

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 791976 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 791976

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

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 20.06.1979

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 20.06.1979

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 25.12.1979

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 12.06.2019

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

24.06.1978 DE P_2827801.5

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •Kali-Chemie Pharma GmbH, Hans-Böckler-Allee 20, 3000 Hannover, SAKSA, (DE)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •Liepmann, Hans, BRD, SAKSA, (DE)

2 •Huschens, Rolf, TOWN UNKNOWN, SAKSA, (DE)

3 •Milkowski, Wolfgang, BRD, SAKSA, (DE)

4 •Zeugner, Horst, BRD, SAKSA, (DE)

5 •Heinemann, Henning, TOWN UNKNOWN, SAKSA, (DE)

6 •Wolf, Klaus-Ullrich, BRD, SAKSA, (DE)

7 •Hell, Insa, BRD, SAKSA, (DE)

8 •Hempel, Reinhard, TOWN UNKNOWN, SAKSA, (DE)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Boco IP Oy Ab, Itämerenkatu 5, 00180 Helsinki

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

**Uusia N1-bentsoyli-N2-fenyyli-1,3- diaminopropaani-2-oleja ja niiden suojoja, menetelmä niiden valmistamivalmistamiseksi
sekä näitä yhdisteitä sisältäviä lääkeaineita.**

**Nya N1-bensoyl-N2-fenyl-1,3- diaminopropan-2-oler och deras salter, förfarande för framställning av dessa samt läkemedel
innehållande dessa föreningar.**

Kali-Chemie Pharma GmbH, Hannover, Saksan Liittotasavalta

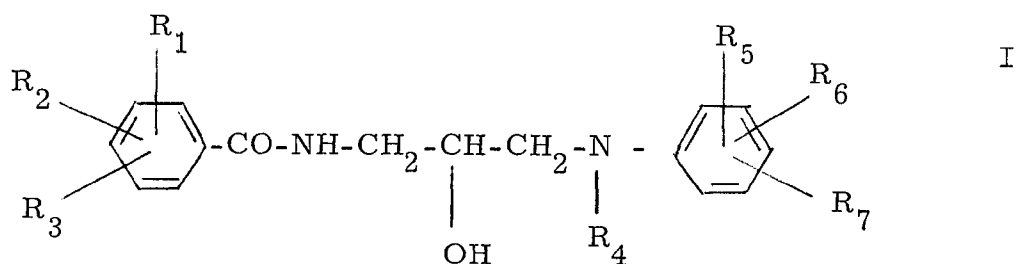
Uudet N_1 -bentsoyyli- N_2 -fenyyli-1,3-diaminopropaani-2-olit ja niiden suolat, menetelmä niiden valmistamiseksi sekä näitä aineita sisältävät lääkeaineet
Nya N_1 -benzoyl- N_2 -fenyl-1,3-diaminopropan-2-oler och deras salter, förfarande för framställning av dessa samt läkemedel innehållande dessa föreningar

Keksinnön kohteena ovat uudet N_1 -bentsoyyli- N_2 -fenyyli-1,3-diaminopropaani-2-olit, niiden farmakologisesti sopivat suolat, menetelmä niiden valmistamiseksi sekä näitä aineita vaikuttavana aineena sisältävät lääkeeseokset.

N_1 -bentsoyyli- N_2 -fenyyli-1,3-diaminopropaani-2-olit kuuluvat tosin DT-hakemusjulkaisun 2.221.558 yleiseen kaavaan II, mutta niitä ei ole siinä kuvattu. Tämän julkaisun mukaan ne ovat arvokkaita väliaineita bentsodiatsepiini- ja bentsodiatsoini johdannaisien valmistamiseksi, jotka johdannaisten vaikuttavat keskushermostoon ja voivat ominaisuuksistaan johtuen toimia rauhoittavina tai lihaskouristuksia estävinä aineina. Itsenäistä farmakologista vaikutusta ei näille aineille ole kuvattu.

Yllättävästi havaittiin, että yleisen kaavan I uusilla N_1 -bentsoyyli- N_2 -fenyyli-1,3-diaminopropaani-2-oleilla on itsenäisiä farmakologisia ja terapeuttisia ominaisuuksia. Ne vakaannuttavat gastrointestinaalista limakalvoa erilaisia vahingollisia vaikutuksia vastaan ja soveltuvat siten akuutin ja kroonisen gastriitin hoitoon.

Keksinnön kohteena ovat kaavan I mukaiset N_1 -bentsoyyli- N_2 -fenyyli-1,3-diaminopropaani-2-olit



jossa R_1 , R_2 ja R_3 voivat olla samoja tai erilaisia ja merkitsevät hydroksiryhmiä

bentsyylioksi-, klooribentsyylioksiryhmiä tai alkoksiryhmiä, joissa on 1...4 C-atomia, jolloin kaksi vierekkäistä ryhmää voivat muodostaa metyleenidioksi- tai etyleenidioksiryhmän, tai jolloin kaksi metoksiryhmää on täydennetty allyylioksi-, propargyylioksi-, asetoksi-, tai alkoksikarbonyylioksiryhmällä, jossa alkoksiryhmällä voi olla korkeintaan 2 C-atomia,

R_4 on alkyyliryhmä, jossa on 1...4 C-atomia, β -hydroksietyyli- tai β -metoksietyyli-ryhmä,

R_5 , R_6 ja R_7 voivat olla samoja tai erilaisia ja merkitsevät vety- tai halogeeniatomeja,

alkyyliryhmiä, joissa on 1...4 C-atomia, alkoksiryhmiä, joissa on 1...4 C-atomia, jolloin kaksi viereistä ryhmää voi muodostaa metyleenidioksi- tai etyleenidioksiryhmän,

tai yksi radikaaleista R_5 , R_6 ja R_7 on trifluorimetyyli- tai nitro-ryhmä,

tai kun R_1 , R_2 ja R_3 merkitsevät yhdessä 3,4,5-trimetoksia ja R_4 on metyyli-ryhmä, vain kahdella radikaaleista R_5 , R_6 ja R_7 on merkitys vetyatomit,

sekä niiden happoadditiosuolat,

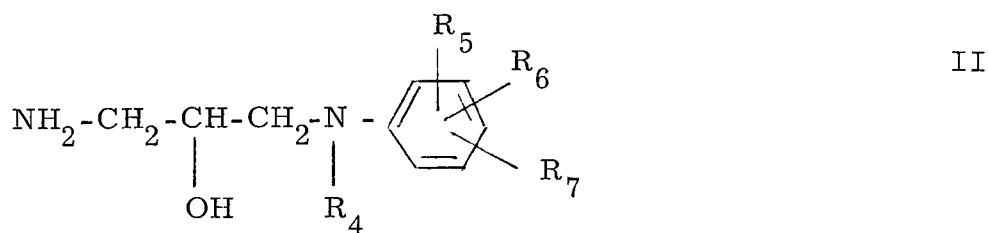
tai kun yleisen kaavan I yhdisteissä vähintään yhdellä radikaaleista R_1 , R_2 ja R_3 on merkitys hydroksi, näiden yhdisteiden suolat, joissa on farmakologisesti sopivia kationeja.

Alkyyliradikaaleina alkyyli- ja alkoksiryhmissä, joissa on 1...4 C-atomia, tulevat kysymykseen suorat tai haarautuneet alkyyliradikaalit, kuten metyyli, etyyli, propyyli, isopropyyli, n-butyyli tai isobutyyli. Halogeeniatomeiksi soveltuvat fluori-, kloori-, bromi- tai jodiatomit, etenkin fluori-, kloori- ja bromiatomit.

Keksinnön kohteena on lisäksi menetelmä yleisen kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi.

Uudet yhdisteet saadaan siten, että

a) kaavan II mukainen 1,3-diaminopropaani-2-oli



jossa R_4 :llä, R_5 :llä, R_6 :lla ja R_7 :llä on yllä oleva merkitys, muunnetaan kaavan III mukaisella bentsoyyl johdannaisella



jossa R_1' , R_2' ja R_3' ovat yllä olevan merkityksen omaavia eetteröityjä ja/tai esteröityjä hydroksiryhmiä ja X on reaktiokykyinen happoradikaali, kuten halogeeni, pienmolekyylinen alkoksiryhmä tai O-CO-Y , jossa Y tarkoittaa pienmolekyylistä alkoksiryhmää, mahdollisesti inertissä liuottimessa lämpötilan ollessa -10°C :n ja käytetyn liuottimen kiehumispisteen välillä normaalipaineessa tai kohotetussa paineessa kaavan I mukaiseksi yhdisteeksi, jossa R_1 , R_2 ja R_3 ovat yllä mainitun merkityksen omaavia eetteröityjä ja/tai esteröityjä hydroksiryhmiä ja R_4 :llä, R_5 :llä, R_6 :lla ja R_7 :llä on yllä mainittu merkitys,

b) lohkaistaan mahdollisesti yksi tai useampia substituentteista R_1 , R_2 ja R_3 , jotka merkitsevät bentsyylioksia tai klooribentsyylioksia hydrogenolyttisesti vastaaviksi hydroksiryhmiksi,

c) muunnetaan mahdollisesti yhdisteet, joissa on substituentit R_1 , R_2 ja R_3 , jotka merkitsevät asetoksia tai alkoksikarbonyylioksia, alkaalisella hydrolyysillä vastaaviksi hydroksiyhdisteiksi,

d) muunnetaan mahdollisesti yksi tai useampi substituentista R_1 , R_2 ja R_3 , jotka merkitsevät hydroksia, halutuiksi alkoksi-, allyylioksi-, propargyylioksi- tai yllä mainitun merkityksen omaavien mahdollisesti substituoiduksi bentsyylioksiryhmäksi,

e) muunnetaan mahdollisesti R_4 , joka merkitsee vetyatomia, R_4 :ksi, joka merkitsee alkyylä,

f) muunnetaan kaavan I mukaisten yhdisteiden eristetyt vapaat emäkset happoadditiosuoloiksi tai valmistetaan happoadditiosuoloista vapaat emäkset tai

g) muunnetaan mahdollisesti kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa on farmakologisesti sopivia kationeja, vastaaviksi metalli-oksoyhdisteiksi, kun vähintään yksi radikaaleista R_1 , R_2 ja R_3 merkitsee hydroksia.

