

MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

181697

Bejelentés napja: 1980. II. 29. (476/80)

Unió elsőbbsége:
1979. III. 01. (2037/79-0) Svájc

Közzététel napja: 1982. XII. 28.

Megjelent: 1985. III. 30.

Nemzetközi osztályozás:

NSZO₃:

C 07 C 103/26,

C 07 C 103/76,

C 07 D 209/08,

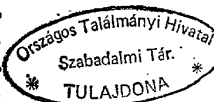
C 07 D 213/06,

C 07 D 215/22,

C 07 D 235/26,

C 07 D 285/04,

C 07 D 295/18



Feltalálók:

dr. Ostermayer Franz vegyész, dr. Zimmermann Markus vegyész Riehen, Svájc

Szabadalmaz:

CIBA-GEIGY AG., Basel,
Svájc

Eljárás új 3-amino-1,2-propándiol-származékok előállítására

1

2

A találmány tárgya eljárás az I általános képletű új 3-amino-1,2-propándiol-származékok és e vegyületek sói előállítására, ahol a képletben

Ar jelentése szubsztituátlan vagy egyszerezesen vagy kétszeresen 1-4 szénatomszámú alkilcsoporttal, karbamoil-(1-4 szénatomszámú)-alkil-csoporttal, 1-3 halogénatommal helyettesített 1-4 szénatomszámú alkilcsoporttal, 1-4 szénatomszámú alkoxi-(1-4 szénatomszámú)-alkil-csoporttal, hidroxil-(1-4 szénatomszámú)-alkil-ureido-(1-4 szénatomszámú)-alkilcsoporttal, 1-4 szénatomszámú alkanoil-amino-(1-4 szénatomszámú)-alkil-csoporttal, 1-4 szénatomszámú alkenilcsoporttal, 1-4 szénatomszámú alkenil-oxi-csoporttal, 1-4 szénatomszámú alkinil-oxi-csoporttal, 1-4 szénatomszámú alkanoilcsoporttal, 1-4 szénatomszámú alkoxi-csoporttal, 1-4 szénatomszámú alkoxi-(1-4 szénatomszámú)-alkoxi-csoporttal, 1-4 szénatomszámú alkanoil-(1-4 szénatomszámú)-alkoxi-csoporttal, karbamoil-(1-4 szénatomszámú)-alkoxi-csoporttal, hidroxil-(1-4 szénatomszámú)-alkil-karbamoil-(1-4 szénatomszámú)-alkoxi-csoporttal, 1-4 szénatomszámú alkanoil-amino-(1-4 szénatomszámú)-alkoxi-csoport-

5

10

15

20

25

30

R₁

R₂

tal, 1-4 szénatomszámú alkiltio-(1-4 szénatomszámú)-alkoxi-csoporttal, hidroxilcsoporttal, pirrol-1-il-csoporttal, 1-4 szénatomszámú alkilszulfonilcsoporttal, 1-4 szénatomszámú alkilszulfonilcsoporttal, 1-4 szénatomszámú alkiltiocsoporttal, karbamoilcsoporttal, 1-4 szénatomszámú alkil-karbamoilcsoporttal, ciáncsoporttal, halogénatommal, 1-4 szénatomszámú alkanoil-amino-csoporttal, N,N-di(1-4 szénatomszámú)-alkil-ureido-csoporttal szubsztituált fenilcsoport, két hidroxilcsoporttal szubsztituált 1,2,3,4-tetrahidronaftilcsoport, a gyűrű egyik szénatomján 1-4 szénatomszámú alkilcsoporttal szubsztituált piridilcsoport, tiadiazolilcsoport vagy indolilcsoport, vagy szubsztituátlan 3,4-dihidro-2-oxo-kinolinil-csoport, 2-oxo-4-benzimidazolil-csoport vagy naftilcsoport, értéke 0 vagy 1, és jelentése 2-4 szénatomszámú alkilencsoport, emellett a nitrogénatomot és az oxigénatomot vagy abban az esetben ha n értéke 0, a fenilcsoportot 2-3 szénatom választja el egymástól.

R₁ jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomszámú alkilcsoport,
R₂ jelentése hidrogénatom, vagy

181697

R₁ és R₂ a nitrogénatommal együtt piperidinocsoportot képeznek.

A leírásban szereplő „rövidszénláncú” kifejezés 1–4 szénatomszámú csoportokat jelöl.

Az alk alkilcsoport lehet egyenes vagy elágazó, és például 1,2-etilén-csoport, 1,2- 2,3- vagy 1,3-propilén-csoport, 1,4- vagy 2,4-butilén-csoport, vagy 1,1-dimetil-etilén-csoport.

Az R₁ 1–6 szénatomszámú alkilcsoport jelentése például propil-, izopropil-, butil-, izobutil-, szek-butil-, pentil-, izopentil-, neopentil- vagy hexilcsoport és elsősorban metil- vagy etilcsoport.

A fenilcsoport – amelyen az amid- és a hidroxilcsoport van – tetszőleges helyzetben kapcsolódhat a molekula maradékához, előnyösen ez utóbbi az említett fenil-csoporthoz 4-helyzetben kapcsolódik, tehát para-helyzetben az amidcsoporthoz és mindenekelelt az említett fenil-csoporthoz 5-helyzetben (ami annyit jelent, hogy para-helyzetben a hidroxilcsoporthoz).

Az új vegyületeket sóik, így savaddíciós sóik és elsősorban a gyógyászatban alkalmazható nemtoxikus savaddíciós sóik formájában is előállíthatjuk. Megfelelő sók például következő savakkal képzett sók; szerves savakkal, például hidrogénhalogenidekkel, például hidrogén-kloriddal vagy hidrogén-bromiddal, kénsavval, vagy foszforsavval, vagy szerves savakkal, így alifás-, cikloalifás-aromás- vagy heterociklusos karbon- vagy szulfonsavakkal, például hangya-, ecet-, propion-, borostyánkő-, glikol-, tej-, alma-, borkő-, citrom-, malein-, hidroximalein-, piroszőlő-, fumar-, benzoé-, 4-amino-benzoé-, antranil-, 4-hidroxi-benzoé-, szalicil-, embon-, metánszulfon-, etánszulfon-, 2-hidroxi-etánszulfon-, etilénszulfon-, toluolszulfon-, naftalinszulfon- vagy szulfanilsavval, vagy egyéb savas szerves vegyületekkel, így aszkorbinsavval.

Az új vegyületek értékes gyógyászati hatással rendelkeznek. Különlegesen hatnak a β-adrenerg receptorokra (adrenalin hatást közvetítő ingerfelvevő idegkészülékekre). A hatás alapját az I általános képletek közös tulajdonsága képezi vagyis az affinitásuk (kötődésük) a β-adrenerg receptorokhoz, ami a hiányzó vagy igen kis mértékű saját hatás esetén kizárólagos bénításban, csekély vagy mérsékelt saját stimuláló hatás esetén bénításban és egyidejű belső szimpatomimetikus (adrenerg végkészülék-izgató) hatásban és erősebb saját hatás esetén a β-adrenerg receptorok tulajdonképpeni izgatásban nyilvánul meg. A β-receptor bénítók közötti határ – többé vagy kevésbé kifejezett belső szimpatomimetikus hatással vagy a nélkül – elmosódott, elmosódott ezen vegyülettípusok terápiás alkalmazási területe is, a hatást a szerkezet szerint semmilyen ismertető jegy alapján osztályozni nem lehet, viszont kifejezetten β-receptor-izgató és egyidejűleg szívre gyakorolt hatást az I általános képletű vegyületek közül azoknál találtunk, amelyeknél az Ar hidroxifenil-csoportot jelent. A többi I általános képletű vegyület közül – melyek β-receptor bénítók és vagy rendelkeznek vagy nem belső szimpatomimetikus ha-

tással – azoknak, amelyek Ar csoportjában p-helyzetben szubsztituensük van, többé-kevésbé kifejezett a szívre gyakorolt hatásuk, így az 1-[2-(3-karbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-etil-amino]-3-[4-(2-metoxi-etoxi)-fenoxi]-2-propanolnak. Ezzel szemben tágabb értelemben az Ar csoporton o-helyzetben szubsztituált vegyületek esetében, ami annyit jelent, hogy az étercsoporthoz képest o-helyzetben egyetlen szubsztituens vagy egy hozzákondenzált gyűrű van jelen, kevésbé kifejezett vagy hiányzik ez a hatás. Másrészt ezeknek a vegyületeknek még járulékos α-receptor bénító hatásuk is van. Ilyen típusú vegyületre példaként említésreméltó az 1-(2-allil-oxi-fenoxi)-3-[2-(3-karbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-etil-amino]-2-propanol.

A következő részben felsorolt tulajdonságok alapját – a szokásos vizsgálati eljárásokkal végzett – megfelelő farmakológiai kísérletek képezik. Így az új β-bénító vegyületek gátolják intravénás adagolással az izolált tengerimalac szívben 0,001–1 μg/ml-es koncentrációban, narkotizált macskákban 0,001–1 mg/kg dózisban az izoproterenollal indukált tachikardiát. Az I általános képletű vegyületek azonos dózisa gátolja a narkotizált macskák szimpatikus idegei elektromos izgatásával indukált szívfrekvencia növekedését is. A narkotizált macska arteria femoralisába perfúzióval bejuttatott izoproterenollal indukált vazodilatációt az I általános képletű kardioszelektív vegyületek körülbelül 0,1 mg–10 mg/testsúlykg dózisének intravénás adagolásával, míg a nem kardioszelektív hatású I általános képletű vegyületek 0,001–1 mg/testsúlykg dózisének intravénás adagolásával gátolják kimutathatóan. Az I általános képletű β-blokkoló vegyületek belső szimpatomimetikus hatása az előzetesen rezepinnel kezelt narkotizált macskák bazális szívfrekvenciájának növekedéséből adódik, ha 0,001–1 mg/testsúlykg-ig terjedő dózisban adagoljuk intravénásan. Az új β-blokkoló vegyületek körülbelül 0,01–10 mg/testsúlykg dózis intravénás alkalmazása esetén szintén csökkentik a narkotizált macska arteriális vérnyomását. A nem kardioszelektív β-receptor-bénítók járulékos α-blokkoló hatását, ami például a vérnyomáscsökkentő hatást támogatja, az igazolja, hogy a patkányok izolált „vas deferens”-ének noradrenalinral indukált összehúzóását ezen vegyületek 0,01–3 μg/ml koncentrációban adagolva antagonizálják. Az I általános képletű új β-blokkoló vegyületeket adott esetben kardioszelektív, β-receptor-bénító szerként, angina pectoris és szívritmuszavarok ellen, valamint vérnyomáscsökkentő szerként lehet alkalmazni.

Az I általános képletű β-stimuláló vegyületek, így az 1-(4-hidroxi-fenoxi)-3-[2-(3-karbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-1-metil-etil-amino]-2-propanol, például ennek racemátja, amelynek semleges fumarátja 195–198 °C-on olvad, izolált tengerimalac-pitvaron szívfrekvencia és a miokardiális kontrakciós erő növekedését idézi elő 0,0001–0,1 μg/ml-es koncentrációban, és a balkamra (dp/dt max.) szívfrekvenciájának és maximális nyomásnövekedési sebességének emelkedését okozza körülbelül 0,0001–1 mg/testsúlykg-ig terjedő dózisban narkotizált macskáknak intravénásan adagolva. A narkotizált macska artériás vérnyomás-csökkentéséhez

szükséges adagok ezzel szemben nagyobbak, körülbelül 0,001–1 mg/testsúlykg dózistartományban vannak intravénás adagolás esetén, ami annyit jelent, hogy az új vegyületek fajlagosan jobban stimulálják a kardiális β -receptorokat (β_1 -receptorokat) összehasonlítva a véredények β -receptoraival (β_2 -receptoraival), és ezáltal kvalitatíve is kifejezettebben eltérnek az izoproterenoltól, ami mind a szív, mind pedig a véredények β -receptorait egyformán erősen stimulálja. Az új vegyületek tehát pozitív inotrop hatású szerek, különösen szívizomelégtelenség kezelésére kardiotonikumként egyedül vagy más készítményekkel – így szívglükozidokkal – kombinálva, továbbá a szívritmus-zavarok kezelésére alkalmazhatók.

Az I általános képletű vegyületeket egyéb értékes, különösen a gyógyászatban hatásos vegyületek előállításához értékes köztitermékként felhasználhatók.

Az 1 957 706 számú, a 2 520 910 számú, és a 2 743 493 számú Német Szövetségi Köztársaság-beli nyilvánosságra hozatali irat hasonló szerkezetű vegyületeket ismertet.

Az I általános képletű új vegyületeket önmagában ismert módon állíthatjuk elő. Így például ezeket a vegyületeket úgy nyerhetjük, ha valamely II általános képletű vegyületet valamely III általános képletű vegyülettel – ahol a képletekben

Z_1 és Z_2 csoportok jelentése közül az egyik reakcióképes észterezett hidroxilcsoport, a másik primer aminocsoport és X_1 jelentése hidroxilcsoport, vagy X_1 és Z_1 együtt epoxicsoporthoz jelent, Z_2 jelentése primer aminocsoport, és Ar, n, alk, R_1 , R_2 jelentése pedig a fenti – reagáltatunk, és kívánt esetben a kapott I általános képletű vegyületben, ahol az Ar csoporthoz rövidszénláncú alkoxi-karbonil-csoport kapcsolódik, a rövidszénláncú alkoxi-karbonil-csoportot ammónium-hidroxiiddal reagáltatva karbamoilcsoporttá alakítjuk, vagy a kapott I általános képletű vegyületben, ahol Ar egy 1–4 szénatomszámú alkenil-oxi-csoporttal helyettesített, ezt a csoportot katalitikusan aktivált hidrogénnel olyan I általános képletű vegyületté alakítunk át, amely képletben Ar egy 1–4 szénatomszámú alkoxicsoporthoz szubsztituált, vagy a kapott olyan I általános képletű vegyületet, ahol R_1 és R_2 mindegyike hidrogénatomot jelent, metil-aminnal, n-butil-aminnal, vagy piperidinnel reagáltatva olyan I általános képletű vegyületté alakítunk, ahol R_1 jelentése hidrogénatom és R_2 jelentése metil-, n-butil-csoport vagy R_1 és R_2 együtt piperidilcsoportot jelent, és/vagy kívánt esetben a kapott szabad vegyületet sóvá vagy egy kapott só szabad vegyületté alakítunk át.

A Z_1 illetve a Z_2 reakcióképes észterezett hidroxilcsoport erős savval, főként erős szerves savval, hidrogénhalogenidekkel, hidrogén-kloriddal, különösen hidrogén-bromiddal és hidrogén-jodiddal vagy kénsavval, vagy erős szerves savval, így alifás vagy aromás szulfonsavval például metánszulfon-

savval, 4-metil-fenilszulfonsavval vagy 4-bróm-fenilszulfonsavval észterezett hidroxilcsoport és elsősorban halogénatomot, például klór-, bróm- vagy jód-atomot vagy alifás vagy aromás szubsztituált szulfonil-oxi-csoportot, például metil-szulfonil-oxi-csoportot vagy 4-metil-fenilszulfonil-oxi-csoportot jelent.

A fenti reakciót önmagában ismert módon végezzük, emellett különösen reakcióképes észterezett hidroxil-csoportot tartalmazó kiindulási anyag alkalmazásakor előnyösen bázisos szer jelenlétében, így szerves bázis, például alkálifém- vagy alkáliföldfém-karbonát, vagy -hidroxid, vagy szerves bázisos szer, így alkálifém-(rövidszénláncú)-alkanolát és/vagy a reakcióban részt vevő bázisos reagens feleslegében és általában oldószer vagy oldószerkelet jelenlétében, szükség esetén hűtéssel vagy melegítéssel, például körülbelül -20°C és $+150^\circ\text{C}$ -ig terjedő hőmérséklet-tartományban, nyitott vagy zárt edényben és/vagy inert gázatmoszférában, pl. nitrogén-atmoszférában dolgozunk.

A II általános képletű kiindulási anyagok ismertek, vagy önmagában ismert módon előállíthatók.

Valamely III általános képletű kiindulási anyagot, például úgy állíthatunk elő, hogy hidroxil-szalicil-amidot reagáltatunk az alk jelentésének megfelelő dihalogén-alkánnal, például egy klór-, bróm-, vagy dibrom-alkánnal, alkálikus kondenzálószer, így alkáli-karbonát jelenlétében. A reakciókat a szokásos módon végezzük, a hidroxilcsoporton levő védőcsoportot egyidejűleg vagy az alábbiakban leírt módon ezt követően lehasíthatjuk.

Valamely I általános képletű vegyületet úgy is előállíthatunk, ha valamely IV általános képletű vegyületben vagy sójában, amelyben Ar_1 jelentése megegyezik Ar jelentésével, vagy egy olyan Ar csoportot jelent, amelynek egyik vagy mindkét hidroxilcsoportja fenil- vagy naftil-(1–4 szénatomszámú)-alkil-csoporttal védett, X_2 , X_3 és X_4 mindegyike hidrogénatomot, vagy fenil- vagy naftil-(1–4 szénatomszámú)-alkil-csoportot jelent, és X_5 R_1 csoportot jelent, azzal a megkötéssel, hogy X_2 és X_3 és X_4 közül legalább egy fenil- vagy naftil-(1–4 szénatomszámú)-alkil-csoportot jelent, vagy legalább az Ar_1 csoport olyan Ar csoportot jelent, amely egy vagy két fenil- vagy naftil-(1–4 szénatomszámú)-alkil-csoporttal védett hidroxil-csoport(ok)kal szubsztituált, a fenil- vagy naftil-(1–4 szénatomszámú)-alkil-csoport(ok)at katalitikusan aktivált hidrogénnel lehasítjuk és hidrogénatommal helyettesítjük, vagy ahol Ar_1 jelentése megegyezik Ar jelentésével és X_4 és X_5 együtt metilén- vagy izopropilidencsoportot képez, az X_4 és X_5 csoportot együtt hidrolízissel lehasítjuk és hidrogénatommal helyettesítjük és kívánt esetben, ezt követően az első eljárásnál ismertett utólagos műveleteket elvégezzük.

Az X_2 , X_3 vagy X_4 illetve az X_2 és X_3 vagy X_4 és X_5 csoportok együttes lehasítását, valamint az Ar_1 csoportban levő hidroxilcsoport szubsztituálásának eltávolítását szolvólízissel, így hidrolízissel, alkoholízissel vagy acidolízissel, redukcióval vagy hidrogenolízissel végezzük.

Különösen alkalmas lehasítható X_3 vagy X_4 csoport, vagy hidroxil-védőcsoport az Ar_1 csoportban, az elsősorban hidrogenolízissel lehasítható α -aril-(rövidszénláncú)-alkil-csoport, így adott esetben szubsztituált 1-polifenil-(rövidszénláncú)-alkil-csoport vagy 1-fenil-(rövidszénláncú)-alkilcsoport, amelyben a szubsztituensek, különösen a fenilcsoportban, például rövidszénláncú alkilcsoport, így metilcsoport vagy rövidszénláncú alkoxics csoport, így metoxics csoport lehetnek, elsősorban azonban benzilcsoport. X_3 és különösen X_2 és X_4 csoport, valamint az Ar_1 csoportban a hidroxil-védőcsoportok lehetnek szolválissal, hidrolízissel, vagy acidolízissel, továbbá redukcióval, hidrogenolízissel lehasítható csoportok, különösen a megfelelő acilcsoport, így szerves karbonsav acilcsoportja, például rövidszénláncú alkanoilcsoport, így acetil-, vagy aroilcsoport, így benzoilcsoport, továbbá a szénsav félészterének acilcsoportja, így rövidszénláncú alkoxi-karbonil-csoport, például metoxi-karbonil-, etoxi-karbonil- vagy terc-butil-oxi-karbonil-, 2-halogén-(rövidszénláncú)-alkoxi-karbonil-, például 2,2,2-triklór-etoxi-karbonil- vagy 2-jód-etoxi-karbonil-csoport, adott esetben szubsztituált 1-fenil-(rövidszénláncú)-alkoxi-karbonil-, például benzil-oxi-karbonil- vagy difenil-metoxi-karbonil-, vagy aroil-metoxi-karbonil-csoport, például fenacil-oxi-karbonil-csoport, továbbá adott esetben szubsztituált 1-polifenil-(rövidszénláncú)-alkil-csoport, amelyben a szubsztituenseknek elsősorban a fenilcsoporton például a fentiekben megadott jelentése van és elsősorban tritilt jelentenek.

