

(19) H U

SZABADALMI LEÍRÁS

(11)
199416 B



MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG
ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

(22) Bejelentés napja: 1987.02.11. (21) 530/87

(30) Bejelentés elsőbbsége:
8603475 86.02.12. GB

(51) Int.Cl.₅
C 07 D 213/38
C 07 D 213/63
A 61 K 31/44

(41) (42) Közzététel napja: 1987.11.30.

(45) Megadás meghirdetésének dátuma
a Szabadalmi Közlönyben: 1990.02.28.



(72) Feltaláló:
LUNTS Lawrence Henry Charles, Hert-
fordshire (GB)

(73) Szabadalmas:
Glaxo Group Limited, London (GB)

(54) ELJÁRÁS DIKLÓR-ANILIN-SZÁRMAZÉKOK ÉS A VEGYÜLETEK TARTALMAZÓ GYÓGYÁSZATI KÉSZÍTMÉNYEK ELOÁLLÍTÁSÁRA

(57) KIVONAT

A találmány szerint (I) általános képletű diklór-anilin-származékokat állítanak elő, ahol

X $-(CH_2)_4-$ vagy $-(CH_2)_2C\equiv C-$,

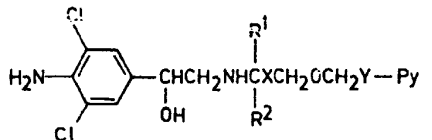
Y $-CH_2-$ vagy $-(CH_2)_2-$ vagy $-(CH_2)_3-$

R¹ hidrogénatom,

R² hidrogénatom vagy metilcsoport,

P^y 2-, 3- vagy 4-piridil-csoport, amely adott esetben hidroxil- vagy metilcsoporttal szubsztituált —

és előállítják a vegyületek fiziológiailag elfogadható sóit és szolvátjait, például hidrátjait. A vegyületek β_2 -adreno-receptorokat stimuláló hatással rendelkeznek és ezért a légutak reverzibilis elzáródásával, például asztmával és krónikus bronchitis-szel kapcsolatos betegségek kezelésére alkalmasak.



HU 199416 B

A leírás terjedelme: 18 oldal, 15 képlet

A találmány tárgya eljárás β_2 -adreno-receptorokat stimuláló hatású diklór-anilin-származékok és a származékokat tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására.

A 4 379 166 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban a fenilgyűrűn hidroxilcsoportot tartalmazó hasonló szerkezetű vegyületek szerepelnek, melyeknek kardiovaszkuláris hatását említik.

A 21636 számú európai szabadalmi leírásban hasonló, de például piridilgyűrű helyett szubsztituált fenilgyűrűt tartalmazó antihiperglikémiás vegyületeket írnak le.

A 2088873 számú angol szabadalmi leírásban szintén hasonló, de piridilgyűrűt nem tartalmazó vegyületek szerepelnek.

A 117 8191 számú angol szabadalmi leírásban a fenilgyűrűhöz etilénláncsal kapcsolódó vegyületeket írnak le, melyhez olyan helyettesített aminocsoport kapcsolódik, amely heterociklust is képezhet.

Az 1599061 számú angol szabadalmi leírás antiaritmiás és helyi érzéstelenítő hatású vegyületekre vonatkozik, melyeknél az etilén-csoport nem hordoz hidroxilcsoportot és egyéb szerkezeti eltérések is vannak a találmány szerinti vegyületekhez képest.

Szintén eltérő kémiai szerkezetű, anilinszerű nem tartalmazó α és β adrenerg receptor blokkoló vegyületekre vonatkozik a 3434271 számú NSZK-beli szabadalmi bejelentés.

A találmány szerint új (I) általános képletű vegyületeket fiziológiailag elfogadható sóikat, szolvátjaikat, például hidrátjaival állítunk elő. Az (I) általános képletben

R^1 jelentése hidrogénatom,

R^2 jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport,

X jelentése $-(CH_2)_4-$ vagy $-(CH_2)_2 C \equiv C-$ és

Y jelentése $-CH_2-$, $-(CH_2)_2-$ vagy $-(CH_2)_3-$ és

P^y jelentése a molekula többi részéhez a 2-, 3- vagy 4-helyzetben kapcsolódó piridilcsoport, amely adott esetben tartalmaz egy hidroxil- vagy metilcsoportot.

Az (I) általános képletű vegyületek egy vagy két aszimmetrika centrumot tartalmaznak, mégpedig a -CHOH-csoport szénatomján, és ha R^1 és R^2 különböző, akkor az a szénatom is aszimmetriás, amelyhez ezek kapcsolódnak. A találmány kiterjed valamennyi enantiomer, diasztereoizomer és ezek elegyeinek, így a racémátok előállítására is. Azok a vegyületek előnyösebbek, amelyeknél a -CHOH-csoportban a szénatom R-konfigurációjú.

Előnyösek azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyeknél R^1 és R^2 egyaránt hidrogénatomot jelent, X jelentése $-(CH_2)_4-$, Y jelentése $-CH_2-$ vagy $-(CH_2)_2-$ vagy $-(CH_2)_3$ és P^y jelentése a molekula többi részéhez 2-, vagy 3-helyzetben kapcsolódó piridilcsoport, vagy egy 2-piridilcsoport, amely egy hidroxil-szubsztituenst tartalmaz. Különösen előnyösek ezen csoporton belül azok a vegyületek, ahol P^y szubsztituátlan piridilcsoport, amely a 2-helyzetben kapcsolódik a molekulához. Különösen előnyös ta-

2

lálomány szerinti vegyület a 4-amino-3,5-diklór- α -((6-(2-(2-piridinil)-etoxi)-hexil)-amino-metil)-fenil-metanol és ennek fiziológiailag elfogadható sói és szolvátjai.

- 5 Az (I) általános képletű vegyületek fiziológiailag elfogadható sóihoz tartoznak azok a savaddíciós sók, melyeket szerves savakból vezetünk le, például hidrokloridok, hidrobromidok, szulfátok, foszfátok, maleátok, tartarátok, citrátok, benzoátok, 4-metoxi-benzoátok, 2- vagy 4-hidroxi-benzoátok, 4-klór-benzoátok, benzolszulfonátok, para-toluolszulfonátok, metánszulfonátok, naftalinszulfonátok, szulfamátok, aszkorbátok, szalicilátok, acetátok, difenil-acetátok, trifenil-acetátok, adipátok, fumarátok, szukcinátok, laktátok, glutarátok, glukonátok, trikarballilátok, hidroxil-naftalin-karboxilátok, például 1-hidroxi- vagy 3-hidroxi-2-naftalin-karboxilátok vagy oleátok.

- 20 A találmány szerint előállított vegyületek a β_2 -adreno-receptorokat stimulálják és ez különösen előnyös hatás. A stimuláló hatást tengerimalacok izolált légcsövén mutattuk ki, ahol a vegyületek a $PGF_{2\alpha}$ -val vagy elektromos stimulálással indukált összehúzódások elernyedését okozták. A találmány szerint előállított vegyületek különösen hosszantartó hatást mutattak ezekben a tesztekben. A találmány szerint előállított vegyületek a légutak reverzibilis elzáródásával kapcsolatos betegségek, például asztma és krónikus bronchitis kezelésére alkalmasak.

- 35 A találmány szerint előállított vegyületek továbbá alkalmasak gyulladáscsökkentő és allergiás bőrbetegségek, pangásos szívbetegségek, depresszió, koraszülés, glaukóma, valamint olyan állapotok kezelésére, amelyek során előnyös, hogy ha csökken a gyomorsav savassága, különösen gyomor- és nyombélfekély esetében. A találmány szerint tehát előállítunk olyan (I) általános képletű vegyületeket és fiziológiailag elfogadható sóikat és szolvátjaikat, melyek alkalmasak a légutak reverzibilis elzáródásával kapcsolatos betegségek gyógyítására és megelőzésére emberi és állati pacienseknél egyaránt.

- 45 A vegyületeket ismert módon készíthetjük ki gyógyszerkészítményekké. A gyógyszerkészítmények legalább egy (I) általános képletű vegyületet vagy fiziológiailag elfogadható sóját vagy szolvátját tartalmazza humán és állatgyógyászati felhasználásra. Ezek a készítmények fiziológiailag elfogadható hordozókat vagy segédanyagokat és adott esetben további kiegészítő gyógyszereket is tartalmazhatnak. A gyógyszereket kikészíthetjük inhalálásra vagy befúvásra alkalmas adagolási formában, vagy orális, bukuális, parenterális, topikális, beleértve az orron keresztüli alkalmazást, vagy rektális adagolásra alkalmas formában. A hatóanyag humán gyógyászatban előnyös napi dózisa javasoltan 0,05 mg — 100 mg, ezt előnyösen egy vagy két dózisban adagoljuk. A pontos dó-

65

zis természetesen a beteg korától és állapotától és az adagolási módtól függ.

Az (I) általános képletű vegyületek az alábbiakban részletezett eljárásokkal előállíthatók. Az eljárások felsorolásánál X, Y, P^y, R¹ és R² definíciója a fenti. Nyilvánvaló, hogy az alább leírt reakciók közül bizonyos reakciók más csoportokat is befolyásolnak a kiindulási anyagban, amelyek kívánatosak a végtermékben. Ez különösen a redukációs eljárásokra vonatkozik, különösen ahol hidrogént és katalizátort használunk és ha etilén vagy acetilén kötésre van szükség. Ezért tehát óvatosan kell eljárni, vagy olyan reagenseket kell használni, melyek ezeket a csoportokat nem befolyásolják, vagy a reakciót egy sorozat részeként kell végbevenni, amely elkerüli ezek használatát, hogyha a kiindulási anyagban ilyen csoportok vannak jelen.

Az intermedierek és végtermékek előállításánál az utolsó lépés a védőcsoportok eltávolítása. A szokásos védőcsoportokat alkalmazhatjuk, melyek leírása például a Protective Groups in Organic Chemistry irodalmi helyen található meg, szerző: Theodora Greene (John Wiley and Sons Inc., 1981). Így a hidroxilcsoportokat például aril-metil-csoportokkal, például benzil-, difenil-metil- vagy trifenil-metil-csoporttal védhetjük, továbbá acilcsoportokkal, például acetil- vagy tetrahidropiranyl-származékokkal. Alkalmos aminosvédőcsoportok lehetnek az aril-metil-csoportok, például benzil-, α -metil-benzil-, difenil-metil- vagy trifenil-metil- és acil-csoportok, például acetil-, triklór-acetil- vagy trifluor-acetil-csoport.

A védőcsoportok eltávolítása is ismert módszerekkel történhet. Így például az aril-metil-csoportokat fémkatalizátor, például palládium/csontszén katalizátor jelenlétében végzett hidrogénezéssel távolíthatjuk el. A tetrahidropiranyl-csoportot savas körülmények mellett hidrolizálással hasíthatjuk le. Az acil-csoportokat savas hidrolízissel, például ásványi savval, például sósavval, vagy bázissal, például nátrium-hidroxiddal vagy kálium-karbonáttal, a triklór-acetil-csoportot redukcióval, például cink és ecetsav segítségével végzett redukálással távolíthatjuk el.

Az egyik fő reakció szerint az (I) általános képletű vegyületet alkilezéssel állíthatjuk elő; ismert alkilezési módszereket használunk. Így például az (a) eljárás szerint az (I) általános képletű vegyületet egy (II) általános képletű amin alkilezésével — ahol R³ jelentése hidrogénatom vagy a fenti védőcsoport és R⁴ jelentése hidrogénatom — állíthatjuk elő, majd a védőcsoportot szükség esetén eltávolítjuk. Az (a) alkilezést (III) általános képletű alkilezőszer alkalmazásával végezhetjük, ahol L jelentése kilépő csoport, például halogénatom így klór-, bróm- vagy jódatom, vagy hidrokarbil-szulfonil-oxi-csoport, például metánszulfonil-oxi- vagy para-toluol-szulfoniloxi-csoport.

Az alkilezést előnyösen megfelelő savmegkötőszer, például szervesen bázisok, például nátrium- vagy kálium-karbonát, szerves bázisok, például trietil-amin, diizopropil-etil-amin- vagy piridin, vagy alkilén-oxidok, például etilén-oxid vagy propilén-oxid jelenlétében hajthatjuk végre. A reakciót előnyösen oldószerben, például acetonitrilben vagy éterben, például tetrahidrofuranban vagy dioxánban, vagy ketonban, például butanonban vagy metil-izobutil-ketonban, szubsztituált amidban, pl. dimetil-formamidban vagy klórozott szénhidrogénben, pl. kloroformban végezhetjük szobahőmérséklet és az oldószer visszafolytatási hőmérséklete közötti hőmérséklet-intervallumban.

