



SUOMI—FINLAND

(FI)

**Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen**

**[B] (11) KUULUTUSJULKAISU
UTLÄGGNINGSSKRIFT 60201**

C(45) Patentti myönnetty 10.12.1981
Patent meddelat

(51) Kv.ik.³/Int.Cl.³ C 07 D 213/64, 209/48, 211/14,
211/70, 215/06, 217/04, 241/04,
265/28, 295/08, 401/04, C 07 C 93/06

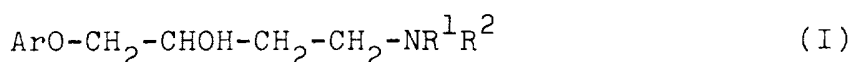
(21) Patentihakemus — Patentansöknin 752966
(22) Hakemispäivä — Ansökningsdag 23.10.75
(23) Alkuperä — Giltighetsdag 23.10.75
(41) Tullut julkiseksi — Blivit offentlig 26.04.76
(44) Nähtäväksi panon ja kuuljulkaisun pvm. —
Ansökan utlagd och utskriften publicerad 31.08.81
(32)(33)(31) Pyydetty etuoikeus — Begärd prioritet 25.10.74

02.10.75 USA(US) 518122, 618984 Toteennäytetty-Styrkt

- (71) A.H. Robins Company, Incorporated, 1407 Cummings Drive, Richmond, Virginia 23220, USA(US)
(72) Carl Dalton Lunsford, Richmond, Virginia, Ying-Ho Chen, Richmond, Virginia, USA(US)
(74) Berggren Oy Ab
(54) Analogiamenetelmä sydämen rytmihäiriöitä vastustavien 1-aryylioksi-4-amino-2-butanolien valmistamiseksi - Analogiförfarande för framställning av 1-aryylioksi-4-amino-2-butanoler med antiarytmisk aktivitet

Esillä oleva keksintö koskee analogiamenetelmää uusien sydämen rytmihäiriöitä vastustavien ja mahdollisimman vähäisen β -adrenergisen salpausvaikutuksen omaavien 1-aryylioksi-4-amino-2-butanolien sekä näiden farmaseuttisesti hyväksyttävien happoadditiosuolojen valmistamiseksi.

Keksinnön mukaisella menetelmällä valmistettavilla yhdisteillä on kaava I



jossa

Ar on 1-naftyyli, 2-naftyyli, inden-4-(tai 5-)yyli, 3-(tai 5-)kloori-2-pyridyyli, bifenyli, fenyyli, monosubstituoitu fenyyli, jolloin substituenttina on kloori, trifluorimetyyli, metoksi, etoksi tai asetyyliamino tai disubstituoitu fenyyli, jolloin substituenttina on dimetyyli tai kloori-metyyli,
 R^1 on 1-5 hiiliatomia sisältävä alempi alkyli, fenyyli, fenyyli-alkyyli, jossa alkyyli-ryhmässä on 1-3 hiiliatomia, 2-hydroksimetyyli-2-propyyli, hydroksietyyli, adamantyyli, dimetyylifenyyli,

5-8 hiiliatomia sisältävä sykloalkyyli tai metyyliisyklopentyyli, R^2 on vety tai 1-5 hiiliatomia sisältävä alempi alkyyli, tai R^1 ja R^2 muodostavat yhdessä viereisen typpi-atomin kanssa heterosyklisen tähteen, joka on morfolino, 3,5-dimetyylimorfolinyyli, piperidino, 4-fenyylipiperidino, 4-fenyylipiperatsino, 1,2,3,4-tetrahydroisokinolyyli, 4-fenyyl-1,2,3,6-tetrahydro-1-pyridino, 4-(2-pyridyyli)piperatsino, 1-(2,6-dimetyyli)morfolino, syklo-pentyyliamino, 1-adamantyyliamino, 1-dekahydrokinoliini tai ftaali-imido sillä ehdolla, että R^2 ei ole vety kun Ar on 1-naftyyli, fenyyli tai kloorilla tai metoksilla substituoitu fenyyli ja kun R^1 on isopropyyli, fenyylipropyyli tai sykloheksyyli.

Keksinnön kaavan I mukaisille yhdisteille on yleisesti tunnusomais-ta tärkeä ja merkittävä farmakologinen aktiviteetti, joka viittaa mahdollisuuteen käyttää niitä määrättyjen eläinkehossa esiintyvien fysiologisten abnormien tilojen vastustamiseen. Yhdisteet ovat paikallispuudutusaineita, α -adrenergisia salpausaineita, β -adrenergisia salpausaineita ja rytmihäiriöitä vastustavia aineita.

Aikaisemmin tunnetaan erilaisia β -adrenergista salpaavaa, kouris-tustenvastaista, nukuttavaa ja rauhoittavaa aktiviteettia omaavia 1-aryylioksi-3-amino-2-propanoleja. Näitä mainittuja 1,3-disubsti-tuoituja-2-propanoleja ja niiden farmakologista vaikutusta koske-via US-patentteja ovat mm. US-patentit 3 337 628, 3 415 873, 3 432 545 ja 3 520 919. Varsinkin US-patentti 3 337 628 käsit-tää 1-isopropyliamino-3-(1-naftyylioksi)-2-propanolin, joka on vaikuttava β -adrenerginen salpaava aine.

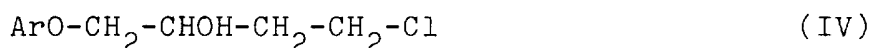
Esillä olevan keksinnön uusien 1-aryylioksi-4-amino-2-butanolien farmakologinen aktiviteetti kokeiltiin ja niillä havaittiin olevan rytmihäiriöitä vastustavaa käyttöä kokeellisesti aiheutetuissa sydämen rytmihäiriöissä koirilla. Ennestään tunnetuilla homologisil-la 1,3-disubstituoituilla-2-propanoleilla on myös rytmihäiriöiden vastaista aktiviteettia. Kuitenkin, päinvastoin kuin ennen tunne-tuilla 2-propanoleilla, esillä olevan keksinnön uusilla 2-butano-leilla on aivan vähän β -adrenergista salpausaktiviteettia, mistä syystä niitä voidaan käyttää kohtuullisten ja vakavien rytmihäiri-öiden käsittelyyn ilman sydänhalvauksen ja henkitysvaikeuksien vaaraa, jotka vaarat ovat olemassa käytettäessä sydämen rytmihäi-riöiden käsittelyyn aikaisemmin tunnettuja 1,3-disubstituoituja-

2-propanoleja, joilla on vahva β -adrenerginen salpausvaikutus.

Edullisia yhdisteitä rytmihäiriöiden vastaisen aktiviteettinsa johdosta ovat sellaiset kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa Ar on 1-naftyyli ja $-NR^1R^2$ on alempi-alkyyliamino, alempi-sykloalkyyliamino, jonka sykloalkyyliässä on 5-8 hiiliatomia, fenyylialkyyliamino, 2-hydroksimetyyli-2-propyyliamino tai fenyyliamino.

Erityisen mielenkiintoisia yhdisteitä rytmihäiriöiden vastaisen aktiviteettinsa vuoksi ovat sellaiset kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa Ar on orto-alempi-alkoksifenoksiradikaali, varsinkin metoksi- tai etoksi-radikaali, ja $-NR^1R^2$ on alempi-alkyyliamino, alempi-sykloalkyyliamino, jossa alempi-sykloalkyyli sisältää 5-8 hiiliatomia, fenyylialkyyliamino, 2-hydroksimetyyli-2-propyyliamino tai fenyyliamino.

