

(19) HU

MAGYAR  
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS  
TALÁLMÁNYI  
HIVATAL

# SZABADALMI LEÍRÁS

B

(11) 187 634

A bejelentés napja: (22) 82. 01. 29.

(21) 270/82

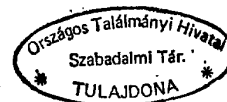
A bejelentés elsőbbsége: (33) GB: 81. 02. 02. (31) (81.03131)

A közzététel napja: (41) (42) 1984. 12. 28.

Megjelent: (45) 1988. 04. 29.

Nemzetközi  
osztályjelzet:  
(51) NSZO,

C 07 D 241/28;  
C 07 D 405/12;  
C 07 D 409/12;  
C 07 D 417/14



Feltaláló(k): (72)

BARLOW Jeffrey John, vegyész, Stockport, SMITH Leslie Harold, vegyész, Cheadle Hulme, Cheshire, GB

Szabadalmaz: (73)

Imperial Chemical Industries PLC, London, GB

(54)

## ELJÁRÁS ALKANOLAMIN-SZÁRMAZÉKOK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

### (57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás az (I) általános képletű új alkanolamin-származékok és savaddíciós sóik előállítására – ahol a képletben

Ar adott esetben összesen egy vagy két halogén-, trifluor-metil-, karbamoil-, karbamoil-metil-, ciano-, legfeljebb 4 szénatomos alkil-, legfeljebb 4 szénatomos alkenil-, legfeljebb 4 szénatomos alkoxi-, legfeljebb 4 szénatomos alkeniloxi-, 1–5 szénatomos alkanoil- és/vagy 1–5 szénatomos alkanoil-amino-szubsztituens hordozó fenil- vagy naftilcsoportot vagy 4-indolil-, 4-benzo[b]tienil-, 1,4-benzodioxán-5-il-, 4- vagy 5-indanil-, 5- vagy 6-(1,2,3,4-tetrahidro)-naftil-, 2,3-dihidroxil-, 2,3,4-tetrahidro-naft-5-il- vagy 4-morfolino-1,2,5-tiadiazol-3-il-csoportot jelent,

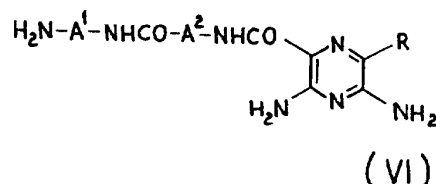
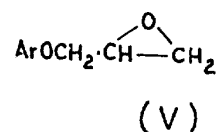
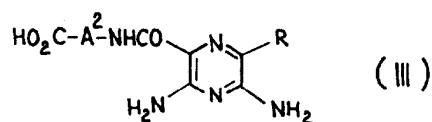
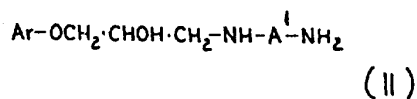
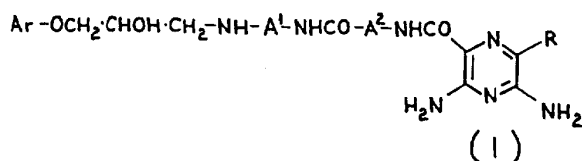
R halogénatomot jelent,

A<sup>1</sup> 2–6 szénatomos alkilén csoportot jelent, és

A<sup>2</sup> adott esetben fenil- vagy hidroxil-szubsztituens hordozó 1–7 szénatomos alkilencsoportot vagy 3–6 szénatomos cikloalkilén-csoportot képvisel.

Ezek a vegyületek β-adrenerg blokkoló és/vagy diuretikus hatással rendelkeznek és gyógyszerként alkalmazhatók.

Az (I) általános képletű vegyületek előállítása során a (II) általános képletű vegyületeket (III) általános képletű vegyületekkel reagáltatják vagy az (V) általános képletű vegyületeket (VI) általános képletű vegyületekkel reagáltatják. Az utóbbi képletekben Ar, R, A<sup>1</sup> és A<sup>2</sup> jelentése a fenti.



A találmány tárgya eljárás új alkanolamin-származékok előállítására. A találmány szerint előállítható új vegyületek  $\beta$ -adrenerg blokkoló és/vagy diuretikus hatással rendelkeznek.

A szakirodalom számos  $\beta$ -adrenerg blokkoló hatóanyagot ismertet. Ezek a hatóanyagok többségükben 1-amino-3-ariloxi-propan-2-ol-származékok. Az. 1 455 116, 1 457 876, 1 509 527 és 1 540 463 sz. nagy-britanniai szabadalmi leírásban ismertett,  $\beta$ -adrenerg blokkoló hatással rendelkező 1-amino-3-ariloxi-2-ol-származékok az (A) általános képlettel jellemezhetők – a képletben Ar aromás vagy heterociklusos szubsztituent jelent, A jelentése alkilcsoport, R<sup>10</sup> pedig a karbonilcsoporthoz adott esetben közbeiktatott csoporton keresztül kapcsolódó szénhidrogén-csoportot vagy heterociklusos csoportot képvisel.

A szakirodalom igen sokféle diuretikus hatóanyagot is ismertet. Az orvosi gyakorlatban elterjedten használt diuretikumok közül a (B) képletű, Amiloride kereskedelmi nevű vegyületet említjük meg.

Eddig már több olyan gyógyászati készítményt állítottak elő és hoztak forgalomba, amelyek a  $\beta$ -adrenerg blokkoló hatású anyagot diuretikummal együtt tartalmazzák. A kereskedelemben kapható, két hatóanyagot tartalmazó gyógyászati készítmények közül az atenololt és klórtalidont, valamint a propranololt és bendrofluazidot tartalmazó kompozíciókat említjük meg.

Olyan hatóanyagokat azonban mindeddig még nem ismertettek, amelyek egyidőben fejtenek ki jelentős mértékű, klinikailag is jól hasznosítható diuretikus és  $\beta$ -adrenerg blokkoló hatást.

A találmány tárgya eljárás (I) általános képletű alkanolamin-származékok és savaddíciós sóik előállítására – a képletben

Ar jelentése adott esetben összesen egy vagy két halogén-, trifluor-metil-, karbamoil-, karbamoil-metil-, ciano-, legfeljebb 4 szénatomos alkil-, legfeljebb 4 szénatomos alkenil-, legfeljebb 4 szénatomos alkoxi-, legfeljebb 4 szénatomos alkeniloxi-, 1–5 szénatomos alkanoil- és/vagy 1–5 szénatomos alkanoil-amino-helyettesítőt hordozó fenil- vagy naftilcsoport; vagy Ar jelentése 4-indoil-, 4 benzo[b]tienil-, 1,4-benzodioxán-5-il-, 4- vagy 5-indanil, 5- vagy 6-(1,2,3,4-tetrahidro-naftil)-, 2,3-dihidroxil, 2,3,4-tetrahidronaft-5-il- vagy 4-morfolino-1,2,5-tiadiazol-3-il-csoport;

R jelentése halogénatom;

A<sup>1</sup> jelentése 2–6 szénatomos alkilcsoport és

A<sup>2</sup> jelentése adott esetben fenil- vagy hidroxilcsoporttal helyettesített 1–7 szénatomos alkilcsoport vagy 3–6 szénatomos cikloalkilcsoport – oly módon, hogy

a) valamely (II) általános képletű vegyületet – a képletben Ar és A<sup>1</sup> jelentése a fent megadott – egy (III) általános képletű karbonsavval – a képletben R és A<sup>2</sup> a fenti jelentésű – vagy reakcióképes származékával reagáltatunk; vagy

b) valamely (V) általános képletű epoxidot – a képletben Ar jelentése a fent megadott – egy (VI) általános képletű aminnal reagáltatunk – a képletben R, A<sup>1</sup> és A<sup>2</sup> jelentése a fent megadott – majd kívánt esetben egy, az a) vagy b) eljárással

kapott (I) általános képletű alkanolamin-származékok savaddíciós sójává alakítjuk vagy sójából felszabadítjuk.

Az (I) általános képletű vegyületek az alkanolamin-oldalláncban minden esetben tartalmaznak egy asszimmetrikus szénatomot (ez az asszimmetriacentrum a —CHOH— csoport szénatomja); az A<sup>1</sup> vagy A<sup>2</sup> helyén elágazóláncú alkilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületekben további asszimmetriacentrumok is előfordulhatnak. Ennek megfelelően az (I) általános képletű vegyületek optikailag aktív izomerek és racém elegyek formájában létezhetnek. Oltalmi igényünk a racém elegyek és a  $\beta$ -adrenerg blokkoló és vagy diuretikus hatással rendelkező, optikailag aktív izomerek előállítására egyaránt kiterjed. Az optikailag aktív izomereket önmagukban ismert rezolválási eljárásokkal különíthetjük el elegyeikből a  $\beta$ -adrenerg blokkoló, illetve diuretikus hatásukat ismert módszerekkel vizsgálhatjuk. Megjegyezzük, hogy azok az optikailag aktív (I) általános képletű vegyületek, amelyekben az oldallánc —CHOH— csoportja S-konfigurációjú, rendszerint elsősorban  $\beta$ -adrenerg blokkoló hatással rendelkeznek.

