

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 853057 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **853057**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification (IPC⁴)
C07C235/34

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **09.08.1985**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **09.08.1985**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **10.02.1986**

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

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

09.08.1984 GB 8420303

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Glaxo Group Limited, 980 Great West Road, BRENTFORD MIDDLESEX TW8 9GS, ISO-BRITANNIA, (GB)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Newton, Roger Frank, United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)

2 • Middlemiss, David, United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)

3 • Naylor, Alan, United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)

4 • Meerholz, Clive Alwin, United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)

5 • Willbe, Charles, United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

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

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

Fenetanoliamiinijohdokset.

Fenetanolaminderivat.

Fenetanoliamiini johdokset. - Fenetanolaminderivat.

Tämän keksinnön kohteena ovat fenetanoliamiini johdokset, joilla on kardiotoninen ja vasodilatorinen aktiivisuus, niiden valmistusmenetelmät, niitä sisältävät farmaseuttiset seokset ja niiden käyttö lääketieteessä, erityisesti sydämen toimintavajavuuden hoidossa.

Sydämen toimintavajavuudelle on tunnusomaista sydämen kykenemättömyys pumpata riittäviä määriä verta kehon käyttöön. Tämän seurauksena tapahtuu refleksimäinen kasvu sympateettisessä käyttövoimassa sydän- ja verisuonijärjestelmään, mikä aiheuttaa kohonneen sydämen lyöntinopeuden ja supistusvoiman ja suuremman suonivastuksen. Suurempi suonivastus edelleen vastustaa io vaaran alaista sydäntä, ja muodostuu vuorovaikutus, jolloin vastuksen kasvu (jonka tavoitteena on aivojen verivirran ylläpito) progressiivisesti pahentaa tilaa.

Sydämen toimintavajavuuden hoidossa on yleisesti kyse sydämen supistuvoiman lisääminen tai perifeerisen verisuonijärjestelmän vastuksen pienentäminen. Tähän mennessä sydämen toimintavajavuuden hoidossa yleisimmin käytetyt aineet ovat olleet digitaalis-glykosideja, jotka lisäävät sydämen supistusvoimaa, so. Ne parantavat sen pumppausvaikutusta. Näillä kardiotonisilla aineilla on kuitenkin haittana ei-toivottu toksisuus. Muilla aineilla kuten dopamiinilla ja dobutamiinilla on haittana se, että niillä kuten isoprenaliinilla, adrenaliinilla ja noradrenaliinilla on lyhyt vaikutusaika ja ne ovat inaktiivisia oraalisen käytön jälkeen tai aiheuttavat ei-toivottuja sivuvaikutuksia.

Äskettäin on havaittu, että sydämen toimintavajavuuden hoidossa on edullista käyttää vasodilaattoreita alentamaan perifeerista suonivastusta (so. alentamaan verisuonien vastusta sydämen pumppausvaikutukselle). Vasodilatoivilla aineilla kuten nitroprussidilla ja hydraalatsiinilla on kuitenkin yleisenä sivuvaikutuksena se, että ne aiheuttavat ei-toivottuja sivuvaikutuksia kuten päänsärkyä ja refleksitakykardiaa.

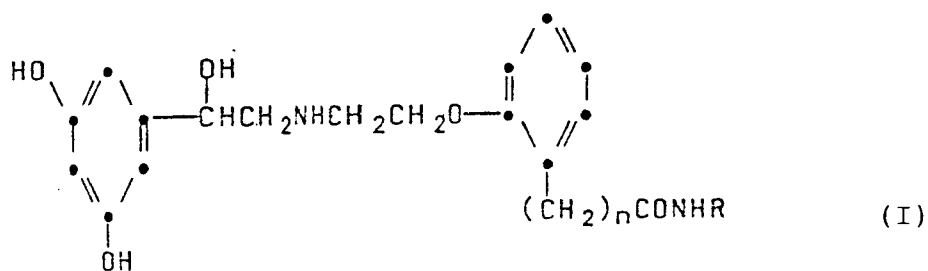
Kardiotonisen aineen ja vasydilaattorin yhdistelmä on erityisen arvokas sydämen toimintavajavuuden hoidossa. Tällaista aineiden yhdistelmää annettaessa on toivottavaa, että niillä on samankaltaiset farmakokineettiset profiilit niin, että molemmat aineet ovat aktiivisia samanlaisen aikojen kuluessa. Tämä on usein hyvin vaikea saavuttaa yhdisteillä, joilla on erilaiset rakenteet.

Toksisuudeltaan alhaiset yhdisteet, jotka lisäävät sydämen supistumisvoimaa ja alentavat perifeerista verisuonien vastusta vaikuttamatta liian paljon sydämen lyöntinopeuteen ja joilla on pitkä vaikutusaika, olisivat siten hyvin arvokkaita sydämen toimintavajavuuden hoidossa. Toivottavaa olisi myös aktiivisuus oraalisen antamisen jälkeen.

Fenetanoliamiinit, joilla on suuri joukko substituentteja fenyyllirenkaassa ja aminoryhmässä, ovat tunnettuja. Tällaisilla yhdisteillä on monia erilaisia aktiivisuuksia, esim. β -adrenoreseptoreita salpaava, vasodilatoiva, bronkodilatoiva ja paikallisanesteettinen aktiivisuus. Monille näistä yhdisteistä on löydetty käyttöä sellaisten tilojen hoidossa kuten hypertensio, sydämen arrytmiat, sydämen toimintavajavuus, angiina, astma ja klaukooma.

Olemme nyttemmin löytäneet pienen ryhmä fenetanoliamiineja, joilla on tietty yhdistelmä substituentteja fenyyllirenkaassa ja aminoryhmässä. Nämä yhdisteet lisäävät sydämen supistumisvoimaa ja alentavat perifeeristä verisuoniston vastusta. Fenetanoliamiinien tätä erityisryhmää ei ole esitetty aikaisemmassa kirjallisuudessa, ja olemme havainneet, että nämä yhdisteet ovat kardiotoonisia aineista ja vaikuttavat vasodilattoreina ja niitä voidaan käyttää sydämen toimintavajavuuden hoidossa.

Keksintö tuo siten esiin yleiskaavan (I) mukaiset yhdisteet



jossa R on vetyatomi tai suoraketjuinen C_{1-3} alkyyliryhmä ja n on 1 tai 2, ja niiden fysiologisesti hyväksyttävät happoadditiosuolat, solvaatit ja metabolisesti labiilit esterit.

Huomattakoon, että keksinnön mukaisissa yhdisteissä on asymmetrinen hiiliatomi, nimittäin $-CO(OH)-$ ryhmä, ja siten on olemassa kaksi optisesti aktiivista yleiskaavan (I) mukaista enantiomeeria. Käsillä oleva keksintö käsittää sekä kaavan (I) mukaisten yhdisteiden yksittäiset isomeeriset muodot että kaikki tällaisten enantiomeerien seokset.

Kaavan (I) mukaisten yhdisteiden fysiologisesti hyväksyttävät happoadditiosuolat voivat olla peräisin epäorgaanisista tai orgaanisista hapoista. Esimerkkejä tällaisista suoloista ovat hydrokloridit, hydrobromidit, sulfaatit, fosfaatit, bentsoaatit, p-tolueenisulfonaatit, metaanisulfonaatit, sulfamaatit, askorbaatit, tarttraatit, sitraatit, maleaatit, salisylaatit, fumaraatit, sukkinaatit, laktaatit, gluteraatit, glutakonaatit, asetaatit tai trikarballylaatit. Parhaina pidettyjä happoadditiosuoloja ovat hydrokloridit, fumaraatit ja fosfaatit.

Fysiologisesti hyväksyttäviä, metabolisesti labiileja esterijohdoksia voidaan muodostaa asyloimalla mikä tahansa hydroksyyli-ryhmä yleiskaavan (I) mukaisessa emäyhdisteessä. Esimerkkejä tällaisista estereistä ovat alemmat alkanoaatit, kuten asetaatit tai pivaloaatit. Näiden esterijohdosten lisäksi käsillä olevan keksinnön piiriin sisältyvät yleiskaavan (I) mukaiset yhdisteet muina fysiologisesti hyväksyttävinä vastaavina yhdisteinä, so. fysiologisesti hyväksyttävinä yhdisteinä, jotka metabolisesti labiilien esterien tavoin muuntuvat in vivo yleiskaavan (I) mukaisiksi emäyhdisteiksi. Keksintö käsittää myös yleiskaavan (I) mukaisten yhdisteiden solvaatit, erityisesti hydraatit.

Eläinkokeet ovat osoittaneet, että yleiskaavan (I) mukaiset yhdisteet alhaisina annostuksina lisäävät sydänlihaksen supistumisvoimaa ja alentavat perifeeristä kokonaisvastusta. Keksinnön mukaiset yhdisteet ovat tehokkaita meokardiatoiminnan stimulantteja ja toimivat vasodilaattoreina. Tunnettuihin kardiotoonisiin aineisiin

kuten isoprenaliiniin ja dobutamiiniin verrattuna keksinnön mukaisilla yhdisteillä on lisäksi erityisinä etuina se, että niillä on pidempi vaikutusaika, ja lisäksi ne absorboituvat ruoansulatuskanavasta, mistä on osoituksena niiden aktiivisuus oraalisen antamisen jälkeen. Olemme havainneet, että yleiskaavan (I) mukaiset yhdisteet selektiivisesti salpaavat vaskulaarisia α_1 -adrenoreseptoreita ja stimuloivat sydänlihaksen β_1 -adrenoreseptoreita. Yhdisteillä ei ole mitään merkkejä toksisuudesta korkeimmilla testatuilla annoksilla.

Käsillä oleva keksintö tuo esiin myös kaavan (I) mukaiset yhdisteet joissa ero on vetyatomi, metyylliryhmä tai etyylliryhmä, ja n on 1 tai 2, ja niiden fysiologisesti hyväksyttävät happoadditiosuolat, solvaatit ja metabolisesti labiilit esterit.

Kaavan (I) mukaisten yhdisteden eräässä suositellussa ryhmässä n on 1.

Kaavan (I) mukaisten yhdisteiden eräässä toisessa suositellussa ryhmässä r on vetyatomi.

Erityisen hyvänä pidetty yhdiste on 2-/2-//2-(3,5-dihydroksifenyyli)-2-hydroksietyyli/amino/etoksi/bentseeniasetamidi ja sen fysiologisesti hyväksyttävät happoadditiosuolat, esim. fumaraatti tai fosfaatti, tarkoituksenmukaisesti sen (R) ja (S) isomeerien raseemisena seoksena.

Keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan käyttää sydämen toimintavajavuuden, kardiogeenisen shokin tai iskeemisen sydäntaudin hoidossa.

Keksintö tuo siten edelleen esiin yleiskaavan (I) mukaiset yhdisteet ja niiden fysiologisesti hyväksyttävät happoadditiosuolat ja metabolisesti labiilit esterit käytettynä sydämen toimintavajavuuden hoidossa tai profylaksiassa ihmis- tai eläinkohteessa.

Kaavan (I) mukaiset yhdisteet ja niiden fysiologisesti hyväksyttävät happoadditiosuolat ja metabolisesti labiilit esterit voidaan formuloida annettavaksi millä tahansa sopivalla tavalla. Keksintö

käsittää siten myös farmaseuttiset seokset, jotka sisältävät vähintään yhtä kaavan (I) mukaista yhdistettä tai sen fysiologisesti hyväksyttävää suolaa, solvaattia tai metabolisesti labiilia esteriä, sovitettuna käytettäväksi ihmislääketieteessä tai eläinlääketieteessä. Tällaiset seokset voidaan tehdä käytettäväksi tavalliseen tapaan seoksena yhden tai useamman fysiologisesti hyväksyttävän kantajan tai apuaineen kanssa.

Kesksinnön mukaiset yhdisteet voidaan siten formuloida oraalista, bukkalista, parenteraalista tai rektaalista antamistapaa varten tai muotoon, joka voidaan antaa inhaloimalla tai insufflatoimalla. Parhaana pidetään oraalista antamistapaa.

Oraaliseen antamiseen tarkoitettut tabletit ja kapselit voivat sisältää tavanomaisia apuaineita kuten sideaineita, esim. siirappia, akaasia, kelatiinia, sorbetolia, trakanttia, tärkkelyslimaa tai polyvinyylipyrrolidonia; täyteaineita, esim. laktoosia, sokeria, mikrokiteistä selluloosaa, maissitärkkelystä, kalsiumfosfaattia tai sorbitolia; voiteluaineita, esim. magnesiumstearaattia, steariinihappoa, talkkia, polyetyleeniglykolia tai silikaa; hajotusaineita, esim. perunatarkkelystä tai natriumtarkkelysglykollaattia; tai kostutusainetta kuten natriumlauryylisulfaattia. Tabletit voidaan päällystää alalla yleisesti tunnetuilla menetelmillä. Oraaliset nestemäiset valmisteet voivat olla esim. vesipitoisina tai öljymäisinä suspensioina, liuoksina, emulsiona, siirappeina tai elikseirinä tai ne voivat olla kuivatuuotteina, joka konstituoidaan ennen käyttöä vedellä tai muulla sopivalla väliteaineella. Tällaiset nestemäiset valmisteet voivat sisältää tavanomaisia lisäaineita kuten suspendointiaineita, esim. sorbitolisiirappia, metyyli-selluloosaa, glukoosi/sokerisiirappia, kelatiinia, hydroksietyyli-selluloosaa, karboksimeytyyli-selluloosaa, alumiinistearaattigeeliä tai hydrattuja syötäviä rasvoja; emulgointiaineita, esim. lesitiiniä, sorbitaanimono-oleaattia tai akaasia; ei-vesipitoisia väliteaineita (jotka voivat sisältää syötäviä öljyjä), esim. manteliöljyä, fraktioitua kookospähkinäöljyä, öljyestereitä, propyleeniglykolia tai etyyli-alkoholia; ja säilytysaineita, esim. metyyli- tai propyyli p-hydroksibentsoaatteja tai sorbiinihappoa. Yhdisteet tai niiden suolat tai esterit voivat myös olla formuloitu lääkepuikkoina, esim.

puikkoina, jotka sisältävät tavanomaisia lääkepuikkojen perusaineita kuten kaakaovoita tai muita glyseridejä.

Bukkaalista antamistapaa varten seos voi olla tavalliseen tapaan formuloituina tabletteina tai pastilleina.

Kaavan (I) mukaiset yhdisteet ja niitä fysiologisesti hyväksyttävät happoadditiosuolat ja metabolisesti labiilit esterit voivat olla myös formuloitu niin, että ne annetaan parenteraalisesti injisoimalla tai jatkuvana infuusiona. Ruiskeformulaatiot voivat olla yksikköannosmuodossa ampulleissa tai moniannoksisissa säiliöissä, joihin on lisätty säilytysainetta. Seokset voivat olla muodoltaan esim. suspensioina, liuoksina tai emulsioina öljy- tai vesi-väliteaineissa, ja ne voivat sisältää formulointiaineita kuten suspendointiaineita, stabilointiaineita ja/tai dispergointiaineita. Aktiivinen ainesosa voi vaihtoehtoisesti olla jauhemuodossa, joka konstituoidaan ennen käyttöä sopivalla väliteaineella, esim. steriilillä, pyrogeenittomalla vedellä.

Inhalaatiotietä tapahtuvaa antamista varten keksinnön mukaiset yhdisteet annetaan tarkoituksen mukaisesti aerosolisuihkeina painepakkauksista käyttämällä sopivaa ponneainetta, esim. diklooridifluorimetaania, trikloorifluorimetaania, diklooritetrafluorietaania, hiilidioksidia tai muuta sopivaa kaasua, tai sumuttimesta. Paineaerosolin tapauksessa annostusyksikkö voidaan määrätä käyttämällä venttiiliä, joka välittää annostelun määrän.

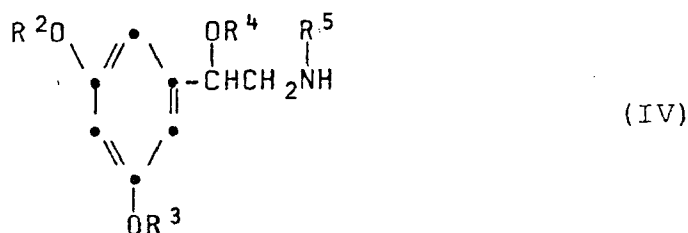
Inhalaatiotietä tapahtuvaa antamista varten voivat keksinnön mukaiset yhdisteet olla vaihtoehtoisesti kuivana jauheseoksena, esim. yhdisteen sopivan perusjauheen kuten laktoosin tai tärkkelyksen jauheseoksena. Jauheseos voi olla yksikköannostusmuodossa esim. kapsелеissa tai patruunoissa, jotka on esim. kelatiinista, tai kuplapakkauksissa, joista jauhe voidaan antaa inhalaattorin tai insufflaattorin avulla.

Kun seokset sisältävät annostusyksiköitä, kukin yksikkö sisältää parhaiten aktiivista yhdistettä 5 mg - 500 mg, edullisesti 25 - 400 mg, kun yhdisteet annetaan oraalisesti. Aikuisen ihmisen hoi-

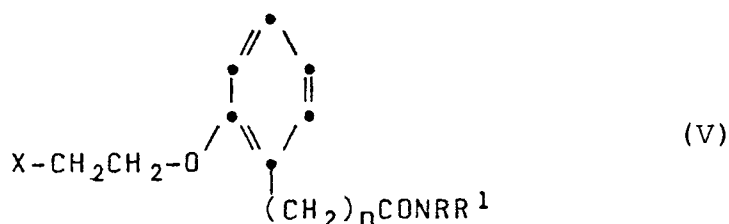
(jossa R ja n tarkoittavat samaa kuin kaavassa I, R¹ on vetyatomi tai suojaryhmä ja Y on vety, kun -NA on -NR⁵CH₂CH₂X, -N  tai N^{R5} , tai Y on ryhmä CH₂CH₂X, jossa X tarkoittaa samaa kuin edellä, kun -NA on -NHR⁵) välisellä alkylointireaktiolla, minkä jälkeen poistetaan mahdolliset läsnäolevat suojaryhmät jäljempänä kuvatulla tavalla.

