

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 753667 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 753667

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

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 29.12.1975

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 29.12.1975

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 28.07.1976

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 12.06.2019

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

27.01.1975 DE 2503222

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • C.H. Boehringer Sohn, D-6507 Ingelheim am Rhein, BRD, SAKSA, (DE)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Köppe, Herbert, BRD, SAKSA, (DE)

2 • Kummer, Werner, BRD, SAKSA, (DE)

3 • Stähle, Helmut, BRD, SAKSA, (DE)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Leitzinger Oy, High Tech Center, Tammasaarenkatu 1, 00180 Helsinki

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

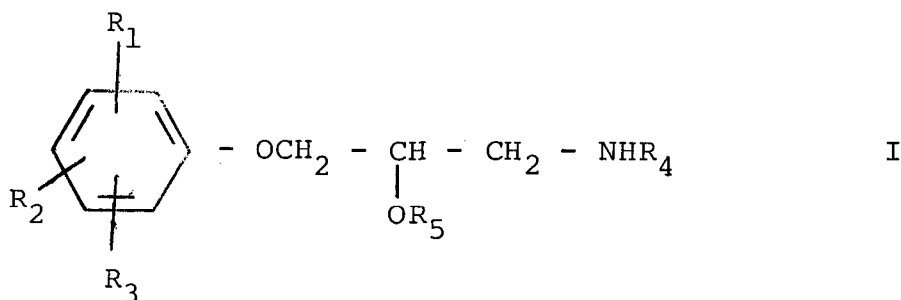
1-aryylioksi-3-N-substituoitujen aminopropaani-johdannaisien valmistusmenetelmä

Förfarande för framställning av 1-aryloxi-3-N-substituerade aminopropanderivater

C.H. Boehringer Sohn
D-6507 Ingelheim am Rhein
Saksa-BRD

1-aryylioksi-3-N-substituoitujen aminopropaanijohdannaisten valmistusmenetelmä. - Förfarande för framställning av 1-aryloxi-3-N-substituerade aminopropanderivater.

Keksinnön kohteena on yleiskaavan I mukaisten 1-aryylioksi-3-N-substituoitujen aminopropaanijohdannaisten sekä niiden fysiologisesti sopivien happoadditiosuolojen valmistusmenetelmä



Tässä kaavassa

R_1 on halogeeniatomi, 5-8-hiiliatominen alkyyliryhmä, 2-6-hiiliatominen alkenyyli- tai alkinyyliryhmä, ryhmä, jonka osakaava on $-(\text{CH}_2)_x-\text{CN}$, $-(\text{CH}_2)_y-\text{NH}_2$ tai $-(\text{CH}_2)_y-\text{OH}$, jolloin x on nolla tai kokonaisluku 1-3, y on kokonaisluku 1-3, karboksyyli- tai alkyyliryhmä, alempi alkyyliryhmä, 2-6-hiiliatominen alkoksialkyyliryhmä, tetrahydrofuryylialkoksiryhmä tai furyylialkoksiryhmä, jossa on alempi alkoksiosa, tienyyli- tai alkyyliryhmä, ryhmä COOR_6 (jolloin R_6 on 1-4-hiiliatominen alkyyliryhmä), 3-6-hiiliatominen alkinyylioksiryhmä, alempi

alifaattinen, aralifaattinen tai aromaattinen asyyli- tai asyylioksi-ryhmä, 3-7-hiiliatominen sykloalkyyli-ryhmä, nitro- tai karbonamido-ryhmä, ryhmä $\text{-NH-CO-NHR}_7\text{R}_8$, jolloin R_7 ja R_8 tarkoittavat vetyä, alempaa alkyyliä tai yhdessä typpi-atomin kanssa heterosyklistä ryhmää, kuten pyrrolidino-, piperidino- tai morfolinoryhmää tai mahdollisesti halogeenilla, alemmalla alkyyllillä, nitro-, syano- tai karboksiryhmällä substituotua aryyli- tai aryylioksi-(parhaiten fenyyli- tai fenoksi-)-ryhmää,

R_2 on vety- tai halogeeniatomi, 2-4-hiiliatominen alkenyyli-ryhmä, 1-4-hiiliatominen alkyyli- tai alkoksiryhmä, syano-, amino-, hydroksi- tai nitro-ryhmä tai alempi asyyliaminoryhmä,

R_3 on vety- tai halogeeniatomi, 1-4-hiiliatominen alkyyli- tai alkoksiryhmä tai yhdessä ryhmän R_2 kanssa ryhmittymä

- CH=CH-CH=CH- tai $\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-}$ (n on kokonaisluku 3-5), jolloin vapaiden valenssien sidokset ovat toisiinsa nähden o-asemassa,

R_4 on tyydytetty tai tyydyttämätön, mahdollisesti hydroksyyllillä tai halogeenilla substituoitu, 2-8-hiiliatominen alkyyli-ryhmä, 4-10-hiiliatominen alkyyli-ryhmä, 3-7-hiiliatominen sykloalkyyli-ryhmä, aralkyyli-ryhmä tai aryylioksi-alkyyli-ryhmä, jossa on alempi alkyyliosä,

R_5 on vety-atomia, alempi alifaattinen tai aromaattinen asyyli-ryhmä tai tetrahydropyranyyli-ryhmä.