Az (I) általános képletű vegyületekben az Ar helyén álló fenil- vagy naftalincsoporthoz szubsztituensként előnyösen fluoratom, klóratom, brómatom, jódatom, továbbá trifluor-metil-, karbamoil-, karbamoil-metil-, ciano-, metil-, etil-, n-propil-, terc-butil-, allil-, metoxi-, izopropoxi-, alliloxi-, formil-, acetyl- és/vagy acetamido-csoport kapcsolódhat.

R például fluor-, klór-, bróm- vagy jódatomot előnyösen klóratomot jelenthet.

A<sup>1</sup> például etilén-, 1-metil-etilén-, 1,1-dimetil-etilén- vagy hexametilén-csoportot, célszerűen etilén- vagy 1,1-dimetil-etilén-csoportot képviselhet.

A<sup>2</sup> például metilén- vagy etilén-csoportot, vagy egy —CR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>— általános képletű csoportot jelenthet, amelyben R<sup>1</sup> hidrogénatomot vagy 1–3 szénatomos alkil-csoportot, R<sup>2</sup> pedig adott esetben fenil- vagy hidroxil-szubsztituent hordozó 1–3 szénatomos alkil-csoportot jelent, vagy R<sup>1</sup> és R<sup>2</sup> együtt 2–5 szénatomos alkilén-láncot képez. A —CR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>— általános képletű csoportban R<sup>1</sup> előnyösen hidrogénatomot, R<sup>2</sup> pedig előnyösen metil-, etil-, izopropil-, benzil- vagy hidroximetil-csoportot jelenthet, vagy R<sup>1</sup> és R<sup>2</sup> együtt etilén-láncot alkothat, azaz a —CR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>— csoport ciklopropil-gyűrű lehet.

Az (I) általános képletű alkanolamin-származékok savaddíciós sói közül a szerves savakkal képzett sókat (például hidrokloridokat, hidrobromidokat, foszfátokat és szulfátokat) a szerves savakkal képzett addíciós sókat (például oxalátokat, laktátokat, szukcinátokat, tartarátokat, acetátokat, szalicilátokat, citrátokat, benzoátokat,  $\beta$ -naftoátokat, adipátokat és 1,1-metilén-bisz/2-hidroxi-3-naftoát/okat), továbbá a savas szintetikus gyantákkal, például szulfonált polisztirolgyantával képzett sókat említjük meg.

Az (I) általános képletű vegyületek erős  $\beta$ -adrenerg blokkoló hatással rendelkező, előnyös csoportját alkotják azok a származékok, amelyekben Ar naftil-csoportot (előnyösen  $\alpha$ -naftil-csoportot)

(tot), fenil-csoportot, egyetlen halogén-, karbamoil-, karbamoil-metil-, ciano-, alkil-, alkoxi-, alkenil-, alkeniloxi-, alkanoil- vagy alkanoilamino-szubsztituenst hordozó fenil-csoportot, 4-indolin-csoportot, 4-benzo[b]tienil-csoportot, 1,4-benzodioxán-5-il-csoportot, 4-indanil-csoportot, 5-(1,2,3,4-tetrahidro-naftil)-csoportot, 2,3-dihidroxi-1,2,3,4-tetrahidro-naft-5-il-csoportot vagy 4-morfolino-1,2,5-tiadiazol-3-il-csoportot jelent,

R klóratomot képvisel,

A<sup>1</sup> etilén-csoportot vagy 1,1-dimetil-etilén-csoportot [ $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2-$ ] jelent, és

A<sup>2</sup> metilén-csoportot, etilén-csoportot, etilidén-csoportot [ $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ ] vagy 1-metil-etilidén [ $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ ] képvisel (azaz a  $-\text{CR}^1\text{R}^2-$  általános képletű csoportban R<sup>1</sup> és R<sup>2</sup> egyaránt metil-csoportot jelent), valamint a felsorolt vegyületek savaddíciós sói.

Az (I) általános képletű vegyületek erős diuretikus hatással rendelkező, előnyös csoportját alkotják azok a származékok, amelyekben Ar és A<sup>1</sup> jelentése a fenti, R klóratomot jelent, A<sup>2</sup> pedig  $-\text{CR}^1\text{R}^2-$  általános képletű csoportot jelent, amelyben R<sup>1</sup> és R<sup>2</sup> jelentése a fenti, valamint a vegyületek savaddíciós sói.

Tapasztalataink szerint az (I) általános képletű alkanolamin-származékok azon képviselői fejtenek ki általában diuretikus hatást, amelyekben A<sup>2</sup>  $-\text{CR}^1\text{R}^2-$  általános képletű csoportot jelent, azaz a szomszédos  $-\text{CO}-$  és  $-\text{NH}-$  csoportot csak egyetlen szénatom választja el egymástól. Amennyiben az ilyen vegyületekben a  $-\text{CR}^1\text{R}^2-$  általános képletű csoport háromnál több szénatomot tartalmaz, a vegyületek rendszerint viszonylag csekély  $\beta$ -adrenerg blokkoló hatással rendelkeznek, és azok az (I) általános képletű vegyületek is viszonylag gyenge  $\beta$ -adrenerg blokkoló hatást fejtenek ki, amelyekben a  $-\text{CR}^1\text{R}^2-$  csoport  $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$  csoportot képvisel, és ugyanakkor Ar  $\beta$ -naftil-,  $\beta$ -tetrahidronaftil- vagy két szubsztituenst hordozó  $\alpha$ -naftil-csoportot jelent; azonban e vegyületek mindegyike diuretikus hatást mutat. A  $\beta$ -adrenerg blokkoló és diuretikus hatásal egyaránt rendelkező (I) általános képletű vegyületekben Ar az erős  $\beta$ -adrenerg blokkoló hatású (I) általános képletű vegyületek meghatározásánál felsorolt csoportokat jelenti, míg A<sup>2</sup> az előzőekben meghatározott  $-\text{CR}^1\text{R}^2-$  általános képletű csoportot képvisel.

Az (I) általános képletű vegyületek közül különösen erős  $\beta$ -adrenerg blokkoló és diuretikus hatással rendelkezik a 3,5-diamino-6-klór-N-[1-(N- $\beta$ -2-hidroxi-(3- $\alpha$ -naftoxi)-propilamino/-etil-karbamoil)-1-metil-etil]-pirazin-2-karboxamid. Hasonló hatást fejtenek ki a vegyület savaddíciós sói.

Az (I) általános képletű új vegyületeket a rokon szerkezetű, ismert származékok előállítására alkalmazott módszerekkel állíthatjuk elő.

Az a) eljárás szerint az (I) általános képletű vegyületeket úgy állítjuk elő, hogy a (II) általános képletű vegyületeket – a képletben Ar és A<sup>1</sup> jelentése a fenti – (III) általános képletű savakkal – a képletben A<sup>2</sup> és R jelentése a fenti – vagy azok reakcióképes származékaival reagáltatjuk.

A (III) általános képletű karbonsavak reakcióké-

pes származékai közül példaként a megfelelő rövidszénláncú alkilésztereket, így a metil- és etilésztert említjük meg. Ha reagensként a (III) általános képletű szabad karbonsavakat használjuk fel, a reakciót előnyösen kondenzálószer, például egy karbodiimid, egy 2-alkoxi-1-alkoxikarbonil-1,2-dihidrokinolin vagy 1,1'-karbonil-diimidazol jelenlétében végezzük.

a (III) általános képletű karbonsavakat úgy állíthatjuk elő, hogy a megfelelő pirazin-2-karbonsavakat (IV) általános képletű aminosav-észterekkel – a képletben A<sup>2</sup> jelentése a fenti, R<sup>11</sup> pedig rövidszénláncú alkil-csoportot, így metil- vagy etil-csoportot jelent – reagáltatjuk, majd a kapott észtert a szabad savvá hidrolizáljuk.

A b) eljárás szerint

az (V) általános képletű epoxidokat – a képletben Ar jelentése a fenti – (VI) általános képletű aminokkal reagáltatjuk – a képletben A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup> és R jelentése a fenti.

A (VI) általános képletű vegyületeket úgy állíthatjuk elő, hogy a (III) általános képletű vegyületeket (VII) általános képletű diaminokkal – a képletben A<sup>1</sup> jelentése a fenti – reagáltatjuk.

Az (I) általános képletű vegyületek optikailag aktív izomerjeit ismert rezolválási módszerekkel különíthetjük el a megfelelő izomer-elegekből, például a racém elegyekből.

A szabad bázis formájában kapott (I) általános képletű alkanolamin-származékokat a megfelelő savakkal reagáltatva ismert módon savaddíciós sóikká alakíthatjuk.

