, talkkia, titaanidioksidia tms. Edelleen tabletit voidaan päällystää lakalla, joka on liuotettu helposti haihtuvaan orgaaniseen liuottimeen tai liuottimen seokseen. Tähän päällystykseen voidaan lisätä väriainetta, jotta helposti erotettaisiin toisistaan tabletit, joissa on erilaisia aktiivisia yhdisteitä tai eri määrät aktiivista yhdistettä.

Valmistettaessa pehmeitä gelatiinikapseleita (helmenmuotoisia, suljettuja kapseleita), jotka koostuvat gelatiinista ja esim. glyseriinistä tai valmistettaessa samantapaisia suljettuja kapseleita, aktiivinen yhdiste sekoitetaan kasvisöljyyn. Kovat gelatiinikapselit voivat sisältää aktiivisen yhdisteen rakeita yhdessä kiinteään, jauhemaisen kantoaineen, kuten laktoosin, sakkaroosin, sorbitolin, mannitolin, tärkkelyksen (kuten esim. perunatärkkelyksen, maissitärkkelyksen tai amylopektiinin), selluloosajohdannaisten tai gelatiinin kanssa.

Peräsuolen kautta annettavaksi tarkoitettut annostusyksiköt voidaan valmistaa peräpuikkojen muotoon, jotka sisältävät aktiivista ainetta seoksessa neutraalin rasvaperusaineen kanssa tai ne voidaan valmistaa gelatiini-persäsuolikapseleiden muotoon, jotka sisältävät aktiivista ainetta seoksena kasvisöljyn tai parafiiniöljyn kanssa.

Oraaliseen käyttöön tarkoitetut nestemäiset valmisteet voivat esiintyä siirappien tai suspensioiden muodossa, esim. liuoksina, jotka sisältävät n. 0,2-20 paino-% haluttua aktiivista ainetta, loppuosan koostuessa sokerista ja etanolin, veden, glyserolin ja propyleeniglykolin seoksesta. Haluttaessa tällaiset nestemäiset valmisteet voivat sisältää värjäysaineita, mausteaineita, sakkariinia ja karboksimeetyyliselluloosaa paksunnosaineena.

Ruoansulatuskanavan ulkopuoliseen käyttöön ruiskuttamalla tarkoitettut liuokset voidaan valmistaa aktiivisen yhdisteen vesiliuoksena, farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan vesiliuoksena, jonka väkevyys on mieluummin n. 0,5-10 paino-%. Nämä liuokset voivat sisältää myös stabilointiaineita ja/tai puskurointiaineita ja ne voivat sopivasti olla saatavissa erilaisina annostusyksikköampulleina.

Oraaliseen käyttöön tarkoitettujen farmaseuttisten tablettien valmistus suoritetaan seuraavan menetelmän mukaisesti.

Tabletteihin kuuluvat kiinteät aineet jauhetaan tai seulotaan tiettyyn hiukkaskokoon. Sideaine homogenisoidaan ja suspendoidaan tiettyyn määrään liuotinta. Terapeuttinen yhdiste ja tarpeelliset apuaineet sekoitetaan keskenään samalla kun sideaineliuosta sekoitetaan mukaan jatkuvasti ja vakionopeudella ja ne kostutetaan niin, että liuos jakaantuu tasaisesti massaansa ylikostuttamatta mitään osia. Liuottimen määrä on tavallisesti sovitettu siten, että massa saa märkää lunta muistuttavan koostumuksen. Jauhemaisten seoksen kostutus sideaineliuoksella saa hiukkaset kerääntymään hie-man yhteen agglomeraateiksi ja todellinen granulointiprosessi suoritetaan siten, että massa puristetaan seulan läpi, joka on ruostumattoman teräsverkon muodossa, jonka silmäkoko on n. 1 mm. Massa asetetaan sitten ohuina kerroksina pellille kuivattavaksi kuivauskaapissa. Tämä kuivaus tapahtuu 10 tunnin aikana ja on vakioitava huolellisesti, koska granulaatin kosteusaste on erittäin tärkeä seuraavaa prosessia ja tablettien luonnetta silmälläpitäen. Kuivausta leijukerroksessa voidaan mahdollisesti käyttää. Tässä tapauksessa massaa ei aseteta pellille, vaan kaadetaan astiaan, jossa on verkkopohja.

Kuivausvaiheen jälkeen granulaatit seulotaan siten, että saadaan haluttu hiukkaskoko. Tietyissä olosuhteissa jauhe on poistettava.

Niin kutsuttuun lopulliseen sekoitukseen lisätään irrottavia, kitkaa pienentäviä ja tartuntaa estäviä aineita. Tämän sekoituksen jälkeen massalla on sen oikea koostumus tabletointivaihetta varten.

Puhdistettu tabletinmeistokone varustetaan tietyllä sarjalla meistejä ja teriä, minkä jälkeen testataan sopiva säätö tablettien painolle ja puristusasteelle. Tablet in paino määrää kussakin tablettissa olevan annoksen koon ja se lasketaan lähtien granulaateissa olevan terapeuttisen aineen määrästä. Puristusaste vaikuttaa tabletin kokoon, sen lujuuteen ja kykyyn hajaantua vedessä. Erityisesti mitä tulee kahteen jälkimmäiseen ominaisuuteen puristuspaineen (0,5-5 ton) valinta merkitsee melkoista tasapainoittelua. Kun oikea säätö on asetettu, aloitetaan tablettien valmistus, jota suoritetaan nopeudella 20 000-200 000 tablettia tunnissa. Tablettien puristaminen vaatii eri pitkiä aikoja ja se riippuu panoksen suuruudesta.

Tabletit vapautetaan kiinni tarttuneesta jauheesta erikoislaitteissa ja varastoidaan sitten suljettuihin pakkauksiin, kunnes ne toimitetaan edelleen.

Monet tabletit, erityisesti nämä, jotka ovat karkeita ja kiteisiä, päällystetään pintakerroksella. Tämä tarkoittaa, että ne päällystetään sokerikerroksella tai jollakin muulla sopivalla päällysteellä.

Tabletit pakataan tavallisesti koneilla, joissa on elektroninen laskijalaite. Eri tyyppisiä pakkauksia ovat lasi- tai muovitolkit mutta myös rasiat, putkilot ja erityiset annostukseen soveltuvat pakkaukset.

Aktiivisen aineen päivittäinen annos vaihtelee ja se riippuu antamistavasta, mutta yleissääntönä se on 100-400 mg/päivä aktiivista ainetta oraalisisä käytössä ja 5-20 mg/päivä suonensisäisessä käytössä.

Seuraavassa kuvataan keksinnön periaatetta ja soveltamista rajoittumatta kuitenkaan siihen. Lämpötila annetaan Celsius-asteina.

Esimerkki 1

3- $\sqrt{2}$ -(4-hydroksifenoksi)-etyyliamino $\sqrt{7}$ -1-o-metyylifenoksiopropanoli-2:n valmistus

2,5 g 1,2-epoksi-3-o-metyylifenoksiopropania sekoitettiin 1,5 g:aan 2-(4-hydroksifenoksi)-etyyliamiinia ja 25 ml:aan isopropanolia ja koko liuosta refluksoitiin 1,5 tuntia. Liuos haihdutettiin sen jälkeen tyhjössä. Näin saatu emäs liuotettiin asetoniin ja hydrokloridi saostettiin käyttäen HCl:a eetterissä. Hydrokloridi suodatettiin pois ja pestiin asetonitriilillä. 3- $\sqrt{2}$ -(4-hydroksifenoksi)-etyyliamino $\sqrt{7}$ -1-o-metyylifenoksiopropanoli-2:n saanto oli 1,5 g. Sulamispiste 150°C (HCl). Rakenne määritettiin käyttäen NMR-spektriä.

Esimerkki 2

3- $\sqrt{2}$ -(2-hydroksifenoksi)-etyyliamino $\sqrt{7}$ -1-o-metyylifenoksiopropanoli-2 valmistettiin esimerkin 1 mukaisesti käyttäen lähtöaineina 1,2-epoksi-3-(o-metyyli)fenoksiopropania ja 2-(2-hydroksifenoksi)-etyyliamiinia. Sen hydrokloridin sulamispiste on 80°C. Sen rakenne määritettiin NMR:n ja ekvivalenttipainon avulla.

Esimerkki 3

3- $\sqrt{2}$ -(2-metoksifenoksi)-etyyliamino $\sqrt{7}$ -1-o-metyylifenoksi-propanoli-2 valmistettiin esimerkin 1 mukaisesti käyttäen lähtöaineina 1,2-epoksi-3-o-metyylifenoksiopropania ja 2-(2-metoksifenoksi)-etyyliamiinia. Tartraatin sulamispiste on 91°C. Sen rakenne määritettiin NMR:n ja ekvivalenttipainon avulla.

Esimerkki 4

3- $\sqrt{2}$ -(4-etyylifenoksi)-etyyliamino $\sqrt{7}$ -1-o-metyylifenoksi-propanoli-2 valmistettiin esimerkin 1 mukaisesti käyttäen lähtöaineina 1,2-epoksi-3-o-metyylifenoksiopropania ja 2-(4-etyylifenoksi)-etyyliamiinia. Hydrokloridi sulii 127°C:ssa.

Esimerkki 5

3- $\sqrt{2}$ -(4-metoksifenoksi)-etyyliamino $\sqrt{7}$ -1-o-metyylifenoksiopropanoli-2 valmistettiin esimerkin 1 mukaisesti käyttäen lähtöaineina 1,2-epoksi-3-o-metyylifenoksiopropania ja 2-(4-metoksifenyyli)-etyyli-

amiinia. Hydrokloridi sulii 168°C:ssa.