Parhaiten suoritetaan 1,3-diaminopropaani-2-olien II muunto kaavan III mukaisilla bentsoyyl johdannaisilla happoa sitovan reagenssin, kuten esim. kaliumkarbonaatin, natriumkarbonaatin, natriumhydroksidin, kaliumhydroksidin, trietyyliamiinin tai pyridiinin läsnäollessa. Liikamäärin käytettyinä voivat tertiääriset amiinit toimia lisäksi inerttinä liuottimina. Inerteiksi liuottimiksi sopivat esimerkiksi metyleenikloridi, kloroformi, aseton, tetrahydrofuraani, dioksaani, bentseeni, tolueni tai klooribentseeni.

Kaavan I mukaisten N_1 -bentsoyli- N_2 -fenyyli-1,3-diaminopropaani-2-olien, joissa yksi tai useampi substituentti R_1 , R_2 ja R_3 merkitsee hydroksia, valmistamiseksi muunnetaan tarkoituksenmukaisesti kaavan II 1,3-diaminopropaani-2-olit kaavan III mukaisilla bentsoyyl johdannaisilla, joissa hydroksiryhmä on varustettu suojaryhmällä, kuten esim. bentsyyli-, asetyyli- tai alkoksikarbonyyliryhmällä, ja lohkaistaan tämän jälkeen suojaryhmä pois. Tämä on mahdollista siten, että lohkaistaan esimerkiksi bentsoyyliryhmät hydrogenolyttisesti vedyllä jalometallikatalysaattorin, kuten esim. palladiumhiilen läsnäollessa 15...50 °C:n lämpötilassa. Liuottimina voivat tällöin toimia alhaiset alkoholit, dioksaani, tetrahydrofuraani tai etyyliasetatti. Asetoksi- tai alkoksikarbonyylioksiryhmän lohkaisemiseksi voidaan suorittaa alkaalinen hydrolyysi esimerkiksi natrium- tai kaliumhydroksidilla tai laimealla ammoniakiliuoksella 25 ja 80 °C:n välillä olevassa lämpötilassa, jolloin liuottimina voidaan käyttää

alhaisia alkoholeja ja mahdollisesti työskennellä inertin kaasun, kuten rikin tai vedyn ilmakehässä.

Näin saaduista kaavan I mukaisista N_1 -hydroksibentsoyyli- N_2 -fenyyli-1,3-diaminopropaani-2-oleista voidaan valmistaa mahdollisesti myös kaavan I bentsoyyiliradikaalissa eetteriryhmiä sisältävät yhdisteet muuntamalla N_1 -hydroksibentsoyyliyhdisteiden alkalisuolat alhaisten alkoholien läsnäollessa 30...100 °C:ssa halogeenialkaaanilla, halogeenialkeenilla, halogeenialkiinilla tai halogeenibentsoyyllillä, mahdollisesti suljetussa astiassa suoja kaasun ilmakehässä.

Kaavan I tämän menetelmän mukaisesti valmistetut yhdisteet, joissa R_4 merkitsee vetyä, voidaan muuntaa jälkeempään tapahtuvalla alkyloinnilla sinänsä tunnetulla tavalla vastaaviksi N-alkyyliyhdisteiksi, etenkin N-metyyli- tai N-etyyliyhdisteiksi. Tämä tapahtuu esimerkiksi reduktiivisen karbonyyli-aminoimisen kirjallisuudesta tunnetuilla menetelmillä, kuten Leuckart-Wallach- tai Eschweiler-reaktion menetelmällä (ks. H. Krauch, W. Kunz, Reaktionen der Organischen Chemie (1976), s. 126 ja 131) tai alkyloimalla dialkyylisulfaateilla (ks. Houben-Weyl, XI/1, (1957), s. 207 eteenpäin).

Reaktioseoksesta eristetyt kaavan I mukaiset vapaat emäkset voidaan haluttaessa muuttaa epäorgaanisilla tai orgaanisilla hapoilla sinänsä tunnettujen menetelmien mukaan niiden fysiologisesti sopiviksi happoadditiosuoloiksi. Sopiviksi hapoiksi ovat osoittautuneet esim. kloorivetyhappo, sykloheksyyliaminosulfonihappo, amidosulfonihappo tai p-tolueenisulfonihappo.

Kaavan I mukaisiin farmakologisesti sopiviin metalli-oksido-yhdisteisiin päästään, kun muutetaan esimerkiksi kaavan I mukaiset hydroksibentsoyyli- N_2 -fenyyli-1,3-diaminopropaani-2-olit mahdollisesti suoja kaasun ilmakehässä alkali- tai maa-alkalialkoholaateilla alhaisen alkoholin läsnäollessa tai saatetaan metalliasetaatilla tai metallisuolalla, kuten metallikloridilla tai metallisulfaateilla jäätikkä/vedessä 30.-80 °C:n lämpötilassa kemialliseen vaihtoreaktioon. Farmakologisesti sopivina metallisuoloina tulevat kysymykseen esim. natriumin, magnesiumin, sinkin, kuparin, alumiinin tai vismutin suolat.

Kaavan II mukaiset 1,3-diaminopropaani-2-olit voidaan valmistaa tavalla, jonka on kuvannut M. Chadwick et. al. julkaisussa J. Med. Chem. 9, s. 874 (1966).

Keksinnön mukaiset yhdisteet ja niiden suolat omaavat uudentyyppisiä farmakologisia vaikutuksia. Erityisen mielenkiintoinen on niiden kyky vakaannuttaa gastrointestinaalista limakalvoa vahingollisia vaikutuksia vastaan, kuten ne esiintyvät esimerkiksi duodeno-gastrisessa vuodossa, alkoholin väärinkäytössä ja sivuvaikutuksena hoidettaessa ei-steroidaalisilla, tulehdusta estävillä aineilla sekä steroideilla ja kemiallisterapeuttisilla aineilla. Häirityn limasulun problematiikkaa ovat kuvanneet esim. W.F. Caspary julkaisussa DMW 100 (1975), s. 1263...1268 ja H.S. Murray et. al. julkaisussa Brit. Med. J. I, Nr 5896, s. 19...21 (1974).

Tämän sairauden kausaalinen lääkkeillä tapahtuva hoito ei ole tällä hetkellä mahdollista. Tästä syystä käytetään symptomaattisesti antasideja.

Keksinnön mukaisten yhdisteiden erityisten farmakologisten ominaisuuksien avulla mahdollistetaan ensi kertaa kausaalinen hoito. Ne soveltuvat kliiniseen käyttöön akuutin ja kroonisen gastriitin hoidossa.

Yllä esitetty vaikutus voidaan todistaa seuraavalla farmakologisella testillä.

Farmakologisten tutkimusmenetelmien selitys

1. Akuutti toksisuus

Akuutti 7 päivän toksisuus määritetään antamalla yhdellä kertaa annos suun kautta valkoiselle NMRI-hiirelle, jota oli pidetty ilman ravintoa. LD₅₀-arvojen laskenta tapahtuu atk:lla probit-analyysillä (L. Cavalli-Sforza, Gustav-Fischer-Verlag, Stuttgart (1964), Grunbegriffe der Biometrie, s. 153 eteenpäin).

2. Mahasolujen häviö

SIV 50-kannan narkotisoituille urosrotille annetaan suun kautta ennen kokeen alkua testiainetta. Tämän jälkeen annetaan asetyylisalisyylihappoa arsykkeeksi patologisesti kohonneen epiteelihäviön aikaansaamiseksi. Indusoidun kokonaissoluhukan määrittämiseksi rotan mahassa annetaan eläimille asetyylisalisyylihappoa ilman tätä edeltävää suoja-aineen antamista. Eläinten preparoimiseksi mittausta

varten henkitorvi vapautetaan ja intuboidaan. Tätä seuraa vatsan avaus keskeltä, mahan eteenkiinnitys ja laskimokatetrin sitominen mahanesteen ottoa varten. Sidotun katetrin kautta otetaan mahanestettä, joka lingotaan ja tulkitaan mikroskooppisesti.

Selvitetään asetyyllisalisyylihapon aiheuttaman soluhäviön prosentuaalinen väheneminen sen jälkeen, kun on annettu 3 kertaa 300 mg/kg testiainetta.

Testiaineena käytetään esimerkiksi:

- A) N_1 -(3,4,5-trimetoksibentsoyyli)- N_2 -metyyli- N_2 -(4-fluorifenyyli)-1,3-diaminopropaani-2-olia
- B) N_1 -(3,4,5-trimetoksibentsoyyli)- N_2 -metyyli- N_2 -(4-kloorifenyyli)-1,3-diaminopropaani-2-olia
- C) N_1 -(3,4,5-trimetoksibentsoyyli)- N_2 -metyyli- N_2 -(4-trifluorimetyyli-fenyyli)-1,3-diaminopropaani-2-olia
- D) N_1 -(3,4,5-trimetoksibentsoyyli)- N_2 -metyyli- N_2 -(4-metyylifenyyli)-1,3-diaminopropaani-2-olia
- E) N_1 -(3,4,5-trimetoksibentsoyyli)- N_2 -etyyli- N_2 -(4-fluorifenyyli)-1,3-diaminopropaani-2-olia
- F) N_1 -(3,4,5-trimetoksibentsoyyli)- N_2 -(2,4,6-trimetyylifenyyli)-1,3-diaminopropaani-2-olia
- G) N_1 -(3,4,5-trietoksibentsoyyli)- N_2 -metyyli- N_2 -(4-fluorifenyyli)-1,3-diaminopropaani-2-olia
- H) N_1 -(4-metoksi-2,3-etyleenidioksibentsoyyli)- N_2 -metyyli- N_2 -(4-fluorifenyyli)-1,3-diaminopropaani-2-olia
- I) N_1 -(4-butoksi-3,4-dimetoksibentsoyyli)- N_2 -metyyli- N_2 -(4-fluorifenyyli)-1,3-diaminopropaani-2-olia.