Egy az X_2 -vel és X_3 -mal és/vagy X_4 -gyel és X_5 -tel együtt képzett, lehasítható csoport elsősorban hidrogenolízissel lehasítható csoport, így adott esetben szubsztituált 1-fenil-(rövidszénláncú)-alkilidén-csoport, amelyben a szubsztituensek, különösen a fenilcsoporton, például rövidszénláncú alkil- vagy rövidszénláncú alkoxics csoportok lehetnek, és különösen benzilidén-csoport, valamint szolválissal, különösen hidrolízissel lehasítható csoportok, így rövidszénláncú alkilidén-csoport, például metilén-vagy izopropilidén-, vagy 1-fenil-(rövidszénláncú)-alkilidén-csoport, amelynek fenilcsoportja adott esetben rövidszénláncú alkilcsoporttal, így metilcsoporttal vagy rövidszénláncú alkoxics csoporttal, így metoxics csoporttal, különösen benzilidén-, vagy cikloalkilidén-csoporttal, például ciklopentilidén- vagy ciklohexilidén-csoporttal szubsztituált.

Só formájában felhasználható kiindulási anyagokat elsősorban savaddíciós sóik alakjában, például ásványi savakkal, valamint szerves savakkal képzett sók alakjában alkalmazzuk.

Hidrogenolízissel lehasítható X_2 , X_3 és/vagy X_4 csoportok, különösen adott esetben szubsztituált 1-fenil-(rövidszénláncú)-alkil-csoportok, továbbá megfelelő acilcsoportok, így adott esetben szubsztituált 1-fenil-(rövidszénláncú)-alkoxi-karbonil-csoport, valamint az X_2 és X_3 csoporttal, valamint az X_4 és X_5 csoporttal együtt képzett, adott esetben szubsztituált 1-fenil-(rövidszénláncú)-alkilidén-csoport, valamint az Ar_1 -csoportban levő ilyen típusú hidroxil-védőcsoportok katalitikusan aktivált hidrogénnel kezelve, például hidrogénnel nikkal katalizátor, így például Raney-nikkal vagy megfelelő nemesfém katalizátor jelenlétében hasíthatók le.

4

Hidrolízissel lehasítható X_2 , X_3 csoportok és/vagy X_4 csoport, így szerves karbonsavak acilcsoportjai, például rövidszénláncú alkanoilcsoport, és szénsavak félészterei, például rövidszénláncú alkoxi-karbonil-csoport, továbbá például tritil-csoportok, valamint X_2 és X_3 és/vagy X_4 és X_5 csoportok által együttesen képzett rövidszénláncú alkilidén-, 1-fenil-(rövidszénláncú)-alkilidén- vagy cikloalkilidén-csoportok, valamint az Ar_1 csoportban levő ilyen típusú hidroxil-védőcsoportok, a csoportok fajtájától függően savas vagy bázisos feltételek között vízzel kezelve, például ásványi savak, így sósav vagy kénsav jelenlétében, vagy alkálifém- vagy alkáliföldfém-hidroxid, vagy -karbonát, vagy egy amin, így izopropil-amin jelenlétében hasíthatók le.

Az acidolízissel lehasító X_2 , X_3 és/vagy X_4 csoportok és/vagy az Ar_1 csoportban levő hidroxil-védőcsoportok, elsősorban a szénsavak félészterének acilcsoportja, így például terc-(rövidszénláncú)-alkoxi-karbonil-csoport vagy adott esetben szubsztituált difenil-metoxi-karbonil-csoport, továbbá terc-(rövidszénláncú)-alkil-csoport; ezeket a csoportokat megfelelő erős szerves karbonsavakkal kezelve, így adott esetben halogénatommal, különösen fluoratommal szubsztituált rövidszénláncú alkán-karbonsavval, elsősorban trifluor-ecetsavval (ha szükséges, aktiválószer, így anizol jelenlétében), valamint hangyasavval lehasíthatók.

Az X_2 , X_3 és/vagy X_4 csoportokon és/vagy az Ar_1 csoporton levő hidroxil-védőcsoportokon azok a csoportok is értendők, amelyek kémiai redukálószerrel (különösen redukáló fémmel vagy redukáló fémvegyülettel) kezelve lehasíthatók. Ilyen csoportok elsősorban a 2-halogén-(rövidszénláncú)-alkoxi-karbonil- vagy aril-metoxi-karbonil-csoportok, amelyek például redukáló nehézfémekkel, így cinkkel vagy redukáló nehézfémekkel, így króm(II)sóval, például -kloriddal, vagy -acetáttal kezelve, a szokásos módon szerves karbonsav, így hangyasav vagy ecetsav, és víz jelenlétében lehasíthatók.

Az Ar_1 csoporton adott esetben jelenlevő hidroxilcsoportok védőcsoportjai megfelelnek az előbb említetteknek és az ismertetett módszerek segítségével lehasíthatók és hidrogénatommal helyettesíthetők, emellett az ilyen csoportok az ismertetett eljárás során más csoportokkal egyidejűleg, vagy ezt követően, külön eljárási művelettel hasíthatók le.

A fenti reakciókat a szokásos módon, oldószer vagy oldószerkelet jelenlétében végezzük, a reakcióban a megfelelő komponens egyidejűleg mint ilyen is funkcionálhat, és szükség esetén, a reakcióelegyet hűtjük vagy melegítjük, például nyitott vagy zárt edényben és/vagy inertgáz atmoszférában, például nitrogénatmoszférában.

Valamely IV általános képletű kiindulási anyagot a fenti eljárások analógiájára állíthatunk elő, úgy, hogy például valamely Ar_1 OH általános képletű vegyületet vagy sóját valamely IVa általános képletű vegyülettel kezelve, ahol X_2^o az X_2 csoportot jelenti, emellett az X_3 és X_2 csoportok egyike hidrogénatomtól eltér és X^o reakcióképes észterezett hidroxilcsoportot jelent, vagy X_2^o és X^o együttesen egy szén-oxigén-kötést jelent, vagy ahol X_3 és X_2^o együtt lehasítható, két, az oxigén-illetőleg nitrogénatomhoz kötődő hidrogénatommal helyettesíthető cso-

portot és X^0 reakcióképes észterezett hidroxilcsoportot jelent, vagy valamely IVb általános képletű vegyületet valamely IVc általános képletű vegyülettel kezelve, ahol X_2^0 jelentése a fent X_2 -re megadott jelentésű, és az Y_1 és Y_2 csoportok egyike reakcióképes észterezett hidroxilcsoportot, a másik $-NH(X_3)$ általános képletű csoportot jelent, ahol X_3 jelentése a fenti, azzal a megkötéssel, hogy az X_3 és X_2 csoportok egyike hidrogénatomtól eltér, vagy X_2^0 és Y_1 oxigén-szén-kötést képeznek és Y_2 $-NH(X_3)$ általános képletű csoport és X_3 jelentése hidrogénatomtól eltér. A fenti reakciókat önmagában ismert módon, például a találmány szerinti első eljárásban már ismertett módon végezzük.

Továbbá, ha valamely IVd általános képletű vegyületet reagáltatunk valamely IVe általános képletű karbonilvegyülettel, amelyben R olyan oxo-alkilén-csoportot jelent, ahol az alkilén-csoport az alk-nak felel meg, és az oxo-csoport az oxigénatomtól, illetve fenilcsoporttól legalább 1 szénatommal van elválasztva, és X_4 vagy X_4 és X_5 együtt a megadott védőcsoportot jelenti, a kapott Schiff-bázist valamely bór-hidriddel, így nátrium-bór-hidriddel, IV általános képletű vegyületté redukáljuk. A redukciót aktivált hidrogén segítségével, hidrogénező katalizátor, például platina-szén-katalizátor jelenlétében végezzük el.

Valamely IVe általános képletű karbonilvegyületet, amely képletben n értéke 1, valamely IVf általános képletű vegyület és valamely IVg általános képletű R-Hal vegyület reagáltatásával a szokásos módon állítjuk elő, a képletben R jelentése a fenti, például halogén-ketont, például klór-acetont jelent.

Valamely I általános képletű új vegyületet úgy is előállíthatunk, ha valamely V általános képletű vegyületet, amelyben R_1 , R_2 és Ar jelentése a korábbiakban leírtaknak megfelelő és amelyben X_6 egy redukálható csoportot jelent és pedig

$-CH=N - alk-(Va)$, illetve

$-CH_2-N = alk_1-(Vb)$ általános képletű csoport, ahol alk_1 az alk-nak megfelelő alkilidén-csoportot jelenti és n értéke 0 vagy 1, redukáljuk, így az X_6 redukálható csoport redukálódik.

Kívánt esetben az első eljárásához kapcsolódó és ott ismertetett utólagos átalakítási műveleteket elvégezzük.

Ha valamely V általános képletű kiindulási anyagban az X_6 csoport Vb általános képletű csoportnak felel meg, az V általános képletű vegyület az Vd általános képletű vegyület gyűrű-tautomerjeinek izomer alakjában is előfordulhat, amelyben alk_2 jelentése az alk_1 -nek felel meg és a gyűrű oxigén- és nitrogénatomja azonos szénatomhoz kötődik.

Az alk_1 alkil-idén-csoportja például etil-idén-csoport, viszont az alk_2 alkilidén-csoport például metilén-, etilidén- vagy 1-metil-etilidén-csoportot jelent.

Egy V általános képletű kiindulási anyagban, amely X_6 -csoportként Va vagy Vb csoportot tartalmaz, míg Ar, R_1 , R_2 és n jelentése a korábban megadott, a nitrogén-szén kettőskötés redukcióját önmagában ismert módon, például katalitikusan aktivált hidrogén kezeléssel, így hidrogénnel, megfelelő hidrogénező katalizátor, például nikkel-, platina- vagy palládium-katalizátor jelenlétében végezzük; vagy

megfelelő hidrid redukálószerrel, így alkálifém-bór-hidriddel, például nátrium-bór-hidriddel dolgozunk.

Valamely V általános képletű kiindulási anyagot önmagában ismert módon, adott esetben in situ az ismertetett eljárás feltételei között állíthatunk elő. Valamely Ve általános képletű vegyületet valamely Vf általános képletű aminnal reagáltatva az Va általános képletnek megfelelő X_6 csoportot tartalmazó V általános képletű kiindulási anyagot nyerjük.

Valamely Vh általános képletű vegyületet valamely Vi általános képletű karbonilvegyülettel reagáltatva olyan V általános képletű kiindulási anyagot kapunk, amely az Vb általános képletnek megfelelő X_6 csoportot tartalmazza. Ezek a reakciók úgy módosíthatók, hogy valamely Vh általános képletű vegyületnek megfelelő dibenzil-amino-vegyületet valamely Vi általános képletű oxovegyülettel redukáló eljárási körülmények között reagáltatunk. Ebben az esetben redukálószerként elsősorban katalitikusan aktivált hidrogént, például hidrogént alkalmazunk nehézfém hidrogénező katalizátor vagy ennek elegye, így palládium, és/vagy platina katalizátor jelenlétében. Ilyen reakciókörülmények között a nitrogén-szén kettőskötés a megfelelő nitrogén-szén egyszeres kötéssé redukálható.

Valamely Vi általános képletű oxovegyületet, ahol n értéke 1, úgy állíthatunk elő, hogy például valamely Vk általános képletű vegyületet a fentiekben ismertetett IVg általános képletű R-Hal halogén-alkanon vegyülettel, például klór-acetonnal alkalikus kondenzálószer, így kálium-karbonát, vagy szerves bázis, így trietil-amin jelenlétében reagáltatunk.

Valamely I általános képletű új vegyületet úgy is előállíthatunk, ha valamely VI általános képletű vegyületet vagy a VI általános képletű karbonsav reakcióképes származékát valamely HNR_1R_2 VII általános képletű vegyülettel reagáltatunk és kívánt esetben ezt követően az első eljárásban ismertetett utólagos átalakítási műveleteket elvégezzük.

Valamely VI általános képletű karbonsav reakcióképes származékai például a halogénidiek, így kloridok vagy bromidok, továbbá azidok, valamint savanhidridek, különösen vegyes savanhidridek, például rövidszénláncú alkán-karbonsavakkal, így ecetsavval vagy propionsavval, rövidszénláncú alkoxi-alkán-karbonsavakkal, így 2-metoxi-ecetsavval képzett savanhidridek.

Valamely VI általános képletű karbonsav reakcióképes származékai elsősorban észterek, például rövidszénláncú alkanollokkal, így metanollal, etanollal, izopropanollal, terc-butanollal, további aril-(rövidszénláncú)-alkanollal képzett észter, vagy adott esetben rövidszénláncú alkilcsoporttal, például metilcsoporttal vagy rövidszénláncú alkoxicsoporthal, például metoxicsoporthal szubsztituált benzilalkohollal képzett észtere, vagy olyan fenollokkal képzett észter, amelyeket adott esetben megfelelő szubsztituensekkel, például halogénatommal, főleg 4-halogén, így 4-klóratommal, rövidszénláncú alkoxicsoporthal, főleg 4-(rövidszénláncú)-alkoxi-csoporttal, így 4-metoxi-csoporttal, 4-nitro- vagy 2,4-dinitro-csoporttal aktiválunk, tehát 4-klór-fenollal, 4-metoxi-fenollal, 4-nitro-fenollal vagy 2,4-dinitro-fenollal képzett észter, továbbá cikloalkanollal, így a ciklo-

pentanollal vagy ciklohexanollal képzett észter, amely adott esetben rövidszénláncú alkilcsoporttal, például metilcsoporttal lehet szubsztituálva. A reakciót önmagában ismert módon, szokásosan inert oldószer jelenlétében, például körülbelül -10° és $+50^{\circ}$ C közötti hőmérséklettartományban, zárt edényben végezzük.

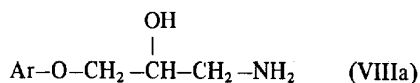
Valamely VI általános képletű kiindulási anyagot önmagában ismert módon állíthatunk elő, ha valamely II általános képletű vegyületet, ahol a képletben X_1 és Z_1 együtt epoxicsoprotot jelentenek, valamely VIa általános képletű aminovegyülettel vagy ennek reakcióképes származékával reagáltatunk.

Valamely VIb általános képletű vegyületet is reagáltathatunk valamely VIc általános képletű karbonilvegyülettel, ahol R olyan oxo-alkilénecsoprotot jelent, ahol az alkilénecsoprot az alk-nak felel meg, az így kapott Schiff-bázist valamely bór-hidriddel, például nátrium-bór-hidriddel redukálunk. A redukciót aktivált hidrogénnel hidrogénező katalizátor, például platina-szén-katalizátor jelenlétében végezhetjük.

Valamely VIc általános képletű karbonilvegyület viszont, ahol n jelentése 1, úgy állíthatunk elő önmagában ismert módon, hogy valamely IVh általános képletű vegyületet valamely (R-Hal) IVg általános képletű vegyülettel reagáltatunk, ahol Hal halogénatomot, elsősorban klóratomot jelent. Valamely I általános képletű új vegyület úgy is előállíthatunk, ha valamely VIII általános képletű vegyületben a cianocsoportot hidrolízissel karbamoilcsoporttá alakítjuk, és kívánt esetben ezt követően az első eljárásban ismertetett utólagos átalakítási műveleteket elvégezzük.

A fenti reakciókat önmagában ismert módon végezzük. A hidrolízist bázisos vagy előnyösen savas közegben, főként koncentrált vizes ásványi savak jelenlétében, így például tömény sósav jelenlétében, és szükség esetén hűtéssel vagy melegítéssel, például $0-60^{\circ}$ C-ig terjedő hőmérséklettartományban, előnyösen $40-50^{\circ}$ C-on végezzük, nyitott vagy zárt edényben és/vagy inert gázatmoszférában, például nitrogénatmoszférában.

A VIII általános képletű kiindulási anyagot előállíthatjuk például úgy, hogy valamely VIIa általános képletű vegyületet



reagáltatunk valamely VIIIb általános képletű vegyülettel, ahol hal klór-, bróm- vagy jódatomot jelent. A reakciót előnyösen bázisos szer jelenlétében, önmagában ismert módon végezzük.

Valamely VIIIb általános képletű vegyületet viszont úgy állítunk elő, hogy a cianidnak megfelelő oximot ecetsavanhidrid hatásának tesszük ki. Ez célszerűen úgy történik, hogy visszafolyatással forraljuk. Az oximot a megfelelő aldehidből állítjuk elő, hidroxil-amin-hidrokloriddal alkoholos nátrium-hidroxid-oldat jelenlétében visszafolyatással forralva. A megfelelő aldehidet viszont úgy állítjuk elő, hogy 2,4-dihidroxi-benzaldehydet reagáltatunk α - ω -diha-

logén-rövidszénláncú-alkánnal, előnyösen bázisos szer jelenlétében. Ezzel analóg módon hidroxil-szalicilónitrilt, például a 2,4-dihidroxi-benzonitrilt [Chem. Ber. 24,3657 (1891)] vagy a 2,5-dihidroxi-benzonitrilt [Helv. Chim. Acta 30, 149, 153 (1947)] nemgeminalis dihalogén-(rövidszénláncú)-alkánnal reagáltatva a VIIIb általános képletű vegyületet kapjuk.

Valamely I általános képletű vegyület előállításához a megfelelő fenti eljárás kiválasztásakor arra kell ügyelnünk, hogy a meglévő szubsztituenseket, elsősorban az Ar csoportokét ne alakítsuk át vagy ne hasítsuk le, ha az ilyen átalakítások, illetve lehasítások nem kívánatosak. Így különösen funkcionálisan átalakított karboxilcsoportok, így észterezett vagy amidált karboxilcsoportok, valamint ciáncsoportok, mint az Ar csoportok szubsztituensei a szolvólízis, különösen a hidrolízis és továbbá a redukciók folyamatában is résztvehetnek a reakcióban és átalakíthatók. Másrészt a szubsztituensek egyidejű átalakítása válhat szükségessé; például telítetlen szubsztituensek, így rövidszénláncú alkenilcsoport, a találmány szerinti redukciós eljárás körülményei között, például rövidszénláncú alkilcsoporttá redukálhatók.

A kapott vegyületeket az I általános képletű vegyület definícióján belül a szokásos módon más I általános képletű végtermékké alakíthatunk, például a megfelelő szubsztituenseket átalakítjuk, ezeket bevezetjük vagy lehasítjuk.

Mind az előállítási eljárás, mind pedig az utólagos átalakítási műveletek elvégzésekor arra kell ügyelnünk, hogy a nem kívánt mellékreakciók, amelyek egyéb csoportok kialakulásához vezetnek, ne következzenek be.

A fent leírt reakciókat adott esetben egyidejűleg vagy egymás után, továbbá tetszés szerinti sorrendben elvégezhetjük. Szükség esetén hígítószert vagy kondenzálószer és/vagy katalitikusan ható szerek jelenlétében, alacsonyabb vagy magasabb hőmérsékleten, zárt edényben, nyomás alatt és/vagy inert gázatmoszférában dolgozunk.

Az eljárás körülményeinek, valamint a kiindulási anyagoknak megfelelően az új vegyületeket szabad alakban vagy a találmány szerint is meghatározott sói alakjában állíthatjuk elő. Az új vegyületek vagy sóik lehetnek hemimono-, szeszkvi- vagy polihidrátok is. Az új vegyületek savaddíciós sóit önmagában ismert módon, például bázisos szerekkel végzett kezeléssel, így alkálifém-hidroxidokkal, karbonátokkal és -hidrogén-karbonátokkal vagy ioncserélőkkel kezelve szabad vegyületekké alakíthatjuk át, másrészt a kapott szabad bázisokat, szerves vagy szervetlen savakkal például az említett savaddíciós sókká alakíthatjuk, amelyek előállításához különösen olyan savakat alkalmazunk, amelyek a gyógyászatban alkalmazható sók képzésére alkalmasak.