Keksinnön kohteena on siten menetelmä uusien 1-aryylioksi-4-amino-2-butanolien valmistamiseksi, jotka ovat farmakologisesti hyödyllisiä edellä esitetyn tyyppisen aktiviteettinsa vuoksi, ja nämä uudet yhdisteet valmistetaan saattamalla kaavan



mukainen 1-aryylioksi-4-kloori-2-butanoli reagoimaan kaavan V



mukaisen amiinin kanssa, jolloin saadaan uusia 1-aryylioksi-4-amino-2-butanoleja, joissa kaavoissa Ar, R^1 ja R^2 merkitsevät samaa kuin edellä.

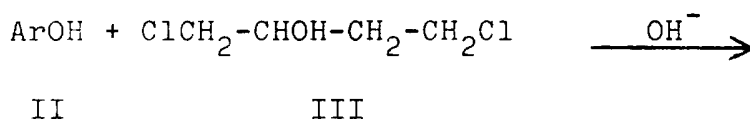
Sopivia substituoituja ja disubstituoituja fenyyliradikaaleja ovat sellaiset, joissa on substituenttina tai substituentteina radikaaleja, jotka eivät reagoi tai muuten vaikuta reaktioolosuhteissa valmistettaessa haluttua yhdistettä, kuten esim. metyyli, alempi-alkoksi, trifluorimetyyli, asetyyli, asetyyliamino, kloori ja fenyyl. Substituoiduissa fenyyliradikaaleissa on edullisesti yksi tai kaksi substituenttia yllä mainituista,

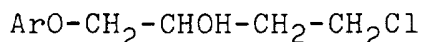
ja substituentit voivat olla eri asemissa fenyyliarenkaassa.

Keksinnön mukaisia yhdisteitä käytetään sopivimmin farmaseuttisesti hyväksyttävänä happoadditiosuoloina. Näiden suolojen vesiliukoisuus on parempi kuin vapaiden emästen. Sopivia happoadditiosuoloja ovat mineraalihapoista, kuten kloorivety-, bromivety-, rikki- ja fosforihaposta, ja orgaanisista hapoista, kuten etikka-, sitruuna-, maito-, maleiini-, oksaali-, fumaari- ja viinihaposta johdetut. Edullinen happoadditiosuola on hydrokloridi. Happoadditiosuolat valmistetaan tavallisella tavalla saatamalla emäksinen yhdiste reagoimaan valitun hapon kanssa, jolloin molemmat tai toinen voi tällöin olla eetteri-, alkoholi- tai asetoniliuoksena.

Esillä olevan keksinnön mukaisessa menetelmässä käytetään lähtöaineena uusia 1-aryylioksi-4-kloori-2-butanoleja, ja näitä voidaan valmistaa reaktiokaavion I esittämällä tavalla, jossa kaaviossa kaikilla symboleilla on edellä esitetty merkitys.

Kaavio I - lähtöaineina käytettyjen 1-aryylioksi-4-kloori-2-butanolien (IV) valmistus





IV

1-aryylioksi-4-kloori-2-butanolit valmistetaan tavallisesti käsittelemällä fenolin, substituoidun fenolin tai kaavan II mukaisen aryyliyhdisteen, jossa on hapan hydroksyyli-ryhmä, emäksistä vesiliuosta tai vesialkoholiliuosta kaavan III mukaisella 1,4-dikloori-2-butanolilla. Additio suoritetaan lämpötiloissa alle 70°C , edullisesti noin $30 - 65^{\circ}\text{C}$, noin 3 - noin 8 tunnin aikana. Addition jälkeen reaktioseosta kuumennetaan noin $50 - 75^{\circ}\text{C}$:ssa, edullisesti $60-70^{\circ}\text{C}$:ssa noin 6 - noin 48 h, edullisesti 12-18 h. 1-aryylioksi-4-kloori-2-butanoli eristetään reaktioseoksesta uuttamalla sopivalla orgaanisella liuottimella, kuten esim. eetterillä, isopropyylieetterillä tai kloroformilla, kuivaamalla uutos ja haihduttamalla se kuiviin, jolloin saadaan 2-butanoli, joka eristetään sopivalla tavalla, kuten tislamalla tai kiteyttämällä. Vaihtoehtoisesti 1-aryylioksi-4-kloori-2-butanoli voidaan valmistaa lisäämällä fenolin tai happamen hydroksyyli-ryhmän omaavan yhdisteen ja 1,4-dikloori-2-butanolin seokseen emäksen vesiliuosta sellaisella nopeudella, että reaktioseoksen pH pysyy noin 9,0 - noin 10,5:ssä, edullisesti pH 9,5 - 10,0:ssa. Tuote eristetään edellä kuvatulla tavalla.

Seuraavat valmistusesimerkit on esitetty keksinnön valaisemiseksi.

Valmistus 1

4-kloori-1-fenoksi-2-butanoli

Seokseen, jossa oli 282 g (3 moolia) fenolia, 1 litra vettä ja 300 ml 50 %:sta natriumhydroksidia, lisättiin hitaasti ja sekoittaen 60°C :ssa 443,36 g (3,1 moolia) 1,4-diklooributanolia. Sekoitusta jatkettiin 60°C :ssa 16 h. Saatu seos uutettiin kahdesti 1 litralla eetteriä, ja yhdistetyt eetteriuutokset pestiin vedellä neutraaliksi ja kuivatettiin yli yön natriumsulfaattilla. Kuivattu eetteriseos haihdutettiin kuiviin alennetussa paineessa. Jäännös tislattiin, saatiin 435 g tuotetta, joka tislautui $135-138^{\circ}\text{C}/0,05 \text{ mm}$. Tuote jähmettyi, ja se kiteytettiin uudelleen petrolieetteristä ($60-110^{\circ}\text{C}$), jolloin saatiin valkea kiteinen aine, sp. $52-54^{\circ}\text{C}$.

Analyysi:

laskettu kaavasta $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{ClO}_2$: C 59,86, H 6,53

löydetty: C 59,72, H 6,37

60201

Valmistus 24-kloori-1-(2-kloorifenoksi)-2-butanoli

Seokseen, jossa oli 129 g (1 mooli) 2-kloorifenolia, 60 g kaliumhydroksidia, 100 ml vettä ja 400 ml isopropanolia, lisättiin sekoittaen 50°C:ssa 1,3 moolia (185,9 g) 1,4-dikloori-2-butanolia. Saatua seosta kuumennettiin höyryhauteella yli yön 65°C:ssa ja uutettiin sitten 300 ml:lla isopropyylieetteriä. Eetteriuutos pestiin peräkkäin 1-n natriumhydroksidilla, vedellä ja kuivattiin natriumsulfaatilla. Kuivattu eetteriliuos väkevöitiin ja öljymäinen jäännös tislattiin alennetussa paineessa, jolloin saatiin 152 g öljymäistä ainetta (kp. 130-131°C/0,01 mm).

Analyysi:

laskettu kaavasta $C_{10}H_{15}ClO_2$: C 51,08, H 5,15

löydetty: C 51,13, H 5,14

Valmistus 34-kloori-1-(3,5-dimetyylifenoksi)-2-butanoli

Seokseen, jossa oli 245 g (2 moolia) 3,5-dimetyylifenolia ja 2 litraa 2-n natriumhydroksidia, lisättiin sekoittaen 60°C:ssa yli yön 2,5 moolia 1,4-diklooributanolia. Jäähdytettäessä erottunut kiinteä sakka suodatettiin ja pestiin vedellä neutraaliksi. Uudelleenkiteyttämällä isopropyylieetteristä saatiin 375 g valkeata kiteistä ainetta, sp. 74-76°C.

