

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

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

(10) **FI 791908 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 791908

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

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **14.06.1979**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **14.06.1979**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **01.01.1981**

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

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

15.06.1978 GB 27026/78

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Imperial Chemical Industries Limited, Imperial Chemical House, Millbank London SW1, ISO-BRITANNIA, (GB)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Jones, Geraint, United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

1-fenyyli-2-aminoetanoli-johdannaisia.

1-fenyl-2- aminoetanolderivat.

Imperial Chemical Industries Limited, Imperial Chemical House,
Millbank, Lontoo SW1P 3JF, Englanti

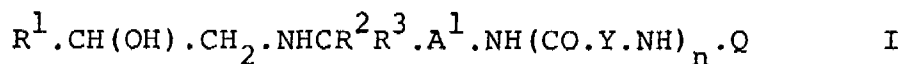
Korjattavissa sivuilla: 1-4, 6-7, 15, 21, 23

Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten 1-fenyyli-2-[(asyyliamino)alkanoyyliamino]alkyyliaminoetanoli-johdannaisien valmistamiseksi - Förfarande för framställning av terapeutiskt användbara 1-fenyl-2-[(acylamino)alkanoylamino]alkylaminoetanol-derivat

Tämä keksintö koskee menetelmää uusien 1-fenyyli-2-aminoetanoli-johdannaisien valmistamiseksi. Keksinnön mukaisesti valmistetut yhdisteet ovat tulehdusta estäviä paikallisesti tulehdusalueella käytettyinä.

Ennestään on tunnettua, että tietyillä 1-fenoksi-3-{[(asyyliamino)alkanoyyliamino]alkyyliamino}propan-2-oli-johdannaisilla on β -adrenergisiä salpausominaisuuksia (DE-hakemusjulkaisu n:o 2 745 222). Nyt on havaittu, että tietyillä uusilla 1-fenyyli-2-aminoetanoli-johdannaisilla, joiden aminoryhmässä on [(asyyliamino)alkanoyyliamino]alkyyli substituentti, on yllättäen paikallista tulehdusvastusta vaikutusta.

Keksinnön kohteena on menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisen 1-fenyyli-2-[(asyyliamino)alkanoyyliamino]alkyyliaminoetanoli-johdannaisen valmistamiseksi, jonka kaava on

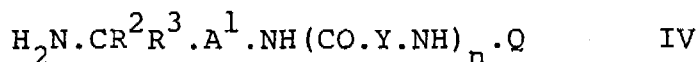


jossa R^1 on 3,4-bis-[(2-8C)alkanoyylioksi]fenyyli, 3,5-bis-[(2-8C)-alkanoyylioksi]fenyyli, 3-[(2-8C)alkanoyylioksimetyyli]-4-[(2-8C)-alkanoyylioksi]fenyyli, fenyyli, 3,5-dikloori-4-aminofenyyli tai 2-kloorifenyyli; R^2 ja R^3 ovat toisistaan riippumatta vety tai (1-4C)alkyyli; A^1 on (1-4C)alkyleeni; Y on (1-4C)alkyleeni, jossa on mahdollisesti (1-4C) alkyyli- tai bentsyyli substituentti; n on kokonaisluku 1-4; ja Q on bentsoyyli-, fenyyliasetyyli- tai fenoksisetyyliryhmä; sillä edellytyksellä, että kun n on muu kuin 1, ryhmiin $(CO \cdot Y \cdot NH)$ sisältyvät Y:t voivat merkitä samoja tai erilaisia ryhmiä; ja ^{näiden} sen farmaseuttisesti hyväksyttävien happoadditiosuolojen valmistamiseksi.

Keksinnön mukaiselle menetelmälle on tunnusomaista, että glyoksaali, jonka kaava on



tai sen hydraatti, jossa kaavassa R^1 merkitsee samaa kuin edellä, saatetaan reagoimaan pelkistävässä olosuhteissa aminoyhdisteen kanssa, jonka kaava on



jossa R^2 , R^3 , A^1 , Y, n ja Q merkitsevät samaa kuin edellä, min-
kä jälkeen haluttaessa kaavan I mukainen vapaa emäs muutetaan farmaseuttisesti hyväksyttäväksi happoadditiosuolaksi.

Kaavan I mukaisessa yhdisteessä vähintään yksi asymmet-
rinen hiiliatomi, so. hiiliatomi, johon R^1 on liittynyt, ja
riippuen sen substituenttien luonteesta myös lisää asymmetrisiä
hiiliatomia, ja kaavan I mukainen yhdiste voi sen vuoksi esiintyä
raseemisena ja optisesti aktiivisina muotoina. Keksintö koskee
sekä rasemaatteja että optisesti aktiivisia yhdisteitä, joilla on
tulehdusta estävä aktiviteetti. Optisesti aktiivisia muotoja valmistetaan

sinänsä tunnetulla tavalla, esim. raseemisen muodon resoluutiolla tai käyttämällä optisesti aktiivisia lähtöaineita.

Kaavassa I R^1 on edullisesti 3,4-bis(pivaloyylioksi)fenyyli, 3,5-bis(pivaloyylioksi)fenyyli, 3-(valeryylioksimetyyli)-4-(valeryylioksi)fenyyli tai 3,5-dikloori-4-aminofenyyli.

Kun R^2 tai R^3 on (1-4C)alkyyli, se on varsinkin metyyli.

A^1 on edullisesti metyleeni tai etyleeni, joista metyleeni on edullisempi.

Y on esimerkiksi metyleeni, etyleeni tai trimetyleeni, ja sen mahdollinen (1-4C)alkyyli-substituentti on esimerkiksi metyyli tai etyyli.

Kaavan $\overline{CO.Y.NH}$ mukainen ryhmä on esimerkiksi glysyyli- $(CO.CH_2NH)$, alanyyli $\overline{CO.CH(CH_3).NH}$, β -alanyyli $(CO.CH_2CH_2NH_2)$ tai fenyyli-alanyyli $\overline{CO.CH(CH_2Ph).NH}$, joista merkityksistä glysyyli on erityisen edullinen.

Edullinen arvo muuttujalle n on 1 tai 2.

Kun n on 2, erityinen merkitys ryhmälle $\overline{CO.Y.NH}_n$ on esimerkiksi glysyyliglysyyli $(CO.CH_2NH.CO.CH_2NH)$, glysyylialanyyli $\overline{CO.CH_2NH.CO.CH(CH_3).NH}$ tai alanyyliglysyyli $\overline{CO.CH(CH_3).NH.CO.CH_2NH}$, joista merkityksistä glysyyliglysyyli on erityisen edullinen.

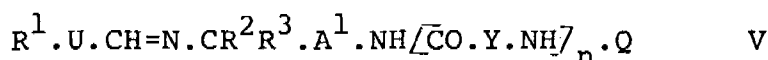
Erityisen edullista kaavan I mukaisia yhdisteitä ovat sellaiset, joissa R^1 on 3,4-bis(pivaloyylioksi)fenyyli, fenyyli, 2-kloorifenyyli tai 3,5-dikloori-4-aminofenyyli, R^2 ja R^3 ovat vety tai metyyli, A^1 on metyleeni, ryhmä $(CO.Y.NH)_n$ on glysyyli, alanyyli, fenyyli-alanyyli tai glysyyliglysyyli, ja Q on bentsoyyli, fenyyliasetyyli tai fenoksiasetyyli.

Kaavan I mukaisen yhdisteen happoadditio-suola on esimerkiksi suola, joka on johdettu haposta, jolla on farmaseuttisesti hyväksyttävä anioni, esimerkiksi epäorgaanisesta haposta, kuten kloorivety-, bromivety-, fosfori- tai rikkihaposta, tai orgaanisesta haposta, kuten oksaali-, viini-, maito-, fumaari-, sitruuna-, etikka-, salisyyli-, bentsoe-, β -naftoe-metaanisulfony- tai adipiinihaposta. Nämä suolat voivat sisältää yhden tai kaksi molekyyliekvivalenttia happoa.

Kaavan I mukaiset erityiset yhdisteet on kuvattu seuraavissa esimerkeissä. Näistä ovat erityisen edullisia 1- $\sqrt{3,4}$ -bis(pivaloyylioksi)fenyyli-2- $\{2-\sqrt{(N-bentsoyyli-glysyyli)amino}-1,1$ -dimetyyli-etyyliamino}-etanoli, 1- $\sqrt{3,4}$ -bis(pivaloyylioksi)fenyyli-2- $\{2-\sqrt{(N-fenyyliasetyyli-glysyyli)amino}-1,1$ -dimetyyli-etyyliamino}-etanoli, 1- $\sqrt{3,4}$ -bis(pivaloyylioksi)fenyyli-2- $\{2-\sqrt{(N-fenyyliasetyyli-glysyyli)amino}-1,1$ -dimetyyli-etyyliamino}-etanoli, 1-(3,5-dikloori-4-aminofenyyli)-2- $\{2-\sqrt{(N-fenoksiasetyyli-glysyyli)amino}-1,1$ -dimetyyli-etyyliamino}-etanoli ja 1-(3,5-dikloori-4-aminofenyyli)-2- $\{2-\sqrt{(N-fenyyliasetyyli-glysyyli)amino}-1,1$ -dimetyyli-etyyliamino}-etanoli ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät happoadditio-suolat.