Esimerkkejä ryhmästä X ovat halogeeniatomi kuten kloori-, bromi- tai jodiatomi tai hydrokarbyylisulfonyylioksiryhmä kuten metaanisulfonyylioksi tai p-tolueenisulfonyylioksi. Kun X on kloori tai bromi reaktiota voidaan helpottaa lisäämällä jodia kuten natriumjodidia.

Menetelmän eräässä yksittäisessä suoritussuorituksessa voidaan yleiskäytännön (I) mukaiset yhdisteet valmistaa alkyloimalla kaavan (IV) mukainen amiini



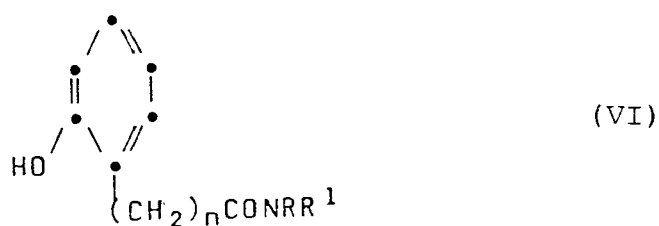
kaavan (V) mukaisella alkylointiaineella



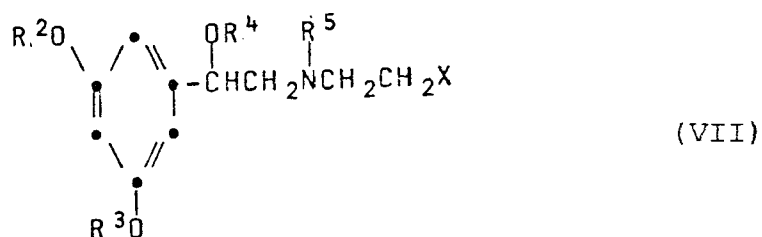
minkä jälkeen poistetaan mahdollisesti läsnäolevat suojaryhmät jäljempänä kuvatulla tavalla.

Reaktio suoritetaan parhaiten emäksen kuten alkalimetallibikarbo-
naatin tai karbonaatin esim. natriumbikarbonaatin tai kaliumkarbo-
naatin tai amiinin, esim. di-isopropyylietyyliamiini tai hopeaok-
sidin läsnäollessa ja liuoksessa missä tahansa lämpötilassa välil-
lä -20 - +100°C. Sopiviin reaktioliuottimiin kuuluvat eetterit,
esim. dioksaani, asetonitriili, substituoidut amidit. esim. N,N-
dimetyyliformamidi ja hiilivedyt, esim. bentseeni.

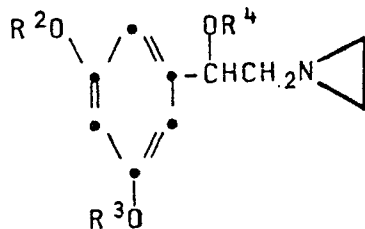
Menetelmän eräässä toisessa suoritustavassa voidaan kaavan (I) mukaiset yhdisteet valmistaa alkyloimalla kaavan (VI) mukainen fenoli



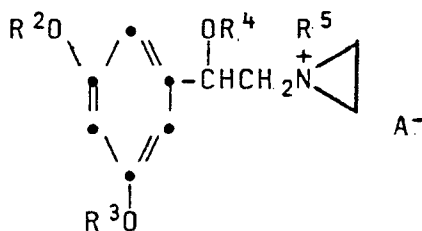
kaavan (VII) mukaisella alkylointiaineella



minkä jälkeen poistetaan mahdollisesti läsnäolevat suojaryhmä jäljempänä kuvatulla tavalla. Kaavan (VII) mukaiset yhdisteet voivat vaihtoehtoisesti olla atsiridiinin muodossa:



tai atsiridiniumsuolana:

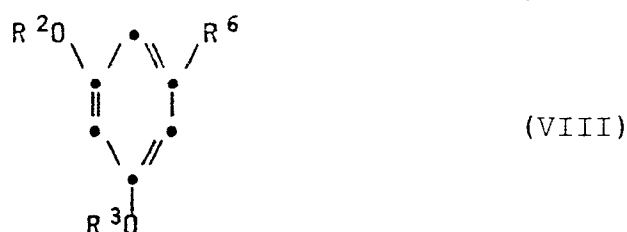


jossa A- on anioni kuten halogenidijoni.

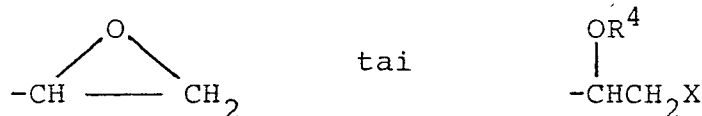
Reaktio suoritetaan parhaiten emäksen läsnäollessa. Sopivia emäksiä ovat epäorgaaniset emäkset kuten natriumhydroksidi, natriumhydridi, kaliumkarbonaatti tai kalium t-butoksidi, orgaaniset emäkset kuten

di-isopropyylietyyliamiini ja emäksiset joninvaihtohartsit kuten amberlite. Kaavan (VI) mukaista yhdistettä voidaan vaihtoehtoisesti käyttää fenolaattisuolana, esim. natriumsulana. Reaktio suoritetaan tarkoituksenmukaisesti mediumissa kuten vedessä; asetonitrilissä; alkoholissa, esim. metanolissa; tai ketonissa, esim. asetonissa tai metyyli-isobutyryliketonissa ja lämpötilassa välillä -20 - $+150^{\circ}\text{C}$, parhaiten 20 - 100°C .

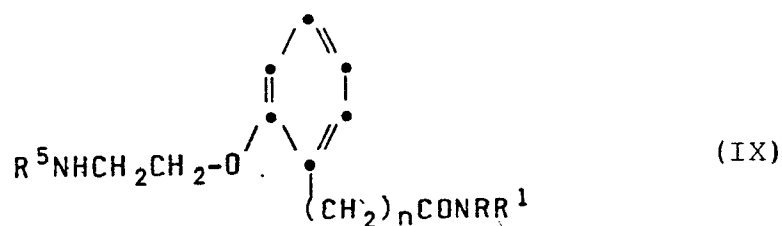
Toisessa yleismenettelässä (2) kaavan (I) mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa saattamalla kaavan (VIII) mukainen yhdiste



(jossa R^2 ja R^3 tarkoittavat samaa kuin yleismenettelässä (1) ja R^6 on ryhmä



jossa R^4 ja X tarkoittavat samaa kuin yleismenettelässä (1) reagoimaan kaavan (IX) mukaisen amiinin kanssa



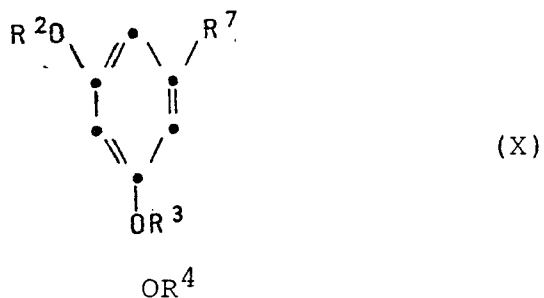
(jossa R , R^1 , R^5 ja n tarkoittavat samaa kuin edellä yleismenettelässä (1)), minkä jälkeen poistetaan mahdollisesti läsnäolevat suojaryhmät jäljempänä kuvatulla tavalla.

Tämä reaktio voidaan suorittaa joko liuottimen läsnäollessa tai ilman sitä lämpötilassa 0 - 150°C , parhaiten 20 - 100°C . Sopiviin

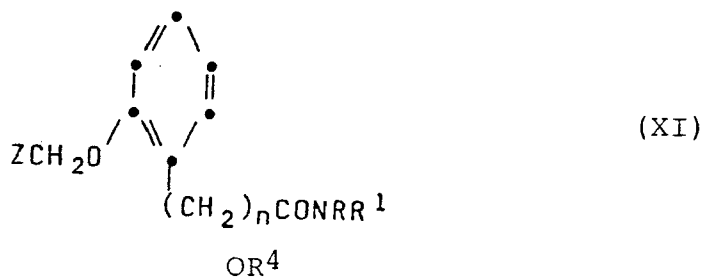
liuottimiin kuuluvat alkoholit, esim. metanoli tai etanoli; halogenoidut hiilivedyt, esim. kloroformi tai dikloorimetaani; substituoitunut amiinit, esim. N,N-dimetyyliformamidi; eetterit, esim. dietyylieetteri tai tetrahydrofuraani; asetonitriili; esterit, esim. etyyliasetatti; ja vesi ja tällaisten liuottimien seokset.

Kun R^6 on ryhmä $-\overset{\text{OR}^4}{\underset{|}{\text{CH}}}\text{CH}_2\text{X}$, reaktio voidaan suorittaa emäksen kuten natriumkarbonaatin, kaliumkarbonaatin, natriumhydroksidin tai orgaanisen emäksen kuten pyridiinin läsnäollessa. Vaihtoehtoisesti voidaan käyttää kaavan (IX) mukaisen amiinin ylimäärää.

Yleismenetelmässä (3) kaavan (I) mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa pelkistävän alkyloinnin avulla. Siten kaavan (X) mukainen yhdiste



(jossa R^7 on ryhmä $-\text{COCHO}$ tai $-\text{CHCH}_2\text{NHR}^5$ ja R^2 , R^3 , R^4 ja R^5 tarkoittavat samaa kuin edellä yleismenetelmässä (1)) voidaan saattaa reagoimaan kaavan (XI) mukaisen yhdisteen kanssa

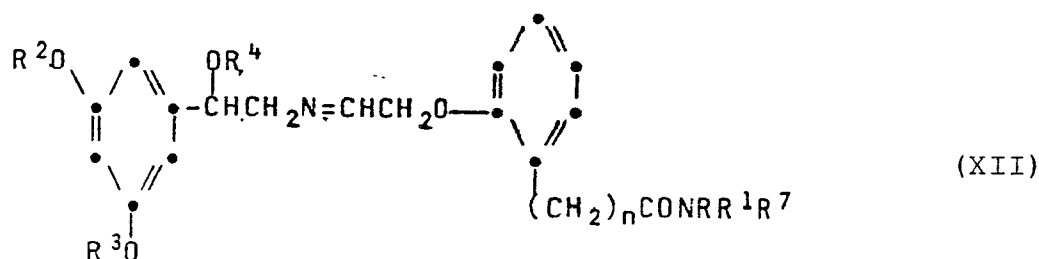


(jossa Z on ryhmä CHO , kun R^7 on $-\overset{\text{OR}^4}{\underset{|}{\text{CH}}}\text{CH}_2\text{NHR}^5$ tai Z on ryhmä CH_2NHR^5 , kun R^7 on $-\text{COCHO}$ ja R , R^1 , R ja n tarkoittavat samaa kuin edellä yleismenetelmässä (1)) pelkistimen läsnäollessa, minkä jälkeen poistetaan mahdollisesti läsnäolevat ryhmät jäljempänä kuvattulla tavalla.

Yleismenetelmän (3) eräessä yksittäisessä suoritussuorituksessa kaavan (X) mukainen yhdiste, jossa R^7 on $\text{CH}(\text{OR}^4)\text{CH}_2\text{NHR}^5$, saatetaan rea-

goimaan kaavan (XI) mukaisen yhdisteen kanssa, jossa Z on CHO, pelkistimen läsnäollessa. Esimerkkejä sopivista pelkistimistä ovat alkalimetalli- tai maa-alkalimetalliboorihydridi tai syanoboorihydridi kuten natriumboorihydridi tai syanoboorihydridi, käyttämällä alkoholisa kuten etanolia tai propanolia liuottimena, tai vetykatalyyttin läsnäollessa kuten raney-nikkeli, platina, platinaoksidi, palladium tai rhodium käyttämällä reaktioliuottimena alkoholia, esim. etanolia; eetteriä, esim. dioksaania tai esterä, esim. etyyliasettaattia. Katalyytti voi olla tuettu esim. hiilellä tai voidaan käyttää homogeenista katalyyttiä kuten trisfenyylifosfiinirhodiumkloridia. Reaktio voidaan tarkoituksen mukaisesti suorittaa missä tahansa lämpötilassa -20° - $+100^{\circ}\text{C}$:een, parhaiten 0° - 50°C .

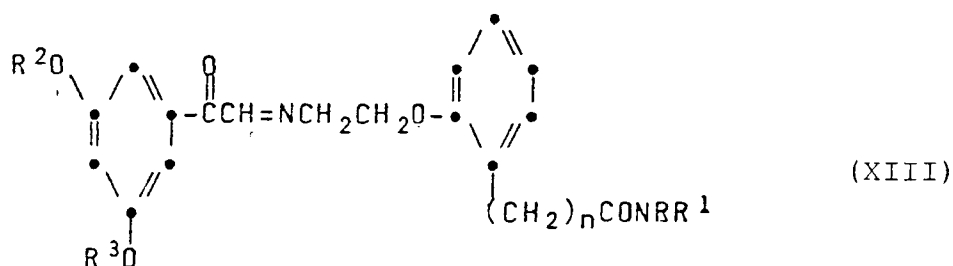
Reaktio voi tapahtua imiinin (XII) kautta



(jossa R, R¹, R², R³, R⁴ ja n tarkoittavat samaa kuin edellä yleismenettelässä (1)), ja tämä välituote voi olla mahdollista eristää. Yleiskaavan (I) mukainen yhdiste saadaan pelkistämällä imiini käyttämällä edellä kuvattuja olosuhteita ja sen jälkeen tarvittaessa poistamalla mahdolliset suojaryhmät.

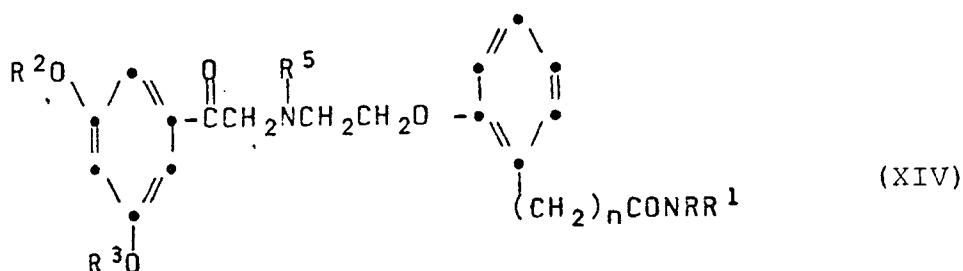
Yleismenettelmä (3) eräässä toisessa suoritustavassa saatetaan kaavan (X) mukainen yhdiste, jossa R⁷ on COCHO, reagoimaan pelkistimen läsnäollessa kaavan (XI) mukaisen yhdisteen kanssa, jossa Z on CH₂NHR⁵. Sopivia pelkistimiä ovat ne, joita jo on kuvattu pelkistävän alkylointimenetelmän ensimmäisessä suoritustavassa.

Tämä reaktio voidaan suorittaa kaavan (XIII) mukaisen imiinin kautta



(jossa R , R^1 , R^2 , R^3 ja n tarkoittavat samaa kuin edellä yleis-
menetelmässä (1)), ja tämä välituote voi olla mahdollista eristää.
Tämä yhdiste voidaan myös pelkistää käyttämällä reagensseja, joi-
ta jo on kuvattu pelkistävän alkylointimenetelmän ensimmäisessä
suoritusmuodossa, minkä jälkeen poistetaan tarvittaessa mahdolli-
set suojaryhmät, jolloin saadaan kaavan (I) mukainen yhdiste.

Yleismenetelmässä (4) voidaan kaavan (I) mukaiset yhdisteet val-
mistaa pelkistämällä kaavan (XIV) mukainen yhdiste

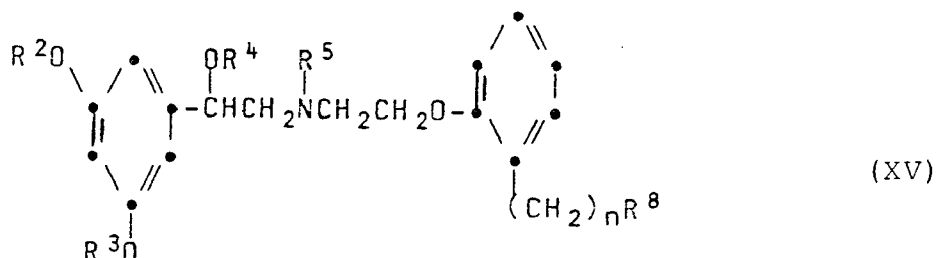


(jossa R , R^1 , R^2 , R^3 , R^5 ja n tarkoittavat samaa kuin edellä yleis-
menetelmässä (I)), minkä jälkeen poistetaan mahdollisesti läsnäole-
vat suojaryhmät jäljempänä kuvatulla tavalla. Pelkistäminen voidaan
suorittaa käyttämällä alkalimetalli- tai maa-alkalimetalliboorihyd-
ridiä kuten natriumboorihydridiä tai vetyä katalyytin kuten palla-
diumin tai platinan läsnäollessa. Katalyytti voi olla tuettu esim.
hiilellä. Stereoselektiivinen pelkistäminen voidaan saada aikaan
käyttämällä optisesti aktiivista boraania kuten alpiini-boraania
(9-(2,6,6-trimetyylibisyklo/3.1.1./hept-3-yyli)-9-borabisyklo/3.3.
1/nonaani).

Reaktio suoritetaan tarkoituksen mukaisesti orgaanisessa liuotti-
messa kuten eetterissä, esim. tetrahydrofuraanissa, tai alkoholissa

esim. metanolissa tai etanolissa, esim. 20 - 80°C lämpötilassa.

