(19) SUOMI - FINLAND
(FI)

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

(10) **FI 792123 A7**

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

(21) Patenttihakemus - Patentansökan - Patent application 792123

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

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **05.07.1979**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **05.07.1979**

(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

13.07.1978 LU 79.970

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •**Continental Pharma,** 135, avenue Louise Bryssel, Belgium, BELGIA, (BE)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •**Lambelin, Georges,** TOWN UNKNOWN, BELGIA, (BE)
2 •**Roncucci, Romeo,** TOWN UNKNOWN, BELGIA, (BE)
3 •**Roba, Joseph,** TOWN UNKNOWN, BELGIA, (BE)
4 •**Gillet, Claude,** Belgium, BELGIA, (BE)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

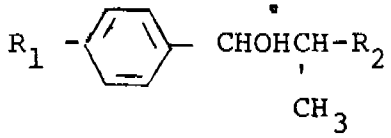
Leitzinger Oy, High Tech Center, Tammasaarenkatu 1, 00180 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention
1-fenyyli-1-propanolin johdannaisia.
Derivater av 1-fenyl- 1-propanol.

Continental Pharma
135, avenue Louise
Brussels
Belgia

1-fenyyli-1-propanolin johdannaisia. - Derivater av 1-fenyl-1-propanol.

Tämän keksinnön kohteena ovat yleiskaavan I mukaiset 1-fenyyli-1-propanolijohdokset



(I)

jossa:

(a) R_1 on vety, suoraketjuinen tai haarautunut alkyylitio (C_1-C_3), suoraketjuinen tai haarautunut alkyylisulfinyyli (C_1-C_3), suoraketjuinen tai haarautunut alkyylisulfonyyli (C_1-C_3) tai merkaptoradikaali;

(b) R_2 on:

b-1 hydroksiradikaali;

b-2 okso-2-pyrrolidinyyli-1 radikaali, joka voi olla substituoitu hydroksiryhmällä;

b-3 NHR_3 radikaali, jossa R_3 on:

- vety
- suoraketjuinen tai haarautunut alkyyli (C_6-C_{16}) radikaali tai suoraketjuinen alkyyli (C_2-C_4) radikaali, joka on substituoitu fenyyli- tai fenoksiryhmällä, edellyttäen, että R_1 ei ole alkyylitioradikaali

- suoraketjuinen tai haarautunut alkyyli (C_1-C_7) radikaali, joka on substituoitu alemmalla karboksi- tai karbalkoksi (C_1-C_3) ryhmällä ω-asemassa;

sekä näiden johdosten toksittomat ja farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat ja esterit.

Suositeltu keksinnön mukainen yhdisteluokka käsittää kaavan I mukaiset johdokset, joissa:

(a) R_1 on suoraketjuinen tai haarautunut alkyylitio (C_1-C_3) radikaali

(b) R_2 on NHR_3 radikaali, jossa R_3 on suoraketjuinen tai haarautunut alkyyli (C_1-C_3) radikaali, joka on substituoitu karboksi- tai karbometoksiryhmällä ω-asemassa.

Keksinnön mukaisten yhdisteiden toinen suositeltu luokka käsittää kaavan I mukaiset johdokset, joissa:

(a) R_1 on suoraketjuinen tai haarautunut alkyylisulfinyyli (C_1-C_3) radikaali

(b) R_2 on NHR_3 radikaali, jossa R_3 on suoraketjuinen tai haarautunut alkyyli (C_6-C_{14}) radikaali, suoraketjuinen alkyyli (C_1-C_3) radikaali, joka on substituoitu karboksi- tai karbometoksiryhmällä ω-asemassa.

Keksinnön mukaisista yhdisteistä ovat esimerkkejä:

1-(4-isopropyylisulfinyylifenyyli)-2-n-oktyyliamino-1-propanoli.
1-(4-isopropyylitiofenyyli)-2-/3-(metoksikarbonyyli)propyyliamino/-1-propanoli.
1-(4-isopropyylitiofenyyli)-2-/3-(karboksi)propyyliamino/-1-propanoli.
1-(4-metyylitiofenyyli)-2-/3-(metoksikarbonyyli)propyyliamino/-1-propanoli.
1-(4-metyylitiofenyyli)-2-/3-(karboksi)propyyliamino/-1-propanoli.
1-(4-isopropyylisulfinyylifenyyli)-2-/3-(metoksikarbonyyli)propyyliamino/-1-propanoli.
1-(4-isopropyylisulfinyylifenyyli)-2-/1-(2-oksopyrrolidinyyli)/-1-propanoli.
1-(4-merkaptofenyyli)-2-n.oktyyliamino-1-propanoli.

Kaavan I mukaiset johdokset voidaan eristää suoloina, erityisesti hydroklorideina ja sulfaatteina.

Kaavan I mukaiset johdokset voidaan muuntaa tavanomaisilla menetelmillä suoloiksi happojen kanssa, ja kun johdokset saadaan suoraan suoloina, ne voidaan myös muuntaa vapaiksi emäksiksi tai suoloiksi muiden happojen kanssa.

Farmaseuttisesti hyväksyttäviä toksittomia happoadditiosuoloja voidaan keksinnön mukaisesti muodostaa erityisesti seruaavien sopivien happojen kanssa: Epäorgaaniset hapot, esimerkiksi suola-, rikki- tai fosforihappo tai orgaaniset hapot, kuten alifaattiset, sykloalifaattiset, aromaattiset, aralifaattiset tai heterosykliset hapot, karboksyylihapot tai sulfonihapot, esimerkiksi muurahais-, etikka-, propioni-, meripihka-, glykoli-, glukoni-, maito-, omena-, viini-, sitruuna-, askorbiini-, glukuroni-, maleiini-, fumaari-, palorypäle-, asparagiini-, glutamiini-, bentsoe-, antraniili-, hydroksibentsoe-, salisyyli-, fenyylietikka-, manteli-, emboni-, metaanisulfoni-, etaanisulfoni-, pantateeni-, tolueenisulfoni-, sulfaniili-, sykloheksyyliaminosulfoni-, stearііni-, algiini-, β-hydroksipropioni-, β-hydroksivoi-, oksaali-, maloni-, galaktari-, galakturonihappo. Nämä suolat voivat olla myös peräisin aminohapoista, jotka ovat neutraaleja tai mahdollisesti eivät, kuten lysiinistä, glysiinistä, arginiinista, ornitiinista, asparagiinista, glutamiinista, alaniinista, valiinista treoniinista, seriinistä, leusiinista, kysteiinistä ja vastaavista.

Useimmissa keksinnön mukaisissa tuotteissa on kaksi asymmetriakeskustaa. Johdoksilla, joissa R_1 on alkyylisulfinyyliradikaali, on kolme asymmetriakeskusta.

Kun keksinnön mukaisissa tuotteissa on kaksi asymmetriakeskusta, voidaan vastaavasti saada kaksi rasemaattia, jotka vastaavat erytro- ja treo-konfiguraatioita; nämä kaksi rasemaattia voidaan erottaa tavanomaisilla menetelmillä, esimerkiksi muodostamalla diastereoisomeerisuolat optisesti aktiivisilla hapoilla, kuten viini-, diasetyyli-, tartraniili-, dibentsoyyliviini-, ditoluoyyliviinihapoilla ja erottamalla diastereoisomeeriseos kiteyttämällä, tislaamalla, kromatografisesti ja sen jälkeen vapauttamalla näistä suoloista optisesti aktiiviset emäkset.

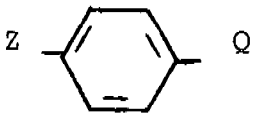
Kun keksinnön mukaisissa tuotteissa on kolme asymmetriakeskusta, voidaan saada kahdeksan optista isomeeriä. Näiden seosten erottamiseen

voidaan käyttää samoja menetelmiä.

Keksinnön mukaisia kaikkein aktiivisimpia johdoksia voidaan siten käyttää seoksina, joissa useita diastereomeerejä kyseeseen tulevissa eri suhteissa, tai enantiomeeripareina yhtä suurissa suhteissa (raseeminen seos) tai eri suurissa suhteissa tai myös optisesti puhtaina yhdisteinä. Suositeltuja ovat kuitenkin konfiguraatioltaan erytrojohdokset, kun propanoliketjussa on kaksi asymmetristä hiiliatomia.

Tämän keksinnön kohteena on myös edellä mainittujen 1-fenyyli-1-ropanolijohdosten ja vastaavien suolojen ja estereiden valmistusmenetelmä

Menetelmälle on tunnusomaista, että vastaavaksi kaavan I mukaiseksi yhdisteeksi muunnetaan kaavan II mukainen yhdiste



(II)

jossa Z on jokin edellä määritelty substituentti R_1 tai ryhmä YS, jossa Y on vedyllä korvattavissa oleva suojaryhmä, ja Q on jokin seuraavista ryhmistä:

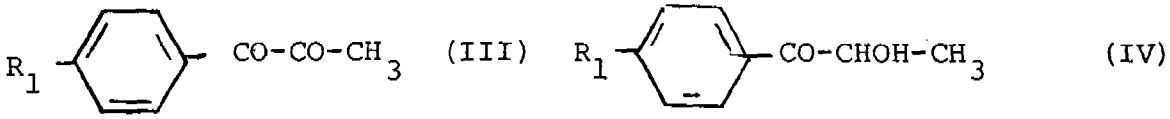
$-CO-CO-CH_3$;

$-CO-HOH-CH_3$; $-CO-\underset{\underset{CH_3}{|}}{CH}-X$; $-\underset{O}{CH-CH}-CH_3$; $-CO-\underset{\underset{CH_3}{|}}{CH}-NHR_3$;

$-CHOH-\underset{\underset{CH_3}{|}}{CH}-X$; $-CHOH-\underset{\underset{CH_3}{|}}{CH}-R_2$,

jossa R_2 ja R_3 tarkoittavat samaa kuin edellä ja X on halogeeniatomi, kuten Cl, Br, F.