Keksinnön mukaisessa menetelmässä edulliset pelkistävät olosuhteet saadaan käyttämällä, esimerkiksi alkalimetallisyaaniboorihydridiä, kuten natriumsyaaniboorihydridiä, sopivasti inertissä liuottimessa, esimerkiksi asetonitriilissä, metanolissa, etanolissa tai 2-propanolissa, ja edullisesti lämpötila-alueella $-20 - +30^{\circ}\text{C}$. Käytettäessä natriumsyaaniboorihydridiä suoritetaan reaktio edullisesti pH-arvossa 4 tai sen lähellä, esimerkiksi etikkahapon läsnäollessa. Myös muita pelkistysolosuhteita voidaan käyttää edellyttäen, että ne eivät vaikuta lähtöaineiden substituentteihin.

Keksinnön mukainen menetelmä on pelkistävä alkylointi, ja menetelmä menee vaiheittain vähintään välituotteen kautta, jolla on kaava



jossa U on hydroksimetyyleeni- ja/tai karbonyyliryhmä. Sellainen kaavan V mukainen välituote, jossa U on hydroksi^mmetyyleeni- tai karbonyylidiryhmä (tai niiden seos), voidaan haluttaessa valmistaa ja pelkistää kahdessa erillisessä menetelmävaiheessa.

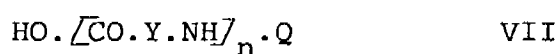
Kaavan III mukaiset lähtöaineet saadaan esimerkiksi hapettamalla seleenidioksidilla asetofenoni, jolla on kaava



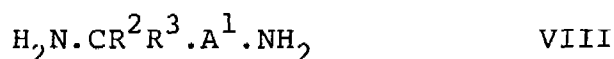
sopivassa liuottimessa, esimerkiksi vesipitoisessa dioksaanissa lämpötila-alueella, esimerkiksi 50-150°C, jota mahdollisesti seuraa hydraatin, asetaalin tai hemi-asetaalin muodostaminen, jossa muodossa ne voidaan myös käyttää edellä olevassa prosessissa.

Vaihtoehtoisesti kaavan III mukaiset lähtöaineet voidaan saada hapettamalla dimetyylisulfoksidilla sopiva fenasyylibromidi, joka on saatu bromaamalla vastaava kaavan VI mukainen asetofenoni.

Kaavan IV mukaiset amino-yhdisteet voidaan saada esimerkiksi saattamalla sopiva happo, jolla on kaava

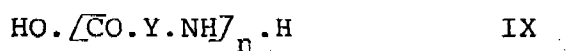


reagoimaan diamiinin kanssa, jolla on kaava



Kaavan VII mukainen happo muutetaan edullisesti ensin reaktiiviseksi johdannaiseksi, kuten sen seka-anhydridiksi, (1-4C)alkyylihappokarbonaatin kanssa, joka saadaan antamalla kaavan VII mukaisen hapon reagoida $\left[(1-4\text{C})\text{alkoksi} \right]$ karbonyylikloridin kanssa tertiäärisen emäksen, kuten N-metyylimorfoliinin, läsnäollessa. Tämä menetelmä on kuvattu suoritusesimerkissä, ja sen avulla on mahdollista valmistaa kaavan IV mukaisia amino-yhdisteitä huoneen lämpötilassa tai sen alapuolella, jolloin rasemisoituminen on mahdollisimman vähäistä, kun kaavan $\left[\text{CO} \cdot \text{Y} \cdot \text{NH} \right]_n$ mukainen ryhmä sisältää optisesti aktiivisen α -aminoasyyliryhmän.

Kaavan VII mukaiset hapot saadaan asyloimalla sopiva amino-happo, jolla on kaava



asylointiaineella, joka on johdettu rakenteellisesti kaavan Q.OH mukaisesta haposta, esimerkiksi sellaisen hapon kloridista tai bromidista, käyttäen tavanomaisia reaktio-olosuhteita, esimerkiksi, kuten on kuvattu mukana seuraavissa esimerkeissä.

Kaavan I mukainen vapaa emäs voidaan muuttaa farmaseuttisesti hyväksyttäväksi happoadditiosuolaksi saattamalla se reagoimaan sopivan hapon kanssa tavanomaisella tavalla, joka estää esterii-

ryhmien hydrolyysiä. Vaihtoehtoisesti hydrokloridi- tai bromidi-suola voidaan saada valmistamalla stökiometrinen määrä vetyhalogenidia in situ hydraamalla katalyyttisesti sopiva bentsyylihalogenidi, edullisesti inertissä liuottimessa, esimerkiksi etanolissa, ja noin huoneen lämpötilassa.

Kaavan I mukaisia yhdisteitä voidaan hyvin käyttää farmaseuttisesti hyväksyttävänä happoadditio-suoloina.

Kaavan I mukaiset optisesti aktiivisia yhdisteitä voidaan valmistaa resolvoimalla tavanomaisella menetelmällä kaavan I mukaisen yhdisteen raseeminen muoto. Kaavan I mukaisen yhdisteen raseeminen muoto voidaan saattaa reagoimaan optisesti aktiivisen hapon kanssa, jonka jälkeen suolojen diastereoisomeerien seos fraktio-kiteytetään liuottimesta, esimerkiksi etanolista, ja kaavan I mukaisen yhdisteen optisesti aktiivinen muoto voidaan vapauttaa käsittelemällä suolaa olosuhteissa, joissa ei vaikuteta läsnäoleviin herkkiin ryhmiin, esimerkiksi käyttäen anioninvaihtokromatografiaa. Erityisen sopiva optisesti aktiivinen happo on esimerkiksi (+)- tai (-)-0,0-di-p-toluoyyliviinihappo, tai (-)-2,3:4,5-di-0-iso-propylideeni-2-keto-L-gulonihappo.

Lisäksi kaavan I mukaisia optisesti aktiivisia yhdisteitä voidaan valmistaa käyttämällä optisesti aktiivisia lähtöaineita, kuten optisesti aktiivisia α -amino-happoja.

Kuten edellä esitettiin, kaavan I mukaisilla yhdisteillä on tulehduksenvastainen vaikutus paikallisesti käytettyinä tulehdusalueella ja ne ovat erityisen käyttökelpoisia hoidettaessa lämminveristen eläinten tulehdustauteja tai ihon tulehdistiloja.

Kaavan I mukaisen yhdisteen tulehduksenvastaiset ominaisuudet voidaan osoittaa standardikokeella, joka käsittää krotonöljyllä aiheutetun tulehduksen estämisen hiiren korvassa. Kaavan I mukaisen yhdisteen aktiviteetti tässä kokeessa riippuu sen erityisestä kemiallisesta rakenteesta, mutta yleensä kaavan I mukaiset yhdisteet aikaansaavat huomattavan tulehduksen eston paikallisesti käytettynä korvaa kohti annoksina 0,30 mg tai vähemmän.

Toinen standardikoe, jolla kaavan I mukaisen yhdisteen tulehduksenvastaiset ominaisuudet voidaan osoittaa, käsittää oksatsolonilla aiheutetun kosketusherkyyden estämisen hiiren korvassa.

Yleensä kaavan I mukaisilla yhdisteillä on merkittävä tulehduksen-
esto tässä kokeessa paikallisesti käytettynä korvaa kohti annoksi-
na 0,6 mg tai vähemmän.

Kummassakaan kokeessa ei kaavan I mukaisilla yhdisteillä to-
dettu myrkyllis^{yy}ysvaikutuksia.

Yleensä kaavan I mukaisia yhdisteitä voidaan käyttää tuleh-
dustautien tai ihon tulehdustilojen hoitoon samalla tavalla kuin
 muita paikallisesti käytettäviä aktiivisia tulehduksenvastaisia
 aineita, esimerkiksi paikallisesti käytettäviä steroideja.

Lämminverisen eläimen, kuten ihmisen, tulehdusalueen pai-
 kalliseen hoitoon voidaan kaavan I mukaista yhdistettä antaa pai-
 kallisesti annoksina 0,1 - 15 mg/cm² tai ekvivalenttisenä annokse-
 na farmaseuttisesti hyväksyttävää happoadditio-suolaa, jolloin tar-
 peen vaatiessa annostus uusitaan esimerkiksi 4-12 tunnin väliajoin.
 Kaavan I mukaisen yhdisteen kokonaismäärä päivittäin riippuu käsi-
 teltävän tulehduksen laajuudesta ja vakavuudesta.

