



C (45) Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen 10.11.2000

(51) Kv.lk./Int.Cl.⁴ C 07 C 97/10, 91/16, 91/34

SUOMI-FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

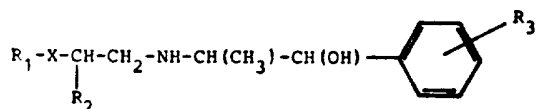
(21) Patentihakemus - Patentansökning 813623
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag 16.11.81
(23) Alkuperä - Giltighetsdag 16.11.81
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig 18.05.82
(44) Nähtäväksipanon ja kuuljulkaisun pvm. -
Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad 30.12.88
(86) Kv. hakemus - Int. ansökan
(32) (33) (31) Pyydetty etuoikeus - Begärd prioritet 17.11.80

Saksan liittotasavalta-Föbundsrepubliken Tyskland(DE) P 3043350.2 Toteennäytetty-Styrkt

- (71) Degussa Aktiengesellschaft, Weissfrauenstrasse 9, Frankfurt am Main, Saksan liittotasavalta-Föbundsrepubliken Tyskland(DE)
(72) Jürgen Engel, Alzenau, Saksan liittotasavalta-Föbundsrepubliken Tyskland(DE)
(74) Oy Kolster Ab
(54) Sykloalifaattisten keto- ja hydroksiamiinien uusi valmistusmenetelmä - Nytt förfarande för framställning av cykloalifatiska keto- och hydroxiaminer

(57) Tiivistelmä

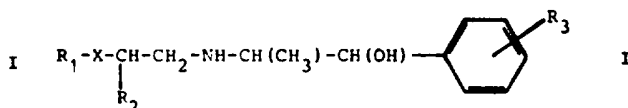
Keksintö koskee uutta menetelmää yleisen kaavan I mukaisten hydroksiamiinijohdannaisien ja niiden happoadditiosuolojen valmistamiseksi,



jossa kaavassa X on >CO tai >CH(OH), R₂ on vety tai C₁-C₆-alkyyli, R₃ on vety tai hydroksi ja R₁ on adamantyyli tai tyydyttynyt tai yksinkertaisesti tyydyttymätön C₃-C₁₆-sykloalkyyli, joka mahdollisesti on substituoitu C₁-C₄-alkyyliillä tai halogeerilla. Keksinnön mukaisessa menetelmässä saatetaan vastaava N,N-metyleenibis-(4-metyyli-5-fenyyli-oksatsolidiini)-johdannainen reagoimaan happamassa väliaineessa ketonin kanssa, jolla on kaava R₁-CO-CH₂-R₂, jossa R₁ ja R₂ merkitsevät samaa kuin edellä, ja mahdollisesti tämän jälkeen reaktiotuote pelkistetään.

(57) Sammandrag

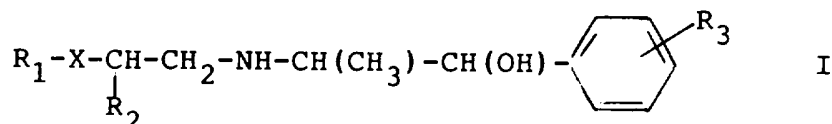
Uppfinningen hänför sig till ett nytt förfarande för framställning av hydroxiaminderivat med den allmänna formeln I och deras syraadditionssalter



i vilken formel X är >CO eller >CH(OH), R₂ är väte eller en C₁-C₆-alkyl, R₃ är väte eller hydroxi och R₁ är adamantyl eller en mättad eller en enkelt omättad C₃-C₁₆-cykloalkyl, vilken eventuellt är substituerad med en C₁-C₄-alkyl eller en halogen. Vid förfarandet enligt uppfinningen omsättes ett motsvarande N,N-metylenbis-(4-metyl-5-fenyl-oxazolidin)-derivat i ett surt medium med en keton med formeln R₁-CO-CH₂-R₂, vari R₁ och R₂ betecknar detsamma som ovan, och eventuellt därefter reduceras reaktionsprodukten.

Sykloalifaattisten keto- ja hydroksiamiinien uusi valmistusmenetelmä

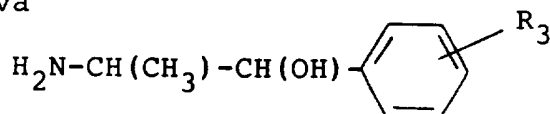
DE-hakemusjulkaisusta 2 919 495 tunnetaan erilaisia menetelmiä yleisen kaavan I mukaisten yhdisteiden sekä niiden suolojen valmistamiseksi



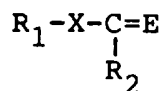
10

jossa kaavassa X on $>CO-$ tai $>CH(OH)-$ ryhmä, R_2 on vety tai C_1-C_6 -alkyyli-ryhmä ja R_3 merkitsee vetyä tai hydroksiryhmää ja R_1 on adamantyyli-ryhmä tai tyydyttynyt tai yksinkertaisesti tyydyttymätön C_3-C_{16} -sykloalkyyli-ryhmä, jolloin tämä C_3-C_{16} -sykloalkyyli-ryhmä voi olla C_1-C_4 -alkyyli-ryhmän tai halogeeniatomin substituoima. Tärkeimmässä näistä tunnetuista menetelmistä saatetaan amiini, jolla on kaava

