

A találmány tárgya eljárás (I) általános képletű vegyületek és sóik előállítására — ahol az általános képletben

R jelentése 2–14 szénatomos alkil-, 3–6 szénatomos cikloalkil-, 2–7 szénatomos alkenil-, 2–7 szénatomos alkinil-, mono- vagy dihidroxi-(2–7 szénatomos)-alkil-, mono-, di- vagy trihalogén-hidroxi-(3–7 szénatomos)-alkil-, mono-, di- vagy trihalogén-hidroxi-(3–7 szénatomos)-alkenil-, (1–4 szénatomos)-alkoxi-(1–4 szénatomos)-alkil-, (1–4 szénatomos)-alkoxi-(1–4 szénatomos)-alkoxi - (1–4 szénatomos)-alkil-, di(1–4 szénatomos)-alkoxi-(1–4 szénatomos)-alkil-, hidroxil-(3–6 szénatomos)-cikloalkil-, (3–6 szénatomos)-cikloalkil-(1–4 szénatomos)-alkil-, vagy 2-(1–4 szénatomos)-alkil-tio-(3–6 szénatomos)-cikloalkil-hidroxi-(1–4 szénatomos)-alkil-, mono-, di- vagy polihalogén-(3–7 szénatomos)- alkenil-, fenil-, fenil-(1–4 szénatomos)-alkil-, fenil-(1–4 szénatomos)-hidroxil-alkil-, naph-til-(1–4 szénatomos)-alkil-, (2–6 szénatomos)-oxa- vagy -tia- cikloalkil- vagy (3–5 szénatomos)-dioxo, oxatia- vagy ditia-cikloalkil-csoport;

R¹ jelentése hidrogénatom, 1–4 szénatomos alkil-, hidroxil-, fenil- vagy halogén-fenil-csoport;

R² jelentése hidrogénatom, hidroxil-, fenil- vagy halogén-fenil-csoport;

R³ jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport; azzal a kikötéssel, hogy R jelentése 1,1-di(1–4 szénatomos)-alkoxi-(1–5 szénatomos)-alkil-csoporttól eltérő, ha R¹, R² és R³ közül az egyik jelentése hidrogénatom, 1–4 szénatomos alkil-, fenil- vagy halogén-fenil-csoport, és R¹, R² és R³ közül a másik két csoport jelentése hidrogénatom, és azzal a további kikötéssel, hogy azoknak az (I) általános képletű vegyületeknek sói, amelyekben R jelentése 2–14 szénatomos alkil-, 3–6 szénatomos cikloalkil-, 2–7 szénatomos alkenil-, 2–7 szénatomos alkinil- vagy fenil-(1–4 szénatomos)-alkil-csoport, R¹ és R² jelentése hidrogénatom és R³ jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport, az alkálifém- és ammóniumsóktól különbözők.

A fenti általános definíciók jelentése a következő.

A „rövidszénláncú” kifejezés — amelyre az előbbiekben és a következőkben szerves csoportokkal, ill. vegyületekkel kapcsolatban hivatkozunk —, ha kifejezetten másként nem definiáljuk, max. 4 szénatomot jelent.

Az R mint „2–14 szénatomos alkilcsoport” előnyösen egy 2–7 szénatomos alkilcsoport, például etil-, propil-, izopropil-, butil-, izobutil-, szek.butil-, terc.butil-, (2-metil)-butil-, hexil- vagy heptil-csoport. Az R-től különböző helyettesítőkben az 1–4 szénatomos alkilcsoport például metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil- vagy terc.butil-csoportot jelent.

A „2–7 szénatomos alkenil” jelentése előnyösen 3–5 szénatomos alkenilcsoport, amelyben a kettőskötés az alfa, béta-helyzetnél magasabb helyzetben van jelen, ilyen például a 2-propenil(allil-), but-3-en-1-il-, (2-metil)-prop-2-en-1-il(izobutenil-) vagy (5-metil)-but-2-en-1-il-csoport, de a kettőskötés lehet alfa, béta-helyzetű is, mint például a vinil-, prop-1-enil- vagy a but-1-enil-csoport esetében, vagy egy 6- vagy 7-szénatomos alkenil lehet, ami-

lyen a hexenil- vagy a heptenilcsoport.