Yleismenetelmässä (5) voidaan keksinnön mukaiset yhdisteet valmistaa aminoimalla kaavan (XV) mukainen yhdiste



(jossa R^2 , R^3 , R^4 , R^5 ja n tarkoittavat samaa kuin edellä yleismenetelmässä (1) ja R^8 on karboksyyli-ryhmä tai sen suola tai reaktiivinen johdos, esim. happohalogenidi, esim. happokloridi, happoanhydridi, joka on muodostettu esim. happokloridin kanssa, esim. pivaloyylikloridi tai klooriformaatti tai esteri esim. C_{1-5} alkyyli-esteri), minkä jälkeen poistetaan mahdollisesti läsnäolevat suojaryhmät jäljempänä kuvatulla tavalla. Reaktiivinen johdos voidaan myös muodostaa in situ käsittelemällä happo tai sen suola kondensointiaineella kuten N,N' -disykloheksyylikarbodiimidilla tai N,N' -karbonyylidiimidatsolilla.

Aminointi suoritetaan tavallisesti käyttämällä amiinia RNH_2 (jossa R tarkoittaa samaa kuin kaavassa I). Reaktio suoritetaan tarkoituksen mukaisesti orgaanisessa liuottimessa kuten alkoholissa, esim. metanolissa tai etanolissa; eetterissä, esim. tetrahydrofuraanissa; amidissa, esim. N,N' -dimetyyliformamidissa; tai halogenoidussa hiilivedyissä, esim. metyleenikloridissa, valinnaisesti katalyytin kuten piidioksidin tai rhodiumtrikloridin läsnäollessa ja esim. 0-150°C:een, parhaiten 50 - 100°C:een lämpötilassa. Kun reaktiossa käytetään ammoniakkia (so. R on vety) voi olla toivottavaa suorittaa reaktio korkeassa paineessa, parhaiten käyttämällä liuottimena vettä tai alkoholia kuten metanolia tai etanolia.

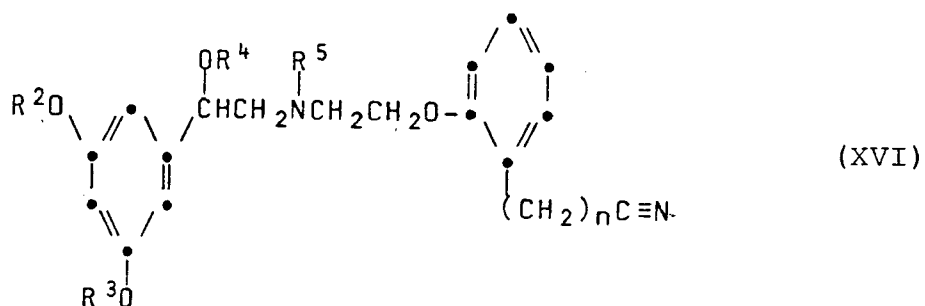
Kaavan (XV) mukaiset yhdisteet, joissa R^8 on karboksyyli-ryhmä ja sen suolat ja esterit (esim. C_{1-5} alkyyli-esteri) ovat uusia yhdisteitä, jotka ovat arvokkaita välituotteita. Nämä muodostavat keksinnön erään tunnusmerkin.

Eräs kaavan (XV) mukaisten yhdisteiden mielenkiintoinen luokka ovat ne yhdisteet, joissa R^2 , R^3 , R^4 ja R^5 ovat vetyatomeja.

Kaavan (XV) mukaisten yhdisteiden eräässä erityisen mielenkiintoinen luokka ovat yhdisteet, joissa R^2 , R^3 , R^4 ja R^5 ovat vetyatomeja ja R^8 on karboksyyliiryhmä tai sen C_{1-5} alkyyliesteri (esim. metyyli- tai isopropyliesteri).

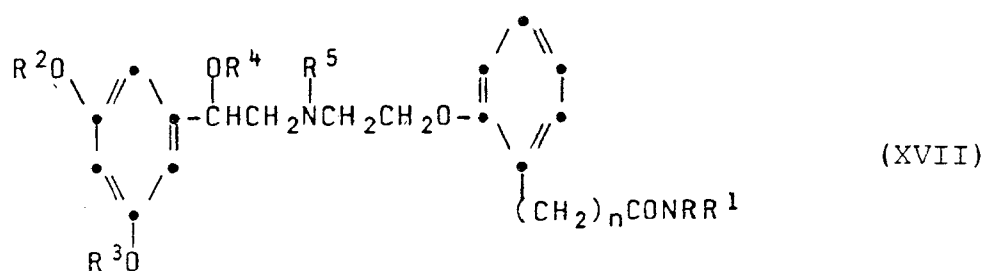
Kaavan (XV) mukaiset yhdisteet, joissa R^2 , R^3 , R^4 ja R^5 ovat vetyatomeja ja R^8 on karboksyyliiryhmä ovat erityisen mielenkiintoisia, erityisesti kun n on 1.

Yleismenetelmässä (6) voidaan keksinnön mukaiset yhdisteet, joissa R on vety, valmistaa hydrolysoimalla kaavan (XVI) mukainen yhdiste



(jossa R^2 , R^3 , R^4 , R^5 ja n tarkoittavat samaa kuin edellä yleismenetelmässä (1)), minkä jälkeen poistetaan mahdollisesti läsnäolevat suojaryhmät. Hydrolyysi voidaan suorittaa käyttämällä happamia tai emäksisiä olosuhteita käyttämällä vesipitoista happoa, esim. polyfosforihappoa, suolahappoa tai rikkihappoa, tai emästä kuten alkalimetallihydroksidia, esim. kaliumhydroksidia, ja lämpötilassa $0-100^{\circ}\text{C}$. Reaktio voidaan tarkoituksen mukaisesti suorittaa veden kanssa sekoittuvassa liuottimessa kuten alkoholissa, esim. t-butanolissa tai metanolissa, ketonissa, esim. asetonissa tai käyttämällä etikkahappoa, parhaiten veden läsnäollessa.

Yleismenetelmässä (7) voidaan kaavan (I) mukaiset yhdisteet valmistaa poistamalla suojaus kaavan (XVII) mukaisesta yhdisteestä



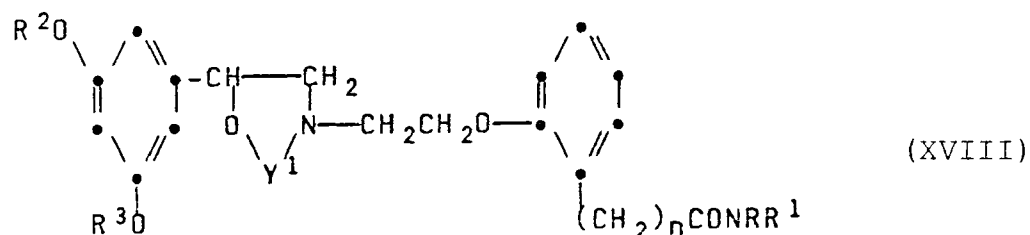
jossa R, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ ja n tarkoittavat samaa kuin edellä yleismenetelmässä (1), tai R⁴ ja R⁵ tarkoittavat yhdessä suojaryhmää, edellyttäen että ainakin yksi ryhmistä R¹, R², R³, R⁴ ja R⁵ on suojaryhmä.

Kun R¹, R², R³, R⁴ tai R⁵ on suojaryhmä, se voi olla mikä tahansa suojaryhmä, esim. ryhmä, joka on kuvattu teoksessa 'Protective Groups in Organic Chemistry', toim. J.F.W. McOmie (Plenum Press, 1973). Esimerkkejä sopivista hydroksyyliuojaryhmistä R², R³ ja R⁴ ovat alkyyyliryhmät kuten t-butyylili tai metoksimetyyli, aralkyyyliryhmät kuten bentsyyli, difenyyylimetyyli tai trifenyyylimetyyli, heterosykliset ryhmät kuten tetrahydropyranyyli ja asyyliiryhmät kuten asetyyli. Esimerkkejä sopivista aminosuojaryhmistä R⁵ ovat aralkyyliiryhmät kuten bentsyyli, difenyyylimetyyli tai trifenyyylimetyyli ja asyyliiryhmät kuten diklooriasetyyli. Esimerkkejä sopivista amidiuojaryhmistä R¹ ovat t-butoksikarbonyyli ja 2,2,2-trikloorietoksikarbonyyliiryhmät.

Suojaryhmät R¹, R², R³, R⁴ ja/tai R⁵ voidaan poistaa käyttämällä tavanomaisia tekniikoita niin, että saadaan kaavan (I) mukainen yhdiste. Siten esim. aralkyyliiryhmä kuten bentsyyli voidaan lohkaista hydrogenolysoimalla jalometallikatalyytin läsnäollessa (esim. palladium tai palladiumoksidi/hiili); asyyliiryhmä kuten diklooriasetyyli voidaan poistaa pelkistämällä käyttämällä esim. sinkkiä ja etikkahappoa; hydroksyyliiryhmää suojaava alkyyli- tai heterosyklinen ryhmä voidaan lohkaista hydrolysoimalla happamissa olosuhteissa. Amidisuoja ryhmä esim. t-butoksikarbonyyliiryhmä voidaan poistaa happohydrolyysin avulla.

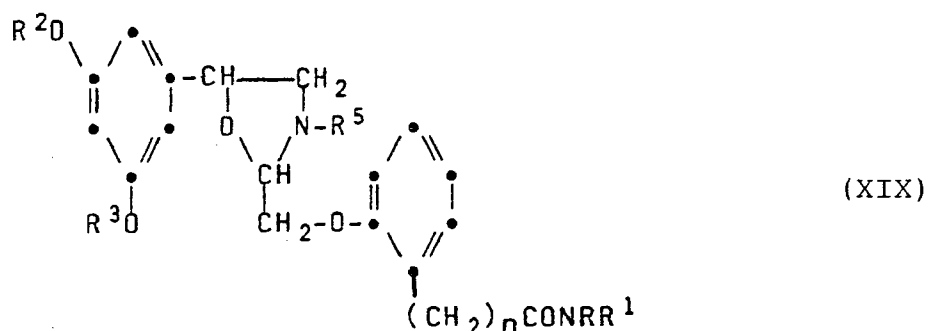
Tämän menetelmän eräässä yksittäisessä suoritussuodossa voivat ryh-

mät R^4 ja R^5 yhdessä muodostaa suojaryhmän kuten kaavan (XVIII) mukaisessa yhdisteessä



(jossa R , R^1 , R^2 , R^3 ja n tarkoittavat samaa kuin yleismenetelmässä (1) ja Y^1 on karbonyyli- tai tiokarbonyyliradikaali tai aldehydistä tai ketonista kuten asetaldehdydistä tai asetonista muodostettu kak-sivalenssinen radikaali. Kaavan (XVIII) mukainen yhdiste voidaan muunataa kaavan (I) mukaiseksi yhdisteeksi hydrolysoimalla happamassa tai emäksisessä olosuhteessa käyttämällä esim. vesipitoista suolahappoa tai rikkihappoa tai natriumhydroksidia ja tarvittaessa poistamalla mahdolliset muut läsnäolevat suojaryhmät käyttämällä edellä kuvattuja menetelmiä.

Aminoryhmän substituentti voi vaihtoehtoisesti toimia hydroksyyli-ryhmän sisäisenä suojaryhmänä etyleeniosassa kuten kaavan (XIX) mukaisessa yhdisteessä



jossa R , R^1 , R^2 , R^3 , R^5 ja n tarkoittavat samaa kuin edellä yleismenetelmässä (1). Kaavan (XIX) mukainen yhdiste voidaan muuntaa kaavan (I) mukaiseksi yhdisteeksi pelkistämällä reagensseilla, joita edellä on kuvattu yleismenetelmässä (3), ja tarvittaessa poistamalla muut mahdollisesti läsnäolevat suojaryhmät edellä kuvatuilla menetelmillä.

Haluttaessa valmistaa kaavan (I) mukaisen yhdisteen happoadditiosuola voidaan minkä tahansa edellisen menetelmän tuote muuntaa suolaksi käsittelemällä saatu vapaa emäs sopivalla hapolla käyttämällä tavanomaisia menetelmiä.

Yleiskaavan (I) mukaisten yhdisteiden fysiologisesti sopivia suoloja voidaan valmistaa saattamalla yleiskaavan (I) mukainen yhdiste reagoimaan vapaana emäksenä sopivan hapon kanssa sopivan liuotimen kuten asetonitriilin, asetonin, kloroformin, etyyliasetaatin tai alkoholin, esim. metanoli, etanoli tai isopropanolin läsnäollessa.

Fysiologisesti hyväksyttäviä suoloja voidaan myös valmistaa tavanomaisilla menetelmillä yleiskaavan (I) mukaisten yhdisteiden muista suoloista, mukaanlukien muista fysiologisesti hyväksyttävistä suoloista.

Keksinnön mukaisten yhdisteiden optisesti aktiivisia enantiomeereja voidaan saada välituotteista, joilla on tarvittava kiraalisuus. Vaihtoehtoisesti tällaisia enantiomeerejä voidaan saada erottamalla vastaava raseeminen yhdiste tavanomaisin keinoin kuten erottamalla optisesti aktiivisella hapolla; kts. esim. E L Eliel'in 'Stereochemistry of Carbon Compounds' (McGraw Hill 1962) ja S H Wilen'in 'Tables of Resolving Agents'.

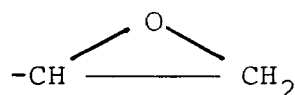
Esimerkkejä optisesti aktiivisista erotushapoista, joita voidaan käyttää muodostamaan suoloja raseemisten yhdisteiden kanssa, ovat orgaanisten karboksyylihapojen ja sulfonihapojen kuten viinihapon, di-p-toluoyyliviinihapon, kamphorisulfonihapon ja maitohapon (R) ja (S) muodot. Isomeeristen suolojen saatu seos voidaan erottaa esim. fraktiokiteyttämällä diastereoisomeereiksi ja haluttaessa tarvittu optisesti aktiivinen isomeeri voidaan muuntaa vapaaksi emäkseksi.

Toisessa menetelmässä voidaan keksinnön mukaiset optisesti aktiiviset enantiomeerit saada erottamalla yhdisteiden optisesti aktiiviset johdokset. Siten esim. voidaan valmistaa keksinnön mukaisten yhdisteiden johdoksia, joissa yksi ryhmistä R^1 , R^2 , R^3 , R^4 ja R^5

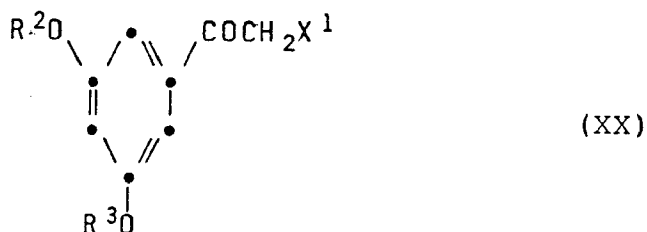
kaavan (XVII) mukaisissa yhdisteissä on kiraalisuuden suojaryhmä. R^2 , R^3 tai R^4 voi olla esimerkiksi optisesti aktiivinen sokeritähde kuten β -D-glukopyranosidyyli-ryhmä. α -metyyli-*tert*-butyyliryhmä on eräs esimerkki sopivasta optisesti aktiivisesta amiinisuojaryhmästä R^5 . Nämä optisesti aktiiviset suojaryhmät voidaan poistaa enantiomeerien erottamisen jälkeen käyttämällä menetelmiä joita jo on kuvattu yleismenetelmässä (7).

Juuri edellä kuvattuja keksinnön mukaisten yhdisteiden valmistusmenetelmiä voidaan kutakin käyttää viimeisenä päävaiheena valmistussarjassa. Samoja yleismenetelmiä voidaan käyttää haluttujen ryhmien liittämiseen välivaiheessa, kun tarvittu yhdiste muodostetaan vaiheittain, ja on huomattava, että näitä yleismenetelmiä voidaan yhdistää eri tavoin tällaisissa monivaiheisissa menetelmissä.

Kaavan (VIII) mukaiset yhdisteet, joissa R^6 on ryhmä



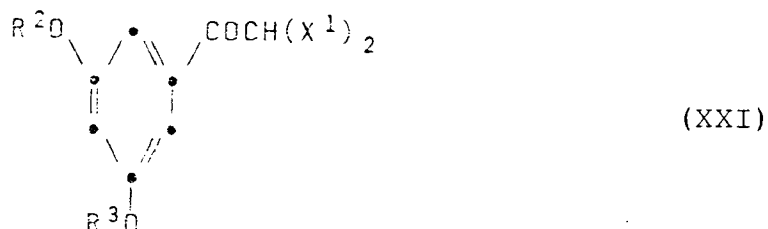
voidaan valmistaa kaavan (XX) mukaisesta yhdisteestä



(jossa R^2 ja R^3 tarkoittavat samaa kuin edellä ja X^1 on halogeeniatomi) käsittelemällä esim. natriumboorihydridillä, jolloin muodostuu halogeenihydriini, minkä jälkeen käsitellään emäksellä kuten kaliumkarbonaatilla tai natriumhydroksidilla. Reaktio suoritetaan tarkoituksen mukaisesti liuottimessa kuten dimetyyliformamidissä, alkoholissa kuten metanolissa tai etanolissa tai vedessä lämpötilassa, joka ulottuu huoneenlämpötilasta refluksointilämpötilaan.

Kaavan (VIII) mukaiset yhdisteet, joissa R^6 on ryhmä $-\text{CH}(\text{OR}^4)\text{CH}_2\text{X}$ (jossa R^4 ja X tarkoittavat samaa kuin edellä yleiskaavassa (I)),

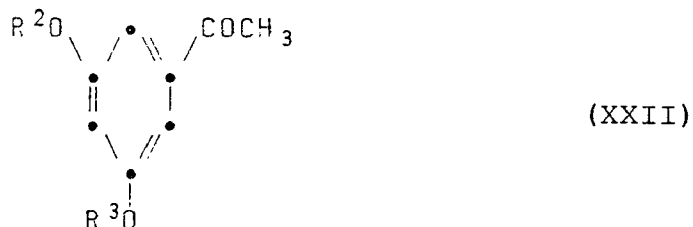
voidaan valmistaa vastaavista epoksidadeista käsittelemällä sopival-
la reagenssilla kuten vetyhalogenidilla tai p-tolueenisulfonihapol-
la ja sen jälkeen liittämällä haluttaessa suojaryhmä. Kaavan (X)
mukaiset yhdisteet, joissa R^7 on $-COCHO$, voidaan valmistaa kaavan
(XXI) mukaisista yhdisteistä



(jossa R^2 , R^3 ja X^1 tarkoittavat samaa kuin edellä) saattamalla
reagoimaan alkoksidin kuten natriummetoksidin kanssa metanolissa
sen jälkeen käsittelemällä hapolla kuten suolahapolla.