Esimerkki 6

3- $\sqrt{2}$ -(3,4-dimetoksifenoksi)-etyyliamino $\sqrt{7}$ -1-o-metyylifenoksi-propanoli-2 valmistettiin esimerkin 1 mukaisesti käyttäen lähtöaineina 1,2-epoksi-3-o-metyylifenoksi-propania ja 2-(3,4-dimetoksifenoksi)-etyyliamiinia. Hydrokloridi sulii 160°C:ssa.

Esimerkki 7

3- $\sqrt{2}$ -(4-syanofenoksi)-etyyliamino $\sqrt{7}$ -1-o-metyylifenoksi-propanoli-2 valmistettiin esimerkin 1 mukaisesti käyttäen lähtöaineina 1,2-epoksi-3-o-metyylifenoksi-propania ja 2-(4-syanofenoksi)-etyyliamiinia. Hydrokloridin sulamispiste on 126°C.

Esimerkki 8

3- $\sqrt{2}$ -(4-metoksietoksifenoksi)-etyyliamino $\sqrt{7}$ -1-o-metyylifenoksi-propanoli-2 valmistettiin esimerkin 1 mukaisesti käyttäen lähtöaineina 1,2-epoksi-3-o-metyylifenoksi-propania ja 2-(4-metoksietoksifenoksi)-etyyliamiinia. Hydrokloridin sulamispiste on 149°C.

Esimerkki 9

3- $\sqrt{2}$ -(4-hydroksifenoksi)-etyyliamino $\sqrt{7}$ -3-o-syanofenoksi-propanoli-2 valmistettiin esimerkin 1 mukaisesti käyttäen lähtöaineina 1,2-epoksi-3-o-syanofenoksi-propania ja 2-(4-hydroksifenoksi)-etyyliamiinia. Tartraatti sulii 52°C:ssa.

Esimerkki 10

3- $\sqrt{2}$ -(4-hydroksifenoksi)-etyyliamino $\sqrt{7}$ -1-o-allyylioksifenoksi-propanoli-2 valmistettiin esimerkin 1 mukaisesti käyttäen lähtöaineina 1,2-epoksi-3-o-allyylioksifenoksi-propania ja 2-(4-hydroksifenoksi)-etyyliamiinia. Sulamispiste 105°C (tartraatti).

Esimerkki 11

3- $\sqrt{2}$ -(4-hydroksifenoksi)-etyyliamino $\sqrt{7}$ -1-o-allyylifenoksi-propanoli-2 valmistettiin esimerkin 1 mukaisesti käyttäen lähtöaineina 1,2-epoksi-3-o-allyylifenoksi-propania ja 2-(4-hydroksifenoksi)-etyyliamiinia.

Esimerkki 12

2- $\sqrt{2}$ -(4-hydroksifenoksi)-etyyliamino $\sqrt{7}$ -1-o-metoksifenoksi-propanoli-2

valmistettiin esimerkin 1 mukaisesti käyttäen lähtöaineina 1,2-epoksi-3-o-metoksifenoksisipropaania ja 2-(4-hydroksifenoksi)-etyyliamiinia.

Esimerkki 13

3- $\sqrt{2}$ -(4-hydroksifenoksi)-etyyliamino $\sqrt{7}$ -1-o-etyylifenoksi-propanoli-2 valmistettiin esimerkin 1 mukaisesti käyttäen lähtöaineina 1,2-epoksi-3-o-etyylifenoksisipropaania ja 2-(4-hydroksifenoksi)-etyyliamiinia.

Esimerkki 14

3- $\sqrt{2}$ -(4-hydroksifenyylitio)-etyyliamino $\sqrt{7}$ -1-o-syanofenoksi-propanoli-2 valmistettiin esimerkin 1 mukaisesti käyttäen lähtöaineina 1,2-epoksi-3-o-syanofenoksisipropaania ja 2-(4-hydroksifenyylitio)-etyyliamiinia.

Esimerkki 15

3- $\sqrt{3}$ -(4-hydroksifenoksi)-propyyliamino $\sqrt{7}$ -1-o-allyylifenoksisipropanol-2 valmistettiin esimerkin 1 mukaisesti käyttäen lähtöaineina 1,2-epoksi-3-o-allyylifenoksisipropaania ja 3-(4-hydroksifenoksi)-propyyliamiinia.

Esimerkki 16

3- $\sqrt{2}$ -(3,4-dimetoksifenoksi)-etyyliamino $\sqrt{7}$ -1-o-allyylioksifenoksi-propanoli-2 valmistettiin esimerkin 1 mukaisesti käyttäen lähtöaineina 1,2-epoksi-3-o-allyylioksifenoksisipropaania ja 2-(3,4-dimetoksifenoksi)-etyyliamiinia.

Esimerkki 17

3- $\sqrt{2}$ -(2-kloorifenoksi)-etyyliamino $\sqrt{7}$ -1-o-allyylifenoksi-propanoli-2 valmistettiin esimerkin 1 mukaisesti käyttäen 1,2-epoksi-3-o-allyylifenoksisipropaania ja 2-(2-kloorifenoksi)-etyyliamiinia.

Esimerkki 18

3- $\sqrt{2}$ -(4-hydroksifenoksi)-etyyliamino $\sqrt{7}$ -1-o-propargyylioksifenoksi-propanoli-2 valmistettiin esimerkin 1 mukaisesti käyttäen lähtöaineina 1,2-epoksi-3-o-propargyylioksifenoksisipropaania ja 2-(4-hydroksifenoksi)-etyyliamiinia.

Esimerkki 19

3- $\sqrt{2}$ -(4-metoksifenoksi)-etyyliamino $\sqrt{7}$ -1-o-syanofenoksi-propanoli-2

valmistettiin esimerkin 1 mukaisesti käyttäen lähtöaineina 1,2-epoksi-3-o-syanofenoksi-3-propanolia ja 2-(4-metoksifenoksi)-etyyliamiinia. Sp. 134°C hydrokloridina.

Esimerkki 20

3- $\sqrt{2}$ -(2-hydroksifenoksi)-etyyliamino $\sqrt{7}$ -1-o-syanofenoksi-3-propanoli-2 valmistettiin esimerkin 1 mukaisesti käyttäen lähtöaineina 1,2-epoksi-3-o-syanofenoksi-3-propanolia ja 2-(2-hydroksifenoksi)-etyyliamiinia. Sp. 181°C hydrokloridina.

Esimerkki 21

3- $\sqrt{2}$ -(4-hydroksi-3-metoksifenoksi)-etyyliamino $\sqrt{7}$ -1-o-syanofenoksi-3-propanoli-2 valmistettiin esimerkin 1 mukaisesti käyttäen lähtöaineina 1,2-epoksi-3-o-syanofenoksi-3-propanolia ja 2-(4-hydroksi-3-metoksifenoksi)-etyyliamiinia. Sp. 78°C hydrokloridina.

Esimerkki 22

3- $\sqrt{2}$ -(3,5-dimetoksifenoksi)-etyyliamino $\sqrt{7}$ -1-o-syanofenoksi-3-propanoli-2 valmistettiin esimerkin 1 mukaisesti käyttäen lähtöaineina 1,2-epoksi-3-o-syanofenoksi-3-propanolia ja 2-(3,5-dimetoksifenoksi)-etyyliamiinia. Sp. 159°C hydrokloridina.

Esimerkki 23

3- $\sqrt{2}$ -(4-hydroksifenoksi)-etyyliamino $\sqrt{7}$ -1-o-pyrrolyylifenoksi-3-propanoli-2 valmistettiin esimerkin 1 mukaisesti käyttäen lähtöaineina 1,2-epoksi-3-o-pyrrolyylifenoksi-3-propanolia ja 2-(4-hydroksifenoksi)-etyyliamiinia. Sp. 150°C meripihkahappolisäyssi-suolana.

Esimerkki 24

2 % (paino/tilavuus) aktiivista ainetta sisältävä siirappi valmistettiin seuraavista aineosista:

3- $\sqrt{2}$ -(4-hydroksifenyyli)-1-metyylietyyliamino $\sqrt{7}$ -1-o-metyylifenoksi-3-propanoli-2 · HCl	2,0	g
Sakkariinia	0,6	g
Sokeria	30,0	g
Glyseriiniä	5,0	g
Mausteaineita	0,1	g
Etanolia 96 %	10,0	g
Tislattua vettä	100 ml:aan saakka	

Sokeri, sakkariini ja eetterisuola liuotettiin 60 g:aan lämmintä vettä. Jäähdytyksen jälkeen glyseriini ja mausteaineiden liuos liuotettuna etanoliin lisättiin. Seokseen lisättiin sitten vettä 100 ml:aan saakka.

Yllä annettu aktiivinen aine voidaan korvata muilla farmaseuttisesti hyväksyttävillä happolisäyssi-suoloilla.

Esimerkki 25

3- $\sqrt{2}$ -(4-hydroksifenyyli)-1,1-dimetyylietyyliamino-1-o-allyylifenoksi-7-propanoli-2 hydrokloridia (250 g) sekoitettiin laktoosiin (175,8 g), perunatärkkelykseen (169,7 g) ja kolloidiseen piihappoon (32 g). Seos kostutettiin gelatiinin 10 %:lla liuoksella ja rakeistettiin 12-meshin seulan läpi. Kuivauksen jälkeen perunatärkkelystä (160 g), talkkia (50 g) ja magnesiumstearaattia (5 g) sekoitettiin mukaan ja näin saatu seos puristettiin tableteiksi (10 000), jotka sisälsivät 25 mg aktiivista ainetta. Tabletit markkinoidaan varustettuna murtouralla muun kuin 25 mg:n annoksen tai sen monikertojen aikaansaamiseksi murrettuna.

