

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 922423 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **922423**

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

C07C217/18

C07C235/34

C07C225/16

C07C251/04

C07D263/20

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **27.05.1992**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **27.05.1992**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **29.11.1992**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **13.06.2019**

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

28.05.1991 GB 9111425

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • ZENECA Limited, Imperial Chemical House, 9 Millbank, London, SW1P 3JF, ISO-BRITANNIA, (GB)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Holloway, Brian Roy, United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)

2 • Howe, Ralph, United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)

3 • Rao, Balbir Singh, United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

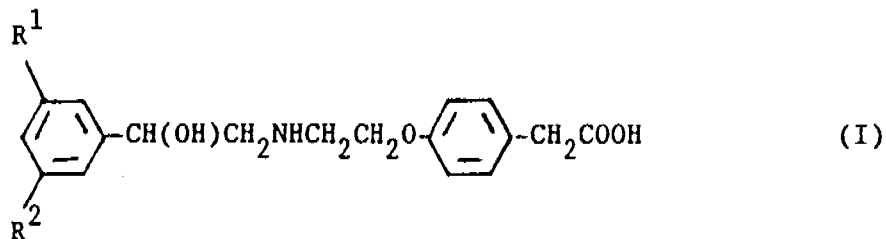
Kemiallisia yhdisteitä

Kemiska föreningar

Kemiallisia yhdisteitä

Tämä keksintö koskee 2-hydroksi-2-fenyylietyyliami-
 noyhdisteitä ja erityisesti sellaisia yhdisteitä, jotka
 sisältävät fenyyliasetyyliiryhmän. Edelleen tämä keksintö
 koskee menetelmiä ja välituotteita niiden valmistamiseksi,
 niiden käyttöä hoitomenetelmissä, ja niitä sisältäviä far-
 maseuttisia koostumuksia. Keksinnön mukaiset yhdisteet
 ovat β_2 -adrenoseptoriagonisteja, ja niillä on arvoa sai-
 raustiloissa, joita välittävät tällaiset adrenoseptorit.
 Keksinnön mukaisten yhdisteiden anto lämminverisille eläi-
 mille aikaansaa termogeenisen vaikutuksen, ts. stimuloi-
 daan termogeneesiä, ja yhdisteiden annolla on käyttöä esi-
 merkiksi hoidettaessa liikalihavuutta ja siihen liittyviä
 tiloja, kuten kypsällä iällä alkanut diabetesia, johon
 liittyy liikalihavuus. Lisäksi keksinnön mukaiset yhdis-
 teet parantavat sokerin sietoa lämminverisissä eläimissä
 ja niillä on käyttöä sairaustilojen vastustamisessa, jois-
 sa tällainen aktiivisuus on edullista, niillä on esimer-
 kiksi hypoglykeemistä aktiivisuutta. Keksinnön mukaisia
 yhdisteitä voidaan myös käyttää hoitamaan insuliinista
 riippumaton diabetes mellitus (NIDDM), ja tiloissa, joissa
 kudosten vastustuskyky insuliinin vaikutuksille on tär-
 keää, kuten liiallinen verenpaine, hyperlipidemia ja vä-
 hentynyt fibrinolyysi (Reavenin oireyhtymä tai syndrooma
 X).

Niinpä keksintö koskee kaavan I mukaisia yhdistei-
 tä:



jossa R^1 on kloori, fluori, bromi, trifluorimetyyli tai metyyli; R^2 on vety tai fluori; tai niiden bioprekursoria tai farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa.

5 R^1 on sopivasti kloori, bromi tai fluori. Toisen näkökannan mukaisesti R^1 on trifluorimetyyli.

Edullisesti R^2 on vety.

Yhden näkökannan mukaisesti R^1 on kloori tai metyyli ja R^2 on vety. Edelleen erään näkökannan mukaisesti R^1 on trifluorimetyyli ja R^2 on vety.

10 Eräässä edullisessa näkökannassa R^1 on kloori ja R^2 on vety. Eräässä toisessa edullisessa näkökannassa R^1 on bromi ja R^2 on vety.

Edullisesti kaavan I mukaiset yhdisteet ovat karboksyylihapon tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan muodossa. Nämä yhdisteet ovat amfoteerisia, ja niitä voidaan käyttää kaksois-ionisessa muodossa, tai farmaseuttisesti hyväksyttävänä happoadditiosuolana, tai suolana emäksen kanssa, joka antaa farmaseuttisesti hyväksyttävän kationin. Erityisiin esimerkkeihin farmaseuttisesti hyväksyttävistä happoadditiosuoloista luetaan mukaan esimerkiksi suolat epäorgaanisten happojen kanssa, kuten hydrohalogenidit (erityisesti hydrokloridit tai hydrobromidit), sulfaatit ja fosfaatit, ja suolat orgaanisten happojen kanssa, kuten sukkinaatit, sitraatit, laktaatit, tartraatit, ja suolat happamista, vesiliukoisista polymeereistä. Erityisiin esimerkkeihin suoloista emästen kanssa, jotka antavat farmaseuttisesti hyväksyttäviä kationeja, luetaan mukaan esimerkiksi alkalimetalli- ja maa-alkalimetallisuolat, kuten natrium-, kalium-, kalsium- ja magnesiumsuolat, ja ammoniumsuolat ja suolat sopivien orgaanisten emästen, kuten trietanoliamiinin kanssa.

15
20
25
30

Bioprekursoreita ovat sellaiset farmaseuttisesti hyväksyttävät yhdisteet, jotka hajoavat eläimen kehossa tuottaen emähappoa. Tällaiset yhdisteet voidaan tunnistaa antamalla esimerkiksi oraalisesti koe-eläimelle, testatta-

35

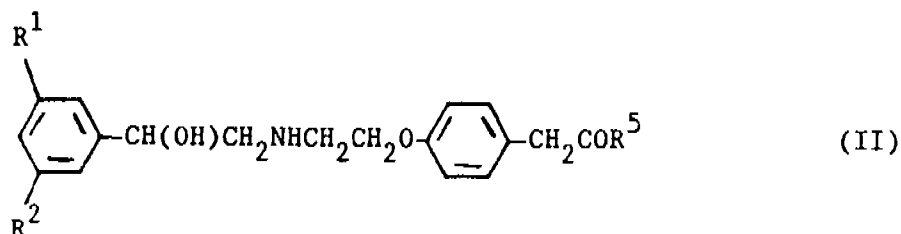
vaa yhdistettä ja tutkimalla seuraavaksi eläimen kehonesteet.

Yksi bioprekursoriluokka on vastaavat kaavan I mukaisten yhdisteiden karboksiryhmän esteribioprekursorit. Sopivia estereitä ovat mm. C₁₋₆-alkyyliesterit, esimerkiksi metyyli ja etyyli.

Toinen bioprekursoriluokka on vastaavat hydroksiryhmän esteribioprekursorit. Tällaisiin estereihin luetaan mukaan, niiden asyyli ryhmänä, esimerkiksi asetyyli, propionyyli, pivaloyyli, C₁₋₄-alkoksikarbonyyli esimerkiksi ekarbonyyli ja fenyyliasetyyli. Erityisesti asetyyli ryhmä on sopiva.

Edelleen eräs bioprekursoriluokka on vastaavat kaavan I mukaisten yhdisteiden karboksiryhmän amidibioprekursorit. Sopiviin amideihin luetaan mukaan esimerkiksi kaavan -CONR³R⁴ mukaiset amidit, jossa R³ ja R⁴ ovat toisistaan riippumatta vety, C₁₋₆-alkyyli, hydroksi-C₂₋₆-alkyyli (jossa hydroksisubstituentti on muussa kuin α-hiilessä), C₁₋₄-alkoksi-C₁₋₆-alkyyli, fenyylialkyyli, allyyli, syklopropyyli tai syklopentyyli, tai ryhmä -NR³R⁴ on morfolino, piperidino tai pyrrolidino. Yleensä amideja, erityisesti sellaisia, joissa R³ ja R⁴ ovat toisistaan riippumatta vety, pidetään lähinnä välituotteina vastaavan karboksyylihapon tai esterin valmistukseen.

Edullinen bioprekursorien luokka on kaavan II mukainen



jossa R¹ ja R² ovat tässä edellä määritellyt ja R⁵ on C₁₋₆-alkoksi, esimerkiksi metoksi.

Kaavan I mukaisten yhdisteiden bioprekursoreilla voi olla itsessään termogeeninen vaikutus, ja tämä on keksinnön toinen näkökanta.

Erityisiä keksinnön mukaisia yhdisteitä ovat:

- 5 (R)-metyyli-4-[2-(2-hydroksi-2-(3-trifluorimettyylifenyyli)etyyliamino)etoksi]fenyyliasetaatti,
 (R)-4-[2-(2-hydroksi-2-(3-trifluorimettyylifenyyli)etyyliamino)etoksi]fenyylietikkahappo,
 metyyli-4-[2-(2-[3-kloorifenyyli]-2-hydroksiettyyliamino)-
 10 etoksi]fenyyliasetaattihydrokloridi,
 4-[2-(2-[3-kloorifenyyli]-2-hydroksiettyyliamino)etoksi]-
 fenyylietikkahappo,
 metyyli-4-[2-(2-[3-fluorifenyyli]-2-hydroksiettyyliamino)-
 etoksi]fenyyliasetaattihydrokloridi,
 15 4-[2-(2-[3-fluorifenyyli]-2-hydroksiettyyliamino)etoksi]-
 fenyylietikkahappo,
 metyyli-4-[2-(2-[3-bromifenyyli]-2-hydroksiettyyliamino)-
 etoksi]fenyyliasetaattihydrokloridi,
 4-[2-(2-[3-bromifenyyli]-2-hydroksiettyyliamino)etoksi]fe-
 20 nylietikkahappo,
 4-[2-(2-[3,5-difluorifenyyli]-2-hydroksiettyyliamino)etoksi]fenyylietikkahappo,
 4-[2-(2-hydroksi-2-(3-mettylifenyli)etyyliamino)etoksi]-
 fenyylietikkahappo ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat.

Ymmärretään, että kaavan I mukaiset yhdisteet ja niiden bioprekursorit sisältävät 1 tai useita asymmetrisiä hiiliatomeja ja voivat esiintyä optisesti aktiivisina enantiomeereinä tai optisesti inaktiivisina rasemaatteina. Keksintö ottaa huomioon jokaisen enantiomeerin, rasemaatin ja/tai (kun läsnä on 2 tai useampia asymmetrisiä hiiliatomeja) diastereoisomeerin, joka terapeuttisessa määrässä annettaessa aikaansaa termogeenisen vaikutuksen lämmine-
 30 risissä eläimissä, yksittäisten enantiomeerien valmistuk-
 35 sen ollessa kemian alla hyvin tunnettua, esimerkiksi rase-

maatin resoluutiolla tai stereospesifisellä synteessillä, ja termogeenisten ominaisuuksien määrittämisen esimerkiksi käyttämällä tässä alla kuvattuja vakiotestejä. Keksinnön mukaiset yhdisteet aikaansaadaan edullisesti absoluutissa (R)-konfiguraatiossa, ryhmässä -CH(OH)-, (Cahn-Prelog-Ingold-sääntöjen mukaan).

Keksinnön mukaisen yhdisteen tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan käyttämiseksi hoitamaan terapeuttisesti lämminverisiä nisäkkäitä, mukaan lukien ihmisiä, erityisesti hoitamaan liikalihavuutta, se formuloidaan normaalisti farmaseuttisen vakiokäytännön mukaisesti farmaseuttiseksi koostumukseksi.