20



jossa R_3 merkitsee samaa kuin edellä, reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on yleinen kaava



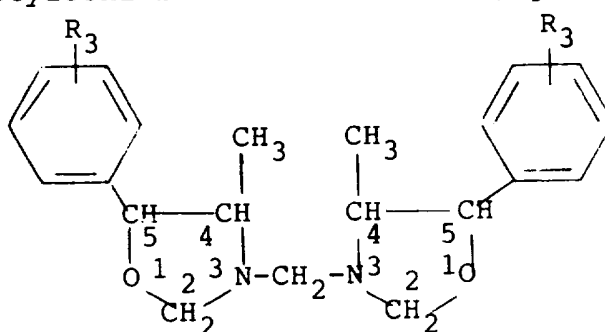
25

jossa X, R_1 ja R_2 merkitsevät samaa kuin edellä ja E on metyleeniryhmä tai vetyatomi ja ryhmä $-CH_2-NR_aR_b$, jossa R_a ja R_b ovat pienimolekyyllisiä alkyyli-ryhmiä, jotka voivat myös olla renkaaksi suljetut tai E voi merkitä myös kahta vetyatomia kun X on CO-ryhmä ja työskennellään formaldehydin tai sitä tuottavan aineen läsnäollessa, ja mahdollisesti saaduissa yhdisteissä isoloitunut kaksoissidos ja/tai CO-ryhmä pelkistetään. Muut DE-hakemusjulkaisussa 2 919 495 esitetyt menetelmät ovat laajempia, eivätkä ne tule käytännössä kysymykseen teollisessa valmistuksessa.

35

Keksinnön mukainen menetelmä avaa uuden mahdollisuuden kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, se antaa paremmat saannot ja on yksinkertaisempi suorittaa kuin em. tunnetut menetelmät.

Keksinnön mukaiselle uudelle menetelmälle kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi on tunnusomaista, että N,N'-metyleeni-bis-oksatsolidiini, jolla on kaava (II)



jossa R_3 merkitsee samaa kuin edellä, saatetaan reagoidaan epäorgaanisen hapon vesiliuoksen läsnäollessa inertissä väliaineessa ketonin kanssa, jolla on kaava III.



jossa R_1 ja R_2 merkitsevät samaa kuin edellä, jolloin saadaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa X merkitsee ryhmää $>CO-$, ja sen jälkeen näin saadun kaavan I mukaisen yhdisteen $>CO-$ ryhmä ja/tai mahdollinen sykloalkyyli ryhmän kaksoissidos haluttaessa pelkistetään tunnetulla tavalla.

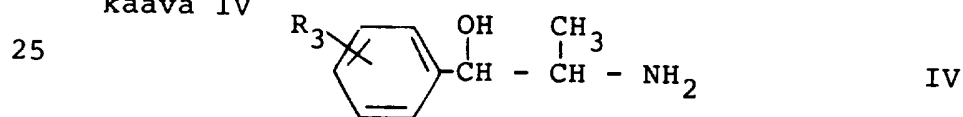
Kaavassa I R_2 on edullisesti C_1-C_4 -alkyyli ryhmä, erityisesti metyyli tai etyyli. Tyydyttynyt tai tyydyttymätön C_3-C_{16} -sykloalkyyli ryhmä käsittää edullisesti 3-12 C-atomia, erityisesti 3-8 C-atomia. Siinä tapauksessa, että tämä sykloalkyyli ryhmä on substituoitu, silloin on edullisesti kysymys yhdestä tai kahdesta, samanlaisesta tai erilaisesta, substituentista, kuten metyylistä, etyylistä, kloorista, bromista ja/tai fluorista.

Keksinnön mukaisessa menetelmässä esim. 1 mooli kaavan II mukaista yhdistettä reagoi 2-3 moolin, erityisesti 2,3-2,5 moolin kanssa kaavan $R_1\text{-CO-CH}_2R_2$ mukaista ketonia hapon läsnäollessa, jossain liuottimessa lämpötilassa, joka on 20 - 150°C.

Menetelmä suoritetaan yleensä inertissä liuotin- tai suspendointiväliaineessa, 5 - 250°C:n lämpötilassa, edullisesti 20 - 150°C:ssa, erityisesti 40 - 90°C:ssa. Liuottimina tulevat kysymykseen esim. alemmat alifaattiset alkoholit (etanoli, metanoli, isopropanoli, propanoli), tyydyttyneet alisykliset ja sykliset eetterit (dioksaani, tetrahydrofuraani, dietyylieetteri), alemmat alifaattiset ketonit (asetoni), alemmat alifaattiset hiilivedyt tai halogeenihiilivedyt (kloroformi, 1,2-dikloorietaani), aromaattiset hiilivedyt (bentseeni, ksyleeni, tolueeni), jääetikka, vesi tai tämän seokset. Reaktioliuos tulee joka tapauksessa säätää happameksi, edullisesti mineraalihappojen, kuten suolahapon, bromivetyhapon, rikkihapon tai fosforihapon avulla.

Reaktioliuoksen tai reaktioseoksen pH-arvon tulee olla välillä 1-6, edullisesti välillä 2-3.