Egy másik (b) alkilezési eljárás szerint az (I) általános képletű vegyületet egy (II) általános képletű amin alkilezésével állítjuk elő, ahol az a különbség az előzőhöz képest, hogy R⁴ jelentése hidrogénatom, és (IV) általános képletű vegyülettel reagáltatjuk redukálószer jelenlétében, majd szükség esetén a védőcsoportokat eltávolítjuk.

Megfelelő redukálószer lehetnek például a hidrogénkatalizátor, így hordozóra, például csontszénre felvitt platina, platina-oxid, palládium, palládium-oxid, Raney-nikkel vagy ródium jelenlétében alkohol, például etanol vagy metanol vagy észter, például etil-acetát vagy éter, például tetrahidrofuran vagy víz oldószerként való alkalmazása mellett, vagy például két vagy több fent megadott oldószer elegy jelenlétében, szobahőmérsékleten vagy magasabb 20–100°C hőmérsékleten és például 1–10 atmoszféra nyomáson.

Hogyha R³ és R⁴ közül az egyik vagy mind a kettő hidrogénatomot jelent, akkor a redukálószer lehet egy hidrid is, például diborán vagy fém-hidrid, például nátrium-bór-hidrid, nátrium-ciano-bór-hidrid vagy lítium-alumínium-hidrid. Ezen redukálószeres esetekben, megfelelő oldószer a használt hidridtől függ, de ide tartoznak például az alkoholok, így a metanol vagy etanol, vagy éterek, például dietil-éter vagy terc-butyl-metil-éter vagy tetrahidrofuran.

Ha R³ és R⁴ is hidrogénatomot jelent a (II) általános képletű vegyületben, akkor (V) általános képletű imin keletkezik intermediereként és a fent leírt körülmények között ezt az imint redukálva és szükség esetén a védőcsoportokat eltávolítva az (I) általános képletű vegyületet kapjuk.

Egy másik fő reakciótípus szerint az (I) általános képletű vegyületet redukálással állíthatjuk elő. Így például (I) általános képletű vegyületet kapunk, ha egy (VI) általános képletű intermediert redukálunk, ahol X¹, X², X³ és Y legalább egyike redukálható csoport és a többi csoport jelentése a következő: X⁴ — NHR⁶, X¹ — -CH(OH)-, X² — -CH₂NR³ csoport, ahol R³ és R⁶ jelentése hidrogénatom vagy védőcsoport és X³ jelentése -CR¹R²X-csoport és P^y és Y jelentése a fenti,

és szükség esetén a védőcsoportokat eltávolítjuk.

Megfelelő redukálható csoportok azok, ahol X^1 jelentése >C=O , X^2 $-\text{CH}_2\text{NR}^5$, ahol R^5 jelentése katalitikus hidrogénezéssel hidrogénre cserélhető csoport, például aril-metil-, így benzil-, benzhidril- vagy α -metil-benzil-csoport, vagy egy imin ($-\text{CH}=\text{N}-$) csoport vagy $-\text{CONH}-$ csoport és X^3 jelentése $-\text{COX}-$ vagy $-\text{CR}^1\text{R}^2\text{X}-$ csoport, ahol X jelentése C_4 -alkilén vagy C_4 -alkinilén-csoport, vagy $-\text{X}^2-\text{X}^3-$ jelentése $-\text{CH}_2\text{N}=\text{CR}^2\text{X}-$, Y jelentése 2—3 szénatomos alkenilén-csoport.

A redukciót a szokásos redukálószer alkalmazásával hajthatjuk végre, melyeket ketonok, iminek, amidok, védett aminok, alkének redukálására szoktunk használni. Ha X^1 jelentése a (VI) általános képletben >C=O csoport, ez $-\text{CH}(\text{OH})-$ -csoporttá redukálható hidrogén segítségével, a fent megadott katalizátorok egyikének jelenlétében. Egy másik módszer szerint a redukálószer lehet például hidrid, például diborán vagy fém-hidrid, például lítium-alumínium-hidrid, nátrium-bisz(2-metoxi-etoxi)-alumínium-hidrid, nátrium-bór-hidrid vagy alumínium-hidrid. A reakciót oldószerben végezhetjük szükség esetén, például alkoholban, például metanolban vagy etanolban, vagy éterben, például tetrahidrofuranban vagy halogénezett szénhidrogénben, például diklór-metánban.

Ha a (VI) általános képletben X^2 jelentése $-\text{CH}=\text{N}-$ csoport, akkor ezt $-\text{CH}_2\text{NH}-$ -csoporttá redukálhatjuk redukálószer segítségével és olyan körülmények között, mint amilyenek az X^1 redukálására megadtunk, amikor >C=O csoportot jelentett.

Ha X^3 a (VI) általános képletben $-\text{COX}-$ -csoportot jelent, akkor ezt $-\text{CH}_2\text{NH}-$ vagy $-\text{CH}_2\text{X}-$ -csoporttá redukálhatjuk hidrid, például diborán vagy komplex fém-hidrid, például lítium-alumínium-hidrid vagy nátrium-bisz(2-metoxi-etoxi)-alumínium-hidrid jelenlétében oldószer, például éter, például tetrahidrofuran vagy dietil-éter alkalmazásával.

Ha Y jelentése 2—3 szénatomos alkenilén-csoport, akkor ezt Y csoporttá, például $-(\text{CH}_2)_2-$ vagy $-(\text{CH}_2)_3-$ -csoporttá redukálhatjuk hidrogénnel katalizátor jelenlétében, amely katalizátort a fenti (b) eljárásnál definiáltunk.

Ha P^9 jelentése piridil-N-oxid-csoport, akkor ezt hidrogénnel és katalizátor, például Raney-nikkel alkalmazásával oldószerben, például alkoholban, például metanolban piridilcsoporttal redukálhatjuk.

Kívánt esetben a fenti (b) és (c) eljárásnál (II) vagy (VII) általános képletű védett intermediereket használhatunk és különösen előnyös R^3 és/vagy R^6 védőcsoport alkalmazása, melyet redukáló körülmények között könnyen eltávolíthatunk, például hidrogénnel és katalizátor jelenlétében és így elkerülhetjük, hogy külön lépésben kelljen a védőcsoportot eltávolítani. Megfelelő védőcsoportok,

4.

például az aril-metil-csoportok például benzil-, benzhidril- és α -metil-benzil-csoport.

Egy további, harmadik általános eljárás szerint az (I) általános képletű vegyületeket úgy állíthatjuk elő, hogy ha egy (VII) általános képletű védett intermedierről, ahol R^3 és R^7 jelentése hidrogénatom vagy védőcsoport, vagy R^3 és R^7 együtt védőcsoportot képez, azzal a megkötéssel, hogy R^3 és/vagy R^7 közül legalább az egyik védőcsoport, a védőcsoportot eltávolítjuk.

A szokásos védőcsoportokat és a védőcsoportok eltávolítására szokásosan alkalmazott módszereket használhatjuk, melyek leírását fent már közöltük. Így például az R^3 lehet aril-metil-csoport, például benzil-csoport, melyet fém katalizátor, például palládium/csontszén katalizátor jelenlétében hidrogenolízissel távolíthatunk el és/vagy R^3 , és/vagy R^7 lehet acilcsoport, például acetyl-csoport vagy csoportok, melyet vagy melyeket híg ásványi savban forralva távolíthatunk el például sósavban, vagy bázissal kezelve, például nátrium-hidroxiddal, oldószerben, például alkoholban, például etanolban szobahőmérsékleten.

A (d) eljárás, amelynek segítségével a védőcsoportot eltávolítjuk, egy következő foganatosítási módja szerint R^3 és R^7 csoportok együtt képeznek védőcsoportot, mint a (VIII) általános képletben, ahol R^8 jelentése karbonil- vagy tio-karbonil-csoport vagy $-\text{CR}^{10}\text{R}^{11}-$, ahol R^{10} és R^{11} hidrogénatomot vagy alkilcsoportot jelent, vagy R^{10} és R^{11} közül az egyik aril-, például fenilcsoportot jelent, amely aldehidből vagy ketonból, például acetaldehidből vagy acetontól keletkezik. A (VIII) általános képletű vegyületet hidrolízissel alakíthatjuk savas vagy bázikus körülmények között (I) általános képletű vegyületté, például vizes sósavval vagy kénsavval, vagy nátrium-hidroxiddal és szükség esetén bármelyik más védőcsoportot a fent leírt módszerek egyikével távolíthatjuk el. A hidrolízist oldószerben, pl. éterben, például tetrahidrofuranban végezhetjük, például szobahőmérséklettől 100°C -ig terjedő hőmérsékleten.

A fent leírt általános eljárásokkal az (I) általános képletű vegyületet só, előnyösen fiziológiailag elfogadható só formájában kaphatjuk. Kívánt esetben az ilyen sókat a megfelelő szabad bázissá alakíthatjuk ismert módszerrel.

Az (I) általános képletű vegyületek fiziológiailag elfogadható sóit előállíthatjuk úgy, hogy egy (I) általános képletű vegyületet megfelelő savval reagáltatunk alkalmas oldószer, például acetónitril, aceton, kloroform, etil-acetát vagy alkohol, például metanol, etanol vagy izopropanol jelenlétében. A fiziológiailag elfogadható sókat más sókból is, még hozzá más fiziológiailag elfogadható sókból is előállíthatjuk ismert módszerrel.

Ha az (I) általános képletű vegyület egy speciális enantiomerjét kívánjuk előállítani,

65

akkor ezt a megfelelő (I) általános képletű vegyület racemátjából részolválással ismert módszerrel kaphatjuk.

A megfelelő optikailag aktív savat használhatjuk arra, hogy az (I) általános képletű vegyület racemátjából sók képezzünk. A kapott izomer sók elegyét például frakcionált kristályosítással választhatjuk szét a diasztereomer sókká és ezekből a kívánt (I) általános képletű enantiomert a kívánt szabad bázissá alakítással izolálhatjuk.

Más módszerrel az (I) általános képletű vegyület enantiomerjeit a megfelelő optikailag aktív intermedierekből is szintetizálhatjuk a fent leírt általános módszerek segítségével. Az (I) általános képletű vegyület speciális diasztereomerjeit ismert módszerrel állíthatjuk elő például megfelelő aszimmetrikus kiindulási anyagból szintetizálva a fent leírt módszerekkel, vagy az (I) általános képletű vegyület izomer-elegyét alakíthatjuk a megfelelő diasztereoiszomer-származékokká például sókká, melyeket azután ismert módszerrel például frakcionált kristályosítással választhatunk el egymástól.

A (VI) általános képletű intermediereket, melyeket a (b) redukciómódszerhez használunk, számos módszerrel előállíthatjuk. Ezek a módszerek analógok a 2 165 542A számú nagy-britanniai szabadalmi leírásban leírt módszerekkel.

Igy például az X^1 helyén $>C=O$ csoportot tartalmazó (VI) általános képletű intermediereket előállíthatjuk egy (IX) általános képletű halogén-ke-tonból, ahol X^4 jelentése a (VI) általános képletnél megadott és Hal jelentése halogén, például brómatom, oly módon, hogy egy (X) általános képletű aminnal, ahol R^9 jelentése hidrogénatom vagy katalitikus hidrogénezéssel hidrogénre cserélhető csoport, reagáltatjuk. A reakciót hideg vagy forró oldószerben például tetrahydrofuranban, tercier-butil-metil-éterben, dioxánban, kloroformban, diklór-metánban, dimetil-formamidban, acetonitrilben és ke-tonban, például butanonban vagy metil-izobutil-ke-tonban vagy észterben, például etil-acetátban hajthatjuk végre előnyösen egy bázis, például diizopropil-etil-amin, nátrium-karbonát vagy más savmegkötő, például propilén-oxid jelenlétében.

Az X^1 helyén $>C=O$ csoportot tartalmazó (VI) általános képletű intermediereket X^1 helyén -CH(OH)-csoportot tartalmazó intermediterré redukálhatjuk, pl. fém-hidrid, például nátrium-bór-hidrid segítségével oldószerben, például etanolban, metanolban és/vagy tetrahydrofuranban.

A (X) általános képletű intermedier aminok különösen amelyeknél R^1 és R^2 egyidejűleg hidrogénatomot jelent, és savaddíciós sóik új vegyületek.

Az X^2 helyén -CH=N-csoportot tartalmazó (VI) általános képletű intermediereket úgy állíthatjuk elő, hogy ha egy (XI) általános képletű glioxál-származékokat — ahol X^4

jelentése a (VI) általános képletben megadott — (X) általános képletű aminnal — ahol R^9 hidrogénatomot jelent — oldószerben, például benzolban, tetrahydrofuranban vagy alkoholban, például etanolban reagáltatunk maximum az oldószer visszafolytatási hőmérsékletén.

