

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 751627 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 751627

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

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **03.06.1975**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **03.06.1975**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **06.12.1975**

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

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

05.06.1974 GB 7424837

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •Imperial Chemical Industries Ltd, Imperial Chemical House, Millbank London SW1, ISO-BRITANNIA, (GB)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •Smith, Leslie Harold, 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

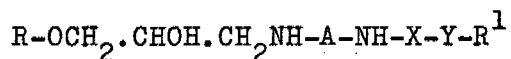
Alkanoliamiinijohdannaisia

Alkanolaminderivat

Imperial Chemical Industries Limited, Imperial Chemical House, Millbank,
Lontoo SW1P 3JF, Englanti

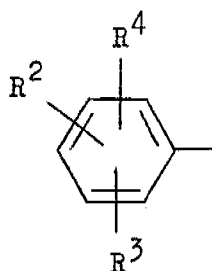
Alkanoliamiinijohdannaisia - Alkanolaminderivat

Tämä keksintö koskee uusia alkanoliamiinijohdannaisia, jotka omaavat β -adrenergista salpaavaa aktiviteettia. Keksintö on muunnelma patenttivaatimukselle U.K. Application No. 57970/72. Keksinnön mukaisesti saadaan uusi alkanoliamiinijohdannainen, jonka kaava on:

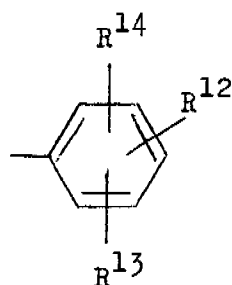


jossa A on 2 - 12 hiiliatomia sisältävä alkyleeniradikaali; jossa X on karbonyyli (-CO-) tai sulfonyyli (-SO₂-) radikaali; jossa Y on suora ketju, tai alkyleeni, oksialkyleeni tai alkyleenioksisiradikaali käsittäen korkeintaan 6 hiiliatomia, tai imino (-NH-) radikaali, tai alkyylimino, iminoalkyleeni, iminoalkyleenioksi tai iminoalkyleenikarbonyylioksisiradikaali käsittäen korkeintaan 6 hiiliatomia, tai (lukuunottamatta kun R¹ on vetyatomi) happiatomi; ja jossa joko

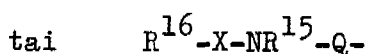
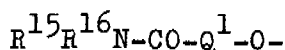
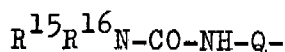
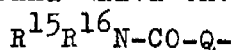
a) R on heterosyklinen radikaali tai aryyliiradikaali, jonka kaava on



ja R^1 on heterosyklinen radikaali tai aryyli-radikaali, jonka kaava on



jossa R^2 , R^3 , R^{12} ja R^{13} , jotka voivat olla samoja tai erilaisia, jokainen edustavat vety- tai halogeeniatomia, hydroksi-, amino-, nitro- tai syanoradikaalia, alkyylä, hydroksialkyylä, sykloalkyyliä, alkenyyliä, alkynyyliä, alkoksia, alkyylitioa, sykloalkoksia, alkenyylioksia, alkynyylioksia tai alkanoyyliradikaalia käsittäen korkeintaan 6 hiiliatomia, tai aryyli-, aryylioksi- tai dialkyyliaaminoradikaalia käsittäen korkeintaan 12 hiiliatomia; tai jossa R^2 ja R^3 yhdessä, ja/tai R^{12} ja R^{13} yhdessä, muodostavat trimetyyleeni-, tetrametyyleeni-, 1-oksitetrametyyleeni-, propenyleeni-, but-2-enyleeni- tai buta-1,3-dienyleeniradikaalin, joka yhdessä bentseenirenkaan kahden viereisen hiiliatomin kanssa muodostaa mainitussa järjestyksessä indanyyli-, 5,6,7,8-tetrahydronaftyyli-, 5-oksi-5,6,7,8-tetrahydronaftyyli-, 5-oksi-5,6,7,8-tetrahydronaftyyli-, indenyyli-, 5,8-dihydronaftyyli- tai naftyyliradikaalin; jossa R^4 on vetyatomi tai amidiradikaali, jonka kaava on:



jossa Q on suora ketju tai alkyleeni- tai alkenyleeniradikaali käsittäen korkeintaan 6 hiiliatomia; jossa Q^1 on alkyleeniradikaali käsittäen korkeintaan 6 hiiliatomia; jossa R^{15} on vetyatomi tai alkyyliradi-

karbonyylioksisiradikaali.

Y on ensisijaisesti suora ketju tai metyleeni, metyleenioksi tai iminoradikaali.

Sopiva arvo R:lle tai R¹:lle, kun se on heterosyklinen radikaali, on esimerkiksi mono-, di- tai trisyklinen heterosyklinen radikaali, jossa on ainakin yksi 5- tai 6-jäseninen tyydytetty tai tyydyttämätön heterorengas käsittäen yhden, kaksi tai kolme heteroatomia valikoituina tyypeistä, hapesta ja rikistä; ja jossa toinen ja/tai kolmas rengas, mikäli se on läsnä, voi olla heterorengas kuten edellä määriteltiin tai se voi olla bentseenirengas; ja heterosyklinen radikaali voi valinnanvaraisesti sisältää yhden tai useamman substituentin, joka on halogeeniatomi, esimerkiksi kloori- tai bromiatomi, alkyyli-, alkoksi-, asyyliamino-, karbamoyyli- tai alkanoyyliradikaali käsittäen korkeintaan 6 hiiliatomia, esimerkiksi metyyli, etyyli, metoksi, etoksi, asetamido, metyylikarbamoyyli ja asetyyli- ja asetyyli- radikaalit, aryyli ja aryylioksisiradikaalit käsittäen korkeintaan 10 hiiliatomia, esimerkiksi fenyyli, p-kloorifenyyli ja fenoksisiradikaalit, ja amino ja substituoidut aminoradikaalit, esimerkiksi amino, alkyyliamino, dialkyyliamino ja heterosykliset aminoradikaalit käsittäen korkeintaan 6 hiiliatomia, esimerkiksi amino, metyyliamino, dimetyyliamino, ja morfoliiniradikaalit; ja jossa heterosyklinen radikaali omaa sopivan kyllästymisasteen, heterosyklisessä radikaalissa voi olla valinnanvaraisesti yksi tai kaksi oksisubstituenttia.

Varsinainen heterosyklinen radikaali on esimerkiksi pyrrolyyli, furyyli, tienyyli, imidatsolyyli, pyratsolyyli, oksatsolyyli, isoksatsolyyli, tiatsolyyli, tiadiatsolyyli, pyridyyli, pyranyyli, pyratsinyyli, pyridatsinyyli, pyrimidinyyli, indolyyli, isoindolyyli, bentsofuranyyli, bentsotienyyli, bentsimidatsolyyli, bentsotiatsolyyli, bentsotiadiatsolyyli, kinolyyli, kromanyyli, kromenyyli, tiokromanyyli, bentsodioksanyyli, karbatsolyyli tai fenotiatsinyyliradikaali, esimerkiksi 2-pyrrolyyli, 2-furyyli, 2-tienyyli, 3-tienyyli, 2-imidatsolyyli, 5-metyyli-3-pyratsolyyli, 2-fenyyli-5-metyyli-3-pyratsolyyli, 2-oksatsolyyli, 3-isoksatsolyyli, 2-tiatsolyyli, 2-p-kloorifenyyli-4-tiatsolyyli, 4-morfoliini-1,2,5-tiadiatsoli-3-yyli, 4-pyridyyli, 2-metyyli-4-oksi-4H-pyran-3-yyli, 3-metyyli-2-pyratsinyyli, 3-fenyyli-2-pyratsinyyli, 2-pyridatsinyyli, 2-p-kloorifenyyli-6-metoksyrimidiini-4-yyli, 2-indolyyli, 3-indolyyli, 4-indolyyli, 2-metyyli-indoli-4-yyli, 2,3-dihydro-2-oksi-4-indolyyli, 3-oksi-2-fenyyli-3H-isoindoli-1-yyli, 4-bentso[b]furanyyli, 2,3-dimetyyli-4-bentso[b]furanyyli, 2-asetyyli-7-bentso[b]furanyyli, 4-bentsotienyyli, 2-bentsimidatsolyyli, 5-bentsotiatsolyyli, 5-(bentso[c]-[1,2,5]-tiadiat-

solyyli), 2-kinolyyli, 1,2-dihydro-2-oksi-5-kinolinyyli, 1,4-dihydro-6-metoksi-4-oksi-2-kinolinyyli, 1,2,3,4-tetrahydro-2-oksi-5-kinolinyyli, 4-oksikroman-8-yyli, 4-metyyli-2-oksi-2H-kromen-8-yyli, tiokroman-8-yyli, 1,4-bentsodioksan-5-yyli, 1-karbatsolyyli tai 1-fenotiatsinyyliradikaali.

Sopiva arvo R^1 :lle, kun se on alkyyli, halogeenialkyyli, alkenyyli tai sykloalkyyliiradikaali, on esimerkiksi metyyli, etyyli, n-propyyli, isopropyyli, n-butyli, isobutyli, t-butyli, n-pentyyli, n-oktyyli, trifluorimetyyli, allyyli, syklopropyyli, syklopentyyli tai sykloheksyyliiradikaali.

Sopiva arvo R^2 :lle, R^3 :lle, R^{12} :lle tai R^{13} :lle, kun se on halogeeniatomi, on esimerkiksi fluori, kloori, bromi tai jodiatomi.

Sopiva arvo R^2 :lle, R^3 :lle, R^{12} :lle tai R^{13} :lle, kun se on alkyyli, hydroksialkyyli, sykloalkyyli, alkenyyli, alkynyyli, alkoksi, alkyylitio, sykloalkoksi, alkenyylioksi, alkynyylioksi tai alkanoyyliiradikaali, on esimerkiksi metyyli, etyyli, n-propyyli, hydroksimetyyli, 1-hydroksietyyli, syklopropyyli, syklopentyyli, allyyli, etynyli, metoksi, isopropoksi, metyyliitio, syklopentyylioksi, allylioksi, propargyylioksi, formylyli tai asetyyliiradikaali.

Sopiva arvo R^2 :lle, R^3 :lle, R^{12} :lle tai R^{13} :lle, kun se on aryyli, aryylioksi, aralkoksi tai dialkyyliaminoradikaali, on esimerkiksi fenyyli, fenoksi tai dimetyyliaminoradikaali.

Sopiva arvo Q :lle tai Q^1 :lle, kun se on alkyleeniradikaali, on esimerkiksi metyleeni, etyleeni, trimetyleeni, etylideeni, tai 1-metyylietyleeniradikaali. Sopiva arvo Q :lle, kun se on alkyleeniradikaali, on esimerkiksi vinyleeniradikaali.

Sopiva arvo R^{15} :lle, kun se on alkyyliradikaali, on esimerkiksi metyyliiradikaali.

Sopiva arvo R^{16} :lle on esimerkiksi vetyatomi tai allyyli, syklopropyyli, syklopentyyli, sykloheksyyli, 2-hydroksietyyli, 3-hydroksipropyyli, 2-hydroksi-1-metyylietyyli, 2-hydroksi-1,1-dimetyylietyyli, β -metoksietyyli, metyyli, etyyli, n-propyyli, isopropyyli, n-butyli, t-butyli, n-pentyyli, n-heksyyli, n-nonyyli, fenyyli, p-tolyli, p-kloorifenyyli, bentsyyli tai styryyliiradikaali.

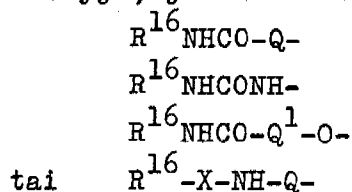
Erityinen arvo R^{14} :lle, tai R^4 :lle, kun se on amidiradikaali, on esimerkiksi asetamido, propionamido, metaanisulfonamido, karbamoyyli, karbamoyylimetyyli, asetamidometyyli, 3-metyyliureidi, 3-n-butyliureidi, karbamoyylimetoksi, N-metyylikarbamoyylimetoksi tai N- β -hydroksietyylikarbamoyylimetoksiradikaali. Substituentti R^4 , mikäli se on läsnä, on

ensisijaisesti bentseenirenkaan orto-asemassa, ja substituentti R^{14} on ensisijaisesti bentseenirenkaan para-asemassa.