Esimerkiksi 1-[3,4-bis(pivaloyylioksi)fenyyl]-2-[2-(N-
 bentsoyyli-glysyyl)amino]-1,1-dimetyylietyyliamino)-etanolia käy-
 tetään lämminverisen eläimen, esimerkiksi ihmisen, ihon tulehdus-
 alueen paikalliseen hoitoon annoksina 10 µg - 5 mg/cm² tai vastaa-
 vaa määrää farmaseuttisesti hyväksyttävää happoadditio-suolaa, jol-
 loin tarpeen vaatiessa käsittely toistetaan 4-12 tunnin väliajoin.

Keksintöä kuvataan lähemmin seuraavissa esimerkeissä, joissa:

(i) ellei toisin ole mainittu, kaikki menetelmät suoritetaan
 huoneen lämpötilassa (välillä 18-26°C) ja normaalipaineessa;

(ii) kaikki haihdutukset suoritettiin pyöröhaihduttimella
 alennetussa paineessa;

(iii) ydinmagneettisen resonanssin (NMR) arvot on määritet-
 ty tetrametyylisilaanin (TMS) suhteen (δ -arvot) tunnusomaisille
 protoneille d₆-DMSO-liuottimessa (ellei toisin ilmoiteta) ja 100
 MHz:llä;

(iv) yleensä kaavan I mukaisilla yhdisteillä oli tyydyttä-
 vät mikroanalyysit, mutta epäiltävissä tapauksissa ilmoitetaan
 tunnusomainen NMR-spektriarvo;

(v) ilmoitetut sulamispisteet ovat niitä, jotka on todella
 saatu; niiden tarkoituksena on toimia opasteena toistettaessa esi-
 merkkejä ja eivätkä ne välttämättä ole täysin kiteisen aineen

absoluuttisia arvoja;

(vi) saannot, milloin ne on ilmoitettu, ovat pelkästään havainnollistavia, eikä niitä tule pitää saavutettavina maksimisaantoina.

Esimerkit 1-3

Liuosta, jossa oli 3,4-bis(pivaloyylioksi)fenyyliiglyksaalia (0,9 g) ja N^1 -(2-amino-2-metyylipropyyli)- N^2 -bentsoyyliglysinamidia (0,67 g) etikkahapossa (2 ml) ja asetonitrilissä (10 ml), sekoitettiin 30 minuutin ajan ja käsiteltiin natriumsyaaniboori-hydridillä (0,34 g). Reaktioseosta sekoitettiin yli yön ja sen jälkeen haihdutettiin suurtyhjiössä. Jäännös liuotettiin etyyliasetaatettiin (50 ml) ja liuos pestiin 10 % paino/paino vesipitoista etikkahappoa (20 ml). Vesipitoinen kerros uutettiin etyyliasetaatilla (2 x 50 ml) ja yhdistetyt orgaaniset uutteen pestiin kyllästetyllä natriumkloridi-liuoksella, kuivattiin ($MgSO_4$) ja haihdutettiin. Jäännös liuotettiin eetteriin ja suodatettiin. Suodosta käsiteltiin pienellä ylimäärällä vastavalmistettua HBr-eetteriliuosta. Saostunut kiinteä aine erotettiin ja kiteytettiin etanoli/eetteristä, jolloin saatiin 1- $\sqrt{3}$,4-bis(pivaloyylioksi)fenyyli-2-{2- $\sqrt{1}$ (N-bentsoyyliglysyyl)amino-1,1-dimetyylietyyliamino}etanolihydrobromidia (esimerkki 1) kiinteänä aineena (0,3 g), sp. 127-129°C.

Vastaavalla tavalla, mutta lähtien sopivasta glysinamidi-johdannaisesta, saatiin 1- $\sqrt{3}$,4-bis(pivaloyylioksi)fenyyli-2-{2- $\sqrt{1}$ (N-fenyyliasetyyliglysyyl)amino-1,1-dimetyyli-etyyliamino}etanolihydrobromidia (esimerkki 2) 35 % saannolla, sp. 145-150°C, (mikroanalyysi, löydetty; C 57,9, H 6,7, N 6,1, $C_{32}H_{45}N_3O_7 \cdot HBr$ vaatii: C 57,8 H 6,9 N 6,3 %) ja 1- $\sqrt{3}$,4-bis(pivaloyylioksi)fenyyli-2-{2- $\sqrt{1}$ (N-fenoksiasetyyliglysyyl)amino-1,1-dimetyyli-etyyliamino}etanolihydrobromidia (esimerkki 3) 22 % saannolla, sp. 124-126°C, (mikroanalyysi, löydetty: C 53,7 H 7,1 N 6,1, $C_{32}H_{43}N_3O_8 \cdot HBr$ vaatii: C 53,6 H 6,8 N 5,9 %).

Glysiiniamidi-lähtöaineet saatiin seuraavasti:

Seosta, jossa oli fenyyliasetyyliglysiiniä (10,0 g), N-metyylimorfoliinia (5,78 ml) ja kloroformia (60 ml), sekoitettiin viiden minuutin ajan. Sen jälkeen, kun oli jäähdytetty -23°C:seen,

lisättiin nopeasti seokseen yhden minuutin aikana etyyliklooriformiattia (4,7 ml), jolloin seoksen lämpötila nousi -15°C :seen. 1 minuutin sekoittamisen jälkeen, reaktioseokseen lisättiin nopeasti 1,2-diamino-2-metyyli-propaania (5,4 ml) ja lämpötilan annettiin nousta huoneen lämpötilaan. Seos sai seistä tunnin ajan huoneen lämpötilassa, sitten reaktioseos kaadettiin veteen (50 ml) ja orgaaninen kerros erotettiin. Vesipitoinen kerros tehtiin emäksiseksi ylimäärällä kaliumkarbonaattia ja uutettiin kloroformilla (4 x 100 ml). Yhdistetyt uutteen kuivatettiin (MgSO_4) ja haihdutettiin. Hiertämällä jäännöstä eetterissä ja suodattamalla saatiin N^1 -(2-amino-2-metyyllipropyli)- N^2 -fenyyliasetyyli-glysinamidia kiinteänä aineena (8,8 g), sp. $150-155^{\circ}\text{C}$.

Vastaavalla tavalla käyttäen hippurihappoa (N-bentsoyyli-glysiini) ja N-(fenoksiasetyyli)glysiiniä, saatiin N^1 -(2-amino-2-metyyllipropyli)- N^2 -bentsoyyli-glysinamidia kiinteänä aineena, sp. $104-105^{\circ}\text{C}$; ja N^1 -(2-amino-2-metyyllipropyli)- N^2 -(fenoksiasetyyli)-glysinamidia kiinteänä aineena, sp. $80-84^{\circ}\text{C}$.

3,4-bis(pivaloyylioksi)fenyyli-glykosaali saatiin seuraavasti:

Suspensio, jossa oli 3,4-dihydroksiasetofenonia (13,1 g, 0,08 moolia) kloroformissa (320 ml), jäähdytettiin jäähähteessä $0-5^{\circ}\text{C}$:seen. Liuosta, jossa oli pivaloyylikloridia (19,2 ml, 0,16 moolia) kloroformissa (80 ml) ja liuosta, jossa oli trietyyliamiinia (22,2 ml, 0,16 moolia) kloroformissa (80 ml), lisättiin tipoittain samanaikaisesti sekoitettuun suspensioon 10 minuutin aikana. Reaktioseosta sekoitettiin $0-5^{\circ}\text{C}$:ssa yhden tunnin ajan ja sen jälkeen seos kaadettiin 2N kloorivetyhapon (100 ml) ja jään (200 g) seokseen. Seos uutettiin kloroformilla (3 x 150 ml), ja uutteen pestiin peräkkäin vedellä (100 ml), 10 % paino/tilavuus natriumkarbonaatti-liuoksella (100 ml), vedellä (100 ml) ja suolaliuoksella (100 ml). Kuivaamisen jälkeen (MgSO_4) yhdistetyt uutteen haihdutettiin, jolloin saatiin raakaa 3,4-bis(pivaloyylioksi)asetofonia öljynä (23,1 g), jota käytettiin ilman puhdistamista.