Kaavan II mukaisia lähtöaineita voidaan saada esimerkiksi siten, että fenyylietyyliamiini, jolla on yleinen kaava IV



jossa R_3 merkitsee samaa kuin edellä, saatetaan reagoimaan formaldehydin tai tavallisten formaldehydiä tuottavan aineen kanssa. Tämä reaktio tapahtuu jossain liuottimessa tai suspendoimisväliaineessa, korotetussa lämpötilassa, kuten 80-180°C:ssa, edullisesti 100-150°C:ssa. Liuottimina tai suspendointiaineena tulevat kysymykseen: vesi, alemmat tyydyttyneet, alifaattiset $C_1\text{-}C_6$ -alkoholit, alemmat alifaattiset, tyydyttyneet eetterit, joissa on 1-5 C-atomia sisältäviä alkyyli-ryhmiä, aromaattiset hiilivedyt kuten bentseeni, metyylibentseeni (tolueeni) dimetyylibentseeni (ksyleeni). Yleensä työskennellään käytetyn liuottimen

kiehumislämpötilassa. Reaktiossa syntyvä vesi voidaan poistaa esim. lisäämällä kuivausainetta kuten natriumsulfaattia, kaliumkarbonaattia tai kaliumkloridia, molekyyliseuloja (esim. tyyppiä 4A), tai atseotrooppisen tislauksen avulla (esim. käyttämällä liuottimena aromaattisia hiilivetyjä).

Valmistus täytyy suorittaa happojen poissaollessa, koska valmistustuotteet eivät kestä happoja.

Yleensä käytetään 1 moolia kohti kaavan IV mukaista fenyylietyyliamiinia 1,5 - 5 moolia formaldehydiä. Edullisesti käytetään 3 moolia formaldehydiä tai ekvivalenttia määrää formaldehydiä tuottavaa ainetta 2 moolia kohti kaavan IV mukaista fenyylietyyliamiinia. Formaldehydiä tuottavina aineina tulevat kysymykseen esim. polyformaldehydi ja paraformaldehydi. Kun käytetään formaldehydiä tuottavia aineita, jolloin formaldehydi vapautuu happamassa väliaineessa, tulee formaldehydin vapautumisen tapahtua ennen varsinaista reaktiota ja ylimääräinen happo tulee neutraloida huolellisesti, jotta toivotut, dimeeriset oksatsolidiinit eivät joudu alttiiksi happamelle ympäristölle.

Esim. N,N'-metyleenibis-(4-metyyli-5-fenyyli-5-fenyyli-oksatsolidiini voidaan saada seuraavasti: 400 g (2,6 moolia) β -norefedriini-emästä liuotetaan 800 ml:aan vettä samalla kuumentaa ja lisätään pisarointain 330 g 35-prosenttista formaliinin vesiliuosta. Reaktioseosta lämmitetään 4 tunnin ajan kiehuuassa vesihauteessa. Tämän jälkeen uutetaan useita kertoja metyleenikloridilla, kuivataan K_2CO_3 :lla ja liuotin poistetaan tyhjössä. Kiinteä jäännös toistokiteytetään di-isopropyylieetteristä.

Saanto: 423 g (94,5 %)

Sulamispiste: 98 - 99°C.

Tämän yhdisteen valmistus voidaan suorittaa myös seuraavalla muunnetulla tavalla:

10 g (0,066 moolia) β -norepinefriiniemästä, 4g (0,132 moolia) paraformaldehydiä, 6,6 g vedetöntä natriumsulfaattia lietetään 100 ml:aan kuivattua ksy-

leeniä ja samalla sekoittaen palautusjäähdytetään 5 tunnin ajan. Epäorgaaniset aineosat poistetaan suodattamalla, liuotin väkevöidään tyhjössä, ja kiinteä raakatuote toistokiteytetään di-isopropyylieetteristä.

5 Saanto: 6,1 g = 55 %
Sulamispiste: 98-99°C.

10 g (0,066 moolia) α -norepinefriini-emästä,
4 g (0,132 moolia) paraformaldehydiä lietetään 150 ml:aan ksyleeniä ja palautusjäähdytetään veden erottimessa
10 5 tunnin ajan. Liuotin väkevöidään tyhjössä, ja kiinteä jäännös toistokiteytetään di-isopropyylieetteristä
Saanto: 7,6 g = 68%
Sulamispiste: 100°C.

Kaavan II mukaiset lähtöaineet, joissa R₃ merkitsee hydroksi-ryhmää, voivat sisältää tavanomaisen suojaryhmän, joka lohkeaa reaktion jälkeen. Tällöin on kysymys ryhmistä, jotka lohkeavat helposti hydrolyysin avulla ei-happamassa väliaineessa ja lohkeavat mahdollisesti ja reaktion kuluessa. Jos sellaiset suojaryhmät
20 eivät lohkea menetelmäreaktion aikana lohkeaminen tapahtuu reaktion jälkeen. Lähtöyhdisteet sisältävät nykyisin jo valmistuksensa perusteella senlaatuksia suojaryhmiä.

Tällaisten suojaryhmien yhteydessä voi olla kysymys esim. helposti solvolyyttisesti lohkeavista asyyli-ryhmistä. Solvolyyttisesti lohkeavat suojaryhmät lohkaistaan esim. emäksisten aineiden (kalsiumkarbonaatin, sooda, alkalien vesiliuosten, alkalien alkoholiliuosten, NH₃:n vesiliuosten) avulla suoritettulla saippuoinnilla
30 10 -150°C:n lämpötilassa, erityisesti 20 -100°C:ssa. Liuottimina tai suspendoimisaineina tämän sijasta tulevat kysymykseen esim. vesi, alemmat alifaattiset alkoholit, sykliset eetterit, kuten dioksaani ja tetrahydrofuraani, alifaattiset eetterit, dimetyyliformamidi j.n.e. sekä
35 näiden aineiden seokset.

