

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) FI 770170 A7

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **770170**

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

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **20.01.1977**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **20.01.1977**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **18.08.1977**

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

(32) (33) (31) Etu oikeus - Prioritet - Priority

17.02.1976 DE 2606140

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • C.H. Boehringer Sohn, D-6507 Ingelheim am Rhein, BRD, SAKSA, (DE)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Renth, Ernst-Otto, Ingelheim, SAKSA, (DE)

2 • Mentrup, Anton, BRD, SAKSA, (DE)

3 • Schromm, Kurt, Ingelheim, SAKSA, (DE)

4 • Köppe, Herbert, BRD, SAKSA, (DE)

5 • Reichl, Richard, BRD, SAKSA, (DE)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Leitzinger Oy, High Tech Center, Tammasaarekatu 1, 00180 Helsinki

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

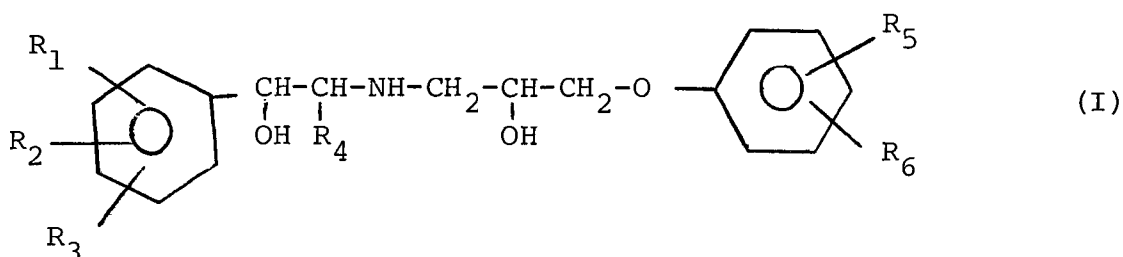
2-fenyyli-2-hydroksietyyliamiinien uusia johdannaisia

Nya derivater av 2-fenyl-2-hydroxietylaminer

C.H. Boehringer Sohn
Ingelheim am Rhein
Saksa-BRD

2-fenyyli-2-hydroksietyyliamiinin uusia johdannaisia. - Nya derivater av 2-fenyl-2-hydroxietylaminer.

Keksinnön kohteena ovat uudet yleiskaavan I mukaiset 2-fenyyli-2-hydroksietyyliamiinijohdannaiset



ja niiden suolat, näiden yhdisteiden valmistaminen ja niiden käyttö lääkeaineissa ja välituotteina lääkeaineita valmistettaessa; kaavan I mukaiset emäkset voivat esiintyä rasemaatteina, rasemaattien seoksina tai yksittäisinä optisina antipodeina tai suoloina.

Ryhmät $R_1 - R_6$ merkitsevät kaavassa I seuraavaa:

R_1 : Vetyatomi, halogeeniatomi, hydroksi-, amino-, alkyyli-, alkoksi- tai syyliaminoryhmä;

R_2 : Vetyatomi, hydroksi-, alkyyli-, alkoksi- tai karboksamidoryhmä;

- R_3 : Vety- tai halogeeniatomi, alkyyli- tai alkoksiryhmä;
 R_4 : Vety, metyyli- tai etyyli-ryhmä;
 R_5 ja R_6 : Vetyatomi, halogeeniatomi, alkyyli-, alkoksi-, bentsyylioksi-, hydroksi-, amino-, syano-, karboksi-, karbalkoksi-, karboksamido-, alkyleenikarboksamido- tai asyyliamidoryhmä, edellyttäen, että,
 mikäli R_1 on vety, 4-hydroksi tai 4-kloori,
 R_2 on vety,
 R_3 on vety,
 R_4 on metyyli ja
 R_5 on vety tai 2-halogeeni,
 R_6 ei ole 4-hydroksi tai 4-bentsyylioksi.

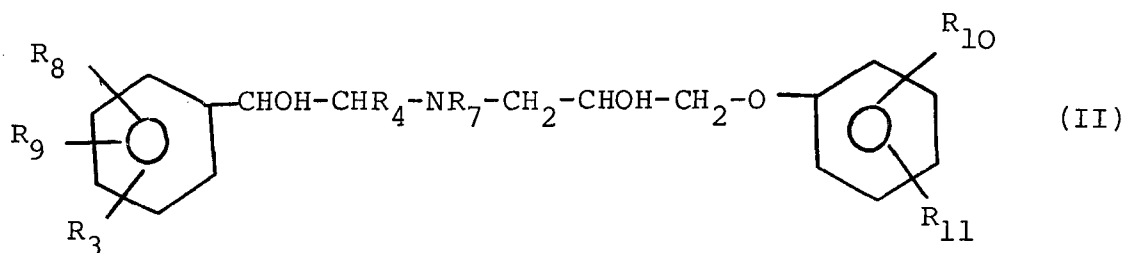
Mikäli edellisissä määritelmissä on mainittu alkyyli- tai alkoksi-ryhmiä tai muita ryhmiä, jotka sisältävät alkyyli- tai alkoksiryhmiä, ne tarkoittavat sellaisia alkyyli- tai alkoksiryhmiä, joissa on 1 - 4 hiiliatomia ja jotka ovat suoraketjuisia tai haarautuneita. Asyyliamidoryhmien asyyli-ryhmät ovat peräisin alemmista alifaattisista karboksyylihapoista tai alempi-alkaanisulfonihapoista, alkyleenikarboksamidoryhmät sisältävät alempia alkyleeniryhmiä.

Substituentit merkitsevät parhaiten seuraavaa:

- R_1 : Vety-, kloori- tai bromiatomi, hydroksiryhmä, C_1 - C_2 -alkyyli, ennenkaikkea metyyli, C_1 - C_2 -alkoksi, ennenkaikkea metoksi, asetyyliamido, propionyyliamido tai metaanisulfonamidi;
 R_2 : Vetyatomi, hydroksiryhmä, C_1 - C_2 -alkyyli, ennenkaikkea metyyli, tai C_1 - C_2 -alkyyli, ennenkaikkea metyyli, tai C_1 - C_2 -alkoksi, ennenkaikkea metoksi;
 R_3 : Vety-, kloori- tai bromiatomi, hydroksiryhmä, C_1 - C_2 -alkyyli, ennenkaikkea metyyli, tai C_1 - C_2 -alkoksi, ennenkaikkea metoksi;
 R_4 : Vetyatomi tai metyyli-ryhmä;
 R_5 : Vety-, fluori-, kloori- tai bromiatomi, C_1 - C_2 -alkyyli, ennenkaikkea metyyli, C_1 - C_2 -alkoksi, ennenkaikkea metoksi, hydroksi-, syano-, karboksi-, karboksamido-, bentsyylioksi- tai aminoryhmä, karbalkoksi-, alkyleenikarboksamido- tai asyyliamidoryhmä, jotka kulloinkin sisältävät hiiliatomeja 3 asti.

Uudet yhdisteet voidaan valmistaa seuraavilla, sinänsä tunnetuilla menetelmillä:

1. Lohkaistaan suojaryhmä tai suojaryhmät kaavan II mukaisesta yhdisteestä



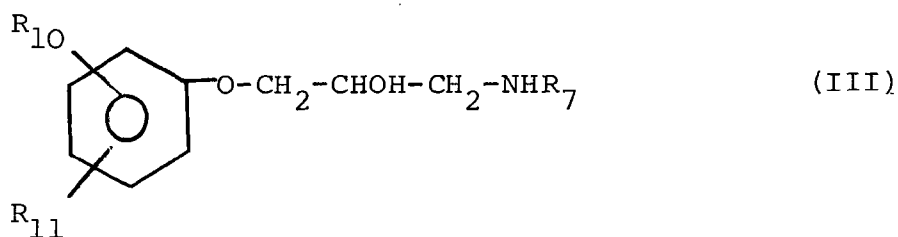
jossa R_3 ja R_4 merkitsevät samaa kuin edellä, ja R_7 on vetyatomi tai aryyylimetyyliryhmä, R_8 merkitsee samaa kuin R_1 tai hydrogenolyttisesti tai hydrolyyttisesti lohkaistavissa olevalla suojaryhmällä substituotua hydroksi- tai aminoryhmää, R_9 tarkoittaa samaa kuin R_2 tai hydrogenolyttisesti tai hydrolyyttisesti lohkaistavissa olevalla suojaryhmällä substituotua hydroksiryhmää, R_{10} ja R_{11} tarkoittavat samaa kuin R_5 tai R_6 tai hydrogenolyttisesti tai hydrolyyttisesti lohkaistavissa olevalla suojaryhmällä substituotua hydroksi- tai aminoryhmää, jolloin ainakin yksi ryhmistä $R_7 - R_{11}$ merkitsee suojaryhmää tai sisältää suojaryhmän.