Sopiva happoadditiosuola keksinnön mukaisesta alkanoliamiinijohdannaisesta on esimerkiksi epäorgaanisesta haposta saatava suola, esimerkiksi hydrokloridi, hydrobromidi, fosfaatti tai sulfaatti, tai orgaanisesta haposta saatava suola, esimerkiksi oksalaatti, laktaatti, tartraatti, asetaatti, salisylaatti, sitraatti, bentsoaatti, β -naftoaatti, adipaatti tai 1,1-metyyleeni-bis-(2-hydroksi-3-naftoaatti), tai happamasta synteettisestä hartsista esimerkiksi sulfonoidusta polystyreenihartsista saatava suola.

Eräs keksinnön mukaisista suosituimmista alkanoliamiinijohdannaisista on yhdiste, jonka kaava on esitetty edellä ja jossa A on etyleeni, 1-metyylietyyleeni tai 1,1-dimetyylietyleeniradikaali, jossa R on aryyliiradikaali, jossa R^1 on monosyklinen, 5- tai 6-jäseninen täysin tyydyttämätön heterosyklinen radikaali sisältäen yhden typen, hapen tai rikin heteroatominaan, jossa R^2 , R^3 ja R^4 ovat kaikki vetyjä, jossa X on karbonyyliiradikaali ja jossa Y on suora ketju, tai vastaava happoadditiosuola.

Toinen keksinnön mukainen suosittu alkanoliamiinijohdannainen on yhdiste, jonka kaava on esitetty edellä, jossa A on etyleeni, 1-metyylietyyleeni tai 1,1-dimetyylietyleeniradikaali, jossa R ja R^1 ovat molemmat aryyliiradikaaleja, jossa R^2 on vety tai kloori, syaani, nitro tai metoksiradikaali, joka on aryyliytimen 2-asemassa, jossa R^3 , R^4 , R^{12} ja R^{13} ovat kaikki vetyjä, jossa R^{14} on radikaali, jonka kaava on:



jossa R^{16} on vety tai metyyliiradikaali, jossa Q on suoraketju tai metyleeniradikaali ja jossa Q^1 on metyleeniradikaali, radikaali R^{14} on aryyliytimen 4-asemassa, jossa X on karbonyyli tai sulfonyyliiradikaali, ja jossa Y on suoraketju tai metyleeni tai metyleenioksiradikaali tai vastaava happoadditiosuola.

Kolmas keksinnön mukainen suosittu alkanoliamiinijohdannainen on yhdiste, jonka kaava on esitetty edellä, jossa A on etyleeni, 1-metyylietyyleeni tai 1,1-dimetyylietyleeniradikaali, jossa R on aryyliiradikaali, jossa R^1 on heterosyklinen radikaali, jossa R^2 on vety tai kloori tai syanoradikaali, joka on aryyliytimen 2-asemassa, jossa R^3 ja R^4 ovat

molemmat vetyjä, jossa X on karbonyyliradikaali ja jossa Y on metyleeni-radikaali tai sen happoadditiosuola.

Neljäs keksinnön mukainen suosittu alkanoliamiinijohdannainen on yhdiste, jonka kaava on esitetty edellä, jossa A on etyleeni, 1-metyylietyleeni tai 1,1-dimetyylietyleeniradikaali, jossa R on heterosyklinen radikaali, jossa R^1 on aryyli-radikaali tai alkyyliradikaali sisältäen korkeintaan 10 hiiliatomia, jossa R^{12} on vety tai nitro, amino, hydroksi tai asetyyli-radikaali, jossa R^{13} on vety, jossa R^{14} , mikäli se on läsnä, omaa merkityksen, joka on esitetty viimeistä edellisessä kappaleessa suhteessa toiseen suosittuun keksinnön mukaiseen alkanoliamiinijohdannaiseen, jossa X on karbonyyliradikaali ja jossa Y on suoraketju tai imino, metyleeni tai metyleenioksiradikaali tai sen happoadditiosuola. Heterosyklinen radikaali R on ensisijaisesti 4-indolyyli, 4-bentso[b]furanyyli, 4-bentsotienyyli, 4-morfoliini-1,2,5-tiadiatsoli-3-yyli, 2-tiatsolyyli tai 1,4-bentsodioksaani-5-yyli-radikaali.

Keksinnön mukaiset spesifiset alkanoliamiinijohdannaiset on kuvattu esimerkeissä. Näistä parempina pidetyt yhdisteet korkean sydänselektiivisen β -adrenergisen salpaavan aktiviteettinsa ansiosta ovat:

- 1-fenoksi-3- β -isonikotiiniamidoetyyliamino-2-propanoli;
- 1-fenoksi-3-(β -2-tenamidoetyyli)amino-2-propanoli;
- 1-fenoksi-3-(β -2-furamidoetyyli)amino-2-propanoli;
- 1-fenoksi-3- β -(p-asetamidobentseenisulfonamido)etyyliamino-2-propanoli;
- 1-fenoksi-3- β -(p-asetamidobentsamido)etyyliamino-2-propanoli;
- 1-(2-nitrofenoksi)-3- β -(p-asetamidofenyyliaasetamido)etyyliamino-2-propanoli;
- 1-(2-metoksifenoksi)-3- β -(p-asetamidofenyyliaasetamido)etyyliamino-2-propanoli;
- 1-(2-kloorifenoksi)-3- β -(p-asetamidofenyyliaasetamido)etyyliamino-2-propanoli;
- 1-(2-syanofenoksi)-3- β -(p-metaanisulfonamidofenyyliaasetamido)etyyliamino-2-propanoli;
- 1-(2-syanofenoksi)-3- β -(p-asetamidometyyliifenoksiaasetamido)etyyliamino-2-propanoli;
- 1-(2-syanofenoksi)-3- β -(p-karbamoyylimetoksifenyyliasetamido)etyyliamino-2-propanoli;
- 1-(2-syanofenoksi)-3- β -(3-tienyyliasetamido)etyyliamino-2-propanoli;
- 1-(2-kloorifenoksi)-3- β -(2-bentsimidatsolyliasetamido)etyyliamino-2-propanoli;

1-(2-syanofenoksi)-3-β-(1,4-dihydro-6-metoksi-4-oksikinoliini-2-yyli-asetamido)etyyliamino-2-propanoli;
 1-(4-indolyylioksi)-3-β-isobutyrylamidoetyyliamino-2-propanoli;
 1-(2-tiatsolyylioksi)-3-β-isobutyrylamidoetyyliamino-2-propanoli;
 1-(4-morfoliini-1,2,5-tiadiatsoli-3-yylioksi)-3-β-isobutyrylamidoetyyliamino-2-propanoli;
 1-(1,4-bentsodioksaani-5-yyli)-3-(1-metyyli-2-fenyyliaasetamidoetyyli)-amino-2-propanoli; ja
 1-(1,4-bentsodioksaani-5-yyli)-3-β-(p-3-metyyliureidifenyyliaasetamido)-etyyliamino-2-propanoli
 ja vastaavat happoadditiosuolat.

Keksinnön mukaiset alkanoliamiinijohdannaiset voidaan valmistaa millä tahansa kemiallisella menetelmällä, jonka tiedetään olevan hyödyllinen kemiallisesti analogisten yhdisteiden valmistuksessa.

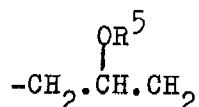
Keksintöön kuuluvan ominaisuuden mukaisesti saadaan keksinnön mukaisen alkanoliamiinijohdannaisen valmistusmenetelmä, joka sisältää viisi radikaalia, kemiallisen synteessin perusteella järjestykseen kerättyinä:

(i) aryylioksiradikaali, jonka kaava on:



jossa R on kuten edellä on määritelty;

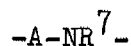
(ii) hapettunut kolmen hiilen radikaali, jonka kaava on:



jossa R^5 on vety tai prosteettinen ryhmä;

(iii) imidoradikaali, jonka kaava on $-NR^6-$, jossa R^6 on vety tai prosteettinen ryhmä;

(iv) radikaali, jonka kaava on:



jossa A on kuten edellä on määritelty ja jossa R^7 on vety tai prosteettinen ryhmä; ja

(v) radikaali, jonka kaava on:



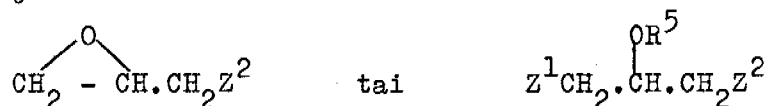
jossa R^1 , X ja Y ovat kuten edellä on määritelty; tällöin jos yksi tai useampi radikaaleista R^5 , R^6 ja R^7 on prosteettinen ryhmä, yksi tai useampi prosteettinen ryhmä poistetaan.

Järjestyksen eri vaiheet voidaan suorittaa millä tahansa mahdollisella tavalla. Näin ollen, esimerkiksi:

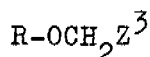
(a) fenolinen yhdiste, jonka kaava on:



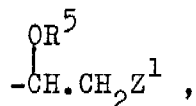
jossa on kuten edellä on määritelty, voidaan ensin saattaa reagoimaan hapettuneen kolme hiiltä käsittävän johdannaisen kanssa, esimerkiksi yhdisteen, jonka kaava on:



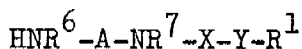
jossa R^5 on kuten edellä on määritelty, jossa Z^1 on siirrettävissä oleva radikaali ja jossa Z^2 on hydroksiradikaali tai siirrettävissä oleva radikaali. Jos Z^2 on hydroksiradikaali, välituotteena saatava yhdiste saatetaan edelleen reagoimaan reagenssin kanssa, joka korvaa primäärisen hydroksiradikaalin Z^2 siirrettävissä olevalla radikaalilla Z^1 . Saatu tuote on yhdiste, jonka kaava on:



jossa R on kuten edellä on määritelty ja jossa Z^3 on ryhmä $\begin{array}{c} \text{O} \\ \diagup \quad \diagdown \\ -\text{CH} - \text{CH}_2 \end{array}$ tai ryhmä

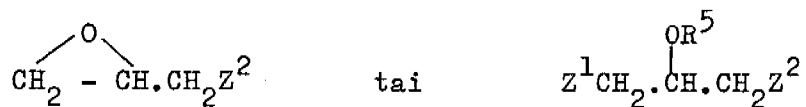


jossa R^5 ja Z^1 ovat kuten edellä on määritelty tai joka voi olla, kun R^5 on vety, sellaisten yhdisteiden seos, jossa Z^3 :lla on molemmat edellä määritellyt merkitykset, saatetaan sitten reagoimaan amiinin kanssa, jonka kaava on:

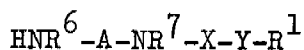


jossa A, R^1 , R^6 , R^7 , Z ja Y ovat kuten edellä on määritelty, tai sellaisen amiinin prekursorin kanssa.

(b) Hapettunut kolme hiiltä sisältävä, esimerkiksi yhdiste, jonka kaava on

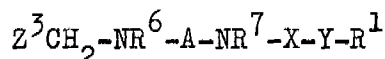


jossa R^5 , Z^1 ja Z^2 ovat kuten edellä on määritelty, saatetaan reagoimaan amiinin kanssa, jonka kaava on:



jossa A, R^1 , R^6 , R^7 , X ja Y ovat kuten edellä on määritelty, tai sellaisen

amiinin prekursorin kanssa. Jos Z^2 on hydroksiradikaali, välituotteena saatava yhdiste saatetaan edelleen reagoimaan reagenssin kanssa, joka korvaa primäärisen hydroksiradikaalin Z^2 siirrettävissä olevalla radikaalilla Z^1 . Saatu tuote jonka kaava on:

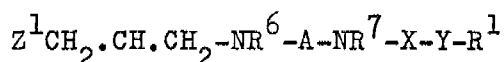


jossa A, R^1 , R^6 , R^7 , X, Y ja Z^3 ovat kuten edellä on määritelty, tai joka voi olla, kun R^5 on vety, sellaisten yhdisteiden seos, jossa Z^3 :lla on molemmat edellä määritellyt merkitykset, saatetaan sitten reagoimaan fenolisen yhdisteen kanssa, jonka kaava on:

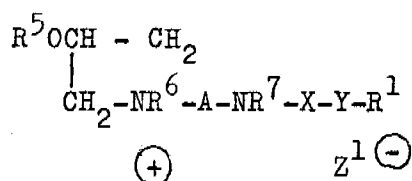


jossa R on kuten edellä on määritelty.