Az új vegyületek ezen, vagy más sói, különösen savaddíciós sói, például oxalátok vagy perklorátok, az előállított szabad bázisok tisztítására is szolgálhatnak, amennyiben a szabad bázist sóvá alakítjuk, ezeket leválasztjuk és tisztítjuk, és a sókból a bázist ismét szabadabbá tesszük.

Az új vegyületeket a kiindulási anyagok és a művelet módszereinek megválasztása szerint optikai antipódokként vagy racemátokként állítjuk elő, vagy

amennyiben legalább két aszimmetrikus szénatomot tartalmaznak, racemát keverékként kapjuk. A kiindulási anyagokként optikai antipódokat is felhasználhatunk.

Célszerű a találmány szerinti reakciók elvégzéséhez olyan kiindulási anyagokat használni, amelyek a leírásban korábban említett csoportokat tartalmazzák és különösen a speciálisan leírt vagy kiemelt végtermékekhez vezetnek.

A kiindulási anyagok ismertek, vagy ha újak, önmagában ismert módszerekkel előállíthatók, így például a fenti példákban ismertetett módszerek analógiájára.

Az új vegyületeket például gyógyszerkészítmények formájában alkalmazhatjuk, amelyek a hatóanyag farmakológiailag hatékony mennyiségét tartalmazza, adott esetben a gyógyszertechnológiában alkalmazott hordozóanyagokkal együtt, amelyek enterális, például orális, vagy parenterális adagolásra alkalmasak és anorganikus vagy organikus, szilárd vagy folyékony halmazállapotúak lehetnek. Így tablettákat vagy zselatinkapszulákat állíthatunk elő, amelyek a hatóanyagot és hígítószereket, például laktózt, dextrózt, szacharózt, mannitot, szorbitot, cellulózt és/vagy glicerint és/vagy glidánsokat, például kovaföldet, talkumot, sztearinsavat vagy sóit, így magnézium- vagy kalcium-sztearátot, és/vagy poli(etilén-glikol)-t tartalmaznak. A tablettákban lehet kötőanyag, például magnézium-alumínium-szilikát, keményítő, így kukorica-, búza-, rizskeményítő vagy Maranthagyökér keményítő, zselatin, tragakanta, metil-cellulóz, nátrium-karboxi-metil-cellulóz és/vagy poli(vinil-pirrolidon) és kívánt esetben szét-esést elősegítő szer, például keményítő, agar, alginav vagy egy sója, így nátrium-alginát és/vagy pezsgőkeverékek, vagy adszorpciószerek, színezékek, ízanyagok és édesítőszerek. A farmakológiailag hatékony új vegyületekből, továbbá parenterálisan alkalmazható készítményeket vagy infúziós oldatokat is előállíthatunk. Ilyen oldatok előnyösen izotóniás vizes oldatok vagy szuszpenziók, emellett például liofilizált készítmények, amelyek a hatóanyagot egyedül, vagy hordozóanyaggal, például mannittal együtt tartalmazzák és közvetlenül a felhasználás előtt készíthetők el. A gyógyszerkészítményeket sterilizáljuk és/vagy segédanyagokat, például konzerváló, stabilizáló-, nedvesítő és/vagy emulgeáló szereket, oldódást elősegítő szereket, az ozmózis nyomás szabályozására sókat, és/vagy puffert tartalmazhatnak. A gyógyszerkészítmények kívánt esetben további farmakológiailag hatékony anyagokat tartalmazhatnak, amelyeket a már ismert módon, például hagyományos keverő-, granuláló-, drázsírozó-, oldó- vagy liofilizáló eljárással állíthatunk elő és körülbelül 0,1%–100%, elsősorban körülbelül 1%–50%, liofilizátumok esetében 100% hatóanyagot tartalmazhatnak.

Az adagolás különböző tényezőkből, így az alkalmazás módjától, a fajtától, a kortól és/vagy az individuális állapottól függenek. Így a naponta egy vagy több, előnyösen legfeljebb négy egyszeri adag orális alkalmazása esetén melegvérűeknek valamely I általános képletű béta-receptor-bénítóból 0,03–3 mg/

az I általános képletű béta-receptor stimulálóból 0,01–1 mg/testsúlykg, illetve körülbelül 0,002–0,04 g közötti a mennyiség.

A következő példák a találmány bemutatására szolgálnak; a hőmérsékletet Celsius fokokban adtuk meg.

1. példa

21 g nyers 1-N-[2-(3-karbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-1-metil-etil]-benzil-amino-3-[4-(2-metoxi-etoxi)-fenoxi]-2-propanolt 170 ml metanolban oldunk, majd 2 g palládium-szén-katalizátort (5%) adunk hozzá és addig hidrogénezzük légköri nyomáson és szobahőmérsékleten, amíg a hidrogénfelvétel meg nem szűnik. Az oldatot leszűrve és bepárolva olajat kapunk, amely toluóllal eldörzsölve kikristályosodik. Átkristályosítjuk etil-acetátból és 1-[2-(3-karbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-1-metil-etil-amino]-3-[4-(2-metoxi-etoxi)-fenoxi]-2-propanolt kapunk, amelynek olvadáspontja 117–125 °C, (diasztereomerek keveréke).

A kitermelés az elméleti hozam 75%-a.

A kiindulási anyagot a következőképpen állítjuk elő:

1a) Irvine és munkatársai szerint, Synthesis 1972. 568. leírt módszere szerint a 2,5-dihidroxi-benzamidot aceton feleslegével 2,3-dihidro-2,2-dimetil-6-hidroxi-4H-1,3-benzoxazin-4-onná alakítjuk, amelynek olvadáspontja 215–216 °C.

1b) 70 g 2,3-dihidro-2,2-dimetil-6-hidroxi-4H-1,3-benzoxazin-4-ont 400 ml acetonitrilben, 100 g kálium-karbonáttal és 32 ml klór-acetonnal 30 órán át visszafolyatással forralunk és keverjük. További 3,2 ml klór-aceton hozzáadása után a reakcióelegyet további 15–20 órán át forraljuk. A még meleg reakcióelegyet megsűrjük, a maradékot alaposan mossuk acetonnal és az összegyűjtött szűrletet bepároljuk. A kristályos maradékot toluólból átkristályosítjuk és a 2,3-dihidro-2,2-dimetil-6-(2-oxo-propoxi)-4H-1,3-benzoxazin-4-ont kapjuk, amelynek olvadáspontja 125–126 °C.

1c) 74 g nyers, az 1b) példa szerint előállított 2,3-dihidro-2,2-dimetil-6-(2-oxo-propoxi)-4H-1,3-benzoxazin-4-ont 150 ml dioxán és 450 ml 2 n sósav elegyével 45 percen át fürdön forraljuk. Az oldószert elpárologtatjuk és a kristályos maradékot vízzel eldörzsöljük, majd leszívjuk. Izopropanolból való átkristályosítás után 5-(2-oxo-propoxi)-szalicilamidot kapunk, amelynek olvadáspontja 152–154 °C.

1d) 104,5 g 5-(oxo-propoxi)-szalicilamidot 1000 ml metanolban oldunk és 55 g benzil-amint és 1,25 tömény kénsavat adunk hozzá, 3,0 g platina-szén katalizátor jelenlétében szobahőmérsékleten, légköri nyomáson addig hidrogénezzük, amíg 1 ekvivalens mennyiségű hidrogént fel nem vesz. A katalizátort leszűrjük, az oldatot körülbelül 10 g por alakú kalcium-karbonáttal eldörzsöljük, még egyszer szűrjük és bepároljuk. A visszamaradó olaj izopropanolból kikristályosodik. A még egyszeri izopropanolból való átkristályosítás után az 5-[2-(benzil-amino)-propoxi]-szalicilamidot nyerjük, amelynek olvadáspontja 102–104 °C.

1e) 10,2 g 1-(2,3-epoxi-propoxi)-4-(2-metoxi-etoxi)-benzolt és 11,0 g 5-[2-(benzil-amino)-propoxi]-szalicil-amidot 200 ml izopropanolban oldunk és 24 órán át visszafolyatással forraljuk. Az oldat bepárlása után nyers 1-N-[2-(3-karbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-1-metil-etil]-benzil-amino/-3-[4-(2-metoxi-etoxi)-fenoxi]-2-propanolt olajként kapunk, amely nyersen debenzilezéshez alkalmazható.

2. példa

6,1 g nyers 1-N-[2-(4-karbamoil-3-hidroxi-fenoxi)-1-metil-etil]-benzil-amino/-3-[4-(2-metoxi-etoxi)-fenoxi]-2-propanolt az első példa analógiájára hidrogénezzük és feldolgozzuk. Izopropanolból átkristályosítva az 1-[2-(4-karbamoil-3-hidroxi-fenoxi)-1-metil-etil-amino]-3-[4-(2-metoxi-etoxi)-fenoxi]-2-propanolt kapjuk diasztereomer keverékként, amelynek olvadáspontja 120–121°. A kitermelés az elméleti hozam 80%-a.

A kiindulási anyagot a következőképpen állítjuk elő:

2a) A 2,4-dihidroxi-benzamidból az 1a) példa analógiájára a 2,3-dihidro-2,2-dimetil-7-hidroxi-4H-1,3-benzoxazin-4-ont állítunk elő, amelynek olvadáspontja 249–251°.

2b) Az 1b) példa analógiájára 168 g 2,3-dihidro-2,2-dimetil-7-hidroxi-4H-1,3-benzoxazin-4-ont, 305 g kálium-karbonátot és 88 ml klór-acetont 1,2 liter acetonnitriben 28 órán át forraljuk, majd az ezt követő feldolgozás után a 2,3-dihidro-2,2-dimetil-7-(2-oxo-propoxi)-4H-1,3-benzoxazin-4-ont kapjuk, amelynek olvadáspontja 160–162° (izopropanolból kristályosítva).

2c) 75 g nyers 2,3-dihidro-2,2-dimetil-7-(2-oxo-propoxi)-4H-1,3-benzoxazin-4-ont és 32 g benzil-amint 1000 ml metanolban oldunk, 0,75 g tömény kénsavat és 1,6 g paltina-szén-katalizátort (5%) adunk hozzá és normál feltételek között hidrogénezzük a hidrogénfelvétel befejeződéséig. A katalizátor leszűrése után az oldószert elpárologtatjuk, az olajos maradékot 300 ml etil-acetát és 500 ml 2 n sósav között megosztjuk. A vizes fázisból koncentrált ammónium-hidroxiddal (jéghűtés mellett) lúgossá tesszük és etil-acetáttal extrahálva a nyers 2,3-dihidro-2,2-dimetil-7-[(2-benzil-amino)-propoxi]-4H-1,3-benzoxazin-4-ont olajként kapjuk, ami nyersen tovább felhasználható.

2d) 100 g nyers 2,3-dihidro-2,2-dimetil-7-[(2-benzil-amino)-propoxi]-4H-1,3-benzoxazin-4-ont, 100 ml izopropanol és 100 ml izopropil-amin elegyét 1 órán át visszafolyatással forralunk, majd bepároljuk. A visszamaradó olaj éterrel eldörzsölve kristályosodik. A kristályokat leszívátjuk és kevés izopropanollal mossuk. Így a 4-[2-(benzil-amino)-propoxi]-szalicil-amidot nyerjük, amelynek olvadáspontja 121–123°.

2e) Az 1e) példa analógiájára 4-[2-(benzil-amino)-propoxi]-szalicil-amid alkalmazásával az 5-szubsztituált származék helyett az 1-N-[2-(4-karbamoil-3-hidroxi-fenoxi)-1-metil-etil]-benzil-amino/-3-[4-(2-metoxi-etoxi)-fenoxi]-2-propanolt nyerjük olajként, amely nyersen használható fel debenzilezésre.

8

3. példa

A 2. példa analógiájára 22 g nyers 1-N-[2-(3-karbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-etil]-benzil-amino/-3-[2-[N-(2-hidroxi-etil)-karbamoil-metoxi]-fenoxi]-2-propanol debenzilezésével az 1-[2-(3-karbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-etil-amino]-3-[2-[N-(2-hidroxi-etil)-karbamoil-metoxi]-fenoxi]-2-propanolt nyerjük, amelynek olvadáspontja 157–159°. A vegyület hidrokloridjának olvadáspontja 126–127° (izopropanol víz 1:1 arányú elegyből kristályosítva). A kitermelés az elméleti hozam 55%-a.

A kiindulási anyagot a következőképpen állítjuk elő:

3a) 48,2 g 2,3-dihidro-2,2-dimetil-6-hidroxi-4H-1,3-benzoxazin-4-on, 70 g kalium-karbonát és 250 ml 1,2-dibróm-etán elegyét keveréssel és visszafolyatással 4 órán át forraljuk. A pépszerű reakcióelegyet melegen 3–4-szer 1–1 liter metanollal extraháljuk, az egyesített metanolos extraktumokat bepároljuk és a maradékot metanolból átkristályosítjuk. A 6-(2-bróm-etoxi)-2,3-dihidro-2,2-dimetil-4H-1,3-benzoxazin-4-ont nyerjük, amelynek olvadáspontja 190–195°.

3b) 60 g 6-(2-bróm-etoxi)-2,3-dihidro-2,2-dimetil-4H-1,3-benzoxazin-4-on és 110 ml benzil-amin elegyét 80°-os fürdőn 30 percen át keverjük. A reakcióelegyet jéghűtés mellett tömény sósavval 3–4 pH értékre állítjuk be és hagyjuk kikristályosodni. 2–4 óra múlva a kristályokat leszívátjuk, majd 50 ml vízzel és 50 ml etil-acetáttal mossuk és szárítjuk. Az így előállított 5-[(2-benzil-amino)-etoxi]-szalicil-amid-hidroklorid 214–216°-on olvad. Az ebből felszabadított bázis olvadáspontja 107–108° (etil-acetát-éter elegyből kristályosítva).

3d) 12 g [2-(2,3-epoxi-propoxi)-fenoxi]-N-(2-hidroxi-etil)-acetamidot és 11,5 g 5-[(2-benzil-amino)-etoxi]-szalicil-amidot 70 ml izopropanolban 18–24 órán át visszafolyatással forralunk. A bepárlás utáni olajos maradékot nyersen alkalmazhatjuk debenzilezéshez.

4. példa

21 g nyers 1-N-[2-(3-karbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-etil]-benzil-amino/-3-[4-(2-metoxi-etoxi)-fenoxi]-2-propanolt az 1. példa analógiájára hidrogénezzük. A hidrogénfelvétel befejeződése után a terméket meleg metanolban oldjuk és a katalizátort kiszűrjük. A metanolos oldat bepárlása után a keletkezett terméket, az 1-[2-(3-karbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-etil-amino]-3-[4-(2-metoxi-etoxi)-fenoxi]-2-propanolt kristályként nyerjük, amelynek olvadáspontja 157–158°. A kitermelés az elméleti hozam 87%-a. A semleges fumarát olvadáspontja 150–151° (metanol-aceton elegyből kristályosítva).

A kiindulási anyagot a következőképpen állítjuk elő:

4a) 9 g 1-(2,3-epoxi-propoxi)-4-(2-metoxi-etoxi)-benzolt és 8,6 g 5-[(2-benzil-amino)-etoxi]-szalicil-amidot 60 ml izopropanolban oldunk és 24 órán át visszafolyatással forralunk. A bepárlás után a nyers

terméket 50 ml 2 n sósav és 100 ml éter között megosztjuk. A vizes fázist leválasztjuk és jégűtés mellett tömény ammónium-hidroxiddal lúgossá tesszük. Körülbelül 300 ml etil-acetáttal extraháljuk, szárítjuk ($MgSO_4$) és bepárlás után a nyers 1-N-[2-(3-karbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-etil]-benzil-amino-3-[4-(2-metoxi-etoxi)-fenoxi]-2-propanolt olajként különítjük el, ami minden további tisztítás nélkül alkalmas debenzilezésre.

5. példa

A 4. és 4a) példa analógiájára állítjuk elő a következőket:

az 1-[2-(3-karbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-etil-amino]-3-fenoxi-2-propanolt, amelynek olvadáspontja $154-156^\circ$ (metanolból kristályosítva), a kitermelés az elméleti hozam 72%-a;

az 1-[2-(3-karbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-etil-amino]-3-/4-[2-(metoxi-karbonil-amino)-etoxi]-fenoxi/-2-propanolt, amelynek olvadáspontja $150-151^\circ$ (metanolból kristályosítva), a kitermelés az elméleti hozam 65%-a;

az 1-(4-acetil-amino-fenoxi)-3-[2-(3-karbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-etil-amino]-2-propanolt, amelynek olvadáspontja 185° (metanolból kristályosítva), a kitermelés az elméleti hozam 85%-a;

az 1-[2-(3-karbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-etil-amino]-3-(2-metil-fenoxi)-2-propanolt, amelynek olvadáspontja $129-130^\circ$ (izopropanolból kristályosítva), a kitermelés az elméleti hozam 51%-a;

az 1-[2-(3-karbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-etil-amino]-3-(3-metil-fenoxi)-2-propanolt, amelynek olvadáspontja $154-155^\circ$ (metanolból kristályosítva);

az 1-[2-(3-karbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-etil-amino]-3-(2-metil-indol-3-il-oxi)-2-propanolt, amelynek olvadáspontja $180-194^\circ$ (etil-acetáttól kristályosítva), a kitermelés az elméleti hozam 41%-a;

az 5-/3-[2-(3-karbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-etil-amino]-2-hidroxi-propoxi/-1,2,3,4-tetrahidro-2,3-cisz-naftalindiol dásztereomer keverékként, amelynek olvadáspontja $108-118^\circ$ (metanolból kristályosítva), a kitermelés az elméleti hozam 68%-a;

a 4-/2-hidroxi-3-[2-(3-karbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-etil-amino]-propoxi/-fenil-acetamidot, amelynek olvadáspontja $149-151^\circ$ (metanolból kristályosítva); egy másik kristálmódosulatának olvadáspontja $181-182^\circ$ (dimetil-formamid-víz elegyéből kristályosítva);

a 4-/2-hidroxi-3-[2-(3-karbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-etil-amino]-propoxi/-fenoxi-acetamidot, amelynek olvadáspontja $168-170^\circ$ (dimetil-formamid-víz elegyéből kristályosítva);

az N-[4-/2-hidroxi-3-[2-(3-karbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-etil-amino]-propoxi/-fenil]-N',N'-dimetil-karbamidot, amelynek olvadáspontja $140-142^\circ$ (bomlás közben), (metanolból kristályosítva);

az 1-[2-(3-karbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-etil-amino]-3-(2-metoxi-fenoxi)-2-propanolt, amelynek olvadáspontja $125-126^\circ$ (metanolból kristályosítva), a kitermelés az elméleti hozam 68%-a;

az 1-[2-(3-karbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-etil-amino]-3-(2,3-dimetil-fenoxi)-2-propanolt, amelynek olvadáspontja $129-131^\circ$ (metanolból kristályosítva);

az 1-[2-(3-karbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-etil-amino]-3-[2-(2-metoxi-etoxi)-fenoxi]-2-propanolt, hidrokloridként, amelynek olvadáspontja $157-160^\circ$ (metanol-aceton elegyéből kristályosítva);

az 1-[2-(3-karbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-etil-amino]-3-(2-karbamoil-fenoxi)-2-propanolt, op.: $141-142^\circ$ (metanolból kristályosítva);

az 1-[2-(3-karbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-etil-amino]-3-[2-(pirrol-1-il)-fenoxi]-2-propanolt, amelynek olvadáspontja $138-140^\circ$ (135° -től kezdődően zsugorodik);

az 1-[2-(3-karbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-etil-amino]-3-(3-trifluor-metil-fenoxi)-2-propanolt, amelynek olvadáspontja $195-196^\circ$ (metanolból kristályosítva);

az 1-(2-acetil-fenoxi)-3-[2-(3-karbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-etil-amino]-2-propanolt, amelynek olvadáspontja $122-124^\circ$ (izopropanolból kristályosítva);

az 1-/4-[2-(acetil-amino)-etoxi]-fenoxi/-3-[2-(3-karbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-etil-amino]-2-propanolt hidrokloridként kapjuk, amelynek olvadáspontja $191-192^\circ$ (metanolból kristályosítva);

az 1-[2-(3-karbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-etil-amino]-3-(3-metil-piridin-2-il-oxi)-2-propanolt, amelynek olvadáspontja $147-148^\circ$ (metanolból kristályosítva);

az 1-[2-(3-karbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-etil-amino]-3-(3-metil-4-metil-szulfonil-fenoxi)-2-propanolt, amelynek olvadáspontja $128-131^\circ$ (acetonitrilből kristályosítva);

az 1-[2-(3-karbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-etil-amino]-3-(1-naftil-oxi)-2-propanolt, amelynek olvadáspontja $131-134^\circ$ (izopropanolból kristályosítva), a kitermelés az elméleti hozam 68%-a.