Esimerkki 26

Valmistettiin rakeita 3- $\sqrt{2}$ -(4-hydroksifenyyli)-1-metyylietyyliamino-7-1-o-propargyylioksifenoksi-propanoli-2:sta (250 g), laktoosista (175,9 g) ja polyvinyylipyrrolidonin alkoholiliuoksesta (25 g). Kuivausvaiheen jälkeen rakeisiin sekoitettiin talkkia (25 g), perunatärkkelystä (40 g) ja magnesiumstearaattia (2,50 g) ja puristettiin 10 000 tabletiksi, jotka olivat kaksoiskuperia. Nämä tabletit päällystettiin ensin 10 %:sella sellakan alkoholiliuoksella ja sen jälkeen vesiliuoksella, joka sisälsi sakkaroosia (45 %), arabikumia (5 %), gelatiinia (4 %) ja väriainetta (0,2 %). Talkkia ja pölysokeria käytettiin pulverointiin ensimmäisten viiden päällystyksen jälkeen. Päällyste päällystettiin sitten 66 %:sella sokerisiirapilla ja kiilloitettiin 10 %:sella karnaubavahan hiilitetrakloridiliuoksella.

Esimerkki 27

3- $\sqrt{2}$ -(4-hydroksifenyyli)-1,1-dimetyylietyyliamino-7-3-o-etyylifenoksi-propanoli-2-hydrokloridia (1 g), natriumkloridia (0,8 g) ja askorbiinihappoa (0,1 g) liuotettiin riittävään määrään tislattua vettä, jotta saatiin 100 ml liuosta. Tätä liuosta, joka sisältää

10 mg aktiivista ainetta jokaisessa ml:ssa, käytettiin ampullien täyttämiseen, jotka steriloidtiin kuumentamalla 120°C :ssa 20 minuuttia.

Esimerkki 28 (menetelmä b + e)

10 g o-metyylifenyyli glysydylietteriä 100 ml:ssa etanolia kylästettiin kaasumaisella ammoniakilla ja seosta kuumennettiin autoklaavissa kiehuvalle vesihauteelle 4 tuntia. Liuotin haihdutettiin ja jäännös liuotettiin etyyliasetaatilla ja HCl-kaasua syötettiin siihen. Tällöin hydrokloridi saostui ja se suodatettiin pois ja liuotettiin 50 ml:aan etanolia, johon oli lisätty 2-(4-metoksimetoksi)-fenoksi-etyylikloridia ja 15 g K_2CO_3 :a. Seosta kuumennettiin autoklaavissa 130°C :ssa 10 tuntia minkä jälkeen liuotin haihdutettiin ja jäännöstä käsiteltiin 100 ml:lla 2-N HCl 1 tunti ympäristön lämpötilassa. Vesifaasi tehtiin alkaaliseksi ammoniakilla ja uutettiin etyyliasetaatilla. Liuotinfasi kuivatettiin K_2CO_3 :lla, minkä jälkeen saatiin 1- $\sqrt{2}$ -(4-hydroksi)-fenoksi-etyyliamino)-3-(o-metoksifenoksi)-propanoli-2:a. Saatu emäs muutettiin hydrokloridiksi, 1- $\sqrt{2}$ -(4-hydroksi)-fenoksi-etyyliamino)-3-(o-metyylifenoksi)-propanoli-2-hydrokloridiksi. Sulamispiste 150°C .

Esimerkki 29 (menetelmä c + e)

2,4 g Na liuotettiin 100 ml:aan etanolia, minkä jälkeen lisättiin 10,8 g o-metyylifenolia ja sitten 22,9 g (1- $\sqrt{2}$ -(4-metoksimetoksi)-fenoksi-etyyliamino)-3-klooripropanoli-2:a. Seosta kuumennettiin autoklaavissa kiehuvalle vesihauteelle 10 tuntia. Sen jälkeen se suodatettiin ja suodos haihdutettiin kuiviin. Jäännöstä käsiteltiin 2-N HCl:lla 1 tunti ympäristön lämpötilassa ja uutettiin eetterillä, minkä jälkeen vesifaasi tehtiin alkaaliseksi ammoniakilla ja uutettiin eetterillä. Eetterifaasi kuivatettiin MgSO_4 :lla ja saatiin 1- $\sqrt{2}$ -(4-hydroksi)fenoksietyyliamino)-3-(o-metyylifenoksi)-propanoli-2:a ja se muutettiin hydrokloridiksi ja eristettiin. Sulamispiste 150°C .

Esimerkki 30 (menetelmä d)

0,116 moolia o-metyylifenolia sekoitettiin 0,080 mooliin 1- $\sqrt{2}$ -(4-metoksimetoksifenoksi)etyyli)-3-asetidinolia, 0,500 mooliin bensyylialkoholia ja 0,003 mooliin KOH:a. Seosta refluksoitiin samalla sekoittaen 6 tuntia 140°C :ssa ja jäädytettiin ja uutettiin 2-N HCl:lla. Vesifaasin annettiin seistä 1 tunti ympäristön lämpötilas-

sa, tehtiin sitten alkaaliseksi ja uutettiin lopuksi kloroformilla. Kuivauksen ja haihdutuksen jälkeen jäännös liuotettiin eetteriin ja liuokseen lisättiin HCl:n eetteriliuosta. Hydrokloridi suodattettiin pois ja pestiin asetonilla. 3- $\sqrt{2}$ -(4-hydroksifenoksi)etyyliamino-7-1-(o-metyylifenoksi)-propanoli-2:n hydrokloridi sulii 150°C:ssa.

Esimerkki 31 (menetelmä f)

Yllä olevan esimerkin 23 mukaisesti valmistettiin 1-amino-3-(o-metyylifenoksi)propanoli-2:a. 5 g tätä yhdistettä liuotettiin 50 ml:aan metanolia ja 15 g 4-hydroksifenoksi-asetaldehydiä lisättiin, jolloin saatiin 3- $\sqrt{2}$ -(4-hydroksifenoksi)etyyli-imino-7-1-o-metyylifenoksi-propanoli-2:a. Liuos jäähdytettiin 0°C:een ja tässä lämpötilassa lisättiin 5 g natriumboorihydridiä vähitellen, jolloin iminoyhdiste pelkistyi. Lämpötilan annettiin sitten nousta ympäristön lämpötilaan ja 1 tunnin kuluttua lisättiin 150 ml H₂O ja koko seos uutettiin eetterillä. Eetterifaasi kuivattiin MgSO₄:lla ja haihdutettiin. Jäännös muutettiin hydrokloridikseen. Tällä tavoin saatiin 3- $\sqrt{2}$ -(4-hydroksifenoksi)-etyyliamino-7-1-(o-metyylifenoksi)propanoli-2·HCl:a. Sulamispiste 150°C.

Esimerkki 32 (menetelmä g)

1,0 g 3-o-metyylifenoksi-1- $\sqrt{2}$ -(4-hydroksifenoksi)etyyliamino-7-propaani-2:a liuotettiin 25 ml:aan metanolia ja liuos jäähdytettiin 0°C:een jäähauteella. 0,25 g NaBH₄ lisättiin vähitellen samalla sekoittaen aluksi 0°C:ssa 1 tunnin ajan ja sitten ympäristön lämpötilassa 0,5 tuntia. Näin saatu liuos haihdutettiin, minkä jälkeen lisättiin 50 ml H₂O:a. Vesifaasi uutettiin 3 kertaa 50 ml:lla kloroformia, talteen kerätty kloroformifaasi kuivattiin ja haihdutettiin. Hydrokloridi saostettiin jäännöksen eetteriliuoksesta lisäämällä HCl:a sisältävää eetteriä. Uudelleenkiteytys suoritettiin asetonista. 3- $\sqrt{2}$ -(4-hydroksifenoksi)-etyyliamino-7-1-(o-metyylifenoksi)-propanoli-2:n hydrokloridi sulii 150°C:ssa.

Esimerkki 33 (menetelmä h)

3- $\sqrt{2}$ -(4-hydroksifenoksi)etyyliamino-7-1-(o-propynyylifenoksi)propanoli-2 valmistettiin yllä olevan esimerkin 1 mukaisesti 1,2-epoksi-1-o-propynyylifenoksi-3-propaanista ja 2-(4-hydroksifenoksi)-etyyliamiinista. Hydrokloridi liuotettiin etanoliin ja Pd/C-katalyyttiä lisättiin ja yhdistettä hydrattiin, kunnes laskettu määrä H₂:ä oli

absorboitunut. Suodatuksen jälkeen suodos haihdutettiin kuiviin ja jäännös kiteytettiin uudelleen etyyliasetaatista. Tällä tavoin saatiin 3- $\sqrt{2}$ -(4-hydroksifenoksi)-etyyliamino $\sqrt{7}$ -1-(o-allyylifenoksi)-propanoli-2·HCl:a.