Az (I) általános képletű vegyületek  $\beta$ -adrenerg blokkoló hatását ismert módon határozzuk meg úgy, hogy patkányokon vagy macskákon izoprenalinnal tachycardiát idézünk elő, és a vegyület beadása után az állatok állapotának változását vizsgáljuk. Az (I) általános képletű vegyületek diuretikus hatását patkányokon mérjük, és a vizelet térfogatának változását kísérjük figyelemmel. Ezekben a vizsgálatokban az (I) általános képletű vegyületek hatásos dózisának beadásakor semmiféle toxicitásra utaló tünetet nem észleltünk.

Az (I) általános képletű vegyületek  $\beta$ -adrenerg receptor blokkoló és diuretikus aktivitását az alábbi tesztekkel igazoljuk:

#### a) $\beta$ -adrenerg blokkoló aktivitás

230–250 g testsúlyú nősténypatkányokat phenobarbitone intraperitoneális befecskendezésével (60 mg/kg testsúly) anesztetizálunk és a jobb külső juguláris vénába a vegyületek beadása céljából, valamint a bal karotid artériába a vérnyomást és szív működést mérő transzducerral való összekapcsolás céljából katétereket iktatunk be. A vérnyomás és szív működés stabilizálódása után 0,5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  testsúly dózisban 5 perces időközökben addig adunk be izoprenalint, míg a szív működés állandó fokozatos emelkedése (tachycardia) és vérnyomás-csökkenés fellép. Ezt a kontroll tachycardiát feljegyezzük.

A teszt-vegyületet a vizsgált dózisban beadjuk a patkányoknak és az izoprenalinnal való kezelést a

teszt-vegyület beadása után 5, 10 és 15 perccel megismételjük. A kezelt patkányok átlagos tachycardiáját kiszámítjuk és a kontroll tachycardia százalékában fejezzük ki.

A kísérletet a teszt-vegyület két különböző dóziséval megismételjük és a dózisokat oly módon választjuk meg, hogy a kontroll tachycardia 50%-os csökkenését előidéző dózis a tartományba essék. A kontroll tachycardia százalékos csökkenését a dózis függvényében ábrázoljuk és az 50%-os csökkenést előidéző dózist a diagrammról leolvassuk; ezt az értéket tekintjük ED<sub>50</sub>-nek.

#### b) Diuretikus aktivitás

Két hím patkányt (Wistar-törzs, testsúly 160–180 g) egy éjjelen át úgy éhezettünk, hogy az állatok vizet szabadon kapnak. Másnap reggel a patkányok orálisan testsúlyuk 4%-ának megfelelő mennyiségben normál (0,9 tömeg/tf%-os) vizes nátrium-klorid-oldatot kapnak. Az egyes patkányok által a következő 6 órában kiürített teljes vizeletmennyiséget összegyűjtjük és a nátrium-, kálium- és klorid-ion-tartalmat, valamint az ozmolaritást meghatározzuk. A kísérlethez csupán olyan patkányokat használunk fel, amelyeknek fenti paramétere a normális tartományba esnek.

A patkányokat egy héten át normál étrend mellett pihentetjük, majd egy éjjelen át szabad vízforralás mellett ismét éhezettük. Másnap reggel minden patkány testsúlya 4%-ának megfelelő mennyiségben, 30 mg/kg teszt-vegyületet szuszpendálva tartalmazó normál nátrium-klorid-oldatot kap; az egyes patkányok által a következő 6 órában kiürített teljes vizeletmennyiséget az előzőekben megadott módon összegyűjtjük és megelemezük.

A teszt-vegyületek diuretikus aktivitását a kiürített teljes vizelet mennyiségére és a vizelet nátrium-tartalmára kifejtett hatás vizsgálatával határozzuk meg. Amennyiben a fenti paraméterek növekedése 10%-nál kisebb, a vegyület inaktív (0). Amennyiben a kontroll paraméterekhez viszonyított növekedés 10–30%, a vegyület gyenge aktivitású (1). Amennyiben a kontroll paraméterekhez viszonyított növekedés 30–50%, a vegyület közepes aktivitású (2). Amennyiben a fenti paramétereknek a kontrollhoz viszonyított növekedése 50%-nál nagyobb, a vegyület erős aktivitású (3).

A kapott eredményeket az alábbi I., II. és III. Táblázatban foglaljuk össze.

A vegyületek az (I'') általános képletnek felelnek meg.

30

#### (a) $\beta$ -adrenerg receptor blokkoló és diuretikus aktivitást egyaránt kifejtő vegyületek

I. Táblázat

Ar	A <sup>2</sup>	$\beta$ -blokkolás ED <sub>50</sub> (mg/kg)	Diuretikus pont-érték
naft-1-il	—C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	0,18	2
naft-1-il	—C(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	1,2	2
naft-1-il	—CH <sub>2</sub> —	0,17	1
naft-1-il	(R)—CH(CH <sub>3</sub> )—	0,5	2
naft-1-il	(S)—CH(CH <sub>3</sub> )—	0,1	1
naft-1-il	(S)—CH(CH <sub>2</sub> OH)—	0,22	1
4-metil-naft-1-il	—C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> —	1,25	1
naft-2-il	—C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> —	1,04	1
1,2,3,4-tetrahidro- -naft-5-il	—C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> —	0,9	2
indan-4-il	—C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> —	0,28	2
indan-5-il	—C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> —	1,3	2
7-metil-indan-4-il	—C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> —	1,0	1
1,2,3,4-tetrahidro-2,3- -dihidroxi-naft-5-il	—C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> —	0,09	1
1,4-benzodioxán-5-il	—C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> —	0,03	1
4-morfolino-1,2,5- -tiadiazol-3-il	—C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> —	0,27	1
4-karbamoil-metil-fenil	—C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> —	0,05	1
2-izopropil-fenil	—C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> —	0,44	1
2,3-diklór-fenil	—C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> —	0,15	1

Ar (VIII) képletű vegyület  $\beta$ -blokkoló ED<sub>50</sub> értéke = 0,9 mg/kg és diuretikus pont-értéke = 3.

4

(b) Erős  $\beta$ -adrenerg receptor blokkoló hatást mutató, de diuretikus hatással nem rendelkező vegyületek

II. Táblázat

Ar	A <sup>2</sup>	$\beta$ -blokkolás ED <sub>50</sub> (mg/kg)
2-klór-fenil	—CH <sub>2</sub> —	0,01
2-klór-fenil	—CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> —	0,06
2-klór-fenil	—C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> —	0,05
2-fluor-fenil	—C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> —	0,02
fenil	—C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> —	0,01
2-tolil	—C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> —	0,05
2-metoxi-fenil	—C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> —	0,02
2-ciano-fenil	—C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> —	0,03
2-allil-fenil	—C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> —	0,18
2-alliloxi-fenil	—C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> —	0,27
2-acetil-fenil	—C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> —	0,02
2-karbamoil-fenil	—C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> —	0,04
4-acetamido-fenil	—C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> —	0,06
benzo[b]tjen-4-il	—C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> —	0,14
indol-4-il	—C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> —	0,02
2,3-diklór-fenil	(S)—CH(CH <sub>3</sub> )—	0,29
naft-1-il	—CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> —	0,06

(c) Diuretikus hatású, azonban  $\beta$ -adrenerg receptor blokkoló nem vagy csak kis mértékben kifejtő vegyületek

III. Táblázat

Ar	A <sup>2</sup>	Diuretikus pontérték
3,4-diklór-fenil	—C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> —	1
2-t-butil-fenil	—C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> —	1
4-klór-naft-1-il	—C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> —	1
2,4-diklór-naft-1-il	—C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> —	1
naft-2-il	(S)—CH(CH <sub>3</sub> )—   CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	1-2
naft-1-il	(S)—CH— (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	2-3
naft-1-il	—C—	2-3

Az (I) általános képletű vegyületeket a humán és állatgyógyászatban gyógyászati készítmények formájában használhatjuk fel. A gyógyászati készítmények legalább egy (I) általános képletű vegyületet tartalmaznak szabad bázis vagy savaddíciós só formájában, szokásos gyógyszerészeti hígító-, hordozó- és/vagy segédanyagokkal együtt.

A gyógyászati készítmények például tabletták, kapszulák, vizes vagy olajos oldatok vagy szuszpenziók, emulziók, injektálható vizes vagy olajos oldatok vagy szuszpenziók, diszpergálható porkezelvények, permetek vagy aeroszoloz készítmények lehetnek.

A gyógyászati készítmények a találmány szerint előállított új vegyületeken kívül kívánt esetben egy vagy több, az (I) általános képletű vegyülettel szinergikus kölcsönhatásba nem lépő egyéb gyógyhatá-

sú anyagokat is tartalmazhatnak, amelyek közül példaként a következőket soroljuk fel: nyugtatók, így fenobarbiton, meprobamat, klórpromazin és benzodiazepin-származékok; értágítók, így glicerin-trinitrát, pentaeritrit-tetranitrát, izosorbiddinitrát és hidrazin; egyéb diuretikus hatóanyagok, így klórtalidon, bendrofluazid, hidroklorotiazid és klórtiazid; vérnyomáscsökkentő hatóanyagok, így rezerpin, betanidin guanetidin; szívmembrán-stabilizáló hatóanyagok, így kinidin; a Parkinson-kór és egyéb reszketegségek kezelésére alkalmas anyagok, így benzhexol; szívritmust szabályozó anyagok, így digitális-készítmények; továbbá  $\alpha$ -adrenerg blokkoló hatóanyagok, így fentolamin.

