

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 772848 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **772848**

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

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **27.09.1977**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **27.09.1977**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **29.03.1978**

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

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

28.09.1976 FR 7629057

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •Synthelabo, 1 av de Villars 75007 Paris, France, RANSKA, (FR)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •Wermuth, Camille Georges, France, RANSKA, (FR)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

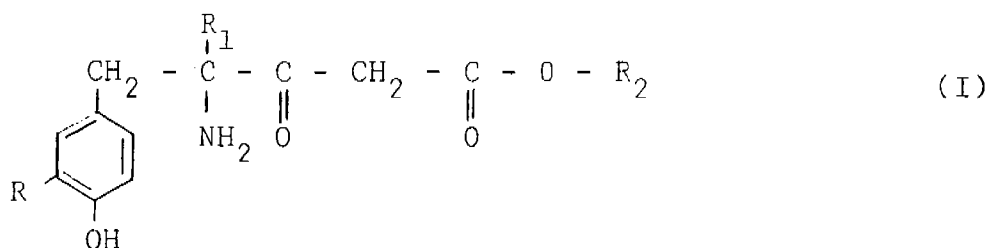
Fenyyli-(3-amino-2-propionylyloksi)-2-etikkahapon johdannaiset

Fenyl-(3-amino-2-propionyloxi)-2-ättikssyraderivat

Synthelabo, 1 av de Villars 75007, Pariisi, Ranska

Fenyyli-3-amino-2-propionyylioksi)-2-etikkahapon johdannaiset -
Fenyl-3-amino-2-propionyloxi)-2-ättiksydraderivat

Tämän keksinnön kohteena ovat uudet (fenyyli-3-amino-2-propionyylioksi)-2-etikkahapon johdannaiset, jotka vastaavat yleis-
tä kaavaa I ja niiden farmaseuttisesti vaarattomien happojen kanssa
muodostetut additiosuolat, samoin kuin näiden yhdisteiden valmista-
minen ja lääkkeet, jotka sisältävät niitä vaikutusaineina.



Tässä kaavassa:

R merkitsee vetyatomia tai hydroksiradikaalia,

R₁ merkitsee vetyatomia tai metyylinradikaalia, ja

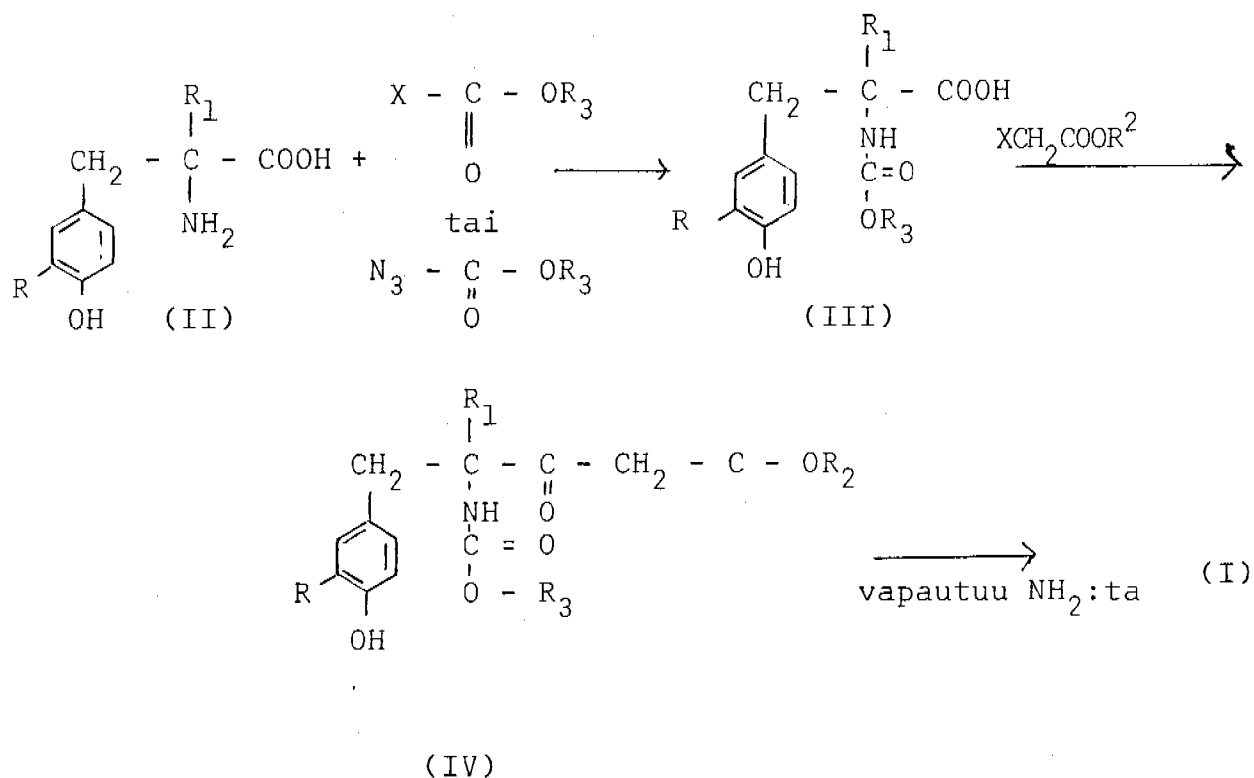
R₂ merkitsee joko alkyylinradikaalia, jossa on vähintään yksi
ja korkeintaan 16 hiiliatomia,

tai alisyklistä, mono- tai polysyklistä radikaalia, jossa on vähintään 6 ja korkeintaan 16 hiiliatomia, jotka liittyvät mahdollisesti metyleeniradikaalin avulla,

tai fenetyyliradikaalia.

DOPA:n, α -metyyli-DOPA:n ja keksinnön mukaisen tyrosiinin johdannaiset ovat L-fenyyli-alaniinin johdannaisia. Keksinnön mukaisen α -metyyli-tyrosiinin johdannaiset ovat DL-fenyyli-alaniinin johdannaisia.

