



SUOMI—FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

[B] (11) KUULUTUSJULKAISU
C UTLÄGGNINGSSKRIFT 62529
(45) Patentti myönnetty 10.01.1983
(45) Patent meddelat

(51) Kv.lk.³/Int.Cl.³ C 07 C 103/30

(21) Patentihakemus — Patentansöknings	1893/74
(22) Hakemispäivä — Ansökningsdag	20.06.74
(23) Alkuperä — Giltighetsdag	20.06.74
(41) Tulut julkiseksi — Blivit offentlig	23.12.74
(44) Nähtävölkäpänön ja kuul.julkaisun pvm. — Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	30.09.82
(32)(33)(31) Pyydetty etuolkaus — Begärd prioritet	22.06.73
Englanti—England(GB) 29679/73	

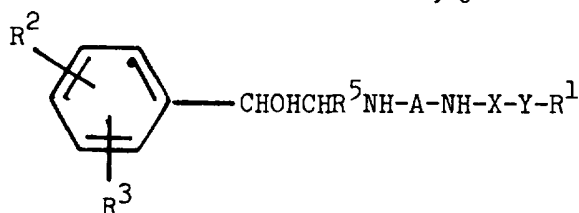
(71) Imperial Chemical Industries Limited, Imperial Chemical House,
Millbank, London SW1, Englanti—England(GB)

(72) Leslie Harold Smith, Macclesfield, Cheshire, Englanti—England(GB)

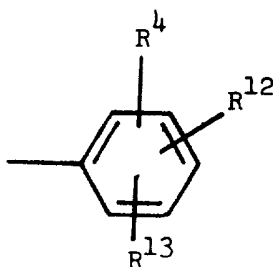
(74) Oy Kolster Ab

(54) Menetelmä terapeutisesti käyttökelpoisten etanoliamiinijohdannaisten valmistamiseksi - Förfarande för framställning av terapeutiskt användbara etanolaminderivat

Keksinnön kohteena on menetelmä uusien terapeutisesti käyttökelpoisten etanoliamiinijohdannaisten valmistamiseksi, joiden kaava on



jossa A on 2-6 hiiliatomia sisältävä alkyleeni, R^1 on vety, trifluorimetyyli tai alkyyli, alkenyyli tai sykloalkyyli, joista kukin sisältää enintään 6 hiiliatomia, tai aryyli, jonka kaava on



62529

joissa kaavoissa R^2 , R^3 , R^{12} ja R^{13} , jotka voivat olla samoja tai erilaisia, tarkoittavat vetyä, halogeenia, nitroa, aminoa, syanoa tai alkyylä, alkenyyliä, alkoksia, alkenyylioksia, hydroksialkyylä, alkanoyyliä, alkanoyyliaminoa tai alkaanisulfonamidoa, joista kukin sisältää enintään 6 hiiliatomia, R^4 on vety, hydroksi tai karbamoyyli, R^5 on vety tai enintään 6 hiiliatomia sisältävä alkyyli, X on karbonyyli tai sulfonyyli ja Y on yksinkertainen sidos tai alkyleeni tai alkyleenioksi, joista kumpikin sisältää enintään 6 hiiliatomia, imino (-NH-) tai (paitsi R^1 :n ollessa vety) happi, ja niiden happoadditiosuolojen valmistamiseksi.

FI-hakemuksesta 3 789/73 tunnetaan 1-aryylioksi-3-amino-2-propanoli-johdannaisia, jotka ovat käyttökelpoisia β -adrenergisiä salpaajia.

Huomataan, että keksinnön mukaisesti valmistetussa uudessa etanoli-amiinijohdannaisessa on asymmetrinen hiiliatomi, nimittäin etanoliamiinisivuketjun -CHOH-ryhmän hiiliatomi, ja näin ollen yhdiste voi esiintyä raseemisena ja optisesti aktiivisina muotoina. On selvää, että tämän keksinnön puitteisiin sisältyvät sekä etanoliamiinijohdannaisen raseeminen muoto että mikä tahansa optisesti aktiivinen muoto, jolla on β -adrenerginen salpausvaikutus, ja yleisesti on tiedossa kuinka raseeminen yhdiste voidaan hajottaa optisesti aktiivisiksi muodoikseen ja kuinka näiden muotojen β -adrenerginen salpausvaikutus voidaan määrittää. β -adrenerginen salpausvaikutus on vallitsevana sillä optisesti aktiivisella muodolla, jonka -CHOH-ryhmän absoluuttinen konfiguraatio on "R".

Alkyleeniradikaali A on esimerkiksi etyleeni-, trimetyyleeni-, tetrametyyleeni-, heksametyyleeni-, 1-metyylietyleeni-, 2-metyylietyleeni- tai 1,1-dimetyylietyleeniradikaali. A on edullisesti etyleeni-, 1-metyylietyleeni- tai 1,1-dimetyylietyleeniradikaali.

Sopiva R^1 -radikaali sen ollessa alkyyli-, alkenyyli- tai sykloalkyyli-radikaali on esimerkiksi, metyyli-, etyyli-, n-propyyli-, isopropyyli-, n-butyli-, isobutyli-, t-butyli, n-pentyyli-, allyyli-, syklopropyyli-, syklopentyyli- tai sykloheksyyli-radikaali.

Kun R^2 , R^3 , R^{12} tai R^{13} tarkoittavat halogeeniatomia, on sopiva atomi esimerkiksi, fluori-, kloori-, bromi- tai jodiatomi.

Kun R^2 , R^3 , R^{12} tai R^{13} tarkoittavat alkyyli-, alkenyyli-, alkoksi-, alkenyylioksi-, hydroksialkyyli-, alkanoyyli-, asyyliamino- tai alkaanisulfonamidoradikaalia, on sopiva tällainen radikaali esimerkiksi, metyyli-, etyyli-, n-propyyli-, allyyli-, metoksi-, isopropoksi-, allyylioksi-, hydroksimetyyli-, 1-hydroksietyyli-, formyyli-, asetyyli-, asetamido- tai metaani-sulfonamidoradikaali.

Kun R^5 on alkyyli- tai alkyyliradikaali, on sopiva radikaali esimerkiksi, metyyli- tai etyyli- tai alkyyliradikaali.

Kun Y on alkyleeni- tai alkyleenioksidiradikaali, on sopiva radikaali esimerkiksi, metyleeni-, etyleeni-, metyleenioksi-, etyleenioksi-, trimetyleenioksi- tai etylideenioksidiradikaali.

Sopiva keksinnön mukaisesti valmistetun etanoliamiinijohdannaisen happoadditiosuola on esimerkiksi epäorgaanisen hapon kanssa valmistettu suola, kuten hydrokloridi, hydrobromidi, fosfaatti tai sulfaatti, tai orgaanisen hapon kanssa valmistettu suola, kuten oksalaatti, laktaatti, tartraatti, asetaatti, salisyalaatti, sitraatti, bentsoaatti, β -naftoaatti, adipaatti tai 1,1-metyleeni-bis-(2-hydroksi-3-naftoaatti), tai happamen synteettisen hartsin kanssa valmistettu suola, kuten sulfonoidun polystyreeni-hartsin kanssa valmistettu suola.

Eräs edullinen keksinnön mukaisesti valmistettu etanoliamiinijohdannainen on edellä esitetyn kaavan mukainen yhdiste, jossa A tarkoittaa etyleeni-, 1-metyylietyleeni- tai 1,1-dimetyylietyleeniradikaalia, R^1 on enintään 6 hiili-atomia sisältävä alkyyli- tai sykloalkyyli- tai alkyyliradikaali, R^2 ja R^3 tarkoittavat molemmat vetyä, X on karbonyyliradikaali ja Y on yksinkertainen sidos, tai tämän yhdisteen happoadditiosuola.

Toinen edullinen keksinnön mukaisesti valmistettu etanoliamiinijohdannainen on edellä esitetyn kaavan mukainen yhdiste, jossa A on etyleeni-, 1-metyylietyleeni- tai 1,1-dimetyylietyleeniradikaali, R^1 on fenyyli-, kloorifenyyli- tai metoksifenyyli- tai alkyyliradikaali, R^2 ja R^3 tarkoittavat molemmat vetyä, X on karbonyyliradikaali ja Y on metyleeniradikaali, tai tämän yhdisteen happoadditiosuola.

Spesifisiä uusia etanoliamiinijohdannaisia ovat yhdisteet, joita on selostettu seuraavien esimerkkien yhteydessä.

Tehokkaan β -afrenergisen salpausvaikutuksensa takia näistä ovat edullisia yhdisteet:

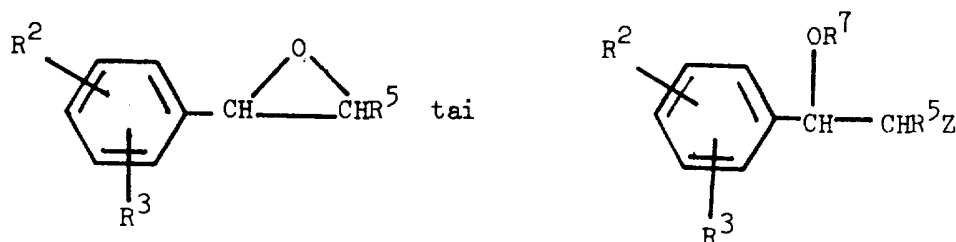
- 1-fenyyli-2-(β -syklopentaanikarboniamidoetyyli)aminoetanoli;
- 1-fenyyli-2-(β -isobutyramidoetyyli)aminoetanoli;
- 1-fenyyli-2-(β -p-metoksifenyyliasetamidoetyyli)aminoetanoli;
- 1-fenyyli-2-(β -propionamidoetyyli)aminoetanoli;
- 1-fenyyli-2-(β -n-butyramidoetyyli)aminoetanoli;
- 1-fenyyli-2-(β -fenyyliasetamidoetyyli)aminoetanoli;
- 1-fenyyli-2-(1-metyyli-2-p-kloorifenyyliasetamidoetyyli)aminoetanoli;
- 1-fenyyli-2-(1-metyyli-2-fenyyliasetamidoetyyli)aminoetanoli;
- 1-fenyyli-2-(1,1-dimetyyli-2-isobutyramidoetyyli)aminoetanoli ja

1-fenyyli-2-(1,1-dimetyyli-2-fenyyliasetamidoetyyli)aminoetanoli ja niiden happoadditiosuolat; ja näistä ovat ensisijaisimpia yhdisteet

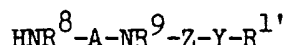
1-fenyyli-2-(1-metyyli-2-fenyyliasetamidoetyyli)aminoetanoli, erityisesti sen isomeerit (1R)-1-fenyyli-2-[(1R)-1-metyyli-2-fenyyliasetamidoetyyli]aminoetanoli ja (1R)-1-fenyyli-2-[(1S)-1-metyyli-2-fenyyliasetamidoetyyli]aminoetanoli, ja niiden happoadditiosuolat.

Uusia etanoliamiinijohdannaisia valmistetaan keksinnön mukaisesti jollakin seuraavista tavoista:

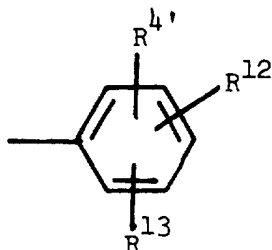
a) Fenyylialkyylijohdannainen, jonka kaava on



jossa R^2 , R^3 ja R^5 tarkoittavat samaa kuin edellä, R^7 on vety tai hydrogenoituva tai hydrolysoituva suojaryhmä ja Z on korvattavissa oleva halogeeni tai korvattavissa oleva sulfonyylioksi, tai niiden seos saatetaan reagoimaan amiinin kanssa, jonka kaava on



jossa A , X ja Y tarkoittavat samaa kuin edellä, R^8 ja R^9 , jotka voivat olla samoja tai erilaisia, tarkoittavat hydrogenoituvaa tai hydrolysoituvaa suojaryhmää ja $R^{1'}$ tarkoittaa samaa kuin R^1 tai aryyliiryhmää, jonka kaava on



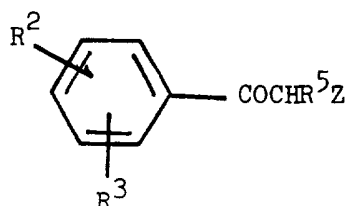
jossa R^{12} ja R^{13} tarkoittavat samaa kuin edellä ja $R^{4'}$ on α -aryylialkoksyryhmä.

Sopiva radikaali Z on esimerkiksi kloori- tai bromiatomi tai enintään 6 hiiliatomi sisältävä alkaanisulfonyylioksyradikaali tai enintään 10 hiiliatomia sisältävä areenisulfonyylioksyradikaali, esimerkiksi metaanisulfonyylioksi-, bentseenisulfonyylioksi- tai tolueeni-p-sulfonyylioksyradikaali.

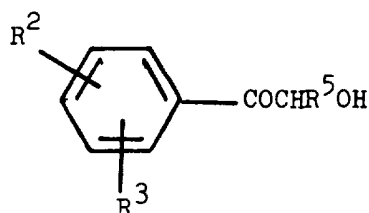
Reaktio a) voidaan suorittaa huoneen lämpötilassa tai sitä voidaan jouduttaa tai saattaa tapahtumaan täydellisemmin kuumentamalla, esimerkiksi $90-110^\circ\text{C}$:ssa; se voidaan suorittaa ilmakehän paineessa tai tätä korkeammassa

paineessa, esimerkiksi kuumentamalla suljetussa astiassa; ja se voidaan suorittaa neutraalissa laimentimessa tai liuottimessa, esimerkiksi alkoholissa, kuten metanolissa, etanolissa, n-propanolissa tai isopropanolissa, tai laimentimena tai liuottimena voidaan käyttää ylimäärin käytettävää amiinia.