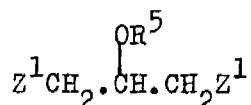
Vaihtoehtoisesti voidaan yhdiste, jonka kaava on:



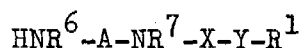
muuttaa kuumentamalla asetidinolijohdannaiseksi, jonka kaava on:



Kun R^6 on vety, atsetidinolisuola muutetaan vapaaseen emäsmuotoonsa joka sitten reagoi fenolisen yhdisteen kanssa, jolla on edellä esitetty kaava. Kun R^6 on prosteettinen ryhmä, atsetidiniumsuoja reagoi suoraan mainitun fenolisen yhdisteen kanssa. Atsetidinolijohdannainen voidaan vaihtoehtoisesti saada antamalla yhdisteen, jonka kaava on:



jossa R^5 ja Z^1 ovat kuten edellä on määritelty, reagoida amiinin kanssa, jonka kaava on:



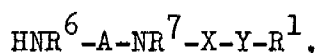
jossa A, R^1 , R^6 , R^7 , X ja Y ovat kuten edellä on määritelty. Sopiva arvo Z^1 :lle, tai Z^2 :lle, kun se on siirrettävissä oleva radikaali, on esimerkiksi halogeeniatomi, esimerkiksi kloori tai bromiatomi, tai sulfonyylioksidiradikaali, esimerkiksi alkaanisulfonyylioksidiradikaali sisältäen korkeintaan 6 hiiliatomia tai areenisulfonyylioksidiradikaali sisältäen korkeintaan 10 hiiliatomia, esimerkiksi metaanisulfonyylioksi, bentseenisulfonyylioksi tai tolueeni-p-sulfonyylioksidiradikaali.

Sopiva reagenssi, joka korvaa primäärisen hydroksiradikaalin Z^2

siirrettävissä olevalla radikaalilla Z^1 , on esimerkiksi halogeeneja sisältävä, esimerkiksi tionyylihalogeeneja, kuten tionyylikloridia tai tionyylibromidia sisältävä aine, tai sulfonyylejä sisältävä aine, esimerkiksi alkaanisulfonyylihalogeeni tai areenisulfonyylihalogeeni, kuten esimerkiksi metaanisulfonyylikloridi, bentseenisulfonyylikloridi, tai tolueeni-p-sulfonyylikloridi.

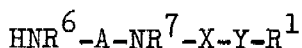
Reaktio, joka sisältää fenolisen reagoivan aineen, voidaan suorittaa happoa sitovan aineen läsnäollessa, esimerkiksi alkalimetallihydroksidin, kuten natriumhydroksidi, tai orgaanisen emäksen, kuten piperidiini. Vaihtoehtoisesti voidaan käyttää lähtöaineena fenolisesti reagoivan aineen alkalimetallijohdannaista, esimerkiksi natrium- tai kaliumjohdannaista. Reaktio voidaan suorittaa laimennusaineessa tai liuottimessa, esimerkiksi metanolissa tai etanolissa, ja sitä voidaan jouduttaa tai täydentää kuumentamalla, esimerkiksi kuumentamalla laimennusaineen tai liuottimen kiehumispisteeseen.

Amiinin, jonka kaava on:

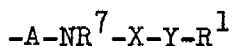


sisältävä reaktio voidaan suorittaa huoneen lämpötilassa tai sitä voidaan jouduttaa tai täydentää kuumentamalla, esimerkiksi kuumentamalla $90 - 110^\circ\text{C}$:n lämpötilaan; se voidaan suorittaa ilmakehän paineessa tai kohotetussa paineessa, esimerkiksi kuumentamalla suljetussa astiassa; ja se voidaan suorittaa inertissä laimennusaineessa tai liuottimessa, esimerkiksi metanolissa, etanolissa tai n-propanolissa, tai ylimäärää amiinia voidaan käyttää laimennusaineena tai liuottimena.

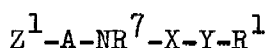
(c) Reaktiosarjat, jotka on kuvattu edellä kohdassa (a) tai (b), voidaan suorittaa huolimatta siitä, että amiinia, jonka kaava on R^6NH_2 , käytetään amiinin, jonka kaava on



asemesta ja kun R^6 on vety, niin amiini on ammoniakki. Radikaalia



voidaan siten pitää erottumisvaiheena, esimerkiksi joko kohdassa (a) tai (b) kuvattujen reaktiosarjojen lopputuotteen reaktiossa yhdisteen kanssa, jonka kaava on:

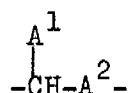


jossa A, R^1 , R^7 , X, Y ja Z^1 ovat kuten edellä on määritelty, tai kun R^6 on vety, kohdassa (a) tai (b) kuvattujen reaktiosarjojen lopputuotteen pelkistysreaktiossa karbonyyliyhdisteen kanssa, jonka kaava on:



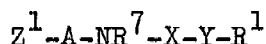
jossa R^1 , R^7 , X ja Y ovat kuten edellä on määritelty ja jossa A^1 on vety

tai alkyyliradikaali ja A^2 on alkyleeniradikaali siten, että radikaalilla



on sama merkitys kuin on määritelty edellä A:lle.

Reaktio, joka sisältää yhdisteen, jonka kaava on:

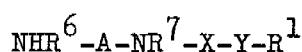


voidaan suorittaa mukavasti emäksen, esimerkiksi natrium- tai kalium-karbonaatin, läsnäollessa laimennusaineessa tai liuottimessa, esimerkiksi etanolissa tai isopropanolissa, kohotetussa lämpötilassa, esimerkiksi laimennusaineen tai liuottimen kiehumispisteessä. Sopivat pelkistysolosuhteen reaktiolle, joka sisältää karbonyyliyhdisteen, saadaan vedyn ja pelkistävän katalyysaattorin läsnäollessa, esimerkiksi palladiumin tai platinan, inertissä laimennusaineessa tai liuottimessa, esimerkiksi yhdessä tai useammassa liuottimessa, jotka valitaan vedestä, etanolista ja ylimäärästä karbonyyliyhdistettä, jota käytetään lähtöaineena; tai alkalimetalliboorihydridin läsnäollessa, esimerkiksi natriumboorihydridin tai litiumsyanoboorihydridin, inertissä laimennusaineessa tai liuottimessa, esimerkiksi yhdessä tai useammassa liuottimessa, jotka valitaan vedestä, etanolista, metanolista ja ylimäärästä karbonyyliyhdistettä, jota käytetään lähtöaineena. On ymmärrettävää, että kun lähtöaineessa R^1 on alkenyyliradikaali, tai yksi tai useampi radikaaleista R^2 , R^3 , R^{12} ja R^{13} on halogeeniatomi tai nitro, syano, alkenyyli, alkynyyli, alkyylitio, alkenyylioksi tai alkynyylioksiradikaali, tai Q on alkenyleeniradikaali, tai R^{16} on alkenyyli tai aralkenyyliradikaali, vetyä ja pelkistävää katalyysaattoria ei mielellään käytetä pelkistysolosuhteiden aikaansaamiseksi tarkoituksena estää radikaalia R^1 , R^2 , R^3 , R^{12} , R^{13} , R^{16} tai Q vaikuttamasta katalyyttiseen pelkistymiseen.

(d) Reaktiosarjat, jotka on kuvattu edellä kohdassa (a) tai (b) voidaan suorittaa huolimatta siitä, että amiinia, jonka kaava on:

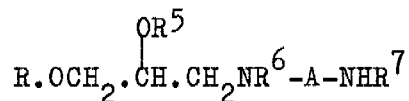


jossa R^6 , R^7 ja A ovat kuten edellä on määritelty, käytetään amiinin, jonka kaava on



asemesta, tai reaktio, joka on kuvattu kohdassa (c) voidaan suorittaa huolimatta siitä, että radikaali $-A-NHR^7$ asetetaan radikaalin $-A-NR^7-X-Y-R^1$

asemaan. Amidinen sidos $\text{-NR}^7\text{-X-}$ voi siten muodostua erottumisvaiheeksi lopputuotteen reaktiossa, jolloin kyseisellä yhdisteellä on kaava:



jossa R , R^5 , R^6 , R^7 ja A ovat kuten edellä on määritelty, yhdisteen kanssa, jonka kaava on: $\text{Z}^4\text{-X-Y-R}^1$ jossa R^1 , X ja Y ovat kuten edellä on määritelty ja jossa Z^4 on siirrettävissä oleva radikaali tai kun X on karbonyyliradikaali ja Y on iminoradikaali, isosyanaatin kanssa, jonka kaava on: -OCN-R^1 , jossa R^1 on kuten edellä on määritelty.

Sopiva arvo Z^4 :lle on esimerkiksi edellä määritellyn kaavan Z^1 omaava radikaali, tai alkoksi tai aryylioksiradikaali sisältäen korkeintaan 10 hiiliatomia, esimerkiksi metoksi, etoksi tai fenoksiradikaali. Vaihtoehtoisesti Z^4 voi olla hydroksiradikaali, missä tapauksessa reaktio suoritetaan kondensoituvan aineen, esimerkiksi karbodi-imidin, läsnäollessa.

(e) Yhdiste, jossa yksi tai useampi radikaaleista R^5 , R^6 ja R^7 on prosteettinen ryhmä, voidaan valmistaa reaktiosarjalla, joka on kuvattu kohdassa (a) tai (b) tai (c) tai (d) edellä. Vaihtoehtoisesti, sopiva prosteettinen ryhmä voidaan aikaansaada helposti minkä tahansa ennen loppuvaihetta olevan vaiheen välituotteena olevaan yhdisteeseen.

Sopiva arvo R^5 :lle, kun se on prosteettinen ryhmä, on esimerkiksi hydrautuva radikaali, esimerkiksi α -aryylialkyyli, α -aryylialkoksikarbonyyli tai α -aryylialkoksimetyyliradikaali, esimerkiksi bentsyyli, bentsyylioksikarbonyyli tai bentsyylioksimetyyliradikaali, tai asyyliiradikaali, esimerkiksi alkanoyyliiradikaali sisältäen korkeintaan 20 hiiliatomia, esimerkiksi asetyyli, t-butoksikarbonyyli tai 2,2,2-trikloorietoksikarbonyyliiradikaali, tai aroyyliiradikaali sisältäen korkeintaan 10 hiiliatomia, esimerkiksi bentsoyyliiradikaali, tai α -alkoksialkyyliiradikaali (radikaali, joka muodostaa hapetetun kolme hiiltä sisältävän radikaalin kanssa asetaaliiradikaalin), esimerkiksi tetrahydropyranyyliiradikaali, tai tertiäärinen alkyyliiradikaali, esimerkiksi t-butyliiradikaali.

Sopiva arvo R^6 :lle, kun se on prosteettinen ryhmä, on esimerkiksi hydrautuva tai tertiäärinen alkyyliiradikaali kuten on määritelty R^5 :lle, tai suhteellisen helposti hydrautuva asyyliiradikaali, esimerkiksi 2,2,2-trikloorietoksikarbonyyli tai t-butoksikarbonyyliiradikaali. On ymmärrettävää, että kun R^6 on asyyliiradikaali, tämän radikaalin täytyy olla siirrettävissä niissä olosuhteissa, jotka eivät hajoita amidista sidosta $\text{-NR}^7\text{-X-}$ tai amidista sidosta, joka voi olla substituentissa R^4 tai R^{14} .

Vaihtoehtoisesti, R^5 ja R^6 voivat olla liittyneinä yhteen niin, että yksi prosteettinen ryhmä suojaa sekä happi- että typpi-atomit. Sellainen prosteettinen ryhmä voi olla esimerkiksi radikaali, jonka kaava on

-CHR⁸-, jossa R⁸ on vety, tai alkyyliradikaali sisältäen korkeintaan 4 hiiliatomia tai aryylliradikaali sisältäen korkeintaan 10 hiiliatomia, sellainen, että se muodostaa yhdessä viereisen happi- ja typpi- ja kolme hiiltä sisältävästä radikaalista kahden hiiliatomin kanssa oksat-solidiiniytimen.