Esimerkkejä hydrolyyttisesti lohkeavista ryhmistä ovat: trifluoriasetyyli-, ftalyyli-, trityyli-, p-tolueeni-sulfonyyli- ja muut samankaltaiset ryhmät sekä alemmat alkanoyyliryhmät, kuten asetyyli-, formyyli-, tert.-butyyli-oksikarbonyyli- ja muut samankaltaiset ryhmät. Myös karbalkoksi-ryhmät (esim. pienimolekyyliset) tulevat kysymykseen.

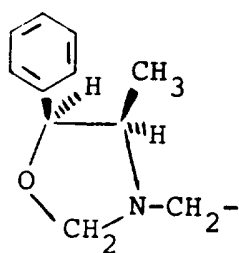
Kyseessä olevia reaktioita seuraava ketoryhmien pelkistäminen yhdisteissä, joissa X merkitsee >CO-ryhmää, yhdisteiksi, joissa X on >CHOH-ryhmä, samoin kuin ryhmän R₁ kaksoissidoksen pelkistäminen suoritetaan yleensä katalyyttisen hydrauksen avulla. Katalysaattoreina tulevat esim. kysymykseen tavanomaiset, hienojakoiset metallikatalysaattorit, kuten jalometallikatalysaattorit, esim. Raney-nikkeli, platina tai etenkin palladium. Valmistus voidaan suorittaa normaaleissa tai kohotetuissa lämpötiloissa. On tarkoituksenmukaista työskennellä 40-200°C:n lämpötila-alueella, mahdollisesti kohotetussa paineessa (1-100, erityisesti 1-50 baaria). Jos fenolinen hydroksyyli-ryhmä sisältää bentsyyli-suojaryhmän, niin tämä lohkeaa samanaikaisesti katalyyttisen hydrauksen yhteydessä, kun käytetään esim. palladium-katalysaattoria.

Ketoryhmän pelkistäminen on kuitenkin myös yhtä hyvin toisella tavalla mahdollinen esimerkiksi kompleksisten metallihydridien (esim. litiumaluminiumhydridin, natriumboorihydridin, syanoboorihydridin, litiumtri-tert.-butoksialuminiumhydridin) tai aluminiumalkoholaattien avulla Meerwein ja Ponndorfin mukaan (esim. aluminiumsopropylaatin avulla) 0 - 150°C:n välissä lämpötiloissa, erityisesti 20 - 100°C:ssä. Tälle reaktiolle soveltuvana liuottimena tai suspendointiaineena tulevat esim. kysymykseen: alemmat alifaattiset alkoholit, dioksaani, tetrahydrofuuraani, vesi tai aromaattiset hiilivedyt kuten bentseeni, tolueeni sekä näiden aineiden seokset.

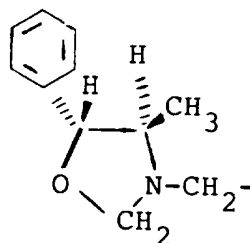
Tähteen R₁ kaksoissidoksen selektiivinen pelkistys hydraamalla varovaisissa olosuhteissa jalometallikatalysaattoreiden (Pd, Pt) tai Raney-nikkelin läsnäollessa on mahdollinen.

Kaavan IV mukainen, käytetty lähtöamiini voi kuulua efedriinin (erytro-sarja) tai pseudoefedriinin diastereomeerisarjaan. Voidaan käyttää sekä puhtaita enantiomeerejä sekä myös vastaavia rasemaatteja. Sen mukaisesti saadaan

5 kaavan II mukaisia bis-oksatsolidiineja, jotka kuuluvat joko erytro-sarjaan tai treo-sarjaan. Molempien sarjojen bis-oksatsolidiinit eroavat CH_3 -ryhmän aseman ja fenyylirenkaan suhteen. Molempien substituenttien sijainti käy ilmi alla esitetyistä stereo-kaavoista:



erytro



treo (pseudo)

Sen mukaan kuin lähtöaine IV on peräisin vastaavista puhtaista enantiomeereistä tai rasemaateista saadaan kaavan II mukainen bis-oksatsolidiini samoin puhtaiden enantiomeerien tai rasemaattien muodossa. Bis-oksatsolidiinin lohjetessa happamissa olosuhteissa, ei kosketeta asymmetriakeskuksia, niin että nämä seuraavat kulloinkin olemassa olevan konfiguraation säilyessä.

Kaavan I mukaiset tuotteet samoin kuin kaavan II mukainen raaka bis-oksatsolidiini, jotka valmistetaan rasemaatteina, voidaan esim. jonkin optisesti aktiivisen hapon avulla varovaisissa olosuhteissa, matalissa lämpötiloissa pilkkoa optisesti aktiivisiksi isomeereiksi.