Suoritusmuodossa a) lähtöaineena käytettävä fenyylialkyylijohdannainen tai sen seos voidaan saada pelkistämällä, esimerkiksi natriumboorihydridin tai aluminiumisopropylaatin avulla yhdiste, jonka kaava on:

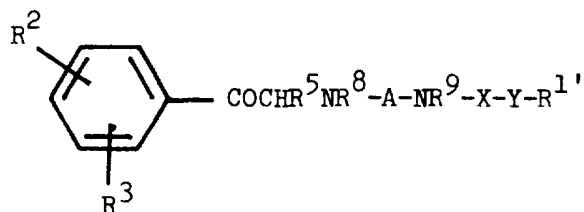


jossa R^2 , R^3 , R^5 ja Z tarkoittavat samaa kuin edellä. Tämä yhdiste voidaan vuorostaan saada vastaavasta asetofenonijohdannaisesta joko suoraan, jos Z on halogeeniatomi tai vastaavan hydroksiyhdisteen kautta, jonka kaava on:



jossa R^2 , R^3 ja R^5 tarkoittavat samaa kuin edellä.

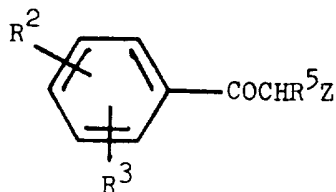
b) Yhdiste, jonka kaava on



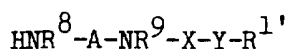
jossa A , $R^{1'}$, R^2 , R^3 , R^5 , R^8 , R^9 , X ja Y tarkoittavat samaa kuin edellä, pelkistetään.

Pelkistäminen suoritusmuodossa b) voidaan suorittaa metalliboorihydridin, esimerkiksi natriumboorihydridin avulla sopivassa laimentimessa tai liuottimessa, esimerkiksi metanolissa, tai hydraamalla katalyyttisesti, esimerkiksi vedyllä palladium-, platina- tai nikkelikatalysaattorin läsnäollessa.

Suoritusmuodon b) lähtöaine voidaan saada antamalla yhdisteen, jonka kaava on:

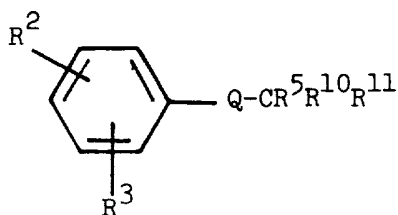


jossa R^2 , R^3 , R^5 ja Z tarkoittavat samaa kuin edellä, reagoida amiinin kanssa, jonka kaava on:

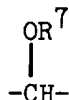


jossa A, $R^{1'}$, R^8 , R^9 , X ja Y tarkoittavat samaa kuin edellä tai tällaisen amiinin prekursorin kanssa sopivassa liuottimessa, esimerkiksi dioksaanissa tai metanolissa.

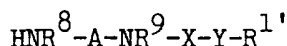
c) Yhdiste, jonka kaava on



jossa R^2 , R^3 ja R^5 tarkoittavat samaa kuin edellä ja Q on karbonyyli (-CO-) tai ryhmä, jonka kaava on



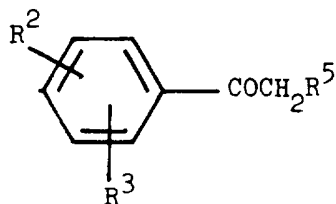
jossa R^7 tarkoittaa samaa kuin edellä ja R^{10} ja R^{11} muodostavat yhdessä oksoryhmän ($=\text{O}$) tai R^{10} ja R^{11} , jotka voivat olla samoja tai erilaisia, tarkoittavat hydroksia tai enintään 6 hiiliatomia sisältävää alkoksia, saatetaan reagoimaan pelkistävässä olosuhteissa amiinin kanssa, jonka kaava on



jossa A, $R^{1'}$, R^8 , R^9 , X ja Y tarkoittavat samaa kuin edellä.

Sopivat pelkistysolosuhteet suoritusmuodossa c) saadaan aikaan esimerkiksi alkalimetalliboorihydridillä, kuten natriumboorihydridillä, sopivassa laimentimessa tai liuottimessa esimerkiksi metanolissa tai etanolissa tai esimerkiksi, käyttämällä vetyä katalysaattorin, kuten platina-, palladium- tai nikkelikatalysaattorin läsnäollessa.

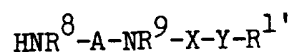
Suoritusmuodon c) lähtöaine, jossa Q on karbonyyliradikaali, voidaan saada hapettamalla asetofenonijohdannainen, jonka kaava on:



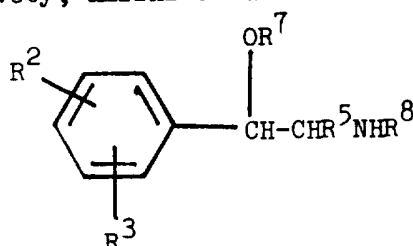
jossa R^2 , R^3 ja R^5 tarkoittavat samaa kuin edellä, seleenidioksidilla sopivassa liuottimessa esimerkiksi vesipitoisessa dioksaanissa, minkä jälkeen seuraa mahdollisesti asetaalin tai puoliasetaalin muodostaminen.

Lähtöaine, jossa Q on $-\text{CHOH}-$, voidaan saada pelkistämällä vastaavan yhdisteen asetaalia, jossa Q on karbonyyliradikaali.

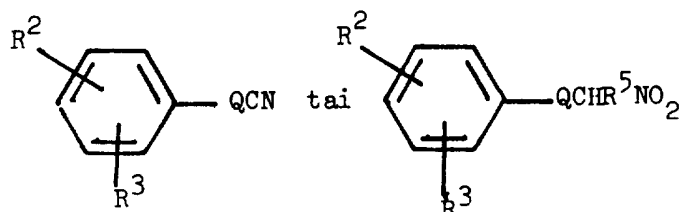
(d) Suoritusmuoto voidaan toteuttaa muuten samalla tavalla kuin edellä kohdissa (a) tai (b) tai (c) on selostettu, mutta käyttämällä kaavan



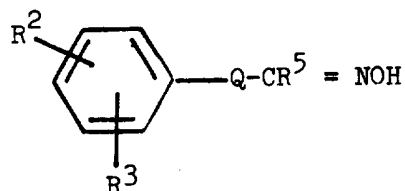
mukaisen amiinin asemesta kaavan R^8NH_2 mukaista amiinia, jolloin on selvää, että R^8 :n ollessa vety, amiini on ammoniakkaa. Saatu lopputuote, jonka kaava on



jossa R^2 , R^3 , R^5 , R^7 ja R^8 tarkoittavat samaa kuin edellä, voidaan valmistaa vaihtoehtoisesti, kun R^8 on vety, pelkistämällä esimerkiksi yhdiste, jonka kaava on:



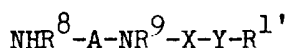
joissa R^2 , R^3 , R^5 ja Q tarkoittavat samaa kuin edellä, (joka yhdiste voidaan valmistaa, kun Q on $-\text{CHOH}-$, antamalla vastaavan bentsaldehydijohdannaisen reagoida vastaavasti syaanivedyn tai nitroalkaanin, esimerkiksi nitrometaanin kanssa) tai pelkistämällä oksiimi, jonka kaava on:



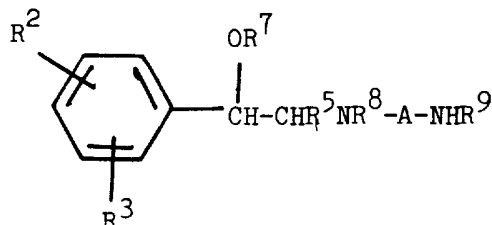
jossa R^2 , R^3 , R^5 ja Q tarkoittavat samaa kuin edellä (joka oksiimi voidaan valmistaa tavanomaisin keinoin vastaavasta aldehydistä tai ketonista, tai pelkistämällä mitä tahansa muuta sopivaa yhdistettä, jossa on primaarisiksi amiiniksi pelkistettävissä oleva ryhmä, esimerkiksi diatso- tai atsidoryhmä).

$$Z-A-NR^9-X-Y-R^{1'}$$
$$A^1-CO-A^2-NR^9-X-Y-R^{1'}$$
$$\begin{array}{c} A^1 \\ | \\ -CH-A^2- \end{array}$$
$$Z-A-NR^9-X-Y-R^{1'}$$
$$\text{HNR}^8 - \text{A} - \text{NHR}^9$$

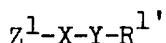
jossa A, R⁸ ja R⁹ tarkoittavat samaa kuin edellä amiinin asemesta, jonka kaava on



tai edellä kohdassa (d) selostettu reaktio voidaan suorittaa korvaamalla kuitenkin radikaali $-\text{A}-\text{NR}^9-\text{X}-\text{Y}-\text{R}^{1'}$ radikaalilla $-\text{A}-\text{NHR}^9$. Amidisidos $-\text{NR}^9-\text{X}-$ voidaan sen jälkeen muodostaa erillisenä reaktiovaiheena saattamalla saatu tuote, jonka kaava on:



jossa R², R³, R⁵, R⁷, R⁸, R⁹ ja A tarkoittavat samaa kuin edellä, reagoimaan yhdisteen kanssa, jonka kaava on

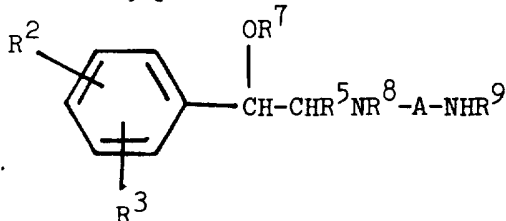


jossa R^{1'}, X ja Y tarkoittavat samaa kuin edellä, Z¹ on korvattavissa oleva radikaali, tai X:n ollessa karbonyyli ja Y:n ollessa imino isosyanaatin kanssa, jonka kaava on $\text{OCN}-\text{R}^{1'}$, jossa R^{1'} tarkoittaa samaa kuin edellä.

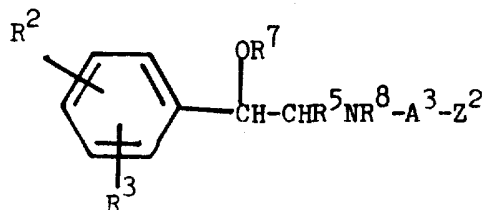
Korvattavissa oleva radikaali Z¹ voi olla halogeeni esimerkiksi kloori tai bromi, tai alkoksiradikaali esimerkiksi metoksi tai etoksi, tai se voi olla sellainen happiatomi, että yhdiste $(\text{R}^{1'}-\text{Y}-\text{X})_2\text{Z}^1$ on happoanhydridi.

Amidisidoksen muodostava reaktio voidaan suorittaa inertissä laimennuksessa tai liuotuksessa, esimerkiksi tetrahydrofuraanissa.

Välituote, jonka kaava on



voidaan R⁹:n ollessa vety valmistaa vaihtoehtoisesti esimerkiksi pelkistämällä nitro-, syano- tai karbomoyyliryhmä yhdisteessä, jonka kaava on



jossa R^2 , R^3 , R^5 , R^7 ja R^8 tarkoittavat samaa kuin edellä, A^3 on sellainen alkyleeniradikaali, että $-A^3-CH_2$ tarkoittaa samaa kuin A edellä ja Z^2 on $-CH_2NO_2$, $-CN$ tai $-CONH_2$.

(f) Yhdistettä, jossa yksi tai useampi substituentista R^7 , R^8 ja R^9 on suojaryhmä, voidaan valmistaa edellä kohdissa (a), (b), (c) tai (e) selostetuin reaktioin. Vaihtoehtoisesti sopiva suojaryhmä voidaan tuoda tuotteeseen tavanomaisin keinoin missä tahansa viimeistä vaihetta edeltävässä vaiheessa.

R^7 :n ollessa suojaryhmä, on sopiva ryhmä esimerkiksi hydrogenolysoitavissa oleva radikaali, esimerkiksi α -aryylialkyyli-, α -aryylialkoksikarbonyyli- tai α -aryylialkoksimetyyliradikaali, kuten bentsyyli-, bentsyylioksikarbonyyli- tai bentsyylioksimetyyliradikaali, tai asyyli- tai asyyli-alkoxy-, jossa on enintään 20 hiiliatomia, esimerkiksi asetyyli-, t-butoksikarbonyyli- tai 2,2,2-trikloorietoksikarbonyyliradikaali, tai aroyyliradikaali, jossa on enintään 10 hiiliatomia, esimerkiksi bentsoyyliradikaali, tai α -alkoksialkyyli- tai α -alkoksialkyliradikaali, joka muodostaa viereisen happiatomin kanssa asetaaliradikaalin), esimerkiksi tetrahydropyranyyliradikaali tai tertiäärinen alkyyli- tai tertiäärinen alkyliradikaali, esimerkiksi t-butyyliradikaali.

R^8 :n ollessa suojaryhmä, on sopiva ryhmä esimerkiksi hydrogenolysoitavissa oleva tai tertiäärinen R^7 :n yhteydessä määriteltä alkyyli- tai tertiäärinen alkyliradikaali, tai suhteellisen helposti hydrogenolysoitavissa oleva asyyli- tai asyyli-alkoxy-, jossa on enintään 20 hiiliatomia, esimerkiksi 2,2,2-trikloorietoksikarbonyyli- tai t-butoksikarbonyyliradikaali. On selvää, että R^8 :n ollessa asyyli- tai asyyli-alkoxy-, tämän radikaalin on oltava poistettavissa sellaisissa olosuhteissa, joissa amidisidos $-NH-X-$ ei tuhoudu.

