(19) SUOMI - FINLAND
(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 831863 A7**

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

(21) Patenttihakemus - Patentansökan - Patent application 831863

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation - International patent classification (IPC^4)
C07D233/36
C07D403/12
C07D417/12
C07D127/15

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **25.05.1983**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **25.05.1983**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **29.11.1983**

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

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

28.05.1982 US 383,049

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •**Ciba-Geigy AG,** Klybeckstrasse 141, 4002 Basel, SVEITSI, (CH)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •**Werner, Lincoln Harvey,** USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)
2 •**Ford, Neville,** USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Oy Jalo Ant-Wuorinen Ab, Iso Roobertinkatu 4 - 6 A, 00120 Helsinki

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

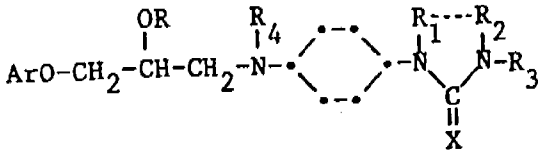
3-(Ureidosykloheksyyliamino)-propaani-1, 2-diolijohdannaiset, menetelmä niiden valmistamiseksi, näitä yhdisteitsisältävät farmaseuttiset valmisteet, sekä niiden terapeuttinen käyttö

3- (Ureidocyklohexylamino)-propan-1,2- diolderivat, förfarande för deras framställning, farmaceutiska preparainnehållande dessa föreningar samt deras terapeutiska användning.

3-(ureidosykloheksyyliamino)-propaani-1,2-dioli-johdannaiset, menetelmät niiden valmistamiseksi, näitä yhdisteitä sisältävät farmaseuttiset valmisteet sekä niiden terapeuttinen käyttö

3-(ureidocyklohexylamino)-propan-1,2-diolderivat, förfarande för deras framställning, farmaceutiska preparat innehållande dessa föreningar samt deras terapeutiska användning

Keksinnön kohteena ovat uudet, kaavan I



(I)

mukaiset yhdisteet, jossa kaavassa Ar merkitsee (monosyklistä tai mahdollisesti osittain hydrattua bisyklistä) karbosyklistä tai heterosyklistä, mahdollisesti substituoitua aromaattista tähdettä, R merkitsee vetyä, alkanoyyliä tai aroyyliä, R_1 ja R_2 merkitsevät toisistaan riippumatta vetyä tai alempialkyyliä tai R_1 ja R_2 merkitsevät yhdessä alkyleeniä, jossa on 2 - 7 hiiliatomia, jotka erottavat kaksi typpiatomia 2 - 4 hiiliatomilla, R_3 ja R_4 merkitsevät toisistaan riippumatta vetyä tai alempialkyyliä, ja X merkitsee oksoa (O) tai tioa (S). Samoin keksinnön kohteena ovat näiden yhdisteiden suolat, etenkin terapeuttisesti käytettävät suolat, sekä menetelmät niiden valmistamiseksi, näitä yhdisteitä sisältävät farmaseuttiset valmisteet sekä niiden terapeuttinen käyttö.

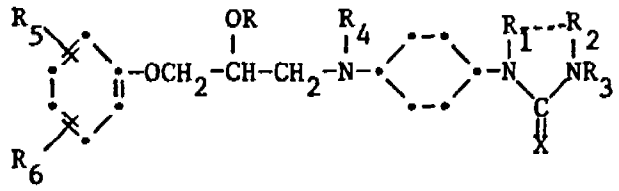
Parhaimpana pidetään kaavan I mukaisia yllä mainittuja yhdisteitä, joissa Ar merkitsee mahdollisesti substituoitua (fenyyliä, pyridyyliä, naftyyliä, tetrahydronaftyyliä, 3,4-dihydro-1(2H)-naftalenonia, 3,4-dihydro-2-(1H)kinolonia, 3,4-dihydro-1(2H)-isokinolonia, indolyyliä tai 1,2,5-tiadiatsolyyliä), sekä näiden yhdisteiden suoloja, etenkin niiden terapeuttisesti käytettäviä suoloja.

Erittäin edullisia ovat kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa Ar merkitsee 1-naftyyliä, 1(2H),okso-3,4-dihydronaft-5-yyliä, 5,6,7,8-tetrahydro-cis-6,7-dihydroksi-naft-1-yyliä, 4-indoyyliä, 3,4-dihydro-2(1H)-kinolon-5-yyliä, 3-syano-2-pyridyyliä tai 4-(4-morfolinyyli)-1,2,5-tiadiatsol-3-yyliä, ja näiden yhdisteiden suolat, etenkin niiden terapeuttisesti käytettävät suolat.

Erityisesti parhaimpana pidettyjä ovat kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa Ar merkitsee mahdollisesti 1 - 3 substituentilla, jotka kuuluvat ryhmään alempi (alkyyli, alkinyyli, alkanoyyli, mono- tai dialkyyliamino, alkanoyyliamino, alkyylisulfonyyliamino, alkoksikarbonyyli, alkyylikarbonyyli, alkyylisulfamoyyli, alkoksi, alkyylitio, alkyylisulfinyyli, alkyylisulfonyyli, alkenyylioksi tai alkinyylioksi), hydroksi, syano, halogeeni, pyrrolyyli, amino, 5-, 6- tai 7-jäseninen (alkyleeni-, oksa-alkyleeni-, tia-alkyleeni)-imino, bentsyylioksi, fenyyli, 5,6-tai 7-jäseninen sykloalkyyli, karbamoyyli, sulfamoyyli, tai 3-7-jäsenisellä sykloalkyyli-, fenyyli-, hydroksi-, alempialkoksi-, alempialkoksikarbonyyliamino-, alempialkyylitio-, alempialkyylisulfinyyli-, alempialkyylisulfonyyli- ja karbamoyyli-substituoidulla (alempialkyylillä tai alempialkoksilla) substituoitua fenyyliä, R merkitsee vetyä, alempialkanoyyliä tai aroyyliä, R_1 ja R_2 merkitsevät vetyä tai alempialkyyliä, tai R_1 ja R_2 merkitsevät yhdessä alkyleeniä, jossa on 2 - 5 hiiliatomia, R_3 ja R_4 merkitsevät vetyä tai alempialkyyliä ja X on O tai S, ja näiden yhdisteiden suolat, etenkin niiden terapeuttisesti käytettävät suolat.

Aivan erityisen edullisia ovat yllä mainitut kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa R merkitsee vetyä, R_1 ja R_2 merkitsevät 2 - 4 hiiliatomia sisältävää alkyleeniä, jolloin muodostuu 5-, 6- tai 7-jäsenisiä renkaita, R_3 ja R_4 merkitsevät vetyä tai alempialkyyliä, ja X on O tai S, sekä näiden yhdisteiden suolat, etenkin niiden terapeuttisesti käytettävät suolat.

Ensi sijassa parhaimpina pidetään kaavan II



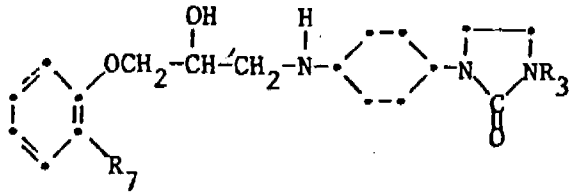
(II)

mukaisia yhdisteitä, joissa R merkitsee vetyä tai alempialkanoyyliä, kumpikin symboleista R_1 ja R_2 merkitsee vetyä, tai R_1 ja R_2 muodostavat yhdessä haarautumattoman 2 - 4 hiiliatomia sisältävän alkyleenin, R_3 ja R_4 merkitsevät toisistaan riippumatta vetyä tai alempialkyyliä, R_5 ja R_6 merkitsevät toisistaan riippumatta alempi(alkyyliä, alkenyyliä tai alkinyyliä), alempi(alkoksia, alkenyylioksia tai alkinyylioksia), hydroksia, syanoa, halogeenia, aminoa, alempi(mono- tai dialkyyliaminoa, alkanoyyliaminoa tai alkyylisulfonyyliaminoa), alempi(alkyylitioa, alkyylisulfinyyliä tai alkyylisulfonyyliä), morfolinoa, 1- tai 2-pyrrolyyliä, fenyyliä, 5-...7-jäsenistä sykloalkyyliä, alempialkanoyyliä, alempialkoksikarbonyyliä, karbamoyyliä tai sulfamoyyliä, R_6 merkitsee myös alempialkyyliä tai alempialkoksia, mitkä tähteet voivat olla substituoituja substituenteilla, jotka kuuluvat ryhmään 3 - 6 hiiliatomia sisältävä sykloalkyyli, fenyyli, alempialkoksi, hydroksi, alempialkoksikarbonyyliamino, alempialkyyli(tio, sulfinyyli tai sulfonyyli), tai karbamoyylillä, X on O tai S, sekä näiden yhdisteiden suoloja, etenkin niiden terapeuttisesti käytettäviä suoloja.

Edullisia ovat edelleen kaavan II mukaiset yhdisteet, joissa kumpikin symboleista R_3 ja R_4 merkitsee vetyä, R_5 on vety, R_6 merkitsee alempialkyyliä, alempialkenyyliä, alempialkinyyliä, alempialkyyli(tioa, sulfinyyliä tai sulfonyyliä), alempialkoksia, alempialkenyylioksia, alempialkinyylioksia, syaania, alempialkoksikarbonyyliä, karbomoyyliä, alempialkanoyyliaminoa, morfolinoa,pyrrolyyliä tai 5- ....7-jäsenistä sykloalkyyliä, R_6 merkitsee myös alempialkyyliä tai alempialkoksia, mitkä tähteet on substi-

tuoitu 3 - 5 hiiliatomia sisältävällä sykloalkyylillä, fenyylillä, alempialkoksilla tai karbamoyylillä, X on O, sekä näiden yhdisteiden suolat, etenkin niiden terapeuttisesti käytettävät suolat.

Erittäin mielenkiintoisia ovat kaavan III



(III)

mukaiset yhdisteet, joissa R_3 merkitsee vetyä tai alempialkyyliä, R_7 merkitsee syaania, alempialkoksikarbonyyliä, pyrrolyyliä, morfolinoa, 3 - 6 hiiliatomia sisältävää alkenyylioksia, 3 - 6 hiiliatomia sisältävää alkinyylioksia tai 1 - 3 hiiliatomia sisältävää alkoksia, joka on substituoitu syklopropyylillä, ja näiden yhdisteiden suolat, etenkin niiden terapeuttisesti käytettävät suolat.

Kaavojen I, II ja III mukaiset yhdisteet voivat esiintyä kahdessa isomeerisessä muodossa, joissa molemmat tähteet ovat sykloheksaanirenkaassa (s.o. molemmat 1,4-sykloheksyleeni-substituentit) joko cis- tai trans-asemassa toistensa suhteen. Edelleen asymmetrisellä hiiliatomilla, joka sisältää OR-tähteen, joka voi olla hydroksi, alkanoyylioksi tai aroyylioksi, voi olla keksinnön mukaisissa yhdisteissä joko S- tai R-konfiguraatio. Tästä syystä voivat keksinnön mukaiset yhdisteet esiintyä stereoisomeerien muodossa, esim. geometrisinä isomeereinä, rasemaatteina, puhtaina enantiomeereinä tai näiden seoksina, jotka kaikki kuuluvat esillä olevan keksinnön puitteisiin.

Parhaimpana pidetään keksinnön mukaisia yhdisteitä, esimerkiksi kaavojen I, II tai III mukaisia yhdisteitä, joissa molemmat 1,4-sykloheksyleeni-substituentit ovat cis-asemassa toistensa suhteen.

Edelleen parhaimpina pidetään niitä enantiomeerejä, joissa hydroksi-, alkaloyylioksi- tai aroyylioksiryhmän

sisältävällä hiiliatomilla on S-konfiguraatio.

Aivan erityisen mielenkiintoisia ovat kaavan III mukaiset yhdisteet, joissa R_3 merkitsee vetyä ja R_7 allyylioksia, propargyylioksia tai syklopropyylimetoksia, näiden yhdisteiden stereoisomeerit ja enantiomeerit ja niiden suolat, etenkin niiden terapeuttisesti käytettävät suolat. Erittäin edullisia ovat tällöin cis-stereoisomeerit ja S-enantiomeerit

Keksinnön mukaisten yhdisteiden määrittämiseksi käytetyt yleiset käsitteet merkitsevät seuraavaa esillä olevan keksinnön puitteissa.

Aromaattinen tähde merkitsee mieluummin fenyyliä, naftyyliä, pyridyyliä, kinolyyliä, isokinolyyliä, indolyyliä tai 1,2,5-tiadiatsolyyliä. Osittain hydrattuna, bisyklisenä, karbosyklisenä tai heterosyklisenä aromaattisena tähteenä on mieluummin tetrahydronaftyyli, tetrahydrokinolyyli tai tetrahydroisokinolyyli. Yllä mainittujen bisyklisten tähteiden mahdollisesti fenyyli- tai fenyleeni-osassa olevina substituentteina on mieluummin alempialkoksi, esim. metoksi, alempialkyyli, esim. metyyli, halogeeni, esim. kloori, hydroksi tai trifluorimetyyli. Mahdollisesti heterosyklissä tai bisyklisten tähteiden osittain hydratussa renkaassa olevina substituentteina on mieluummin alempialkoksi, alempialkyyli. halogeeni, hydroksi, syaani, karbamoyyli, substituoitu amino, (alkyleeni, oksa-alkyleeni tai tia-alkyleeni)-imino, esim. morfolino, ja okso yllä mainittujen osittain hydrattujen bisyklisten tähteiden ollessa kyseessä.

Alkenyylitähde, sellaisenaan tai esimerkiksi alkenyylioksissa esiintyvänä, merkitsee haarautumatonta tai haarautunutta alkenyyliä, jossa on mieluummin korkeintaan 7 hiiliatomia, esim. 2-propenyyli (allyyli), 2-butenyyli, 2-metyyli-propenyyli tai 2-metyyli-2-butenyyli.

Alkinyylitähde, sellaisenaan tai esimerkiksi alkinyylioksissa esiintyvä, merkitsee haarautumatonta tai

haarautunutta alkinyyliä, joka sisältää mieluummin korkeintaan 7 hiiliatomia, esim. 2-propinyyli (propargyyli), 2-butinyyli tai 2-pentinyyli.

Käsite "alempi" määrittää yllä tai seuraavassa mainituissa tähteissä tai yhdisteissä korkeintaan 7, mieluummin 4, etenkin 1 tai 2 hiiliatomia sisältävää.

Alempialkyyliryhmä sisältää mieluummin 1 - 4 hiiliatomia ja se merkitsee esimerkiksi etyyliä, propyyliä, butyyliä tai etenkin metyyliä.

Alempialkoksikarbonyyliryhmä sisältää mieluummin 1 - 4 hiiliatomia alkoksiosassa ja se merkitsee esimerkiksi metoksikarbonyyliä, propoksikarbonyyliä, isopropoksikarbonyyliä tai etenkin etoksikarbonyyliä.

Alempi alkenyyliryhmä voi olla haarautunut tai haarautumaton, se sisältää mieluummin 1 - 7 hiiliatomia ja merkitsee etenkin 1,2-etyleeniä, 1,3-propyleeniä, 1,4-butyleeniä tai 1,5-pentyleeniä.

Sykloalkyyli on mieluummin syklopropyyli, syklopentyyli, sykloheksyyli tai sykloheptyyli. Oksa-alkyleeni-imino on mieluummin morfolino; tia-alkyleeni-imino on mieluummin tiomorfolino; alempialkyleeni-imino merkitsee mieluummin pyrrolidinoa tai piperidinoa.

Aroyyli on mieluummin bentsoyyli; 1 - 3 alempialkyyli-, alempialkoksi-, halogeeni- tai trifluorimetyylitähteellä substituoitu bentsyyli tai heteroaroyyli, esim. nikotinyyli.

Alempialkanoyyli on mieluummin asetyyli, propionyyli tai butyryyli.

Alempialkoksi on mieluummin etoksi, propoksi, isopropoksi tai etenkin metoksi.

Alempialkyylitio on mieluummin etyylitio, propyylitio tai etenkin metyylitio.

Alempialkyylisulfinyyli on mieluummin etyylisulfinyyli, propyylisulfinyyli tai etenkin metyylisulfinyyli.

Alempialkyylisulfonyyli on mieluummin etyylisulfo-

nyyli, propyylisulfonyyli tai etenkin metyylisulfonyyli.

Alempialkoksikarbonyyliamino on mieluummin etoksikarbonyyliamino tai metoksikarbonyyliamino.

Halogeeni on mieluummin fluori tai kloori, mutta se voi merkitä samoin bromia tai jodia

Alkyyliamino on mieluummin mono- tai di-(metyyli, etyyli, propyyli)-amino.

Alkyylikarbamoyyli on mieluummin mono- tai di-N-(metyyli, etyyli, propyyli)-karbamoyyli.

Alkyylisulfamoyyli on mieluummin mono- tai di-N-(metyyli, etyyli, propyyli)-sulfamoyyli.

Alkanoyyliamino on mieluummin asetyyliamino tai propionyyliamino.

Alkyylisulfonyyliamino on mieluummin metyylisulfonyyliamino tai etyylisulfonyyliamino.

Mainitut kaavan I mukaiset yhdisteet muodostavat happoadditiosuoloja, jotka ovat mieluummin terapeuttisesti käytettävien, epäorgaanisten tai orgaanisten happojen suoloja, kuten esimerkiksi vahvojen mineraalihappojen, esimerkiksi halogeenivetyhappojen, esim. suolahapon tai bromivetyhapon; rikki-, fosfori-, typpi- tai perkloorihapon; alifaattisten tai aromaattisten karboksyylihappojen tai sulfonihappojen, esim. muurahais-, etikka-, propioni-, meripihka-, glykoli-, maito-, omena-, viini-, glukoni-, sitruuna-, maleiini-, fumaari-, pyruviini-, fenyylietikka-, bentsoe-, 4-aminobentsoe-, antraniili-, 4-hydroksibentsoe-, salisyyli-, 4-aminosalisyyli-, pamoe-, nikotiini-; metaanisulfoni-, etaanisulfoni-, hydroksietaanisulfoni-, bentseenisulfoni-, p-tolueenisulfoni-, naftaliinisulfoni, sulfaniili-, sykloheksyylisulfamiinihapon; tai askorbiinihapon suoloja.

Täydennyksenä yllä mainittuihin farmaseuttisesti käytettäviin suoloihin ovat keksinnön kohteena myös kaikki "prodrug"-johdannaiset, esimerkiksi keksinnön mukaisten alkoholien (kaavan I mukaisten yhdisteiden, joissa R on vety) terapeuttisesti käytettävät esterit, jotka voidaan muun-

taa solvolyysillä tai fysiologisissa olosuhteissa mainituiksi alkoholeiksi.

Tällaisia estereitä ovat mieluummin alempialkanoyyliesterit, esimerkiksi asetyyli- tai isobutyryyliesteri; aroyyliesterit, esim. bentsoyyli- tai nikotinoyyliesteri; karbamoyyliesterit (karbamaatit), esim. N-etyylikarbamoyyli- tai N-metyylikarbamoyyliesteri.