A hatóanyagokat a humán gyógyászatban a szív- és érrendszeri rendellenességek (például ritmuszavarok vagy angina pectoris), a magas vérnyomás és az izgalmi állapotok kezelésére várhatóan 20–600 mg-os napi orális dózisban vagy 1–20 mg-os napi intravénás dózisban használhatjuk fel. Az orális kezeléshez szükséges hatóanyagmennyiséget 6–8 óránként adagolt részletekben adjuk be.

Az orálisan adagolható gyógyszerkészítmények előnyösen 10–100 mg hatóanyagú (célszerűen 10 mg vagy 50 mg hatóanyagot tartalmazó) tabletták vagy kapszulák lehetnek. Az intravénásan adagolható gyógyszerkészítmények előnyösen az (I) általános képletű vegyületek, illetve gyógyszerilag alkalmazható savaddíciós sóik 0,05–1 tömeg/térfogat<sup>o</sup>,-os (célszerűen 0,1 tömeg/térfogat<sup>o</sup>,-os) steril vizes oldatai lehetnek.

A találmány szerinti eljárást az oltalmi kör korlátozása nélkül az alábbi példákban részletesen ismertetjük.

## 1. példa

1,36 g 2-(3,5-diamino-6-klór-pirazin-2-karboxamido-2-metil-propionsav és 0,9 g N-hidroxi-szukcinimid 50 ml dimetilformammiddal készített oldatához keverés közben 1,2 g N,N-diciklohexil-karbo-diimidet adunk, és az elegyet 1 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Az elegyhez 1,65 g 1-( $\beta$ -amino-etilamino-3-( $\alpha$ -naftiloxi)-propan-2-olt adunk, és a keverést 18 órán át folytatjuk. Ezután az elegyet szűrjük, a szűrletet csökkentett nyomáson szárazra pároljuk, és a maradékot 100 ml n-butanol és 50 ml 6 tömeg/térfogat<sup>o</sup>,-os vizes nátrium-hidrogénkarbonát-oldat között megoszlatjuk. A butanolos fázist elválasztjuk, 50 ml vízzel mossuk, majd csökkentett nyomáson szárazra pároljuk. A maradékot 30 g szilikagéllal (Merk-60 minőségű anyag) töltött, 110 mm hosszú, 30 mm átmérőjű oszlopon kromatografáljuk; eluálószerként 200 ml 9:1 térfogatarányú kloroform-metanol elegyet, majd 200 ml 4:1 térfogatarányú kloroform-metanol elegyet használunk. Az eluátumfrakciókat vékonyrétegkromatográfián vizsgáljuk (futtatószerként az utóbbi oldószer-elegyet használjuk), az R<sub>f</sub> = 0,2 értéket tartalmazó frakciókat egyesítjük, és a kapott oldatot csökkentett nyomáson szárazra pároljuk. A maradékot 50 ml etanolból kristályosítjuk. 145–147 °C-on bomlás közben olvadó 3,5-diamino-

6-klór-N-[1-(N-β-2-hidroxi-3-α-naftiloxi-propil-amino)-etil-karbamoil]-1-metil-etil]-pirazin-2-karboxamidot kapunk. Kitermelés: 0,75 g.

A kiindulási anyagként felhasznált 2-(3,5-diamino-6-klór-pirazin-2-karboxamido)-2-metil-propionsavat a következőképpen állítjuk elő:

3,8 g 3,5-diamino-6-klór-pirazin-2-karbonsav, 2,4 g N-hidroxi-szukeinimid és 4,4 g N,N'-diciklohexil-karboümid 200 ml dimetil-formamiddal készített oldatát 1 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Az elegyhez 3,4 g 1-amino-1-metil-propionsav-metilésztert és 3,0 ml trietil-amint adunk, a keverést 18 órán át folytatjuk, majd az elegyet szűrjük. A szűrletet szárazra pároljuk, a maradékot 1,6 g nátrium-hidroxid 100 ml vízzel készített oldatához adjuk, és az elegyet 18 órán át keverjük. Ezután az elegyet szűrjük, és a szűrletet 2 n vizes sósavoldattal pH = 3-ra savanyítjuk. A kivált szilárd anyagot kiszűrjük. 290–292 °C-on bomlás közben olvadó 2-(3,5-diamino-6-klór-pirazin-2-karboxamido)-2-metil-propionsavat kapunk.

### 2. példa

Az 1. példában ismertetett eljárással állítjuk elő az 1. táblázatban felsorolt (I') általános képletű vegyületeket a megfelelő 1-(β-amino-etilamino)-3-aryl-oxi-propan-2-ol-származékokból kiindulva.

1. táblázat

Ar	Op. C°	Kristályosításhoz használt oldószer
2-fluor-fenil-	182–184	etanol
2-klór-fenil-	186–187	metanol
2-metoxi-fenil-	182–185	acetonnitril
2-tolil-	185–187	etanol
2-etil-fenil-	172–175	izopropanol
2-allyl-fenil-	133–136	etilacetát
fenil-	192–194	etanol
4-acetamido-fenil-	207–208	metanol
2-naftil-	238–239	metanol
2-terc-butyl-fenil-	174–176	metanol
2-allyloxi-fenil-	128–130	izopropanol
4-klór-1-naftil-	215–217	metanol
4-metil-1-naftil-	206–208	metanol

### 3. példa

0,9 g 1-(β-amino-etilamino)-3-(α-naftiloxi)-propan-2-ol és 0,5 g β-(3,5-diamino-6-klór-pirazin-2-karboxamido)-propionsav-etilészter elegyét 25 órán át 90 °C-on tartjuk. Ezután az elegyet lehűtjük, és 20 g Merck 60 típusú szilikagéllal töltött, 50 mm hosszú, 32 mm átmérőjű oszlopon kromatografáljuk. Eluálószerként az 1. példában megadott mennyiségű és összetételű oldószer-elegyet használjuk. Az  $R_f = 0,2$  értékű anyagot tartalmazó eluátumfrakciókat egyesítjük, szárazra pároljuk, és

a maradékot 20 ml etanolban oldjuk. Az oldatot 0,2 g oxálsav 20 ml etanollal készített oldatához adjuk, és a kapott elegyet szűrjük. Szilárd anyagként 3,5-diamino-6-klór-N-[2-(N-β-2-hidroxi-3-α-naftiloxi-propilamino)-etil-karbamoil]-etil]-pirazin-2-karboxamid-hidrogénoxalátot kapunk; op.: 190–192 °C.

A kiindulási anyagként felhasznált β-(3,5-diamino-6-klór-pirazin-2-karboxamido)-propionsav etilésztert az 1. példában ismertetett eljárással állítjuk elő, azzal a különbséggel, hogy a kiindulási anyagként β-amino-propionsav-etilésztert használunk fel, és a hidrolízist elhagyjuk. A nyers terméket n-butanol és 6 súly/térfogat%-os vizes nátrium-hidrogénkarbonát-oldat 2 : 1 térfogatarányú elegye között megoszlatjuk. A butanolos fázist elválasztjuk, vízzel mossuk, majd csökkentett nyomáson szárazra pároljuk. A maradékot etanol és víz 3 : 1 térfogatarányú elegyből kristályosítjuk. β-(3,5-Diamino-6-klór-pirazin-2-karboxamido)-propionsav-etilésztert kapunk; op.: 155–157 °C.

### 4. példa

A 3. példában közöltek szerint állítjuk elő a 2. táblázatban felsorolt (I'') általános képletű vegyületeket a megfelelő 1-(β-amino-etilamino)-3-aryl-oxi-propan-2-ol-származékok és (3,5-diamino-6-klór-pirazin-2-karboxamido)-alkánkarbonsav-észterek reakciójával. A sóképzési lépést elhagyjuk.

2. táblázat

Ar	A <sup>2</sup>	Op. °C	Kristályosításhoz használt oldószer
2-klór-fenil-	—CH <sub>2</sub> —	169–172 (bomlás)	etanol
2-klór-fenil-	—CH <sub>2</sub> —	160–163	etanol
1-naftil	—CH <sub>2</sub> —	180–182	etanol

A 2. táblázatban említett két utolsó vegyület előállításakor a kromatográfiás tisztítás helyett úgy járunk el, hogy a nyers terméket 45 ml kloroform és 5 ml metanol elegyéhez adjuk, az elegyet keverjük, majd a szilárd terméket kiszűrjük.

A 2. táblázatban említett utolsó két vegyület előállításához kiindulási anyagként felhasznált (3,5-diamino-6-klór-pirazin-2-karboxamido)-ecetsav-metilésztert a 2. példában ismertetett eljárással állítjuk elő, azonban kiindulási anyagként β-amino-propionsav-etilészter helyett glicin-metilészter-hidrokloridot használunk fel. A terméket víz és metanol 2 : 1 térfogatarányú elegyből kristályosítjuk. A kapott (3,5-diamino-6-klór-pirazin-2-karboxamido)-ecetsav-metilészter 189–191 °C-on olvad.