Liuos, jossa oli bromia (3,15 ml, 0,061 moolia) kloroformissa (50 ml), lisättiin huoneen lämpötilassa tipoittain sekoitettuun liuokseen, jossa oli 3',4'-bis(pivaloyylioksi)asetofenonia (19,5 g, 0,061 moolia) ja t-butyyliaasettaattia (8,2 ml, 0,06 moolia) kloroformissa (150 ml), jossa oli katalyyttinen määrä vedetöntä

aluminiumkloridia (0,2 g). Reaktioseosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa yhden tunnin ajan lisäyksen päättymisestä, jonka jälkeen lisättiin kromatografista silikageeliä (75 g) ja seos haihdutettiin tyhjiössä. Jäljelle jäänyt kiinteä aine lisättiin kuivan kromatografisen silikageeli-kolonnin päähän (1 kg, aiemmin deaktivoitu lisäämällä 10 % paino/paino vettä ja sen jälkeen saatettu tasapainoon 10 %:lla tilavuus/paino 5 % tilavuus/tilavuus liuosta, jossa oli etyyliasetaattia tolueenissa. Kolonni eluoitiin 5 % paino/paino etyyliasetaatin tolueeniliuoksella (1,1 litra). Kolonni eluoitiin sen jälkeen etyyliasetaatilla (2 x 500 ml) ja kerätyt fraktiot tutkittiin ohutkerroskromatografialla (TLC) (silikageeli-levyillä, jotka kehitetään 50 % tilavuus/tilavuus etyyliasetaatin ja tolueenin seoksessa). Jälkimmäiset fraktiot yhdistettiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin 2-bromi-3'-4'-bis(pivaloyylioksi)asetefenonia öljynä (14,2 g), joka nopeasti kiteytyi, jolloin saatiin kiinteä aine, sp. 64-66°C.

Liuos, jossa oli 2-bromi-3'-4'-bis(pivaloyylioksi)asetofenonia (2 g) dimetyylisulfoksidissa (10 ml), sai seistä 18 tuntia huoneen lämpötilassa, jonka jälkeen se kaadettiin jääveteen ja uutettiin eetterillä (3 x 60 ml).

Eetteri-liuos pestiin vedellä (50 ml) ja suolaliuoksella (50 ml), kuivattiin (MgSO_4) ja haihdutettiin, jolloin saatiin 3'-4'-bis(pivaloyylioksi)fenyyliglyoksaalia öljynä (1,8 g); infra-puna $\checkmark$ maks.: 1 760 cm^{-1} (esteri $>\text{C}=\text{O}$), 1 690 cm^{-1} ($-\text{CO}\cdot\text{CHO}$); δ (CDCl_3): 8,2 - 7,1 (kompleksi, aromaattinen -H), 1-35 (18H, singletti $-\text{C}\cdot\text{CH}_3$).

Esimerkki 4

Liuosta, jossa oli 3,4-bis(pivaloyylioksi)fenyyliglyoksaalia (0,9 g) ja N^1 -(2-amino-2-metyylipropyyli)- N^2 -[N -(fenyyliasetyyli)-glysylyli]glysinamidia (0,86 g) etikkahapossa (2 ml) ja asetonitrilissä (10 ml), sekoitettiin 30 minuutin ajan ja sen jälkeen käsiteltiin natriumsyaaniboorihydridillä (0,34 g). Reaktioseosta sekoitettiin yli yön ja sen jälkeen haihdutettiin suurtyhjiössä. Jäännös liuotettiin etyyliasetaattiin (60 ml), ja liuos pestiin peräkkäin 10 % tilavuus/tilavuus etikkahappo-liuoksella (20 ml), kyllästetyllä natriumbikarbonaattiliuoksella (20 ml), kuivattiin ja

haihdutettiin. Jäännös liuotettiin eetteriin, ja liuosta käsiteltiin HBr-eetteriliuoksella samoin kuin esimerkissä 1. Erottunut raakasuola (0,6 mg) liuotettiin mahdollisimman pieneen määrään metanolia ja puhdistettiin preparatiivisella ohutkerroskromatografialla silikageeli-levyillä käyttäen metanoli-kloroformia 1:4 tilavuus/tilavuus eluenttina. Pääkomponentin sisältävä silikageeli poistettiin ja uutettiin metanolilla. Uutteet suodatettiin ja suodos haihdutettiin. Jäännös liuotettiin eetteriin ja liuos käsiteltiin HBr-eetteriliuoksella. Muodostunut suola kiteytettiin etanoli/eetteristä, jolloin saatiin 1-[3,4-bis(pivaloyylioksi)fenyyli]-2-{2-[N-fenyyliasetyyliyglysyli]glysyli-amino-1,1-dimetyyli-etyyliamino} etanoli-hydrobromidia (esimerkki 4), kiinteänä (0,1 g), sp. 110-115°C (mikroanalyysi, löydetty: C 55,8 H 7,3 N 7,6;

$C_{34}H_{48}N_4O_8 \cdot HBr \cdot \frac{1}{2} H_2O$ vaatii: C 55,8 H 6,8 N 7,6 %).

Lähtöaine N^1 -(2-amino-2-metyylipropyli)- N^2 -[N-(fenyyliasetyyli)glysyli]glysinamidia saatiin kiinteänä aineena 65 %:n saannolla, sp. 209-210°C (kiteytetty etanolista) käyttäen samanlaista menetelmää kuin on kuvattu lähtöaineille esimerkeissä 1-3, mutta käyttäen [N-(fenyyliasetyyli)glysyli]glysiiniä ja 1,2-diamino-2-metyylipropaania.

[N-(fenyyliasetyyli)glysyli]glysiinin valmistus on kuvattu FR-patenttijulkaisussa n:o 1 010 560 (Chemical Abstracts vol. 51, 13 908 g).

Esimerkit 5-30

Seuraavat kaavan I (A^1 = metyleeni; R^2 ja R^3 = metyyli) mukaiset yhdisteet saatiin hydrobromidi-suoloina (ellei toisin ilmoiteta) 20-70 %:n saantoina lähtien sopivasta kaavan III mukaisesta glyksaalista ja kaavan IV mukaisesta amino-yhdisteestä (A^1 = metyleeni; R^2 ja R^3 = metyyli) käyttäen esimerkin I menetelmää. Menetelmää on mukaeltu suorittamalla kaavan I mukaisen vapaan emäksen puhdistus kromatografoimalla raakatuote (ssatu haihduttamalla etyyliasetaatti-uute) kromatografisella silikageelillä (hiukkaskoko 0,04 - 0,063 mm) (80-100 paino-osaa vapaan emäksen osaa kohti) käyttäen kloroformia, jossa on 1-5 % tilavuudelta metanolia liuottimena. Täten saatu puhdistettu vapaa emäs liuotettiin minimi-tilavuuteen kloroformia ja liuos tehtiin happameksi HBr-eetteriliuoksella (tai HCl-eetteriliuoksella) ja seos haihdutettiin,

jolloin saatiin kaavan I mukainen yhdiste hydrobromidi- (tai vetykloridi-) suolana.

Ryhmä I (Esimerkit 5-14): $R^1 = 3,4\text{-bis(pivaloyylioksi)fen-}$
yyli:

Esim.	$[CO.Y.NH]_n$	Ω	Fysikaaliset ominaisuudet
5	$COCH_2CH_2NH$ (β -alanyyli)	CO.Ph	vahto (ks. a)
6	β -alanyyli	CO.CH ₂ Ph	sp. 122-127°C. $C_{33}H_{47}N_3O_7 \cdot HBr$ vaatii: C 58,4 H 6,9 N 6,1 %, löydetty: C 58,1 H 7,1 N 5,8 %.
7	$CO.CHCH_3.NH$ (L-alanyyli)	CO.Ph	sp. 110-112°C. $C_{32}H_{45}N_3O_7 \cdot HBr \cdot 2H_2O$ vaatii: C 53,5 H 7,2 N 5,8 %, löy- detty: C 53,2 H 6,5 N 5,7 %.
8	L-alanyyli	CO.CH ₂ Ph	sp. 111-113°C. $C_{33}H_{47}N_3O_7 \cdot HBr \cdot 6H_2O$ vaatii: C 50,4 H 7,6 N 5,3 %, löy- detty: C 50,1 H 7,5 N 5,7 %.
9	L-alanyyli	CO.CH ₂ OPh	sp. 95-98°C. $C_{33}H_{47}N_3O_8 \cdot HBr \cdot 3H_2O$ vaa- tii: C 52,9 H 7,2 N 5,6 %, löy- detty: C 52,3 H 7,2 N 5,6 %.
10	D-alanyyli	CO.Ph	sp. 158-162°C. $C_{32}H_{45}N_3O_7 \cdot HBr \cdot H_2O$ vaatii: C 54,7 H 7,1 N 6,4 %, löy- detty: C 55,1 H 7,0 N 6,3 %.
11	$CO.CH(CH_2Ph)NH$ (L-fenyyl- alanyyli)	CO.Ph	sp. 145-150°C (ks. b). $C_{38}H_{49}N_3O_7 \cdot HBr$ vaatii: N 5,7 %, löydetty N 5,4 %.
12	$[COCH_2NH]_2$ (glysyyl- glysyyl-)	CO.CH ₂ OPh	sp. 155-158°C (ks. c)
13	$COCH_2NH.CO.$ $CHCH_3.NH$ (glysyyl- L-alanyyli)	CO.Ph	sp. 145-155°C. $C_{34}H_{48}N_4O_8 \cdot HBr$ vaatii: C 56,6 H 6,8 N 7,7 %, löydetty: C 52,0 H 6,7 N 7,7 %.
14	$CO.CHCH_3.NH.$ $COCH_2NH$ (L-alanyyl- glysyyl-)	CO.Ph	sp. 152-158°C. $C_{34}H_{48}N_4O_8 \cdot 5HBr \cdot 4H_2O$ vaatii: C 48,7 H 6,8 N 6,6 Br 14,3 %, löydetty: C 48,2 H 6,5 N 6,4 Br 14,1 %.