Az X^3 helyén -COX- csoportot tartalmazó (VI) általános képletű intermediereket egy (XII) általános képletű amin acilezésével állíthatjuk elő, ahol X^1 és X^4 jelentése a fenti és R^3 jelentése hidrogénatom, oly módon, hogy egy (XIII) általános képletű sav aktivált származékát használjuk. A megfelelő aktivált származékokhoz tartoznak a (XIII) általános képletű sav és 1,1'-karbonil-diimidazol reakciójából képezett imidazolidok. Az acilezést oldószerben, például acetonitrilben végezhetjük.

Az Y helyén 2–3 szénatomos alkenilén láncot tartalmazó (VI) általános képletű intermediereket ugyanúgy állíthatjuk elő, mint ahogy az (I) általános képletű vegyületeket állítottuk elő.

A (VIII) általános képletű intermediereket (XIV) általános képletű vegyületekből — ahol R^3 és R^7 hidrogénatom — állíthatjuk elő 1,1'-karbonil-diimidazollal vagy 1,1'-tio-karbonil-diimidazollal történő reagáltatás útján.

Az R^9 helyén hidrogénre cserélhető csoportot és R^1 és R^2 helyén hidrogénatomot tartalmazó (X) általános képletű aminokat úgy állíthatjuk elő, hogy egy (III) általános képletű vegyületet, ahol R^2 hidrogénatomot jelent, R^9NH_2 általános képletű aminnal reagáltatunk. A reakciót oldószerben, például ke-tonban, így butanonban vagy metil-izobutil-ke-tonban vagy éterben, például tetrahydrofuranban vagy szubsztituált amidban, például dimetil-formamidban vagy pedig oldószer nélkül hajthatjuk végre, adott esetben bázis, például nátrium-karbonát vagy szerves amin, például trietil-amin vagy N,N-diizopropil-etil-amin jelenlétében $0^\circ C$ és az oldószer visszafolytatási hőmérséklete közötti hőmérsékleten. Ha a reakciót oldószer nélkül végezzük, a két reagenst például $150^\circ C$ -ig is felmelegíthetjük. Kívánt esetben a hidrogénes reakciót fém katalizátor, például platina jelenlétében például oldószerben, így alkoholban, például etanolban végezhetjük és ilyenkor R^9 hidrogénatomot tartalmazó (X) általános képletű vegyületet kapunk.

A (II), (IX), (XI) és (XII) általános képletű intermedierek ismert vegyületek vagy pedig az ismert vegyületek előállítására leírt módszerek analógiára állíthatók elő.

A (III), (IV), (X) és (XIII) általános képletű intermedierek előállítási eljárását megtalálhatjuk a 2 140 800A, a 2 159 151A és 2 165 542A számú nagy-britanniai szabadalmi leírásokban és az alább közölt példákban.

A következő példákban a hőmérsékleteket $^\circ C$ -ban adjuk meg, a szárított kifejezés magnézium-szulfát vagy nátrium-szulfát fő-

lött végzett szárítást takar, kivéve, ha más-
képp nem jelöljük. A vékonyréteg-kroma-
tográfiát szilícium-dioxidon és a gyors osz-
lop-kromatografálást szilikagélen (Merck
9385) végeztük és a következő oldószer-rend-
szerek egyikét használtuk: A-toluol:etanol:
:0,88 ammónia; B-hexán:etil-acetát:trietyl-
-amin; C=toluol:etanol:trietyl-amin. A követ-
kező rövidítéseket használtuk: THF — tetra-
hidrofuran; DMF — dimetil-formamid; BTPC
— bisz(trifenil-foszfin)-palládium (II) klorid;
DEA — N,N-diizopropil-etyl-amin; DMSO —
dimetil-szulfoxid; TAB — tetra-(n-butyl)-am-
mónium-biszulfát.

1. **Intermedier** az 1-(4-amino-3,5-diklór-
-fenil)-2-bróm-etanon

2. **Intermedier** a 4-amino- α -(amino-metil)-
-3,5-diklór-fenil-metanol

3. **Intermedier**

N-[6-[3-(2-Piridinil)-2-propinil]-oxi]-
-hexil]-fenil-metil-amin

2 g 2-bróm-piridin, 3,2 g N-[6-[(2-propil-
nil)-oxi]-hexil]-fenil-metil-amin és 0,07 g
BTPC és 0,007 g réz-jodid és 20 ml dietil-amin
elegyét nitrogén atmoszférában 18 óra hosszat
keverjük, majd 50 ml 1 mólos vizes nátrium-
hidrogén-karbonáttal kezeljük és kétszer
100 ml dietil-éterrel extraháljuk. A szárí-
tott extraktumot bepároljuk és a maradékot
gyorsan kromatografálva tisztítjuk és dietil-
éterrel eluáljuk. 3 g cím szerinti vegyületet
kapunk sárga olaj formájában vékonyréteg-
-kromatográfia (dietil-éter) R_f 0,05.

4. **Intermedier**

2-[2-[(6-Bróm-hexil)-oxi]-etyl]-piridin

5 g 2-piridin-etanol, 20 ml 1,6-dibróm-
-hexán és 20 ml 50 tömeg/térfogat%-os ná-
trium-hidroxid és 500 mg TAB elegyét szó-
bahőmérsékleten 6 óra hosszat keverjük.
Hozzáadunk 100 ml vizet és az elegyet két-
szer 100 ml éterrel extraháljuk. A szerves
extraktumokat vízzel és telített sóoldattal mos-
suk, szárítjuk és olajjá pároljuk be, melyet
gyors kromatográfias eljárással tisztítunk és
hexánnal, majd hexán és éter 1:1 arányú
elegyével eluálunk. 6,6 g cím szerinti vegyü-
letet kapunk színtelen olaj formájában. Vé-
konyréteg-kromatográfia hexán és éter elegy
1:1 arányú elegyével, R_f =0,19. Az 5—7. inter-
mediereket a megfelelő alkoholból és bróm-
-vegyületből hasonlóan állítottuk elő.

5. **Intermedier**

(Z)-2-[4-[(6-Bróm-hexil)-oxi]-1-butenil]-
-3-(fenil-metoxi)-piridin

2,74 g (E/Z)-4-[3-(fenil-metoxi)-2-piridi-
nil]-3-butén-1-olból és 10,03 g 1,6-dibróm-
-hexánból 18 óra alatt és etil-acetáttal extra-
hálva állítottuk elő. Gyors kromatográfián
tisztítottuk, ciklohexán és etil-acetát 100:0—
95:5 arányú elegyével eluáltuk és 1,74 g cím
szerinti vegyületet kapunk sárga olaj for-
májában. Vékonyréteg-kromatográfia (etil-
-acetát—ciklohexán 5:95), R_f =0,17.

6

6. **Intermedier**

2-[3-[(2-Propinil)-oxi]-propil]-piridin

13,7g 2-piridin-propanolból és 12 ml
80%-os toluolban oldott propargil-bromidból
5 állítjuk elő 2 óra hosszat. Gyorsan kroma-
tografálva, hexán és éter 1:1 arányú elegyé-
vel eluálva a cím szerinti vegyületet kapjuk
narancsszínű olaj formájában 9 g mennyi-
ségben. Vékonyréteg-kromatográfia (B rend-
szer 80:20:1): R_f =0,15.

7. **Intermedier**

2-[2-[(4-Bróm-butyl)-oxi]-etyl]-piridin

5 g 2-piridin-étanolból és 26,29 g 1,4-di-
bróm-butánból 4 óra alatt állítjuk elő. Gyors
kromatográfias eljárással, éter és hexán 1:1
arányú elegyével eluálva a cím szerinti ve-
gyületet kapjuk halványsárga olaj formájá-
ban 6,4 g mennyiségben. Vékonyréteg-kro-
matográfia (éter és hexán 1:1 arányú elegye)
20 R_f =0,37.

8. **Intermedier**

N-[6-[2-(2-Piridinil)-etoxi]-hexil]-fenil-
-metil-amin

25 6,3 g 2-[2-[(6-bróm-hexil)-oxi]-etyl]-piri-
dint adunk 20 ml benzil-aminhoz 140°C-on
nitrogénáramban és az elegyet 1 órán át
140°C-on melegítjük, majd lehűtjük. 100 ml
30 2 mólos nátrium-hidroxid és 100 ml éter kö-
zött megosztjuk. A szerves fázist vízzel és
telített sóoldattal mossuk, szárítjuk és sárga
olajjá koncentrálnak. A benzil-amin felesle-
gét csökkentett nyomáson desztillálással tá-
volítjuk el és így a cím szerinti vegyület
35 marad vissza 6,8 g sárga olaj formájában.
Vékonyréteg-kromatográfia (A rendszer 80:
:20:2), R_f =0,44.

A 9. intermediert hasonlóan állítottuk elő:

9. **Intermedier**

N-[6-[4-(3-Hidroxi-2-piridinil)-butoxi]-
-hexil]-fenil-metil-amin

1 g 2-[4-[(6-bróm-hexil)-oxi]-butyl]-3-hidr-
oxi-piridinből és 3 ml benzil-aminből állít-
juk elő és a reakcióelegyet 4 óra múlva 10 ml
45 8%-os nátrium-hidrogén-karbonáttal és 10 ml
etil-acetáttal rázzuk ki. A végterméket gyors
kromatográfias eljárással és C rendszerrel
50 eluáljuk (95:5:1), így a cím szerinti vegyü-
letet 0,8 g sárga olaj formájában kapjuk,
vékonyréteg-kromatográfia (C rendszer 95:5:
:1); R_f =0,25.

10. **Intermedier**

4-Amino-3,5-diklór- α -[(fenil-metil)-[6-
-2-(2-piridinil)-etoxi]-hexil]-amino]-me-
til]-fenil-metanol

1 g 1. intermedier, N-[6-[2-(2-piridinil)-
-etoxi]-hexil]-fenil-metil-amin (1,01 g) és
60 460 mg DEA 10 ml tetrahidrofuranban ké-
szített oldatát 2 óra hosszat hagyjuk szóba-
hőmérsékleten állni. A kapott csapadékot szü-
réssel eltávolítjuk, az oldószert lepárol-
juk és a maradékot 10 ml metanolban fel-
65 oldva jeges fürdőn hűtjük és részletekben

300 mg nátrium-bór-hidriddel kezeljük nitrogénáramban. 30 perc múlva az oldatot szobahőmérsékletre melegítjük, további 30 percig keverjük, majd vákuumban bepároljuk és halványsárga habot kapunk. A habot 25 ml vízzel és 25 ml etil-acetáttal kirázzuk, és a szerves fázist telített sóoldattal mossuk, szárítjuk, bepároljuk és sárga olajat kapunk, melyet gyors kromatográfiás eljárással tisztítunk és 50:50:1 arányú B rendszerrel eluálunk. A cím szerinti vegyületet 1,15 g halványsárga olaj formájában kapjuk. Vékonyréteg-kromatográfia (B rendszer 50:50:1); $R_f=0,26$.

A 11—13. intermediereket az 1. intermediérből és a megfelelő aminből hasonló módon, nátrium-bór-hidriddel redukálva állítjuk elő.

11. Intermediér

(Z)-4-Amino-3,5-diklór- α -[[(fenil-metil)-[6-[3-(2-piridinil)-2-propenil]-oxi]-hexil]-amino]-metil]-fenil-metanol
0,6 g 1. intermediérből és 0,68 g N-[6-[3-(2-piridinil)-prop-2-inil]-oxi]-hexil]-fenil-metil-aminből állítjuk elő, mindkét lépésben 16 óra reakcióidővel, 20 ml metanolt és 5 ml THF-t használva oldószerként a redukcióhoz. Gyors kromatográfiás eljárást alkalmazunk és az eluálást ciklohexán és dietil-éter 1:1 arányú elegyével végezzük. 0,7 g halványsárga olaj formájában kapjuk a cím szerinti vegyületet. Vékonyréteg-kromatográfia (dietil-éter): $R_f=0,5$.

12. Intermediér

4-Amino-3,5-diklór- α -[[[6-[4-(3-hidroxi-2-piridinil)-butoxi]-hexil]- (fenil-metil)-amino]-metil]-fenil-metanol
0,6 g 1. intermediérből és 0,7 g N-[6-[4-(3-hidroxi-2-piridinil)-butoxi]-hexil]-fenil-metil-aminből állítjuk elő a két lépés 18, illetve reakcióideje 2,5 óra. Gyorskromatográfia eljárással tisztítjuk, C rendszerrel (95:5:1) eluáljuk és a cím szerinti vegyületet 0,6 g barna olaj formájában kapjuk. Vékonyréteg-kromatográfia (A rendszer 80:20:1): $R_f=0,25$.