Tämän vuoksi keksintö antaa toisessa näkökannassa käyttöön farmaseuttisen koostumuksen, joka sisältää kaavan I mukaista yhdistettä tai sen bioprekursoria tai farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa ja farmaseuttisesti hyväksyttävää väliainetta.

Keksinnön mukaisia farmaseuttisia koostumuksia voidaan antaa vakiotavalla, esimerkiksi oraalisella tai parenteraalisella annolla. Näihin tarkoituksiin ne voidaan formuloida tekniikan tasolla tunnetulla tavalla esimerkiksi tablettien, kapseleiden, pillereiden, jauheiden, vesipohjaisten - tai öljyliuosten tai -suspensioiden, emulsioiden, ja steriilien injisoitavien vesi- tai öljyliuosten tai -suspensioiden muotoon.

Yleensä ovat edullisia oraaliseen antoon tarkoitettut koostumukset.

Koostumukset voidaan saada vakiotäyteaineilla ja tekniikan tasolla hyvin tunnetuilla menetelmillä. Yksikköannosmuoto, kuten tabletti tai kapseli sisältää tavallisesti esimerkiksi 0,1 - 500 mg aktiivista valmistusainetta, sopivammin 10 - 250 mg, ja edullisesti 50 - 100 mg keksinnön mukaista yhdistettä.

Koostumukset voivat myös sisältää muita aktiivisia valmistusaineita, joiden käyttö tunnetaan hoidettavissa

sairaustiloissa, esimerkiksi ruokahalun vähentäjät, vitamiinit, verenpainelääkkeet ja hypoglykeemiset aineet, kuten sulfonyyliureat, biguanidit ja tiatsolidiinidionit. Ymmärretään, että tällaisiin koostumuksiin luetaan mukaan kahden tai useamman aktiivisen valmistusaineen ko-formulointi, samanaikainen ja peräkkäinen terapia.

Keksinnön yhdessä suoritusmuodossa kaavan I mukainen yhdiste tai sen bioprekursori voidaan formuloida oraaliseen antoon ylläpidetyksi (tai viivästyneesti) vapauttavaan koostumukseen, esimerkiksi matriisitablettiformulaatioon, joka sisältää liukenematonta tai turpoavaa polymeeristä täyteainetta, tai päällystettyyn sferoidiformulaatioon.

Käytettäessä tuottamaan termogeenisiä vaikutuksia lämmänverisissä eläimissä mukaan lukien ihmisessä, kaavan I mukaista yhdistettä tai sen bioprekursoria tai farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa mikäli sopivaa, annetaan niin, että päivittäin annetaan annos yleisellä alueella 0,002 - 20 mg/kg, sopivasti alueella 0,02 - 10 mg/kg, ja edullisesti alueella 0,5 - 5 mg/kg, annettuna yhtenä ainoana annoksena tai tarpeen mukaan jaettuina annoksina, tyyppillisesti 1 - 3 kertaa päivässä. Ammattimiehet ymmärtävät kuitenkin, että annosta on välttämätöntä muuttaa sopivuuden mukaan, riippuen hoidettavan tilan vakavuudesta ja potilaan iästä ja sukupuolesta ja tunnettujen lääketieteellisten periaatteiden mukaisesti.

Lisäksi keksinnön mukaiset yhdisteet alentavat triglyseriditasoja ja kolesterolitasoja ja kohottavat tiheydeltään korkean lipoproteiinin (HDL) tasoja, ja niillä on sen vuoksi käyttöä vastustettaessa lääketieteellisiä tiloja, joissa tällaisen alentamisen (ja kohottamisen) uskotaan olevan eduksi. Siten niitä voidaan käyttää hoitamaan hypertriglyseridemiaa, hyperkolesterolemiaa ja alhaisten HDL-tasojen tiloja valtimonkovetustaudin, kuten sepelvaltimon, aivoverisuonten ja ääreisvaltimoiden kove-

tustaudin, sydänverisuonisairauden ja siihen liittyvien tilojen.

Niinpä keksintö aikaansaa toisessa näkökannassa menetelmän triglyseriditasojen ja/tai kolesterolitasojen alentamiseksi ja/tai HDL-tasojen kohottamiseksi, jossa 5 menetelmässä sitä tarvitsevalle eläimelle annetaan terapeuttisesti tehokas määrä kaavan I mukaista yhdistettä tai sen bioprekursoria tai farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa. Edelleen eräässä näkökannassa keksintö koskee mene- 10 telmää valtimonkovetustaudin hoitamiseksi, jossa menetelmässä sitä tarvitsevalle eläimelle annetaan terapeuttisesti tehokas määrä kaavan I mukaista yhdistettä tai sen bioprekursoria tai farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa. Koostumukset formuloidaan ja annetaan samalla yleisellä 15 tavalla kuin edellä esitetään yksityiskohtaisesti termogeenisen vaikutuksen tuottamiselle. Ne voivat sisältää myös muita aktiivisia valmistusaineita, jotka tunnetaan käytettäviksi valtimonkovetustaudin ja siihen liittyvien tilojen hoitoon, esimerkiksi fibraatteja, kuten klofib- 20 raatti, betsafibraatti ja gemfibrotsiili; kolesterolin biosynteesin estäjiä, kuten HMG-CoA-reduktaasi-inhibiittorit, esimerkiksi lovastatiini, simvastatiini ja pravastatiini; kolesterolin absorption estäjiä, esimerkiksi beta-sitosteroli ja (asyyli-CoA:kolesteroli-asyylitransferaa- 25 si)-inhibiittorit, esimerkiksi melinamidi; anioninvaihtohartseja, esimerkiksi kolestyramiini, kolestipoli tai dialkyyliaminoalkyyli johdannaista ristiliitetystä dekstraanista; nikotinyylialkoholia, nikotiinihappoa tai sen suolaa; E-vitamiinia; ja kilpirauhasen toimintaa matkivia yhdisteitä.

Edelleen eräässä näkökannassa keksinnön mukaiset yhdisteet stimuloivat "ei-tyypillisiä" β -adrenoseptoreita ruoansulatuskanavassa, ja estävät sen vuoksi ruoansulatuskanavan motiliteettia. Niillä voi olla käyttöä lääketieteellisiä 35 tiloja vastaan, jossa "ei-tyypillisten" β -ad-

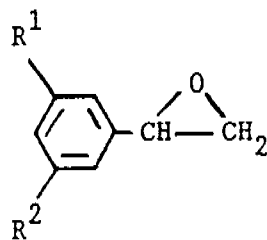
renoseptoreiden stimuloinnin ruoansulatuskanavassa ajatellaan olevan eduksi, kuten kamppailtaessa lääketieteellisiä tiloja vastaan, joissa ruoansulatuskanavan motiliteetin estolla ajatellaan olevan merkitystä. Siten niillä voi olla käyttöä esimerkiksi hoidettaessa suolitulehdussairautta (IBD) (kuten Crohnin tauti ja haavaumia aiheuttava paksusuolen tulehdus), ärtyvä paksusuolen oireyhtymä (IBS), ei-spesifinen ripuli ja mahalaukun osapoiston jälkeinen heikotuksen tunne.

Niinpä tämä keksintö aikaansaa menetelmän "atyyppillisten" β -adrenoseptorien stimuloimiseksi ruoansulatuskanavassa, jossa menetelmässä sitä tarvitsevalle eläimelle annetaan terapeuttisesti tehokas määrä keksinnön mukaista yhdistettä.

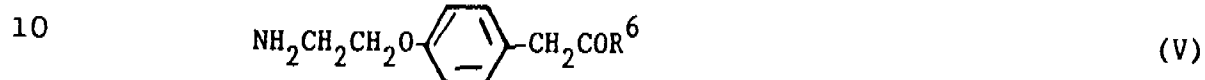
Edelleen muussa näkökannassa keksintö koskee menetelmiä ruoansulatuskanavan motiliteetin estämiseksi, IBD:n hoitamiseksi, IBS:n hoitamiseksi, ei-spesifisen ripulin hoitamiseksi ja mahan tyhjenemisen hoitamiseksi mahalaukun osapoiston jälkeen, jossa menetelmässä siotä tarvitsevalle eläimelle annetaan terapeuttisesti tehokas määrä keksinnön mukaista yhdistettä.

Edelleen eräässä näkökannassa keksintö aikaansaa menetelmän kaavan I mukaisen yhdisteen tai sen bioprekursorin tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan valmistamiseksi, jossa menetelmässä:

a) saatetaan kaavan (III) tai (IV) mukainen yhdiste reagoimaan kaavan V mukaisen yhdisteen kanssa:

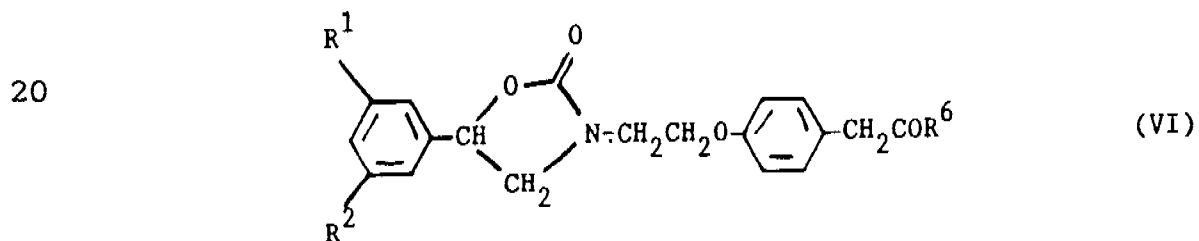


(III)



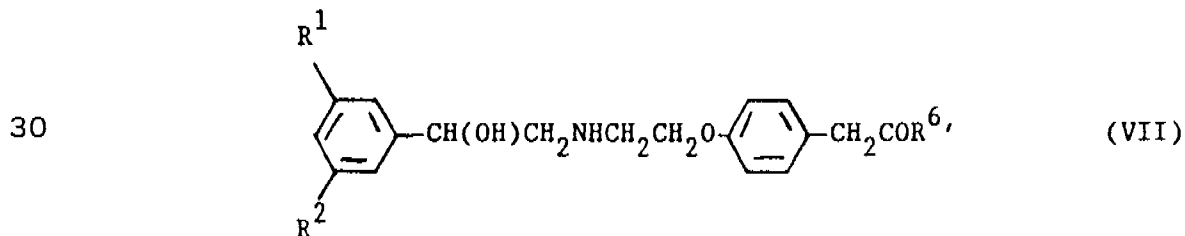
15 jossa R¹ ja R² ovat tässä edellä määritellyt ja -COR⁶ on karboksi tai sen bioprekursori, ja L on on korvautuva ryhmä; tai

b) hydrolysoidaan kaavan VI mukainen yhdiste:



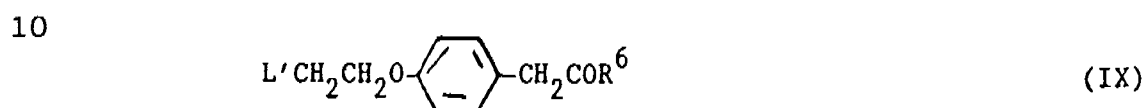
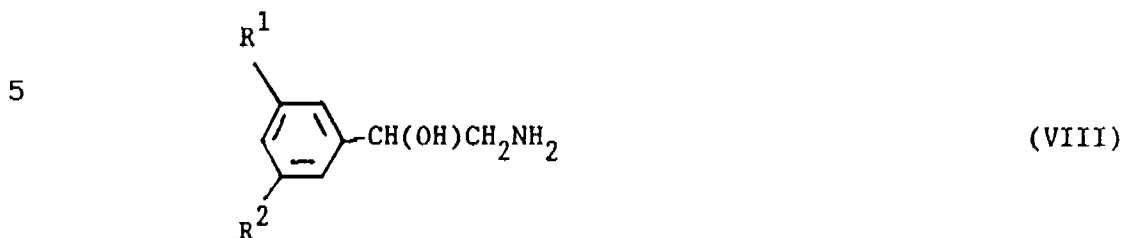
25 jossa R¹, R² ja -COR⁶ ovat tässä edellä määritellyt; tai

c) kaavan I mukaisten yhdisteiden muodostamiseksi hydrolysoidaan kaavan VII mukainen yhdiste:



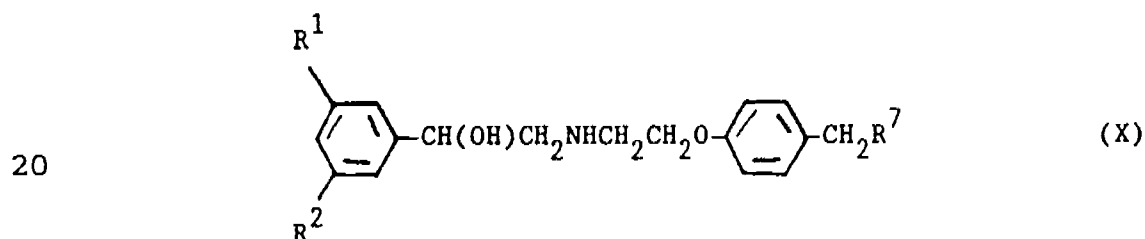
jossa R¹ ja R² ovat tässä edellä määritellyt ja R⁶' on hydrolysoitava ryhmä;

d) saatetaan kaavan VIII mukainen yhdiste reagoimaan kaavan IX mukaisen yhdisteen kanssa



jossa R¹, R² ja -COR⁶ ovat tässä edellä määritellyt ja L' on korvautuva ryhmä;

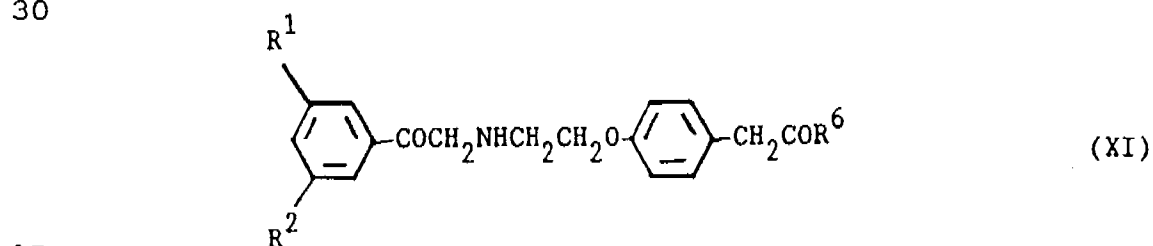
15 e) poistetaan suojaus kaavan X mukaisesta yhdisteestä



jossa R¹ ja R² ovat tässä edellä määritellyt ja R⁷ on ryhmän -COR⁶ suojattu johdannainen;

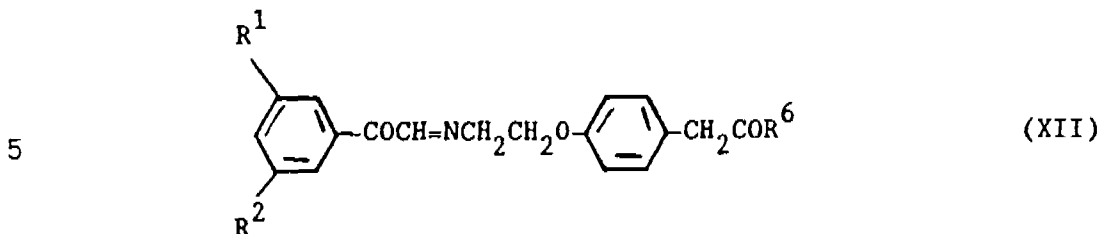
25 f) muutetaan kaavan I mukainen yhdiste bioprekursoriksi, tai toisin päin, tai muutetaan kaavan I mukaisen yhdisteen bioprekursori toiseksi kaavan I mukaisen yhdisteen bioprekursoriksi;

g) pelkistetään kaavan XI mukainen yhdiste:



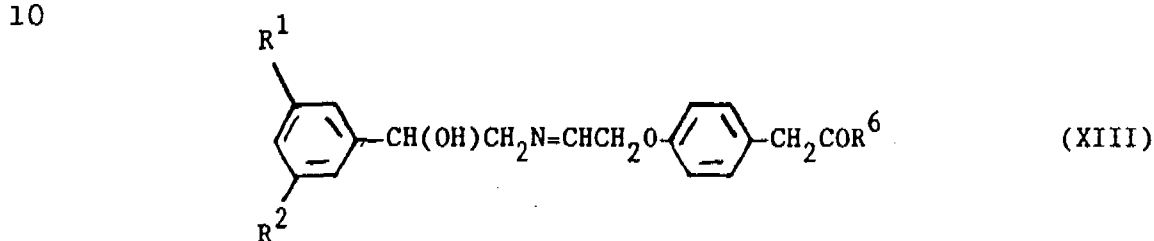
jossa R¹, R² ja -COR⁶ ovat tässä edellä määritellyt;

h) pelkistetään kaavan XII mukainen yhdiste



jossa R¹, R² ja -COR⁶ ovat tässä edellä määritellyt;

i) pelkistetään kaavan XIII mukainen yhdiste



jossa R¹, R² ja -COR⁶ ovat tässä edellä määritellyt;

ja jolloin jokainen funktionaalinen ryhmä on mahdollisesti suojattu, ja tämän jälkeen tarvittaessa;

(i) poistetaan kaikki suojaryhmät;

20 (ii) muodostetaan farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

Suojaryhmiksi voidaan yleensä valita mikä hyvänsä kirjallisuudessa kuvattu tai ammattikemistin tuntema ryhmä sen mukaan miten kyseessä olevan ryhmän suojaukseen on soveliaista, ja se voidaan lisätä tavanomaisilla menetel-

25 millä.

Suojaryhmät voidaan poistaa millä hyvänsä sopivalla kirjallisuudessa kuvatulla tai ammattikemistin tuntemalla menetelmällä sen mukaan miten kyseessä olevan suojaryhmän poistamiseen on soveliaista, jolloin tällaiset menetelmät valitaan aikaansaamaan suojaryhmän poistamisen pienimmällä ryhmien häirinnällä muualla molekyylissä.

30

Erityinen suojaryhmä on hydrogenolysoitava ryhmä, joka on läsnä ryhmän -CH(OH)CH₂NCH₂CH₂O- typpiatomissa. Suojaryhmä on sopivasti bentsyyli- tai substituoitu bentsyy-

35

liryhmä. Tällainen suojaryhmä voidaan poistaa tavanomaisella tavalla käyttäen katalyyttisiä hydrogenointimenetelmiä, esimerkiksi Pd/C-katalyysaattoreita vetyilmakehässä. Sopivia olosuhteita ovat mm. ympäristön - ja korotetut
 5 lämpötilat ja paineet liuottimessa, kuten C₂₋₆-alkanoli, esimerkiksi etanoli tai propan-2-oli. Kaavan I mukaiset yhdisteet, jotka on suojattu typpiatomilla hydrogenolysoitavalla ryhmällä, voidaan valmistaa analogisilla menetelmillä niille, jotka kuvattiin yllä kaavan I mukaiselle
 10 yhdisteelle.

Kaavojen III tai IV mukaisen yhdisteen ja kaavan V mukaisen yhdisteen välinen reaktio voidaan suorittaa sopivassa liuottimessa, esimerkiksi alkoholissa kuten etanoli tai propan-2-oli, lämpötilassa alueella esimerkiksi 10 -
 15 110 °C, ja mukavimmin reaktioseoksen kiehumispisteessä tai lähellä sitä. Kaavan IV mukaisessa yhdisteessä L voi olla esimerkiksi, halogeeni kuten kloori tai bromi, tai aryyllisulfonyylioksi- tai tolueenisulfonyylioksi- tai alkaanisulfonyylioksi- tai metaanisulfonyylioksi.

20 Kaavan V mukaiset yhdisteet valmistetaan millä hyvänsä ammattimiesten tuntemalla sopivalla tavalla. Ne voidaan valmistaa sopivasti esimerkiksi saattamalla kaavan XIV mukaisen yhdisteen reagoimaan kaavan XV mukaisen yhdisteen kanssa

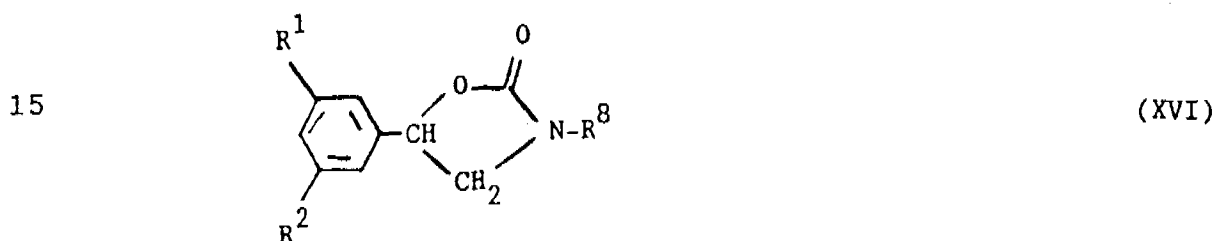


30 Tämä reaktio voidaan suorittaa esimerkiksi käyttämällä Mitsunobu-reaktiota dietyyliatsodikarboksylaatin ja trifenyylifosfiinin kanssa. Aminofunktio (ja karboksifunktio, mikäli läsnä) on mielellään suojattu tämän reaktion aikana, ja seuraavaksi suojaus poistetaan tavanomaisella
 35

tavalla. Esimerkkejä sopivasta aminofunktion suojarahmasta ovat mm. ftaloyyli- ja t-butoksikarbonyyliryhmät. Kaavan XV mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa tekniikan tasolla tunnetuilla menetelmillä.

5 Kaavan VI mukainen yhdiste voidaan hydrolysoida kaavan I mukaiseksi yhdisteeksi tai sen bioprekursoriksi olosuhteissa, jotka tunnetaan β -adrenergisalpaaajien alalla; esimerkiksi alkalisella hydrolyysillä sopivassa liuot-

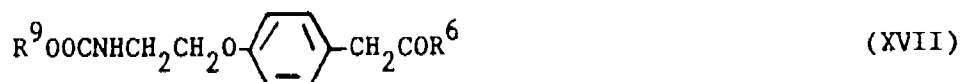
10 Kaavan VI mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa kaavan XV mukaisen yhdisteen reaktiolla kaavan XVI mukaisen yhdisteen kanssa



20 jossa R^1 ja R^2 ovat tässä edellä määritellyt ja R^8 on ryhmä $-CH_2CH_2OH$. Tämä reaktio voidaan suorittaa millä hyvänsä tavanomaisella tavalla, esimerkiksi menetelmällä, joka on analoginen kaavojen XIV ja XV mukaisten yhdisteiden reaktiolle. Eräässä vaihtoehdossa kaavan VI mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa saattamalla reagoimaan kaavan XVI mukai-

25 nen yhdiste, jossa R^8 on vety, tässä edellä kuvatun, kaavan IX mukaisen yhdisteen kanssa. Edelleen eräässä vaihtoehdossa kaavan VI mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa kaavan III mukaisen yhdisteen reaktiolla kaavan XVII mukaisen yhdisteen kanssa

30



jossa $-COR^6$ on edellä määritelty ja R^9O- on poistuva ryhmä, R^9O- on esimerkiksi C_{1-4} -alkoksi.