6. példa

A 2. és a 2e) példa analógiájára $10,5\text{ g}$ 4-[(2-benzil-amino)-propoxi]-szalicil-amidot és $8,5\text{ g}$ 3,4-dihidro-5-(2,3-epoxi-propoxi)-2-(1H)-kinolinont reagáltatunk, majd a reakcióterméket debenzilezve az 5-/3-[2-(4-karbamoil-3-hidroxi-fenoxi)-1-metil-etil-amino]-2-hidroxi-propoxi/-3,4-dihidro-2-(1H)-kinolinont dásztereomer keverékként nyerjük, amelynek hidrokloridja keletkezik, olvadáspontja $239-245^\circ$ (metanolból kristályosítva), a kitermelés az elméleti hozam 50%-a.

7. példa

16 g nyers 1-N-[3-(3-karbamoil-4-hidroxi-fenil)-propil]-benzil-amino-3-[4-(2-metoxi-etoxi)-fenoxi]-2-propanolt az 1. példa analógiájára hidrogénezzük. Ezt a hidrogénező oldatot metanolos sósavgázzal semlegesítjük, bepároljuk és acetontól kikristályosítjuk. Így az 1-[3-(3-karbamoil-4-hidroxi-fenil)-propil-amino]-3-[4-(2-metoxi-etoxi)-fenoxi]-2-propanolt hidrokloridként nyerjük, olvadáspontja $194-200^\circ$, a kitermelés az elméleti hozam 17%-a.

A kiindulási anyagot a következőképpen állítjuk elő:

7a) A 3-(4-hidroxi-fenil)-propionsavat benzil-aminnal a vegyes anhidriden át a 3-(4-hidroxi-fenil)-propionsav-N-benzil-amiddá alakítjuk (op.: 115–116°).

7b) a 7a) szerint előállított vegyület nátriumsóját Kolbe-szintézissel (CO₂, 180°, 4 óra, 55 bar) a 3-(3-karboxi-4-hidroxi-fenil)-propionsav-N-benzil-amiddá alakítjuk, amelynek olvadáspontja 180–181°.

7c) 48 órán át visszafolyatással metanol-kénsav elegyével észterezve a 3-(3-metoxi-karbonil-4-hidroxi-fenil)-propionsav-N-benzil-amidot állítjuk elő, olvadáspontja 139–140° (etil-acetátból kristályosítva).

7d) A 7c) szerint előállított vegyületet benzil-bromiddal és kálium-karbonáttal acetonban reagáltatva (15 órán át visszafolyatással forraljuk) a 3-(4-benzil-oxi-3-metoxi-karbonil-fenil)-propionsav-N-benzil-amidot nyerjük sárgás olajként.

7e) Az amidcsoportot diboránnal tetrahidrofuránban (48 órán át, 20–25°-on) szelektíve redukáljuk és a terméket enyhén katalitikusan debenzilve (palládium-szén-katalizátor 5%, 15–20°-on metanolban) az N-[3-(4-hidroxi-3-metoxi-karbonil-fenil)-propil]-benzil-amint kapjuk, olvadáspontja 75–77° (izopropanolból kristályosítva);

7f) 27 g N-[2-(4-hidroxi-3-metoxi-karbonil-fenil)-propil]-benzil-amint 100 ml dioxánban oldunk, majd 200 ml tömény ammónium-hidroxidot adunk hozzá és 3–4 napon át 20–30°-on hagyjuk állni. A reakcióelegyet bepároljuk, víz és etil-acetát között megosztjuk és a szerves fázist leválasztjuk. A szokásos feldolgozás után a nyers N-[3-(3-karbamoil-4-hidroxi-fenil)-propil]-benzil-amint olajként nyerjük, amelyet tisztítás nélkül tovább felhasználhatunk.

7g) 6,7 g 1-(2,3-etoxi-propoxi)-4-(2-metoxi-etoxi)-benzolt és 8,5 g N-[3-(3-karbamoil-4-hidroxi-fenil)-propil]-benzil-amint 70 ml izopropanolban oldunk, majd 18 órán át visszafolyatással forralunk, majd bepároljuk. Az így előállított nyers 1-N-[3-(3-karbamoil-4-hidroxi-fenil)-propil]-benzil-amino/-3-[4-(2-metoxi-etoxi)-fenoxi]-2-propanolt használhatjuk debenzilezéshez.

8. példa

5 g nyers 1-N-[2-(3-karbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-1-metil-etil]-benzil-amino/-3-(4-benzil-oxi-fenoxi)-2-propanolt (diasztereomer párban feldúsítva) 50 ml metanolban oldunk, szobahőmérsékleten és légköri nyomáson 0,5 g palládium-szén-katalizátor (5%) jelenlétében 2 ekvivalens mennyiségű hidrogénnel hidrogénezzük, amíg a hidrogénfelvétel meg nem szűnik. A reakcióelegyet leszűrjük, a szűrletben 0,52 g fumársavat oldunk, az oldatot körülbelül 10 ml-re bepároljuk. Hosszabb állás után az 1-[2-(3-karbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-1-metil-etil-amino]-3-(4-hidroxi-fenoxi)-2-propanol semleges fumarátkristályai képződnek, olvadáspontja 195–198° (tisztá A enantiomerpár). A kitermelés az elméleti hozam 50%-a.

Ezzel analóg módon a B enantiomerpárral feldúsított vegyület debenzilezésével a tiszta B enantiomerpár fumarátját állíthatjuk elő, olvadáspontja 181–185°.

A kiindulási anyagokat a következőképpen lehet előállítani:

8a) 700 ml metanolban oldunk 49,8 g 2,3-dihidro-2,2-dimetil-6-(2-oxo-propoxi)-4H-1,3-benzoxazin-4-ont és 21,4 g benzil-amint, majd 0,5 g tömény kénsavat és 3 g platina-szén-katalizátort (5%) adunk hozzá, addig hidrogénezzük, míg ekvivalens mennyiségű hidrogént fel nem vesz. Az 1d) példa analógiájára feldolgozzuk és a 6-(2-benzil-amino-propoxi)-2,3-dihidro-2,2-dimetil-4H-1,3-benzoxazin-4-ont állítjuk elő, amelynek olvadáspontja 127–129° (izopropanolból kristályosítva).

8b) 15,4 g benzil-[4-(2,3-epoxi-propoxi)-fenil]-étert és 17,0 g 6-(2-benzil-amino-propoxi)-2,3-dihidro-2,2-dimetil-4H-1,3-benzoxazin-4-ont 100 ml izopropanolban oldunk és 24 órán át visszafolyatással forraljuk, leszűrjük és bepároljuk. A bepárlási maradékot körülbelül 200 ml éterrel eldörzsölve az 1-N-[2-(2,3-dihidro-2,2-dimetil-4-oxo-4H-1,3-benzoxazin-6-il-oxi)-1-metil-etil]-benzil-amino/-3-(4-benzil-oxi-fenoxi)-2-propanol kristályosodik ki, olvadáspontja 149–160° (amely az A enantiomerpárban dúsított).

A fenti éteres oldat bepárlása és az izopropanolból való átkristályosítás után a kristályokat néhány napig állni hagyjuk és a kapott kristályok olvadáspontja 59–62°. A már nem kikristályosodó anyalúgot elkülönítjük, amely a termék B enantiomerpárban feldúsított alakját tartalmazza.

8c) a 8b) példában kapott kristályok 5,2 g-ját a (op.: 149–160°) 20 ml izopropil-amin és 40 ml izopropanol elegyében 1 órán át visszafolyatással forraljuk, majd ezt követően bepároljuk. Az így kapott olaj a nyers 1-N-[2-(3-karbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-1-metil-etil]-benzil-amino/-3-(4-benzil-oxi-fenoxi)-2-propanol (5 g), amely az A enantiomerpárban feldúsított, ezt minden további tisztítás nélkül használjuk fel debenzilezéshez.

Analóg módon dolgozzuk fel a 8b) példa szerint nyert B enantiomerpárban feldúsított olajos terméket.

9. példa

18,0 g nyers 1-[2-(2,3-dihidro-2,2-dimetil-4-oxo-4H-1,3-benzoxazin-6-il-oxi)-1-metil-etil-amino]-3-(4-metil-karbamoil-fenoxi)-2-propanolt 300 ml metanolban oldunk, majd 80 ml izopropil-amint adunk hozzá és 1 órán át visszafolyatással forraljuk. A reakcióelegyet bepároljuk és a visszamaradó olajat 80 ml izopropanolból kikristályosítjuk. Az 1-[2-(3-karbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-1-metil-etil-amino]-3-(4-metil-karbamoil-fenoxi)-2-propanolt nyerjük, olvadáspontja 172–175° (diasztereomer keverék). A kitermelés az elméleti hozam 63,5%-a.

A kiindulási anyagokat a következőképpen állíthatjuk elő:

9a) 13,6 g 6-(2-benzil-amino-propoxi)-2,3-dihidro-2,2-dimetil-4H-1,3-benzoxazin-4-ont és 10,4 g 4-(2,3-epoxi-propoxi)-N-metil-benzamidot 80 ml izopropanolban oldunk és 30 órán át visszafolyatással forralunk. Az oldószer bepárlása után a maradékot 5 éter és 2 n sósav között megosztjuk. A savas vizes fázist leválasztjuk, majd jéghűtés mellett körülbelül 10%-os vizes ammónium-hidroxiid oldattal lúgossá tesszük és etil-acetáttal extraháljuk. Elkülönítés és magnézium-szulfát fölötti szárítás és bepárlás után az etil-acetátos extraktumból a nyers 1-N-[2-(2,3-dihidro-2,2-dimetil-4-oxo-4H-1,3-benzoxazin-6-il-oxi)-1-metil-etil]-benzil-amino/-3-(4-metil-karbamoil-fenoxi)-2-propanolt olajként nyerjük, amely minden további tisztítás nélkül használható katalitikus debenzilezéshez.

9b) a 9a) szerint előállított terméket 300 ml metanolban oldjuk, majd 2,8 g palládium-szén-katalizátort (5%) adunk hozzá, valamint további 1,4 g katalizátort, amíg a hidrogénfelvétel be nem fejeződik. A katalizátort kiszűrjük és az 1-[2-(2,3-dihidro-2,2-dimetil-4-oxo-4H-1,3-benzoxazin-6-il-oxi)-1-metil-etil-amino]-3-(4-metil-karbamoil-fenoxi)-2-propanol így nyert metanolos oldata közvetlenül további feldolgozásra alkalmas.

10. példa

A 9. példa analógiájára az abban leírt módszerrel a 4-(2,3-epoxi-propoxi)-(2-metoxi-etil)-benzol felhasználásával az 1-[2-(3-karbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-1-metil-etil-amino]-3-[4-(2-metoxi-etil)-fenoxi]-2-propanolt nyerjük diasztereomer keverékként, olvadáspontja 139–142° (etil-acetáttól kristályosítva). A kitermelés az elméleti hozam 63,5%-a.

11. példa

9,0 g 6-(2-bróm-etoxi)-2,3-dihidro-2,2-dimetil-4H-1,3-benzoxazin-4-ont és 14,5 g 1-(2-allil-oxi-fenoxi)-3-amino-2-propanolt egy órán át 110–120°-os fürdőn keverünk. Az olvadékat 100 ml izopropanollal forraljuk, az oldatot leszűrjük és bepároljuk. A bepárlási maradékot 400 ml etil-acetát és 50 ml 2 n kálium-hidrogén-karbonát oldat között megosztjuk szobahőmérsékleten. Az etil-acetátos oldatot bepároljuk és frakcionált kristályosításnak vetjük alá, az 1-(2-allil-oxi-fenoxi)-3-[2-(3-karbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-etil-amino]-2-propanolt nyerjük, amelynek olvadáspontja 147–148° (izopropanolból kristályosítva). A kitermelés az elméleti hozam 48%-a. A vegyület semleges fumarátja 136–137°-on olvad (metanolból kristályosítva).

12. példa

11,2 g 1-(2-allil-oxi-fenoxi)-3-amino-2-propanol és 10,5 g 5-(2-oxo-propoxi)-szalicil-amid keverékét 200 ml toluolban néhány csepp ecetsav hozzáadásával vízleválasztóval forraljuk. A vízleválasztás megszűnte után (2–3 óra) az oldatot bepároljuk, a sötétpiros maradékot 300 ml etanolban oldjuk, majd

részletekben összesen 5,7 g nátrium-bór-hidridet adunk hozzá. A hőmérséklet ennek folyamán 36°-ig emelkedik. A reakcióelegyet 2 órán át 20–30°-on keverjük és egy éjszakán át állni hagyjuk. Jéghűtés mellett 6 n sósavval 3–4-es pH értékre állítjuk be, szűrjük és bepároljuk. A bepárlási maradékot 100 ml víz és etil-acetát között megosztjuk, szobahőmérsékleten a vizes fázist elkülönítjük, tömény ammónium-hidroxiiddal lúgossá tesszük és 200 ml etil-acetáttal extraháljuk szobahőmérsékleten. A szerves fázist feldolgozva a nyers olajos 1-(2-allil-oxi-fenoxi)-3-[2-(3-karbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-1-metil-etil-amino]-2-propanolt enantiomer keverékként nyerjük. A kitermelés az elméleti hozam 70%-a. Izopropanolból való lassú átkristályosítás után a két tiszta enantiomerpárt nyerjük, op.: 123–125°, illetve 98–102°.

13. példa

6,5 g 5-(2-bróm-etoxi)-szalicil-amidot és 8,9 g 1-(2-allil-oxi-fenoxi)-3-amino-2-propanolt 100°-os olajfürdőn megolvastunk és mágneses keverővel egy órán át keverjük. A 11. példával analóg módon dolgozzuk fel és az 1-(2-allil-oxi-fenoxi)-3-[2-(3-karbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-etil-amino]-2-propanolt nyerjük, op.: 147–150° (izopropanolból kristályosítva). A kitermelés az elméleti hozam 52%-a.

A kiindulási anyagként felhasznált szalicil-amid vegyületet a következőképpen állíthatjuk elő:

13a) a 30,0 g 6-(2-bróm-etoxi)-2,3-dihidro-2,2-dimetil-4H-1,3-benzoxazin-4-ont 100 ml dioxán és 100 ml 6 n sósav elegyéhez adjuk, 1,5 órán át keverve visszafolyatással forraljuk. A reakcióelegy bepárlása után nyert kristályokat 50 ml vízzel mossuk, vákuumban szárítjuk. Az így kapott 5-(2-bróm-etoxi)-szalicil-amid olvadáspontja 141–143°.

14. példa

A 13. példa analógiájára a megfelelő 1-fenil-oxi-3-amino-1-propanolok alkalmazásával a következő vegyületeket állíthatjuk elő:

az 1-[2-(3-karbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-etil-amino]-3-(2-ciano-fenoxi)-2-propanolt, op.: 121–124° (etanolból kristályosítva);

az 1-[2-(3-karbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-etil-amino]-3-[4-(2-metoxi-etoxi)-fenoxi]-2-propanolt, op.: 157–158° (izopropanolból kristályosítva);

az 1-[2-(3-karbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-etil-amino]-3-[2-(2-propinil-oxi)-fenoxi]-2-propanolt, op.: 140–141° (etanolból kristályosítva);

az 1-[2-(3-karbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-etil-amino]-3-[4-(2-metil-tio-etoxi)-fenoxi]-2-propanolt, hidrokloridot képez, op.: 202–204° (metanolból kristályosítva);

az 1-[2-(3-karbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-etil-amino]-3-[2-allil-fenoxi]-2-propanolt, amely semleges fumarátot képez, op.: 165–166° (etanolból kristályosítva).

15. példa

Az 1. példa analógiájára 16 g nyers 1-N-[2-(3-karbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-1-metil-etil]-benzil-amino/-3-[4-(karbamoil-metoxi)-fenoxi]-2-propanol debenzilezésével és dioxánból való kikristályosítással a tiszta 1-[2-(3-karbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-1-metil-etil-amino]-3-[4-(karbamoil-metoxi)-fenoxi]-2-propanolt nyerjük, amelynek olvadáspontja 145–149° (140°-nál zsugorodik) (diasztereomer keverék). A ki-termelés az elméleti hozam 50,5%-a.

16. példa

A 3. példa analógiájára 18 g nyers 1/N-[2-(3-karbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-etil]-benzil-amino/-3-[2-[N'-(2-hidroxi-etil)-ureido-metil]-fenoxi]-2-propanol debenzilezésével és dimezil-formamid-éter elegyből kikristályosítva az 1-[2-(3-karbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-etil-amino]-3-[2-[N'-(2-hidroxi-etil)-ureido-metil]-fenoxi]-2-propanolt nyerjük, olvadáspontja 164–166°. A kitermelés az elméleti hozam 59,4%-a.

A kiindulási anyagot a következőképpen állít-hatjuk elő:

2-Benzil-oxi-benzil-amin:

Soxhlet készülékben 18,4 g lítium-alumínium-hidridet 1800 ml vízmentes éterben, nitrogén-gáz-atmoszférában 70°-os fürdőben melegítünk a dializáló hüvelybe pedig 5,3 g 2-benzil-oxi-benzamidot helyezünk. 21 óra után a reakcióelegyet jégfürdőbe merítjük, majd 18,4 ml vizet 18,4 ml 15%-os nátrium-hidroxid-oldatot és 55 ml vizet egymás után keverés közben hozzácsepegtetünk. A hőmérséklet maximálisan +10°-ig emelkedhet. Majd az elegyet 20°-on ismét keverjük és a keletkezett csapadékot leszívjuk és éterral mossuk. A szüredéket vákuumban bepároljuk és a visszamaradó olajat jégfürdő mellett 500 ml 10%-os sósavval és 400 ml éterral 2 órán át keverjük. A kiváló 2-benzil-oxi-benzil-amin hidrokloridot leszívjuk, vízzel és éterral mossuk és vákuumban szárítjuk. Op.: 190–191°.

2-Benzil-oxi-benzil-izocianát:

38,5 g 2-benzil-oxi-benzil-amin-hidrokloridot 400 ml desztillált toluolban szuszpendálunk, majd 140°-os fürdőn melegítjük. Keverés közben foszgént vezetünk az elegyhez, körülbelül 50 perc múlva tisztá oldat keletkezik. További 10 perc után megszüntetjük a foszgén adagolását és 1 órán át tovább forraljuk. Hagyjuk egy kevésbé lehűlni, majd a toluolt ledesztilláljuk vákuumban. A visszamaradó olajat golyós hűtővel ledesztilláljuk, a forráspont-hoz szükséges fürdő hőmérséklete 120° (0,78 · 10⁻³ atm nyomáson).

N-(2-Hidroxi-etil)-N'-(2-benzil-oxi-benzil)-karbamid:

36,8 ml etanol-amin, 370 ml metilén-kloriddal készített oldatához 50 percen belül 73,6 g nyers 2-benzil-oxi-benzil-izocianát 120 ml metilén-kloriddal készített oldatát csepegtetjük hozzá. A reakció enyhén exoterm. 2 óra után a reakcióelegyet 3-szor 200 ml vízzel mossuk és nátrium-szulfáton szárítjuk.