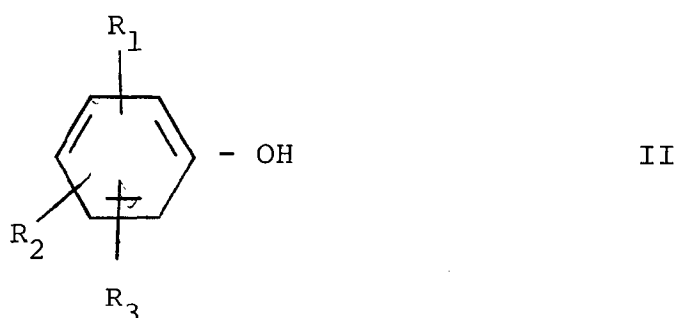
Kun R_1 tarkoittaa alempaa alifaattista asyyli-ryhmää, niin tällöin tulevat kysymykseen esimerkiksi asetyyli-, propionyyli- tai butyryyli- tai isobutyryyli-ryhmä. Aralifaattisena asyyli-ryhmänä voi R_1 tarkoittaa esimerkiksi fenasetyyli-ryhmää, joka on mahdollisesti fenyyliosassa substituoitu yhdellä tai useammalla halogeeniatomilla, alkyyli-ryhmällä, nitro-, syano- tai karboksyyli-ryhmällä. Aromaattisena asyylinä voi R_1 olla esimerkiksi mahdollisesti halogeenilla, alemmalla alkyyllillä, nitrolla, syanolla tai karboksyyllillä kerran tai useampaan kertaan substituoitu bentsoyyli-ryhmä.

Jos R_1 tarkoittaa asyylioksi-ryhmää, niin sen asyyli-ryhmä voi myös olla liittynyt edellä olevassa kappaleessa eriteltyihin asyyli-ryhmiin.

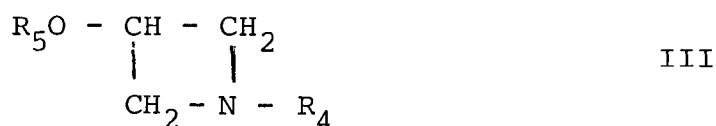
Yleiskaavan I mukaiset yhdisteet tai niiden suolat ovat arvokkaita

farmaseuttisia aineita, joilla on β -adrenolyttinen vaikutus. Niitä voidaan sen vuoksi käyttää ihmislääketieteessä sydänverisuonien sairauksien hoitoon ja profylaksiaan ja sydämen toimintahäiriöiden, erityisesti takykardian, hoitoon. Myös yhdisteiden verenpainetta alentavat ominaisuudet ovat terapeuttisesti mielenkiintoisia.

Yleiskaavan I mukaiset yhdisteet valmistetaan keksinnön mukaisesti siten, että yleiskaavan II mukainen fenoli



jossa $R_1 - R_3$ tarkoittavat samaa kuin edellä, tai tämän fenolin suola saatetaan reagoimaan vedettömässä väliaineessa yleiskaavan III mukaisen atsetidinolijohdannaisen kanssa



jossa R_4 ja R_5 tarkoittavat samaa kuin edellä. Jos halutaan saada sellaisia lopputuotteita, joissa R_5 on H (1-aryylioksi-2-hydroksi-3-N-substitutoituja aminopropaaneja), niin reaktio voidaan suorittaa myös siten, että ensin käytetään sellaista yleiskaavan III mukaista yhdistettä, jossa R_5 ei ole vety, ja sen jälkeen poistetaan sinänsä tunnetulla tavalla reaktiotuotteesta ryhmä R_5 (esimerkiksi saippuomalla tai poistamalla hydraten).

Yleiskaavan II mukaiset lähtöfenolit ovat tunnettuja. Yleiskaavan III mukaiset atsetidinolit voidaan valmistaa kirjallisuudesta tunnetuilla menetelmillä (esimerkiksi Chem. Pharm.Bull (Japani) Vol. 22 (7), 1974 (sivu 1490)).

Uusi menetelmä johtaa yhdessä ainoassa vaiheessa suoraan yleiskaavan I mukaiseen haluttuun lopputuotteeseen, jota saadaan aina korkeilla saannoilla ja hyvin puhtaana, koska sivureaktioita ei esiinny. Eri-

tyisen edullisesti voidaan valmistaa sellaisia yleiskaavan I mukaisia yhdisteitä, joissa R_1 tarkoittaa tyydyttämätöntä ryhmää, kuten CN-ryhmää, alkenyyli- tai alkinyyliryhmää, R_4 tarkoittaa alempaa alkyyliryhmää, ja R_2 , R_3 ja R_5 tarkoittavat vetyä, erityisesti 1-(2-syanofenoksi)-2-hydroksi-3-isopropyyliaminopropaani ja 1-(2-syanofenoksi)-2-hydroksi-3-tert.-butyyliaminopropaani. Myös 1-/2-tetrahydrofuryylimetoksi(fenoksi)/-2-hydroksi-3-tert.butyyliaminopropaanin valmistaminen onnistuu erityisen hyvin keksinnön mukaisella menetelmällä.

Keksinnön mukaisissa yhdisteissä on asymmetrinen hiiliatomi CHOH-ryhmässä, ja ne esiintyvät sen vuoksi rasemaattina sekä myös optisina antipodeina. Paitsi käyttämällä rasemaattierotusta ja tavanomaisia apuhappoja, kuten dibentsoyyli-(tai di-p-tolyyli-)D-viinihappoa tai D-3-bromikamferi-8-sulfonihappoa voidaan jälkimmäiset saada myös käyttämällä optisesti aktiivista lähtöainetta.

Keksinnön mukaiset yleiskaavan I 1-fenoksi-2-hydroksi-3-aminopropaanit voidaan tavalliseen tapaan muuntaa fysiologisesti sopiviksi happo-additiosuoloikseen. Sopivia happoja ovat esimerkiksi suolahappo, bromivetyhappo, rikkihappo, metaanisulfonihappo, maleiinihappo, etikkahappo, oksaalihappo, maitohappo, viinihappo ja 8-klooriteofylliini.

Seuraavat esimerkit selventävät keksintöä sitä kuitenkaan rajoittamatta.