Kaavan XVI mukainen yhdiste, jossa R^8 on $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, voidaan valmistaa esimerkiksi kaavan III mukaisen yhdisteen reaktiolla kaavan XIV mukaisen yhdisteen N-alkoksykarbonyylijohtannaisen kanssa, jossa hydroksiryhmä on mahdollisesti suojattu, esimerkiksi t-butoksykarbonyyliaminoetanolin tetrahydropyranyylieetteri. Kaavan XVI mukaiset yhdisteet, jossa R^8 on vety, voidaan saada tavanomaisella tavalla. Kaavojen IX ja XVII mukaiset yhdisteet voidaan saada alkyloimalla tavanomaisella tavalla kaavan XV mukaisia yhdisteitä.

Reaktio kaavojen VIII ja IX mukaisten yhdisteiden välillä suoritetaan mukavasti olosuhteissa, jotka ovat analogiset reaktiolle kaavan IV mukaisen yhdisteen ja kaavan V mukaisen yhdisteen välillä. Ryhmällä L' voi olla samoja merkityksiä kuin edellä mainittiin ryhmälle L .

Kaavan VII mukaisilla yhdisteillä esimerkkejä hydrolysoitavista ryhmistä R^7 ovat mm. C_{1-6} alkoksi- ja $-\text{NR}^3\text{R}^4$ -ryhmät niin, että $-\text{COR}^7$ on C_{1-6} -alkyyliesteri tai amidifunktio. Tällaiset ryhmät voidaan hydrolysoida (hapan, emäksinen, entsyymaattinen) tavanomaisissa olosuhteissa ryhmäksi $-\text{COOH}$. Muutokset, joissa R^7 on in vivo-hydrolysoitava ryhmä, edustavat myös esimerkkejä kaavan I mukaisen yhdisteen bioprekursorin muutoksista kaavan I mukaiseksi yhdisteeksi. Sopivia happamia olosuhteita ovat esimerkiksi vahva mineraalihappo, kuten suola-, rikki- tai fosforihappo, mukavasti esimerkiksi lämpötilassa alueella $20 - 110^\circ\text{C}$ ja polaarissa liuottimessa, kuten vesi, C_{1-4} -alkanolit (esimerkiksi metanoli tai etanoli) tai etikkahappo. Tällaisissa tapauksissa voidaan sopivasti eristää vastaava kaavan I mukaisen yhdisteen mineraalihapposuola. Vaihtoehtoisesti voidaan käyttää emäksisiä olosuhteita, esimerkiksi litium-, natrium- tai kaliumhydroksidia, mukavasti sopivassa liuottimessa tai laimennusaineessa, kuten C_{1-4} -alkanolin vesiliuos esimerkiksi lämpötila-alueella $10 - 110^\circ\text{C}$; tai alkalihalogenidia, esimerkiksi litiumkloridia polaarissa

liuottimessa kuten dimetyylisulfoksidi. Edelleen muina vaihtoehtoina, kun -COR' on -t-butoksikarbonyyli, hajotus voidaan suorittaa esimerkiksi termolyysillä esimerkiksi lämpötila-alueella 100 - 220 °C, yksinään tai sopivan laimennusaineen, kuten difenyylietterin läsnä ollessa.

Kaavan VII mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa menetelmillä, jotka ovat analogiset menetelmille, jotka kuvattiin tässä edellä kaavan I mukaiselle yhdisteelle tai sen bioprekursorille, suojaten aminofunktion mahdollisesti esimerkiksi bentsyyliryhmällä.

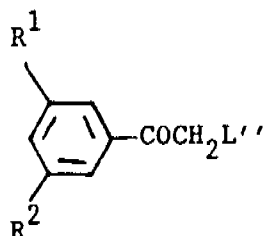
Kaavan I mukaiset yhdisteet ja niiden amidibioprekursorit voidaan muuttaa esteriprekursoreikseen. Sopivia olosuhteita ovat esimerkiksi refluksointi vastaavassa alkanolissa happamissa olosuhteissa, esimerkiksi lisäämällä katalysaattoriksi konsentroitua rikkihappoa.

Kaavojen XI, XII ja XIII mukaisten yhdisteiden pelkistys voidaan suorittaa tavanomaisilla kemiallisilla tai katalyyttisillä menetelmillä, kuten kemiallisella pelkistyksellä käyttämällä natriumborohydridiä, tai katalyyttisellä hydrogenoinnilla käyttämällä katalysaattoreita, kuten Pd/C tai platina.

Pelkistys natriumborohydridillä suoritetaan mukavasti alkoholissa, kuten metanoli, ja reaktio suoritetaan yleensä 0 - 20 °C:ssa.

Katalyyttinen pelkistys suoritetaan sopivasti tavanomaisessa hydrogenointiliuottimessa, kuten alkoholi, esimerkiksi etanoli. Hydrogenointi suoritetaan yleensä vetykaasussa paineessa noin 0,1 - noin 1 MPa ja ympäristön - tai korotetussa lämpötilassa.

Kaavan XI mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa kaavan V mukaisen yhdisteen reaktiolla kaavan XVIII mukaisen yhdisteen kanssa:



(XVIII)

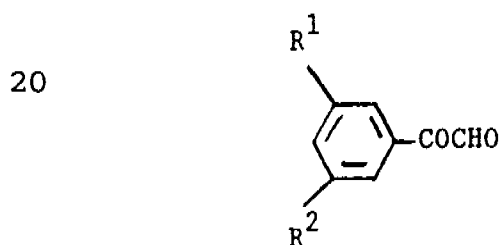
jossa R^1 ja R^2 ovat tässä edellä määritellyt ja L'' on korvautuva ryhmä.

5 Kaavan XVIII mukaisen yhdisteen ja kaavan V mukaisen yhdisteen välinen reaktio voidaan suorittaa sopivassa liuottimessa, kuten alkoholi tai eetteri, esimerkiksi metanoli tai dietyylieetteri, lämpötilassa esimerkiksi alueella $-10 - 110^\circ\text{C}$, ja mukavimmin ympäristön lämpötilassa. Kaavan XVIII mukaisissa yhdisteissä L'' voi olla esimerkiksi halogeeni, kuten kloori tai bromi.

10 Tulokseksi saadut kaavan XI mukaiset yhdisteet voidaan muuttaa kaavan I mukaiseksi yhdisteeksi tai sen bioprekursoreiksi in situ.

Kaavan XVIII mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa tekniikan tasolla tunnetuilla menetelmillä.

15 Kaavan XII mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa saattamalla kaavan XIX mukaisen yhdisteen reagoimaan kaavan V mukaisen yhdisteen kanssa:



(XIX)

25 Kaavan XIX mukaisen yhdisteen reaktio kaavan V mukaisen yhdisteen kanssa voidaan suorittaa sopivassa liuottimessa, kuten alkoholi, esimerkiksi etanoli esimerkiksi lämpötila-alueella $0 - 80^\circ\text{C}$, ja mukavimmin ympäristön lämpötilassa. Tulokseksi saadut kaavan XII mukaiset yhdisteet voidaan muuttaa kaavan I mukaisiksi yhdisteiksi tai niiden bioprekursoreiksi in situ.

30

Kaavan XIII mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa saattamalla kaavan XX mukaisia yhdisteitä reagoimaan kaavan VIII mukaisen yhdisteen kanssa

5



jossa R^6 on edellä määriteltä.

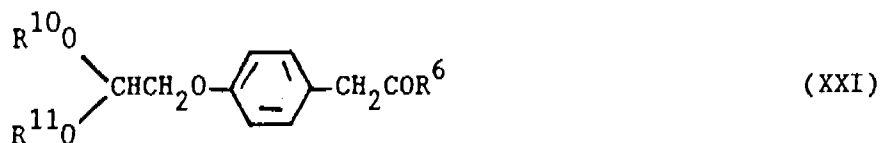
10

Kaavan XX ja kaavan VII mukaisen yhdisteen välinen reaktio voidaan suorittaa sopivassa liuottimessa, kuten alkoholi, esimerkiksi etanoli esimerkiksi lämpötila-alueella $0 - 80^\circ\text{C}$, ja mukavimmin ympäristön lämpötilassa. Tulokseksi saadut kaavan XIII mukaiset yhdisteet voidaan muuttaa kaavan I mukaisiksi yhdisteiksi tai niiden bioprekursoreiksi in situ.

15

Kaavan XX mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa hydrolysoimalla kaavan XXI mukainen yhdiste

20



25

jossa COR^6 on edellä määriteltä ja R^{10} ja R^{11} ovat toisistaan riippumatta vety tai C_{1-4} -alkyyli. Sopivia olosuhteita hydrolyysiä varten ovat esimerkiksi voimakas mineraalihappo, kuten suola- tai rikkihappo; mukavasti esimerkiksi lämpötila-alueella $20 - 110^\circ\text{C}$, sopivassa liuottimessa, kuten tetrahydrofuraani, dikloorimetaani tai dietyylieetteri.

30

Kaavan XXI mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa tekniikan tasolla tunnetuilla vakiomenetelmillä. Esimerkiksi saattamalla kaavan XXII mukaisen yhdisteen reagoimaan kaavan XV mukaisen yhdisteen kanssa heikon emäksen läsnä ollessa:

35



jossa R^{10} ja R^{11} ovat tässä edellä määritellyt ja L''' on korvautuva ryhmä.

Sopivia olosuhteita ovat mm. kuumennus sopivassa liuottimessa, kuten dikloorimetaani, lievän emäksen, esimerkiksi natriumkarbonaatin läsnä ollessa. Kaavan XXII mukaisessa yhdisteessä L''' voi olla esimerkiksi halogeeni, kuten bromi.

Kaavojen (VI), (VII), (X), (XI), (XII) ja (XIII) mukaiset yhdisteet ovat uusia, ja muodostavat keksinnön toisen näkökannan.

Hydroksiryhmän bioprekursoriesterit voidaan valmistaa tavanomaisella tavalla esimerkiksi saattamalla hydroksiryhmän reagoimaan hapon aktivoituneen johdannaisen kanssa β -adrenergisen salpaajan alalla tunnetuissa olosuhteissa.

Farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja voidaan valmistaa saattamalla kaavan I mukaisen yhdisteen tai sen bioprekursorin reagoimaan sopivan hapon tai emäksen kanssa tavanomaisella tavalla. Vaihtoehtoisesti kun vaaditaan vetyhalogenidisuolaa, se voidaan saada sopivasti hydrogenoimalla vapaan emäksen yhdessä stökiometrisen määrän kanssa vastaavaa bentsyylihalogenidia.

Seuraavat biologiset testimenetelmät, tiedot ja esimerkit ovat keksinnön kuvaamiseksi.