Kaavan I mukaiset johdokset, joissa R_2 on hydroksiryhmä, saadaan edullisesti pelkistämällä vastaavat yleiskaavojen III ja IV mukaiset ketonit

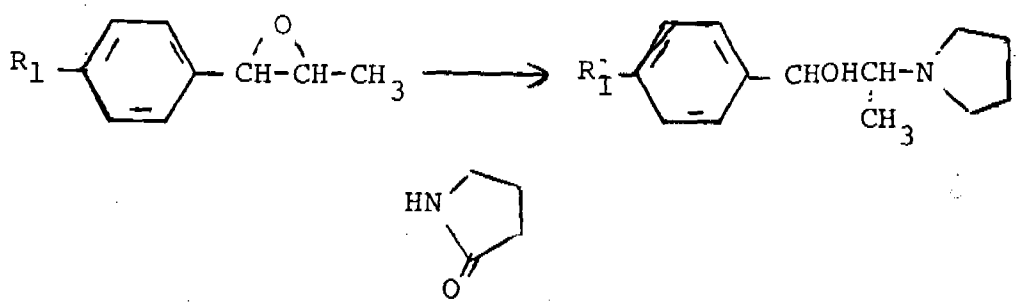


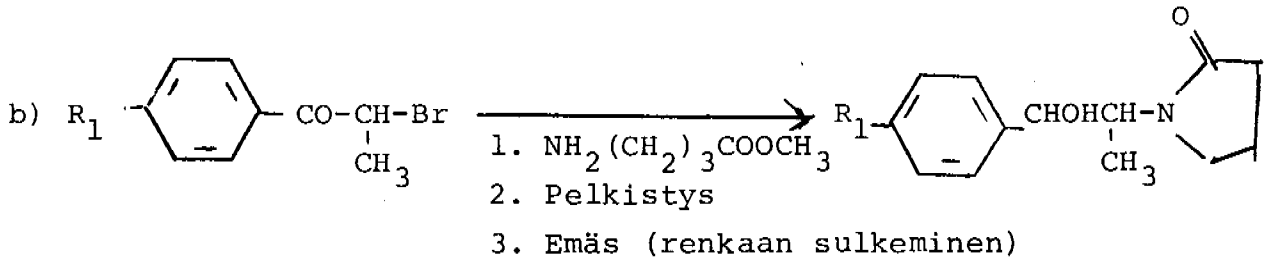
jossa R_1 tarkoittaa samaa kuin edellä.

Tämä pelkistys voidaan suorittaa tavalliseen tapaan, esimerkiksi hydridien, joita ovat esimerkiksi $NaBH_4$, $LiAlH_4$, $LiAl(Oalkyyli)_3H$, AlH_3, $(alkyyli)_2AlH$, $Nab(OCH_3)_3H$, $LiBH_3CN$, B_2H_6, $(alkyyli)_3SnH$, $(alkyyli)_3SiH$ tai NaH vaikutuksesta liuottimissa, kuten eetterissä, tetrahydrofuraanissa, etanolissa, metanolissa, diglyymissä, tolueenissa tai ksyleenissä, alkalimetallien, kuten natriumin tai litiumin vaikutuksesta liuottimessa, kuten ammoniakissa tai etanolissa, vedyn vaikutuksesta hydrauskatalyyttien, kuten platinan tai palladiumin läsnäollessa liuottimissa, kuten etanolissa, tai alumiinialkoksidien, kuten alumiini-isopropoksidin vaikutuksesta liuottimessa, kuten isopropanolissa.

Jos yleiskaavojen III ja IV mukaisten ketonien pelkistysmenetelmä ei ole stereoselektiivinen, erytro/treo-seokset erotetaan tavanomaisilla menetelmillä (esimerkiksi tislaamalla tai levy- tai pylväskromatograafisesti).

Yleiskaavan I mukaiset yhdisteet, joissa R_2 on okso-2-pyrrolidinyyli-1-rengas, joka on valinnaisesti substituoitu hydroksiryhmällä, saadaan edullisesti seuraavien reaktiokaavioiden mukaisesti:

a) 

b) 

R_1 tarkoittaa näissä kaavioissa samaa kuin edellä.

Epoksidin kondensaatio 2-pyrrolidinonin kanssa reaktiossa (2) suoritetaan helposti joko ilman liuotinta, jolloin vaihtoehtoisesti käytetään ylimäärää 2-pyrrolidinonia, tai liuottimien, kuten esimerkiksi metanolin tai etanolin läsnäollessa.

Tällä menetelmällä voidaan saada alkoholeja, joilla on treo-konfiguraatio.

α-bromiketonin kondensaatio ω-aminovoihapon esterin kanssa reaktiossa (b) tapahtuu liuottimessa, kuten metanolissa, etanolissa, kloroformissa, asetonitriilissä, bentseenissä tai niiden seoksessa, parhaiten huoneen lämpötilassa.

Pelkistys voidaan suorittaa myös alkalimetallien hydrideillä, erityisesti $NaNH_4$:llä, liuottimessa, kuten metanolissa tai etanolissa huoneen lämpötilassa.

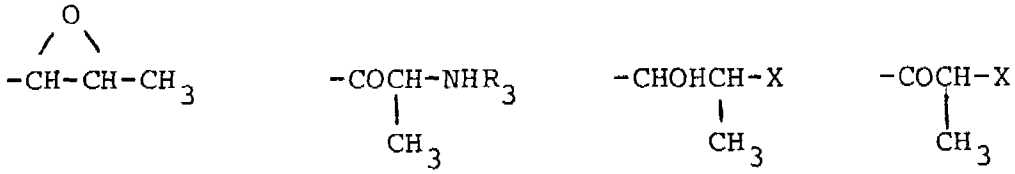
Renkaan sulkeminen pyrrolidinoniksi voi tapahtua orgaanisen tai epäorgaanisen emäksen, esimerkiksi alkoksidin tai natrium- tai kaliumhydroksidin vaikutuksesta alkoholipitoisessa tai vesi-alkoholipitoisessa liuottimessa, kuten metanolissa, etanolissa tai isopropanolissa lämpötilassa, joka on huoneen lämpötilan ja valitun liuottimen refluksointilämpötilan välillä, parhaiten kuitenkin huoneen lämpötilassa.

Tällä menetelmällä voidaan valmistaa alkoholeja, joilla on erytro-konfiguraatio.

Yleiskaavan I mukaiset yhdisteet, joissa R_2 on NHR_3:n tapainen radikaali, voidaan valmistaa yleiskaavan V mukaisesta yhdisteestä

(V)

tai vaihtoehtoisesti ryhmästä Q riippuen, tämän kaavan mukaisen yhdisteen suolasta, jossa R_2 tarkoittaa samaa kuin edellä, ja Q on jokin seuraavista ryhmistä:

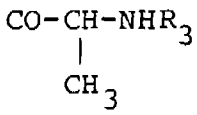


R_3 tarkoittaa näissä kaavoissa samaa kuin edellä, ja X on halogeeniatomi.

Tämä menetelmä voidaan suorittaa kahden suoritusmuodon mukaisesti, jotka oleellisesti määräytyvät lähtötuotteesta, so. ryhmästä Q kaavassa V.

Suoritusmuoto A

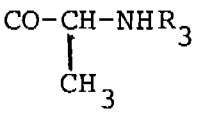
Ensimmäisessä tavassa pelkistetään kaavan V mukainen α-aminoketoni, jossa Q on



R_3 tarkoittaa samaa kuin edellä.

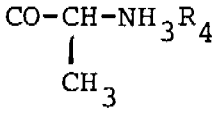
Tämä reaktio voidaan suorittaa tavalliseen tapaan, helpoimmin esimerkiksi alkalimetallihydridien, kuten natriumboorihydridin vaikutuksesta liuottimessa, kuten metanolissa tai etanolissa, parhaiten alhaisessa lämpötilassa, tai alumiini- tai litiumhydridin vaikutuksesta liuoksessa, kuten dietyylieetterissä tai tetrahydrofuraanissa, tai alumiinialkoksidin, kuten alumiinipropoksidin vaikutuksesta liuottimessa, kuten isopropanolissa, parhaiten sen refluksoituessa. Pelkistys voidaan suorittaa myös hydraamalla katalyytin, kuten palladiumin hiilellä, Raney-nikkelin, platinaoksidin läsnäollessa liuottimessa, kuten metanolissa, etanolissa, dioksaanissa.

Kuten edellä mainittiin, kaikkein mielenkiintoisimmilla keksinnön tuotteilla voi olla kaksi erytro- ja treo-konfiguraatiota. Valitsemalla sopivalla tavalla aminoketoni-lähtöaine ja pelkistysolosuhteet voidaan kumpaakin näistä kahdesta muodosta saada stereoselektiivisesti. Siten pelkistämällä aminoketoni, jossa Q on



päästään edellä yleisesti kuvatuissa olosuhteissa aminoalkoholin, jolla on erytro-konfiguraatio.

Yhdisteen, jolla on treo-konfiguraatio, valmistamiseksi pelkistetään aminoketoni, jossa Q on:

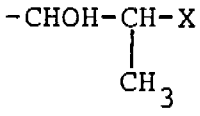


jossa R_3 tarkoittaa samaa kuin edellä ja R_4 on suojaryhmä, joka voidaan myöhemmin poistaa hydrolysoimalla tai hydrogenolysoimalla, kuten bentsyyli-, trityyli-, asetyyli-, formyyli-, bentshydrdyyliryhmä; tämä pelkistys suoritetaan tällöin parhaiten alkalimetallihydridien, kuten natriumboorihydridin vaikutuksesta tai alumiinilitiumhydridin vaikutuksesta.

Aminoketoni-lähtöaineisiin päästään helposti, esimerkiksi antamalla amiinin R_3NH_2 tai R_3R_4NH vaikuttaa α-halogeeniketoniin liuottimessa, kuten eetterissä, bentseenissä, kloroformissa, dioksaanissa, metanolissa, isopropanolissa tai asetonitriilissä.

Suoritusmuoto B

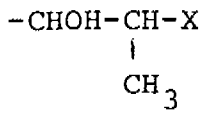
Tässä valmistusmenetelmässä yleiskaavan V mukainen yhdiste, jossa Q on

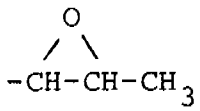


saatetaan reagoimaan amiinin R_3NH_2 kanssa, joissa kaavoissa R_3 ja X tarkoittavat samaa kuin edellä.