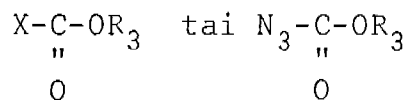
Kaavan I mukaiset yhdisteet ovat lääkkeitä, joita voidaan käyttää terapeuttisesti ihmis- ja eläinlääketieteessä, varsinkin kardiovaskulaarialueella ja/tai neurologiassa. Niitä voidaan valmistaa käyttämällä tunnettuja menetelmiä ja erikoisesti seuraavan reaktiokaavion mukaan:



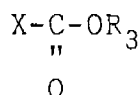
Joissakin valmistustavoissa voidaan myös salvata OH-funktio, joka on fenyyliarenkaassa, saman ryhmän $\text{R}_3\text{-O-CO}$ avulla.

Edellä olevissa kaavoissa merkitsevät R, R_1 ja R_2 samaa kuin kaavassa I, X merkitsee halogeeniatomia, varsinkin klooria tai bromia ja R_3 tarkoittaa alifaattista tai aromaattista ryhmää, erikoisesti radikaalia t-butyylä tai bentsyyliä, joka on tarkoitettu suojaamaan amiini-funktiota.

α -amino-fenyyli-propionihapon johdannaisten II kondensaatio yhdisteiden

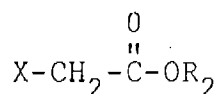


kanssa tapahtuu mieluummin alkalisisessa väliaineessa työskentelylämpötilassa. Kun kyseessä on yhdiste



on edullista lisätä emästä, joka sitoo halogeenivetyhappoa.

Kaavan III mukainen yhdiste kondensoidaan halogeeniasetaatin



kanssa mieluummin käyttäen liuoksessa emästä, joka sitoo halogeenivetyhappoa ja aproottisessa liuottimessa kuten D M F (dimetyyliformamidissa).

Näin saadun yhdisteen IV muuttaminen yhdisteeksi I tapahtuu vapauttamalla NH_2 :ta. Tämä tapahtuu joko käsittelemällä hapolla (tertiobutylioksikarbonyyli johdannainen) tai katalyyttisen pelkistämisen avulla (bentsyylioksikarbonyyli johdannainen esimerkiksi).

Seuraavat esimerkit valaisevat keksintöä. Yhdisteiden kiertämiskyky on määrätty käyttäen yhdisteen 2-prosenttista liuosta 95-prosenttisessä etanolissa lämpötilassa 25°C .

Esimerkki I L-[(dihydroksi-3,4-fenyyli)-3-amino-2-metyyli-2-propionylioksi]-2-lauryliasetaatti ja sen hapan oksalaatti

[I; R = OH; R_1 = CH_3 ; R_2 = $\text{C}_{12}\text{H}_{25}$; koodinumero SL 75-892/

a) bentsyyliklooriformiaatti

Jäähauteessa jäädytetään liuos, jossa on 57,3 g (0,53 moolia) bentsyylialkoholia 530 ml:ssa vedetöntä eetteriä. Sekoitetaan magneettisella sekoittajalla ja lisätään pisaroittain 265 ml 20-prosenttista fosgeenin tolueeniliuosta (0,53 moolia).

Kun lisäys on päättynyt, sekoitetaan vielä 1 h ajan ympäristön lämpötilassa, sen jälkeen annetaan seoksen olla levossa yli yön. Sitten haihdutetaan liuotin lämpötilassa, joka ei ylitä 50°C . Saa daan väritön öljymäinen jäännös, joka on raakaa bentsyyliklooriformiaattia. Sitä käytetään puhdistamatta seuraavaan synteysiin.

b) L-(dihydroksi-3,4-fenyyli)-3-metyyli-2-bentsyylioksikarbonyyliamino-2-propionihappo

2 l:n Erlenmeyer-pulloon pannaan 22,9 g (0,1 moolia) L-(dihydroksi-3,4-fenyyli)-3-amino-2-metyyli-2-propionihappoa, 38,1 g (0,1 moolia) booraksia ja 500 ml vettä. Sekoitetaan magneettisekoittajalla typpi-atmosfäärissä kunnes liukeneminen on tapahtunut täydellisesti ja tarkistetaan pH arvoon 9 - 9,5 2 N natriumhydroksidin avulla. Sen jälkeen, jatkaen voimakasta sekoitusta, lisätään 3 h aikana bentsyyliklooriformiaatti, joka on saatu lähtemällä 0,15 moolista bentsyylialkoholia. Liuoksen pH pidetään arvossa 9 - 9,5 koko tämän lisäyksen ajan.

Sen jälkeen pestään 2 kertaa eetterillä. Vesifaasi tehdään happamaksi kloorivetyhapolla, joka on laimennettu puolella määrällä ja jäähdytetty ja uutetaan tämä liuos eetterillä. Eetteriuutteet yhdistetään, pestään vedellä, kuivataan magnesiumsulfaatin avulla ja haihdutetaan kuiviin.

Saadaan L-(dihydroksi-3,4-fenyyli)-3-metyyli-2-bentsyylioksikarbonyyli-amino-2-propionihappoa vihertävän, hyvin viskoosin jäännöksen muodossa, jota käytetään puhdistamatta seuraaviin synteeseihin: se painaa 13,5 g (eli saalis on 39 %).

c) L-[(dihydroksi-3,4-fenyyli)-3-bentsyylioksikarbonyyli-amino-2-metyyli-2-propionyylioksi]-2-lauryyliasetaat

Sekoitetaan 10 g (0,029 moolia) L-(dihydroksi-3,4-fenyyli)-3-metyyli-2-bentsyylioksikarbonyyliamino-2-propionihappoa, 45 ml dimetyyliformamidia 5,26 g (0,029 moolia) disykloheksyyliamiinia, 7,6 g (0,029 moolia) lauryyli-klooriasetaattia (joka on valmistettu A. Banielin et Coll. mukaan, J. Org. chem. 1948, 13, 791) ja 250 mg natriumjodidia (katalysaattori). Tätä seosta sekoitetaan 15 h ajan. Sen jälkeen poistetaan suodattamalla disykloheksyyliamiini-kloorihydraatti ja pestään se etyyliasetaatilla. Otetaan talteen ruskea öljy, joka pannaan piidioksidigeelipylvään päälle, eluentteina ensiksi etyyliasetaatin ja heksaanin seos (2/8), sitten etyyliasetaatin ja heksaanin seos (2,5/7,5). Saadaan 12 g L-[(dihydroksi-3,4-fenyyli)-3-bentsyylioksikarbonyyliamino-2-metyyli-2-propionyylioksi]-2-lauryyliasetaatia vaaleankeltaisen öljyn muodossa. (Saalis 72 %).