Analyysi:

laskettu kaavasta $C_{12}H_{17}ClO_2$: C 62,02, H 7,49

löydetty: C 63,96, H 7,66

Valmistus 44-kloori-1-(4-kloori-3-metyylifenoksi)-2-butanoli

Seokseen, jossa oli 286 g (2 moolia) 3-metyyli-4-kloorifenolia, 700 ml tert.-butanolia, 700 ml vettä ja 3,0 moolia 1,4-dikloori-2-butanolia, lisättiin sekoittaen 40°C:ssa natriumhydroksidia (2,9 moolia, 230 g 700 ml:ssa vettä) siten, että pH pysyi reaktion edistyesssä 9,5-10,0:ssa. Lisäykseen kului 10 h, sitten reaktioseosta sekoitettiin 40°C:ssa 48 h. Saatu reaktioseos uutettiin kloroformilla ja natriumhydroksidilla 25°C:ssa. Kloroformiuutos kuivattiin natriumsulfaatilla. Kuivattu kloroformiliuos haihdutettiin kuiviin, ja jäännös tislattiin alennetussa paineessa, jolloin 135-143°C:ssa/0,007 mm tislautui 110,9 g tuotetta, jonka sulamispiste oli uudelleenkiteytettyinä isopropanolista ja petrolieetteristä (30-60°C) 87-89°C.

Analyysi:

laskettu kaavasta $C_{11}H_{14}Cl_2O_2$: C 53,03, H 5,66

löydetty: C 53,11, H 5,61.

Valmistus 54-kloori-1-(4-kloori-2-metyylifenoksi)-2-butanoli

4-kloori-1-(4-kloori-2-metyylifenoksi)-2-butanoli valmistettiin valmistuksen 4 menetelmällä käyttäen 105 g (0,74 moolia) 2-metyyli-4-kloorifenolia, 171,5 g (1,2 moolia) 1,4-dikloori-2-butanolia, 50,3 g natriumhydroksidia, 300 ml vettä ja 300 ml tert.-butanolia. Saatiin 84 g (45,5 %) tuotetta, joka tislautui 135°C:ssa/0,01 mm.

Analyysi:

laskettu kaavasta $C_{11}H_{14}O_2Cl_2$: C 53,03, H 5,66

löydetty: C 53,41, H 5,70

Valmistus 64-kloori-1-(1-naftyylioksi)-2-butanoli

Seokseen, jossa oli 1 moolia (147 g) 1-naftolia, 350 ml vettä ja 2 moolia (112 g) kaliumhydroksidia, lisättiin 54°C:ssa 1 mooli (143 g) 1,4-dikloori-2-butanolia. Reaktioseoksen lämpötila pidettiin klooributanolin lisäyksen aikana alle 60°C. Reaktioseosta kuumennettiin 65°C:ssa 12 h, sitten siihen sekoitettiin 500 ml vettä ja 350 ml kloroformia. Kloroformikerros erotettiin, pestiin vedellä, kuivattiin natriumsulfaatilla, haihdutettiin kuiviin, ja jäännöksenä saatu öljy tislattiin alennetussa paineessa, jolloin 162-165°C:ssa/0,01 mm tislautui 128 g kiteistä ainetta. Tämä kiteytettiin uudelleen eetteristä ja petrolieetteristä (30-60°C), jolloin saatiin tuote, jonka sp. oli 75-77°C.

Analyysi:

laskettu kaavasta $C_{14}H_{15}O_2Cl$: C 67,07, H 6,03

löydetty: C 67,19, H 6,19.

Valmistus 74-kloori-(1-bifenylylioksi)-2-butanoli

Liuokseen, jossa oli 1 mooli (158 g) 4-fenyylifenolia, 100 g natriumhydroksidia ja 500 ml vettä, lisättiin 1 mooli (143,02 g) 1,4-dikloori-2-butanolia sekoittaen 40°C:ssa. Saatua seosta kuumennettiin 68°C:ssa höyryhauteella 6 h, sitten jäähdytettiin ja uutettiin 300 ml:lla kloroformia. Kloroformiuutos pestiin vedellä neutraaliksi, kuivattiin natriumsulfaatilla ja haihdutettiin kuiviin. Jäännöksenä saatu kiinteä

aine kiteytettiin uudelleen isopropanolista, jolloin saatiin 180 g valkeata kiteistä ainetta, sp. 123-124°C.

Analyysi:

laskettu kaavasta $C_{16}H_{17}ClO_2$: C 69,44, H 6,19

löydetty: C 69,79, H 6,22

Valmistus 8

4-kloori-1-(3-trifluorimetyylifenoksi)-2-butanoli

Seokseen, jossa oli 0,5 moolia (75 g) m-trifluorimetyylifenolia, 1 mooli (56 g) kaliumhydroksidia, 100 ml vettä ja 400 ml isopropanolia lisättiin sekoittaen 55°C:ssa 0,6 moolia (84 g) 1,4-dikloori-2-butanolia. Saatua reaktioseosta kuumennettiin 65°C:ssa 20 h, sitten se sekoitettiin 2 litraan vettä ja uutettiin 400 ml:lla isopropyylieetteriä. Eetteriuutos pestiin 0,5-n natriumhydroksidilla ja sitten vedellä, kuivattiin natriumsulfaatilla ja tislattiin alennetussa paineessa. 120-124°C:ssa/0,01 mm kerätty tisle muuttui huoneen lämpötilassa kiinteäksi, sp. 50-52°C.

Analyysi:

laskettu kaavasta $C_{11}H_{12}ClF_3O_2$: C 49,18, H 4,50

löydetty: C 49,35, H 4,47

Valmistus 9

4-kloori-1-(4-kloorifenoksi)-2-butanoli

4-kloori-1-(4-kloorifenoksi)-2-butanoli valmistettiin valmistuksen 7 menetelmällä 45 g:sta (0,5 moolia) p-kloorifenolia, 72 g:sta (0,5 moolia) 1,4-dikloori-2-butanolia, 40 g:sta (1,0 moolia) natriumhydroksidia ja 400 ml:sta vettä, jolloin saatiin 85 g (36,1 %) tuotetta, jolla oli uudelleenkiteyttämisen jälkeen isopropanolista sp. 62-64°C.

Analyysi:

laskettu kaavasta $C_{10}H_{15}ClO_2$: C 51,09, H 5,14

löydetty: C 51,76, H 5,12.

Valmistus 10

4-kloori-1-(2-metoksifenoksi)-2-butanoli

Seokseen, jossa oli 1 moolia (248,26 g) 2-metoksifenolia, 4 moolia (160 g) natriumhydroksidia, 250 ml vettä ja 1 litra isopropanolia, lisättiin sekoittaen 2,2 moolia (314,64 g) 1,4-dikloori-2-butanolia. Seosta keitettiin hiljalleen yli yön. Reaktioseos uutettiin 1 litralla isopropyylieetteriä, kuivattiin natriumsulfaatilla ja tislattiin alennetussa paineessa. 136-138°C:ssa/0,015 mm kerätty tisle (396,8 g) muuttui valkeaksi kiteiseksi aineeksi, sp. 48-50°C.

Analyysi:

laskettu kaavasta $C_{11}H_{14}O_3Cl$: C 57,52, H 6,14

löydetty: C 57,49, H 6,54

Käyttämällä valmistuksissa 1-10 esitettyjä valmistusmenetelmiä ja lähtien sopivasta fenolista II ja 1,4-dikloori-2-butanolista III valmistettiin useita muita 1-aryylioksi-4-kloori-2-butanoleja IV.

Valmistus 11

4-kloori-1-(2-metyyli-5-kloorifenoksi)-2-butanoli, kp. 135-8°C/0,05 mm, valmistettiin 2-metyyli-5-kloorifenolista ja 1,4-dikloori-2-butanolista.

Valmistus 12

4-kloori-1-(2-naftyylioksi)-2-butanoli, sp. 101-102°C, valmistettiin 2-naftolista ja 1,4-dikloori-2-butanolista.

Valmistus 13

4-kloori-1-(4-asetyyliaminofenoksi)-2-butanoli, sp. 125-128°C, valmistettiin 4-asetyyliaminofenolista ja 1,4-dikloori-2-butanolista.