Tämä reaktio suoritetaan liuottimessa, kuten alkoholeissa, klorformissa, dioksaanissa, hiilitetrakloridissa, helpoimmin muodostuneen halogeenihydridin poistavan aineen, kuten epäorgaanisten tai orgaanisten emästen läsnäollessa tai kun mukana on ylimäärä amiinia.

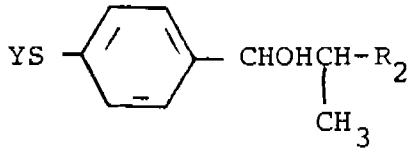
Yleisesti tiedetään, että näissä tapauksissa



muodostaa ensin  -tyyppisen oksiraanirenkaan, joka reagoi amiiniyhdisteen kanssa.

Oheinen menetelmä kattaa siten myös aminoalkoholien valmistamisen oksiraaneista.

Yleiskaavan I mukaiset yhdisteet, joissa R_1 on merkaptoradikaali, voidaan saada yleiskaavan VI mukaisista yhdisteistä:

 (VI)

jossa R_2 tarkoittaa samaa kuin edellä ja Y on suojaryhmä, joka voidaan korvata vedyllä kirjallisuudessa yleisesti tunnetuilla menetelmillä, esimerkiksi alkyyliryhmä, kuten isopropyyli-, bentsyyli- tai substituoitu bentsyyliryhmä, joka voidaan poistaa alkalimetallin, kuten natriumin tai litiumin vaikutuksesta liuottimessa, kuten ammonoakissa, tai vedyn vaikutuksesta hydrauskatalyyttien läsnäollessa tai lyijydiasetaatin tai fluorivetyhapon vaikutuksesta, difenyylimetyyliryhmä, joka on substituoitu tai jota ei voida poistaa happojen, kuten trifluorietikkahapon tai bormivetyhapon vaikutuksesta, trifenyylimetyyliryhmä, joka on substituoitu tai jota ei voida poistaa happojen, kuten suolahapon tai bromivetyhapon vaikutuksesta tai $HgCl_2$, $AgNO_3$ tai $Hg(OAc)_2$ tapaisten agenssien vaikutuksesta, bentsyylitiometyyliryhmä, joka voidaan poistaa hapettavien aineiden, kuten $HgCl_2$:n tai $Hg(OAc)_2$:n vaikutuksesta, asetamidometyyliryhmä, joka voidaan poistaa esimerkiksi elohopeasuoloilla, karboksimetyyliryhmä, joka voidaan poistaa hapettavilla aineilla happamessa mediumissa, tai tetrahydropuranyyli- tai tetrahydrofuranyyliryhmä, joka voidaan poistaa hapettamalla $AgNO_3$, Ir, SO_2Cl_2, $(SCN)_2$-Zn tapaisilla aineilla tai hapoilla.

Yleiskaavan I mukaiset yhdisteet, joissa R_1 on alkyylisulfinyyli- tai alkyylisulfonyyliradikaali, voidaan saada yleiskaavan I mukaisista yhdisteistä, joissa R_1 on alkyylitioradikaali, hapettamalla kirjalli-

suudessa yleisesti tunnetuilla menetelmillä. Tämä hapettaminen voidaan suorittaa missä tahansa keksinnön mukaisten tuotteiden synteesivaiheessa.

Sulfoksidien valmistamiseksi voidaan käyttää hapettavia aineita, kuten jodia, bromia vedessä tai asetaatti-ionien läsnäollessa tai kompleksina pyridiinin kanssa, perhappoja, kuten peretikka-, monoperftaali- tai N-klooriperbentsoehappoja, N-halosukkinimidejä, kuten N-bromisukkinimidiä, hypokloriitteja, kuten natrium, t-butyyli tai isopropyylihypokloriitteja, perjodaatteja, kuten natriumperjodaattia, vetyperoksidia etikkahappoanhydridin läsnäollessa tai vanadiinihemipentoksidin läsnäollessa t-butanolissa, nitraatteja, kuten asetyylinitraattia tai ammonium- ja seriumnitraattia, oksideja, kuten kromi(VI)oksidia pyridiinissä tai vanadiinihemipentoksidia hapen läsnäollessa tai typpihemipentoksidia, peroksidaaseja, otsonia, happea singletti- tai triplettitilassa, happoja, kuten typpihappoa, kromihappoa tai Caro-happoa tai myös muita aineita, kuten sulfuryylikloridia, 1-klooribentsotriatsolia, kloramiinia, N-kloori-nailon 66, jodibentseenidikloridia, jodi-isobentseeniä, jodobentseenidiasetaattia, N-klooritriatsolia, 2,4,4,6-tetrabromisykloheksadienonia tai auriinihappoa ($HAuCl_4$). Nämä hapetusreaktiot voidaan suorittaa liuottimessa, kuten esimerkiksi vedessä, etikkahapossa, kloroformissa dikloorimetaanissa, hiilitetrakloridissa, metanolissa, t-butanolissa tai asetonissa.

Sulfonien valmistamiseksi käytetään hapettavia aineita, kuten vetyperoksidia, parhaiten zirkoniumsuolojen läsnäollessa, perhappoja, kuten peretikka-, monoperftaali- ja m-klooriperbentsoehappoja (kun hapetetaan perhapoilla käytetään edullisesti transiittimetallipohjaisia katalyyttejä), kaliumpermanganaattia happamessa tai emäksisessä mediumissa, natrium- tai kaliumbikromaattia, osmiumtetroksidia seleenioksidia, t-butyylihypokloriittia, typpihappoa, otsonia, happea, edullisesti iridium- tai rodiumsuolojen läsnäollessa, jodibentseenidikloridia, perjodihappoa tai hapettamalla sähkökemiallisesti. Nämä reaktiot suoritetaan liuottimissa, kuten vedessä, etikkahapossa, kloroformissa, dikloorimetaanissa, metanolissa, etanolissa, isopropanolissa, t-butanolissa, dioksaanissa tai asetonissa.

Eräissä tapauksissa voi olla edullista suorittaa edellä kuvatut hapetusreaktiot yleiskaavan I mukaisilla yhdisteillä, joissa R_1 on alkyylitioryhmä ja joissa hapetusaineelle herkät funktiot on suojatt

esimerkiksi muodostamalla estereitä hydroksiryhmien tapauksessa tai ketaaleja ketoniryhmien tapauksessa.

Jäljempänä on annettu yksityiskohtaisia esimerkkejä eräiden keksinnön mukaisten 1-fenyyli-1-propanolijohdosten valmistamisesta. Näiden esimerkkien päätavoitteena on havainnollistaa täydellisemmin keksinnön mukaisen menetelmän tunnusmerkkejä.

Esimerkki 1

1-(4-isopropyylisulfinyylifenyyli)-2-n-oktyyliaminopropanoli

(Taulukko I, n:o 6)

Liuokseen, jossa on 14 g 1-(4-isopropyylitiofenyyli)-2-n-oktyyliaminopropanolia 250 ml:ssa kloroformia, lisätään hitaasti 6,4 g m-klooriperbentsoehappoa. Seosta sekoitetaan yön yli huoneen lämpötilassa, pestään kyllästetyllä natriumvetykarbonaatin vesiliuoksella ja haihdutetaan tyhjiössä.

Näin saatu jäännös käsitellään 50 ml:lla etteriä ja suodatetaan. Orgaaninen faasi kuivataan magnesiumsulfaatilla, suodatetaan ja haihdutetaan. Öljymäinen jäännös kuivataan tyhjiössä yön yli, liuotetaan uudelleen vedettömään eetteriin ja hydrokloridi saadaan johtamalla tämän jäännöksen läpi kuiva virta kaasumaista HCl. Kiteytetään uudelleen metanolin ja eetterin seoksesta, jolloin saadaan 8,4 g tuotetta. Saanto: 60 %; sp. (^{o}C): 167 - 169 (sulamispiste).

2-desimaalinen analyysi

	C	H	N
Laskettu, %	61,59	9,30	3,59
Saatu, %	61,28	9,05	3,45

Esimerkki 2

1-(4-isopropyylitiofenyyli)-2-/1-(2-oksopyrrolidinyyli)/-1-propanoli

(Taulukko I, n:o 7)

a) 2-metyyli-3-(4-isopropyylitiofenyyli)-oksiraani

Liuokseen, joka sisältää 28,5 g 2-bromi-1-(4-isopropyylitiofenyyli)-1-propanonia, 350 ml etnaolia ja 125 ml etoksietanolia, lisätään hitaasti 3,83 g $NaBH_4$ 25 ml:ssa vettä -25°C:ssa samalla sekoittaen. Sen jälkeen kun lisäys on suoritettu, seoksen annetaan hitaasti lämmetä jälleen huoneen lämpötilaan ja sekoittamista jatketaan 1,30 tuntia. Tämän jälkeen lisätään hitaasti 3,8 g kaliumhydroksidia 40 ml:ssa vettä ja sekoittamista jatketaan tämän jälkeen 30 minuuttia. Reaktioseos laimennetaan vedellä ja uutetaan kloroformilla. Kloroformiliuokset otetaan talteen, kuivataan ja suodatetaan, minkä jälkeen liuotin poistetaan tislaamalla tyhjiössä. Näin saadaan 23,6 g öljyä, joka tislataan tyhjiössä uudelleen. Paino: 19,2 g; saanto: 65 %; kp. 81 - 84°C (0,7 mm); NMR-spektri vastaa 2-metyyli-3-(4-isopropyylitiofenyyli)oksiraanin rakennetta.

b) 1-(4-isopropyylitiofenyyli)-2-/1-(2-oksopyrrolidinyyli)/-1-propanoli

10,4 g edellä saatua tuotetta, 4,35 g 2-pyrrolidinonia ja 0,5 g natriumhydroksidia kuumennetaan typen alla 17 tuntia 120°C:ssa. Jäähdyttämisen jälkeen näin saatu öljy tehdään kiinteäksi lisäämällä petrolieetteriä. Tämä kiinteä aine suodatetaan, pestään minimimäärällä petrolieetteriä, kuivataan ja kiteytetään uudelleen dietyylieetterissä. Näin saadaan 4,68 g tuotetta. Saanto: 45 %; sp. (°C): 115 - 116.

Rakenne vahvistetaan massaspektrometrilla ja NMR:llä (treo-konfiguraatio).