Ohutlevy-kromatografian avulla (etyyliasetaatti-heksaani 5/5)

havaitaan ainoastaan yksi ainoa täplä, rf 0,64 $[\alpha]_D^{25} = + 5,4^\circ$.

d) L-[(dihydroksi-3,4-fenyyli)-3-amino-2-metyyli-2-propionyylioksi]-2-lauryyliasetaatin hapan oksalaatti

12 g (0,021 moolia) edellä olevaa yhdistettä liuotettuna 115 ml:aan isopropyylialkoholia hydrogenoidaan 24 h ajan atmosfäärin paineessa ja liuoksessa on mukana 2,9 g (0,023 moolia) oksaalihappoa ja 1,2 g 10-prosenttista palladiumia hiilessä.

Sen jälkeen suodatetaan katalysaattori ja haihdutetaan jäänös kuiviin vähennetyssä paineessa. Otetaan kiinteä oksalaatti eetteriin ja suodatetaan. Uudelleenkiteytetään L-[(dihydroksi-3,4-fenyyli)-3-amino-2-metyyli-2-propionyylioksi]-2-lauryyliasetaatin hapan oksalaatti 3 kertaa etyyliasetaatista, jossa on joitakin pisaroita isopropyylialkoholia.

Saadaan hienojen kiiltävien kiteiden muodossa olevaa suolaa, joka sulaa 116° :ssa C. Saalis on 7,7 g (eli 65 %).

Esimerkki 2

L-[(dihydroksi-3,4-fenyyli)-3-amino-2-propionyylioksi]-2-tetradekyyliasetaatti ja sen kloorihydraatti

[I : R = OH; $R_1 = H$; $R_2 = C_{14}H_{29}$. Koodinumero SL 75-890]

a) Samalla tavoin kuin on selostettu esimerkissä I valmistetaan peräkkäin bentsyyli-klooriformiaattia, L- (dihydroksi-3,4-fenyyli)-3-bentsyylioksikarbonyyliamino-2-propionihappoa, lasimaisena tuotteena, jota käytetään ilman puhdistusta ja L-[(dihydroksi-3,4-fenyyli)-3-bentsyylioksikarbonyyliamino-2-propionyylioksi]-2-tetradekyyliasetaatia, joka sulaa 68° :ssa C.

b) Sen jälkeen hydrogenoidaan 29,3 g (0,05 moolia) tätä jälkimmäistä yhdistettä, joka on liuotettuna 450 ml:aan isopropyylialkoholia, suunnilleen 20 h ajan atmosfäärin paineessa ja mukana liuoksessa on 6,65 g (0,0525 moolia) bentsyylikloridia ja 3 g 10-prosenttista palladiumia hiilessä.

Kun katalysaattori on suodatettu erilleen, haihdutetaan jäänös kuiviin vähennetyssä paineessa. Jäänös otetaan eetteriin, suodatetaan ja uudelleenkiteytetään seoksesta, jossa on isopropyylialkoholia ja etyyliasetaatia (4/5). Saadaan 14,6 g L-[(dihydroksi-3,4-fenyyli)-3-amino-2-propionyylioksi]-2-tetradekyyliasetaatin kloorihydraattia valkeiden kiteiden muodossa, jotka sulavat 148° :ssa C. Saalis 60 %. $[\alpha]_D^{25} = + 4,8^\circ$.

Esimerkki 3 L-[(dihydroksi-3,4-fenyyli)-3-amino-2-metyyli-2-propionyylioksi]-2-n-tetradekyyliasettaatti ja sen hapan oksalaatti

[I R = OH; R₁ = CH₃ ; R₂ = C₁₄H₂₉; Koodinumero SL 76-863]

Samalla tavoin kuin on selostettu esimerkeissä 1 ja 2, valmistetaan peräkkäin bentsyyli-klooriformiaattia, L-(dihydroksi-3,4-fenyyli)-3-bentsyylioksikarbonyyliamino-2-metyyli-2-propionihappoa ja L-[(dihydroksi-3,4-fenyyli)-3-bentsyylioksikarbonyyliamino-2-metyyli-2-propionyylioksi]-2-n-tetradekyyli-asettaattia, keltaista öljymlistä nestettä, jota saadaan 79 %:n saalis.

Seos, jossa on 10 g (0,167 moolia) tätä jälkimmäistä yhdistettä, 100 ml isopropyylialkoholia, 2,3 g (0,0184 moolia) oksaali-happoa ja 1 g 10-prosenttista palladiumia hiilessä, hydrogenoidaan noin 24 h ajan atmosfäärin paineessa.

Kun katalysaattori on suodatettu erilleen, haihdutetaan suodos kuiviin, otetaan eetteriin saatu oksalaatti-sakka ja suodataan.

Kiteytetään uudelleen 3 kertaa etyyliasetaatista, jossa on joitakin pisaroita isopropyylialkoholia. Saadaan 6,6 g (saalis 71 %) L-[(dihydroksi-3,4-fenyyli)-3-amino-2-metyyli-2-propionyylioksi]-2-n-tetradekyyliasetaatin hapanta oksalaattia, valkeita kiteitä, jotka sulavat 123,5^o:ssa. $[\alpha]_D^{25} = + 5,3^{\circ}$.