On luonnollisesti myös mahdollista käyttää alusta alkaen optisesti aktiivisia tai myös diasteromeerisiä lähtöaineita, jolloin kaavan I mukaisena lopputuotteena saadaan vastaavasti puhdas optisesti aktiivinen muoto tai diastereomeerinen konfiguraatio. Esimerkiksi on kysymys norepinefriini-

konfiguraation (erytro-sarja) ja pseudonorefedriini-
konfiguraation (treo-sarja) omaavista yhdisteistä.
Voi esiintyä myös diastereomeerisiä rasemaatteja,
koska valmistetuissa yhdisteissä on kaksi tai useampia
5 asymmetrisiä hiiliatomeita. Erottaminen on tavanomai-
sella tavalla, esim. toistokiteytyksen avulla mahdol-
lista.

Aina valmistusolosuhteiden ja lähtöaineiden mu-
kaisesti saadaan kaavan I mukaiset lopputuotteet vapaassa
10 muodossa tai suolojensa muodossa. Lopputuotteiden
suolat voidaan sinänsä tunnetulla tavalla, esim. alkalien
tai ioninvaihtajan avulla muuttaa jälleen emäksiksi.
Viimeksi mainituista saadaan suoloja orgaanisten tai
epäorgaanisten happojen kanssa, erityisesti sellaisten,
15 jotka soveltuvat terapeuttisesti käytettävien suolojen
muodostamiseen. Sellaisina happoina mainittakoon esi-
merkiksi: halogeenivetyhapot, rikkihappo, fosforihappo,
typpihappo, perkloorihappo, alifaattisten, alisyklisten,
aromaattisten tai heterosyklisten sarjojen orgaaniset
20 mono-, di- tai trikarboksyylihapot sekä sulfonihapot.
Tästä ovat esimerkkejä: muurahais-, etikka-, propioni-,
merkipihka-, glykoli-, maito-, omena-, viini-, sitruuna-,
askorbiini-, maleiini-, fumaari-, hydroksimaleiini- ja
bentsoerypähappo; fenyylietikka-, bentsoe-, p-amino-bent-
25 soe-, antraniili-, p-hydroksi-bentsoe-, saliiyli- ja p-ami-
nosalisyylihappo, embonihappo, metaanisulfony-, etaani-
sulfony-, hydroksietaanisulfony-, etyleenisulfonyhappo-,
halogeenibentseenisulfony-, tolueenisulfony-, naftaliini-
sulfonyhappo ja sulfaniilihappo ja myös 8-kloori-teofyl-
30 liini.

Esimerkki 1

Reaktioseosta, jossa on 16,92 g (0,05 moolia)
1-N,N'-metyleeni-bis-(4-metyyli-5-fenyyli-oksatsoli-
diini):a (valmistettu 1-norepinefriinistä), 15,14 g
35 (0,12 moolia) asetyyli-sykloheksaania, 35 ml isopropano-
lia ja 19 ml 5,1 N isopropanolia sisältävää suolahappoa,
palautusjäähdytetään 6 tunnin ajan samalla sekoittaen.

Reaktioseoksen annetaan jäädä yli yön huoneen lämpötilaan. Kiteytetty tuote erotetaan ja pestään 5 ml:lla isopropanolia ja 20 ml:lla asetonia. Saadaan 32,58 g (67 % teoreettisesta) 1-[3-hydroksi-3-fenyyli-propyyli-(2)]-3-sykloheksyyli-3-okso-propyyli-amiinihydrokloridia.

Sulamispiste: 219-221°C.

Esimerkki 2

1-[3-hydroksi-3-fenyyli-propyyli-(2)]-3-(1-sykloheksen-1-yyli)-3-okso-propyyli-amiini

- 10 Reaktioseosta, jossa on 16,92 g (0,05 moolia) 1-N,N'-metyleeni-bis-(4-metyyli-5-fenyyli-oksatsolidiini):a, 14,9 g (0,12 moolia) 1-asetyyli-1-syklohekseniä, 35 ml isopropanolia ja 19 ml 5,1 N isopropanolia sisältävää suolahappoa, palautusjäähdytetään 6 tunnin ajan samalla sekoittaen.
- 15 Reaktioseoksen annetaan jäädä yli yön huoneen lämpötilaan. Kiteytynyt hydrokloridi imusuodatetaan ja pestään 5 ml:lla isopropanolia ja 20 ml:lla asetonia. Saanto 23,3 g.

Hydrokloridin sulamispiste 203-204°C.

Esimerkki 3

- 20 1-[3-hydroksi-3-fenyyli-propyyli-(2)]-3-syklopropyyli-3-okso-propyyli-amiini

- Reaktioseosta, jossa on 16,92 g (0,05 moolia) 1-N,N'-metyleeni-bis-(4-metyyli-5-fenyyli-oksatsolidiini):a, 10,10 g (0,12 moolia) asetyyli-3-syklopropaania, 35 ml isopropanolia ja 19 ml 5,1 N isopropanolia sisältävää suolahappoa, palautusjäähdytetään 6 tunnin ajan samalla sekoittaen. Reaktioseoksen annetaan jäädä yli yön huoneen lämpötilaan. Kiteytynyt hydrokloridi imusuodatetaan ja pestään 5 ml:lla isopropanolia ja 20 ml:lla asetonia. Saanto 10,2 g. Hydrokloridin sulamispiste 188°C.
- 30

Esimerkki 4

1-[3-hydroksi-3-fenyyli-propyyli-(2)]-3-(1-adamantyyli)-3-okso-propyyli-amiini

- Reaktioseosta, jossa on 16,92 g (0,05 moolia) 1-N,N'-metyleeni-bis-(4-metyyli-5-fenyyli-oksatsolidiini):a 21,40 g 1-asetyyli-adamantaania, 40 ml isopropanolia ja 20 ml 5,1
- 35

N isopropanolia sisältävää suolahappoa, palautusjäähdytetään 6 tunnin ajan. Reaktioseoksen annetaan jäädä yli yön huoneen lämpötilaan. Kiteytynyt hydrokloridi imusuodatetaan ja pestään 10 ml:lla isopropanolia ja 20 ml:lla asetonia.