2-desimaalinen analyysi

	C	H	N
Laskettu, %	65,49	7,90	4,77
Saatu, %	65,45	7,80	4,70

Esimerkki 3

1-4-isopropyylisulfonyylifenyyli-(2-/1-(2-oksopyrrolidinyyli)/-1-propanoli

(Taulukko I, n:o 9)

Liuos, joka sisältää 2,93 g 1-(4-isopropyylitiofenyyli)-2-/1-(2-oksopyrrolidinyyli)/-1-propanolia, 6,5 ml etikkahappoa ja 6,5 ml 30-pro-

senttista vetyperoksidia, kuumennetaan vähitellen 85 - 90°C:een ja pidetään tässä lämpötilassa 2 tuntia. Jäähdyttämisen jälkeen lisätään hitaasti liuos, jossa on 6 g $Na_2S_2O_5$ 15 ml:ssa vettä, minkä jälkeen laimennetaan 50 ml:lla vettä. Jäännös uutetaan kloroformilla, orgaaninen faasi kuivataan magnesiumsulfaatilla, suodatetaan ja haihdutetaan. Näin saatu öljymäinen jäännös tehdään kiinteäksi lisäämällä petrolieetteriä ja kiteytetään uudelleen eetterin ja metanolin seoksesta.

Näin saadaan 1,95 g tuotetta. Sp. (°C: 170,5.

2-desimaalinen analyysi

	C	H	N
Laskettu, %	59,5	7,12	4,30
Saatu, %	58,95	7,15	4,10

NMR-spektri vahvistaa treo-konfiguraation.

Esimerkki 4

1-(4-isopropyylitiofenyyli)-2-/3-(karbometoksi)propyyliamino/-1-propanoli

(Taulukko I, n:o 13)

17 g 2-bromi-1-(4-isopropyylitiofenyyli)-1-propanonia, 200 ml metanolia, 17,3 ml trietyyliamiinia ja 10 g metyyli ω-aminobutyraattia (hydrokloridi) refluksoidaan 17 tuntia.

Sen jälkeen liuos jäähdytetään 5°C:een ja lisätään hitaasti 4,5 g natriumboorihydridiä. Reaktioseosta sekoitetaan tämän jälkeen yön yli huoneen lämpötilassa. Liuotin haihdutetaan tyhjiössä ja laimennetaan jäännös vedellä, minkä jälkeen uutetaan kloroformilla. Kloroformiliuokset otetaan talteen, kuivataan ja suodatetaan, minkä jälkeen liuotin poistetaan tislaamalla tyhjiössä. Näin saadaan 13,4 g raakatuotetta; tästä raakatuotteesta, josta ensin valmistetaa hydrokloridi dietyylieetterin ja metanolin seoksessa (50/50), saadaa 12,4 g tuotetta. Saanto: 58 %; sp. (°C): 175,6.

Rakenne on vahvistettu massaspektrometrisesti.

2-desimaalinen analyysi

	C	H	N
Laskettu, %	56,41	7,79	3,87
Saatu, %	56,10	7,65	3,75

NMR-spektri vahvistaa erytro-konfiguraation.

Esimerkki 5

1-(4-isopropyylitiofenyyli)-2-/3-(karboksi)propyyliamino/-1-propanoli

(Taulukko I, n:o 23)

7 g 1-(4-isopropyylitiofenyyli)-2-/3-metoksikarbonyyli)propyyliamino/-1-propanolia liuotetaan 70 ml:aan vettä ja siihen lisätään 7 ml väkevää suolahappoa. Liuosta kuumennetaan 1 tunti 80°C:ssa, minkä jälkeen sen annetaan jäähtyä ja liuotin poistetaan tyhjiössä. Kiteytetään metanolin ja eetterin seoksesta.
Paino: 4,5 g; Saanto: 68 %; Sp. (°C): 197,5.

2-desimaalinen analyysi:

	C	H	N
Laskettu, %	55,24	7,53	4,03
Tulos, %	55,35	7,50	3,80

Esimerkki 6

1-(4-isopropyylitiofenyyli)-2-/1-(2-oksopyrrolidinyyli)/-1-porpanoli (erytro)

(Taulukko I, n:o 24)

6 g 1-(4-isopropyylitiofenyyli-2-/3-(karboksi)propyyliamino/-1-propanolia liuotetaan seokseen, jossa on 100 ml metanolia ja 50 ml vettä. pH säädetään arvoon 13 lisäämällä 10N natriumhydroksidiliuosta. Sekoitetaan 1 tunti huoneen lämpötilassa, minkä jälkeen metanoli haihdutetaan, uutetaan kloroformilla ja orgaaninen faasi kuivataan magnesiumsulfaatilla ja liuotin haihdutetaan. Tuote jähmettyy petrolieetterissä, minkä jälkeen se kiteytetään uudelleen eetterillä.

Tuotetta saadaan talteen 1,3 g eli 27 % saannolla. Sp. (^{o}C): 80. Rakenne vahvistetaan NMR- ja massaspektrometrialla (erytro-konfiguraatio).

2-desimaalinen analyysi:

	C	H	N
Laskettu, %	65,49	7,90	4,77
Tulos, %	65,15	7,70	4,75

Esimerkki 7

1-(4-isopropyylitiofenyyli)-1,2-propaanidioli

(Taulukko I, n:o 18)

170 g 1-(4-isopropyylitiofenyyli)-2-hydroksi-1-propanonia liuotetaan 1500 ml:aan metanolia, sen jälkeen jäähdytetään 0°C:een ja lisätään hitaasti 57,4 g natriumboorihydridiä samalla sekoittaen yön yli huoneen lämpötilassa. Liuotin haihdutetaan, laimennetaan vedellä ja sen jälkeen uutetaan kloroformilla ja kuivataan magnesiumsulfaatilla. Liuottimen haihduttamisen jälkeen kiteytetään uudelleen bentseenin ja heksaanin seoksesta.
Paino: 66,8 g; saanto: 39 %; sp. (^{o}C) 83 - 85.

NMR-spektri vahvistaa erytro-konfiguraation täten saadulle tuotteelle.

2-desimaalinen analyysi:

	C	H
Laskettu, %	63,68	8,01
Saatu, %	63,50	8,05

Esimerkki 8

1-(4-merkaptofenyyli)-2-n-oktyyliamino-1-propanoli

(Taulukko I, n:o 40)

Liuokseen, jossa on 5,25 g litiumia, 1000 ml nestemäistä ammoniakkia ja 500 ml tetrahydrofuraania, lisätään hitaasti liuos, jossa on 16 g 1-(4-isopropyylitiofenyyli)-2-n-oktyyliamino-1-propanolia ja 500 ml tetrahydrofuraania. Kun lisäys on suoritettu, sekoittamista jatketaa

vielä noin 15 minuuttia, minkä jälkeen lisätään pieninä annoksina 16 g ammoniumkloridia.

Ammoniakki haihdutetaan hitaasti vesihauteella ja jäännös laimennetaan vedellä. Näin saatu kiinteä aine suodatetaan ja kiteytetään uudelleen metanolista.

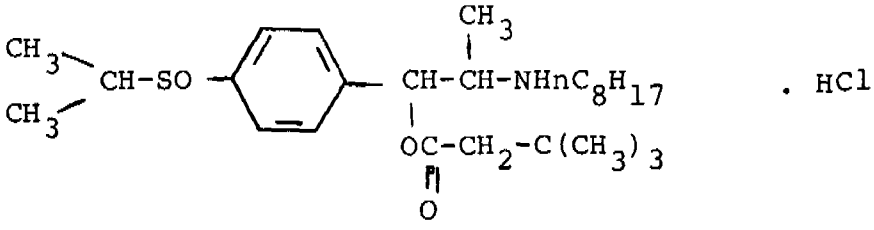
Saadaan 12 g 1-(4-merkaptofenyyli)-2-n-oktyyliamino-1-propanolia. Sp. (°C): 110 - 112; saanto: 82,1 %.

2-desimaalinen analyysi

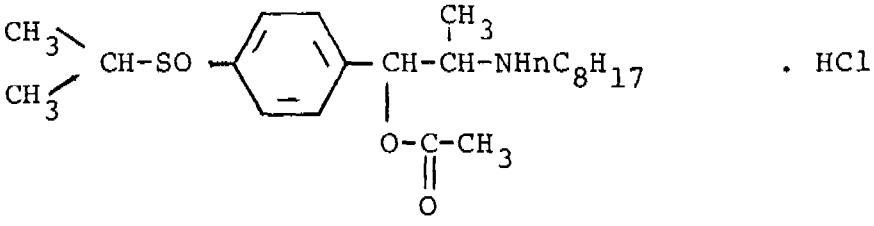
	C	H	N
Laskettu, %	69,10	9,90	4,74
Saatu, %	69,40	10,10	4,60

Kuten edellä mainittiin, keksinnön mukaiset johdokset voivat olla joko suoloina tai estereinä.

Yksittäisistä estereistä mainittakoon esterit, joilla on seuraavat kaavat:



Sp. (°C): 112 - 114



Sp. (°C): 148,5 - 150

Seuraavassa taulukossa on annettu esimerkeissä mainittujen johdosten sekä eräiden muiden keksinnön mukaisesti valmistettujen johdosten sulamispisteet.

Esimerkki 9

1-(4-isopropyylitio)-2-[1-(2-oksopyrrolidinyyli)]-1-propanoli

28,9 g 1-(4-iropropyylitio)-2-bromi-1-propanolia liuotettiin 200 ml:aan etanolia, käsiteltiin 17 g:lla 2-pyrrolidinonia ja refluksoitiin seitsemän tuntia.

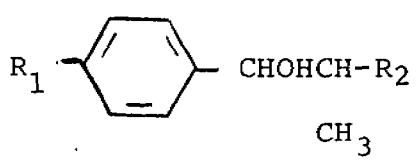
Liuos ja amiinin ylimäärä poistettiin tyhjöllä.

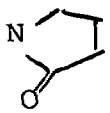
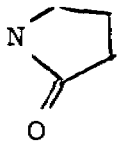
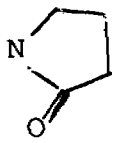
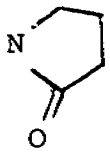
Jäännös käsiteltiin 1,2 ekvivalentilla NaOH, vesifaasi uutettiin kloroformilla ja kuivattiin $MgSO_4$:lla.