Vakioaineena toimii:

- S) alumiinifosfaatti geelin muodossa.

Tulokset ovat nähtävissä seuraavasta taulukosta.

Aine	LD ₅₀ p.o. (mg/kg)	Mahasoluhäviön väheneminen, %
A	5010	53
B	>5000	77
C	>1390	47,8
D	>3160	47,8
E	>1280	43
F	>1270	28,4
G	1370	63
H	>1230	48,6
I	>1370	27,2
S	>5000	8,5

Keksinnön mukaiset aineet osoittavat siten mahan limakalvon erinomaisen vakaannuttamisen. Niiden vähäisestä toksisuudesta johtuen ne omaavat lisäksi hyvän terapeuttisen ulottuvuuden.

Yleisen kaavan I yhdisteet ja niiden suolat voidaan valmistaa tunnetulla tavalla tavanomaisissa farmaseuttisissa valmistusmuodoissa, esim. liuoksina, peräpuikkoina, tabletteina, kapseleina tai rakeina. Yksittäisannos on täyskasvuiselle suun kautta annettuna 50...150 mg ja päivittäisannos on 150...450 mg.

Esimerkki I

Tabletit, joissa on 100 mg N₁-(3,4,5-trimetoksibentsoyyli)-N₂-metyyli-N₂-(4-fluorifenyyli)-1,3-diaminopropaani-2-olia vaikuttavana aineena.

1 tabletti sisältää:

vaikuttava aine	100 mg
laktoosi	60 mg
maissitärkkelys	30 mg
primojeeli	4 mg
gelatiini	2 mg
aerosiili 200	2 mg
magnesiumstearaatti	2 mg
	200 mg

Valmistusmenetelmä: Gelatiinista valmistetaan vedessä 10%:inen liima.

Vaikuttava aine, laktoosi, maissitärkkelys ja primojeeli sekoitetaan ja granuloidaan edellä valmistetun liman kanssa sihdin läpi, jonka silmäkoko on 1,5 mm. Granulaatti kuivataan 40 °C:ssa, viedään vielä kerran sihdin läpi, sekoitetaan aerosiili 200:n ja magnesiumstearaatin kanssa ja puristetaan tableteiksi. Muotti 9 mm.

Seuraavat esimerkit valaisevat keksintöä lähemmin.

Esimerkki 1

N_1 -(3,4,5-trimetoksibentsoyyli)- N_2 -metyyli- N_2 -(4-fluorifenyyli)-1,3-diaminopropaani-2-oli

Liuokseen, jossa on 32,7 g N_1 -metyyli- N_1 -(4-fluorifenyyli)-1,3-diaminopropaani-2-olia ja 18,1 g trietyyliamiinia 400 ml:ssa kloroformia, tiputetaan huoneen lämpötilassa sekoittamalla 38 g 3,4,5-trimetoksibentsoyylikloridia 50 ml:ssa kloroformia. Reaktioliuokseen sekoitetaan 16 h:n jälkeen vettä, tämän jälkeen pestään erotettu orgaaninen faasi vedellä ja kuivataan natriumsulfaatin avulla. Liuottimen suodatuksen ja haihdutuksen jälkeen tyhjössä saatu tähde kiteytyy asetoni/petrolieetteristä. Saadaan 62,6 g N_1 -(3,4,5-trimetoksibentsoyyli)- N_2 -metyyli- N_2 -(4-fluorifenyyli)-1,3-diaminopropaani-2-olia, jonka sulamispiste on 113...116 °C.

Esimerkki 2

N_1 -(3,4,5-trimetoksibentsoyyli)- N_2 -metyyli- N_2 -(4-fluorifenyyli)-1,3-diaminopropaani-2-oli

Sekoitetaan 5,1 g 3,4,5-trimetoksibentsoyylikloridia 100 ml:ssa dioksaania 4,0 g:aan N_1 -metyyli- N_1 -(4-fluorifenyyli)-1,3-diaminopropaani-2-olia ja 2,8 g:aan kaliumkarbonaattia 12 h. Suodatettu liuos uutetaan tyhjössä ja jäljelle jäävä tähde kuumennetaan 50 ml:ssa metanolia 15 ml:lla 10%:ista natriumhydroksidiliuosta 1 h 60 °C:een.

Liuotin erotetaan tyhjössä. Aine seostetaan kloroformissa ja eristetään Asetoni-/petrolieetteristä saadaan 5,5 g kiteistä N_1 -(3,4,5-trimetoksibentsoyyli)- N_2 -metyyli- N_2 -(4-fluorifenyyli)-1,3-diaminopropaani-2-olia, jonka sulamispiste on 113...116 °C.

Esimerkki 3

N_1 -(3,4,5-trimetoksibentsoyyli)- N_2 -metyyli- N_2 -(4-fluorifenyyli)-1,3-diaminopropaani-2-oli

4,0 g N_1 -metyyli- N_1 -(4-fluorifenyyli)-1,3-diaminopropaani-2-olia ja 5,1 g 3,4,5-trimetoksibentsoyylikloridia 100 ml:ssa bentseeniä kuumennetaan 6 h paluutisleellä. Tämän jälkeen lisätään 20 ml 20%:ista laimeata natriumhydroksidiliuosta ja sekoitetaan hyvin 1,5 h noin 60 °C:ssa. Valmistuksen ja kiteyttämisen jälkeen asetoni/ petrolieetteristä saadaan 6,0 g N_1 -(3,4,5-trimetoksibentsoyyli)- N_2 -metyyli- N_2 -(4-fluorifenyyli)-1,3-diaminopropaani-2-olia, jonka sulamispiste on 113...116 °C.

Esimerkki 4

N_1 -(3,4,5-trimetoksibentsoyyli)- N_2 -metyyli- N_2 -(4-fluorifenyyli)-1,3-diaminopropaani-2-oli

Liuotetaan 5,3 g 3,4,5-trimetoksibentsoehappoa 40 ml:ssa kloroformia ja 2,8 g trietyyliamiinia ja sekoitetaan 0...5 °C:ssa 3,0 g:aan kloorimuuraishappoetyyliesteriä. 30 min. jälkeen jäähdytetään -10 °C:een ja lisätään liuos, jossa on 5,0 g N_1 -metyyli- N_1 -(4-fluorifenyyli)-1,3-diaminopropaani-2-olia 50 ml:ssa kloroformia. Lämpötilan annetaan nousta jälleen 0...5 °C:een. 2 h:n jälkeen liuos valmistetaan. Kromatografian jälkeen aktiviteettiaste II:n alumiinioksidissa kloroformi/tolueenilla saadaan kiteyttämällä asetoni/ petrolieetteristä 7,8 g N_1 -(3,4,5-trimetoksibentsoyyli)- N_2 -metyyli- N_2 -(4-fluorifenyyli)-1,3-diaminopropaani-2-olia sulamispisteellä 113...116 °C.

Esimerkki 5

N_1 -(3,4,5-trimetoksibentsoyyli)- N_2 -metyyli- N_2 -(4-fluorifenyyli)-1,3-diaminopropaani-2-oli

1,9 g N_1 -metyyli- N_1 -(4-fluorifenyyli)-1,3-diaminopropaani-2-olia kuumennetaan 2,3 g 3,4,5-trimetoksibentsoehappometyyliesterin ja 0,4 g jauhetun natriumhydroksidin kanssa 50 ml:ssa ksyleeniä 1 h paluutisleellä. Liuottimen suodattamisen ja haihduttamisen jälkeen saadaan 2,4 g N_1 -(3,4,5-trimetoksibentsoyyli)- N_2 -metyyli- N_2 -(4-fluorifenyyli)-1,3-diaminopropaani-2-olia. Aine kiteytyy suodatuksen jälkeen aktiviteettiasteen II alumiinioksidin kautta tolueeni/

metyleenikloridilla asetoni/petrolieetteristä, jonka sulamispiste on 113...116 °C.

Esimerkki 6

Esimerkkien 1...3 mukaisesti saadaan 4-metoksi-3,5-dibentsyylioksi-bentsoylikloridista ja N_1 -metyyli- N_1 -(4-kloorifenyli)-1,3-diaminopropaani-2-olista N_1 -(=metoksi-3,5-dibentsyylioksi-bentsoyli)- N_2 -metyyli- N_2 -(4-kloorifenyli)-1,3-diaminopropaani-2-olia, joiden sulamispiste on 155...158 °C.

Esimerkki 7

Jos esimerkkien 1...5 reaktioedellytysten mukaisesti yleisen kaavan II 3,4,5-trimetoksibentsoylijohdannainen muunnetaan jollakin seuraavista aineista:

- 1) N-fenyli-1,3-diaminopropaani-2-oli
- 2) N-(2-fluorifenyli)-1,3-diaminopropaani-2-oli
- 3) N-(3-fluorifenyli)-1,3-diaminopropaani-2-oli
- 4) N-(4-fluorifenyli)-1,3-diaminopropaani-2-oli
- 5) N-(2-kloorifenyli)-1,3-diaminopropaani-2-oli
- 6) N-(2-metyylifenyli)-1,3-diaminopropaani-2-oli
- 7) N-(3-metyylifenyli)-1,3-diaminopropaani-2-oli
- 8) N-(3,4-dikloorifenyli)-1,3-diaminopropaani-2-oli
- 9) N-(3-kloori-2-metyylifenyli)-1,3-diaminopropaani-2-oli
- 10) N-(2,6-dimetyylifenyli)-1,3-diaminopropaani-2-oli
- 11) N_1 -metyyli- N_1 -(4-kloorifenyli)-1,3-diaminopropaani-2-oli
- 12) N_1 -metyyli- N_1 -(4-bromifenyli)-1,3-diaminopropaani-2-oli
- 13) N_1 -metyyli- N_1 -(4-metyylifenyli)-1,3-diaminopropaani-2-oli
- 14) N_1 -metyyli- N_1 -(4-isopropyylifenyli)-1,3-diaminopropaani-2-oli
- 15) N_1 -metyyli- N_1 -(4-trifluorimetyylifenyli)-1,3-diaminopropaani-2-oli
- 16) N_1 -metyyli- N_1 -(4-nitrofenyli)-1,3-diaminopropaani-2-oli
- 17) N_1 -metyyli- N_1 -(3-metoksifenyli)-1,3-diaminopropaani-2-oli
- 18) N_1 -metyyli- N_1 -(3,4-dikloorifenyli)-1,3-diaminopropaani-2-oli
- 19) N_1 -metyyli- N_1 -(3,4-dimetoksifenyli)-1,3-diaminopropaani-2-oli
- 20) N_1 -metyyli- N_1 -fenyli-1,3-diaminopropaani-2-oli
- 21) N_1 -metyyli- N_1 -(4-fluorifenyli)-1,3-diaminopropaani-2-oli
- 22) N_1 -propyyli- N_1 -fenyli-1,3-diaminopropaani-2-oli
- 23) N_1 -propyyli- N_1 -(4-kloorifenyli)-1,3-diaminopropaani-2-oli