Termogeeniset vaikutukset

Kaavan I mukaisten yhdisteiden ja niiden bioprekursorien termogeeniset vaikutukset voidaan osoittaa käyttämällä yhtä tai useaa seuraavista vakiotesteistä:

(a) Rotat sopeutetaan kylmään 4°C :ssa 5 päivän ajan niiden lämmönkehityskapasiteetin lisäämiseksi. Sitten ne siirretään kahdeksi päiväksi lämpimään ympäristöön 25°C . Seuraavana päivänä testiyhdistettä annetaan ihonalaisesti tai oraalisesti. Eläimet tapetaan tuntia myöhemmin ja poistetaan lapaluiden välinen ruskea sidekudos (BAT), jossa on runsaasti rasvasoluja. BAT-mitokondriat valmistetaan differentiaalisentrifugoimalla, ja määritetään GDP:n sitoutuminen (Holloway et al., International

Journal of Obesity 8 (1984) 295) mittana termogeenisestä aktivoimisesta. Kukin testi sisältää kontrollin, jolle annostellaan vain liuos/suspensio-väliainetta, ja positiivisen kontrollin, jolle annostellaan isoprenaliinia (sulfaattinaan) tasolla $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$. Testiyhdisteitä annostellaan rutiininomaisesti tasoilla 0,1, 0,3, 1,0, 3,0, ja $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, ja tulokset ilmoitetaan tuotettuna vaikutuksena GDP:n sitoutumiseen suhteessa positiivisella kontrollilla. Näistä tuloksista lasketaan käyränsovituksella annos (ED_{50}), joka tarvitaan tuottamaan 50 % isoprenaliinin vaikutuksesta. Yhdisteitä pidetään tässä testissä aktiivisina, jos ne aiheuttavat merkittävän kasvun GDP-sitoutumisessa kontrolleihin verrattuna.

(b) Rottia sopeutetaan lämpötilaneutraaliin ympäristöön (29°C) kahden viikon ajan vähentämään niiden kapasiteettia BAT-välitteiseen, vapisemisesta riippumattoon lämmönkehitykseen. Viimeisten 5 päivän aikana eläimet opetetaan käyttämään laitetta sydämen lyöntinopeuden mittaamiseksi ei-invasiivisesti kypälänpohjaelektrodeilla, jotka on yhdistetty ECG-integraattoriin, joka antaa jatkuvasti lukeman sydämen lyöntinopeudesta. Testiyhdistettä annetaan ihonalaisesti tai oraalisesti testissä (a) määritellyllä ED_{50} :llä, ja sydämen lyöntinopeus määritetään 15 - 30 min annostelun jälkeen. Sitten proseduuri toistetaan seuraavissa testeissä käyttämällä kasvavia monikertoja testissä (a) määritetystä ED_{50} :stä, kunnes sydämen lyöntinopeus (HR) saavuttaa tai ylittää 500 lyöntiä/min, tai kunnes annos on 100 kertaa testissä (a) määritetty ED_{50} . Arvioidaan annos, joka vaaditaan tuottamaan sydämen lyöntinopeuden 500 lyöntiä/min (D_{500} -annos).

Suhde $\text{D}_{500}:\text{ED}_{50}$ testissä (a) voidaan määritellä selektiivisyysindeksiksi (SI), ja se antaa käyttöön mitan yhdisteen selektiivisyydestä BAT:tä varten vastakohtana sydänverisuonijärjestelmä. Yhdisteillä, joilla on $\text{SI} > 1$, katsotaan olevan merkittävää selektiivisyyttä. Ei-selek-

tiivisillä yhdisteillä on $SI < 1$ (esimerkiksi isoprenaliini = 0,06).

(c) Rottia pidetään ainakin 2 päivää 23 °C:ssa, sitten ne paastoavat yön yli. Seuraavana päivänä määritetään eläinten perusaineenvaihduntanopeus suljetun kierron hapenkulutuslaitteessa, joka on tyyppiä, joka kuvataan julkaisussa: Arundel et al.; J. Appl. Physiol. Respirat. Environ. Exercise Physiol., 57(5) (1984) 1591-1593. Sitten rotille annostellaan (oraalisesti) testattavaa yhdistettä tasolla noin 1 mg kg^{-1} 0,025 paino/tilavuus-%:na liuoksena tai suspensiona polysorbaatti 80:ssä (0,5 ml/100 g). Sitten määritetään aineenvaihduntanopeus ainakin 1 tunti annostelun jälkeen. Yhdisteitä pidetään tässä testissä aktiivisina, jot ne aiheuttavat aineenvaihduntanopeuden merkittävän kasvun verrattuna kontrollieläimiin (Student'in t-testi: $p < 0,05$), joille on annosteltu vain liuos- tai suspensioväliainetta.

Kaavan I mukaiset yhdisteet tuottavat yllä olevissa testeissä yleensä seuraavaa luokkaa olevat vaikutukset tuottamatta avointa toksisuutta:

testi (a): ihonalainen tai oraallinen ED_{50} GDP:n sitoutumiselle BAT-mitokondriassa $0,01 - 10 \text{ mg kg}^{-1}$;

testi (b): $SI > 50$; ja

testi (c): $2 - 9 \text{ ml O}_2 \text{ min}^{-1}(\text{kg}^{0.75})^{-1}$ tasolla 1 mg kg^{-1} po.

Kuvausmielessä, oheisessa esimerkissä 2 kuvattu yhdiste tuottaa yllä olevissa testeissä seuraavat vaikutukset:

(a) oraallinen ED_{50} $0,75 \text{ mg kg}^{-1}$;

(b) $SI > 50$ (oraallinen);

(c) $6,57 \text{ ml O}_2 \text{ min}^{-1}(\text{kg}^{0.75})^{-1}$ tasolla 1 mg kg^{-1} po.

Keksintöä kuvataan nyt seuraavilla esimerkeillä, joissa ellei muuta mainita:

a) kromatografia suoritettiin silikageelillä (Art 9385; 230 - 400 Mesh), joka on saatavissa yhtiöstä E. Merck, Darmstadt, Saksan Liittotasavalta.

b) haihdutukset suoritettiin alennetussa paineessa pyöröhaihdutinta käyttämällä.

c) sulamispisteet ovat korjaamattomia.

Esimerkki 1

5 (R)-metyyli-4-[2-(2-hydroksi-2-(3-trifluorimetyyli-fenyyli)etyyliamino)etoksi]fenyyliasetaat

(R)-4-[2-(2-hydroksi-2-(3-trifluorimetyylifenyyli)etyyliamino)etoksi]fenyyliasetamidihydrokloridia (1,6 g) kuumennettiin refluksoiden 18 tunnin ajan metanolissa (120 ml), joka sisälsi konsentroitua rikkihappoa (1,5 ml). Seos jäähdytettiin, ja liuotin haihdutettiin alennetussa paineessa. Jäännös liuotettiin dikloorimetaniin (500 ml) ja pestiin peräkkäin vedellä (2 x 75 ml), suolaliuoksella (75 ml), kuivattiin $MgSO_4$:llä, ja liuotin poistettiin alennetussa paineessa. Jäännös (0,8 g) liuotettiin metyyliasetaatiin (20 ml) ja käsiteltiin eetteriliuoksella, joka oli kyllästetty kloorivedyllä. Saostunut kiinteä aine kiteytettiin metanolin ja metyyliasetaatin seoksesta, jolloin saatiin (R)-metyyli-4-[2-(2-hydroksi-2-(3-trifluorimetyylifenyyli)etyyliamino)etoksi]fenyyliasetaatihydrokloridi (0,25 g), sp. 165 - 166 °C;

10
15
20

Alkuaineanalyysi $C_{20}H_{23}ClF_3NO_4$:lle:

Laskettu: C 55,4; H 5,3; N 3,2; Cl 8,2 %

Saatu: C 55,4; H 5,4; N 3,2; Cl 8,2 %

25 $[\alpha]^{25}_D = 20,7^\circ$ (c= 1,0 metanolissa).

Lähtöaineena käytetty (R)-4-[2-(2-hydroksi-2-(3-trifluorimetyylifenyyli)etyyliamino)etoksi]fenyyliasetamidihydrokloridi valmistettiin seuraavasti:

Seosta, jossa oli 4-[2-(bentsyyliamino)etoksi]fenyyliasetamidia (DE-hakemusjulkaisu 2135678) (3,2 g), (R)-3-trifluorimetyylistyreenioksidia (EP-patentti 40000: valmistus 6, s. 44) ja etanolia (125 ml), kuumennettiin refluksoiden 72 tunnin ajan, jolloin saatiin (R)-4-[2-(N-bentsyyli-N-(2-hydroksi-2-(3-trifluorimetyylifenyyli)etyyliamino)etoksi]fenyyliasetamidia. Liuos jäähdytettiin, ja lisättiin jäätikkoa (20 ml). Tätä liuosta hydrogenoitiin

30
35

48 tuntia 10 % paino/paino Pd/C:n (0,4 g) läsnä ollessa noin 2,0 MPa:ssa ja 60 °C:ssa. Seos jäädytettiin, suodattettiin, ja suodos haihdutettiin alennetussa paineessa. Jäännösöljy liuotettiin metanoliin (10 ml) ja käsiteltiin eetteriliuoksella, joka oli kyllästetty kloorivedyllä. Saostunut kiinteä aine kiteytettiin metanolin ja metyyliasetaatin seoksesta, jolloin saatiin (R)-4-[2-(2-hydroksi-2-(3-trifluorimetyylifenyyli)etyyliamino)etoksi]fenyyliasetamidihydrokloridi (0,25 g), sp. 232 - 234 °C;

10 Alkuaineanalyysi $C_{19}H_{22}ClF_3N_2O_3$:lle:

Laskettu: C 54,5; H 5,3; N 6,7; Cl 8,5 %

Saatu: C 54,9; H 5,5; N 6,9; Cl 8,7 %

$[\alpha]^{25}_D = 18,2^\circ$ (c = 1,0 metanolissa).

Esimerkki 2

15 (R)-4-[2-(2-hydroksi-2-(3-trifluorimetyylifenyyli)etyyliamino)etoksi]fenyylietikkahappo

(R)-4-[2-(2-hydroksi-2-(3-trifluorimetyylifenyyli)etyyliamino)etoksi]fenyyliasetamidihydrokloridia (1-8 g) kuumennettiin höyryhauteella 3 tunnin ajan 4 N HCl:ssä (20 ml). Reaktioseos jäädytettiin, ja kiinteä aine kerättiin suodattamalla. Kiinteä aine kiteytettiin vedestä, jolloin saatiin (R)-4-[2-(2-hydroksi-2-(3-trifluorimetyylifenyyli)etyyliamino)etoksi]fenyylietikkahappo hydrokloridina (1,0 g), sp. 170 - 172 °C;

20 Alkuaineanalyysi $C_{19}H_{21}ClF_3NO_4$:lle:

Laskettu: C 54,8; H 5,1; N 3,3; Cl 8,4 %

Saatu: C 54,4; H 5,0; N 3,3; Cl 8,4 %

$[\alpha]^{25}_D = -18,7^\circ$ (c = 1,0 metanolissa).

Esimerkki 3

30 Metyyli-4-[2-(2-[3-kloorifenyyli]-2-hydroksietyyliamino)etoksi]fenyyliasetaat

4-[2-(2-[3-kloorifenyyli]-2-hydroksietyyliamino)etoksi]fenyyliasetamidihydrokloridia (2,6 g) kuumennettiin 18 tunnin ajan refluksoiden metanolissa (60 ml), joka sisälsi konsentroitua rikkihappoa (2,0 ml). Seos jäädytettiin, ja liuotin haihdutettiin alennetussa paineessa.

