



SUOMI—FINLAND
(FI).

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

[B] (11) KUULUTUSJULKAISU
UTLÄGGNINGSSKRIFT 65986

C (45) Patentti myönnetty 10.08.1984
Patent meddelat

(51) Kv.³/Int.Cl.³ C 07 C 43/23, 103/38, 125/065,
93/06

(21) Patentihakemus — Patentansöknin	3242/74
(22) Hakemispäivä — Ansökningsdag	07.11.74
(23) Alkupäivä — Giltighetsdag	07.11.74
(41) Tulut julkaeksi — Blivit offentlig	10.05.75
(44) Nähtävöksiäpanon ja kuul.julkaleun pvm. — Ansökan utlagd och ut.skriften publicerad	30.04.84
(32)(33)(31) Pyydetty etuoikeus — Begärd prioritet	09.11.73

Englanti-England(GB) 52077/73

- (71) Imperial Chemical Industries Limited, Imperial Chemical House,
Millbank, London S.W.1, Englanti-England(GB)
- (72) Howard Tucker, Macclesfield, Cheshire, Englanti-England(GB)
- (74) Oy Kolster Ab
- (54) Välituotteina (S)-1-aryylioksi-3-amino-2-propanolijohdannaisten valmistuksessa käytettäviä (S)-1-aryylioksi-2-propanolijohdannaissia - (S)-1-aryloxi-2-propanolderivat användbara som mellanprodukter vid framställning av (S)-1-aryloxi-3-amino-2-propanolderivat

Tämä keksintö koskee uusia (S)-1-aryylioksi-2-propanolijohdannaissia, joita voidaan käyttää välituotteina valmistettaessa terapeuttisesti aktiivisia yhdisteitä.

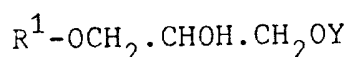
Julkaisusta Journal of Medicinal Chemistry, 1973, Volume 16, ss. 168-169 on tunnettua, että voidaan valmistaa optisesti aktiivista 1-aryylioksi-2,3-epoksipropaanijohdannaista, joka voidaan saattaa reagoimaan amiinin, kuten isopropyyliamiininkanssa optisesti aktiivisen 1-aryylioksi-3-amino-2-propanolijohdannaisen aikaansaamiseksi. Kuitenkin on näin kuvattu epoksijohdannainen vasemmalle kiertävä yhdiste, jolla on (R)-absoluuttinen konfiguraatio ja siitä saatu 1-aryylioksi-3-amino-3-propanolijohdannainen on oikealle kiertävä yhdiste, jolla myös on (R)-absoluuttinen konfiguraatio. On hyvin tunnettua, että monet 1-aryylioksi-3-amino-2-propanolijohdannaiset omaavat

65986

arvokasta β -adrenergistä salpaavaa aktiivisuutta ja ovat tämän vuoksi käyttökelpoisia käsiteltäessä inert alia sydänsairauksia ja on edelleen tunnettua, että mikäli tällainen raseeminen yhdiste jaetaan optisesti aktiivisiin enantiomorfeihin, esiintyy β -adrenerginen salpaava aktiivisuus tavallisesti voimakkaampana vasemmalle kiertävässä isomeereissä, jolla on (S)-absoluuttinen konfiguraatio.

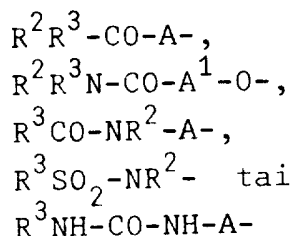
Nyt on keksitty, että (S)-1-aryylioksi-2-propanolijohdannaiset ovat käyttökelpoisia välituotteita (S)-1-aryylioksi-propaani-2,3-diolien valmistuksessa. (S)-1-aryylioksi-propaani-2,3-dioleja voidaan käyttää välituotteina valmistettaessa 1-aryylioksi-3-amino-2-propanolijohdannaisia, jotka omaavat β -adrenergistä salpaavaa aktiivisuutta.