Liuotin poistettiin alennetussa paineessa ja tuote uudelleen kiteytettiin dietyylieetteristä. Saanto: 10,26 g (35 %).
S.p.: 113,5 - 114°C.

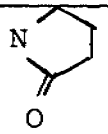
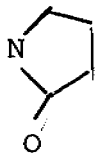
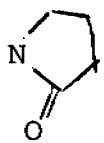
Analyysi:		C	H	N
	laskettu %	65,49	7,90	4,77
	saatu %	65,37	7,95	4,80

Taulukko I

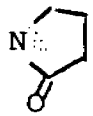
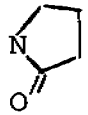
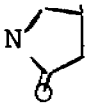
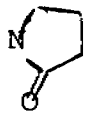
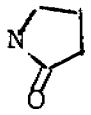
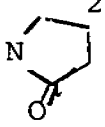
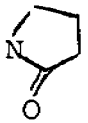


N:o	R_1	R_2	sp. (^oC) (1)(2) (sulamispiste)
1	$isoC_3H_7SO_2$	NH_2	251-252 (MeOH-asetoni) (3)(4)
2	HS	OH	75-78 (C_6H_6) (4)
3	$isoC_3H_7SO_2$	OH	öljy (6)
4	HS	NH_2	209-211 (MeOH-eetteri) (3)(4)
5	$isoC_3H_7SO_2$	$NHnC_8H_{17}$	68-69 (petrolieetteri) (4)
6	$isoC_3H_7SO$	$NHnC_8H_{17}$	167-169 (MeOH-eetteri) (3)(4)
7	$isoC_3H_7S$		115-116 (eetteri) (5)
8	$isoC_3H_7SO$		146-148 (asetoni) (5)
9	$isoC_3H_7SO_2$		170,5 (MeOH-eetteri) (5)
10	H		107,2 (C_6H_6-peterolieetteri (5)

Taulukko I (jatk.)

Nro	R_1	R_2	sp. (^oC) (1) (2)
11	CH_3S		121,2 ($CHCl_3$-petrolieetteri) (5)
12	CH_3SO_2		158-159 (MeOH-eetteri) (5)
13	$isoC_3H_7S$	$NH(CH_2)_3COOCH_3$	175,6 (MeOH) (3) (4)
14	CH_3S	$NH(CH_2)_3COOCH_3$	168-169 (MeOH) (3) (4)
15	$isoC_3H_7SO$	NH_2	190-191 (MeOH-asetoni) (3) (4)
16	$isoC_3H_7S$	$NHCH_2COOH$	161-163 (MeOH-eetteri) (3) (4)
17	$isoC_3H_7S$	$NHCH_2COOCH_3$	171 (MeOH-eetteri) (3) (4)
18	$isoC_3H_7S$	OH	83-85 (C_6H_6-heksaani) (4)
19	$isoC_3H_7SO$	OH	öljy (4) (5)
20	$isoC_3H_7SO_2$	$NH(CH_2)_2COOCH_3$	182,8 (MeOH-eetteri) (3) (4)
21	$isoC_3H_7SO_2$	$NH(CH_2)_2COOH$	190-192 (MeOH-eetteri) (3) (4)
22	CH_3S	$NH(CH_2)_3COOH$	190,5-191 (MeOH) (3) (4)
23	$isoC_3H_7S$	$NH(CH_2)_3COOH$	197,5 (MeOH-eetteri) (3) (4)
24	$isoC_3H_7S$		80 (eetteri) (4)

Taulukko I (jatk.)

N:o	R_1	R_2	Sp. (^oC) (1) (2)
25	H		121-122 (heksaani) (4)
26	$isoC_3H_7SO_2$		175 (MeOH-eetteri) (4)
27	$isoC_3H_7SO$		114-115 (eetteri) (4)
28	CH_3SO_2		159-160 (MeOH-eetteri) (4)
29	CH_3S		90-92 (MeOH-eetteri) (4)
30	$isoC_3H_7SO$	$NH(CH_2)_3COOCH_3$	152-154 (MeOH-eeteri) (3) (4)
31	$isoC_3H_7SO$	$NHCH_2COOCH_3$	85-86 (MeOH) (3) (4)
32	C_2H_5S		104 9 (C_6H_6-eetteri) (5)
33	C_2H_5SO		121 2 (asetoni) (5)
34	$isoC_3H_7SO$	$NH(CH_2)_3COOH$	197-198 (MeOH) (3) (4)
35	$isoC_3H_7SO$	$NHnC_{14}H_{29}$	143-146 (3) (4)

Taulukko I (jatk.)

N:o	R_1	R_2	Sp. (^oC) (1) (2)
36	$isoC_3H_7SO$	$NH(CH_2)_4$	167-168 (3) (4)
37	$isoC_3H_7SO$	$NH(CH_2)_2O$	143-144 (3) (4)
38	CH_3SO	$NH(CH_2)_3COOCH_3$	169-170 (asetoni) (3) (4)
39	$isoC_3H_7SO$	$NHCH(CH_3)-nC_6H_{13}$	139-141 (asetoni) (3) (4)
40	HS	$NHnC_8H_{17}$	110-112 (MeOH) (4)
41	$isoC_3H_7S$	$NH(CH_2)_5COOCH_3$	199-201 (MeOH-eetteri) (3) (4)
42	$isoC_3H_7SO$	$NH(CH_2)_5COOCH_3$	160 (MeOH-eetteri) (3) (4)
43	$isoC_3H_7S$	$NH(CH_2)_5COOH$	175-177 (MeOH) (3) (4)
44	$isoC_3H_7SO$	$NH(CH_2)_5COOH$	175 (MeOH-asetoni) (3) (4)
45	$isoC_3H_7SO_2$		öljy
46	$isoC_3H_7SO_2$	$NH(CH_2)_2COOC_2H_5$	165-167 (EtOH-eetteri) (3) (4)
47	$isoC_3H_7S$	NH_2	97-98 (eetteri-petrolieetteri) (4)

(1) Uudelleenkiteytysliuotin on annettu suluissa.
(2) Alkuaineista analysoitiin hiili, vety ja typpi ja analyysin tulokset vastaavat teoreettisia arvoja.
(3) Hydrokloridin sulamispiste.
(4) Erytro-konfiguraatio.
(5) Treo-konfiguraatio.
(6) Erytro/treo-seos.

Keksinnön mukaisilal yhdisteillä, samalla kun ne ovat vain vähän toksisia, on kardiovaskulaariseen systeemiin kohdistuvia aktiivisuuksia, erityisesti antispasmodinen, antihypertensiivinen, periferiaalinen vasodilatatorinen aktiivisuus, hypolipideminen, normolipoproteiininen, antitromboottinen aktiivisuus, verihiutaleiden kasautumista inhiboiva aktiivisuus. Siten ne voivat olla erityisen hyödyllisiä hoidettaessa kardiovaskulaarisia tiloja, jotka liittyvät tai eivät liity ateroskelroosiin. Lisäksi ne voivat olla myös hyödyllisiä aineita, jotka stimuloivat serebraalista metabolia, tai trankvillantteina.

Käyttäytymiseen kohdistuvaa vaikutusta on tutkittu käyttämällä S. Irwin'in (Gordon Res. Conf. on Medicinal Chem., 133, 1959) menetelmästä peräisin olevaa menetelmää. Yhdisteet annettiin intragastrisen koettimen avulla oraalisesti suspensiona 1-prosenttisessa trakanttikumissa 5 koirashiiriryhmälle (CCD1-kanta, Charles River, pidetty paastossa 18 tuntia). Mikäli käytettävissä oleva ainemäärä salli, annokset olivat 3000, 1000 ja 300 mg/kg. Kun yhdiste oli aktiivinen, lääkkeen vaikutus tarkistettiin annoksilla 100, 30, 10 ja mahdollisesti 3 mg/kg. Käyttäytymistä tutkittiin 2, 4, 6 ja 24 tuntia käsittelyn jälkeen. Tarkkailua jatkettiin, kun oireet olivat jäljellä kyseisellä hetkellä. Kuolleisuudet rekisteröitiin 14 päivän aikana käsittelyn jälkeen. LD_{50}-arvot laskettiin Hitchfield'in ja Wilcoxon'in menetelmällä (J. Pharmacol Exp. Ther., 96, 99, 1949) ja ilmoitettiin mg/kg:na.

Käyttäytymiseen kohdistuvasta vaikutuksesta saadut tulokset antavat pienimmän aktiivisen annoksen mg/kg:na (MAD) ja havaitun sympatomatologian. LD_{50}-arvot on annettu luotettavuusrajoineen ($p = 0,95$). Näissä olosuhteissa havaittiin selvä aktiivisuustaso, erityisesti yhdisteillä 6, 13 ja 20.

Antihyperstensiivinen aktiivisuus testattiin antamalla yhdisteitä suun kautta spontaanisesti hypertensioituneille anestetisoimattomille rotille, joiden systolinen valtimopaine mitattiin kokkidiaalisen keskivaltimon tasolla pletysmograafisella meneteomällä (J. Roba, G. Lambelin, A.F. De Schaepdryver, Arch. int. Pharmacodyn. 200, 182, 1972). Valtimopaine mitattiin joka 30. minuutti alkaen 2 tuntia ennenkuin testattavia tuotteita annettiin suun kautta 60 mg/kg tai annettiin plasebota (1 % tragánttikumi) ulottuen aina 3 tuntiin asti antamisen jälkeen.

Kokeessa käytettiin vain rottia, joiden systolinen paine oli 180 - 220 mm Hg. Kutakin tuotetta kohden käytettiin kaksi rottaa. Toimenpiteet suorittava henkilö ei tuntenut käsittelyjä. Antihypertensiivisille vaikutuksille annettiin pisteluku ja sen jälkeen indeksi. Testijärjestelmä oli seuraava:

O	:	aleneminen < 10 mm Hg
+	:	aleneminen 10 - 20 mm Hg
++	:	aleneminen 20 - 30 mm Hg
+++	:	aleneminen 30 - 50 mm Hg
++++	:	aleneminen > 50 mm Hg.

Indeksi laskettiin kertomalla käsittelyn jälkeen joka 30. minuutti mitattu systolisen paineen erð (cm Hg) 30 - 180 minuutin aikavälejä vastaavalla kertoimella 1 - 6.