## 5. példa

1,4 g 2-(3,5-diamino-6-klór-pirazin-2-karboxamido)-2-metil-propionsav, 1,24 g 2-etoxi-1-etoxi-karbonil-1,2-dihidro-kinolin, 1,4 g 1-( $\beta$ -amino-etilamino)-3-(o-izopropil-fenoxi)-propan-2-ol és 30 ml dimetil-szulfid elegyét 4 órán át 70 °C-on keverjük, majd a reakcióelegyet 500 ml vízbe öntjük. A kapott elegyet háromszor 100 ml n-butanollal extraháljuk. Az extraktumokat egyesítjük, 200 ml vízzel mossuk, majd csökkentett nyomáson szárazra pároljuk. A maradékot 100 ml metilénkloriddal elkeverjük, az elegyet szűrjük és a kapott szilárd anyagot izopropanolból kristályosítjuk.

3,5-Diamino-6-klór-N-[1-(N- $\beta$ -2-hidroxi-3-(o-izopropil-fenoxi)-propilamino/-etil-karbamoil)-1-metil-etil]-pirazin-2-karboxamidot kapunk; op.: 152–153 °C.

A fenti eljárással állítjuk elő a megfelelő 1-( $\beta$ -amino-etilamino)-3-ariloxi-propan-2-ol-származékokból a 3. táblázatban felsorolt (I'') általános képletű vegyületeket.

3. táblázat

Ar	Op. °C	Kristályosításhoz használt oldószer
2,3-diklór-fenil-	222–226	etanol, víz és acetonitril elegye
3,4-diklór-fenil-	227–229	etanol
5-indanil-	228,5–230	metanol
1,2,3,4-tetrahidro-naft-5-il-	149–152	acetonitril
1,2,3,4-tetrahidro-naft-6-il-	222–224	metanol
4-benzo[b]tienil-	174–176	acetonitril

Az előzőekben közölték szerint járunk el, azonban 2-etoxi-1-etoxikarbonil-1,2-dihidro-kinolin helyett 2-izobutoxi-1-izobutoxikarbonil-1,2-dihidrokinolint használunk fel, és a reakcióelegyet 20 órán át melegítjük. A 4. táblázatban felsorolt (I'') általános képletű vegyületet állítjuk elő a megfelelő 1-( $\beta$ -amino-etilamino)-3-ariloxi-propanol-származékokból.

4. táblázat

Ar	Op. °C	Kristályosításhoz használt oldószer
2-karbamoil-fenil-	201–203	metanol
2-ciano-fenil-	191–193	etanol és dietiléter elegye

## 6. példa

1,35 g 2-(3,5-diamino-6-klór-pirazin-2-karboxamido)-2-metil-propionsav, 0,9 g 1,1'-karbonil-diimidazol és 30 ml dimetil-formamid elegyét 90 percig szobahőmérsékleten keverjük. Az elegyhez 1,65 g 1-( $\beta$ -amino-etilamino)-3-(o-acetil-fenoxi)-propan-2-ol 10 ml dimetil-formamiddal készített oldatát adjuk, az elegyet további 16 órán át keverjük szobahőmérsékleten, majd az elegyet csökkentett nyomáson szárazra pároljuk. A maradékot 10 ml etanolban oldjuk, és az oldathoz 20 g zúzott jeget adunk. Az oldószert dekantálással eltávolítjuk, és a kapott olajos maradékot csökkentett nyomáson oldószertmentesítjük. Ezután a maradékot 30 ml metanollal elkeverjük, az elegyet szűrjük, és a szilárd maradékot metanolból kristályosítjuk. 3,5-Diamino-6-klór-N-[1-(N- $\beta$ -3-(o-acetil-fenoxi)-2-hidroxi-propilamino/etil-karbamoil)-1-metil-etil]-pirazin-2-karboxamidot kapunk; op.: 190–192 °C.

A fenti eljárással állítjuk elő az 5. táblázatban felsorolt (I'') általános képletű vegyületeket a megfelelő 1-( $\beta$ -amino-etilamino)-3-ariloxi-propan-2-ol-származékokból:

5. táblázat

Ar	Op. °C	Kristályosításhoz használt oldószer
4-karbamoilmetil-fenil-2-acetamido-fenil-	175–176,5	metanol
2,4-diklór-naft-1-il-	147,5–149,5	etanol
1,2,3,4-tetrahidro-2,3-dihidroxi-naft-5-il-indan-4-il-	194–196	izopropanol
1,2,3,4-tetrahidro-2,3-dihidroxi-naft-5-il-indan-4-il-	134–135	izopropanol
1,4-benzodioxan-5-il-indol-4-il-	199–201	metanol
	213–215	metanol
	122–124	izopropanol
4-morfolino-1,2,5-tiadiazol-3-il-	167–169	metanol

## 7. példa

1,35 g 2-(3,5-diamino-6-klór-pirazin-2-karboxamido)-2-metil-propionsav és 2,0 g 1-( $\beta$ -amino-etilamino)-3-(7-metil-indan-4-il-oxi)-propan-2-ol 50 ml dimetil-formamiddal készített oldatához keverés közben 1,15 g N,N-diciklohexil-karbodiimidet, majd 1,15 g 1-hidroxi-benzotriazol-hidrátot adunk. A reakcióelegyet 20 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd szűrjük, és a szűrletet csökkentett nyomáson szárazra pároljuk. A maradékot 100 ml n-butanol és 50 ml 6 súly/térfogat%-os vizes nátrium-hidrogénkarbonát-oldat között megoszlatjuk. A szerves fázist elválasztjuk, 50 ml vízzel mossuk, és csökkentett nyomáson szárazra pároljuk. A maradékot metanolból kristályosítjuk. 3,5-Diamino-6-klór-N-[1-(N- $\beta$ -2-hidroxi-3-(7-metil-in-

dan-4-il-oxi)-propil-amino/-etil-karbamoil)-1-metil-etil]-pirazin-2-karboxamidot kapunk; op.: 206–208 °C.

### 8. példa

1,3 g (S)-2-(3,5-diamino-6-klór-pirazin-2-karboxamido)-propionsav, 1-(β-amino-etilamino)-3-(2,3-diklór-fenoxi)-propan-2-ol és 25 ml tetrahidrofuran elegyét a szilárd anyag teljes feloldódásáig visszafolytatás közben forraljuk. Az elegyhez 1,6 g 2-etoxi-1-etoxikarbonil-1,2-dihidro-kinolint adunk, és a forralást még 16 órán át folytatjuk. Ezután az elegyet csökkentett nyomáson szárazra pároljuk, és a maradékot 100 ml n-butanol és 50 ml 6 tömeg/térfogat%-os vizes nátrium-hidrogénkarbonát-oldat között megosztjuk. A szerves fázist elválasztjuk, kétszer 50 ml vízzel mossuk, majd csökkentett nyomáson szárazra pároljuk. A maradékhoz 100 ml dietil-étert adunk, az elegyet 30 percig visszafolytatás közben forraljuk, az étert dekantálással eltávolítjuk, és a maradékot acetonitrilből kristályosítjuk. 3,5-Diamino-6-klór-N-[(S)-1-(N-β/2-hidroxi-3-(2,3-diklór-fenoxi)-propil-amino/-etil-karbamoil)-etil]-pirazin-2-karboxamidot kapunk; op.: 111–115 °C.

A kiindulási anyagként felhasznált (S)-2-(3,5-diamino-6-klór-pirazin-2-karboxamido)-propionsavat (op.: 240–242 °C bomlás közben) az 1. példa második részében ismertetett eljárással állítjuk elő, azzal a különbséggel, hogy 1-amino-1-metil-propionsav-metilészter helyett L-alanin-metilészterből indulunk ki.

A 8. példában közöltek szerint járunk el, azonban kiindulási anyagként 1-(β-amino-etilamino)-3-(α-naftiloxi)-propan-2-olt, illetve 1β-amino-etilamino)-3-(β-naftiloxi)-propan-2-olt használunk fel. Termékként 3,5-diamino-6-klór-N-[(S)-1-(N-β/2-hidroxi-3-(α-naftiloxi)-propil-amino/-etil-karbamoil)-etil]-pirazin-2-karboxamidot (op.: 88–92 °C, metilénkloridos kristályosítás után), illetve 3,5-diamino-6-klór-N-[(S)-1-(N-β/2-hidroxi-3-(β-naftiloxi)-propil-amino/-etil-karbamoil)-etil]-pirazin-2-karboxamidot (op.: 150–152 °C, etanolos kristályosítás után) kapunk.

A 8. példában közöltek szerint járunk el, azonban kiindulási anyagként 1-(β-amino-etilamino)-3-(α-naftiloxi)-propan-2-olt és (R)-2-(3,5-diamino-6-klór-pirazin-2-karboxamido)-propionsavat (op.: 240,5–242 °C; D-alanin-metilészterből a korábbiakban közölt eljárással előállított termék) használunk fel. Termékként 3,5-diamino-6-klór-N-[(R)-1-(N-β/2-hidroxi-3-(α-naftiloxi)-propil-amino/-etil-karbamoil)-etil]-pirazin-2-karboxamidot kapunk; op.: 83–86 °C (metilénkloridos kristályosítás után).