Keksintö koskee (S)-absoluttisen konfiguraation omaavia, optisesti aktiivisia yhdisteitä, joiden kaava on



I

jossa R^1 on fenyyli-ryhmä, joka voi olla substituoitu 1-3 halogeeniatomilla, hydroksi-, amino-, hydroksi-iminometyyli-, nitro- tai syanoryhmällä tai enintään 6 hiiliatomia sisältävällä alkyyli-, sykloalkyyli-, alkenyyli-, alkynyyli-, alkoksi-, sykloalkoksi-, alkenyylioksi-, alkynyylioksi-, alkyylamino-, alkyylitio-, hydroksialkyyli-, hydroksialkenyyli-, hydroksialkoksi-, aminoalkyyli-, syanoalkyyli-, syanoalkenyyli- tai syanoalkoksiryhmällä tai enintään 10 hiiliatomia sisältävällä aryyli-, aryylioksi-, aryyliamino-, aryylitio-, aryyli-sulfonyyli-, aralkyyli-, aralkoksi-, asyyli-, asyylioksi-, alkoksi-alkyyli-, alkoksialkoksi- tai (oksasykloalkyyli)-alkoksiryhmällä tai ryhmällä, jonka kaava on



jolloin A on suora sidos, 1-6 hiiliatomia sisältävä alkyleeniryhmä tai 2-6 hiiliatomia sisältävä alkenyleeniradikaali, A^1 on 1-6 hiiliatomia sisältävä alkyleeniryhmä, R^2 on vety tai enintään 6 hiiliato-

mia sisältävä alkyyliryhmä, R^3 on vety tai enintään 6 hiiliatomia sisältävä alkenyyli-, sykloalkyyli-, hydroksialkyyli- tai alkoksi-alkyyli-ryhmä tai enintään 10 hiiliatomia sisältävä alkyyli-, aryyli-, aralkyyli- tai aralkenyyliryhmä; tai R^1 on naftyyli-, 5,8-dihydro-naftyyli-, 5,6,7,8-tetrahydronaftyyli-, 5,8-etano-5,6,7,8-tetrahydronaftyyli-, indanyyli-, indenyyli-, fluorinyyli-, antryyli-, kromanyyli-, kromenyyli-, tiokromanyyli-, bentsodioksanyyli-, kinolinyyli-, tetrahydrokinolinyyli-, bentsofuranyyli-, dihydrobentsofuranyyli-, bentsotienyyli-, indolyyli- tai indolinyyliryhmä, joka voi olla substituoitu samalla tavalla kuin edellä määritelty fenyyli-ryhmä R^1 tai mahdollisesti oksoradikaalilla tai R^1 on mahdollisesti substituoitu tiatsolyyli- tai tiadiatsolyyliryhmä ja Y on enintään 10 hiiliatomia sisältävä α -aryylialkyyli-ryhmä tai enintään 6 hiiliatomia sisältävä tert.-alkyyli-ryhmä.

R^1 on edullisesti 2-tolyyli-, 3-tolyyli-, 2,3-dimetyylifenyyli-, 2-kloori-5-metyylifenyyli-, 2-allyylifenyyli-, 2-allyylioksi-fenyyli-, 2-syklopropyyllifenyyli-, 2-syklopentyylifenyyli-, 2-syano-fenyyli-, 2-metoksifenyyli-, 2-metyylitiofenyyli-, 2-(tetrahydrofu-ran-2-yyli)metoksifenyyli-, 4-asetamidofenyyli-, 4-karbamoyylimetty-lifenyyli-, 2-(N-metyylikarbamoyylimetoksi)fenyyli-, 2-(N- β -hydrok-sietyylikarbamoyylimetoksi)fenyyli-, 2-asetyyli-4-butyramidofenyyli-, 4-(3-sykloheksyyliureido)fenyyli-, 1-naftyyli-, 5,8-dihydro-1-naft-yyli-, 5,6,7,8-tetrahydro-5-okso-1-naftyyli-, 5,8-etano-5,6,7,8-tet-rahydro-1-naftyyli-, 4-indanyyli-, 7-indenyyli-, 4-indolyyli-, 5-metyyli-8-kumarinyyli-, 8-tiokromanyyli- tai 4-morfolino-1,2,5-tia-diatsol-3-yyli-radikaali.

Y on sopivasti esimerkiksi bentsyyli-ryhmä, joka voidaan helpos-ti poistaa hydrogenolyysillä, tai t-butyyliryhmä, joka voidaan helpos-ti poistaa käsittelemällä vedettömällä hapolla.

Kun aryyli-radikaalissa R^1 on hydrogenolyysiolosuhteisiin nähden labiili substituentti, esimerkiksi jodi-, syano- tai nitroradikaali, tai olefiinisen ryhmän tai tioryhmän sisältävä radikaali, on Y edul-lisesti tertiäärinen alkyyliryhmä.

Kaavan I mukaisia uusia yhdisteitä voidaan valmistaa saatta-malla (S)-absoluttisen konfiguraation omaava, optisesti aktiivinen

yhdiste, jonka kaava on



jossa Y tarkoittaa samaa kuin edellä ja Z on korvattavissa oleva ryhmä, reagoimaan kaavan R^1-OH mukaisen fenolin kanssa jossa kaavassa R^1 tarkoittaa samaa kuin edellä.