Edellä olevan keksinnön mukaisilla yhdisteillä on arvokkaita farmakologisia ominaisuuksia, ensisijassa kardiovaskulaarisia, esimerkiksi antihypertensiivisiä tai sydämeen vaikuttavia vaikutuksia, jotka johtuvat mm. niiden estovaikutuksesta β-adrenergisiin reseptoreihin. Tämä yhteisvaikutus perustuu keksinnön mukaisten yhdisteiden voimakkaaseen affiniteettin β-adrenergisten reseptoreiden suhteen. Tämän keksinnön mukaisissa yhdisteissä, joilla sinänsä ei ole lainkaan tai vain vähäinen β-stimuloiva aktiviteetti, tämä β-reseptori-adrenerginen reseptoriaffineetti johtaa voimakkaaseen adrenergiseen estovaikutukseen. Lisäksi on keksinnön mukaisilla yhdisteillä α-adrenergisiä salpausvaikutuksia, jotka voivat samoin edistää esim. niiden antihypertensiivistä vaikutusta, jolloin niillä ei ole laajalti taipumusta aiheuttaa ortostaattista hypotensiota.

Yllä mainitut farmakologiset ominaisuudet voidaan osoittaa in vitro tai in vivo eläinkokeilla, mieluummin nisäkkäissä, kuten rotissa, kissoissa, koirissa tai niiden eristetyissä elimissä. Eläimet voivat olla joko normotensiivisiä tai hypertensiivisiä, esim. geneettisesti hypertensiivisiä rottia, tai renaalisesti hypertensiivisiä rottia tai koiria, tai koiria, joiden natrium on poistettu. Mainitut yhdisteet voidaan antaa niille enteraalisesti tai parenteraalisesti, mieluummin oraalisesti tai intravenoosisesti, esim. gelatiinikapseleilla tai tärkkelystä sisältävien suspensioiden tai vast. vesipitoisten liuosten muodossa. Käytetty annos voi olla noin 0,01 - 100 mg/kg/päivä, mieluummin noin 0,05 - 50 mg/kg/päivä, etenkin noin 0,1 - 30 mg/kg/päivä.

in vivo verenpainetta alentava vaikutus voidaan rekisteröidä suoraan katetrilla, joka on viety esim. koiran reisivaltimoon, tai välillisesti verenpainemittaukselle (sfygmomanometrialla) rotan hännästä, ja välityslaitteella. Verenpaine määritetään ennen vaikuttavan aineen antoa ja sen jälkeen mmHg:nä. Siten ovat esim. tämän keksinnön edustavat yhdisteet, jotka on esitetty esimerkeissä, hyvin vaikuttavia hypertensiivisissä rotissa tai koirissa jo alhaisina oraalisina 10 mg:n/kg/päivä annoksina annostettaessa.

Siten voidaan osoittaa antihypertensiivinen vaikutus ja sydämen lyöntitiheyden lasku spontaanisti hypertensiivisissä rotissa niin, että mitataan välillisesti sfygmomanometrialla rotan hännästä systolinen paine. Valveilla olevat rotat suljetaan häkkeihin, jotka ovat miellyttävän lämpimässä tilassa. Sen jälkeen kun on mitattu verenpaineen ja sydämenlyöntitiheyden kontrolliarvot, testiyhdisteet annetaan oraalisesti kerran päivässä 2 tai 4 peräkkäisenä päivänä. Verenpaine määritetään tavallisesti 24 tuntia ensimmäisen annoksen jälkeen ja sitten kulloinkin 2,0, 4,0 ja 24 tuntia jokaisen päivättäisen annoksen jälkeen, ja vaikutusta verrataan sellaisissa rotissa esiintyvään vaikutukseen, jotka on käsitelty kantoaineella.

Keksinnön mukaisten yhdisteiden tyypillisinä edustajina on esimerkkien 1, 2 ja 3m mukaisilla yhdisteillä selvä antihypertensiivinen ja bradykardinen (s.o. sydämenlyöntitiheyttä alentava) vaikutus, kun niitä annetaan spontaanisti hypertensiivisille rotille 10 mg:n/kg alhaisissa tai alhaisemmissa annoksissa.

Antihypertensiivistä ja bradykardista vaikutusta tutkitaan samoin valveilla olevissa kroonisesti hypertensiivissä koirissa; hypertensio aikaansaadaan tällöin heikentämällä munuaistoimintaa. Valtimopaine rekisteröidään femuraalisen valtimon suoran perkutaanisen punktion avulla käyttämällä neulaa, joka on liitetty välityslaitteeseen. Kontrollitietojen ottamisen jälkeen koiria käsitellään

oraalisesti kerran päivässä 4 päivän ajan testiyhdisteen sisältävillä kapseleilla. Verenpaine ja sydämenlyöntitiheys määritetään kulloinkin 1, 5, 3 , 6 ja 24 tuntia päivittäisen annoksen jälkeen ja tuloksia verrataan ennen käsittelyä saatujen kontrolliarvojen tuloksiin.

Esimerkiksi voivat esimerkkien 1 ja 3m mukaiset yhdisteet annettaessa niitä oraalisesti 10 mg/kg saada aikaan reaalisesti hypertensiivisissä koirissa keskimääräisen valtimopaineen keskeytymättömän alenemisen ja alentaa sydämenlyöntitiheyttä.

β-adrenergiset reseptorisitomisominaisuudet, jotka osoittavat mainittujen uusien yhdisteiden β-adrenergisen säätävän, esim. salpaavan vaikutuksen, määritetään β-reseptorisitomistestissä in vitro julkaisussa Life Sciences 17, 993 (1975) esitetyn menetelmän muunnelman mukaisesti.

^{3}H-dihydroaprenoloni sidotaan spesifisesti aivokalvovalmisteilla ja tämä vaikutus estetään β-adrenergisten reseptoreiden tunnetuilla agonisteilla ja antagonisteilla.

Sitomistestissä laitetaan kalvovalmisteen (joka vastaa suunnilleen 2 mg (vasikanaivohäntää) suspension 2 ml:n näytteitä jäällä jäähdytettyihin reagenssilaseihin, jotka sisältävät ^{3}H-dihydroalpreponolia testiyhdisteen kanssa tai ilman sitä, tuoreeltaan liuotettuna 0,1%:seen askorbiinihappoon. ^{3}H-dihydroalpreponolin loppukonsertraatio on 1,0 nM. Testiyhdisteet tarkastetaan laajassa konsentraatiosarjassa. Reagenssilasit inkuboidaan 10 minuuttia 37°C:ssa, ja suspensiot suodatetaan sitten heti tyhjiössä lasikuitusuodattimilla. Suodattimet pestään 15 ml:lla kylmää 50 nM tris-HCl (pH 7,9 25°C:ssa), laitetaan yhdessä tuikeliliuoksen kanssa tuikeampulleihin, ravistetaan ensin 90 minuuttua ja sitten tutkitaan laskuputkella radioaktiivisuuden suhteen.

IC_{50}-arvot (jotka osoittavat testiyhdisteiden konsentraation, joka tarvitaan vähentämään 1,0 nM ^{3}H-dihydroalprenololi-liuoksen spesifisen sitoutumisen 50%:lla), määritetään graafisesti.

Keksinnön mukaiset yhdisteet estävät dihydroalprenolo-

lin β-reseptorimuodostusta vain 5 nM:n (5 x 10^{-9}M9 tai tämän alle olevilla IC_{50}-arvoilla. Esimerkiksi esimerkkien 1, 2a, 2b ja 3c mukaisilla yhdisteillä on n. 80,5, 50 tai vast. 4 nM:n IC_{50}-arvot.

Keksinnön mukaisten yhdisteiden antagonistinen vaikutus β-adrenergisiin reseptoreihin voidaan osoittaa in vitro marsun pikkuaivoista otetulla adenylaattisyklaasivalmisteen epinefriini-aktivoinnin antagonismilla. (J. Neurochemistry, 22, 1031 (1947)). Esimerkiksi on esimerkkien 1, 2a ja 3b mukaisilla yhdisteillä n. 3 - 5 nM:n (3 - 5 x 10^{-9}M) IC_{50}-arvo, mikä osoittaa voimakkaan β-adrenergisen salpauksen.

α-adrenergiset reseptorisitomisominaisuudet, jotka osoittavat α-reseptorinsalpausominaisuudet, osoitetaan esim. in vitro tunnetun α-salpaajan praksokiinin (^{3}H-pratsokiini) sitoutumisen estolla rotan etuaivoista olevaan synaptosonaaliseen membraanivalmisteeseen (Naunyn-Schmiedebergs Aech. Pharmacol. 308, 223 (1979).

Esimerkiksi esimerkkien 1, 2a, 3b ja 3m mukaiset yhdisteet vaikuttavat yllä selitetyissä α-reseptorinsitomistestissä IC-arvoilla, jotka ovat 1μM (1 x 10^{-6}M).

Keksinnön mukaisten yhdisteiden antiglaukooma-vaikutus ilmenee intraokulaarisesta paineenlaskusta, joka voidaan todistaa nisäkkäissä, esim. normotensiivisissä kaneissa, olennaisesti julkaisussa D.E. Potter und J.M. Rowland, Experimental Eye Research 27, 615-625 (1978) esitetyn menetelmän mukaisesti. Intraokulaarinen paineenlasku määritetään seuraavasti: 2 x 50 μl steriloidussa vedessä olevaa testiyhdisteen liuos erilaisissa konsertraatioissa laitetaan 3-4 kg painaville koiraspuolisille, uusseelantilaisille albinokaneille, kulloinkin toiseen silmään, ja 2 x 50 μl kantoainetta laitetaan kontrollia varten vastapuoliseen silmään. Kummankin silmän intraokulaarinen paine (mm Hg) mitataan suoraan ennen käsittelyä tonometrisesti ja sitten 1,2 vast. 3 tuntia antamisen jälkeen. Määritetään intraokulaarisen paineen ero käsitellyn silmän

ja kontrollisilmän välillä.

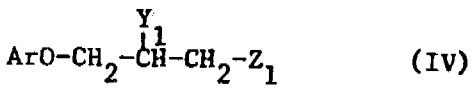
Esimerkiksi osoittavat esimerkkien 1 ja 2a mukaiset keksinnön yhdisteet n. 20 vast. 6,4 nM:n konsertraatiossa intraokulaarisen paineen selvää vähenemistä.

Siten voidaan esillä olevan keksinnön mukaisia yhdisteitä käyttää nisäkkäissä α- ja β-adrenergisinä salpaajina, edelleen kardiovaskulaarisina vaikuttavina aineina, etenkin antihypertensiivisinä ja sydämenlyöntitiheyttä alentavina aineina, esimerkiksi hoidettaessa, käsiteltäessä ja ennaltaehkäistäessä kardiovaskulaarisia tiloja, kuten hypertoniaa tai sydämenhäiriöitä, kuten myokardi-infarkteja, sydämenrytmihäiriöitä tai Angina pectorista, ja/tai muita tiloja, jotka mm. reagoivat β-adrenergiseen salpaukseen, kuten liikakiihottumista, ahdistuksia, glaukoomaa tai migreeniä. Niitä voidaan käyttää myös välituotteina muiden arvokkaiden tuotteiden, etenkin farmakologisesti vaikuttavien valmisteiden valmistamiseksi.

Esillä olevan keksinnön kohteena ovat myös menetelmät kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi. Mikäli seuraavassa ei ole toisin määritetty, on substituenteilla Ar, R, R_1 - R_4 ja X sama merkitys, joka on esitetty yllä kaavan I yhteydessä.

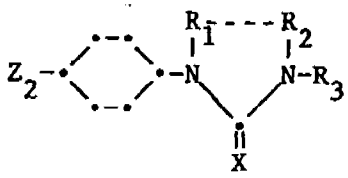
Esillä olevan keksinnön mukaiset yhdisteet valmistetaan sinänsä tunnettujen menetelmien mukaisesti siten, että

a) kaavan IV



(IV)

mukainen yhdiste kondensoidaan kaavan V



(V)

mukaisen yhdisteen kanssa, joissa toinen tähteistä Z_1 ja Z_2 merkitsee reaktiokykyistä esteröityä hydroksiryhmää ja toinen ryhmää NHR_4, ja Y_1 merkitsee hydroksia, alkanoyylioksia

tai joissa Y_1 ja Z_1 merkitsevät yhdessä epoksiryhmää, Z_2 merkitsee aminoryhmää NHR_4, ja substituenteilla Ar, R_1, R_2, R_3, R_4 ja X on yllä esitetyt merkitykset; haluttaessa muunnetaan saatu kaavan I mukainen yhdiste joksikin toiseksi kaavan I mukaiseksi yhdisteeksi; ja/tai haluttaessa muunnetaan saatu vapaa yhdiste suolaksi tai saatu suola vapaaksi yhdisteeksi tai joksikin toiseksi suolaksi; ja/tai haluttaessa erotetaan saatu isomeeriseos isomeereiksi tai lohkaistaan saatu rasemaatti molemmiksi enantiomeereiksi.

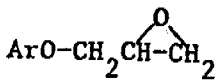
Reaktiokykyinen esteröity hydroksiryhmä Z_1 tai Z_2 on hydroksiryhmä, joka on esteröity vahvalla hapolla, etenkin vahvalla epäorgaanisella hapolla, kuten esim. halogeenivetyhapolla, esim. suolahapolla, bromi- tai jodivetyhapolla, tai rikkihapolla, tai vahvalla orgaanisella hapolla, etenkin vahvalla orgaanisella sulfonihapolla, kuten esim. alifaattisella tai aromaattisella sulfonihapolla, esim. metaanisulfonihapolla, 4-metyylifenyylisulfonihapolla tai 4-bromifenyylisulfonihapolla.

Mainittu reaktiokykyinen esteröity hydroksiryhmä on etenkin halogeeni, esim. kloori, bromi tai jodi, tai alifaattisesti tai aromaattisesti substituoitu sulfonyylioksi, esim. fenyylisulfonyylioksi tai 4-metyylifenyylisulfonyylioksi (tosyylioksi).

Yllä mainittu reaktio suoritetaan sinänsä tunnetulla tavalla liuottimen tai useiden liuottimien läsnäollessa ja tarvittaessa jäähdyttämällä tai lämmittämällä, esimerkiksi lämpötilavälillä n. -20°C - n. 150°C avoimessa tai suljetussa astiassa ja/tai inertin kaasun, esimerkiksi typen atmosfäärissä. Jos käytetään lähtöainetta, jossa on reaktiokykyinen esteröity hydroksiryhmä, reaktio suoritetaan edullisesti emäksisissä olosuhteissa, kuten epäorgaanisen emäksen,esim. alkalimetalli- tai maa-alkalimetallikarbonaatin tai -hydroksidin läsnäollessa tai orgaanisen emäksen, kuten esim. alkalimetalli-alempialkanolaatin läsnäollessa ja/tai emäksisen reaktioväliaineen yli-

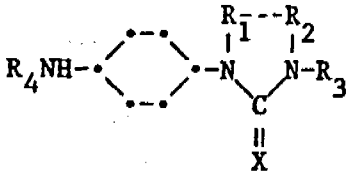
määrässä.

Etenkin valmistetaan kaavan I mukaisia yhdisteitä siten, että kaavan VI



(VI)

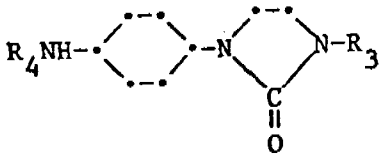
mukainen oksiraani kondensoidaan kaavan VII



(VII)

mukaisen amiinin tai sen jonkin stereoisomeerin kanssa, joissa R_1 ja R_2 merkitsevät toisistaan riippumatta vetyä tai alempialkyyliä; tai R_1 ja R_2 merkitsevät yhdessä 2 - 7 hiiliatomia sisältävää alkyleeniä, joka erottaa molemmat typpiatomit, joihin se liittyy, 2 - 4 hiiliatomilla, R_3 ja R_4 merkitsevät toisistaan riippumatta vetyä tai alempialkyyliä, ja X on okso tai tio.

Parhaimpana pidettyjä kaavan VII mukaisia välituotteita ovat kaavan VIII



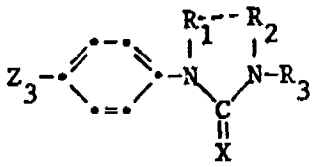
(VIII)

mukaiset yhdisteet tai niiden stereoisomeerit, edullisesti cisisomeerit, joissa R_3 ja R_4 merkitsevät vetyä tai alempialkyyliä.

Kaavan IV (ja esim. VI) mukaiset lähtöaineet ovat kirjallisuudesta tunnettuja tai ne voidaan valmistaa sinänsä tunnettujen menetelmien mukaisesti, esim. kuten tämän keksinnön esimerkeissä on havainnollistettu. Esimerkiksi valmistetaan kaavan IV mukaista raseemisia tai optisesti aktiivisia lähtöyhdisteitä siten, että ensin kondensoidaan kaavan ArOh mukaiset yhdisteet tai niiden alkalimetallijohdannaiset esim. raseemisen tai optisesti aktiivisen epikloorihydriinin tai bentsyyli-2,3-epoksipropyylieetterin kanssa ja saadut tuotteet hydrogenolysoidaan, asyloidaan ja/tai syklisoidaan.

Kaavojen VII ja VIII mukaiset lähtöaineet (kaavan V

mukaiset yhdisteet, joissa Z_2 = NHR_4) valmistetaan mieluummin siten, että esim. hydrataan kaavan IX



(IX)

mukaisia yhdisteitä, joissa Z_3 on R_4NH, nitro tai asyyli-NHR_4, substituenteilla R_1, R_2, R_3, R_4 ja X on yllä määritellyt merkitykset; asyyli-NHR_4 on asyloitu NHR_4, esim. (alkoksikarbonyyli- tai aralkoksikarbonyyli-, esim. -tert. butyylioksikarbonyyli-, karbobentsoksi-; alempialkanoyyli-, esim. asetyyli- tai trifluoriasetyyli)-substituoitu NHR_4.

Kaavan IX mukaisten yhdisteiden hydraus suoritetaan sinänsä tunnettujen menetelmien mukaisesti, mieluummin katalyyttisesti aktivoidulla vedyllä, kuten esim. vedyllä esim. platina-, palladium-, nikkeli-, mieluummin rodiumkatalysaattorin läsnäollessa, liuottimessa, kuten esim. vedessä, etikkahapossa tai etanolissa, huoneenlämpötilassa tai korotetussa lämpötilassa, ja normaalissa tai korotetussa paineessa, esim. 3 atmosfäärin paineessa.

Yhdisteet, jotka saadaan hydraamalla kaavan IX mukaiset yhdisteet, joissa Z_2 on asyyli-NHR_4, muunnetaan kaavan VII mukaisiksi yhdisteiksi (kaavan V mukaiset yhdisteet, joissa Z_2 = NHR_4) siten, että lohkaistaan asyyli-suojaryhmä esimerkiksi hydrolysoimalla vesipitoisella emäksellä, kuten esim. natronlipeällä tai vesipitoisella hapolla, kuten esim. suolahapolla, tai hydraamalla vedyllä katalysaattorin, kuten esim. palladiumin läsnäollessa.

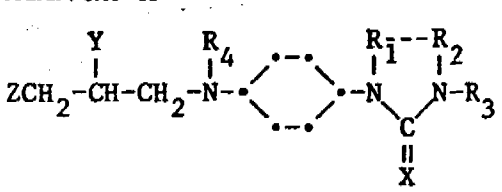
Edelleen voidaan vastaavat kaavojen VII ja VIII mukaiset välituotteet, joissa R_4 on vety, muuntaa kaavojen VII tai VIII mukaisiksi välituotteiksi, joissa R_4 on alempialkyyli, esim. alkyloimalla reaktiokykyisellä esteröidyllä alempialkanolilla kuten esim. alempialkyylihalogenidilla tai pelkästään alkyloinnin olosuhteissa, esim. formaldehydillä muurahaishapon läsnäollessa, tai asetonilla natriumsyaaniboorihydridin läsnäollessa.