Suojaryhminä tulevat kysymykseen ennen kaikkea aryyylimetyyli-, alkanoyyli- ja aroyyliryhmät, tetrahydropyranyyli ja lähekkäisille OH-ryhmille bifunktionaaliset ryhmät, kuten diaryylimetyleeniryhmä. Erilaisista suojaryhmälajeista mainittakoon esimerkkeinä bentsyyli-ryhmä ja substituoitu bentsyyli-ryhmä, alemmat alifaattiset asyyli-ryhmät, bentsoyyli-ryhmä ja difenylimetyleeniryhmä.

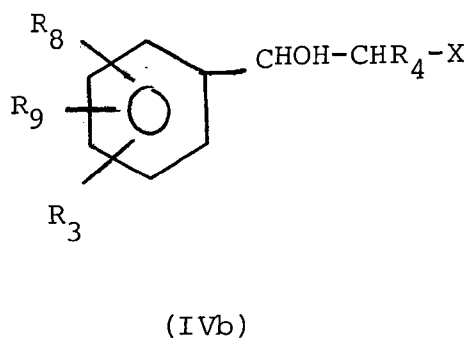
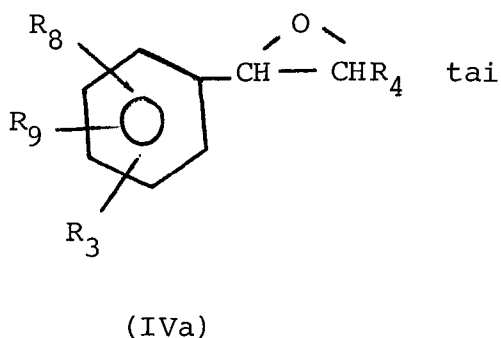
Typessä sijaitsevat aryyylimetyyliryhmät poistetaan hydraamalla katalyyttisesti tavanomaisten hydrauskatalyyttien, kuten plätinan, palladiumin, Raney-nikkelin läsnäollessa, hapessa sijaitsevat aryylimetyyli-ryhmät tai diaryylimetyleeniryhmät lohkaistaan hydraamalla katalyyttisesti tai hydrolysoimalla happojen kanssa; alkanoyyli-, aroyyli- tai tetrahydropyranyyliryhmät lohkaistaan hydrolysoimalla. Jos lähtöaineessa on substituentteja, joiden on esiinnyttävä myös lopputuotteessa ja jotka kuitenkin voivat muuntua suojaryhmien poistamisolosuhteissa, niin tällöin on ammattimiehen tuntemalla tavalla valittava riittävän lievät reaktio-olosuhteet. Kuitenkin on myös mahdollista lähteä esimerkiksi lähtöaineista, joissa R_5 tai R_6 merkitsevät karbalkoksi- tai

karboksamidoryhmiä, ja muuntaa nämä ryhmät samanaikaisesti hydrolyyttisen suojaryhmien poistamisen kanssa vastaaviksi vapaita karboksiryhmiä sisältäviksi lopputuotteiksi. Tämä koskee myös keksinnön muita menetelmiä.

Kaavan II mukaiset lähtöaineet voidaan saada tavanomaisilla menetelmillä, esimerkiksi saattamalla kaavan III mukainen amiini



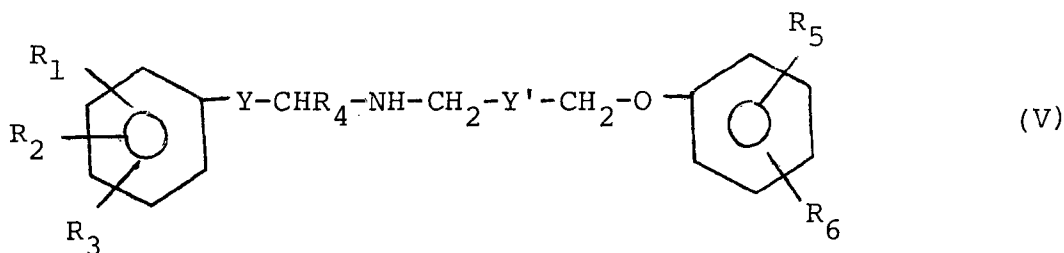
reagoimaan kaavan IVa tai IVb mukaisen yhdisteen kanssa sinänsä tunnetulla tavalla



(X: halogeeniatomi, esimerkiksi klooriatomi).

Jäljempänä kuvatun menetelmän 2 mukaisesti voidaan saada myös kaavan II mukaisia yhdisteitä. Tällöin voidaan pelkistimestä riippuen saada erytro- tai treo-muoto.

2. Pelkistetään karbonyyliryhmä kaavan V mukaisesta yhdisteestä



jossa toinen ryhmistä Y ja Y' tarkoittaa ryhmää -CO- ja toinen ryhmä -CHOH-.

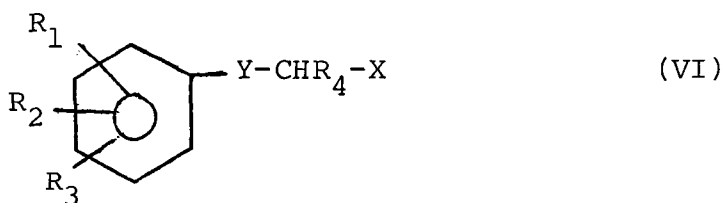
Karbonyyli pelkistetään

a) kompleksisilla hydrideilla, esimerkiksi litiumalumiinihydridillä, natrium- tai kaliumboorihydridillä, natrium-bis-(2-metoksietoksi)-alumiinihydridillä (SDMA), tai

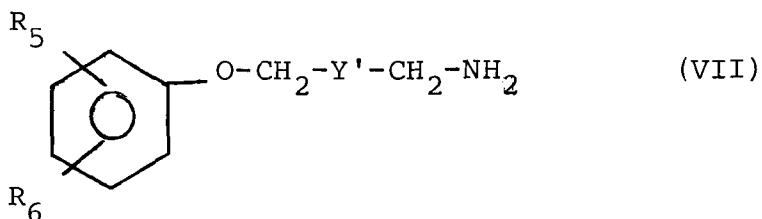
b) vedyllä hydrauskatalyytin, kuten platinan, palladiumin tai Raney-nikkelin läsnäollessa.

Jos lähdetään kaavan V mukaisesta yhdisteestä, jossa Y on karbonyyli ja R₄ alkyyli-ryhmä, niin lopputuote voidaan saada sekä threo- että erytromuodossa. Kohdassa a) mainituilla pelkistimillä saadaan kaavan I mukaisia yhdisteitä threo-muodossa, kun taas käyttämällä kohdassa b) mainittuja aineita, saadaan erythro-muotoja.

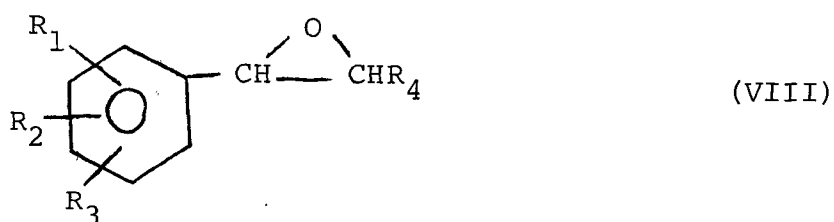
Lähtöaineet voidaan saada tavanomaisilla menetelmillä, esimerkiksi saattamalla kaavan VI mukainen yhdiste



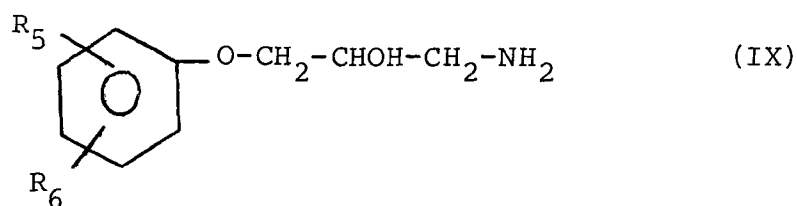
reagoimaan kaavan VII mukaisen yhdisteen kanssa