Biologiset vaikutukset

Tämän keksinnön β -reseptoreja pidättävät aineet testattiin niiden biologisten ominaisuuksien suhteen. Kaikki yhdisteet testattiin tällöin nukutetuilla kissoilla (koirilla ja naarailla, jotka painoivat 2,5-3,5 kg), joita oli esikäsitelty reserpiinillä (5 mg/kg ruumiinpainoa lihaksensisäisesti annettuna) n. 16 tuntia ennen ko-keita. Eläimet esikäsiteltiin reserpiinillä sydämen lyöntinopeu- den ja verisuonten sileiden lihasten jäntevyyden sisäsyntyisen sympaattikushallinnan eliminoimiseksi. Kissat nukutettiin pento- barbitaalilla (30 mg/kg ruumiinpainoa annettuna vatsakalvonsisäi- sestä) ja tekohengitettiin huoneilmalla. Moleminpuolinen kiertäjä- hermon katkaisu suoritettiin kaulassa. Verenpaine saatiin kanyloi- dusta päänvaltimosta ja sydämen lyöntinopeus rekisteröitiin sydämen verenkiertonopeuden mittarista, jota seurattiin elektrokardiogram- mista (EKG). Luontainen tautia jäljittelevä beta-aktiivisuus sydä- meen nähtiin kasvaneena sydämen lyöntinopeutena lääkkeen antamisen jälkeen. Koeyhdisteitä annettiin suonensisäisesti logaritmisesti kasvavina annoksina. Saadut arvot merkittiin annos-reaktiokäyrille, joista taipumusarvot (ED_{50}) arvioitiin. Jokaisen kokeen lopussa annettiin suuret annokset isoprenaliinia maksimaalisen sydämen lyön- tinopeusreaktion aikaansaamiseksi.

Yhdisteet testattiin myös tajuissaan olevilla koirilla. Jäniskoiria koulutettiin makaamaan hiljaa ja nousemaan seisoma-asentoon asetta- malla niiden etujalat pöydälle 2 minuutiksi. Valtimoverenpaine rekisteröitiin verenpaineen siirtolaitteella, joka oli kiinnitetty koiraan sydämen tasolle. Sydämen lyöntinopeutta seurattiin EKG- käyrällä. Kaikki koirat esikäsiteltiin metyylliskopolamiinilla kier- täjähermovaikutusten välttämiseksi. Lukemat otettiin 15 minuuttia ennen ja 75 minuuttia jälkeen koeyhdisteen antamisen, ensin seläl- lään makaavassa asennossa 2 minuutin ajan ja sitten seisoma-asennos- sa 2 minuuttia. Koeyhdisteitä annettiin kasvavia annoksia 2 tunnin välein.

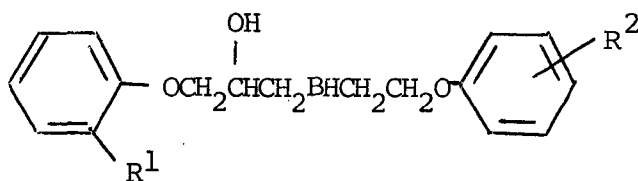
pA_2 mitattiin myös rotilla. pA_2 on vasta-aineen väkevyyden $-\log$, mikä johtaa siihen, että noradrenaliinin annos on kaksinkertaistettava noradrenaliinin saman vaikutuksen saamiseksi, kuin saadaan ilman vasta-ainetta tai $pA_2 = \log (dr-1) - \log (\text{vasta-aine})$

$$\text{jossa } dr \text{ on annossuhde} = \frac{ED_{50} \text{ noradrenaliinilla (vasta-aine)}}{ED_{50} \text{ noradrenaliinilla (vertailu)}}$$

ja kaikki väkevyydet on annettu yksiköissä mol/l. pA_2 on näin ollen α -reseptorin vaikutuksen mitta, jossa suurempi pA_2 vastaa suurempaa α -vaikutusta.

Kokeet osoittavat, että testatut yhdisteet ovat voimakkaita β -reseptorien vasta-aineita ollen sydämensелеktiivisiä ja omaten tai ollen ilman luontaista tautia jäljittelevää β -aktiivisuutta. Yhdisteet laskevat myös verenpainetta tajuissaan olevilla koirilla huomattavasti. Uusien yhdisteiden selvä verenpainetta alentava vaikutus tajuissaan olevilla koirilla riippuu verisuonten laajentamisvaikutuksesta yhdessä sydämen β -reseptorin salpauksen kanssa. Yllä mainituissa kokeissa saadut tulokset annetaan taulukossa I alla.

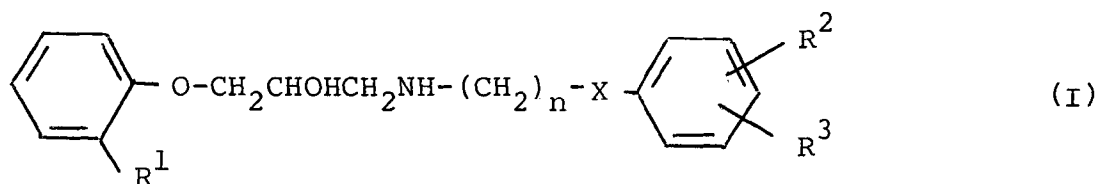
Taulukko I



R ¹	R ²	Reserpiinillä käsitelty kissa				pA ₂
		Isoprenalii- nilla aikaan- saadun sydä- men lyönti- nopeuden β- salpaus ED ₅₀ /μmol/ kg	Isoprenalii- nilla aikaan- saadun ääreis- verisuonivas- tuksen β-sal- paus ED ₅₀ /μmol/kg	Luontainen aktiivisuus Δ-lyön- tiä/min	%iso- pre- nalii- nia	
	4-OH	0,25	1,0	13	18	
-CN	4-OCH ₃	0,22	2,7	7	7	6,4
-OCH ₂ CONHC ₂ H ₄ OCH ₃	4-OH	0,05	1,8	0	0	5,1
-CN	2-OH	1,7	17	35	39	6,1
-CN	3-OCH ₃ , 4-OH	0,3	3,4	17	27	6,8
-CN	3,5-dioCH ₃	2,9	11	15	17	6,1
-CH ₃	3,4-dioCH ₃	1,5	5,8	8	11	6,0
-CH ₃	2-OCH ₃	4,5	11	8	8	7,0
-CH ₃	4-OCH ₃	0,5	8,2	17	22	5,8
-CH ₃	4-OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	0,6	10,3	25	29	5,8
-CH ₃	4-CN	1,6	30	12	17	5,9
-CH ₃	4-C ₂ H ₅	7,9	> 68	15	17	5,6
-CN	4-OH	0,08	5,5	13	15	6,3
-CH ₃	2-OH	0,6	17	30	29	6,0

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä uusien amiinien valmistamiseksi, jolla on kaava

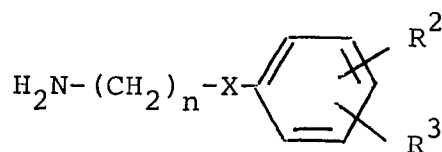


jossa R^1 on valittu ryhmästä, johon kuuluvat metyyli-, etyyli-, propyyli-, syano-, metoksi-, propargyylioksi-, allyylioksi-, asetyyli-, syanometyyli-, hydroksimetyyli, $\text{CH}_3\text{OC}_2\text{H}_4\text{NHCOCH}_2\text{O}-$, morfolino-, pyrrolidino- ja pyrrolyyliryhmä, R^2 ja R^3 ovat samoja tai eri ryhmiä ja ne on molemmat valittu ryhmästä, johon kuuluvat vetyatomi, alkoksi-alkoksi-, syano-, alkyyli-, hydroksi-, alkoksi-, halogeeni- ja hydroksimetyyliryhmä edellyttäen, että R^2 ja R^3 eivät molemmat ole vetyatomeja, n on kokonaisluku 2-4 ja X on $-\text{O}-$ tai $-\text{S}-$, t u n n e t t u siitä, että

a) yhdisteen, jolla on kaava II

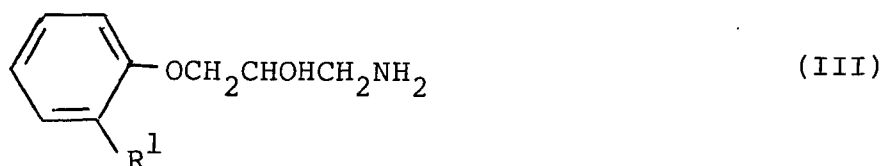


jossa R^1 tarkoittaa samaa kuin yllä, X^1 on hydroksiryhmä ja Z on reaktiokykyinen, esteröity hydroksiryhmä tai X^1 ja Z yhdessä muodostavat epoksiryhmän, annetaan reagoida amiinin kanssa, jolla on kaava

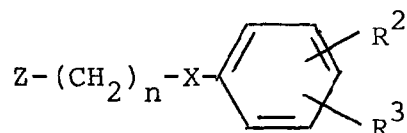


jossa R^2 , R^3 , n ja X tarkoittavat samaa kuin yllä tai

b) yhdisteen, jolla on kaava III

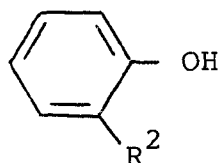


jossa R^1 tarkoittaa samaa kuin yllä, annetaan reagoida yhdisteen kanssa, jolla on kaava



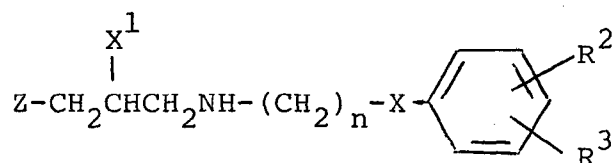
jossa R^2 , R^3 , n , X ja Z tarkoittavat samaa kuin yllä,

c) yhdisteen, jolla on kaava IV



(IV)

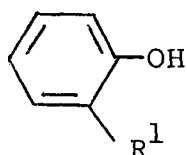
jossa R^1 tarkoittaa samaa kuin yllä, annetaan reagoida yhdisteen kanssa, jolla on kaava V