Valmistus 14

4-kloori-1-(4-metoksifenoksi)-2-butanoli, sp. 61-63°C, valmistettiin 4-metoksifenolista ja 1,4-dikloori-2-butanolista.

Valmistus 15

4-kloori-1-(3-kloori-2-pyridyylioksi)-2-butanoli, sp. 56-58°C, valmistettiin 3-kloori-2-hydroksipyridiinistä ja 1,4-dikloori-2-butanolista.

Valmistus 16

4-kloori-1-(5-kloori-2-pyridyylioksi)-2-butanoli valmistettiin 5-kloori-2-hydroksipyridiinistä ja 1,4-dikloori-2-butanolista.

Valmistus 17

4-kloori-1-(inden-5-yylioksi)-2-butanoli, sp. 56-58°C, valmistettiin 6-hydroksi-indeenistä ja 1,4-dikloori-2-butanolista.

Valmistus 18

4-kloori-1-(3-kloorifenoksi)-2-butanoli, 60-62°C, valmistettiin 3-kloorifenolista ja 1,4-dikloori-2-butanolista.

Valmistus 19

4-kloori-1-(2-etoksifenoksi)-2-butanoli, kp. 130-132°C/0,01 mm, valmistettiin 2-etoksifenolista ja 1,4-dikloori-2-butanolista.

Valmistus 20

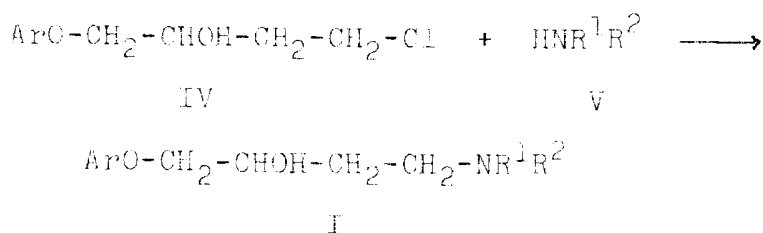
4-kloori-1-(4-asetyyliifenoksi)-2-butanoli, sp. 125-128°C, valmistettiin 4-asetyyliifenolista, ja 1,4-dikloori-2-butanolista.

Valmistus 21

4-kloori-1-(o-fenyylifenoksi)-2-butanoli, kp. 156-160°C/0,25 mm, valmistettiin o-fenyylifenolista ja 1,4-dikloori-2-butanolista.

Kaavan 1 mukaisten uusien 1-aryylioksi-

4-amino-2-butanolien valmistusta voidaan kuvata seuraavalla reaktio-kaavioilla:

Kaavio 2 - 1-aryylioksi-4-amino-2-butanolien valmistus

Joissa kaavoissa kaikilla symboleilla on edellä määritelty merkitys.

Reaktiokaaviossa 1-aryylioksi-4-kloori-2-butanoli (IV) saatetaan reagoimaan amiinin (V) kanssa, jolloin saadaan uusia 1-aryylioksi-4-amino-2-butanoleja (I). Edellä oleva reaktio voidaan suorittaa (A) kuumentamalla klooriyhdisteen ja amiinin seosta liuottimen kanssa teräspommissa, (B) kuumentamalla klooriyhdisteen ja amiinin seosta ilman liuotinta teräspommissa, (C) keittämällä palauttaen klooriyhdisteen, amiinin ja liuottimen seosta normaalipaineessa tai (D) kuumentamalla klooriyhdisteen ja amiinin seosta ilman liuotinta normaalipaineessa ja sopivassa lämpötilassa. Menetelmän valinta on jonkin verran riippuvainen amiinireaktantin luonteesta. Niinpä amiinin ollessa alhaisen molekyylipainon omaava haihtuva amiinimenetelmä A tai B on edullinen, ja pommin sisältöä kuumennetaan noin 100 - noin 150°C:ssa 12-24 h. Kun amiini on korkeamolekyylipainoinen haihtumaton amiini tai amiini, jolla on alhainen haihtuvuus, menetelmä C tai D on edullinen, ja reaktioseosta keitetään käytetyn liuottimen kiehumapisteessä tai seosta kuumennetaan noin 100 - noin 150°C:ssa. Reaktio-

aika voi vaihdella, ja se on jonkin verran lyhyempi, kun klooriyhdiste ja amiini saatetaan reagoimaan ilman liuotinta ja käytettäessä korkeampia reaktiolämpötiloja. Kummassakin tapauksessa reaktiotuote eristetään tavallisella happo-emäsuuttomenetelmällä, ja vapaa emäs muutetaan haluttaessa farmaseuttisesti hyväksyttäväksi happoadditiosuolaksi, joka puhdistetaan edelleen kiteyttämällä sopivasta liuottimesta tai liuotinsysteemistä. 1-aryylioksi-4-amino-2-butanolit, jotka eivät muodosta selvästi määriteltäviä suoloja, voidaan puhdistaa tyhjötislauksella.

Esimerkit 1-6 valaisevat esillä olevan keksinnön uusien 1-aryylioksi-4-amino-2-butanoliin valmistusta jollakin neljästä vaihtoehtoisesta menetelmästä. Taulukkoon I on koottu muiden keksinnön piiriin kuuluvien kaavan I mukaisten yhdisteiden fysikaalisia lukuja; siinä on myös ilmoitettu, millä menetelmällä kukin yhdiste on valmistettu.

Taulukossa II on taulukon I yhdisteiden analyysitulokset.

Esimerkki 1

4-(1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-2-yyli)-1-(1-naftyylioksi)-2-butanoli-hydrokloridi

Seosta, jossa oli 12,5 g (0,05 moolia) 1-(1-naftyylioksi)-2-hydroksibutyylikloridia, 9,97 g (0,075 moolia) 1,2,3,4-tetrahydroisokinoliinia ja 300 ml isopropanolia, keitettiin palauttaen 15 h. Seisottaessa huoneen lämpötilassa erottui kiteinen sakka. Seos suodatettiin, ja suodos haihdutettiin kuiviin alennetussa paineessa. Puoliintumista jätettiin kiteytyä ja kiteytettiin uudelleen asetonista. Saatiin 12,2 g kiteistä ainetta, sp. 169-171°C.

Analyysi:

laskettu kaavasta: $C_{23}H_{26}ClNO_2$: C 71,96, H 6,83, N 3,65

löydetty: C 71,69, H 6,76, N 3,60

Esimerkki 2

1-(1-naftyylioksi)-4-fenetyyliamino-2-butanoli-hydrokloridi

Seosta, jossa oli 12,5 g (0,05 moolia) 1-(1-naftyylioksi)-2-hydroksibutyylikloridia ja 14,5 g (0,1 moolia) fenetyyliamiinia, kuumennettiin kuumalla levyllä 120°C:ssa 20 minuuttia. Saatu seos sekoitettiin asetonin (250 ml) kanssa, kuumennettiin kiehuvaan ja suodatettiin sitten huoneen lämpötilassa. Suodosta käsiteltiin 50 ml:lla kloorivedyn eetteriliuosta. Saatu valkea sakka suodatettiin. Valkea

kiteinen aine kiteytettiin uudelleen asetonista, jolloin saatiin 11,8 g hydrokloridisuolaa, sp. 163-165°C.

Analyysi:

laskettu kaavasta $C_{22}H_{26}NO_2Cl$: C 71,05, H 7,05, N 3,77

löydetty: C 70,99, H 6,98, N 3,61

Esimerkki 3

1-(2-kloorifenoksi)-4-(1,2,3,4-tetrahydroisokinolyyli)-2-butanoli-hydrokloridihydraatti

Seosta, jossa oli 11,8 g (0,05 moolia) 1-(2-kloorifenoksi)-2-hydroksibutyylikloridia, 13,3 g (0,1 moolia) 1,2,3,4-tetrahydroisokinoliinia ja 100 ml n-butanolia, kuumennettiin teräspommissa 120°C:ssa 24 h.