A „2–7 szénatomos alkinil” előnyösen 3–5 szénatomos alkinilcsoport, amelyben a hármas kötés az alfa, béta-helyzetnél magasabb helyzetben van jelen. Ilyenek például a következők: 2-propinil(propargil-), but-3-in-1-il-, but-2-in-1-il- vagy pent-3-in-1-il-csoport.

A 3–6 szénatomos cikloalkilcsoport előnyösen a ciklopropil-, ciklobutil-, ciklopentil- vagy ciklohexil-csoport.

A (3–6 szénatomos)-cikloalkil- (1–4 szénatomos)-alkil-csoport előnyösen 1–4 lánc-szénatomot tartalmaz és jelentése például ciklopropil-metil-, ciklobutil-metil- vagy ciklohexil-metil csoport.

A mono- vagy dihidroxi-(2–7 szénatomos)-alkil-csoport az egyik hidroxicsoporthoz előnyösen alfa-helyzetben hordozza és jelentése például alfa-hidroxi-(2–7 szénatomos alkil-), előnyösen alfa-hidroxi-(2–4 szénatomos)-alkil-csoport, így az 1-hidroxi-etil-, 2-(2-hidroxi)-propil-, 1-hidroxi-butyl-, 2-(2-hidroxi)-butyl- vagy 1-(1-hidroxi)-propil-, 1-hidroxi-butyl-, 2-(2-hidroxi)-butyl- vagy 1-(1-hidroxi)-2-metil-propil-csoport, vagy alfa, béta-dihidroxil-(2–7 szénatomos)-alkil-, mint 1,2-dihidroxil-prop-2-il-csoport, de hordozhat egy hidroxil-csoportot az alfa-helyzetnél magasabb helyzetben is és jelentése lehet pl. béta, gamma- vagy delta-hidroxi-(2–7 szénatomos)-alkil-, például 3-hidroxi-propil- vagy 2-, 3- vagy 4-hidroxi-butyl-csoport.

A hidroxil-(2–7 szénatomos)-alkenil-csoport a hidroxilcsoportot előnyösen az alfa-helyzetben hordozza és a kettőskötés az alfa, béta-helyzetnél magasabb helyzetben fordul elő. Ilyen csoport lehet egy alfa-hidroxi-(3–5 szénatomos)-alkenil-, például az 1-hidroxi-but-2-enil-csoport.

Mono-, di- vagy polihalogén-(3–7 szénatomos)-alkil-csoport például egy mono-, di- vagy trifluor-(2–5 szénatomos)-alkil-, például 3,3,3-trifluor-propil-, 4,4,4-trifluor-butyl-, vagy 1- vagy 2-fluor-butyl- vagy 1,1-difluor-butyl-csoport.

Mono-, di- vagy polihalogén-rövidszénláncú-alkenil-csoport például egy mono-, di- vagy trifluor-(3–5 szénatomos)-alkenil-, így a 2-fluor-but-2-enil-csoport.

Egy mono-, di- vagy polihalogén-(3–7 szénatomos)-hidroxil-alkil és egy mono-, di- vagy polihalogén-(3–7 szénatomos)-hidroxil-alkenil-csoport a hidroxicsoporthoz előnyösen alfa-helyzetben hordozza, a halogénatomo(kat) pedig alfa-helyzetnél magasabb helyzetben. Ilyen például egy mono-, di- vagy trifluor-alfa-hidroxi-(3–7 szénatomos)-alkil- vagy mono-, di- vagy trifluor-(3–7 szénatomos)-alkenil-csoport, így a 2-fluor-1-hidroxi-butyl-, 2-fluor-1-hidroxi-but-2-en-1-il- vagy a 4,4,4-trifluor-1-hidroxi-butyl-csoport. Egy (1–4 szénatomos)-alkoxi-(1–4 szénatomos)-alkil-csoport előnyösen egy (1–3 szénatomos)-alkoxi-(1–3 szénatomos)-alkil-, például metoxi-metil-, etoxi-metil-, 2-metoxi-etil-, 2-etoxi-etil-, 3-metoxi-propil- vagy 1- vagy 2-metoxi-butyl-csoport.

Egy (1–4 szénatomos) alkoxicsoporthoz például metoxi-, etoxi-, izopropoxi-, propoxi-, butoxi-, szek. butoxi- vagy terc. butoxi-csoport.

Egy (1–4 szénatomos)-alkoxi-(1–4 szénatomos)-alkoxi-(1–4 szénatomos)-alkil-csoport például egy

(1-4 szénatomos)-alkoxi-(2-4 szénatomos)-alkoxi-(1-4 szénatomos)-alkil-csoport, így a 2-metoxi-eto-xi-metil-csoport.