Esimerkki 4 - L-[(dihydroksi-4-fenyyli)-3-amino-2-propionyylioksi]-2-etyyliasettaatti ja sen kloorihydraatti

[I R = H; R₁ = H; R₂ = C₂H₅ koodinumero SL 75-873]

a) t-butyli-atsidoformiaatti

Noin 30^o:een C lämpötilassa liuotetaan 60 g t-butylioksikarbonyyli-hydratsiinia 48 ml:aan etikkahappoa; laimennetaan 72 ml:lla vettä ja jäädytetään -2^o:een C jäähauteessa, jossa on suolaa.

Sekoitetaan magneettisella sekoittajalla ja lisätään pisarottain pitäen lämpötilaa koko ajan noin 0^o:ssa C, 34,6 g natriumnitriittiä, joka on liuotettu 48 ml:aan vettä. Jatketaan sekoittamista 1 1/2 h ajan lisäyksen jälkeen, laimennetaan 60 ml:lla vettä ja dekantoidaan päällä oleva orgaaninen faasi. Vesifaasi uutetaan 3-4 kertaa pentaanilla ja nämä uutteen sekoitetaan ensimmäiseen orgaaniseen faasiin. Saatu liuos pestään 5 kertaa 30 ml:n kanssa vettä,

3 kertaa 60 ml:n kanssa N liuoksella hapanta kaliumkarbonaattia ja lopuksi 3 kertaa 60 ml:n kanssa vettä. Kuivataan magnesiumsulfaatin kanssa, haihdutetaan liuotin ympäristön lämpötilassa.

Saadaan 59 g (saalis 97 %) raakaa t-butyylimatsidoformiaattia, jota käytetään puhdistamatta. Tämä yhdiste kiehuu 34^o:ssa/12 mmHg.

b) Samanlaisissa olosuhteissa kuin on selostettu edellä olevissa esimerkeissä, valmistetaan välituotteena olevaa t-butyylimoksi-karbonyylim-L-tyrosiiniä. Tätä yhdistettä voidaan ostaa myös kaupasta.

c) L-[(hydroksi-4-fenyylim)-3-amino-2-propionylimoksi]-2-etyylimasetaatin kloorihydraatti

Sekoitetaan 15 h ajan seosta, jossa on 7 g (0,025 moolia) t-butyylimoksi-karbonyylim-L-tyrosiiniä, 4,53 g (0,025 moolia) disykloheksylimamiiniä ja 4,18 g (0,025 moolia) etylimbromiasetaattia 40 ml:ssa dimetyylimformamidia. Suodatetaan saostunut disykloheksylimamiini-bromihydraatti ja pestään se etylimasetaatilla. Yhdistetyt suodokset haihdutetaan kuiviin vähennetyssä paineessa. Saadaan öljymäinen jäännös, joka otetaan etylimasetaattiin ja pestään 2 kertaa 2 N rikkihapon liuoksella, kerran vedellä, 2 kertaa happamen kaliumkarbonaatin liuoksella ja lopuksi kerran vedellä. Kuivataan magnesiumsulfaatin kanssa, ja haihdutetaan liuos kuiviin. Saadaan öljymäistä jäännöstä, joka liuotetaan 50 ml:aan etikkahappoa, joka sisältää 1,8 g (0,05 moolia) kaasumaista kloorivetyä. Annetaan levätä astiassa 30 min., sen jälkeen haihdutetaan kuiviin vähennetyssä paineessa ja kiteytetään uudelleen useita kertoja seoksesta isopropanoli/eetteri. Saadaan 5,7 g kloorihydraattia (saalis 75 %), joka sulaa 176^o:ssa C. $[\alpha]_D^{25} = +12,2^{\circ}$.

Esimerkki 5 L-[(dihydroksi-3,4-fenyylim)-3-amino-2-metyylim-2-propionylimoksi]-2-adamantylimasetaatti ja sen hapan oksalaatti

[I ; R = OH; R₁ = CH₃ : R₂ =

Koodinumero : SL 76-8617



a) Adamantylim-klooriasetaatti

Kuumennetaan öljyhauteessa 50-60^o:ssa C liukenemiseen asti seosta, jossa on 24,8 g (0,22 moolia) klooriasetyylimkloridia ja 30,4 g (0,2 moolia) hydroksi-l-adamantaania.

Adamantyyli-klooriasetaatti kiteytyy jäähtyessä. Lisätään jäävettä ja uutetaan eetterin kanssa. Pestään orgaaninen fraktio vedellä, sitten happaman kaliumkarbonaatin liuoksen avulla ja uudestaan vedellä. Kuivataan ja haihdutetaan liuos kuiviin.

Saadaan 30,3 g valkeita ja kiiltäviä kiteitä, jotka sulavat 75^o:ssa C kun ne on uudelleenkiteytetty pienestä määrästä heksaania. Saalis 66 %.

b) L-(dihydroksi-3,4-fenyyli)-3-metyyli-2-bentsyylioksikarbonyyliamino-2-propionihappo

Tätä yhdistettä valmistetaan esimerkki 1:n selostusten mukaan.

c) L-[(dihydroksi-3,4-fenyyli)-3-bentsyylioksikarbonyyliamino-2-metyyli-2-propionyylioksi]-2-adamantyyliasettaatti

Tätä yhdistettä saadaan samanlaisissa olosuhteissa kuin on selostettu edellisissä esimerkeissä. Saadaan ruskeata öljyä, joka pannaan piidioksidigeelipylvääseen käyttäen eluenttina aluksi seosta heksaani/etyyliasettaatti (8/2), sitten heksaani/etyyliasettaatti (7/3).