Kaavojen V, VII ja VIII mukaiset välituotteet voi-

daan saada cis- tai trans-isomeereinä tai cis/trans-seoksina.Kun saadaan cis/transisomeeriseos, isomeerit voidaan erottaa tekniikan tasoa vastaavilla menetelmillä,esim. kromatografian tai kiteyttämisen avulla. Edullisesti eristetään kaavojen VII ja VIII mukaisten amiinien cis-isomeerit, jotka johtavat esillä olevan keksinnön parhaimpina pidettyihin yhdisteisiin, joko vapaina emäksinä tai happoadditiosuoloina.

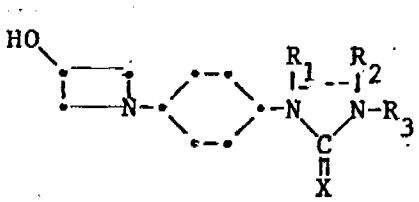
Eräs toinen menetelmä kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi on sellainen, että

b) kaavan ArOH mukainen yhdiste, mieluummin metallisuolan, esim. alkalimetalli-johdannaisen muodossa kondensoidaan kaavan X



(X)

mukaisen yhdisteen kanssa, jossa Z merkitsee reaktiokykyistä esteröityä hydroksia ja Y on OR; tai Z ja Y muodostavat yhdessä epoksiryhmän; ja substituenteilla Ar, R, R_1, R_2, R_3, R_4 ja X on yllä määritellyt merkitykset ja joissa amino- ja hydroksiryhmät sekä muut funktionaaliset ryhmät esiintyvät mahdollisesti suojatussa muodossa, tai kaavan XI



(XI)

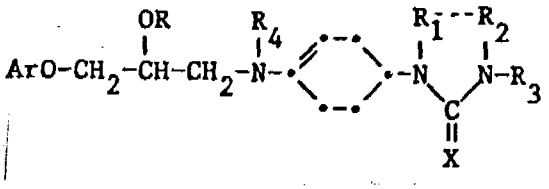
mukaisen yhdisteen kanssa, joissa substituenteilla R_1, R_2, R_3 ja X on yllä mainitut merkitykset ja joissa hydroksi voi samoin esiintyä mahdollisesti suojatussa muodossa, ja haluttaessa muunnetaan saatu kaavan I mukainen yhdiste toiseksi keksinnön mukaiseksi yhdisteeksi.

Yllä mainitut kondensaatiot voidaan suorittaa sinänsä tunnetuilla menetelmillä, edullisesti inertissä liuottimessa, huoneenlämpötilassa tai korotetussa lämpötilassa ja mieluummin inertin kaasun atmosfäärissä.

Kaavan XI mukaiset välituotteet voidaan saada syklisoimalla kaavan X mukainen yhdiste, jossa Z merkitsee reaktiokykyistä esteröityä hydroksia, Y on hydroksi ja R_4 merkitsee vetyä. Kaavan mukaiset välituotteet voidaan valmistaa kondensoimalla kaavan VII mukainen amiini esim. epikloorihydriinin kanssa.

Eräs toinen mahdollisuus kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi on sellainen, että

c) pelkistetään kaavan XII

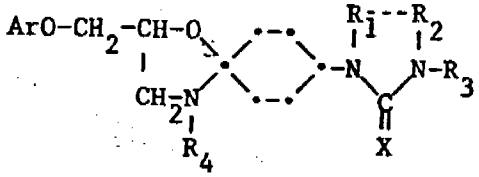


(XII)

mukainen yhdiste, tai, kun R_4 merkitsee vetyä, sen tautomeeri, jolloin substituenteilla Ar, R,R_1, R_2, R_3, R_4 ja X on yllä määritellyt merkitykset, ja haluttaessa muunnetaan saatu kaavan I mukainen yhdiste joksikin toiseksi keksinnön mukaiseksi yhdisteeksi.

Pelkistys voi tapahtua joko hydraamalla katalyyttisesti, esim. vedyllä katalysaattorina käytetyn Raney-nikkelin läsnäollessa, tai pelkistysaineella, kuten esim. natriumsyaaniboorihydrillä, jolloin reaktio suoritetaan sinänsä tunnettujen menetelmien mukaisesti, esimerkiksi liuottimessa, kuten etanolissa, mieluummin huoneenlämpötilassa tai hieman korotetussa lämpötilassa.

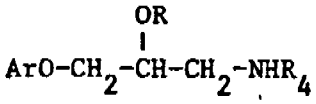
Kaavan XII mukaiset välituotteet, joissa R merkitsee vetyä, voivat esiintyä isomeereinä, kuten kaavassa XIIa



(XIIa)

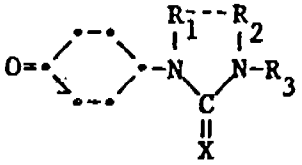
on esitetty.

Kaavojen XII ja XIIa mukaiset välituotteet voidaan valmistaa esim. in situ kondensoimalla kaavan XIII



(XIII)

mukainen amiini kaavan XIV



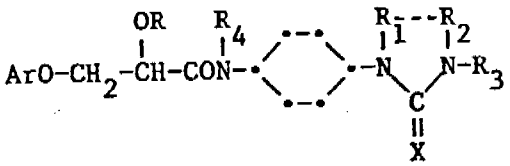
(XIV)

mukaisen ketonin kanssa, jolloin tällainen kondensointi tapahtuu joko spontaanisti tai mieluummin dehydratisointiaineen, kuten booritrifluoridin, magnesiumsulfaatin tai molekyyliseulan läsnäollessa.

Kaavan XIII mukaiset amiinit, joista lähdetään, voidaan saada kondensoimalla kaavan VI mukainen yhdiste yhdisteen R_4NH_2 kanssa aminolyysin vakio-olosuhteissa. Kaavan XIV mukaiset ketonit voidaan valmistaa sitten jälleen hapettamalla kaavan VII mukaisia yhdisteitä, esimerkiksi alkalimetallihypokloriitilla, mieluummin faasinsiirtokatalyysin olosuhteissa, kuten on esitetty julkaisussa Tetrahedron Letters 1976, 1641.

Edelleen voidaan esillä oevan keksinnön mukaiset yhdisteet valmistaa siten, että

d) pelkistää kaavan XV



(XV)

mukainen yhdiste, ja haluttaessa muunnetaan saatu kaavan I mukainen yhdiste joksikin toiseksi keksinnön mukaiseksi yhdisteeksi.

Pelkistys suoritetaan esimerkiksi yksinkertaisilla tai komplekseilla kevytmetallihydrideillä, kuten esim. alunalla, boraanilla tai litiumalumiinihydridillä, tekniikasta hyvin tunnettujen metallien mukaisesti.

Kaavan XV mukaiset välituotteet voidaan puolestaan valmistaa kondensoimalla kaavan XVI

mukainen happo, mikäli R merkitsee vetyä, mahdollisesti suojatussa muodossa tai sen jonkin reaktiokykyisen funktionaalisen johdannaisen, esim. happokloridin tai seka-anhydridin muodossa, kaavan VII mukaisen amiinin kanssa hyvin tunnetun amidien valmistusmenetelmän mukaisesti.

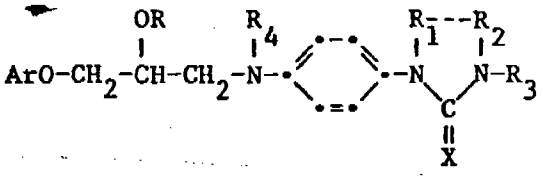
Kaavan XVI mukaisen vapaan karboksyylihapon kondensointi kaavan VII mukaisen amiinin kanssa suoritetaan mieluummin kytkentäreagenssin, kuten esim. disykloheksyylikarbodi-imidien tai 1,1'-karbonyyli-di-imidatsolin läsnäollessa.

Kaavan XVI mukaisen yhdisteen reaktiokykyisen funktionaalisen johdannaisen kondensointi kaavan VII mukaisen amiinin kanssa tapahtuu spontaanista tai emäksien, kuten esim. kaliumkarbonaatin, pyridiinin tai trietyyliamiinin läsnäollessa, inertissä liuottimessa, kuten esim. metyleenikloridissa, huoneenlämpötilassa tai korotetussa lämpötilassa.

Kaavan XVI mukaiset hapot voidaan valmistaa olennaisesti US-patentissa 3,699,097 esitetyn menetelmän mukaisesti, esimerkiksi kondensoimalla ArOH kloorimaitohapon kanssa vesipitoisessa natronliemessä.

Edelleen voidaan esillä olevan keksinnön mukaiset yhdisteet valmistaa siten, että

e) kaavan XVII



(XVII)

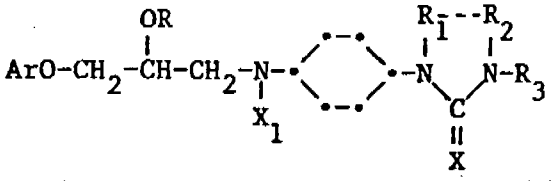
mukainen yhdiste pelkistetään, ja haluttaessa muunnetaan kaavan I mukainen yhdiste joksikin toiseksi keksinnön mukaiseksi yhdisteeksi.

Pelkistys suoritetaan edullisesti esim. selektiivisen katalyyttisen hydrauksen avulla vedyllä katalysaattorin, esim. nikkelin, rodiumin tai platinan läsnäollessa, mieluummin happamessa väliaineessa, kuten esim. etikkahapossa tai etanolissa nimeraalihapon läsnäollessa. Mainittu pelkistys on ennenkaikkea silloin hyödyllinen, kun Ar merkitsee tähdettä, joka on hydrausolosuhteissa suhteellisen resistentti.

Kaavan XVIII mukaiset lähtöyhdisteet voidaan valmistaa kondensoimalla kaavan IV mukainen yhdiste kaavan IX mukaisen yhdisteen kanssa, jossa Z_3 on R_4NH, jolloin olosuhteet voidaan valita samoiksi kuin kondensoitaessa kaavan IB mukaisia yhdisteitä kaavan V mukaisten yhdisteiden kanssa, joissa Z_2 on NHR_4.

Vielä eräs menetelmä kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi on sellainen, että

f) kaavan XVIII



(XVIII)

mukaisessa yhdisteessä, jossa X_1 merkitsee lohkaistavaa, vedyllä korvattavaa tähdettä, korvataan tämä vedyllä, ja haluttaessa muunnetaan saatu yhdiste joksikin toiseksi keksinnön mukaiseksi yhdisteeksi.

Lohkaistava ryhmä X_1 voidaan korvata vedyllä solvolyysillä, kuten hydrolyysillä, alkoholyysillä tai asidolyylillä, tai pelkistämällä, mukaanlukien hydrogenolyysillä. Sopiva hydrogenolyysillä lohkaistava ryhmä X_1 on α-aryyli-alempialkyyliryhmä, mieluummin 1-fenyyli-alempialkyyliryhmä, etenkin bentsyyli. Ryhmänä X_1 vo- olla myös tähde, joka voidaan lohkaista solvolyysillä, kuten hydrolyysillä tai asidolyysillä, tai myös pelkistyksen avulla. Tällaisena tähteenä on vastaava asyylitähde, kuten orgaanisen kabroksyylihapon asyylitähde, kuten asetyyli tai aroyyli, kuten bentsyyli, edelleen hiilihapon puoliesterin

asyylitähde, kuten alempialkoksikarbonyyli, esim. metoksikarbonyyli, etoksikarbonyyli tai tert.-butyylioksikarbonyyli, 2-halogeenialempialkoksikarbonyyli, esim. 2,2,2-trikloorietoksikarbobyyli tai 2-jodietoksikarbonyyli, mahdollisesti substituoitu 1-fenyylialempialkoksikarbonyyli, esim. bentsyylioksikarbonyyli tai difenyylimetoksikarbonyyli, tai aroylimetoksikarbonyyli, esim. fenasyylioksikarbonyyli, edelleen mahdollisesti substituoitu 1-polyfenyylialempialkyyliryhmä, jossa substituenteilla, ensisijassa fenyyliosan substituenteilla on esim. yllä mainittu merkitys, ja merkitsevät ensisijassa trityyliä.

Hydrogenolyyttisesti lohkaistavat tähteet X_1, etenkin mahdollisesti substituoidut 1-fenyylialempialkyyliryhmät, edelleen myös sopivat asyyliryhmät, kuten mahdollisesti substituoitu 1-fenyylialempialkoksikarbonyyli, voidaan lohkaista käsittelemällä katalyyttisesti aktivoidulla vedyllä, esim. vedyllä nikkelikatalysaattorin, kuten Raney-nikkelin, tai sopivan jalometallikatalysaattorin läsnäollessa.

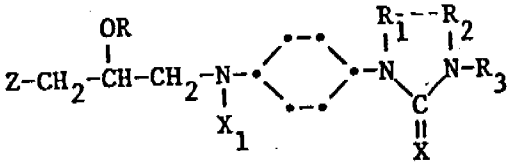
Hydrolyyttisesti lohkaistavat ryhmät X_1, kuten orgaanisten karboksyylihappojen asyylitähteet, esim. alempialkanoyyli, tai hiilihapon puoliestereiden asyylitähteet voidaan lohkaista riippuen tällaisten tähteiden laadusta käsittelemällä vedellä happamissa tai emäksisissä olosuhteissa, esim. mineraalihapon, kuten kloorivety- tai rikkihapon, tai alkalimetalli- tai maa-alkalimetallihydroksin tai -karbonaatin tai amiinin, kuten isopropyyliamiinin läsnäollessa.

Asidolyyttisesti lohkaistavia tähteitä X_1 ovat etenkin määrätyt hiilihapon puoliestereiden asyylitähteet, kuten esim. tert.-alempialkoksikarbonyyli tai mahdollisesti substituoidut difenyylimetoksikarbonyylitähteet, edelleen myös tert.-alempialkyylitähde; tällaiset tähteet voidaan lohkaista käsittelemällä sopivilla vahvoilla orgaanisilla karboksyylihapoilla, kuten mahdollisesti halogeenilla, eten-

kin fluorilla, substituoidulla alempialkaanikarboksyylihapoilla, ensisijassa trifluorietikkahapolla (tarvittaessa aktivoivan aineen, kuten anisolin läsnäollessa) sekä muurahaishapolla.

Pelkistyksen avulla lohkaistavilla tähteillä X_1, tarkoitetaan myös sellaisia ryhmiä, jotka lohkaistaan käsittelemällä kemiallisella pelkistysaineella (etenkin pelkistävällä metallilla tai pelkistävällä metalliyhdisteellä). Tällaisia tähteitä ovat etenkin 2-halogeenialempialkoksikarbonyyli tai aryylimetoksikarboksyyli, jotka voidaan lohkaista esim. käsittelemällä pelkistävällä raskasmetallilla, kuten sinkillä, tai pelkistävällä raskasmetallisuolalla, kuten kromi (II) suolalla, esim. -kloridilla tai -asetaatilla, tavanomaisesti orgaanisen karboksyylihapon, kuten muurahaishapon tai etikkahapon, ja veden läsnäollessa.

Kaavan XVIII mukaiset lähtöaineet voidaan valmistaa yllä esitettyjä menetelmämuunnelmia vastaavasti. Siten voidaan esim. kaavan ArOH mukainen yhdiste tai sen suola saattaa reagoimaan kaavan Xa

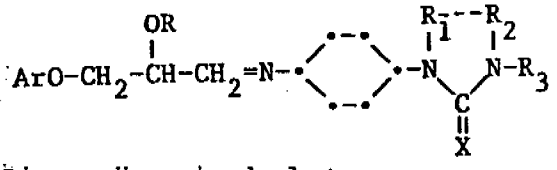


(Xa)

mukaisen yhdisteen kanssa, jossa Z merkitsee reaktiokykyistä esteröityä hydroksiryhmää, ja jossa funktionaaliset ryhmät esiintyvät mahdollisesti suojatussa muodossa.

Kaavan I mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa myös siten, että

g) pelkistetään kaavan XIX



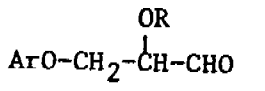
(XIX)

mukainen Schiffin emäs, ja haluttaessa muunnetaan saatu yhdiste joksikin toiseksi keksinnön mukaiseksi yhdisteeksi.

Kaavan XIX mukaisissa yhdisteissä olevan typpi-hiili-

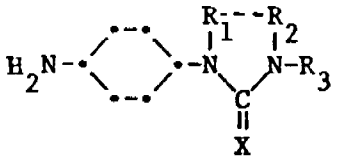
kaksoissidoksen pelkistys yksinkertaiseksi typpi-hiilisidokseksi voi tapahtua sinänsä tunnetulla tavalla, esim. käsittelemällä katalyyttisesti aktivoidulla vedyllä, kuten vedyllä sopivan hydrauskatalysaattorin, esim. nikkeli-, platina- tai palladiumkatalysaattorin läsnäollessa tai työskennellään sopivan hydroksipelkistysaineen, kuten alkalimetallibooorihydridin, esim. natriumboorihydridin kanssa. Käytettäessä hydridipelkistysaineita voivat myös karboksyylihappojen, kuten esim. etikkahapon happeen sitoutuneet asyylitähteet esiintyä ryhmässä OR ja ne voidaan lohkaista samassa työvaiheessa.

Kaavan XIX mukainen lähtöaine voidaan valmistaa sinänsä tunnetulla tavalla, mahdollisesti in situ, s.o. esitetyn menetelmän reaktio-olosuhteissa. Näin voidaan kaavan XIXa



(XIXa)

mukainen yhdiste saattaa reagoimaan kaavan XIXb

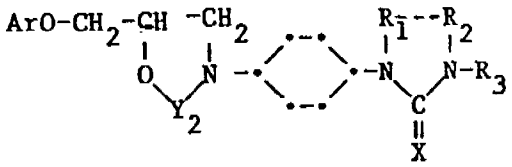


(XIXb)

mukaisen amiinin kanssa kaavan XIX mukaisen lähtöaineen valmistamiseksi.

Eräs toinen menetelmä kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi on sellainen, että

h) kaavan XX



(XX)

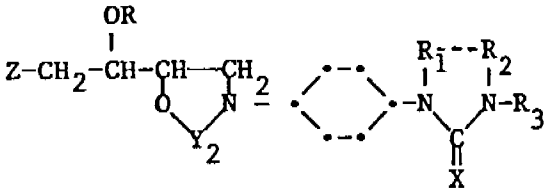
mukaisessa yhdisteessä tai sen suolassa, jossa Y_2 merkitsee kaksiarvoista tähdettä, joka voidaan korvata kahdella vetyatomilla, lohkaistaan tämä tähde Y_2, ja muunnetaan saatu yhdiste joksikin toiseksi keksinnön mukaiseksi yhdisteeksi.

Lohkaistava tähde Y_2 on ensisijassa hydrogenolyyttisesti lohkaistava ryhmä, kuten mahdollisesti substituoitu 1-fenyylialempialkylideeni, jossa substituentteina, etenkin fenyyliosan substituentteina voi olla esim. alempialkyyli, kuten tert-butyyli, hydroksi, alempialkoksi, halogeeni ja/tai nitro, ja edelleen etenkin bentsylideeni, sekä solvolyyttisesti, etenkin hydrolyyttisesti lohkaistavat ryhmät,kuten alempialkylideeni, esim. metyleeni tai siopropylideeni, tai sykloalkylideeni, esim. sykloheksylideeni. Eräs toinen tähde on hiilihapon tai tiohiilihapon dialyylitähde, s.o. karbonyyli- tai vast. tiokarbonyyliryhmä.

Suolan muodossa käytettävät lähtöaineet käytetään ensisijassa happoadditiosuolojen, esim. mineraalihappojen, sekä orgaanisten happojen suolojen muodossa.