Sopiva arvo R⁷:lle, kun se on prosteettinen ryhmä, on esimerkiksi hydrautuva tai tertiäärinen alkyyliryhmä kuten on määritelty R⁵:lle tai R⁶:lle.

Hydrautuva prosteettinen ryhmä R⁵, R⁶ tai R⁷ voidaan poistaa esimerkiksi katalyyttisesti hydraamalla, esimerkiksi hydraamalla palladioidun hiilen ollessa katalyysaattorina, inertissä laimennusaineessa tai liuottimessa, esimerkiksi etanolissa tai vesipitoisessa etanolissa. Toimenpidettä voidaan jouduttaa tai täydentää happaman katalyysaattorin, esimerkiksi kloorivetyhapon tai oksaalihapon läsnäollessa.

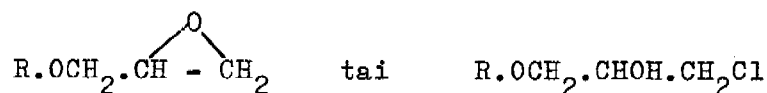
Prosteettinen asyyliryhmä R⁵ tai R⁶ voidaan poistaa hydrolyysillä emäksen, esimerkiksi alkalimetallihydroksidin läsnäollessa laimennusaineessa tai liuottimessa, esimerkiksi vedessä, metanolissa, etanolissa tai näiden seoksessa. On ymmärrettävää, että käytettävien hydrolyyttisten olosuhteiden täytyy olla riittävän lieviä välttämään amidisidoksen -NR⁷-X tai amidisidoksen, joka voi olla läsnä substituentissa R⁴ tai R¹⁴.

Prosteettinen α-alkoksyalkyyliryhmä R⁵ tai prosteettinen ryhmä -R⁸CH-, joka on muodostunut R⁵:sta ja R⁶:sta yhdessä, voidaan poistaa hydrolyysillä hapon, esimerkiksi mineraalihapon, kuten vesipitoisen kloorivetyhapon, läsnäollessa ja hydrolyysi voidaan suorittaa 100°C:n lämpötilassa.

Prosteettinen tertiäärinen alkyyliryhmä R⁵, R⁶ tai R⁷, tai prosteettinen asyyliryhmä R⁵ tai R⁶, kun se on tertiäärinen alkoksikarbonyyliradikaali, esimerkiksi t-butoksikarbonyyliradikaali, voidaan poistaa käsittelemällä hapolla, esimerkiksi kloorivedyllä, vedettömissä olosuhteissa, esimerkiksi eteerisessä liuoksessa.

Yhdiste, jossa yksi tai useampi radikaaleista R², R³, R¹² ja R¹³ on hydroksi tai aminoradikaali, voidaan saada pelkistämällä vastaava yhdiste, jossa yksi tai useampi radikaaleista R², R³, R¹² ja R¹³ on vastaavasti nitroradikaali tai α-aryylioksiradikaali, esimerkiksi bentsyylioksiradikaali.

Eräs suosituimmista valmistusmenetelmistä keksinnön mukaiselle alkanoliamiinijohdannaiselle käsittää yhdisteen, jonka kaava on:



jossa R on kuten edellä on määriteltä (molemmat yhdisteet voidaan saada vastaavan fenolisen yhdisteen reaktiosta epikloorihydridin kanssa), reaktion amiinin kanssa, jonka kaava on $R^6\text{NH-A-NH-X-Y-R}^1$, jossa A, R^1 , X ja Y ovat kuten edellä on määriteltä ja jossa R^6 on vety tai bentsyyli-radikaali, jolloin R^6 :n ollessa bentsyyli-radikaali, tämä radikaali poistetaan hydrogenolyysillä.

Toinen suosittu tämän keksinnön mukaisen alkanoliamiinijohdannaisen valmistusmenetelmä käsittää yhdisteen, jonka kaava on $R.\text{OCH}_2.\text{CHOH}.\text{CH}_2\text{NH-A-NH-R}^7$, jossa R ja A ovat kuten edellä on määriteltä ja jossa R^7 on vety tai bentsyyli-radikaali, reaktion yhdisteen kanssa, jonka kaava on $Z^4\text{-X-Y-R}^1$ tai OCN-R^1 , jossa R^1 , X, Y ja Z^4 ovat kuten edellä on määriteltä, jolloin R^7 :n ollessa bentsyyli-radikaali, tämä radikaali poistetaan hydrogenolyysillä.

Keksinnön mukaisen alkanoliamiinijohdannaisen optisesti aktiiviset peilikuvat voidaan saada hajottamalla sopivalla tavalla keksinnön mukainen vastaava raseeminen alkanoliamiinijohdannainen.

Mainittu hajottaminen voidaan suorittaa antamalla raseemisen alkanoliamiinijohdannaisen reagoida optisesti aktiivisen hapon kanssa, mitä seuraa näin saadun diastereoisomeerisen suolaseoksen fraktionaalinen kiteyttäminen laimennusaineesta tai liuottimesta, esimerkiksi etanolista, jolloin optisesti aktiivinen alkanoliamiinijohdannainen vapautuu suolastaan emäksellä käsiteltäessä. Sopiva optisesti aktiivinen happo on esimerkiksi (+)- tai (-)-O,O-di-p-toluoyyliinihappo tai (-)-2,3:4,5-di-O-isopropylideeni-2-keto-L-gulonihappo.

Hajottamistoimenpidettä voidaan nopeuttaa käsittelemällä osittain hajoneet, vapaaseen emäsmuotoon saadut alkanoliamiinijohdannaiset diastereoisomeerisen suolaseoksen yksinkertaisen fraktionaalisen kiteyttämisen jälkeen liuottavalla aineella, esimerkiksi primäärisellä amiinilla kuten allyyliamiinilla, suhteellisen ei-polaarisessa liuottimessa tai laimennusaineessa, esimerkiksi petrolieetterissä.

Keksinnön mukainen alkanoliamiinijohdannainen vapaassa emäsmuodossa voidaan muuttaa vastaavaksi happo-additiosuolaksi tavanomaisella tavalla reaktiolla hapon kanssa.

Kuten edellä on esitetty, keksinnön mukainen alkanoliamiinijohdannainen tai sen happo-additiosuola omaa β -adrenergista salpaavaa vaikutusta, ja tämä aktiviteetti on lisäksi sydänsелеktiivinen. Tämä aktiviteetti voidaan määrittää kumoamalla isoprenaliinilla aiheutettu takykardia rotissa tai kissoissa, standarditesti β -adrenergisen salpaavan aktiviteetin määrittämiseksi, ja suhteellisen vapaasti antagoni-

soimalla isoprenaliinilla aiheutettua vasodilataatiota kissoissa tai isoprenaliinilla saadulla helpotuksella histamiinin aiheuttamaan keuhkospasmiin marsuissa. Yhdisteet, joilla on tätä sydänselektiivistä vaikutusta, osoittavat suurempaa spesifisyyttä sydämen β -reseptorien salpaamisessa kuin perifeeristen verisuonien ja keuhkon lihaksen β -reseptoreissa. Näin ollen yhdisteelle voidaan valita sellainen annos, jolla yhdiste salpaa katekoliamiinin, kuten isoprenaliinin, sydämen inotrooppisia ja kronotrooppisia vaikutuksia, mutta ei salpaa isoprenaliinin aiheuttamaa henkitorven sileän lihaksen relaksaatiota tai isoprenaliinin perifeeristä vasodilatoorista vaikutusta. Johtuen tästä selektiivisestä vaikutuksesta voidaan yhtä näistä yhdisteistä käyttää edullisesti yhdessä sympatomimeettisen keuhkoputkia laajentavan aineen kanssa, esimerkiksi isoprenaliinin, orsiprenaliinin, adrenaliinin tai efedriinin kanssa, hoidettaessa astmaa ja muita hengitysteitä vaikeuttavia tauteja, siinä määrin kuin sydänselektiivinen yhdiste inhiboi keuhkoputkia laajentavan aineen odottamattomia stimuloivia vaikutuksia sydämeen, mutta ei estä keuhkoputkia laajentavan aineen toivottua terapeutista vaikutusta. Keksinnön mukainen suosittu alkanoliamiinijohdannainen on korkeintaan kymmenen kertaa aktiivisempi sydänselektiivisenä β -adrenergisesti salpaavana aineena kuin praktololi. Keksinnön mukaisen alkanoliamiinijohdannaisen annoksilla, jotka aikaansaavat tehokkaan β -adrenergisen salpauksen rotilla tai kissoilla, ei ilmene toksisuusoireita.

Keksinnön mukainen alkanoliamiinijohdannainen voidaan annostella lämminverisille eläimille, mukaan lukien ihmisen, farmaseuttisen komposition muodossa, joka käsittää aktiivisena aineena ainakin yhden keksinnön mukaisen alkanoliamiinijohdannaisen, tai sen happoadditiosuolan, farmaseuttisesti hyväksyttävän laimennusaineen tai sen kantajan yhteydessä.

Sopiva kompositio on esimerkiksi tabletti, kapseli, vesi- tai öljyliuos tai suspensio, emulsio, injektoitava vesi- tai öljyliuos tai suspensio, dispendoitava jauhe, spray tai aerosoli.

Farmaseuttinen kompositio voi sisältää keksinnön mukaisen alkanoliamiinijohdannaisen lisäksi yhden tai useampia aineita, jotka on valittu sedatiiveista, esimerkiksi fenemaali, meprobamaatti, klooripromatsiini ja bentsodiatsepiinijohdannaiset, kuten esimerkiksi klooridiatsepoksidi ja diatsepami; vasodilataattoreista, esimerkiksi glyseerylitrinitraatti, pentaerytritolitetraniitraatti ja isosorbididinitraatti; diureeteista, esimerkiksi klooritiatsidi; hypotensiivisistä aineista, esimerkiksi reserpiini, betanidiini ja guanetidiini; sydänmembraania stabilisoivista aineista, esimerkiksi kinidiini; aineista, joita käytetään Parkinson'in taudin ja muiden väristyksien hoitoon, esimerkiksi bentsheksoli; kardiotonisista aineista, esimerkiksi digitalisvalmisteet: α -adrenergisistä salpaavista

aineista esimerkiksi fentolamiini ja sympatomimeettisistä keuhkoputkia laajentavista aineista, esimerkiksi isoprenaliini, orsiprenaliini, adrenaliini ja eferdiini,

Käytettäessä sydänsairauksien hoitoon, esimerkiksi angina pectorikseen ja sydämen rytmihäiriöihin, tai korkean verenpaineen tai tuskatilojen hoitoon ihmisellä odotetaan, että alkanoliamiini johdannaista annettaisiin ihmiselle totaalisen oraalisen annoksen ollessa 20- 600mg/päivä, ja annoksia otetaan 6-8 tunnin väliajoin, tai intravenöösillä tavalla annoksen ollessa 1-20 mg.

Suosituimmat oraaliset annostusmuodot ovat tabletit tai kapselit, jotka sisältävät aktiivista ainetta 100 - 100 mg, mieluummin 10 mg tai 50 mg, Suosituimmat intravenöösit annostusmuodot ovat steriilit alkanoliamiiniderivaatan tai sen ei-toksisen happoadditiosuolan vesiliuokset, sisältäen 0,05 - 1 % w/v aktiivista ainetta, ja erikoisesti 0,1 % w/v aktiivista ainetta sisältävät.

Tunnetaan erilaisia 1-aryylioksi-3-amino-2-propanolijohdannaisia, jotka ovat β -adrenergisia salpaaajia. Eräs tällainen kaupallinen yhdiste on praktololi, jolla on kardioselektiivistä β -adrenergistä salpausaktiivisuutta. Esillä olevan keksinnön mukaisesti saadaan uusia 1-aryylioksi-3-amino-2-propanolijohdannaisia, joiden 3-amino-ryhmässä on asyyliaminoalkyyli substituentti. Tällaisia yhdisteitä ei aikaisemmin ole esitetty. Näillä uusilla yhdisteillä on kardioselektiivistä β -adrenergistä salpausaktiivisuutta ja praktoliin verrattuna niiden aktiivisuus on 3-10-kertainen.

Ero yhdisteiden β -adrenergista salpausaktiivisuutta määriteltiin menetelmällä, jolla mitataan sydämen β -reseptoreita β -adrenergisesti salpaavan aineen spesifistä, suhteellista antagonismia nukutetuilla kissoilla, estämällä isoprenaliinilla indusoitua sydämen tiheälyöntisyyttä.