### 9. példa

1,8 g (S)-2-(3,5-diamino-6-klór-pirazin-2-karboxamido)-3-fenil-propionsav, 1,43 g 1-(β-amino-etilamino)-3-(α-naftiloxi)-propan-2-ol, 1,5 g 2-izobutoxi-1-izobutoxikarbonil-1,2-dihid-

ro-kinolin és 30 ml dimetil-szulfoxid elegyét 18 órán át 75 °C-on keverjük. A reakcióelegyet lehűtjük, és 600 ml jeges vízbe öntjük. Az elegyhez 50 ml 6 tömeg/térfogat%-os vizes nátrium-hidrogénkarbonát-oldatot adunk, a szilárd terméket kiszűrjük és 100 ml dietiléterrel mossuk. 142–146 °C-on olvadó 3,5-diamino-6-klór-N-[(N-β/2-hidroxi-3-(α-naftiloxi)-propil-amino/-etil-karbamoil)-2-fenil-etil]-pirazin-2-karboxamidot kapunk.

A kiindulási anyagként felhasznált (S)-2-(3,5-diamino-6-klór-pirazin-2-karboxamido)-3-fenil-propionsavat a következőképpen állítjuk elő:

5,66 g 3,5-diamino-6-klór-pirazin-2-karbonsav, 6,88 g L-fenilalanin-etilészter-hidroklorid és 7,4 g 2-etoxi-1-etoxikarbonil-1,2-dihidro-kinolin 50 ml dimetil-formamiddal készített oldatához keverés közben 3,0 g trietil-amint adunk. Az elegyet 3 órán át 75 °C-on, majd 18 órán át 45 °C-on keverjük, ezután lehűtjük, és 600 ml jeges vízbe öntjük. Az elegyhez 100 ml 6 súly/térfogat %-os vizes nátrium-hidrogénkarbonát-oldatot adunk, a kivált szilárd anyagot kiszűrjük, és vizes metanolból kristályosítjuk. 6,0 g így kapott (S)-2-(3,5-diamino-6-klór-pirazin-2-karboxamido)-3-fenil-propionsav-etilészter (op.: 119–120 °C) és 150 ml 0,2 n vizes nátrium-hidroxid-oldat elegyét 84 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd az elegyet ecetsavval megsavanyítjuk. A kivált szilárd anyagot kiszűrjük és vizes etanolból kristályosítjuk. 224–226 °C-on olvadó (S)-2-(3,5-diamino-6-klór-pirazin-2-karboxamido)-3-fenil-propionsavat kapunk.

### 10. példa

A 9. példában közöltek szerint járunk el, azzal a különbséggel, hogy (S)-2-(3,5-diamino-6-klór-pirazin-2-karboxamido)-3-hidroxi-propionsavból indulunk ki. 3,5-Diamino-6-klór-N-[(N-β/2-hidroxi-3-(α-naftiloxi)-propil-amino/-etil-karbamoil)-2-hidroxi-etil]-pirazin-2-karboxamidot kapunk; op.: 97–108 °C (metilénkloridos kristályosítás után).

A kiindulási anyagként felhasznált 3-hidroxi-propionsav-származékot a következőképpen állítjuk elő:

3,5 g 3,5-diamino-6-klór-pirazin-2-karbonsav-N,N-difenil-karbaminsav-anhidrid, 14 g L-szerin-metilészter-hidroklorid 0,9 g trietil-amin és 50 ml tetrahidrofuran elegyét 3 órán át szobahőmérsékleten, 2 órán át forralás közben, majd újabb 18 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Az elegyet szűrjük, a szűrletet csökkentett nyomáson szárazra pároljuk, és a kapott szilárd maradékot 6 tömeg/térfogat%-os vizes nátrium-hidrogénkarbonát-oldattal, majd dietiléterrel mossuk. 1,3 g így kapott (S)-2-(3,5-diamino-6-klór-pirazin-2-karboxamido)-3-hidroxi-propionsav-metilészter (op.: 191–194 °C) és 75 ml 0,18 n vizes nátrium-hidroxid-oldat elegyét 18 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Az elegyet szűrjük, a szűrletet ecetsavval pH=4-re, majd 2 n vizes sósavoldattal pH=1,5-



re savanyítjuk, és a kivált szilárd anyagot kiszűrjük. (S)-2-(3,5-Diamino-6-klór-pirazin-2-karboxamido)-3-hidroxi-propionsavat kapunk.

### 11. példa

A 9. példában közöltek szerint járunk el, azaz a különbséggel, hogy kiindulási anyagként (S)-2-(3,5-diamino-6-klór-pirazin-2-karboxamido)-3-metil-vajsavat használunk fel. 3,5-Diamino-6-klór-N-[1-(N-β-/2-hidroxi-3-(α-naftiloxi)-propil-amino/-etil-karbamoil)-2-metil-propil]-pirazin-2-karboxamidot kapunk; op.: 109–110 °C (toluol és dietiléter elegyéből kristályosítva).

A kiindulási anyagként felhasznált (S)-2-(3,5-diamino-6-klór-pirazin-2-karboxamido)-3-metil-vajsavat a következőképpen állítjuk elő:

18,9 g 3,5-diamino-6-klór-pirazin-2-karbonsav, 17,25 g N-hidroxi-szukcinimid és 22,7 g N,N-diciklohexil-karbodiimid 1 liter dimetil-formamidral készített oldatát 4,5 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Az elegyhez 23,4 g L-valin és 25 ml 1,1,3,3-tetrametil-guanidin 150 ml vízzel készített oldatát adjuk, és a kapott elegyet 18 órán át keverjük. Az elegyet szűrjük, és a szűrletet csökkentett nyomáson szárazra pároljuk. A maradékot 1 liter vízzel elkeverjük, majd szűrjük, és a szűrletet ecetsavval pH = 4-re savanyítjuk. Az elegyet szűrjük, és a szűrletet tömény vizes sósavoldattal pH = 2-re savanyítjuk. A szilárd anyagot kiszűrjük, majd víz és etanol 2 : 1 térfogatarányú elegyéből kristályosítjuk. 108–113 °C-on olvadó (S)-2-(3,5-diamino-6-klór-pirazin-2-karboxamido)-3-metil-vajsavat kapunk.

### 12. példa

1,5 g 1-(3,5-diamino-6-klór-pirazin-2-karboxamido)-ciklopentánkarbonsav, 0,9 g 1,1-karbonil-diimidazol- és 25 ml dimetil-formamid elegyét 1 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Az elegyhez 1,4 g 1-(β-amino-etilamino)-3-(α-naftiloxi)-propan-2-olt adunk, és a keverést további 18 órán át folytatjuk. Ezután az elegyhez 50 ml jéghideg, 1 tömeg/térfogat%-os vizes kálium-karbonát-oldatot adunk, az elegyet 1 órán át keverjük, majd szűrjük. A kapott szilárd anyagot etanolból kristályosítjuk. 203–204 °C-on olvadó 3,5-diamino-6-klór-N-[1-(N-β-/2-hidroxi-3-(α-naftiloxi)-propil-amino/etil-karbamoil)-ciklopentil]-pirazin-2-karboxamidot kapunk.

A kiindulási anyagként felhasznált ciklopentánkarbonsav-származékot (op.: 278–280 °C, metanolos kristályosítás után) a 11. példa második részében ismertetett eljárással állítjuk elő, azonban L-valin helyett 1-amino-ciklopentánkarbonsavból indulunk ki.

### 13. példa

0,6 g 1,2-epoxi-3-(α-naftiloxi)-propán és 1,0 g 3,5-diamino-6-klór-N-[1-N-(2-amino-2-metil-

propil)-karbamoil-1-metil-etil]-pirazin-2-karboxamid 50 ml izopropanollal készített oldatát 18 órán át visszafolyatás közben forraljuk, majd csökkentett nyomáson szárazra pároljuk. A maradékot 75 g Merck-60 típusú szilikagéllel töltött, 18 cm magas, 3 cm átmérőjű oszlopon kromatografáljuk; eluálószerként 300 ml 19 : 1 térfogatarányú metilénklorid/metanol elegyet, majd 500 ml 9 : 1 térfogatarányú metilénklorid/metanol elegyet használunk. Az eluátumfrakciókat vékonyréteggromatográfiásan vizsgáljuk (eluálószerként ez utóbbi oldószer-elegyet használjuk), az  $R_f = 0,3$  értékű terméket tartalmazó frakciókat egyesítjük, szárazra pároljuk, és a maradékot acetonitrilből kristályosítjuk. 130–131 °C-on olvadó 3,5-diamino-6-klór-N-[1-(N-2-/2-hidroxi-3-(α-naftiloxi)-propil-amino/-2-metil-propil-karbamoil)-1-metil-etil]-pirazin-2-karboxamidot kapunk. Kitermelés: 0,45 g.