Kaavan (XX) mukaiset yhdisteet ovat tunnettuja yhdisteitä.

Kaavan (XXI) mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa halogenoimalla
kaavan (XXII) mukainen yhdiste



(jossa R^2 ja R^3 tarkoittavat samaa kuin edellä) käyttämällä esim.
halogenia (esim. kloori) tai N-halogeenisukkinimidiä (esim. N-
bromisukkinimidi).

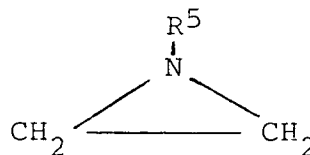
Kaavan (X) mukaiset yhdisteet, joissa R^7 on $COCHO$, voidaan myös
valmistaa suoraan kaavan (XXII) mukaisista yhdisteistä hapettamalla
sopivalla hapettimella kuten seleenidioksidilla.

Kaavan (XIV) mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa saattamalla
kaavan (XX) mukainen yhdiste reagoimaan kaavan (IX) mukaisen amii-
nin kanssa käyttämällä reaktio-olosuhteita, joita edellä on kuvat-

tu yleismenetelmässä (2).

Kaavan (XVII) mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa käyttämällä mitä tahansa edellä kuvattua menetelmää 1-4.

Kaavan (VII) mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa saattamalla kaavan (VIII) mukainen yhdiste reagoimaan kaavan $\text{R}^5\text{HNCH}_2\text{CH}_2\text{X}$ mukaisen amiinin kanssa, jossa R^5 ja X tarkoittavat samaa kuin edellä) tai, kun kaavan (VII) mukaiset yhdisteet ovat atsiridiinin tai atsiridiniumsuolan muodossa, saattamalla kaavan (VIII) mukainen yhdiste reagoimaan kaavan



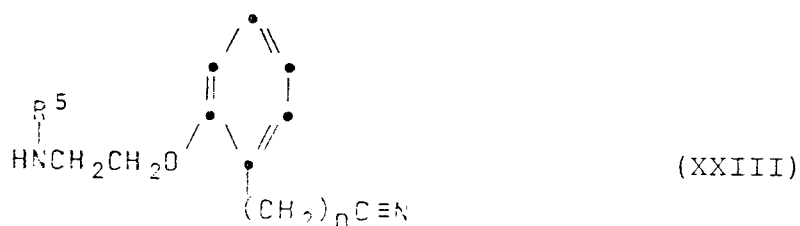
mukaisen amiinin kanssa (jossa R^5 tarkoittaa samaa kuin edellä) käyttämällä yleismenetelmässä (I) kuvattuja olosuhteita.

Kaavan (IX) mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa kaavan (V) mukaisista yhdisteistä saattamalla reagoimaan kaavan R^5NH_2 mukaisen amiinin kanssa (jossa R^5 tarkoittaa samaa kuin edellä) noudattamalla yleismenetelmän 1 reaktio-olosuhteita.

Kaavan (V) mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa kaavan (VI) mukaisista yhdisteistä saattamalla reagoimaan yhdisteen $\text{XCH}_2\text{CH}_2\text{X}$ kanssa (jossa X tarkoittaa samaa kuin edellä).

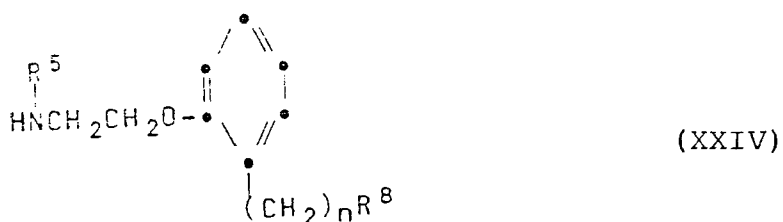
Kaavan (XI) mukaiset yhdisteet, joissa Z on CHO, voidaan valmistaa alkyloimalla kaavan (VI) mukainen fenoli kaavan HCOCH_2X mukaisella alkylointiaineella (jossa X tarkoittaa samaa kuin edellä) tai erityisesti sen suojatulla johdoksella, esim. asetaalilla kuten dietyyliasetaalilla.

Kaavan (XVI) mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa saattamalla kaavan (XX) mukainen yhdiste reagoimaan kaavan (XXIII) mukaisen nitriilin kanssa



(jossa R^5 ja n tarkoittavat samaa kuin edellä), minkä jälkeen käsitellään pelkistimellä kuten natriumboorihydridillä.

Kaavan (XV) mukaiset yhdisteet, joissa R^8 on karboksyyli-ryhmä tai sen suola tai esteri, voidaan valmistaa saattamalla kaavan (XXIV) mukaiset yhdisteet



(jossa R^5 , R^8 ja n tarkoittavat samaa kuin edellä) reagoimaan kaavan (XX) mukaisten yhdisteiden kanssa, minkä jälkeen käsitellään pelkistimellä kuten natriumboorihydridillä ja tarvittaessa poistetaan mahdolliset suojaryhmät edellä kuvatulla tavalla.

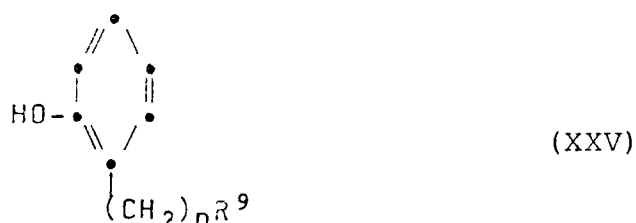
Kaavan (XV) mukaiset yhdisteet, joissa R^8 on karboksyyli-ryhmä, voidaan valmistaa hydrolysoimalla vastaava esteri ja sen jälkeen poistamalla mahdollisesti läsnäolevat suojaryhmät jäljempänä kuvatulla tavalla. Hydrolyysi voidaan suorittaa happamassa tai emäksisessä olosuhteessa käyttämällä vesipitoista happoa, esim. polyfosforihappoa, suolahappoa tai rikkihappoa, tai emästä kuten alkalimetallihydroksidia, esim. natriumhydroksidia, ja lämpötilassa $0-100^\circ\text{C}$. Reaktio voidaan tarkoituksen mukaisesti suorittaa veteen sekoitettavassa liuottimessa kuten alkoholissa, esim. metanolissa.

Kaavan (XV) mukaiset yhdisteet, joissa R^8 on karboksyylihapon reaktiivinen johdos, esim. happokloridi tai happoanhydridi, voidaan

valmistaa tavalliseen tapaan, esim. muodostamalla happokloridi tai happoanhydridi.

Kaavan (XV) mukaiset yhdisteet, joissa R^8 on karboksyyli-ryhmä tai sen suola tai esteri ja n on 2, voidaan valmistaa pelkistämällä vastaava α - β -etyleenikarboksyylihapo tai sen suola tai esteri käyttämällä sopivia edellä kuvattuja hydrausmenetelmiä. Tyydyttämätön prekursori voidaan valmistaa menetelmillä, jotka ovat analogisia tässä yhteydessä keksinnön mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi kuvattujen menetelmien kanssa, esim. alkyloimalla yleismenetelmän (1) mukaisesti esimerkeissä kuvatulla tavalla.

Kaavojen (XXIII) ja (XXIV) mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa saattamalla kaavan (XXV) mukainen yhdiste



(jossa n tarkoittaa samaa kuin edellä ja R^9 on ryhmä $C\equiv N$, CO_2H tai karboksyylihapoesteri kuten edellä on määritetty ryhmän R^8 yhteydessä) reagoimaan kaavan XCH_2CH_2Br mukaisen yhdisteen kanssa (jossa X tarkoittaa samaa kuin edellä), minkä jälkeen aminoidaan kaavan R^5NH_2 mukaisella yhdisteellä (jossa R^5 tarkoittaa samaa kuin edellä).

Kaavan (XVIII) mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa kaavan (XXVII) mukaisesta yhdisteestä, jossa R , R^1 , R^2 , R^3 ja n tarkoittavat samaa kuin yleismenetelmässä (1) ja R^4 ja R^5 ovat vetyatomeja, saatamalla reagoimaan 1,1¹-karbonyyliidi-imidatsolin tai 1,1¹-tiokarbonyyliidi-imidatsolin kanssa.

Kaavan (XIX) mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa kaavan (IV) mukaisen yhdisteen ja kaavan (XI) mukaisen yhdisteen, jossa Z on ryhmä CHO , välisen reaktion avulla.

Seuraavissa esimerkeissä on havainnollistettu keksintöä. Lämpötilat ovat celcius-asteita. 'Kuivattu' tarkoittaa kuivaamista magnesiumsulfaattilla, ellei toisin ole mainittu. Ohutlevykromatografia (TLC) suoritettiin silikalevyillä. FCC - Flash Column Chromatography suoritettiin silikalla (Merck 9385).

Käytettiin seuraavia lyhennyksiä:

EA-etyyliasettaatti; ER-dietyylieetteri; PE-petrolieetteri; ME-metanoli; MC-metyleenikloridi; T-tolueeni; ET-etanoli; A-0,88 ammoniakkihiili; H-heksaani; DMF-dimetyyliformamidi; THF-tetrahydrofuraani; 9-BBN 9-borabisyklo /3:3:1/nonaani; Pd-C palladium/hiili; PdO-C palladiumoksidi/hiili.

Välituote 1

Metyyli 2-(2-bromietoksi) bentseeniasetaatti

Metyyli 2-hydroksibentseeniasetaatin (50,0 g), vedettömän kaliumkarbonaatin (84,0 g) ja dibromietaanin (500 ml) seosta kuivassa metanolissa (2 l) refluksoitiin 111 tuntia. Saatu seos haihdutettiin ja jäännö liuotettiin kloroformiin (500 ml), pestiin vedellä (2 x 250 ml) ja suolaliuoksella (250 ml), kuivattiin (Na_2SO_4) ja haihdutettiin. Saatu öljy (82 g) FCC-puhdistettiin eluoimalla toluenilla, jolloin saatiin otsikkoyhdiste keltaisena öljynä (32,5g).

Analyysi Saatu: C,48,5;H,4,8.

$\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{BrO}$:lle laskettu : C48,4;H,4,8%.

Välituote 2

Metyyli 2-/2-/(fenyylimetyyli)amino/etoksi/bentseeniasetaatti

Välituotteen 1 (15 g), bentsyyliamiini (58,7 g) ja natriumjodidin (16,4 g) seosta kuivassa asetonitriilissä (400 ml) kuumennettiin refluksoiden 4 tuntia. Epäorgaaninen kiinteä aine erotettiin suodattamalla ja suodos haihdutettiin. Jäännöksen liuos etyyliasetaatissa (200 ml) pestiin vedellä (15 ml) ja suolaliuoksella (50 ml), kuivattiin ja haihdutettiin. Jäännös FCC-puhdistettiin eluoimalla etyyliasetaatilla, jolloin saatiin otsikkoyhdiste oranssin värisenä öljynä (13,2 g).

Analyyssi Saatu: C,72,4;H,7,2;N,4,8.
 C₁₈H₂₁NO₃, laskettu: C,72,2;H,7,1;N,4,7%

Välituote 3

2-(2-Bromietoksi)bentseeniasetamidi

2-Hydroksibentseeniasetamidin (1,06 g),kaliumkarbonaatin (1,9 g) ja tris /2-(2-metoksietoksi)etyyli/amiinin (0,11 g) liuosta dibromietaanissa (50 ml) refluksoitiin 21 tuntia ja haihdutettiin. Saatu kiinteä aine liuotettiin etyyliasetaattiin (75 ml), pestiin vedellä, kuivattiin ja haihdutettiin. Jäännös FCC-puhdistettiin eluoimalla dietyylieetterillä ja sen jälkeen etyyliasetaatilla, jolloin saatiin otsikkoyhdiste valkoisena kiinteänä aineena (0,9g), sulamispiste 84-86°C.

Välituote 4

2-/2-/(Fenyyylimetyyli)amino/etoksi/bentseeniasetamidi

Välituotteen 2 (5,0 g) liuosta metanolissa (10 ml) kuumennettiin autoklaavissa nestemäisen ammoniakkiin (15 ml) kanssa 75°C:ssa 45 tuntia. Liuotin haihdutettiin ja jäännös FCC-puhdistettiin eluoimalla EA-ME (9:1) seoksella, jolloin saatiin otsikkoyhdiste epäpuhtaanvalkoisena kiinteänä aineena (2,60 g), sp. 89-90°C.

Välituote 4 (vaihtoehtoinen valmistustapa)

Välituotteen 3 (52 g), bentsyyliamiinin (218 ml) ja natriumjodidin (60 g) liuosta asetonitriilissä refluksoitiin 18 tuntia, suodatettiin ja haihdutettiin. Jäännös liuotettiin etyyliasetaattiin (300 ml), pestiin vesipitoisella natriumkarbonaatilla (2M) ja vedellä, kuivattiin ja haihdutettiin. Saatu ruskea öljy puhdistettiin kaksi kertaa FCC-menetelmällä eluoimalla dietyylieetterillä ja sen jälkeen etyyliasetaatilla, jolloin saatiin otsikkoyhdiste valkoisena kiinteänä aineena (12 g), sp. 85-87°C.

Välituote 5

Metyyli 2-/2-//2-/3,5-bis(fenyylimetoksi)fenyyli/-2-hydroksietyyli/(fenyylimetyyli)amino/etoksi/bentseeniasetaatti

1-/3,5-bis(fenyyli-metoksi)fenyyli/-2-bromietanonin¹ (1,37 g) liuos kuivassa dimetyyli-formamidissa (25 ml) lisättiin 5 minuutin aikana välituotteen 2 (1,0 g) ja di-isopropyyli-etyyliamiinin (0,432 g) sekoitettuun liuokseen kuivassa dimetyyli-formamidissa (25 ml). Seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 3,5 tuntia typen alla ja haihdutettiin. Natriumboorihydridiä (0,5 g) lisättiin 10 minuutin aikana jäännöksen liuokseen absoluuttisessa etanolissa (130 ml). Seoste sekoitettiin huoneenlämpötilassa 8 tuntia ja väkevöitiin tyhjiössä. Lisättiin vettä (5 ml) ja metanolia (100 ml) ja liuos haihdutettiin. Jäännöksen liuos etyyliasetaatissa (15 ml) pestiin vedellä (25 ml) ja suolaliuoksella (25 ml), kuivattiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin otsikkoyhdiste keltaisena öljynä (2,13 g). TLC (EA) R_f 0,7.

¹ S.N. Quessy ja L.R. Williams Aust. J. Chem. 32, 1317, (1979).

Välituote 6

2-(2-Aminoetoksi)bentseeniasetamidi

Välituotteen 4 (2,5 g) liuos absoluuttisessa etanolissa (25 ml) hydrattiin 10% PdO-C katalyytillä, kunnes kulutus lakkasi, Katalyytti poistettiin suodattamalla ja suodos haihdutettiin alipaineessa. Saatu vaaleankeltainen öljy puhdistettiin FCC-menetelmällä eluoimalla dikloorimetaani-ET-A 100:8:1 seoksella, jolloin saatiin otsikkoyhdiste värittömänä öljynä, joka kiteytyi seisotettaessa (1,3 g) sp. 92-94°C.

Välituote 7

α-(Aminometyyli)-3,5-bis(fenyyli-metoksi)bentseenimetanoli

3,5-bis(Fenyyli-metoksi)bentsaldehydin (31,8 g), trimetyylisilyyli-syanidin (9,92 g) ja sinkkijodidin (0,4 g) seosta kuivassa bentseenissä (50 ml) sekoitettiin 4 tuntia typen alla. Saatu liuos lisättiin litiumalumiinihydridin (7,6 g) jäissä jäähdytettyyn liuokseen kuivassa tetrahydrofuraanissa (500 ml) ja seosta sekoitettiin 18 tuntia huoneenlämpötilassa. Reaktioseos jäähdytettiin jäähähteellä ja lisättiin tipottain vettä (7,6 ml) ja sen jälkeen 2N natriumhydroksidiliuosta (15,2 ml) ja vettä (22,8 ml). Epäorgaaninen kiinteä aine erotettiin suodattamalla ja suodos haihdutettiin.

Saatu punainen kumimainen aine FCC-puhdistettiin EA-ME 7:1 seoksella, jolloin saatiin otsikkoyhdiste värittömänä kiinteänä aineena (21,8 mg), sp. 89-90°C.

Välituote 8

2-(2-Bromietoksi)bentseeniasetonitriili

2-Hydroksibentseeniasetonitriilin (1,6 g) ja kaliumkarbonaatin (3,3 g) seosta dibromietaanissa (15,5 ml) kuumennettiin 2 päivää 120°C:ssa. Liuotin haihdutettiin, jäännökseen lisättiin etyyliasettaattia, epäorgaaninen kiinteä aine erotettiin suodattamalla ja suodos haihdutettiin. Saatu ruskea kumimainen aine FCC-puhdistettiin ER-PE (1:1) seoksella, jolloin saatiin otsikkoyhdiste oranssinvärisenä öljynä (2,2 g). TLC (ER-PE 2:1) Rf 0,4.

Välituote 9

2-/2-/(Fenyylimetoksi)amino/etoksi/bentseeniasetonitriili

Välituotteen 8 (5,0 g), bentsyyliamiinin (11 g), kaliumkarbonaatin (5,8 g) ja natriumjodidin (4,7 g) seosta asetonitriilissä (100 ml) kuumennettiin refluksoiden 3 tuntia. Epäorgaaninen kiinteä aine erotettiin suodattamalla ja suodos haihdutettiin. Jäännös puhdistettiin FCC-menetelmällä eluoimalla etyyliasetaatilla, jolloin saatiin otsikkoyhdiste keltaisena öljynä (4,8 g). TLC (EA) Rf 0,25.