- 24) N_1 -isopropyyli- N_1 -fenyyli-1,3-diaminopropaani-2-oli
 25) N_1 -(β -hydroksietyyli)- N_1 -fenyyli-1,3-diaminopropaani
 26) N_1 (β -metoksietyyli)- N_1 -(4-kloorifenyyli)-1,3-diaminopropaani-2-oli
 27) N-(2,4,6-trimetyylifenyyli)-1,3-diaminopropaani-2-oli
 28) N_1 -metyyli- N_2 -(4-etyylifenyyli)-1,3-diaminopropaani-2-oli,

saadaan seuraavat yhdisteet

	lp. °C
1) N_1 (3,4,5-trimetoksibentsoyyli)- N_2 -fenyyli-1,3-diaminopropaani-2-oli	163...168
2) N_1 -(3,4,5-trimetoksibentsoyyli)- N_2 -(2-fluorifenyyli)-1,3-diaminopropaani-2-oli	125...130
3) N_1 -(3,4,5-trimetoksibentsoyyli)- N_2 -(3-fluorifenyyli)-1,3-diaminopropaani-2-oli	155...159
4) N_1 -(3,4,5-trimetoksibentsoyyli)- N_2 -(4-fluorifenyyli)-1,3-diaminopropaani-2-oli	168...171
5) N_1 -(3,4,5-trimetoksibentsoyyli)- N_2 -(2-kloorifenyyli)-1,3-diaminopropaani-2-oli	106...108
6) N_1 -(3,4,5-trimetoksibentsoyyli)- N_2 -(2-metyylifenyyli)-1,3-diaminopropaani-2-oli	122...125
7) N_1 -(3,4,5-trimetoksibentsoyyli)- N_2 -(3-metyylifenyyli)-1,3-diaminopropaani-2-oli	137...139
8) N_1 -(3,4,5-trimetoksibentsoyyli)- N_2 -(3,4-dikloorifenyyli)-1,3-diaminopropaani-2-oli	158...161
9) N_1 -(3,4,5-trimetoksibentsoyyli)- N_2 -(3-kloori-2-metyylifenyyli)-1,3-diaminopropaani-2-oli	135...136
10) N_1 -(3,4,5-trimetoksibentsoyyli)- N_2 -(2,6-dimetyylifenyyli)-1,3-diaminopropaani-2-oli	81...84
11) N_1 -(3,4,5-trimetoksibentsoyyli)- N_2 -metyyli- N_2 -(4-kloorifenyyli)-1,3-diaminopropaani-2-oli	127...129
12) N_1 -(3,4,5-trimetoksibentsoyyli)- N_2 -metyyli- N_2 -(4-bromifenyyli)-1,3-diaminopropaani-2-oli	132...134
13) N_1 -(3,4,5-trimetoksibentsoyyli)- N_2 -metyyli- N_2 -(4-metyylifenyyli)-1,3-diaminopropaani-2-oli	135...137
14) N_1 -(3,4,5-trimetoksibentsoyyli)- N_2 -metyyli- N_2 -(4-isopropyylifenyyli)-1,3-diaminopropaani-2-oli	137...139
15) N_1 -(3,4,5-trimetoksibentsoyyli)- N_2 -metyyli- N_2 -(4-trifluorimetyylifenyyli)-1,3-diaminopropaani-2-oli	144...146

	lp. °C
16) N_1 -(3,4,5-trimetoksibentsoyyli)- N_2 -metyyli- N_2 -(4-nitrofenyyli)-1,3-diaminopropaani-2-oli	172...175
17) N_1 -(3,4,5-trimetoksibentsoyyli)- N_2 -metyyli- N_2 -(3-metoksifenyyli)-1,3-diaminopropaani-2-oli	148...150
18) N_1 -(3,4,5-trimetoksibentsoyyli)- N_2 -metyyli- N_2 -(3,4-dikloorifenyyli)-1,3-diaminopropaani-2-oli	140...143
19) N_1 -(3,4,5-trimetoksibentsoyyli)- N_2 -metyyli- N_2 -(3,4-dimetoksifenyyli)-1,3-diaminopropaani-2-oli	69...74
20) N_1 -(3,4,5-trimetoksibentsoyyli)- N_2 -etyyli- N_2 -fenyyli-1,3-diaminopropaani-2-oli	114...115
21) N_1 -(3,4,5-trimetoksibentsoyyli)- N_2 -etyyli- N_2 -(4-fluorifenyyli)-1,3-diaminopropaani-2-oli	113...116
22) N_1 -(3,4,5-trimetoksibentsoyyli)- N_2 -propyyli- N_2 -fenyyli-1,3-diaminopropaani-2-oli	111...114
23) N_1 -(3,4,5-trimetoksibentsoyyli)- N_2 -propyyli- N_2 -(4-kloorifenyyli)-1,3-diaminopropaani-2-oli	140...142
24) N_1 -(3,4,5-trimetoksibentsoyyli)- N_2 -isopropyyli- N_2 -fenyyli-1,3-diaminopropaani-2-oli	öljy*
25) N_1 -(3,4,5-trimetoksibentsoyyli)- N_2 -(β -hydroksi-etyyli)- N_2 -fenyyli-1,3-diaminopropaani-2-oli	100...102
26) N_1 -(3,4,5-trimetoksibentsoyyli)- N_2 -(β -metoksi-etyyli)- N_2 -(4-kloorifenyyli)-1,3-diaminopropaani-2-oli	105...108
27) N_1 -(3,4,5-trimetoksibentsoyyli)- N_2 -(2,4,6-trimetyylifenyyli)-1,3-diaminopropaani-2-oli	102...104
28) N_1 -(3,4,5-trimetoksibentsoyyli)- N_2 -metyyli- N_2 -(4-etyylifenyyli)-1,3-diaminopropaani-2-oli	110...114

*) IR-spektri (öljy) cm^{-1} : 3350 (NH/OH); 1640 (NC=O)

Esimerkki 8

Kun esimerkeissä 1...3 selostetulla tavalla seuraavia aineita:

- 1) 2,3,4-trimetoksibentsoyylikloridi
- 2) 2,4,5-trimetoksibentsoyylikloridi
- 3) 3,4,5-trietoksibentsoyylikloridi
- 4) 4-metoksi-3,5-dibentsyylioksibentsoyylikloridi
- 5) 3,4,5-tribentsyylioksibentsoyylikloridi

- 6) 4-asetoksi-3,5-dimetoksibentsoyylikloridi
- 7) 4-etoksikarbonyylioksi-3,5-dimetoksibentsoyylikloridi
- 8) 2-metoksi-4,5-metyleenidioksibentsoyylikloridi
- 9) 4-metoksi-2,3-etyleenidioksibentsoyylikloridi
- 10) 4-etoksi-2,3-etyleenidioksibentsoyylikloridi
- 11) 3-metoksi-4,5-etyleenidioksibentsoyylikloridi tai
- 12) 3-etoksi-4,5-etyleenidioksibentsoyylikloridi

muunnetaan N_1 -metyyli- N_1 -(4-fluorifenyyli)-1,3-diaminopropaani-2-olilla, saadaan:

	lp. °C
1) N_1 -(2,3,4-trimetoksibentsoyyli)- N_2 -metyyli- N_2 -(4-fluorifenyyli)-1,3-diaminopropaani-2-oli	84... 85
2) N_1 -(2,4,5-trimetoksibentsoyyli)- N_2 -metyyli- N_2 - (4-fluorifenyyli)-1,3-diaminopropaani-2-oli	131...133
3) N_1 -(3,4,5-trietoksibentsoyyli)- N_2 -metyyli- N_2 - (4-fluorifenyyli)-1,3-diaminopropaani-2-oli	90... 95
4) N_1 -(4-metoksi-3,5-dibentsyylioksibentsoyyli)- N_2 - metyyli- N_2 -(4-fluorifenyyli)-1,3-diaminopropaani-2- oli	137...139
5) N_1 -(3,4,5-tribentsyylioksibentsoyyli)- N_2 -metyyli- N_2 -(4-fluorifenyyli)-1,3-diaminopropaani-2-oli	123...126
6) N_1 -(4-asetoksi-3,5-dimetoksibentsoyyli)- N_2 -metyyli- N_2 -(4-fluorifenyyli)-1,3-diaminopropaani-2-oli	öljy*
7) N_1 -(4-etoksikarbonyylioksi-3,5-dimetoksibentsoyyli)- N_2 - metyyli- N_2 -(4-fluorifenyyli)-1,3-diaminopropaani- 2-oli IR (öljy) cm^{-1} : 3360 (NH/OH), 1760 (OC=O); 1640 (NC=O) öljy	
8) N_1 -(2-metoksi-4,5-metyleenidioksibentsoyyli)- N_2 - metyyli- N_2 -(4-fluorifenyyli)-1,3-diaminopropaani- 2-oli, IR (öljy) cm^{-1} : 3380 (NH/OH); 1640 (NC=O)	öljy
9) N_1 -(4-metoksi-2,3-etyleenidioksibentsoyyli)- N_2 - metyyli- N_2 -(4-fluorifenyyli)-1,3-diaminopropaani-2- oli	152...154
10) N_1 -(4-etoksi-2,3-etyleenidioksibentsoyyli)- N_2 -metyyli- N_2 -(4-fluorifenyyli)-1,3-diaminopropaani-2-oli	104...107
11) N_1 -(3-metoksi-4,5-etyleenidioksibentsoyyli)- N_2 - metyyli- N_2 -(4-fluorifenyyli)-1,3-diaminopropaani- 2-oli	118...120