Egy di-(1-4 szénatomos)-alkoxi-(1-4 szénatomos)-alkil-csoport előnyösen egy di-(1-4 szénatomos)-alkoxi-(1-3 szénatomos)-alkil-, mint a dime-toxi-metil-, dietoxi-metil-, dipropiloxi-metil-, 1,1-vagy 2,2-dietoxi-etil-, diizopropiloxi-metil-, di-n-butoxi-metil-vagy 3,3-dimetoxi-propil-csoport.

Egy hidrox-(3-8 szénatomos)-cikloalkil-csoport például egy 1-hidrox-(3-6 szénatomos)-cikloalkil-, így az 1-hidrox-(3-6 szénatomos)-cikloalkil-csoport.

Egy oxa- vagy tia-(3-6 szénatomos)-cikloalkil-csoport előnyösen 2-oxa-ciklopropil-(oxiranil-), 2-vagy 3-oxa-ciklobutil-(oxetanil-), 2-vagy 3-tia-ciklobutil-(tietanil-), 2- vagy 3-oxaciklopentil (tiolanil-) vagy 2-oxa-ciklohexil-(tetrahydro-piranil-) csoport. Egy dioxa-(3-6 szénatomos)-cikloalkil-csoport előnyösen az 1,3-helyzetben 2 oxigénatomot tartalmaz. Ilyen például az 1,3-dioxolan-2-il-vagy az 1,3-dioxan-2-il-csoport.

Egy ditia-(3-6 szénatomos)-cikloalkil-csoport előnyösen az 1,3-helyzetben 2 kénatomot tartalmaz; ilyen például az 1,3-ditioan-2-il-vagy az 1,3-ditioxan-2-il-csoport. Egy oxatio-(3-6 szénatomos)-cikloalkil-csoport például az 1,3-oxatiolan-2-il-vagy 1,3-oxatiozan-2-il-csoport.

Egy (3-6 szénatomos)-cikloalkil-(hidrox)-(1-4 szénatomos)-alkil-csoport jelentése például 1-ciklopropil-1-hidrox-metil- vagy 1-hidrox-1-ciklobutil-metil-csoport. Egy rövidszénláncú-alkil-tio-cikloalkil-(hidrox)-rövidszénláncú-alkil-csoport például az 1-hidrox-1-(2-metil-tio-ciklopropil)-csoport.

Egy halogénatom, mint az R^1 , R^2 vagy R^3 aromás és/vagy aralifás csoportok helyettesítője előnyösen klóratom, de lehet fluor-, bróm- vagy jód-atom is.

Egy fenil- vagy naftil-csoport egy vagy egynél több, előnyösen egy vagy két azonos vagy különböző helyettesítőt tartalmazhat.

Egy fenil-(1-4 szénatomos)-alkil-csoport például a benzil-, 1- vagy 2-fenetil- vagy 2- vagy 3-fenil-propil-csoport.

Az (I) általános képletű vegyületek sói különösen a gyógyászati szempontból elfogadható sókat jelentik, amilyenek a megfelelő savakkal képezett addíciós sók, valamint a bázisokkal képezett sók. A savaddíciós sók képzéséhez megfelelő sav pl. valamely ásványi sav, így sósav, hidrogénbromid, kénsav vagy foszforsav, vagy a szerves savak, mint a szerves szulfonsavak, pl. a benzolszulfonsav, 4-toluol-szulfonsav vagy a metánszulfonsav, és a szerves karbonsavak, amilyen az ecetsav, tejsav, palmitinsav, sztearinsav, almasav, maleinsav, fumársav, borkősav, aszkorbinsav vagy citromsav. A bázisokkal képezett sók közé tartoznak pl. a következők: alkálifém- vagy alkáliföldfém-sók, így nátrium-, kálium-, kalcium- vagy magnézium-sók, vagy ammónium-sók, így az ammóniával vagy megfelelő szerves aminokkal — amilyen pl. a dietilamin, di-(2-hidrox-etil)-amin vagy tri-(2-hidrox-etil)-amin — képezett sók. Az (I) általános képletű vegyületek belső sókat is képezhetnek.

Aszimmetrikus szénatomok jelenlététől függően

a találmány szerinti vegyületek izomerek (különösen racemátok) keverékei alakjában, vagy a tiszta izomerek alakjában, különösen optikai antipódokként fordulhatnak elő.