Tähteen Y_2 lohkaisu suoritetaan menetelmälle f) esitettyjen reaktioiden mukaisesti.

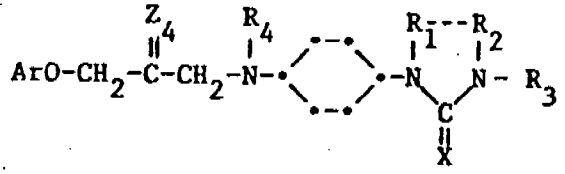
Kaavan XX mukaiset lähtöaineet voidaan valmistaa sinänsä tunnettujen menetelmien mukaisesti, esim. menetelmää b) vastaavan reaktion mukaisesti, ts. kondensoimalla kaavan ArOH mukainen yhdiste kaavan XXa



(XXa)

mukaisen yhdisteen kanssa, missä Z merkitsee reaktiokykyistä esteröityä hydroksiryhmää, ja missä funktionaaliset ryhmät esiintyvät mahdollisesti suojatussa muodossa.

Kaavan I mukaiset uudet yhdisteet voidaan valmistaa myös siten, että kaavan XXI



(XXI)

mukaisessa yhdisteessä, jossa Z_4 merkitsee vetyatomia yhdessä ryhmän OZ_5 kanssa, jossa Z_5 merkitsee lohkaistavaa

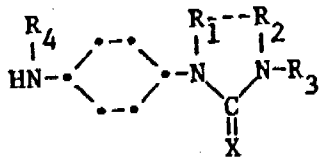
tähdettä; tai Z_4 merkitsee happiatomia; muunnetaan tämä tähde R_4 vetyatomiksi yhdessä hydroksiryhmän kanssa, ja haluttaessa muunnetaan saatu yhdiste joksikin toiseksi keksinnön mukaiseksi yhdisteeksi.

Ryhmä OZ_5 on sinänsä tunnetuilla menetelmillä suojattu hydroksiryhmä. Näin voi hydroksiryhmä olla suojattu esterin, esim. asyylijohdannaisen, kuten alempialkanoyyli-, bentsyylioksikarbonyyli- tai alempialkoksikarbonyylieste-rin muodossa, tai eetterin muodossa, esim. 2-tetrahydro-pyranyyli- tai bentsyylieetterinä. Lohkaistava tähde R_5 voidaan korvata vedyllä sinänsä tunnettujen menetelmien mukaisesti, esim. solvolyysillä, etenkin hydrolyysillä hapon kanssa, tai pelkistyksellä, mieluummin hydrogeno-lyysillä, vetyatomilla.

Happiatomi ($Z_4 = 0$) voidaan korvata vedyllä yhdessä hydroksiryhmän kanssa pelkistämällä sinänsä tunnettujen menetelmien mukaisesti. Näin suoritetaan pelkistys esim. katalyyttisesti aktivoidulla vedyllä, esim. Raney-nikkelin, palladiummustan tai platinakatalysaattorin läsnäollessa. Käytetään mieluummin komplekseja hydridejä, esim. alkalimetalliboorihydridejä, kuten natriumboorihydridiä, boorivety-yhdisteitä, kuten diboraania, tai alkalimetallialumiinihydridejä, kuten litiumalumiinihydridiä, ja etenkin alkalimetalli-trialempialkyyliboorihydridejä ja läheisiä booriyhdisteitä, kuten kalium-tris-(sek-butyyli)-boorihydridiä tai vast. litium-tris-(triamyyli-silyyli)-boorihydridiä, joita voidaan käyttää eetterimäisessä inertissä liuottimessa,kuten dioksaanissa, dietyyli-eetterissä tai etenkin tetrahydrofuraanissa, tai käytettäessä natriumboorihydridiä myös vedettömässä alkanolissa tai sen tetrahydrofuraanin seoksessa, tai myös vesipitois-alempialkanolissa liuottimessa.

Lähtöaineet voidaan valmistaa sinänsä tunnettujen menetelmien mukaisesti. Näin esim. yhdisteet, joissa Z_4 merkitsee happiatomia, voidaan valmistaa saattamalla kaavan Ar-OH mukainen yhdiste tai sen suola reagoimaan

1,3-dihalogeeniasetonin kanssa ja kondensoimalla saatu monohalogeeni-asetoni-yhdiste kaavan XXIa



(XXIa)

mukaisen amiinin kanssa.

Lähtöaineet, jotka sisältävät suojatun hydroksiryhmän OZ_5, voidaan valmistaa vastaavalla tavalla. Tällöin käytetään 1,3-dihalogeeniasetonin sijasta vastaavaa 1,3-dihalogeeni-propaani-yhdistettä, joka sisältää 2-asemassa ryhmän OZ_5.

Keksinnön mukaiset yhdisteet, jotka valmistetaan jonkin yllä esitetyn menetelmän mukaisesti, voidaan muuntaa tavanomaisilla, tekniikan tasoa vastaavilla menetelmillä tai esimerkiksi seuraavassa esitetyllä tavalla joksikin toiseksi yhdisteeksi.

Esimerkiksi kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa R on alkanoyyli tai aroyyli, voidaan muuntaa hydrolyysillä esim. vesipitoisen hapon, kuten suolahapon tai vesipitoisen alkalin, kuten esim. litium- tai natriumhydroksidin avulla kaavan I mukaisiksi yhdisteiksi, joissa R merkitsee vetyä.

Sitä vastoin kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa R on vety, voidaan muuntaa kondensoimalla vastaavan karbokryylihapon tai sen reaktiokykyisen johdannaisen kanssa tekniikassa hyvin tunnettujen esteröintimenetelmien mukaisesti, edullisesti ei-emäksisissä olosuhteissa kaavan I mukaisiksi yhdisteiksi, joissa R merkitsee alkanoyyliä tai aroyyliä.

Edelleen voidaan kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa R_4 merkitsee vetyä, muuntaa kaavan I mukaisiksi yhdisteiksi, joissa R_4 merkitsee alempialkyyliä, siten, että ne saatetaan reagoimaan reaktiokykyisen esteröidyn alempialkanolin, esim. alempialkyylihalogenidin kanssa, jolloin vastaava kaavan I mukainen yhdiste eristetään mieluummin happoadditio-

suolana, tai siten, että suoritetaan pelkistävä alkylointi, esimerkiksi formaldehydillä ja muurahaishapolla, jolloin saadaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa R_4 on metyyli.

Kaavan I mukaiset yhdisteet, mahdollisesti suojatussa muodossa esiintyvinä, joissa R_3 merkitsee vetyä, voidaan muuntaa kaavan I mukaisiksi yhdisteiksi, joissa R_3 merkisee alempialkyyliä, siten, että ne saatetaan reagoimaan alempialkanolin reaktiokykyisen johdannaisen, esim. alempialkyylijodidin kanssa vahvan emäksen,kuten esim. natriumhydridin läsnäollessa inertissä liuottimessa, kuten esim. dimetyyliformamidissa.

Tyydyttämättömät yhdisteet, esimerkiksi sellaiset, joissa on alkenyyli- tai alkinyylitähde, voidaan hydrata samoin katalyyttisesti aktivoidulla vedyllä, jolloin saadaan kaavan I mukaisia yhdisteitä tai välituotteitta, joissa on vastaava alkyylitähde.

Kaavan I mukaiset yhdisteet, mahdollisesti suojatussa muodossa esiintyvinä, joilla on tähteessä Ar syaaniryhmä, voidaan muuntaa vastaaviksi karbamoyyliyhdisteiksi, esim. emäksisessä tai mieluummin happamessa väliaineessa, etenkin vahvan mineraalihapon, esim. kons. kloorivetyhapon läsnäollessa.

Jos kaavan I mukainen yhdiste sisältää suojatun hydroksi-alempialkyyliryhmän tai suojatun hydroksiryhmän, niin suojaryhmä voidaan korvata vedyllä esim. solvolyysillä, kuten hydrolyysillä, alkoholyysillä tai asidolyysillä, tai pelkistyksen avulla, mukaanlukien hydrogenolyysillä, kuten yllä on esitetty.

Kaavan I mukaisissa yhdisteissä, jotka sisältävät tähteessä Ar aminoryhmän, aminoryhmä voidaan muuntaa alempialkyylisulfonyyliaminoksi saattamalla reagoimaan vastaavan alempialkaanisulfonihapon, esim. metaanisulfonihapon kanssa, mahdollisesti sopivan kondensointiaineen, esim. N,N'-disykloheksyylikarbodi-imidin läsnäollessa. Vapaan hapon sijasta voidaan käyttää myös sen reaktiokykyistä johdannaista, esim. halogenidia, kuten kloridia tai bromi-

dia, tai happoanhydridiä. Kaavan I mukaisen tuotteen muut reaktiokykyiset substituentit voivat esiintyä näissä muunnoissa mahdollisesti suojatussa muodossa.

Edelleen kaavan I mukaisessa tuotteessa, jolla on tähteessä Ar hydroksiryhmä, tämä ryhmä voidaan muuntaa alempialkoksiksi, alempialkenyylioksiksi tai alemmaksi sykloalkyyli-alempialkoksiksi. Tuote tai sen alkalimetalli- esim. natriumsuola saatetaan tällöin reagoimaan alkoholin reaktiokykyisen esterin kanssa, joka liittää mainitut tähteet. Tarvittaessa näissä reaktioissa voivat muut kaavan I mukaisen tuotteen reaktiokykyiset substituentit esiintyä suojatussa muodossa.

Edelleen voidaan mahdollisesti suojatut kaavan I mukaiset yhdisteet tai välituotteet, joissa X merkitsee happea, muuntaa rikin liittävien reagenssien, kuten esim. fosforipentasulfidin avulla yhdisteiksi, joissa X merkitsee rikkiä.

Mitä tulee yllä esitettyihin reaktioihin merkitsee käsite "suojattu" potentiaalisesti reaktiokykyisiä substituentteja, esim. amino-, hydroksi- ja muita häiritseviä ryhmiä, jotka on suojattava tekniikassa hyvin tunnettujen suojareaktioiden mukaisesti, esim. kuten alla on esitetty, sopivalla tavalla siten, että vältetään sivureaktiot. Tämä voidaan saada aikaan siten, että tällaiset substituentit suojataan ennen haluttua reaktiota ja lohkaistaan tämän jälkeen tai menetelmän reaktion kuluessa tarvittaessa suojaryhmät, jolloin saadaan halutut yhdisteet, esim. kaavan I mukaiset yhdisteet.

Tästä syystä kaikissa tapauksissa, joissa OR merkitsee hydroksia tai Ar sisältää vapaan hydroksiryhmän, tällainen hydroksiryhmä voidaan suojata esterinä, esim. asyylijohdannaisena, kuten alempialkanoyyli-, bentsyylioksikarbonyyli- tai alempialkoksikarbonyyliesterinä, tai eetterinä, esimerkiksi 2-tetrahydropyranyyli- tai bentsyylieetterinä.

Vastaavalla tavalla voidaan suojata vapaa emäksinen

aminoryhmä tai (-NR_4-)-ryhmä, kun se sisältää vähintään 1 vedyn typessä, helposti lohkaistavana amidina, esimerkiksi asyylijohdannaisena, kuten bentsyylioksikarbonyyli-(karbobentsyylioksi)- tai t-butyylioksikarbonyylijohdannaisena, tai jollakin toisella helposti lohkaistavalla N-suojaryhmällä, kuten niitä käytetään tavallisesti peptidikemiassa.

Kaavan I mukaisessa vastaavasti suojatussa yhdisteessä tai välituotteessa, joissa yksi tai useampi funktionaalinen ryhmä on suojattu, suojatut funktionaaliset ryhmä, esim. amino- tai hydroksiryhmät voidaan vapauttaa sinänsä tunnetulla tavalla, esimerkiksi solvolyysillä, etenkin happamella hydroklyysillä, tai pelkistyksen avulla, etenkin hydrogenolyysillä.

Yllä mainitut reaktiot suoritetaan sinänsä tunnetuilla menetelmillä, laimennusaineiden, mieluummin sellaisten laimennusaineiden läsnäollessa, jotka ovat reagenssien suhteen inerttejä ja liuottavat nämä, katalysaattoreiden, kondensointi- ja muiden yllä mainittujen aineiden läsnäollessa, tai ilman tällaisia aineita, ja/tai internissä atmosfäärissä, jäähdyttämällä, huoneenlämpötilassa tai korotetussa lämpötilassa, mieluummin käytetyn liuottimen kiehumispisteessä, normaalissa tai korotetussa paineessa.

Keksinnön kohteena ovat samoin esillä olevan menetelmän muunnelmmat, joiden mukaisesti käytetään menetelmän jossakin vaiheessa saatua välituotetta lähtömateriaalina ja suoritetaan jäljelle jäävät menetelmävaiheet, tai menetelmä katkaistaan jossakin vaiheessa, tai joiden mukaisesti muodostetaan lähtömateriaali reaktio-olosuhteissa, tai joissa lähtöaine käytetään suolan tai optisesti puhtaiden antipodien muodossa. Aina haluttaessa yllä mainitut menetelmät suoritetaan vasta sitten, kun kaikki potentiaalisesti häiritsevät reaktiokykyiset funktionaaliset ryhmät on suojattu sopivalla tavalla, kuten yllä ja

esimerkeissä on esitetty.

Mainituissa reaktioissa käytetään edullisesti sellaisia lähtöaineita, jotka johtavat edellä erityisesti parhaimpana pidettyinä esitettyihin yhdisteisiin. Kaavojen VII ja VIII mukaisina parhaimpana pidettyjä lähtöaineina ovat kulloinkin kyseessä olevat cisisomeerit.

Keksinnön kohteena ovat myös lähtöaineet ja menetelmät niiden valmistamiseksi.

Riippuen valituista lähtöaineista ja menetelmistä voivat uudet yhdisteet esiintyä jonkin mahdollisena isomeerinä tai isomeeriseoksena, esimerkiksi puhtaina geometrisinä isomeereinä (cis tai trans), puhtaina optisina isomeereinä, kuten esim. antipodeina tai optisten isomeerien seoksena, kuten esim. rasemaatteina tai geometristen isomeerien seoksena.

Yllä olevien yhdisteiden tai välituotteiden saadut geometriset tai diastereomeeriset isomeeriseokset voidaan erottaa sinänsä tunnettujen menetelmien mukaisesti yksittäisiksi raseemisiksi tai optisesti aktiivisiksi isomeereiksi, esim. fraktioidun tislauksen, kiteytyksen ja/tai kromatografian avulla. Raseemiset tuotteet voidaan lohkaista samoin optisiksi antipodeiksi, esim. erottamalla niiden diastereomeeriset suolat, kuten on esitetty julkaisussa J.Org. Chem. 43, 3803 (1978), esim. kiteyttämällä fraktioidusti emäksinen, suolanmuodostavan ryhmän sisältävien yhdisteiden d- ja l-(tartraatit, mandelaatit, kamferisulfaatit tai 1-naftyyli-1-etyyli-isosyanaatit) tai happamen, suolanmuodostavan ryhmän sisältävien yhdisteiden d- ja l-(α-metyylibentsyyliamiini, kinkonidiini, kiniini, kinidiini, efedriini, dehydroabietyyliamiini, brusiini tai strykniini)-suolat.

Edullisesti eristetään kulloinkin keksinnön mukaisten yhdisteiden tehokkaampi isomeeri ja/tai tehokkaampi antipodi.

Esillä olevan keksinnön mukaiset yhdisteet saadaan

lopuksi joko vapaassa tai niiden suolojen muodossa. Jokainen saatu emäs voidaan muuntaa vastaavaksi happoadditiosuolaksi, mieluummin käyttämällä terapeuttisesti sopivaa happoa tai anioninvahdinta. Saadut suolat voidaan muuntaa vastaaviksi vapaiksi emäksiksi, esimerkiksi käyttämällä vahvempaa emästä, esimerkiksi metalli- tai ammoniumhydroksidia tai emäksistä suolaa, esim. alkalimetallihydroksidia tai -karbonaattia, tai kationinvaihdinta. Näitä tai muita suoloja, esim. pikraatteja voidaan käyttää myös saatujen emästen puhdistamiseksi siten, että emäkset muunnetaan suoloiksi, erotetaan nämä ja puhdistetaan, ja suoloista vapautetaan puolestaan emäs. Johtuen vapaiden yhdisteiden ja niiden suolojen välisestä tiiviistä yhteydestä tarkoitetaan tässä yhteydessä vapailla yhdisteillä merkityksen ja tarkoituksenmukaisesti mahdollisesti myös vastaavia suoloja.

Yhdisteet ja niiden suolat voidaan saada myös niiden hydraattien muodossa, tai ne voivat sisältää myös muita kiteyttämiseen käytettyjä liuottimia.

Esillä olevan keksinnön kohteena ovat edelleen kaavan I mukaiset yhdisteet ja niiden terapeuttisesti sopivat, ei-toksiset happoaddiotiosuolat, jotka on tarkoitettu käytettäviksi lääkkeinä, etenkin α- ja β-adrenergisinä salpaajina, esimerkiksi hypotensiivisinä, antihypertensiivisinä ja sydämeen vaikuttavina aineina, esim. kohonneen verenpaineen, sydänhäiriöiden ja muiden sairauksien hoitamiseksi, jotka reagoivat adrenergiseen reseptorisalpaukseen, ja etenkin käytettäväksi valmistettaessa farmaseuttisia valmisteita, etenkin valmisteita, joilla on andrenerginen reseptorisalpausvaikutus, aivan erityisesti antihypertensiivinen tai kardinaalinen vaikutus.

Keksinnön mukaiset yhdisteet on tarkoitettu annettaviksi enteraalisesti, kuten oraalisesti tai rektaalisesti, sekä parenteraalisesti nisäkkäille, mukaanlukien ihmiset. Keksinnön mukaiset farmaseuttiset valmisteet sisältävät vähintään yhden kaavan I mukaisen yhdisteen tai sen terapeuttisesti sopivan suolan vaikuttavana aineena, mahdolli-

sesti yhdessä tai useamman terapeuttisesti sopivan kantoaineen kanssa.

Esillä olevan keksinnön mukaisia farmakologisesti käytettäviä yhdisteitä voidaan käyttää farmaseuttisten valmisteiden valmistamiseksi, jotka sisältävät vaikuttavan määrän aktiivista ainetta, yhdessä tai seoksena kantoaineiden kanssa, jotka soveltuvat annettaviksi enteraalisesti tai parenteraalisesti. Mieluummin käytetään tabletteja tai gelatiinikapseleita, jotka sisältävät vaikuttavan aineen yhdessä laimennusaineiden, esim. laktoosin, dekstroosin,raakasokerin, mannitolin, sorbitolin, selluloosan ja/tai glysiinin ja voiteluaineiden, esim. piimaan, talkin steariinihapon tai sen suolojen, kuten magnesium- tai kalsiumstearaatin, ja/tai polyeteeniglykolin kanssa; tabletit sisältävät samoin sideaineita, esim. magnesiumalumiinisilikaattia, tärkkelystahnaa, gulatiinia, traganttia, metyyliselluloosaa, natriumkarboksimetyyliselluloosaa ja/tai polyvinyylipyrrolidonia, ja haluttaessa hajotusaineita, esim. tärkkelystä, agaria,algiinihappoa tai sen suolaa, esim. natriumalginaattia, ja/tai kuohuseoksia, tai adsorptioaineita, väriaineita, makuaineita ja makeutusaineita. Injisoitavat valmisteet ovat mieluummin isotonisia liuoksia tai suspensioita, ja suppositoriot ovat ensisijassa rasvaemulsioita tai -suspensioita. Farmakologiset valmisteet voivat olla steriloituja ja/tai sisältää apuaineita, esim. säilöntä-, stabilointia-, kostutus- ja/tai emulgointiaineita, liuokseksi tekeviä aineita, suoloja osmoottisen paineen säätämiseksi ja/tai puskuriaineita. Esillä olevat farmaseuttiset valmisteet, jotka haluttaessa voivat sisältää muita farmakologisesti arvokkaita aineita, valmistetaan sinänsä tunnetulla tavalla, esim. tavanomaisten sekoitus-, granulointi- tai rakeistusmenetelmien avulla ja ne sisältävät n. 0,1% - n. 75%, etenkin n. 1%—n. 50% aktiivista ainetta.