R^9 :n ollessa suojaryhmä on sopiva ryhmä esimerkiksi, R^7 :n tai R^8 :n yhteydessä määriteltä alkyyli- tai tertiäärinen alkyliradikaali, tai suhteellisen helposti hydrogenolysoitavissa oleva tai tertiäärinen alkyliradikaali, tai suhteellisen helposti hydrogenolysoitavissa oleva asyyli- tai asyyli-alkoxy-, jossa on enintään 20 hiiliatomia, esimerkiksi 2,2,2-trikloorietoksikarbonyyli- tai t-butoksikarbonyyliradikaali. On selvää, että R^8 :n ollessa asyyli- tai asyyli-alkoxy-, tämän radikaalin on oltava poistettavissa sellaisissa olosuhteissa, joissa amidisidos $-NH-X-$ ei tuhoudu.

Hydrogenolysoitavissa oleva suojaryhmä R^7 , R^8 tai R^9 voidaan poistaa, esimerkiksi, hydraamalla katalyyttisesti, esimerkiksi hydraamalla palladium-puuhili-katalysaattorin läsnäollessa neutraalissa laimentimessa tai liuottimessa, esimerkiksi etanolissa tai vesipitoisessa etanolissa. Menetelmää voidaan jouduttaa tai täydellistää käyttämällä hapanta katalyyttiä, esimerkiksi suolahappoa tai oksaalihappoa.

Asyyli-suojaryhmä R^7 tai R^8 voidaan poistaa hydrolysoimalla emäksen, esimerkiksi alkalimetallihydroksidin läsnäollessa laimentimessa tai liuottimessa, esimerkiksi vedessä, metanolissa, etanolissa tai niiden seoksessa. On selvää, että käytettävien hydrolysointiolosuhteiden on oltava riittävän lievät, jotta voitaisiin estää amidisidoksen $-NH-X-$ hydrolysoituminen.

α -alkoksialkyyli-suojaryhmä R^7 voidaan poistaa suorittamalla hydrolyysi hapon,

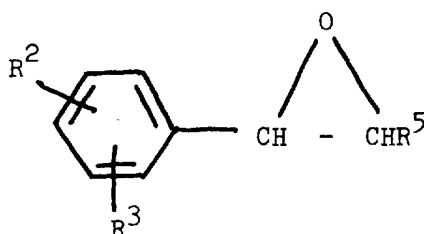
esimerkiksi epäorgaanisen hapon, esimerkiksi suolahapon vesiliuoksen läsnäollessa, ja hydrolyysi voidaan suorittaa lämpötilan ollessa enintään 100°C.

Tertiäärinen alkyylisuojarahmä R^7 , R^8 tai R^9 , tai asyylisuojarahmä R^7 , R^8 tai R^9 niiden tarkoittaessa tertiääristä alkoksikarbonyyliradikaalia, esimerkiksi t-butoksikarbonyyliradikaalia, voidaan poistaa käsittelemällä hapolla, esimerkiksi suolahapolla vedettömissä olosuhteissa, esimerkiksi eetteriliuoksessa.

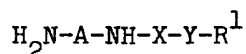
On selvää, että yhdiste, jossa substituentti R^2 , R^3 , R^{12} tai R^{13} on reaktiokykyinen radikaali, voidaan muuttaa eri yhdisteeksi, jossa R^2 , R^3 , R^{12} tai R^{13} on erilainen substituentti. Täten esimerkiksi yhdiste, jossa yksi tai useampi substituentista R^2 , R^3 , R^{12} ja R^{13} on nitroalkenyyl-, alkenyylioksi- tai alkanoyyliradikaali, voidaan pelkistää vastaavaksi yhdisteeksi, jossa yksi tai useampi substituentista R^2 , R^3 , R^{12} ja R^{13} on vastaavasti, amino-, alkyyl-, alkoksi- tai hydroksialkyyliradikaali.

Edelleen on selvää, että yhdistettä, jossa R^4 on hydroksiradikaali, voidaan saada hydrogenolysoimalla vastaavaa yhdistettä, jossa R^4 on α -aryyli-alkoksiradikaali, esimerkiksi bentsyylioksiradikaalia.

Eräässä edullisessa keksinnön mukaisessa etanoliamiinijohdannaisen valmistusmenetelmässä yhdiste, jonka kaava on:

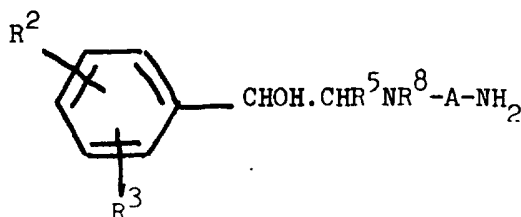


jossa R^2 , R^3 ja R^5 tarkoittavat samaa kuin edellä, saatetaan reagoimaan amiinin kanssa, jonka kaava on:

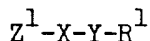


jossa A, R^1 , X ja Y tarkoittavat samaa kuin edellä.

Toinen ja erityisen edullinen keksinnön mukainen etanoliamiinijohdannaisen valmistusmenetelmä on, että yhdiste, jonka kaava on:



jossa R^2 , R^3 , R^5 , R^8 ja A tarkoittaa samaa kuin edellä, saatetaan reagoimaan yhdisteen kanssa, jonka kaava on:



jossa R^1 , X, Y ja Z^1 tarkoittavat samaa kuin edellä. Tässä reaktiossa R^8 on edullisesti vetyatomi tai bentsyyli- tai bentsyyliradikaali, ja Z^1 on halogeeniatomi, alkoksiradikaali, esimerkiksi metoksi- tai etoksiradikaali, tai anhydridiryhmän happiatomi.

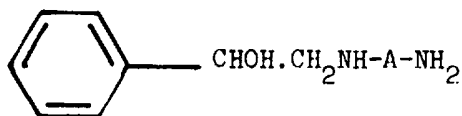
Keksinnön mukaisen etanoliamiinijohdannaisen optisesti aktiivisia muotoja voidaan saada erottamalla tavanomaisin keinoin vastaava keksinnön mukainen raseeminen etanoliamiinijohdannainen isomeereikseen.

Mainittu erotus voidaan suorittaa antamalla raseemisen etanoliamiinijohdannaisen reagoida optisesti aktiivisen hapon kanssa, minkä jälkeen seuraa suolojen näin saadun diastereoisomeeriseoksen fraktiokiteytys laimentimesta tai liuottimesta, esimerkiksi etanolista, minkä jälkeen optisesti aktiivinen etanoliamiinijohdannainen vapautetaan suolasta käsittelemällä emäksen kanssa. Sopiva optisesti aktiivinen happo on esimerkiksi (+)- tai (-)-O,O-di-p-toluoyyli-amiinihappo.

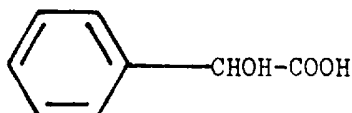
Erotusprosessia voidaan helpottaa käsittelemällä osittain erotettua etanoliamiinijohdannaista vapaan emäksen muodossa, jota saadaan sen jälkeen kun suolojen diastereoisomeeriseos on kerran fraktiokiteytetty, liukenemista edistävällä aineella, esimerkiksi primäärisellä amiinilla, esimerkiksi allyyli-amiinilla, suhteellisen polaarittomassa laimentimessa tai liuottimessa, esimerkiksi petrolieetterissä.

Vaihtoehtoisesti etanoliamiinijohdannaisen optisesti aktiivista muotoa voidaan saada käyttämällä suoritettavassa etanoliamiinijohdannaisen valmistusmenetelmässä sopivaa optisesti aktiivista lähtöainetta. Tämä suoritustapa on erityisen suositeltava kun -CHOH-asymmetriakeskuksen lisäksi on lisäksi asymmetriakeskus alkyleeniradikaalissa -A- tai ryhmässä -Y- R^1 , ja se on erityisen sopiva menettelytapa kun sitä käytetään reaktiosarjan yhteydessä, jota on selostettu edellä kohdassa (e).

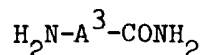
Optisesti aktiivinen välituote, jonka kaava on:



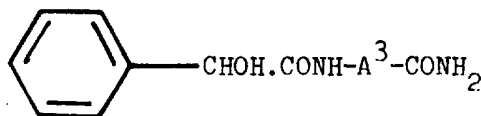
voidaan valmistaa sopivasti antamalla mantelihapon, jonka kaava on



jota on kaupallisesti saatavissa sekä (R)-(-)- että (S)-(+)-muotoina, reagoida aminohappoamidin kanssa, jonka kaava on:



jossa A^3 tarkoittaa samaa kuin edellä, minkä jälkeen seuraa näin saadun tuotteen, jonka kaava on:



kahden karbonyyliradikaalin pelkistys boraanilla.

Arvokkaita välituotteita ovat erityisesti edellä esitettyjen kaavojen mukaiset yhdisteet, joissa -CHOH- ryhmällä on (R)-konfiguraatiota.

Vapaana emäksenä oleva keksinnön mukainen etanoliamiinijohdannainen voidaan muuttaa happoadditiosuolakseen antamalla sen reagoida hapon kanssa tavalliseen tapaan.

Kuten edellä on mainittu, keksinnön mukaisella etanoliamiinijohdannaisella tai sen happoadditiosuolalla on β -adrenerginen salpausvaikutus, ja eräillä etanoliamiinijohdannaisista tämä vaikutus on kardioselektiivinen. β -adrenerginen salpausvaikutus voidaan määrittää tekemällä tehottomaksi rotilla tai kissoilla isoprenaliinilla aiheutettu sydämen tiheälyöntisyys, mikä on standardikoe β -adrenergisen salpausvaikutuksen määrittämiseksi, ja kardioselektiivisyys voidaan määrittää isoprenaliinilla aiheutetun verisuonten laajentumisen suhteellisen vähäisen vastavaikutuksen puuttumisen perusteella kissoilla, tai histamiinilla aiheutetun keuhkoputkenkouristuksen isoprenaliinilla lievittymisen perusteella marsuilla.

Keksinnön mukainen edullinen etanoliamiinijohdannainen on 50 kertaa aktiivisempi β -adrenergisenä salpaajana kuin praktololi. Käytettäessä keksinnön mukaisia etanoliamiinijohdannaisia annoksin, joilla aikaansaadaan tehokas β -adrenerginen salpausvaikutus rotilla tai kissoilla, ei ole havaittavissa toksisuusoireita.

Eräillä keksinnön mukaisilla etanoliamiini-johdannaisilla, ja erityisesti yhdisteellä 1-fenyyli-2-(1-metyyli-2-fenyyli-asetamidoetyyli)-amino-etanoli ja erityisesti sen erittäin aktiivisilla stereoisomeereilla, on osittain β -adrenreseptori-vastavaikutus samoin kuin kyky ehkäistä eksogeenisten ja endogeenisten β -adrenergisten stimuloivien aineiden vaikutusta. Tämä sekundaarinen vaikutus on eräissä tapauksissa etanoliamiinijohdannaisilla niin merkittävä, että sitä voidaan käyttää lievittämään keuhkoputken kouristusta ja laajentamaan verisuonia ja tähän liittyen alentamaan verenpainetta.

Keksinnön mukaista etanoliamiini johdannaista voidaan antaa lämminverisille eläimille, ihminen mukaan luettuna, lääkeaineena, joka sisältää aktiivisen aineena ainakin yhtä keksinnön mukaista etanoliamiini johdannaista tai sen happoadditiosuolaa farmaseuttisesti hyväksyttävän laimentimen tai kantajan yhteydessä.

Sopiva seos on esimerkiksi, tabletti, kapseli, vesi- tai öljyliuos tai -suspensio, emulsio, ruiskutettava vesi- tai öljyliuos tai -suspensio, dispergoituva jauhe, suihke- tai aerosoliseos.

Keksinnön mukaisesti valmistetun etanoliamiini johdannaisen lisäksi lääkeaine seos voi sisältää yhtä tai useampaa lääkeainetta, joka on valittu rauhoittavien, esimerkiksi fenobarbitonin, meprobamaatin, klooripromatsiinin ja bentso-diatsepiinirauhoitusrohtojen joukosta, esimerkiksi klooridiatsepoksidia ja diatsepamia; verisuonia laajentavia aineita, esimerkiksi glyseryylitrinitraattia, pentaerytritolitetranitraattia ja isosorbidi-dinitraattia; virtsan erittymistä edistäviä lääkkeitä, esimerkiksi klooritiatsidia; verenpainetta alentavia aineita, esimerkiksi reserpiiniä, betanidiinia ja guanetidiinia; sydänmembraania stabiloivia aineita, esimerkiksi kinidiiniä; aineita, joita käytetään Parkinsonin taudin ja muiden vapinatautien hoitoon, esimerkiksi bentsheksolia; sydänlääkeaineita, esimerkiksi digitalis-valmisteita, α -adrenergisiä salpaajia, esimerkiksi fentolamiinia ja sympatomimeettisiä keuhkoputkia laajentavia aineita, esimerkiksi isoprenaliinia, orkiprenaliinia, adrenaliinia ja efedriiniä.

Ihmisten sydäntautien, esimerkiksi angina pectoriksen ja sydämen rytmihäiriöiden hoitoon, tai keuhkoputken kouristustaudin, korkean verenpaineen tai tuskatilojen hoitoon käytettäessä on etanoliamiini johdannaista ihmiselle suun kautta annettaessa päivittäinen kokonaisannos 20-600 mg, jaettuna annoksiksi, jotka annetaan 6-8 tunnin välein, tai laskimoruiskeena annettava annos on 1 mg-20 mg. Ensisijaisia suun kautta annettavia annosmuotoja ovat tabletit tai kapselit, jotka sisältävät aktiivista ainetta 10-100 mg, ja lähinnä 10 mg tai 40 mg.

Ensisijaiset laskimoruiske muodot ovat etanoliamiini johdannaisen tai sen myrkyttömän happoadditiosuolan steriilejä vesiliuoksia, jotka sisältävät 0,05-1 % (w/v) aktiivista ainetta, ja täsmällisemmin sanoen ne sisältävät aktiivista ainetta 0,1 % (w/v).