12

A metilén-kloridot ledesztilláljuk és a maradékot izopropanolból átkristályosítjuk. Az így nyert termék 92–94°-on olvad.

5 N-(2-Hidroxi-etil)-N'-(2-hidroxi-benzil)-karbamid:

59,6 g N-(2-hidroxi-etil)-N'-(2-benzil-oxi-benzil)-karbamidot 600 ml metanolban oldunk, 6 g palládium-szén-katalizátor (5%) jelenlétében hidrogénezzük. 2 óra után szűnik meg a hidrogénfelvétel. A katalizátort leszívjuk, a szüredéket vákuumban bepároljuk. A maradékot 350 ml etil-acetátból átkristályosítjuk; a tiszta termék 100–101°-on olvad.

15 N-[2-(2,3-Epoxi-propoxi)-benzil]-N'-(2-hidroxi-etil)-karbamid:

29,2 g N-(2-hidroxi-etil)-N'-(2-hidroxi-benzil)-karbamid, 440 ml epiklórhidrin és 38,9 g kálium-karbonát elegyét 6 órán át 90°-on keverjük. Majd a szilárd anyagokat melegen leszívjuk, acetonitrillel mossuk és a szüretet vákuumban bepároljuk. A visszamaradó olajból állás közben válnak ki a kristályok, majd a nyert terméket 320 ml etil-acetátból aktív szén kezelés után átkristályosítjuk. A keletkezett epoxid 96–99°-on olvad.

1-N-[2-(3-Karbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-etil]-benzilamino/-3-[2-[N'-(2-hidroxi-etil)-ureido-metil]-fenoxi]-2-propanol:

A fenti epoxid 9,75 g-jának és 9,4 g N-[(3-karbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-etil]-benzil-aminnak 100 ml izopropanollal készített oldatát 7 órán át 95°-os vízfürdőn keverjük. Az oldatot vákuumban bepároljuk, a keletkezett nyers terméket közvetlenül hidrogenolízisnek vetjük alá.

17. példa

10,2 g [2-(2,3-epoxi-propoxi)-fenil]-2-propinil-éter, 7,8 g 5-(2-amino-etoxi)-szalicil-amid és 25 ml izopropanol elegyét keveréssel 1 órán át visszafolyatással forraljuk. A bepárlás után a reakcióelegy maradékát 30 ml etil-acetátban szobahőmérsékleten oldjuk. Az így kikristályosuló 1-[2-(3-karbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-etil-amino]-3-[2-(2-propinil-oxi)-fenoxi]-2-propanol etanolból átkristályosítva 140–141°-on olvad.

A kitermelés az elméleti hozam 53%-a.

17a) A kiindulási anyaghoz szükséges 5-(2-amino-etoxi)-szalicil-amidot hidrogénnel való debenzilezéssel palládium-szén-katalizátor (5%-os) jelenlétében a megfelelő N-benzilvegyületből [a 3b) példa analógiájára] metanolban előállíthatjuk. A termék 140°-on olvad.

18. példa

A 17. példa analógiájára a megfelelően szubsztituált epoxid felhasználásával a következő vegyületeket nyerjük: 1-[2-(3-karbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-etil-amino]-3-(2-ciano-fenoxi)-2-propanol, olvadáspontja 121–124° (etanolból kristályosítva), a kitermelés az elméleti hozam 42%-a;

1-[2-(3-karbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-etil-amino]-3-(2-klór-fenoxi)-2-propanol, olvadáspontja 140–141° (etanolból) kristályosítva), a kitermelés az elméleti hozam 62%-a;

1-[2-(3-karbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-etil-amino]-3-[4-(2-metiltio-etoxi)-fenoxi]-2-propanol, amely hidrokloridot képez, ennek olvadáspontja 202–204° (metanolból kristályosítva);

1-(2-allil-fenoxi)-3-[2-(3-karbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-etil-amino]-2-propanol, amelynek semleges fumarátja 165–166°-on olvad (etanolból kristályosítva);

1-[2-(3-karbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-etil-amino]-3-[4-(2-metoxi-etoxi)-fenoxi]-2-propanol, olvadáspontja 157–158° (metanolból kristályosítva), a kitermelés az elméleti hozam 52%-a;

1-(2-allil-oxi-fenoxi)-3-[2-(3-karbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-etil-amino]-2-propanol, olvadáspontja 147–148° (metanolból kristályosítva);

1-[2-(3-karbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-etil-amino]-3-(3-metil-4-metiltio-fenoxi)-2-propanol, olvadáspontja 139–141° (acetonnitrilből kristályosítva);

1-[2-(3-karbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-etil-amino]-3-(3-metil-4-metilszulfonil-fenoxi)-2-propanol, kettős olvadásponttal (92° és 140°),

az 1-[2-(3-karbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-etil-amino]-3-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il-oxi)-2-propanol, amelyet szilikagélén való kromatografálás után amorf porként nyerünk és olvadáspontja 132° (előzetesen zsugorodik).

19. példa

3,09 g 4-(2,3-epoxi-propoxi)-benzimidazol-2-ont és 4,29 g 5-[2-(benzil-amino)-etoxi]-szalicil-amidot 80 ml izopropanolban 3 órán át visszafolyatással forralunk. Majd az oldószert csökkentett nyomáson szobahőmérsékleten eltávolítjuk. A visszamaradó nyers N-[2-(4-hidroxi-3-karbamoil-fenoxi)-etil]-N-[3-(2-oxo-benzimidazol-4-il-oxi)-2-hidroxi-propil]-N-benzil-amint 80 ml metanolban oldjuk, majd 3 ml 5 n metanosos sósavoldatot adunk hozzá és ezt követően 0,8 g palládium-szén-katalizátorral (5%-os) hidrogénező készülékben hidrogénatmoszférában légköri nyomáson és szobahőmérsékleten rázzuk. A hidrogénfelvétel befejeződése után, ami a számított mennyiségnek megfelel, a katalizátort kiszűrjük, a szűrletet csökkentett nyomáson és szobahőmérsékleten betöményítjük. A koncentrátum lehűtésekor a 4-/3-[2-(3-karbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-etil-amino]-2-hidroxi-propoxi/-benzimidazol-2-on-hidroklorid kristályosodik ki, amelynek olvadáspontja 148–152° (metanolból való átkristályosításkor). A kitermelés az elméleti hozam 50%-a.

20. példa

Az 1-/N-[2-(4-karbamoil-3-hidroxi-fenoxi)-etil]-benzil-amino-3-[4-(2-metoxi-etoxi)-fenoxi]-2-propanol katalitikus debenzilezésével az 1. példa analógiájára az 1-[2-(4-karbamoil-3-hidroxi-fenoxi)-etil-amino]-3-[4-(2-metoxi-etoxi)-fenoxi]-2-propanolt nyerjük, olvadáspontja 151–152° (metanolból kristályosítva).

A kiindulási anyagot a következőképpen állítjuk elő:

20a) 16,2 g 2,3-dihidro-2,2-dimetil-7-hidroxi-4H-1,3-benzoxazin-4-ont a 3a) példa analógiájára 84 ml 1,2-dibróm-etánnal reagáltatva a 2,3-dihidro-2,2-dimetil-7-(2-bróm-etoxi)-4H-1,3-benzoxazin-4-on keletkezik, op.: 156–158° (izopropanolból kristályosítva).

20b) 53 g 2,3-dihidro-2,2-dimetil-7-(2-bróm-etoxi)-4H-1,3-benzoxazin-4-ont és 94 g benzil-amint keveréssel 3 órán át forralunk. A reakcióelegyet tömény ammónium-hidroxiddal lúgossá tesszük, a szerves fázist maximum 50°-nál bepároljuk.

A 4-[2-(benzil-amino)-etoxi]-szalicil-amidot olajként nyerjük, hidrokloridja 252–254°-on olvad (metanolból kristályosítva).

20c) A 4a) példa analógiájára a 4-[2-(benzil-amino)-etoxi]-szalicil-amid felhasználásával az 1-/N-[2-(4-karbamoil-3-hidroxi-fenoxi)-etil]-benzil-amino-3-[4-(2-metoxi-etoxi)-fenoxi]-2-propanolt olajként nyerjük, amelyet nyersen debenzilezünk.

21. példa

A 8. példa analógiájára a nyers 1-/N-[2-(3-karbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-etil]-benzil-amino-3-(4-benzil-oxi-fenoxi)-2-propanol debenzilezésével az 1-[2-(3-karbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-etil-amino]-3-(4-hidroxi-fenoxi)-2-propanolt nyerjük, olvadáspontja 130–131° (izopropanolból); és a 4-karbamoil-3-hidroxi izomerekből az 1-[2-(4-karbamoil-3-hidroxi-fenoxi)-etil-amino]-3-(4-hidroxi-fenoxi)-2-propanolt, op.: 148–151° (metanolból).

21a) A kiindulási anyagokat a benzil-[4-(2,3-epoxi-propoxi)-fenil]-étert az 5-, illetve a 4-[2-benzil-amino-etoxi]-szalicil-amiddel reagáltatva a 8b) példa analógiájára nyerjük.

22. példa

A 13. példa analógiájára a 6-(2-bróm-etoxi)-szalicilamid felhasználásával az 1-[2-(2-karbamoil-3-hidroxi-fenoxi)-etil-amino]-3-[4-(2-metoxi-etoxi)-fenoxi]-2-propanolt nyerjük; op.: 176–179° (metanolból kristályosítva).

22a) A kiindulási anyagot a következőképpen állítjuk elő:

23,0 g 2,6-dihidroxi-benzamid, 20,7 g kálium-karbonát és 28,2 g 1,2-dibróm-etán és 300 ml acetonnitril elegyét 2–3 órán át visszafolyatással forraljuk. A reakcióelegyet még melegen leszűrjük, a szüredéket bepároljuk, és a maradékot kevés metanolból átkristályosítjuk. Az így kapott 6-(2-bróm-etoxi)-szalicilamid olvadáspontja 120–121°.

23. példa

2,24 g 5-(2-amino-metil-propoxi)-szalicil-amidot 30 ml dioxánban oldunk, 2,3 g 2-(2,3-epoxi-prop-

oxi)-benzonitril hozzáadása után 7 órán át visszafolyatással forraljuk, majd a keveréket bepároljuk. A bepárlási maradékot 10 ml 2 n sósav és 100 ml etil-acetát között megosztjuk szobahőmérsékleten. A savas, vizes fázist tömény ammónium-hidroxid oldattal lúgossá tesszük, a bázist etil-acetáttal extraháljuk és az oldószert bepároljuk, olajat nyerünk, amely izopropanolból kikristályosítva és etil-acetátból átkristályosítva az 1-[2-(3-karbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-1,1-dimetil-etil-amino]-3-(2-ciano-fenoxi)-2-propanolt nyerjük. Op.: 125–126°. A kitermelés az elméleti hozam 62%-a.

A kiindulási anyagot a következőképpen állítjuk elő:

23a) 84,3 g 2,3-dihidro-2,2-dimetil-6-hidroxi-4H-1,3-benzoxazin-4-on, 144,2 g metán-szulfonsav-(2-metil-2-nitropropil)-észter és 121 g vízmentes kálium-karbonát keverékét 440 ml dietilenglikol-dimetiléterben 9 órán át körülbelül 150°-os fürdőn keverjük. A reakcióelegyet lehűtjük, 4000 ml vízbe öntjük és 3000 ml etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist bepárlása után olajat nyerünk, amelyet 250 ml dioxánban oldunk és körülbelül 750 ml 2 n sósavat adunk hozzá a savas reakció eléréséig. Az oldatot másfél órán át 80–100°-on tartjuk, majd csökkentett nyomáson térfogatának felére pároljuk be és 3-szor egymás után 500–500 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat 200 ml vízzel, majd telített nátrium-karbonát-oldattal és végül telített konyhasó oldattal mossuk, magnézium-szulfát fölött szárítjuk és bepároljuk. Az így kapott sötétbarna olajat 500 g szilikagélen kromatografáljuk. Éteres eluálás után kristályos 5-(2-metil-2-nitro-propoxi)-szalicil-amidot nyerünk. Op.: 145–148°.

23b) 11,5 g 5-(2-metil-2-nitro-propoxi)-szalicil-amidot 150 ml metanolban 40–50°-on és 80 bar-on 5 g Raney-nikkel katalizátor jelenlétében a hidrogénfelvétel megszűnéséig hidrogénezzük. Szűrés és bepárlás után a nyers 5-(2-amino-metil-propoxi)-szalicil-amidot kapjuk, amely vegyület hosszabb állás után izopropanolból kikristályosodik és 115–117°-on olvad.

24. példa

21,5 g 1-[2-(3-karbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-1-metil-etil-amino]-3-(3-hidroxi-4-metoxi-karbonil-fenoxi)-2-propanolhoz 50 ml dioxán és 500 ml tömény ammónium-hidroxid elegyét adjuk hozzá szobahőmérsékleten. A reakcióelegyet 1–2 órán át keverjük ezen a hőmérsékleten, amíg homogénné nem válik, még 3 napig 20–30°-on állni hagyjuk. Bepárlás után 20 g nyers, kristályos 1-(4-karbamoil-3-hidroxi-fenoxi)-3-[2-(3-karbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-1-metil-etil-amino]-2-propanolt nyerünk diasztereomerkeveréként, amelynek olvadáspontja 180–190°. Hidrokloridot képez, op.: 238–243° (etanol-metanol elegyből kristályosítva). A kitermelés az elméleti hozam 91%-a.

A kiindulási anyagot a következőképpen állítjuk elő.

14

24a) 34 g 2,4-dihidroxi-benzoészter metilészter 185 g epiklórhidrinnel és 35 g kálium-karbonáttal 2–3 órán át visszafolyatással forralunk, a nyers terméket 100 g szilikagélen kromatografáljuk (eluálás toluollal), a 4-(2,3-epoxi-propoxi)-szalicilsav-metilésztert nyerjük, op.: 53–55°.

24b) 22,4 g 4-(2,3-epoxi-propoxi)-szalicilsav-metilészter és 30 g 5-(2-benzil-amino-propoxi)-szalicil-amidot 200 ml izopropanolban 40 órán át forralunk és a 4a) példa analógiájára feldolgozva a nyers 1-/N-[2-(3-karbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-1-metil-etil]-benzil-amino/-3-(3-hidroxi-4-metoxi-karbonil-fenoxi)-2-propanolt nyerjük világos habként, ami tovább feldolgozható.

24c) 46 g 2-/N-[2-(3-karbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-1-metil-etil]-benzil-amino/-3-(3-hidroxi-4-metoxi-karbonil-fenoxi)-2-propanolt 500 ml metanolal készített oldatához 5 g palládium-szén-katalizátort (5%-os) adunk, normál körülmények között hidrogénezzük az egyensúlynyi mennyiségű hidrogén felvételéig. A részben kikristályosodó terméket körülbelül 2000 ml meleg metanolban oldjuk és a katalizátort kiszűrjük. A szüredék bepárlása után az 1-[2-(3-karbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-1-metil-etil-amino]-3-(3-hidroxi-4-metoxi-karbonil-fenoxi)-2-propanolt diasztereomer keverékként nyerjük, op.: 168–172°.

25. példa

5,2 g nyers 1-/N-[2-(3-karbamoil-2-hidroxi-fenoxi)-etil]-benzil-amino/-3-[4-(2-metoxi-etoxi)-fenoxi]-2-propanolt a 4. példa analógiájára hidrogénezzük és dolgozunk fel. Izopropanolból való átkristályosítás után az 1-[2-(3-karbamoil-2-hidroxi-fenoxi)-etil-amino]-3-[4-(2-metoxi-etoxi)-fenoxi]-2-propanolt nyerjük, op.: 125–129°.

A kitermelés az elméleti hozam 28%-a.

A kiindulási anyagot a következőképpen állítjuk elő:

25a) 2,3-dihidroxi-benzoészter metilészter kálium-karbonát jelenlétében acetonitrilben 1,1 egyensúlynyi mennyiségű 1-dibenzil-amino-2-klór-etánnal 18 órán át 82°-on reagáltatunk. A feldolgozás után nyert 3-(2-dibenzil-amino-etoxi)-szalicilsav-metilészter további tisztítás nélkül felhasználható.

25b) 25a) példa szerint előállított vegyületet metanolban oldunk, palládium-szén-katalizátor hozzáadásával 1,1 ekvivalens mennyiségű hidrogén felvételéig hidrogénezzük. A katalizátort kiszűrjük, az oldószert bepároljuk, a maradékot etil-acetátban oldjuk, a szerves fázist vízzel mossuk, majd bepároljuk, ekkor a nyers 3-(2-benzil-amino-etoxi)-szalicilsav-metilészter mézszínű olajként nyerjük.

25c) A 25b) példa szerint előállított vegyületet 10-szeres súlyú tömény ammónium-hidroxiddal keverjük és a bekövetkezett oldódás után 4–5 napig szobahőmérsékleten állni hagyjuk. Az oldatot ezt követően bepároljuk, a maradékot víz és etil-acetát között megosztjuk, a szerves fázist magnézium-szulfát fölött szárítjuk és bepároljuk, amikor is a 3-(2-benzil-amino-etoxi)-szalicil-amidot sárgás olajként nyerjük.

65

25 d) 2,5 g 1-(2,3-epoxi-propoxi)-4-(2-metoxi-etoxi)-benzolt 2,9 g nyers, a 25c) példa szerint előállított 3-(2-benzil-amino-etoxi)-szalicil-amiddel a 4a) példa analógiájára reagáltatva az 1-N-[2-(3-karbamoil-2-hidroxi-fenoxi)-etil]-benzil-amino]-3-[4-(2-metoxi-etoxi)-fenoxi]-2-propanolt olajként nyerjük, amely tovább feldolgozható.

26. példa

2,5 g 1-amino-3-[4-(2-metoxi-etoxi)-fenoxi]-2-propanolt és 2,23 g (2,3-dihidro-2,2-dimetil-4H-1,3-benzoxazin-4-on-6-il-oxi)-acetaldehid 20 ml etanollal készített oldatát 3 órán át visszafolyatással forraljuk. Lehűtés után szobahőmérsékleten 0,8 g nátrium-bór-hidridet adunk hozzá részletekben, keverés közben és 3–4 órán át tovább keverjük szobahőmérsékleten

2 n sósav hozzáadásával a felesleges nátrium-bór-hidrid elbomlik, az oldatot ezek után bepároljuk, a maradékot ammónium-hidroxid-oldattal lúgossá tesszük és 3-szor 300–300 ml etil-acetáttal extraháljuk szobahőmérsékleten. Bepárlás és magnézium-szulfát fölötti szárítás után az egyesített etil-acetátos oldatokból csökkentett nyomáson és szobahőmérsékleten barnás színű maradék keletkezik, izopropanolból ismételt átkristályosítás után az 1-[2-(3-karbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-etil-amino]-3-[4-(2-metoxi-etoxi)-fenoxi]-2-propanolt nyerjük. Op.: 157–158°. A kitermelés az elméleti hozam 31%-a.

A kiindulási anyagot a következőképpen állítjuk elő:

26a) 9,65 g 2,3-dihidro-2,2-dimetil-6-hidroxi-4H-1,3-benzoxazin-4-ont és 9,1 g allil-bromidot 150 ml acetonitrilben oldunk, majd 10,3 g vízmentes kálium-karbonát hozzáadása után 5 órán át visszafolyatással forraljuk és keverjük. A reakcióelegyet melegen szűrjük, a szűrletet bepároljuk, a visszamaradó kristályokat éteres eldörzsölés után leszívátjuk. Az így kapott nyers 2,3-dihidro-2,2-dimetil-6-(1-propén-3-il-oxi)-4H-1,3-benzoxazin-4-on 137–138°-on olvad.