5 Azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyekben

R jelentése 1,1-di(1-4 szénatomos)-alkoxi-(1-5 szénatomos)-alkil-csoport,

10 R^1 , R^2 és R^3 közül az egyik jelentése hidrogénatom, 1-8 szénatomos alkil-, 3-6 szénatomos cikloalkil-, adott esetben halogénatommal, 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi- és/vagy trifluor-metil-csoporttal helyettesített fenilcsoport, vagy a fenilcsoportban adott esetben halogénatommal, 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi- és/vagy trifluor-metil-csoporttal helyettesített 7-10 szénatomos fenil-alkil-csoport és a másik kettő jelentése hidrogénatom,

20 ismert köztitermékek olyan megfelelő vegyületek és sóik előállítására, amelyekben R jelentése hidrogénatom (EP-A181.833). Ismeretesek az olyan (I) általános képletű vegyületek sói is, amelyekben R jelentése szénhidrogén-csoport, R^1 és R^3 jelentése hidrogénatom és R^2 jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport; javasolták ezek lángvédő és felületaktív anyagként való alkalmazását (1 351 503. számú brit szabadalom).

25 Azok az (I) általános képletű vegyületek azonban, amelyekben R jelentése 1,1-di(1-4 szénatomos)-alkoxi-(1-5 szénatomos)-alkil-csoport, R^1 és R^2 közül az egyik jelentése hidroxilcsoport és R^3 és az R^1 és R^2 közül a fennmaradó csoport jelentése hidrogénatom; azok a találmány szerinti konkrét (I) általános képletű vegyületek, amelyekben R jelentése dietoximetil-csoport, R^1 és R^2 közül az egyik jelentése p-klór-fenil- vagy metilcsoport és a fennmaradó csoport, valamint R^3 jelentése hidrogénatom, és azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyekben R jelentése egy $-CH(OR')_2$ általános képletű csoport, ahol R' jelentése 1-4 szénatomos alkil-, pl. etil-, propil-, izopropil- vagy n-butil-csoport és R^1 , R^2 és R^3 közül a másik jelentése hidrogénatom, valamint ezek sói az irodalomban nem találhatók meg leírva és így újnak tekintendők.

30 A találmány ezért vonatkozik az olyan új (I) általános képletű vegyületekre is, amelyekben R jelentése dietoximetil-csoport, R^1 és R^2 közül az egyik jelentése p-klór-fenil- vagy metil-csoport és a másik, valamint R^3 jelentése hidrogénatom, vagy amelyekben R jelentése egy $-CH(OR')_2$ általános képletű csoport, amelyben R' jelentése 1-4 szénatomos alkil-, így etil-, propil-, izopropil- vagy n-butil-csoport és R^1 , R^2 és R^3 jelentése hidrogénatom, valamint ezek sóira is.

35 Azt találtuk, hogy az (I) általános képletű vegyületek és ezek gyógyászati szempontból elfogadható sói értékes farmakológiai tulajdonságokkal rendelkeznek. Hatásos kötődést mutatnak a GABA_B receptoron és azt találtuk, hogy ezek antagonistaként hatnak az említett receptor tekintetében. Ami a mechanizmust illeti: a GABA_B receptorokon érvényesülő antagonizmus növelheti a gyorsan élénkítő aminosavak — azaz a glutamátok és az aszparátok — átvivőinek felszabadulását és így javítja az agyban végbemenő információ-feldolgozást. Ezzel

összhangban áll az a megfigyelés, hogy a hippocampusban kialakult utólagos gátlási posztszinaptikus potenciált — amelyet a GABA_B mechanizmusra vezetnek vissza — az antagonisták csökkentik. Ezáltal az ideg-impulzus átvitelben gyorsabb szekven-
cia alakulhat ki.

Másrészt azt találták, hogy a depresszió elleni szerekekkel végzett krónikus kezelés, valamint az ismételt elektrosokk növeli a GABA_B receptorok számát a patkány agykéregében. A receptor-elméletekkel összhangban a GABA_B antagonistákkal végzett krónikus kezelésnek ugyanezt a hatást kellene eredményeznie. Ezen és más okok miatt ezért a GABA_B antagonisták depressziógátlóként képesek hatni.