Reaktioseos suodatettiin huoneen lämpötilassa, suodokseen sekoitettiin 200 ml 3-n kloorivetyhappoa ja se uutettiin kahdesti 100 ml:lla isopropyylieetteriä. Hapan vesiliuos tehtiin emäksiseksi ja uutettiin isopropyylieetterillä, sitten käsiteltiin kloorivedyn eetteriliuoksella. Uudelleenkiteyttämällä isopropanolista saatiin 6 g tuotteen hydrokloridihydraattia, sp. 118-120°C.

Analyysi:

laskettu kaavasta $C_{19}H_{25}Cl_2NO_3$: C 59,07, H 6,52, N 3,63

löydetty: C 59,08, H 6,51, N 3,55

Esimerkki 4

1-(o-kloorifenoksi)-4-(4-fenyyli-1-piperatsinyyli)-2-butanoli

Seosta, jossa oli 35,1 g (0,15 moolia) 1-(o-kloorifenoksi)-2-hydroksibutyylikloridia, 32,6 g (0,2 moolia) N-fenyyli-piperatsiinia ja 400 ml isopropanolia, keitettiin palauttaen 48 h. Reaktioseoksen annettiin seistä jääkaapissa yli yön, sitten se suodatettiin. Suodosta käsiteltiin kloorivedyn eetteriliuoksella, ja suola saostui lisättäessä eetteriä. Muodostunut valkea kiteinen aine liuotettiin 0,1-molaariseen kloorivetyhappoon ja neutraloitiin sitten natriumhydroksidilla, jolloin saatiin kiteinen sakka. Tämä kiteytettiin uudelleen isopropanolista, jolloin saatiin 36 g vapaata emästä, sp. 100-101,5°C.

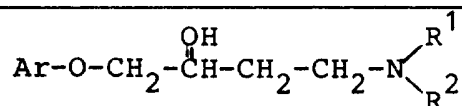
Analyysi:

laskettu kaavasta $C_{20}H_{25}N_2O_2Cl$: C 66,56, H 6,98, N 7,76

löydetty: C 66,49, H 7,03, N 7,86

Joidenkin edustavien 1-aryylioksi-4-amino-2-butanolien, jotka on valmistettu 1-aryylioksi-4-kloori-2-butanoleista ja valituista amiineista menetelmillä A, B, C ja D, fysikaaliset vakiot esitetään taulukoissa I ja II.

Taulukko I - Esimerkit 5 - 63



Esimerk- ki n:o	Ar	$\text{-N} \begin{matrix} \text{R}^1 \\ \text{R}^2 \end{matrix}$	Suola	Sp. C	Menetelmä
5	1-C ₁₀ H ₇	-NHC ₂ H ₅	HCl	153-5	A
6	1-C ₁₀ H ₇	-NOC ₄ H ₈ a	-	54-6	D
7	1-C ₁₀ H ₇	-NOC ₄ H ₆ (CH ₃) ₂ b	HCl·H ₂ O	118-20	D
8	1-C ₁₀ H ₇	-N(CH ₃)C ₆ H ₁₁ c	-	62-5	D
9	1-C ₁₀ H ₇	-NC ₅ H ₁₀	HCl	135-7	D
10	1-C ₁₀ H ₇	-NHCH ₂ C ₆ H ₅	HCl·H ₂ O	83-5	D
11	4-C ₆ H ₅ -C ₆ H ₄	-NHCH(CH ₃) ₂	HCl	190-2	B
12	3-CH ₃ -4-ClC ₆ H ₃	-NHCH(CH ₃) ₂	-	74-6	A
13	3-CF ₃ C ₆ H ₄	-NHCH(CH ₃) ₂	HCl	92-4	B
14	2-CH ₃ -5-ClC ₆ H ₃	-N(CH ₃)CH ₂ C ₆ H ₅	HCl	169-71	C
15	3-CH ₃ -4-ClC ₆ H ₃	-NH(CH ₂) ₂ C ₆ H ₅	HCl	163-5	A
16	2-CH ₃ -4-ClC ₆ H ₃	-NH(CH ₂) ₂ C ₆ H ₅	HCl	128-30	A
17	2-ClC ₆ H ₄	-NHC(CH ₃) ₂ CH ₂ OH	HCl	117-119	C
18	C ₆ H ₅	-NH(CH ₂) ₂ C ₆ H ₅ d	HCl	143-4	D
19	2-CH ₃ -4-ClC ₆ H ₃	-NC ₅ H ₉ -4-C ₆ H ₅	HCl	148-50	D
20	2-CH ₃ -4-ClC ₆ H ₃	-NC ₄ H ₈ N-C ₆ H ₅	di-HCl	186-8	C
21	2-ClC ₆ H ₄	-NC ₅ H ₁₀	HCl	159-60	C
22	3-CF ₃ C ₆ H ₄	-NH(CH ₂) ₂ C ₆ H ₅	HCl	131-3	D
23	2-CH ₃ -5-ClC ₆ H ₄	-NH(CH ₂) ₂ C ₆ H ₅	HCl	141-3	D
24	3-ClC ₆ H ₄	-NH(CH ₂) ₂ C ₆ H ₅	HCl	154-6	D
25	2-CH ₃ OC ₆ H ₄	-NH(CH ₂) ₂ C ₆ H ₅	-	112-14	D
26	C ₆ H ₅	-NHCH ₂ C ₆ H ₅	HCl·1/2H ₂ O	108-10	D
27	3-ClC ₆ H ₄	-NHCH ₂ C ₆ H ₅	HCl	139-41	D
28	2-CH ₃ -4-ClC ₆ H ₃	-NC ₉ H ₁₀ f	HCl	149-51	D
29	3,5-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₃	-NH(CH ₂) ₂ C ₆ H ₅ e	HCl·1/2H ₂ O	117-20	D
30	3,5-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₃	-NC ₄ H ₈ N-C ₆ H ₅ f	-	88-90	D
31	3,5-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₃	-NC ₉ H ₁₀	HCl·1/2H ₂ O	141-3	D
32	3,5-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₃	-NC ₅ H ₇ -4-C ₆ H ₅ g	HCl	162-4	D
33	3,5-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₃	-N(CH ₃)C ₆ H ₁₁	HCl	158-60	D
34	2-ClC ₆ H ₄	-NH(CH ₂) ₂ C ₆ H ₅	-	92-4	D
35	C ₆ H ₅	-NC ₄ H ₈ N-2-C ₅ H ₄ N h	di-maleaatti	123-5	D
36	C ₆ H ₅	-N(CH ₃)C ₆ H ₁₁	-	50-2	D
37	C ₆ H ₅	-N(CH ₃)CH ₂ C ₆ H ₅	maleaatti	118-20	D
38	2-CH ₃ OC ₆ H ₄	-N(CH ₃)C ₆ H ₁₁	maleaatti	109-11	D
39	2-CH ₃ OC ₆ H ₄	-NOC ₄ H ₆ (CH ₃) ₂ b,n	-	-	D
40	2-CH ₃ OC ₆ H ₄	-NC ₄ H ₈ N-2-C ₅ H ₄ N	3 HCl·1/2H ₂ O	95-7	D
41	2-CH ₃ OC ₆ H ₄	-NHC ₅ H ₉ i	HCl	112-14	D
42	2-C ₁₀ H ₇	-NC ₅ H ₇ -4-C ₆ H ₅ g	HCl	168-70	C
43	2-C ₁₀ H ₇	-NHCH(CH ₃) ₂	-	96-98	B
44	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	-N(CH ₃)C ₆ H ₁₁	-	50-2	C

(jatk.)

Taulukko I (jatk.)