Ryhmä Z on sopivasti esimerkiksi halogeeniradikaali, kuten kloori-, bromi- tai jodiradikaali, tai sulfonyylioksiradikaali, kuten enintään 6 hiiliatomia sisältävä alkaanisulfonyylioksiradikaali, esimerkiksi metaanisulfonyylioksiradikaali tai enintään 10 hiiliatomia sisältävä areenisulfonyylioksiradikaali, kuten tolueeni-p-sulfonyylioksiradikaali.

Kaavan II mukainen yhdiste, jossa Z on tolueeni-p-sulfonyylioksi ja Y on bentsyyli, on tunnettu yhdiste, ja muita tämän tyyppisiä yhdisteitä voidaan saada analogisilla tavoilla tunnetusta (S)-2,3-O-isopropylideeniglyserolista (saadaan D-mannitolista) suojaamalla 1-primaarinen hydroksiradikaali suojaavalla ryhmällä Y, poistamalla isopropylideenisuojaryhmä ja muuttamalla 3-primaarinen hydroksiradikaali korvattavissa olevaksi radikaaliksi Z.

Kaavan I mukaiset uudet yhdisteet ovat käyttökelpoisia väliaineita valmistettaessa (S)-1-aryylioksi-propaani-2,3-dioleja, joiden kaava on



jossa R^1 tarkoittaa samaa kuin edellä, jolloin kaavan III mukaiset yhdisteet saadaan poistamalla kaavan I mukaisissa yhdisteissä oleva suojaryhmä Y.

Lähtien kaavan III mukaisesta optisesti aktiivisesta diolista voidaan sinänsä tunnetulla tavalla valmistaa (R)-absoluuttisen konfiguraation omaavia kaavan



mukaisia yhdisteitä, jossa R^1 ja Z tarkoittavat samaa kuin edellä.

Kaavan IV mukaiset yhdisteet voidaan muuttaa optisesti aktiiviseksi epoksieiksi joilla on (S)-absoluuttinen konfiguraatio ja joiden kaava on



jossa R^1 tarkoittaa samaa kuin edellä, käsittelemällä kaavan IV mukaista yhdistettä emäksellä.

Kaavan V mukaiset epoksidit ovat käyttökelpoisia lähtöaineita valmistettaessa (S)-absoluuttisen konfiguraation omaavia, kaavan



mukaisia yhdisteitä, jossa kaavassa R^1 :llä on edellä esitetty merkitys ja R^4 on enintään 6 hiiliatomia sisältävä alkyyli-, hydroksialkyyli- tai sykloalkyyli- tai sykloradikaali, esimerkiksi isopropyli-, s-butyli-, t-butyli-, 2-hydroksi-1,1-dimetyylietyyli- tai syklopentyyli- tai sykloradikaali, jolloin kaavan V mukainen optisesti aktiivinen epoksidi saadaan sinänsä tunnetulla tavalla reagoimaan kaavan R^4NH_2 mukaisen amiinin kanssa, jossa kaavassa ryhmällä R^4 on edellä esitetty merkitys.

Keksintöä kuvataan seuraavilla esimerkeillä,

Esimerkki 1

p-karbamoyylimetyylifenolia (4,5 g) lisätään natriumin (0,7 g) liuokseen metoksietanolissa (15 ml) ja seosta sekoitetaan 15 minuutin ajan. Lisätään (+)-3-bentsyylioksi-1-tolueeni-p-sulfonyylioksi-propan-2-olin (10 g) liuos metoksietanolissa (25 ml) ja seosta kuumennetaan refluksoiden 1,5 tunnin ajan, jähdytetään ja kaadetaan jääkylmään veteen. Seos suodatetaan ja kiinteä jäännös kiteytetään etyyliasetaatista. Näin saadaan 5,5 g (+)-3-bentsyylioksi-1-p-karbamoyylimetyylifenoksi-propan-2-olia, sp. 132-133°C, $[\alpha]_D^{21} +7,4^\circ$ (c, 1 % metanolissa).