(V)

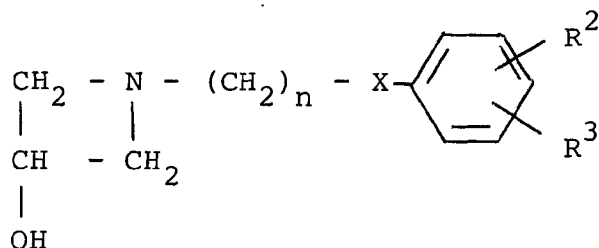
jossa Z , X^1 , R^2 , R^3 , n ja X tarkoittavat samaa kuin yllä, tai

d) yhdisteen, jolla on kaava IV



(IV)

jossa R^1 tarkoittaa samaa kuin yllä, annetaan reagoida yhdisteen kanssa, jolla on kaava VI

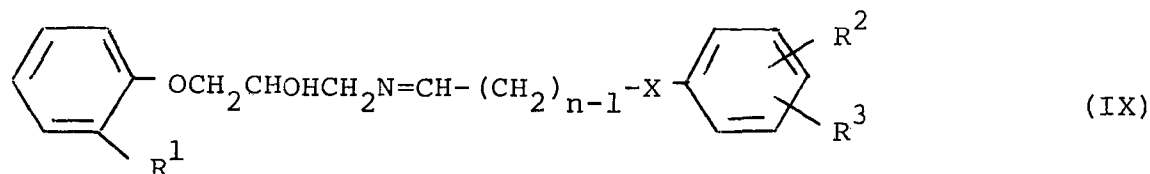
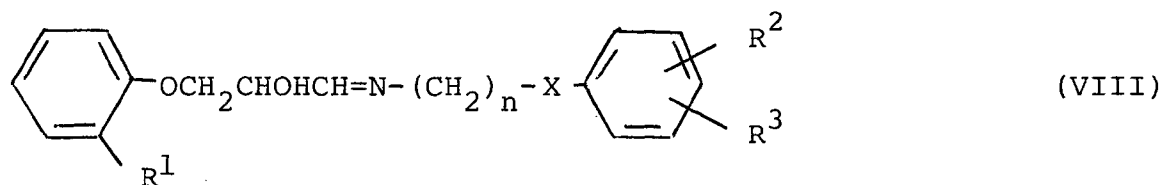


(VI)

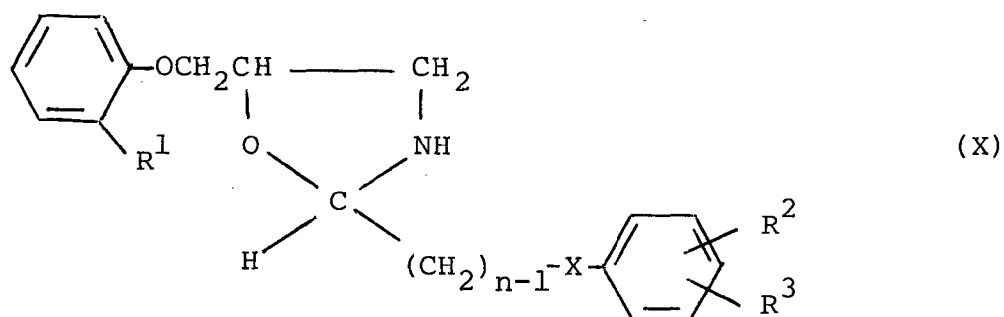
jossa R^2 , R^3 , n ja X tarkoittavat samaa kuin yllä

e) yhdisteestä, jolla on kaava I, jossa R^1 , R^2 , R^3 , n ja X tarkoittavat samaa kuin yllä ja jossa yhdisteessä on lohkeava jäännös aminoryhmän typpiatomissa ja/tai on lohkeava jäännös hydroksiryhmissä, tämä jäännös lohkaistaan pois,

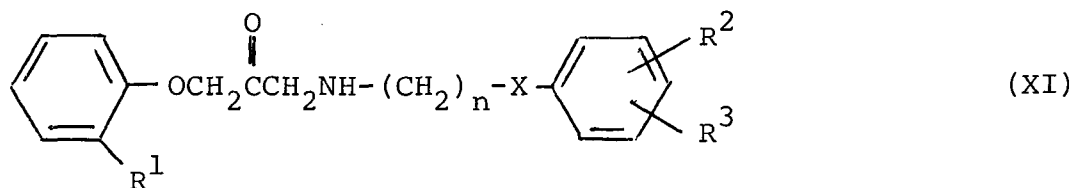
f) Schiff'in emäs, jolla on kaava VIII tai IX



tai kaavan X syklinen tautomeeri, joka vastaa yhdistettä, jolla on kaava IX

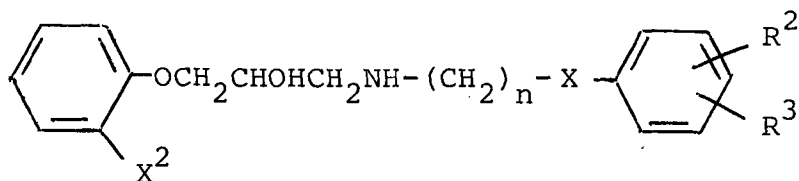


jossa R^1 , R^2 , R^3 , n ja X tarkoittavat samaa kuin yllä, jolloin yhdisteet IX ja X voivat olla läsnä samanaikaisesti, pelkistetään tai g) yhdisteessä, jolla on kaava XI



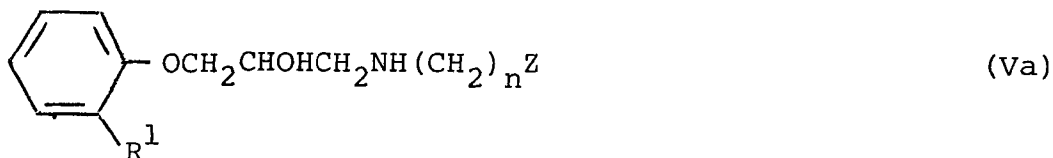
jossa R^1 , R^2 , R^3 , n ja X tarkoittavat samaa kuin yllä, oksoryhmä pelkistetään hydroksiryhmäksi,

h) yhdisteessä, jolla on kaava XII

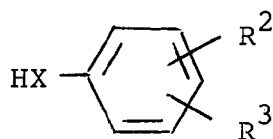


jossa R^2 , R^3 , n ja X tarkoittavat samaa kuin yllä ja jossa X^2 on jäännös, joka on muutettavissa ryhmäksi R^1 , jolla on yllä mainitut merkitykset, X^2 muutetaan ryhmäksi R^1 , tai

i) annetaan yhdisteen, jolla on kaava Va



jossa R¹, n ja Z tarkoittavat samaa kuin yllä, reagoida yhdisteen kanssa, jolla on kaava IVa



jossa R², R³ ja X tarkoittavat samaa kuin yllä; tai

k) yhdisteessä, joka vastaa kaavan I sitä yhdistettä, jossa okso-ryhmä on N-atomia lähellä olevassa C-atomissa, tämä oksoryhmä pelkistetään kahdeksi vetyatomiksi ja haluttaessa substituentteja liitetään, lohkaistaan pois tai annetaan reagoida lopputuotteen määritelmän yhdisteissä tai saadut yhdisteet muutetaan muiksi lopputuotteiksi ja/tai saadut isomeeriseokset erotetaan puhtaiksi isomeereiksi ja/tai saadut rasemaatit erotetaan optisiksi antipodeiksi ja/tai saadut emäkset muutetaan niiden terapeuttisesti hyväksyttäväksi suolaksi tai saadut suolat muutetaan niiden vapaiksi emäksiksi.

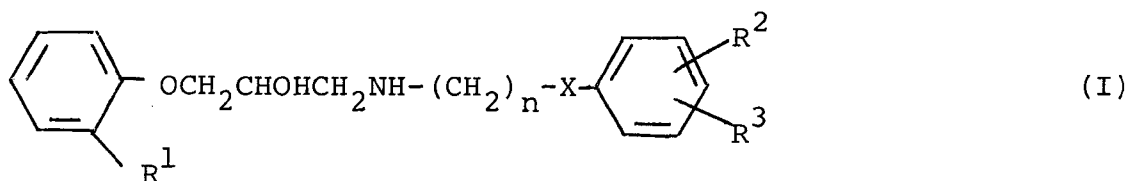
2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että aloitetaan yhdisteestä, joka on saatu välituotteena missä tahansa prosessin vaiheessa, ja suoritetaan puuttuva prosessin vaihe tai katkaistaan prosessi missä tahansa vaiheessa, tai muodostetaan lähtöaine reaktio-olosuhteissa tai syötetään reaktiokomponentti mukaan, mikäli mahdollista sen suolan muodossa.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan

- 1) 3- $\sqrt{2}$ -(4-hydroksifenoksi)-etyyliamino $\sqrt{7}$ -1-o-metyylifenoksi-propanoli-2,
- 2) 3- $\sqrt{2}$ -(4-hydroksifenoksi)-etyyliamino $\sqrt{7}$ -1-o-etyylifenoksi-propanoli-2,
- 3) 3- $\sqrt{2}$ -(4-hydroksifenoksi)-etyyliamino $\sqrt{7}$ -1-o-propyyllifenoksi-propanoli-2,