Esimerk- ki n:o	Ar	$\begin{array}{c} \text{R}^1 \\ \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ \text{R}^2 \end{array}$	Suola	Sp. °C	Menetelmä
45	4-CH ₃ CONHC ₆ H ₄	-NHC ₆ H ₁₁	-	140-2	C
46	1-C ₁₀ H ₇	-NHC(CH ₃) ₂ CH ₂ OH	-	98-100	C
47	3,5-CH ₃ C ₆ H ₃	-NHC ₁₀ H ₁₅ ^j	HCl	229-31	C
48	5-C ₉ H ₇ ^k	-NHC ₆ H ₁₁	-	95-7	C
49	5-C ₉ H ₇	-NHCH(CH ₃) ₂	HCl·H ₂ O	103-5	C
50	2-CH ₃ -5-ClC ₆ H ₃	-NHC ₆ H ₁₁	HCl	189-92	C
51	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	-NHC ₁₀ H ₁₅ ^j	-	78-80	C
52	1-C ₁₀ H ₇	-NHC ₁₀ H ₁₅ ^j	HCl	195-7	C
53	1-C ₁₀ H ₇	-N(CH ₃)C ₈ H ₁₅	HCl	143-5	C
54	5-C ₉ H ₇ ^k	-NHC(CH ₃) ₂ CH ₂ OH	-	93-5	C
55	5-ClC ₅ H ₃ N ^l	-NHC ₆ H ₁₁	HCl·H ₂ O	-	C
56	1-C ₁₀ H ₇	-N(CH ₃)CH ₂ CH ₂ OH	HCl	115-17	C
57	1-C ₁₀ H ₇	-NHC ₅ H ₉	HCl	148-50	D
58	5-ClC ₅ H ₃ N ^l	-NHCH(CH ₃) ₂	2HCl·H ₂ O	174-77	C
59	4-C ₆ H ₅ -C ₆ H ₄	-NHC(CH ₃) ₂ CH ₂ OH	HCl	155-57	C
60	2-C ₂ H ₅ OC ₆ H ₄	-NHCH ₂ C ₆ H ₅	HCl	107-7	C
61	2-C ₂ H ₅ OC ₆ H ₄	-NC ₉ H ₁₆ ^m	HCl	140-2	C
62	2-C ₂ H ₅ OC ₆ H ₄	-NOC ₄ H ₆ (CH ₃) ₂ ⁿ	HCl	115-17	D
63	1-C ₁₀ H ₇	-NHC ₅ H ₉ -2-CH ₃	HCl	176-8	C

a. morfolino b. 3,5-dimetyylimorfolinyyli c. piperidino
 d. 4-fenyylipiperidino e. 4-fenyylipiperatsino f. 1,2,3,4-tetrahydroisokinolyyli
 g. 4-fenyyl-1,2,3,6-tetrahydro-1-pyridino
 h. 4-(2-pyridyyli)piperatsino i. syklopentyyli-amino
 j. 1-adamantyyliamino k. inden-5-yyli l. 5-kloori-2-pyridyyli
 m. 1-dekahydrokinoliini n. 1-(2,6-dimetyyli)-morfolino.

TAULUKKO II

Esimerkkien 5-63 yhdisteiden analyysitulokset

Esimerk- ki n:o	Empiiri- nen kaava	Laskettu			Löydetty		
		C	H	N	C	H	N
5	$C_{18}H_{23}ClNO_2$	64.75	7.81	4.72	63.97	7.52	4.51
6	$C_{18}H_{23}NO_3$	71.73	7.69	4.65	71.59	7.70	4.58
7	$C_{20}H_{30}ClNO_4$	62.57	7.88	3.65	62.51	7.68	3.73
8	$C_{21}H_{29}NO_2$	77.02	8.93	4.28	76.89	8.95	4.17
9	$C_{19}H_{26}ClNO_2$	67.95	7.80	4.17	67.73	7.79	4.06
10	$C_{21}H_{26}ClNO_3$	67.10	6.97	3.73	67.33	6.89	3.88
11	$C_{19}H_{26}ClNO_2$	67.94	7.80	4.17	67.90	7.78	3.72
12	$C_{14}H_{22}ClNO_2$	61.87	8.16	5.15	61.13	8.05	4.99
13	$C_{14}H_{21}NO_2F_3Cl$	51.30	6.46	4.27	51.24	6.42	4.41
14	$C_{19}H_{25}Cl_2NO_2$	61.62	6.80	3.78	61.42	6.77	3.88
15	$C_{19}H_{29}Cl_2NO_2$	61.62	6.80	3.78	61.72	6.89	3.88
16	$C_{19}H_{25}Cl_2NO_2$	61.62	6.80	3.78	61.56	6.68	3.83
17	$C_{14}H_{23}NO_3Cl_2$	51.86	7.15	4.32	51.85	7.17	4.40
18	$C_{18}H_{24}NO_2Cl$	67.17	7.52	4.35	67.22	7.56	4.31
19	$C_{22}H_{29}Cl_2NO_2$	64.39	7.12	3.41	64.10	7.28	3.57
20	$C_{21}H_{29}Cl_3N_2O_2$	56.32	6.53	6.25	56.07	6.47	6.24
21	$C_{15}H_{23}Cl_2NO_2$	56.26	7.24	4.37	56.00	7.23	4.30
22	$C_{19}H_{23}ClF_3NO_2$	58.54	5.95	3.59	58.35	6.00	3.75
23	$C_{19}H_{25}Cl_2NO_2$	61.62	6.80	3.78	61.51	6.85	3.64
24	$C_{18}H_{23}Cl_2NO_2$	60.68	6.51	3.93	60.75	6.58	3.96
25	$C_{19}H_{25}N_1O_3$	72.35	7.79	4.44	72.23	7.99	4.39
26	$C_{34}H_{48}O_5Cl_2N_2$	64.45	7.32	4.42	64.75	7.19	4.66
27	$C_{17}H_{21}Cl_2NO_2$	59.67	6.18	4.09	59.62	6.23	4.11
28	$C_{20}H_{25}Cl_2NO_2$	62.83	6.59	3.66	62.52	6.60	3.31
29	$C_{40}H_{58}Cl_2N_2O_5$	66.93	8.14	3.90	67.19	8.03	3.76
30	$C_{22}H_{30}N_2O_2$	74.54	8.53	7.90	74.36	8.61	8.03
31	$C_{44}H_{58}Cl_2N_2O_5$	69.00	7.63	3.66	68.59	7.72	3.70
32	$C_{23}H_{30}NO_2Cl$	71.21	7.79	3.61	71.26	7.88	3.42
33	$C_{19}H_{32}NO_2Cl$	66.74	9.43	4.10	66.72	9.46	3.98
34	$C_{18}H_{22}N_1O_2Cl_1$	67.60	6.93	4.38	67.28	6.96	4.37
35	$C_{27}H_{33}N_3O_{10}$	57.96	5.94	7.51	57.71	5.82	7.30
36	$C_{17}H_{27}NO_2$	73.61	9.81	5.05	73.32	9.64	4.94
37	$C_{22}H_{27}NO_6$	65.82	6.78	3.49	65.84	6.77	3.42
38	$C_{22}H_{33}NO_7$	62.39	7.85	3.31	62.15	7.68	3.15
39	$C_{17}H_{27}NO_4$	65.99	8.80	4.53	65.15	8.77	4.33
40	$C_{20}H_{35}Cl_3N_3O_4$	49.24	7.23	8.61	49.18	6.99	8.85
41	$C_{18}H_{26}ClNO_3$	60.85	8.30	4.43	60.71	8.12	4.34
42	$C_{25}H_{28}ClNO_2$	73.25	6.88	3.42	72.59	6.99	3.43
43	$C_{17}H_{23}NO_2$	74.69	8.48	5.12	74.21	8.50	5.02
44	$C_{18}H_{29}NO_3$	70.32	9.51	4.56	70.15	9.41	4.56
45	$C_{18}H_{28}N_2O_3$	67.47	8.81	8.74	67.35	8.75	8.65
46	$C_{18}H_{25}NO_3$	71.26	8.30	4.62	71.34	8.23	4.46

Taulukko II (jatk.)