Ks. a: NMR (δ): 8,8 - 8,2 (2-NHCO + NH_2^+); 8,0 7,2 (8H, kompleksi, aromaattinen, H); 8,85 (2H, kompleksi, bentsoyyli orto-aromaattinen H); 5,0 (CH.OH + H_2O); 3,8 - 2,8 (6H, kompleksi, CH_2NH); 2,5 (2H, kompleksi, CH_2CO); 1,28 [24H, singletti, $\text{C}(\text{CH}_3)_2 + 2 \text{C}(\text{CH}_3)_3$].

Ks. b: NMR (δ): 8,80 [1H, $\text{CH}(\text{CH}_2\text{Ph}).\text{NHCO}$]; 8,4 (1H, tripletti, CH_2NHCO); 7,8 (2H, 2 dublettia, bentsoyyli orto-aromaattinen H); 7,6 - 7,0 (11H, kompleksi, aromaattinen H), 6,5 (1H, leveä singletti, OH); 5,03 + 4,8 [2H, kompleksi, $\text{CHOH} + \text{CH}(\text{CH}_2\text{Ph})\text{NH}$]; 3,6 - 2,8 (kompleksi, $\text{CH}_2\text{Ph} + \text{CH}_2\text{N}$); 1,3 [24H, singletti, $\text{C}(\text{CH}_3)_2 + 2 \text{C}(\text{CH}_3)_3$].

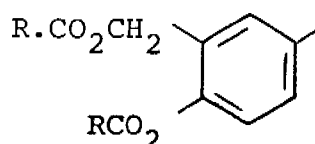
Ks. c: NMR (δ): 8,9 - 8,0 (4H, $\text{NHCO} + \text{NH}_2^+$); 7,5 - 6,8 (8H, kompleksi, aromaattinen H); $\sim 5,0$ (kompleksi, $\text{CHOH} + \text{H}_2\text{O}$); 4,6 (2H, singletti CH_2Oph); 3,9 (4H, kompleksi, NHCH_2CO); 3,6 - 2,8 (4H, leveä, CH_2NH); 1,3 [24H, singletti, $\text{C}(\text{CH}_3)_2 + 2 \text{C}(\text{CH}_3)_3$].

Ryhmä II (Esimerkit 15-17): $\text{R}^1 = 3,5\text{-bis(pivaloyylioksi)-fenyyli}$

Esim.	[CO.Y.NH]_4	Q	Fysikaaliset ominaisuudet
15	glysyylili	CO.Ph	lasi, sp. 190-195°C (ks. a)
16	L-alanyyli	CO. CH_2Oph	sp. 105-106°C. $\text{C}_{33}\text{H}_{45}\text{N}_3\text{O}_8 \cdot \text{HBr} \cdot 2,5\text{H}_2\text{O}$ vaatii: C 53,6 H 7,2 N 5,7 %, löydetty: C 53,4 H 7,2 N 6,0 %.
17	L-fenyylialanyyli	CO.Ph	sp. 110-111°C. $\text{C}_{38}\text{H}_{49}\text{N}_3\text{O}_7 \cdot \text{HBr} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ vaatii: C 58,8 H 6,9 N 5,4 %, löydetty: C 58,8 H 6,9 N 5,6 %.

Ks. a: NMR (δ): 8,76 (1H, tripletti, NHCO); 8,50 (2H, leveä singletti, NH); 8,21 (1H, tripletti, NHCO); 7,9 (2H, kompleksi, bentsoyyli orto-H); 7,6 - 7,3 (3H, kompleksi, bentsoyyli meta- ja para-H); 7,1 [2H, dupletti, bis(pivaloyylioksi)fenyyli-H2, ja -H6]; 6,9 [1H, tripletti, bis(pivaloyylioksi)fenyyli-H4]; 5,0 (1H, dubletti, CHOH); 3,95 (2H, dubletti, NHCH_2CO); 3,7 - 3,0 (kompleksi, CH_2N); 1,29 [24H, singletti, $\text{C}(\text{CH}_3)_2 + 2 \text{C}(\text{CH}_3)_3$].

Ryhmä III (Esimerkit 18-24): R^1 on radikaali, jolla on kaava



Esim.	R	[CO.Y.NH] _n	Q	Fysikaaliset ominaisuudet
18	t-butyyli	glysyili	CO.CH ₂ Ph	sp. 75-79°C (vapaa emäs) (ks. a)
19	t-butyyli	β-alanyyli	CO.CH ₂ Ph	sp. 76-80°C (hydrokloridi) C ₃₄ H ₄₉ N ₃ O ₇ . HCl.1.5H ₂ O vaatii: C 60,5 H 7,9 N 6,2 %, löydetty: C 60,7 H 7,8 N 6,0 %.
20	n-butyyli	glysyili	CO.Ph	sp. 101-104°C. C ₃₂ H ₄₅ N ₃ O ₇ .HBr.2H ₂ O vaatii: C 54,3 H 7,1 N 6,0 %, löydetty: C 54,5 H 7,0 N 6,0 %.
21	n-butyyli	L-alanyyli	CO.CH ₂ Ph	sp. 68-78°C. C ₃₄ H ₄₉ N ₃ O ₇ .HBr.H ₂ O vaatii: C 57,5 H 7,3 N 5,9 %, löydetty: C 57,1 H 7,4 N 6,7 %.
22	n-butyyli	β-alanyyli	CO.CH ₂ OPh	vaahto (ks. b)
23	isopropyyli	L-alanyyli	CO.Ph	sp. 72-82°C. C ₃₁ H ₄₃ N ₃ O ₇ .HBr vaatii: C 57,2 H 6,8 %, löydetty: C 57,4 H 7,1 % (ks. c)
24	isopropyyli	glysyili- glysyili	CO.CH ₂ Ph	vaahto (ks. d)

Ks. a: NMR (δ): 7,7 (1H, kompleksi, NHCO); 7,6 - 6,8 (8H, kompleksi, aromaattinen H); ~5,0 [leveä singletti, CHOH + (CH₃)₃CCO₂CH₂ + H₂O]; 3,9 [2H, dubletti (J 7 c/s), NHCH₂CO]; 3,55 (2H, singletti, COCH₂Ph); 3,2 - 2,7 (4H, kompleksi, CH₂N); 1,38 [9H, singletti, (CH₃)₃CO₂.C]; 1,16 [15H, singletti, (CH₃)₃CO₂CH₂ + C(CH₃)₂].

Ks. b: NMR (δ): 8,8 - 8,0 (4H, kompleksi, 2NHCO + NH₂⁺); 7,8 - 6,8 (8H, kompleksi, aromaattinen H); 5,05 + 4,97 [3H, singletti + dubletti, CHOH + CH₃(CH₂)₃.CO₂CH₂]; 3,7 - 2,8 (6H, kompleksi, CH₂N); 2,4 [6H, multipletti, CH₂CO (+ DMSO)]; 1,6 - 1,0 + 1,28 [14H: kompleksi, CH₂ + singletti, C(CH₃)₂]; 0,9 [6H, multipletti, CH₃(CH₂)₃CO].

Ks. c: NMR (δ): 8,25 [3H, dubletti (J 7 c/s), NHCO]; 8,05 [1H, tripletti (J 3 c/s), NHCO]; 7,9 (2H, multipletti, bentsoyyli orto-H); 7,5 - 6,8 (6H, kompleksi, aromaattinen H); 5,9 (1H, leveä singletti, CHOH); 4,95 + 4,85 [3H, singletti + leveä singletti, (CH₃)₂CHCO₂CH₂ + CHOH]; 4,42 (1H, multipletti, CHCH₃); 3,6 - 2,5 [6H, kompleksi, CH₂N + (CH₃)₂CHCO(+H₂O)]; 1,28 + 1,1 [21H: dubletti (J 7 c/s), CHCH₃; + kvartettti, C(CH₃)₂ + (CH₃)₂ + (CH₃)₂CH].

Ks. c: NMR (δ): 8,8 - 8,0 (5H, kompleksi, $3\text{NHCO} + \text{NH}_2$); 7,7 - 6,7 (8H, kompleksi, aromaattinen H); 6,1 (1H, leveä, CHOH); 4,98 + 4,95 [3H: singletti, $(\text{CH}_3)_2\text{CHCO}_2\text{CH}_2$; leveä singletti, CHOH]; 4,5 (2H, singletti, $\text{CH}_2 \text{ O Ph}$); 3,8 (4H, multipletti, NHCH_2CO); 3,6 - 2,5 [kompleksi, $\text{CH}_2\text{N} + (\text{CH}_3)_2\text{CHCO} (+ \text{H}_2\text{O})$]; 1,1 [18H, kvartetti, $(\text{CH}_3)_2\text{CH} + \text{C}(\text{CH}_3)_2$].