5 Saanto 12,7 g.

Hydrokloridin sulamispiste 241°C .

Esimerkki 5

1- $\bar{3}$ -hydroksi-3-fenyyli-propyyli-(2)- $\bar{7}$ - $\bar{3}$ -(2-metyyli-1-sykloheksen-1-yyli)-3-oksopropyyli- $\bar{7}$ -amiini

10 Reaktioseosta, jossa on 16,92 g (0,05 moolia) 1-N,N'-metyleenibis-(4-metyyli-5-fenyylioksatsolidiini):a, 16,56 g 2-metyyli-1-asetyyli-1-syklohekseniä, 35 ml isopropanolia ja 19 ml 5,1 N isopropanolia sisältävää suolahappoa palautusjäähdytetään 6 tunnin ajan samalla sekoittaen.

15 Reaktioseoksen annetaan jäädä huoneen lämpötilaan yli yön. Kiteytynyt hydrokloridi imusuodatetaan ja pestään 5 ml:lla isopropanolia ja 20 ml:lla asetonia. Saanto 13,7 g.

Hydrokloridin sulamispiste 197°C .

Esimerkki 6

20 d,1- $\bar{3}$ -hydroksi-3-(4-hydroksifenyyli)-propyyli-(2)- $\bar{7}$ - $\bar{3}$ -sykloheksyyli-3-okso-propyyli- $\bar{7}$ -amiini

Reaktioseosta, jossa on 18,5 g (0,05 moolia) d,1-N,N'-metyleenibis- $\bar{4}$ -metyyli-5-(4-hydroksifenyyli)-oksatsolidiini):a, 15,14 g (0,12 moolia) asetyyli-1-sykloheksaniä, 45 ml isopropanolia ja 19 ml 5,1 N isopropanolia sisältävää suolahappoa, palautusjäähdytetään 6 tunnin ajan samalla sekoittaen. Reaktioseoksen annetaan jäädä huoneen lämpötilaan yli yön. Kiteytynyt hydrokloridi imusuodatetaan ja pestään 15 ml:lla isopropanolia ja 25 ml:lla asetonia.

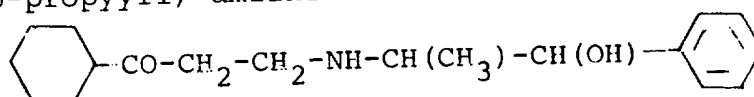
30 Saanto 8 g.

Hydrokloridin sulamispiste $160-161^{\circ}\text{C}$.

Esimerkki 7

1- $\bar{3}$ -hydroksi-3-fenyyli-propyyli-(2)- $\bar{7}$ -(3-sykloheksyyli-3-okso-propyyli)-amiini

35



25 g 1- $\bar{3}$ -hydroksi-3-fenyyli-propyyli-(2)- $\bar{7}$ - $\bar{3}$ -(syklo-heksen-1-yyli)-3-okso-propyyli- $\bar{7}$ -amiini HCl:ää liuotetaan 250 ml:aan metanoli/vesi (2:1)-seosta, lisätään 2,5 g Pd-C:tä (10 %) ja hydrataan 50°C:ssa ja 5 bar:in paineessa.

5 Katalyytti suodatetaan pois, liuotin tislataan vakuumissa ja tuote kiteytetään etanolista.

Saanto 85 %.

Hydrokloridin sulamispiste 219-221°C.

Esimerkit 8-20

10 Esimerkkien suoritus ilmenee taulukosta 2.

Taulukko 2

Kaaavan I mukainen menetelmä-				Sulamispiste (Hydrokloridi, mikäli muuta ei ole ilmoi- tettu	Saanto (%)	Kaaavan I mukaisen lähtöaineen määrä (Hydrokloridina, vain ne substituen- tit on merkitty, joilla on eri merkitys kuin sarakeessa I	Huomautuksia
Esim. n:o	R ₁	R ₂	R ₃				
8	2-Me- tyyli- syklo- heksyy- li	H	H	CO	67	R ₁ : 2-Metyyli-1- sykloheksenyylili, 4 g	analogisesti esimerkin 7 mukaan
9	Syklo- penty- li	"	"	"	62	R ₁ : 1-Syklopente- nyyli, 6,5 g	"
10	Syklo- heksyy- li	CH ₃	"	"	60	R ₁ : 1-Sykloheks- enyli, 8 g	"
11	"	H	4-OH	"	59	" 15 g	" dl-p-OH-norefed- rinistä lähtien
12	"	"	H	CHOH	66	X: CO, 10 g	x)

jatkuu...

x) Lähtöaine liuotetaan 100 ml:aan metanolia, ja siihen sekoitetaan liuos, jossa on 8 g natriumborhydridia 100 ml:ssa metanolia. Seosta palautusjäähdytetään 8 tuntia, siihen

Taulukko 2 jatkuu...