13. Intermediér

4-Amino-3,5-diklór- α -[[(fenil-metil)-[6-[2-(3-piridinil)-etoxi]-hexil]-amino]-metil]-fenil-metanol
2,98 g 1. intermediérből és 3 g N-[6-[2-(3-piridinil)-etoxi]-hexil]-fenil-metil-aminből egész éjjel, illetve 3 óra reakcióidő alatt állítjuk elő a két lépésben, gyorsan kromatografálva, C rendszerrel (95:5:1 arányú eleggyel) eluálva, a cím szerinti vegyületet 3 g mennyiségben, halványbarna olaj formájában kapjuk. Vékonyréteg-kromatográfia (C rendszer 95:5:1): $R_f=0,2$.

A következő 14—16. intermediereket a megfelelő kiindulási anyagokból lényegében úgy állítjuk elő, mint ahogy a 4. intermediérenél, majd a 8. és a 10. intermediérenél leírtuk.

14. Intermediér

4-Amino-3,5-diklór- α -[[(fenil-metil)-[6-[3-(3-piridinil)-propoxi]-hexil]-amino]-metil]-fenil-metanol, vékonyréteg-kromatográfia (B rendszer 50:50:1); $R_f=0,28$.

15. Intermediér

4-Amino-3,5-diklór- α -[[[6-[2-(6-metil-2-piridinil)-etoxi]-hexil]- (fenil-metil)-amino]-metil]-fenil-metanol vékonyréteg-kromatográfia (C rendszer 92:8:1); $R_f=0,17$

16. Intermediér

4-Amino-3,5-diklór- α -[[(fenil-metil)-[6-[3-(4-piridinil)-propoxi]-hexil]-amino]-metil]-fenil-metanol, vékonyréteg-kromatográfia (B rendszer 80:20:1); $R_f=0,04$

17. Intermediér

(E,Z)-4-[3-(Fenil-metoxi)-2-piridinil]-3-bután-1-ol
3,9 g 3-(fenil-metoxi)-piridin-2-karboxaldehyd, 8,38 g (3-hidroxi-propil)-trifenil-foszfónium-bromid és 3,3 g kálium-karbonát 30 ml dioxánnal készített elegyét, amely 0,27 ml vizet tartalmaz, visszafolyató hűtő alatt melegítjük 18 óra hosszat. A lehűtött elegyet éterrel hígítjuk, leszűrjük és a szűrletet bepároljuk. A maradékot gyors kromatográfiás eljárással tisztítjuk és éter és hexán 3:2 arányú elegyével, majd éterrel eluáljuk. A cím szerinti vegyületet 3,5 g sárga olaj formájában kapjuk. Vékonyréteg-kromatográfia éter, $R_f=0,23$.

18. Intermediér

2-[4-[(6-Bróm-hexil)-oxi]-butil]-3-hidroxi-piridin
1,5 g (Z)-2-[4-[(6-bróm-hexil)-oxi]-1-butenil]-3-(fenil-metoxi)-piridint előre redukált 10%-os palládium-oxid/csontszén katalizátoron (300 mg 50%-os vizes pepsz) hidrogénezünk 15 ml etanolban. A katalizátort szűrővel eltávolítjuk, a szűrést hyflon keresztül végezzük, és az oldószert lepárolva a cím szerinti vegyületet 1,18 g sárga olaj formájában kapjuk.
Analízis a $C_{15}H_{14}BrNO_2$ képlet alapján:
talált: C=54,51 H=7,41 N=4,3 Br=23,83
számított: C=54,55 H=7,32 N=4,24
Br=24,19%.

19. Intermediér

6-[3-(2-piridinil)-propoxi]-hex-4-in-1-ol
35 ml n-butyl-lítium 1,57 mólos hexános oldatát hozzáadjuk 9 g 2-[3-[(2-propenil)-oxi]-propil]-piridin 60 ml vízmentes THF-fel készített kevert oldatához -78°C -on, nitrogénáramban. 6,8 ml bór-trifluorid-éterátot adunk hozzá és az elegyet -78°C -on 30 percig keverjük. 10 ml oxetánt adunk hozzá és 2 óra múlva -78°C -on 10 ml további oxetánnal kezeljük. A sötét elegyet hagyjuk 0°C -ra melegedni, hozzáadunk 100 ml telített ammónium-kloridot és az elegyet kétszer 50 ml etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist telített sóoldattal mossuk, szárítjuk és bepároljuk.

Sötét olajat kapunk, melyet gyors kromatográfiás eljárással tisztítunk és éterrel eluálunk. 5,1 g narancsszínű olaj formájában kapjuk a cím szerinti vegyületet, vékonyréteg-kromatográfia (etil-acetát és trietil-amin 99:1 arányú elegye): $R_f=0,35$.

20. Intermediér

2-[3-[(6-Bróm-2-hexinil)-oxi]-propil]-piridin
2,89 g trifenil-foszfin 20 ml diklór-metánnal készített oldatát hozzácepegtetjük 2,33 g 6-[3-(2-piridinil)-propoxi]-4-hexin-1-ol és 3,65 g szén-tetrabromid 30 ml diklór-metánnal készített jeges fürdőn hűtött oldatához. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 1 óra hosszat keverjük, az oldószert lepároljuk és a maradékot gyors kromatográfiás eljárással tisztítjuk, hexán és éter 1:1 arányú elegyével eluáljuk. A cím szerinti vegyületet 2 g narancsszínű olaj formájában kapjuk. Vékonyréteg-kromatográfia (hexán és éter 1:1 arányú elegye): $R_f=0,2$.

21. Intermediér

N-[6-[2-(3-piridinil)-etoxi]-hexil]-fenil-metil-amin
4 g 3-piridin-etanol, 23,78 g 1,6-dibróm-hexán, 0,5 g TAB és 50 ml 2 n nátrium-hidroxid elegyet intenzíven keverjük 3 óra hosszat. Az elegyet 75 ml vízzel hígítjuk, etil-acetáttal extraháljuk és az egyesített szerves extraktumokat 150 ml telített sóoldattal mossuk, szárítjuk és bepároljuk. A kapott olajat gyorsan kromatografálva tisztítjuk, és hexán és hexán és etil-acetát 19:1 arányú elegyével eluáljuk. 6 g 3-[2-[(6-bróm-hexil)-oxi]-etil]-piridint kapunk. 5 g ilyen bróm-vegyület és 15 ml benzil-amin oldatát 140°C-on keverjük 1 óra hosszat nitrogénáramban. A lehűtött reakcióelegyet 150 ml nátrium-hidrogén-karbonáttal és 50 ml etil-acetáttal kizrázzuk. A szerves fázist 50 ml telített sóoldattal mossuk, szárítjuk és bepároljuk. Sárga olajat kapunk. A benzil-amin feleslegét desztillálással eltávolítjuk és a kapott olajat gyorsan kromatografálva tisztítjuk és C rendszerrel (95:5:1) eluáljuk. 4 g cím szerinti vegyületet kapunk sárga olaj formájában. Vékonyréteg-kromatográfia (A rendszer 80:20:1), $R_f=0,5$.

22. Intermediér

7-[2-(2-Piridinil)-etoxi]-2-heptanon
6,2 g 2-[2-[(4-bróm-butil)-oxi]-etil]-piridin, 3,61 g 2,4-pentán-dion és 4,75 g kálium-karbonát és 3,95 g kálium-jodid 125 ml etanollal készített elegyét keverjük és egy éjjel visszafolyató hűtő alatt melegítjük. A szilárd anyagokat leszűrjük, a szűrletet bepárolva sötétbarna felszilárd terméket kapunk. 200 ml étert adunk hozzá, majd a szilárd terméket leszűrjük és így barna oldatot kapunk, melyet bepárolva 4,71 g barna olaj keletkezik. Gyorsan kromatografálva tisztítjuk éter és hexán 1:1-3:1 arányú elegyével

vel eluáljuk és halványsárga olaj formájában 1,93 g cím szerinti vegyületet kapunk. Analízis a $C_{14}H_{21}NO_2$ képlet alapján:
talált: C=71,11 H=9,03 N=5,98
számított: C=71,45 H=9,00 N=5,95%.

23. Intermediér

6-[2-(2-piridinil)-etoxi]-hexanol
9,0 g 2-[2-[(6-bróm-hexil)-oxi]-etil]-piridin, 34,24 g nátrium-acetát-trihidrát, 1,9 g trioktil-propil-ammónium-klorid és 25 ml víz elegyét 2 óra hosszat melegítjük visszafolyató hűtő alatt. A lehűtött elegyhez 50 ml 2 n nátrium-hidroxid-oldatot és 50 ml etanolt adunk, és további 10 percig keverjük szobahőmérsékleten. Az etanolt vákuumban lepároljuk és a maradékot 150 ml telített sóoldattal hígítjuk és kétszer 100 ml éterrel extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumokat egymás után 150 ml vízzel, 100 ml telített sóoldattal mossuk, szárítjuk és vákuumban bepároljuk, sárga olajat kapva. Gyors kromatográfiás eljárással tisztítva és éterrel eluálva a cím szerinti vegyületet 4,94 g színtelen olaj formájában kapjuk. Vékonyréteg-kromatográfia éter, $R_f=0,31$.

24. Intermediér

6-[2-(2-piridinil)-etoxi]-hexanol
1 g 6-[2-(2-piridinil)-etoxi]-hexanol 8 ml diklór-metánnal készített oldatát 15 perc alatt hozzácepegtetjük 1,83 g piridínium-klór-kromát és 2,9 g Merck 7734 típusú szilikagél 30 ml diklór-metánnal készített kevert szuszpenziójához. Az elegyet szobahőmérsékleten 4 óra hosszat keverjük nitrogénáramban, majd 100 ml éterrel hígítjuk és 200 ml Merck 9385 típusú szilikagélen keresztül leszűrjük. Diklór-metánnal, majd metanollal eluáljuk és barna olajat kapunk. Gyorsan kromatografálva tisztítjuk, éterrel eluáljuk és a cím szerinti vegyületet sárga olaj formájában 0,49 g mennyiségben kapjuk. Vékonyréteg-kromatográfia (A rendszer 40:10:1): $R_f=0,42$.

25. Intermediér

6-[2-(2-piridinil)-etoxi]-hexánsav
1 g 6-[2-(2-piridinil)-etoxi]-hexanol és 5,90 g piridínium-dikromát 12 ml DMF-fel készített oldatát szobahőmérsékleten 24 órán keresztül keverjük. Az oldatot 100 ml vízzel hígítjuk és kétszer 100 ml éterrel extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumokat 100 ml vízzel mossuk, szárítjuk és vákuumban bepároljuk. Színtelen olajat kapunk. Az eredeti vizes mosófolyadékokat egyesítjük és 2 × 150 ml diklór-metánnal ismét extraháljuk, 100 ml vízzel mossuk, szárítjuk és vákuumban bepároljuk. Barna olajat kapunk. Az eredeti vizes mosófolyadékokat ezután pH=6,5-re pufferezzük foszfát-pufferrel és hozzáadunk szilárd nátrium-kloridot. A telített oldatot 2 × 100 ml diklór-metánnal extraháljuk, 100 ml vízzel mossuk, szárítjuk és vákuumban bepároljuk. Barna olajat kapunk.

A három olajat egyesítjük, gyorsan kromatografálva tisztítjuk, hexán és éter 1:1 arányú elegyével eluáljuk, majd metanollal eluálva sárga olajat kapunk, melyet 50 ml diklór-metánban feloldunk és leszűrünk. A szűrletet vákuumban bepároljuk és így a cím szerinti vegyületet 0,55 g zöld olaj formájában kapjuk. Vékonyréteg-kromatográfia (A rendszer 40:10:1): $R_f=0,6$.

26. Intermediér

N-[2-(4-Amino-3,5-diklór-fenil)-2-hidroxi-etil]-6-[2-(2-piridinil)-etoxi]-hexán-amid
0,41 g 1,1'-karbonil-diimidazolt részletekben hozzáadunk 0,5 g 6-[2-(2-piridinil)-etoxi]-hexánsav 30 ml acetonitrillel készített elegyéhez szobahőmérsékleten, nitrogénáramban. Az elegyet 3 óra hosszat keverjük, majd 0,46 g 2. intermediér 10 ml acetonitrillel készített szuszpenzióját csepegtetjük hozzá szobahőmérsékleten. Az elegyet 2,5 óra hosszat szobahőmérsékleten nitrogénáramban keverjük. Az oldószert vákuumban lepároljuk és a maradékot gyorsan kromatografálva tisztítjuk. Toluol-etanol-trietil-amin-0,88 ammónia (95:5:1:0—40:10:0:1) elegyével eluáljuk. 0,23 g színtelen olaj formájában kapjuk a cím szerinti vegyületet. Vékonyréteg-kromatográfia (A rendszer 40:10:1): $R_f=0,39$.