Esimerk- ki n:o	Empiirinen kaava	Laskettu			Löydetty		
		C	H	N	C	H	N
47	$C_{22}H_{34}ClNO_2$	69.54	9.02	3.69	69.26	8.95	3.73
48	$C_{19}H_{29}NO_2$	75.21	9.63	4.62	75.04	9.55	4.60
49	$C_{16}H_{28}ClNO_3$	60.46	8.88	4.41	59.81	8.05	4.47
50	$C_{17}H_{26}ClNO_2$	58.79	7.55	4.03	58.54	7.70	3.93
51	$C_{21}H_{32}NO_4$	69.58	8.90	3.86	69.29	8.89	4.20
52	$C_{24}H_{35}ClNO_4$	65.96	8.07	3.20	66.31	7.85	3.25
53	$C_{23}H_{34}ClNO_2$	70.48	8.73	3.57	69.98	8.64	3.45
54	$C_{17}H_{25}NO_3$	69.59	9.27	4.77	69.66	9.24	4.65
55	$C_{15}H_{20}Cl_2NO_2$	51.00	7.42	7.93	51.19	7.32	8.02
56	$C_{17}H_{24}ClNO_3$	62.67	7.42	4.30	62.58	7.40	4.20
57	$C_{19}H_{26}ClNO_2$	67.94	7.80	4.17	67.76	7.78	4.21
58	$C_{12}H_{23}Cl_3N_2O_3$	41.22	6.63	8.01	42.27	6.27	8.09
59	$C_{20}H_{28}ClNO_3$	65.65	7.71	3.83	65.37	7.67	3.75
60	$C_{19}H_{26}ClNO_3$	64.86	7.45	3.98	64.83	7.35	4.23
61	$C_{21}H_{34}ClNO_3$	65.69	8.93	3.65	65.78	8.77	3.60
62	$C_{18}H_{30}ClNO_4$	60.07	8.40	3.89	60.04	8.28	3.81
63	$C_{20}H_{28}NO_2Cl$	68.65	8.06	4.00	68.28	8.06	3.85

Esimerkki 64

1-(2-metoksifenoksi)-4-ftaali-imido-2-butanoli

Seosta, jossa oli 24,6 g (0,1 moolia) 1-(2-metoksifenoksi)-4-kloori-2-butanolia, 18,5 g (0,1 moolia) kaliumftaali-imidiä, 150 ml dime-tyyliformamidia ja 150 ml tolueenia, keitettiin palauttaen 8 h. Jääh-tynyt suodatettu liuos laimennettiin 500 ml:lla vettä, tolueeniker-ros erotettiin ja pestiin vedellä, kunnes pesuneste oli neutraali. Tuote erottui pestystä tolueeniliuoksesta kiteisenä aineena, joka kiteytettiin uudelleen asetonista. Uudelleenkiteytetyn tuotteen sp. oli 108-110°C.

Analyysi:

laskettu kaavasta $C_{19}H_{19}NO_5$: C 66,85, H 5,61, N 4,10

löydetty: C 66,94, H 5,74, N 4,15

Esimerkki 65

1-(2-etoksifenoksi)-4-ftaali-imido-2-butanoli

Seos, jossa oli 30 g (0,12 moolia) 1-(2-etoksifenoksi)-4-kloori-2-

butanolia ja 18,5 g (0,10 moolia) kaliumftaali-imidiä, kuumennettiin hitaasti 130°C:een 10 minuutin kuluessa ja sitten 160°C:ssa tunnin ajan sekoittaen. Reaktioseos uutettiin 250 ml:lla kuumaa tolueenia. Tolueeniuutoksen jäähtyessä siitä erkani kiteinen kiinteä aine. Tämä kiteytettiin uudelleen tolueenista, sp. 93-95°C.

Analyysi:

laskettu kaavasta $C_{20}H_{21}NO_5$: C 67,59, H 5,96, N 3,94

löydetty: C 67,78, H 6,03, N 4,06

Keksintö tuo esille myös eläville eläimille annettavia farmaseuttisia koostumuksia, jotka sisältävät aktiiviaiaineena ainakin yhtä keksinnön mukaista yhdistettä yhdessä farmaseuttisen kantoaineen tai laimennusaineen kanssa. Yhdisteet on siten saatettu oraaliin, rektaaliin, parenteraaliin tai intrakardiaaliin lääkeantoon sopivaan muotoon. Siten esimerkiksi oraaliin lääkeantoon tarkoitettut koostumukset ovat edullisesti kiinteitä ja voivat olla kapseleina, tabletteina tai päällystettyinä tabletteina, jotka sisältävät tavallisia farmaseuttisia kantoaineita. Sopivia laimennusaineita ovat esimerkiksi laktoosi, peruna, ja maissitärkkelys, talkki, gelatiini ja steariini- ja piihappo, magnesiumstearaatti ja polyvinyylipyrrolidoni.

Parenteraaliin lääkeantoon kantoaine tai laimennusaine voi olla ampulleihin täytetty steriili, parenteraalisesti hyväksyttävä neste, esim. vesi, tai parenteraalisti hyväksyttävä öljy, esim. maapähkinäöljy.

Rektaaliin lääkeantoon kantoaine voi olla suppositoriperusaine, esim. kaakaovoi tai glyseridi.

Koostumukset ovat edullisesti annosmuodossa, jolloin jokainen yksikkö on sopiva määrätyn aktiiviaiaineannoksen antamiseen. Esimerkkejä edullisista keksinnön mukaisista annosyksikkömuodoista ovat tabletit, päällystetyt tabletit, kapselit, ampullit ja suppositorit. Oraaliin lääkeantoon sopiva annosyksikkö sisältää sopivimmin 10-40 mg aktiiviaiainetta; intrakardiaaliin tai intravenöösiin lääkeantoon annosyksikkö sisältää sopivasti 1-2 mg aktiiviaiainetta cm^3 :ä kohti, kun taas intramuskulaarissa lääkeannossa jokainen annosyksikkö sisältää sopivasti 5-10 mg aktiiviaiainetta cm^3 :ä kohti.

Alla on esimerkkejä koostumuksista, joiden aktiiviaiinemäärät ovat edullisella alueella:

Farmakologinen koe

Nukutetuilla koirilla mitattiin testattavien yhdisteiden kykyä vastustaa isoproteronolilla aikaansaatu sydämen lisääntynyt lyöntinopeus, jolloin saatiin yhdisteen β -adrenerginen salpausvaikutus. Koirille annettiin määräjain annos isoproteronolia kunnes saavutettiin sydämen lyöntinopeuden maksimisuus. Lisättiin laskimonsisäisesti keksinnön mukaista yhdistettä tai vertailuvhdistettä, ja tämän jälkeen annettiin taas isoproteronolisarja kunnes saavutettiin maksimi lyöntinopeuden lisäys. Laadittiin kutakin isoproteronoliannosta vastaava reaktio testattavan yhdisteen läsnäollessa ja määritettiin kutakin testattavan yhdisteen pitoisuutta vastaava isoproteronolin maksimi annos (MD_{50}). Testattavien yhdisteiden teho propanalolin suhteen määritettiin vertaamalla MD_{50} suhdetta testattavan yhdisteen annoksen kasvuun.