Näin saadaan 7,6 g melko paksua, lasimaista, kirkkaan keltaista yhdistettä. Saalis on 49 %. $[\alpha]_D^{25} = +8,3$.

d) L-[(dihydroksi-3,4-fenyyli)-3-amino-2-metyyli-2-propionyylioksi]-2-adamantyyliasettaatin hapaa oksalaatti

Hydrogenoidaan atmosfäärin paineessa 24 h ajan 7,6 g (0,014 moolia) L-[(dihydroksi-3,4-fenyyli)-3-bentsyylioksikarbonyyli-amino-2-metyyli-2-propionyylioksi]-2-adamantyyliasettaattia 80 ml:ssa isopropyylialkoholia ja liuoksessa on mukana 1,95 g (0,0154 moolia) oksaalihappoa ja 760 mg 10-prosenttista palladiumia hiilessä.

Reaktion loputtua suodatetaan katalysaattori pois ja haihdutetaan suodos kuiviin. Jäännös otetaan eetteriin ja suodatetaan. Kiteytetään yhdiste uudelleen kolmasti seoksesta etyyliasettaatti/isopropyylialkoholi (6/4), johon on lisätty hieman eetteriä.

Saadaan 3,1 g L-[(dihydroksi-3,4-fenyyli)-3-amino-2-metyyli-2-propionyylioksi]-2-adamantyyliasettaatin hapanta oksalaattia, joka sulaa 139^o:ssa C. Saalis 45 %.

Esimerkki 6 [D,L-(hydroksi-4-fenyyli)-3-amino-2-metyyli-2-propionyylioksi]-2-oktyyliasettaatti ja sen kloorihydraatti

$[I] \quad R = H; R_1 = CH_3; R_2 = nC_8H_{17};$ koodinumero SL 76-8777

a) D,L-(bentsyylioksikarbonyylioksi-4-fenyyli)-3-bentsyyliok-

sikarbonyyliamino-2-metyyli-2-propionihappo

Suspensoidaan 21,5 g (0,11 moolia) D,L- α -metyylityrosiinia 220 ml:aan vettä ja säädetään pH-arvo välille 8-9 käyttäen 2 N soodaa.

Sekoitetaan ja lisätään noin 2 h kuluessa bentsyyliklooriformiaattia, joka on saatu lähtemällä 0,264 moolista bentsyylialkoholia, pitämällä pH koko ajan välillä 8-9 lisäämällä 2 N soodaa.

Sekoitetaan vielä 2 h ajan huoneenlämmössä.

Tehdään happamaksi kloorivetyhapolla, joka on puoliksi jäistä, ja uutetaan etyyliasetaatilla.

Etyyliasetaattifraktiot pestään 3 kertaa vedellä, kuivataan magnesiumsulfaatilla ja haihdutetaan kuiviin.

Saadaan keltaista, melko paksua öljyä, jota käytetään sellaisenaan.

b) D,L-[(bentsyylioksikarbonyylioksi-4-fenyli)-3-bentsyylioksi-karbonyyliamino-2-metyyli-2-propionyylioksi]-2-oktyyliasetaatti:

Sekoitetaan 15 h seosta, jossa on:

- 20,4 g (0,044 moolia) edellä saatua yhdistettä
- 65 ml dimetyyliformamidia
- 7,25 g (0,04 moolia) disykloheksyyliamiinia
- 8,3 g (0,04 moolia) oktyyli-klooriasetaattia
- 250 mg Na-jodidia (katalysaattori).

Suodatetaan muodostunut disykloheksyyliamiinin kloorihydraatti ja pestään se etyyliasetaatilla, haihdutetaan suodos.

Jäännös otetaan etyyliasetaattiin ja pestään useita kertoja vedellä, hapolla ja kaliumbikarbonaatilla.

Kuivataan magnesiumsulfaatilla ja haihdutetaan kuiviin. Öljymäinen jäännös pannaan piidioksidigeelipylvääseen ja käytetään eluenttina seosta etyyliasetaatti/heksaani. Saadaan väritöntä öljyä.

c) D,L-[(hydroksi-4-fenyli)-3-amino-2-metyyli-2-propionyylioksi]-2-oktyyliasetaatin kloorihydraatti

Hydrogenoidaan atmosfäärin paineessa 24 h seosta, jossa on:

- 16,6 g (0,0262 moolia) edellä saatua yhdistettä,
- 145 ml isopropyylialkoholia
- 3,5 g (0,0275 moolia) bentsyylikloridia
- 2,5 g 10-prosenttista palladiumia hiilessä

Katalysaattori suodatetaan ja haihdutetaan kuiviin. Otetaan kloorihydraatti eetteriin ja suodatetaan.

Saadaan valkeita kiteitä, kun on uudelleenkiteytetty seoksesta etyyliasettaatti/isopropanoli.

Sp. = 169°C.
Mettler

Seuraavassa taulukossa I ovat koottuina yhdisteet, jotka on valmistettu edellä olevissa esimerkeissä selostettujen menetelmien mukaan. Analyysit ja IR sekä RMN spektrit vahvistavat yhdisteiden rakenteen.