12) N_1 -(3-etoksi-4,5-etyleenidioksibentsoyyli)- N_2 -
metyyli- N_2 -(4-fluorifenyyli)-1,3-diaminopropaani-
2-oli

151...157

*) IR (öljy) cm^{-1} : 3380 (NH/OH); 1765 (OC=O); 1640 (NC=O)

Esimerkki 9

N_1 -(2-metoksi-4,5-metyleenidioksibentsoyyli)- N_2 -metyyli-
 N_2 -(4-fluorifenyyli)-1,3-diaminopropaani-2-oli

2,1 g 2-metoksi-4,5-metyleenidioksibentsoehappoetyyliesteriä kuumennetaan 9,3 g N_1 -metyyli- N_1 -(4-fluorifenyyli)-1,3-diaminopropaani-2-olin ja 0,4 g jauhetun natriumhydroksidin kanssa rikissä 2 h 130 °C:een. Reaktioseos saostetaan kloroformissa, suodatetaan liukenemattomasta ja suodate kromatografoidaan aktiviteettiasteen II alumiinioksidissa kloroformilla. Saadaan 1,2 g N_1 -(2-metoksi-4,5-metyleenidioksibentsoyyli)- N_2 -metyyli- N_2 -(4-fluorifenyyli)-1,3-diaminopropaani-2-olia öljynä. IR-spektri (öljy) cm^{-1} : 3380 (NH/OH); 1640 (NC=O).

Esimerkki 10

N_1 -(3,4,5-trimetoksibentsoyyli)- N_2 -metyyli- N_2 -
(4-fluorifenyyli)-1,3-diaminopropaani-2-oli

1,9 g N_1 -(3,4,5-trimetoksibentsoyyli)- N_2 -(4-fluorifenyyli)-1,3-diaminopropaani-2-olia kuumennetaan 7,6 ml muurahaishapon ja 2 ml 36%:isen laimean formaliiniliuoksen kanssa 3 h vesikylvyssä. Tämän jälkeen jäällä sekoitettu reaktioliuos tehdään laimennetulla natriumhydroksidiliuoksella alkaaliseksi ja aine eristetään kloroformista. Kromatografian jälkeen aktiviteettiasteen II alumiinioksidissa metyleenikloridi/kloroformilla saadaan kiteyttämisen jälkeen asetoni/petrolieetteristä 1,1 g N_1 -(3,4,5-trimetoksibentsoyyli)- N_2 -metyyli- N_2 -(4-fluorifenyyli)-1,3-diaminopropaani-2-olia, jonka sulamispiste on 113...116 °C.

Esimerkki 11

N_1 -(3,4,5-trimetoksibentsoyyli)- N_2 -metyyli- N_2 -
(4-fluorifenyyli)-1,3-diaminopropaani-2-oli

1,9 g N_1 -(3,4,5-trimetoksibentsoyyli)- N_2 -(4-fluorifenyyli)-1,3-diaminopropaani-2-olia liuotetaan 30 ml:ssa dioksaania, laimennetaan

1,5 g:lla natriumkarbonaattia 2,5 ml:ssa vettä ja lämmitetään 1,6 ml:n dimetyylisulfaatin lisäyksen jälkeen 1 h 60 °C:een. Tämän jälkeen liuos sekoitetaan 10 ml:aan 15%:ista natriumhydroksidiliuosta, erotetaan liuotin tyhjössä ja eristetään aine kloroformista. Saadaan 1,2 g N_1 -(3,4,5-trimetoksibentsoyyli)- N_2 -metyyli- N_2 -(4-fluorifenyyli)-1,3-diaminopropaani-2-olia. Aine kiteytyy asetonipetrolieetteristä, sulamispiste 113...116 °C.

Esimerkki 12

N_1 -(3,4,5-trimetoksibentsoyyli)- N_2 -etyyli- N_2 -fenyyli-1,3-diaminopropaani-2-oli

3,6 g N_1 -(3,4,5-trimetoksibentsoyyli)- N_2 -fenyyli-1,3-diaminopropaani-2-olia liuotetaan 60 ml:ssa dioksaania ja laimennetaan 3,0 g:lla natriumbikarbonaattia 6 ml:ssa vettä. 4,4 ml dietyylisulfaatin lisäämisen jälkeen kuumennetaan 0,5 h 60 °C:een. Tämän jälkeen lisätään 5 ml 15%:ista natriumhydroksidiliuosta, liuotin erotetaan tyhjössä ja aine eristetään kloroformista. Kromatografian jälkeen aktiviteettiasteen II alumiinioksidissa metyleenikloridilla saadaan 2,5 g N_1 -(3,4,5-trimetoksibentsoyyli)- N_2 -etyyli- N_2 -fenyyli-1,3-diaminopropaani-2-olia. Isopropanolista kiteytyvä aine sulaa 114...115 °C:ssa.

Esimerkki 13

24,8 g N_1 -(3,4,5-tribentsyylioksibentsoyyli)- N_2 -metyyli- N_2 -(4-fluorifenyyli)-1,3-diaminopropaani-2-olia liuotetaan 1000 ml:ssa metanolia ja hydrataan 2 g 5%:isen palladiumhiilen läsnäollessa normaali-paineessa. Katalysaattorin ja liuottimen erottamisen jälkeen kiteytyy etyyliasetaatti/petrolieetteristä 13 g N_1 -(3,4,5-trihydroksibentsoyyli)- N_2 -metyyli- N_2 -(4-fluorifenyyli)-1,3-diaminopropaani-2-olia, jonka leimahduspiste on 167...169 °C.

Vastaavasti saadaan 10,5 g:sta N_1 -(4-metoksi-3,5-dibentsyylioksibentsoyyli)- N_2 -metyyli- N_2 -(4-fluorifenyyli)-1,3-diaminopropaani-2-olia 6,3 g N_1 -(4-metoksi-3,5-dihydroksibentsoyyli)- N_2 -metyyli- N_2 -(4-fluorifenyyli)-1,3-diaminopropaani-2-olia, jonka leimahduspiste on 170...172 °C tai N_1 -(4-metoksi-3,5-dibentsyylioksibentsoyyli)- N_2 -metyyli- N_2 -(4-kloorifenyyli)-1,3-diaminopropaani-2-olista N_1 -(4-metoksi-3,5-dihydroksibentsoyyli)- N_2 -metyyli- N_2 -(4-kloorifenyyli)-1,3-diaminopropaani-2-olia öljynä. IR (öljy) cm^{-1} : 3200...3400 (NH/OH); 1625

Esimerkki 14

N_1 -(3,5-dimetoksi-4-hydroksibentsoyyli)- N_2 -metyyli-
 N_2 -(4-fluorifenyyli)-1,3-diaminopropaani-2-oli

77 g N_1 -(3,5-dimetoksi-4-asetoksibentsoyyli)- N_2 -metyyli- N_2 -(4-fluorifenyyli)-1,3-diaminopropaani-2-olia liuotetaan 400 ml:ssa asetonia ja käsitellään 50 °C:ssa 8,4 g:lla natriumhydroksidia 300 ml:ssa vettä. Liuos tehdään happamaksi laimennetulla suolahapolla, liuotin erotetaan tyhjössä ja saostuva aine suodatetaan pois. Saadaan 55 g isopropanolista kiteytynyttä N_1 -(3,5-dimetoksi-4-hydroksibentsoyyli)- N_2 -metyyli- N_2 -(4-fluorifenyyli)-1,3-diaminopropaani-2-olia sulamispisteenä 161...164 °C. Hydrokloridi sulaa 220...223 °C.

Esimerkki 15

Vastaavalla tavalla saadaan 2 g:sta N_1 -(3,5-dimetoksi-4-etoksikarbonyylioksibentsoyyli)- N_2 -metyyli- N_2 -(4-fluorifenyyli)-1,3-diaminopropaani-2-olia 5 ml:lla laimeaa ammoniakkiliuosta 50 ml:ssa metanolia 70 °C:ssa 2 h:ssa N_1 -(3,5-dimetoksi-4-hydroksibentsoyyli)- N_2 -metyyli- N_2 -(4-fluorifenyyli)-1,3-diaminopropaani-2-olia. Isopropanolista kiteytetty aine sulaa 161...164 °C:ssa.

Esimerkki 16

N_1 -(4-butoksi-3,5-dimetoksibentsoyyli)- N_2 -metyyli-
 N_2 -(4-fluorifenyyli)-1,3-diaminopropaani-2-oli

3,8 g N_1 -(4-hydroksi-3,5-dimetoksibentsoyyli)- N_2 -metyyli- N_2 -(4-fluorifenyyli)-1,3-diaminopropaani-2-olia kuumennetaan ekvivalenttisen määrän kanssa natriummetylaattia (0,23 g natriumia 50 ml:ssa metanolia) ja 6,0 g n-butyylibromidia 16 h paluutisleellä. Reaktiotuote eristetään liuottimen erottamisen jälkeen tyhjössä kloroformista ja suodattamalla puhdistetaan aktiviteettiasteen II alumiinoksidin kautta kloroformilla. Saadaan 2,4 g eetteri/petrolieetteristä kiteytettynä N_1 -(4-butoksi-3,5-dimetoksibentsoyyli)- N_2 -metyyli- N_2 -(4-fluorifenyyli)-1,3-diaminopropaani-2-olia sulamispisteenä 87...90 °C.