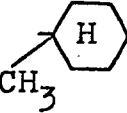
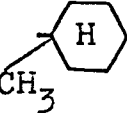
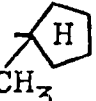
Esimerkki 1

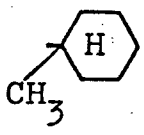
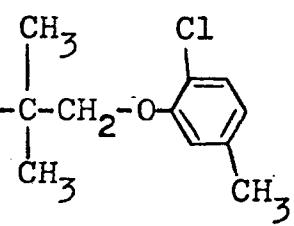
1-(2-syanofenoksi)-3-sek.butyyliamino-2-propanoli·HCl

3,22 g (0,025 moolia) 1-sek.butyyli-atsetidinolia-3 liuotetaan 20 ml:aan bentsyylialkoholia, lisätään 3,5 g (0,03 moolia) 2-syanofenolia ja 100 mg kaliumhydroksidia ja kuumennetaan samalla sekoittaen typpivirran alla 6 tuntia 140°C:ssa. Jäähdytetään ja annetaan seistä yön yli, minkä jälkeen lisätään 50 ml eetteriä. Koko seos ravistellaan kaksi kertaa 30 ml:n kanssa 1 n suolahappoa. Yhdistetyt vesifaasit pestään eetterillä ja säädetään alkaliseksi natriumhydroksidilla. Saostunut emäksinen osa uutetaan eetterillä. Orgaaninen faasi kuivataan magnesiumsulfaatilla ja eetteri tislataan pois. Jäännös (4,3 g) liuotetaan eetteriin ja tehdään happameksi

alkoholipitoisella suolahapolla. Eronnut öljymäinen tuote hierretään eetterin kanssa, jolloin se muuttuu kiteiseksi. Kiteyttämällä uudelleen etanolista ja lisäämällä eetteriä saadaan 2,5 g värittömiä kiteitä, sp. 117 - 119°C.

Esimerkin 1 mukaisesti saatiin seuraavat yleiskaavan I mukaiset yhdisteet:

R_1	R_2	R_3	R_4	R_5	Hydrokloridin, ellei toisin ole ilmoitettu, sp. (
3-Cl	H	H	iso C_4H_9	H	135 - 137
2-Cl	H	H	$\begin{array}{c} -CH-CH_2-C_6H_5 \\ \\ CH_3 \end{array}$	H	187 - 190
3- CH_2OH	H	H	sek. C_4H_9	H	73 - 75 emäs
4-CN	H	H	sek. C_4H_9	H	172 - 175
4-CN	H	H	sek. C_5H_{11}	H	144 - 155
4-COC $_2H_5$	H	H	C_4H_9	H	175 - 176
3-CN	H	H	sek. C_5H_{11}	H	74 - 75 emäs
2-Br	H	H	$\begin{array}{c} -CH_2-CH-CH_3 \\ \\ OH \end{array}$	H	128 - 132
2-CN	3- CH_3	H	sek. C_4H_9	H	136 - 138
2-OCH $_3$	4-CN	H	sek. C_4H_9	H	144 - 146
2-CN	H	H	C_2H_5	H	134 - 135
2-CN	H	H	sek. C_5H_{11}	H	110 - 112
2-CN	H	H	$\begin{array}{c} -CH-C_2H_5 \\ \\ C_2H_5 \end{array}$	H	137 - 138
2-CN	H	H	syklopropyyli	H	88 - 90
2-CN	H	H		H	133 - 134
2-CN	H	H		H	150 - 151
2-CN	H	H		H	160 - 162
2-CN	H	H		H	163 - 165
2-CN	H	H	C_6H_{13}	H	130 - 131
2-CN	H	H	C_7H_{15}	H	133 - 135
2-CN	H	H	C_8H_{17}	H	136 - 137
2-CN	4-Cl	H	sek. C_4H_9	H	150 - 153
2-C $\equiv$ CH	H	H		H	171 - 173

R_1	R_2	R_3	R_4	R_5	Hydrokloridin, ellei toisin ole ilmoitettu, sp. ($^{\circ}\text{C}$)
2-C $\equiv$ CH	H	H	sek. C $_4$ H $_9$	H	149 - 151
2-Cl	5-CH $_3$	H	sek. C $_4$ H $_9$	H	116 - 119
2-O-CH $_2$ - CH=CH $_2$	H	H		H	141 - 143 (oksalaatti)
2-O-CH $_2$ - C $\equiv$ CH	H	H	sek. C $_4$ H $_9$	H	92 - 95 (oksalaatti)
2-CH $_2$ NH $_2$	H	H	sek. C $_4$ H $_9$	H	159 - 162 (oksalaatti)
2-CN	5-CH $_3$	H	sek. C $_4$ H $_9$	H	113 - 115
2-C $_6$ H $_{11}$	H	H	sek. C $_4$ H $_9$	H	148 - 150
2-CH $_3$	H	H	-CH $_2$ -CH $_2$ -O-  -CONH $_2$	H	157 - 159 (emäs)
3-CH $_3$	H	H	-CH $_2$ -CH $_2$ -O-  -CONH $_2$	H	252 - 255
2-CN	H	H		H	86 - 88 (emäs)

Esimerkki 21-(2-syanofenoksi)-3-isopropyyliamino-2-propanoli·HCl

1,5 g (0,01 moolia) 1-isopropyyli-atsetidinolia-3 liuotetaan 15 ml:aan bentsyylialkoholia, lisätään 1,4 g ((0,012 moolia) 2-syanofenolia ja 50 mg kaliumhydroksidia ja lämmitetään 7 tuntia typpikaasun alla 140°C :ssa. Jäähdyttämisen jälkeen lisätään 50 ml eetteriä ja uutetaan kaksi kertaa 25 ml:lla 1 n suolahappoa. Hapan vesifaasi pestään eetterillä ja säädetään natriumhydroksidilla alkaliseksi. Öljymäisenä saostuva emäksinen osa otetaan eetteriin ja pestään vedellä. Kuivataan magnesiumsulfaatilla ja tislataan eetteri pois. Jäännös, jota on 1,8 g, liuotetaan eetteriin. Lisätään alkoholipitoista suolahappoa, jolloin eroaa öljymäistä tuotetta, joka eristämisen ja eetterin kanssa hiertämisen jälkeen jähmettyy kiteiseksi. Se kiteytetään uudelleen etanolista lisäämällä eetteriä. Eristämisen ja kuivaamisen jälkeen on värittömän yhdisteen sulamispiste $129 - 131^{\circ}\text{C}$. Saanto: 0,9 g.