- 4) 3- $\sqrt{2}$ -(4-hydroksifenoksi)-etyyliamino $\sqrt{7}$ -1-o-propargyylioksifenoksi-propanoli-2,
 - 5) 3- $\sqrt{2}$ -(4-hydroksifenoksi)-etyyliamino $\sqrt{7}$ -1-o-syanofenoksi-propanoli-2,
 - 6) 3- $\sqrt{2}$ -(4-hydroksifenoksi)-etyyliamino $\sqrt{7}$ -1-o-allyylioksifenoksi-propanoli-2,
 - 7) 3- $\sqrt{2}$ -(4-hydroksifenoksi)-etyyliamino $\sqrt{7}$ -1-o-syanometyyllifenoksi-propanoli-2,
 - 8) 3- $\sqrt{2}$ -(4-hydroksifenoksi)-etyyliamino $\sqrt{7}$ -1-o-asetyyllifenoksi-propanoli-2,
 - 9) 3- $\sqrt{2}$ -(4-hydroksifenoksi)-etyyliamino $\sqrt{7}$ -1-o-hydroksimetyyllifenoksi-propanoli-2,
 - 10) 3- $\sqrt{2}$ -(4-hydroksifenyyllitio)-etyyliamino $\sqrt{7}$ -1-o-syanofenoksi-propanoli-2,
 - 11) 3- $\sqrt{2}$ -(4-hydroksifenyyllitio)-etyyliamino $\sqrt{7}$ -1-o-metyyllifenoksi-propanoli-2,
 - 12) 3- $\sqrt{2}$ -(3-metoksi-4-hydroksifenoksi)-etyyliamino $\sqrt{7}$ -1-o-metyyllifenoksi-propanoli-2,
 - 13) 3- $\sqrt{2}$ -(3-bromi-4-hydroksifenoksi)-etyyliamino $\sqrt{7}$ -1-o-metoksifenoksi-propanoli-2,
 - 14) 3- $\sqrt{2}$ -(3-hydroksimetyyli-4-hydroksifenoksi)-etyyliamino $\sqrt{7}$ -1-o-syanofenoksi-propanoli-2,
 - 15) 3- $\sqrt{2}$ -(3,4-dihydroksifenyyllitio)-etyyliamino $\sqrt{7}$ -1-o-syanofenoksipropanoli-2,
 - 16) 3- $\sqrt{2}$ -(4-hydroksifenoksi)-propyyliamino $\sqrt{7}$ -1-o-metyyllifenoksipropanoli-2,
 - 17) 3- $\sqrt{2}$ -(2-kloori-4-hydroksifenyyllitio)-etyyliamino $\sqrt{7}$ -1-o-allyylioksifenoksi-propanoli-2,
 - 18) 3- $\sqrt{2}$ -(4-metoksifenoksi)-etyyliamino $\sqrt{7}$ -1-o-syanofenoksi-propanoli-2,
 - 19) 3- $\sqrt{2}$ -(2-hydroksifenoksi)-etyyliamino $\sqrt{7}$ -1-o-syanofenoksi-propanoli-2,
 - 20) 3- $\sqrt{2}$ -(4-hydroksi-3-metoksifenoksi)-etyyliamino $\sqrt{7}$ -1-o-syanofenoksi-propanoli-2,
 - 21) 3- $\sqrt{2}$ -(3,5-dimetoksifenoksi)-etyyliamino $\sqrt{7}$ -1-o-syanofenoksi-propanoli-2,
 - 22) 3- $\sqrt{2}$ -(4-hydroksifenoksi)-etyyliamino $\sqrt{7}$ -1-o-pyrrolyyllifenoksi-propanoli-2,
 - 23) 3- $\sqrt{2}$ -(4-hydroksifenoksi)-etyyliamino $\sqrt{7}$ -1-o-metoksietyyliamino-karbonyylimetoksifenoksi-propanoli-2
- tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat.

4. Yhdisteet, t u n n e t t u siitä, että niillä on kaava I



jossa R¹ on valittu ryhmästä, johon kuuluvat metyyli-, etyyli-, propyyli-, metoksi-, propargyylioksi-, syano-, allyylioksi-, asetyyli-, syanometyyli-, hydroksimetyyli-, CH₃OC₂H₄NHCOCH₂O-, morfolino-, pyrrolidino- ja pyrrolyyliryhmä, R² ja R³ ovat samoja tai eri ryhmiä ja molemmat on valittu ryhmästä, johon kuuluvat vetyatomi, alkoksi-alkoksi-, syano-, alkyyli-, hydroksi-, alkoksi-, halogeeni- ja hydroksimetyyliryhmä, edellyttäen, että R² ja R³ eivät molemmat ole vetyjä, n on kokonaisluku 2-4 ja X on -O- tai -S-.

5. Patenttivaatimuksen 4 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että se on oikealle kiertävän optisen antipodin muodossa.

6. Patenttivaatimuksen 4 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että se on vasemmalle kiertävän optisen antipodin muodossa.

7. Minkä tahansa patenttivaatimuksista 4-6 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että se on vapaan emäksen muodossa.

8. Minkä tahansa patenttivaatimuksista 4-6 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että se on suolan muodossa.

9. Minkä tahansa patenttivaatimuksista 4-6 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että se on terapeuttisesti hyväksyttävän suolan muodossa.

10. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan

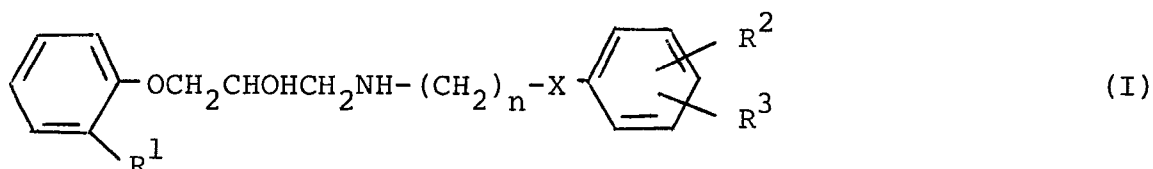
1) 3-2-(4-hydroksifenoksi)-etyyliamino7-1-o-metyylifenoksi-propano-li-2,

2) 3-2-(4-hydroksifenoksi)-etyyliamino)-1-o-etyylifenoksi-propano-li-2,

3) 3-2-(4-hydroksifenoksi)-etyyliamino7-1-o-propyylifenoksi-propano-li-2,

- 4) 3- $\sqrt{2}$ -(4-hydroksifenoksi)-etyyliamino $\sqrt{7}$ -1-o-propargyylioksifenoksi-propanoli-2,
 - 5) 3- $\sqrt{2}$ -(4-hydroksifenoksi)-etyyliamino $\sqrt{7}$ -1-o-syanofenoksi-propanoli-2,
 - 6) 3- $\sqrt{2}$ -(4-hydroksifenoksi)-etyyliamino $\sqrt{7}$ -1-o-allyylioksifenoksi-propanoli-2,
 - 7) 3- $\sqrt{2}$ -(4-hydroksifenoksi)-etyyliamino $\sqrt{7}$ -1-o-syanometyyylifenoksi-propanoli-2,
 - 8) 3- $\sqrt{2}$ -(4-hydroksifenoksi)-etyyliamino $\sqrt{7}$ -1-o-asetyyylifenoksi-propanoli-2,
 - 9) 3- $\sqrt{2}$ -(4-hydroksifenoksi)-etyyliamino $\sqrt{7}$ -1-o-hydroksimetyylifenoksi-propanoli-2,
 - 10) 3- $\sqrt{2}$ -(4-hydroksifenyyllitio)-etyyliamino $\sqrt{7}$ -1-o-syanofenoksi-propanoli-2,
 - 11) 3- $\sqrt{2}$ -(4-hydroksifenyyllitio)-etyyliamino $\sqrt{7}$ -1-o-metyylifenoksi-propanoli-2,
 - 12) 3- $\sqrt{2}$ -(3-metoksi-4-hydroksifenoksi)-etyyliamino $\sqrt{7}$ -1-o-metyylifenoksi-propanoli-2,
 - 13) 3- $\sqrt{2}$ -(3-bromi-4-hydroksifenoksi)-etyyliamino $\sqrt{7}$ -1-o-metoksifenoksi-propanoli-2,
 - 14) 3- $\sqrt{2}$ -(3-hydroksimetyyli-4-hydroksifenoksi)-etyyliamino $\sqrt{7}$ -1-o-syanofenoksi-propanoli-2,
 - 15) 3- $\sqrt{2}$ -(3,4-dihydroksifenyyllitio)-etyyliamino $\sqrt{7}$ -1-o-syanofenoksi-propanoli-2,
 - 16) 3- $\sqrt{2}$ -(4-hydroksifenoksi)-propyyliamino $\sqrt{7}$ -1-o-metyylifenoksi-propanoli-2,
 - 17) 3- $\sqrt{2}$ -(2-kloori-4-hydroksifenyyllitio)-etyyliamino $\sqrt{7}$ -1-o-allyylioksifenoksi-propanoli-2,
 - 18) 3- $\sqrt{2}$ -(4-metoksifenoksi)-etyyliamino $\sqrt{7}$ -1-o-syanofenoksi-propanoli-2,
 - 19) 3- $\sqrt{2}$ -(2-hydroksifenoksi)-etyyliamino $\sqrt{7}$ -1-o-syanofenoksi-propanoli-2,
 - 20) 3- $\sqrt{2}$ -(4-hydroksi-3-metoksifenoksi)-etyyliamino $\sqrt{7}$ -1-o-syanofenoksi-propanoli-2,
 - 21) 3- $\sqrt{2}$ -(3,5-dimetoksifenoksi)-etyyliamino $\sqrt{7}$ -1-o-syanofenoksi-propanoli-2,
 - 22) 3- $\sqrt{2}$ -(4-hydroksifenoksi)-etyyliamino $\sqrt{7}$ -1-o-pyrrolyylifenoksi-propanoli-2,
 - 23) 3- $\sqrt{2}$ -(4-hydroksifenoksi)-etyyliamino $\sqrt{7}$ -1-o-metoksietyyliamino-karbonyylimetoksifenoksi-propanoli-2
- taisen terapeuttisesti hyväksyttävä suola.