26b) 4,7 g 2,3-dihidro-2,2-dimetil-6-(1-propén-3-il-oxi)-4H-1,3-benzoxazin-4-ont 50 ml dioxán és 11 ml víz elegyében oldunk és keverés közben körülbelül 20 mg ozmium-tetroxidot adunk hozzá. 15 perc után részletekben 8,6 g nátrium-metaperjodátot adunk hozzá, amikor is a hőmérséklete 45°-ra emelkedik. 2 óra után a reakcióelegyet leszűrjük, a szűrletet bepároljuk és a maradékot 20 ml víz és 200 ml etil-acetát között megosztjuk. A szerves fázist elkülönítjük és nátrium-szulfát fölött szárítjuk, bepároljuk, az így nyert olajat 100 g szilikagélen kromatografáljuk, etil-acetáttal eluáljuk és bepárlás után (2,3-dihidro-2,2-dimetil-4H-1,3-benzoxazin-4-on-6-il-oxi)-acetaldehidet nyerünk, op.: 153–163°.

27. példa

4,1 g 1-(2-allil-oxi-fenoxi)-3-[2-(3-karbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-etil-amino]-2-propanolt 100 ml metanolban oldunk, majd 0,2 g palládium-szén-katalizátort adunk hozzá és légköri nyomáson és szobahő-

mérsékleten addig hidrogénezzük, amíg a hidrogénfelvétel meg nem szűnik. Szűrővel és az oldat bepárlásával – csökkentett nyomáson és szobahőmérsékleten – szintelen kristályokat nyerünk, amelyek metanolból átkristályosítva 142–143°-on olvadnak, az előállított termék 1-[2-(3-karbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-etil-amino]-3-(2-propil-oxi-fenoxi)-2-propanol.

10 28. példa

A 8. példa analógiájára az 1-N-2-(3-karbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-etil]-benzil-amino/-3-(2-benzil-oxi-fenoxi)-2-propanol alkalmazásával az 1-[2-(3-karbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-etil-amino]-3-(2-hidroxi-fenoxi)-2-propanolt nyerjük, amely semleges fumarátot képez, op.: 178–180° (etanolból kristályosítva). A kitermelés az elméleti hozam 84%-a.

A 8b) példa analógiájára a kiindulási anyagot a benzil-[2-(2,3-epoxi-propoxi)-fenil]-éterből és az 5-[2-(benzil-amino)-etoxi]-szalicil-amidből állíthatjuk elő.

25 29. példa

A 4. példa analógiájára az

a) 1-N-[2-(3-karbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-etil-benzil-amino]-3-(3-karbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-2-propanolból az 1-[2-(3-karbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-etil-amino]-3-(3-karbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-2-propanolt nyerjük, op.: 212–215° (metanolból kristályosítva). A kitermelés az elméleti hozam 41%-a.

b) az 1-N-[2-(3-karbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-etil]-benzil-amino/-3-(2-karbamoil-fenoxi)-2-propanolból az 1-[2-(3-karbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-etil-amino]-3-(2-karbamoil-fenoxi)-2-propanolt nyerjük; hidrokloridja 149–152°-on olvad; (metanolból kristályosítva).

c) az 1-N-2-(3-karbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-etil]-benzil-amino/-3-[4-(2-oxo-propoxi)-fenoxi]-2-propanolból az 1-[2-(3-karbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-etil-amino]-3-[4-(2-oxo-propoxi)-fenoxi]-2-propanolt nyerjük, op.: 118–120° (acetonitrilből átkristályosítva). A kitermelés az elméleti hozam 64%-a.

50 30. példa

A 17. példa analógiájára a megfelelően szubsztituált epoxidok alkalmazásával a következő vegyületeket tudjuk előállítani:

az 1-[2-(3-karbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-etil-amino]-3-[4-(2-acetil-amino-etil)-fenoxi]-2-propanolt; a hidroklorid olvadáspontja 223–224° (metanolból kristályosítva), a kitermelés az elméleti hozam 18%-a.

az 1-[2-(3-karbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-etil-amino]-3-(4-acetil-amino-metil-fenoxi)-2-propanolt, olvadáspontja 173–176° (metil-celloszolvból kristályosítva). A kitermelés az elméleti hozam 53%-a.

az 1-[2-(3-karbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-etil-amino]-3-(4-karbamoil-metil-fenoxi)-2-propanolt, amelynek olvadáspontja 181–182° (dimetil-formamid-víz elegyből kristályosítva). A kitermelés az elméleti hozam 38%-a.

31. példa

25 g nyers 1-/N-[4-(3-karbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-butil]-benzil-amino-3-[4-(2-metoxi-etoxi)-fenoxi]-2-propanolt 250 ml metanolban oldunk és a 4. példa analógiájára hidrogénezzük és feldolgozzuk. A kapott kristályos nyers terméket izopropanolból átkristályosítva az 1-[4-(3-karbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-butil-amino]-3-[4-(2-metoxi-etoxi)-fenoxi]-2-propanolt nyerjük, amelynek olvadáspontja 122–124°. A kitermelés az elméleti hozam 35%-a.

A kiindulási anyagot a következőképpen állítjuk elő:

31a) 96,5 g 2,3-dihidro-2,2-dimetil-6-hidroxi-4H-1,3-benzoxazin-4-on és 76 g kálium-karbonát 300 ml 1,4-dibróm-butánnal készített szuszpenzióját 5 órán át 120–130°-os fürdőn keverjük. A reakcióelegyet leszűrjük és az 1,4-dibróm-bután feleslegét kb. $1,3158 \cdot 10^{-3}$ atm nyomáson ledesztilláljuk. A kristályos maradékot éterrel eldörzsöljük és leszívátjuk. Az így előállított termék a nyers 2,3-dihidro-2,2-dimetil-6-(4-bróm-butoxi)-4H-1,3-benzoxazin-4-on, olvadáspontja 139–142° és további feldolgozásra kielégítő tisztaságú.

31b) 65,6 g 2,3-dihidro-2,2-dimetil-6-(4-bróm-butoxi)-4H-1,3-benzoxazin-4-ont, 85 g benzil-amint, valamint 100 ml vizet 1 órán át keverés közben 110–120°-on melegítünk. A reakcióelegyet jéghűtés mellett tömény sósavval savassá tesszük, néhány óra múlva az 5-(4-benzil-amino-etoxi)-szalicil-amid sókeverék kristályosodik ki. Ebből 20%-os ammónium-hidroxiiddal szabadá tett bázsit etil-acetáttal extraháljuk és a szerves fázist eltávolítjuk. A maradék olaj, amely valamelyest kristályosodik, olvadáspontja 103–106° (86°-tól kezdődően zsugorodik).

31c) 15,7 g-ot a 23b) példa szerint előállított vegyületből és 13,4 g 1-(2,3-epoxi-propoxi)-4-(2-metoxi-etoxi)-benzol oldatát a 4a) példa analógiájára 1-/N-[4-(3-karbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-butil]-benzil-amino-3-[4-(2-metoxi-etoxi)-fenoxi]-2-propanollá reagáltatjuk és mint ilyet tovább feldolgozzuk.

32. példa

8,4 g 1-[2-(3-karbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-etil-amino]-3-[4-(2-metoxi-etoxi)-fenoxi]-2-propanol és 30 ml n-butil-amin elegyét zárt edényben forgással 17 órán át 160–170°-on hevítünk. A butil-amint csökkentett nyomáson és 35°-on bepároljuk, kristályos anyagot kapunk, amelyet metanolból átkristályosítunk és 1-[2-(3-N-n-butil-karbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-etil-amino]-3-[4-(2-metoxi-etoxi)-fenoxi]-2-propanolt nyerünk. Op.: 118–119°. A kitermelés az elméleti hozam 71%-a.

16

33. példa

8,1 g 1-[2-(3-karbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-etil-amino]-3-(2-propil-oxi-fenoxi)-2-propanolt és 50 ml 33%-os metil-amin etanolos oldatát a 32. példa analógiájára zárt edényben reagáltatjuk. A kapott oldatot csökkentett nyomáson és szobahőmérsékleten bepároljuk, ekkor olajat nyerünk, amelyet 5 n sósav metanolos oldatával semlegesítünk. Étert adunk hozzá a zavarosodás megkezdődéséig és lassan az 1-/2-[3-(N-metil-karbamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-etil-amino-3-(2-propil-oxi-fenoxi)-2-propanol hidrokloridként kristályosodik ki, op.: 114–116°.

A kitermelés az elméleti hozam 40%-a.

Ezzel analóg módon piperidin alkalmazásával az 1-[2-/3-(N-piperidino-karbonil)-4-hidroxi-fenoxi]-etil-amino-3-(2-propil-oxi-fenoxi)-2-propanolt sűrűn folyó olajként nyerjük, amelynek infravörös és ¹H-NMR spektruma a megadott szerkezettel összeegyeztethető és etil-acetát-etanol-tömény ammónium-hidroxiid 24 : 12 : 4 arányú futtatószerrel szilikagélén kromatografálva az R_f értéke 0,70.

34. példa

6,7 g 5-(4-amino-butoxi)-szalicil-amid 60 ml dimetil-szulfoxiddal készített oldatához 7,3 g 2-(2,3-epoxi-propoxi)-benzonitrilt adunk és az elegyet 1 órán át 90°-os vízfürdőn keverjük. A reakcióelegyet 300 ml vízbe öntjük és kétszer 200–200 ml etil-acetáttal szobahőmérsékleten extraháljuk. A 23. példa analógiájára feldolgozva a nyers 1-[4-(3-karbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-butil-amino]-3-(2-ciano-fenoxi)-2-propanolt sűrűn folyó olajként nyerjük, amelynek infravörös és ¹H-NMR spektruma a megadott szerkezettel összeegyeztethető és szilikagélén – etil-acetát-etanol-tömény ammónium-hidroxiid 24 : 12 : 4 arányú elegyét alkalmazva futtatószerként – vékonyrétegekromatogramjának R_f értéke 0,51. A kitermelés az elméleti hozam 90%-a.

A kiindulási anyagként szükséges 5-(4-amino-butoxi)-szalicil-amidot úgy nyerjük, ha az 5-(4-benzil-amino-butoxi)-szalicil-amidot metanolban palládium-szén-katalizátor (5%-os) felhasználásával katalitikusan debenzilezzük. A termék olvadáspontja 78–81° (etanolból kristályosítva).

35. példa

3,5 g 1-[2-(3-ciano-4-hidroxi-fenoxi)-etil-amino]-3-[4-(2-metoxi-etoxi)-fenoxi]-2-propanol, 15 ml tömény sósav és 20 ml dioxán elegyét 15 órán át 20–25°-on keverjük. A reakcióelegyet ezután csökkentett nyomáson és 20–25°-on bepároljuk és 10%-os vizes ammónium-hidroxiid-oldattal lúgossá tesszük. Néhány órán át állni hagyjuk és ekkor a nyers 1-[2-(3-karbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-etil-amino]-3-[4-(2-metoxi-etoxi)-fenoxi]-2-propanolt leszűrjük és

dioxán-metanol (1 : 1) arányú elegyből átkristályosítjuk, olvadáspontja 157–158°

A kiindulási anyagként szükséges 1-[2-(3-ciano-4-hidroxi-fenoxi)-etil-amino]-3-[4-(2-metoxi-etoxi)-fenoxi]-2-propanol a 13. példában leírt munkamódszerrel analóg módon az 1-[4-(2-metoxi-etoxi)-fenoxi]-3-amino-2-propanol és 5-(2-bróm-etoxi)-2-hidroxi-benzonitril reagáltatásával nyerhető. A feldolgozás után kapott termék, nyersterméként használható fel tovább.

36. példa

20 mg hatóanyagot tartalmazó tablettát a következő összetételben a szokásos módon állíthatunk elő:

Összetétel

1-[2-(3-karbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-etil-amino]-3-[4-(2-metoxi-etoxi)-fenoxi]-2-propanol	20 mg
búzakeményítő	60 mg
tejcukor	50 mg
koloid kovasav	5 mg
talkum	9 mg
magnézium-sztearát	1 mg
	145 mg

Előállítás: 1-[2-(3-karbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-etil-amino]-3-[4-(2-metoxi-etoxi)-fenoxi]-2-propanolt a búzakeményítő egy részével, a tejcukorral és a koloid kovasavval összekeverjük, a keveréket szitán átnyomjuk. A búzakeményítő további részét ötszörös mennyiségű vízzel vízfürdön csirizzé keverjük és a porkeverékhez a csirizt hozzágyúrjuk, amíg enyhén kenhető massa keletkezik.

Ezt a kenhető masszát körülbelül 3 mm lyukméretű szitán átengedjük, szárítjuk és a kapott száraz granulátumot még egyszer átengedjük a szitán. A maradék búzakeményítőt, a talkumot, a magnézium-sztearátot hozzákeverjük és a keveréket 145 mg súlyú, osztórovátkával ellátott tablettákká préseljük.

37. példa

1 mg hatóanyagot tartalmazó tablettákat a következő összetétellel a szokásos módon állítjuk elő:

Összetétel:

1-(4-hidroxi-fenoxi)-3-[2-(3-karbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-1-metil-etil-amino]-2-propanol	1 mg
búzakeményítő	60 mg
tejcukor	50 mg
koloid kovasav	5 mg
talkum	9 mg
magnézium-sztearát	1 mg
	126 mg

Előállítás:

1-(4-Hidroxi-fenoxi)-3-[2-(3-karbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-1-metil-etil-amino]-2-propanolt a búzakeményítő egy részével, a tejcukorral és a koloid kovasavval összekeverjük, a keveréket szitán átnyomjuk. A búzakeményítő egy további részét és ötszörös mennyiségű vízzel vízfürdön csirizzé alakítjuk és a porkeverékhez hozzágyúrjuk a csirizt, amíg enyhén gyúrható masszává nem alakul.

A képlékeny masszát körülbelül 3 mm lyukméretű szitán átengedjük, szárítjuk, a kapott száraz granulátumot még egyszer átengedjük a szitán. Ezután a maradék búzakeményítőt, talkumot és magnézium-sztearátot hozzákeverjük és a keveréket 145 mg súlyú, osztórovátkával ellátott tablettákká préseljük.

38. példa

20

10 mg hatóanyagot tartalmazó kapszulákat a következőképpen állítjuk elő:

Összetétel:

1-(2-allil-oxi-fenoxi)-3-[2-(3-karbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-etil-amino]-2-propanol	2500 mg
talkum	200 mg
koloid kovasav	50 mg

Előállítás:

A hatóanyagot a talkummal és a koloid kovasavval erőteljesen összekeverjük, az elegyet 0,5 mm lyukméretű szitán átengedjük és azt mindenkor 11 mg-os adagokban megfelelő nagyságú kemény zselatinkapszulába töltjük.

39. példa

5,0 g 1-[2-(3-karbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-etil-amino]-3-[4-(2-metoxi-etoxi)-fenoxi]-2-propanol-metán-szulfonátot 5000 ml desztillált vízben oldjuk, 5 ml-es ampullákba töltjük, az 5 ml steril oldat 5 mg hatóanyagot tartalmaz.

40. példa

50

3,62 g 1-[2-(3-karbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-etil-amino]-3-(4-hidroxi-fenoxi)-2-propanolhoz 100,0 ml 0,1 n sósavban és 18,000 ml desztillált vízben oldjuk és 18,100 ml térfogatúra egészítjük ki. A sterilizett oldatot 5,0 ml-es ampullákba töltjük, amelyek 1 mg hatóanyagot tartalmaznak.

41. példa

A 36–40. példa bármelyikében hatóanyagként szereplő vegyületek helyett valamely következő I általános képletű vegyületet, vagy ezeknek a gyógyászatban alkalmazható nemtoxikus savaddíciós sóit alkalmazhatjuk hatóanyagként tablettákban, drasztékban, kapszulákban, ampullákban, stb.:

1-[2-(3-karbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-1-metil-etil-amino]-3-[4-(2-metoxi-etoxi)-fenoxi]-2-propanol, 1-[2-(4-karbamoil-3-hidroxi-fenoxi)-1-metil-etil-amino]-3-[4-(2-metoxi-etoxi)-fenoxi]-2-propanol, 1-[2-(3-karbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-etil-amino]-3-[2-[N-(2-hidroxi-etil)-karbamoil-metoxi]-fenoxi]-2-propanol, 1-[2-(3-karbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-etil-amino]-3-fenoxi-2-propanol, 1-[2-(3-karbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-etil-amino]-3-[4-(2-metoxi-karbonil-etoxi)-fenoxi]-2-propanol, 1-(4-acetil-amino-fenoxi)-3-[2-(3-karbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-etil-amino]-2-propanol, 1-[2-(3-karbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-etil-amino]-3-(2-metil-fenoxi)-2-propanol, 1-[2-(3-karbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-etil-amino]-3-(3-metil-fenoxi)-2-propanol, 1-[2-(3-karbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-etil-amino]-3-(2-metil-indol-4-il-oxi)-2-propanol, 1-[2-(3-karbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-etil-amino]-3-(trifluor-metil-fenoxi)-2-propanol, 1-(2-acetil-fenoxi)-3-[2-(3-karbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-etil-amino]-2-propanol, 1/4-[2-(acetil-amino)-etoxi]-fenoxi]-3-[2-(3-karbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-etil-amino]-2-propanol, 1-[2-(3-karbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-etil-amino]-3-(3-metil-piridin-2-il-oxi)-2-propanol, 5/3-[2-(3-karbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-etil-amino]-2-hidroxi-propoxi/-1,2,3,4-tetrahidro-2,3-cisz- naftalindiol, 4-/2-hidroxi-3-[3-karbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-etil-amino]-propoxi/-fenil-acetamid, 4-/2-hidroxi-3-[3-karbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-etil-amino]-propoxi/-fenoxi-acetamid, N/4-[2-hidroxi-3-(3-karbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-etil-amino]-propoxi]-fenil-/N,N-dimetil-karbamid, 1-[2-(3-karbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-etil-amino]-3-(2-metoxi-fenoxi)-2-propanol, 1-[2-(3-karbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-etil-amino]-3-(2,3-dimetil-fenoxi)-2-propanol, 1-[2-(3-karbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-etil-amino]-3-[3-(2-metoxi-etoxi)-fenoxi]-2-propanol, 1-[2-(3-karbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-etil-amino]-3-[2-(pirrol-1-il)-fenoxi]-2-propanol, 1-[2-(3-karbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-etil-amino]-3-(3-metil-4-metil-szulfonil-fenoxi)-2-propanol, 1-[2-(3-karbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-etil-amino]-3-(1-naftil-oxi)-2-propanol, 5/3-[2-(4-karbamoil-3-hidroxi-fenoxi)-1-metil-etil-amino]-2-hidroxi-propoxi/-3,4-dihidro-2(1H)-kinolinon, 1-[3-(3-karbamoil-4-hidroxi-fenil)-propil-amino]-3-[4-(2-metoxi-etoxi)-fenoxi]-2-propanol, 1-[2-(3-karbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-1-metil-etil-amino]-3-(4-metil-karbamoil-fenoxi)-2-propanol, 1-[2-(3-karbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-1-metil-etil-amino]-3-[4-(2-metoxi-etil)-fenoxi]-2-propanol, 1-[2-(2-allil-oxi-fenoxi)-3-[2-(3-karbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-1-metil-etil-amino]-2-propanol, 1-[2-(3-karbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-etil-amino]-3-(2-ciano-fenoxi)-2-propanol, 1-[2-(3-karbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-etil-amino]-3-[2-(2-propinil-oxi)-fenoxi]-2-propanol, 1-[2-(3-karbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-etil-amino]-3-[4-(2-metil-tio-etoxi)-fenoxi]-2-propanol, 1-[2-(3-karbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-etil-amino]-3-[2-allil-fenoxi]-2-propanol, 1-[2-(3-karbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-1-metil-etil-amino]-3-[4-(karbamoil-metoxi)-fenoxi]-2-propanol, 1-[2-(3-karbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-etil-amino]-3-[2-[N-(hidroxi-etil)-ureido-metil]-fenoxi]-2-propanol, 1-[2-(3-karbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-etil-amino]-3-[2-(2-propinil-oxi)-fenoxi]-2-propanol, 1-[2-(3-karbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-etil-

18

-amino]-3-(2-ciano-fenoxi)-2-propanol, 1-[2-(3-karbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-etil-amino]-3-(2-klór-fenoxi)-2-propanol, 1-[2-(3-karbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-etil-amino]-3-[4-(2-metil-tio-etoxi)-fenoxi]-2-propanol, 1-[2-(3-karbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-etil-amino]-3-(3-metil-4-metil-tio-fenoxi)-2-propanol, 1-[2-(3-karbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-etil-amino]-3-(3-metil-4-metil-szulfonil-fenoxi)-2-propanol, 1-[2-(3-karbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-etil-amino]-3-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il-oxi)-2-propanol, 4/3-[2-(3-karbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-etil-amino]-2-hidroxi-propoxi/-benzimidazol-2-on-hidroklorid, 1-[2-(4-karbamoil-3-hidroxi-fenoxi)-etil-amino]-3-[4-(2-metoxi-etoxi)-fenoxi]-2-propanol, 1-[2-(2-karbamoil-3-hidroxi-fenoxi)-etil-amino]-3-[4-(2-metoxi-etoxi)-fenoxi]-2-propanol, 1-[2-(3-karbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-1,1-dimetil-etil-amino]-3-[4-(metil-karbamoil)-fenoxi]-2-propanol, 1-(4-karbamoil-3-hidroxi-fenoxi)-3-[2-(3-karbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-1-metil-etil-amino]-2-propanol diazsteromér keverékként, 1-[2-(3-karbamoil-2-hidroxi-fenoxi)-etil-amino]-3-[4-(2-metoxi-etoxi)-fenoxi]-2-propanol, 1-[2-(3-karbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-etil-amino]-3-(2-propil-oxi-fenoxi)-2-propanol, 1-[2-(3-karbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-etil-amino]-3-(2-hidroxi-fenoxi)-2-propanol, 1-[2-(3-karbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-etil-amino]-3-(3-karbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-2-propanol, 1-[2-(3-karbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-etil-amino]-3-(2-karbamoil-fenoxi)-2-propanol, 1-[2-(3-karbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-etil-amino]-3-[4-(2-oxo-propoxi)-fenoxi]-2-propanol, 1-[2-(3-karbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-etil-amino]-3-[4-(2-acetil-amino-etil)-fenoxi]-2-propanol, 1-[2-(3-karbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-etil-amino]-3-[4-(acetil-amino-metil)-fenoxi]-2-propanol, 1-[2-(3-karbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-etil-amino]-3-(4-karbamoil-metil-fenoxi)-2-propanol, 1-[4-(3-karbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-butil-amino]-3-[4-(2-metoxi-etoxi)-fenoxi]-2-propanol, 1/2-[3-(N-n-butyl-karbamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-etil-amino]-3-[4-(2-metoxi-etoxi)-fenoxi]-2-propanol, 1/2-[3-(N-metil-karbamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-etil-amino]-3-(2-propiloxi-fenoxi)-2-propanol vagy 1-[4-(3-karbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-butil-amino]-3-(2-ciano-fenoxi)-2-propanol.