Farmakologiset koetulokset

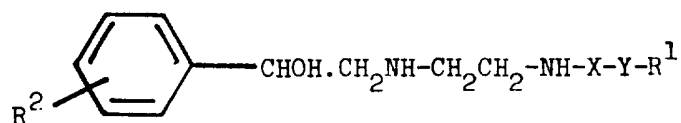
Yhdisteiden β -adrenerginen salpausaktiviteetti mitattiin seuraavalla menetelmällä, joka kuvaa β -adrenergisen salpaajan spesifistä vastavaikutusta sydämen β -reseptoreihin estettäessä isoprenaliinilla aiheutettua takykardiaa nukutetuilla kissoilla.

Kissa nukutettiin antamalla sille intraveroonisesti kloraloosia annoksena 80 mg/kg kehonpainoa ja sen sydämensykyntänopeus ja verenpaine mitattiin jatkuvasti. Kissalle annettiin isoprenaliinia [1-(3,4-dihydroksifenyyli)-2-isopropyyliaminoetanoli] intravenoosisesti 10 min aikavälein annoksena 0,20 μ g/kg kehonpainoa. Jokainen isoprenaliiniruiske aiheutti sydämensykyntänopeuden ohimenevän kohoamisen (takykardia) ja verenpaineen ohimenevän alenemisen, ja lyönteinä minuutissa mitatun kolmen sydämensykyntänopeuden keskiarvo oli kontrollitakykardia. Tutkittavaa yhdistettä annettiin kissalle jatkuvana intraneosisena ruiskeena määrättyllä nopeudella (tavallisesti 1-10 μ g/kg kehonpainoa/min 30 min ajan, jolloin kissan sydämensykyntänopeus ja verenpaine voidaan vielä mitata jatkuvasti (tutkittavan yhdisteen anto sinänsä saattaa vaikuttaa kissan sydämensykyntänopeuteen ja/tai verenpaineeseen). Isoprenaliinia annettiin intraveroonisesti 10 min väliajoin joka kerran annoksena 0,20 μ g/kg kehonpainoa ja isoprenaliinin aiheuttama takykardia mitattiin 30 min kuluttua siitä kun tutkittavan aineen ruiskeen antaminen oli aloitettu (sydämensykyntänopeuden kasvu laskettiin käyttämällä perusarvona välittömästi ennen isoprenaliinin antamista vallinnutta arvoa eikä siis välttämättä kokeen alussa vallinnutta arvoa). Tämä takykardian ja kontrollitakykardian välinen ero on ilmoitettu prosentteina kontrollitakykardiasta laskettuna, jolloin tätä lukuarvoa sanotaan "kontrollitakykardian prosentuaaliseksi estoksi".

Tutkittavan aineen antonopeutta nostettiin sitten geometrisessä suhteessa siten, että tutkittavaa ainetta annettiin kullakin nopeudella peräkkäisinä 30 min ajanjaksoina, ja isoprenaliinilla aiheutettu takykardia mitattiin kuten edellä on esitetty kunnes saavutettiin tutkittavan aineen määrä, joka esti takykardian 75-prosenttisesti. Sitten piirrettiin käyrä akseleina kontrollitakykardian prosentuaalinen esto ja logaritmi tutkittavan aineen kokonaismäärästä, joka annettiin ruiskeena 30 min aikana välittömästi ennen jokaisen takykardian mittausta; käyrästä määritettiin annos, joka ruiskeena 30 min aikana annettuna esti kontrollitakykardian 50-prosenttisesti.

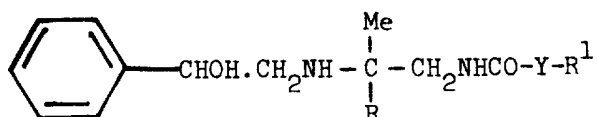
Tämä annos ED₅₀ μ g/kg kehonpainoa osoittaa tutkittavan yhdisteen β -adrenergisen salpausaktiviteetin. Tulokset on esitetty seuraavissa taulukoissa.

Taulukko I



R^2	X	Y	R^1	ED_{50} (ug/kg/30 min)
-	-CO-	-	etyyli	86
-	"	-	n-propyyli	92
-	"	-	isopropyyli	93
4-metoksi	"	-	isopropyyli	20
4-amino	"	-	isopropyyli	79
-	"	-	n-pentyyli	167
-	"	-	syklopentyyli	60
-	"	-CH ₂ O-	metyyli	227
-	"	-CH ₂ -	fennyli	31
2-kloori	"	-CH ₂ -	fennyli	182
-	"	-CH ₂ -	p-kloorifennyli	294
-	"	-CH ₂ -	p-metoksifennyli	37
-	"	-NH-	allyyli	138
-	-SO ₂ -	-	n-propyyli	63
-	-SO ₂ -	-	fennyli	115

Taulukko 2



R	Y	R^1	ED_{50} (ug/kg/30 min)
H	-CH ₂ -	fennyli	7
H	-	etyyli	6
H	-	isopropyyli	50
metyyli	-CH ₂ -	fennyli	86
metyyli	-	isopropyyli	77

Keksintöä valaisevat seuraavat esimerkit:

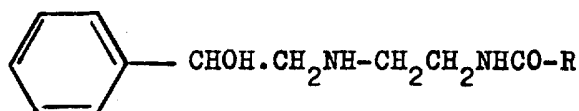
Esimerkki 1

Seosta, jossa on 2,24 g N-(β -aminoetyyli)bentseenisulfoniamidi-hydrokloridia, 1,2 ml styreenioksidia, 50 ml isopropanolia, 0,4 g natriumhydroksidia ja 5 ml vettä lämmitetään kiehattaen 5 tuntia. Seos haihdutetaan kuiviin vakuumissa ja jäännös liuotetaan 20 ml:aan etyyliasettaattia. Tämä liuos lisätään liuokseen, jossa on 1,26 g oksaaliappoa 20 ml:ssa etyyliasettaattia. Seos suodatetaan ja kiinteä jäännös kiteytetään etanolista. Näin saadaan 2-(β -bentseenisulfoniamidoetyyliamino)-1-fenyylietanoli-vetyoksalaattia, sp. 228-230°C, (hajoten).

Esimerkki 2

Seosta, jossa on 2,32 g N-(β -aminoetyyli)syklopentaanikarboksiamidioksaalaattia, 1,2 ml styreenioksidia, 50 ml isopropanolia, 0,8 g natriumhydroksidia ja 4 ml vettä lämmitetään kiehattaen 4 tuntia. Seos suodatetaan, suodos haihdutetaan kuiviin vakuumissa ja jäännös kiteytetään etyyliasetaatista. Näin saadaan 2-(β -syklopentaanikarboniamidoetyyliamino)-1-fenyylietanolia, sp. 106-108°C.

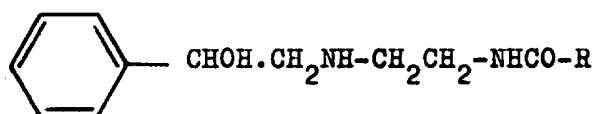
Toistetaan edellä selostettu menettely käyttämällä kuitenkin lähtöaineena N-(β -aminoetyyli)syklopentaanikarboksiamidin asemesta sopivaa N-(β -aminoetyyli)amidia. Näin saadaan seuraavassa taulukossa esitetyt yhdisteitä, jotka kaikki on kiteytetty etyyliasetaatista.



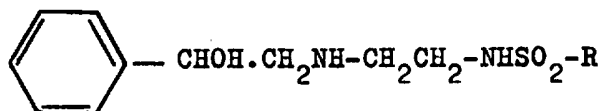
R	sp. (°C)
metyyli	106-108
isopropyli	100-101
n-butyyliaamino	102-104
p-metoksibentsyyli	114-115
p-klooribentsyyli	117-120
p-kloorifenoksimetyyli	104-106

Esimerkki 3

Toistetaan muuten esimerkissä 2 selostettu menettely mutta käyttämällä kuitenkin N-(β -aminoetyyli)syklopentaanikarboksiamidin asemesta lähtöaineena sopivaa N-(β -aminoetyyli)amidia. Näin saadaan seuraavissa taulukoissa selostettuja yhdisteitä:



R	Sp. (°C)	Kiteytysliuotin
etyyli	91-92	etyyliasettaatti
n-pentyyli	87-88	etyyliasettaatti
sykloheksyyli	hydrokloridi 217-218	isopropanoli
metoksimetyyli	94-96	etyyliasettaatti
fenyyli	122-124	etyyliasettaatti
bentsyyli	113-114	etyyliasettaatti
aniliino	125-126	etyyliasettaatti
allyyliamino	102-104	dietyylieetteri
o-allyylioksi- fenoksimetyyli	oksalaatti 137-139	asetonitriili
o-allyylifenoksi- metyyli	oksalaatti 164-165	isopropanoli

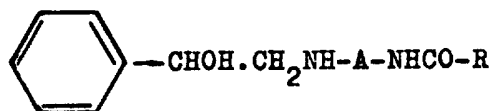


R	Sp. (°C)	Kiteytysliuotin
n-propyyli	oksalaatti 180-182	etanoli
o-nitrofenyyli	vetyoksalaatti 208-209	vesipitoinen etanoli
bentsyyli	100-102	etyyliasettaatti

Esimerkki 4

Seosta, jossa on 1.92 g N-(β-aminopropyyli)fenyyliasetamidia, 1.2 ml styreenioksidia ja 40 ml isopropanolia lämmitetään kiehattaen 18 tuntia ja sen jälkeen se haihdutetaan kuiviin vakuuissa. Jäännös liuotetaan 25 ml:aan etyyliasettaattia ja liuos lisätään liuokseen, jossa on 1.26 g oksaalihappoa 25 ml:ssa etyyliasettaattia. Seos suodatetaan ja kiinteä jäännös kiteytetään etanolista. Näin saadaan 2-(1-metyyli-2-fenyyliasetamido-etyyliamino)-1-fenyylietanoli-vetyoksalaattia, sp. 160-161°C.

Toistetaan edellä selostettu menettely käyttämällä kuitenkin N-(β -aminopropyyli)fenyyliasetamidin asemesta lähtöaineena sopivaa N-aminoalkyyliamidia. Näin saadaan seuraavassa taulukossa selostettuja yhdisteitä:



A	R	sp. (°C)	Kiteytysliuotin
$-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$	sykloheksyyli	oksalaatti 174-175	etyyliasetatti/ isopropanoli
$-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$	o-kloori- bentsyyli	130-131	etyyliasetatti
$-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2-$	isopropyyli	vetyoksalaatti 197-198	etanoli
$-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2-$	bentsyyli	vetyfumaraat- ti 159-160	etanoli
$-(\text{CH}_2)_3-$	isopropyyli	108-109	etyyliasetatti

Esimerkki 5

Seosta, jossa on 4.6 g 2-bromi-1-(o-kloorifenyyli)-etanolia, 3.6 g N-(β -aminoetyyli)fenyyliasetamidia ja 50 ml etanolia lämmitetään 40°C:ssa 3 vuorokautta ja sen jälkeen haihdutetaan kuiviin. Jäännöstä trituroidaan 50 ml:n kanssa asetonitriiliä, seos suodatetaan ja suodos haihdutetaan kuiviin. Jäännöstä sekoitetaan 200 ml:n kanssa 4-normaalista bromivetyhapon vesiliuosta ja seos uutetaan kolme kertaa käyttämällä kullakin kertaa 50 ml etyyliasetattia. Vesipitoinen hapan faasi tehdään emäksiseksi lisäämällä 11-norm. natriumhydroksidiliuosta kunnes pH on 12 ja seos uutetaan kolme kertaa etyyliasetaatilla, jota käytetään kullakin kerralla 50 ml. Yhdistetyt etyyliasetattiutteet kuivataan magnesiumsulfaatilla ja haihdutetaan kuiviin vakuumissa. Jäännös liuotetaan 50 ml:aan metanolia ja liuos lisätään liuokseen, jossa on 2.3 g fumaarihappoa 50 ml:ssa metanolia. Seos suodatetaan ja kiinteä jäännös trituroidaan 50 ml:n kanssa asetonitriiliä. Seos suodatetaan ja jäännös kiteytetään isopropanolista. Näin saadaan 1-(o-kloorifenyyli)-2-(β -fenyyliasetamidoetyyliamino)etanoli-vetyfumaraattia, sp. 160-162°C.

Edellä selostettu menettely toistetaan käyttämällä kuitenkin lähtöaineina 4.2 g 2-bromi-1-(3,4-dikloorifenyyli)etanolia ja 2.2 g N-(β -aminoetyyli)isobutyramidia. Näin saadaan 1-(3,4-dikloorifenyyli)-2-(β -isobutyramido-

etyyliamino)etanoli-hydrokloridia, jonka sulamispiste asetonitriilistä kiteyttämisen jälkeen on 194-196°C.

Esimerkki 6

p-bromifenasylibromidia (2.5 g) lisätään seokseen, jossa on 3.9 g N-(β-aminoettyyli)isobutyramidia ja 50 ml metanolia, jota sekoitetaan 10°C:ssa, minkä jälkeen seosta sekoitetaan vielä 20 minuuttia. Lisätään 48-prosenttista bromivetyhappoa (1.88 ml) ja seos jäädytetään uudelleen 10°C:seen. Lisätään boorihydridiä (0.48 g) ja seosta sekoitetaan 1 1/2 tuntia, tehdään happameksi suolahapon vesiliuoksella ja haihdutetaan kuiviin vakuuissa. Jäännöstä sekoitetaan 150 ml:n kanssa vettä ja seos uutetaan kolme kertaa käyttämällä kullakin kerralla 50 ml etyyliasetaattia. Vesifaasi tehdään emäksiseksi 11-norm. natriumhydroksidin vesiliuoksella ja uutetaan kolme kertaa etyyliasetaatilla, jota käytetään kullakin kerralla 75 ml. Yhdistetyt etyyliasetaattiutteet kuivataan vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja haihdutetaan kuiviin vakuuissa, ja jäännös kiteytetään etyyliasetaatista. Näin saadaan 2-(β-isobutyramidoettyyli)amino-1-p-bromifenyylietanolia, sp. 138-140°C.