11. Menetelmän sydämen β -reseptorien pidättämiseksi, t u n n e t t u siitä, että annetaan nisäkkäille ihminen mukaanluettuna, jotka kärsivät sydänverisuonitautien oireista ja merkeistä, terapeutisesti tehokas määrä yhdistettä, jolla on yleinen kaava I



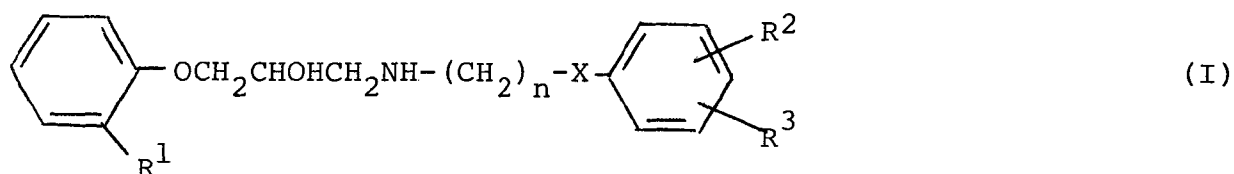
jossa R^1 on valittu ryhmästä, johon kuuluvat metyyli-, etyyli-, propyyli-, metoksi-, propargyylioksi-, syano-, allyylioksi-, asetyyli-, syanometyyli-, hydroksimetyyli-, $\text{CH}_3\text{OC}_2\text{H}_4\text{NHCOCH}_2\text{O}$ -, morfolino-, pyrrolidino- ja pyrrolyyliryhmä, R^2 ja R^3 ovat samoja tai eri ryhmiä ja on molemmat valittu ryhmästä, johon kuuluvat vetyatomi-, alkoksi-alkoksi-, syano-, alkyyli-, hydroksi-, alkoksi-, halogeeni- ja hydroksimetyyliryhmä edellyttäen, että R^2 ja R^3 eivät molemmat ole vetyjä, n on kokonaisluku 2-4 ja X on -O- tai -S- tai sen terapeutisesti hyväksyttäviä happolisäyssuoloja.

12. Patenttivaatimuksen 11 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että annetaan potilaalle

- 1) 3- $\sqrt{2}$ -(4-hydroksifenoksi)-etyyliamino $\sqrt{7}$ -1-o-metyylifenoksi-propanoli-2,
- 2) 3- $\sqrt{2}$ -(4-hydroksifenoksi)-etyyliamino $\sqrt{7}$ -1-o-etyylifenoksi-propanoli-2,
- 3) 3- $\sqrt{2}$ -(4-hydroksifenoksi)-etyyliamino $\sqrt{7}$ -1-o-propyyllifenoksi-propanoli-2,
- 4) 3- $\sqrt{2}$ -(4-hydroksifenoksi)-etyyliamino $\sqrt{7}$ -1-o-propargyylioksifenoksi-propanoli-2,
- 5) 3- $\sqrt{2}$ -(4-hydroksifenoksi)-etyyliamino $\sqrt{7}$ -1-o-syanofenoksi-propanoli-2,
- 6) 3- $\sqrt{2}$ -(4-hydroksifenoksi)-etyyliamino $\sqrt{7}$ -1-o-allyylioksifenoksi-propanoli-2,
- 7) 3- $\sqrt{2}$ -(4-hydroksifenoksi)-etyyliamino $\sqrt{7}$ -1-o-syanometyylifenoksi-propanoli-2,
- 8) 3- $\sqrt{2}$ -(4-hydroksifenoksi)-etyyliamino $\sqrt{7}$ -1-o-asetyyllifenoksi-propanoli-2,
- 9) 3- $\sqrt{2}$ -(4-hydroksifenoksi)-etyyliamino $\sqrt{7}$ -1-o-hydroksimetyylifenoksi-propanoli-2,
- 10) 3- $\sqrt{2}$ -(4-hydroksifenyyli- thio)-etyyliamino $\sqrt{7}$ -1-o-syanofenoksi-propanoli-2,

- 11) 3- $\sqrt{2}$ -(4-hydroksifenyyilitio)-etyyliamino $\sqrt{7}$ -1-o-metyylifenoksi-propanoli-2,
 - 12) 3- $\sqrt{2}$ -(3-metoksi-4-hydroksifenoksi)-etyyliamino $\sqrt{7}$ -1-o-metyyli-fenoksi-propanoli-2,
 - 13) 3- $\sqrt{2}$ -(3-bromi-4-hydroksifenoksi)-etyyliamino $\sqrt{7}$ -1-o-metoksifenoksi-propanoli-2,
 - 14) 3- $\sqrt{2}$ -(3-hydroksimetyyli-4-hydroksifenoksi)-etyyliamino $\sqrt{7}$ -1-o-syanofenoksi-propanoli-2,
 - 15) 3- $\sqrt{2}$ -(3,4-dihydroksifenyyilitio)-etyyliamino $\sqrt{7}$ -1-o-syanofenoksi-propanoli-2,
 - 16) 3- $\sqrt{2}$ -(4-hydroksifenoksi)-propyyliamino $\sqrt{7}$ -1-o-metyylifenoksi-propanoli-2,
 - 17) 3- $\sqrt{2}$ -(2-kloori-4-hydroksifenyyilitio)-etyyliamino $\sqrt{7}$ -1-o-allyyli-oksifenoksi-propanoli-2,
 - 18) 3- $\sqrt{2}$ -(4-metoksifenoksi)-etyyliamino $\sqrt{7}$ -1-o-syanofenoksi-propanoli-2,
 - 19) 3- $\sqrt{2}$ -(2-hydroksifenoksi)-etyyliamino $\sqrt{7}$ -1-o-syanofenoksi-propano-li-2,
 - 20) 3- $\sqrt{2}$ -(4-hydroksi-3-metoksifenoksi)-etyyliamino $\sqrt{7}$ -1-o-syanofenoksi-propanoli-2,
 - 21) 3- $\sqrt{2}$ -(3,5-dimetoksifenoksi)-etyyliamino $\sqrt{7}$ -1-o-syanofenoksi-propanoli-2,
 - 22) 3- $\sqrt{2}$ -(4-hydroksifenoksi)-etyyliamino)-1-o-pyrrolyylifenoksi-propanoli-2,
 - 23) 3- $\sqrt{2}$ -(4-hydroksifenoksi)-etyyliamino $\sqrt{7}$ -1-o-metoksietyyliamino-karbonyylimetoksifenoksi-propanoli-2
- tai sen terapeuttisesti hyväksyttäviä suoloja.

13. Farmaseuttinen valmistē, t u n n e t t u siitä, että se sisältää aktiivisena aineosana terapeuttisesti tehokkaan määrän vähintään yhtä β -reseptoria pidättävää fenoksihydroksipropyyliamiiniyhdistettä, jolla on kaava



jossa R^1 on valittu ryhmästä, johon kuuluvat metyyli-, etyyli-, propyyli-, metoksi-, propargyylioksi-, syano-, allyylioksi-, asetyyli-, syanometyyli-, hydroksimetyyli-, $\text{CH}_3\text{OC}_2\text{H}_4\text{NHCOCH}_2\text{O}$ -, morfolino-, pyrrolidino ja pyrrolyyliryhmä, R^2 ja R^3 ovat samoja tai eri ryhmiä ja molemmat on valittu ryhmästä, johon kuuluvat vetyatomi, hydroksi-,

alkoksi-, halogeeni-, hydroksimetyyli-, alkoksialkoksi-, syano- ja alkyyliryhmä edellyttäen, että R^2 ja R^3 eivät molemmat ole vetyatomeja, n on kokonaisluku 2-4 ja X on -O- ja -S-, yhdessä farmaseuttisesti hyväksyttävän kantoaineen kanssa.

14. Patenttivaatimuksen 13 mukainen farmaseuttinen valmiste, t u n n e t t u siitä, että aktiivinen aineosa on terapeuttisesti tehokas annos vähintään yhtä sanotuista yhdisteistä raseemisessa muodossa.

15. Patenttivaatimuksen 13 mukainen farmaseuttinen valmiste, t u n n e t t u siitä, että aktiivinen aineosa on terapeuttisesti tehokas annos vähintään yhtä sanotuista yhdisteistä optisesti aktiivisena, oikealle kiertävänä isomeerina.

16. Patenttivaatimuksen 13 mukainen farmaseuttinen valmiste, t u n n e t t u siitä, että aktiivinen aineosa on terapeuttisesti tehokas annos vähintään yhtä sanotuista yhdisteistä optisesti aktiivisena, vasemmalle kiertävänä isomeerina.

17. Patenttivaatimuksen 13 mukainen farmaseuttinen valmiste, t u n n e t t u siitä, että ortosubstituoitu fenoksihydroksipropyliamiiniyhdiste muodostaa 0,1-95 paino-% valmisteesta.

18. Patenttivaatimuksen 13 mukainen farmaseuttinen valmiste, joka on sopivassa muodossa annettavaksi ruiskeena, t u n n e t t u siitä, että ortosubstituoitu fenoksihydroksipropyliamiiniyhdiste muodostaa n. 0,5-20 paino-% valmisteesta.