Taulukko I

Yhdiste no.	Koodinumero	R	R ₁	R ₂	Karakteristiset ominaisuudet, sp. °C
1 (esim. 1)	SL 75-892	OH	CH ₃	C ₁₂ H ₂₅	Hapan oksalaatti Sp. 116
2 (esim. 2)	SL 75-890	OH	H	C ₁₄ H ₂₉	Kloorihydraatti sp. 148
3 (esim. 3)	SL 76-863	OH	CH ₃	C ₁₄ H ₂₉	Hapan oksalaatti sp. 123,5
4 (esim. 4)	SL 75-873	H	H	C ₂ H ₅	Kloorihydraatti sp. 176
5 (esim. 5)	SL 76-861	OH	CH ₃	adamantyyli-	Hapan oksalaatti sp. 139
6	SL 75-855	OH	H	^{li} C ₂ H ₅	Kloorihydraatti sp. 173
7	SL 75-856	OH	H	n-C ₈ H ₁₇	Kloorihydraatti sp. 155
8	SL 75-857	OH	H	n-C ₁₂ H ₂₅	Kloorihydraatti sp. 146
9	SL 75-858	OH	H	n-C ₁₆ H ₃₃	Kloorihydraatti sp. 146
10	SL 75-874	H	H	n-C ₈ H ₁₇	Kloorihydraatti sp. 168
11	SL 75-875	H	H	n-C ₁₂ H ₂₅	Kloorihydraatti sp. 164
12	SL 75-876	H	H	n-C ₁₆ H ₃₃	Kloorihydraatti sp. 168
13	SL 75-888	OH	H	n-C ₁₁ H ₂₃	Kloorihydraatti sp. 151
14	SL 75-889	OH	H	n-C ₁₃ H ₂₇	kloorihydraatti sp. 149
15	SL 75-891	OH	CH ₃	C ₂ H ₅	Neutraali oksalaatti sp. 146
16	SL 75-893	OH	CH ₃	n-C ₁₆ H ₃₃	Hapan oksalaatti sp. 124
17	SL 75-899	OH	H	n-C ₁₀ H ₂₁	Kloorihydraatti sp. 154
18	SL 75-900	OH	H	-CH ₂ -CH ₂ -	Kloorihydraatti sp. 173
19	SL 75-904	OH	CH ₃	^{C₆H₅} n-C ₈ H ₁₇	Hapan oksalaatti sp. 114
20	SL 76-859	OH	CH ₃	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{CH}_2-\text{C}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	Hapan oksalaatti sp. 135
21	SL 76-860	OH	CH ₃	n-C ₆ H ₁₃	Hapan oksalaatti sp. 118
22	SL 76-862	OH	CH ₃	$\begin{array}{c} -\text{CH}-(\text{CH}_2)_9-\text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	Hapan oksalaatti sp. 111
23	SL 76-864	OH	CH ₃	-CH ₂ - 	Hapan oksalaatti sp. 155
24	SL 76 875	OH	CH ₃	n-C ₁₃ H ₂₇	Hapan oksalaatti sp. 115
25	SL 76 876	OH	CH ₃	n-C ₁₅ H ₃₁	Hapan oksalaatti sp. 120,5
26	SL 77 856	OH	CH ₃	adamantyyli-metyyli	Hapan oksalaatti sp. 176

Yhdiste no.	Koodinumero	R	R ₁	R ₂	Karakteristiset ominaisuudet, (sp.OC)
27	SL 77 857	OH	CH ₃	(-)-bornyyli	Hapan oksalaatti sp. 156
28	SL 77 858	OH	CH ₃	(⁺ / ₋)isobornyyli	Hapan oksalaatti sp. 158
29 (esim. 5)	SL 76 877	H	CH ₃	nC ₈ H ₁₇	Kloorihydraatti, sp. 169
30	SL 76 878	H	CH ₃	nC ₁₂ H ₂₅	Kloorihydraatti, sp. 155

Keksinnön mukaiset yhdisteet ovat joutuneet farmakologisiin kokeisiin, jotka ovat tuoneet esiin niiden edulliset ominaisuudet neurologiassa ja kardiovaskulaarialueella.

Ensiksikin on osoitettu, että näiden yhdisteiden toksisuus on heikko, varsinkin oraalisesti annettaessa.

Yhdisteet I, joissa R on OH ja R₁ on H, ovat tehokkaita katalepsiaa vastaan, joka on aiheutettu morfiinilla Sprague-Dawley-rotua olevilla koirasrotilla. Esimerkiksi SL 75-857:n ja SL 75-890-N 50-prosenttisesti tehokas annos, DA 50, määrättyinä oraalisesti, on 300 mg/kg, kun taas L-dihydroksi-3,4-fenyyli-alaniinin eli L-DOPA:n vastaava arvo, joka valittiin vertailuaineeksi, on samoissa koeolosuhteissa 600 mg/kg.

Yhdisteet I, joissa R tarkoittaa H-atomia ja R₁ on CH₃, varsinkin yhdisteet SL 76 877 ja 76 878 ovat tehokkaampia kuin α-metyyli-tyrosiinin metyyliesteri mitä tulee aivojen katekoliamiinin vähentämiseen.

Yhdisteet I, joissa R on OH ja R₁ on H, ja ne, joissa R on H ja R₁ on CH₃, ovat käyttökelpoisia varsinkin Parkinsonin taudin hoidamisessa. Niitä on kaikissa tavallisissa lääkkeenantomuodoissa, jotka on tarkoitettu nautittaviksi oraalisesti (tabletteina, rakeina, hyytelöinä, kapsleina, pulvereina, liuoksina tai juotavina suspensioina) ja ne sisältävät esimerkiksi 0,100-0,800 g annosyksikköä kohti päiväannoksen ollessa 0,100 - 8 g.

Yhdisteet I, joissa R on OH ja R₁ on CH₃ tai joissa R ja R₁ merkitsevät molemmat H-atomia, ovat osoittautuneet tehokkaiksi verenpainetta sentraalisesti alentaviksi aineiksi. Kokeita on suoritettu

Okamoto- ja Charles River-rotua oleville koirasrotille, jotka ovat geneettisesti hypertensiivisiä. Yhdisteet alentavat systolista valtimopainetta ilman että huomattaisiin vaikutusta sydänsykefrekvenssiin. Kaksi tuntia tutkittavien yhdisteiden antamisesta, annoksen ollessa 50 mg/kg, systolinen paine on laskenut 20 - 66 %, ja tämä laskeminen on vielä 15-54 % ja 24 h:n kuluttua. Kaikkein tehokkaimmat yhdisteet ovat SL 75 892, SL 76 863 ja SL 76-861. Seuraavassa taulukossa II on ilmoitettu tulokset, jotka on saatu näillä kolmella yhdisteellä verrattuna α -metyyli-DOPA:n kanssa.

Yhdisteet I, joissa R on OH ja R_1 on CH_3 , tai joissa R ja R_1 merkitsevät molemmat H-atomia, ovat käyttökelpoisia eri muotoa olevien hypertensioiden hoidossa. Ne esiintyvät samoissa lääkemuo-doissa kuin mitä on selostettu yhdisteistä, joissa $R=OH$ ja $R_1=H$, mutta tässä tapauksessa päivittäinen annos on tavallisesti heikompi : 0,100 g - 5 g päivässä. Niiden erittäin pitkäaikaisen vaikutuksen ansiosta voidaan antokertoja vähentää.