Edellä selostettu menettely uusitaan käyttämällä kuitenkin lähtöaineenä 2.3 g p-metoksifenasylibromidia. Näin saadaan 2-(β-isobutyramidoettyyli)-amino-1-p-metoksifenyylietanolia, sp. 112-113°C.

Edellä selostettu menettely uusitaan käyttämällä kuitenkin lähtöaineina p-metyylifenasylibromidia ja N-(β-aminoettyyli)propioniamidia. Näin saadaan 2-(β-propioniamidoettyyli)amino-1-p-tolylietanolia, sp. 106-107°C, (kiteytetty etyyliasetaatista).

Esimerkki 7

N-(β-aminoettyyli)fenyyliasetamidia (1.78 g) lisätään liuokseen, jossa on 1.4 ml α-bromipropiofenonia 25 ml:ssa dioksaania ja seosta sekoitetaan laboratorion lämpötilassa 90 minuuttia, minkä jälkeen se tehdään happameksi suolahapon eetteriliuoksella. Nestemäinen faasi poistetaan dekantoimalla, jäännöstä sekoitetaan 25 ml:n kanssa etyyliasetaattia ja seos suodatetaan. Kiinteä jäännös lisätään annoksittain liuokseen, jossa on 1.9 g natriumboorihydridiä 25 ml:ssa metanolia ja jonka lämpötila pidetään 0-10°C:ssa, ja seosta sekoitetaan tunnin ajan 10°C:ssa ja tehdään sitten happameksi 11-norm. suolahapon vesiliuoksella ja suodatetaan. Suodos haihdutetaan kuiviin vakuuissa ja jäännös kiteytetään isopropanolista. Näin saadaan threo-2-metyyli-(β-fenyyliasetamidoettyyliamino)-1-fenyylietanoli-hydrokloridia, sp. 166-168°C.

Esimerkki 8

Seosta, jossa on 3.30 g N-(β -bentsyyliaminoetyyli)-isobutyramidia, 300 ml metanolia ja 18.2 g p-nitrofenasylibromidia sekoitetaan 10°C:ssa 30 minuuttia. Sitten lisätään annoksittain natriumboorihydridiä (8.5 g) ja seosta sekoitetaan 10°C:ssa vielä tunnin ajan ja sen jälkeen se tehdään happameksi lisäämällä 11-norm. suolahapon vesiliuosta kunnes pH on 2. Seos suodatetaan ja suodos haihdutetaan kuiviin vakuuissa. Jäännöstä sekoitetaan 100 ml:n kanssa 2-norm. natriumhydroksidin vesiliuosta ja 100 ml:n kanssa kloroformia ja kloroformifaasi erotetaan, kuivataan vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja haihdutetaan kuiviin vakuuissa. Jäännöstä sekoitetaan 300 ml:n kanssa eetteriä ja seos jäädytetään ja suodatetaan. Kiinteä jäännös kiteytetään seoksesta, jossa on etyyliasetaattia ja sykloheksaania (1:4 v/v) ja näin saadaan 2-(N-bentsyyli-N- β -isobutyramidoetyyliamino)-1-(4-nitrofenyyli)etanolia, sp. 117-118°C.

Liuos, jossa on 2.7 g hydratsiinihydraattia 20 ml:ssa etanolia lisätään tiputtamalla 30 minuutin kuluessa seokseen, jossa on 7.0 g edellä mainittua ainetta, 100 ml etanolia ja 2 g Raney-nikkeliä. Seos suodatetaan ja suodos haihdutetaan kuiviin vakuuissa. Näin saadaan öljynä, jota käytetään edelleen puhdistamatta, 1-(4-aminofenyyli)-2-(N-bentsyyli-N- β -isobutyramidoetyyliamino)-etanolia.

Seosta, jossa on 0,8 g edellä mainittua yhdistettä, 30 ml etanolia ja 0,2 g 30-prosenttista palladium-puuhiili-katalysaattoria ravistellaan vedyn kanssa laboratorion lämpötilassa ja ilmakehän paineessa kunnes vetyä on absorboitunut 95 ml. Seos suodatetaan, suodos haihdutetaan kuiviin vakuuissa ja jäännös kiteytetään asetonitriilistä. Näin saadaan 1-(4-aminofenyyli)-2-(β -isobutyramidoetyyliamino)-etanolia, sp. 141-142°C.

Esimerkki 9

Seosta, jossa on 4.4 g N-(β -N-bentsyyliaminoetyyli)-isobutyramidia, 50 ml dioksaania ja 2.92 g p-metaanisulfonamidofenasylibromidia sekoitetaan ympäristön lämpötilassa tunnin ajan, minkä jälkeen suodatetaan ja suodos haihdutetaan kuiviin vakuuissa. Jäännöstä sekoitetaan 50 ml:n kanssa vettä ja seos uutetaan kahdesti käyttämällä kummallakin kerralla 50 ml etyyliasetaattia. Yhdistetyt etyyliasetaattiuutteet kuivataan vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja haihdutetaan kuiviin vakuuissa. Sekoitettuun liuokseen, jossa jäännös on 30 ml:ssa etanolia ja jota pidetään 10°C:ssa, lisätään annoksittain natriumboorihydridiä (1.14 g), ja seosta sekoitetaan 30 minuuttia, teh-

dään happameksi 11-norm. suolahapon vesiliuoksella, laimennetaan 300 ml:lla vettä ja neutraloidaan 10-prosenttisella (w/v) natriumvetykarbonaatin vesiliuoksella. Seos uutetaan kolme kertaa käyttämällä kullakin kerralla 50 ml etyyliasetaattia, ja yhdistetyt uutteen kuivataan vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja haihdutetaan kuiviin vakuuissa. Jäännös trituroidaan 50 ml:n kanssa eetteriä, seos suodatetaan ja kiinteä jäännös kiteytetään 30 ml:sta etyyliasetaattia. Näin saadaan 2-(N-bentsyyli-N- β -isobutyramidoetyyliamino)-1-(p-metaanisulfoniamidofenyyli)etanolia, sp. 112-113°C.

Seosta, jossa on 1.73 g edellä mainittua yhdistettä, 30 ml etikkahappoa ja 0.2 g 30-prosenttista palladium-puuhiili-katalysaattoria ravistellaan vedyn kanssa laboratorion lämpötilassa ja ilmakehän paineessa kunnes vetyä on absorboitunut 125 ml. Seos suodatetaan, suodos haihdutetaan kuiviin vakuuissa, jäännös liuotetaan 50 ml:aan etyyliasetaattia ja liuos tehdään happameksi suolahapon eetteriliuoksella. Seos suodatetaan ja kiinteä jäännös kiteytetään 25 ml:sta etanolia. Näin saadaan 2-(β -isobutyramidoetyyliamino)-1-(p-metaanisulfoniamidofenyyli)-etanoli-hydrokloridia, sp. 183-184°C.

Esimerkeissä 1-9 lähtöaineina käytettyjä eri N-aminoalkyyliamideja ja N-bentsyyliaminoalkyyliamideja on selostettu animmäkseen vireillä olevassa patenttihakemuksessa U.K. No. 57970/72 (julkaistu saksalaisena patenttijulkaisuna No. 2,362,568). Yhdisteitä, jotka ovat uusia, voidaan saada samoin menetelmin, joita siinä on selostettu. Tässä on kuvattu seuraavia uusia amidi-väliyhdisteitä:

N-(β -aminopropyyli)sykloheksaanikarboksiamidi-oksalaatti, sp. 188-190°C (hajoten);

N-(β -aminoetyyli)bentsyylisulfoniamidi-hydrokloridi, sp. 192-194°C;

N-(β -aminoetyyli)-o-allyylifenoksiasetamidi-oksalaatti, sp. 142-143°C.

Esimerkki 10

Seosta, jossa on 5.76 g N-(β -aminopropyyli)fenyyliasetamidia, 50 ml etanolia ja 4.56 g fenyyliglyksaalia sekoitetaan laboratorion lämpötilassa tunnin ajan. Sitten lisätään annoksittain 10 minuutin kuluessa natriumboorihydridiä (1.04 g) ja seosta sekoitetaan tunnin ajan, tehdään happameksi etikkahapolla, laimennetaan 200 ml:lla vettä ja ravistellaan 30 ml:n kanssa eetteriä. Vesifaasi eroitetaan, neutraloidaan kiinteällä kaliumkarbonaatilla ja uutetaan kolme kertaa käyttämällä kullakin kerralla 50 ml etyyliasetaattia. Yhdistetyt etyyliasetaattiuutteen kuivataan vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja haihdutetaan kuiviin vakuuissa. Jäännös kiteytetään etanolista ja näin

saadaan 2-(1-metyyli-2-fenyyliasetamidoetyyliamino)-1-fenyylietanoli-vetyoksalaattia, sp. 160-161°C.

Esimerkki 11

Seosta, jossa on 2-amino-1-fenyylietanolia (0.685 g), N-(2-oksopropyyli)fenyyliasetamidia (0.955 g), valmistetta Molecular Sieve Type 4 A (B.D.H.; 2.0 g) ja etanolia 15 ml, lämmitetään kiehua 2 tuntia. Lisätään vielä Molecular Sieve-valmistetta (10 g), seosta lämmitetään kiehua 18 tuntia, lisätään vieläkin Molecular Sieve-valmistetta (8 g) ja seosta lämmitetään kiehua 20 tuntia. Seos suodatetaan, lisätään ylimäärin natriumboorihydridiä ja seosta sekoitetaan tunnin ajan ja sen jälkeen laimennetaan vedellä ja uutetaan etyyliasetaatilla. Etyyliasetaatiiuute pestään vedellä, kuivataan magnesiumsulfaattilla ja haihdutetaan kuiviin vakuuissa. Jäännös liuotetaan etanoliin ja lisätään ylimäärin oksaalihapon eetteriliuosta. Seos suodatetaan ja kiinteä jäännös kiteytetään etanolista. Näin saadaan 2-(1-metyyli-2-fenyyliasetamidoetyyliamino)-1-fenyylietanoli-vetyoksalaatti-hemihydraattia, sp. 160-161°C.

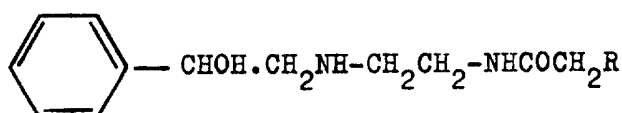
Lähtöaineena käytettävää N-(2-oksopropyyli)fenyyliasetamidia voidaan saada seuraavasti:

Jones'in reagenssia (2.67-norm. kromitrioksidin vesipitoista rikkihappoliuosta; 230 ml) lisätään 30 minuutin kuluessa sekoitettuun liuokseen, jossa on 1-fenyyliasetamidopropan-2-olia (146.7 g) kloroformissa (750 ml) ja jonka lämpötila pidetään 20°C:n alapuolella. Seuraavien 30 minuutin kuluessa lisätään vielä 100 ml Jones'in reagenssia, ja sen jälkeen seos laimennetaan vedellä ja kloroformikerros eroitetaan. Vesikerros pestään kloroformilla ja yhdistetyt kloroformiliuokset pestään vedellä, kuivataan magnesiumsulfaattilla ja haihdutetaan kuiviin vakuuissa. Kiinteätä jäännöstä sekoitetaan etyyliasetaatin kanssa ja seos suodatetaan. Näin saadaan kiinteänä tuotteena N-(2-oksopropyyli)fenyyliasetamidia, sp. 126°C.

Esimerkki 12

Seosta, jossa on 0,9 g 2-(β-aminoetyyliamino)-1-fenyylietanolia ja 0,9 g etyylifenoksisasetaatia lämmitetään 90°C:ssa 18 tuntia. Seos jäädytetään ja jäännös kiteytetään isopropanolista. Näin saadaan 2-(β-fenoksisasetamidoetyyli)amino-1-fenyylietanolia, sp. 97-98°C.

Edellä esitetty menettely uusitaan käyttämällä kuitenkin etyylifenoksisasetaatin asemesta sopivaa etyyliesteriä. Näin saadaan seuraavassa taulukossa selostettuja yhdisteitä:



R	sp. (°C)	Kiteytysliuotin
p-asetyyliifenoksi	124-125	asetonitriili
3,4-dimetoksifenyyli	111-112	etyyliasetatti
p-syaanofenoksi	62-63	vesipitoinen etanoli
p-aminofenyyli	132-133	etanoli
o-karbamoyliifenoksi	143-145	asetonitriili
p-asetamidofenyyli	148-149	vesi
hydroksi	oksalaatti 160-161	etanoli

Edellä selostettu menettely uusitaan käyttämällä kuitenkin etyyli-
noksiasetaatin asemesta etyyli-*trifluoriasetaattia* ja eristämällä tuote oksa-
laattisuolana ja suorittamalla kiteytys asetonitriiliin ja etanolin seoksesta.
Näin saadaan 2-(β -trifluoriasetamidoetyyli)amino-1-fenyylietanoli-oksalaat-
tia, sp. 186-187°C.