Esimerkki 31-(2-syanofenoksi)-3-tert.butyyliamino-3-propanoli · HCl

7 g (0,054 moolia) 1-tert.butyyli-3-atsetidinolia liuotetaan 30 ml:aan bentsyylialkoholia ja lisätään 7,2 g (0,06 moolia) 2-syanofenolia ja 0,3 g kaliumhydroksidia. Koko seosta kuumennetaan 6 tuntia 140°C :ssa typpikaasuvirran alla samalla sekoittaen. Jäähdyttämisen jälkeen lisätään 100 ml eetteriä ja emäksinen tuote uutetaan ravistelemalla 3 kertaa 40 ml:n kanssa 2 n suolahappoa. Hapan vesifaasi pestään eetterillä ja säädetään alkaliseksi natriumhydroksidilla. Saostuva emäksinen osa otetaan eetteriin; orgaaninen faasi pestään vedellä. Kuivataan magnesiumsulfaatilla, minkä jälkeen eetteri tislataan pois ja jäännös (8,2 g) liuotetaan eetteriin. Hydrokloridi saadaan eroamaan kiteisenä lisäämällä alkoholipitoista suolahappoa. Se kiteytetään uudelleen etanolista lisäämällä eetteriä. Kuivaamisen jälkeen saadaan 7,1 g värittömiä kiteitä, sp. $154,4 - 155,5^{\circ}\text{C}$.

Esimerkkien 2 ja 3 mukaisesti syntetisoitiin vielä seuraavat yleiskaavan I mukaiset yhdisteet:

R_1	R_2	R_3	R_4	R_5	Hydrokloridin, ellei toisin ole ilmoitettu sp. ($^{\circ}\text{C}$)
3-Cl	H	H	iso C_3H_7	H	85 - 88
3-Cl	5-Cl	H	iso C_3H_7	H	142 - 144
3- CH_2OH	H	H	tert. C_4H_9	H	82 - 84 emäs
3- COOH	H	H	tert. C_4H_9	H	214 - 215
4-CN	H	H	iso C_3H_7	H	157 - 159
4-CN	H	H	tert. C_4H_9	H	187 - 189
4- COC_2H_5	H	H	iso C_3H_7	H	168 - 171
3- CH_2NH_2	H	H	iso C_3H_7	H	178 - 181
3-CN	H	H	iso C_3H_7	H	88 - 92 (maleinaatti)
3-CN	H	H	tert. C_4H_9	H	154 - 157 (oksalaatti)
2-Br	H	H	iso C_3H_7	H	126 - 127
2-Br	H	H	tert. C_4H_9	H	156 - 167
2-CN	3- CH_3	H	iso C_3H_7	H	173 - 174
2-CN	3- CH_3	H	tert. C_4H_9	H	179 - 181
2- CH_3	4-CN	H	iso C_3H_7	H	162 - 164
2- CH_3	4-CN	H	tert. C_4H_9	H	230 - 231
2- OCH_3	5-CN	H	tert. C_4H_9	H	149 - 152
2-Cl	6- CH_2 - $\text{CH}=\text{CH}_2$	H	iso C_3H_7	H	101 - 104

R_1	R_2	R_3	R_4	R_5	Hydrokloridin, ellei toisin ole ilmoitettu sp. (°C)
2-C ₅ H ₉	H	H	tert. C ₄ H ₉	H	138 - 140
4-C ₅ H ₁₁	H	H	iso C ₃ H ₇	H	89 - 93
4-CH ₂ CN	H	H	iso C ₃ H ₇	H	155 - 158
2-CN	4-Cl	H	tert. C ₄ H ₉	H	180 - 182
2-c-C ₃ H ₅	H	H	iso C ₃ H ₇	H	93 - 95
2-CH ₂ -CN	H	H	iso C ₃ H ₇	H	119 - 121
2-CH ₂ - CH=CH ₂	5-CN	H	iso C ₃ H ₇	H	150 - 152
4-COOCH ₃	H	H	iso C ₃ H ₇	H	171 - 172
2-COOCH ₃	H	H	iso C ₃ H ₇	H	78 - 81
2-COOCH ₃	H	H	tert. C ₄ H ₉	H	141 - 146
4-COOH	H	H	iso C ₃ H ₇	H	205 - 207
2-CH ₂ OH	H	H	iso C ₃ H ₇	H	111 - 113
2-CH ₂ OH	H	H	tert. C ₄ H ₉	H	180 - 183 (oksalaatti)
2-Cl	3-NH ₂	4-Cl	iso C ₃ H ₇	H	130 - 133
2-Cl	3-NH ₂	4-Cl	tert. C ₄ H ₉	H	166 - 169
2-CN	4-CN	H	iso C ₃ H ₇	H	185 - 187 (maleinaatti)
2-C≡CH	H	H	iso C ₃ H ₇	H	143 - 145
2-C≡CH	H	H	tert. C ₄ H ₉	H	172 - 174
2-Cl	5-CH ₃	H	iso C ₃ H ₇	H	139 - 140
2-Cl	5-CH ₃	H	tert. C ₄ H ₉	H	228 - 230
2-CH ₂ -C≡CH	H	H	iso C ₃ H ₇	H	126 - 128 (oksalaatti)
2-CH ₂ -C≡CH	H	H	tert. C ₄ H ₉	H	112 - 114
2-CH ₂ NH ₂	H	H	tert. C ₄ H ₉	H	220 - 222
2-CH ₂ NH- -iso C ₃ H ₇	H	H	iso C ₃ H ₇	H	169 - 172 (oksalaatti)