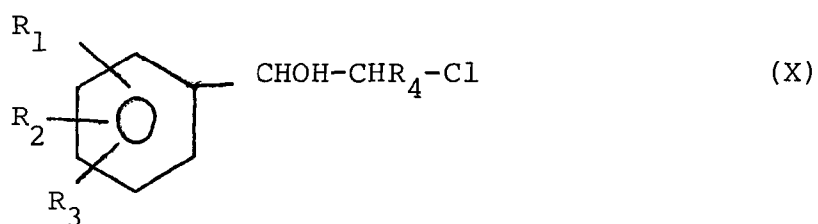
3. Kaavan VIII mukainen yhdiste



saatetaan reagoimaan kaavan IX mukaisen yhdisteen kanssa

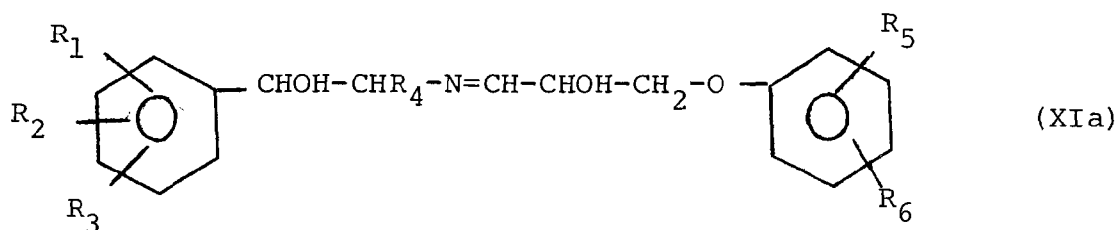


Yhdisteen VIII asemesta voidaan lähteä myös kaavan X mukaisesta kloorihydriinistä.

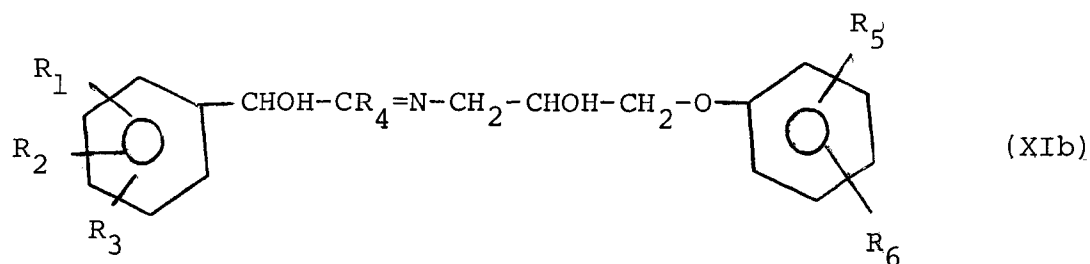


josta reaktion olosuhteissa muodostuu yhdistettä VIII.

4. Pelkistetään kaavojen XIa ja XIb mukaiset Schiffin emäkset

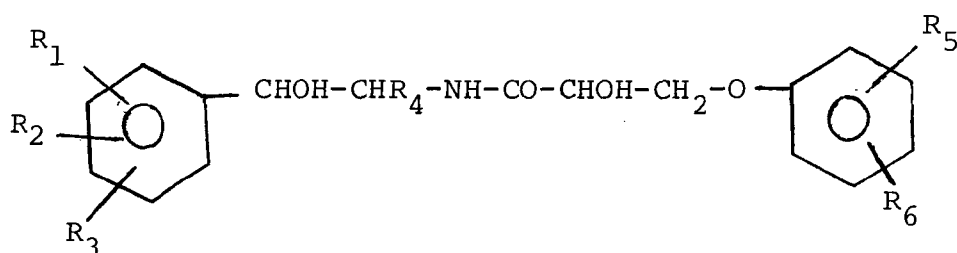
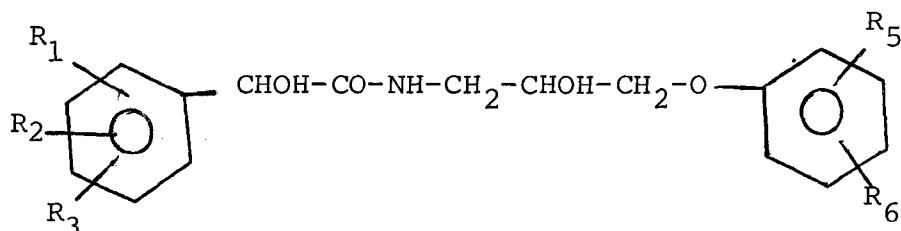


tai



vedyllä ja tavanomaisilla hydrauskatalyytteilla tai kompleksiseilla hydrideilla.

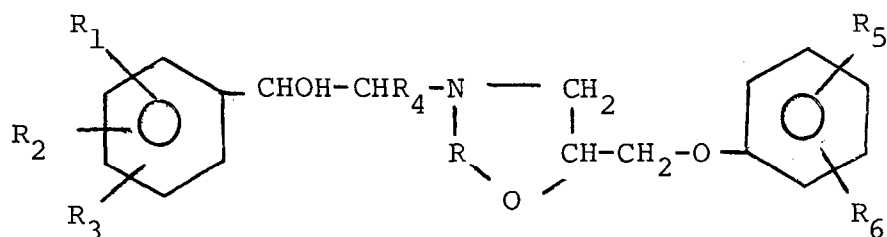
5. Pelkistetään kaavojen XIIa ja XIIb mukaiset happoamidit



(XIIb)

kompleksisilla hydrideilla, esimerkiksi litiumalumiinihydridillä, SDMA:lla tai diboraanilla.

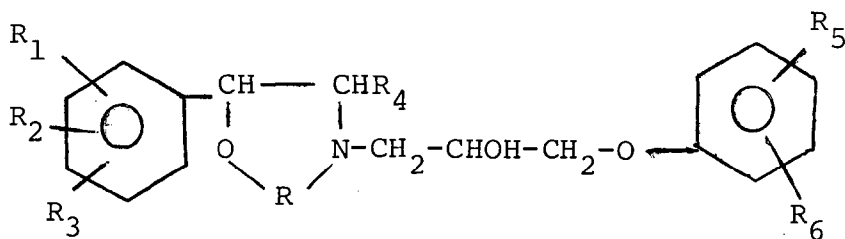
6. Hydrolysoidaan kaavojen XIIIa tai XIIIb mukaiset oksatsolidinonit tai oksatsolidiinit



(XIIIa)

(R: CO, CHR', jolloin R'
C₁-C₃-alkyyli tai aryyli)

tai

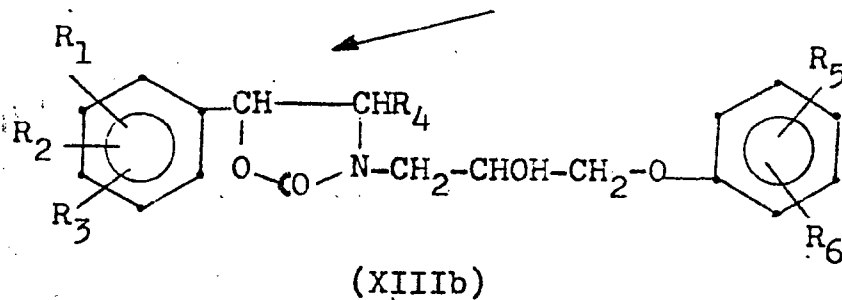
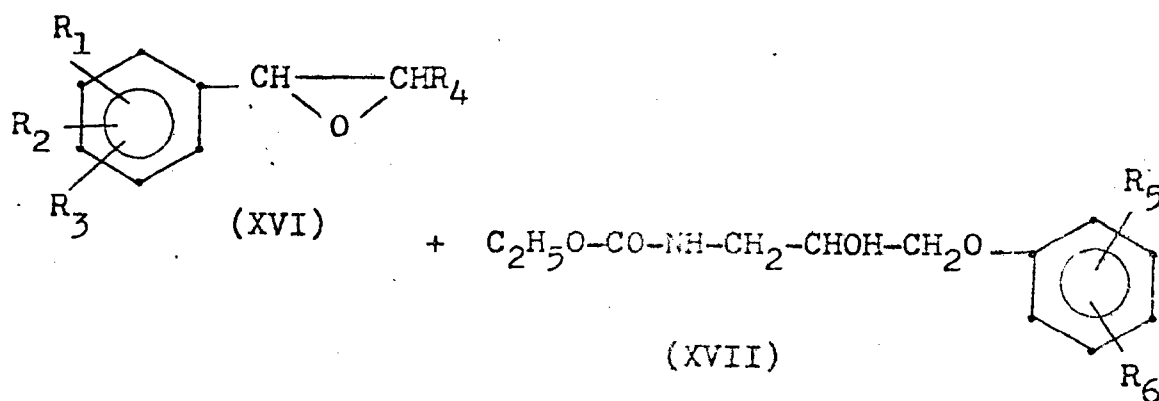
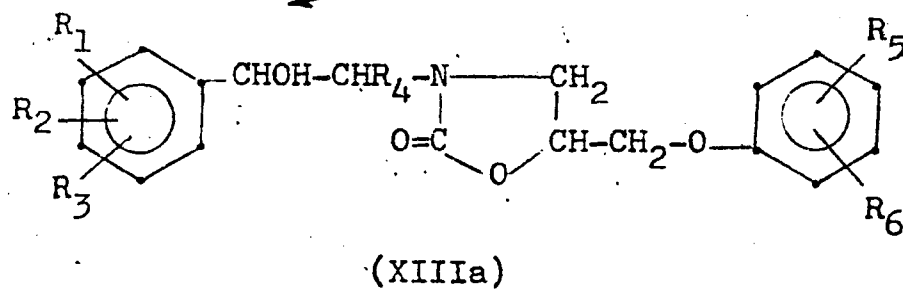
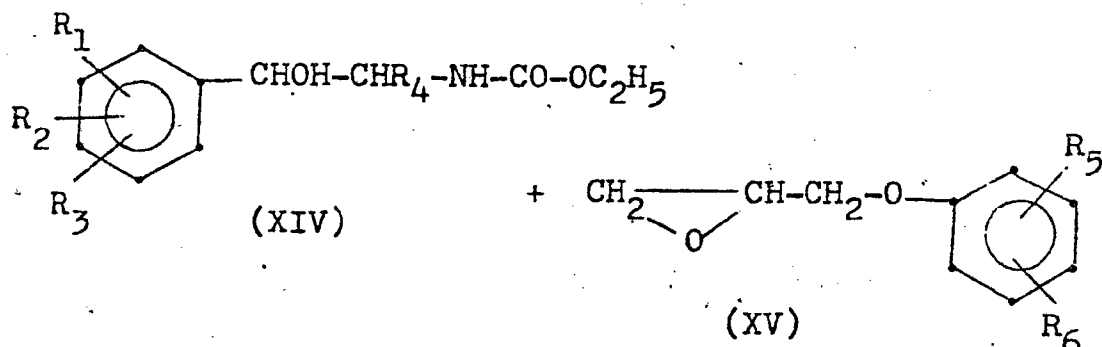