Koeolosuhteissa α-metyylidopan pisteluku on +++ (47) 100 mg/kg annoksella; reserpiini: +++ (53) 3 mg/kg annoksella; ja gunetidiini: +++ (62) 60 mg/kg annoksella.

Erityisesti tuotteilla 6 ja 7 oli näissä kokeissa mielenkiintoinen antihypertensiivinen aktiivisuus.

Tuotteiden periferiaalinen vasodilatatorinen aktiivisuus mitattiin anestetisoidulla koiralla reisivaltimon verenkierron tasolla. Tätä tarkoitusta varten reisivaltimoa, jonka sivuhaarat oli ligaturoitu, perfuusioitiin tasaisella, aortasta saadulla verivirralla. Reisival-

timon tasolla mitattu perfuusiopaine vaihteli siten perfuusioidun alueen vastuksen funktiona. Testattavat tuotteet ja vastaavat liuottimet injisoitiin suoraan verivirtaan 30 mg/kg annoksella. Verenkierto pidettiin vakiona, jolloin vasodilataatio voitiin mitata perfuusiopaineen pienenemisen avulla. Jälkimmäiselle annettiin pisteluvut papaveriinin vaikutukseen verrattuna, jota pidettiin standardina ja jota injisoitiin yhden kerran neljän tuotteen ryhmää kohti.

Kun tuotteet olivat mielenkiintoisia, ne testattiin samoissa olosuhteissa eri annoksilla. Vasodilatatorinen aktiivisuus arvioitiin seuraavasti:

0	:	inaktiivinen aleneminen < 10 mm Hg
+	:	1/3 papaveriinin aktiivisuudesta
++	:	2/3 papaveriinin aktiivisuudesta
+++	:	sama aktiivisuus kuin papaveriinilla
++++	:	korkeampi aktiivisuus kuin papaveriinilla.

Keksinnön mukaisista tuotteista havaittiin erityisesti yhdisteillä 5, 6 ja 20 perferiaalinen vasodilatatoorinen aktiivisuus, joka oli yhtä suuri tai suurempi kuin papaveriinilla.

Testattujen yhdisteiden antispasmodinen aktiivisuus tutkittiin histamiinilla ja asetyylikoliinilla laukaistujen marsun ileumin supistumisten avulla. Näissä testeissä on mahdollista todeta antihistamiininen, antikolinerginen tai muskulotrooppinen aktiivisuus. Joka 5. minuutti sekä sitä ennen että sen jälkeen kun testattavia tuotteita oli injisoitu kasvavat annokset (10^{-7} M - 10^{-4} M) mitattiin supistuvaan aineeseen kohdistuva reaktio (sub-maksimaalinen konsentraatio). Testattavien tuotteiden vaikutuksen inhibiitioprosentti laskettiin ja kullekin kokeelle määritettiin graafisesti se teoreettinen konsentr tio, jossa inhibiitio oli 50 %. Nämä arvot ilmoitetaan -log IC_{50}:na (M Erityisesti yhdisteet 5 ja 6 olivat tässä kokeessa aktiivisia.

Verihiutaleiden kasautumista tutkittiin G.V.R. Born'in ja N.J. Cross'in (J. Physiol., 168, 178-195, 1973) turbidimetrisella menetelmällä. Runsashiutaleista plasmaa esi-inkuboitiin 4 minuuttia ennenkuin lisättiin induktori (Thrombofax). Vähäiset muutokset rekisteröitiin 10 minuutin aikana "Upchurch"-aggregometer-mittarilla. Kokeessa mitat-

tiin suurimpaan kasautumiseen kohdistuva inhibiitio. Tämä testi osoitti, että erityisesti yhdisteet 5, 6, 13 ja 14 olivat aktiivisia.

Lipolyysin inhibiition tutkimiseksi paastonneista rotista otettiin epididymaalista rasvaa. Adipoosikudoksen palasia (± 150 mg) inkuboitiin Krebs'in ja Ringer'in puskurissa, joka sisälsi 3 % häränseerumin albumiinia ja tutkittavaa ainetta. O-hetken näyte otettiin sen jälkeen, kun oli inkuboitu 30 minuuttia 37°C:ssa. Lipolyysin indusoimiseen käytettiin norepinefriiniä. Vapaiden aminohappojen määrä mitattiin 20 minuutin kuluttua inkuboinnista (Duncombe, W.G., Clin. Chim. Acta. 8, 122, 1964). Erityisesti yhdisteet 5, 6, 8 ja 13 olivat tässä kokeessa aktiivisia.

Kolestrolin biosynteesin inhibiitiota tutkittiin seuraavasti.

Rotanmaksan puskuroituja homogenaatteja rikastettiin sopivilla kofaktereilla. Tasaosia inkuboitiin 60 minuuttia yhdessä 1-^{14}C asetaatin ja tutkittavan yhdisteen kanssa. Mediumin saippuoimisen jälkeen sterolit uutettiin petrolieetterillä ja kuiva jäännös saostettiin digitoniinilla alkoholi-asetoniliuoksessa. Pyridiiniin liuotetun sakan ^{14}C-pitoisuus mitattiin nestetuikelaskimella N. Bucher'in kuvaamalla menetelmällä (J.Biol.Chem., 222, 1-15, 1956). Näissä olosuhteissa erityisesti yhdisteillä 1, 13 ja 15 oli huomattava aktiivisuus.

Synaptosomien bioamiinin ottoon kohdistuvaa inhibiitiota tutkittiin eristämällä rottien aivojen synaptosomit sen jälkeen, kun oli osittain subsellulaarisesti fraktioitu sakkaroosigradientissa (Gray R.G. ja Whittaker V.P., J.Anat. 92, 79, 1962). 5-HT:n (serotoniini) käyttöä tutkittiin seuraavasti.

Testattua tuotetta inkuboitiin 5 minuuttia synaptosomien kanssa, minkä jälkeen preparaattia inkuboitiin 5 minuuttia 37°C:ssa ^{14}C-5HT:n läsnäollessa, suodatettiin "Millipore"-suodattimella ja suodattimet pestiin jääkylmällä puskurilla. Suodattimien radioaktiivisuus mitattiin nestetuikelaskimella. Otettu määrä on 37°C:ssa

799123

mitatun radioaktiivisuuden ja 0°C:ssa mitatun radioaktiivisuuden välinen ero. Erityisesti yhdisteet 5, 6, 13 ja 14 olivat tässä kokeessa aktiivisia.

Edellä esitetyissä kokeissa on joillakin keksinnön mukaisilla yhdisteillä saatu seuraavassa taulukossa annetut arvot.

Yhdisteen nimi	Yhdisteen taulukko n:o	antihypertensiininen vaikutus	vasodilatatorinen vaikutus	verihiutaleiden agregoitumisvaikutus
1-(4-isopropyylisulfinyylifenyyli)-2-n.oktyytiamino-1-propanoli	6	+++(53)	+++	97
1-(4-isopropyylitiofenyyli)-2-[3-(metoksikarbonyyli)propyyliamino]-1-propanoli	13	0	++	98
1-(4-metyylitiofenyyli)-2-[3-(metoksikarbonyyli)-propyyliamino]-1-propanoli	14	0	++	100
1-(4-isopropyylisulfinyyli)-2-[3-karboksi)propyyliamino]-1-propanoli	34	++(21)	0	8
1-(4-merkaptofenyyli)-2-n.oktyyliamino-1-propanoli	40	+++(55)	++++	-

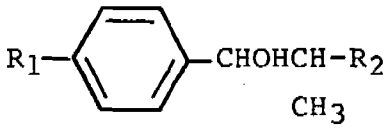
Keksinnön mukaiset aktiiviset yhdisteet voidaan antaa yhdessä erilaisten farmaseuttisten apuaineiden kanssa oraalisesti, parenteraalisesti tai rektaalisesti.

Oraaliseen antamiseen käytetään pillereitä, rakeita, pastilleja,

kapseleita sekä tabletteja ja kapseleita, joista aktiivinen aine vapautuu kontrolloidusti, ja myös kielenalaistabletteja, liuoksia, siirappeja, emulsioita, jotka sisältävät galeenisessa farmasiassa tavanomaisia lisäaineita tai apuaineita. Parenteraalisessa antamisessa käytetään steriiliä vettä tai öljyä, esimerkiksi maapähkinäöljyä tai etyylioleaattia. Rektaaliseen antamiseen käytetään lääkepuikkoja tai rektaalikapseleita.

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä valmistaa farmakologisesti aktiivisia 1-fenyyli-1-propanolijohdoksia, joiden kaavan (I)



(I)

jossa

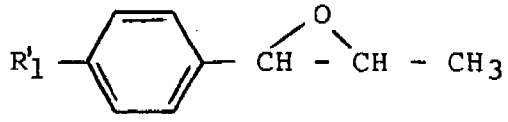
R_1 on suora tai haarautunut alkyylitio (C_1-C_3), suora tai haarautunut alkyylisulfinyyli (C_1-C_3), suora tai haarautunut alkyylisulfonyyli (C_1-C_3) tai merkapto,

R_2 on okso-2-pyrrolidinyyli-1-ryhmä, joka voi olla substituoitu hydroksiryhmällä tai NHR_3-ryhmä, jossa R_3 tarkoittaa:

- suora tai haarautunut alkyyli (C_6-C_{16}) tai suora alkyyli (C_2-C_4), joka on substituoitu fenyyli- tai fenoksiryhmällä, edellyttäen, R_1 ei ole alkyylitioryhmä,
- suora tai haarautunut alkyyli (C_1-C_7), joka on substituoitu alkempikarboksi- tai karbalkoksi (C_1-C_3)-ryhmällä ω-asemassa,

sekä näiden johdosten myrkyttömiä ja farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja ja estereitä, t u n n e t t u siitä, että