Etenkin esillä olevan keksinnön kohteena ovat menetelmät kardiovaskulaaristen sairauksien hoitamiseksi. Vai-

kuttavan aineen annostus riippuu lämminverisen lajista, ruumiin painosta, iästä ja yksilöllisestä tilasta sekä antotavasta. N. 50 - 70 kg painavan nisäkkään yksittäisannokset voivat sisältää n. 10 - 200 mg aktiivista aineosaa.

Seuraavat esimerkit havainnollistavat keksintöä; niiden tarkoituksena ei ole kuitenkaan millään tavoin rajoittaa keksinnön laajuutta. Lämpötilat on esitetty Celsius-asteina. Mikäli toisin ei ole esitetty, suoritetaan kaikki haihdutustapahtumat alennetussa paineessa, mieluummin n. 15 - 100 mmHg.

Esimerkki 1: Seos, jossa on 657,6 g 92 %:sta o-(allyylioksi)-fenoksimetyylioksiraania (US-patentti 3,483,221) ja 512 g cis-1-(4-aminosykloheksyyli)-2-imidatsolidinonia, sekoitetaan 6000 ml:aan isopropanolia ja keitetään palautusjäähdyttäen 6 tuntia. Tähän kuumaan reaktioseokseen sekoitetaan 162,1 g fumaarihappoa ja sekoitetaan yön yli huoneenlämpötilassa. Raaka tuote suodatetaan pois ja pestään 1000 ml:lla isopropyylialkoholia. Saatu kostea, kiinteä materiaali kiteytetään ensin uudestaan 5000 ml:sta isopropyylialkoholia ja kuivataan sitten tyhjiössä 65°C:ssa vakiopainoon. Saadaan valkoinen kiteinen tuote, joka sulaa 154 - 155°:ssa. Kiteytetään uudelleen 1781 g saatua suolaa 9700 ml:sta vedetöntä etanolia, jolloin saadaan cis-1-(4-(3-(o-alkyylioksifenoksi)-2-hydroksipropyyliamino)-sykloheksyyli)-2-imidatsolidinoni-hemifumaraatti, sp. 156-157°. Tämä on kaavan III mukainen cis-yhdiste, jossa R_3 merkitsee vetyä ja R_7 on allyylioksi, hemifuraatti-suolansa muodossa.

Liuos, jossa on 1575 g yllä mainittua suolaa 7875 ml:ssa vettä, tehdään emäksiseksi liuoksella, jossa on 4,537 moolia kaliumkarboraattia 790 ml:ssa vettä. Saadaan cis-1-(4-(3-(o-alkyylioksifenoksi)-2-hydroksipropyyliamino)-sykloheksyyli)-2-imidatsolidinoni öljynä. Tämä muunnetaan kuten yllä on esitetty korkeamman puhtausasteen omaavaksi hemifumaraatiksi.

Lähtöaine valmistetaan seuraavasti: liuosta, jossa on 1800 g p-aminoasetanilia 7000 ml:ssa dimetyyliformamidia, sekoitetaan huoneenlämpötilassa ja jäähdytetään sitten jää-vesihauteessa 10-15°C:n lämpötilaan. Sekoitettuun, jäähdytettyyn liuokseen annetaan virrata 1440 g 2-kloorietyyli-isosyanaattia 50 minuutin kuluessa, jolloin reaktioseos pidetään 20 - 25°:n lämpötilassa. Seosta sekoitetaan huoneenlämpötilassa 90 minuuttia ja siihen lisätään 8000 ml jäävettä 20 minuutin kuluessa. Sekoitetaan vielä 2 tuntia, suodatetaan kiinteä materiaali pois ja pestään se 4000 ml:lla vettä. Raaka tuote saostetaan 7000 ml:an 95%:sta alkoholia. Kiinteä materiaali suodatetaan pois ja kuivataan ilmassa huoneenlämpötilassa yön yli. Saadaan 1-(p-asetamidofenyyli)-3-(2-kloorietyyli)-virtsa-aine, joka sulaa hajaantuen 207-209°:ssa.

Seosta, jossa on 1600 g 1-(p-asetamidofenyyli)-3-(2-kloorietyyli)-virtsa-aine 7200 ml:ssa dimetyyliformamidia, sekoitetaan typpiatmosfäärissä huoneenlämpötilassa. Saatuun liuokseen annetaan virrata 90 minuutin kuluessa liuos, jossa on 400 g natriummetoksia 2000 ml:ssa vedetöntä metyylialkoholia, jolloin lämpötila kohoaa. Reaktioseosta sekoitetaan vielä 20 minuuttia, sitten se kuumennetaan 70 - 75°:n lämpötilaan ja pidetään tässä lämpötilassa tunnin ajan. Sitten reaktioseoksen annetaan hitaasti, noin 3 tunnin kuluessa, jäähtyä 32°:n lämpötilaan sekoittaen. Sitten lisätään nopeasti 5000 ml jäävettä. Sekoittamista jatketaan huoneenlämpötilassa 4 tuntia ja seoksen annetaan seistä yön yli huoneenlämpötilassa. Kiinteä materiaali suodatetaan pois, pestään 3000 ml:lla vettä ja kuivataan noin 2 päivän ajan huoneenlämpötilassa. Saadaan 1-(p-asetamidofenyyli)-2-imidatsolidinoni, F. 270-273°.

Seos, jossa on 4213 g 1-(p-asetamidofenyyli)-2-imidatsolidinonia 39000 ml:ssa vettä ja 2930 g 5%:sta rodium-hiili-katalysaattoria (50% kostea vedestä) hydrataan 40°:ssa. Hydrausseos suodatetaan ja suodos haihdute-

taan tyhjössä kuivaksi. Saatu kiinteä materiaali kuivataan ilmassa ja sitten se jauhetaan. Raakatuote kiteytetään uudelleen 12000 ml:sta asetonia. Saadaan 1-(4-asetamidosyklofenyyli)-2-imidatsolidinoni cis- ja trans-isomeerien seoksena. F. 211-230°.

Liuokseen, jossa on 3271 g natriumhydroksidia 33000 ml:ssa vettä, lisätään 3271 g 1-(4-asetamidosykloheksyyli)-2-imidatsolidinonia. Seosta sekoitetaan ja keitetään 4 tuntia palautusjäähdyttäen. Reaktioseos jäähdytetään huoneenlämpötilaan ja siihen lisätään sekoittaesn 3271 g natriumkloridia. Reaktioseos uutetaan kymmenen kertaa kaikkiaan 93000 ml:lla metyylikloridia. Metyylikloridi-uute, joka sisältää tuotteen, konsentroidaan tyhjössä n. 5000 ml:an. Tähän liuokseen lisätään 300 g vedetöntä magnesiumsulfaattia. Seosta sekoitetaan huoneenlämpötilassa n. 3 tuntia, suodatetaan ja suodos haihdutetaan tyhjössä. Saatu jäännös kuivataan suurtyhjössä vakiopainoon. Saadaan 1-(4-aminosykloheksyyli)-2-imidatsolidinoni isomeeriseoksena, joka kiteytyy jätettäessä seisomaan huoneenlämpötilassa.

Seosta, jossa on 9500 ml vedetöntä etyylialkoholia ja 2323 g 1-(4-aminosykloheksyyli)-2-imidatsolidinonia, kuumennetaan liuoksen valmistamiseksi. Liuos jäähdytetään huoneenlämpötilaan ja saatetaan pH-arvoon 1 9200 ml:lla vedettömän kloorivetykaasun etikkahappoetyyliesterissä olevaa kyllästettyä liuosta. Seoksen lämpötila kohoaa 60°:en ja tuote kiteytyy. Seos jäähdytetään 10°:n lämpötilaan, raakatuote suodatetaan pois, pestään 3500 ml:lla vedetöntä etyylialkoholia ja kuivataan tyhjössä 2 päivän ajan 50-60°:ssa. Raaka hydrokloridi kiteytetään uudelleen kaksi kertaa vedettömästä metanoli- etyyli-eetteri-seoksesta (n. 1:1). Saadaan cis-1-(4-aminosykloheksyyli)-2-imidatsolidinoni-monohydrokloridi. F. 327-328°.

Liuosta, jossa on 630 g cis-1-(4-aminosykloheksyyli)-2-imidatsolidinoni-monohydrokloridia ja 155 g natriummetoksia 6000 ml:ssa vedetöntä metanolia sekoitetaan typpi-

atmosfäärissä huoneenlämpötilassa n. 24 tuntia. Reaktioseos jäähdytetään jäähauteessa ja natriumkloridi suodatetaan pois. Metanolisuodos haihdutetaan tyhjössä kuivaksi. Jäännös liuotetaan 1700 ml:an dikloorimetaania lämmittäen. Seos jäähdytetään jäähauteessa ja suodatetaan Hyphlosuodattimella. Suodatuskakku pestään 750 ml:lla dikloorimetaania. Dikloorimetaani-suodos haihdutetaan tyhjössä kuivaksi ja jäännös kuivataan suurtyhjössä vakiopainoon. Saadaan cis- 1-(-4-aminosykloheksyyli)-2-imidatsolidinonia. F. 121-123°.

Esimerkki 2:

a) Liuosta, jossa on (S)-(o-(syklopropyylimetoksi)-fenoksi)-metyylioksiraania (25,77 g) ja cis-1-(4-aminosykloheksyyli)-2-imidatsolidinonia (23,6 g, esimerkki 1) 300 ml:ssa isopropanolia, keitetään typpiatmosfäärissä sekoittaen 5 1/2 tuntia palautusjäähdyttäen. Liuoksen annetaan seistä huoneenlämpötilassa 16 tuntia ja sitten se haihdutetaan alennetussa paineessa. Jäännös liuotetaan 300 ml:an etikkahappoetyyliesteriä ja tehdään happameksi pH-arvoon 1 kloorivetykaasun etikkahappoetyyliesterissä olevalla liuoksella. Amorfinen kiinteä sakka suodatetaan pois ja sen pestään etikkahappoetyyliesterillä. Kiinteä materiaali liuotetaan lämpimässä vedessä, liuos jäähdytetään huoneenlämpötilaan, pestään etikkahappoetyyliesterillä (2 x 100 ml), tehdään emäksiseksi ylimääräisellä 10%:sella vesipitoisella natriumkarbonaattiliuoksella ja uutetaan etikkahappoetyyliesterillä (2 x 200 mk). Orgaaninen uute pestään 10%:sella vesipitoisella natriumkarbonaattiliuoksella ja vedellä. Orgaaninen kerros kuivataan vedettömän natriumsulfaatin päällä ja haihdutetaan alennetussa paineessa. Jäännös kuivataan lyhyesti suurtyhjössä. Saadaan viskoosia öljyä.

Öljy muunnetaan hemifuraatiksi siten, että 40,86 g öljyä liuotetaan 350 ml:ssa kuumaa isopropaalia ja siihen lisätään fumaarihappoa (5,3 g). Liuos jäähdytetään hitaasti huoneenlämpötilaan, jolloin tuote kiteytyy. Seos jääh-

dytetään edelleen jäähauteessa, kiinteä materiaali suodatetaan pois ja pestään kylmällä isopropanolilla. Kiinteä materiaali kuivataan suurtyhjössä 50°:ssa, jolloin saadaan raaka hemifuraattisuola. Tämä puhdistetaan käsittelemällä etyylialkoholilla. Kiraalinen tuote on liukoisempi kuin rasemaatti. Toistettu kiteyttäminen ja rasemaatin eliminoiminen (joka on vähemmän liukoinen) suodattamalla se pois tuottaa suodoksen haihduttamisen jälkeen (S)-cis-1-(4-(3-(o-syklopropyylimetoksifenoksi)-2-hydroksipropyyliamino)-sykloheksyyli)-2-imidatsolidinoni-hemifuraatin (S-enantiomeerien suola). F. 147-149°.

$(\alpha)_D^{25}$ = -8,41° (C = 1,35 metanolissa). Tämä tuote on kaavan III mukaisen cis-(S)-yhdisteen suola, missä R_7 merkisee syklopropyylimetoksia ja R_3 on vety.

Optinen puhtausaste määritetään NMR:lla kiraalisen Schift-reagenssin läsnäollessa ja se on suurempi kuin 95 %.

b) Vastaavalla tavalla tuottaa (R)-(o-(syklopropyylimetoksi)-fenoksi)-metyylioksiraanin (33,69 g) kondensointi cis-1-(4-aminosykloheksyyli)-2-imidatsolidinonin kanssa (R)-cis-1-(4-(3-(o-syklopropyylimetoksi)-2-hydroksipropyyliamino)-sykloheksyyli)-2-imidatsolidinoni-hemifuraatin (kaavan III mukaisen cis-yhdisteen, jossa R_3 merkitsee syklopropyylimetoksia, R-enantiomeerien suola). F. 150-152° (hajaantuminen).

$(\alpha)_D^{25}$ = +8,26° (c = 1,36 metanolissa).

Lähtöaine valmistetaan seuraavasti: Seokseen, jossa on 42,5 g (R)-epikloorihydriiniä (esitetty julkaisussa J.Organic Chemistry, 43 4876 (1978), 36,8 g o-(syklopropyylimetoksi)-fenolia ja 164 ml asetonia ja 10 ml heksaania, lisätään 30,9 g jauheuttua kaliumkarbonaattia ja sitä keitetään sekoittaen typpiatmosfäärissä 42 tuntia palautusjäähdyttäen. Seos jäähdytetään huoneenlämpötilaan, kiinteä materiaali erotetaan ja pestään asetonilla. Suodos haihdutetaan varovasti suurtyhjössä huoneenlämpötilassa. Jäännös liuotetaan eetterissä (200 ml), pestään jääkylmällä 1-nor-

maalisella natriumhydroksidiliuoksella (2 x 50 ml) ja vedellä (2 x 50 ml). Liuos kuivataan vedettömän natriumsulfaatin päällä, suodatetaan pois ja haihdutetaan alennetussa paineessa. Jäännös tislataan tyhjössä ja otetaan talteen pääfaktio, joka kiehuu 108-121°:ssa/0,2 mmHg. Se muodostuu (S)-(o-syklopropyylimetoksi)-fenoksi)-metyylioksiraanista.

$(\alpha)_D^{25}$ = + 10,10 (c = 2,4 metanolissa).

Vastaavalla tavalla saadaan lähdettäessä (S)-epikloorihydriinistä (R)-(0-(syklopropyylimetoksi)-fenoksi)-metyylioksiraani. Kiehumispiste 120-127°/0,2 mmHg, $(\alpha)_D^{25}$=-9,76 (c = 1,58 metanolissa).

(S)-(o-(syklopropyylimetoksi)-fenoksi)-metyylioksiraani valmistetaan myös seuraavasti:

Seokseen, jossa on (S)-bentsyyli-2,3-epoksipropyylieetteriä (8,95 g) (esitetty julkaisussa Heterocycles, Vol. 16, 381 (1981)) o-syklopropyylimetoksifenolia (8,95 g) 36 ml:ssa asetonia ja 4 ml:ssa heksaania, lisätään jauhettua kaliumkarbonaattia (6,9 g) ja keitetään typpiatmosfäärissä sekoittaen 74 tuntia palautusjäähdyttäen. Seos jäähdytetään huoneenlämpötilaan, kiinteä materiaali suodatetaan pois ja pestään asetonilla. Suodos haihdutetaan alennetussa paineessa, jäännös liuotetaan eetterissä, liuos pestään kaksi kertaa vedellä, kuivataan vedettömän natriumsulfaatin päällä, suodatetaan ja suodos haihdutetaan kuivaksi. Raakaöljy tislataan tyhjössä 199-212°:ssa/0,2 mmHg. Saadaan (S)-1-bentsyylioksi-3-(o-syklopropyylimetoksi)-fenoksi)-2-hydroksipropaani.

Liuosta, jossa on (S)-1-bentsyylioksi-3-(0-(syklopropyylimetoksi)-fenoksi)-2-hydroksipropaania (10,97 g) 100 ml:ssa etanolia, hydrataan 3,5 g:lla 10%:sta palladium-hiilikatalysaattoria huoneenlämpötilassa ja 3,06 atmosfäärin paineessa, kunnes vedyn absorptio (n. 10 minuuttia) on päättynyt. Katalysaattori suodatetaan pois, pestään etanolilla ja suodos haihdutetaan alennetussa paineessa. Saatu kiteinen jäännös kiteytetään uudelleen 35

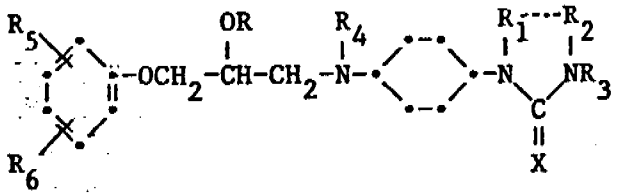
ml:sta etanolia. Saadaan (S)-3-(o-(syklopropyylimetoksi)-fenoksi)-1,2-propaanidioli. F. 95-97°.
$(\alpha)_D^{25}$ = 5,32 (c = 0,99 metanolissa).

Liuos, jossa on 3-(o-(syklopropyylimetoksi)-fenoksi)-1,2-propaanidiolia (5,82 g) 15 ml:ssa kuivaa pyridiiniä, jäähdytetään typpiatmosfäärissä 5°:n lämpötilaan ja siihen sekoitetaan p-tolueenisulfonyylikloridia (4,7 g) sekoittaen 10 minuutin kuluessa. Seosta sekoitetaan 5°:ssa 1 1/2 tuntia ja sitten sen annetaan seistä yön yli jääkaapissa n. 5°:ssa. Seokseen sekoitetaan eetteriä (15 ml), annetaan seistä vielä tunnin ajan 5°:ssa, saatu kiinteä materiaali suodatetaan ja pestään eetterillä. Suodos haihdutetaan alhaisessa lämpötilassa kuivaksi. Jäännös seostetaan eetterissä, liuos pestään jääkylmällä vedellä ja sitten siihen sekoitetaan kerralla kyllästettyä natriumkarbonaatin liuosta. Liuos kuivataan vedettömän natriumsulfaatin päällä, suodatetaan ja haihdutetaan alennetussa paineessa ja suurtyhjössä. Saadaan (S)-3-(o-syklopropyylimetoksi)-fenoksi)-1,2-propaanidioli-1-tosylaatti öljynä.
$(\alpha)_D^{25}$ = -8,49° (c = 1,26 metanolissa)

Liuokseen, jossa on 3-(o-(syklopropyylimetoksi)-fenoksi)-1,2-propaanidioli-1-tosylaattia (8,1 g) 25 ml:ssa metanolia ja 12 ml:ssa eetteriä, lisätään sekoittaen typpiatmosfäärissä jäähdyttäen 5°:n lämpötilaan 0,47 g natriumia pieninä paloina 30 minuutin kuluessa. Seosta sekoitetaan edelleen 5°:ssa 2 tuntia. Johtamalla hiilidioksidia säädetään seoksen pH arvoon 8. Seos suodatetaan ja suodos haihdutetaan lämpimässä vesihauteessa alennetussa paineessa. Sitten siihen sekoitetaan eetteriä ja jäävettä. Kerrokset erotetaan, orgaaninen kerros pestään vedellä, kuivataan vedettömän natriumsulfaatin päällä ja haihdutetaan alennetussa paineessa. Saatu raaka materiaali tislataan tyhjössä. Saadaan (S)-(o-(syklopropyylimetoksi)-fenoksi)-metyylioksiraani, joka on identtinen yllä esitetyn tuotteen kanssa. Jätetään seisomaan huoneenlämpötilassa, jolloin tuote muodostaa vahamaisia, alhaisessa lämpötilassa

sulavia kiteitä.