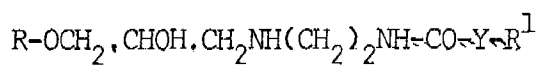
Kissa nukutettiin kloraloosilla (80 mg/kg, i.v.) ja sydämen lyöntitiheyttä ja verenpainetta mitattiin jatkuvasti. Isoprenaliinia β -(3,4-dihydroksifenyyli)-2-isopropyliaminoetanoli annettiin tämän jälkeen intravenöosisesti kissalle 10 minuutin välein (0,20 μ g/kg/kerta). Jokainen isoprenaliiniruiske aiheutti lyhytaikaista sydämen lyöntitiheyden kasvua (tachycardia) ja lyhytaikaista verenpaineen laskua, ja kolmen lyöntitiheyden kasvun keskiarvo, mitattuna lyönteinä minuutissa, määriteltiin lyöntitiheyden kontrolliksi.

Koeyhdistettä annettiin tämän jälkeen kissalle jatkuvana intravenöosisenä infuusiona määrätyllä nopeudella (yleensä 1-10 $\mu\text{g/kg/min}$.) 30 minuutin ajan, jolloin kissan sydämen lyöntitiheyttä ja verenpainetta edelleen jatkuvasti mitattiin (ottaen huomioon, että yhdisteen antotapa sinänsä saattaa vaikuttaa kissan sydämen lyöntitiheyteen ja/tai verenpaineeseen). Isoprenaliinia annettiin uudelleen intravenöosisesti 10 minuutin välein (0,20 $\mu\text{g/kg/kerta}$) ja isoprenaliinin aiheuttama sydämen lyöntitiheys mitattiin 30 minuuttia sen jälkeen kun koeläkkeen infundoiminen oli aloitettu (lyöntitiheyden kasvu laskettiin käyttämällä lähtökohtana lyöntitiheyttä välittömästi ennen isoprenaliinin antamista eikä välttämättä lyöntitiheyttä, joka vallitsi kokeen alussa). Tämän lyöntitiheyden ja kontrollilyöntitiheyden välinen ero ilmaistiin prosenttina kontrollilyöntitiheydestä, jolloin tämä prosentti kutsuttiin "kontrollilyöntitiheyden inhibointiprosentiksi".

Koeyhdisteen infuusionopeutta lisättiin tämän jälkeen geometrisesti niin, että koeyhdistettä annettiin joka nopeudella suksessiivisesti 30 minuutin ajan ja isoprenaliinilla aikaansaatu sydämen lyöntitiheyttä mitattiin kuten edellä, kunnes sellainen yhdisteannos saavutettiin, joka aiheutti kontrollilyöntitiheyden 75 % inhiboinnin. Kontrollilyöntitiheyden inhibointiprosentti esitettiin graafisesti koeyhdisteen kokonaismäärän logaritmin funktiona. Koeyhdistettä oli infundoitu 30 minuutin ajan välittömästi jokaisen mitatun tiheälyöntisyyden jälkeen, ja annos, joka 30 minuutin infundoinnin jälkeen aiheutti kontrollilyöntitiheyden 50 % inhiboinnin, määritettiin graafisesti. Tämä annos (ED_{50} , $\mu\text{g/kg}$) ilmaisee koeyhdisteen β -adrenergisen salpausaktiivisuuden.

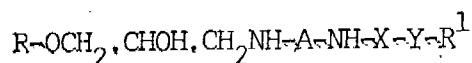
Saadut koetulokset on esitetty seuraavissa taulukoissa:

Taulukko I



R	Y	R ¹	ED ₅₀ (µg/kg/30 min.)
1,4-bentsodioksan-5-yyli	-	isopropyyli	81
1,4-bentsodioksan-5-yyli	-NH-	fenyyli	111
1,4-bentsodioksan-5-yyli	-CH ₂ -	fenyyli	44
1,4-bentsodioksan-5-yyli	-CH ₂ -	4-(3-metyyliureido fenyyli	8
indol-4-yyli	-	isopropyyli	25
4-morfolino-1,2,5- tiadiatsoli-3-yyli	-	isopropyyli	104
fenyyli	-	fur-2-yyli	144
fenyyli	-	tien-2-yyli	104
2-syaanifenyyli	-CH ₂ -	tien-2-yyli	15
fenyyli	-	pyrid-4-yyli	14
2-syanifenyyli	-CH ₂ -	indol-3-yyli	49
2-syanifenyyli	-CH ₂ -	2-p-kloorifenyyli- tiatsol-4-yyli	87
2-syanifenyyli	-CH ₂ -	1,4-dihydro-6-metok- si-4-oksokinolin-2-yyli	15
fenyyli	-	4-asetamidofenyyli	95
2-syanifenyyli	-CH ₂ -	4-metaanisulfon- amidofenyyli	8
2-syanifenyyli	-CH ₂ -	4-karbamoyylimetoksi- fenyyli	2
2-syanifenyyli	-CH ₂ O-	4-karbamoyylimetyyli- fenyyli	47
2-syanifenyyli	-CH ₂ O-	4-asetamidometyyli- fenyyli	14

Taulukko II



R	A	X	Y	R ¹	ED ₅₀ (μg/kg/30 min.)
1,4-bentsodioksan- 5-yyli	-CH(CH ₃)CH ₂ -	-CO-	CH ₂	fenylyli	7
fenylyli	-CH ₂ CH ₂	-SO ₂ -	-	asetamido- fenylyli	17

Vertailuna mainittakoon, että tunnetun kardioselektiivisen adrenergisen salpaajan praktololin ED₅₀ on 210.

Seuraavat esimerkit kuvaavat keksintöä.

Esimerkki 1

Seosta, jossa on 0,8 g β-isonikotiiniamidoetyyliamiinia ja 0,75 g 2,3-epoksi-1-fenoksipropania, kuumennetaan 90°C:ssa 18 tuntia ja sitten jäädytetään ja liuotetaan 50 ml:aan etyyliasetaattia. Liuos lisätään liuokseen, jossa on 1,26 g oksaalihappoa 50 ml:ssa etyyliasetaattia, seos suodatetaan ja kiinteä jäännös kiteytetään isopropanolista. Näin saadaan 1-fenoksi-3-β-isonikotiiniamidoetyyliamino-2-propanolioksalaatti, sp. 154-156°C.

β-isonikotiiniamidoetyyliamiini, jota käytetään lähtöaineena, voidaan saada seuraavasti:

Etyyli-isonikotinaattihydrokloridia (3,75 g) lisätään vähitellen 5,4 g:aan etyleonidiamiinia laboratoriolämpötilassa. Seoksen annetaan seistä 30 minuuttia ja sitten laimennetaan 50 ml:lla vettä, ja seos uutetaan kahdesti 50 ml:lla tolueenia. Yhdistetyt tolueeniliuokset kuivataan vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja haihdutetaan kuiviin alennetussa paineessa. Jäännös liuotetaan 25 ml:aan metanoli

ja eetteristä kloorivetyä lisätään, Seos suodatetaan ja kiinteä jään nös uutetaan 100 ml:lla kiehuvaa metanolia. Seos suodatetaan ja yhdistetty metanolisuodos haihdutetaan kuiviin alennetussa paineessa. Jäännös kiteytetään etanolista ja näin saadaan β -isonikotiiniamidoetyyliamiinidihydrokloridi, sp. 253-265°C. Vapaa emäs eristetään uudelleen tavanomaisilla ennen käytetyillä menetelmillä.

Esimerkki 2

Menetelmä, joka on kuvattu esimerkissä 1, toistetaan paitsi, että 1,4 g β -2-tenamidoetyyliamiinia käytetään 0,8 g:n β -isonikotiiniamidoetyyliamiinia asemesta. Näin saadaan 1-fenoksi-3-(β -2-tenamidoetyyli)-amino-2-propanolioksalaattia, sp. 169-171°C, etanolista kiteyttämisen jälkeen.

β -2-tenamidoetyyliamiini, jota käytetään lähtöaineena, voidaan valmistaa etyyli-3-tenoaatista ja etyleenidiamiinista samanlaisella toimenpiteellä kuin on kuvattu esimerkki 1:n toisessa osassa, ja sille on luonteenomaista oksalaattisuola, sp. 175-177°C, etanolista kiteyttämisen jälkeen.

Esimerkki 3

Toimenpide, joka on kuvattu esimerkissä, toistetaan paitsi, että 1,54 g β -2-furamidoetyyliamiinia käytetään 0,8 g:n β -isonikotiiniamidoetyyliamiinin asemesta. Näin saadaan 1-fenoksi-3-(β -2-furamidoetyyli)-amino-2-propanolioksalaattia, sp. 154-156°C, etanolista kiteyttämisen jälkeen.

2-furamidoetyyliamiini, jota käytetään lähtöaineena, voidaan valmistaa etyyli-2-furoaatista ja etyleenidiamiinista samanlaisella toimenpiteellä kuin on kuvattu esimerkki 1:n toisessa osassa, ja sille on luonteenominaista hydrokloridi, sp. 155-159°C, etanolista kiteyttämisen jälkeen.

Esimerkki 4

Liuos" jossa on 2,3 g p-asetamidobentseenisulfonyylikloridia 20 ml:ssa kloroformia, lisätään vähitellen 10 minuutin aikana liuokseen, joka sisältää 3,0 g 1- β -(N-bentsyyliamino)etyyliamino-3-fenoksi-2-propanolia ja 1 g trietyyliamiinia 75 ml:ssa kloroformia. Seosta ravistellaan peräkkäin 60 ml:lla vesipitoista 10 % w/v natriumbikarbonaattiliuosta, 50 ml:lla kyllästettyä suolaliuosta ja 50 ml:lla vettä ja sitten kloroformitaasi kuivataan vedettömällä magnesiumsulfaattilla ja haihdutetaan kuiviin alennetussa paineessa. Jäännös liuote-

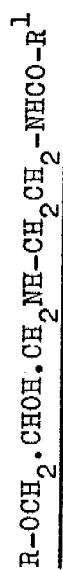
taan seokseen, jossa on 50 ml etanolia ja 1 ml etikkahappoa ja liuosta ravistetaan vedyn ilmakehässä laboratoriolämpötilassa ja ilmakehän paineessa 0,3 g:n 30 % palladium-puuhiiltä ollessa katalysaattorina, kunnes 220 ml vetyä on absorboitunut, Seos suodatetaan ja suodos haihdutetaan kuiviin alennetussa paineessa, Jäännös laimennetaan 20 ml:lla vettä ja seos neutraloidaan vesipitoisella 10 % w/v natriumbikarbonaatilla ja uutetaan kolme kertaa 20 ml:lla etyyliasetaatia. Yhdistetyt etyyliasetattiutokset kuivataan vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja sitten lisätään eteeristä kloorivetyä. Seos suodatetaan ja kiinteä jäännös kiteytetään 60 ml:sta 9:1 v/v etanolin ja veden seosta. Näin saadaan 3- β -(p-asetamidobentseeni-sulfonamido)etyyliamino-1-fenoksi-2-propanolikloridia, sp. 231-233°C.

Esimerkki 5

Seosta, jossa on 2,2 g β -(p-asetamidobentsamido)etyyliamiinia 40 ml n-propanolia ja 1,5 g 1,2-epoksi-3-fenoksipropania, kuumentaan pystyjäähdyttimen alla 18 tuntia, jäähdytetään ja suodatetaan ja kiinteä jäännös kiteytetään etanolista. Näin saadaan 3- β -(p-asetamidobentsamido)etyyliamino-1-fenoksi-2-propanolia, sp. 157-159°C.

Esimerkki 6

Toimenpide, joka on kuvattu esimerkissä 1, toistetaan paitsi, että sopivaa 2,3-epoksi-1-fenoksipropanijohdannaisista ja sopivaa heterosyklistä β -amidoetyyliamiinia käytetään lähtöaineina. Näin saadaan yhdisteet, jotka on esitetty seuraavassa taulukossa.