27. Intermediér

α -[[Acetil-[6-[2-(2-piridinil)-etoxi]-hexil]-amino]-metil]-4-amino-3,5-diklór-fenil-metil-acetát (észter)
132 mg ecetsavanhidrid 2 ml piridinnel készített elegyét hozzácsepegtetjük 250 mg 4-amino-3,5-diklór- α -[[6-[2-(2-piridinil)-etoxi]-hexil]-amino]-metil]-fenil-metanol 2 ml piridinnel készített oldatához. Az oldatot nitrogénáramban szobahőmérsékleten egész éjjel keverjük és még 66 mg ecetsavanhidridet adunk hozzá piridinben. További 12 óra keverés után az oldatot vákuumban bepároljuk és olajat kapunk, melyet 5 ml vízzel és 5 ml éterrel kirázunk. A vizes fázist 5 ml éterrel ismét extraháljuk és az egyesített szerves rétegeket szárítjuk, bepároljuk. Így a cím szerinti vegyületet 190 mg tiszta olaj formájában kapjuk. Vékonyréteg-kromatográfia (A rendszer 80:20:1): $R_f=0,5$.

28. Intermediér

6-[2-(2-piridinil)-etoxi]-hexán-amin
2 g N-[6-[2-(2-piridinil)-etoxi]-hexil]-fenil-etil-amin 10 ml etanollal készített oldatát hozzáadjuk 800 mg 50%-os pép formájában előállított előhidrogénezett 10%-os palládium csontszén 120 ml etanollal készített szuszpenziójához és szobahőmérsékleten és nyomáson hidrogénezünk. A katalizátort hyflon leszűrve eltávolítjuk és az oldószert vákuumban lepároljuk. A maradék olajat gyorsan kromatografálva tisztítjuk és A rendszerrel eluáljuk (39:10:1—32:17:1) eluáljuk. 0,99 g

színtelen folyadékot kapunk cím szerinti terméként. Vékonyréteg-kromatográfia (A rendszer 39:10:1), $R_f=0,16$.

29. Intermediér

1-(4-Amino-3,5-diklór-fenil)-2-[[6-[2-(2-piridinil)-etoxi]-hexil]-amino]-etanon
0,51 g 1. intermediér, 0,40 g 6-[2-(2-piridinil)-etoxi]-hexán-amin, 0,36 ml DEA és 10 ml THF elegyét 5 óra hosszat hagyjuk állni. Az elegyet leszűrjük és vákuumban bepároljuk. A maradék gumiszerű terméket gyorsan kromatografálva tisztítjuk és toluol és etanol 9:1 arányú elegyével eluáljuk. 0,45 g cím szerinti terméket kapunk sárga gumiszerű anyag formájában. Vékonyréteg-kromatográfia (toluol-etanol 9:1): $R_f=0,45$.

30. Intermediér

5-(4-Amino-3,5-diklór-fenil)-3-[6-[2-(2-piridinil)-etoxi]-hexil]-2-oxazolidin-on
100 mg 2. példa szerinti termék és 38 mg 1,1'-karbonil-diimidazol 20 ml vízmentes THF-fel készített oldatát nitrogénáramban 5 óra hosszat melegítjük. Az oldószert lepároljuk és a maradékot gyorsan kromatografálva tisztítjuk, etil-acetáttal eluáljuk. A cím szerinti vegyületet 95 mg halványsárga olaj formájában kapjuk. Vékonyréteg-kromatográfia (etil-acetát): $R_f=0,42$.

31. Intermediér

2-[2-[(6-Bróm-hexil)-oxi]-etil]-piridin-N-oxid
1,13 g m-klór-perbenzoesavat egy részletben hozzáadunk 1 g 2-[2-[(6-bróm-hexil)-oxi]-etil]-piridin 50 ml diklór-metánnal készített oldatához. Az oldatot szobahőmérsékleten egész éjjel keverjük, a reakciót 10 tömeg/térfogat%-os 50 ml nátrium-szulfid-oldattal befagyasztjuk és a szerves fázist 50 ml 8%-os nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mossuk. A szerves fázist szárítjuk, bepároljuk és a cím szerinti vegyületet halványsárga olaj formájában kapjuk. A kapott 980 mg olajat további tisztítás nélkül használjuk. 100 mg részletet gyorsan kromatografálva tisztítunk és A rendszerrel (80:20:1) eluálunk, 20 mg halványsárga olajat kapunk. Vékonyréteg-kromatográfia (A rendszer 80:20:1): $R_f=0,48$.

32. Intermediér

4-Amino-3,5-diklór- α -[[6-[2-(2-piridinil)-etoxi]-hexil]-amino]-metil]-fenil-metil-1-oxid (E)-butén-dioát só (4:3)
0,74 g 2. intermediér, 0,674 g 2-[2-[(6-bróm-hexil)-oxi]-etil]-piridin-N-oxid és 346 mg DEA 15 ml DMF-fel készített oldatát 80°C-on melegítjük 2 óra hosszat. Az oldószert magas vákuumban eltávolítjuk és a maradékot gyorsan kromatografálva tisztítjuk. 90:10:1 arányú A rendszerrel eluálunk és a cím szerinti vegyületet szabad bázis formájában 488 mg halványsárga olajként kapjuk. 388 mg szabad bázis mintát feloldunk

20 ml metanolban és hozzáadunk 51 mg fumársavat 5 ml éterrel eldörzsöljük, 378 mg cím szerinti vegyületet kapunk fehér por formájában. Vékonyréteg-kromatográfia (A rendszer 80:20:1): $R_f=0,35$.

1. példa

4-Amino-3,5-diklór- α -[[[6-[3-(2-piridinil)-propoxil]-hexil]-amino]-metil]-fenil-metanol

0,65 g 2,7 mmól sósavat tartalmazó (Z)-4-amino-3,5-diklór- α -[[[6-[3-(2-piridinil)-2-propenil]-oxi]-hexil]-amino]-metil]-fenil-metanol 15 ml etanollal készített oldatát 0,15 g 10%-os palládium-csontszén katalizátor jelenlétében hidrogénezzük, leszűrjük és bepároljuk. A maradékot 30 ml 1 mólos vizes nátrium-hidrogén-karbonáttal és 150 ml etil-acetáttal kirázzuk és a szárított szerves fázist bepárolva barna gumi-szerű terméket kapunk. A gumi-szerű terméket gyorsan kromatografálva tisztítjuk és 93:7:1—85:15:1 arányú A rendszerrel eluáljuk. A cím szerinti vegyületet 0,32 g fehér szilárd anyag formájában kapjuk. Op.: 38—41°C. Analízis a $C_{22}H_{31}Cl_2N_3O_2$ képlet alapján: talált: C=59,6 H=7,0 N=9,2 számított: C=60,0 H=7,1 N=9,5%. (E)-butén-dioát (só) (2:1) op. 103—108°C; benzoát (1:1), op. 87—89°C; hidrobromid (1:2), op. 67—72°C.

2. példa

4-Amino-3,5-diklór- α -[[[6-[2-(2-piridinil)-etoxil]-hexil]-amino]-metil]-fenil-metanol 1,1 g 4-amino-3,5-diklór- α -[[[6-[2-(2-piridinil)-etoxil]-hexil]-amino]-metil]-fenil-metanol 200 mg 50%-os vizes pép formájú, előre redukált 10%-os palládium-oxid csontszén katalizátoron 10 ml etanolban redukálunk, amely még tartalmaz 4 ml 1:9 arányú koncentrált sósav és etanol elegyet. A katalizátort hylon keresztül leszűrjük, az oldószert lepároljuk és a maradék olajat 25 ml 8%-os nátrium-hidrogén-karbonát és 25 ml etil-acetát között megosztjuk. A szerves fázist 8%-os nátrium-hidrogén-karbonáttal, vízzel és telített sóoldattal mossuk, szárítjuk és bepároljuk. Narancsszínű olajat kapunk, melyet gyorsan kromatografálva tisztítunk és 95:5:1—90:10:1 arányú C rendszerrel eluálunk. Sárga olajat kapunk, melyet éter és hexán elegyével eldörzsölve 280 mg fehér szilárd cím szerinti vegyület keletkezik, amely 94—96°C-on olvad. Analízis a $C_{21}H_{29}Cl_2N_3O_2$ képlet alapján: talált: C=58,89 H=6,93 N=9,55 Cl=16,88 számított: C=59,16 H=6,86 N=9,86 Cl=16,63%.

A 3. és 4. példában hasonlóan járunk el, de a megfelelő N-(fenil-metil)-vegyületet hidrogénezzük.

10

3. példa

4-Amino-3,5-diklór- α -[[[6-[2-(6-metil-2-piridinil)-etoxil]-hexil]-amino-metil]-fenil-metanol-(E)-butén-dioát (só) (2:1)

5 1,66 g 4-amino-3,5-diklór- α -[[[6-[2-(6-metil-2-piridinil)-etoxil]-hexil]-amino-metil]-fenil-metanolból indulunk ki. A tisztítás gyors kromatográfias módszerrel 92:8:1 arányú C rendszerrel történik és 0,9 g halvány-sárga olajat kapunk. 870 mg olaj és 126 mg fumársav 10 ml metanollal készített oldatát bepárolva olajat kapunk, melyet éterrel többször eldörzsölve 850 mg fehér szilárd, cím szerinti vegyület keletkezik,

15 amely 122—126°C-on olvad. Analízis a $(C_{22}H_{31}Cl_2N_3O_2)_2 \cdot C_4H_4O_4$ képlet alapján:

talált: C=57,48 H=6,59 N=8,07

Cl=14,18

20 számított: C=57,83 H=6,67 N=8,43

Cl=14,23%.

4. példa

25 4-Amino-3,5-diklór- α -[[[6-[3-(4-piridinil)-propoxil]-hexil]-amino-metil]-fenil-metanol-(E)-butén-dioát (só) (2:1)

690 mg 4-amino-3,5-diklór- α -[[[6-[3-(4-piridinil)-propoxil]-hexil]-amino-metil]-fenil-metanolból indulunk ki. Az etil-acetátos extraktumok koncentráálásával 500 mg piros olajat kapunk. Az olaj és 70 mg fumársav 5 ml metanollal készített oldatát bepárolva sárga olajat kapunk, melyet többször eldörzsölve éterrel 380 mg krémszínű szilárd, cím szerinti vegyület keletkezik, amely 112—115°C-on olvad.

30 Analízis a $(C_{22}H_{31}Cl_2N_3O_2)_2 \cdot C_4H_4O_4 \cdot 6H_2O$ képlet alapján:

talált: C=56,49 H=6,52 N=7,89

40 számított: C=56,60 H=6,78 N=8,25%.

5. példa

45 4-Amino-3,5-diklór- α -[[[6-[3-(3-piridinil)-propoxil]-hexil]-amino-metil]-fenil-metanol-(E)-butén-dioát (só) (2:1)

1,5 g 4-amino-3,5-diklór- α -[[[6-[3-(3-piridinil)-propoxil]-hexil]-amino-metil]-fenil-metanol 300 mg 50%-os vizes pép formájú, előre redukált 10%-os palládium csontszén katalizátor jelenlétében 20 ml etanolban redukálunk, amely 5 ml, 1:9 térfogat/térfogat arányú koncentrált sósav és etanol elegyet tartalmaz. A katalizátort hylon keresztül leszűrjük és az oldószert lepároljuk. A maradék olajat 50 ml 8%-os nátrium-hidrogén-karbonáttal és 50 ml etil-acetáttal kirázzuk. A szerves fázist vízzel és telített sóoldattal mossuk, szárítjuk, bepároljuk és olajat kapunk, melyet gyorsan kromatografálva tisztítunk és C rendszerrel eluálunk (95:5:1—90:10:1). Halványan színezett olajat kapunk 850 mg mennyiségben. Az olajat 10 ml metanolban 115 mg fumársav 2 ml metanollal készített oldatával kezeljük. Az oldószert lepároljuk, a maradékot vízmentes éterrel el-

65

dörzsöljük és 770 mg fehér por formájú, cím szerinti terméket kapunk. Vékonyréteg-kromatográfia (A rendszer 80:20:2), $R_f=0,40$
 Analízis a $(C_{22}H_{33}Cl_2N_3O_4)_2 \cdot C_4H_4O_4$ képlet alapján:

talált: C=57,53 H=6,75 N=8,12

Cl=13,90

számított: C=57,83 H=6,67 N=8,43

Cl=14,23%.