A találmány szerinti GABA_B antagonisták hatása a GABA_B receptorokon azzal jellemezhető, hogy az ID₅₀ értékek alsó határa kb. 10⁻⁷ M (mól/liter) a patkány agykérgi membránokban. Más GABA_B antagonistákkal szemben — amilyenek pl. a baclofen — nem potenciózzák az adenilcikláz noradrenalin hatására fellépő aktiválódását patkány agykéreg metszetekben, de antagonizálják a baclofen hatását. A baclofennel szembeni antagonizmus in vitro elektrofiziológiai modellekben is kimutatható. Ilyen a penicillin által indukált „epilepsziát” mutató hippocampus metszet készítmény, amelyben a baclofen 6 μM koncentrációban gátolja a piramidális sejtek epilepsziához hasonló kisüléseit. A találmány szerinti vegyületek a baclofen hatását kb. 10 — kb. 100 μM koncentrációban antagonizálják. Az antagonizmus in vivo kimutatható a baclofen patkány agykéregben végzett ionoforézisével, mivellett az antagonistákat szisztémásan alkalmazzuk, 10–100 mg/kg dózisban. A baclofen izomrelexáns hatása a rotarod modellben mérve ugyancsak antagonizálható, kb. 30 mg/kg ip. dózissal.

Az antagonisták nemcsak antagonisztikus hatást mutatnak a baclofennel szemben, de — mint ez várható (l. az előbbieket) —, saját hatással is rendelkeznek mint az endogén GABA antagonistái. Így az antagonisták aktívak olyan magatartási modellekben, amelyeket az irodalom antidepresszáns, anxiolitikus és/vagy nootróp tulajdonságok jellemzésére tart számon. Azt találtuk, hogy az (I) általános képletű vegyületek aktívak — perorális bevétel után — a Porsolt szerinti úszási próbában, a Geller-tesztben, az egyszerű próbálkozást megengedő lelépéses passzív elkerülési próbában (az egyszerű próbálkozásos változatban) a próba előtti és a próba utáni helyzetekben, a kétrekeszes vizsgálatban és a komplex labirintus próbában. Ezenkívül Rhesus majmokkal végzett kísérletekben az volt megfigyelhető, hogy növekszik a játékosság, nyíltság és a csoportba való beilleszkedés, míg az aggodásra mutató jelek száma csökken. Ennek megfelelően az (I) általános képletű vegyületek nootróp, antidepresszív és anxiolitikus szerként alkalmazhatók. Ugyancsak használhatók természetesen baclofen antidótumként is.

A találmány főleg olyan (I) általános képletű vegyületekre vonatkozik, amelyekben R jelentése 2–7 szénatomos alkil-, 2–7 szénatomos alkenil-, 2–7 szénatomos alkinil-, (1–4 szénatomos)-alkoxi-(1–4 szénatomos)-alkil-, (1–4 szénatomos)-alkoxi-(1–4 szénatomos)-alkoxi-(1–4 szénatomos)-alkil-, 2–6 szénatomos oxa-, 2–5 szénatomos tia-, 3–5 szénato-

mos oxatia-, 3–5 szénatomos dioxa- vagy 3–5 szénatomos ditia-cikloalkil-csoport, és amelyben az R¹, R² és R³ csoport valamelyikének jelentése hidrogénatom, rövidszénláncú alkil-, cikloalkil-, fenil- vagy halogénatommal helyettesített fenil-csoport; vagy R¹ és R² egyike hidroxilcsoport és R¹, R² és R³ közül a másik kettő jelentése hidrogénatom. A találmány tárgyát képezi az említett vegyületek sóinak — különösen gyógyászati szempontból elfogadható sóinak — előállítása is, az előbbieken megadott kikötésekkel.

A találmány különösen olyan (I) általános képletű vegyületekre és ezek sóira, különösen gyógyászati szempontból elfogadható sóira vonatkozik (az előbbieken megadott kikötésekkel), amelyekben