Kaavan I mukainen menetelmä- tuote					Sulamispiiste (Hydroklori- di, mikäli muuta ei ole ilmoitettu	Saanto (%)	Kaavan I mukaisen lähtöaineen määrä (Hydrokloridina, vain ne substituen- tit on merkitty, joilla on eri merkitys kuin sarakeessa I	Huomautuksia
Esim.	R ₁	R ₂	R ₃	X				
13	1-Syk- lo- hekse- nyyli	H	H	CHOH	212-213°C	68	X: CO, 8 g	analogisesti esimerkin 12 mukaan
14	1-Syk- lo pente- nyyli	"	"	"	130-132°C (emäs)	51	X: CO, 10 g	"
15	Syklo- hep- tyyli	"	"	CO	209-211°C	85	R ₁ : 1-Syklohepte- nyyli, 24,8 g	analogisesti esimerkin 7 mukaan
16	Syklo- oktyy- li	"	"	"	190°C	81	R ₁ : 1-Syklo-okte- nyyli, 6 g	" jatkuu...

Taulukko 2 jatkuu...

Esim.	Kaavan I mukainen menetelmä-				Sulamispiste (Hydrokloridi, mikäli muuta ei ole ilmoi- tettu	Saanto (%)	Kaavan I mukaisen lähtöaineen määrä (Hydrokloridina, vain ne substituen- tit on merkitty, joilla on eri merkitys kuin sarakeessa I	Huomautuksia
	R ₁	R ₂	R ₃	X				
17	Syklo- dode- kyyli	H	H	CO	164°C	42	R ₁ : 1-Syklododeke- nyyli, 5 g	analogisesti esimerkin 7 mukaan
18	Syklo- pen- tyyli	"	"	CHOH	197-198°C	52	X = CO, 5 g	analogisesti esimerkin 12 mukaan
19	Syklo- hek- syli	"	4-OH	"	205°C	65	X = CO (1-p-OH-NE), 2,2 g	"
20	Syklo- hep- tyyli	"	"	"	219-220°C	63	X = CO, 10 g	"

Esimerkki 21

1- β -hydroksi-3-fenyyli-propyyli-(2)- β -(3-adamantyyli-3-okso-propyyli)-amiini

3 g 1- β -hydroksi-3-fenyyli-propyyli-(2)- β -(3-adamantyyli-3-okso-propyyli)-amiini-hydrokloridia suspendoidaan laimeaan ammoniakkiin. Suspensiota ravistellaan muutamia kertoja kloroformin kanssa. Suoritetaan kuivaus, minkä jälkeen liuotin poistetaan vakuumissa. Suoritetaan uudelleenkiteytys isopropanolista.

10 Saanto 82 %.

Sulamispiste 119-121°C.

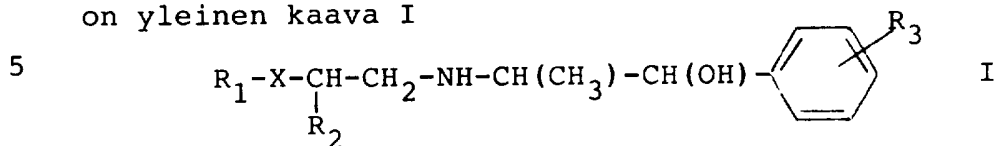
Esimerkki 22 (vertailuesimerkki)

1- β -hydroksi-3-fenyyli-propyyli-(2)- β -sykloheksyyli-3-okso-propyyli]amiinihydrokloridin valmistus DE-hakemusjulkaisun 2 919 495 mukaisella menetelmällä

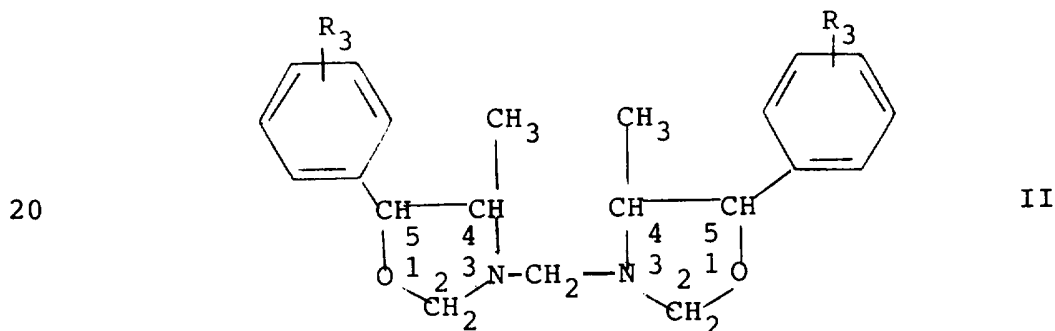
0,12 mol (15,14 g) asetyyli-sykloheksaania ja 0,10 mol (16,32 g) monomeeristä oksatsolidiinia (valmistettu 1-norefedriinistä ja formaldehydistä tai paraformaldehydistä) liuotetaan 35 ml:aan isopropanolia ja sekoitetaan sitten 19 ml:n kanssa 5,1-n HCl:n isopropanoliliuosta. Reaktioseosta kuumentaan palautusjäähdyttään 6 tuntia. Jäähdyttämisen jälkeen kiteytynyt otsikon tuote otetaan talteen suodattamalla ja pestään 5 ml:lla isopropanolia ja 20 ml:lla asetonia. Saanto 11,5 g (35,3 % teoreettisesti). Sulamispiste 207 - 211°C.