Esimerkki 3: Vastaavalla tavalla saadaan edellä esitettyjen menetelmien mukaisesti seuraavat kaavan II mukaiset raseemiset yhdisteet, joissa R, R_3, R_4 ja R_5 merkitsevät vetyä, X merkitsee happea ja R_1 ja R_2 muodostavat yhdessä ryhmän $-CH_2CH_2-$. Mikäli toisin ei ole esitetty, saadaan kaikki tuotteet hemifumaraatteina.



(II)

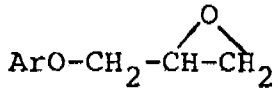
Taulukko

Yhdiste	R_6	Isomeeri	Uudelleenkiteytys	Sul.p.
3/a	o-metoksi	cis	iPrOH/CH_3OH	190-2°
3/b	p-propargyylioksi	cis	95% AetOH	168°
3/c	p-propargyylioksi	trans	-	92-8°
3/d	m-propargyylioksi	cis	AetOH	177°
3/e	p-propargyylioksi (1:1 fumaraattisuola	cis	iPrOH	95-100° (iPrOH solvaatti)
3/f	o-syano	cis	AetOH	192° haj.
3/g	o-syano	trans	AetOH	215-6°
3/h	o-(1-pyrrolyyli)	cis	AetOH	144° haj.
3/i	o-(2-pyrrolyyli)	cis	AetOH	130-4°
3/j	o-morfolino	cis	AetOH	114-9°
3/k	p-(2-metoksietyyli)	cis	iPrOH	166-8°
3/l	o-(syklopropyylimetoksi)	trans	iPrOH	178-80°
3/m	o-(syklopropyylimetoksi	cis	AetOH	168-170°
3/n	o-bentsyylioksi	cis	AetOH	141-6°
3/o	o-karbanoyyli	cis	-	110°
3/p	o-(2-metyylipropoksi)	cis	asetoni	170-2°
3/q	o-sykloheksyyli	cis	iPrOH/Asetoni	117-120 (hydraatti)

Yhdiste	R_6	Isomeeri	Uudelleenkiteytys	Sul.p.
3/r	o-metoksikarbonyyli	cis	iPrOH/ asetoni	135-8°
3/s	o-fenyyli	cis	iPrOH	146-8°
3/t	p-bentsyylioksi (HCl-suola	cis	AetOH	159-61°
3/u	o-allyylioksi	trans	AetOH	159-50°
3/v	o-allyyli	cis	iPrOH/ asetoni	158-9°

iPrOH = isopropyylialkoholi; AetOH = etyylialkoholi;
Xers = hajaantuminen

Seuraavat tunnetut kaavan VI mukaiset lähtöaineet on valmistettu, helposti saatavassa kemiallisessa kirjallisuudessa esitetyllä tavalla.



(VI)

Ar	Ar
o-metoksifenyyli	p-bentsyylioksifenyyli
o-propargyylioksifenyyli	p-(2-metoksietyyli)-fenyyli
m-propargyylioksifenyyli	
p-propargyylioksifenyyli	o-(bentsyylioksifenyyli
o-syanofenyyli	o-karbamoyylifenyyli
o-(1-pyrrolyyli)-fenyyli	o-bifenyyli
o-(2-pyrrolyyli)fenyyli	o-metoksikarbonyylifenyyli
o-morfolinofenyyli	o-allyylifenyyli

Seuraavat lähtöaineet valmistetaan seuraavasti:

1) Pyrotekiinia (110 g) liuotetaan 800 ml:ssa isopropanolia, sitten siihen sekoitetaan ensin liuos, jossa on natriumhydroksidia (41 g) 45 ml:ssa vettä, ja sitten syklopropyylimetyylikloridia (155 g, 70% puhdasta) ja kaliumhydroksidia (5 g).Reaktioseosta sekoitetaan typpiat-

mosfäärissä ja keitetään 16 tuntia palautusjäähdyttäen. Seos jäähdytetään huoneenlämpötilaan, kiinteä materiaali suodatetaan pois ja pestään isopropanolilla, Suodos haihdutetaan alennetussa paineessa, ruskea jäännös liuotetaan tolueenissa (600 ml) ja saatetaan 3-normaalisella kloorivetyhapolla pH-arvoon 1. Orgaaninen faasi pestään vedellä (4 x 700 ml), vesipitoisella natriumsulfiittiliuoksella ja vedellä (3 x 100 ml). Orgaaninen kerros kuivataan vedettömän natriumsulfaatin päällä, suodatetaan emäksisen alumiinioksidin (300 g) läpi vielä esiintyvän pyrokatekiinin poistamiseksi ja haihdutetaan alennetussa paineessa. Jäännös tislataan tyhjössä Vigreux-pylvään läpi (varustettu palausjäähdytyslisäkkeellä). Saadaan 2-(syklopropyylimetoksi)-fenoli, joka kiehuu 66-68°:ssa/0,1 mm.

Liuokseen, jossa on 6,92 g natriumhydroksidia 28 ml:ssa vettä, lisätään 200 ml etanolia, 24,6 g 2-(syklopropyylimetoksi)-fenolia ja 83,25 g epikloorihydriiniä. Reaktioseosta sekoitetaan 25°:ssa typpiatmosfäärissä 24 tuntia ja sitten sen annetaan seistä 36 tuntia. Seos suodatetaan pois natriumkloridista ja haihdutetaan tyhjössä. Jäännös jaetaan eetterin ja veden välillä. Eetteriliuos pestään vielä kolme kertaa vedellä, kuivataan ja haihdutetaan. Jäännös tislataan tyhjössä. 133 - 114°:ssa/0,5 mmHg kiehuva fraktio vastaa kaavan VI mukaisen yhdisteen, jossa Ar merkitsee o-(syklopropyylimetoksi)-fenyyliä, o-(syklopropyylimetoksi)-fenoksimetyylioksiraania.

2) Jos yllä olevassa reaktiossa korvataan syklopropyylimetyylikloridi 1-bromi-2-metylipropaanilla, niin valmistetaan vastaavalla tavalla o-(2-metyylipropoksi)-fenoksimetyyli-oksiraani, kaavan VI mukainen yhdiste, jossa Ar merkitsee o-(2-metyylipropoksi)-fenyyliä.

3) Liuokseen, jossa on 4,6 g natriumhydroksidia 19 ml:ssa vettä, lisätään 150 ml etanolia, 17,7 g 2-sykloheksyylifenolia ja 55,5 g epikloorihydriiniä. Reaktioseosta sekoitetaan yön yli, suodatetaan ja haihdutetaan tyhjössä. Jäännös tislataan tyhjössä. 127-133°:ssa/0,2

mmHg kiehuva fraktio vastaa o-(sykloheksyyli)-fenoksimetyylioksiraania, kaavan VI mukaista yhdistettä, jossa Ar merkitsee o-(sykloheksyyli)-fenyyliä.

4) trans-1-(4-aminosykloheksyyli)-2-imidatsolidinoni-hydrokloridi valmistetaan seuraavasti: Liuos, jossa on raakaa 1-(4-aminosykloheksyyli)-2-imidatsolidinonimonohydrokloridia (66 g) (saatu haihduttamalla emäliuokset esimerkin 1 mukaisen cis-1-(4-minosykloheksyyli)-2-imidatsolidinoni-hydrokloridin valmistuksesta ja puhdistuksesta ja jotka koostuvat pääasiassa trans-isomeereistä) 1200 ml:ssa etanolia ja 600 ml:ssa metanolia, kuumennetaan kiehumispisteeseen asti. Liukenematon materiaali (5,5 g, pääasiassa cis-isomeeri) suodatetaan pois ja kuuma suodos jäähdytetään jäähauteessa. Jäähtyessä kiteytyvä materiaali suodatetaan pois ja kuivataan. Saadaan 9,1 g kiinteää ainetta, joka koostuu pääasiassa trans-isomeeristä. F. 326-328° (hajaantuminen). Kiinteä materiaali kiteytetään uudelleen liuottamalla 100 ml:ssa kuumaa metanolia ja lisäämällä 100 ml eetteriä. Jäähdytetään huoneenlämpötilaan, minkä jälkeen saatu kiteinen materiaali erotetaan ja kuivataan. Saadaan trans-1-(4-aminosykloheksyyli)-2-imidatsolidinoni-monohydrokloridi. F. 328-329° (hajaantuminen). Hydroksisuola muunnetaan vapaaksi emäkseksi, trans-1-(4-aminosykloheksyyli)-2-imidatsolidinoniksi, joka sulaa 168-170°:ssa.

Esimerkki 4: Esimerkeissä 1 ja 2 esitettyjen menetelmien mukaisesti tuottaa cis-1-(4-aminosykloheksyyli)-3-metyyli-2-imidatsolidinonin kondensointi o-(syklopropyylimetoksi)-fenoksimetyylioksiraanin kanssa (esimerkki 3) cis-1-(4-(3-(o-syklopropyyli-metoksifenyyli)-2-hykroksipropyyliamino)-sykloheksyyli)-3-metyyli-2-imidatsolidinoni-hemifuraattisuolan. F. 145-147°.

Lähtöaine valmistetaan seuraavasti: Sekoitetaan typpiatmosfäärissä p-nitroaniliinia (40 9) 200 ml:an dimetoksietaania ja siihen lisätään kloorietyyli-isosyanaattia (45,8 g) kolmessa osassa 4 1/2 tunnin kuluessa.

Sen jälkeen kun ensimmäinen, n. 65%:n annos on lisätty, liuosta keitetään 1 1/2 tuntia palautusjäähdyttäen. Sitten lisätään 20% ja keitetään 1 1/2 tuntia palautusjäähdyttäen. Isosyanaatin loppuosan lisäämisen jälkeen jatketaan keittämistä palautusjäähdyttäen 1 1/2 tuntia edelleen. Tumma liuos jäähdytetään huoneenlämpötilaan, suodatetaan ja suodos haihdutetaan alennetussa paineessa. Jäännös seostetaan tolueenissa ja seos haihdutetaan jälleen reagoimattoman kloorietyyli-isosyanaatin poistamiseksi. Olennaisesti kiinteä jäännös käsitellään etikkahappoetyyliesterillä (400 ml) ja vedellä (200 ml) ja kerrokset erotetaan. Orgaaninen kerros pestään vedellä, kuivataan vedettömän natriumsulfaatin päällä, suodatetaan ja haihdutetaan alennetussa paineessa. Liuos, jossa on raakaa 1-(p-nitrofenyyli)-3-(2-kloorietyyli)-virtsa-ainetta 300 ml:ssa metanolia ja 75 ml:ssa dimetyyliformamidia, suodatetaan ja suodos käytetään suoraan seuraavassa vaiheessa.

Yllä mainittua liuosta sekoitetaan typpiatmosfäärissä ja siihen lisätään 20 minuutin kuluessa natriummetoksidin liuos (valmistettu 7,4 g:sta natriumia 125 ml:ssa metanolia). Reaktioseosta keitetään 2 tuntia palautusjäähdyttäen, jäähdytetään huoneenlämpötilaan, laimennetaan 300 ml:lla vettä ja sekoitetaan. Sakka suodatetaan pois, pestään ensin metanoli/vedellä (1:1, 150 ml) ja sitten vedellä (100 ml). Kiinteää materiaalia sekoitetaan etanolissa (150 ml) muutamia minuutteja, suodatetaan ja kuivataan. Saadaan 1-(p-nitrofenyyli)-2-imidatsolidinonia. F. 243-245°.

1-(p-nitrofenyyli)-2-imidatsolidinonin (25) liuosta 450 ml:ssa dimetyyliformamidia sekoitetaan typpiatmosfäärissä ja siihen lisätään pieninä annoksina natriumhydridiä (50%, 6,4 g). Seosta sekoitetaan 50°:ssa 1 1/2 tuntia, jäähdytetään huoneenlämpötilaan ja siihen lisätään metyylijodidia (25 g). Sekoitetaan vielä 2 tuntia, jolloin reaktioseoksen pH-arvoksi tulee 9.Toinen määrä me-

tyylijodidia (4 g) lisätään vielä 6 tunnin kuluessa, kunnes seoksen pH-arvo on suunnilleen 8. Seokseen lisätään vettä (150 ml), sakka suodatetaan pois, pestään ensin dimetyyliformamidi/vedellä (1:1) ja sitten vedellä (2 x 150 ml) ja kuivataan. Saadaan 1-(p-nitrofenyyli)-3-metyyli-2-imidatsolidinoni. F. 207-208.

1-(p-nitrofenyyli)-3-metyyli-2-imidatsolidinonin (12,45 g) liuokseen 150 ml:ssa jääetikkaa lisätään 6 g 5%:sta rodiumi-alumiinioksidi-katalysaattoria ja hydrataan 50°:ssa ja 3,06 atmosfäärin paineessa. Katalysaattori suodatetaan pois ja suodos haihdutetaan alennetussa paineessa. Jäännökseen lisätään vettä (25 ml) ja tehdään emäksiseksi jäähdyttäen jäähauteessa 50%:sella vesipitoisella natriumhydroksidiliuoksella. Uutetaan metyleenikloridilla (5 c 70 ml), kuivataan uutteet vedettömällä natriumsulfaatilla, suodatetaan ja haihdutetaan alennetussa paineessa, jolloin saadaan 1-(4-aminosykloheksyyli)-3-metyyli-2-imidatsolidinoni.Öljy muunnetaan hydrokloridisuolaksi liuottamalla 100 ml:ssa isopropanolia ja lisäämällä kloorivedyn etikkahappoetyyliesterissä olevaa kyllästettyä liuosta. Lisätään eetteriä (50 ml) ja suola kiteytyy sen jäähtyessä huoneenlämpötilaan. Seosta jäähdytetään edelleen jääkaapissa. Sakka suodatetaan pois ja kuivataan. Saadaan cis-1-(4-aminosykloheksyyli)-3-metyyli-2-imidatsolidinoni-hydrokloridi. 287-298°.

Hydrokloridisuola muunnetaan vapaaksi emäkseksi liuottamalla 8,2 g suolaa 50 ml:ssa vettä, lisäämällä 20 ml 50%:sta vesipitoista natriumhydroksidiliuosta ja uuttamalla metyleenikloridilla (5 x 40 ml). Metyleenikloridi-liuos kuivataan vedettömän natriumsulfaatin päällä, suodatetaan ja haihdutetaan.Saadaan cis-1-(4-aminosykloheksyyli)-3-metyyli-2-imidatsolidinoni. F. 81-87°.

Esimerkki 5: Seosta, jossa on cis-1-(4-(3-(o-allyylioksifenoksi)-2-hydroksipropyyliamino)-sykloheksyyli)-2-imidatsolidinonia (4,4 g) 15 ml:ssa isopropanolia,

37,5%:sta vesipitoista formaldehydiä (0,671 g) ja muurahaishappoa (2,6 g), keitetään 19 tuntia palautusjäähdyttäen. Liuos jäähdytetään huoneenlämpötilaan, siihen lisätään 1 ml kons. kloorivetyhappoa ja seos haihdutetaan kuivaksi. Lasimainen jäännös liuotetaan 100 ml:ssa vettä, tehdään emäksiseksi ylimääräisellä 25%:lla natriumhydroksidiliuoksella ja uutetaan metyleenikloridilla (1 x 50 ml, 1 x 25 ml). Uute kuivataan, suodatetaan ja haihdutetaan. Saadaan jäännös, joka puhdistetaan käyttämällä preparatiivista ohutkerroskromatografiaa (silikageelillä käyttämällä eluenttina etikkahappoetyyliesterimetanoli-ammoniumhydroksidi-seosta (90:5:5). Saadaan cis-1-(4-(3-(o-allyylioksifenoksi)-2-hydroksi-N-metyylipropyyliamino)-sykloheksyyli)-2-imidatsolidinoni öljynä. Hydroksikloridisuola sulaa 80°:ssa (hajaantuminen). Se valmistetaan liuottamalla 2,3 g emästä 50 ml:ssa etikkahappoetyyliesteriä, lisäämällä kloorivetykaasun etikkahappoetyyliesterissä olevaa kyllästettyä liuosta ja erottamalla saatu suola.

Esimerkki 6: Seosta, jossa on 3,0 g cis-1-(4-aminosykloheksyyli)-2-imidatsolidinonia, 3,2 g 3-kloori-4-(oksiranyylimetyylioksidi)-1,2,5-tiadiatsolia ja 40 ml isopropanolia, sekoitetaan ja keitetään 7 tuntia palautusjäähdyttäen. Reaktioseos suodatetaan ja suodos tehdään happameksi vedettömän kloorivedyn etikkahappoetyyliesterissä olevalla liuoksella. Hydrokloridisuola saostuu amorfisena kiinteänä materiaalina. Jäähdyttämisen jälkeen päällä oleva liuos dekantoidaan ja raaka hydrokloridisuola liuotetaan 50 ml:ssa vettä. Liuos suodatetaan, tehdään emäksiseksi lisäämällä 2-normaalista natriumhydroksidiliuosta ja uutetaan vapaa emäs metyleenikloridilla. Metyleenikloridiliuos kuivataan ja haihdutetaan tyhjössä. Vapaan raa'an emäksen liuosta 18 ml:ssa isopropanolia keitetään palautusjäähdyttäen ja siihen lisätään 0,27 g fumaarihappoa. Tuotteen kiteyttäminen tuottaa cis-1-(N-(3-(4-kloori-1,2,5-tiadiatsoli-3-yloksi)-2-hydroksipropyyliamino)-sykloheksyyli)-2-imidatsolidinoni-hemifuraatin. F. 163°. Uudelleenkiteyttämiseen käytetty liuotin on isopropanolia.

Käsittely morfoliinillä 125-130°:ssa tuottaa cis-1-(N-(3-(4-morfolinyyli-1,2,5-tiadiatsoli-3-yloksi)-2-hydroksipropyyliamino)sykloheksyyli)-2-imidatsolidinonin.

Lähtöaineena käytetty 3-kloori-4-(oksiranyylimetoksioksidi)-1,2,5-tiadiatsoli valmistetaan julkaisussa J.Med.Chem. 15, 651 (1972) esitetyllä tavalla.

Esimerkki 7: Seuraavat kaavojen I mukaiset yhdisteet, joissa R_1 ja R_2 merkitsevät yhdessä etyleeniä, R_3 ja R_4 merkitsevät vetyä ja X merkitsee happea, voidaan valmistaa edellä olevissa esimerkeissä esitettyjen menetelmien mukaisesti.

Esimerkki	Ar	R	Stereokemia
7/a	1-naftyyli	H	cis
7/b	4-indolyyli	H	cis
7/c	3-syano-2-pyridyyli	H	cis
7/d	p-(karbamoyylimetyyli)-fenyyli	H	cis
7/e	3,4-dihydro-2(1H)-kinolon-5-yyli	H	cis
7/f	5,6,7,8-tetrahydro-cis-6,7-dihydroksinaft-1-yyli	H	cis
7/g	cis-o-(syklopropyylimetoksi)-fenoksi	bentsyyli	cis
7/h	cis-o-(syklopropyylimetoksi)-fenoksi	nikotinoyyli	cis
7/i	cis-o-(allyylioksi)-fenoksi	asetyyli	cis

Yhdisteiden 7/a - 7/f vastaavasti substituoidut, mahdollisesti suojatut oksiraani-lähtöaineet on esitetty kirjallisuudessa.