Ryhmä IV (Esimerkit 25-30):

Esim.	R^1	[CO.Y.NH]_n	Q	Fysikaaliset ominaisuudet
25	fenyyl	glysyyl	COCH_2Ph	sp. 130-140°C. $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_3 \cdot 2\text{HBr} / 5\text{H}_2\text{O}$ vaatii: C 47,7 H 5,8 N 7,6 %, löydetty: C 47,8 H 6,0 N 8,1 %.
26	<i>2-</i> kloorifen- yyl	glysyyl	COCH_2Ph	sp. 72-75°C (vapaa emäs) (ks. a)
27	3,5-dikloori-4-aminofenyyl	glysyyl	COCH_2OPh	vaahto (ks. b) (vapaa emäs)
28	3,5-dikloori-4-aminofenyyl	L-alanyyl	$\text{CO} \cdot \text{CH}_2\text{OPh}$	sp. 120-125°C. $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_4\text{Cl}_2 \cdot 2\text{HBr} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ vaatii: C 38,7 H 5,0 N 7,8 %, löydetty: C 36,3 H 4,7 N 7,4, Br 27,6 (ks. c)
29	3,5-dikloori-4-aminofenyyl	β -alanyyl	$\text{CO} \cdot \text{CH}_2\text{OPh}$	sp. 165-169°C. (vapaa emäs) $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_4\text{Cl}_2 \cdot 0,25 \text{H}_2\text{O}$ vaatii: C 54,5 H 6,1 N 11,1 %, löydetty: C 54,2 H 6,0 N 10,8 %.
30	3,5-dikloori-4-aminofenyyl	glysyyl- glysyyl	$\text{CO} \cdot \text{CH}_2\text{Ph}$	sp. 105-108°C. (vapaa emäs) (ks. d)

Ks. a: NMR (CDCl_3 , δ): 8,8 - 8,5 (kompleksi, $\text{NHCO} + \text{NH}$); 7,4 - 6,8 (9H, kompleksi, aromaattinen H); 5,2 (1H, dubletti, CHOH); 3,9 (2H, dubletti, NHCH_2CO); 3,6 (2H, singletti, COCH_2Ph); 3,36 [2H, dubletti, $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{NH}$]; 3,1 + 2,7 (2H, dubletti + multipletti, $\text{CHOH} \cdot \text{CH}_2\text{NH}$); 1,2 [6H, dubletti, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$].

Ks. b: NMR (δ): 8,25 (1H, kompleksi, NHCO); (1H, kompleksi, NHCO); 7,4 - 6,8 (7H, kompleksi, aromaattinen H); 5,4 (2H, singletti, aromaattinen NH_2); 4,53 (3H, singletti, $\text{COCH}_2\text{OPh} + \text{CHOH}$); 3,83 (2H, dubletti, NHCH_2CO); 3,2 [2H, kompleksi, $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{NH}$]; 3,0 - 2,7 (2H, multipletti, $\text{CHOH} \cdot \text{CH}_2\text{NH}$); 1,1 [6H, singletti, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$].

Ks. c: NMR (δ): 9,0 - 9,1 (kompleksi, $2\text{NHCO} + \overset{+}{\text{N}}\text{H}_2$); 7,5 - 6,8 (7H, kompleksi, aromaattinen H); 4,86 (1H, multipletti, CHOH); 4,7 - 4,3 [3H, kompleksi, $\text{COCH}_2\text{OPh} + \text{CH}(\text{CH}_3)$]; 3,4 [2H, kompleksi, $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{NH}$]; 3,3 - 2,8 (2H, kompleksi, $\text{CHPH}\cdot\text{CH}_2\text{NH}$); 1,32 + 1,28 [9H, dubletti (J 6 c/s), $\text{CH}(\text{CH}_3)$; singletti, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$].

Ks. d: NMR (δ): 8,35 (1H, tripletti, NHCO); 8,15 (1H, tripletti, NHCO); 7,81 (1H, tripletti, NHCO); 7,28 (7H, singletti, aromaattinen H); 5,42 (2H, singletti, aromaattinen NH_2); 4,55 (1H, multipletti, CHOH); 3,77 (4H, dubletti, NHCH_2CO); 3,6 - 2,6 [kompleksi, $\text{CHOH}\cdot\text{CH}_2\text{NH} (+ \text{H}_2\text{O})$]; 3,50 (singletti, COCH_2Ph); 1,12 [6H, singletti, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$].

Seuraavat lähtöaineina käytetyt kaavan IV mukaiset ($\text{A}^1 =$ metyleeni; R^2 ja $\text{R}^3 =$ metyyli) amino-yhdisteet saatiin vastaavista kaavan VII mukaisista hapoista ja 1,2-diamino-2-metyylipropaanista käyttäen vastaavia menetelmiä kuin on esitetty analogisille lähtöaineille esimerkeissä 1-3:

n:o	$[\text{CO}\cdot\text{Y}\cdot\text{NH}]_n$	Q	sp. ($^{\circ}\text{C}$)
1	$\text{CO}\cdot\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$ (β -alanyyli)	CO.Ph	92-94
2	β -alanyyli	CO. CH_2 Ph	100-102
3	β -alanyyli	CO. CH_2 OPh	73-75
4	$\text{CO}\cdot\text{CHCH}_3\cdot\text{NH}$ (L-alanyyli)	CO.Ph	105-107
5	L-alanyyli	CO. CH_2 Ph	144-146
6	L-alanyyli	CO. CH_2 OPh	öljy (ks. a)
7	D-alanyyli	CO.Ph	72-75 (hydraatti)
8	$\text{CO}\cdot\text{CH}(\text{CH}_2\text{Ph})\text{NH}$ (L-fenyylialanyyli)	CO.Ph	146-148
9	$\text{CO}\cdot\text{CH}_2\text{NH}\cdot\text{CO}\cdot\text{CH}_2\text{NH}$ (glysyili-glysyili)	CO. CH_2 OPh	175-180
10	$\text{CO}\cdot\text{CH}_2\text{NH}\cdot\text{CO}\cdot\text{CHCH}_3\cdot\text{NH}$ (glysyili-L-alanyyli)	CO.Ph	vahto (ks. b)
11	$\text{CO}\cdot\text{CHCH}_3\cdot\text{NH}\cdot\text{CO}\cdot\text{CH}_2\text{NH}$ (L-alanyyli-glysyili)	CO.Ph	öljy (ks. c)

Ks. a: NMR (δ): 8,9 - 8,5 (2H, kompleksi, NHCO); 8,5 - 7,7 (5H, kompleksi, aromaattinen H); 4,65 + 4,48 (3H: multipletti, CHCH_3 ; singletti COCH_2OPh); 3,5 + 3,22 [4H: singletti, NH_2 ; dubletti

(J 7 c/s), $\text{NH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{NH}_2$; 1,43 (3H, dubletti, CHCH_3); 1,13 $\sqrt{6\text{H}}$, singletti, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$.

Ks. b: NMR (δ): 8,1 - 7,1 (8H, kompleksi, aromaattinen H + NHCO); 4,67 (1H, tripletti, CHCH_3); 3,90 (2H, kompleksi, NHCH_2CO); 3,10 $\sqrt{2\text{H}}$, dubletti (J 4 c/s) $\text{H}_2\text{NC}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{NH}_2$; 2,22 (2H, singletti, NH_2); 1,50 $\sqrt{3\text{H}}$, dubletti (J 5 c/s), CHCH_3 ; 1,10 $\sqrt{6\text{H}}$, singletti, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$.

Ks. c: NMR (δ): 8,2 - 7,2 (8H, kompleksi, NHCO + aromaattinen H); 4,57 $\sqrt{1\text{H}}$, tripletti (J 8 c/s), CHCH_3 ; 4,18 (2H, kompleksi, NHCH_2CO); 3,16 $\sqrt{2\text{H}}$, dubletti, $\text{H}_2\text{NC}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{NH}_2$; 2,5 (kompleksi, NH_2); 1,38 $\sqrt{3\text{H}}$, dubletti (J 8 c/s), CHCH_3 ; 1,07 $\sqrt{6\text{H}}$, singletti, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$.

Kaavan VII mukaiset lähtöhapot voidaan valmistaa tunnetuilla asylointi-menetelmillä. Seuraavassa esitetään tyypillinen menetelmä N-bentsoyyli-L-alaniiniin valmistamiseksi.