Patenttivaatimukset

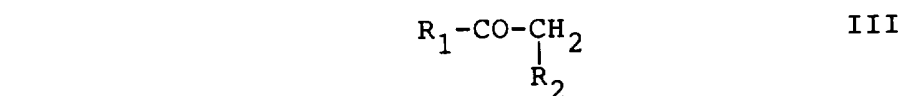
1. Menetelmä yhdisteiden valmistamiseksi, joilla on yleinen kaava I



jossa X on ryhmää $>CO$ tai $>CH(OH)$, R_2 on vety tai C_1-C_6 -alkyyli-ryhmä ja R_3 on vety tai hydroksyyli-ryhmä ja R_1 on
 10 adamantyyli-ryhmä tai tyydyttynyt tai yksinkertaisesti tyydyttymätön C_3-C_{16} -sykloalkyyli-ryhmä, jolloin tämä C_3-C_{16} -sykloalkyyli-ryhmä voi olla C_1-C_4 -alkyyli-ryhmän tai halogeeni-atomien substituoi-
 15 malla, sekä niiden happoadditiosuoloina valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että N,N'-metyyleeni-bis-oksatsolidiini, jolla on kaava (II)



25 jossa R_3 merkitsee samaa kuin edellä, saatetaan reagoidaan epäorgaanisen hapon vesiliuoksen läsnäollessa inertissä väliaineessa ketonin kanssa, jolla on kaava III



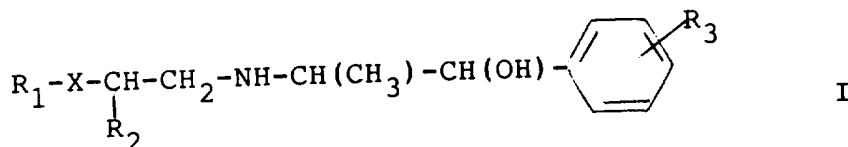
jossa R_1 ja R_2 merkitsevät samaa kuin edellä, jolloin saadaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa X merkitsee ryhmää $>CO-$, ja sen jälkeen näin saadun kaavan I mukaisen yhdisteen $>CO$ -ryhmä ja/tai mahdollinen sykloalkyyli-ryhmän kak-
 35 soissidos haluttaessa pelkistetään tunnetulla tavalla.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n-
n e t t u siitä, että valmistetaan kaavan I mukaisia yh-
disteitä, joissa R_2 ja R_3 merkitsevät vetyä ja R_1 on tyy-
dyttynyt tai yksinkertaisesti tyydyttämätön C_6-C_8 -syklo-
5 alkyyliryhmä.

Patentkrav

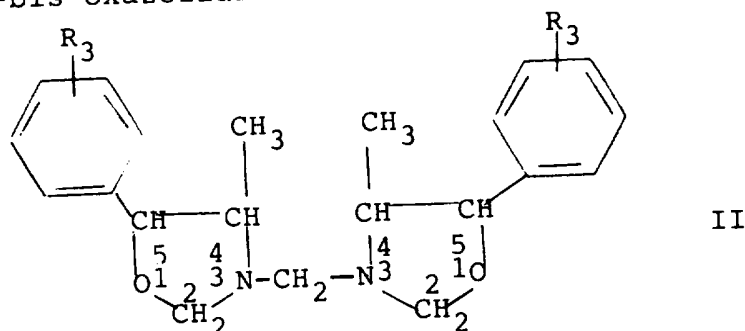
1. Förfarande för framställning av föreningar med den allmänna formeln I

5



vari X är gruppen $>CO$ eller $>CH(OH)$, R_2 är väte eller en C_1-C_6 -alkylgrupp och R_3 är väte eller en hydroxigrupp och R_1 är en adamantylgrupp eller en mättad eller enkelt omättad C_3-C_{16} -cykloalkylgrupp, varvid denna C_3-C_{16} -cykloalkylgrupp kan vara substituerad med en C_1-C_4 -alkylgrupp eller med en halogenatom, och deras syraadditionssalter, k ä n n e t e c k n a t därav, att man omsätter ett N,N'-metylen-bis-oxazolidin med formeln II

20



25

vari R_3 betecknar samma som ovan, med ett keton med formeln III



30

vari R_1 och R_2 betecknar samma som ovan, i närvaro av en vattenlösning av en oorganisk syra i ett inert medium, varvid erhålls en förening med formeln I, vari X betecknar gruppen $>CO$, och därefter, ifall önskvärt, reducerar i den sålunda erhållna föreningen med formeln I på ett i och för sig känt sätt, $>CO$ -gruppen och/eller den i cykloalkylgruppen eventuellt närvarande dubbelbindningen.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att man framställer föreningar med
formeln I, vari R_2 och R_3 betecknar väte och R_1 är en
mättad eller enkelt omättad C_6 - C_8 -cykloalkylgrupp.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia:-Offentliga finska patentan-
sökningar: 3485/71 (C 07 C 97/10).

Hakemusjulkaisuja:-Ansökningspublikationer: Saksan liittotasavalta-
Föbundsrepubliken Tyskland(DE) 2 919 495 (C 07 C 97/02).