Jäännös liuotettiin dikloorimetaaniin (50 ml) ja pestiin peräkkäin vedessä (10 ml), 5-%:isessa natriumbikarbonaattiliuoksessa (2 x 20 ml), suolaliuoksessa (10 ml), kuivatettiin MgSO_4 :llä, ja liuotin poistettiin alennetussa paineessa. Viskoosi öljymäinen jäännös (1,9 g) liuotettiin metyyliasetattiin (30 ml) ja käsiteltiin eetteriliuoksella, joka oli kyllästetty kloorivedyllä. Saostunut kiinteä aine kiteytettiin metanolin ja metyyliasetatin seoksesta, jolloin saatiin metyyli-4-[2-(2-[3-kloorifenyyli]-2-hydroksietyyliamino)etoksi]fenyyliasetatidihydrokloridi, sp. 139 - 141 °C;

Alkuaineanalyysi $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{Cl}_2\text{NO}_4$:lle:

Laskettu: C 57,0; H 5,8; N 3,5; Cl 17,7 %;

Saatu: C 56,8; H 5,8; N 3,5; Cl 17,6 %

Lähtöaineena käytetty 4-[2-(2-[3-kloorifenyyli]-2-hydroksietyyliamino)etoksi]fenyyliasetamidihydrokloridi valmistettiin seuraavasti:

Seosta, jossa oli 3-kloorifenyyli glyoksaalihydraattia (2,79 g), 4-(2-aminoetoksi)fenyyliasetamidihydrokloridia (2,31 g) ja trietyyliamiinia (1,01 g), kuumennettiin metanolissa (100 ml), jolloin saatiin liuos. Sitten tätä liuosta sekoitettiin ja jäähdytettiin jäähauteessa samalla kun natriumborohydridiä (1,5 g) lisättiin pienissä erissä 1 tunnin aikana. Sekoitusta jatkettiin 18 tunnin ajan, ja sitten liuotin haihdutettiin alennetussa paineessa. Jäännös liuotettiin dikloorimetaaniin (200 ml) ja pestiin vedellä (50 ml). Vesikerros erotettiin ja uutettiin dikloorimetaanilla (50 ml). Yhdistetyt dikloorimetaanuuutteet pestiin vedellä (2 x 30 ml), kuivatettiin MgSO_4 :llä ja haihdutettiin. Kiinteä jäännös liuotettiin etyyliasetattiin, ja käsiteltiin liuoksella, jossa oli eetteriä, joka oli kyllästetty kloorivedyllä. Saostunut kiinteä aine kiteytettiin metanolin ja etyyliasetatin seoksesta, jolloin saatiin 4-[2-(2-[3-kloorifenyyli]-2-hydroksietyyliamino)etoksi]fenyyliasetamidihydrokloridi (0,89 g), sp. 239 - 241 °C;

Alkuaineanalyysi $C_{18}H_{22}Cl_2N_2O_3$:lle:

Laskettu: C 56,1; H 5,8; N 7,3; Cl 18,4 %;

Saatu: C 56,1; H 5,8; N 7,4; Cl 17,9 %.

Esimerkki 4

- 5 4-[2-(2-[3-kloorifenyyli]-2-hydroksietyyliamino)etoksi]fenyylietikkahappo

4-[2-(2-[3-kloorifenyyli]-2-hydroksietyyliamino)etoksi]fenyyliasetamidihydrokloridia (0,6 g) kuumennettiin höyryhauteella 3 tunnin ajan 2 N HCl:ssä (30 ml), ja sitten kuuma liuos suodatettiin. Liuos jäähdytettiin, ja erottunut kiinteä aine kerättiin ja uudelleenkiteytettiin vedestä, jolloin saatiin 4-[2-(2-[3-kloorifenyyli]-2-hydroksietyyliamino)etoksi]fenyylietikkahappo hydrokloridina (0,32 g), sp. 180-182 °C;

- 15 Alkuaineanalyysi $C_{18}H_{21}Cl_2NO_4$:lle:

Laskettu: C 56,0; H 5,5; N 3,6; Cl 18,4 %;

Saatu: C 55,7; H 5,4; N 3,6; Cl 18,3 %.

Esimerkki 5

- 20 Metyyli-4-[2-(2-[3-fluorifenyyli]-2-hydroksietyyliamino)etoksi]fenyyliasetattihiydrokloridi

4-[2-(2-[3-fluorifenyyli]-2-hydroksietyyliamino)etoksi]fenyyliasetamidihydrokloridia (0,9 g) kuumennettiin 18 tunnin ajan refluksoiden metanolissa (30 ml), joka sisälsi konsentroitua rikkihappoa (0,5 ml). Seos jäähdytettiin, ja liuotin haihdutettiin alennetussa paineessa. Jäännös liuotettiin dikloorimetaaniin (50 ml) ja pestiin peräkkäin 5-%:isella natriumbikarbonaattiliuoksella (2 x 30 ml), vedellä (10 ml), kuivattiin $MgSO_4$:llä, ja liuotin poistettiin alennetussa paineessa. Kiinteä jäännös (0,6 g) liuotettiin metyyliasetattiin (10 ml) ja käsiteltiin lioksella, jossa oli kloorivedyllä kyllästettyä eetteriä. Saostunut kiinteä aine kiteytettiin metanolin ja metyyliasetaatin seoksesta, jolloin saatiin metyyli-4-[2-(2-[3-fluorifenyyli]-2-hydroksietyyliamino)etoksi]fenyyliasetattihiydrokloridia (0,4 g), sp. 159-161 °C;

Alkuaineanalyysi $C_{19}H_{23}ClFNO_4$:lle:

Saatu: C 59,4; H, 6,0; N, 3,7; Cl; 9,0 %;

Laskettu: C 59,5; H, 6,0; N, 3,7; Cl, 9,2 %.

Lähtöaineena käytetty 4-[2-(2-[3-fluorifenyyli]-2-hydroksietyyliamino)etoksi]fenyyliasetamidihydrokloridi valmistettiin seuraavasti:

Seosta, jossa oli 3-fluorifenyyli glyoksaalihydraattia (3,0 g), 4-(2-aminoetoksi)fenyyliasetamidihydrokloridia (2,7 g) ja trietyyliamiinia (1,18 g), kuumennettiin etanolissa (200 ml) noin 5 min ajan liuoksen saamiseksi.

Sitten tämä liuos jäähdytettiin, ja sekoitettiin jäähauteessa samalla kun lisättiin natriumborohydridiä (3,0 g) pienissä erissä 1 tunnin aikana. Sekoitusta jatkettiin 18 tunnin ajan, ja sitten liuotin haihdutettiin alennetussa paineessa. Jäännös liuotettiin dikloorimetaaniin

(200 ml) ja pestiin vedellä (200 ml). Vesikerros erotettiin ja uutettiin dikloorimetaanilla (20 ml). Yhdistetyt dikloorimetaaniuutteet pestiin vedellä (2 x 50 ml), kuivatettiin $MgSO_4$:llä ja haihdutettiin. Kiinteä jäännös liuotettiin etyyliasetaattiin ja käsiteltiin liuoksella, jossa

oli eetteriä, joka oli kyllästetty vetykloridilla. Saostunut kiinteä aine kiteytettiin metanolista, jolloin saatiin 4-[2-(2-[3-fluorifenyyli]-2-hydroksietyyliamino)etoksi]fenyyliasetamidihydrokloridi (1,5 g), sp. 248 - 250 °C;

Alkuaineanalyysi $C_{18}H_{22}ClFN_2O_3$:lle:

Laskettu: C 58,6; H 6,0; N 7,6; Cl 9,6 %;

Saatu: C 58,2; H 6,1; N 7,6; Cl 9,4 %.

Esimerkki 6

4-[2-(2-[3-fluorifenyyli]-2-hydroksietyyliamino)etoksi]fenyylietikkahappo

4-[2-(2-[3-fluorifenyyli]-2-hydroksietyyliamino)etoksi]fenyyliasetamidihydrokloridia (1,0 g) kuumennettiin höyryhauteella 2,5 tunnin ajan 2 N HCl:ssa (10 ml), ja sitten kuuma liuos suodatettiin. Liuos jäähdytettiin, ja erottunut kiinteä aine oli 4-[2-(2-[3-fluorifenyyli]-2-hydroksietyyliamino)etoksi]fenyylietikkahappohydrokloridina (0,52 g), sp. 184 - 186 °C;

Alkuaineanalyysi $C_{18}H_{21}ClFNO_4$:lle:

Laskettu: C 58,5; H 5,7; N 3,8; Cl 9,6 %.

Saatu: C 58,2; H 5,7; N 3,8; Cl 9,2 %

Esimerkki 7

5 Metyyli-4-[2-(2-[3-bromifenyyli]-2-hydroksietyyliamino)etoksi]fenyyliasetaatti

4-[2-(2-[3-bromifenyyli]-2-hydroksietyyliamino)etoksi]fenyyliasetamidihydrokloridi (1,0 g) kuumennettiin 20 tunnin ajan refluksoiden metanolissa (250 ml), joka sisälsi konsentroitua rikkihappoa (2,0 ml). Seos jäähdytettiin, ja liuotin haihdutettiin alennetussa paineessa. Jäännös käsiteltiin 5-%:isella natriumbikarbonaatin vesiliuoksella (100 ml), lisättiin kiinteää natriumbikarbonaattia (10 g), ja seos uutettiin dikloorimetaanilla 15 (200 ml ja sitten 50 ml). Yhdistetyt dikloorimetaaniuutteet pestiin vedellä (20 ml), kuivattiin $MgSO_4$:llä, ja liuotin poistettiin alennetussa paineessa. Öljymäinen kiinteä jäännös (1,0 g) liuotettiin metyyliasetattiin (15 ml) ja käsiteltiin liuoksella, jossa oli eetteriä, 20 joka oli kyllästetty kloorivedyllä. Saostunut kiinteä aine kiteytettiin seoksesta, jossa oli metanolia ja metyyliasetattia, jolloin saatiin metyyli-4-[2-(2-[3-bromifenyyli]-2-hydroksietyyliamino)etoksi]fenyyliasetattihydrokloridi (0,49 g),

25 sp. 156 - 158 °C;

Alkuaineanalyysi $C_{19}H_{23}BrClNO_4$:lle:

Laskettu: C 51,3; H 5,2; N 3,2; Cl 8,0 %;

Saatu: C 51,3; H 5,2; N 3,0; Cl 8,2 %.