Esimerkki 2

Esimerkissä 1 kuvattu menetelmä toistetaan paitsi että lähtömateriaalina käytetään sopivaa fenolia p-karbamoyylimetyylifenolin asemasta. Näin saadaan seuraavassa taulukossa kuvatut yhdisteet:

$R^1-OCH_2.CHOH.CH_2OCH_2C_6H_5$		
R^1	$[\alpha]_D^{21}$	c (% metanolissa)
1-naftyyli-	+ 7,7°	0,65
p-asetamidofenyli-	+ 1,68°	6,2
o-(N-metyylikarbamoyli-metoksifenyli)	+ 6,2°	2,2
4-indanyyli-	- 3,0°	1,0
m-tolyli-	+ 2,5°	5,0

Esimerkki 3

o-syaanofenolia (5,95 g) lisätään natriumin (1,15 g) liuokseen 2-metoksietanolissa (20 ml), seosta sekoitetaan 5 minuutin ajan ja siihen lisätään (S)-3-t-butoksi-1-tolueeni-p-sulfonyylioksiopropan-2-olin (15,1 g) liuos 2-metoksietanolissa (30 ml). Seosta kuumennetaan refluksoiden 90 minuutin ajan, jäähdytetään ja kaadetaan jään ja veden (150 ml) seokseen, ja seos tehdään emäksiseksi 2 N natriumhydroksidin vesiliuoksella ja sitä uutetaan kahdesti kloroformilla (100 ml:n erissä). Yhdistettyjä uutoksia pestään vedellä, kuivataan ja haihdutetaan kuiviin, ja jäännös kromatografoidaan piihappogeelikolonilla käyttäen kloroformia eluointiaineessa. Eluaatin sopivat fraktiot haihdutetaan kuiviin ja näin saadaan öljymäisenä jäännöksenä (S)-1-o-syaanifenoksi-3-t-butoksiopropan-2-oli, jonka rakenne vahvistetaan protonimagneettisella resonanssispektroskopiolla.

Lähtömateriaalina käytetty (S)-3-t-butoksi-1-tolueeni-p-sulfonyylioksiopropan-2-oli voidaan valmistaa seuraavasti:

Isobutyleeniä kuplitetaan 3 tunnin aikana (S)-2,3-o-isopropyliideeniglyserolin (12,0 g) rikkihappoa (1 ml) sisältävään liuokseen metyleenikloridissa (175 ml) ja seoksen annetaan seistä 18 tunnin ajan ja pestään sitten kolme kertaa 5 % natriumkarbonaatin vesiliuoksella (100 ml:n erissä). Metyleenikloridiliuos kuivataan ja haihdutetaan kuiviin ja jäännös tislataan alennetussa paineessa. Näin saadaan (S)-1-o-t-butyyl-2,3-o-isopropylideeniglyseroli, kp. 110-116°C/50 mm.

Yllä mainitun yhdisteen (22,5 g) ja 5 % rikkihapon vesiliuoksen (100 ml) seosta sekoitetaan laboratorion lämpötilassa 30 minuutin ajan, siihen lisätään kiinteätä natriumkarbonaattia kunnes liuoksen pH on 10 ja seosta uutetaan kahdesti kloroformilla (100 ml:n erissä).

Yhdistettyjä uutoksia pestään vedellä, kuivataan ja haihdutetaan kuiviin ja jäännös tislataan alennetussa paineessa. Näin saadaan (R)-1-o-t-butyyliglyseroli, kp. 84-85°C/1,4 mm.

Tolueeni-p-sulfonyylikloridia (14,4 g) lisätään yllä mainitun yhdisteen (11,2 g) sekoitettuun liuokseen pyridiinissä (170 ml), joka pidetään lämpötilassa -15°C ja seosta sekoitetaan tässä lämpötilassa kunnes kaikki kloridi on liuennut ja annetaan sitten lämmitä lämpötilaan 0°C 18 tunnin aikana. Seos suodatetaan pyridiinihydrokloridin poistamiseksi ja suodos laimennetaan etyyliasetaatilla

65986

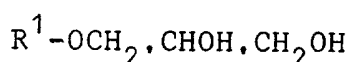
(100 ml) ja kaadetaan rikkihapon (66,2 ml) ja veden (380 ml) jäähdytettyyn seokseen. Etyyliasetaatikerros erotetaan ja hapanta vesikerrosta uutetaan kolme kertaa etyyliasetaatilla (100 ml:n erissä). Yhdistettyjä etyyliasetaattiliuoksia pestään suolaliuoksella, kuivataan ja haihdutetaan kuiviin ja jäännös liuotetaan kloroformiin ja kromatografoidaan piihappogeelikolonnilla käyttäen eluointiainena aluksi kloroformia ja sitten lisääntyviä etyyliasetaatin pitoisuuksia kloroformissa. Eluaatti, joka saadaan käyttämällä 30 % (tilavuus/tilavuus) etyyliasetaatin liuosta kloroformissa haihdutetaan kuiviin ja näin saadaan öljymäisenä jäännöksenä (S)-3-t-butoksi-1-tolueeni-p-sulfonyylioksipropan-2-oli, jonka rakenne vahvistetaan protonimagneettisella resonanssispektroskopiolla.