Yhdisteet 7/g - 7/i voidaan valmistaa asyloimalla esimerkkien i ja 3/m mukaiset yhdisteet bentsoyylikloridilla, nikotinoyylikloridilla tai vast. asetyylikloridilla pyridiiniliuoksessa.

Esimerkki 8: Liuosta, jossa on 3,7 g o-(allyyli-

oksi)-fenoksimetyylioksiraania ja 3,4 g 1-(4-aminosykloheksyyli)-3-etyylivirtsa-ainetta 50 ml:ssa isopropyylialkoholia, sekoitetaan palautusjäähdyttäen 3 1/2 tuntia. Liuos haihdutetaan tyhjössä. Saatu raakatuote puhdistetaan pylväskromatografialla silikageelillä, jolloin käytetään eluenttina metyleenikloridi/metyylialkoholi-seosta (ensin 200:15, sitten 1:1). Hitaasti kulkeva pääaineosa liuotetaan 30 ml:ssa isopropanolia ja siihen lisätään 0,4 g fumaarihappoa. Liuos haihdutetaan kuivaksi ja käsitellään 25 ml:lla asetonia. Tämä dekantoidaan, jäännös liuotetaan 25 ml:ssa asetonia ja 2 ml:ssa metyylialkoholia ja liuos selkeytetään suodattamalla. Kiteytynyt tuote suodatetaan pois, pestään pienellä määrällä asetonin ja metyylialkoholin (9:1) seosta ja kuivataan 90°:ssa suurtyhjössä.

Saadaan 1-(4-(3-(o-allyylioksifenoksi)-2-hydroksipropyyliamino)-sykloheksyyli)-3-etyylivirtsa-aine-hemifuraatti. F. 159-160°.

Lähtöaine valmistetaan seuraavasti: Liuokseen, jossa on 6,3 g 1-etyyli-3-(p-nitrofenyyli)virtsa-ainetta 75 ml:ssa jääetikkaa, lisätään 3,2 g 5%:sta rodium-aluumioksidi-katalysaattoria ja seosta hydrataan 3 atmosfäärin paineessa ja 50°:ssa 3 1/2 tuntia. Katalysaattori suodatetaan pois ja suodos haihdutetaan kuivaksi. Jäännös tehdään emäksiseksi 6-normaalisella natriumhydroksidiliuoksella ja uutetaan metyleenikloridilla (5 x 30 ml). Metyleenikloridiuute haihdutetaan kuivaksi, jäännös liuotetaan 30 ml:ssa isopropanolia ja saatetaan pH-arvoon 1 kloorivedyn etikkahappoetyyliesterissä olevalla liuoksella. Lisätään 60 ml eetteriä, minkä jälkeen kiteytyy 1-(4-aminosykloheksyyli)-3-etyylivirtsa-aine-hydrokloridi. F. 230-232°.

Liuos, jossa on 1,5 g 1-(4-aminosykloheksyyli)-2-etyylivirtsa-aine-hydrokloridia 20 ml:ssa metyylialkoholia, käsitellään 0,36 g:lla natrium-metoksidia. Ta-

vanomaisen viimeistelyn jälkeen saadaan 1-(4-aminosykloheksyyli)-3-etyylivirtsa-aine öljynä, joka käytetään suoraan yllä mainitussa kondensaatiossa.

Esimerkki 9: Liuokseen, jossa on 2,67 g 1-(4-(3-(o-sykloheksyylifenoksi)-2-hydroksipropyyliamino)-fenyyli)-2-imidatsolidinonia 50 ml:ssa etikkahappoa, lisätään 1,75 g 5%:sta rodium-alumiinioksidi-katalysaattoria ja hydrataan 50°:ssa ja 3 atmosfäärin paineessa 5 tuntia. Jäähdytetään 20°:n lämpötilaan, minkä jälkeen katalysaattori suodatetaan pois ja suodos haihdutetaan kuivaksi. Jäännös liuotetaan 50 ml:ssa vettä, liuos tehdään emäksiseksi jäähdyttämällä jäähauteessa 6-normaalisella vesipitoisella natriumhydroksidiliuoksella ja uutetaan 75 ml:lla metyleenikloridia. Metyleenikloridiuute pestään kaksi kertaa 25 ml:lla vettä, kuivataan vedettömän natriumsulfaatin päällä, suodatetaan ja haihdutetaan kuivaksi. Saadaan tumma öljy, joka liuotetaan 30 ml:ssa etikkaesteriä ja saatetaan kloorivetykaasun etikkahappoetyyliesterissä olevalla liuoksella pH-arvoon 1. Yllä oleva liuos dekantoidaan kumimaisesta sakasta ja kumi liuotetaan vedessä. Vesipitoinen liuos pestään etikkahappoetyylieste-rillä, vesipitoinen kerros tehdään emäksiseksi 10%:sella vesipitoisella natriumkarbonaattiliuoksella ja uutetaan kaksi kertaa 25 ml:lla etikkahappoetyyliesteriä. Etikkahappoetyyliesteriliuos pestään kaksi kertaa vedellä, kuivataan vedettömän natriumsulfaatin päällä, suodatetaan ja haihdutetaan tyhjössä. Saadaan viskoosi öljy. Liuotetaan 0,94 ml öljyä 10 ml:ssa kuumaa asetonia ja lisätään siihen 0,13 g fumaarihappoa. Saostuu kumi, joka liuotetaan lisäämällä 2 ml metyylialkoholia ja lisätään siihen 0,5 ml vettä. Kiteytynyt tuote suodatetaan pois ja kuivataan tyhjössä 45°:ssa. Saadaan cis-1-(4-(3-(o-sykloheksyylifenoksi)-2-hydroksipropyyliamino)-sykloheksyyli)-2-imidatsolidinoni-hemifuraatti-hydraatti, joka sulaa 117-120°:ssa. Tuote on identtinen esimerkin 3/q mukaisen tuotteen kanssa.

Lähtöaine valmistetaan seuraavasti: Seosta, jossa on 10 g 1-(p-asetamidofenyyli)-2-imidatsolidinonia (ks. esimerkki 1), 10 g natriumhydroksidia ja 100 ml vettä, keitetään 4 tuntia palautusjäähdyttäen. Jäähtymisen jälkeen kiteytyy tuote, joka erotetaan ja kiteytetään uudelleen etanolista. Saadaan 1-(4-aminofenyyli)-2-imidatsolidinoni. F. 170-172°.

Liuosta, jossa on 3,24 g o-(sykloheksyyli)-fenoksimetyylioksiraania (ks. esimerkki 3) ja 2,65 g 1-(4-aminofenyyli)-2-imidatsolidinonia 60 ml:ssa isopropanolia, keitetään 18 tuntia palautusjäähdyttäen. Reaktioseos suodatetaan ja suodos haihdutetaan tyhjössä. Jäännös liuotetaan 50 ml:ssa etikkahappoetyyliesteriä ja saatetaan kloorivetykaasun etikkahappoetyyliesterissä olevalla liuoksella pH-arvoon 1. Päällä oleva liuos dekantoidaan saadusta tummasta kumista ja jäännös käsitellään etikkahappoetyyliesterillä ja 5%:sella vesipitoisella natriumkarbonaattiliuoksella. Etyyliasetaattiliuos erotetaan, pestään 10%:lla vesipitoisella natriumkarbonaattiliuoksella ja kaksi kertaa vedellä. Liuos kuivataan vedettömän natriumsulfaatin päällä, haihdutetaan aktiivihiilellä, suodatetaan ja haihdutetaan tyhjössä. Saadaan tumma viskoosi kumi, joka kromatografoidaan silikageelipylväällä ja eluoidaan metyleenikloridi/metyylialkoholi-seoksella. Saadaan 1-(4-(3-(o-sykloheksyylifenoni)-2-hydroksipropyyliamino)-fenyyli)-2-imidatsolidinoni, joka käytetään suoraan seuraavassa vaiheessa.

Esimerkki 10: 10000 tabletin valmistus, jotka sisältävät kukin 10 mg esimerkin 1 mukaista aktiivista ainetta:

Aineosat:

cis-1-(4-(3-(o-allyylioksifenoksi)-2-hydroksipropyyliamino)-sykloheksyyli)-2-imidatsolidinoni-hemifuraattia	100 g
maitosokeria	1157 g
maissitärkkelystä	75 g
polyetyyliglykoolia 6000	75 g
talkkijauhetta	75 g
magnesiumstearaattia	18 g
puhdistettua vettä	

Menetelmä:

Kaikki jauhemaiset osat seulotaan seulalla, jonka silmäkoko on 0,6 mm. Sitten vaikuttava aine sekoitetaan maitosokerin, talkin, magnesiumstearaatin ja tärkkelyksen puolen määrän kanssa sopivassa sekoittimessa. Tärkkelyksen toinen puoli suspendoidaan 40 ml:ssa vettä ja suspensio lisätään polyeteeniglykolin 150 ml:ssa vettä olevaan kiehuvaan liuokseen. Saatu tahna lisätään jauheisiin ja granuloidaan mahdollisesti lisäämällä lisää vettä. Granulaatti kuivataan yön yli 35°:ssa, puristetaan seulan läpi, jonka silmäkoko on 1,2 mm, ja puristetaan tableteiksi, joiden läpimitta on 6,4 mm ja joissa on murtoura.

Esimerkki 11: 10000 kapselin valmistus, joista kukin sisältää 10 mg esimerkin 2 mukaista aktiivista ainetta:

Aineosat:

(S)-cis-1-(4-(3-(o-syklopropyylimetoksifenoksi)-2-hydroksipropyyliamino)-sykloheksyyli)-2-imodatsolidinomi-hemifuraattia	100 g
maitosokeria	1800 g
talkkijauhetta	100 g

Menetelmä:

Kaikki jauhemaiset aineosat seulotaan seulalla, jonka silmäkoko on 0,6 mm. Sitten vaikuttava aine homogenoidaan ensin talkin kanssa ja sitten maitosokerin kanssa sopivassa sekoittimessa. Kapselit n:o 3 täytetään kulloinkin 200 mg:lla seosta täyttökoneella.

Vastaavalla tavalla valmistetaan tabletteja tai kapseleita muista keksinnön mukaisista yhdisteistä, esim. sellaisista, joita esitetään seuraavissa esimerkeissä tässä.

Esimerkki 12: Liuosta, jossa on 3,7 g cis-1-(4-aminosykloheksyyli)-2-imidatsolidinoa ja 4,7 g p-(syklopropyylimetoksi)-fenoksimetyylioksiraania 50 ml:ssa isopropanolia, keitetään 6 tuntia palautusjäähdytyksessä. Liuoksen annetaan seistä 16 tuntia huoneenlämpötilassa, lisätään 1,17 g fumaarihappoa ja kuumennetaan liuosta 30 minuuttua palautusjäähdyttäen. Saostuu sakka.Reaktioseos jäähdytetään huoneenlämpötilaan, tuote suodatetaan pois, pestään isopropanolilla ja kuivataan 65°:ssa tyhjössä. Saadaan cis-1-(4-(3-(p-syklopropyylimetoksifenoksi)-2-hydroksipropyyliamino)-sykloheksyyli)-2-imidatsolidinoni-hemifuraatti. F. 163-165°.

Lähtöaine valmistetaan seuraavasti: Seosta, jossa on 11,0 g hydrokinonia, 80 ml isopropanolia, 4,1 g natriumhydroksidia 4,5 ml:ssa vettä, 9,9 g syklopropyylimetyylikloridia ja 0,5 g kaliumjodidia, keitetään 12 tuntia palautusjäähdyttäen. Liuotin haihdutetaan pois ja jäännös uutetaan eetterillä. Eetteriuute pestään peräkkäin vedellä, natriumkarbonaattiliuoksella, laimennetulla natriumsulfiittiliuoksella, vedellä ja natriumkloridiliuoksella ja kuivataan. Liuottimen haihduttamisen jälkeen saatu raakatuote puhdistetaan preparatiivisella kromatografialla (ensin käyttämällä eluenttina tolueeni-etikkahappoetyyliesteriseosta (90:5 - 85:5)). Saadaan (p-syklopropyylimetoksi)-fenoli. F. 49-52°.

Seosta, jossa on 0,46 g natriumhydroksidia 1,8 ml:ssa vettä ja 14 ml:ssa etanolia, 1,64 g p-(syklopropyylimetoksi)-fenolia ja 5,54 g epikloorihydriiniä, sekoitetaan typpiatmosfäärissä huoneenlämpötilassa 24 tuntia ja huoneenlämpötilassa 2 1/2 päivää. Liuotin haihdutetaan tyhjössä, jäännös seostetaan eetterissä, pestään vedellä ja natriumkloridiliuoksella. Liuos kuivataan vedettömän natriumsulfaatin päällä, suodatetaan ja haihdutetaan alennetussa paineessa. Saadaan o-(syklopropyylimetoksi)-fenoksimetyylioksiraani, joka käytetään suoraan kondensaatiossa.

Esimerkki 13: Suspensioon, jossa on 3,8 g litiumalumiinihydridiä 100 ml:ssä tetrahydrofuraania, lisätään 3,6 g kons. rikkihappoa -5 - -10°:ssa tipoittain. Seosta sekoitetaan edelleen tunnin ajan -5°:ssa ja sitten siihen lisätään sekoittaen 5 - 10 minuutin kuluessa 6,5 g 3-(o-allyylioksifenoksi)-2-hydroksi-N-(4-(imidatsolidinoni-2-on-1-yyli)-cykloheksyyli)-propioniamidia. Reaktioseoksen annetaan lämmetä huoneenlämpötilaan, sitä sekoitetaan vielä 18 tuntia ja lopuksi sitä keitetään palautusjäähdyttäen tunnin ajan. Jäähtymisen jälkeen seokseen lisätään ensin etikkahappoetyyliesteriä, sitten vettä ja natriumhydroksidia, suodatetaan ja kondentoidaan tyhjössä. Jäännös liuotetaan etikkahappoetyylieste-rissä, liuos pestään vedellä, kuivataan ja haihdutetaan. Jäännös liuotetaan isopropanolissa ja siihen lisätään sekoittaen ja keittäen palautusjäähdytyksessä 0,9 g fumaarihappoa. jäähtymisen jälkeen kiteytyy cis-1-(4-(3-(o-allyylioksifenoksi)-2-hydroksipropyyliamino)-syklo-heksyyli)-2-imidatsolidinoni-hemifuraattisuola.Tuote on esimerkin 1 mukaisen tuotteen kanssa identtinen.

Lähtöaine valmistetaan seuraavasti: Seosta, jossa on 62 g raseemista kloorimaitohappoa, 82 g o-allyylioksifenolia ja 90 g 50%:sta natriumhydroksidin 500 ml:ssa vettä olevaa liuosta, kuumennetaan sekoittaen 2 tuntia 80-90°:n lämpötilaan. Kuuma seos tehdään happameksi

kons. kloorivetyhapolla, jolloin raakatuote saostuu. Jäähtymisen jälkeen se suodatetaan pois ja pestään vedellä. Saatu 2-(o-allyylioksifenoksi)-2-hydroksipropionihappo voidaan kiteyttää uudelleen alkoholin ja veden seoksesta.

Liuos, jossa on 40 g fosgeenia 100 ml:ssa tetrahydrofuraania, jäähdytetään 10°:n lämpötilaan ja lisätään huoneenlämpötilassa sekoittaen liuokseen, jossa on 48 g 3-(o-allyylioksifenoksi)-2-hydroksipropionihappoa 250 ml:ssa tetrahydrofuraania. Reaktioseoksen annetaan seistä 18 - 24 tuntia huoneenlämpötilassa ja se haihdutetaan tyhjössä 40°:ssa. Jäännös liuotetaan asetonissa ja jäähdytetään -10°:n lämpötilaan. Siihen lisätään hitaasti sekoittaen liuos, jossa on 37 g cis-1-(4-aminosykloheksyyli)-2-imidatsolidinonia ja 34 g natriumbikarbonaattia vedessä. Reaktioseosta sekoitetaan 2 tuntia 20°:ssa, kondentroidaan asetoni-pääosan poistamiseksi tyhjössä ja uutetaan sitten metyleenikloridilla useita kertoja. Metyleenikloridiliuos pestään vedellä, kuivataan ja haihdutetaan tyhjössä. Saadaan 3-(o-allyylioksifenoksi)-2-hydroksi-N-(4-(imidatsolidinoni-2-on-1-yyli)-syklohek-syyli)-propioniamidi.

Esimerkki 14: Liuokseen, jossa on 2,5 g 3-(o-allyylioksifenoksi)-2-hydroksipropyyliamiinia ja 1,8 g 1-(4-oksosykloheksyyli)-2-imidatsolidinonia 40 ml:ssa vedetöntä metanolia, lisätään natriumsyaaniboorihydridiä (0,6 g), 0,6 ml jääetikkaa ja 3 g molekyyliseulaa. Reaktioseosta sekoitetaan 72 tuntia ja pH-arvo pidetään tänä aikana arvossa 4 - 5. Molekyyliseula suodatetaan pois, suodos saatetaan laimennetulla kloorivetyhapolla pH-arvoon 2 ja metanoli haihdutetaan tyhjössä pois. Jäännös uutetaan etikkahappoetyyliesterillä. Vesipitoinen kerros tehdään emäksiseksi 6-normaalisella vesipitoisella natriumhydroksidiliuoksella ja uutetaan useita kertoja etikkahappoetyyliesterillä. Etikkahappoetyyliesteri haihdutetaan pois tyhjössä, jäännös liuotetaan isopropa-

nolissa ja muunnetaan lisäämällä 0,6 g fumaarihappoa hemifuraattisuolaksi.

1-(4-(3-(o-allyylioksifenoksi)-2-hydroksipropyyliamino)-sykloheksyyli)-2-imidatsolidinoni-hemifuraattin cis- ja trans-isomeerien seos erotetaan kiteyttämällä uudelleen isopropanolista ja/tai etanolista. Saadaan esimerkin 1 mukainen cis-yhdiste.

Vapaan amiinin cis- ja trans-isomeerien seos voidaan erottaa ensin preparatiivisen kromatografian avulla ja sitten vapaa cis-amiini voidaan muuntaa esimerkin 1 mukaiseksi hemifuraatiksi.

3-(o-allyylioksifenoksi)-2-hydroksipropyyliamiini-lähtöaine valmistetaan seuraavasti: Seos,jossa on 50 g o-(allyylioksi)-fenoksimetyylioksiraania, 250 ml kons. ammoniumhydroksidia ja 150 ml isopropanolia, sekoitetaan viikon ajan huoneenlämpötilassa. Reaktioseos suodatetaan, suodos haihdutetaan pieneen tilavuuteen, uutetaan etikkahappoetyyliesterillä, ja uute haihdutetaan. Jäännös liuotetaan kuumassa isopropanolissa ja tehdään happameksi 4-normaalisella kloorivetyhapolla etanolissa. Saadaan 3-(o-allyylioksifenoksi)-2-hykroksipropyyliamini-hydrokloridi . F. 106-108°. Vapaa emäs saadaan tästä hydrokloridisuolasta käsittelemällä ammoniumhydroksidilla, uuttamalla metyleenikloridilla ja haihduttamalla liuotin pois. F. 81-84°.