6. példa

4-Amino-3,5-diklór- α -[[6-[4-(3-hidroxi-2-piridinil)-butoxi]-hexil]-amino-metil]-fenil-metanol

0,49 g 4-amino-3,5-diklór- α -[[6-[4-(3-hidroxi-2-piridinil)-butoxi]-hexil]-amino-metil]-fenil-metanolt 100 mg 50%-os vizes pép formájú, 10%-os előre redukált palládium-oxid csontszén katalizátoron hidrogénezünk 10 ml etanolban, amely 1,6 ml 1:9 térfogat/térfogat arányú koncentrált sósav és etanol elegyet tartalmaz. A katalizátort hyflon leszűrve eltávolítjuk, az oldószert lepároljuk, és a maradék olajat 15 ml 8%-os nátrium-hidrogén-karbonáttal és 15 ml etil-acetáttal kirázzuk. A szerves fázist 10 ml 8%-os nátrium-hidrogén-karbonáttal, 10 ml vízzel és 10 ml telített sóoldattal mossuk, szárítjuk és bepároljuk. Sárga olajat kapunk, melyet gyorsan kromatografálva tisztítunk és 95:5:1 arányú C rendszerrel eluálunk. Halványsárga olajat kapunk, melyet éterrel eldörzsölünk és így 215 mg fehér színű, szilárd, cím szerinti terméket kapunk, amely 95–96°C-on olvad.

Analízis a $C_{23}H_{33}Cl_2N_3O_3$ képlet alapján:

talált: C=58,32 H=7,38 N=8,7

Cl=15,21

számított: C=58,72 H=7,07 N=8,93

Cl=15,07%.

(E)-butén-dioát (só) (2:1) op. 97–99°C.

7. példa

4-Amino-3,5-diklór- α -[[[6-[2-(3-piridinil)-etoxi]-hexil]-amino]-metil]-fenil-metanol-(E)-butén-dioát (só) (2:1)

2,98 g 4-amino-3,5-diklór- α -[[[6-[2-(3-piridinil)-etoxi]-hexil]-amino]-metil]-fenil-metanolt 800 mg 50%-os vizes pép formájú, előre redukált 10%-os palládium-oxid csontszén katalizátoron hidrogénezünk 10,5 ml 1:9 térfogatarányú koncentrált sósav és etanol elegyet tartalmazó 30 ml etanolban. A katalizátort hyflon leszűrjük, az oldószert lepároljuk és a maradék olajat 40 ml 8%-os nátrium-hidrogén-karbonáttal és 40 ml etil-acetáttal kirázzuk. A szerves fázist 40 ml nátrium-hidrogén-karbonáttal, 40 ml vízzel és 40 ml telített sóoldattal mossuk; bepároljuk és barna olajat kapunk, melyet gyorsan kromatografálva tisztítunk és 95:5:1 arányú C rendszerrel eluálunk. 1,58 g sárga olajat kapunk. 1,57 g olaj és 216 mg fumársav 10 ml metanollal készített oldatát bepároljuk és így ismét olajat kapunk, melyet többször eldörzsölünk éterrel, így 1,47 g cím sze-

rinti fehér szilárd anyag keletkezik, amely 103–105°C-on olvad.

Analízis a $(C_{21}H_{29}Cl_2N_3O_2)_2 \cdot C_4H_4O_4$ képlet alapján:

5 talált: C=57,26 H=6,59 N=8,41

Cl=14,29

számított: C=57,03 H=6,45 N=8,67

Cl=14,64%.

10 8. példa

4-Amino-3,5-diklór- α -[[6-[3-(2-piridinil)-propoxi]-4-hexinil]-amino-metil]-fenil-metanol-(E)-butén-dioát (só) (2:1)

15 1 g 2-[3-[[6-bróm-2-hexinil)-oxi]-propil]-piridint hozzáadunk 1,12 g 2. intermedier és 1 g DEA 12 ml DMF-fel készített kevert oldatához 100°C-on, nitrogénáramban. 1 óra múlva az oldószert lepároljuk, és a maradékot 25 ml 8%-os nátrium-hidrogén-karbonáttal és 25 ml etil-acetáttal kirázzuk. A szerves réteget telített sóoldattal mossuk, szárítjuk és bepároljuk. A kapott olajat gyorsan kromatografálva tisztítjuk és 95:5:1 arányú C rendszerrel eluáljuk. 720 mg halványsárga olajat kapunk. Az olajat és 105 mg fumársavat feloldunk 5 ml metanolban és az oldatot vákuumban bepároljuk. A maradékot éterrel eldörzsöljük és 670 mg fehér por formájú, cím szerinti terméket kapunk, amely 139–141°C-on olvad.

Analízis a $(C_{22}H_{27}Cl_2N_3O_2)_2 \cdot C_4H_4O_4$ képlet alapján:

talált: C=57,98 H=5,99 N=8,41

Cl=13,85

35 számított: C=58,30 H=5,91 N=8,50

Cl=14,34%.

9. példa

40 4-Amino-3,5-diklór- α -[[1-metil-6-[2-(2-piridinil)-etoxi]-hexil]-amino-metil]-fenil-metanol-(E)-butén-dioát-só (2:1)

0,5 g 2. intermedier és 0,532 g 7-[2-(2-piridinil)-etoxi]-2-heptanon 150 ml etanollal készített oldatát, amely 4,1 ml 1:9 térfogat/térfogat arányú koncentrált sósav és etanol elegyet tartalmaz, hidrogénezük 200 mg 5%-os csontszén jelenlétében lévő előre redukált platina-oxid katalizátoron. A katalizátort hyflon leszűrve eltávolítjuk és a szűrletet bepároljuk. A kapott olajat 20 ml 8%-os nátrium-hidrogén-karbonát és 25 ml etil-acetát között megosztjuk. A bázikus oldatot 2×25 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített extraktumokat szárítjuk, bepároljuk és 650 mg halvány narancsszínű olajat kapunk. Ezt egyesítjük a 160 mg másik kísérletből származó termékkel és gyorsan kromatografálva tisztítjuk, 90:10:1–80:20:1 arányú A rendszerrel eluáljuk. A cím szerinti vegyületet szabad bázis formájában kapjuk 230 mg halványsárga-gumiszerű termék formájában. Vékonyréteg-kromatográfia (B rendszer, 80:20:1); $R_f=0,45$.

230 mg szabad bázist feloldunk 5 ml metanolban és 30 mg fumársavat adunk hoz-

zá 1 ml metanolban. Az oldatot bepároljuk és a maradékot 20 ml éterrel eldörzsöljük. A cím szerinti vegyületet 200 mg fehér por formájában kapjuk. Op. 122—124°C.

Analízis a $(C_{22}H_{31}Cl_2N_3O_2)_2 \cdot C_4H_4O_4$ képlet alapján:

talált: C=57,43 H=6,80 N=8,22
Cl=14,46

számított: C=57,83 H=6,67 N=8,43
Cl=14,23%.

10. példa

4-Amino-3,5-diklór- α -[[6-[2-(2-piridinil)-etoxi]-hexil]-amino-metil]-fenil-metanol-trifenil-acetát (1:1) (só)

100 mg 2. példa szerinti vegyület 2 ml izopropanollal készített meleg oldatához hozzáadunk 67,6 mg trifenil-ecetsavat 2 ml izopropanolban melegen feloldva. Az oldatot keverés közben 1 óra hosszat hagyjuk lehűlni és a kapott szilárd anyagot leszűrjük és 1 ml izopropanollal mossuk. Vákuumban szobahőmérsékleten szárítjuk, 128 mg cím szerinti vegyületet kapva, amely 125,5—126,5°C-on olvad.

Analízis a $C_{21}H_{29}Cl_2N_3O_2 \cdot C_{20}H_{16}O_2$ képlet alapján:

talált: C=68,55 H=6,3 N=5,75
számított: C=68,9 H=6,35 N=5,9%

A következő sókat a 11—20. példákban úgy állítjuk elő, hogy szabad bázis formájú 2. példa szerinti 4-amino-3,5-diklór- α -[[6-[2-(2-piridinil)-etoxi]-hexil]-amino-metil]-fenil-metanol a megfelelő savval kezeljük.

11. példa

Fumarát (2:1)

100 mg szabad bázist és 13,6 mg fumarátot reagáltatva 56,2 mg cím szerinti fumarátot kapunk, amely 116—116,5°C-on olvad. NMR δ (DMSO) 1,25 (4H, m, $2CH_2$), 1,48 (4H, m, $2CH_2$), 2,65—2,9 (4H, m, $2CH_2N$), 2,95 (2H, t, CH_2 -pir), 3,38 (2H, t, CH_2O), 3,5—4,5 (br, NH, OH, CO_2H), 3,71 (2H, t, OCH_2), 4,7 (1H, dd, CH), 5,48 (2H, s, NH_2), 6,45 (1H, s, CH fumarát), 7,2—7,33 (4H, 2CH aromás, H-3 és H-5 pir), 7,72 (1H, dt, H-4 pir), 8,5 (1H, d, H-6 pir).

12. példa

Szukcinát (2:1)

500 mg szabad bázisból és 69,2 mg borostyánkősavból 320 mg cím szerinti szukcinátot kapunk, amely 100—103°C-on olvad.

Analízis a $(C_{21}H_{29}Cl_2N_3O_2)_2 \cdot C_4H_6O_4$ képlet alapján:

talált: C=56,5 H=6,7 N=8,45
számított: C=56,9 H=6,65 N=8,65%.

13. példa

4-Klór-benzoát (1:1)

500 mg szabad bázisból és 183 mg 4-klór-benzoésavból 300 mg cím szerinti klór-benzoátot kapunk, amely 85—86°C-on olvad.

Analízis a $C_{21}H_{29}Cl_2N_3O_2 \cdot C_7H_5ClO_2$ képlet alapján:

12

talált: C=57,35 H=5,85 N=7,0
számított: C=57,7 H=5,9 N=7,2%.

14. példa

Benzoát (1:1)

50 mg szabad bázisból és 14,3 mg benzoésavból 31 mg cím szerinti benzoát keletkezik fehér szilárd anyag formájában. Op. 115—117°C.

10 Analízis a $C_{21}H_{29}Cl_2N_3O_2 \cdot C_7H_6O_2$ képlet alapján:

talált: C=61,0 H=6,5 N=7,45
számított: C=61,3 H=6,45 N=7,65%.

15. példa

Benzolszulfonát (1:1)

50 mg szabad bázisból és 19 mg benzolszulfonsavból a cím szerinti benzolszulfonátot kapjuk ősz színű szilárd anyag formájában 20 mg mennyiségben, op. 110—110,5°C.

NMR δ (DMSO) 1,25 (4H, m, $2CH_2$), 1,4—1,7 (4H, m, $2CH_2$), 2,8—3,2 (4H, m, $2CH_2$), 2,95 (2H, t, CH_2 -pir), 3,38 (3H, m, CH_2O , OH), 3,72 (2H, t, OCH_2), 4,78 (1H, br, CH), 5,59 (2H, s, NH_2), 6,12 (1H, széles, NH), 7,2—7,4 (7H, m, 2CH aromás, H-3 és H-5 pir, H-3, H-4, H-5 benzolszulfonát), 7,6—7,65 (2H, m, H-1 és H-6 benzolszulfonát), 7,72 (1H, dt, H-4 pir), 8,3—8,7 (1H, széles SO_3H), 8,5 (1H, d, H-6 pir).

16. példa

Szulfát (2:3)

200 mg szabad bázisból és 9,38 mg 98 tömeg/térfogat%-os kénsavból 0,2 mg cím szerinti szulfátot kapunk, amely 55—56°C-on olvad (amorf).

Analízis a $(C_{21}H_{29}Cl_2N_3O_2)_2 \cdot (H_2SO_4)_3$ képlet alapján:

talált: C=44,15 H=5,9 N=6,95
számított: C=44,0 H=5,6 N=7,3%.

17. példa

1-Hidroxi-2-naftoát (1:1)

500 mg szabad bázisból és 220 mg 1-hidroxi-2-naftalinsavból 700 mg hidroxi-naftoátot kapunk halványbarna szilárd anyag formájában, op. 41—43°C (amorf).

50 Analízis a $C_{21}H_{29}Cl_2N_3O_2 \cdot C_{11}H_8O_3$ képlet alapján:

talált: C=62,3 H=6,1 N=6,5
számított: C=62,55 H=6,05 N=6,85%.

18. példa

4-Metil-benzolszulfonát (1:1)

500 mg szabad bázist és 22 mg para-toluolszulfonsavat reagáltatva kapjuk a cím szerinti 4-metil-benzolszulfonátot 60 mg szilárd anyag formájában, mely krémszínű, op. 128—130°C.

NMR δ (DMSO) 1,25 (4H, m, $2CH_2$), 1,4—1,7 (4H, m, $2CH_2$), 2,31 (3H, s, CH_3), 2,8—3,15 (4H, m, $2CH_2$), 2,95 (2H, t, CH_2 -pir), 3,38 (3H, m, CH_2O , OH), 3,71 (2H, t, OCH_2), 65 4,75 (1H, d, H), 5,59 (2H, s, NH_2), 6,12

(1H, br, NH), 7,13 (2H, d, H-3 és H-5 benzolszulfonát), 7,2—7,35 (4H, m, 2CH aromás, H-3 és H-5 pir), 7,5 (2H, d, H-2 és H-6 benzolszulfonát), 7,72 (1H, dt, H-4 pir), 8,2—8,7 (1H, széles, SO₃H), 8,5 (1H, d, H-6 pir).