Taulukko III

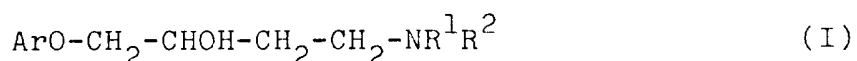
Esimerkki	Sydämen rytmihäiriöitä estävä vaikutus	β -adrenerginen salpausvaikutus ja suhteellinen teho
46	12,5	-
47	7,0	-
14	19,0	-
15	3,5	-
17	5,0	-
7	1,75	3,3
19	9,3	-
6	5,5	-
23	9,3	-
3	3,5	-
28	3,0	-
37	8,0	-
42	2,25	-
51	1,5	-
Propanaloli	2,85	-
Lidokaiini	2,25	-
A	2,75	3,3
B	2,0	0,67

Niiden taulukon 1 yhdisteiden, joilla β -adrenerginen salpausvaikutus mitattiin, sydämen rytmihäiriöitä estävä vaikutus on samaa suu-

ruusluokkaa kuin propanalolin kun taas niiden β -adrenerginen salpausvaikutus on pienempi, jolloin sydämeen ja hengityselimiin kohdistuvat sivuvaikutukset vähenevät. Yhdisteet A ja B taulukossa 1 ovat FI-hakemuksen 750443 mukaisia yhdisteitä.

Patenttivaatimukset

1. Analogiamenetelmä uusien, sydämen rytmihäiriöitä vastustavien ja vähäisen β -adrenergisen salpausvaikutuksen omaavien 1-aryylioksi-4-amino-2-butanolien valmistamiseksi, joilla on kaava I

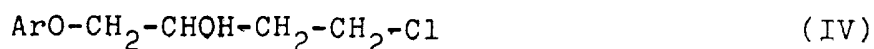


jossa

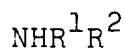
Ar on 1-naftyyli, 2-naftyyli, inden-4-(tai 5-)yyli, 3-(tai 5-)kloori-2-pyridyyli, bifenylyli, fenyyli, monosubstituoitu fenyyli, jolloin substituenttina on kloori, trifluorimetyyli, metoksi, etoksi tai asetyyliamino tai disubstituoitu fenyyli, jolloin substituenttina on dimetyyli tai kloori-metyyli,

R^1 on 1-5 hiiliatomia sisältävä alempi alkyyli, fenyyli, fenyyli-alkyyli, jossa alkyyli-ryhmässä on 1-3 hiiliatomia, 2-hydroksime-tyyli-2-propyyli, hydroksietyyli, adamantyyli, dimetyylifenyyli, 5-8 hiiliatomia sisältävä sykloalkyyli tai metyyli-syklopentyyli,

R^2 on vety tai 1-5 hiiliatomia sisältävä alempi alkyyli, tai R^1 ja R^2 muodostavat yhdessä viereisen typpi-atomin kanssa hetero-syklisen tähteen, joka on morfolino, 3,5-dimetyylimorfolinyyli, piperidino, 4-fenyyli-piperidino, 4-fenyyli-piperatsino, 1,2,3,4-tetrahydroisokinolyyli, 4-fenyyli-1,2,3,6-tetrahydro-1-pyridino, 4-(2-pyridyyli)-piperatsino, 1-(2,6-dimetyyli)-morfolino, syklo-pentyyliamino, 1-adamantyyliamino, 1-dekahydrokinoliini tai ftaali-imido sillä ehdolla, että R^2 ei ole vety kun Ar on 1-naftyyli, fe-nyyli tai kloorilla tai metoksilla substituoitu fenyyli ja kun R^1 on isopropyyli, fenyyli-propyyli tai sykloheksyyli, ja näiden farmaseuttisesti hyväksyttävien happoadditiosuolojen valmistami-seksi, t u n n e t t u siitä, että kaavan IV



mukainen 1-aryylioksi-4-kloori-2-butanoli saatetaan reagoimaan kaavan V



(V)

mukaisen amiinin kanssa, jolloin saadaan uusia 1-aryylioksi-4-amino-2-butanoleja, joissa kaavoissa Ar, R^1 ja R^2 merkitsevät samaa kuin edellä.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että Ar on 1-naftyyli.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että Ar on monosubstituoitu fenyyli.

4. Patenttivaatimuksen 3 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että monosubstituoitu fenyyli on 2-metoksifenyyli.

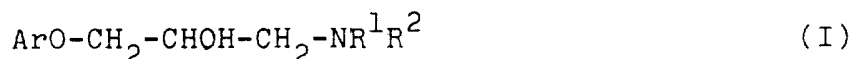
5. Patenttivaatimuksen 2 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että R^1 on syklopentyyli ja R^2 on vety.

6. Patenttivaatimuksen 3 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että monosubstituoitu fenyyli on 2-etoksifenyyli, ja R^1 ja R^2 muodostavat yhdessä viereisen typpi-atomin kanssa ftaali-imido-tähteen.

7. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että Ar on 5-kloori-2-pyridyyli, R^1 on isopropyli ja R^2 on vety.

Patentkrav

1. Analogiförfarande för framställning av nya 1-aryloxi-4-amino-2-butanoler med antiarytmiska och liten β -adrenergisk hämmingsaktivitet, vilka har formeln I

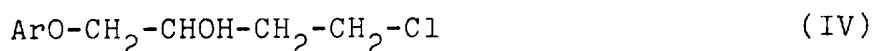


där

Ar betecknar 1-naftyl, 2-naftyl, inden-4(eller 5-)yl, 3-(eller 5-)klor-2-pyridyl, bifenyl, fenyl, monosubstituerad fenyl, varvid substituenten är klor, trifluormetyl, metoksi, etoksi eller acetylamino eller disubstituerad fenyl, varvid substituenterna utgörs av dimetyl eller klor-metyl,

R^1 betecknar lägre alkyl med 1-5 kolatomer, fenyl, fenylalkyl, där alkylradikalen innehåller 1-3 kolatomer, 2-hydroximetyl-2-propyl, hydroxietyl, adamantyl, dimetylefenyl, cykloalkyl med 5-8 kolatomer eller metylcyklopentyl,

R^2 betecknar väte eller en lägre alkyl innehållande 1-5 kolatomer, eller R^1 och R^2 tillsammans med den intilliggande kväveatomen bildar en heterocyklisk rest, vilken kan vara morfolino, 3,5-dimetylmorfolinyl, piperidino, 4-fenylpiperidino, 4-fenylpiperazino, 1,2,3,4-tetrahydroisokinolyl, 4-fenyl-1,2,3,6-tetrahydro-1-pyridino, 4-(2-pyridyl)piperazino, 1-(2,6-dimetyl)morfolino, cyklopentylamino, 1-adamantylamino, 1-dekahydrokinolin eller ftalimid med det villkoret att R^2 icke kan vara väte då Ar är 1-naftyl, fenyl eller med klor eller metoksi substituerad fenyl och då R^1 är isopropyl, fenylpropyl eller cyklohexyl, eller för framställning av farmaceutiskt acceptabla syraadditionssalt därav, k ä n n e t e c k n a t av att 1-aryloxi-4-klor-2-butanol med formeln IV



bringas att reagera med en amin med formeln V



varvid erhålles nya 1-aryloxi-4-amino-2-butanoler, i vilka formler Ar, R^1 och R^2 betecknar samma som ovan.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t av att Ar är 1-naftyl.

3. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t av att Ar är monosubstituerad fenyl.

4. Förfarande enligt patentkravet 3, k ä n n e t e c k n a t av att den monosubstituerade fenylen är 2-metoksifenyl.

5. Förfarande enligt patentkravet 2, k ä n n e t e c k n a t av att R^1 är cyklopentyl och R^2 väte.

6. Förfarande enligt patentkravet 3, k ä n n e t e c k n a t av att den monosubstituerade fenylen är 2-etoksifenyl, och R^1 och R^2

tillsammans med den intilliggande kväveatomen bildar en ftalimido-rest.

7. \Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t
av att Ar är 5-klor-2-pyridyl, R¹ är isopropanol och R² är väte.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia:-Offentliga finska patentansökningar:
750 443.

Patenttijulkaisuja:-Patentskrifter: Suomi-Finland(FI) 44 392, 55 175, 55 024,
56 168 (C 07 C 93/06).