A kiindulási anyagként felhasznált pirazin-2-karboxamid-származékot a következőképpen állítjuk elő:

7,2 g 2-(3,5-diamino-6-klór-pirazin-2-karboxamido)-2-metil-propionsav és 2,9 g N-hidroxi-szukcinimid 250 ml dimetil-formamidral készített oldatához keverés közben 5,3 g N,N-diciklohexil-karbodiimidet adunk, és az elegyet 1 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Ezután az elegyhez 2,8 g 2-metil-propán-1,2-diamint adunk, és a keverést szobahőmérsékleten 18 órán át folytatjuk. Az elegyet szűrjük, a szűrletet csökkentett nyomáson szárazra pároljuk, és a maradékot 500 ml n-butanol és 50 ml 6 súly/térfogat%-os vizes nátriumhidrogén-karbonát-oldat között megoszlatjuk. A szerves fázist elválasztjuk, kétszer 50 ml vízzel mossuk, majd csökkentett nyomáson szárazra pároljuk. A maradékhoz 600 ml vizet adunk, az elegyet 10 percig 85 °C-on keverjük, majd lehűtjük és szűrjük. A szűrletet csökkentett nyomáson szárazra pároljuk, és a maradékot izopropanolból, majd acetonitrilből kristályosítjuk. 202–204 °C-on olvadó, 3,5-diamino-6-klór-N-[1-N-(2-amino-2-metil-propil)-karbamoil-1-metil-etil]-pirazin-2-karboxamidot kapunk.

### 14. példa

6,03 g 2-(3,5-diamino-6-klór-pirazin-2-karboxamido)-2-metil-propionsav 205 ml dioxánnal készített oldatához keverés közben, 36 °C-on 2,61 g N-hidroxi-szukcinimidet, majd 4,59 g N,N-diciklohexil-karbodiimidet adunk. Az elegyet 3 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd szűrjük, és a szűrletet keverés közben 5,73 g 1-(β-amino-etilamino)-3-(α-naftiloxi)-propan-(R)-2-ol 63 ml dioxánnal készített oldatához adjuk. A reakcióelegyet 18 órán át 20 °C-on keverjük, majd szűrjük. A szilárd anyagot 100 ml n-butanol és 100 ml telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldat között megoszlatjuk. A vizes fázist elválasztjuk és kétszer 50 ml n-butanollal extraháljuk. Az n-butanolos oldatokat egyesítjük, fázisválasztó papíron keresztül szűrjük, kis térfogatra betöményítjük, és a koncentrátumot szűrjük. A kapott szilárd anyagot dietiléterrel mosuk, majd szárítjuk. Az így kapott szilárd anyag

3,0 g-os részletét 120 ml forró etanolban oldjuk, az oldatot szűrjük, és a szűrlethez 5,7 ml 1 n vizes sósavoldatot adunk. Az elegyet 18 órán át 20 °C-on tartjuk, majd a szilárd anyagot kiszűrjük. 3,5-Diamino-6-klór-N-[1-(N-β-(R)-/2-hidroxi-3-(α-naftiloxi)-propil-amino/-etil-karbamoil)-1-metil-etil-pirazin-2-karboxamid-hidrokloridot kapunk; op.: 243–245 °C,  $[\alpha]_{D}^{25} = +14,0^{\circ}$  (c = 2%, dimetil-formamidban).

A kiindulási anyagként felhasznált 1-(β-amino-etilamino)-3-(α-naftiloxi)-propan-(R)-2-olt a következőképpen állítjuk elő:

5,72 g (-)-p-toluolszulfonil-D-aszparagin 20 ml metanollal készített oldatához 20 °C-on, keverés közben 5,2 g racém 1-(β-amino-etilamino)-3-(α-naftiloxi)-propan-2-ol 40 ml metanollal készített oldatához adjuk. A reakcióelegyet a szilárd anyagok tökéletes feloldódásáig keverjük, majd 2-órán át 20 °C-on állni hagyjuk. A kivált szilárd anyagot leszűrjük, 525 ml metanolból, majd 370 ml metanolból kristályosítjuk, és a kapott sót (op.: 175–176 °C) 1 n vizes nátrium-hidroxid-oldatban oldjuk. Az oldatot etilacetáttal extraháljuk, és az extraktumot szárítás után szárazra pároljuk. A kapott olajos maradékot dietiléterrel extraháljuk, és az extraktumot szárazra pároljuk. Olajos anyagként 1-(β-amino-etilamino)-3-(α-naftiloxi)-propan-(R)-2-olt kapunk;  $[\alpha]_{D}^{25} = +21,4^{\circ}$  (c = 4%, 1 n vizes sósavoldatban).

A 14. példában közöltek szerint járunk el, azonban a megfelelő S-izomerből, azaz 1-(β-amino-etilamino)-3-(α-naftiloxi)-propan-(S)-2-olból indulunk ki. Termékként 3,5-diamino-6-klór-N-[1-(N-β-(S)-/2-hidroxi-3-(α-naftiloxi)-propil-amino/-etil-karbamoil)-1-metil-etil]-pirazin-2-karboxamid-hidrokloridot kapunk; op.: 243–245 °C,  $[\alpha]_{D}^{25} = -14,4^{\circ}$  (c = 2%, dimetil-formamidban).

A kiindulási anyagot a 14. példa második bekezdésében közöltek szerint állítjuk elő, azonban a rezolváláshoz (+)-p-toluolszulfonil-L-aszparagint használunk fel. AZ (S)-izomer optikai forgatóképessége:  $[\alpha]_{D}^{25} = -21,4^{\circ}$  (c = 4%, 1 n vizes sósavoldatban).

#### Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás (I) általános képletű alkanolaminszármazékok és savaddíciós sóik előállítására – a képletben

Ar jelentése adott esetben összesen egy vagy két halogén-, trifluor-metil-, karbamoil-, karbamoil-metil-, ciano-, legfeljebb 4 szénatomos alkil-, legfeljebb 4 szénatomos alkenil-, legfeljebb 4 szénatomos alkoxi-, legfeljebb 4 szénatomos alkeniloxi-, 1–5 szénatomos alkanoil- és/vagy 1–5 szénatomos alkanoil-amino-helyettesítőt hordozó fenil- vagy naftilcsoport; vagy Ar jelentése 4-indolil-, 4-benzo[b]tienil-, 1,4-benzodioxán-5-il-, 4- vagy 5-indanil-, 5- vagy 6-(1,2,3,4-tetrahidro-naftil)-, 2,3-dihidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaft-5-il- vagy 4-morfolino-1,2,5-tiadiazol-3-il-csoport;

R jelentése halogénatom;

A<sup>1</sup> jelentése 2–6 szénatomos alkilcsoport és

A<sup>2</sup> jelentése adott esetben fenil- vagy hidroxilcsoporttal helyettesített 1–7 szénatomos alkilcsoport vagy 3–6 szénatomos cikloalkilcsoport – azzal jellemezve, hogy

5 a) valamely (II) általános képletű vegyületet – a képletben Ar és A<sup>1</sup> jelentése a fent megadott – egy (III) általános képletű karbonsavval – a képletben R és A<sup>2</sup> a fenti jelentésű – vagy reakcióképes származékával reagáltatunk; vagy

10 b) valamely (V) általános képletű epoxidot – a képletben Ar jelentése a fent megadott – egy (VI) általános képletű aminnal reagáltatunk – a képletben R, A<sup>1</sup> és A<sup>2</sup> jelentése a fent megadott – majd kívánt esetben az a) vagy b) eljárással kapott (I) általános képletű alkanolamin-származékot savaddíciós sójává alakítjuk vagy sójából felszabadítjuk. (Elsőbbség: 1982. január 29.)

2. Az 1. igénypont szerinti a) vagy b) eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben

Ar jelentése helyettesítetlen naftilcsoport vagy adott esetben összesen egy vagy két halogén-, karbamoil-, karbamoil-metil-, ciano-, legfeljebb 4 szénatomos alkil-, legfeljebb 4 szénatomos alkoxi-, legfeljebb 4 szénatomos alkenil-, legfeljebb 4 szénatomos alkeniloxi-, 1–5 szénatomos alkanoil- és/vagy 1–5 szénatomos alkanoil-amino-helyettesítőt hordozó fenilcsoport; vagy Ar jelentése 4-indolil-, 4-benzo[b]tienil-, 1,4-benzo-dioxán-5-il-, 4-indanil-, 5-(1,2,3,4-tetrahidro-naftil)-, 2,3-dihidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaft-5-il vagy 4-morfolino-1,2,5-tiadiazol-3-il-csoport;

R jelentése klóratom;

35 A<sup>1</sup> jelentése etilcsoport vagy 1,1-dimetil-etilcsoport  $[-C(CH_3)_2-CH_2-]$ ;

A<sup>2</sup> jelentése metilén-, etilén-, etilidén-  $[-CH(CH_3)-]$  vagy 1-metil-etilidén-csoport  $[-C(CH_3)_2-]$  azzal jellemezve, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk. (Elsőbbség: 1982. január 29.)