42. példa

2,05 g nyers 1-[2-(3-metoxi-karbonil-4-hidroxi-fenoxi)-etil-amino]-3-[4-(2-metoxi-etoxi)-fenoxi]-2-propanol 10 ml dioxánnal készített oldatát 20 ml tömény ammónium-hidroxid oldattal elegyítjük és 60–70 órán át szobahőmérsékleten hagyjuk állni. A reakcióelegyet bepároljuk, a maradékot 75 ml etil-acetátban oldjuk szobahőmérsékleten és az oldatot 10 ml telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk. A szerves fázist csökkentett nyomáson és szobahőmérsékleten bepároljuk, ekkor a nyers 1-[2-(3-karbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-etil-amino]-3-[4-(2-metoxi-etoxi)-fenoxi]-2-propanolt kapjuk, amelynek semleges fumarátja 150–151°-on olvad; (metanol-aceton elegyből kristályosítva).

A kitermelés az elméleti hozam 95%-a.

A kiindulási anyagot a következőképpen állítjuk elő:

a) 3,4 g 2,5-dihidroxi-benzoészav-metilészter, 4,0 g trietil-amin és 4,3 g 1-klór-2-brómetán 40 ml acetónitrilrel készített oldatát 16 órán át visszafolyatással forraljuk. További 2,15 g 1-klór-2-brómetán és 1,3 g trietil-amin hozzáadása után a reakcióelegyet még 5 óráig forraljuk, ezután lepároljuk, a maradékot 50 ml toluolban oldjuk, 10 ml vízzel, majd 10 ml telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk és 200 g szilikagélen kromatografáljuk. A toluollal eluált első frakciók tartalmazzák a nyers 5-(2-klór-etoxi)-szalicilészav-metilésztert, amelyet ilyen formában dolgozunk fel tovább.

b) 5,76 g 5-(2-klóretoxi)-szalicilészav-metilészter és 9,6 g 1-[4-(2-metoxi-etoxi)-fenoxi]-3-amino-2-propanol elegyét 100°-os olajfürdőn megolvasztunk és 1 óráig mágneses keverővel keverünk. A 11. példa analógiájára dolgozzuk fel és az 1-[2-(3-metoxi-karbonil-4-hidroxi-fenoxi)-etil-amino]-3-[4-(2-metoxi-etoxi)-fenoxi]-2-propanolt kapjuk, amelyet ilyen formában dolgozunk fel tovább.

43. példa

6,5 g 5-(2-bróm-etoxi)-szalicilamid 60 ml dimetil-formamidval készített oldatához 3,4 g kálium-metán-szulfonátot adunk és az elegyet forrásban levő vízfürdőn keverés közben 3 órán át melegítjük. A sók kiszűrése után a szüredéket szárazra bepároljuk, csökkentett nyomáson és 50°-on. A bepárlási maradék 5-(2-metánszulfonil-oxi-etoxi)-szalicilamid. Ezt a 13. példa analógiájára, az ott ismertetett eljárással 8,9 g 1-(2-allil-oxi-fenoxi)-3-amino-2-propanollal 1-(2-allil-oxi-fenoxi)-3-[2-(3-karbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-etil-amino]-2-propanollá reagáltatjuk, amelyet izopropanolból átkristályosítunk, a kapott termék olvadáspontja 147–148°; kitermelés az elméleti hozam 59%-a.

44. példa

A 17. példában alkalmazott [2-(2,3-epoxi-propoxi)-fenil]-2-propiniléter 10,2 g-ját 70 ml dioxánban oldunk, ezt követően 50 ml 36,5%-os hidrogén-kloridot adunk hozzá és az elegyet 48 órán át hagyjuk állni, zárt lombikban, szobahőmérsékleten. Az oldószert csökkentett nyomáson és szobahőmérsékleten bepároljuk, a kapott maradékot ismét 50 ml dioxánal elegyítjük és az oldószert csökkentett nyomáson és szobahőmérsékleten bepároljuk a maradék hidrogén-klorid eltávolítása céljából, és ekkor maradékként [2-(3-klór-2-hidroxi-propoxi)-fenil]-2-propinilétert kapunk, amelyet 120 ml etanolban oldunk és 7,8 g 5-(2-amino-etoxi)-szalicilamidval, 3,5 g kálium-karbonát jelenlétében visszafolyatással forralva keverünk és 3 órán át reagáltatunk. Az elegyet lehűtjük, a sókat kiszűrjük és az oldószert csökkentett nyomáson és szobahőmérsékleten szárazra bepároljuk, amikor 1-[2-(3-karbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-etil-amino]-3-[2-(2-propinil-oxi)-fenoxi]-2-propanolt kapunk, amely etanolból átkristályosítva 140–141°-on olvad; a kitermelés az elméleti hozam 62,5%-a.

Az eljárás egyik változata abból áll, hogy a maradékként kapott [2-(3-klór-2-hidroxi-propoxi)-fenil]-2-

propinilétert 90 ml dimetil-formamidban oldunk, 10,5 g p-toluolszulfonát-káliumsót adunk hozzá és az elegyet forrásban levő vízfürdőn keverés közben 3 órán át reagáltatjuk. Ezt követően a sókat kiszűrjük, a szüredéket betöményítjük csökkentett nyomáson és 50°-on és ekkor maradékként [2-(3-p-toluolszulfonil-oxi-2-hidroxi-propoxi)-fenil]-2-propinilétert kapunk, amit 7,8 g 5-(2-amino-etoxi)-szalicilamidval – a fent ismertetett módon – 1-[2-(3-karbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-etil-amino]-3-[2-(2-propinil-oxi)-fenoxi]-2-propanollá reagáltatunk; a kitermelés az elméleti hozam 61%-a.

45. példa

A 42. példában leírt munkamódszerrel 2,05 g nyers 1-[2-(3-metoxi-karbonil-4-hidroxi-fenoxi)-etil-amino]-3-[4-(2-metoxi-etoxi)-fenoxi]-2-propanolt és 20 ml dioxánt és 1 g n-butil-amint reagáltatva 1-[2-(3-N-n-butil-karbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-etil-amino]-3-[4-(2-metoxi-etoxi)-fenoxi]-2-propanolt kapunk, amelyet metanolban átkristályosítunk, a kapott termék olvadáspontja 118–119°. A kitermelés az elméleti hozam 57%-a.

46. példa

8,0 g 1-[2-(3-metoxi-karbonil-4-hidroxi-fenoxi)-etil-amino]-3-(2-propil-oxi-fenoxi)-2-propanol 20 ml etanolal készített oldatát 50 ml 33%-os etanolos metil-amin oldatával elegyítünk és zárt edényben 17 órán át 160–170°-on melegítünk. Az oldószert bepárlása után maradékként olajat kapunk, amelyet 20 ml metanolban oldunk és 5 n metanolos hidrogén-klorid oldattal semlegesítünk. Éter hozzáadása után zavarosodás kezdődik, és lassan az 1-[2-(3-(N-metil-karbamoil)-4-hidroxi-fenoxi)-etil-amino]-3-(2-propil-oxi-fenoxi)-2-propanol kristályosodik ki, amelynek olvadáspontja 114–116°; a kitermelés az elméleti hozam 88%-a.

Ezzel analóg módon, 2,1 g piperidin felhasználásával, állíthatunk elő 1-[2-(3-(N-piperidino-karbonil)-4-hidroxi-fenoxi)-etil-amino]-3-(2-propil-oxi-fenoxi)-2-propanolt sűrűn folyó olajként, amelynek infravörös és ¹H-NMR spektruma a megadott szerkezettel összeegyeztethető és amelynek R_f értéke 0,70, vékonyrétegekromatografálással szilikagélen, etil-acetát-etanol-tömény ammónium-hidroxidot alkalmazva futtatószerként (az elegy aránya 24 : 12 : 4); a kitermelés kb. az elméleti hozam 89%-a.

Szabadalmi igénypontok:

1. Eljárás az I általános képletű 3-amino-1,2-propándiol-származékok, valamint savaddíciós sóinak előállítására, amely képletben

Ar jelentése szubsztituátlan vagy egyszerűen vagy kétszeresen 1–4 szénatomszámú alkilcsoporttal, karbamoil-(1–4 szénatom-

- számú)-alkil-csoporttal, 1-3 halogénatommal helyettesített 1-4 szénatomszámú alkilcsoporttal, 1-4 szénatomszámú alkoxi-(1-4 szénatomszámú)-alkil-csoporttal, hidroxil-(1-4 szénatomszámú)-alkil-
 5 -ureido-(1-4 szénatomszámú)-alkil-csoporttal, 1-4 szénatomszámú alkanoil-amino-(1-4 szénatomszámú)-alkil-csoporttal, 1-4 szénatomszámú alkenilcsoporttal, 1-4 szénatomszámú alkenil-oxi-csoporttal, 1-4 szénatomszámú alkinil-oxi-csoporttal, 1-4 szénatomszámú alkanoil-csoporttal, 1-4 szénatomszámú alkoxicsop-
 10 porttal, 1-4 szénatomszámú alkoxi-(1-4 szénatomszámú)-alkoxi-csoporttal, 1-4 szénatomszámú alkanoil-(1-4 szénatomszámú)-alkoxi-csoporttal, karbamoil-(1-4 szénatomszámú)-alkoxi-csoporttal, hidroxil-(1-4 szénatomszámú)-alkil-karbamoil-
 15 -(1-4 szénatomszámú)-alkoxi-csoporttal, 1-4 szénatomszámú alkanoil-amino-(1-4 szénatomszámú)-alkoxi-csoporttal, 1-4 szénatomszámú alkiltio-(1-4 szénatomszámú)-alkoxi-csoporttal, hidroxilcsoporttal, pirrol-1-il-csoporttal, 1-4 szénatomszámú
 20 alkil-szulfonil-csoporttal, 1-4 szénatomszámú alkilszulfonil-csoporttal, 1-4 szénatomszámú alkiltiocsoporttal, karbamoil-csoporttal, 1-4 szénatomszámú alkil-karbamoil-csoporttal, cianocsoporttal, halogénatommal, 1-4 szénatomszámú alkanoil-amino-csoporttal, N,N-di-(1-4 szénatomszámú)-alkil-ureido-csoporttal szubsztituált fenilcsoport, két hidroxilcsoporttal helyettesített 1,2,3,4-tetrahidronaftil-
 25 csoport, a gyűrű egyik szénatomján 1-4 szénatomszámú alkilcsoporttal helyettesített piridilcsoport, tiadiazolilcsoport, vagy indolilcsoport, vagy szubsztituátlan 3,4-dihidro-2-oxo-kinolinil-csoport, 2-oxo-4-benzimidazolil-csoport vagy naftilcsoport,
 30 értéke 0 vagy 1, és
 n jelentése 2-4 szénatomszámú alkilcsoport, emellett a nitrogénatomot és az oxigénatomot vagy abban az esetben, ha n értéke 0, a fenilcsoportot 2-3 szénatom választja el,
 alk
 R₁ jelentése hidrogénatom, vagy 1-6 szénatomszámú alkilcsoport,
 R₂ jelentése hidrogénatom, vagy
 R₁ és R₂ a nitrogénatommal együtt piperidinocsoportot jelent, azzal jellemezve, hogy
 a) valamely II általános képletű vegyületet valamely III általános képletű vegyülettel reagáltatunk, ahol a képletekben
 Z₁ és Z₂ csoportok egyike halogénatomot vagy erős szerves szulfonil-oxi-csoportot jelent és a másik jelentése primer aminocsoport, és
 X₁ jelentése hidroxilcsoport, vagy
 X₁ és Z₁ együtt epoxicsoprotot jelentenek és
 Z₂ jelentése primer aminocsoport
 20
- Ar, n, alk, R₁ és R₂ jelentése a tárgyi kör szerinti, vagy
 b) valamely IV általános képletű vegyületben vagy sójában, ahol
 5 Ar₁ jelentése megegyezik Ar jelentésével vagy olyan AR csoporttal, amelynek egyik vagy mindkét hidroxilcsoportja fenil- vagy naftil-(1-4 szénatomszámú)-alkil-csoport(okk)al védett(ek),
 10 X₂, X₃ vagy X₄ mindegyike hidrogénatomot vagy fenil- vagy naftil-(1-4 szénatomszámú)-alkil-csoportot jelent és
 X₅ R₁ helyett áll, azzal a megkötéssel, hogy X₂, X₃ és X₄ csoportok közül legalább egy fenil- vagy naftil-(1-4 szénatomszámú)-alkil-csoportot jelent, vagy legalább Ar₁ olyan Ar csoportot jelent, amely egy vagy két fenil- vagy naftil-(1-4 szénatomszámú)-alkil-csoporttal védett hidroxilcsoport(okk)al helyettesített, a fenil- vagy naftil-(1-4 szénatomszámú)-alkil-csoport(ok)at katalitikusan aktivált hidrogénnel lehasítjuk és hidrogénatommal helyettesítjük, vagy ahol Ar₁ jelentése megegyezik Ar jelentésével és X₄ és X₅ együtt metilén- vagy izopropilidencsoportot jelent, az X₄ és az X₅ csoportokat együtt hidrolízissel lehasítjuk és hidrogénatommal helyettesítjük, vagy
 15
 20
 25
 30
 35
 40
 45
 50
 55
- c) valamely V általános képletű vegyületben ahol Ar jelentése a tárgyi kör szerinti,
 R₁ és R₂ jelentése szintén a tárgyi kör szerinti,
 X₆ jelentése -CH=N- alk - (Va) általános képletű, illetve -CH₂-N= alk₁ - (Vb) általános képletű redukálható csoport, emellett alk₁ az alk csoportnak megfelelő alkilidencsoportot jelent,
 40 az X₆ csoporton belül nitrogén-szén egyszeres kötést alakítunk ki, előnyösen valamely hidrid redukálószerrel redukálva, vagy
 d) valamely VI általános képletű vegyületet, amely képletben
 Ar, n jelentése a tárgyi kör szerinti, vagy a VI általános képletű karbonsav reakcióképes származékát valamely VII általános képletű HNR₁R₂ vegyülettel, ahol
 R₁ és R₂ jelentése a tárgyi kör szerinti, reagáltatunk, vagy
 e) valamely VIII általános képletű vegyületben, amely képletben
 AR, alk, n jelentése a tárgyi kör szerinti, a cianocsoportot hidrolízissel karbamoilcsoporttá alakítjuk, és kívánt esetben az olyan kapott I általános képletű vegyületet, amely képletben az Ar csoport rövidszénláncú alkoxi-karbonil-csoporttal helyettesített, a rövidszénláncú alkoxi-karbonil-csoportot ammónium-hidroxiddal reagáltatva karbamoilcsoporttá alakítjuk át, vagy az olyan kapott I általános
 60
 65 képletű vegyületet, ahol az Ar csoport 1-4 szén-

atomszámú alkenil-oxi-csoporttal helyettesített, katalitikusan aktivált hidrogénnel olyan I általános képletű vegyület alakítjuk, ahol az Ar csoport 1–4 szénatomszámú alkoxycsoporttal szubsztituált, vagy a kapott olyan I általános képletű vegyületeket, amelyek képletében R_1 és R_2 mindegyike hidrogénatomot jelent, metil-aminnal, n-butil-aminnal vagy piperidinnel reagáltatva olyan I általános képletű vegyülett alakítjuk, ahol R_1 jelentése hidrogénatom és R_2 jelentése metil-, n-butil-csoport vagy R_1 és R_2 együttesen piperidilcsoportot jelentenek, és/vagy kívánt esetben a kapott vegyületet sóvá vagy a kapott só szabad vegyülett alakítjuk át.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás foganatosítási módja, olyan I általános képletű vegyületek előállítására, ahol az amid- és a hidroxilcsoportot hordozó fenilcsoport előnyösen a 4-helyzetében és elsősorban az 5-helyzetében kapcsolódik a molekula maradékához, azzal jellemezve, hogy megfelelően helyettesített kiindulási anyagokat és reakciókörülményeket alkalmazunk.

3. Az 1–2. igénypont bármelyike szerinti eljárás foganatosítási módja, az 1-(2-allil-oxi-fenoxi)-3-[2-(3-karbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-etil-amino]-2-propanol vagy egy sójának előállítására, azzal jellemezve, hogy megfelelően helyettesített kiindulási anyagokat és reakciókörülményeket alkalmazunk.

4. Az 1–2. igénypont bármelyike szerinti eljárás foganatosítási módja, az 1-[2-(3-karbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-etil-amino]-3-[4-(2-metoxi-etoxi)-fenoxi]-2-propanol vagy egy sójának előállítására, azzal jellemezve, hogy megfelelően helyettesített kiindulási anyagokat és megfelelő reakciókörülményeket alkalmazunk.

5. Az 1–2. igénypont bármelyike szerinti eljárás foganatosítási módja, az 1-(4-hidroxi-fenoxi)-3-[2-(3-karbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-1-metil-etil-amino]-2-propanol előállítására, azzal jellemezve, hogy a megfelelően megválasztott kiindulási anyagokat alkalmazunk.

6. Az 1–2. igénypont bármelyike szerinti eljárás foganatosítási módja, az 1-[4-(2-(acetil-amino)-etoxi)-fenoxi]-3-[2-(3-karbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-etil-amino]-2-propanol előállítására, azzal jellemezve, hogy a megfelelően megválasztott kiindulási anyagokat alkalmazunk.