1-(4-oksosykloheksyyli)-2-imidatsolidinoni-lähtöaine valmistetaan seuraavasti: Seosta, jossa on 18,3 g 1-(4-aminosykloheksyyli)-2-imidatsolidinonia cis- ja trans-isomeerien seoksena, 2,0 g bentsyylitributyyliammoniumkloridia, 250 ml etikkahappoetyyliesteriä ja 360 ml 10%:sta vesipitoista kaliumhypokloriittiliuosta (valmistettu julkaisussa C.A. Meyers, J. Org.Chem. 26, 1046 (1961) esitetyn menetelmän mukaisesti) sekoitetaan 1 1/2 tuntia huoneenlämpötilassa. Orgaaninen kerros erotetaan ja vesipitoinen kerros uutetaan etikkahappoetyyli-

esterillä. Yhdistetyt orgaaniset faasit pestään vedellä, natriumbikarbonaattiliuoksella ja laimennetulla kloorivetyhapolla, kuivataan ja haihdutetaan kuivaksi. Saadaan 1-(4-oksosykloheksyyli)-2-imidatsolidinoni.

Esimerkki 15: Silmätipat, jotka sisältävät 0,1% aktiivista yhdistettä:

cis-1-(4-(3-(o-allyylioksifenoksi)-2-hydroksipropyyliamino)-sykloheksyyli)-2-imidatsolidinoni-hemifuraatti	1,0 g
0,01 M sitruunahappo	370,0 ml
0,02 M dinatriumfosfaatti	620,0 ml
dinatrium-metabisulfiitti	1,0 g
bentsalkoniumkloridi	0,1 g
hydroksipropyylimetyyliselluloosa	5,0 g
tislattua vettä täytettäväksi	1000,0 ml

Aineosat sekoitetaan huoneenlämpötilassa, saatu liuos suodatetaan, steriloidaan ja täytetään steriileissä olosuhteissa tiputuspulloihin, jotka sisältävät 15 ml liuosta.

Keksinnön mukaisten yhdisteiden vaikutus systoliseen verenpaineeseen (BP, mm Hg) spontaanisti hypertensiivissä rotissa

Edellä esitetyn menetelmän mukaisesti valveilla olevat rotat laitetaan yksittäin häkkeihin. Ensin otetaan verenpaineen kontrolliarvot ja sitten annetaan oraalisesti yksittäisiä testiyhdisteitä kerran päivässä kahtena peräkkäisenä päivänä.

Tulokset osoittavat verenpaineen laskua toisena päivänä, 2 tuntia vaikuttavan aineen antamisen jälkeen.

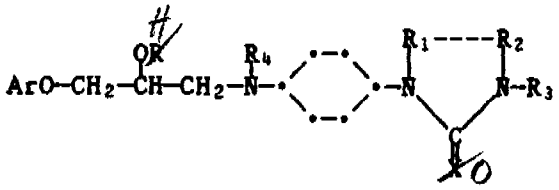
Yllä esitetyssä testissä tuottaa uusien yhdistelmien ryhmä seuraavat arvot:

Tulokset

Esimerkin yhdiste	Annos mg/kg p.o.	Verenpaineen lasku
1	50	-79.3
3a	50	-39.3
3b	30	-47.8
3g	50	-33.0
3f	50	-11.0
3c	50	-30.0
3h	50	-68.0
3d	50	-52.3
3k	50	-17.6
2a	30	-75.5

Patenttivaatimukset:

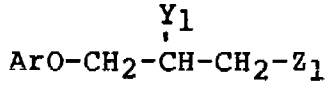
1. Menetelmä uusien kardiovaskulaarisesti vaikuttavien kaavan I



(I),

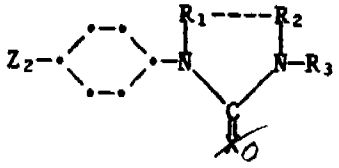
mukaisten 3-(ureidosykloheksyyliamino)-propaani-1,2-diolijohdannaisten ja niiden suolojen valmistamiseksi, missä kaavassa Ar merkitsee halogeenilla substituoitua 1,2,5-tiadiatsolyyliä tai alempialkenyylillä, alempialkoksikarbonyylillä, alempialkoksilla, alempialkenyylioksilla, alempialkinyylioksilla, syaanilla, pyrrolyylillä, 5-, 6- tai 7-jäsenisellä oksa-alkyleeni-iminolla, bentsyylioksilla, fenyylillä, 5-, 6- tai 7-jäsenisellä sykloalkyylillä, karbamoyylillä, C_3-C_7-sykloalkyylialempialkoksi- tai alempialkoksialempialkyylillä substituoitua fenyyliä, ~~R merkitsee vetyä,~~ R_1 ja R_2 merkitsevät vetyä tai R_1 ja R_2 muodostavat yhdessä alkyleenin, joka sisältää 2 - 7 hiiliatomia, ja joka erottaa typpiatomit, joihin se on sitoutunut, kahdella hiiliatomilla, R_3 ja R_4 merkitsevät toisistaan riippumatta vetyä tai alempialkyyliä, ~~ja X on okso (O),~~ t u n n e t t u siitä, että

a) kaavan IV



(IV)

mukainen yhdiste kondensoidaan kaavan V

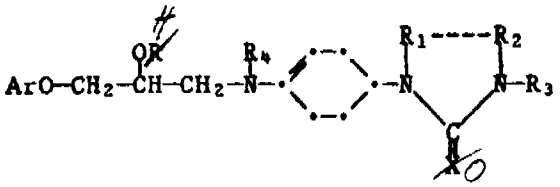


(V),

mukaisen yhdisteen kanssa, joissa Y_1 ja Z_1 muodostavat yhdes-

sä epoksiryhmän, Z_2 merkitsee aminoryhmää NHR_4, ja substituenteilla Ar, R_1, R_2, R_3 R_4 ~~ja X~~ on yllä esitetyt merkitykset, tai

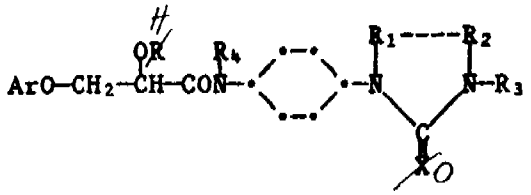
b) pelkistetään kaavan XII



(XII),

mukainen yhdiste tai, kun R_4 merkitsee vetyä, jokin sen tautomeeri, jolloin substituenteilla Ar, ~~R_1~~ R_1, R_2, R_3 R_4 ~~ja X~~ on yllä määritellyt merkitykset, tai

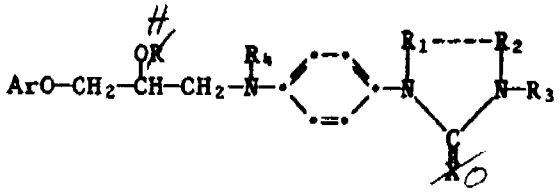
c) pelkistetään kaavan XV



(XV),

mukainen yhdiste, tai

d) pelkistetään kaavan XVII



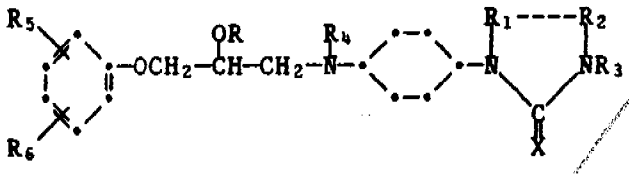
(XVII),

mukainen yhdiste, ja tarvittaessa suojataan reaktiokykyinen ryhmä sivureaktioiden välttämiseksi, tai tarvittaessa lohkaistaan suojatussa muodossa oleva ryhmä menetelmän aikana tai sen jälkeen ja/tai

saatu kaavan I mukainen yhdiste muutetaan haluttaessa toiseksi kaavan I mukaiseksi yhdisteeksi, ja/tai saatu vapaa yhdiste muutetaan haluttaessa suolaksi tai saatu suola vapaaksi yhdisteeksi tai toiseksi suolaksi, ja/tai saatu isomeeri- tai rasemaattiseos erotetaan haluttaessa yksittäisiksi isomeereiksi tai rasemaateiksi ja/tai saadut rasemaatit lohkaistaan haluttaessa optisiksi antipodeiksi.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan kaavan I mukaisia yhdisteitä, joissa Ar ja R tarkoittavat samaa kuin patenttivaatimuksessa 1 on esitetty, R_1 ja R_2 tarkoittavat vetyä tai yhdessä 1,2-etyleeniä, R_3 ja R_4 tarkoittavat vetyä tai C_1-C_4-alkyyliä ja X on O, tai näiden yhdisteiden suoloja.

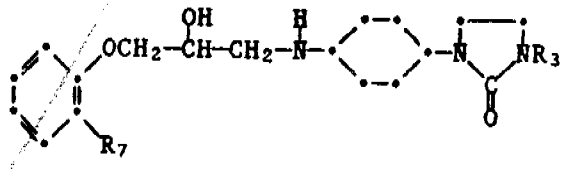
3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan kaavan II



(II),

mukaisia yhdisteitä, jossa kaavassa R merkitsee vetyä, kumpikin symboleista R_1 ja R_2 merkitsee vetyä, tai R_1 ja R_2 merkitsevät yhdessä 1,2-etyleeniä, R_3 ja R_4 merkitsevät toisistaan riippumatta vetyä tai C_1-C_4-alkyyliä, R_5 merkitsee vetyä, C_2-C_5-alkenyyliä, C_1-C_7-alkoksia, C_2-C_5-alkenyylioksia, C_2-C_5-alkinyylioksia, syaania, morfolinoa, 1- tai 2-pyrrolyyliä, fenyyliä, 5-7-jäsenistä sykloalkyyliä, C_1-C_4-alkoksikarbonyyliä, karbamoyyliä, C_3-C_6-sykloalkyyli-C_1-C_4-alkoksia tai C_1-C_4-alkoksi-C_1-C_4-alkyyliä, R_6 tarkoittaa vetyä ja X on O, tai näiden yhdisteiden suoloja.

4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan kaavan III



(III),

mukaisia yhdisteitä, jossa kaavassa R_3 tarkoittaa vetyä tai C_1-C_4-alkyyliä, R_7 tarkoittaa syaania, C_1-C_4-alkoksikarbonyyliä, pyrrolyyliä, morfolinoa, C_3-C_5-alkenyylioksia, C_3-C_5-alkinyylioksia tai C_1-C_3-alkoksia, joka on substituoitu syklopropyylillä, tai näiden yhdisteiden suoloja.

5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t-

t u siitä, että valmistetaan patenttivaatimuksissa 3 ja 4 esitettyjen kaavojen II ja III mukaisia yhdisteitä, joissa 1,4-sykloheksyleenitähteen kaksi substituenttia ovat cis-asemassa, tai näiden yhdisteiden suoloja.

6. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan patenttivaatimuksessa 4 esitetyn kaavan III mukaisia yhdisteitä, joissa hydroksiryhmällä substituoitu hiiliatomi on S-konfiguraatiossa, tai näiden yhdisteiden suoloja.

7. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan patenttivaatimuksessa 4 esitetyn kaavan III mukaisia yhdisteitä, jossa kaavassa R_3 tarkoittaa vetyä ja R_7 allyylioksia, propargyylioksia tai syklopropyylimetoksia, ja näiden yhdisteiden stereoisomeerejä, ~~enantiomeereja ja suoloja.~~

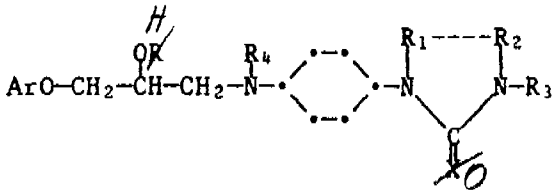
28. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan cis-1-(4-[3-(o-allyylioksifenoksi)-2-hydroksipropyyliamino]-sykloheksyyli)-2-imidatsolidinoni tai sen suola.

39. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan cis-1-(4-[3-(o-syklopropyylimetoksifenoksi)-2-hydroksipropyyliamino]-sykloheksyyli]-2-imidatsolidinoni tai sen S-enantiomeeri tai sen suola.

410. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan cis-1-(4-[3-(o-pyrrolyylifenoksi)-2-hydroksipropyyliamino]-sykloheksyyli)-2-imidatsolidinoni tai sen suola.

Patentkrav:

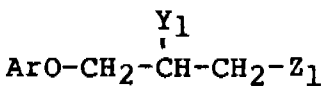
1. Förfarande för framställning av nya kardiovaskulärt verkande 3-(ureidocyklohexylamino)-propan-1,2-diolderivat med formeln I



(I),

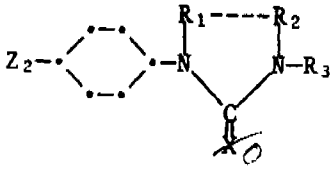
och deras salter, i vilken formel Ar betecknar med halogen substituerad 1,2,5-tiadiazolyl eller med lågalkenyl, lågalkoxikarbonyl, lågalkoxi, lågalkenyloxi, lågalkinyloxi, cyan, pyrrolyl, oxaalkylenimino med 5, 6 eller 7 medlemmar, bensyloxi, fenyl, cykloalkyl med 5, 6 eller 7 medlemmar, karbamoyl, C_3-C_7-cykloalkyllågalkoxi- eller lågalkoxilågalkyl substituerad fenyl, ~~R betecknar väte,~~ R_1 och R_2 betecknar väte eller R_1 och R_2 bildar tillsammans alkylen, som innehåller 2-7 kolatomer, och som skiljer kväveatomerna, till vilka den är bunden, från varandra med två kolatomer, R_3 och R_4 betecknar oberoende av varandra väte eller lågalkyl, ~~och X är oxo (O),~~ k ä n n e t e c k n a t därav, att

a) en förening med formeln IV



IV)

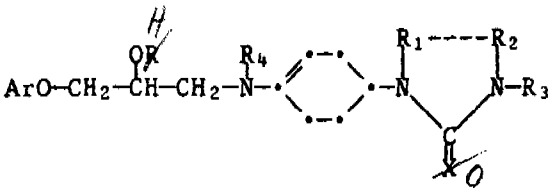
kondenseras med en förening med formeln V



(V),

i vilken Y_1 och Z_1 betecknar tillsammans en epoxigrupp, Z_2 betecknar en aminogrupp NHR_4, och substituenterna Ar, R_1, R_2, R_3 ~~/~~ R_4 och ~~X~~ har de ovan nämnda betydelserna, eller

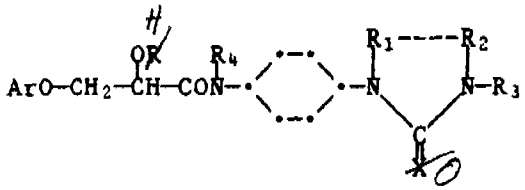
b) en förening med formeln XII



(XII),

eller, när R_4 betecknar väte, en av dess tautomerer, reduceras, varvid substituenterna Ar, ~~R~~, R_1, R_2, R_3, R_4 och ~~X~~ har de ovan nämnda betydelserna, eller

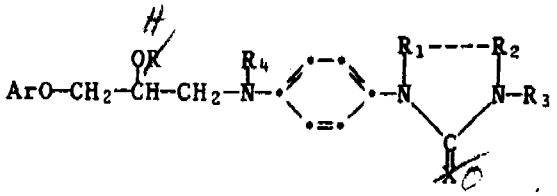
c) en förening med formeln XV



(XV),

reduceras eller

d) en förening med formeln XVII



(XVII),

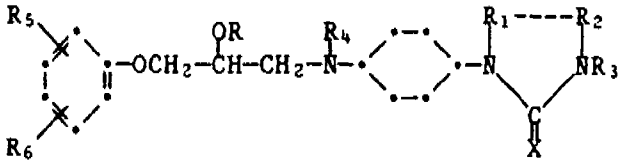
reduceras och, vid behov, en reaktionsduglig grupp skyddas för att undvika sidoreaktioner, eller, vid behov, avspaltas en i skyddad form föreliggande grupp vid förfarandet eller efter detta, och/eller

om så önskas, en erhållen förening med formeln I överförs till en annan förening med formeln I, och/eller, om så önskas, en erhållen fri förening överförs till ett salt eller ett salt till en fri förening eller ett annat salt, och/eller, om så önskas, en erhållen blandning av isomerer eller racemat åtskiljs till enskilda isomerer eller racemat och/eller, om så önskas, erhållna racemat uppspaltas i optiska antipoder.

~~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 Ar och R betecknar detsamma som angivits i patentkravet 1, R_1 och R_2 betecknar väte eller tillsammans 1,2-etylen, R_3

och R_4 betecknar väte eller C_1-C_4-alkyl och X är O, eller salter av dessa föreningar.

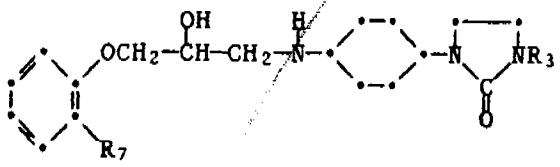
3. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att man framställer föreningar med formeln II



(II),

i vilken R betecknar väte, var och en av symbolerna R_1 och R_2 betecknar väte, eller R_1 och R_2 betecknar tillsammans 1,2-etylen, R_3 och R_4 betecknar oberoende av varandra väte eller C_1-C_4-alkyl, R_5 betecknar väte, C_2-C_5-alkenyl, C_1-C_7-alkoxi, C_2-C_5-alkenyloxi, C_2-C_5-alkinyloxi, cyan, morfolino, 1- eller 2-pyrrolyl, fenyl, cykloalkyl med 5 - 7 medlemmar, C_1-C_4-alkoxikarbonyl, karbamoyl, C_3-C_6-cykloalkyl-C_1-C_4-alkoxi eller C_1-C_4-alkoxi-C_1-C_4-alkyl, R_6 betecknar väte och X är O, eller salter av dessa föreningar.

4. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att man framställer föreningar med formeln III



(III),

i vilken R_3 betecknar väte eller C_1-C_4-alkyl, R_7 betecknar cyan, C_1-C_4-alkoxikarbonyl, pyrrolyl, morfolino, C_3-C_5-alkenyloxi, C_3-C_5-alkinyloxi eller C_1-C_3-alkoxi, som är substituerad med cyklopropyl, eller salter av dessa föreningar.

5. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att man framställer föreningar med formlerna II och III enligt patentkraven 3 och 4, i vilka de två substituenterna av 1,4-cyklohexylenresten är i cis-ställning, eller salter av dessa föreningar.

6. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k -

n a t därav, att man framställer föreningar med formeln III enligt patentkravet 4, i vilka den med hydroxigruppen substituerade kolatomen är i S-konfiguration, och salter av dessa föreningar.

7. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att man framställer föreningar med formeln III enligt patentkravet 4, i vilken R_3 betecknar väte och R_7 allyloxi, propargyloxi eller cyklopropylmetoxi, och stereoisomerer, enantiomerer och salter av dessa föreningar.

8. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att man framställer cis-1-(4-[3-(o-allyloxifenoxi)-2-hydroxipropylamino]-cyklohexyl)-2-imidazolidinon eller ett salt därav.

9. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att man framställer cis-1-(4-[3-(o-cyklopropylmetoxifenoxi)-2-hydroxipropylamino]-cyklohexyl]-2-imidazolidinon, eller S-enantiomer, eller ett salt därav.

10. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att man framställer cis-1-(4-[3-(o-pyrrolylfenoxi)-2-hydroxipropylamino]-cyklohexyl)-2-imidazolidinon eller ett salt därav.

Hak.n:o 83 1863

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar:

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

FI P 69 066 (C07 D 233/36)
K 57 945 (C07 D 401/04)

CH

DE

DK

FR

GB

NO

SE

US P 3 852 291 (C07 d 51/28, pal/stat 1-6 ja esim. 1-3)

Käännä Vänd

EP

WO

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

Chemical Abstracts, vol. 81 (1974), 3515e

TVK

Allekirjoitus