L-alaniini (17,8 g, 0,2 moolia) liuotettiin 2N natriumhydroksidiliuokseen (120 ml) jäähdyttäen $0-5^\circ\text{C}$:seen. Bentsoyylikloridia (30,0 g, 0,22 moolia) ja 2N natriumhydroksidiliuosta (120 ml) lisättiin liuokseen vuororperään kymmenenä yhtä suurena annoksena voimakkaasti ajoittain ravistaen ja jäällä jäähdyttäen. Seos pidettiin jatkuvasti alkalisella pH-alueella. Lisäyksen päätyttyä seosta ravisteltiin 15 minuutin ajan huoneen lämpötilassa. Saatu kirkas liuos tehtiin happameksi väkevällä kloorivetyhapolla pH-arvoon 2, samalla jäällä jäähdyttäen, jolloin saatiin N-bentsoyyli-L-alaniinia kiinteänä aineena (27,8 g), sp. $137-139^\circ\text{C}$.

Käyttäen vastaavaa menetelmää saatiin seuraavat kaavan VII mukaiset hapot:

n:o	$\sqrt{\text{CO.Y.NH}}_n$	Q	Fysikaaliset ominaisuudet
1	$\text{CO.CHCH}_3.\text{NH}$ (L-alanyyli)	$\text{CO.CH}_2\text{Ph}$	sp. $52-55^\circ\text{C}$
2	L-alanyyli	$\text{CO.CH}_2\text{OPh}$	sp. $192-193^\circ\text{C}$
3	$\text{CO.CH}(\text{CH}_2\text{Ph}).\text{NH}$ (L-fenyylialanyyli)	CO.Ph	sp. $136-138^\circ\text{C}$
4	D-alanyyli	CO.Ph	sp. $120-125^\circ\text{C}$ (pehmenee $\sim 100^\circ\text{C}$:ssa)
5	$\text{CO.CH}_2\text{NH.CO.CH}(\text{CH}_3).\text{NH}$ (glysyili-L-alanyyli)	CO.Ph	sp. $165-167^\circ\text{C}$
6	$\text{CO.CH}(\text{CH}_3).\text{NH.CO.CH}_2\text{NH}$ (L-alanyyli-glysyili)	CO.Ph	sp. $188-190^\circ\text{C}$

n:o	$\overline{\text{CO.Y.NH}}_n$	Q	Fysikaaliset ominaisuudet
7	glysyyli-glysyyli	$\text{CO.CH}_2\text{OPh}$	sp. 192-193°C
8	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{NH}$ (-alanyyli)	CO.Ph	sp. 115-118°C
9	-alanyyli	COCH_2Ph	sp. 106-107°C
10	-alanyyli	COCH_2OPh	sp. 118-122°C

Huomautus: Kun edellä olevissa esimerkeissä radikaali $\overline{\text{CO.Y.NH}}$ oli muu kuin glysyili ($\text{CO.CH}_2\text{NH}$) tai β -alanyyli ($\text{CO.CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$), käytettiin lähtöaineina aminohappoja, joilla oli kulloinkin ilmoitettu D- tai L-konfiguraatio. Kuitenkin on luultavaa, että hiukan rasemisoitumista saattoi tapahtua reaktioketjussa, joka johtaa kaavan I mukaisiin yhdisteisiin (erityisesti niillä yhdisteillä, joilla Q on bentsoyyli-radikaali) ja, että lopputuotteet eivät välttämättä ole täysin optisesti puhtaita sikäli, kuin on kyse radikaalista $\overline{\text{CO.Y.NH}}$.

Tarvittavat glyoksaali-lähtöaineet, joilla on kaava III, saatiin tavanomaisella vastaavan 2-bromiasetofenoni-johdannaisen dimetyylisulfoksidin hapetuksella. Tämä menetelmä esitetään seuraavassa 3',5'-bis(pivaloyylioksi)fenyyliglyoksaalin valmistuksessa:

Liuos, jossa oli 2-bromi-3',5'-bis(pivaloyylioksi)asetefenonia (8,6 g) dimetyylisulfoksidissa (35 ml), jätettiin huoneen lämpötilaan kahden päivän ajaksi ja sen jälkeen kaadettiin jääveteen. Seos uutettiin etyyliasetaatilla (3 x 100 ml). Uutteet pestiin peräkkäin kyllästetyllä natriumbikarbonaatti-liuoksella (50 ml), vedellä (3 x 50 ml) ja kyllästetyllä natriumkloridi-liuoksella (50 ml), ja sen jälkeen haihdutettiin, jolloin saatiin 3',5'-bis-(pivaloyylioksi)fenyyliglyoksaalia öljynä (7,0 g), $\checkmark$ maks. $1\ 760\text{ cm}^{-1}$ (esterikarbonyyli) ja $1\ 690\text{ cm}^{-1}$ (CO.CHO).

Suurin osa glyksaali-lähtöaineista valmistettiin vastaavalla tavalla ja niillä oli samanlaiset ominaisuudet ja niitä kaikkia käytettiin ilman lisäpuhdistamista.

4'-amino-3',5'-dikloorifenyyli glyoksaalia saatiin kiinteänä hydraattina, sp. 95-98°C, 58 %, hapettamalla 4'-amino-3',5'-dikloorifenyyliasetofenoni (12,0 g) seleenidioksidilla (10,0 g) dioksaanin (60 ml) ja veden (2 ml) seoksessa 95°C:ssa neljän tunnin ajan, jonka jälkeen suodatettu seos haihdutettiin.

Vastaavat 2-bromiasetofenoni-johdannaiset saatiin tunnetulla tavalla bromaamalla asetofenoni, kuten seuraavassa on esitetty 3'-valeryylioksimetyyli-4'-valeryylioksi-2-bromoasetofenonille:

Liuos, jossa oli bromia (4,2 g) kloroformissa (20 ml), lisättiin tipoittein jäähdytettyyn sekoitettuun liuokseen, jossa oli 3'-valeryylioksimetyyli-4'-valeryylioksiasetofenonia (8,5 g) kloroformissa (100 ml). Lisäyksen aikana pidettiin lämpötila 0-5°C:ssa lisäämällä pieniä paloja kiinteää hiilidioksidia. Liuos pestiin sen jälkeen 10 % paino/tilavuus natriumkarbonaattiliuosta (3 x 100 ml), vedellä (2 x 100 ml) ja kyllästetyllä suolaliuoksella (100 ml). Orgaaninen faasi kuivattiin (MgSO_4), suodatettiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin 3'-valeryylioksimetyyli-4'-valeryylioksi-2-bromiasetofenonia (6 g, 57 %), joka oli riittävän puhdasta IR:llä ja TLC:llä [SiO_2 : 50 tilavuus/tilavuus EtOAc/petroli (60-80°C)] käytettäväksi ilman lisäpuhdistusta.

Asetofenonia saatiin seuraavasti:

Natriumhydridiä (2,0 g) lisättiin annoksittain sekoitettuun valeriaanahappoon (150 ml) 15 minuutin aikana. Sen jälkeen lisättiin 3'-asetoksimetyyli-4'-asetoksi-asetofenonia (40 g) ja seos lämmitettiin 160°C:seen ja tätä lämpötilaa ylläpidettiin samalla sekoittaen 15 minuuttia. Sen jälkeen seos väkevöitiin tislaamalla alennetussa paineessa samalla ylläpitäen lämpötila 160°C:ssa. Kuumimainen jäännös jäähdytettiin ja liuotettiin eetteriin (500 ml). Tämä liuos pestiin 10 % paino/tilavuus natriumkarbonaattiliuoksella (3 x 250 ml), vedellä (2 x 500 ml) ja kyllästetyllä suolaliuoksella (250 ml). Orgaaninen faasi kuivattiin (MgSO_4), suodatettiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin ruskea öljy. Tämä tislattiin suurtyhjiössä, jolloin saatiin 3'-valeryylioksimetyyli-4'-valeryylioksiasetofenonia värittömänä viskoottisena nesteenä (16,0 g, 30 %): NMR δ (CDCl_3): 7,9 - 7,0 (3H, 1,2,4 aromaattinen substituo); 5,0 (2H, terävä singletti, CO_2CH_2); 2,5 (3H, terävä singletti, COCH_3); 2,55 - 2,15 (4H, kompleksi, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{CO}_2$ ja $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2$); 1,8 - 1,2 (8H, kompleksi, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{O}$); 1,1 - 0,8 (6H, limittäiset tripletit, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2$).

3'-isobutyryylioksimetyyli-4'-isobutyryylioksi-2-bromoasetofenoni saatiin analogisella tavalla öljynä, jolla oli tyydyttävä IR-spektri ja puhtaus TLC:n mukaan [SiO_2 : 50 % tilavuus/tilavuus EtOAc/petroli (kp. 60-80°C)]. Välituote 3'-isobutyryrioksi-

metyyli-4'-isobutyryylioksiasetofenoni eristettiin myös nesteenä:
 NMR (δ) (CDCl_3): 8,2 - 7,1 (3H, 1,2,4-aromaattinen H patteri);
 5,1 (2H, singletti CO_2CH_2); 2,55 + 2,67 (5H; singletti, COCH_3 +
 dubletti, CHCO_2); 1,21 + 1,15 [12H, 2 dublettia (J 8,3 c/s),
 $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$].