Välituotteen käyttö

Esimerkki I

(a) Esimerkissä 1 saadun (+)-3-bentsyylioksi-1-p-karbamoyyli-metyylifenoksipropan-2-olin (5,5 g) liuosta metanolissa (150 ml) ravistellaan vetyilmakehässä normaalipaineessa 30 %:isen palladiumhiilikatalyytin läsnäollessa, kunnes tarvittava määrä vetyä on absorboitunut. Seos suodatetaan ja suodos haihdutetaan kuiviin. Kiinteä jäännös kiteytetään metanolista ja näin saadaan (+)-1-p-karbamoyyli-metyylifenoksipropani-2,3-dioli, sp. 182,5-184°C $[\alpha]_D^{21} +7,4^\circ$ (c, 0,5 % metanolissa).

(b) Kohdassa (a) kuvattu menetelmä toistetaan paitsi että esimerkissä 2 kuvattuja yhdisteitä käytetään lähtömateriaaleina. Näin saadaan seuraavassa taulukossa kuvatut yhdisteet:



R^1	Sp. (°C)	$[\alpha]_D^{21}$	c (% metanolissa)
1-naftyyli-	108-109	+ 10,2°	1,0
p-asetamidofenyyli-	146-150	+ 5,01°	1,0
o-(N-metyylikarbamoyyli-metoksifenyyli)-	97-100	+ 12,6°	1,0
4-indanyyli-	95-96	+ 3,2°	1,0
m-tolyyli-	50-52	+ 8,0°	1,0

(c) Tolueeni-p-sulfonyylikloridia (2,8 g) lisätään (+)-1-p-karbamoyyli-metyylifenoksipropani-2,3-diolin (3,3 g) jäähdytettyyn liuokseen pyridiinissä (33 ml) ja seoksen annetaan seistä 20 tunnin

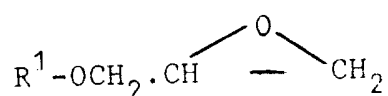
ajan lämpötilassa $+4^{\circ}\text{C}$. Seos laimennetaan etyyliasetaatilla (25 ml) ja se kaadetaan jääkylmään rikkihapon vesiliuokseen (12,8 ml väkevää rikkihappoa 78 ml:ssa vettä). Orgaaninen kerros erotetaan ja hapanta vesikerrosta uutetaan 3 kertaa etyyliasetaatilla (25 ml:n erissä). Yhdistetyt etyyliasetaattiliuokset kuivataan vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja haihdutetaan kuiviin ja jäljelle jäävää öljyä hierretään eetterillä. Näin saatu kiinteä aine kiteytetään etyyliasetaatista ja näin saadaan 1,35 g (+)-1-p-karbamoyylimetyyli-fenoksi-3-tolueeni-p-sulfonyylioksiopropan-2-olia, $[\alpha]_{\text{D}}^{21} -7,4^{\circ}$ (c, 0,5 % metanolissa).

(d) Kohdassa (c) kuvattu menetelmä toistetaan paitsi että lähtömateriaaleina käytetään kohdassa b) kuvattuja dioleja. Näin saadaan seuraavassa taulukossa kuvatut tolueeni-p-sulfonyylijohdannaiset:

$\text{R}^1\text{-OCH}_2\text{.CHOH.CH}_2\text{OSO}_2\text{C}_7\text{H}_8$		
R^1	$[\alpha]_{\text{D}}^{21}$	c (% metanolissa)
1-naftyyli-	- 17,3 $^{\circ}$	1,4
p-asetamidofenyli- (sp. 118-119 $^{\circ}\text{C}$)	- 9,9 $^{\circ}$	1,0
o-(N-metyylikarbamoyyli- metoksifynyli)-	+ 5,0 $^{\circ}$	1,0
4-indanyyli-	- 6,95 $^{\circ}$	2,0
m-tolyli-	- 6,0 $^{\circ}$	1,0

(e) (-)-1-p-karbamoyylimetyylifenoksi-3-tolueeni-p-sulfonyylioksiopropan-2-olin (1,25 g) liuosta 20 % natriumhydroksidin vesiliuoksessa sekoitetaan laboratorion lämpötilassa 15 minuutin ajan. Lisätään vettä (25 ml) ja seos suodatetaan. Kiinteä jäännös kiteytetään etyyliasetaatista ja näin saadaan (+)-1-p-karbamoyylimetyyli-fenoksi-2,3-epoksiropaani, sp. 147-149 $^{\circ}\text{C}$, $[\alpha]_{\text{D}}^{21} +4,8^{\circ}$ (c, 1 % metanolissa).