Vastaavalla tavalla saadaan N_1 -(4-hydroksi-3,5-dimetoksibentsoyyli)- N_2 -metyyli- N_2 -(4-fluorifenyyli)-1,3-diaminopropaani-2-olista ja ekvivalenttisesta määrästä allyylibromidia, propargyylibromidia tai 4-klooribentsyylikloridia yhdisteet N_1 -(4-allyylioksi-3,5-dimetoksibentsoyyli)- N_2 -metyyli- N_2 -(4-fluorifenyyli)-1,3-diaminopropaani-2-

olia, jonka sulamispiste on 100...103 °C, N₁-(4-propargyylioksi-3,5-dimetoksibentsoyyli)-N₂-metyyli-N₂-(4-fluorifenyyli)-1,3-diaminopropaani-2-olia, jonka sulamispiste on 135...138 °C ja N₁-[4-(4-klooribentsyylioksi)-3,5-dimetoksibentsoyyli]-N₂-metyyli-N₂-(4-fluorifenyyli)-1,3-diaminopropaani-2-olia sulamispisteena 140...144 °C

N₁-(4-hydroksi-3,5-dimetoksibentsoyyli)-N₂-metyyli-N₂-(4-fluorifenyyli)-1,3-diaminopropaani-2-olista ja ekvivalenttisesta määrästä natriummetylaattia metanolissa ja ylijäämästä isopropylibromidia saadaan autoklaavissa 90...95 °C:ssa N₁-(4-isopropoksi-3,5-dimetoksibentsoyyli)-N₂-metyyli-N₂-(4-fluorifenyyli)-1,3-diaminopropaani-2-olia sulamispisteinä 122...125 °C.

Esimerkki 17

0,12 g:aan natriumia 50 ml:ssa metanolia lisätään 1,9 g N₁-(4-hydroksi-3,5-dimetoksibentsoyyli)-N₂-metyyli-N₂-(4-fluorifenyyli)-1,3-diaminopropaani-2-olia ja liuosta kuumennetaan 30 min. paluutisleellä. Liuottimen erotuksen jälkeen jäljelle jäävä tähde kiteytyy isopropanolista. Natrium-[N₁-(4-oksido-3,5-dimetoksibentsoyyli)-N₂-metyyli-N₂-(4-fluorifenyyli)-1,3-diaminopropaani-2-oli] sulaa yli 250 °C:ssa.

Esimerkki 18

Liuokseen, jossa on 0,079 g magnesiumia 50 ml:ssa metanolia, lisätään liuos, jossa on 2,46 g N₁-(4-hydroksi-3,5-dimetoksibentsoyyli)-N₂-metyyli-N₂-(4-fluorifenyyli)-1,3-diaminopropaani-2-olia 50 ml:ssa metanolia ja 0,12 ml vettä. 2 h:n kuumentamisen jälkeen 65 °C:een saadaan hydroksi-magnesium-(N₁-(4-oksido-3,5-dimetoksibentsoyyli)-N₂-metyyli-N₂-(4-fluorifenyyli)-1,3-diaminopropaani-2-olia, sulamispiste yli 250 °C.

Esimerkki 19

1,3 g N₁-(4-hydroksi-3,5-dimetoksibentsoyyli)-N₂-metyyli-N₂-(4-fluorifenyyli)-1,3-diaminopropaani-2-oli suspendoidaan 50 ml:ssa vettä. Laimennetun vetisen natriumhydroksidiliuoksen lisäämisen jälkeen täydelliseen liukenemiseen asti lisätään liuos, jossa on 0,8 g kupari(II)-sulfaatti-pentahydraattia 20 ml:ssa vettä ja reaktioliuoksen annetaan olla 3 h huoneen lämpötilassa. Saadaan 1,5 g hydroksi-kupari(II)-[N₁-(4-oksido-3,5-dimetoksibentsoyyli)-N₂-metyyli-N₂-

(4-fluorifenyyli)-1,3-diaminopropaani-2-olia₇, sulamispiste yli 250 °C.

Vastaavalla tavalla saadaan sinkki(II)-sulfaatti-heptahydraatilla hydroksi-sinkki- N_1 -(4-oksido-3,5-dimetoksibentsoyyli)- N_2 -metyyli- N_2 -(4-fluorifenyyli)-1,3-diaminopropaani-2-olia₇, sulamispiste yli 200 °C.

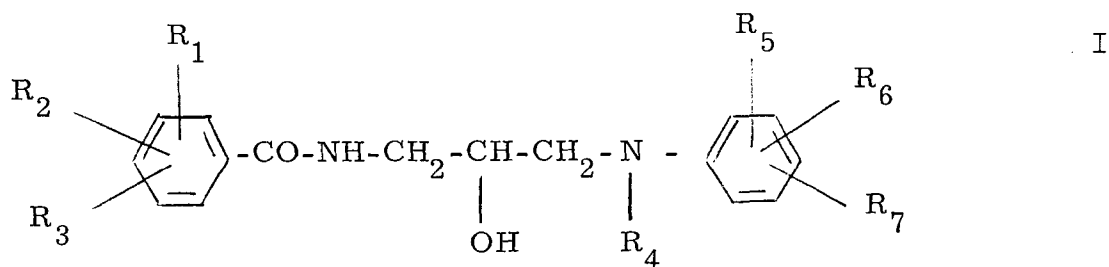
Esimerkki 20

2,3 g emäksistä vismutti(II)-nitraattia ja 4,0 g N_1 -(3,4,5-tri-hydroksi-bentsoyyli)- N_2 -metyyli- N_2 -(4-fluorifenyyli)-1,3-diaminopropaani-2-olia kuumennetaan seoksessa, jossa on 50 ml etikkahappoa ja 50 ml vettä, 2 h 65 °C:een. Saadaan 3,8 g hydroksi-vismutti(III)- N_1 -(3,4-dioksido-5-hydroksibentsoyyli)- N_2 -metyyli- N_2 -(4-fluorifenyyli)-1,3-diaminopropaani-2-olia₇, sulamispiste yli 200 °C.

Vastaavalla tavalla saadaan alumiinikloridi-heksahydraatilla hydroksi-alumiini- N_1 -(3,4-dioksido-5-hydroksibentsoyyli)- N_2 -metyyli- N_2 -(4-fluorifenyyli)-1,3-diaminopropaani-2-olia₇, sulamispiste yli 200 °C.

Patenttivaatimukset

1. Kaavan I mukaiset uudet N_1 -bentsyyli- N_2 -fenyyli-1,3-diamino-propaani-2-olit



jossa R_1 , R_2 ja R_3 voivat olla samoja tai erilaisia ja merkitsevät hydroksiryhmiä,

bentsyylioksi-, klooribentsyylioksi tai alkoksiryhmiä, joissa on 1...4 C-atomia, jolloin kaksi viereistä ryhmää voivat muodostaa metyleenidioksi- tai etyleenidioksiryhmän,

tai jolloin kaksi metoksiryhmää on täydennetty allyylioksi-, propargyylioksi-, asetoksi- tai alkoksikarbonyyliryhmällä, jolla alkoksiryhmällä voi olla korkeintaan kaksi C-atomia,

R_4 on vety, alkyyliryhmä, jossa on 1...4 C-atomia, β -hydroksietyyli- tai β -metoksietyyli-ryhmä,

R_5 , R_6 ja R_7 voivat olla samoja tai erilaisia ja merkitsevät vety- tai ahlogeeniatomia,

alkyyliryhmiä, joissa on 1...4 C-atomia, alkoksiryhmiä, joissa on 1...4 C-atomia, jolloin kaksi viereistä ryhmää voi muodostaa metyleenidioksi- tai etyleenidioksiryhmän, tai yksi radikaaleista

R_5 , R_6 ja R_7 on trifluorimetyyli- tai nitro-ryhmä,

tai jos R_1 , R_2 ja R_3 yhdessä merkitsevät 3,4,5-trimetoksia ja R_4 on metyyli-ryhmä, vain kahdella radikaaleista R_5 , R_6 ja R_7 on merkitys vetyatomi,

sekä niiden happoadditiosuolat,

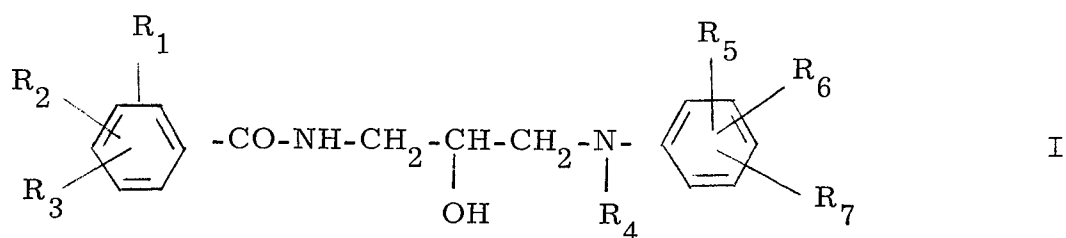
tai jos yleisen kaavan I yhdisteissä vähintään yhdellä radikaaleista R_1 , R_2 ja R_3 on merkitys hydroksi, näiden yhdisteiden suolat, joissa on farmakologisesti sopivia kationeja.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen N_1 -(3,4,5-trimetoksibentsoyyli)- N_2 -A-1,3-diaminopropaani-2-oli, jossa A on fenyyli-, 2-fluorifenyyli-, 3-fluorifenyyli-, 4-fluorifenyyli-, 2-kloorifenyyli-, 2-metyylifenyyli-, 3-metyylifenyyli-, 3,4-dikloorifenyyli-, 3-kloori-2-metyylifenyyli-, 2,6-dimetyylifenyyli- tai 2,4,6-trimetyylifenyyli-radikaali.
3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen N_1 -(3,4,5-trimetoksibentsoyyli)- N_2 -metyyli- N_2 -A-1,3-diaminopropaani-2-oli, jossa A on 4-fluorifenyyli-, 4-kloorifenyyli-, 4-bromifenyyli-, 4-metyylifenyyli-, 4-etyylifenyyli-, 4-isopropyylifenyyli-, 4-trifluorimetyylifenyyli-, 3-metoksifenyyli-, 3,4-dikloorifenyyli- tai 3,4-dimetoksifenyyli- tai 4-nitrofenyyli-radikaali.
4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen N_1 -(3,4,5-trimetoksibentsoyyli)- N_2 -B- N_2 -fenyyli-1,3-diaminopropaani-2-oli, jossa B on etyyli-, propyyli-, isopropyyli- tai β -hydroksietyyliradikaali.
5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen N_1 -(3,4,5-trimetoksibentsoyyli)- N_2 -B- N_2 -(4-kloorifenyyli)-1,3-diaminopropaani-2-oli, jossa B on propyyli- tai β -metoksietyyliradikaali.
6. N_1 -(3,4,5-trimetoksibentsoyyli)- N_2 -etyyli- N_2 -(4-fluorifenyyli)-1,3-diaminopropaani-2-oli.
7. Patenttivaatimuksen 1 mukainen N_1 -C- N_2 -metyyli- N_2 -(4-fluorifenyyli)-1,3-diaminopropaani-2-oli, jossa C on 2,3,4-trimetoksibentsoyyli-, 2,4,5-trimetoksibentsoyyli-, 3,4,5-trimetoksibentsoyyli-, 4-metoksi-3,5-dibentsyylioksibentsoyyli-, 3,4,5-tribentsyylioksibentsoyyli-, 4-asetoksi-3,5-dimetoksibentsoyyli-, 4-etoksikarbonyylioksi-3,5-dimetoksi-bentsoyyli-, 4-hydroksi-3,5-dimetoksibentsoyyli-, 4-metoksi-3,5-dihydroksibentsoyyli-, 3,4,5-trihydroksibentsoyyli-, 4-isopropoksi-3,5-dimetoksibentsoyyli-, 4-bytoksi-3,5-dimetoksibentsoyyli-, 4-allyylioksi-3,5-dimetoksibentsoyyli-, 4-propargyylioksi-3,5-