(XIIIb)

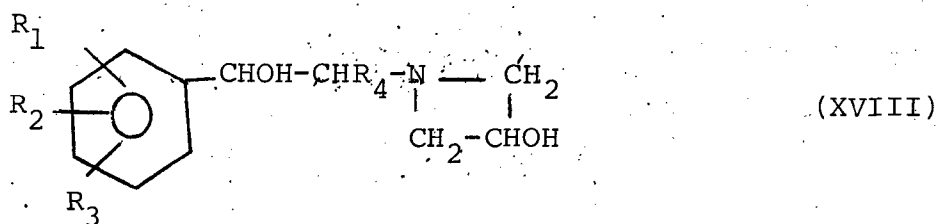
Hydrolyysi suoritetaan alkalisessa, mahdollisesti myös happamassa ympäristössä. Toimitaan tarkoituksenmukaisesti korotetussa lämpötilassa veden ja veden kanssa sekoittuvan liuottimen, kuten esimerkiksi metanolin, etanolin, dioksaanin seoksessa, kun mukana on emästä, parhaiten alkaliemästä.

Menetelmä sopii erityisesti sellaisten lopputuotteiden valmistamiseen, jotka eivät sisällä fenolisia OH-ryhmiä. Sitä voidaan käyttää sellaisen menetelmälle 1 tarkoitettujen lähtöaineiden valmistukseen, jotka sisältävät hydrolyysiä kestäviä suojaryhmiä.

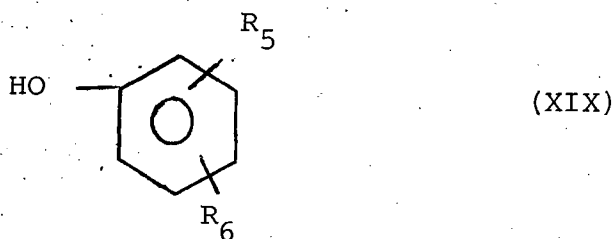
Kaavojen XIIIa ja XIIIb mukaisia oksatsolidinoneja voidaan saada esimerkiksi seuraavan reaktiokaavion mukaisesti:



7. Kaavan XVIII mukaiset atsetidinolit

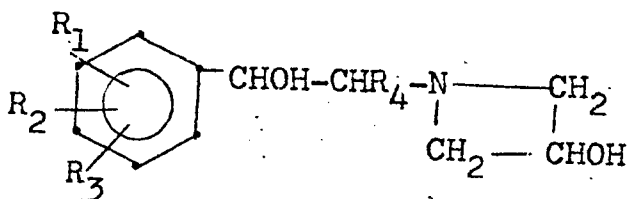
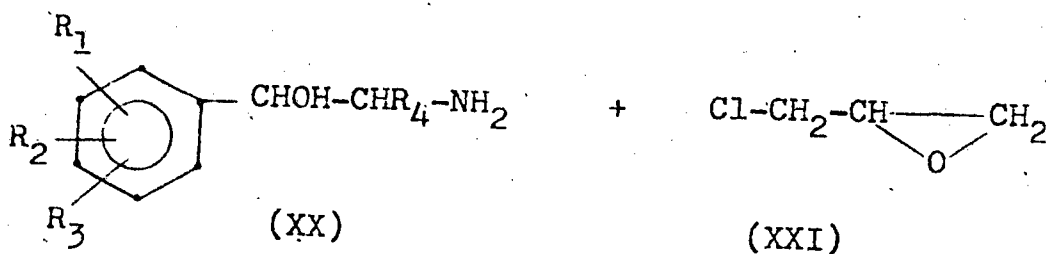


Saatetaan reagoimaan kaavan XIX mukaisten fenolien kanssa.



Reaktio suoritetaan korotetussa lämpötilassa, tarkoituksenmukaisesti korkealla kiehuivassa vedettömässä liuottimessa tai liuotinseoksessa, esimerkiksi bentsyylialkoholissa, alkalihydroksidin läsnäollessa, parhaiten typpikaasukehässä. Menetelmä sopii yleisesti sellaisten kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, jotka eivät sisällä fenolisia hydroksiryhmiä.

Seuraavassa reaktiokaaviossa on annettu eräs mahdollisuus lähtöaineiden valmistamiseksi:



Keksinnön mukaisessa mentelmässä voidaan käyttää myös optisesti aktiivisia esimuotoja ja saada mahdollisesti suoraan puhtaita optisia isomeerejä. Menetelmissä saatavat rasemaatit voidaan erottaa tavanomaisin menetelmin optisesti aktiivisiksi yhdisteiksi.

Jos antipodit on tarkoitus erottaa, niin lähdetään esimerkiksi menetelmästä 2 kaavan V mukaisista yhdisteistä, jotka ovat joko R- tai S-muodossa, so. yhdisteestä, jonka CHOH-ryhmän konfiguraatio on yhtenäinen. Kun karbonyyliryhmä pelkistetään, syntyy tällöin lähtöaineesta riippuen RS- tai RR-muotoa tai SS- tai SR-muotoa.

Kaavan I mukaist emäkset voidaan mahdollisesti muuntaa tavanomaisilla menetelmillä suoloiksi, tai mikäli ne ovat suoloina, muiden happojen suoloiksi tai vapaiksi emäksiksi.

Kaikki lähtöaineet voidaan saada sinänsä tunnetuilla menetelmillä.

Kaavan I mukaisilla yhdisteillä on kardiovaskuläärinen vaikutus ja niillä on sitä paitsi verisuonia laajentava, antihypertensiivinen ja antiarymetrinen vaikutus. Niitä voidaan käyttää esimerkiksi selektiivisesti vaikuttavien sydänlääkeaineiden tehoaineina, koska niissä yhtyy positiivinen inotrooppinen vaikutus vain vähäiseen lyöntitaajuutta nostavaan vaikutukseen.

Tämä käy ilmi esimerkiksi koetuloksista, jotka on saatu eristetyillä marsujen sydänten eteisillä. Kun tavanomaisessa kokeessa käytettiin 1 mikrogramma tehoainetta/ml, saadut amplitudimuutoksen (A) arvot ja lyöntitaajuuden muutoksen (F) arvot olivat:

1-/2-(4-hydroksifenyyli)-2-hydroksietyyliamino/-3-(4-syanofenoksi)-propanoli-(2) A: + 37 %, F: + 7 %, ja

1-/2-(3,5-dihydroksifenyyli)-2-hydroksietyyliamino/-3-(4-tolyylioksi)-propanoli-2 A: + 36 %, F: - 3 %.