30 Lähtöaineena käytetty 4-[2-(2-[3-bromifenyyli]-2-hydroksietyyliamino)etoksi]fenyyliasetamidihydrokloridi valmistettiin seuraavasti:

35 Seosta, jossa oli 3-bromifenyyliglyoksaalihydraattia (4,46 g) ja 4-(2-aminoetoksi)fenyyliasetamidia (2,5 g) etanolissa (220 ml), kuumennettiin noin 10 min ajan, jolloin saatiin liuos. Sitten tätä liuosta sekoitettiin ja jäähdytettiin jäähauteessa samalla kun natriumborohydridiä

(3,9 g) lisättiin pienissä erissä 1 tunnin ajan. Sekoitusta jatkettiin 20 tunnin ajan, ja sitten liuotin haihdutettiin alennetussa paineessa. Jäännös ravisteltiin dikloorimetaanin (200 ml) ja veden (200 ml) kanssa, ja erottunut

5 valkoinen kiinteä aine (4,65 g) erotettiin suodattamalla. Kiinteä aine liuotettiin metanolin (50 ml) ja dikloorimeetaanin (450 ml) seokseen, ja liuos käsiteltiin liuoksella, jossa oli eetteriä, joka oli kyllästetty kloorivedyllä. Erottunut kiinteä aine kiteytettiin metanolista, jolloin

10 saatiin 4-[2-(2-[3-bromifenyyli]-2-hydroksietyyliamino)etoksi]fenyyliasetamidihydrokloridi (2,72 g), sp. 232 - 235 °C;

Alkuaineanalyysi $C_{18}H_{22}BrClN_2O_3$:lle:

Laskettu: C 50,3; H 5,2; N 6,5; Cl 8,25 %;

15 Saatu: C 50,1; H 5,0; N 6,5; Cl 8,5 %.

Esimerkki 8

4-[2-(2-[3-bromifenyyli]-2-hydroksietyyliamino)etoksi]fenyylietikkahappo

4-[2-(2-[3-bromifenyyli]-2-hydroksietyyliamino)etoksi]fenyyliasetamidihydrokloridia (1,4 g) kuumennettiin

20 höyryhauteella 5 tunnin ajan vedessä (25 ml), joka sisälsi 37-%:ista suolahappoa (12,5 ml). Lisättiin vielä vettä (50 ml), kuuma liuos suodatettiin ja annettiin jäähtyä. Erottunut kiinteä aine kiteytettiin vedestä, jolloin saa-

25 tiin 4-[2-(2-[3-bromifenyyli]-2-hydroksietyyliamino)etoksi]fenyylietikkahappo hydrokloridina (0,4 g), sp. 179 - 182 °C;

Alkuaineanalyysi $C_{18}H_{21}BrClNO_4$:lle:

Laskettu: C 50,2; H 4,9; N 3,25; Cl 8,2 %;

30 Saatu: C 50,4; H 5,0; N 3,2; Cl 8,1 %.

Esimerkki 9

4-[2-(2-[3,5-difluorifenyyli]-2-hydroksietyyliamino)etoksi]fenyylietikkahappo

Käytettiin samanlaista menettelytapaa kuin esimerkissä 6 kuvattu, jolloin saatiin 4-[2-(2-[3,5-difluori-

35

fenyyli]-2-hydroksietyyliaminoetoksi]fenyylietikkahappo
hydrokloridina, sp. 197 - 198 °C.

Alkuaineanalyysi $C_{18}H_{20}ClF_2NO_4$:lle:

Laskettu: C 55,7; H 5,2; N 3,6; Cl 9,1 %;

5 Saatu: C 55,7; H 5,3; N 4,0; Cl 8,7 %;

Lähtöainemateriaali valmistettiin seuraavalla tavalla:

4-[2-aminoetoksi]fenyyliasetamidia (1,94 g) suspen-
doitiin metanoliin (30 ml), ja lisättiin sekoitettuun li-
uokseen, jossa oli 3,5-difluorifenyyli glyoksaalihydraattia
10 (2,55g) metanolissa (30 ml). Seosta sekoitettiin lämpö-
hauteella, kunnes saatiin kirkas liuos, laimennettiin vie-
lä metanolilla (30 ml) ja jäähdytettiin 0 °C:seen. Lisät-
tiin 15 min aikana natriumborohydridiä (3 x 0,4 g tablet-
teina (Aldrich) 31,5 mmol) pitäen lämpötilan 0 - 5 °C:ssa.
Seosta sekoitettiin yön yli, ja annettiin saavuttaa huo-
neenlämpötilan.

Metanoli haihdutettiin alennetussa paineessa, ja
tulokseksi saatu valkoinen kiinteä aine ravisteltiin veden
20 (20 ml) ja dikloorimetaanin (30 ml) kanssa. Näin muodos-
tunut suspensio suodatettiin, ja saatua kiinteää ainetta
pestiin vedellä, kunnes pesuliuois ei enää ollut alkali-
nen, jolloin saatiin 4-[2-(2-[3,5-difluorifenyyli]-2-hyd-
roksietyyliamino)etoksi]fenyyliasetamidi (2,75g), sp.
25 132 - 133 °C.

Esimerkki 10

4-[2-(2-hydroksi-2-(3-metyylifenyyli)etyyliamino)eto-
toksi]fenyylietikkahappo

Käytettiin samanlaista menettelytapaa kuin esimer-
kissä 6 kuvattu, jolloin saatiin 4-[2-(2-hydroksi-2-(3-
metyylifenyyli)etyyliamino)etoksi]fenyylietikkahappo hyd-
rokloridina, sp. 177 - 178 °C,

Alkuaineanalyysi $C_{19}H_{24}NO_4Cl$:lle:

Laskettu: C 62,4; H 6,6; N 3,8; Cl 9,7 %;

35 Saatu: C 62,1; H 6,7; N 4,0; Cl 9,8 %.

Lähtöainemateriaali 4-[2-(2-hydroksi-2-(3-metyyli-fenyyli)etyyliamino)etoksi]fenyyliasetamidi, sp. 146 - 147 °C, saatiin esimerkin 9 lähtöainemateriaalille analogisella tavalla käyttämällä alussa reagoivana aineena 3-metyyllifenyyli glykosaalihydraattia.

Esimerkki 11

Kuten aikaisemmin mainittiin, voidaan tässä edellä määritellyn kaavan I mukaisten yhdisteiden sopivat farmaseuttiset koostumukset saada vakioformulointitekniikoilla.

Tyypillinen tablettiformulaatio, joka on sopiva oraaliseen antoon lämminverisille eläimille, sisältää aktiivisena valmistusaineena kaavan I mukaista yhdistettä tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa, kuten edellä määritellään (kuten määritellään esimerkiksi jossain edellä olevista esimerkeistä), ja voidaan tuottaa vesigranuloinnilla tai suoralla puristuksella yhteen jauhetun laktoosin kanssa sisältäen vakio hajoamista edistävän aineen ja/tai voiteluaineen kanssa. Kun vaaditaan tabletteja, jotka sisältävät pieniä määriä aktiivista valmistusainetta (esimerkiksi 0,5 - 10 mg), voidaan käyttää suoraa puristusmenetelmää, jossa aktiivinen valmistusaine sekoitetaan laktoosin kanssa suhteessa 1:10 paino-osaa ja/tai mikrokiteisen selluloosan kanssa, joka sisältää 0,5 paino-% voiteluainetta (kuten magnesiumstearaattia) ja 5 paino-% hajoamista edistävää ainetta (kuten ristiliitettyä natriumkarboksimeetyyliselluloosaa tai natriumtärkkelysglykolaattia). Eräs esimerkki vesigranuloinnilla valmistetusta tabletista on sellainen, joka sisältää aktiivista valmistusainetta (50 - 100 mg), laktoosia (230 mg), maissitärkkelystä (80 mg), gelatiinia (2,2 mg), magnesiumstearaattia (4 mg) ja kroskarmelloosinatriumia (7 mg).

Esimerkki 12

(R)-4-{2-[2-(3-kloorifenyyli)-2-hydroksietyyliamino]etoksi}fenyylietikkahappo

(R)-4-{2-[2-(3-kloorifenyyli)-2-hydroksietyyliamino]etoksi}fenyyliasetamidia (4 g) kuumennettiin höyryhauteella kolmen tunnin ajan 2 N HCl:ssa (24 ml) ja vedessä (40 ml). 15 minuutin kuluttua vettä (20 ml) lisättiin suspensioon, joka asteittain muodosti liuoksen. Liuosta sekoitettiin kaikkiaan 135 minuuttia ja se jäähdytettiin. Muodostuneet kiteet otettiin talteen, jolloin saatiin (R)-4-{2-[2-(3-kloorifenyyli)-2-hydroksietyyliamino]etoksi}fenyylietikkahappoa hydrokloridisuolana (3,2 g), sp. 191 °C; $[\alpha]_D = -24,6$ (c = 1,0 metanolissa; määritetty toisesta samanlaisesta kokeesta saadusta näytteestä).

Alkuainanalyysi yhdisteelle $C_{18}H_{21}Cl_2NO_4$:

Laskettu: C 56,0; H 5,5; N 3,6; Cl 18,4 %

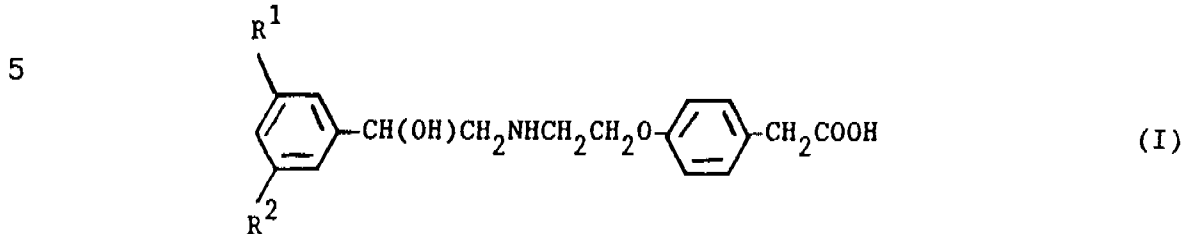
Saatu: C 56,0; H 5,9; N 3,5; Cl 18,4 %

Lähtöaineena käytetty (R)-4-{2-[2-(3-kloorifenyyli)-2-hydroksietyyliamino]etoksi}fenyyliasetamidi valmistettiin seuraavalla tavalla:

Seosta, jossa oli (R)-3-klooristyreenioksidia (17,72 g) ja 4-(2-aminoetoksi)fenyyliasetamidia (22,24 g), kuumennettiin etanolissa (400 ml) ja sekoitettiin palautusjäähdyttäen argonatmosfäärissä 72 tuntia. Saatu liuos jäähdytettiin ja haihdutettiin alennetussa paineessa. Jäännös lietettiin ultraäänen avulla dikloorimetaaniin (150 ml), jolloin saatiin hieno suspensio. Tämä suodatettiin, ja suodos kromatografoitiin piidioksidilla (laatu 9385; 500 g) eluoiden 5-%:isellä metanolilla dikloorimeetaanissa. Sopivat fraktiot yhdistettiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin (R)-4-{2-[2-(3-kloorifenyyli)-2-hydroksietyyliamino]etoksi}fenyyliasetamidia (13,6 g), sp. 146 °C (määritetty toisesta samanlaisesta kokeesta saadusta näytteestä).

Patenttivaatimukset:

1. Kaavan I mukainen yhdiste



10 jossa R^1 on kloori, fluori, bromi, trifluorimetyyli tai metyyli; R^2 on vety tai fluori; tai sen bioprekursori tai farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, t u n -
n e t t u siitä, että R^1 on kloori, fluori tai bromi ja R^2
on vety.

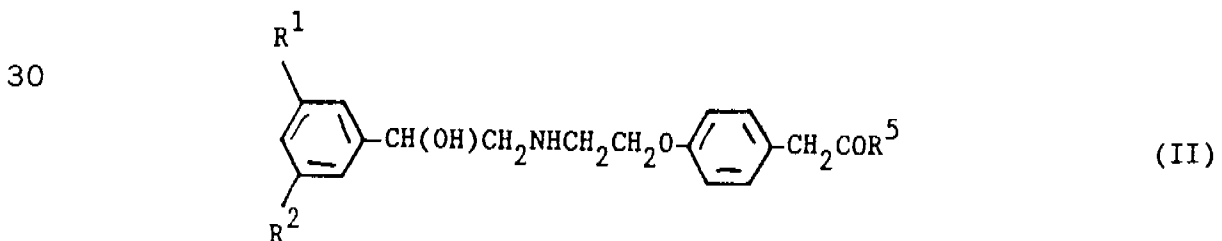
15 3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste,
t u n n e t t u siitä, että R^1 on trifluorimetyyli ja R^2
on vety.