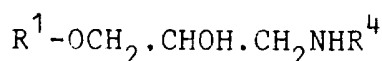
(f) Kohdassa (e) kuvattu menetelmä toistetaan paitsi että lähtömateriaaleina käytetään kohdassa (d) kuvattuja yhdisteitä. Näin saadaan seuraavassa taulukossa kuvatut epoksiyhdisteet:



R^1	sp. ($^{\circ}\text{C}$)	$[\alpha]_D^{21}$	c (% metanolissa)
1-naftyyli-	(öljy)	+ 31,4 $^{\circ}$	1,5
p-asetamidofenyyli-	104-107	+ 10,0 $^{\circ}$	1,0
o-(N-metyylikarbamoyylimetoksifenyyli)-	73,5-74,5	+ 18,0 $^{\circ}$	1,0
4-indanyyli-	(öljy)	+ 9,6 $^{\circ}$	1,8
m-tolyyli-	(öljy)	+ 13,2 $^{\circ}$	1,4

(g) (+)-1-p-karbamoyylimetyylifenoksi-2,3-epoksipropaanin (0,5 g) isopropyliamiinin (5 ml) ja isopropanolin (5 ml) seosta kuumennetaan refluksoiden 1,5 tunnin ajan ja haihdutetaan sitten kuiviin. Jäännös kiteytetään etyyliasetaatista ja näin saadaan (-)-1-p-karbamoyylimetyylifenoksi-3-isopropyliaminopropan-2-oli, sp. 151,5-153 $^{\circ}\text{C}$ $[\alpha]_D^{21}$ -13,6 $^{\circ}$ (c, 1 % N-kloorivetyhapon vesiliuoksessa).

(h) Kohdassa (g) kuvattu menetelmä toistetaan paitsi että lähtömateriaaleina käytetään kohdassa (f) kuvattuja epoksiyhdisteitä ja joko isopropyliamiinia tai t-butyliamiinia. Näin saadaan seuraavassa taulukossa kuvatut (S)-(-)-alkanoliamiinijohdannaiset:



R^1	R^4	Sp. ($^{\circ}\text{C}$)	$[\alpha]_D^{21}$	c (% liuot-timessa)
1-naftyyli-	isopropyyli	hydrokloridi 189-192	hydrokloridi -22,8 $^{\circ}$	1,5 % etanolissa
p-asetamido-fenyyli	isopropyyli	129-132	-16,0 $^{\circ}$	1 % N-kloorivetyhapon vesiliuoksessa
o-(N-metyyli-karbamoyylimetoksifenyyli)-	t-butyli	hydrokloridi 145-147	hydrokloridi -8,5 $^{\circ}$	2 % metanolissa
4-indanyyli	isopropyyli	hydrokloridi 149-150,5	hydrokloridi -8,6 $^{\circ}$	1 % metanolissa
m-tolyyli	isopropyyli	hydrokloridi 118-118,5	hydrokloridi -20,2 $^{\circ}$	1 % metanolissa

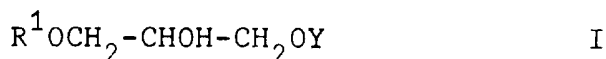
Esimerkki II

Kloorivetyä kuplitetaan 1 tunnin aikana liuokseen, jossa on esimerkissä 3 saatua (S)-1-o-syaanofenoksi-3-t-butoksipropan-2-olia

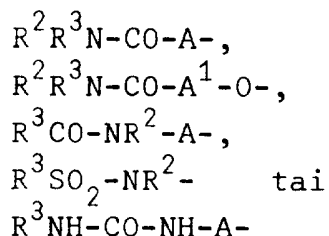
(2,0 g) ja kloroformia (50 ml), ja seoksen annetaan seistä 12 tunnin ajan ja haihdutetaan sitten kuiviin alennetussa paineessa. Jäännös kromatografoidaan piihappogeelilevyillä (Merck 60 F₂₅₄, paksuus 2 mm käyttäen eluointiaineena etyyliasetaattia, ja sopivat juovat poistetaan levyiltä ja uutetaan metanolilla. Yhdistetyt uutokset suodatetaan ja haihdutetaan kuiviin ja näin saadaan öljymäisenä jäännöksenä (R)-1-o-syaanofenoksipropani-2,3-dioli, jonka rakenne vahvistetaan protonimagneettisella resonanssispektroskopiolla. Tämä yhdiste muutetaan (R)-1-o-syaanofenoksi-3-tolueeni-p-sulfonyylioksiopropan-2-oliksi; (S)-1-o-syaanofenoksi-2,3-epoksipropaniksi ja (S)-1-o-syaanofenoksi-3-isopropyyliminopropan-2-oliksi vastaavasti esimerkin I kohdissa (c), (e) ja (g) kuvatuilla menetelmillä.