Käyttöä varten työstetään keksinnön mukaiset tehoaineet galeenisessa farmasiassa tavanomaisten apuaineiden kanssa tavallisiksi lääkeainemuodoiksi, esimerkiksi tableteiksi, lääkerakeiksi, kapseliksi, tinktuuroiksi, injektiooliuoksiksi, lääkepuikoiksi.

Yksittäisannos on noin 1 - 100 mg, parhaiten 5 - 50 mg riippuen antamismuodosta, tehoaineesta ja hoidettavan henkilön ruumiinpainosta.

Seuraavassa on annettu formulointiesimerkkejä.

Tabletit

Koostumus:

1-/2-(4-hydroksifenyyli)-2-hydroksietyyliamino/- 3-(4-syanofenoksi)-propanoli-(2) tai sen suola	5 paino-osaa
Steariinihappo	6 paino-osaa
Rypälesokeri	589 paino-osaa

Ainesosat työstetään tavalliseen tapaan tableteiksi, joiden paino on 600 mg. Haluttaessa voidaan tehoaineen pitoisuutta suurentaa tai pienentää ja vastaavasti pienentää tai suurentaa rypälesokerin määrää.

Lääkepuikot

Koostumus:

Keksinnön mukainen tehoaine	50 paino-osaa
Laktoosi, jauhettu	45 paino-osaa
Kaakao-voi	1605 paino-osaa

Ainesosat työstetään tavalliseen tapaan 1,7 g:n painoisiksi lääkepuikoiksi.

Kapselit

Koostumus:

1-/2-(3,5-dihydroksifenyyli)-2-hydroksietyyli- amino/-3-(4-tolyylioksi)-propanoli-2	10 paino-osaa
Laktoosi	490 paino-osaa
Maissitärkkelys	400 paino-osaa

1000 mg hienoksi jauhattua seosta täytetään kovagelatiinikapseleihin.

Seuraavat esimerkit selventävät lähemmin tehoaineiden valmistusmenetelmiä:

Esimerkki 1

1-/2-(4-hydroksifenyyli)-2-hydroksi-etyyliamino/-3-(4-tolyylioksi)-propanoli-2-hydrokloridi

12 g α -aminometyyli-4-bentsyylioksi-bentsyylialkoholia ja 9 g 2-(4-tolyylioksimetyyli)-oksiraania liuotetaan 60 ml:aan alkoholia ja keitetään 8 tuntia refluksoiden. Annetaan jäähtyä yön yli, erotetaan imulla ja kuivataan. Saatu yhdiste, 1-/2-(4-bentsyylioksifenyyli)-2-hydroksi-etyyliamino/-3-(4-tolyylioksi)-propanoli-2, liuotetaan 50 ml:aan metanolia ja siitä poistetaan katalyyttisesti bentsyyli-ryhmä huoneen lämpötilassa ja normaalipaineessa lisäämällä palladiumhiiltä (10-prosenttista). Kun vetyä on kulunut laskettu määrä, katalyytti erotetaan imulla, ja liuotin tislataan pois pyöröhaihduttimessa. Jäännös liuotetaan asetonitriiliin ja siihen lisätään laskettu määrä eetteripitoista suolahappoa. 1-/2-(4-hydroksifenyyli)-2-hydroksi-etyyliamino/-3-(4-tolyylioksi)-propanoli-2:n kiteytynyt hydrokloridi erotetaan imulla ja kuivataan. Yhdisteen sulamispiste on 146°C.

Esimerkki 2

1-/2-(4-hydroksifenyyli)-2-hydroksi-etyyliamino/-3-(3-tolyylioksi)-propanoli-2-hydrokloridi

a) 15 g 4'-bentsyylioksi-2-bromi-asetofenonia liuotetaan 150 ml:aan asetonitriiliä. Samalla sekoittaen lisätään 13,5 g 1-bentsyyliamino-3-(3-tolyylioksi)-propanolia-2 (sp. = 76 - 77°C) ja 6,9 g vedetöntä kaliumkarbonaattia. Keitetään 3 tuntia refluksoiden, jäähdytetään ja erotetaan imulla. Orgaaniseen faasiin lisätään laskettu määrä eetteripitoista suolahappoa. 4'-bentsyylioksi-N-bentsyyli-N-/2-hydroksi-3-(3-tolyylioksi)-propyyli/-2-amino-asetofenonin hydrokloridin (sp. 147°C) annetaan kiteytyä yön yli, erotetaan imulla ja kuivataan.

b) 21 g edellistä HCl-suolaa liuotetaan veteen, kunnes reaktio on heikosti alkalinen, lisätään ammoniakkia ja uutetaan eetterillä. Eetteri haihdutetaan tyhjiössä, minkä jälkeen jäännös liuotetaan 200 ml:aan alkoholia ja pelkistetään 1-/2-(4-bentsyylioksifenyyli)-2-hydroksi-N-bentsyyli-etyyliamino/-3-(3-tolyylioksi)-propanoli-2 yhdisteeksi lisäämällä 1,5 g natriumboorihydridiä. Jatkokäsittelyä varten säädetään ensin heikosti happameksi laimealla etikkahapolla,

alkoholi tislataan pois tyhjiössä, jäännös liuotetaan veteen ja uutetaan eetterillä ammoniakkin lisäämisen jälkeen. Liuotin tislataan pois tyhjiössä, jäännös otetaan asetonitriiliin ja säädetään happameksi eetteripitoisella suolahapolla. Saostunut hydrokloridi erotetaan imulla ja kuivataan; sulamispiste 128°C .

c) Molempien bentsyyli-ryhmien poistamiseksi liuotetaan kohdassa b) saatu hydrokloridi 10-kertaiseen metanolimäärään. Palladium/hiilen lisäämisen jälkeen hydrataan normaaliolosuhteissa, kunnes vetyä on kulunut laskettu määrä. Katalyytti erotetaan suodattamalla ja suodos haihdutetaan tyhjiössä kuiviin. Jäännös liuotetaan kuumaan asetonitriiliin. Jäähdytettäessä saadaan kiteistä 1-/2-(4-hydroksifenyyli)-2-hydroksietyyliamino/-3-(3-tolyylioksi)-propanoli-2-hydrokloridia, sp. $149 - 150^{\circ}\text{C}$.

Esimerkki 3

1-/2-(3-hydroksifenyyli)-2-hydroksi-etyyliamino/-3-(4-tolyylioksi)-propanoli-2-hydrokloridi

15,4 g 3'-bentsyylioksi- α -bromimetyyli-bentsyylialkoholia, 13,5 g N-bentsyyli-2-hydroksi-3-(4-tolyylioksi)-propyyliamiinia ja 6,9 g vedetöntä kaliumkarbonaattia keitetään 5 tuntia refluksoiden 100 ml:ssä asetonitriiliä. Erotetaan imulla ja lisätään eetteripitoista suolahappoa, kunnes reaktio on heikosti hapan. Saostunut hydrokloridi liuotetaan heti metanoliin enempää puhdistamatta ja bentsyyli-ryhmä poistetaan katalyyttisesti lisäämällä palladium/hiiltä. Katalyytti erotetaan suodattamalla, suodos haihdutetaan tyhjiössä kuiviin, jäännös liuotetaan asetonitriiliin ja annetaan jäähtyä hitaasti. Seuraavana päivänä 1-/2-(3-hydroksifenyyli)-2-hydroksi-etyyliamino/-3-(4-tolyylioksi)-propanoli-2-hydrokloridi erotetaan imulla ja kuivataan; sp. $138 - 140^{\circ}\text{C}$.

Esimerkki 4

1-/2-(3-hydroksifenyyli)-2-hydroksi-etyyliamino/-3-(2-syanofenoksi)-propanoli-2-fumaraatti

a) 11,3 g 2-(3-bentsyylioksifenyyli)-etyleenioksidia (kp. $0,1$ $152 - 155^{\circ}\text{C}$) ja 16,8 g 1-bentsyyliamino-3-(2-syanofenoksi)-propanoli-2

yhdistettä (sp. 181 - 182°C) keitetään 8 tuntia refluksoiden 50 ml:ssä alkoholia. Sen jälkeen alkoholi tislataan pois tyhjiössä, jäännös otetaan etyyliasetaattiin ja lisätään eetteripitoista suolahappoa, kunnes reaktio on heikosti hapan. Annetaan seistä yön yli, erotetaan imulla ja kuivataan. 1-/2-(3-bentsyylioksi-fenyyli)-2-hydroksi-N-bentsyyli-etyyliamino/-3-(2-syanofenoksi)-propanoli-2-hydrokloridin sulamispiste on 151 - 152°C.

b) Bentsyyli-ryhmän poistamiseksi liuotetaan kohdassa a) saatu yhdiste metanoliin ja palladium/hiilen lisäämisen jälkeen ravistellaan huoneen lämpötilassa, kunnes vetyä on kulunut laskettu määrä. Sen katalyytti erotetaan suodattamalla, jäännös liuotetaan kuumaan alkoholiin ja lisätään laskettu määrä fumaarihappoa. Annetaan jäähtyä hitaasti, erotetaan imulla ja kuivataan. 1-/2-(3-hydroksifenyyli)-2-hydroksi-etyyliamino/-3-/2-syanofenoksi/-propanoli-2-fumaraatin sulamispiste on 165 - 167°C.