40 3. Az 1. igénypont szerinti a) vagy b) eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben Ar és A<sup>1</sup> jelentése az 1. igénypontban megadott; R jelentése klóratom és A<sup>2</sup> jelentése  $-CR^1R^2$ -csoport, ahol R<sup>1</sup> jelentése hidrogénatom vagy legfeljebb 3 szénatomos alkilcsoport és R<sup>2</sup> jelentése adott esetben fenil- vagy hidroxilcsoporttal helyettesített, legfeljebb 3 szénatomos alkilcsoportot képeznek, azzal jellemezve, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk. (Elsőbbség: 1982. január 29.)

45 4. Az 1. igénypont szerinti a) vagy b) eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyben Ar jelentése α-naftil-csoport; A<sup>1</sup> jelentése etilcsoport; A<sup>2</sup> jelentése  $-CR^1R^2$ -csoport és R<sup>1</sup> és R<sup>2</sup> jelentése metilcsoport és R klóratomot képvisel, azzal jellemezve, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk. (Elsőbbség: 1982. január 29.)

60 5. Eljárás (I) általános képletű alkanolaminszármazékok és savaddíciós sóik előállítására – a képletben

Ar jelentése adott esetben összesen egy vagy két halogén-, trifluor-metil-, karbamoil-, ciano-, legfeljebb 4 szénatomos alkil-, legfeljebb 4 szénatomos

alkenil-, legfeljebb 4 szénatomos alkoxi-, legfeljebb 4 szénatomos alkeniloxi-, 1–5 szénatomos alkanoil- és/vagy 1–5 szénatomos alkanoil-amino-csoporttal helyettesített fenil- vagy naftilcsoport; vagy

Ar jelentése 4-indolil-, 4-benzo[b]tienil-, 4-indanil- vagy 5-)1,2,3,4-tetrahidro-naftil)-csoport;

R jelentése halogénatom;

A<sup>1</sup> jelentése 2–6 szénatomos alkilcsoport és

A<sup>2</sup> jelentése adott esetben fenil- vagy hidroxil-csoporttal helyettesített 1–6 szénatomos alkilcsoport vagy 3–6 szénatomos cikloalkilcsoport – *azzal jellemezve*, hogy egy (II) általános képletű vegyületet – a képletben Ar és A<sup>1</sup> jelentése a fent megadott – egy (III) általános képletű karbonsavval – a képletben R és A<sup>2</sup> jelentése a fent megadott – vagy reakcióképes származékával reagáltatunk, majd kívánt esetben egy ily módon kapott (I) általános képletű alkanolamin-származékot savaddíciós sójává alakítjuk vagy sójából felszabadítjuk. (Elsőbbség: 1981. február 2.)

6. Az 5. igénypont szerinti eljárás Ar helyén  $\alpha$ -naftil-csoportot; A<sup>1</sup> helyén etilcsoportot; A<sup>2</sup> he-

lyén — CR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>-csoportot – ahol R<sup>1</sup> és R<sup>2</sup> metilcsoportot képvisel –; és R helyén klóratomot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítására *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk. (Elsőbbség: 1981. február 2.)

7. Eljárás gyógyászati készítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy legalább egy, az 1. igénypont szerinti eljárással előállított (I) általános képletű alkanolamin-származékot – a képletben Ar, R, A<sup>1</sup> és A<sup>2</sup> jelentése az 1. igénypontban megadott – vagy savaddíciós sóját mint hatóanyagot inert szilárd vagy folyékony gyógyászati hordozóanyagokkal összekeverünk. (Elsőbbség: 1982. január 29.)

8. Eljárás gyógyászati készítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy legalább egy, az 5. igénypont szerinti eljárással előállított (I) általános képletű alkanolamin-származékot – a képletben Ar, R, A<sup>1</sup> és A<sup>2</sup> jelentése az 5. igénypontban megadott – vagy savaddíciós sóját mint hatóanyagot inert szilárd vagy folyékony gyógyászati hordozóanyagokkal összekeverünk. (Elsőbbség: 1981. február 2.)

---

3 oldal rajz

---

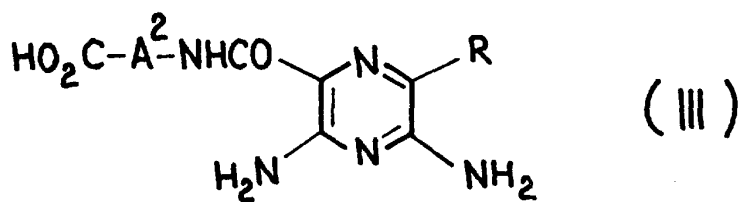
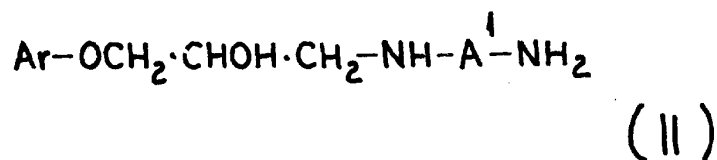
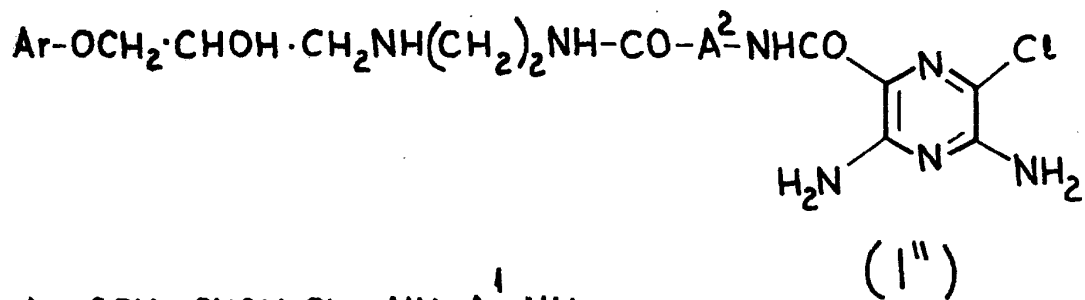
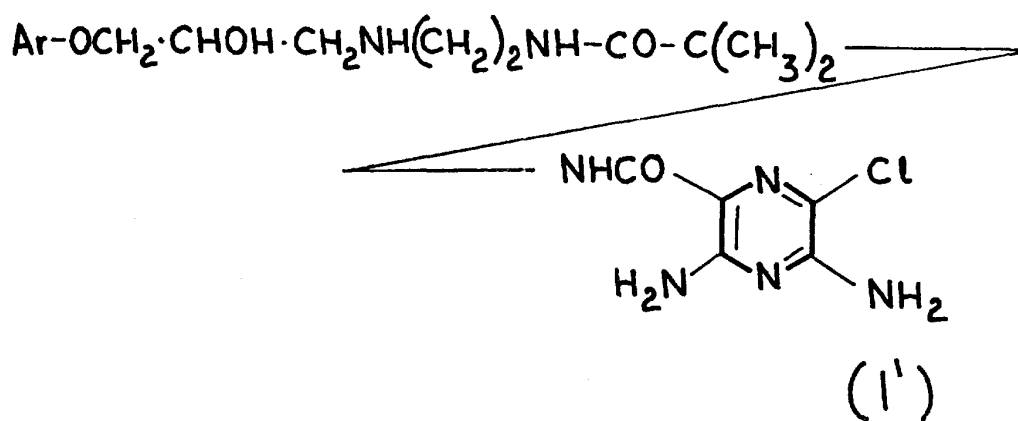
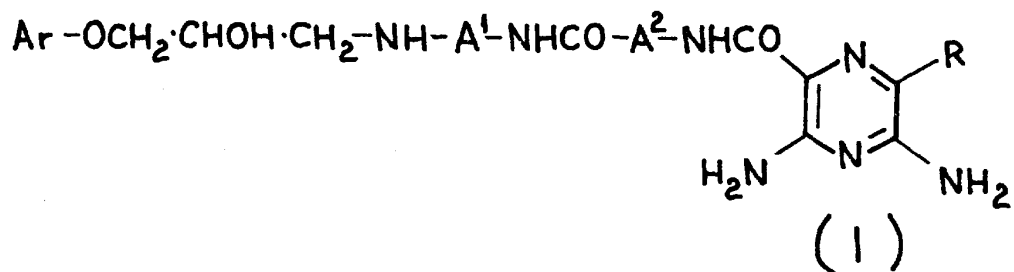
Kiadja az Országos Találmányi Hivatal  
A kiadásért felel: Himer Zoltán osztályvezető  
Szedte a Nyomdaipari Fényszedő Üzem (877667/09)  
88-0645 — Dabasi Nyomda, Budapest — Dabas  
Felelős vezető: Bálint Csaba igazgató

NSZO: C 07 D 241/28

C 07 D 405/12

C 07 D 409/12

C 07 D 417/14





187 634

NSZO<sub>4</sub>: C 07 D 241/28  
C 07 D 405/12  
C 07 D 409/12  
C 07 D 417/14