Esimerkki 13

Seosta, jossa on 2.7 g 2-(N- β -aminoetyyli-N-bentsyyliamino)-1-fenyy-
lietanolia, 30 ml tolueenia, 5 ml kloroformia, 1.5 ml trietyyliamiinia ja
1.58 g voihappoanhydridiä sekoitetaan ja lämmitetään kiehattaen 3 tuntia
ja sen jälkeen seos haihdutetaan kuiviin. Jäännös liuotetaan 30 ml:aan etik-
kahappoa ja liuosta ravistellaan vedyn kanssa siten, että läsnä on 0.5 g
30-prosenttista palladium-puuhiilikatalysaattoria laboratorion lämpötilassa
ja ilmakehän paineessa kunnes vetyä on absorboitunut 235 ml. Seos suodatetaan,
suodos haihdutetaan kuiviin ja jäännöstä sekoitetaan 100 ml:n kanssa vettä.
Seos tehdään emäksiseksi 11-norm. natriumhydroksidin vesiliuoksella ja vesi-
liuos kyllästetään natriumkloridilla. Seos uutetaan neljä kertaa käyttämällä
kullakin kerralla 75 ml etyyliasetattia, ja yhdistetyt etyyliasetattiut-
teet kuivataan vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja haihdutetaan kuiviin
vakuumissa. Jäännös kiteytetään etyyliasetaatista ja näin saadaan 2-(β -butyr-
amidoetyyliamino)-1-fenyylietanolia, sp. 90-91°C.

Edellä selostettu menettely uusitaan käyttämällä kuitenkin 1.58 g:n
asemesta voihappoanhydridiä 1.86 g isovaleriaanahappoanhydridiä. Näin saa-
daan 2-(β -isovaleramidoetyyliamino)-1-fenyylietanolia, jota luonnehtii sen
vetyoksalaattisuola, sp. 163-165°C, asetonitriilistä suoritettua kiteyttämisen
jälkeen.

Lähtöaineena käytettävää 2-(N- β -aminoetyyli-N-bentsyyliamino)-1-fe-
nyylietanolia voidaan saada seuraavasti:

Liuos, jossa on 6 g styreenioksidia 50 ml:ssa n-propanolia lisätään sekoitettuun seokseen, jossa on 12.8 g N-bentsyyli-N- β -isobutyramidoetyyliamiinia, 100 ml n-propanolia, 4.2 g natriumvetykarbonaattia ja 10 ml vettä ja seosta lämmitetään 90°C:ssa 18 tuntia ja sen jälkeen se haihdutetaan kuiviin vakuuissa. Jäännöstä lämmitetään 4 tuntia 90°C:ssa seoksen kanssa, jossa on 100 ml 11-norm. suolahapon vesiliuosta ja 100 ml vettä. Seos jäähdytetään ja uutetaan 200 ml:lla eetteriä, ja vesifaasi tehdään emäksiseksi 11-norm. natriumhydroksidin vesiliuksella ja uutetaan 3 kertaa käyttämällä kullakin kerralla 150 ml kloroformia. Yhdistetyt kloroformiuutteet kuivataan magnesiumsulfaatilla ja haihdutetaan kuiviin vakuuissa. Jäännös liuotetaan 20 ml:aan asetonitriiliä ja liuos lisätään liuokseen, jossa on 12.6 g oksaalihappoa 100 ml:ssa asetonitriiliä. Seos suodatetaan ja kiinteä jäännös kiteytetään etanolista. Näin saadaan 2-(N- β -aminoetyyli-N-bentsyyliamino)-1-fenyylietanoli-bisoksalaattia, sp. 175-177°C.

Vapaa emäs vapautetaan bisoksalaattisuolastaan käsittelemällä tavalliseen tapaan emäksisellä vesiliuksella ja uuttamalla kloroformiin, ja sen sp. on 142-146°C.

Esimerkki 14

Trietyyliamiinia (4 g) lisätään sekoitettuun liuokseen, jossa on 3.69 g α -fenoksiopropionyylikloridia 50 ml:ssa tolueenia, ja sitten lisätään liuos, jossa on 5.4 g 2-(N-aminoetyyli-N-bentsyyliamino)-1-fenyylietanolia 40 ml:ssa tolueenia. Seosta sekoitetaan laboratorion lämpötilassa 4 tuntia ja sen jälkeen sitä ravistellaan perätysten 30 ml:n kanssa vettä, 20 ml:n kanssa 3-norm. natriumvetykarbonaatin vesiliuosta ja 20 ml:n kanssa vettä. Tolueenifaasi eroitetaan, kuivataan vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja haihdutetaan kuiviin vakuuissa.

Seosta, jossa on 8.3 g jäännöstä, 40 ml etikkahappoa ja 0.2 g 30-prosenttista palladium-puuhiili-katalysaattoria ravistellaan vedyn kanssa laboratorion lämpötilassa ja ilmakehän paineessa kunnes vetyä on absorboitunut 430 ml. Seos suodatetaan ja suodos haihdutetaan kuiviin vakuuissa. Liuos, jossa jäännös on 30 ml:ssa etyyliasetaatissa, lisätään liuokseen, jossa on 2.52 g oksaalihappoa 20 ml:ssa etyyliasetaattia, ja seos suodatetaan. Kiinteä jäännös trituroidaan eetterin kanssa ja sen jälkeen suoritetaan kiteyttäminen asetonitriilistä. Näin saadaan 2- β -(α -fenoksiopropioniamido)etyyliamino-1-fenyylietanoli-oksalaattia, sp. 107-108°C.

Esimerkki 15

Seosta, jossa on 1.7 g 2-(N- β -aminopropyyli-N-bentsyyliamino)-1-fe-

nyylietanolia, 50 ml tolueenia, 1 ml trietyyliamiinia ja 0.98 g fenyyliasetyylikloridia sekoitetaan laboratorion lämpötilassa 30 minuuttia. Sen jälkeen seos pestään perätysten 20 ml:lla 1-norm. natriumhydroksidin vesiliuosta ja 20 ml:lla vettä ja tolueenifaasi eroitetaan, kuivataan vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja haihdutetaan kuiviin vakuuissa. Liuosta, jossa jäännös on 30 ml:ssa etanolia, ravistellaan laboratorion lämpötilassa ja ilmakehän paineessa vedyn ja 0.2 g:n kanssa 30-prosenttista palladium-puuhiili-katalysaattoria kunnes vetyä on absorboitunut 190 ml. Seos suodatetaan ja suodos haihdutetaan kuiviin vakuuissa. Jäännös trituroidaan 25 ml:n kanssa eetteriä ja kiteytetään etyyliasetaatista. Näin saadaan 2- β -fenyyliasetamidopropyliamino-1-fenyylietanolia, sp. 136-137°C.

Lähtöaineena käytettävää 2-(N- β -aminopropyli-N-bentsyyliamino)-1-fenyylietanolia voidaan saada seuraavasti:

Seosta, jossa on 11.35 g 2-bentsyyliamino-1-fenyylietanolia, 100 ml asetonitriiliä, 100 mg kaliumjodidia ja 2.32 g klooriasetonia lämmitetään kiehua 1 k/2 tuntia ja sitten suodatetaan. Suodos haihdutetaan kuiviin vakuuissa. Seosta, jossa on 6.0 g jäännöstä, joka on 2-(N-bentsyyli-N-2-oksopropyyliamino)-1-fenyylietanolia, 3.0 g hydroksyyliamiiniphydrokloridia, 7.9 g kaliumkarbonaattia, 50 ml etanolia ja 10 ml vettä lämmitetään kiehua 2 tuntia ja sen jälkeen seos haihdutetaan kuiviin vakuuissa. Jäännös laimennetaan 100 ml:lla vettä ja uutetaan kolme kertaa käyttämällä kullakin kerralla 50 ml etyyliasetaatia. Yhdistetyt etyyliasetaatit uutetaan vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja haihdutetaan kuiviin vakuuissa.

28.9 ml 70-prosenttista (w/v) natrium-bis(2-metoksietoksi)aluminiumhydridin bentseeni-liuosta lisätään 20 minuutin aikana sekoitettuun liuokseen, jossa on 7.0 g jäännöstä, joka on 2-(N-bentsyyli-N-2-hydroksi-iminopropyyliamino)-1-fenyylietanolia, 100 ml:ssa tolueenia ja liuosta sekoitetaan laboratorion lämpötilassa 18 tuntia. Seoksen pH säädetään 2-norm. suolahapon vesiliuoksella arvoon 2 ja tolueenifaasi eroitetaan ja uutetaan 100 ml:lla 2-norm. suolahapon vesiliuosta. Yhdistetyt happamet vesiliuokset tehdään emäksiseksi 11-norm. natriumhydroksidin vesiliuoksella ja uutetaan kolme kertaa kloroformilla, jota käytetään kullakin kerralla 150 ml. Yhdistetyt kloroformiuutteet kuivataan vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja haihdutetaan kuiviin vakuuissa. Jäännös liuotetaan 50 ml:aan eetteriä ja lisätään kloorivedyn eetteriliuosta. Eetterifaasi dekantoidaan pois ja jäännös kiteytetään 15 ml:sta metanolin ja asetonitriilin seosta (v/v = 5:95). Näin saadaan 2-(N- β -aminopropyli-N-bentsyyliamino)-1-fenyylietanoli-dihydrokloridia, sp. 197-198°C. Vapaata emästä saadaan ennen käyttöä dihydrokloridista tavanomaisin keinoin.

Esimerkki 16

Natriumboorihydridiä (0.38) lisätään sekoitettuun liuokseen, jossa on 1.1 g 2-β-(p-asetyylifenoksisasetamido)etyyliamino-l-fenyylietanolia (esimerkki 12) 30 ml:ssa metanolia ja seosta sekoitetaan laboratorion lämpötilassa tunnin ajan. Seos tehdään happameksi lisäämällä etikkahappoa kunnes pH on 3-4 ja haihdutetaan kuiviin vakuuissa. Jäännös liuotetaan 50 ml:aan vettä ja liuos tehdään emäksiseksi 20 ml:lla 2-norm. natriumhydroksidin vesiliuosta ja sen jälkeen suodatetaan. Kiinteä jäännös kiteytetään 100 ml:sta vettä ja näin saadaan 2-β-(p-α-hydroksietyyliifenoksisasetamido)-etyyliamino-l-fenyylietanolia, sp. 90-91°C.

Esimerkki 17

Seosta, jossa on 1.65 g 2-β-(p-bentsyylioksibentsamido)-etyyliamino-l-fenyylietanolia, 50 ml etikkahappoa ja 0.3 g 5-prosenttista palladium-puuhiili-katalysaattoria, ravistellaan vedyn kanssa laboratorion lämpötilassa ja ilmakehän paineessa kunnes vetyä on absorboitunut 120 ml. Seos suodatetaan ja suodos haihdutetaan kuiviin vakuuissa. 10 ml:aan etanolia liuotettu jäännös lisätään liuokseen, jossa on 0.7 g oksaalihappoa 50 ml:ssa etyyliasetaatia ja seos suodatetaan. Kiinteä jäännös kiteytetään etanolista ja näin saadaan 2-β-(p-hydroksibentsamido)-etyyliamino-l-fenyylietanoli-oksaalaattia, sp. 185-186°C.

Lähtöaineena käytettävää 2-β-(p-bentsyylioksibentsamido)etyyliamino-l-fenyylietanolia voidaan saada seuraavasti:

Seosta, jossa on 2.7 g N-(β-aminoetyyli)-p-bentsyylioksibentsamidia, 1.2 g styreenioksidia ja 50 ml isopropanolia lämmitetään kiehattaen 18 tuntia. Seos haihdutetaan kuiviin vakuuissa ja jäännös kiteytetään etyyliasetaatista. Näin saadaan 2-β-(p-bentsyylioksibentsamido)etyyliamino-l-fenyylietanolia, sp. 150-151°C.

Esimerkki 18

Fenyyliasetyylikloridia 1.20 ml, lisätään tiputtamalla jäähdytettyyn, sekoitettuun liuokseen, jossa on 2-(2-amino-l-metyylietyyli)-amino-l-fenyylietanolia (1.74 g; esimerkki 22a tai b) tetrahydrofuraanissa (50 ml) ja seosta sekoitetaan 10 minuuttia, minkä jälkeen se haihdutetaan kuiviin vakuuissa. Jäännös jaetaan ravistelemalla 50 ml:aan eetteriä ja 50 ml:aan 2-norm. suolahapon vesiliuosta liukeneviin osiin ja hapan vesikerros eroitetaan ja tehdään emäksiseksi lisäämällä kaliumkarbonaattia kunnes pH on 10. Seos uutetaan kolme kertaa kloroformilla (jota käytetään kullakin kerralla 25 ml) ja yhdistetyt uutteen pestään kyllästetyllä suolaliuoksella, kuivataan ve-

dettömällä natriumsulfaatilla ja haihdutetaan kuiviin vakuuissa. Liuos, jossa jäännös on liuotettuna 20 ml:aan kuumaa etyyliasetaattia, lisätään liuokseen, jossa on oksaalihappodihydraattia (1.26 g) 15 ml:ssa kuumaa etanolia ja seosta jäähdytetään -20°C :ssa 18 tuntia, minkä jälkeen suodatetaan. Jos muodostuu kiinteätä jäännöstä, se heitetään pois ja suodos haihdutetaan kuiviin. Jäännös kiteytetään etanolista ja näin saadaan 2-(1-metyyli-2-fenyyliasetamidoetyyli)amino-1-fenyylietanoli-vetyoksalaattia, sp. $160-161^{\circ}\text{C}$.