Esimerkki 5

1-/2-(3,5-dihydroksifenyyli)-2-hydroksi-etyyliamino/-3-(4-tolyylioksi)-propanoli-2-hydrokloridi

5,4 g p-kresolia liuotetaan 50 ml:aan asetonitriiliä. Siihen lisätään 13,8 g vedetöntä kaliumkarbonaattia ja 23,4 g 3,5-dibentsyylioksi- α -N-(3-kloori-2-hydroksi-propyyli)-aminometyyli-bentsyylialkoholi-hydrokloridia. Keitetään 5 tuntia refluksoiden, erotetaan imulla ja haihdutetaan kuiviin. Jäännös liuotetaan metanoliin ja bentsyyli-ryhmä poistetaan katalyyttisesti normaaliolosuhteissa. Suodatetaan ja tislataan, jäännös liuotetaan kuumaan asetonitriiliin, lisätään laskettu määrä eetteripitoista suolahappoa ja annetaan jäähtyä hitaasti. 1-/2-(3,5-dihydroksifenyyli)-2-hydroksietyyliamino/-3-/4-tolyylioksi/-propanoli-2-hydrokloridin saostuneet kiteet erotetaan imulla ja kuivataan; sp. 169 - 170°C.

Esimerkki 6

1-/2-(4-hydroksifenyyli)-2-hydroksi-etyyliamino/-3-/2-metoksifenoksi/-propanoli-2-sulfaatti

19,9 g 1-amino-2-(2-metoksifenoksi)-propanoli-2-yhdistettä ja 28,6 g 4-bentsyylioksi-fenyyli-glyoksaali-puoliasetaalia (sp. 77 - 80°C)

liuotetaan lämmittämällä 40°C:een 500 ml:aan metanolia. Liuoksen annetaan seistä yön yli huoneen lämpötilassa. Seuraavana päivänä jäähdytetään -10°C:een ja lisätään annoksittain 7,4 g natriumboori-hydridiä. Lämpötila ei saa tällöin eikä 5-tuntisen jälkireagoinnin aikana nousta yli 0°C. Annetaan seistä yön yli kylmäkaapissa ja erotetaan saostuneet 1-/2-(4-bentsyylioksifenyyli)-2-hydroksi-etyyli-amino/-3-/2-metoksifenoksi/-propanoli-2-kiteet. Liuotetaan 20-kertaiseen metanolimäärään, lisätään palladium/hiiltä ja bentsyyli-suojaryhmä poistetaan hydraamalla katalyyttisesti. Katalyytti erotetaan suodattamalla, liuotin tislataan pois tyhjiössä, jäännös liuotetaan lämpimänä pieneen määrään alkoholia ja lisätään laskettu määrä väkevää rikkihappoa. 1-/2-(4-hydroksifenyyli)-2-hydroksi-etyyli-amino/-3-/2-metoksifenoksi/-propanoli-2-sulfaatti kiteytyi hitaasti, erotetaan imulla ja sen jälkeen kuivataan; sp. 187 - 188°C.

Esimerkki 7

1-/2-(4-hydroksifenyyli)-2-hydroksi-etyyliamino/-3-/4-karboksamidofenoksi/-propanoli-2-hydrokloridi

a) 14,9 g 1-bentsyyliamino-3-(4-karboksamido-fenyyli^{oksi})-propanoni-2-yhdistettä ja 11,3 g 4-(bentsyylioksifenyyli)-etyleenioksidia keitetään 8 tuntia refluksoiden 100 ml:ssa alkoholia. Annetaan jälkireagoida yön yli huoneen lämpötilassa ja lisätään sen jälkeen 2 g natriumboorihydridiä. Sen jälkeen sekoitetaan 2 tuntia huoneen lämpötilassa ja tämän jälkeen 2 tuntia 70°C:ssa. Alkoholi tislataan pois tyhjiössä, jäännökseen lisätään vettä ja tehdään happameksi etikkahapolla. Sen jälkeen säädetään ammoniakilla alkaliseksi ja ravistellaan useita kertoja etyyliasetaatin kanssa. Liuotin tislataan pois tyhjiössä, jäännös liuotetaan kiehumislämpötilassa isopropanoliin ja jäähdytetään hitaasti. Saostuneet 1-/2-(4-bentsyylioksifenyyli)-2-hydroksi-N-bentsyyli-etyyliamino/-3-/4-karboksamidofenoksi/-propanoli-2-kiteet erotetaan jonkin ajan kuluttua imulla ja kuivataan; sp. 111 - 112°C.

b) Kohdassa a) saatu dibentsyyliyhdiste liuotetaan 10-kertaiseen metanolimäärään ja bentsyyliyhmät poistetaan katalyyttisesti lisäämällä palladium/hiiltä. Sen jälkeen kun vetyä on kulunut laskettu määrä, katalyytti erotetaan suodattamalla, liuotin tislataan pois tyhjiössä, jäännös liuotetaan alkoholiin ja lisätään laskettu määrä

eetteripitoista suolahappoa. 1-/2-(4-hydroksi-fenyyli)-2-hydroksi-etyyliamino/-3-(4-karbamidofenoksi)-propanoli-2-hydrokloridi kiteytyi. Erotetaan imulla ja kuivataan kiertoilmakuivauskaapissa; sp. 179 - 180°C.

Esimerkki 8

1-/2-(4-hydroksifenyyli)-2-hydroksi-etyyliamino/-3-fenoksipropanoli-2-fumaraatti

10,2 g 4-bentsyylioksi-N-/(2-hydroksi-3-fenoksi)-propyyli/-N-bentsyyli-mantelihiappoamia liuotetaan 200 ml:aan absoluuttista tetrahydrofuraania. Liuokseen lisätään samalla sekoittaen ja samanaikaisesti johtamalla typpeä 10 g litiumalumiinihydridiä. Keitetään 5 tuntia refluksoiden, jäähdytetään ja ylimääräinen litiumalumiinihydridi hajotetaan lisäämällä hitaasti vettä. Dekantoidaan ja haihdutetaan kuiviin. Jäännös otetaan etanoliin ja bentsyyli-ryhmä poistetaan lisäämällä palladium/hiiltä. Sen jälkeen kun vetyä on kulunut laskettu määrä, katalyytti erotetaan suodattamalla, haihdutetaan tyhjiössä, otetaan pieneen määrään alkoholia ja lisätään kuumaan alkoholiliuokseen laskettu määrä fumaarihappoa. Jäähdytettäessä saadaan 1-/2-(4-hydroksifenyyli)-2-hydroksi-etyyliamino/-3-fenoksi-propanoli-2-fumaraattia (sp. 186°C).

Esimerkki 9

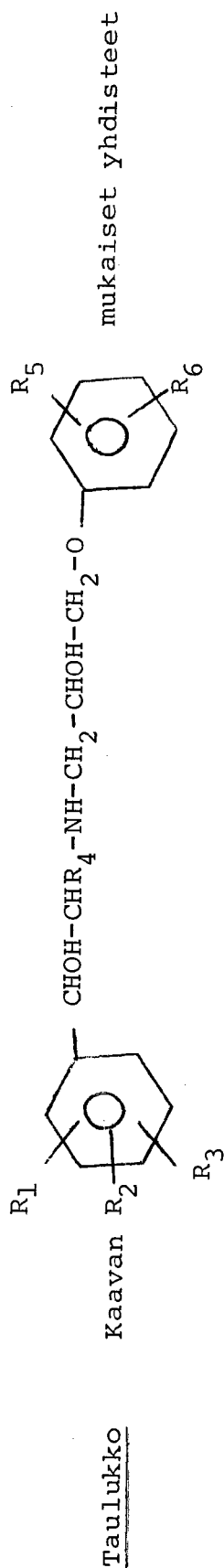
1-/2-(3,4-dikloorifenyyli)-2-hydroksi-etyyliamino/-3-fenoksi-propanoli-2-formiaatti

Liuokseen, joka sisältää 6 g 3-/2-(3,4-dikloorifenyyli)-2-hydroksi-etyyliamino/-5-fenoksimetyylioksatsolidinonia 50 ml:ssa etanolia, lisätään 10 g kaliumhydroksidia ja 20 ml vettä ja kuumennetaan refluksoiden 90 minuuttia. Jäähdyttämisen jälkeen alkoholi tislataan pois tyhjiössä. Vesifaasi uutetaan kaksi kertaa eetterillä, eetterifaasit pestään vedellä ja kuivataan magnesiumsulfaattilla. Eetterin poistamisen jälkeen jäännös liuotetaan pieneen määrään etanolia ja lisätään muurahaishappoa ja hitaasti eetteriä. Formiaatti kiteytyy värittömänä.