dimetoksibentsoyyli-, 4-(4-klooribentsyylioksi)-3,5-dimetoksibentsoyyli-, 2-metoksi-4,5-metyleenidioksibentsoyyli-, 4-metoksi-2,3-etyleenidioksibentsoyyli-, 4-etoksi-2,3-etyleenidioksibentsoyyli-, 3-metoksi-4,5-etyleenidioksi-bentsoyyli-, 3-etoksi-4,5-etyleenidioksibentsoyyli-radikaali.

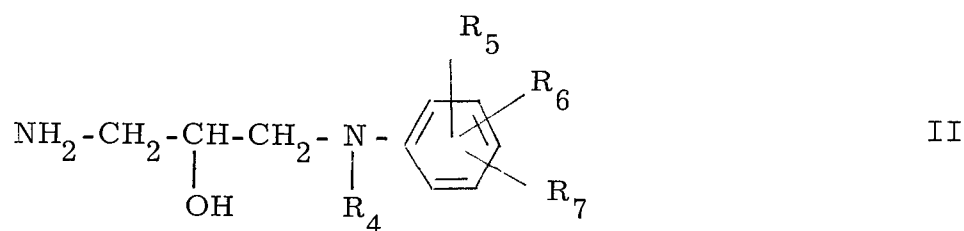
8. Patenttivaatimuksen 1 mukainen N_1 -C- N_2 -metyyli- N_2 -(4-kloorifenyyli)-1,3-diaminopropaani-2-oli, jossa C on 4-metoksi-3,5-dibentsyylioksi-bentsoyyli- tai 4-metoksi-3,5-dihydroksibentsoyyli-radikaali.

9. Menetelmä kaavan I mukaisten N_1 -bentsoyyli- N_2 -fenyyli-1,3-diaminopropaani-2-olien valmistamiseksi



jossa R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 ja R_7 merkitsevät yllä olevaa, tunnettu siitä, että

a) kaavan II mukainen 1,3-diaminopropaani-2-oli



jossa R_4 , R_5 , R_6 ja R_7 merkitsevät yllä olevaa, muunnetaan kaavan III mukaisella bentsoyylijohdannaisella



jossa R_1' , R_2' ja R_3' ovat yllä mainitun merkityksen omaavia eetteröityjiä ja/tai esteröityjiä hydroksiryhmiä ja X on reaktiokykyinen happoradikaali, kuten halogeeni, pienmolekyylinen alkoksiryhmä tai O-CO-Y, jossa Y merkitsee pienmolekyylistä alkoksiryhmää, mahdollisesti inertissä liuottimessa -10°C :n ja käytetyn liuottimen kiehumapisteeseen välisessä lämpötilassa normaalipaineessa tai korotetussa paineessa kaavan I mukaiseksi yhdisteeksi, jossa R_1 , R_2 ja R_3 ovat yllä mainitun merkityksen eetteröityjiä ja/tai esteröityjiä hydroksiryhmiä ja R_4 :llä, R_5 :llä, R_6 :lla ja R_7 :llä on yllä oleva merkitys,

b) mahdollisesti lohkaistaan yksi tai useampi substituentista R_1 , R_2 ja R_3 , jos ne merkitsevät bentsyylioksia tai klooribentsyylioksia, hydrogenolyttisesti vastaaviksi hydroksiryhmiksi,

c) mahdollisesti muunnetaan yhdisteet, joissa on substituentit R_1 , R_2 tai R_3 , jotka merkitsevät asetoksia tai alkoksikarbonyylioksia, alkaalisella hydrolyysillä vastaaviksi hydroksiyhdisteiksi,

d) mahdollisesti muunnetaan yksi tai useampi substituentista R_1 , R_2 ja R_3 niiden merkityksessä hydroksia halutuksi alkoksi-, allyylioksi-, propargyylioksi- tai yllä olevan merkityksen mahdollisesti substituoiduksi bentsyylioksiryhmäksi,

e) muunnetaan mahdollisesti R_4 sen merkityksessä vetyatomia R_4 :ksi, joka merkitsee alkyyliä,

f) kaavan I mukaisten yhdisteiden eristetyt vapaat emäkset muunnetaan happoadditiosuoloiksi tai valmistetaan happoadditiosuoloista vapaat emäkset tai

g) muunnetaan mahdollisesti kaavan I yhdisteet, joissa on farmakologisesti sopivia kationeja, vastaaviksi metalli-oksidoyhdisteiksi, jos vähintään yhdellä radikaaleista R_1 , R_2 ja R_3 on merkitys hydroksi.

10. Patenttivaatimuksen 9 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että kaavan II mukaisten 1,3-diaminopropaani-2-olien muunto kaavan III mukaisilla bentsoyyl johdannaisilla suoritetaan happoa sitovan reagenssin, nimittäin kaliumkarbonaatin, natriumkarbonaatin, natriumhydroksidin, kaliumhydroksidin, trietyyliamiinin tai pyridiinin läsnäollessa ja mahdollisesti käytetään ylimäärin käytettyä tertiääristä amiinia liuottimena.

11. Patenttivaatimuksen 9 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että bentsyylioksiryhmien hydrogenolyttinen lohkominen suoritetaan vedyllä jalometallikatalysaattorin läsnäollessa.

12. Patenttivaatimuksen 11 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että jalometallikatalysaattorina käytetään palladiumhiiltä ja muunto suoritetaan 15 ja 50 °C:n välillä inertissä liuottimessa.

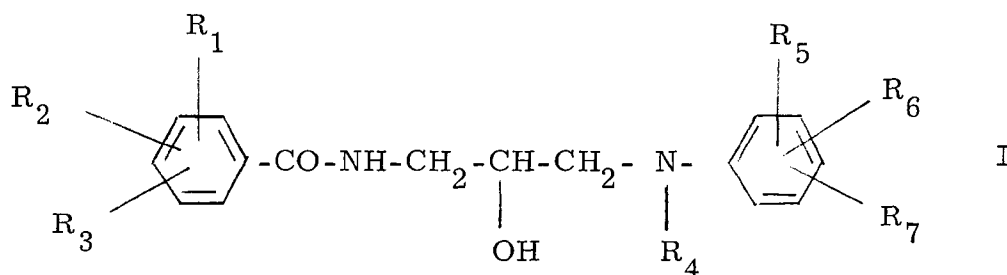
13. Patenttivaatimuksen 9 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että asetoksi- tai alkoksikarbonyylioksiryhmien alkaalinen hydrolyysi suoritetaan inertissä liuottimessa 25 °C ja 80 °C:n välillä inertin kaasun ilmakehässä.

14. Patenttivaatimuksen 9 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että eetteriryhmien viemiseksi bentsoyylirenkaseen muunnetaan N₁-hydroksibentsoyylilyhdisteiden alkalisuola inertin liuottimen läsnäollessa halogeenialkaanilla, halogeenialkeenilla, halogeenialkiinilla tai halogeenibentsoyylillä inertin kaasun ilmakehässä.

15. Lääkeaineet, jotka muodostuvat patenttivaatimuksen 1 yhdestä tai useammasta yhdisteestä ja tavanomaisista kantoaineista ja apuaineista.

Patentkrav

1. Nya benzoyl -N₂-fenyl-1,3-diaminopropan-2-oler med formeln I



där R₁, R₂ och R₃ kan vara lika eller olika betecknar hydroxygrupper,

benzyloxi-, klorbenzyloxigrupper eller

alkoxigrupper med 1...4 C-atomer, där två närliggande grupper kan bilda metylendioxi- eller etylendioxigrupper

eller där två metoxigrupper är kombinerade med en allyloxi-, propargyloxi-, acetoxi- eller alkoxyalkarbonyloxigrupp, där alkoxygruppen kan ha maximalt 2 C-atomer,

R_4 är en väteatom, en alkylgrupp med 1...4 C-atomer, en β -hydroxietyl- eller β -metoxietylgrupp,

R_5 , R_6 och R_7 kan vara lika eller olika och betecknar väte- eller halogenatomer,

alkylgrupper med 1...4 C-atomer, alkoxygrupper med 1...4 C-atomer, där två närliggande grupper kan bilda en metylendioxi- eller etylendioxi-grupp eller en av grupperna

R_5 , R_6 och R_7 är en trifluormetyl- eller nitrogrupp,

eller då R_1 , R_2 och R_3 tillsammans betecknar 3,4,5-trimetoxi och R_4 även metylgrupp, inte mer än två av grupperna R_5 , R_6 och R_7 betecknar väteatomer,

samt deras syraadditionssalter,

eller då i föreningarna enligt den allmänna formeln I åtminstone en av grupperna R_1 , R_2 och R_3 betecknar hydroxi, salter av dessa föreningar med farmakologiskt acceptabla kationer.