Esimerkki 19

Yhdisteessä 2-(1-metyyli-2-fenyyliasetamidoetyyli)amino-1-fenyylietanoli on kaksi asymmetriakeskusta ja kun sitä on saatu esimerkissä 4, 10, 11 tai 18 selostetulla menetelmällä, se on kahden raseemisen diastereoisoomeerimuodon seosta. Nämä muodot voidaan erottaa toisistaan seuraavasti:

Seosta, jossa on 3.8 g 2-(1-metyyli-2-fenyyliasetamidoetyyli)amino-1-fenyylietanoli-vetyoksalaattia (sp. $160-161^{\circ}\text{C}$; esimerkki 4) sekoitetaan 50 ml:n kanssa 10-prosenttista kaliumkarbonaatin vesiliuosta ja 50 ml:n kanssa etyyliasetaattia. Etyyliasetaattifaasi eroitetaan, kuivataan vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja haihdutetaan kuiviin vakuuissa. Jäännös kiteytetään neljä kertaa tolueenista, jota käytetään kullakin kerralla 20 ml. Näin saadaan 2-(1-metyyli-2-fenyyliasetamidoetyyli)amino-1-fenyylietanolin toista spesifistä diastereoisoomeeriä (isomeeria A), sp. $100-101^{\circ}\text{C}$.

Ensimmäisen tolueenista suoritettujen kiteyttämisen jälkeinen emänsäte haihdutetaan kuiviin vakuuissa ja jäännös kiteytetään kaksi kertaa 20 ml:sta seosta, jossa on tilavuussuhteessa 1:3 etyyliasetaattia ja sykloheksaania. Näin saadaan 2-(1-metyyli-2-fenyyliasetamidoetyyli)amino-1-fenyylietanolin toista spesifistä diastereoisoomeeriä (isomeeriä B), sp. $96-98^{\circ}\text{C}$.

Isomeerilla A on ominainen hiileen sitoutuneen $-\text{CHOH}$ -ryhmän protonin protoni-magneettinen resonanssispektri, jota vastaa tripletti kohdalla $\delta =$ noin 4.5. Tämä yhdiste on enantiomeerin, jossa molemmilla asymmetriakeskuksilla on (R)-konfiguraatio ja enantiomeerin, jossa molemmilla asymmetriakeskuksilla on (S)-konfiguraatio, raseeminen seos.

Isomeerilla B on samalla tavalla ominainen hiileen sitoutuneen $-\text{CHOH}$ -ryhmän protonin spektri, jota vastaa kvartetti kohdalla $\delta =$ noin 4.5. Tämä yhdiste on enantiomeerien raseemista seosta, joiden kahdella asymmetriakeskuksella on vastakkaiset absoluuttiset konfiguraatiot, se on, (R), (S) ja (S), (R)-muotojen seosta.

Esimerkki 20

Toistetaan esimerkin 18 mukainen menettely käyttämällä kuitenkin läh-

töaineena (1R)-2-[(1S)-2-amino-1-metyylietyyli]amino-1-fenyylietanolia (esimerkki 22 c). Näin saadaan (1R)-2-[(1S)-1-metyyli-2-fenyyliasetamidoetyyli]-amino-1-fenyylietanoli-vetyoksalaattia, sp. 138-140°C, $[\alpha]_D = -18.5^\circ\text{C}$ (C = 2, suolahapon 1-norm. vesiliuos). Protoni-magneettisessa resonanssi-spektrissä on kvartetti kohdalla $\delta =$ noin 4.5.

Esimerkki 21

Toistetaan esimerkissä 18 selostettu menettely käyttämällä kuitenkin lähtöaineena (1R)-2-[(1R)-2-amino-1-metyylietyyli]amino-1-fenyylietanolia (esimerkki 22 d). Näin saadaan (1R)-2-[(1R)-1-metyyli-2-fenyyliasetamidoetyyli]-amino-1-fenyylietanoli-vetyoksalaattia, sp. 155-159°C, $[\alpha]_D = -33.2^\circ\text{C}$ (C = 2, 1-norm. suolahapon vesiliuos). Protoni-magneettisessa resonanssi-spektrissä on tripletti kohdalla $\delta =$ noin 4.5.

Esimerkki 22

Esimerkeissä 17 ja 19 välituotteena käytettävää uutta yhdistettä 2-(2-amino-1-metyylietyyli)amino-1-fenyylietanolia, voidaan saada eri teitä, esimerkiksi:

(a) Liuos, jossa on 1-nitropropan-2-onia (12.5 g) etanolissa (100 ml) lisätään liuokseen, jossa on 2-amino-1-fenyylietanolia (13.7 g) etanolissa (100 ml) ja seosta sekoitetaan laboratorion lämpötilassa tunnin ajan ja sitten suodatetaan. Suodos haihdutetaan kuiviin vakuuissa ja jäännös liuotetaan metanolin ja kloroformin seokseen (v/v = 1:3) ja ajetaan silikageeli-kromatograafikolonniin läpi, joka eluoidaan käyttämällä lisää samaa liuotinseosta. Eluaatti haihdutetaan kuiviin ja jäännös kiteytetään kloroformista. Näin saadaan 2-(1-metyyli-2-nitrovinyyli)amino-1-fenyylietanolia, sp. 124-125°C.

Edellä mainittu yhdiste (2.22 g) lisätään typen suojaamana sekoitettuun suspensioon, jossa on nikkeliboridi-katalyysaattoria (valmistettu artikkelissa Journal of Organic Chemistry, 1971, 36, 2018 selostettu tavalla 1.18 g:sta nikkelikloridia ja 0.19 g:sta natriumboorihydridiä) 95-prosenttiossa (v/v) vesipitoisessa etanoliliuoksessa, joka pidetään jäähdyttämällä laboratorion lämpötilassa, ja sitten lisätään annoksittain 30 minuutin kuluessa natriumboorihydridiä (0.76 g). Katalyysaattori poistetaan sentrifugoimalla ja liuos haihdutetaan kuiviin. Jäännös uutetaan kaksi kertaa metyleenikloridilla (kummallakin kerralla 75 ml:lla) ja yhdistetyt uutteen kuivataan natriumsulfaatilla ja haihdutetaan kuiviin vakuuissa. Jäännös on 2-(2-amino-1-metyylietyyli)amino-1-fenyylietanolia.

(b) Asetaldehydisyanhydriiniä (10.65 g) lisätään liuokseen, jossa on 2-amino-1-fenyylietanolia (13.7 g) tetrahydrofuraanissa (100 ml) ja seos pidetään 18 tuntia laboratorion lämpötilassa ja sen jälkeen se haihdutetaan kuiviin vakuuissa. Jäännös kiteytetään tolueenista ja näin saadaan 2- α -syanoetyyliamino-1-fenyylietanolia, sp. 96-98°C. Liuos, jossa on 4.75 g edellä mainittua yhdistettä tetrahydrofuraanissa (40 ml) lisätään tunnin kuluessa typen suojaamana sekoitettuun suspensioon, jossa on litiumaluminiumhydridiä (0.95 g) tetrahydrofuraanissa (30 ml) ja seosta sekoitetaan edelleen tunnin ajan. Lisätään perätysten ja varovaisesti vettä (1 ml), 15-prosenttista kaliumhydroksidin vesiliuosta (1 ml) ja vettä (3 ml), ja seos suodatetaan. Kiinteä aine pestään tetrahydrofuraanilla ja yhdistetty suodos ja pesunesteet kuivataan natriumsulfaatilla ja haihdutetaan kuiviin vakuuissa. Jäännös on 2-(2-amino-1-metyylietyyli)amino-1-fenyylietanolia.

(c) 1-hydroksibentsotriatsolia (7.4 g), (S)-(+)-alaniiniamidia (5.1 g) ja disykloheksyylikarbodi-imidiä (11.3 g) lisätään perätysten sekoitettuun liuokseen, jossa on (R)-(-)-mantelihappoa (7.6 g) N,N-dimetyyliformamidissa (150 ml) ja seosta sekoitetaan laboratorion lämpötilassa 17 tuntia. Lisätään jääetikkahappoa (3 ml), seos suodatetaan ja kiinteä aine pestään N,N-dimetyyliformamidilla. Yhdistetty suodos ja pesuneste haihdutetaan kuiviin vakuuissa siten, että lämpötila ei kohoa korkeammaksi kuin 45°C. Jäännös liuotetaan etyyliasetaattiin (800 ml) ja liuos pestään neljä kertaa kyllästetyn suolaliuoksen ja kyllästetyn natriumvetykarbonaatin vesiliuoksen seoksella (v/v=1:1), jota käytetään kullakin kerralla 75 ml, ja sen jälkeen kuivataan ja haihdutetaan kuiviin vakuuissa.

1-molaarista boraani-tetrahydrofuraani-kompleksin tetrahydrofuraaniliuosta (182 ml) lisätään varovaisesti liuokseen, jossa jäännöstä (8.6 g) on tetrahydrofuraanissa (80 ml) ja jota pidetään 5°C:ssa, ja sen jälkeen seosta pidetään laboratorion lämpötilassa 18 tuntia. Lisätään varovaisesti tiputtamalla vettä kunnes ylimääräinen diboraani on tuhoutunut ja seos haihdutetaan kuiviin vakuuissa. Jäännös liuotetaan 2-norm. suolahapon vesiliuokseen (100 ml) ja liuos pestään kolme kertaa eetterillä (käyttämällä kullakin kerralla 100 ml eetteriä), tehdään alkaliseksi natriumhydroksidin vesiliuoksella ja kyllästetään natriumkaliumtartraatilla. Seos uutetaan kolme kertaa metyleenikloridin ja eetterin seoksella (v/v = 9:1), käyttämällä sitä kullakin kerralla 100 ml, ja yhdistetyt uutteen kuivataan ja haihdutetaan kuiviin vakuuissa.

Jäännös liuotetaan tetrahydrofuraaniin (40 ml) ja toistetaan edellä

selostettu pelkistys boraani-tetrahydrofuraaniseoksella käyttämällä 93 ml 1-molaarista reagenssia. Edellä selostetulla tavalla eristetty jäännös liuotetaan 6-norm. suolahapon vesiliuokseen (60 ml) ja liuosta lämmitetään 90°C:ssa 10 minuuttia, laimennetaan vedellä (20 ml) ja jäähdytetään, ja pestään sitten eetterillä ja tehdään emäksiseksi ja tuote uutetaan metyleenikloridi/eetteriseoksella kuten edellä on selostettu. Näin saadaan vaalean keltaisena öljynä (1R)-2-[(1S)-2-amino-1-metyylietyyli]-amino-1-fenyylietanolia.

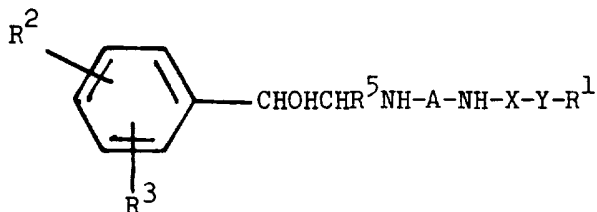
(d) Toistetaan edellä kohdassa (c) selostettu menettely käyttämällä kuitenkin (S)-(+)-alaniiniamidin asemesta (R)-(-)-alaniiniamidia. Samalla tavalla saadaan, jälleen vaaleankeltaisena öljynä, (1R)-2-[(1R)-2-amino-1-metyylietyyli]amino-1-fenyylietanolia.

Esimerkki 23

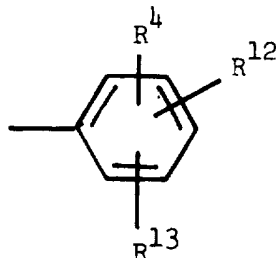
Seosta, jossa on 2-β-aminoetyyliamino-1-fenyylietanolia (1.0 g), etyliklooriformiaattia (1.09 g), kaliumkarbonaattia (1.38 g) ja etanolia (40 ml) lämmitetään kiehattaen 30 minuuttia, jäähdytetään ja haihdutetaan kuiviin. Jäännös liuotetaan 1-norm. suolahapon vesiliuokseen (30 ml) ja liuos pestään etyyliasetaatilla ja tehdään sitten emäksiseksi natriumvetykarbonaatilla. Seos uutetaan kolme kertaa etyyliasetaatilla ja yhdistetyt uutteen kuivataan ja haihdutetaan kuiviin. Jäännös kiteytetään seoksesta, jossa on etyyliasetaattia ja petrolieetteriä (kp. 60-80°C) ja näin saadaan 2-(β-etoksikarboniamidoetyyli)amino-1-fenyylietanolia, sp. 90-91°C.