Esimerkki 101-(2-fenylyli-2-hydroksi-etyyliamino)-3-(2-syanofenoksi)-propanoli-2-hydrokloridi

2 g 1-(2-fenylyli-2-hydroksietyyli)-atsetidinoli-3-yhdistettä liuotetaan 15 ml:aan bentsyylialkoholia ja lisätään 1,25 g 2-syanofenolia ja 0,1 g kaliumhydroksidia. Tämän jälkeen kuumennetaan sekoittaen 5 tuntia noin 140°C:ssa. Jäähdyttämisen jälkeen lisätään eetteriä ja ravistellaan 3 kertaa 15 ml:n kanssa 2n suolahappoa. Vesifaasi pestään eetterillä ja säädetään alkaliseksi natriumhydroksidilla. Emäksinen osa otetaan eetteriin ja pestään vedellä. Orgaaninen faasi kuivataan magnesiumsulfaatilla, minkä jälkeen eetteri tislataan pois. Emäksinen jäännös liuotetaan etyyliasetaattiin ja siihen lisätään eetteripitoista suolahappoa, kunnes reaktio on heikosti hapan. Hydrokloridi saadaan värittöminä kiteinä.

Edellisten esimerkkien mukaisesti valmistetaan myös taulukossa esitetyt yhdisteet:

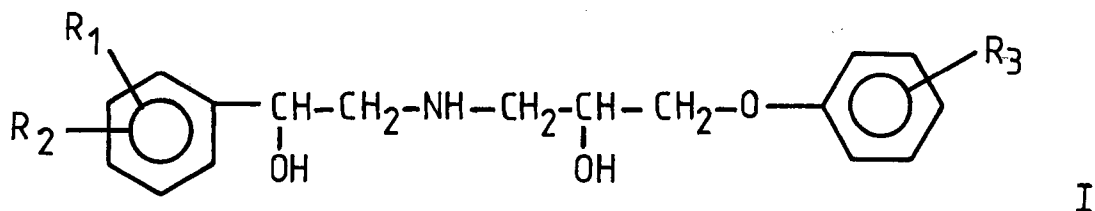


N:o	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	Suola [*] /sp. /°C/
1	H	H	H	CH ₃ (erytro)	2-CN	H	Cl /169-170
2	H	H	H	CH ₃ (treo)	2-CN	H	FU /177-179
3	4-OH	3-OH	2-CH ₃	H	4-CH ₃	H	Cl /244 (haj.)
4	4-OH	H	H	H	3-CN	H	Cl/154-156
5	4-OH	H	H	H	2-CH ₃	H	FU/123-125
6	4-OH	H	H	H	2-CN	H	Cl/135-136
7	4-OH	H	H	H	4-CN	H	Cl/157-159
8	3-OH	H	H	H	2-CH ₃	H	FU/122
9	3-OH	5-OH	H	H	4-CN	H	FU/152-155
10	4-OH	H	H	H	4-OCH ₃	H	Cl/142-143
11	4-OH	H	H	H	3-OCH ₃	4-OCH ₃	Cl/177-179
12	3-Cl	4-Cl	H	H	H	H	FO/189-190
13	4-OH	3-NH ₂	H	H	2-CH ₃	H	Cl/210 (haj.)
14	4-OH	3-NH-COCH ₃	H	H	2-CH ₃	H	Cl/158-159
15	4-OH	H	H	H	4-CH ₂ -CONH ₂	H	FU/171-172
16	4-OH	3-OCH ₃	H	H	4-CH ₃	3-CH ₃	Cl/148-149
17	4-OH	3-CONH ₂	H	H	3 (4-CH ₃)	H	Cl/195-196
18	4-OH	H	H	CH ₃ (erytro)	4-CN	H	Cl/161-164
19	4-OH	H	H	CH ₃ (treo)	4-CN	H	Cl/169-171

* CL; hydrokloridi FU: Fumaraatti FO:formiaatti

Patenttivaatimus

Menetelmä valmistaa farmakologisesti arvokkaita 2-fenyyli-2-hydroksietyyliamiini-johdannaisia, joiden kaava on



jossa

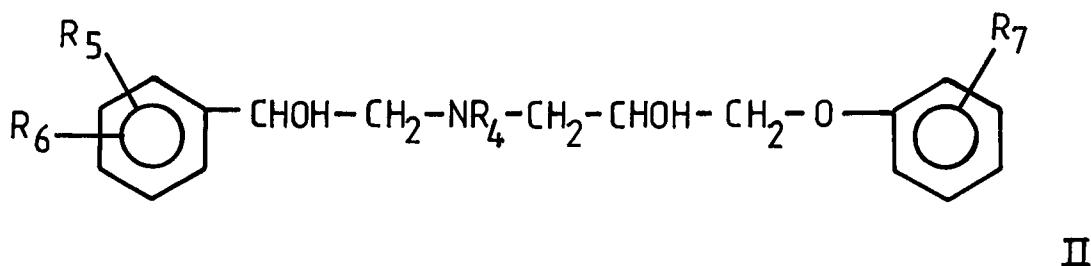
R_1 on OH, CONH_2 tai OCH_3 ,

R_2 on H tai OH,

R_3 on CH_3 , OCH_3 tai CN,

rasemaatteina, rasemaattiseoksina ja yksittäisinä optisina anti-podeina, sekä näiden suloina, t u n n e t t u siitä, että

a) suojaryhmä tai suojaryhmät lohkaistaan hydrogenolyttisesti tai hydrolyyttisesti kaavan II mukaisesta yhdisteestä



jossa

R_4 on vety tai aryyli-metyyliryhmä,

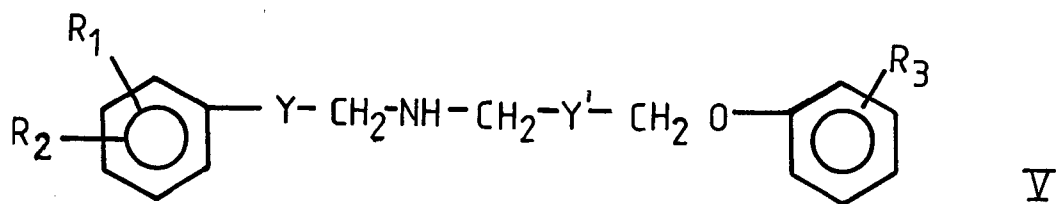
R_5 tarkoittaa samaa kuin R_1 tai hydrogenolyttisesti tai hydrolyyttisesti lohkaistavissa olevalla suojaryhmällä substituoitua hydroksi- tai aminoryhmää,

R_6 tarkoittaa samaa kuin R_2 tai hydrogenolyttisesti tai hydrolyyttisesti lohkaistavissa olevalla suojaryhmällä substituoitua hydroksiryhmää,

R_7 tarkoittaa samaa kuin R_3 tai hydrogenolyttisesti tai hydrolyyttisesti lohkaistavissa olevalla suojaryhmällä substituoitua hydroksi- tai aminoryhmää