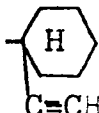
R_1	R_2	R_3	R_4	R_5	Hydrokloridin, ellei toisin ole ilmoitettu sp. (°C) / (°C) (mäs)
3-CHOHC ₂ H ₅	H	H	tert. C ₄ H ₉	H	130 - 133 (oksalaatti)
2-CO-C ₆ H ₅	4-Cl	H	tert. C ₄ H ₉	H	148 - 151
2-CN	5-CH ₃	H	iso C ₃ H ₇	H	168 - 170
2-CN	5-CH ₃	H	tert. C ₄ H ₉	H	231 - 232
2-CH ₃	3-CN	H	tert. C ₄ H ₉	H	221 - 223
2-C ₆ H ₅	H	H	iso C ₃ H ₇	H	76 (emäs)
2-OH	5-CN	H	iso C ₃ H ₇	H	157 - 158
2-CN	4-OCH ₃	H	tert. C ₄ H ₉	H	157 - 159
2-CN	4-OH	H	iso C ₃ H ₇	H	147 - 150
2-CN	4-OH	H	tert. C ₄ H ₉	H	155 - 158
2-CONH ₂	H	H	tert. C ₄ H ₉	H	168 - 170
2-CH ₂ -O-CH ₃	H	H	iso C ₃ H ₇	H	46 - 49 (emäs)
3-Cl	4-NH ₂	H	tert. C ₄ H ₉	H	214 - 217
2-NH ₂	5-Cl	H	tert. C ₄ H ₉	H	266 - 270
4-CH ₂ -CO-CH ₃	H	H	iso C ₃ H ₇	H	124 - 126
3-Cl	4-NH ₂	5-Cl	tert. C ₄ H ₉	H	143 - 145 (emäs)
3-N(C ₂ H ₅) ₂	H	H	tert. C ₄ H ₉	H	158 - 161
3-Br	4-NH ₂	5-Br	iso C ₃ H ₇	H	157 - 160
2-C≡C-CH ₃	H	H	iso C ₃ H ₇	H	108 - 109
4-CH ₂ -CONH ₂	H	H	iso C ₃ H ₇	H	143 - 146 (emäs)
4-NH-CO-C ₃ H ₇	2-CN	H	iso C ₃ H ₇	H	194 - 196
4-NH-COC ₃ H ₇	2-CN	H	tert. C ₄ H ₉	H	154 - 156
2-CN	4-NH ₂	H	iso C ₃ H ₇	H	205 - 207
2-CN	4-NH ₂	H	tert. C ₄ H ₉	H	209 - 212
4-NHCOCH ₃	2-CN	H	tert. C ₄ H ₉	H	122 - 123 (emäs)

R_1	R_2	R_3	R_4	R_5	Hydrokloridin, ei toisin ole ilmoit- tettu sp. ($^{\circ}\text{C}$)
2-Cl	4-Cl	H	iso C_3H_7	H	147
4-NH-CO-NHCH ₃	2-CN	H	tert. C_4H_9	H	127 - 130
2-CH ₂ -NH-CO- NHCH ₃	H	H	tert. C_4H_9	H	123 - 125
2-CN	H	H	tert. C_4H_9	COCH ₃	228 - 229
2-O-CH ₂ - 	H	H	tert. C_4H_9	H	127 - 131 $^{\circ}$
2-CO-CH ₃	4-NH-COC ₃ H ₇	H	iso C_3H_7	H	141 - 143 $^{\circ}$

Esimerkki 41-(2-syanofenoksi)-3-(2-metyyli-3-amino-2)-2-propanoli · HCl

4,2 g (0,0302 moolia) 1-(2-metyyli-butin-1-yyli-3)-3-atsetidinolia liuotetaan 20 ml:aan bentsyylialkoholia ja lisätään samalla sekoittaen 3,93 g (0,033 moolia) 2-syanofenolia ja 100 mg kaliumhydroksidia. Seosta kuumennetaan 6 tuntia 140^oC:ssa typpikaasuvirrassa. Jäähdyttämisen jälkeen lisätään 50 ml eetteriä. Emäksinen osa otetaan vesifaasiin ravistelemalla kolme kertaa 25 ml:n kanssa 1 n suolahappoa. Pestään eetterillä ja säädetään alkaliseksi natriumhydroksidilla. Eroavat emäksiset osat otetaan eetteriin. Nämä pestään vedellä, kuivataan magnesiumsulfaatilla ja tislataan. Jäännös (6,3 g) liuotetaan pieneen määrään etanolia, lisätään alkoholipitoista suolahappoa ja hydrokloridi kiteytetään lisäämällä eetteriä. Värittömien kiteiden sulamispiste on 168 - 170^o. Saanto: 5,6 g.

Esimerkin 4 mukaisesti valmistettiin vielä seuraavat kaavan I mukaiset yhdisteet:

R_1	R_2	R_3	R_4	R_5	Hydrokloridin, ellei toisi- ole ilmoitettu, sp. (°C)
2-CN	H	H	$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \\ -\text{C}-\text{C}\equiv\text{CH} \\ \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$	H	170 - 171
3-CH ₃	H	H	"	H	143 - 145
3-CH ₃	H	H	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{C}-\text{C}\equiv\text{CH} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	H	139 - 141
2-CH ₂ -CH=CH ₂	H	H	"	H	144 - 146 (oksalaatti)
2,3-CH=CH-CH=CH-		H	"	H	159 - 161
2-O-CH ₂ -CH=CH ₂	H	H	"	H	100 - 103
2-CN	H	H		H	176 - 177
2-Br	H	H	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{C}-\text{C}\equiv\text{CH} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	H	138 - 139
4-CN	H	H	"	H	194 - 196
4-CH ₂ OH	H	H	"	H	108 - 110 (emäs)
2-OCH ₃	H	H	"	H	161 - 163
3,4-(CH ₂)- ₃		H	"	H	139 - 140

R_1	R_2	R_3	R_4	R_5	Hydrokloridin, ellei toisin ole ilmoitettu, sp. ($^{\circ}\text{C}$)
2-iso- C_3H_7	H	H	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{C}-\text{C}\equiv\text{CH} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	H	157 - 158
2- $\text{C}\equiv\text{CH}$	H	H	"	H	165 - 167
4-NH-CO-NH- CH_3	H	H	"	H	107 - 109 (emäs)
4-NH-COCH $_3$	H	H	"	H	137 - 138 (emäs)
2- CH_2OH	H	H	"	H	150 - 152 (oksalaatt)
2- C_6H_{11}	H	H	"	H	150 - 152
4-NH $_2$	H	H	"	H	127 - 130
3-Br	4-NH $_2$	5-Br	"	H	183 - 185
2- $\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$	H	H	"	H	164 - 166
3,4-O- CH_2 -O-	H	H	"	H	175 - 176
4-COC $_2\text{H}_5$	H	H	"	H	149 - 150
2-Cl	H	H	"	H	150 - 151
2-CONH $_2$	H	H	"	H	230 - 233
3-Cl	H	H	"	H	142 - 144
4-OH	H	H	"	H	125 - 127
4-NH-CO-NHCH $_3$	2-CN	H	"	H	155 - 157 (emäs)
4-NH-CO-NHiso C_3H_7	H	H	"	H	127 - 130 (emäs)