4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, t u n -
n e t t u siitä, että R^1 on kloori ja R^2 on vety.

20 5. Yhden patenttivaatimuksista 1 - 4 mukainen yh-
diste, t u n n e t t u siitä, että se on karboksyyliha-
pon tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan muodos-
sa.

25 6. Patenttivaatimuksen 5 mukainen yhdiste,
t u n n e t t u siitä, että se on suolahapolla valmiste-
tun suolan muodossa.

7. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, joka on
kaavan II mukainen:



35 t u n n e t t u siitä, että R^1 ja R^2 ovat patenttivaati-
muksessa 1 määritellyt ja R^5 on C_{1-6} -alkoksi, tai sen far-
maseuttisesti hyväksyttävä suola.

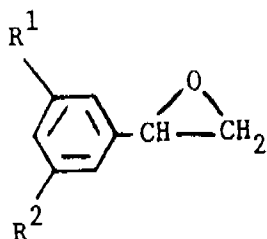
8. Patenttivaatimuksen 7 mukainen yhdiste, t u n -
n e t t u siitä, että R^5 on metoksi.

9. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, t u n -
n e t t u siitä, että se on:

- 5 (R)-metyyli 4-[2-(2-hydroksi-2-(3-trifluorimetyyylifenyyli)etyyliamino)etoksi]fenyyliasetaatti,
(R)-4-[2-(2-hydroksi-2-(3-trifluorimetyyylifenyyli)etyyliamino)etoksi]fenyylietikkahappo,
10 metyyli-4-[2-(2-[3-kloorifenyyli]-2-hydroksietyyliamino)-etoksi]fenyyliasetaatti hydrokloridi,
4-[2-(2-[3-kloorifenyyli]-2-hydroksietyyliamino)etoksi]-fenyylietikkahappo,
metyyli-4-[2-(2-[3-fluorifenyyli]-2-hydroksietyyliamino)-etoksi]fenyyliasetaatti hydrokloridi,
15 4-[2-(2-[3-fluorifenyyli]-2-hydroksietyyliamino)etoksi]-fenyylietikkahappo,
metyyli 4-[2-(2-[3-bromifenyyli]-2-hydroksietyyliamino)-etoksi]fenyyliasetaatti hydrokloridi,
4-[2-(2-[3-bromifenyyli]-2-hydroksietyyliamino)etoksi]fe-
20 nyylitikkahappo,
4-[2-(2-[3,5-difluorifenyyli]-2-hydroksietyyliamino)etoksi]fenyylietikkahappo,
4-[2-(2-hydroksi-2-(3-metyylifenyyli)etyyliamino)etoksi]-
25 fenyylietikkahappo, tai sen farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja.

10. Menetelmä patenttivaatimuksen 1 mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että:

a) kaavan III tai IV mukainen yhdiste saatetaan reagoimaan kaavan V mukaisen yhdisteen kanssa



(III)



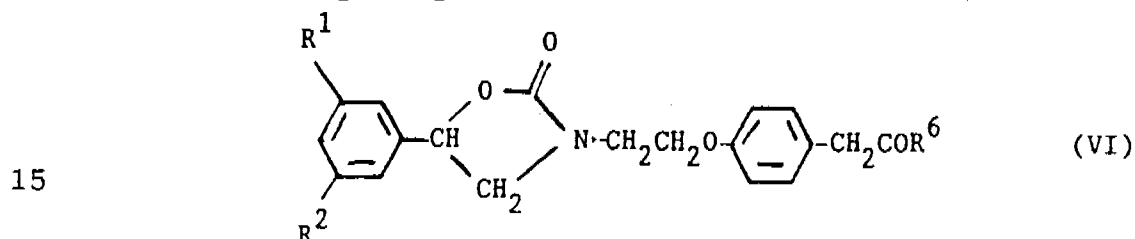
5



jossa R^1 ja R^2 ovat tässä edellä määritellyt ja $-\text{COR}^6$ on
 karboksi tai sen bioprekursori ja L on korvautuva ryhmä;
 tai

10

b) hydrolysoidaan kaavan VI mukainen yhdiste

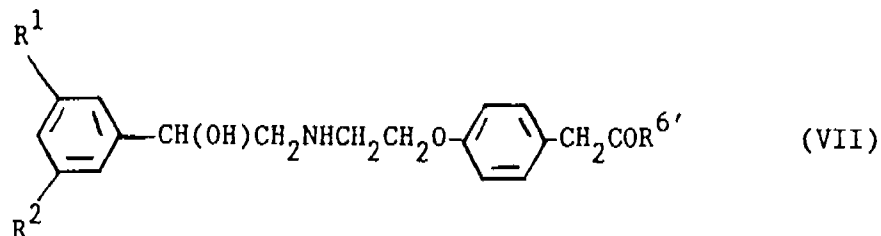


15

jossa R^1 , R^2 ja $-\text{COR}^6$ ovat tässä edellä määritellyt; tai

c) kaavan II mukaisten yhdisteiden muodostamiseksi
 hydrolysoidaan kaavan VII mukainen yhdiste

20

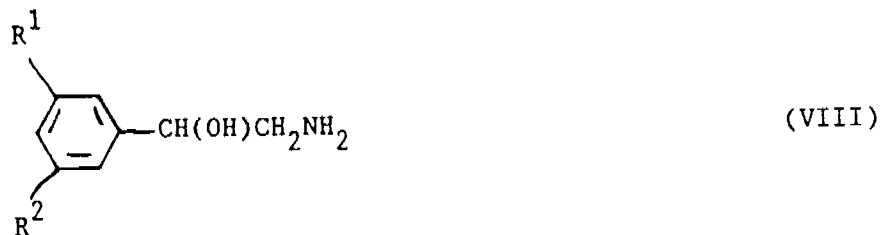


25

jossa R^1 ja R^2 ovat tässä edellä määritellyt ja $R^{6'}$ on hyd-
 rolysoituva ryhmä;

d) saatetaan kaavan VIII mukainen yhdiste reagoi-
 maan kaavan IX mukaisen yhdisteen kanssa

30



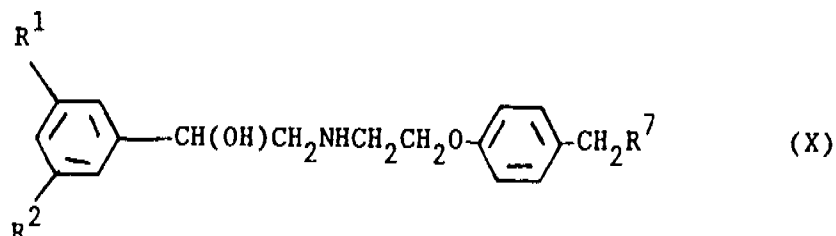
35



jossa R^1 , R^2 ja $-\text{COR}^6$ ovat tässä edellä määritellyt ja L' on korvautuva ryhmä;

e) poistetaan suojaus kaavan X mukaisesta yhdisteestä

5



10

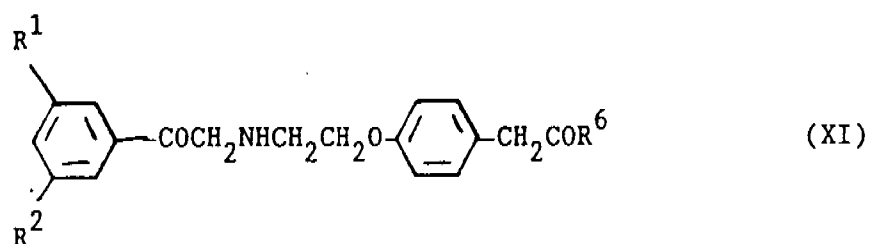
jossa R^1 ja R^2 ovat tässä edellä määritellyt ja R^7 on ryhmän $-\text{COR}^6$ suojattu johdannainen;

f) muutetaan kaavan I mukainen yhdiste bioprekursoriksi, tai kääntäen, tai muutetaan kaavan I mukainen bioprekursori toiseksi kaavan I mukaiseksi bioprekursoriksi;

15

g) pelkistetään kaavan XI mukainen yhdiste

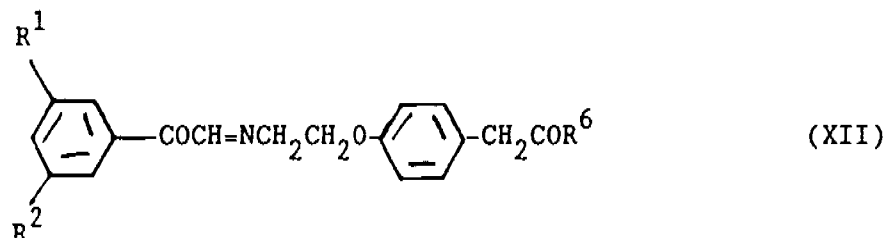
20



jossa R^1 , R^2 ja $-\text{COR}^6$ ovat tässä edellä määritellyt;

25

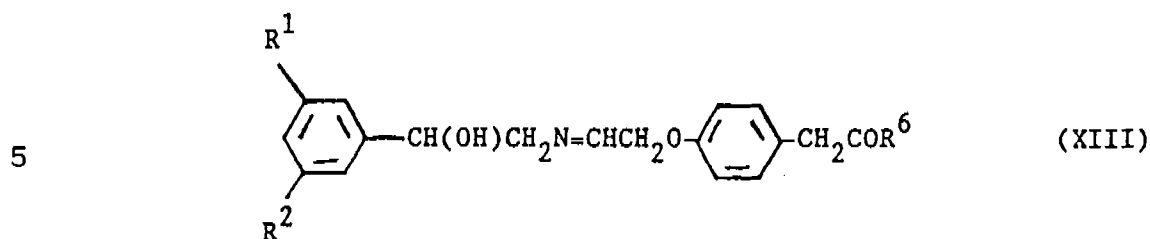
h) pelkistetään kaavan XII mukainen yhdiste



30

jossa R^1 , R^2 ja $-\text{COR}^6$ ovat tässä edellä määritellyt;

i) pelkistetään kaavan XIII mukainen yhdiste



jossa R^1 , R^2 ja $-COR^6$ ovat tässä edellä määritellyt;

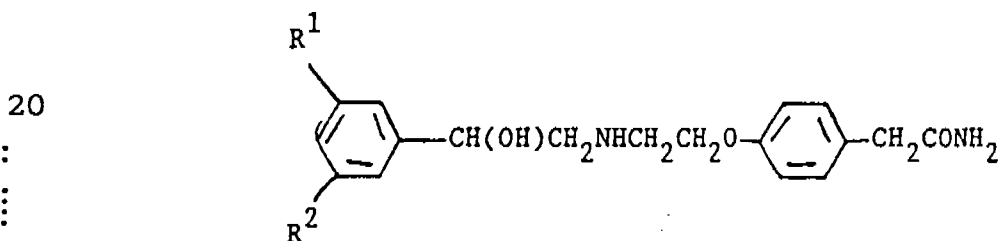
10 ja jolloin jokainen funktionaalinen ryhmä on mahdollisesti suojattu, ja tämän jälkeen tarvittaessa;

(i) poistetaan kaikki suojaryhmät;

(ii) muodostetaan farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

15 11. Kaavan VI, VII, X, XI, XII tai XIII mukainen yhdiste, tunnettu siitä, että se on patenttivaatimuksen 10 mukainen.

12. Yhdiste, jolla on kaava



25 13. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, tunnettu siitä, että se on (R)-4-{2-[2-(3-kloorifenyyli)-2-hydroksietyyliamino]etoksi}fenyylietikkahappo.