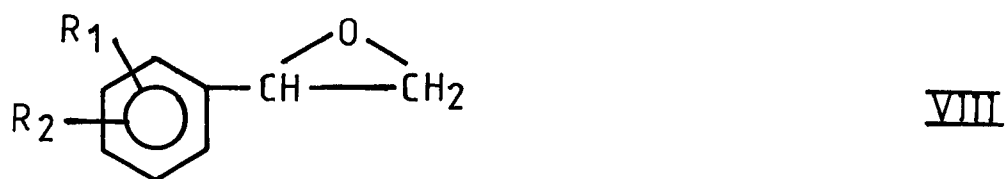
jolloin ainakin yksi ryhmistä $R_4 - R_7$ on suojaryhmä tai sisältää suojaryhmän, tai että

b) pelkistetään karbonyyliryhmä kaavan V mukaisessa yhdisteessä

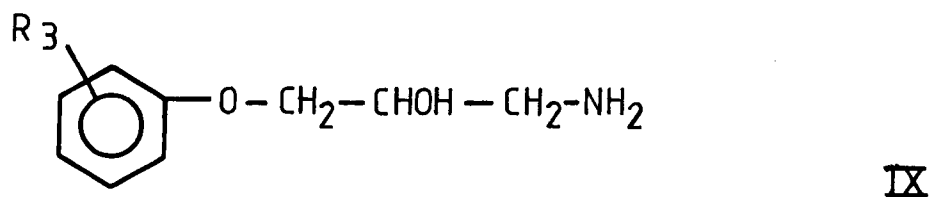


jossa toinen ryhmistä Y ja Y' on ryhmä $-CO-$, ja toinen on ryhmä $-CHOH-$, tai että

c) kaavan VIII mukainen yhdiste

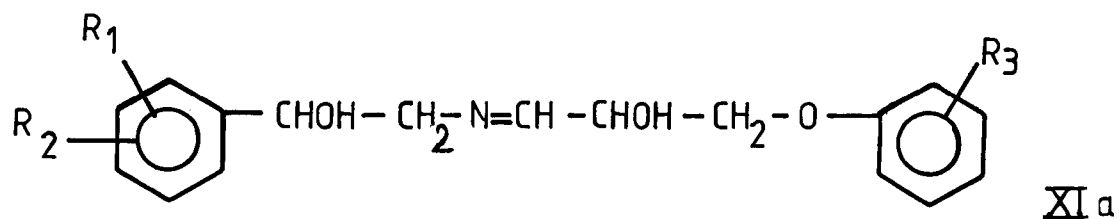


saatetaan reagoimaan kaavan IX mukaisen yhdisteen kanssa

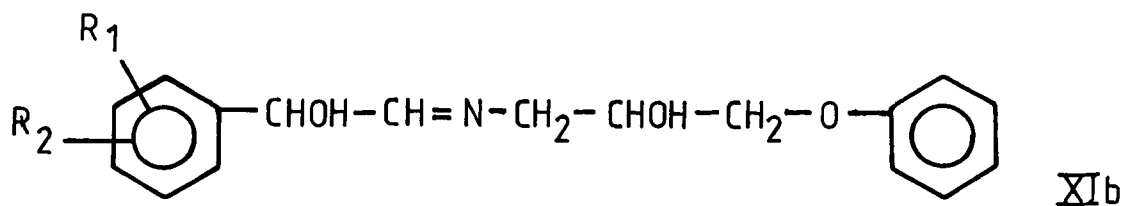


tai että

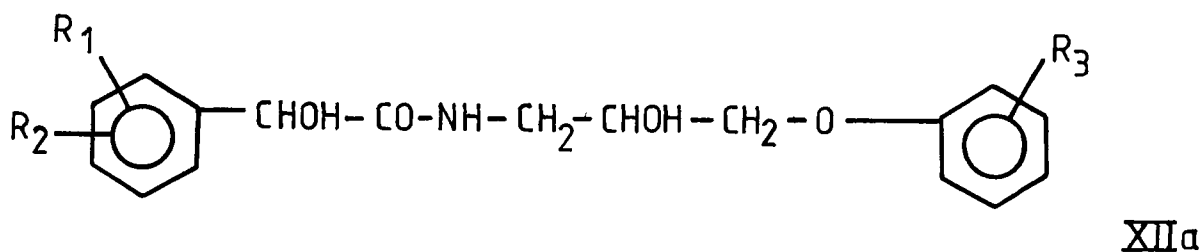
d) kaavan Xla mukainen Schiff'in emäs



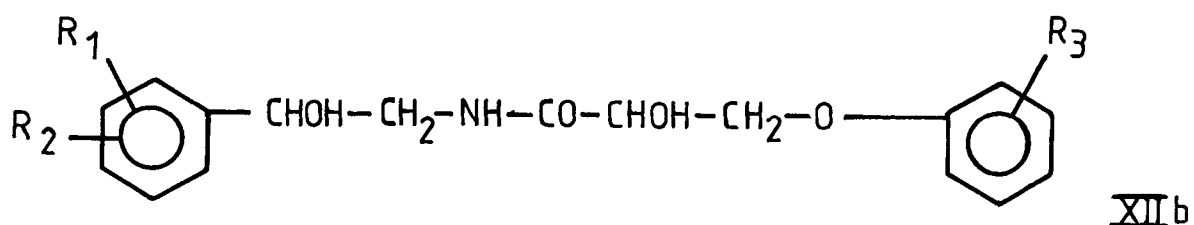
tai



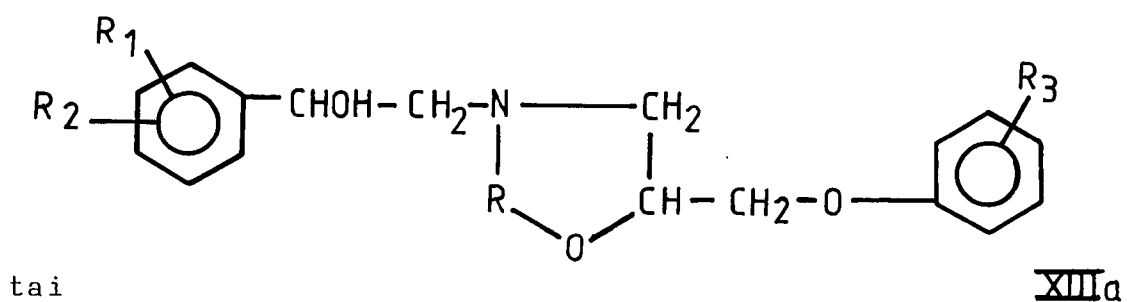
pelkistetään vedyllä ja tavanomaisilla hydrauskatalyyteillä tai kompleksisilla hydrideillä, tai että
e) kaavan XIIa tai XIIb mukainen happoamidi



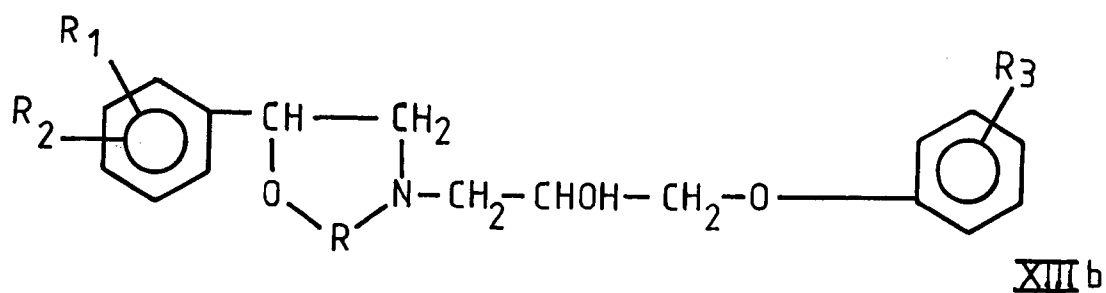
tai



pelkistetään kompleksisilla hydrideillä, tai että
f) hydrolysoidaan kaavan XIIIa tai XIIIb mukainen oksatsolidinoni tai oksatsolidiini

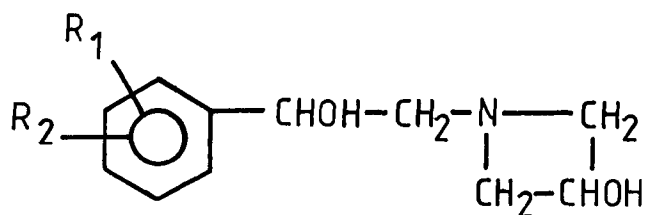


tai



tai että

g) kaavan XVIII mukainen atsetidinoli



XVIII

saatetaan alkalihydroksidin läsnäollessa reagoimaan kaavan XIX mukaisten fenolien kanssa

ja että saadut rasemaatit haluttaessa erotetaan tavanomaisin menetelmin optisesti aktiivisiksi yhdisteiksi ja/tai että haluttaessa ensiksi saadut kaavan I mukaiset emäkset muunnetaan tavanomaisilla menetelmillä suoloiksi tai suoloina saadut kaavan I mukaiset yhdisteet muunnetaan muiden happojen suoloiksi tai vapaiksi emäksiksi.

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar

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

Suomi - Finland P 42094 (07C 93/06), K 62055, H 2510/68
H 2145/69 (07C 93,

Iso-Britannia - Storbritannien _____

Norja - Norge _____

Ranska - Frankrike _____

Ruotsi - Sverige _____

Saksa - BRD - Tyskland _____

Sveitsi - Schweiz _____

Tanska - Danmark _____

USA _____

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

*Journal of Medicinal Chemistry, H.L. Hoefle et al.,
vol 18 (1975), no 2 s. 148-152*

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

Pekki Vartiainen

Allekirjoitus