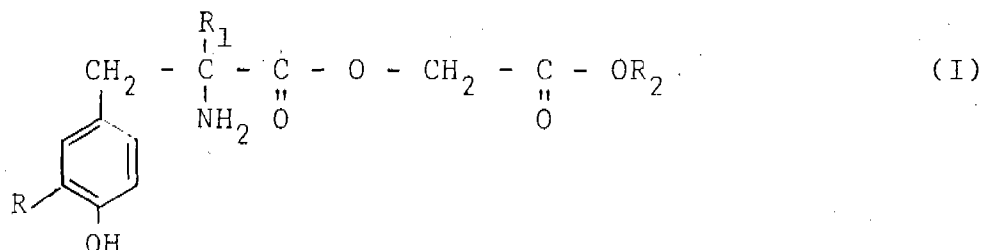
Parhaana pidetty lääkkeenantotapa on oraalisesti, mutta yhdisteitä I voidaan valmistaa myös endorektaalisesti tai parenteraalisesti annettaviksi lääkkeiksi.

Taulukko II

Yhdiste	Annos mg/kg i.p.	Eläinten luku- määrä	Kontrolli- arvo paine (mm/Hg)	3 tuntia		24 tuntia	
				Δ (mm Hg)	Δ %	(mm Hg)	Δ %
Plasebo (vertai- luaine	-	5	205 $\pm$ 10,7	-9 $\pm$ 5,6		+ 1 $\pm$ 2,9	
α -me- tyyli	50	5	200 $\pm$ 6,3	-14 $\pm$ 10,6	-7	- 7 $\pm$ 8,9	-4
Dopa	50	5	197 $\pm$ 3,0	-28 $\pm$ 8,1	-14	-15 $\pm$ 9,0	-8
SL 76 861	50	5	197 $\pm$ 2,6	-61 $\pm$ 10,4	-31	-46 $\pm$ 15,6	-23
SL 76 863	50	5	207 $\pm$ 4,4	-19 $\pm$ 5,6	-9	-23 $\pm$ 8,9	-11

Patenttivaatimukset:

1. (Fenyyli-3-amino-2-propionyylioksi)-2-etikkahapon johdannaiset, jotka vastaavat yleistä kaavaa I:



jossa

R esittää vetyatomia tai hydroksiradikaalia,

R₁ esittää vetyatomia tai metyyliiradikaalia, ja

R₂ esittää joko alkyyliradikaalia, joka sisältää vähintään yhden ja korkeintaan 16 hiiliatomia,

tai alisyklistä, mono- tai polysyklistä radikaalia, jossa on vähintään 6 ja korkeintaan 16 hiiliatomia, jotka liittyvät mahdollisesti metyleeniradikaalin avulla,

tai fenetyyliiradikaalia,

samoin kuin niiden farmaseuttisesti sopivien happojen kanssa muodostetut additiosuolat,

- joilla on konfiguraatio L, kun R on OH ja R₁ on H, kun R on OH ja R₁ on CH₃ ja kun R ja R₁ ovat molemmat H-atomeja

- joilla on konfiguraatio DL, kun R on H ja R₁ on CH₃.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukaiset yhdisteet, joissa R₂ on alkyyliradikaali, jossa on 8-16 hiiliatomia.

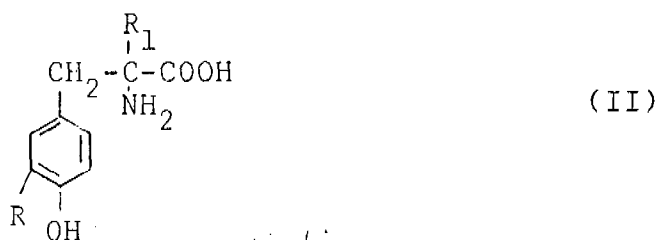
3. Patenttivaatimuksen 1 mukaiset yhdisteet, joissa R on OH, R₁ on CH₃ ja R₂ on joko alkyyliradikaali, jossa on 2-16 hiiliatomia, tai alisyklinen radikaali, jossa on 10 tai 11 hiiliatomia, jotka liittyvät mahdollisesti metyleeniradikaalin välityksellä, ja joiden konfiguraatio on L.

4. Patenttivaatimuksen 1 mukaiset yhdisteet, joissa R on OH, R₁ on H ja R₂ esittää alkyyliradikaalia, jossa on 2-16 hiiliatomia tai fenetyyliiradikaalia, ja joiden konfiguraatio on L.

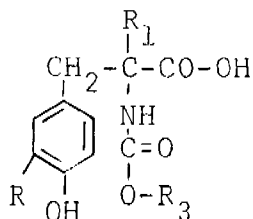
5. Patenttivaatimuksen 1 mukaiset yhdisteet, joissa R ja R₁ esittävät molemmat vetyatomia ja R₂ esittää alkyyliradikaalia, joka sisältää 2-16 hiiliatomia, ja joiden konfiguraatio on L.

6. Patenttivaatimuksen 1 mukaiset yhdisteet, joissa R on H ja R_1 on CH_3 ja R_2 on alkyyli, jossa on 2-6 hiiliatomia, ja joiden konfiguraatio on DL.