R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Hydrokloridin, ellei toisin ole ilmoitettu, sp. (°C)
4-CH ₂ -CONH ₂	H	H	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{C}-\text{C}=\text{CH} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	H	107 - 109 (emäs)
3-N(C ₂ H ₅) ₂	H	H	"	H	134 - 137
4-NH-COC ₃ H ₇	H	H	"	H	129 - 130 (emäs)
4-NH-COC ₃ H ₇	6-CO-CH ₃	H	"	H	175 - 177
2-COCH ₃	4-NH ₂	H	"	H	115 - 116 (emäs)
2-C ₃ H ₇	H	H	"	H	140 - 141
4-NH-COC ₃ H ₇	2-CN	H	"	H	137 - 138 (emäs)
2-CN	4-NH ₂	H	"	H	206 - 207
2-CN	4-NHCOCH ₃	H	"	H	161 - 162 (emäs)
2-O-CH ₂ -C $\equiv$ CH	H	H	"	H	160 - 161 (oksalaatti)

Esimerkki 51-(2-syanofenoksi)-3-tert.pentyyliamino-2-propanoli · HCl

4,3 g (0,03 moolia) 1-tert.pentyyli-3-atsetidinolia liuotetaan 20 ml:aan bentsyylialkoholia ja lisätään samalla sekoittaen 3,93 g (0,033 moolia) 2-syanofenolia ja 100 mg kaliumhydroksidia. Sekoitetaan 6 tuntia 140^o:ssa typpikaasun alla, minkä jälkeen annetaan seistä yön yli huoneen lämpötilassa. Lisätään 50 ml eetteriä ja ravistellaan kolme kertaa 25 ml:n kanssa 1 n. suolahappoa. Hapan liuos pestään eetterillä ja säädetään alkaliseksi natriumhydroksidilla. Emäksiset osat uutetaan kolme kertaa eetterillä, minkä jälkeen orgaaniset faasit pestään vedellä, kuivataan magnesiumsulfaatilla ja eetteri tislataan pois. Jäännös (6,2 g) liuotetaan eetteriin. Hydrokloridi saostetaan kiteisenä lisäämällä alkoholipitoista suolahappoa. Kiteyttämällä uudelleen etanolista saadaan 4,8 g puhdasta yhdistettä, jonka sulamispiste on 129 - 132^oC.

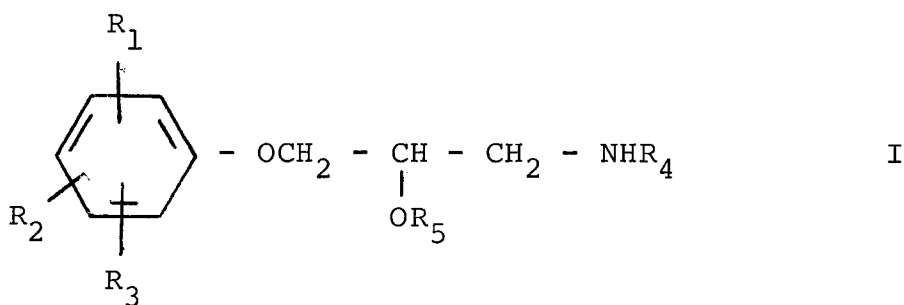
Esimerkin 5 mukaisesti valmistettiin vielä seuraavat kaavan I mukaiset yhdisteet:

R_1	R_2	R_3	R_4	R_5	Hydrokloridin, ellei toisin ole ilmoitettu, sp. (°C)
3-CH ₂ OH	H	H	tert. C ₅ H ₁₁	H	98 - 101
4-CN	H	H	tert. C ₅ H ₁₁	H	167 - 169
4-CN	H	H	-CH ₂ -C(CH ₃) ₃	H	165 - 166
4-CN	H	H	-C(C ₂ H ₅) ₂ CH ₃	H	203 - 206
3-CN	H	H	tert. C ₅ H ₁₁	H	108 - 109
2-CN	H	H	-CH ₂ -C(CH ₃) ₃	H	163 - 165
2-CN	H	H	CH ₃ -C-C ₃ H ₇ CH ₃	H	131 - 134

R_1	R_2	R_3	R_4	R_5	Hydrokloridin, elleis toisin ole ilmoitettu sp. ($^{\circ}\text{C}$)
2-CN	H	H	$-\text{C}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ CH_3	H	144 - 147
2-CN	H	H	CH_3 $-\text{C}-\text{C}_4\text{H}_9$ CH_3	H	148 - 150
2-CN	H	H	CH_3 $-\text{C}-\text{C}_3\text{H}_7$ C_2H_5	H	153 - 157
2- CH_2OH	H	H	tert. C_5H_{11}	H	160 - 162 (oksalaatti)
2-Cl	5- CH_3	H	tert. C_5H_{11}	H	150 - 151
2-O- $\text{CH}_2\text{-CH=CH}_2$	H	H	tert. C_5H_{11}	H	60 - 65
2-O- $\text{CH}_2\text{-C}\equiv\text{CH}$	H	H	CH_3 $-\text{C}-\text{C}_3\text{H}_7$ C_2H_5	H	89 - 92
2-CN	5- CH_3	H	tert. C_5H_{11}	H	186 - 188
2-CN	5- CH_3	H	CH_3 $-\text{C}-\text{C}_3\text{H}_7$ CH_3	H	180 - 183
3-Cl	4- NH_2	H	tert. C_5H_{11}	H	210 - 214
2- NH_2	5-Cl	H	tert. C_5H_{11}	H	248 - 250