7. Az 1–2. igénypont bármelyike szerinti eljárás foganatosítási módja, az 1-[2-(3-karbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-etil-amino]-3-[4-(2-oxo-propoxi)-fenoxi]-2-propanol előállítására, azzal jellemezve, hogy a megfelelően megválasztott kiindulási anyagokat alkalmazunk.

8. Az 1–2. igénypont bármelyike szerinti eljárás foganatosítási módja, az 1-[2-(4-karbamoil-3-hidroxi-fenoxi)-1-metil-etil-amino]-3-[4-(2-metoxi-etoxi)-fenoxi]-2-propanol előállítására, azzal jellemezve, hogy a megfelelően megválasztott kiindulási anyagokat alkalmazunk.

9. Az 1–2. igénypont bármelyike szerinti eljárás foganatosítási módja, a 4-[2-hidroxi-3-[2-(3-karbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-etil-amino]-propoxi]-fenil-acetamid előállítására, azzal jellemezve, hogy a megfelelően megválasztott kiindulási anyagokat alkalmazunk.

10. Az 1–2. igénypont bármelyike szerinti eljárás foganatosítási módja, az 1-[2-(3-karbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-etil-amino]-3-[4-(2-(metoxi-karbonil-amino)-etoxi)-fenoxi]-2-propanol előállítására, azzal jellemezve, hogy a megfelelően megválasztott kiindulási anyagokat alkalmazunk.

11. Az 1–2. igénypont bármelyike szerinti eljárás foganatosítási módja, az 1-[2-(3-karbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-etil-amino]-3-(3-metil-4-metil-szulfonil-fenoxi)-2-propanol előállítására, azzal jellemezve, hogy a megfelelően megválasztott kiindulási anyagokat alkalmazunk.

12. Az 1–2. igénypont bármelyike szerinti eljárás foganatosítási módja, az 1-[2-(3-karbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-etil-amino]-3-(2-ciano-fenoxi)-2-propanol előállítására, azzal jellemezve, hogy a megfelelően megválasztott kiindulási anyagokat alkalmazunk.

13. Az 1–2. igénypont bármelyike szerinti eljárás foganatosítási módja, az 1-[2-(3-karbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-etil-amino]-3-(2-propil-oxi-fenoxi)-2-propanol előállítására, azzal jellemezve, hogy a megfelelően megválasztott kiindulási anyagokat alkalmazunk.

14. Az 1–2. igénypont bármelyike szerinti eljárás foganatosítási módja, az 1-[2-(3-karbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-etil-amino]-3-[2-pirrol-1-il]-fenoxi]-2-propanol előállítására, azzal jellemezve, hogy a megfelelően megválasztott kiindulási anyagokat alkalmazunk.

15. Az 1–2. igénypont bármelyike szerinti eljárás foganatosítási módja, az 1-[2-(3-karbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-etil-amino]-3-[2-(2-propinil-oxi)-fenoxi]-2-propanol előállítására, azzal jellemezve, hogy a megfelelően megválasztott kiindulási anyagokat alkalmazunk.

16. Az 1–2. igénypont szerinti eljárás foganatosítási módja, az 1-[2-(3-karbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-etil-amino]-3-(2-metoxi-fenoxi)-2-propanol előállítására, azzal jellemezve, hogy a megfelelően megválasztott kiindulási anyagokat alkalmazunk.

17. Az 1–2. igénypont bármelyike szerinti eljárás foganatosítási módja, az 1-[2-(3-karbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-etil-amino]-3-(2-metil-indol-4-iloxi)-2-propanol előállítására, azzal jellemezve, hogy a megfelelően megválasztott kiindulási anyagokat alkalmazunk.

18. Az 1–2. igénypont bármelyike szerinti eljárás foganatosítási módja, az 1-(2-acetil-fenoxi)-3-[2-(3-karbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-etil-amino]-2-propanol előállítására, azzal jellemezve, hogy a megfelelően megválasztott kiindulási anyagokat alkalmazunk.

19. Az 1. igénypont szerinti eljárás foganatosítási módja, az 5-[3-[2-(3-karbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-etil-amino]-2-hidroxi-propoxi]-1,2,3,4-tetrahidro-2,3-cisz-naftalindiol előállítására, azzal jellemezve, hogy a megfelelően megválasztott kiindulási anyagokat alkalmazunk.

20. Az 1. igénypont szerinti eljárás foganatosítási módja, az 1-[2-(3-karbamoil-4-hidroxi-fenoxi)-etil-amino]-3-(3-metil-fenoxi)-2-propanol előállítására, azzal jellemezve, hogy a megfelelően megválasztott kiindulási anyagokat alkalmazunk.

21. Az 1–20. igénypont bármelyike szerinti eljárás foganatosítási módja, azzal jellemezve, hogy a kapott I általános képletű vegyületeket – amelyek képletében Ar, n, alk, R_1 és R_2 jelentése az 1.

igénypontban megadottakkal egyezik — gyógyászatban alkalmazható, nemtoxikus savaddíció s óvá alakítjuk át.

22. Eljárás az 1–21. igénypont bármelyike szerint előállított I általános képletű vegyületeket — amelyek képletében Ar, n, alk, R₁ és R₂ jelentése az 1. igénypontban megadottakkal egyezik —

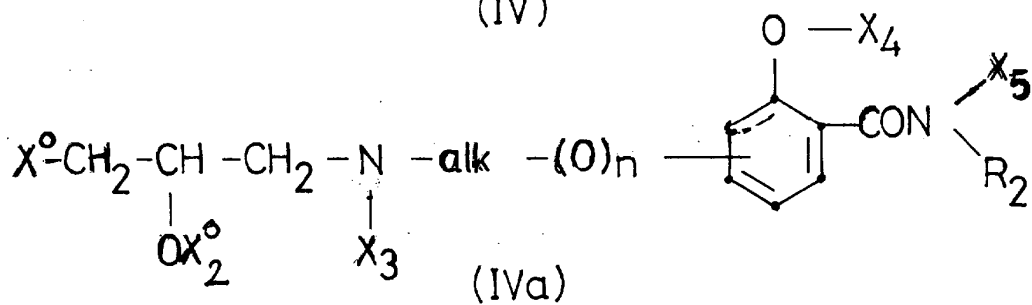
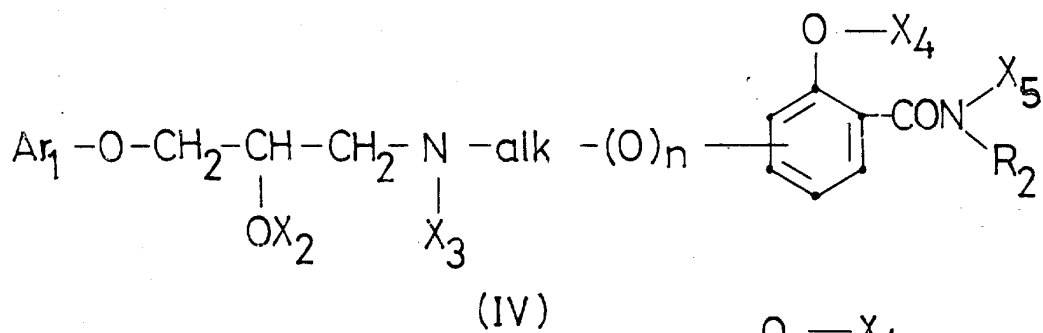
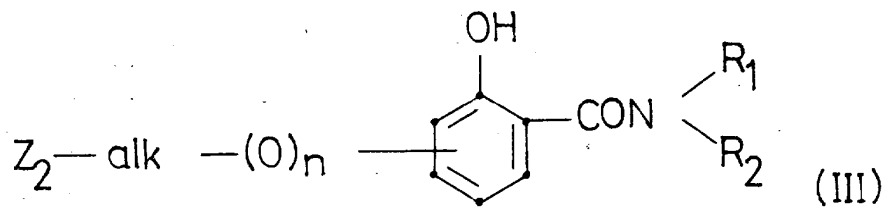
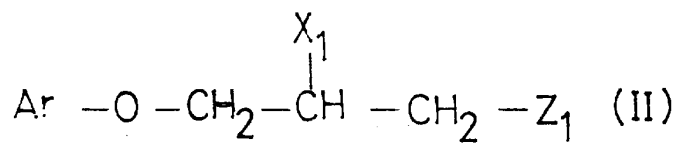
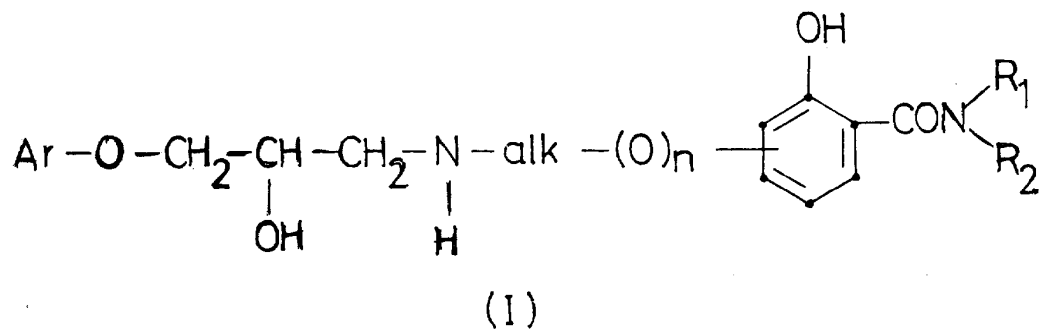
vagy savaddíció s óját tartalmazó, a β -adrenerg receptorokra ható gyógyszerkészítmények előállítására, azzal jellemezve, hogy az I általános képletű vegyületeket a gyógyszertechnológiában szokásos segédanyagokkal összekeverve és adott esetben más, szinergikus hatást nem mutató hasonló hatású készítményekkel kombinálva gyógyszerkészítményekké alakítjuk.

5 ábraoldal

CIBA-GEIGY

181697
 Nemzetközi osztályozás:
 C 07 C 103/26, 103/76,
 C 07 D 209/08, 213/06,
 215/22, 235/26, 285/04, 295/18

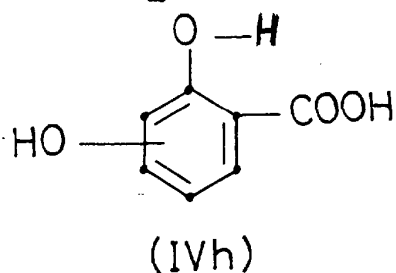
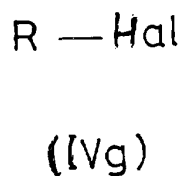
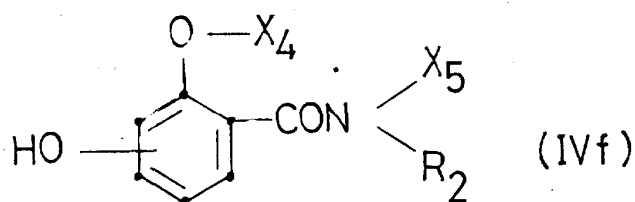
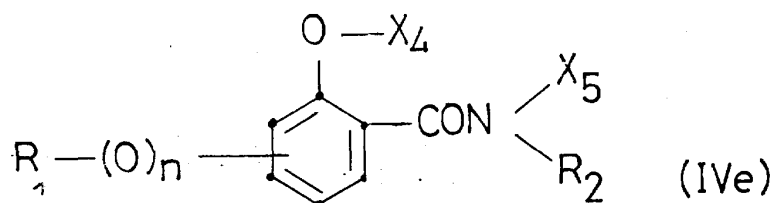
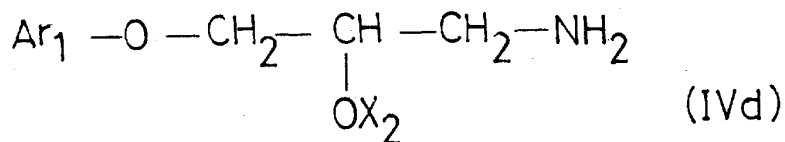
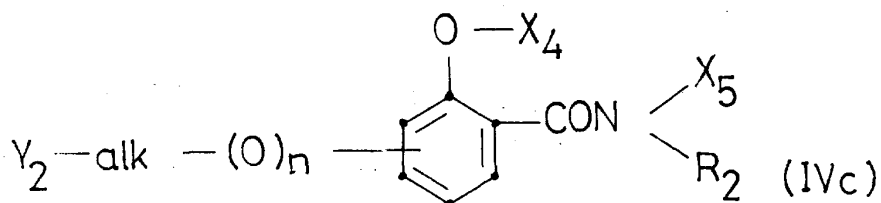
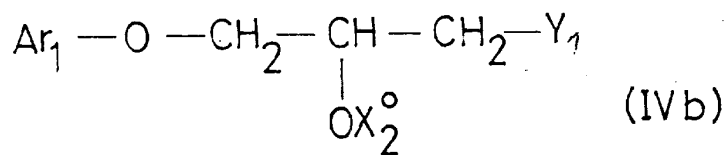
5/1



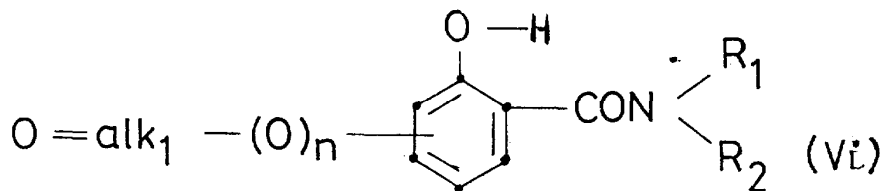
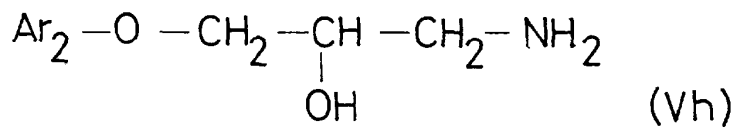
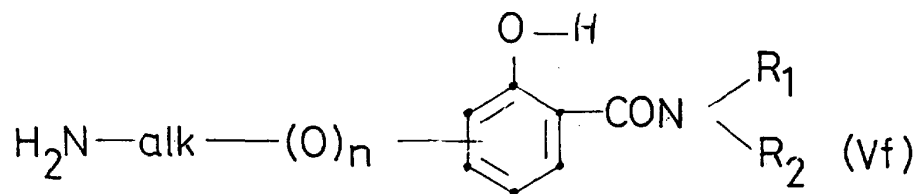
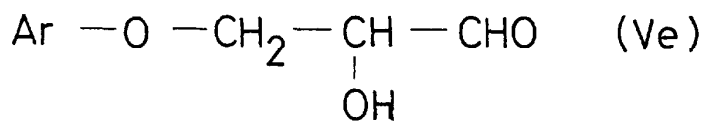
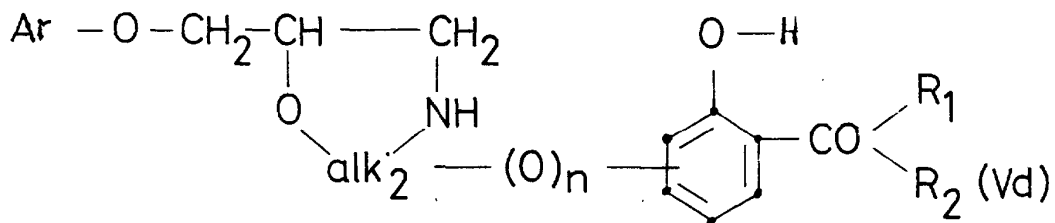
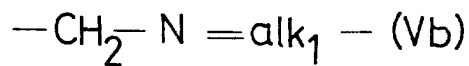
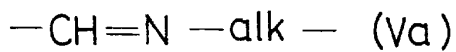
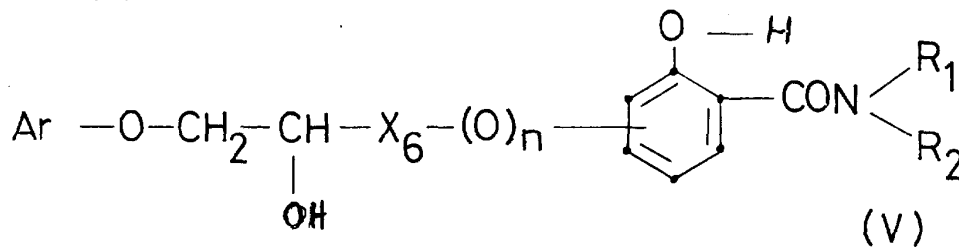
CIBA-GEIGY

181697
 Nemzetközi osztályozás:
 C 07 C 103/26, 103/76,
 C 07 D 209/08, 213/06,
 215/22, 235/26, 285/04, 295/18

5/2



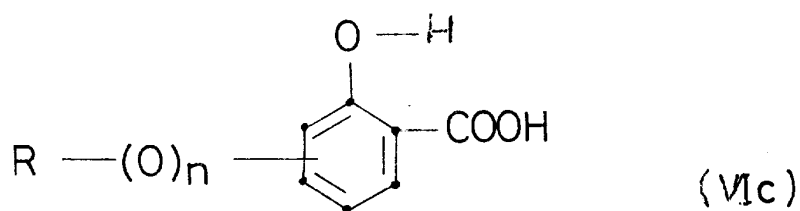
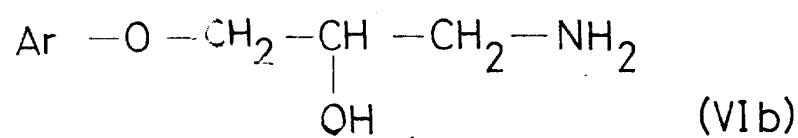
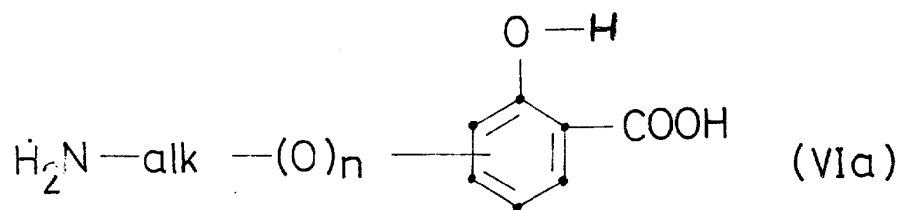
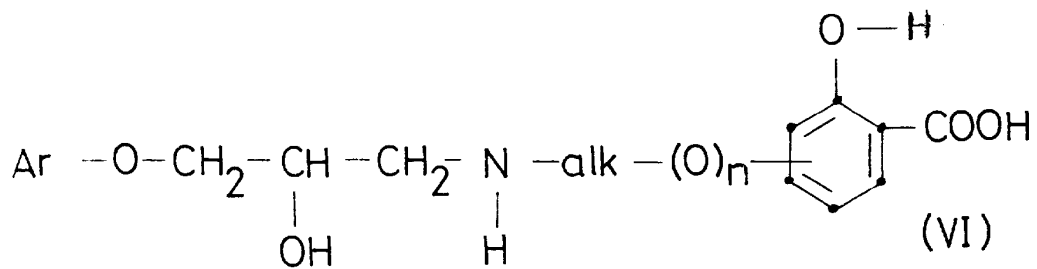
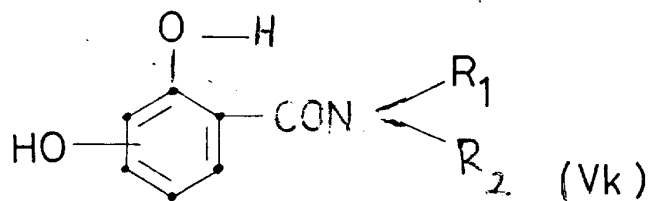
CIBA-GEIGY



CIBA-GEIGY

181697
 Nemzetközi osztályozás:
 C 07 C 103/26, 103/76,
 C 07 D 209/08, 213/06,
 215/22, 235/26, 285/04, 295/18

5/4



CIBA-GEIGY

181697
Nemzetközi osztályozás:
C 07 C 103/26, 103/76,
C 07 D 209/08, 213/06,
215/22, 235/26, 285/04, 295/18

5/5