19. példa

Difenil-acetát (1:1)

50 mg szabad bázisból és 25 mg difenil-ecetsavból 46 mg krémszínű difenil-acetátot kapunk, amely 105—107°C-on olvad.

NMR δ (DMSO) 1,24 (4H, m, 2CH₂), 1,45 (4H, m, 2CH₂), 2,6—2,9 (4H, m, 2CH₂), 2,95 (2H, t, CH₂-pir), 3,37 (2H, t, CH₂O), 3,71 (2H, t, OCH₂), 4,67 (1H, dd, CH), 4,9 (1H, s, CH fenilbenzol-ecetsav), 5,45 (2H, s, NH₂), 7,15—7,4 (14H, m, 2CH aromás, H-3, H-5 pir, 10H fenil-benzol-acetát), 7,7 (1H, dt, H-4 pir), 8,49 (1H; d, H-6 pir).

20. példa

Adipát (2:1)

100 mg szabad bázisból és 17,1 mg adipin-savból 54 mg cím szerinti adipát keletkezik, op. 94—96°C.

Analízis a (C₂₁H₂₉Cl₂N₃O₂)₂·C₆H₁₀O₄ képlet alapján:

talált: C=57,25 H=7,05 N=8,35
számított: C=57,7 H=6,85 N=8,4%.

21. példa

4-Amino-3,5-diklór-α-[[6-[2-(2-piridinil)-etoxi]-hexil]-amino-metil]-fenil-metanol 1 g 2. intermedier 0,863 g 2-[2-[(6-bróm-hexil)-oxi]-etil]-piridin, 0,66 ml DEA és 25 ml DMF elegyét 100°C-on keverjük 2,5 óra hosszat. Az oldószert lepároljuk és a maradékot FCC-vel tisztítjuk és 95:5:1 arányú C rendszerrel eluáljuk. 0,3 g színtelen olajat kapunk. Egy részt ebből etil-acetát és hexán elegyből kristályosítva fehér, szilárd, cím szerinti terméket kapunk. Op. 96—97°C, vékonyréteg-kromatográfia (A rendszer, 39:10:1): R_f=0,44.

22. példa

4-Amino-3,5-diklór-α-[[6-[2-(2-piridinil)-etoxi]-hexil]-amino-metil]-fenil-metanol 0,4 g 2. intermedier és 0,4 g 6-[2-(2-piridinil)-etoxi]-hexanal 1,64 ml 1:9 térfogat/térfogat arányú koncentrált sósav és etanol elegyet tartalmazó 10 ml abszolút etanollal készített oldatát szobahőmérsékleten 100 mg 5%-os platina-oxid/csontszén katalizátor 5 ml etanollal készített elegyével hidrogénezünk. Az elegyet hyflon leszűrjük és vákuumban bepároljuk, barna olajat kapunk. Gyorsan kromatografálva tisztítjuk és 95:5:1 arányú C rendszerrel eluáljuk. Színtelen olajat kapunk, amelyet hexánnal eldörzsölünk, és a cím szerinti vegyület 0,115 g fehér szilárd anyag, formájában keletkezik. Op. 93,5—95°C, vékonyréteg-kromatográfia (A rendszer, 39:10:1): R_f=0,44.

23. példa

4-Amino-3,5-diklór-α-[[6-[2-(2-piridinil)-etoxi]-hexil]-amino-metil]-fenil-metanol 0,166 g N-[2-(4-amino-3,5-diklór-fenil)-2-hidroxi-etil]-6-[2-(2-piridinil)-etoxi]-hexánamid, 5 ml benzollal készített oldatát hozzásepegtetjük 0,065 g lítium-alumínium-hidrid 5 ml éterrel készített kevert szuszpenziójához szobahőmérsékleten nitrogénáramban. Az elegyet szobahőmérsékleten nitrogénáramban 3 napig keverjük, majd óvatosan elegyítjük egymás után 0,5 ml vízzel, 0,5 ml 2 n nátrium-hidroxiddal és 2 ml vízzel. Az elegyet 50 ml éterrel hígítjuk, hyflon leszűrjük, diklór-metánnal mossuk és vákuumban bepároljuk, így olajat kapunk. Gyorsan kromatografálva tisztítjuk, 95:5:1—90:10:1 arányú C rendszerrel eluáljuk. Színtelen olajat kapunk, melyet éter és hexán elegyével eldörzsölve 67 mg fehér szilárd anyag keletkezik. További két oszlopon újra tisztítjuk, Merck 9385 szilikagélen és 10 ml Merck 9385 trietil-aminnal dezaktivált szilikagélen és 98:2:1—95:5:1 arányú C rendszerrel, illetve 98:2 arányú toluol-etanol eleggyel eluálva színtelen olajat kapunk, melyet vékonyréteg-kromatográfián a cím szerinti termékként azonosítunk (A rendszer, 39:10:1, R_f=0,44).

24. példa

4-Amino-3,5-diklór-α-[[6-[2-(2-piridinil)-etoxi]-hexil]-amino-metil]-fenil-metanol 130 mg α-[[6-[2-(2-piridinil)-etoxi]-hexil]-amino-metil]-4-amino-3,5-diklór-fenil-metil-acetát (észter) és 5 ml nátrium-hidroxid, valamint 5 ml etanol elegyét szobahőmérsékleten 18 óra hosszat keverjük. Az elegyet visszafolyató hűtő alatt 20 óra hosszat forraljuk, lehűtjük, vákuumban bepároljuk és a vizes fázist 2 × 20 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumokat szárítjuk, bepároljuk és sárga olajat kapunk, melyet éter és hexán elegyével eldörzsölve 80 mg fehér, szilárd cím szerinti termék keletkezik. Op. 92—95°C, vékonyréteg-kromatográfia (A rendszer, 80:20:1): R_f=0,44.

25. példa

4-Amino-3,5-diklór-α-[[6-[2-(2-piridinil)-etoxi]-hexil]-amino-metil]-fenil-metanol 0,56 g 4-amino-3,5-diklór-α-oxo-fenil-acetaldehidet és 0,40 g 6-[2-(2-piridinil)-etoxi]-hexánamint feloldunk 10 ml benzolban és visszafolyató hűtő alatt melegítjük az oldatot 1 óra hosszat, Dean-Stark-féle vízleválasztó alkalmazásával. Az oldatot lehűtjük, vákuumban bepároljuk és a maradékot 10 ml metanolban feloldjuk. 0,38 g nátrium-bór-hidridet adunk hozzá részletekben 0—5°C-on 0,5 óra alatt, keverés közben. Az oldatot éjjel állni hagyjuk, majd vákuumban bepároljuk. A maradékot 4 ml 2 n nátrium-karbonátot tartalmazó vízzel és 60 ml etil-acetáttal kirázzuk. A szerves fázist szárítjuk, vákuumban bepároljuk és a maradékot gyorsan kromatografálva tisztítjuk, 90:10:1 arányú C rendszer-

rel eluálva; gumyszerű terméket kapunk. Hexánnal eldörzsölve 85 mg cím szerinti vegyület keletkezik szintelen por formájában, op. 93—96°C, vékonyréteg-kromatográfia (A rendszer, 39:10:1): $R_f=0,44$.

26. példa

4-Amino-3,5-diklór- α -[6-[2-(2-piridinil)-etoxi]-hexil]-amino-metil]-fenil-metanol
100 mg 4-amino-3,5-diklór- α -[6-[2-(2-piridinil)-etoxi]-hexil]-amino-metil]-fenil-ke-ton
10 ml metanollal készített oldatát Raney-nikkel katalizátoron hidrogénezzük (kb. 100 mg) és a redukciót megszüntetjük, miután 5 ml (1 mól) hidrogén fogyott el. A katalizátort hyflon leszűrve eltávolítjuk és a szűrletet bepárolva halvány rózsaszínű gumyszerű termék keletkezik. Gyorsan kromatografálva és 80:20:1 arányú A rendszerrel eluálva tisztítjuk. A cím szerinti vegyület fehér kristályos szilárd anyag formájában keletkezik 20 mg mennyiségben, op. 94—95°C, vékonyréteg-kromatográfia (A rendszer, 39:10:1): $R_f=0,44$.

27. példa

4-Amino-3,5-diklór- α -[6-[2-(2-piridinil)-etoxi]-hexil]-amino-metil]-fenil-metanol
0,16 g nátrium-bór-hidridet részletekben 5 perc alatt hozzáadunk 0,44 g 1-(4-amino-3,5-diklór-fenil)-2-[6-[2-(2-piridinil)-etoxi]-hexil]-amino]-etanon 7 ml metanollal készített oldatához 0—5°C-on keverés közben. 1,5 óra múlva az oldatot vákuumban bepároljuk és a maradékot 60 ml vízzel és 100 ml etil-acetáttal kirázzuk. A szerves fázist szárítjuk, vákuumban bepároljuk, gumyszerű terméket kapunk, melyet gyorsan kromatografálva tisztítunk és 90:10:1 arányú C rendszerrel eluálunk. A kapott terméket 2 ml hexánnal eldörzsöljük és a cím szerinti vegyületet 74 mg szintelen por formájában kapjuk, op. 94,5—96,5°C, vékonyréteg-kromatográfia (A rendszer, 39:10:1): $R_f=0,44$.

28. példa

4-Amino-3,5-diklór- α -[6-[2-(2-piridinil)-etoxi]-hexil]-amino-metil]-fenil-metanol
80 mg 5-(4-amino-3,5-diklór-fenil)-3-[6-[2-(2-piridinil)-etoxi]-hexil]-2-oxazolidinon és 1 ml 2 n sósav 5 ml THF-fel készített oldatát 80°C-on 2 óra hosszat melegítjük. Az oldószert lepároljuk és a vizes maradékot 2x 25 ml etil-acetáttal extraháljuk. A vizes fázist 2 n nátrium-hidroxid-oldattal pH 10-re lúgosítjuk és 3 x 25 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített extraktumokat szárítjuk, bepároljuk és 70 mg halványsárga gumyszerű terméket kapunk. Etil-acetát és n-hexán elegyből átkristályosítva a cím szerinti vegyületet fehér kristályos szilárd anyag formájában kapjuk, amely 97,5—100°C-on olvad. Vékonyréteg-kromatográfia (A rendszer, 39:10:1): $R_f=0,44$.

14

29. példa

4-Amino-3,5-diklór- α -[6-[2-(2-piridinil)-etoxi]-hexil]-amino-metil]-fenil-metanol
A 32. intermediert hidrogénezzük Raney-nikkel katalizátor jelenlétében metanolban. A termék 94—96°C-on olvad.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