Patenttivaatimukset

1. Yleiskaavan I mukaisten 1-aryylioksi-3-N-substituoitujen amino-propaanien ja niiden happoadditiosuolojen valmistusmenetelmä



jossa kaavassa

R_1 on halogeeniatomi, 5-8-hiiliatominen alkyyliryhmä, 2-6-hiiliatominen alkenyyli- tai alkinyyli-ryhmä, ryhmä, jonka osakaava on $-(\text{CH}_2)_x-\text{CN}$, $-(\text{CH}_2)_y-\text{NH}_2$ tai $-(\text{CH}_2)_y-\text{OH}$, jolloin x on nolla tai kokonaisluku 1-3, y on kokonaisluku 1-3, karboksyyli-ryhmä, alempi alkyyliamino- tai dialkyyliaminoryhmä, 2-6-hiiliatominen alkoksi-alkyyli-ryhmä, tetrahydrofuryylialkoksiryhmä tai furyylialkoksiryhmä, jossa on alempi alkoksiosa, tienyyli-ryhmä, ryhmä COOR_6 (jolloin R_6 tarkoittaa 1-4-hiiliatomista alkyyliryhmää), 3-6-hiiliatominen alkinyylioksiryhmä, alempi alifaattinen, aralifaattinen tai aromaattinen asyyli- tai asyylioksiryhmä, 3-7-hiiliatominen sykloalkyyli-ryhmä, nitro- tai karbonamidoryhmä, ryhmä $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NHR}_7\text{R}_8$, jolloin R_7 ja R_8 tarkoittavat vetyä, alempaa alkyyliä tai yhdessä typpi-atomin kanssa heterosyklistä ryhmää, kuten pyrrolidino-, piperidino- tai morfolinoryhmää, tai mahdollisesti halogeenilla, alemmalla alkyylillä, nitro-, syano- tai karboksiryhmällä substituoitua aryyli- tai aryylioksi- (parhaiten fenyyli- tai fenoksi-)ryhmää,

R_2 on vety- tai halogeeniatomi, 2-4-hiiliatominen alkenyyli-ryhmä, 1-4-hiiliatominen alkyyli- tai alkoksiryhmä, syano-, amino-, hydroksi- tai nitroryhmä tai alempi asyylaminoryhmä,

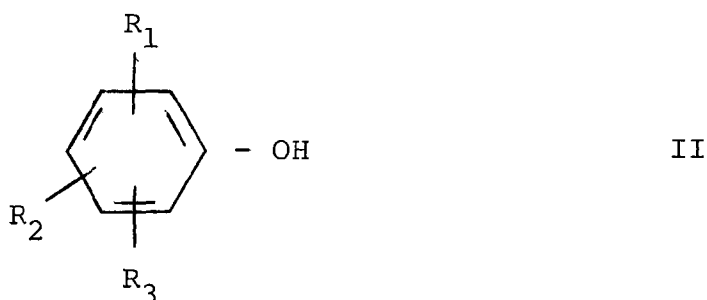
R_3 on vety- tai halogeeniatomi, 1-4-hiiliatominen alkyyli- tai alkoksiryhmä tai yhdessä ryhmän R_2 kanssa ryhmittymä

$-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ tai $-(\text{CH}_2)_n-$ (n on kokonaisluku 3-5), jolloin vapaiden valenssien sidokset ovat o-asemassa toisiinsa nähden,

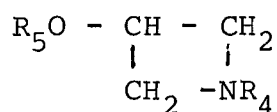
R_4 on tyydytetty tai tyydyttämätön, mahdollisesti hydroksyyllillä tai halogeenilla substituoitu alkyyliryhmä, jossa on 2-8 hiiliatomia, 4-10-hiiliatominen alkyylisykloalkyyli-ryhmä, 3-7-hiiliatominen syklo-

alkyyyliryhmä, aralkyyyliryhmä tai aryylioksialkyyyliryhmä, jossa on alempi alkyyliosaa,

R_5 on vetyatomi, alempi alifaattinen tai aromaattinen asyyyliryhmä tai tetrahydropyranyyliryhmä, t u n n e t t u siitä, että yleiskaavan II mukainen fenoli



jossa $R_1 - R_3$ tarkoittavat samaa kuin edellä, saatetaan reagoimaan vedettömässä mediumissa atsetidinolin kanssa, jonka yleiskaava on



jossa R_4 ja R_5 tarkoittavat samaa kuin edellä, sen jälkeen haluttaessa eliminoidaan sinänsä tunnetulla tavalla ryhmä R_5 , joka tarkoittaa jotakin muuta kuin vetyä, ja haluttaessa saadut yhdisteet muunnetaan happoadditiosuoloiksi.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan yleiskaavan I mukaisia yhdisteitä, joissa R_1 on tyydyttämätön ryhmä, R_4 on alempi alkyyyliryhmä, ja R_2 , R_3 ja R_5 tarkoittavat vetyä, tai niiden happoadditiosuoloja.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan 1-(2-syanofenoksi)-2-hydroksi-3-isopropyyliamino-propaani tai sen happoadditiosuoloja.

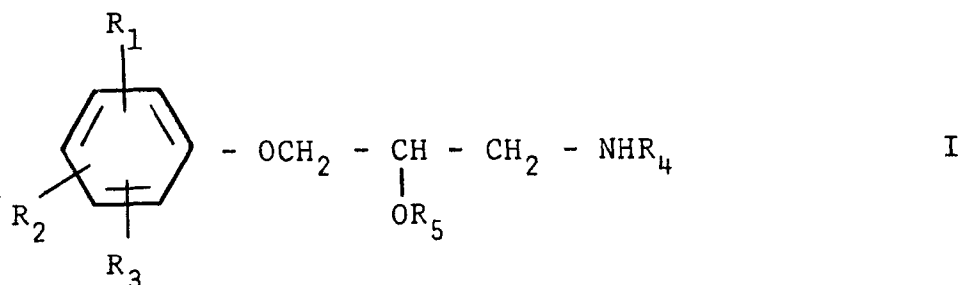
4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan 1-(2-syanofenoksi)-2-hydroksi-3-tert.butyyliamino-propaani tai sen happoadditiosuoloja.