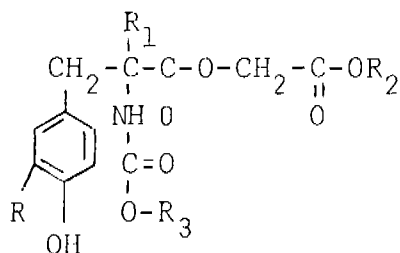
7. Menetelmä, jonka avulla voidaan valmistaa patenttivaatimuksen 1 mukaisia yhdisteitä, t u n n e t t u siitä, että annetaan α -aminofenyyli-alaniinin johdannaisen II:



reagoida yhdisteen $X-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-OR_3$ tai $N_3-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-OR_3$ kanssa, jolloin saadaan yhdiste, jossa amiiniryhmä on suojattu:



ja käsitellään tätä jälkimmäistä yhdisteellä $X-\overset{\overset{O}{\parallel}}{CH_2}-C-OR_2$, jolloin saadaan esterä:



ja sen jälkeen vapautetaan amiini, jolloin saadaan yhdistettä I, ja symbolit R, R_1 ja R_2 merkitsevät samaa kuin patenttivaatimuksessa 1, ja X merkitsee halogeeniatomia, varsinkin klooria tai bromia ja R_3 on alifaattinen tai aromaattinen labiili ryhmä, varsinkin radiikaali t-butyylili tai bentsyyli.

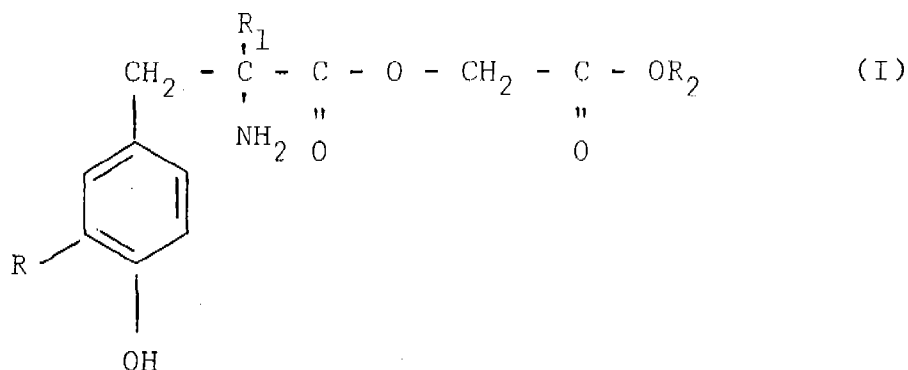
Olm. 6

8. Patenttivaatimuksen 7 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että salvataan myös funktio OH, joka on fenyyli-ryhmässä, ryhmän $R_3-O-CO:n$ avulla.

9. Lääke, t u n n e t t u siitä, että se sisältää vaikuttava aineena vähintään yhtä minkä tahansa patenttivaatimuksen 1-6 mukaista yhdistettä.

Patentkrav:

1. (Fenyl-3-amino-2-propionyloxi)-2-ättiksyra-derivat med den allmänna formeln I:



vari R betecknar en väteatom eller en hydroxiradikal; R_1 är en väteatom eller en metylradikal, och R_2 betecknar antingen

- en alkylradikal innehållande min. en och max. 16 kolatomer, eller

- en alicyklisk, mono- eller polycyklisk radikal innehållande min. 6 och max. 16 kolatomer, vilka eventuellt bundits med tillhjälp av en metylenradikal, eller

- en fenylradikal,

jämte deras additionssalt med farmaceutiskt lämpliga syror,

- vilka har konfigurationen L då R är OH och R_1 är H, då R är OH och R_1 är CH_3 och då R och R_1 vardera är H-atomer,

- vilka har konfigurationen DL då R är H och R_1 är CH_3 .

2. Föreningar enligt patentkravet 1, vari R_2 är en alkylradikal med 8-16 kolatomer.

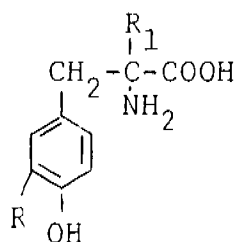
3. Föreningar enligt patentkravet 1, vari R är OH, R_1 är CH_3 och R_2 är antingen en alkylradikal med 2-16 kolatomer, eller en alicyklisk radikal med 10 eller 11 kolatomer, vilka eventuellt binds med en metylenradikal, och med konfigurationen L.

4. Föreningar enligt patentkravet 1, vari R är OH, R_1 är H och R_2 betecknar en alkylradikal med 2-16 kolatomer, eller en fenylradikal, och med konfigurationen L.

5. Föreningar enligt patentkravet 1, vari R och R₁ vardera betecknar en väteatom och R₂ är en alkylradikal med 2-16 kolatomer, och med konfigurationen L.

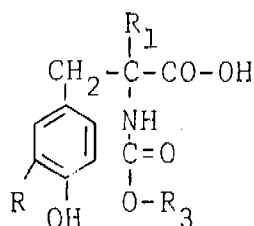
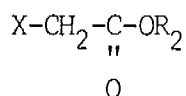
6. Föreningar enligt patentkravet 1, vari R är H och R₁ är CH₃ och R₂ är alkyl med 2-16 kolatomer, och med konfigurationen DL.

7. Förfarande för framställning av föreningar enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att ett α -aminofenyl-alaninderivat II:

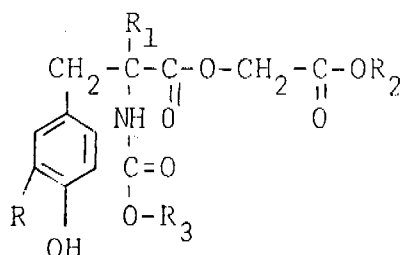


får reagera med föreningen $\text{X}-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-\text{OR}_3$ eller $\text{N}_3-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-\text{OR}_3$, varvid erhålls en före-

ning, vari amingruppen är skyddad, vilken förening behandlas med en förening



varvid erhålls en ester:



varefter aminen frigörs, varvid erhålls föreningen I, och att symbolerna R, R₁ och R₂ har samma betydelse som i patentkravet 1 och X betecknar en halogenatom, särskilt klor eller brom, och R₃ är en alifatisk eller aromatisk labil grupp, särskilt radikalen t-butyl eller bensyl.

8. Förfarande enligt patentkravet 7, k ä n n e t e c k n a t därav, att även funktionen OH i fenylgruppen blockeras med tillhjälp av gruppen R_3-O-CO .

9. Läkemedel, k ä n n e t e c k n a t därav, att det som aktiv ingrediens innehåller åtminstone en förening enligt något av patentkraven 1-6.