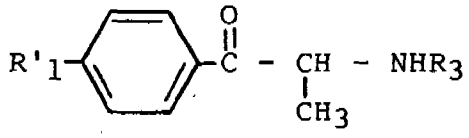
1) yhdiste, jonka kaava on



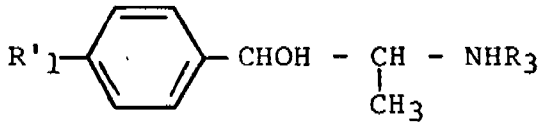
jossa

R'_1 on R_1, YS, YSO tai YSO_2, jossa Y on vedyllä tai alkyyli (C_1-C_3)-ryhmällä korvattava suojaryhmä, kondensoidaan 2-pyrrolidonin kanssa tai amiinin kanssa, jonka kaava on R_3NH_2, ilman liuotinta mahdollisesti käyttämällä 2-pyrrolidinonin tai amiinin ylimäärää, tai liuoksen, esimerkiksi metanolin tai etanolin läsnäollessa kaavan I mukaisen yhdisteen aikaansaamiseksi, jossa R_2 on okso-2-pyrrolodinyyli-1-ryhmä tai NHR_3, ja jos R'_1 on YS, YSO tai YSO_2, niin yhdisteen suojaus poistetaan alkalimetallilla, ja jos R'_1 on alkyylitio, alkyylisulfonyyli, YS tai YSO, tämä ryhmä ensin hapetetaan alkyylisulfinyyliksi, alkyylisulfonyyliksi, YSO tai YSO_2-ryhmäksi,

2) yhdiste, jonka kaava on

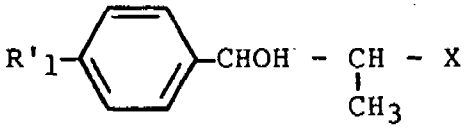


jossa
R'_1 on R_1, YS, YSO tai YSO_2, Y on vedyllä tai alkyyli (C_1-C_3)-ryhmällä korvattava suojaryhmä, pelkistetään yhdisteeksi, jonka kaava on



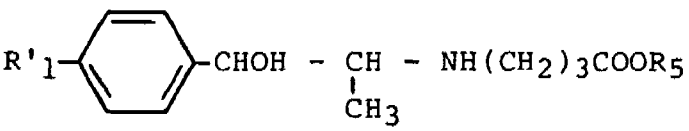
ja mikäli R'_1 on YS, YSO tai YSO_2, yhdisteestä poistetaan suojaus alkaalimetallilla ja jos R'_1 on alkyylitio, alkyylisulfinyyli, YS tai YSO, niin tämä ryhmä mahdollisesti hapetetaan alkyylisulfinyyliksi, alkyylisulfonyyliksi, YSO- tai YSO_2-ryhmäksi,

3) yhdiste, joka kaava on



jossa
R'_1 on R_1, YS, YSO tai YSO_2, Y on hapella korvattava suojaryhmä ja X on halogeeni, saatetaan reagoimaan amiinin kanssa, jonka kaava on R_3NH_2 tai 2-pyrrolidinonin kanssa kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi ja jos R'_1 on YS, YSO tai YSO_2 yhdisteestä poistetaan suojaus alkaalimetallilla ja jos R'_1 on alkyylitio, alkyylisulfinyyli, YS tai YSO niin tämä ryhmä mahdollisesti hapetetaan alkyylisulfinyyliksi, alkyylisulfonyyliksi, YSO- tai YSO_2-ryhmäksi,

4) yhdiste, jonka kaava on

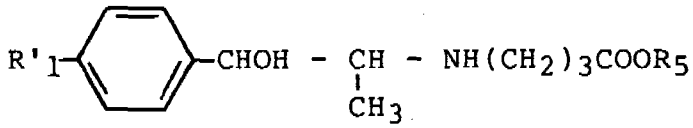


jossa
Y tarkoittaa edellä määriteltyä ja R_5 on alkyyliryhmä, edullisesti

792123

alkyyli (C_1-C_3) ryhmä, hydrolysoidaan happoväliaineessa, välituotteena saatu happo hapetetaan kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa R_1 on alkyylisulfinyyli tai alkyylisulfonyyli tai suojaus poistetaan kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa R_1 on merkaptoryhmä,

5) yhdiste, jonka kaava on



jossa
Y tarkoittaa edellä määriteltyä ja R_5 on alkyyliryhmä, edullisesti alempi alkyyli (C_1-C_3), hydrolysoidaan emäsväliaineessa, välituotteena saatu happo syklisoidaan vastaavaksi kaavan I mukaiseksi yhdisteeksi, jossa R_2 on okso-2-pyrrolidinyyli-1-ryhmä.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistettu kaavan I mukainen yhdiste on 1-(4-isopropyylisulfinyylifenyyli)-2-N-oktyyliamino-1-propanoli.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistettu kaavan I mukainen yhdiste on 1-(4-isopropyylitiofenyyli)-2-[3-(metoksikarbonyyli)-propyyliamino]-1-propanoli.

4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistettu kaavan I mukainen yhdiste on 1-(4-metyylitiofenyyli)-2-[3-(metoksikarbonyyli)-propyyliamino]-1-propanoli.

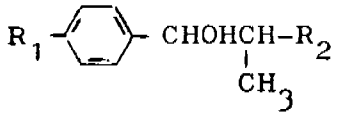
5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistettu kaavan I mukainen yhdiste on 1-(4-isopropyylisulfinyylifenyyli)-2-[3-(karboksi)-propyyliamino]-1-propanoli.

6. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistettu kaavan I mukainen yhdiste on 1-(4-merkaptofenyyli)-2-N-oktyyliamino-1-propanoli.

P 6286/HO/ab
02-08-1979

PATENTKRAV

1. 1-fenyl-1-propanolderivat samt icketoxiska och i farmaseptiskt mening godtagbara salter och estrar därur, k ä n n e t e c k n a t därav, att derivatet har den allmänna formeln



(I)

i vilken

a) R_1 utgörs av väte, en rak eller grenad alkyltio (C_1-C_3) radikal, en rak eller grenad akylsulfinyl (C_1-C_3)-radikal, en rak eller grenad alkylsulfonyl (C_1-C_3)radikal eller en merkaptanradikal, och

b) R_2 utgörs av

(b-1) en hydroxiradikal,

(b-2) en oxo-2-pyrrolidinyl-1-radikal, som kan vara substituerad med en hydroxigrupp, eller

(b-3) en NHR_3-radikal, i vilken R_3 utgörs av

- väte
- en rak eller grenad alkyl (C_6-C_{16})-radikal eller en rak alkyl(C_2-C_4)-radikal substituerad med en fenyl- eller fenoxigrupp under förutsättning att R_1 inte är en alkyltioradikal eller
- en rak eller grenad alkyl (C_1-C_7)-radikal substituerad med en lägre karboxi- eller karbalkoxi (C_1-C_3)-grupp i ω-ställning.

2. Derivat enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att R_3 är en rak eller grenad alkyl (C_{10}-C_{16}) radikal.

3. Derivat enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att R_3 är en rak eller grenad alkyl (C_6-C_{10}) radikal.

4. Derivat enligt patentkravet 3, k ä n n e t e c k n a t därav, att R_3 är en rak eller grenad oktylradikal.

5. Derivat enligt något av patentkraven 1 - 4, k ä n n e t e c k n a t därav, att R_1 i formeln I är en rak eller grenad alkyltio (C_1-C_3) radikal.

6. Derivat enligt något av patentkraven 1 - 5, k ä n n e t e c k n a t därav, att R_1 i formeln I är en rak eller grenad alkylsulfinyl (C_1-C_3) radikal.

7. Derivat enligt något av patentkraven 1 - 6, k ä n n e t e c k n a t därav, att R_2 i formeln I representerar en NHR_3-radikal, där R_3 är en rak eller grenad alkyl (C_1-C_3)-radikal substituerad med en karboxi- eller karbometoxigrupp i ω-ställning.

8. Derivat enligt något av patentkraven 1 - 7, k ä n n e t e c k n a t därav, att det är valt ur gruppen av följande föreningar:

1-(4-isopropylsulfinylfenyl)-2-n-oktylamino-1-propanol,
1-(4-isopropyltiofenyl)-2- (3-(metoxikarbonyl)propylamino) -1-propanol,
1-(4-isopropyltiofenyl)-2- (3-(karboxi)propylamino) -1-propanol,
1-(4-metyltiofenyl)-2- (3-(metoxikarbonyl)propylamino) -1-propanol,
1-(4-metyltiofenyl)-2- (3-(karboxi)propylamino) -1-propanol,
1-(4-isopropylsulfinylfenyl)-2- (3-(metoxikarbonyl)propylamino)-1-propanol,
1-(4-isopropylsulfinylfenyl)-2- (3-(karboxi)propylamino) -1-propanol,
1-(4-isopropylsulfinylfenyl)-2- (1-(2-oxopyrrolidinyl)) -1-propanol, samt
1-(4-merkaptofenyl)-2-n-oktylamino-1-propanol.

9. Derivat enligt något av patentkraven 1 - 8, k ä n n e t e c k n a t därav, att det är av erytrokonfiguration i nivå med de två asymmetriska kolatomerna i propanolkedjan.

10. 1-fenyl-1-propanolderivat såsom de beskrivits i det föregående, särskilt i beskrivningsexemplen.

11. Sätt att framställa 1-fenyl-1-propanolderivat enligt något av patentkraven 1 - 10, k ä n n e t e c k n a t därav, att man till ett derivat motsvarande formeln I omvandlar en förening med formeln,

(II)

i vilken Z utgörs av någon av substituenterna R_1 eller en grupp YS, där Y är en mot väte utbytbar skyddsgrupp, samt Q utgörs av någon av följande grupper:

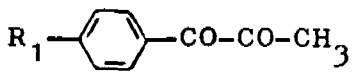
$-CO-CO-CH_3$

$-CO-HOH-CH_3$; $-CO-\underset{\underset{CH_3}{|}}{CH}-X$; $-\overset{\overset{O}{/\backslash}}{CH-CH}-CH_3$; $-CO-\underset{\underset{CH_3}{|}}{CH}-NHR_3$;

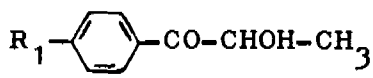
$-CHOH-\underset{\underset{CH_3}{|}}{CH}-X$; $-CHOH-\underset{\underset{CH_3}{|}}{CH}-R_2$

där R_2 och R_3 har ovan nämnd betydelse och X är en halogenatom.

12. Sätt enligt patentkravet 11, k ä n n e t e c k n a t därav, att man vid framställning av derivat enligt formeln I, när R_2 är en hydroxiradikal, reducerar ketoner med de allmänna formlerna



(III)



(IV)

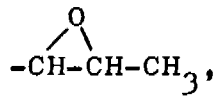
i vilka R_1 har ovan nämnd betydelse.