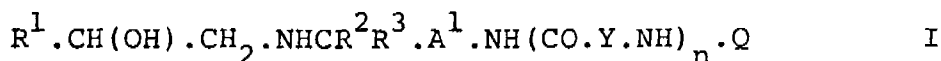
Esimerkki 31

Käyttäen vastaavaa menetelmää kuin on kuvattu esimerkissä
 4, saatiin 1-[3,4-bis(pivaloyylioksi)fenyyli]-2-[2-(N-fenyyli-
 asetyyliglysylyli)amino]etyyliamino etanolihydrobromidia kiinteänä
 aineena (0,25 g), sp. 146-148°C (mikroanalyysi: $\text{C}_{30}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_7\text{HBr}\cdot\text{H}_2\text{O}$
 vaatii: C 55,0 H 6,7 N 6,4 %, löydetty: C 54,6 H 6,5 N 6,4 %),
 lähtien 3,4-bis(pivaloyylioksi)fenyyliglyoksaalista (0,9 g) ja N^1 -
 (2-aminoetyyli)- N^2 -(fenyyliasetyyli)glysiiniamidista (0,635 g).
 Jälkimmäinen lähtömateriaali saatiin seuraavasti:

Seosta, jossa oli N-(fenyyliasetyyli)glysiinimetyyliesteriä
 (35,0 g) ja etyleenidiamiinia (34 ml), kuumennettiin 95-100°C:ssa
 kahden päivän ajan. Ylimääräinen etyleenidiamiini haihdutettiin,
 jäännös liuotettiin veteen ja liukenematon materiaali poistettiin
 suodattamalla. Vesipitoinen suodos haihdutettiin kuiviin käyttäen
 yhteis-haihdutusta tolueenin kanssa viimeisten vesimäärien poista-
 miseksi. Saatu jäännös pestiin eetterillä, jolloin saatiin N^1 -(2-
 aminoetyyli)- N^2 -(fenyyliasetyyli)glysinamidia (37,0 g), sp. 132-
 137°C (kiteytetty etanoli/eetteristä).

Patenttivaatimukset

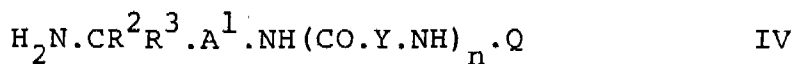
1. Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten 1-fenyyli-2-[(asyyliamino)alkanoyyliamino]alkyyliaminoetanoli-johdannais-ten valmistamiseksi, joiden kaava on



jossa R^1 on 3,4-bis[(2-8C)alkanoyylioksi]fenyyli, 3,5-bis[(2-8C)-alkanoyylioksi]fenyyli, 3-[(2-8C)alkanoyylioksimetyyli]-4-[(2-8C)-alkanoyylioksi]fenyyli, fenyyli, 3,5-dikloori-4-aminofenyyli tai 2-kloorifenyyli; R^2 ja R^3 ovat toisistaan riippumatta vety tai (1-4C)alkyyli; A^1 on (1-4C)alkyleeni; Y on (1-4C)alkyleeni, jossa on mahdollisesti (1-4C)alkyyli- tai bentsyyli substituentti; n on kokonaisluku 1-4; ja Q on bentsoyyli-, fenyyliasetyyli- tai fenoksisetyyliryhmä; sillä edellytyksellä, että kun n on muu kuin 1, ryhmiin $(CO \cdot Y \cdot NH)$ sisältyvät Y:t voivat merkitä samoja tai erilaisia ryhmiä; ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien happoadditiosuolojen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että glyoksaali, jonka kaava on



tai sen hydraatti, jossa kaavassa R^1 merkitsee samaa kuin edellä, saatetaan reagoimaan pelkistävässä olosuhteissa aminoyhdisteen kanssa, jonka kaava on



jossa R^2 , R^3 , A^1 , Y, n ja Q merkitsevät samaa kuin edellä, min-
kä jälkeen haluttaessa kaavan I mukainen vapaa emäs muutetaan farmaseuttisesti hyväksyttäväksi happoadditiosuolaksi.

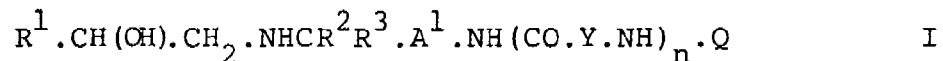
2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että pelkistävät olosuhteet saadaan käyttäen alkali-
metaalisyaaniboorihydridiä ja että reaktio suoritetaan lämpöti-
lassa $-20^\circ C - +30^\circ C$.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t -
t u siitä, että pelkistävät olosuhteet saadaan käyttäen natrium-
syaaniboorihydridiä ja reaktio suoritetaan noin pH-arvossa 4.

4. Jonkin edellä olevan patenttivaatimuksen mukainen mene-
telmä, t u n n e t t u siitä, että käytetään lähtöaineita, joiden
kaavoissa R^1 on 3,4-bis(pivaloyylioksi)fenyyli, fenyyli, 2-kloori-
fenyyli tai 3,5-dikloori-4-aminofenyyli, R^2 ja R^3 ovat vety tai
metyyli, A^1 on metyleeni, ryhmä $(CO.Y.NH)_n$ on glysyyli, alanyyli,
fenyyli-alanyyli tai glysyyli-glysyyli, ja Q on bentsoyyli, fenyyli-
asetyyli tai fenoksiasetyyli.

Patentkrav

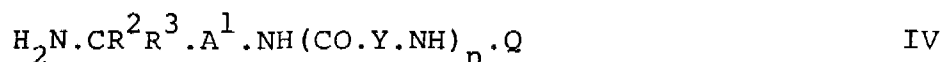
1. Förfarande för framställning av terapeutiskt användbara 1-fenyl-2-[(acylamino)alkanoylamino]alkylaminoetanolderivat med formeln



där R^1 är 3,4-bis[(2-8C)alkanoyloxi]fenyl, 3,5-bis[(2-8C)alkanoyloxi]fenyl, 3-[(2-8C)alkanoyloximetyl]-4-[(2-8C)alkanoyloxi]fenyl, fenyl, 3,5-diklor-4-aminofenyl eller 2-klorfenyl; R^2 och R^3 är oberoende av varandra väte eller en (1-4C)alkyl; A^1 är en (1-4C)-alkylen; Y är en (1-4C)alkylen, eventuellt med en (1-4C)alkyl- eller bensylsubstituent; n är ett heltal 1-4; och Q är en bensoyl-, fenylacetyl- eller fenoxiacetylgrupp; förutsatt, att då n är något annat än 1 kan symbolerna Y i grupperna (CO.Y.NH) betyda lika eller olika grupper; samt farmaceutiskt godtagbara syraadditionssalter därav, k ä n n e t e c k n a t därav, att en glyoxal med formeln



där R^1 har ovan angiven betydelse, eller ett hydrat av detta omsätts under reducerande förhållanden med en aminoförening med formeln



där R^2 , R^3 , A^1 , Y, n och Q har ovan angivna betydelser, varefter om man så vill, en fri bas med formeln I omvandlas till ett farmaceutiskt godtagbart salt.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att de reducerande förhållandena åstadkommes genom användning av alkalimetallcyanborhydrid och att reaktionen utförs vid temperaturen $-20^\circ C$ - $+30^\circ C$.

3. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att de reducerande förhållandena åstadkommes genom användning av natriumcyanborhydrid och att reaktionen utförs vid ett pH-värde på ca 4.

4. Förfarande enligt något av de föregående patentkraven, k ä n n e t e c k n a t därav, att man använder utgångsämnena, i vilkas formler R^1 är 3,4-bis(pivaloyloxi)fenyl, fenyl, 2-klorfenyl eller 3,5-diklor-4-aminofenyl, R^2 och R^3 är väte eller metyl, A^1 är metylen, gruppen $(CO.Y.NH)_n$ är glycyl, alanyl, fenylalanyl eller glycylglycyl och Q är bensoyl, fenylacetyl eller fenoxiacetyl.

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar

Merkitse hakemusjulkaisun (esim. saksal. Offenlegungsschrift) numeron eteen H ja vastaavasti kuulutus- ja patenttijulkaisun numeron eteen K ja P.

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

FI P 62529 (CO7C 103/30)

CH

DE H 2 704 895 (CO7C 91/34)

DK

FR

GB

NO

SE

US P 3 933 911 (CO7C 103/38), 4 041 074 (CO7C 143/74),
4 041 075 (CO7C 103/38)

EP

WO

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

FI-patentihakemus 851627 (WPC 103/30)

11.12.-85 Eira Yldelehti

Allekirjoitus