2. N_1 -(3,4,5-trimetoxibenzoyl)- N_2 -A-1,3-diaminopropan-2-ol enligt patentkravet 1, där A är en fenyl-, 2-fluorfenyl-, 3-fluorfenyl-, 4-fluorfenyl-, 2-klorfenyl-, 2-metylfenyl-, 3-metylfenyl-, 3,4-diklorfenyl-, 3-klor-2-metylfenyl-, 2,6-dimetylfenyl- eller 2,4,6-trimetylfenylrest.

3. N_1 -(3,4,5-trimetoksibenzoyl)- N_2 -metyl- N_2 -A-1,3-diamino-propan-2-ol enligt patentkravet 1, där A är en 4-fluorfenyl-, 4-klorfenyl-, 4-bromfenyl-, 4-metylfenyl-, 4-etylfenyl-, 4-isopropylfenyl-, 4-trifluormetylfenyl-, 3-metoxifenyl-, 3,4-diklorfenyl- eller 3,4-dimetoxifenyl- eller 4-nitrofenylrest.

4. N_1 -(3,4,5-trimetoxibenzoyl)- N_2 -B- N_2 -fenyl-1,3-diaminopropan-2-ol enligt patentkravet 1, där B är en etyl-, propyl-, isopropyl- eller β -hydroxietylrest.

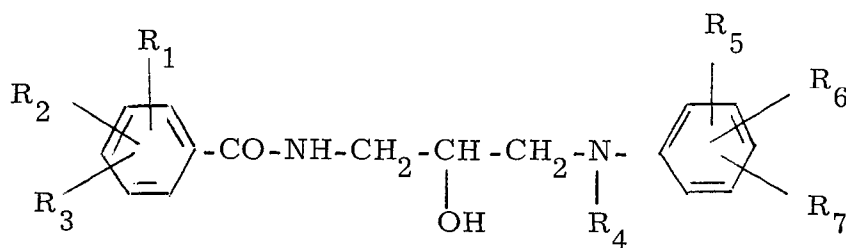
5. N_1 -(3,4,5-trimetoxibenzoyl)- N_2 -B- N_2 -((4-klorfenyl)-1,3-diaminopropan-2-ol enligt patentkravet 1, där B är en propyl- eller β -metoxyetylrest.

6. N_1 -(3,4,5-trimetoxibenzoyl)- N_2 -etyl- N_2 -(4-fluorfenyl)-1,3-diaminopropan-2-ol.

7. N_1 -C- N_2 -metyl- N_2 -(4-fluorfenyl)-1,3-diaminopropan-2-ol enligt patentkravet 1, där C är en 2,3,4-trimetoxibenzoyl-, 2,4,5-trimetoxibenzoyl-, 3,4,5-trietoxibenzoyl-, 4-metoxi-3,5-dibenzyloxibenzoyl-, 3,4,5-tribenzyloxibenzoyl-, 4-acetoxi-3,5-dimetoxibenzoyl-, 4-etoxikarbonyloxi-3,5-dimetoxibenzoyl-, 4-hydroxi-3,5-dimetoxibenzoyl-, 4-metoxi-3,5-dihydroxibenzoyl-, 3,4,5-trihydroxibenzoyl-, 4-isopropoxi-3,5-dimetoxibenzoyl-, 4-butoxi-3,5-dimetoxibenzoyl-, 4-allyloxi-3,5-dimetoxibenzoyl-, 4-propargyloxi-3,5-dimetoxibenzoyl-, 4-(4-klorbenzyloxi)-3,5-dimetoxibenzoyl-, 2-metoxi-4,5-metylendioxibenzoyl-, 4-metoxi-2,3-etylendioxibenzoyl-, 4-etoxi-2,3-etylendioxibenzoyl-, 3-metoxi-4,5-etylendioxibenzoyl-, 3-etoxi-4,5-etylendioxibenzoylrest.

8. N_1 -C- N_2 -metyl- N_2 -(4-klorfenyl)-1,3-diaminopropan-2-ol enligt patentkravet 1 där C är en 4-metoxi-3,5-dibenzyloxibenzoyl- eller 4-metoxi-3,5-dihydroxibenzoylrest.

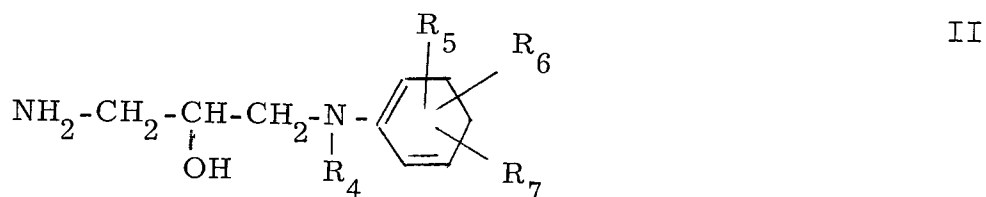
9. Förfarande för framställning av N_1 -benzoyl- N_2 -fenyl-1,3-diaminopropan-2-oler med formeln I



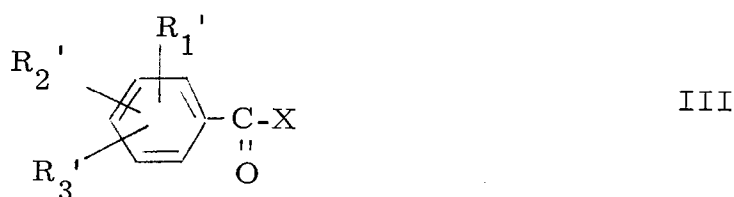
I

där R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 och R_7 betecknar samma som ovan, k ä n n e - t e c k n a t därav, att man

a) bringar en 1,3-diaminopropan-2-ol med formeln II



där R_4 , R_5 , R_6 och R_7 betecknar samma som ovan, att reagera med ett benzoylderivat med formeln III



där R_1' , R_2' och R_3' betecknar företrade och/eller förestrade hydroxigrupper med den ovannämnda betydelsen och X är en reaktionsduglig syrearest, såsom halogen, en lågmolekylär alkoxigrupp eller $\text{O}-\text{CO}-\text{Y}$, där Y är en lågmolekylär alkoxigrupp, eventuellt i ett inert lösningsmedel vid temperaturer mellan -10°C och det använda lösningsmedlets kokpunkt vid normalt tryck eller vid förhöjt tryck för bildande av en förening med formeln I, där R_1 , R_2 och R_3 betecknar företrade och/eller förestrade hydroxigrupper med den ovannämnda betydelsen och R_4 , R_5 , R_6 och R_7 betecknar samma som ovan,

b) eventuellt avspaltar en eller flere av substituenterna R_1 , R_2 och R_3 med betydelsen benzyloxi eller klorbenzyloxi hydrogenolytiskt till motsvarande hydroxigrupper,

c) eventuellt överför föreningar där substituenterna R_1 , R_2 eller R_3 betecknar acetoxi eller alkoxikarbonyloxi till motsvarande hydroxiföreningar genom alkalisk hydrolys,

d) eventuellt omvandlar en eller flere av substituenterna R_1 , R_2 och R_3 med betydelsen hydroxi till den önskade alkoxi-, allyloxi-, propargyloxi- eller till den eventuellt substituerade benzyloxi-gruppen med ovannämnda betydelse,

e) eventuellt omvandlar R_4 med betydelsen väte till R_4 med betydelsen alkyl,

f) omvandlar de isolerade fria baserna av föreningarna med formeln I till sina syraadditionssalter eller utvinner fria baserna ur syraadditionssalterna,

g) eventuellt bringar föreningarna med formeln I att reagera med farmakologiskt acceptabla kationer till motsvarande metall-oxid-föreningar, då åtminstone en av grupperna R_1 , R_2 och R_3 betecknar hydroxi.

10. Förfarande enligt patentkravet 9, k ä n n e t e c k n a t därav, att man genomför reaktionen mellan 1,3-diaminopropan-2-olerna med formeln II och benzoylderivaten med formeln III i närvaro av syra bindande reagens, nämligen kaliumkarbonat, natriumkarbonat, natriumhydroxid, kaliumhydroxid, trietylamin eller pyridin, och eventuellt använder den i överskott tillsatta tertiära aminen som lösningsmedel.

11. Förfarande enligt patentkravet 9, k ä n n e t e c k n a t därav, att man genomför den hydrogenolytiska spaltningen av benzyloxigrupperna med väte i närvaro av en ädelmetallkatalysator.

12. Förfarande enligt patentkravet 11, k ä n n e t e c k n a t därav, att man som ädelmetallkatalysator använder palladiumkol och genomför reaktionen mellan 15 och 50 °C i ett inert lösningsmedel.

13. Förfarande enligt patentkravet 9, k ä n n e t e c k n a t därav, att man genomför den alkaliska hydrolysen av acetoxi- eller alkoxi-karboxyloxi-grupperna i ett inert lösningsmedel mellan 25 °C och 80 °C och i inertgasatmosfär.

14. Förfarande enligt patentkravet 9, k ä n n e t e c k n a t därav att man för införande av etergrupper i benzoylringen bringar ett alkaliskt av N_1 -hydroxibenzoyl föreningen att reagera i närvaro av inert lösningsmedel med en halogenalkan, halogenalken, halogenalkin eller halogenbenzyl i inertgasatmosfär.

15. Läkemedel som består av en eller flere föreningar enligt patentkravet 1 samt vanliga bärare och hjälpmedel.