Välituote 10

2-/2-//2-/3,5-bis(fenyylimetoksi)fenyyli/-2-hydroksi/etyyli/amino/etoksi/bentseeniasetonitriili

1-/3,5-bis(fenyylimetoksi)fenyyli/-2-bromietanonin (5,96 g), välituotteen 9 (4,00 g) ja di-isopropylietyyliamiinin (2,61 ml) liuosta dimetyyliformamidissa (30 ml) sekoitettiin huoneenlämpötilassa 2,5 tuntia ja haihdutettiin. Jäljelle jäänyt kumimainen aine liuotettiin metanoliin (30 ml) ja käsiteltiin natriumboorihydridillä (1,9 g) 16 tuntia huoneenlämpötilassa. Reaktioseos haihdutettiin, käsiteltiin metanolilla (50 ml), haihdutettiin uudelleen ja jaettiin kloroformin (2 x 100 ml ja veden (100 ml) kesken. Orgaaninen faasi kuivattiin ja haihdutettiin, jolloin jäljelle jäi keltaista

kumimaista ainetta, joka FCC-puhdistettiin eluoimalla T-ER (19:1) seoksella, jolloin saatiin otsikkoyhdiste (5,60 g) keltaisena kumimaisena aineena. TLC (T-ER 19:1) Rf 0,24.

Välituote 11

1-Metyylietyyli 2-hydroksibentseeniasetaatti

O-hydroksifenyylietikkahapon (3,04 g) liuos isopropanolissa (20 ml) käsiteltiin rikkihapolla (18M; 0,1 ml) huoneenlämpötilassa 66 tuntia, refluksoitii 3 tuntia ja haihdutettiin. Jäännös jaettiin etyyliasetaatin (50 ml) ja vesipitoisen natriumbikarbonaatin (1M; 2x20 ml) kesken. Orgaaninen faasi kuivattiin ja haihdutettiin, jolloin jäljelle jäi otsikkoyhdiste (3,45 g) keltaisena öljynä, joka myöhemmin jähmettyi. TLC (ER) Rf 0,52.

Välituote 12

1-Metyylietyyli 2-(2-bromietoksi)bentseeniasetaatti

Välituotteen 11 (1,94 g), kaliumkarbonaatin (2,8 g), dibromietaanin (20 ml) ja isopropanolin (50 ml) seosta refluksoitii 16 tuntia, suodatettiin ja haihdutettiin, jolloin jäljelle jäi vaaleanruskeaa öljyä (3,00 g). TLC (PE-20% ER) Rf 0,26.

Välituote 13

(iii) 1-Metyylietyyli 2-/2-/(fenyylimetyyli)amino/etoksi/bentseeniasetaatti

Välituotteen 12 (18 g), bentsyyliamiinin (300 ml), kaliumkarbonaatin (74 g) ja natriumjodidin (80 g) seosta asetoni-triilissä (1 l) kuumennettiin refluksoiden 20 tuntia. Epäorgaaninen kiinteä aine erotettiin suodattamalla ja suodos haihdutettiin. Jäännös puhdistettiin FCC-menetelmällä eluoimalla dietyylieetterillä, jolloin saatiin otsikkoyhdiste vaaleankeltaisena öljynä (70 g). TLC (ER) Rf 0,4.

Välituote 14

1-Metyylietyyli 2-/2-//2-/3,5-bis(fenyylimetoksi)fenyyli/-2-hydroksietyyli/(fenyylimetyyli)amino/etoksi/bentseeniasetaatti

1-/3,5-bis(fenyyylimetoksi)fenyyli/-2-bromietanonin (5,0 g) liuos kuivassa dimetyyliformamidissa (15 ml) lisättiin välituotteen 13 (4,0 g) ja di-isopropyylietyyliamiinin (4,5 ml) liuokseen dimetyyliformamidissa (50 ml) ja liuosta sekoitettiin 3 tuntia huoneenlämpötilassa. Liuotin haihdutettiin ja jäännös liuotettiin uudeen etanoliin (80 ml) ja käsiteltiin natriumboorihydridillä (2,5g). Seosta sekoitettiin 2 tuntia, lisättiin vettä (20 ml) ja seosta sekoitettiin vielä 0,5 tuntia. Etanoli haihdutettiin, jäännös tehtiin happameksi 2N suolahapolla ja seosta kuumennettiin höyryhauhteella 20 minuuttia. Sen jälkeen liuos neutraloitiin 8 % natriumbikarbonaatilla ja uutettiin etyyliasetaatilla (3 x 80ml). Yhdistetyt uutteen pestiin suolaliuoksella (50 ml), kuivattiin ja haihdutettiin. Jäännös FCC-puhdistettiin eluoimalla ER-PE (1:1) seoksella, jolloin saatiin otsikkoyhdiste vaaleankeltaisena öljynä (5,6 g). TLC (ER-PE 1:1) Rf 0,35.

Välituote 15

2-/2-//2-/3,5-bis(fenyyylimetoksi)fenyyli/-2-hydroksietyyli/(fenyyylimetyyli)amino/etoksi/bentseenietikkahappo

Välituotteen 14 (56,1 g) ja 2N natriumhydroksidin (223 ml) liuosta metanolissa (400 ml) kuumennettiin refluksoiden 16 tuntia. ME haihdutettiin ja vesifaasi tehtiin happameksi pH-arvoon 6 jääetikalla (20 ml) ja uutettiin etyyliasetaatilla (3x100 ml). Yhdistetyt uutteen pestiin vedellä ja suolaliuoksella, kuivattiin ja haihdutettiin. Jäännös FCC-puhdistettiin eluoimalla EA-PE (7:3)-seoksella, jolloin saatiin otsikkoyhdiste valkoisena vaahtona (32,8 g). TLC (EA-PE 7:3) Rf 0,25.

Välituote 16

2-/2-//2-(3,5-Dihydroksifenyyli)-2-hydroksietyyli/amino/etoksi/bentseenietikkahappo

Välituotteen 15 (2,0 g) liuos etanoliin (50 ml) ja metanolin (50 ml) seoksessa hydrattiin 10 % Pd-C katalyytillä (0,2 g). Kun kuluutus oli lakannut katalyytti erotettiin suodattamalla ja suodos haihdutettiin, jolloin otsikkoyhdiste saatiin värittömänä kiinteänä aineena (0,96 g), sp. 225°C. TLC (Dikloorimetaani-ET-vesi-etikkahappo, 5:5:1:1). Rf 0,74.

Analyysi Saatu: C,60,5;H,6,3;N,3,8.

$C_{18}H_{21}NO_6 \cdot H_2O$, laskettu : C,60,7;H,6,2;N,3,9%

Esimerkki 1

(i) 2-/2-//2-/3,5-Bis(fenyylietoksi)fenyyli/-2-hydroksietyyli/
(fenyylietyyli)amino/etoksi/bentseeniasetamidi

Välituotteen 5 (2,02 g) liuosta metanolissa (25 ml) ja nestemäisessä ammoniakissa (25 ml) kuumennettiin autoklaavissa 65 tuntia 65-75°C:ssa. Liuotin haihdutettiin ja jäännös FCC-puhdistettiin eluimalla EA-PE (3:2) seoksella, jolloin saatiin otsikkoyhdiste epäpuhtaanvalkoisena kiinteänä aineena (1,23 g), sp. 123-5°C.

(ii) 2-/2-//2-(3,5-Dihydroksifenyyli)-2-hydroksietyyli/amino/etoksi/bentseeniasetamidi hydrokloridi

Vaiheesta (i) saatu tuote (1,08 g) absoluuttisessa etanolissa (150 ml) hydrattiin Pd-C katalyytillä (350 mg). Katalyytti suodattiin pois ja suodos haihdutettiin. Jäännös puhdistettiin FCC-menetelmällä eluimalla T-ET-A (78:20:2) ja 68:30:2) seoksella. Tuote käsiteltiin eetteripitoisella kloorivedyllä, jolloin saatiin otsikkoyhdiste nahanvärisenä kiinteänä aineena (190 mg) sp. 86-88°C (hajoaa).

Analyysi Saatu: C,55,2;H,6,6;N,6,5.

$C_{18}H_{22}N_2O_5 \cdot HCl$ 0,33 $CH_3CO_2C_2H_5$ 0,5 H_2O laskettu:
C,55,1;H,6,4;N,6,65%.

$\tau(D_4 \text{Metanoli})$ 2,66-2,77 (2H,m), 2,92-3,06 (2H,m), 3,60 (2Hd), 3,77 (1H,t), 5,04 (1H,m), 5,60 (2H,t), 6,38 (2H,s), 6,44 (2H,t) 6,60-6,90 (2H, ABX).

Esimerkki 2

(i) 2-/2-//2-/3,5-Bis(fenyylietoksi)fenyyli/-2-hydroksietyyli/
(fenyylietyyli)amino/etoksi/bentseeniasetamidi

1-/3,5-bis(fenyylietoksi)fenyyli/-2-bromietanonin (7,23 g) liuos kuivassa dimetyyliformamidissa (80 ml) lisättiin tipottain välituotteen 4 (5,0 g) ja di-isopropyylietyyliamiinin (2,27 g) liuokseen kuivassa kuivassa dimetyyliformamidissa (80 ml) typen alla

ja seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 23 tuntia. Liuotin haihdutettiin pois ja jäännöksen liuos absoluuttisessa etanolissa (400 ml) käsiteltiin natriumboorihydridillä (2,64 g) ja seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 18 tuntia. Lisättiin vettä (40ml) ja metanolia (200 ml) ja seos väkevöitiin. Lisättiin vettä ja suspensio uutettiin etyyliasetaatilla (3x100 ml). Yhdistetyt uutteen pestiin vedellä (50 ml), suolaliuoksella (50 ml), kuivattiin ja haihdutettiin. Jäännös kiteytettiin EA-PE-seoksesta, jolloin saatiin otsikkoyhdiste valkoisena kiinteänä aineena (8,37 g), sp. 121-3°C.

(ii) 2-/2-//2-(3,5-Dihydroksifenyyli)-2-hydroksietyyli/amino/etoksi/bentseeniasetamidi-hemifumaraatti

Vaiheen (i) tuote (8,13 g) absoluuttisessa etanolissa (850 ml) hydrattiin Pd-C katalyytillä (2,0 g). Katalyytti erotettiin suodattamalla ja suodos haihdutettiin. Jäännös (4,0 g) liuotettiin absoluuttiseen etanoliin (30 ml) ja lisättiin fumaarihapon (670 mg) liuos absoluuttisessa etanolissa (30 ml). Saostunut kiinteä aine erotettiin suodattamalla, kiteytettiin etyyliasetaatista ja kiteytettiin uudelleen ME/EA-seoksesta, jolloin saatiin epäpuhtaanvalkoista kiinteätä ainetta (2,39 g) sulamispiste 110-115°C (hajoaa). Osa (1 g) liuotettiin absoluuttiseen etanoliin, erotettiin suodattamalla ja kuivattiin tyhjiössä 70°C:ssa, jolloin saatiin otsikkoyhdiste epäpuhtaanvalkoisena kiinteänä aineena (650 mg) sp. 212-213°C (hajoaa).

Analyysi

Saatu: C,59,1;H,5,9;N,6,6

$(C_{18}H_{22}N_2O_5)_2C_4H_2O_4$, laskettu: C,59,4;H,6,0;N,6,9%

Esimerkki 3

2-/2-//2-/3,5-Bis(fenyylietoksi)fenyyli/-2-hydroksietyyli/(fenyylietoksi)/amino/etoksi/bentseeniasetamidi

Välituotteen 10 (0,1 g) sekoitettu liuos t-butanolissa (2 ml) käsiteltiin hienojakoisella jauhemaisella kaliumhydroksidillä (0,2 g) ja seosta sekoitettiin refluksoiden 30 minuuttia. Seos laimennettiin kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella (15 ml) ja uutettiin etyyliasetaatilla (3x5 ml). Yhdistetyt uutteen kuivattiin ja haihdutettiin alipaineessa, jolloin saatiin vaaleankel-

taista kumimaista ainetta. Tämä FCC-puhdistettiin eluoimalla T-ET-A 79:19:2 seoksella, jolloin saatiin vaaleankeltaista lasimaista ainetta, joka hierrettiin dietyylieetterin alla, jolloin saatiin otsikkoyhdiste valkoisena jauheena (20 mg) sp. 120-121°C. TLC (T-ET-A 79:20:1) Rf 0,5.

Esimerkki 4

R(-) 2-//2-(3,5-Dihydroksifenyyli)-2-hydroksietyyli/amino/etoksi/bentseeniasetamidi-hemifumaraatti

(i) R (-)α-(Bromimetyyli)-3,5-bis(fenyylimetoksi)bentseenimetanoli

1-/3,5-bis(fenyylimetoksi)fenyyli/-2-bromietanoni (8 g) liuos tetrahydrofuraanissa (6 ml) lisättiin juuri valmistettuun alpiiniboraaniin (9-BBN:stä 4,9 g) ja (+)-α-pineenistä (7 ml)) 60°C:ssa typen alla. Liuosta sekoitettiin yön yli sen jälkeen pidettiin huoneenlämpötilassa viikonlopun yli. Lisättiin asetaldehydiä (4ml) ja liuotin haihdutettiin. Jäännös liuotettiin dietyylieetteriin (50 ml) ja lisättiin etanoliamiinia (2,6 ml). Seosta sekoitettiin 0°C:ssa 15 minuuttia ja kiinteä aine erotettiin suodattamalla. Suodos pestiin suolaliuoksella, kuivattiin ja haihdutettiin, jolloin jäljelle jäi vaaleankeltaista kumimaista ainetta (10 g). Tämä puhdistettiin FCC-menetelmällä eluoimalla tolueenilla, kiteytettiin dietyylieetteristä ja kiteytettiin uudelleen ER- H- seoksesta, jolloin saatiin otsikkoyhdiste värittömänä neulasina (3,4 g) sulamispiste 81°C.

(ii) R(-)/3,5-Bis(fenyylimetoksi)fenyyli/oksiraani

Vaiheen (i) tuotteen (3,3 g), kaliumkarbonaatin (1,5 g), metanolin (40 ml) ja veden (30 ml) seosta sekoitettiin refluksoiden 1 tunti. ME haihdutettiin ja jäännös uutettiin dietyylieetterillä (2x40ml). Uutteet pestiin suolaliuoksella, kuivattiin ja haihdutettiin, jolloin jäljelle jäi otsikkoyhdiste värittömänä kumina (2,6 g).

(iii) R(-) 2-/2-//2-/3,5-Bis(fenyylimetoksi)fenyyli/-2-hydroksietyyli/(fenyylimetyyli)amino/etoksi/bentseeniasetamidi

Vaiheen (ii) tuotteen (2,5 g) ja välituotteen 4 (1,8 g) liuosta metanolissa (40 ml) refluksoititiin yön yli. Välituotetta 4 lisättiin uudelleen (0,4 g) ja liuos refluksoititiin 24 tuntia. Liuotin poistettiin ja jäännös hierrettiin dietyylieetteriin ja etyyliasetaatin seoksen kanssa, jolloin saatiin valkoista kiintätä ainetta (1,9 g). Suodos haihdutettiin ja jäännös puhdistettiin FCC-menetelmällä eluoimalla dietyylieetterillä, jolloin saatiin väritöntä kumia, joka hierrettiin dietyylieetterin kanssa valkoiseksi kiinteäksi aineeksi (1,0 g). Edellä saadut jakeet yhdistettiin 450 mg kanssa valkoista kiinteätä ainetta, joka oli valmistettu samalla tavoin edellisessä kokeessa ja kiteytettiin uudelleen EA-ER-seoksesta, jolloin saatiin värittömiä kiteitä (3,0 g) sp.94-95°C.

(iv) R(-)-2-/(2-(3,5-Dihydroksifenyyli)-2-hydroksietyyli/amino/
etoksi/bentseeniasetamidi-hemifumaraatti

Vaiheen (iii) tuotteen (2,9 g) suspensio etanolissa (70 ml) hydrat-
tiin 10 % Pd-C katalyytilla (0,3 g) 16 tunnin ajan. Katalyytti ja
liuotin poistettiin, jolloin otsikkoyhdisteen vapaa emäs saatiin
valkoisena kiinteänä aineena (1,6 g). Vapaa emäs liuotettiin eta-
noliin (20 ml) ja käsiteltiin fumaarihapon (270 mg) liuoksella kuu-
massa etanolissa (10 ml). Jäähdytettäessä erottui öljyä. Seos haih-
dutettiin kuiviin, jolloin jäljelle jäi valkoista lasimaista ainet-
tä. Tämä liuotettiin metanoliin (50 ml) ja liuos ympätettiin, jolloin
saatiin otsikkoyhdiste väritööminä mikrokiteinä (1,3 g) sp.199-
200°C.

Analyyysi Saatu: C, 59,3; H, 6,0; N, 6,8.

$$/C_{18}H_{22}N_2O_5/2 \quad C_4H_4O_4, \text{ laskettu: C, 59,4; H, 6,0; N, 6,9\%}$$

Esimerkki 5

S(+)-2-((3,5-Dihydroksifenyyli)-2-hydroksietyyli/amino/etoksi/
bentseeniasetamidi

(i) S(+) α -(Bromimetyyli)-3,5-bis(fenyylimetoksi)bentseenimetanoli

1-/3,5-bis(fenyyli)metoksi)fenyyli/-2-bromietanonin (20 g) liuos
kuivassa tetrahydrofuraanissa (15 ml) lisättiin juuri valmistet-
tuun alpiini-boraaniin /9-BBN:stä (12,25 g) ja (-)- α -pineenistä
(17,5 ml) / ja kuumennettiin 5 tuntia 65°C:ssa typen alla. Seosta

sekoitettiin yön yli 60°C:ssa typen alla ja liuos jäähdytettiin jäähauteessa. Lisättiin asetaldehydiä (10 ml) ja liuosta sekoitettiin 0,5 tuntia 20°C:ssa ja haihdutettiin tyhjiössä. Jäännös liuotettiin dietyylieetteriin (125 ml) ja lisättiin etanoliamiinia (6,5 ml). Seosta sekoitettiin 0°C:ssa 0,25 tuntia ja saatu kiinteä aine poistettiin suodattamalla. Suodos pestiin suolaliuoksella (100 ml), kuivattiin ja haihdutettiin, jolloin jäljelle jäi vaaleankeltaista puolikiinteää ainetta. FCC-puhdistettiin eluoimalla tolueenilla ja kiteytettiin kaksi kertaa uudelleen dietyylieetteristä, jolloin saatiin otsikkoyhdiste valkoisina hiutalemaisina kiteinä (1,77 g) sp. 78-80°C.