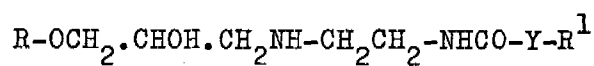
<u>R</u>	<u>R¹</u>	<u>Emäs tai suola</u>	<u>Sp. (°C)</u>	<u>Kiteytämislähtö</u>
2-syanofenyyl	2-furyyli	oksalaatti	168 - 170	etanoli
2-syanofenyyl	2-indolyyli	vetyoksalaatti	163 - 165(d)	etanoli
2-tolyyli	2-furyyli	vetyoksalaatti	183 - 184	etanoli
1-naftyyli	2-furyyli	vetyoksalaatti	209 - 211	vesipitoinen etanoli
3-tolyyli	2-furyyli	vetyoksalaatti	170 - 171	etanoli
2-allyylioksi- fenyyli	2-furyyli	vetyoksalaatti- hemihydraatti	123 - 125	asetonitrili/ metanoli
2-karbamoyyli- fenyyli	2-tienyyli	emäs	189 - 190	etanoli

Esimerkki 7

Seosta, jossa on 3,1 g 3-kloori-1-(2-jodifenoksi)-2-propaania, 1,9 g β -2-furamidoetyyliamiinia, 1,68 g natriumbikarbonaattia, 5 ml vettä ja 40 ml n-propanolia, kuumennetaan pystyjäähdyttimen alla 18 tuntia, jäähdytetään, laimennetaan 50 ml:lla vettä ja uutetaan peräkkäin 75 ml:lla ja 25 ml:lla etyyliasetaattia. Yhdistetyt etyyliasetattiutokset kuivataan ja lisätään liuokseen, jossa on 1,26 g oksaalihappoa 25 ml:ssa etyyliasetaattia. Seos suodatetaan ja kiinteä jäännös kiteytetään vesipitoisesta etanolista. Näin saadaan 3-(β -2-furamidoetyyli)amino-1-(2-jodifenoksi)-2-propanolioksalaattia, sp. 203 - 204°C.

Esimerkki 8

Toimenpide, joka on kuvattu esimerkissä 5, toistetaan paitsi, että sopivaa 1-aryylioksi-2,3-epoksipropaania ja sopivaa β -amidoetyyliamiinia käytetään lähtöaineina. Näin saadaan yhdisteet, jotka on esitetty seuraavassa taulukossa:



<u>R</u>	<u>Y</u>	<u>R</u> ¹	<u>emäksen sp.</u>	<u>Kiteyttämisliuotin</u>
2-syanofenyyli	-	4-asetamido-fenyyli	153 - 154	etanol
2-syanofenyyli	-CH ₂ O-	4-karbamoyylimetyylifenyyli	108 - 109	isopropanoli
2-kloorifenyyli	-CH ₂ O-	4-asetamido-fenyyli	95 - 98	asetonitriili
2-nitrofenyyli	-CH ₂ -	4-asetamido-fenyyli	125 - 128	asetonitriili
2-metoksifenyyli	-CH ₂ -	4-asetamido-fenyyli	141 - 143	asetonitriili
2-kloorifenyyli	-CH ₂ -	4-asetamido-fenyyli	128 - 131	asetonitriili

β -(4-karbamoyylimetyylifenoksiasetamido)etyyliamiini, jota käytetään lähtöaineena, voidaan saada seuraavasti:

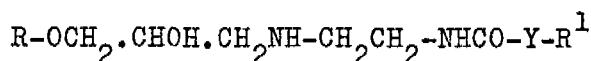
Seosta, jossa on 2,37 g etyyli-4-karbamoyylimetyylifenoksiasetaattia ja 5 ml etyleenidiamiinia, kuumennetaan 18 tuntia 90°C:ssa ja sitten sekoitetaan 50 ml:aan vettä. Seos suodatetaan ja suodos haihdutetaan kuiviin alennetussa paineessa. Jäännös kiteytetään isopropanolista ja näin saadaan β -(4-karbamoyylimetyylifenoksiasetamido)etyyliamiinia, sp. 148 - 150°C.

Samalla tavalla käyttäen 23,7 g etyyli-4-asetamidofenoksisetaattia ja 60 ml etyleenidiamiinia lähtöaineina saadaan β -(4-asetamidofenoksi-asetamido)etyyliamiinia, sp. 210 - 212°C.

Esimerkki 9

Seosta, jossa on 2,0 g β -isobutyrylamidoetyyliamiinia, 3,0 g 2,3-epoksi-1-(4-indolyylioksi)propania ja 50 ml isopropanolia, kuumennetaan 90°C:ssa 18 tuntia ja sitten haihdutetaan kuiviin alennetussa paineessa. Jäännös liuotetaan 30 ml:aan asetonitriiliä, seos suodatetaan ja suodos lisätään liuokseen, jossa on 2,52 g oksaalihappoa 25 ml:ssa asetonitriiliä. Seos jäädytetään ja suodatetaan, suodos haihdutetaan kuiviin alennetussa paineessa ja jäännös jauhetaan kahdesti 25 ml:ssa etanolia. Seos suodatetaan ja näin saadaan kiinteä jäännös 1-(4-indolyylioksi)-3- β -isobutyrylamidoetyyliamino-2-propanolivetyoksalaattia, sp. 168 - 171°C.

Toimenpide, joka on kuvattu edellä, toistetaan paitsi, että sopivaa 1-substituoitua 2,3-epoksipropania ja sopivaa β -amidoetyyliamiinia käytetään lähtöaineina. Näin saadaan yhdisteet, jotka on esitetty seuraavassa taulukossa:



<u>R</u>	<u>Y</u>	<u>R¹</u>	<u>emäs tai suola</u>	<u>sp. (°C)</u>	<u>kiteyttämisl- liuotin</u>
bentsodioksaani-5-yyli	-	isopropyli	emäs	118-120	tolueeni/ petrolieet- teri (kp.40-60°C)
bentsodioksaani-5-yyli	-CH ₂ -	fenyyli	vetyoksa- laatti	114-116	tolueeni
bentsodioksaani-5-yyli	-NH-	fenyyli	emäs	153-154	etanoli
bentsodioksaani-5-yyli	-	2-tienyyli	vetyoksa- laatti	165-167	metanoli
bentsodioksaani-5-yyli	-CH ₂ O-	2-allyyli- fenyyli	vetyoksa- laatti	87-90	etyyliase- taatti
bentso[b]-tien- 4-yyli	-NH-	fenyyli	vetyoksa- laatti	186-188	etanoli
bentsofuraani-4- yyli	-NH-	fenyyli	vetyoksa- laatti	188-190	etanoli
4-oksikroman-8- yyli	-NH-	fenyyli	vetyoksa- laatti	184 (d)	etanoli
tiatsol-2-yyli	-	isopropyli	vetyoksa- laatti	158-160 (d)	vesipitoinen etanoli

Esimerkki 10

Seosta, jossa on 2,08 ja 2,3-epoksi-1-(bentsodioksaani-5-yylioksi) propaania, 1,92 g 1-metyyli-2-fenyyliasetamidoetyyliamiinia ja 50 ml isopropanolia, kuumennetaan pystyjähdyttimen alla 4 tuntia, sitten se haihdutetaan kuiviin alennetussa paineessa. Jäännös liuotetaan 50 ml:aan etyyliasetaatia ja liuos uutetaan kahdesti 50 ml:lla vettä.

Etyyliasetaatiliuos kuivataan ja haihdutetaan kuiviin alennetussa paineessa ja jäännös kiteytetään tolueenista. Näin saadaan 1-(bentsodioksaani-5-yylioksi)-3-(1-metyyli-2-fenyyliasetamidoetyyli)amino-2-propa-noli, sp. 93 - 94°C.

Esimerkki 11

Seosta, jossa on 2,08 g 2,3-epoksi-1-(bentsodioksaani-5-yylioksi) propaania, 1,44 g γ -isobutyryamidopropyyliamiinia ja 50 ml isopropanolia, kuumennetaan pystyjähdyttimen alla 4 tuntia ja sitten haihdutetaan kuiviin alennetussa paineessa. Jäännös liuotetaan 50 ml:aan etyyliasetaatia ja liuos uutetaan kahdesti 50 ml:lla vettä. Etyyliasetaatifaasi erote-taan, kuivataan ja lisätään liuokseen, jossa on 1,26 g oksaalihappoa 30 ml:ssa asetonia. Seos suodatetaan ja kiinteä jäännös kiteytetään aseto-nitriilistä. Näin saadaan 1-(bentsodioksaani-5-yylioksi)-3- γ -isobutyryri-amidopropyyliamino-2-propanolivetyoksalaattia, sp. 122 - 125°C.

Esimerkki 12

Seosta, jossa on 2,43 g 3-(2,3-epoksipropoksi)-4-morfoliini-1,2,5-tiadiatsolia, 1,3 g β -isobutyryrimidoetyyliamiinia ja 50 ml isopropanolia, kuumennetaan 90°C:ssa 18 tuntia ja sitten haihdutetaan kuiviin alennetussa paineessa. Jäännös sekoitetaan 100 ml:n kanssa vesipitoista 2N kloorivety-happoa ja seos uutetaan kolme kertaa 50 ml:lla etyyliasetaatia. Vesi-pitoinen hapan faasi eroitetaan, tehdään emäksiseksi vesipitoisella 11 N natriumhydroksidilla ja uutetaan kolme kertaa 75 ml:lla etyyliasetaatia. Yhdistetyt etyyliasetaatiiuokset kuivataan vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja haihdutetaan kuiviin alennetussa paineessa, ja jäännös liuo-tetaan 25 ml:aan asetonia. Liuos lisätään sitten liuokseen, jossa on 2,5 g oksaalihappoa 25 ml:ssa asetonia, seos suodatetaan ja kiinteä jäännös pestään asetonilla ja kiteytetään etanolista. Näin saadaan 3- β -isobutyryrimidoetyyliamino-1-(4-morfoliini-1,2,5-tiadiatsoli-3-yylioksi)-2-propanolivetyoksalaattia, sp. 194 - 196°C (hajoaminen).

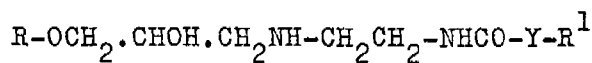
Esimerkki 13

Seosta, jossa on 3,1 g 1-kloori-3- β -isobutyryrimidoetyyliamino-2-propanolivetyoksalaattia, 1,5 g 4-hydroksibentso[b]tiofeenia, 1,4 g nat-riumhydroksidia, 5 ml vettä ja 50 ml isopropanolia, kuumennetaan pysty-

jäähdyttimen alla 18 tuntia ja sitten haihdutetaan kuiviin alennetussa paineessa. Jäännös sekoitetaan 100 ml:aan vettä ja seos uutetaan kahdesti 50 ml:lla kloroformia. Yhdistetyt kloroformiuutokset kuivataan ja haihdutetaan kuiviin alennetussa paineessa ja jäännös kiteytetään etyyliasetaatista. Näin saadaan 1-(bentso[b]tien-4-yyli)-3-β-isobutyrylamidoetyyliamino-2-propanolia, sp. 121 - 123°C.

Esimerkki 14

Seosta, jossa on 2,81 g etyyli-2-p-kloorifenyyliitiatsoli-4-yyli-asetaatia ja 2,52 g 3-β-aminoetyyliamino-1-(2-syanofenoksi)-2-propanolia, kuumennetaan 90°C:ssa 18 tuntia ja sitten liuotetaan 25 ml:aan kuumaa asetonitriiliä. Liuos jäähdytetään ja suodatetaan ja kiinteä jäännös kiteytetään etanolista. Näin saadaan 1-(2-syanofenoksi)-3-β-(2-p-kloorifenyyliitiatsoli-4-yyli-asetamido)etyyliamino-2-propanolia, sp. 113 - 114°C. Toimenpide, joka on esitetty edellä, toistetaan paitsi, että sopivaa etyyliesteriä käytetään lähtöaineena ja eräässä tapauksessa käytetään vastaavaa 2-kloorifenoksisiferivaattaa. Näin saadaan yhdisteet, jotka on esitetty seuraavassa taulukossa.