R jelentése 2–12 szénatomos alkil-, pl. etil-, butil-, izobutil-, pentil- vagy izopentil-, 2–7 szénatomos alkenil-, pl. but-3-enil-, 2–7 szénatomos alkinil-, pl. pent-3-inil-, mono- vagy dihidroxil-(2–7 szénatomos)-alkil-, pl. 2-(2-hidroxi)-propil-, 2-(1,2-dihidroxi)-propil-, 2-(2-hidroxi)-butil- vagy 1-hidroxi-butil-, mono- vagy di- vagy trihalogén-alfa-hidroxi-(3–7 szénatomos)-alkil-, pl. 1-hidroxi-4,4,4-trifluor-butil-, alfa-telített mono-, di- vagy trihalogén-alfa-hidroxi-(3–7 szénatomos)-alkenil-, pl. 1-hidroxi-2-fluor-but-2-en-il-, (1–4 szénatomos)-alkoxi-(1–4 szénatomos)-alkil-, pl. 2-etoxi-etil-, di-(1–4 szénatomos)-alkoxi-(1–4 szénatomos)-alkil-, pl. dietoxi-metil-, alfa-hidroxi-(3–6 szénatomos)-cikloalkil-, pl. 1-hidroxi-ciklobutil-, (3–6 szénatomos)-cikloalkil-(1–4 szénatomos)-alkil-, pl. ciklopropil-metil-, 3–6 szénatomos cikloalkil-alfa-hidroxi-(1–3 szénatomos)-alkil-, pl. 1-ciklobutil-1-hidroxi-metil- vagy 2-(1–4 szénatomos)-alkil-tio-cikloalkil-alfa-hidroxi-(1–4 szénatomos)-alkil-, pl. (1-metil-tio-ciklopropil)-(1-hidroxi)-metil-csoport,

R² jelentése hidrogénatom, hidroxi-, 1–4 szénatomos alkil-, pl. metil-csoport, fenil- vagy halogénatommal (pl. klóratommal) helyettesített fenilcsoport és

R¹ és R³ jelentése hidrogénatom, vagy

R¹ és R² közül az egyik jelentése hidroxilcsoport és a másik, valamint R³ jelentése hidrogénatom.

Méginkább kitértek azok az (I) általános képletű vegyületek — az előzőekben meghatározott kikötésekkel — és ezek gyógyászati szempontból elfogadható sói, az előzőekben meghatározott kikötésekkel, amelyekben

R jelentése 2–7 szénatomos alkil-, 2–7 szénatomos alkenil vagy 2–7 szénatomos alkinil-csoport vagy 1–4 szénatomos alkoxi-(1–4 szénatomos)-alkil- vagy di-(1–4 szénatomos)-alkoxi-(1–4 szénatomos)-alkil- csoport vagy alfa-, béta-, gamma- vagy delta-hidroxi-(2–7 szénatomos)-alkil- vagy alfa, béta-dihidroxi-(2–7 szénatomos)-alkil-csoport,

R² jelentése hidrogénatom, rövidszénláncú alkil-, fenil- vagy halogénatommal helyettesített fenilcsoport és

R¹ és R³ jelentése hidrogénatom.

Különösen kitértek azok az (I) általános képletű vegyületek — és — az előbbieken megadott kikötésekkel — ezek gyógyászati szempontból elfogadható sói, amelyekben R jelentése 2–7 szénatomos alkil-, 2–7 szénatomos alkenil- vagy 2–

7 szénatomos alkinil-csoport, (1–4 szénatomos)-alkoxi-(1–4 szénatomos)-alkil- vagy di-(1–4 szénatomos)-alkoxi-(1–4 szénatomos)-alkil-csoport és R^1 , R^2 és R^3 jelentése hidrogénatom.

A leginkább kitüntetettek azok az (I) általános képletű vegyületek, és ezek gyógyászati szempontból elfogadható sói, amelyekben R jelentése 3–7 szénatomos alkil-csoport és R^1 , R^2 és R^3 jelentése hidrogénatom.

A találmány közelebbről vonatkozik a példákban leírt (I) általános képletű vegyületekre és ezek sóira, különösen a gyógyászati szempontból elfogadható sókra.

Bár a kitüntetett vegyületekre vonatkozó előbbi meghatározásokban benne foglaltatnak az (I) általános képletű vegyületek sói, a találmány alapvetően az (I) általános képletű szabad vegyületekre vonatkozik.