(ii) S(+)/3,5-Bis(fenyylimetoksi)fenyyli/oksiraani

Vaiheen (i) tuotteen (1,77 g), kaliumkarbonaatin (805 mg) seosta metanolissa (21 ml) ja vedessä (16 ml) kuumennettiin refluksoiden 1 tunti samalla sekoittaen. Seoksen annettiin jäähtyä ja liuotin haihdutettiin. Jäännös uutettiin dietyylieetterillä (3x25 ml). Yhdistetyt uutteen kuivattiin ja haihdutettiin, jolloin jäljelle jäi otsikkoyhdiste kirkkaana öljynä (1,39 g).

Analyysi Saatu: C, 79,56; H, 6,26.

C₂₂H₂₀O₃, laskettu: C, 79,49; H, 6,06%

(iii) S(+)-2-/2-//2-/3,5-Bis(fenyylimetoksi)fenyyli/-2-hydroksietyyli/(fenyylimetyyli)amino/etoksi/bentseeniasetamidi

Vaiheen (ii) tuotteen (1,32 g) ja välituotteen 4 (1,16 g) seosta metanolissa (30 ml) kuumennettiin refluksoiden 24 tuntia typen alla. Liuos väkevöitiin tyhjiössä ja jäännös puhdistettiin FCC-menetelmällä eluoimalla dietyylieetterillä, jolloin saatiin otsikkoyhdiste valkoisena kiteisenä aineena (1,2 g) sp. 96-96,5°C.

(iv) S(+)-2-/2-//2-(3,5-Dihydroksifenyyli)-2-hydroksietyyli/amino/etoksi/bentseeniasetamidi

Vaiheen (iii) tuotteen (1,2 g) liuos etanolissa (50 ml) hydrattiin 10 % Pd-C katalyytillä (120 mg) kunnes vedyn kulutus lakkasi (139 ml). Katalyytti poistettiin suodattamalla hyflon läpi ja suo-

dos haihdutettiin tyhjiössä, jolloin jäljelle jäi vaaleankeltaista öljyä, joka hierrettiin dietyylieetterin (20 ml) kanssa. Otsikkoyhdiste saatiin valkoisena kiteisenä aineena (580mg) sp.154-5°C.

Analyysi Saatu: C,61,84;H,6,33;N,7,88.

$C_{18}H_{22}N_2O_5 \cdot 0.2EtOH$, laskettu: C,62,16;H,6,53;N,7,88%.

Esimerkki 6

2-/2-//2-(3,5-Dihydroksifenyyli)-2-hydroksietyyli/amino/etoksi/bentseeniasetamidi

2-/2-//2-(3,5-bis(fenyylietoksi)fenyyli/-2-hydroksietyyli/(fenyylietoksi)amino/etoksi/bentseeniasetamidin (18,2 g) suspensio etanolissa (150 ml) hydrattiin 10 % Pd-C katalyytillä (1,8 g). Kun vedyn kulutus oli lakannut seos laimennettiin metanolilla saostuneen tuotteen liuottamiseksi uudelleen ja saatu seos suodatettiin. Seisotettaessa suodoksesta kiteytyi väritöntä kiinteätä ainetta. Kiinteä aine erotettiin suodattamalla ja kuivattiin, jolloin saatiin otsikkoyhdiste kiteisenä aineena (4,2 g) sp. 106-7°C.

Analyysi Saatu : C,61,5;H,7,3;N,7,0.

$C_{18}H_{22}N_2O_5 \cdot C_2H_5OH$, laskettu: C,61,2;H,7,2;N,7,1%

Esimerkki 7

2-/2-//2-/3,5-Bis(fenyylietoksi)fenyyli/-2-hydroksietyyli/amino/etoksi/bentseeniasetamidi

Välituotteen 3 (2,58 g) liuos kuivassa dimetyyliformamidissa (10 ml) lisättiin 10 minuutin aikana välituotteen 7 (5,24 g) ja N,N-di-isopropyylietyyliamiinin (3,88 g) sekoitettuun liuokseen dimetyyliformamidissa (40 ml) 90°C:ssa typen alla. Sekoittamista jatkettiin 1 tunti, minkä jälkeen liuos haihdutettiin hiekkaan ja puhdistettiin FCC-menetelmällä eluoimalla MC-ET-A (150:8:1) seoksella jolloin saatiin otsikkoyhdiste valkoisena kiinteänä aineena (3,37 g) sp. 105,5-107°C.

Analyysi Saatu: C,71,7;H,6,3;N,5,1.

$C_{32}H_{34}N_2O_5 \cdot 0.3H_2O$, laskettu: C,72,2;H,6,6;N,5,3%

Esimerkki 8

2-/2-//2-/3,5-Bis(fenyylietoksi)fenyyli/-2-hydroksietyyli/amino/etoksi/bentseeniasetamidi

Välituotteen 6 (0,95 g) liuos etanolissa (15 ml) lisättiin hitaasti 3,5-/bis(fenyylietoksi)/- α -okso-bentseeniasetaldehydin (1,7 g) liuokseen etanolissa (15 ml) ja seosta kuumennettiin refluksoiden 2 tuntia. Jäähdytetty liuokseen lisättiin natriumboorihydridiä (0,37) ja seosta sekoitettiin 18 tuntia. Lisättiin metanolia (25 ml) ja liuos lämmitettiin 40°C:een 10 minuutiksi. Liuotin haihdutettiin ja jäännös puhdistettiin lyhyen tien kromatografiolla silikageelillä (Merc 7747) eluoimalla MC-ET-A (200:8:1) seoksella, jolloin saatiin otsikkoyhdiste (10 mg), joka oli identtinen esimerkin 7 tuotteen kanssa.

Esimerkki 9

(i) 2-/2-//2-/3,5-Bis(fenyylietoksi)fenyyli/-2-hydroksietyyli/(fenyylietoyyli)amino/etoksi/-N-etyylibentseeniasetamidi

Pivaloyylikloridia (0,57 g) lisättiin välituotteen 15 ja trietyyliamiinin (4,26 g) liuokseen kuivassa tetrahydrofuraanissa (50 ml) ja sekoitettiin typen alla 0°C:ssa. Viiden minuutin kuluttua lisättiin etyyliamiinihydrokloridia (0,66 g), reaktiopullo suljettiin ja liuosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 16 tuntia. Liuos haihdutettiin ja sen jälkeen jaettiin veden (80 ml) ja etyyliasetaatin (3x80 ml) kesken. Orgaaniset osat yhdistettiin, kuivattiin ja haihdutettiin oranssinväriseksi öljyksi. Puhdistamalla FCC-menetelmällä ja eluoimalla dietyylieetterillä saatiin otsikkoyhdiste värittömänä kumimaisena aineena (0,58 g). TLC (EA) R_f 0,53.

(ii) 2-/2-//2-(3,5-Dihydroksifenyyli)-2-hydroksietyyli/amino/etoksi/-N-etyylibentseeniasetamidi-hemifumaraatti

Vaiheen (i) tuotteen (0,56 g) liuos etanolissa (40 ml) hydrattiin kuivalla 10% Pd-C katalyytillä (0,10 g), kunnes vedyn kulutus lakasi (63,0 ml). Katalyytti poistettiin suodattamalla hyflon läpi ja pestiin lämpimällä metanolilla (50 ml). Suodos käsiteltiin fu-maarihapon (0,05 g) liuoksella metanolissa (5 ml) ja haihdutettiin jolloin saatiin väritöntä kumimaista ainetta. Tämä jäännös hierrettiin dietyylieetterin kanssa (20 ml) 4 tunnin ajan ja erotettiin suodattamalla, jolloin otsikkoyhdiste saatiin kermanvärisenä kiinteänä aineena (0,30 g). TLC (MC-ET-A 25:8:1) R_f 0,31.

Analyysi Saatu: C,59,4;H,6,9;N,5,5
 $(C_{20}H_{26}N_2O_5)_2C_4H_4O_4 \cdot 0.8H_2O + 1.8C_2H_5OH$, laskettu:
 C,59,4;H,7,2;N,5,8%.

Esimerkki 10

2-/2-//2-(3,5-Dihydroksifenyyli)-2-hydroksietyyli/amino/etoksi/
bentseeniasetamidi, fosfaatti, hemihydraatti

2-/2-//2-(3,5-Dihydroksifenyyli)-2-hydroksietyyli/amino/etoksi/
 bentseeniasetamidi hemifumaraattia (16,1 g) suspendoitiin veteen
 (40 ml), käsiteltiin 85 %:lla fosforihapolla (2,64 ml) ja lämmitettiin 60°C:een, jolloin saatiin liuos. Liuosta sekoitettiin ja jäähdytettiin 0°C:een 1 tunnin ajan. Fumaarihappo erotettiin suodattamalla ja suodos haihdutettiin tyhjiössä 30 ml kokonaistilavuuteen. Kiinteä aine liuotettiin lämmittämällä, jonka jälkeen lisättiin etanolia (80 ml) ja liuosta sekoitettiin ja jäähdytettiin 0°C:een. Kiteinen aine erotettiin suodattamalla, pestiin etanolilla (20 ml) ja kuivattiin 50°C:ssa tyhjiössä, jolloin saatiin otsikkoyhdistettä (16,8 g), sp. 138-40°C.

Analyysi Saatu: C,47,8;H,6,15;N,5,85;P,6,4.
 $C_{18}H_{22}N_2O_5 \cdot H_3PO_4 \cdot 0.5H_2O + 0.4C_2H_5OH$, laskettu :
 C,48,1;H,6,1;N,5,9;P,6,5%.

Esimerkki 11

(i) 2-/2-/5-/3,5-Bis(fenyylietoksi)fenyyli/-2-okso-3-oksatsolidinyyli/etoksi/bentseeniasetamidi

1,1'-karbonyylidi-imidatsoli (0,68 g) liuos kuivassa tetrahydrofuraanissa (5 ml) lisättiin 2-/2-//2-/3,5-bis(fenyylietoksi)fenyyli/-2-hydroksietyyli/amino/etoksi/bentseeniasetamidin (1,0 g) sekoitettuun liuokseen kuivassa tetrahydrofuraanissa (7 ml) 50°C:ssa typen alla. Sekoittamista jatkettiin 18 tuntia, minkä jälkeen liuos haihdutettiin. Jäännös liuotettiin etyyliasetaattiin (50ml), pestiin vedellä (2x25 ml), suolaliuoksella (25 ml), kuivattiin ja haihdutettiin valkoiseksi kiinteäksi aineeksi. FCC-puhdistus, jossa aluksi eluoitiin MC-ET-A (150:8:1) seoksella ja sen jälkeen (100:8:1) seoksella, tuotti otsikkoyhdisteen valkoisena kiinteänä aineena (0,30 g) sp. 145-146°C.

(ii) 2-/2-//2-/3,5-Bis(fenyylimetoksi)fenyyli/-2-hydroksietyyli/
amino/etoksi/bentseeniasetamidi

Vaiheen (i) tuotteen (40 mg) suspensiota 2N natriumhydroksidiliuoksessa (0,8 ml) ja etanolissa (1,6 ml) sekoitettiin 8 tuntia 60°C:ssa. Etanoli haihdutettiin pois ja jäljelle jäänyt liuos uutettiin etyyliasetaatilla (3x5 ml). Orgaaniset osat yhdistettiin, kuivatettiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin valkoista kiinteätä ainetta. Puhdistamalla FCC-menetelmällä ja eluoimalla MC-ET-A (100:8:1) seoksella saatiin otsikkoyhdiste valkoisena kiinteänä aineena (5 mg), joka oli identtinen esimerkin 7 tuotteen kanssa.

Esimerkki 12

2-/2-//2-(3,5-Dihydroksifenyyli)-2-hydroksietyyli/amino/etoksi/-N-propyylibentseeniasetamidi

(i) 2-/2-//2-/3,5-Bis(fenyylimetoksi)fenyyli/-2-hydroksietyyli/
(fenyylimetyyli)amino/etoksi/-N-propyylibentseeniasetamidi

Välituotteen 15 (3,0 g) liuosta dimetyyliformamidissa (40 ml) ja 1,1-karbonyylidi-imidatsolissa (0,87 g) sekoitettiin typen alla huoneenlämpötilassa 2,5 tuntia. Lisättiin n-propyyliamiinia (0,316 g) ja reaktioseosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 21 tuntia. Liuos haihdutettiin ja jäännös liuotettiin etyyliasetaatilla. Liuos pestiin 8 % natriumbikarbonaatilla, vedellä ja suolaliuoksella, kuivatettiin ja haihdutettiin. Jäännös puhdistettiin FCC-menetelmällä eluoimalla EA-PE 1:1 seoksella, jolloin saatiin otsikkoyhdiste värittömänä öljynä (1,3 g). TLC (EA-PE) 1:1 R_f 0,25.

(ii) 2-/2-//2-(3,5-Dihydroksifenyyli)-2-hydroksietyyli/amino/etoksi/-N-propyylibentseeniasetamidi

Vaiheen (i) tuotteen (1,24 g) liuos absoluuttisessa etanolissa (50 ml) hydrattiin 10 % Pd-C katalyytillä (400 mg). Katalyytti erotettiin suodattamalla hyflon läpi ja etanolipitoiset suodokset haihdutettiin. Jäännös puhdistettiin lyhyen tien pylväskromatografialla silikalla (Merck 7747) eluoimalla EA-isopropanoli 7:3 seoksella, jolloin saatiin otsikkoyhdiste valkoisena vaahtona (187 mg). TLC (EA-isopropanoli 7:3) R_f 0,35.

δ (D_4 Metanoli) 0,88 (3H,t, $CH_2CH_2CH_3$), 1,51 (2H,m, $CH_2CH_2CH_3$), 2,75-2,90 (2H, AB osa ABX, $CH(OH)CH_2N$), 3,13 (2H,t, $CH_2CH_2CH_3$), 3,22 (2H,m, $NHCH_2CH_2$), 3,48 (2H,s, $ArCH_2CO$), 4,11 (2H,t, $NHCH_2CH_2O$), 4,67 (2H, dd, $NHCH_2CHOH$), 6,1-7,3 (7H, m, aromaattisia).

Esimerkki 13

2-/2-//2-/3,5-(Dihydroksi)fenyyli/-2-hydroksietyyli/amino/etoksi/bentseenipropaaniamidi

(i) Metyyli 2-hydroksibentseenipropenoaatti

2-hydroksibentseenipropeenihapon (16,42 g) ja rikkihapon (18M; 0,1 ml) liuosta metanolissa (100 ml) refluksoitii 70 tuntia, jäädytettiin ja suodatettiin, jolloin saatiin vaalean ruskeaa kiinteätä ainetta (10,9 g). Suodos haihdutettiin, jäännös jaettiin dikloorimetäänin (2x50 ml) ja vesipitoisen natriumbikarbonaatin (1M; 50 ml) kesken ja liukenematon aines (4,7 g) otettiin talteen. Orgaaninen faasi kuivattiin ja haihdutettiin, jolloin jäljelle jäi vaaleanruskeaa kiinteätä ainetta (2,90 g). Nämä kolme tuote-erää yhdistettiin, jolloin saatiin otsikkoyhdistettä (18,5 g:n) kokonaisuannolla, sp. 133-137°C.

(ii) Metyyli 2-(2-bromietoksi)bentseenipropenoaatti

Vaiheen (i) tuotteen (10,69 g), kaliumkarbonaatin (9,66 g) ja tris/2-(2-metoksietoksi)etyyli/amiinin (1 g) seosta dibromietaanissa (100 ml) refluksoitii 72 tuntia, suodatettiin, haihdutettiin, liuotettiin tolueeniin, suodatettiin silikan läpi (Merck 9385) ja haihdutettiin, jolloin jäljelle jäi otsikkoyhdistettä valkoisena kiinteänä aineena (13,22 g). sp. 57-59°C.

(iii) Metyyli 2-/2-//2-(3,5-dihydroksifenyyli)-2-hydroksietyyli/amino/etoksi/bentseenipropenoaatti

α -(aminometyyli)-3,5-dihydroksibentseenimetanolin (3,5 g) natriumjodidia (3,0 g) ja di-isopropylietyyliamiinin (3,5 ml) liuosta dimetyyliformamidissa (80 ml) 80°C:ssa käsiteltiin vaiheen (ii) tuotteen (5,7 g) liuoksella dimetyyliformamidissa (20 ml) yhden tunnin ajan ja haihdutettiin. Saatu kumimainen aines adsorboitiin

hiekkään ja puhdistettiin kaksi kertaa kromatografisesti silikalla (Merck 9385), jolloin saatiin otsikkoyhdiste murenevana likaisen-valkoisena kiinteänä aineena (1,45 g). TLC (T-ET-A 79:20:1) R_f 0,13.

(iv) Metyyli-2-/2-//2-/3,5-(dihydroksi)fenyyli/-2-hydroksietyyli/amino/etoksi/bentseenipropanoaatti

Vaiheen (iii) tuotteen (2,2 g) ja 10% PdO-C katalyytin (0,5 g) seos absoluuttisessa etanolissa (50 ml) hydrattiin, kunnes kulutus oli lakannut. Katalyytti poistettiin suodattamalla ja suodos haihdutettiin alipaineessa. Jäännös puhdistettiin FCC-menetelmällä eluomalla dikloorimetaani-ET-A (100:8:1) seoksella, jolloin saatiin otsikkoyhdiste vaaleanruskeana öljynä (1,6 g). TLC Dikloorimetaani-ET-A (100:8:1) R_f 0,35.