13. Sätt enligt patentkravet 12 k ä n n e t e c k n a t därav, att man reducerar med metallhydrider eller

komplexa metallhydrider i aromatiska lösningsmedel, eller i etrar alternativt alkoholer eller med alkaliska metaller, såsom natrium eller litium, i sådana lösningsmedel som ammoniak och etanol, eller genom verkan av väte i närvaro av hydreringskatalysatorer såsom platina eller palladium, i lösningsmedel som etanol, eller med aluminiumalkoxider, som aluminiumisopropoxid i ett lösningsmedel som isopropanol.

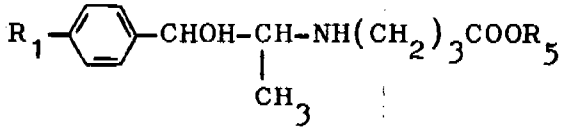
14. Sätt enligt något av patentkraven 11 - 13, k ä n n e t e c k n a t därav, att man separerar derivat med erytro- eller treo-konfiguration från derivat med blandad erytro-treo-konfiguration företrädesvis medelst destillation eller platt- alternativt pelarkromatografi.

15. Sätt enligt patentkravet 11, k ä n n e t e c k n a t därav, att man vid framställning av derivat enligt formeln I, när R_2 är en oxo-2-pyrrolidinyl-1-radikal, som kan vara substituerad med en hydroxigrupp, kondenserar en förening enligt formeln II, i vilken Q utgörs av gruppen



med 2-pyrrolidinon antingen utan lösningsmedel, varvid ett överskott av 2-pyrrolidinon kan användas, eller i närvaro av ett lösningsmedel, t ex metanol eller etanol.

16. Sätt enligt patentkravet 11 k ä n n e t e c k n a t därav, att man vid framställning av derivat enligt formeln I, när R_2 är en oxo-2-pyrrolidinyl-radikal, som kan vara substituerad med en hydroxigrupp, hydrolyserar i basisk omgivning en förening med formeln,



i vilken R_1 har ovan nämnd betydelse och R_5 är en alkylgrupp, företrädesvis en lägre alkyl (C_1-C_3)-radikal.

17. Sätt enligt patentkravet 16, k ä n n e t e c k n a t därav, att man genomför hydrolysen med en organisk eller oorganisk bas, t ex en alkoxid eller natrium- alternativt kaliumhydroxid, i ett lösningsmedel, som utgörs av en alkohol- eller hydro-alkohol, såsom metanol, etanol eller isopropanol, vid en temperatur mellan rumstemperatur och det valda lösningsmedlets återloppskokningstemperatur, dock företrädesvis vid rumstemperatur.

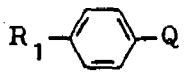
18. Sätt enligt patentkravet 11, k ä n n e t e c k n a t därav, att man framställer derivat enligt formeln I, när R_2 är en NHR_3-radikal, där R_3 utgörs av en alkylradikal substituerad med en karboxi- eller karbometoxigrupp i ω-ställning, genom kondensation av ett derivat enligt formeln II, där Q utgörs av gruppen $CO-\underset{\displaystyle CH_3}{\underset{|}{CH}}-X$,

med en ω-aminoalkano-syra eller en ester av syran, med påföljande reduktion.

19. Sätt enligt patentkravet 18, k ä n n e t e c k n a t därav, att man genomför kondensationen i ett lösningsmedel, såsom metanol, etanol, kloroform, acetonitril, benzen eller en blandning därav, företrädesvis vid rumstemperatur.

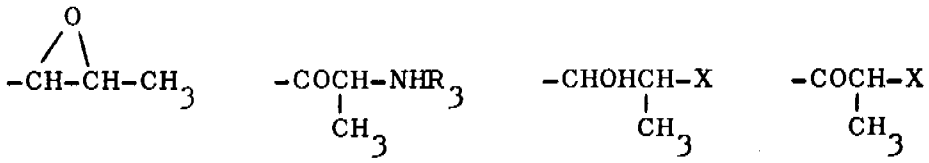
20. Sätt enligt patentkravet 18, k ä n n e t e c k n a t därav, att man reducerar med alkalimetallhydrider, företrädesvis $BaBH_4$, i ett lösningsmedel som metanol eller etanol vid rumstemperatur.

21. Sätt enligt patentkravet 11, k ä n n e t e c k n a t därav, att man framställer derivat enligt formeln I, när R_2 är en radikal av typen NHR_3, ur en förening med den allmänna formeln,



(V)

eller beroende på kvalitativ innebörd av Q, eventuellt ur ett salt från en förening med denna formel, i vilken R_1 har tidigare nämnd betydelse och Q utgörs av någon av följande grupper:



där R_3 har ovan nämnd betydelse medan X är en halogenatom.

22. Sätt enligt patentkravet 21, k ä n n e t e c k n a t därav, att man för att erhålla 1-fenyl-1-propanolderivat enligt formeln I med erytro-konfiguration reducerar en α-aminoketon enligt formeln V, i vilken Q då representerar en grupp -CO-CH(CH$_3$)-NHR$_3$ och R_1 har ovan nämnd betydelse.

23. Sätt enligt patentkravet 22, k ä n n e t e c k n a t därav, att man genomför reduktionen med en alkalimetallhydrid, exempelvis natriumborhydrid i lösningsmedel såsom metanol eller etanol, företrädesvis vid låg temperatur, eller med aluminiumlitiumhydrid i lösningmedel såsom dietyleter eller tetrahydrofuran, eller med en aluminiumalkoxid såsom aluminiumpropoxid, i ett lösningsmedel såsom isopropanol, företrädesvis vid återloppskokning (reflux), eller genom hydrering i närvaro av katalysator, såsom palladium på kol, Raneynickel, platinaoxid i lösningsmedel, som metanol, etanol och dioxan.

24. Sätt enligt patentkravet 21, k ä n n e t e c k n a t därav, att man för att erhålla ett derivat speciellt av treo-konfiguration, reducerar en aminoketon enligt formeln V, i vilken Q utgörs av en grupp -CH(CH$_3$)-CH-NR$_3$R$_4$, företrädesvis med alkalimetallhydrider, såsom natriumborhydrid eller aluminiumlitiumhydrid.

25. Sätt enligt patentkravet 21, k ä n n e t e c k n a t därav, att man låter en förening enligt formeln V, i vilken Q utgörs av en grupp -CHOH-CH(CH$_3$)-X, reagera med en amin, R_3NH_2, företrädesvis i lösningsmedel såsom

alkolholer, kloroform, dioxan samt koltetraklorid och lättast i närvaro av ett ämne, som binder den bildade halogenhydriden, såsom oorganiska eller organiska baser, alternativt med överskott av aminen.

26. Sätt enligt patentkravet 21, k ä n n e t e c k n a t därav, att man låter en oxiran enligt formeln V, där Q utgörs av en grupp $-\overset{O}{\overset{/\backslash}{CH-CH}}-CH_3$, reagera med en amin, R_3NH_3, företrädesvis i lösningsmedel, såsom alkoholer, kloroform, dioxan samt koltetraklorid och lämpligen i närvaro av ett för den bildade halogenhydriden avpassat reningsmedel, såsom oorganiska eller organiska baser, alternativt med överskott av aminen.

27. Sätt enligt patentkravet 11, k ä n n e t e c k n a t därav, att man vid framställning av föreningar enligt formeln I, där R_1 är en merkaptanradikal, genom verkan av alkalimetaller, i en förening enligt formeln II, i vilken Z motsvarar gruppen YS, ersätter skyddsgruppen Y, speciellt en alkylgrupp, såsom en lägre grenad eller rak alkylradikal, med väte.

28. Sätt enligt patentkravet 11, k ä n n e t e c k n a t därav, att man för framställning av derivat enligt formeln I, när R_1 utgörs av en alkylsulfinyl- eller alkylsulfonylradikal, underordnar en förening enligt formeln V, där Z utgörs av en alkyltioradikal, verkan av ett oxidationsmedel, varvid funktioner känsliga för det använda oxidationsmedlet, eventuellt skyddas, t ex genom bildande av estrar, när hydroxigruppen förekommer, eller av ketaler, när ketongrupper förekommer.

29. Sätt att framställa 1-fenyl-1-propanolderivat såsom det beskrivits i det föregående, särskilt i beskrivningsexemplen.

30. Farmaseptiskt preparat, k ä n n e t e c k n a t därav, att det som aktiv beståndsdel omfattar minst ett av derivaten enligt något av patentkraven 1 - 10 tillsammans med åtminstone en lämplig excipient och/eller eventuellt med åtminstone något annat terapeutiskt medel.

31. Farmaseptiskt preparat enligt patentkravet 30 med antihypertensiv verkan, perifer vasodilatorverkan, antispasmodisk verkan, en skyddande verkan mot mycardium anoxi, en hypolipidemient, normalipoproteinemient, antitrombotisk verkan och/eller en inhiberande verkan på blodplättaggregation, k ä n n e t e c k n a t därav, att det som aktiv produkt innehåller en av derivaten enligt något av patentkraven 1 - 10 tillsammans med åtminstone en lämplig excipient och/eller eventuellt med åtminstone något annat terapeutiskt medel.

32. Användningssätt för derivat enligt något av patentkraven 1 - 10 och för preparat enligt något av patentkraven 31 och 32 k ä n n e t e c k n a t därav, att 1-fenyl-1-propanolderivaten administreras i dagliga doser om 5 - 3000 mg samt genom intravenös injektion eller infusion i dagliga doser av 1 - 20 mg.

Hak.n:o 792123

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar.

781347 (C07C 93/16)

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

FI P 52714 (C07C 149/42)

CH

DE

DK

FR

GB

NO

SE

US

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

Käännä Vänd

EP

WO

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

Merck Index, 8. painos, s. 750

Chemical Abstracts, Vol. 83 (1975), 192 737 d
—"— , vol. 86 (1977), 150 305
—"— , vol. 91 (1979), 82 894 k:
Quant. Mass Spectrom. Life Sci., 1978, 2, s. 323-37.

15.3.1987 Niklas Hasty

Allekirjoitus