5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan 1-(2-tetrahydrofuryylimetoksi(fenyylioksi))-2-hydroksi-3-tert.butyyliminopropaani tai sen happoadditiosuoloja.

6. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan 1-(2-syanofenoksi)-2-(2-metyylibutinyyli-3-amino-2)-2-propanoli tai sen happoadditiosuoloja.

Patentkrav

1. Förfarande för framställning av 1-aryloxi-3-N-substituerade amino-
propaner och deras syraadditionssalter med den allmänna formeln I



där

R_1 är en halogenatom, 5-8-kolatomisk alkylgrupp, 2-6-kolatomisk alkenyl- eller alkynylgrupp, en grupp, vars delformel är $-(\text{CH}_2)_x-\text{CN}$, $-(\text{CH}_2)_y-\text{NH}_2$ eller $-(\text{CH}_2)_y-\text{OH}$, då x är noll eller ett helt tal mellan 1-3, y är ett helt tal mellan 1-3, karboxylgrupp, lägre alkylamino- eller dialkylaminogrupp, 2-6-kolatomisk alkoxialkylgrupp, tetrahydrofurylalkoxigrupp eller furylalkoxigrupp, som har en lägre alkoxid, tienylgrupp, grupp COOR_6 (då R_6 betyder en 1-4-kolatomisk alkylgrupp), 3-6-kolatomisk alkinyloxigrupp, lägre alifatisk, aralifatisk eller aromatisk acyl- eller acyloxigrupp, 3-7-kolatomisk cykloalkylgrupp, nitro- eller karbonamidogrupp, grupp $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NHR}_7\text{R}_8$, då R_7 och R_8 betyder väte, lägre alkyl eller tillsammans med en kväveatom en heterocyklisk grupp, såsom pyrrolidino-, piperidino- eller morfolinogrupp, eller en eventuellt med halogen, lägre alkyl, nitro-, cyano- eller karboxigrupp substituerad aryl- eller aryloxi- (helst fenyl- eller fenoxi-)grupp,

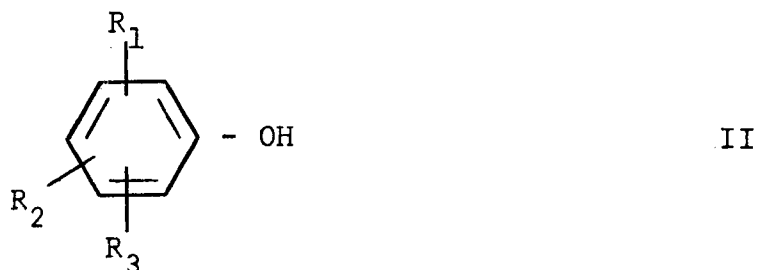
R_2 är väte- eller en halogenatom, en 2-4-kolatomisk alkenylgrupp, 1-4-kolatomisk alkyl- eller alkoxigrupp, cyano-, amino-, hydroxi- eller nitrogrupp eller lägre acylaminogrupp,

R_3 är väte- eller en halogenatom, en 1-4-kolatomisk alkyl- eller alkoxigrupp eller tillsammans med gruppen R_2 en gruppering $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ eller $-(\text{CH}_2)_n-$ (n är ett helt tal mellan 3-5), då de fria valensernas bindningar är i o-ställning i förhållande till varandra,

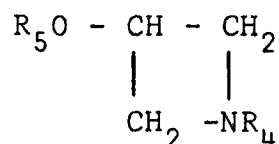
R_4 är en mättad eller omättad, eventuellt med hydroxyl eller halogen substituerad alkylgrupp, som innehåller 2-8 kolatomer, en 4-10-kolatomisk alkylcykloalkylgrupp, en 3-7-kolatomisk cykloalkylgrupp, aralkylgrupp eller aryloxialkylgrupp som har en lägre alkylidel,

R_5 är en väteatom, en lägre alifatisk eller aromatisk acylgrupp eller tetrahydropyranylgrupp, k ä n n e t e c k n a t därav, att fenol

med den allmänna formeln II



där $R_1 - R_3$ avser det samma som tidigare, bringas att reagera i vattenfritt medium med azetidinol, med den allmänna formeln



där R_4 och R_5 avser det samma som tidigare, därefter om så önskas, elimineras på känt sätt grupp R_5 , som avser något annat än väte, och om så önskas överförs de erhållna föreningarna till sina syraadditionssalter.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att föreningar med den allmänna formeln I framställs, där R_1 är en omättad grupp, R_4 är en lägre alkylgrupp, och R_2 , R_3 och R_5 avser väte, eller deras syraadditionssalter.

3. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att 1-(2-cyanfenoxi)-2-hydroxi-3-isopropylaminopropan eller dess syraadditionssalter framställs.

4. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att 1-(cyanofenoxi)-2-hydroxi-3-tert.butylaminopropan eller dess syraadditionssalter framställs.

5. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att 1-/(2-tetrahydrofurylmetoxi(fenyloxi))-2-hydroxi-3-tert.butylaminopropan eller dess syraadditionssalter framställs.

6. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att 1-(2-cyanofenoxi)-2-(2-metylbutinyl-3-amino-2)-2-propanol eller dess syraadditionssalter framställs.

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar

Hakemus-, kuulutus- ja patenttijulkaisuja: - Ansökningspublikationer, utlägg-
nings- och patentskrifter:Suomi - Finland ^{49 497 (CO7C 93/06)} , 55 491 (CO7C 93/06)
^{P/48 069 (CO7C 93/06)} , 49 496 (CO7C 93/06)

Iso-Britannia - Storbritannien

Norja - Norge

Ranska - Frankrike

Ruotsi - Sverige

Saksa - BRD - Tyskland H 2 222 471 (CO7C 103/44) , 2 418 030 (CO7C 103/34)

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.

31.3.1982

Eira Peltomäki

Allekirjoitus