(v) 2-/2-//2-/3,5-(dihydroksi)fenyyli/-2-hydroksietyyli/amino/etoksi/bentseenipropaaniamidi

Vaiheen (iv) tuotteen (1,5 g), metanolin (30 ml) ja nestemäisen ammoniakkin (20 ml) seosta kuumennettiin 80°C:ssa autoklaavissa (50ml) 16 tuntia. Liuos haihdutettiin alipaineessa ja jäännös puhdistettiin FCC-menetelmällä eluomalla dikloorimetaani-ET-A (50:8:1) seoksella, jolloin saatiin otsikkoyhdiste vaaleanruskeana vaahtona (0,4 g). TLC Dikloorimetaani-ET-A (50:8:1) R_f 0,15.

Analyysi; Saatu: C,60,1;H,6,9;N,7,2.

$C_{19}H_{24}N_2O_5 \cdot 0,75H_2O \cdot 0,5EtOH$, laskettu: C,60,5;H,7,2;N,7,1%.

Esimerkki 14

2-/2-//3,5-(Dihydroksifenyyli)-2-hydroksietyyli/amino/etoksi/-N-metyyllibentseeniasetamidi

(i) 2-/2-//2-/3,5-Bis(fenyylietoksi)fenyyli/-2-hydroksietyyli/(fenyylietyyli)amino/etoksi/-N-metyyllibentseeniasetamidi

Välituotteen 5 (1,5 g), etanolin (20 ml) ja 33 % etanolipitoisen metyyliamiinin (20 ml) seosta kuumennettiin 16 tuntia 95°C:ssa autoklaavissa. Liuotin haihdutettiin, jolloin jäljelle jäi kumi- maista ainetta (1,5 g), joka puhdistettiin FCC-menetelmällä eluomalla dietyylieetterillä, jolloin saatiin otsikkoyhdiste värittömänä kumina (1,1 g).

(ii) 2-/2-//3,5-(Dihydroksifenyyli)-2-hydroksietyyli/amino/etoksi/-N-metyyllibentseeniasetamidi

Vaiheen (i) tuotteen (1,0 g) liuos absoluuttisessa etanolissa (70 ml) hydrattiin 10 % Pd-C katalyytillä (300 mg). Katalyytti erotettiin suodattamalla ja suodos haihdutettiin. Jäännös puhdistettiin FCC-menetelmällä eluoimalla EA-ME (8:2) seoksella, jolloin saatiin otsikkoyhdiste epäpuhtaanvalkoisena kiinteänä aineena (387 mg), sp. 82-85°C.

Analyysi; Saatu: C,61,9;H,6,2;N,7,7.

$C_{19}H_{24}N_2O_5 \cdot 0,5H_2O$, laskettu: C,61,8;H,6,8;N,7,6%.

Seuraavassa on annettu esimerkkejä keksinnön mukaisten yhdisteiden sopivista formulaatioista. Nimitys 'aktiivinen ainesosa' tarkoittaa tässä yhteydessä käytettynä keksinnön mukaista yhdistettä, ja se voi olla esimerkiksi 2-/2-//2-(3,5-dihydroksifenyyli)-2-hydroksietyyli/amino/etoksi/bentseeniasetamidi.

Esimerkki A - Tabletit - Suorapuristus

	mg/tabletti
Aktiivinen ainesosa	50,0
Mikrokiteinen selluloosa B.P.C.	149,0
Magnesiumstearaatti	<u>1,0</u>
	200,0

Aktiivinen ainesosa seulotaan 250 µm seulan läpi, sekoitetaan apuaineiden kanssa ja puristetaan käyttämällä 8,5 mm meistejä. Muun vahvuisia tabletteja voidaan valmistaa muuttamalla puristuspainoa ja käyttämällä sopivan kokoisia meistejä.

Esimerkki B - Tabletit - Märkärakeistus

	mg/tabletti
Aktiivinen ainesosa	50,0
Laktoosi B.P.	119,0
Tärkkelys B.P.	20,0
Esikelatinisoitu maissitärkkelys B.P.	10,0
Magnesiumstearaatti B.P.	<u>1,0</u>
Puristuspaino	200,0

Aktiivinen ainesosa seulotaan 250 µm seulan läpi ja sekoitetaan laktoosin, tärkkelyksen ja esikelatinisoidun tärkkelyksen kanssa. Sekoitettut jauheet kostutetaan puhdistetulla vedellä, valmistetaan rakeet, kuivataan, seulotaan ja sekoitetaan magnesiumstearaatin kanssa. Voidellut rakeet puristetaan tableteiksi esimerkissä A kuvatulla tavalla.

Tabletit voidaan kalvopäällystää sopivilla kalvon muodostavilla aineilla, esim. metyyliiselluloosalla tai hydroksipropyylimetyyliiselluloosalla käyttämällä tavanomaisia menetelmiä. Vaihtoehtoisesti tabletit voidaan päällystää sokerilla tai enterisesti.

Esimerkki C - Kapselit

	mg/kapseli
Aktiivinen ainesosa	50,0
* Starch 1500	149,0
Magnesiumstearaatti B.P.	<u>1,0</u>
Täyttöpaino	200,0

* Suoraan puristettavissa oleva tärkkelys, tuottaja Colorcon Ltd, Orpington, Kent, UK.

Aktiivinen ainesosa seulotaan 250 µm seulan läpi ja sekoitetaan muiden aineiden kanssa. Seos täytetään no 1 kovakelatiinikapseleihin käyttämällä sopivaa täyttökoneetta. Muita annoksia voidaan valmistaa muuttamalla täyttöpainoa ja tarvittaessa muuttamalla kapselin koko sopivaksi.

Esimerkki D - Sakkarooosisiirappi

	mg/5 ml annos
Aktiivinen ainesosa	50,0
Sakkarooosi B.P.	2750,0
Glyseriini B.P.	500,0
Buskuri)	
Flavori)	tarpeen mukaan
Väri)	
Säilytysaine)	
Puhdistettu vesi BP	5,0 ml:aan

Aktiivinen ainesosa, buskuri, flavori, väri ja säilytysaine liuotetaan osaan vettä ja lisätään glyseriini. Loput vedestä kuumentaan sakkaroosin liuottamiseksi ja sen jälkeen jäähdytetään. Molemmat liuokset yhdistetään, säädetään oikeaan tilavuuteen ja sekoitetaan. Muodostunut siirappi kirkastetaan suodattamalla.

Esimerkki E - Sakkaroositon siirappi

	mg/5 ml annos
Aktiivinen ainesosa	50,0
Hydroksipropyylimetyyliselluloosa USP (viskoositeettityyppi 4000)	22,5 mg
Buskuri)	
Flavori)	
Väri)	tarpeen mukaan
Säilytysaine)	
Makeutin)	
Puhdistettu vesi BP	5,0 ml:aan

Hydroksipropyylimetyyliselluloosa dispergoidaan kuumaan veteen, jäähdytetään ja sen jälkeen sekoitetaan vesiliuoksen kanssa, joka sisältää aktiivisen ainesosan ja muut formulaation komponentit. Saatu liuos säädetään oikeaan tilavuuteen ja sekoitetaan. Muodostunut siirappi kirkastetaan suodattamalla.

Esimerkki F - Lääkepuikot

Aktiivinen aineosa	50,0 mg
*Witepsol H15	1,0 g:aan
*Adeps Solidus Ph.Eur. yhtiön omistusoikeudellinen laatu	

Valmistetaan aktiivisen ainesosan suspensio Witepsol H15 massaan ja täytetään käyttämällä sopivaa konetta yhden gramman kokoisiin lääkepuikkomuotteihin.

Esimerkki G - Ruiske intravenöösiin antamiseen

	%w/v
Aktiivinen ainesosa	1,00
Injektiovesi B.P.	100,00:aan

Liuoksen toonisuuden säätämiseksi voidaan lisätä natriumkloridia ja pH voidaan säätää laimealla hapolla tai alkalilla tai lisäämällä sopivia buskurisuoloja maksimaaliseen stabiilisuuteen ja/tai jotta voitaisiin auttaa aktiivisen ainesosan liukenemista.

Valmistetaan liuos, kirkastetaan ja täytetään sopivan kokoisiin ampulleihin, jotka suljetaan sulattamalla lasi. Ruiske steriloidaan kuumentamalla autoklaavissa käyttäen jotkin hyväksyttävää sykliä. Vaihtoehtoisesti liuos voidaan steriloida suodattamalla ja täyttää steriileihin ampulleihin aseptisissä olosuhteissa. Liuos voidaan pakata inertin tyypikehän alla.

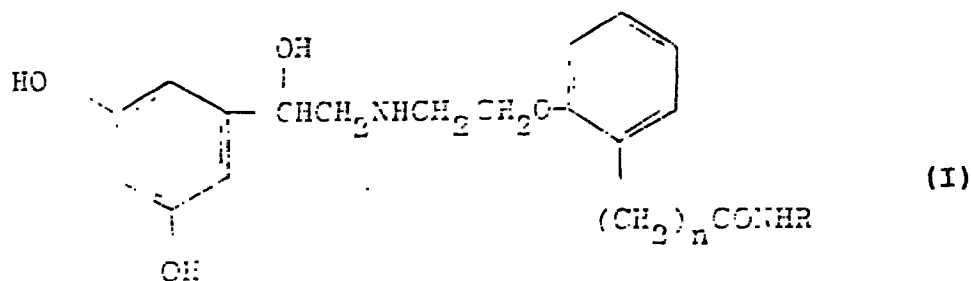
Esimerkki 15

2-/2-//2-(3,5-Dihydroksifenyyli)-2-hydroksietyyli/amino/etoksi/bentseeniasetamidi

2-/2-//2-/3,5-bis(fenyylimetoksi)fenyyli/-2-hydroksietyyli/amino/etoksi/bentseeniasetamidin liuos (0,6 g) etanolissa (20 ml) hydrattiin 10 % Pd-C katalyytillä (0,06 g) kunnes vedyn kulutus lakkausi (58 ml). Katalyytti erotettiin suodattamalla hyflon läpi ja pestiin etanolilla (20 ml). Etanolin tilavuus pienennettiin alipaineessa 10 ml;ksi ja otsikkoyhdiste kiteytettiin valkoisena kiinteänä aineena (0,23 g), sp. 105-107°C. Tuote oli identtinen esimerkissä 6 valmistuneen näytteen kanssa.

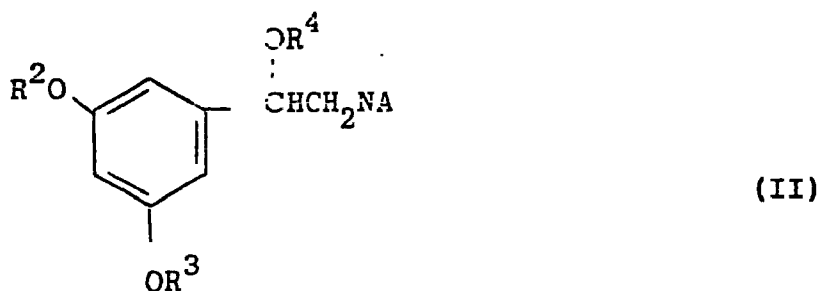
Patenttivaatimukset

1. Menetelmä valmistaa yleiskaavan (I) mukaisia yhdisteitä



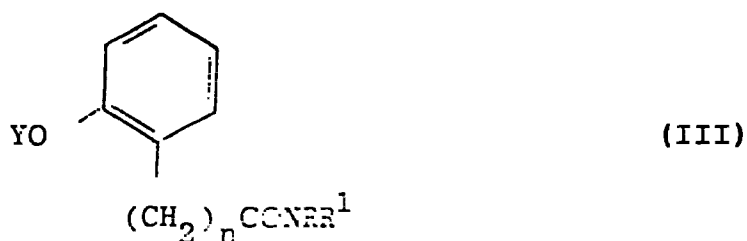
jossa R on vetyatomi suoraketjuinen C_{1-3} alkyyliryhmä ja n on 1 tai 2, ja niiden fysiologisesti hyväksyttäviä happoadditiosuoloja, solvaatteja ja metabolisesti labiileja estereitä, t u n n e t t u siitä, että

(1) suodatetaan alkylointireaktio kaavan (II) mukaisen yhdisteen



jossa -NA on ryhmä $-NHR^5$, $-NR^5CH_2CH_2X$.

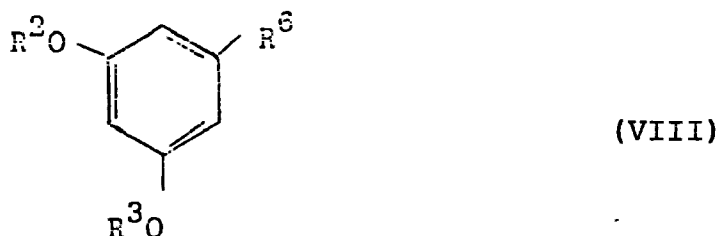
$-N\triangle$ OR $-N\triangle^{R^5}$, R^2 , R^3 , R^4 ja R^5 kukin on vetyatomi tai suoja-ryhmä ja X on helposti korvattavissa oleva atomi tai ryhmä, ja kaavan (III) mukaisen yhdisteen välillä



jossa R ja n tarkoittavat samaa kuin kaavassa (I), R^1 on vetyatomi tai suojaryhmä ja Y on vety, kun -NA on $-NR^5CH_2CH_2X$, $-N\triangle$ tai

$\begin{array}{c} \text{R}^5 \\ \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ + \end{array}$, tai Y on ryhmä $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{X}$, jossa X on helposti korvattavissa oleva atomi tai ryhmä, kun $-\text{NA}$ on $-\text{NHR}^5$, minkä jälkeen tarvittaessa poistetaan mahdollisesti läsnäolevat suojaryhmät; tai

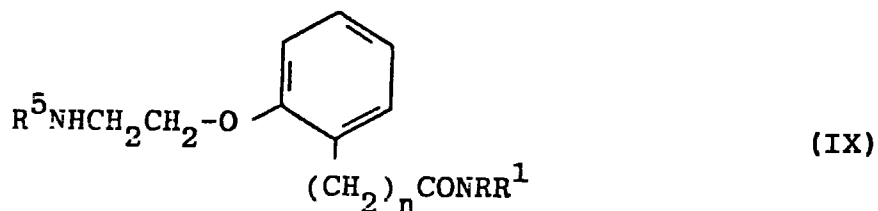
(2) kaavan (VIII) mukainen yhdiste



jossa R^2 ja R^3 tarkoittavat samaa kuin edellä menetelmässä (I) ja R^6 on ryhmä

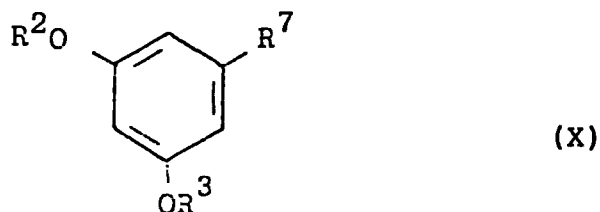


jossa R^4 ja X tarkoittavat samaa kuin menetelmässä (1), kaavan (IX) mukaisen amiinin kanssa



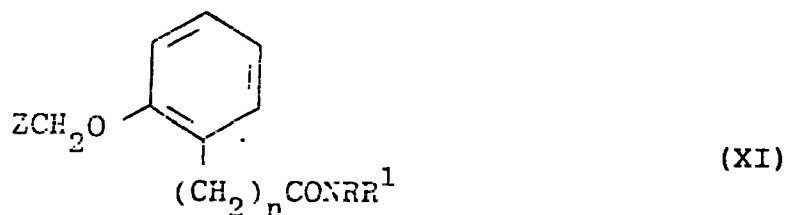
jossa R ja n tarkoittavat samaa kuin kaavassa (I) ja R^1 ja R^5 tarkoittavat samaa kuin menetelmässä (1), minkä jälkeen tarvittaessa poistetaan mahdollisesti läsnäolevat suojaryhmät; tai

(3) kaavan (X) mukainen yhdiste



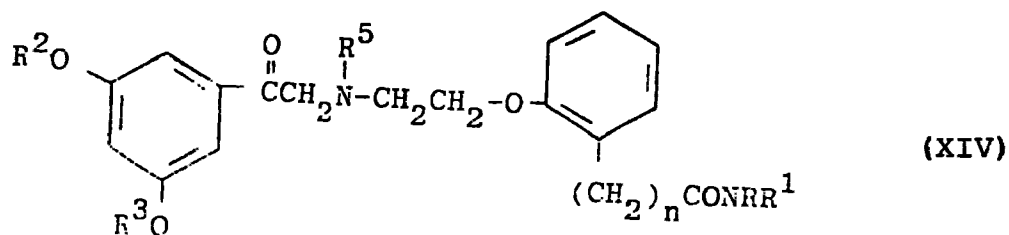
OR⁴

jossa R⁷ on ryhmä -COCHO tai -CHCH₂NHR⁵ ja R², R³, R⁴ ja R⁵ tarkoittavat samaa kuin edellä menetelmässä (1), saatetaan reagoimaan kaavan (XI) mukaisen yhdisteen kanssa

OR⁴

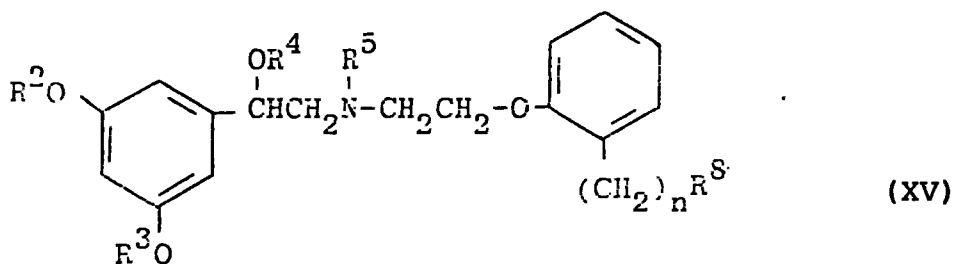
jossa Z on ryhmä CHO, kun R⁷ on -CHCH₂NHR⁵ tai Z on ryhmä CH₂NHR⁵ kun R⁷ on -COCHO ja R ja n tarkoittavat samaa kuin kaavassa (I) ja R¹ ja R⁵ tarkoittavat samaa kuin menetelmässä (1), pelkistimen läsnäollessa, minkä jälkeen tarvittaessa poistetaan mahdollisesti läsnäolevat suojaryhmät; tai