Az (I) általános képletű vegyületek előállítására irányuló találmány szerinti eljárás azzal jellemezhető, hogy

a) egy (II) általános képletű vegyületben — e képletben

R , R^1 , R^2 és R^3 jelentése az előbbieken megadott,

Z jelentése $-NH_2$ csoport vagy védett aminocsoport,

R^4 jelentése hidrogénatom vagy egy R^5 hidroxivédőcsoport, vagy

R^4 jelentése egy R^6 alkálifém- vagy ammóniumion, ha

R^1 és R^3 jelentése hidrogénatom és R^2 jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport —

bármely R^5 vagy R^6 csoportot egy savas vagy bázikus szer jelenlétében hidrolizáljuk és/vagy bármely Z -védett aminocsoportot egy savas vagy bázikus szerrel hidrolizálva aminocsoporttá alakítunk, vagy

b) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol

R^3 hidrogénatomot jelent,

R , R^1 és R^2 jelentése a tárgyi körben megadott, egy (III) általános képletű vegyületben, ahol

R , R^2 és R^3 jelentése az előzőekben megadott és

X jelentése cianocsoport,

a cianocsoportot amino-metil-csoporttá redukáljuk, vagy

c) egy (IX) általános képletű vegyületet, ahol

R^1 , R^2 és R^3 jelentése a tárgyi körben megadott, egy szililezőszerrel reagáltatjuk, a kapott (XI) általános képletű vegyületet, ahol

R^3 jelentése hidroxivédő szililcsoport,

Z^0 jelentése szililezett aminocsoport,

R^1 , R^2 és R^3 jelentése a fenti,

reagáltatjuk egy $R'(R'')=O$ vagy $R-Hal$ általános képletű vegyülettel, ahol

R jelentése a fenti,

R' jelentése 2–7 szénatomos alkil-, 3–6 szénatomos cikloalkil- vagy fenilcsoport,

R'' jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport vagy

R' és R'' együtt egy 2–6 szénatomos alkilencsoportot jelent, vagy reagáltatjuk egy epoxi-(2–7 szénatomos)-alkánnal, majd a kapott (IIb) általános képletű vegyületet, ahol

R^1 , R^2 és R^3 jelentése a fenti,

R^5 jelentése hidroxivédő szililcsoport,

Z^0 jelentése szililezett aminocsoport,

egy savas szer jelenlétében hidrolizáljuk, és kívánt esetben

egy kapott (I) képletű vegyületet, melyben egy vagy több kettős kötés van, redukálunk, és/vagy

egy kapott sót szabad vegyületté vagy egy másik sóvá alakítunk, és/vagy

10 egy kapott szabad vegyületet sóvá alakítunk.

A (II) általános képletű kiindulási vegyületekben az $-OR^3$ csoportban védett hidroxicsoporthoz pl. a következők lehetnek jelen:

– éterezett hidroxicsoporthoz, így alifás, cikloalifás vagy aralifás alkohollal — pl. egy rövidszénláncú alkanollal, egy cikloalkanollal vagy egy fenil- vagy difenil-(rövidszénláncú)-alkanollal — éterezett hidroxicsoporthoz, vagy

15 – egy alifás szilanolal, például egy tri-(rövidszénláncú)-alkil-szilanolal éterezett hidroxicsoporthoz. $-OR^5$ csoportként különösen előnyben részesítjük a rövidszénláncú alkoxi-, például 1–4 szénatomos alkoxi-, mono- vagy difenil-(rövidszénláncú)-alkoxi-, például 1-fenil- vagy 1,1-difenil-(1–4 szénatomos)-alkoxi)- és a tri-(rövidszénláncú)-alkil-szililoxi-csoportokat, amilyen például egy tri-(1–4 szénatomos)-alkil-, mint a trimetil-szililoxi-csoport.

20 – egy alifás szilanolal, például egy tri-(rövidszénláncú)-alkil-szilanolal éterezett hidroxicsoporthoz. $-OR^5$ csoportként különösen előnyben részesítjük a rövidszénláncú alkoxi-, például 1–4 szénatomos alkoxi-, mono- vagy difenil-(rövidszénláncú)-alkoxi-, például 1-fenil- vagy 1,1-difenil-(1–4 szénatomos)-alkoxi)- és a tri-(rövidszénláncú)-alkil-szililoxi-csoportokat, amilyen például egy tri-(1–4 szénatomos)-alkil-, mint a trimetil-szililoxi-csoport.

25 – egy alifás szilanolal, például egy tri-(rövidszénláncú)-alkil-szilanolal éterezett hidroxicsoporthoz. $-OR^5$ csoportként különösen előnyben részesítjük a rövidszénláncú alkoxi-, például 1–4 szénatomos alkoxi-, mono- vagy difenil-(rövidszénláncú)-alkoxi-, például 1-fenil- vagy 1,1-difenil-(1–4 szénatomos)-alkoxi)- és a tri-(rövidszénláncú)-alkil-szililoxi-csoportokat, amilyen például egy tri-(1–4 szénatomos)-alkil-, mint a trimetil-szililoxi-csoport.