2-syanofenyyli	-CH ₂ -	3-indolyyli	oksalaatti	200-202	vesipit. etanoli
2-syanofenyyli	-CH ₂ -	3-tienyyli	emäs	159-160	etanoli
2-syanofenyyli	-CH ₂ -	1,4-dihydro- 6-metoksi-4- oksikinolin- ni-2-yyli	emäs	171-173	metanoli
2-syanofenyyli	-CH ₂ -	2-p-kloori- fenyyli-6- metoksipyri- midin-4-yyli	oksalaatti	195-197	vesipit. metanoli
2-kloorifenyyli	-CH ₂ -	2-bentsimid- atsolyyli	bis-vetyok- salaatti	163-165	metanoli
2-syanofenyyli	-	5-metyyli- pyratsoli- 3-yyli	emäs	160-161	etanoli

Esimerkki 15

Seosta, jossa on 0,84 g 3-β-aminoetyyliamino-1-(2-syanofenoksi)-2-propanolia ja 0,88 g etyyli-4-asetamidometyylifenoksisasetaatia, kuumennetaan 90°C:ssa 2 tuntia, ja sitten liuotetaan 25 ml:aan kuumaa aseto-

nitriiliä. Seos suodatetaan, kiinteä aine heitetään pois, ja suodos jäähdytetään ja suodatetaan uudelleen. Kiinteä jäännös kiteytetään asetonitriilistä ja näin saadaan 3-β-(4-asetamidometyylifenoksisasetamido) etyyliamino-1-(2-syanofenoksi)-2-propanolia, sp. 98 - 100°C. Samalla tavalla käyttäen 1,2 g 3-(β-aminoetyyliamino)-1-(2-syanofenoksi)-2-propanolia ja 1,20 g etyyli-4-metaanisulfonamidofenyylasetaatia lähtöaineina saadaan 1-(2-syanofenoksi)-3-β-(4-metaanisulfonamidofenyylasetamido) etyyliamino-2-propanolia, eristettynä oksalaattinaan, sp. 180 - 182°C, isopropanolista kiteyttämisen jälkeen. Samalla tavalla käyttäen 2,36 g 3-(β-aminoetyyliamino)-1-(2-syanofenoksi)-2-propanolia ja 2,37 g etyyli-4-karbamoyylimetoksifenyyliasetaatia lähtöaineina saadaan 3-β-(4-karbamoyylimetoksifenyyliasetamido) etyyliamino-1-(2-syanofenoksi)-2-propanolia, eristettynä vetyoksalaaattinaan, sp. 123 - 125°C, etyyliasetaatista kiteyttämisen jälkeen.

Etyyli-4-asetamidometyylifenoksisasetaatia, jota käytetään lähtöaineena tämän esimerkin ensimmäisessä osassa, voidaan saada seuraavalla tavalla:

Seosta, jossa on 2,5 g 4-asetamidometyylifenolia, 15 ml asetonia, 2,1 g kaliumkarbonaattia ja 1,8 ml etyylibromiasetaattia, kuumennetaan pystyjäähdyttimen alla 18 tuntia ja sitten suodatetaan ja suodos haihdutetaan kuiviin alennetussa paineessa. Jäännös liuotetaan 30 ml:aan etyyliasetaatia ja liuos pestään kahdesti 25 ml:lla vettä, kuivataan ja haihdutetaan kuiviin alennetussa paineessa. Jäännös kiteytetään tolueenista ja näin saadaan etyyli-4-asetamidometyylifenoksisasetaatia, sp. 85 - 86°C.

Esimerkki 16

Seosta, jossa on 2,68 g 3-β-aminoetyyliamino-1-(bentsodioksaani-5-yylioksi)-2-propanolia ja 2,25 g etyyli-p-nitrofenoksisasetaatia, kuumennetaan 90°C:ssa 18 tuntia ja sitten liuotetaan 50 ml:aan etyyliasetaatia. Liuos pestään kahdesti 50 ml:lla vettä ja sitten kuivataan ja lisätään liuokseen, joka sisältää 1,26 g oksaalihappoa 50 ml:ssa etyyliasetaatia. Seos suodatetaan ja kiinteää jäännöstä kuumennetaan pystyjäähdyttimen alla 50 ml:ssa asetonitriiliä. Liuos jäähdytetään ja suodatetaan ja kiinteä jäännös kiteytetään etanolista. Näin saadaan 1-(bentsodioksaani-5-yylioksi)-3-β-(p-nitrofenoksisasetamido) etyyliamino-2-propanolihydroksalaattia, sp. 162 - 164°C.

Toimenpide, joka esitettiin edellä, toistetaan paitsi, että etyyli-p-nitrofenoksisasetaatia korvataan joko etyyli-p-asetyyliifenoksisasetaatilla tai etyyli-p-(3-metyyliureidifenyyli)asetaatilla ja, että eräässä tapauksessa tuote eristetään hydrokloridina ja toisessa tapauksessa tuote eristetään vapaana emäksenä. Näin saadaan vastaavasti 1-(bentsodioksaani-5-yylioksi)-3-β-(p-asetyyliifenoksisasetamido) etyyliamino-2-propanolihydrokloridihydraatti, sp. 129 - 131°C, etanolista kiteyttämisen jälkeen,

ja 1-(bentsodioksaani-5-yylioksi)-3-β-(p-3-metyyliureidifenyyliasetamido) etyyliamino-2-propanoli, sp. 115 - 117°C, asetonitriilistä kiteyttämisen jälkeen.

3-(β-aminoetyyliamino)-1-(bentsodioksaani-5-yylioksi)-2-propanoli, jota käytetään lähtöaineena, voidaan saada seuraavasti:

Seosta, jossa on 20,8 g 1-(bentsodioksaani-5-yylioksi)-2,3-epoksi-propaania ja 120 g etyleenidiamiinia, kuumennetaan 90°C:ssa 18 tuntia ja sitten haihdutetaan kuiviin alennetussa paineessa. Jäännös sekoitetaan 100 ml:aan vettä ja seos uutetaan neljä kertaa 100 ml:lla kloroformia. Yhdistetyt kloroformiuutokset kuivataan ja haihdutetaan kuiviin alennetussa paineessa ja näin saadaan jäännökseksi 3-β-aminoetyyliamino-1-(bentsodioksaani-5-yylioksi)-2-propanolia.

Esimerkki 17

Seosta, jossa on 0,86 g kinoliini-2-karboksyylihappoa, 50 ml etyyliasetaatia, 1,1 g 2,4,5-trikloorifenolia ja 1,25 g N,N-disykloheksyyli-karbodi-imidiä, sekoitetaan laboratorion lämpötilassa 2 tuntia ja sitten suodatetaan ja suodos lisätään liuokseen, jossa on 1,17 g 3-β-aminoetyyliamino-1-(2-syanofenoksi)propanolia 30 ml:ssa asetonitriiliä. Seosta sekoitetaan laboratorion lämpötilassa 18 tuntia ja sitten uutetaan kahdesti 50 ml:lla vesipitoista 10 % v/v etikkahappoa. Yhdistetyt uutokset tehdään emäksiseksi vesipitoisella 11 N natriumhydroksidiliuoksella ja seos uutetaan kahdesti 30 ml:lla etyyliasetaatia. Yhdistetyt uutokset kuivataan ja haihdutetaan kuiviin alennetussa paineessa, jäännös liuotetaan 20 ml:aan asetonitriiliä, ja liuos lisätään liuokseen, jossa on 0,63 g oksaalihappoa 20 ml:ssa asetonitriiliä. Seos suodatetaan ja kiinteä jäännös kiteytetään vedestä. Näin saadaan 1-(2-syanofenoksi)-3-β-(kinoliini-2-karboksiamido)etyyliamino-2-propanolivetyoksalaatti, sp. 179 - 181°C.

Esimerkki 18

1,6 g 1-(bentsodioksaani-5-yylioksi)-3-β-(p-nitrofenoksiasetamido) etyyliamino-2-propanolivetyoksalaatti (esimerkki 16) muutetaan vapaaseen emäsmuotoonsa tavanomaisilla menetelmillä ja emäs liuotetaan 50 ml:aan etanolia. 200 mg 30 % palladioitua hiiltä lisätään katalysaattoriksi ja seosta ravistellaan vedyn kanssa laboratorion lämpötilassa ja ilmakehän paineessa, kunnes 230 ml vetyä on absorboitunut. Seos suodatetaan ja suodos haihdutetaan kuiviin alennetussa paineessa. Jäännös liuotetaan 30 ml:aan asetonitriiliä ja ylimäärä kyllästettyä eteeristä kloorivetyä lisätään. Seos suodatetaan ja kiinteä jäännös kiteytetään 20 ml:sta etanolia.

Näin saadaan 3- β -(p-aminofenoksisasetamido)etyyliamino-1-(bentsodioksaani-5-yylioksi)-2-propanolidihydrokloridia, sp. 200 - 202°C.

Esimerkki 19

Seosta, jossa on 1,7 g 3- β -(p-bentsyylioksifenoksisasetamido)etyyliamino-1-(bentsodioksaani-5-yylioksi)-2-propanolioksalaattia (sp. 187 - 189°C; valmistettu samalla menetelmällä kuin on kuvattu esimerkissä 9), 0,2 g 30 % palladioitua hiiltä katalysaattorina ja 40 ml etikkahappoa, ravistellaan vedyn kanssa laboratorion lämpötilassa ja ilmakehän paineessa, kunnes 125 ml vetyä on absorboitunut. Sitten lisätään 40 ml vettä ja seos suodatetaan. Suodos haihdutetaan kuiviin alennetussa paineessa, jäännös liuotetaan 30 ml:aan asetonitriiliä ja saatu liuos lisätään liuokseen, jossa on 0,42 g oksaalihappoa 30 ml:ssa asetonitriiliä. Seos suodatetaan ja kiinteä jäännös kiteytetään uudelleen etanolista. Näin saadaan 1-(bentsodioksaani-5-yylioksi)-3- β -(p-hydroksifenoksisasetamido)etyyliamino-2-propanolivetyoksalaattia, sp. 188 - 190°C.

Toimenpide, joka on esitetty edellä, toistetaan paitsi, että 1-(2-bentsyylioksifenoksi)-3-(β -2-furamidoetyyli)amino-2-propanolia (sp. 84 - 85°C; valmistettu samalla menetelmällä kuin on esitetty esimerkissä 6) käytetään lähtöaineena. Näin saadaan 1-(2-hydroksifenoksi)-3-(β -2-furamidoetyyli)amino-2-propanolivetyoksalaattia, sp. 176 - 178°C, vedestä kiteyttämisen jälkeen.

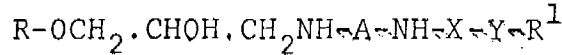
Esimerkki 20

Liuos, jossa on fenyyli-isosyanaattia (0,6 g) asetonitriilissä (10 ml), lisätään 5 minuutin aikana sekoitettuun liuokseen, jossa on 1-(bentsodioksaani-5-yylioksi)-3- β -aminoetyyliamino-2-propanolia (1,34 g) asetonitriilissä (50 ml), jota pidetään -30°C:ssa, ja seoksen annetaan lämmetä huoneen lämpötilaan ja suodatetaan. Kiinteä jäännös kiteytetään etanolista ja näin saadaan 1-(bentsodioksaani-5-yylioksi)-3- β -(3-fenyyliureidi)etyyliamino-2-propanolia, sp. 154 - 155°C.

C-6.