(4) pelkistetään kaavan (XIV) mukainen yhdiste



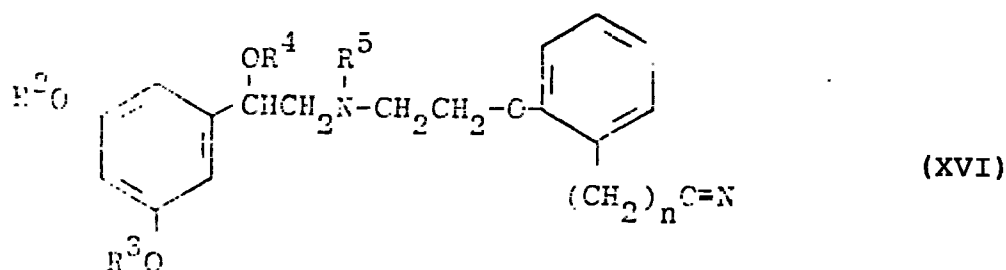
jossa R ja n tarkoittavat samaa kuin kaavassa (I) ja R¹, R², R³ ja R⁵ tarkoittavat samaa kuin menetelmässä (1), minkä jälkeen tarvittaessa poistetaan mahdollisesti läsnäolevat suojaryhmät; tai

(5) aminoidaan kaavan (XV) mukainen yhdiste



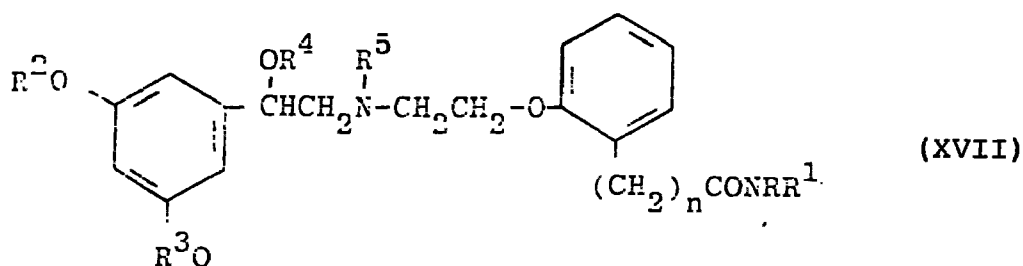
jossa n tarkoittaa samaa kuin kaavassa (I), R^2 , R^3 , R^4 ja R^5 tarkoittavat samaa kuin menetelmässä (1) ja R^8 on karboksyylihapporyhmä tai sen suola tai reaktiivinen johdos, amiinilla RNH_2 , jossa R tarkoittaa samaa kuin kaavassa (I), minkä jälkeen tarvittaessa poistetaan mahdollisesti läsnäolevat suojaryhmät; tai

(6) kaavan (I) mukaisten yhdisteiden, joissa R on vety, muodostamiseksi hydrolysoidaan kaavan (XVI) mukainen yhdiste



jossa n tarkoittaa samaa kuin kaavassa (I) ja R^2 , R^3 , R^4 ja R^5 tarkoittavat samaa kuin menetelmässä (1), minkä jälkeen tarvittaessa poistetaan mahdollisesti läsnäolevat suojaryhmät; tai

(7) poistetaan suojaus kaavan (XVII) mukaisesta yhdisteestä



jossa R ja n tarkoittavat samaa kuin kaavassa (I) ja R^1 , R^2 , R^3 , R^4 ja R^5 tarkoittavat samaa kuin menetelmässä (1), edellyttäen että ainakin yksi ryhmistä R^1 , R^2 , R^3 , R^4 ja R^5 on suojaryhmä; ja valinnaisesti muunnetaan kaavan (I) mukainen yhdiste tai sen suola fysiologisesti hyväksyttäväksi happoadditiosuolaksi, solvaattiksi tai metabolisesti labiiliksi esteriksi.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä valmistaa yhdisteitä, joissa n on 1.

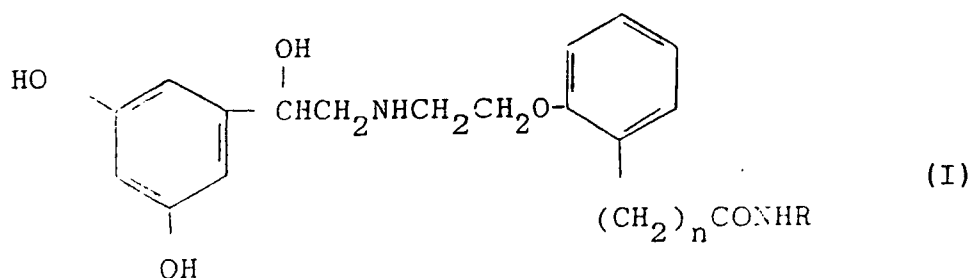
3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen menetelmä valmistaa yhdisteitä, joissa R on vetyatomi.

4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä valmistaa 2-/2-//2-(3,5-dihydroksifenyyli)-2-hydroksietyyli/amino/-etoksi/bentseeni-asetamidia ja sen fysiologisesti hyväksyttäviä happoadditiosuojaloja.

5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä valmistaa yhdisteitä, joissa R on vetyatomi, metyyliiryhmä tai etyyliiryhmä ja n on 1 tai 2.

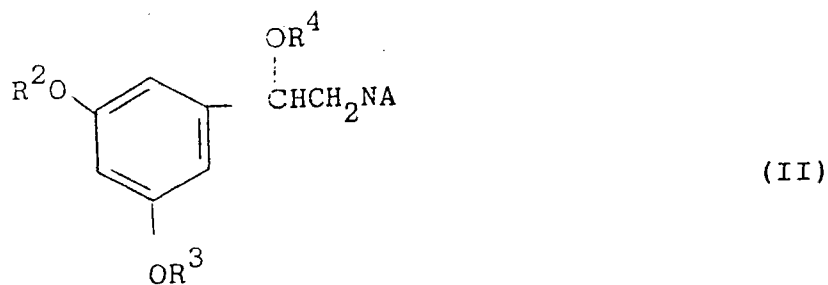
Patentkrav

1. Förfarande för framställning av föreningar med den allmänna formeln (I)



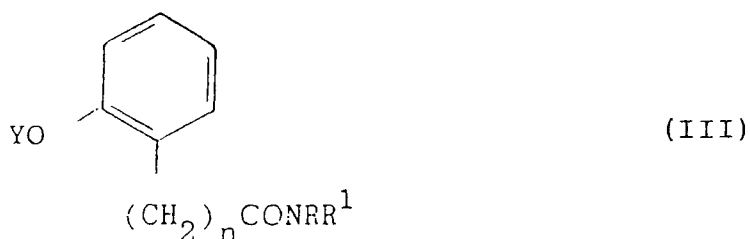
där R är en väteatom eller en rakkedjad C_{1-3} alkylgrupp och n är 1 eller 2, och deras fysiologiskt godtagbara syraadditions-salter, solvater och metaboliskt labila estrar, k ä n n e-
t e c k n a t därav, att

(1) filtreras produkten av en alkyleringsreaktion mellan en förening med formeln (II)



där -NA är en grupp $-NHR^5$, $-NR^5CH_2CH_2X$,

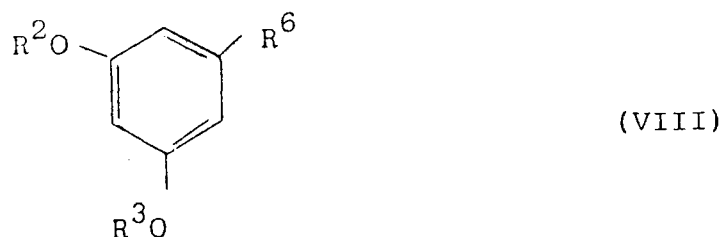
$-N \triangleleft$ OR $-N^{\overset{R^5}{+}} \triangleleft$, R^2 , R^3 , R^4 och R^5 envar är en väteatom eller en skyddsgrupp och X är en lätt ersättbar atom eller en grupp, och en förening med formeln (III)



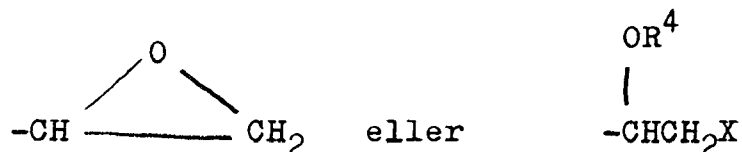
där R och n avser samma som i formeln (I), R^1 är en väteatom eller en skyddsgrupp och Y är väte, då $-NA$ är $-NR^5CH_2CH_2X$,

$-N \triangleleft$ eller $N^+ \triangleleft^{R^5}$, eller Y är en grupp CH_2CH_2X , där X är en lätt ersättbar atom eller en grupp, då $-NA$ är $-NHR^5$, varefter vid behov avlägsnas eventuellt närvarande skyddsgrupper; eller

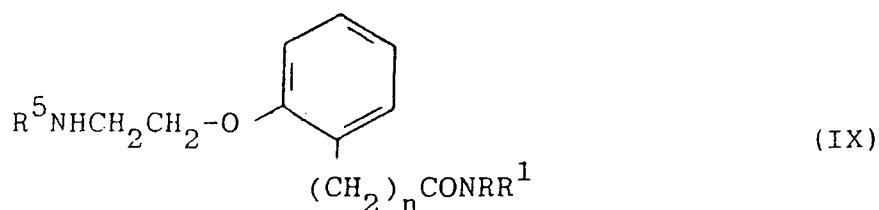
(2) en förening med formeln (VIII)



där R^2 och R^3 avser samma som ovan i förfarandet (1) och R^6 är en grupp

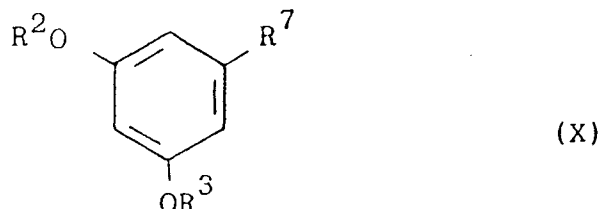


där R^4 och X avser samma som i förfarandet (1), bringas att reagera med amin med formeln (IX)

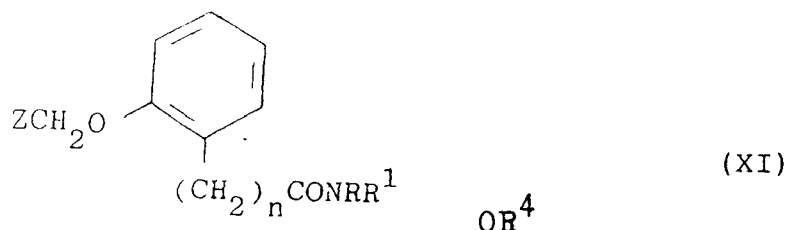


där R och n avser samma som i formeln (I) och R^1 och R^5 avser samma som i förfarandet (1), varefter vid behov avlägsnas eventuellt närvarande skyddsgrupper; eller

(3) en förening med formeln (X)

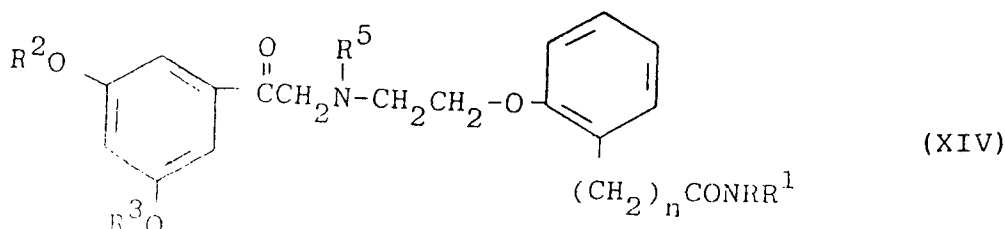


där R^7 är en grupp $-\text{COCHO}$ eller $-\text{CHCH}_2\text{NHR}^5$ och R^2 , R^3 , R^4 och R^5 avser samma som ovan i förfarandet (1), bringas att reagera med en förening med formeln (XI)



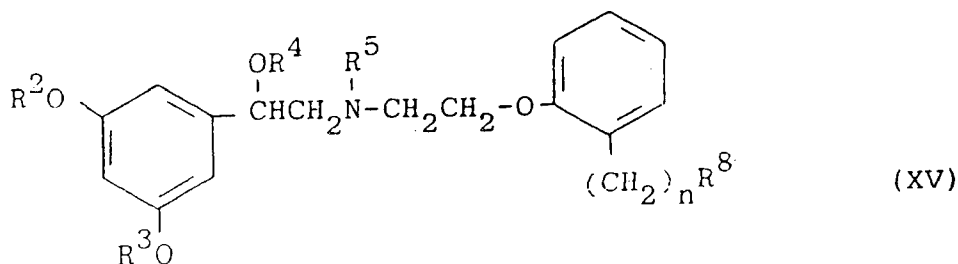
där Z är en grupp CHO , då R^7 är $-\text{CHCH}_2\text{NHR}^5$ eller Z är en grupp CH_2NHR^5 då R^7 är $-\text{COCHO}$ och R och n avser samma som i formeln (I) och R^1 och R^5 avser samma som i förfarandet (1), i närvaro av ett reduktionsmedel, varefter vid behov avlägsnas eventuellt närvarande skyddsgrupper; eller

(4) reduceras en förening med formeln (XIV)



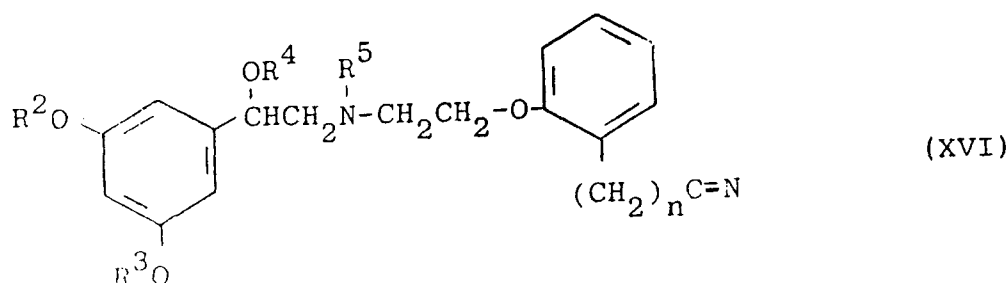
där R och n avser samma som i formeln (I) och R^1 , R^2 , R^3 och R^5 avser samma som i förfarandet (1), varefter vid behov avlägsnas eventuellt närvarande skyddsgrupper; eller

(5) amineras en förening med formeln (XV)



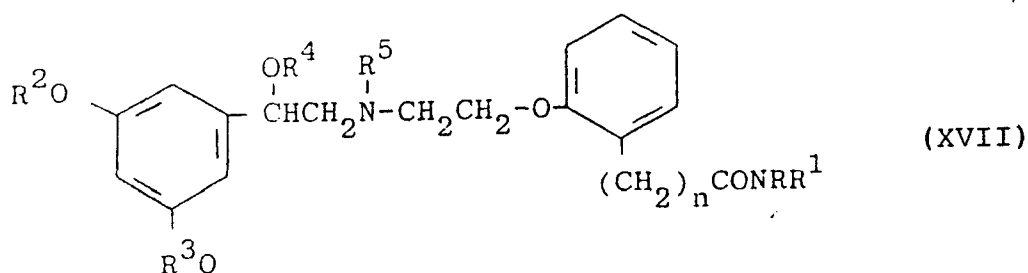
där n avser samma som i formeln (I), R^2 , R^3 , R^4 och R^5 avser samma som i förfarandet (1) och R^8 är en karboxylsyragrupp eller dess salt eller ett reaktivt derivat, med en amin RNH_2 , där R avser samma som i formeln (I), varefter vid behov avlägsnas eventuellt närvarande skyddsgrupper; eller

(6) för att bilda föreningar med formeln (I), i vilka R är väte, hydrolyseras en förening med formeln (XVI)



där n avser samma som i formeln (I) och R^2 , R^3 , R^4 och R^5 avser samma som i förfarandet (1), varefter vid behov avlägsnas eventuellt närvarande skyddsgrupper; eller

(7) avlägsnas skyddet från en förening med formeln (XVII)



där R och n avser samma som i formeln (I) och R^1 , R^2 , R^3 , R^4 och R^5 avser samma som i förfarandet (1), förutsatt, att åtminstone en av grupperna R^1 , R^2 , R^3 , R^4 och R^5 är en skyddsgrupp; och selektivt omvandlas en förening med formeln (I) eller dess salt till ett fysiologiskt godtagbart syraadditions-salt, solvat eller till en metaboliskt labil ester.

2. Förfarande enligt patentkrav 1 för framställning av föreningar, där n är 1.

3. Förfarande enligt patentkrav 1 eller 2 för framställning av föreningar, där R är en väteatom.

4. Förfarande enligt patentkrav 1 för framställning av 2-/2-//2-(3,5-dihydroxifenyl)-2-hydroxietyl/amino/-etoxi/bensenacetamid och dess fysiologiskt godtagbara syraadditionssalter.

5. Förfarande enligt patentkrav 1 för framställning av föreningar, där R är en väteatom, en metylgrupp eller en etylgrupp och n är 1 eller 2.

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökninga

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

FI _____

CH _____

DE _____

DK _____

FR _____

GB	H - 1 544 883	(COTC 93/06)
	H - 2 026 474	(COTC 103/29)

NO _____

SE _____

US	P - 4 086 272	(COTC 103/29)
	P - 4 478 849	(A61K 31/24)

Merkitse hakemusjulkaisun (esim. saksal. Offenlegungsschrift) numeron eteen H ja vastaavasti kuulutus- ja patenttijulkaisun numeron eteen K ja P.

EP

WO

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

4.2.91 / Mina Lindholm
Allekirjoitus