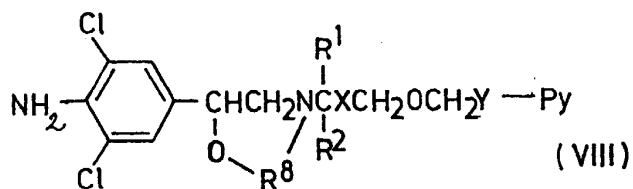
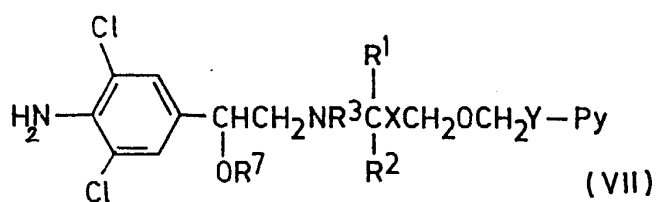
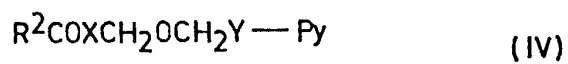
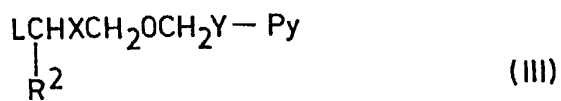
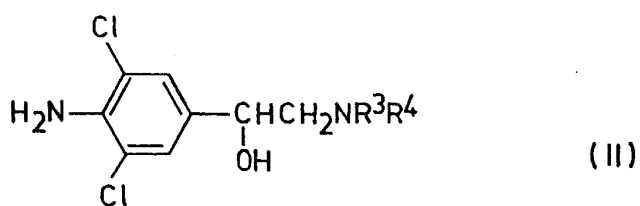
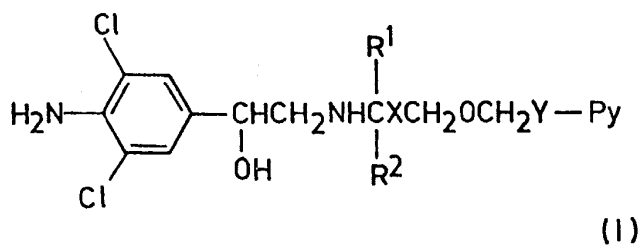
- 10 1. Eljárás (I) általános képletű vegyületek — ahol
X jelentése $-(CH_2)_4-$ vagy $-(CH_2)_2 C\equiv C-$,
Y jelentése $-CH_2-$, $-(CH_2)_2-$ vagy $-(CH_2)_3-$,
R¹ jelentése hidrogénatom,
15 R² jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport, és
P^y jelentése a molekula többi részéhez a 2-, 3- vagy 4-helyzetben kapcsolódó piridilcsoport és adott esetben egyetlen hidroxivagy metilcsoportot tartalmaz szubsztituensként —
20 és fiziológiailag elfogadható sói és szolvátjai előállítására, *azzal jellemezve*, hogy
a) egy (II) általános képletű amint —
25 ahol R³ hidrogénatom vagy védőcsoport, előnyösen aril-metil- vagy acilcsoport és R⁴ hidrogénatom — (III) általános képletű alkilező szerrel — ahol L jelentése kilépőcsoport és R², X, Y és P^y jelentése a fenti — alkilezünk és adott esetben a védőcsoportot eltávolítjuk, vagy
30 b) egy (II) általános képletű amint — ahol R³ és R⁴ jelentése hidrogénatom — egy (IV) általános képletű vegyülettel — ahol R², X, Y és P^y jelentése a fenti — redukálószer jelenlétében alkilezünk, vagy
35 c) egy (VI) általános képletű intermediert — ahol X¹ jelentése $-CH(OH)-$ vagy $\text{C}=\text{O}$ csoport, X² jelentése $-CH_2NR^3$ csoport, ahol R³ hidrogénatom vagy védőcsoport, előnyösen aril-metil- vagy acilcsoport vagy $-CH=N-$ csoport, X³ jelentése $-CR^1R^2X-$, ahol R¹, R² és X jelentése a fenti, vagy $-COX$ -csoport, ahol X jelentése a fenti, X⁴ jelentése $-NH_2$ -csoport, Y jelentése $-CH=CH-$ csoport és P^y jelentése a fenti és X¹, X² és X³ közül legalább az egyik jelentése redukálható csoport és/vagy Y $-CH=CH-$ csoport — redukálunk és adott
40 esetben a védőcsoportokat eltávolítjuk vagy
d) egy (VII) általános képletű védett intermedierről — ahol R¹, R², X, Y és P^y jelentése a fenti és R³ és R⁷ hidrogénatom vagy védőcsoport, előnyösen acilcsoport, vagy R³ és R⁷ együtt védőcsoportot, előnyösen oxazolidoncsoporthoz (VIII) általános képletű vegyület) képez, azzal a megkötéssel, hogy R³ és R⁷ közül legalább az egyik a fenti védőcsoport — a védőcsoportot eltávolítjuk és kívánt esetben a kapott (I) általános képletű vegyületet fiziológiailag elfogadható sóvá vagy szolváttá alakítjuk. (Elsőbbség: 1987.02.11.)
45 2. Eljárás (I) általános képletű vegyületek — ahol
X jelentése $-(CH_2)_4-$ vagy $-(CH_2)C\equiv C-$,
Y jelentése $-CH_2-$, $-(CH_2)_2$ vagy $-(CH_2)_3-$,
65

- R¹ jelentése hidrogénatom,
 R² jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport,
 és
 P^y jelentése a molekula többi részéhez a 2-,
 3- vagy 4-helyzetben kapcsolódó piridil-
 csoport és adott esetben egyetlen hidroxil-
 vagy metilcsoportot tartalmaz szubsztit-
 tuensként —
 és fiziológiailag elfogadható sói és szolvátjai
 előállítására, *azzal jellemezve*, hogy
 (a) egy (II) általános képletű amint — ahol
 R³ hidrogénatom vagy védőcsoport, elő-
 nyösen arilmetil- vagy acilcsoport és R⁴
 hidrogénatom — (III) általános képletű
 alkilező szerrel — ahol L jelentése kilé-
 pőcsoport és R², X, Y és P^y jelentése a fen-
 ti — alkilezünk és adott esetben a védő-
 csoportot eltávolítjuk, vagy
 (b) egy (VIa) általános képletű vegyületet —
 ahol
 X¹ jelentése -CH(OH) vagy >C=O cso-
 port
 X² jelentése -CH₂NR³ — ahol R³ hidrogén-
 atom vagy védőcsoport, előnyösen aril-
 metil- vagy acilcsoport vagy -CH=N-
 csoport,
 Y jelentése -CH=CH- csoport,
 X jelentése a fenti —
 redukálunk redukálószer jelenlétében és
 adott esetben a védőcsoportokat eltávo-
 lítjuk, vagy
 (c) egy (VIIa) általános képletű vegyület-
 ről — ahol R¹, R², Y R³ védőcsoport,
 előnyösen aril-metil- vagy acilcsoport és
 P^y jelentése a fenti, a védőcsoportot el-
 távolítjuk és kívánt esetben az (I) álta-

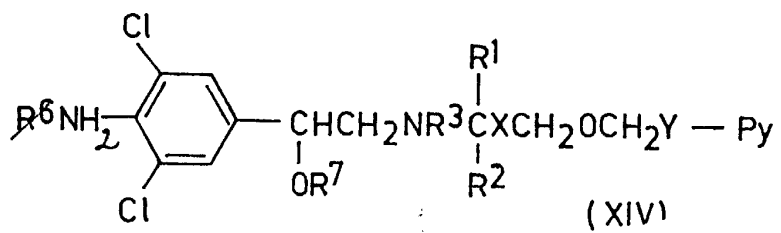
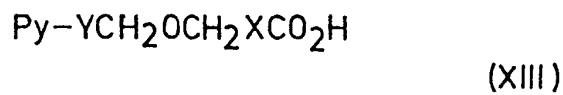
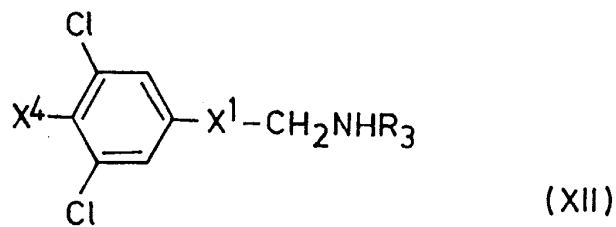
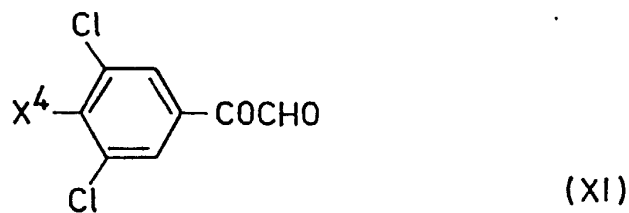
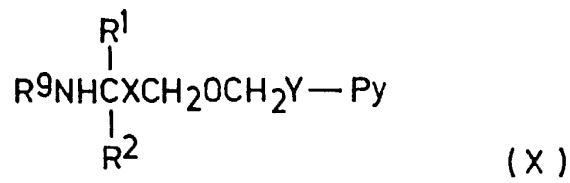
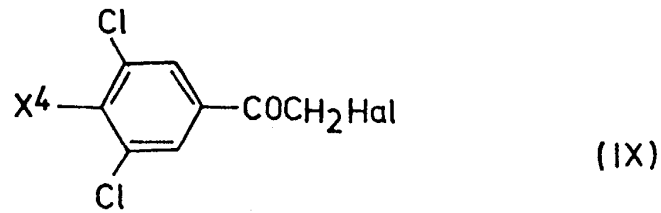
- lános képletű vegyületet fiziológiailag el-
 fogadható sóvá vagy szolváttá alakít-
 juk. (Elsőbbség: 1986.02.12.)
 3. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan
 5 (I) általános képletű vegyületek előállítá-
 sára — ahol R¹ és R² jelentése hidrogénatom,
 X jelentése -(CH₂)₄-, Y jelentése -CH₂-,
 -(CH₂)₂- vagy -(CH₂)₃-csoport és P^y jelen-
 tése a molekula többi részéhez 2- vagy 3-hely-
 10 zetben kapcsolódó szubsztituátlan piridil-
 csoport, vagy egyetlen hidroxil-csoporttal
 szubsztituált 2-piridil-csoport-, *azzal jellemez-
 ve*, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat
 reagáltatjuk. (Elsőbbség: 1987.02.11.)
 15 4. A 3. igénypont szerinti eljárás P^y helyén
 2-helyzetben kapcsolódó szubsztituátlan pi-
 ridil-csoportot tartalmazó vegyületek előállí-
 tására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő
 kiindulási anyagokat reagáltatjuk. (Elsőbb-
 20 ség: 1987.02.11.)
 5. Az 1. igénypont szerinti eljárás 4-amino-
 -3,5-diklór- α -[[[6-[2-(2-piridinil)-etoxil]-
 -hexil]-amino]-metil]-fenil-metanol és fizioló-
 25 giailag elfogadható sói és szolvátjai előállí-
 tására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő
 kiindulási anyagokat reagáltatjuk. (Elsőbb-
 ség: 1987.02.11.)
 6. Eljárás gyógyszerkészítmények elő-
 állítására, *azzal jellemezve*, hogy egy 1. igény-
 30 pont szerint előállított (I) általános képletű
 vegyületet, fiziológiailag elfogadható sóját
 vagy szolvátját — ahol X, Y, R¹, R² és P^y
 jelentése az 1. igénypontban megadott — a
 szokásos hordozóanyagokkal összekeverjük
 35 és gyógyszerkészítménnyé alakítjuk. (Elsőbb-
 ség: 1987.02.11.)

3 lap rajz képletekkel

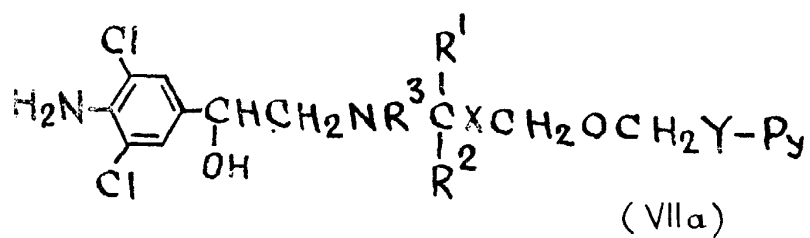
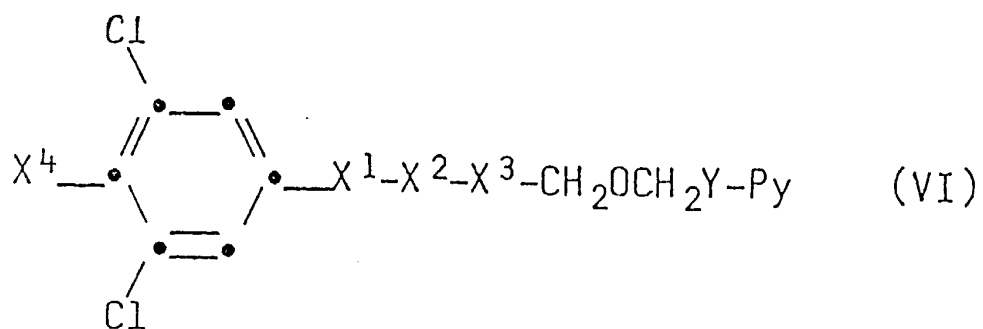
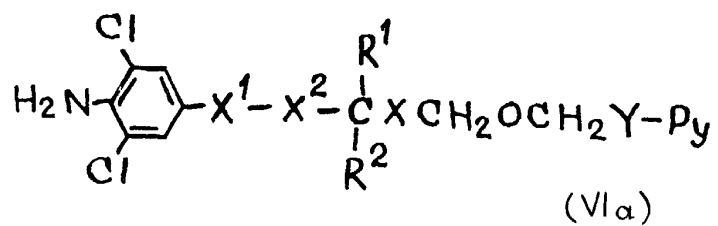
Int.Cl. C 07 D 213/38; C 07 D 213/63;
A 61 K 31/44



Int.Cl₅ C 07 D 213/38; C 07 D 213/63;
A 61 K 31/44



Int.Cl₅ C 07 D 213/38; C 07 D 213/63;
A 61 K 31/44



Kiadja: Országos Találmányi Hivatal, Budapest
A kiadásért felel: Himer Zoltán osztályvezető

№ 976. Nyomdaipari vállalat, Ungvár