Patenttivaatimukset

1. Optisesti aktiivinen, (S)-absoluuttisen konfiguraation omaava välituote, jota käytetään valmistettaessa (S)-1-aryylioksi-3-amino-2-propanolijohdannaisia, t u n n e t t u siitä, että välituotteen kaava on



jossa R^1 on fenyyli-ryhmä, joka voi olla substituoitu 1-3 halogeeni-atomilla, hydroksi-, amino-, hydroksi-iminometyyli-, nitro- tai syano-ryhmällä, tai enintään 6 hiiliatomia sisältävällä alkyyli-, sykloalkyyli-, alkenyyli-, alkynyyli-, alkoksi-, sykloalkoksi-, alkenyylioksi-, alkynyylioksi-, alkyyliamino-, alkyylitio-, hydroksialkyyli-, hydroksialkenyyli-, hydroksialkoksi-, aminoalkyyli-, syanoalkyyli-, syanoalkenyyli- tai syanoalkoksiryhmällä tai enintään 10 hiiliatomia sisältävällä aryyli-, aryylioksi-, aryyliamino-, aryylitio-, aryyli-sulfonyyli-, aralkyyli-, aralkoksi-, asyyli-, asyylioksi-, alkoksi-alkyyli-, alkoksialkoksi- tai (oksasykloalkyyli)-alkoksiryhmällä tai ryhmällä, jonka kaava on



jolloin A on suora sidos, 1-6 hiiliatomia sisältävä alkyleeniryhmä tai 2-6 hiiliatomia sisältävä alkenyleeniryhmä, A^1 on 1-6 hiiliatomia sisältävä alkyleeniryhmä, R^2 on vety tai enintään 6 hiiliatomia sisältävä alkyyliryhmä ja R^3 on vety, enintään 6 hiiliatomia sisältävä alkenyyli-, sykloalkyyli-, hydroksialkyyli- tai alkoksialkyyli-ryhmä tai enintään 10 hiiliatomia sisältävä alkyyli-, aryyli-, aralkyyli- tai aralkenyyli-ryhmä; tai R^1 on naftyyli-, 5,8-dihydronaftyyli-, 5,6,7,8-tetrahydronaftyyli-, 5,8-etano-5,6,7,8-tetrahydronaftyyli-, indanyyli-, indenyyli-, fluorenyyli-, antryyli-, kromanyyli-, kromenyyli-, tiokromanyyli-, bentsodioksanyyli-, kinolinyyli-, tetra-

hydrokinolinyyli-, bentsofuranyyli-, dihydrobentsofuranyyli-, bentsotienyyli-, indolyyli- tai indolinyyliryhmä, joka voi olla substi-
tuoitu samalla tavalla kuin edellä määriteltä fenyyli-ryhmä R^1 tai
mahdollisesti oksoradikaalilla, tai R^1 on mahdollisesti substituoitu
tiatsolyyli- tai tiadiatsolyyliryhmä ja Y on enintään 10 hiiliatomia
sisältävä α -aryylialkyyliryhmä tai enintään 6 hiiliatomia sisältä-
vä tert.-alkyyliryhmä.

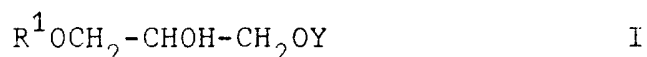
2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen välituote, t u n n e t t u
siitä, että R^1 on 2-tolyyli, 3-tolyyli, 2,3-dimetyylifenyyli, 2-
kloori-5-metyylifenyyli, 2-allyylifenyyli, 2-allyylioksifenyyli, 2-
syklopropyyli-2-fenyyli, 2-syklopentyyli-2-fenyyli, 2-syanofenyyli, 2-me-
toksifenyyli, 2-metyylitiofenyyli, 2-(tetrahydrofuran-2-yyli)-metok-
sifenyyli, 4-asetamidofenyyli, 4-karbamoyylimetyylifenyyli, 2-(N-
metyylikarbamoyylimetoksi)fenyyli, 2-(N- β -hydroksietyylikarbamo-
ylimetoksi)-fenyyli, 2-asetyyli-4-butyramidofenyyli, 4-(3-sykloheks-
yyliureido)fenyyli, 1-naftyyli, 5,8-dihydro-1-naftyyli, 5,6,7,8-tet-
rahydro-5-oxo-1-naftyyli, 5,8-etano-5,6,7,8-tetrahydro-1-naftyyli,
4-indanyyli, 7-indenyli, 4-indolyli, 5-metyyli-8-kumarinyyli, 8-
tiokromanyyli tai 4-morfolino-1,2,5-tiadiatsol-3-yyli ja Y on bents-
yyli tai t-butyli.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen välituote, t u n n e t t u
siitä, että Y on bentsyyli.