Patenttivaatimus

Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten etanoliamiinijohdannaisten valmistamiseksi, joiden kaava on

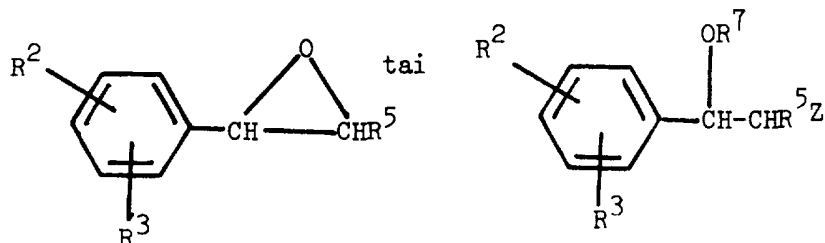


jossa A on 2-6 hiiliatomia sisältävä alkyleeni, R^1 on vety, trifluorimetyyli tai alkyyli, alkenyyli tai sykloalkyyli, joista kukin sisältää enintään 6 hiiliatomia, tai aryyli, jonka kaava on

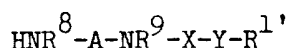


joissa kaavoissa R^2 , R^3 , R^{12} ja R^{13} , jotka voivat olla samoja tai erilaisia, tarkoittavat vetyä, halogeenia, nitroa, aminoa, syanoa tai alkyyliä, alkenyyliä, alkoksia, alkenyylioksia, hydroksialkyyliä, alkanoyyliä, alkanoyyliaminoa tai alkaanisulfonamidoa, joista kukin sisältää enintään 6 hiiliatomia, R^4 on vety, hydroksi tai karbamoyyli, R^5 on vety tai enintään 6 hiiliatomia sisältävä alkyyli, X on karbonyyli tai sulfonyyli ja Y on yksinkertainen sidos tai alkyleeni tai alkyleenioksi, joista kumpikin sisältää enintään 6 hiiliatomia, imino (-NH-) tai (paitsi R^1 :n ollessa vety) happi, ja niiden happoadditiosuolojen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että

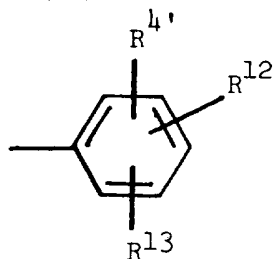
a) fenyylialkyylijohdannainen, jonka kaava on



jossa R^2 , R^3 ja R^5 tarkoittavat samaa kuin edellä, R^7 on vety tai hydrogenoituva tai hydrolysoituva suojaryhmä ja Z on korvattavissa oleva halogeeni tai korvattavissa oleva sulfonyylioksi, tai niiden seos saatetaan reagoimaan amiinin kanssa, jonka kaava on

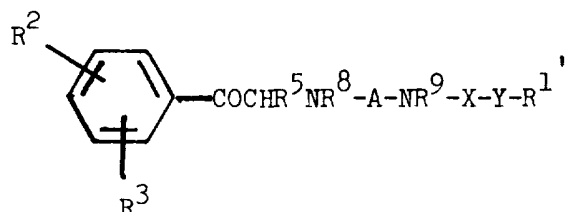


jossa A, X ja Y tarkoittavat samaa kuin edellä, R^8 ja R^9 , jotka voivat olla samoja tai erilaisia, tarkoittavat hydrogenoituvaa tai hydrolysoituvaa suoja-ryhmää ja $\text{R}^{1'}$ tarkoittaa samaa kuin R^1 tai aryyli-ryhmää, jonka kaava on



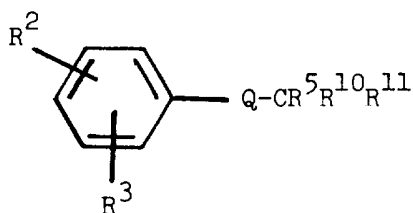
jossa R^{12} ja R^{13} tarkoittavat samaa kuin edellä ja R^4 on α -aryylialkoksi-ryhmä, tai

b) yhdiste, jonka kaava on

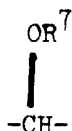


jossa A, $\text{R}^{1'}$, R^2 , R^3 , R^5 , R^8 , R^9 , X ja Y tarkoittavat samaa kuin edellä, pelkistetään, tai

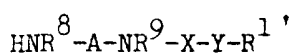
c) yhdiste, jonka kaava on



jossa R^2 , R^3 ja R^5 tarkoittavat samaa kuin edellä ja Q on karbonyyli ($-\text{CO}-$) tai ryhmä, jonka kaava on

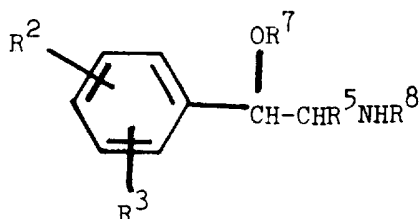


jossa R^7 tarkoittaa samaa kuin edellä ja R^{10} ja R^{11} muodostavat yhdessä oksoryhmän ($=\text{O}$) tai R^{10} ja R^{11} , jotka voivat olla samoja tai erilaisia, tarkoittavat hydroksia tai enintään 6 hiiliatomia sisältävää alkoksia, saatetaan reagoimaan pelkistävässä olosuhteissa amiinin kanssa, jonka kaava on

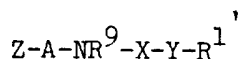


jossa A, $\text{R}^{1'}$, R^8 , R^9 , X ja Y tarkoittavat samaa kuin edellä, tai

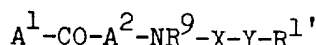
d) yhdiste, jonka kaava on



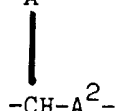
jossa R^2 , R^3 , R^5 , R^7 ja R^8 tarkoittavat samaa kuin edellä, saatetaan reagoimaan yhdisteen kanssa, jonka kaava on



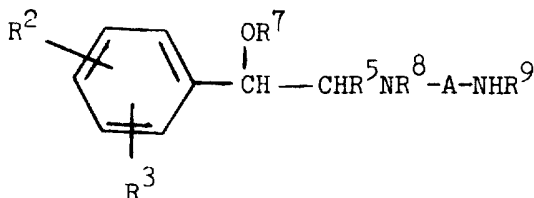
jossa A , $R^{1'}$, R^9 , X , Y ja Z tarkoittavat samaa kuin edellä, tai pelkistävässä olosuhteissa karbonyyliyhdisteen kanssa, jonka kaava on



jossa $R^{1'}$, R^9 , X ja Y tarkoittavat samaa kuin edellä, A^1 on vety tai alkyyli ja A^2 on sellainen alkyleeni, että ryhmä A^1 tarkoittaa samaa kuin A , tai



e) yhdiste, jonka kaava on



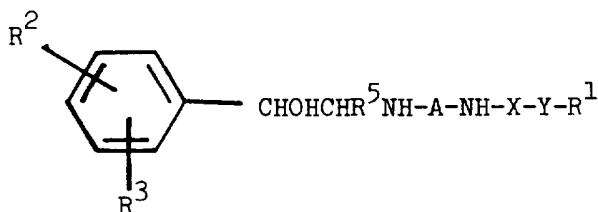
jossa R^2 , R^3 , R^5 , R^7 , R^8 , R^9 ja A tarkoittavat samaa kuin edellä, saatetaan reagoimaan yhdisteen kanssa, jonka kaava on $Z^1-X-Y-R^{1'}$ tai $(R^{1'}-Y-X)_2O$ tai $R^{1'}-NCO$ joissa kaavoissa $R^{1'}$, X ja Y tarkoittavat samaa kuin edellä ja Z^1 on korvattavissa oleva halogeeni tai korvattavissa oleva alkoksi, ja että yhdiste, jossa yksi tai useampi radikaaleista R^2 , R^3 , R^{12} ja R^{13} on nitro, alkenyyli, alkenyylioksi tai alkanoyyli, haluttaessa pelkistetään vastaavaksi yhdisteeksi, jossa yksi tai useampi radikaaleista R^2 , R^3 , R^{12} ja R^{13} on vastaavasti amino, alkyyli, alkoksi tai hydroksialkyyli, tai yhdiste, jossa R^4 on α -aryylialkoksi, haluttaessa hydrogenoidaan vastaavaksi yhdisteeksi, jossa R^4 on hydroksi; minkä jälkeen, jos yksi tai useampi ryhmistä R^7 , R^8 ja R^9 on suojaryhmä, tämä tai nämä poistetaan hydrogenoimalla tai hydrolysoimalla,

ja että raseeminen etanoliamiinijohdannainen haluttaessa jaetaan optisesti aktiivisiksi enantiomeereiksi,

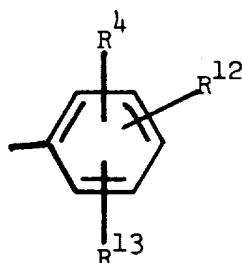
ja että vapaan emäksen muodossa oleva etanoliamiinijohdannainen haluttaessa muutetaan happoadditiosuolaksi reaktiolla hapon kanssa.

Patentkrav

Förfarande för framställning av terapeutiskt användbara etanolamin-derivat med formeln



vari A är alkylen med 2-6 kolatomer, R^1 är väte, trifluormetyl eller alkyl, alkenyl eller cykloalkyl, av vilka var och en innehåller högst 6 kolatomer, eller aryl med formeln



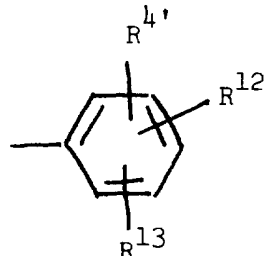
i vilka formler R^2 , R^3 , R^{12} och R^{13} , vilka kan vara lika eller olika, betecknar väte, halogen, nitro, amino, cyano eller alkyl, alkenyl, alkoxi, alkenyloxi, hydroxialkyl, alkanoyl, alkanoylamino eller alkansulfonamid, av vilka var och en innehåller högst 6 kolatomer, R^4 är väte, hydroxi eller karbamoyl, R^5 är väte eller alkyl med högst 6 kolatomer, X är karbonyl eller sulfonyl och Y är en enkel bindning eller alkylen eller alkylenoxi, av vilka vardera innehåller högst 6 kolatomer, imino ($-NH-$) eller (utom då R^1 är väte) syre, och deras syraadditionssalter, k ä n n e t e c k n a t d ä r a v , a t t

a) ett fenylalkylderivat med formeln



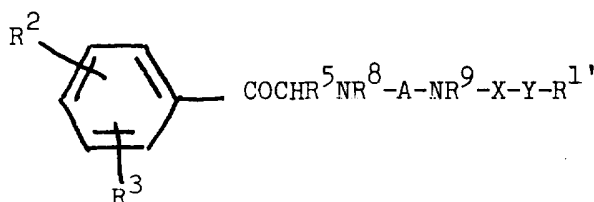
vari R^2 , R^3 och R^5 har ovan angiven betydelse, R^7 är väte eller en hydrogenerbar eller hydrolyserbar skyddsgrupp och Z är ersättlig halogen eller ersättlig sulfonyloxi, eller en blandning därav, omsättes med en amin med formeln $HNR^8-A-NR^9-X-Y-R^{1'}$ vari A, X och Y har ovan angiven betydelse, R^8 och R^9 ,

vilka kan vara lika eller olika, betecknar en hydrogenerbar eller hydrolyserbar skyddsgrupp och $R^{1'}$ betecknar detsamma som R^1 eller en arylgrupp med formeln



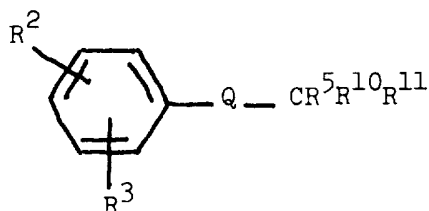
vari R^{12} och R^{13} har ovan angiven betydelse och $R^{4'}$ är en α -aryllalkoxigrupp, eller

b) en förening med formeln



vari A, $R^{1'}$, R^2 , R^3 , R^5 , R^8 , R^9 , X och Y har ovan angiven betydelse, reduceras, eller

c) en förening med formeln

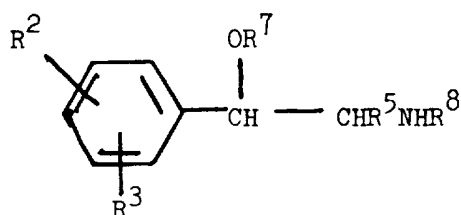


vari R^2 , R^3 och R^5 har ovan angiven betydelse och Q är karbonyl ($-\text{CO}-$) eller en grupp med formeln

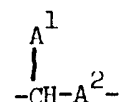


vari R^7 har ovan angiven betydelse och R^{10} och R^{11} bildar tillsammans en oxogrupp ($=\text{O}$) eller R^{10} och R^{11} , vilka kan vara lika eller olika, betecknar hydroxi eller alkoxi med högst 6 kolatomer, omsättes under reducerande betingelser med en amin med formeln $\text{HNR}^8\text{-A-NR}^9\text{-X-Y-R}^{1'}$ vari A, $R^{1'}$, R^8 , R^9 , X och Y har ovan angiven betydelse, eller

d) en förening med formeln

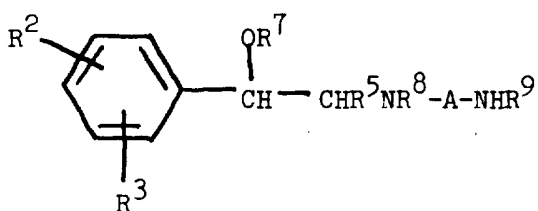


vari R^2 , R^3 , R^5 , R^7 och R^8 har ovan angiven betydelse, omsättes med en förening med formeln $Z-A-NR^9-X-Y-R^{1'}$ vari A , $R^{1'}$, R^9 , X , Y och Z har ovan angiven betydelse, eller under reducerande betingelsen med en karbonylförening med formeln $A^1-CO-A^2-NR^9-X-Y-R^{1'}$ vari $R^{1'}$, R^9 , X och Y har ovan angiven betydelse, A^1 är väte eller alkyl och A^2 är en sådan alkylen, att gruppen



har samma betydelse som A , eller

e) en förening med formeln



vari R^2 , R^3 , R^5 , R^7 , R^8 , R^9 och A har ovan angiven betydelse, omsättes med en förening med formeln $Z^1-X-Y-R^{1'}$ eller $(R^{1'}-Y-X)_2O$ eller $R^{1'}-NCO$, i vilka formeler $R^{1'}$, X och Y har ovan angiven betydelse och Z^1 är ersättlig halogen eller ersättlig alkoxi, och att om så önskas en förening, vari en eller flera av radikalerna R^2 , R^3 , R^{12} och R^{13} är nitro, alkenyl, alkenyloxi eller alkanoyl, reduceras till en motsvarande förening, vari en eller flera av radikalerna R^2 , R^3 , R^{12} och R^{13} är respektive amino, alkyl, alkoxi eller hydroxialkyl, eller om så önskas, en förening, vari $R^{4'}$ är α -arylalkoxi, hydrogeneras till en motsvarande förening, vari $R^{4'}$ är hydroxi; varefter, om en eller flera av grupperna R^7 , R^8 och R^9 är en skyddsgrupp, denna eller dessa avlägsnas genom hydrogenation eller hydrolys, och att om så önskas, ett rasemiskt etanolaminderivat spaltas i optiskt aktiva enantiomerer, och att, om så önskas, ett etanolaminderivat i form av en fri bas omvandlas till ett syraadditionssalt genom reaktion med en syra.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

Patenttijulkaisuja:-Patentskrifter: Suomi-Finland(FI) 61 027 (C 07 C 103/30).