Patenttivaatimukset:

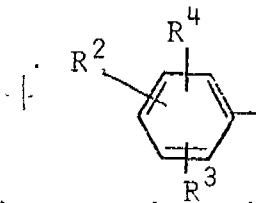
1. Analogiamenetelmä β -adrenergisiä salpaajina käyttökel-
poisten alkanoliämiinijohdannaisten, joilla on kaava:



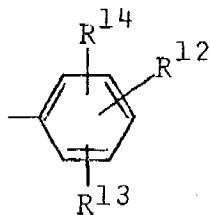
jossa A on alkyleeniradikaali, jossa 2-6 hiiliatomia; on karbonyyli-(-CO-) tai sulfonyyliradikaali (-SO₂-); Y on suora ketju, tai alkyleeni tai alkyleenioksiradikaali, joissa on korkeintaan 6 hiiliatomia, tai iminoradikaali (-NH-); ja jossa joko

(a) R on mono tai bisyklinen heterosyklinen radikaali, jossa ainakin yksi rengas on 5- tai 6-jäseninen tyydytetty tai tyydyttämätön heterorengas käsittäen yhden, kaksi tai kolme heteroatomia valittuina typpi-, happi- ja rikkiatomeista; ja jossa toinen mikäli se on läsnä, on bentseenirengas; ja joka heterosyklinen radikaali voi valinnanvaraisesti sisältää yhden tai kaksi substituenttia valittuina halogeeniatomeista, alkyyli-, alkoksi- ja alkanoyyliradikaaleista, joissa on korkeintaan 6 hiiliatomia, aryyli- ja aryyli- radikaaleista, joissa on korkeintaan 10 hiiliatomia, morfolinoradikaaleista ja , jossa heterosyklinen radikaali omaa sopivan tyydytysasteen, joka heterosyklinen radikaali voi valinnanvaraisesti käsittää yhden oksisubstituentin; tai

R on aryyli- ja aryyli- rakenne, jolla on kaava:



ja R¹ on heterosyklinen radikaali kuten edellä on määriteltä R:lle tai R¹ on aryyli- ja aryyli- radikaali, jolla on kaava:

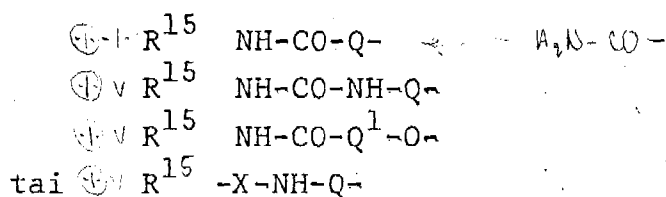


reagenteit
O alkanoyyliradikaali
alkyleeni- ja alkyleeni-
oksi- ja alkyleeni-
radikaali

korkeintaan
6 hiiliatomia
aryyli- ja aryyli-
radikaali
max. 10

joissa R^2 , R^3 , R^{12} ja R^{13} , jotka voivat olla samoja tai erilaisia, merkitsevät vety- tai halogeeniatomi tai hydroksi-, amino-, nitro- tai syaniradikaalia tai alkyyl-, alkenyyli-, alkoksi-, alkenyylioksi tai alkanoyyliradikaalia, joissa on korkeintaan 6 hiiliatomia, tai jossa R^2 ja R^3 yhdessä, ja/tai R^{12} ja R^{13} yhdessä, muodostavat buta-1,3-dienyleeniradikaalin, joka yhdessä viereisen bentseenirenkaan kanssa muodostaa naftyyliiradikaalin.

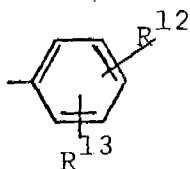
R^4 on vetyatomi tai amidiradikaali, jolla on kaava



jossa X merkitsee samaa kuin edellä; Q on suora ketju tai alkenyleeniradikaali, jossa on korkeintaan 6 hiiliatomia; Q^1 on alkyleeniradikaali, jossa on korkeintaan 6 hiiliatomia; ja R^{15} on vetyatomi tai alkyyliradikaali, jossa on korkeintaan 6 hiiliatomia; ja

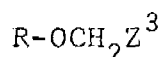
R^{14} on amidiradikaali kuten määriteltiin edellä R^4 :lle; tai

(b) R on heterosyklinen radikaali kuten määriteltiin edellä, ja R^1 on alkyyliradikaali, jossa on korkeintaan 6 hiiliatomia, tai aryyliiradikaali, jolla on kaava:

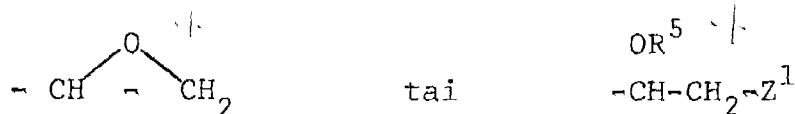


jossa R^{12} ja R^{13} , jotka voivat olla samoja tai erilaisia, merkitsevät samaa kuin edellä; tai vastaava happoadditiosuola, t u n n e t t u siitä, että

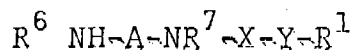
(i) yhdiste, jolla on kaava



jossa R merkitsee samaa kuin edellä, ja Z^3 on ryhmä, jolla on kaava



jossa R^5 on vetyatomi tai hydrolysoituva tai hydrogenolysoituva suojaryhmä, ja Z^1 on korvattava halogeeni- tai sulfonyylioksi- tai sulfonyylioksiradi-
kaali, saatetaan reagoimaan amiinin kanssa, jolla on kaava

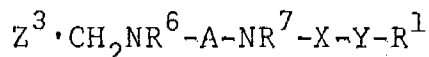


jossa A, R^1 , X ja Y merkitsevät samaa kuin edellä, ja R^6 ja R^7 , jotka voivat olla samoja tai erilaisia, merkitsevät vetyatomia tai hydrolysoituvaa tai hydrogenolysoituvaa suojaryhmää, tai

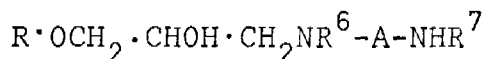
(ii) yhdiste, jolla on kaava



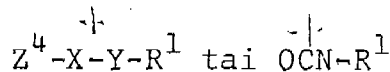
jossa R merkitsee samaa kuin edellä, saatetaan reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on kaava



jossa A, R^1 , R^6 , R^7 , X, Y ja Z^3 merkitsevät samaa kuin edellä, tai
(iii) yhdiste, jolla on kaava



jossa R, R^6 , R^7 ja A merkitsevät samaa kuin edellä, saatetaan reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on kaava



joissa R^1 , X ja Y merkitsevät samaa kuin edellä ja Z^4 on poistuva halogeeni-, sulfonyylioksi-, alkoksi-, aryylioksi- tai hydroksiradi-
kaali, minkä jälkeen, jos toinen tai molemmat ryhmistä R^6 ja R^7 ovat suojaryhmässä, yksi tai kaksi suojaryhmää poistetaan hydrolyysillä tai hydrogenolyysillä; minkä jälkeen vapaana emäksenä oleva alkanoliamiinijohdannainen voidaan muuttaa happoadditiosuolakseen saattamalla se reagoimaan hapon kanssa.

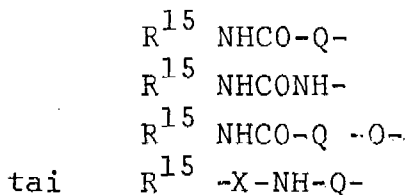
2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t -
t u siitä, että käytetään lähtöainetta, jossa

A on etyleeni-, 1-metyylietyleeni- tai 1,1-dimetyylietylee-

suojaryhmän
poisto on
esitetty
merkitseä
että suojaryhmä
poistetaan
alkoholista
siis ei kukaan
sitten yllä
kukaan

niradikaali; R on tenyyliiradikaali, R^1 on monosyklinen, 5- tai 6-jäseninen, täysin tyydyttämätön heterosyklinen radikaali, jossa on yksi typpi-, happi- tai rikkiatomi heteroatomina, R^2 , R^3 ja R^4 ovat kaikki vetyjä; X on karbonyyliiradikaali ja Y on suora ketju.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että käytetään lähtöainetta, jossa A on etyleeni-, 1-metyylietyyli- tai 1,1-dimetyylietyleeniradikaali; R ja R^1 molemmat ovat fenyyliiradikaaleja; R^2 on vety tai kloori-, syani-, nitro- tai metoksiradikaali, joka on fenyyliytimen 2-asemassa; R^3 , R^4 , R^{12} ovat kaikki vetyjä; R^{14} on radikaali, jolla on kaava



joissa R^{15} on vety tai metyyliiradikaali; Q on suora ketju tai metyleeniradikaali, ja Q^1 on metyleeniradikaali, ja joka radikaali R^{14} on aryyliytimen 4-asemassa, X on karbonyyli- tai sulfonyyliiradikaali ja Y on suora ketju tai metyleeni- tai metyleenioksiradikaali.

4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että käytetään lähtöainetta, jossa A on etyleeni-, 1-metyylietyyli- tai 1,1-dimetyylietyleeniradikaali; R on fenyyliiradikaali; R^1 on 2-furyyli-, 2-tienyyli-, 4-pyridyyli-, 2-kinolyyli-, 2-indolyyli-, 3-indolyyli-, 2-bentsimidatsolyyli-, 5-metyyli-3-pyratsolyyli-, 2-p-kloorifenyyli-4-tiatsolyyli-, 2-p-kloorifenyyli-6-metoksi-pyrimidin-4-yyli- tai 1,4-dihydro-6-metoksi-4-oksokinolin-2-yyliiradikaali;

R^2 on vety tai kloori- tai syaaniradikaali, joka on fenyyliytimen 2-asemassa, R^3 ja R^4 merkitsevät molemmat vetyä, X on karbonyyliiradikaali ja Y on metyleeniradikaali.

5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että käytetään lähtöainetta, jossa A on etyleeni-, 1-metyylietyleeni- tai 1,1-dimetyylietyleeniradikaali; R on 4-bentsofuryyli-, 4-bentsotienyyli-, 4-indolyyli-, 1,4-bentsodioksan-5-yyli-, 2-tiatsoolyyli-, 4-oksokroman-8-yyli- tai 4-morfolino-1,2,5-tiadiatsol-3-

yyliiradikaali; R^1 on fenyyliiradikaali tai alkyyliiradikaali, jossa on korkeintaan 6 hiiliatomia, R^{12} on vety tai nitro-, amino-, hydroksi- tai asetyyliiradikaali; R^{13} on vety, R^{14} on vety tai sillä on sama merkitys kuin vaatimuksessa 3; X on karbonyyliiradikaali ja Y on suora ketju tai imino-, metyleeni- tai metyleenioksidiradikaali.

6. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t -
t u siitä, että valmistetaan yhdiste, joka on
1-fenoksi-3- β -isonikotiiniamidoetyyliamino-2-propanoli;
1-fenoksi-3-(β -2-tenamidietyyli)amino-2-propanoli;
1-fenoksi-3-(β -2-furamidoetyyli)amino-2-propanoli;
1-fenoksi-3- β -(p-asetamidobentseenisulfonamido)etyyliamino-2-propano-
li:, tai
1-fenoksi-3- β -(p-asetamidobentsamido)etyyliamino-2-propanoli;
1-(2-nitrofenoksi)-3- β -(p-asetamidofenyyliasetamido)etyyliamino)-2-
propanoli;
1-(2-metoksifenoksi)-3- β -(p-asetamidofenyyliasetamido)etyyliamino-2-
propanoli;
1-(2-kloorifenoksi)-3- β -(p-asetamidofenyyliasetamido)etyyliamino-2-
propanoli;
1-(2-syanofenoksi)-3- β -(p-metaanisulfonamidofenyyliasetamido)-etyyli-
amino-2-propanoli;
1-(2-syanofenoksi)-3- β -(p-asetamidometyyllifenoksiasetamido)-etyyli-
amino-2-propanoli;
1-(2-syanofenoksi)-3- β -(p-karbamoyylimetoksifenyyliasetamido)-etyyli-
amino-2-propanoli;
1-(2-syanofenoksi)-3- β -(3-tienyyliasetamido)etyyliamino-2-propanoli;
1-(2-kloorifenoksi)-3- β -(2-bentsimidatsolyliasetamido)etyyliamino-2-
propanoli;
1-(2-syanofenoksi)-3- β -(1,4-dihydro-6-metoksi-4-oksikinoliini-2-yyli-
asetamido)etyyliamino-2-propanoli;
1-(4-indolyylioksi)-3- β -isobutyrylamidoetyyliamino-2-propanoli;
1-(2-tiatsolyylioksi)-3- β -isobutyrylamidoetyyliamino-2-propanoli;
1-(4-morfoliini-1,2,5-tiadiatsoli-3-yylioksi)-3- β -isobutyrylamido-
etyyliamino-2-propanoli;
1-(1,4-bentsodioksaani-5-yyli)-3-(1-metyyli-2-fenyyliasetamidoetyyli)-
amino-2-propanoli; tai
1-(1,4-bentsodioksaani-5-yyli)-3- β -(p-3-metyyliureidifenyyliasetamido)
etyyliamino-2-propanoli, tai vastaava happoadditiosuola.

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar

Hakemus-, kuulutus- ja patenttijulkaisuja: - Ansökningspublikationer, utläggnings- och patentskrifter:

Suomi - Finland

Iso-Britannia - Storbritannien

Norja - Norge

Ranska - Frankrike

Ruotsi - Sverige

Saksa - BRD - Tyskland

H 2362 568 (C07C 103/38)

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.

Petri Vartiainen

Allekirjoitus