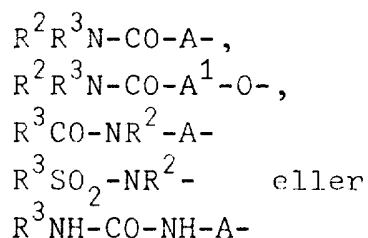
4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen välituote, t u n n e t t u
siitä, että Y on t-butyli.

Patentkrav

1. Optiskt aktiv mellanprodukt med (S)-absolut konfiguration för användning vid framställning av (S)-1-aryloxi-3-amino-2-propanolderivat, k ä n n e t e c k n a d därav, att mellanprodukten har formeln



där R^1 är en fenylgrupp, som kan vara substituerad med 1-3 halogenatomer, hydroxi-, amino-, hydroxiiminometyl-, nitro-, eller cyanogrudder eller alkyl-, cykloalkyl-, alkenyl-, alkynyl-, alkoxi-, cykloalkoxi-, alkenyloxi-, alkynyloxi-, alkylamino-, alkyltio-, hydroxialkyl-, hydroxialkenyl-, hydroxialkoxi-, aminoalkyl-, cyanoalkyl-, cyanoalkenyl- eller cyanoalkoxigrupper med högst 6 kolatomer eller aryl-, aryloxi-, arylamino-, aryltio-, arylsufonyl-, aralkyl-, aralkoxi-, acyl-, acyloxi-, alkoxialkyl-, alkoxialkoxi- eller (oxacykloalkyl)-alkoxigrupper med högst 10 kolatomer eller grupper med formeln



varvid A är en direkt bindning, en alkylengrupp med 1-6 kolatomer eller en alkenylengrupp med 2-6 kolatomer, A^1 är en alkylengrupp med 1-6 kolatomer, R^2 är väte eller en alkylgrupp med högst 6 kolatomer och R^3 är väte, en alkenyl-, cykloalkyl-, hydroxialkyl- eller alkoxialkylgrupp med högst 6 kolatomer eller en alkyl-, aryl-, aralkyl- eller aralkenylgrupp med högst 10 kolatomer; eller R^1 är en naftyl-, 5,8-dihydronaftyl-, 5,6,7,8-tetrahydronaftyl-, 5,8-etano-5,6,7,8-tetrahydronaftyl-, indanyl-, indenyl-, fluorenyl-, antryl-, kromanyl-, kromenyl-, tiokromanyl-, bensodioxanyl-, kinolinyl-, tetrahydrokinolinyl-, bensofuranyl-, dihydrobensofuranyl-, bensotienyl-, indolyl- eller indolinylgrupp, som kan vara substituerad på samma sätt som den ovan definierade fenylgruppen R^1 eller eventuellt med en

oxoradikal, eller R^1 är en eventuellt substituerad tiazolyl- eller tiadiazolylgrupp och Y är en α -aryllalkylgrupp med högst 10 kolatomer eller en tert.-alkylgrupp med högst 6 kolatomer.

2. Mellanprodukt enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k - n a d därav, att R^1 är 2-tolyl, 3-tolyl, 2,3-dimetylfenyl, 2-klor-5-metylfenyl, 2-allylfenyl, 2-allyloxifenyl, 2-cyklopropylfenyl, 2-cyklopentylfenyl, 2-cyanofenyl, 2-metoxifenyl, 2-metyltiofenyl, 2-(tetrahydrofuran-2-yl)-metoxifenyl, 4-acetamidofenyl, 4-karbamoylmetylfenyl, 2-(N-metylkarbamoylmetoxi)fenyl, 2-(N- β -hydroxietylkarbamoylmetoxi)fenyl, 2 acetyl-4-butyramidofenyl, 4-(3-cyklohexylureido)fenyl, 1-naftyl, 5,8-dihydro-1-naftyl, 5,6,7,8-tetrahydro-5-oxo-1-naftyl, 5,8-etano-5,6,7,8-tetrahydro-1-naftyl, 4-indanyl, 7-indenyl, 4-indolyl, 5-metyl-8-kumarinyl, 8-tiokromanyl eller 4-morfolino-1,2,5-tiadiazo-3-yl och Y är bensyl eller t-butyl.

3. Mellanprodukt enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k - n a d därav, att Y är bensyl.

4. Mellanprodukt enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k - n a d därav, att Y är t-butyl.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

J. of Med. Chem. 1973, vol. 16, p. 169.