19. Patenttivaatimuksen 18 mukainen farmaseuttinen valmiste, joka on tarkoitettu ruoansulatuskanavan ulkopuoliseen käyttöön, t u n n e t t u siitä, että se sisältää sanotun ortosubstituoitun fenoksihydroksipropyliamiiniyhdisteen vesiliukoisen suolan vesiliuosta, jonka yhdisteen määrä on n. 0,5-10 paino-% valmisteesta.

20. Patenttivaatimuksen 13 mukainen farmaseuttinen valmiste, joka on oraaliseen käyttöön sopivassa muodossa, t u n n e t t u siitä, että ortosubstituoitu fenoksihydroksipropyliamiiniyhdiste muodostaa n. 0,2-50 paino-% valmisteesta.

21. Patenttivaatimuksen 13 mukainen farmaseuttinen valmiste, t u n - n e t t u siitä, että aktiivinen aineosa on 3- $\sqrt{2}$ -(4-hydroksifenoksi)-etyyliamino $\sqrt{7}$ -1-o-metyylifenoksi)-propanoli-2 tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä myrkytön lisäyssuola.

22. Patenttivaatimuksen 13 mukainen farmaseuttinen valmiste, t u n - n e t t u siitä, että aktiivinen aineosa on 3- $\sqrt{2}$ -(4-hydroksifenoksi)-etyyliamino $\sqrt{7}$ -1-o-etyylifenoksi)-propanoli-2 tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä myrkytön lisäyssuola.

23. Patenttivaatimuksen 13 mukainen farmaseuttinen valmiste, t u n - n e t t u siitä, että aktiivinen aineosa on 3- $\sqrt{2}$ -(4-hydroksifenoksi)-etyyliamino $\sqrt{7}$ -1-o-propyyliifenoksi)-propanoli-2 tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä myrkytön lisäyssuola.

24. Patenttivaatimuksen 13 mukainen farmaseuttinen valmiste, t u n - n e t t u siitä, että aktiivinen aineosa on 3- $\sqrt{2}$ -(4-hydroksifenoksi)-etyyliamino $\sqrt{7}$ -1-o-metoksietyyliaminokarbonyylimetoksifenoksi)-propanoli-2 tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä myrkytön lisäyssuola.

25. Patenttivaatimuksen 13 mukainen farmaseuttinen valmiste, t u n - n e t t u siitä, että aktiivinen aineosa on 3- $\sqrt{2}$ -(4-hydroksifenoksi)-etyyliamino $\sqrt{7}$ -1-o-propargyylioksifenoksi)-propanoli-2 tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä myrkytön lisäyssuola.

26. Patenttivaatimuksen 13 mukainen farmaseuttinen valmiste, t u n - n e t t u siitä, että aktiivinen aineosa on 3- $\sqrt{2}$ -(4-hydroksifenoksi)-etyyliamino $\sqrt{7}$ -1-o-syanofenoksi)-propanoli-2 tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä myrkytön lisäyssuola.

27. Patenttivaatimuksen 13 mukainen farmaseuttinen valmiste, t u n - n e t t u siitä, että aktiivinen aineosa on 3- $\sqrt{2}$ -(4-hydroksifenoksi)-etyyliamino $\sqrt{7}$ -1-o-allyylioksifenoksi)-propanoli-2 tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä myrkytön lisäyssuola.

28. Patenttivaatimuksen 13 mukainen farmaseuttinen valmiste, t u n - n e t t u siitä, että aktiivinen aineosa on 3- $\sqrt{2}$ -(4-hydroksifenoksi)-etyyliamino $\sqrt{7}$ -1-o-syanometyylifenoksi)-propanoli-2 tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä myrkytön lisäyssuola.

29. Patenttivaatimuksen 13 mukainen farmaseuttinen valmiste, t u n n e t t u siitä, että aktiivinen aineosa on 3- $\sqrt{2}$ -(4-hydroksifenoksi)-etyyliamino $\sqrt{7}$ -1-o-asetyyllifenoksi-propanoli-2 tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä myrkytön lisäyssuola.

30. Patenttivaatimuksen 13 mukainen farmaseuttinen valmiste, t u n n e t t u siitä, että aktiivinen aineosa on 3- $\sqrt{2}$ -(4-hydroksifenoksi)-etyyliamino $\sqrt{7}$ -1-o-hydroksimetyyllifenoksi-propanoli-2 tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä myrkytön lisäyssuola.

31. Patenttivaatimuksen 13 mukainen farmaseuttinen valmiste, t u n n e t t u siitä, että aktiivinen aineosa on 3- $\sqrt{2}$ -(4-hydroksifenyyli-tio)-etyyliamino $\sqrt{7}$ -1-o-syanofenoksi-propanoli-2 tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä myrkytön lisäyssuola.

32. Patenttivaatimuksen 13 mukainen farmaseuttinen valmiste, t u n n e t t u siitä, että aktiivinen aineosa on 3-metyyli-3- $\sqrt{2}$ -(4-hydroksifenyyli-tio)-etyyliamino $\sqrt{7}$ -1-o-metyyllifenoksi-propanoli-2 tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä myrkytön lisäyssuola.

33. Patenttivaatimuksen 13 mukainen farmaseuttinen valmiste, t u n n e t t u siitä, että aktiivinen aineosa on 3-metyyli- $\sqrt{2}$ -(3-metoksi-4-hydroksifenoksi)-etyyliamino $\sqrt{7}$ -1-o-metyyllifenoksi-propanoli-2 tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä myrkytön lisäyssuola.

34. Patenttivaatimuksen 13 mukainen farmaseuttinen valmiste, t u n n e t t u siitä, että aktiivinen aineosa on 3- $\sqrt{2}$ -(3-bromi-4-hydroksifenoksi)-etyyliamino $\sqrt{7}$ -1-o-metoksifenoksi-propanoli-2 tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä myrkytön lisäyssuola.

35. Patenttivaatimuksen 13 mukainen farmaseuttinen valmiste, t u n n e t t u siitä, että aktiivinen aineosa on 3- $\sqrt{2}$ -(3-hydroksimetyyli-4-hydroksifenoksi)-etyyliamino $\sqrt{7}$ -1-o-syanofenoksi-propanoli-2 tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä myrkytön lisäyssuola.

36. Patenttivaatimuksen 13 mukainen farmaseuttinen valmiste, t u n n e t t u siitä, että aktiivinen aineosa on 3- $\sqrt{2}$ -(3,4-dihydroksifenyyli-tio)-etyyliamino $\sqrt{7}$ -1-o-syanofenoksi-propanoli-2 tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä myrkytön lisäyssuola.

37. Patenttivaatimuksen 13 mukainen farmaseuttinen valmiste, t u n n e t t u siitä, että aktiivinen aineosa on 3- $\sqrt{2}$ -(4-hydroksifenoksi)-propyyliamino $\sqrt{7}$ -1-o-metyylifenoksi-propanoli-2 tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä myrkytön lisäyssuola.

38. Patenttivaatimuksen 13 mukainen farmaseuttinen valmiste, t u n n e t t u siitä, että aktiivinen aineosa on 3- $\sqrt{2}$ -(4-metoksifenoksi)-etyyliamino $\sqrt{7}$ -1-o-syanofenoksi-propanoli-2 tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä myrkytön lisäyssuola.

39. Patenttivaatimuksen 13 mukainen farmaseuttinen valmiste, t u n n e t t u siitä, että aktiivinen aineosa on 3- $\sqrt{2}$ -(2-hydroksifenoksi)-etyyliamino $\sqrt{7}$ -1-o-syanofenoksi-propanoli-2 tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä myrkytön lisäyssuola.

40. Patenttivaatimuksen 13 mukainen farmaseuttinen valmiste, t u n n e t t u siitä, että aktiivinen aineosa on 3- $\sqrt{2}$ -(4-hydroksi-3-metoksifenoksi)-etyyliamino $\sqrt{7}$ -1-o-syanofenoksi-propanoli-2 tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä myrkytön lisäyssuola.

41. Patenttivaatimuksen 13 mukainen farmaseuttinen valmiste, t u n n e t t u siitä, että aktiivinen aineosa on 3- $\sqrt{2}$ -(3,5-dimetoksi-fenoksi)-etyyliamino $\sqrt{7}$ -1-o-syanofenoksi-propanoli-2 tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä myrkytön lisäyssuola.

42. Patenttivaatimuksen 13 mukainen farmaseuttinen valmiste, t u n n e t t u siitä, että aktiivinen aineosa on 3- $\sqrt{2}$ -(4-hydroksifenoksi)-etyyliamino $\sqrt{7}$ -1-o-pyrrolyylifenoksi-propanoli-2 tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä myrkytön lisäyssuola.

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar

752201 (CO7C 93/06)Hakemus-, kuulutus- ja patenttijulkaisuja: - Ansökningspublikationer, utlägg-
nings- och patentskrifter:

Suomi - Finland _____

Iso-Britannia - Storbritannien P 902 617 (CO7C), 1264 128 (CO7C 93/14)
1433 920 (CO7C 149/42)

Norja - Norge _____

Ranska - Frankrike _____

Ruotsi - Sverige K 368 187 (CO7C 93/06)

Saksa - BRD - Tyskland _____

Sveitsi - Schweiz _____

Tanska - Danmark _____

USA _____

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

Merkitse hakemusjulkaisun (esim. saksal. Offenlegungsschrift) numeron
eteen H ja vastaavasti kuulutus- ja patenttijulkaisun numeron eteen K ja P.

26.5.-83

Eino Veldanui

Allekirjoitus