30 – egy alifás szilanolal, például egy tri-(rövidszénláncú)-alkil-szilanolal éterezett hidroxicsoporthoz. $-OR^5$ csoportként különösen előnyben részesítjük a rövidszénláncú alkoxi-, például 1–4 szénatomos alkoxi-, mono- vagy difenil-(rövidszénláncú)-alkoxi-, például 1-fenil- vagy 1,1-difenil-(1–4 szénatomos)-alkoxi)- és a tri-(rövidszénláncú)-alkil-szililoxi-csoportokat, amilyen például egy tri-(1–4 szénatomos)-alkil-, mint a trimetil-szililoxi-csoport.

35 – egy alifás szilanolal, például egy tri-(rövidszénláncú)-alkil-szilanolal éterezett hidroxicsoporthoz. $-OR^5$ csoportként különösen előnyben részesítjük a rövidszénláncú alkoxi-, például 1–4 szénatomos alkoxi-, mono- vagy difenil-(rövidszénláncú)-alkoxi-, például 1-fenil- vagy 1,1-difenil-(1–4 szénatomos)-alkoxi)- és a tri-(rövidszénláncú)-alkil-szililoxi-csoportokat, amilyen például egy tri-(1–4 szénatomos)-alkil-, mint a trimetil-szililoxi-csoport.

40 – egy alifás szilanolal, például egy tri-(rövidszénláncú)-alkil-szilanolal éterezett hidroxicsoporthoz. $-OR^5$ csoportként különösen előnyben részesítjük a rövidszénláncú alkoxi-, például 1–4 szénatomos alkoxi-, mono- vagy difenil-(rövidszénláncú)-alkoxi-, például 1-fenil- vagy 1,1-difenil-(1–4 szénatomos)-alkoxi)- és a tri-(rövidszénláncú)-alkil-szililoxi-csoportokat, amilyen például egy tri-(1–4 szénatomos)-alkil-, mint a trimetil-szililoxi-csoport.

45 – egy alifás szilanolal, például egy tri-(rövidszénláncú)-alkil-szilanolal éterezett hidroxicsoporthoz. $-OR^5$ csoportként különösen előnyben részesítjük a rövidszénláncú alkoxi-, például 1–4 szénatomos alkoxi-, mono- vagy difenil-(rövidszénláncú)-alkoxi-, például 1-fenil- vagy 1,1-difenil-(1–4 szénatomos)-alkoxi)- és a tri-(rövidszénláncú)-alkil-szililoxi-csoportokat, amilyen például egy tri-(1–4 szénatomos)-alkil-, mint a trimetil-szililoxi-csoport.

50 – egy alifás szilanolal, például egy tri-(rövidszénláncú)-alkil-szilanolal éterezett hidroxicsoporthoz. $-OR^5$ csoportként különösen előnyben részesítjük a rövidszénláncú alkoxi-, például 1–4 szénatomos alkoxi-, mono- vagy difenil-(rövidszénláncú)-alkoxi-, például 1-fenil- vagy 1,1-difenil-(1–4 szénatomos)-alkoxi)- és a tri-(rövidszénláncú)-alkil-szililoxi-csoportokat, amilyen például egy tri-(1–4 szénatomos)-alkil-, mint a trimetil-szililoxi-csoport.

55 – egy alifás szilanolal, például egy tri-(rövidszénláncú)-alkil-szilanolal éterezett hidroxicsoporthoz. $-OR^5$ csoportként különösen előnyben részesítjük a rövidszénláncú alkoxi-, például 1–4 szénatomos alkoxi-, mono- vagy difenil-(rövidszénláncú)-alkoxi-, például 1-fenil- vagy 1,1-difenil-(1–4 szénatomos)-alkoxi)- és a tri-(rövidszénláncú)-alkil-szililoxi-csoportokat, amilyen például egy tri-(1–4 szénatomos)-alkil-, mint a trimetil-szililoxi-csoport.

60 – egy alifás szilanolal, például egy tri-(rövidszénláncú)-alkil-szilanolal éterezett hidroxicsoporthoz. $-OR^5$ csoportként különösen előnyben részesítjük a rövidszénláncú alkoxi-, például 1–4 szénatomos alkoxi-, mono- vagy difenil-(rövidszénláncú)-alkoxi-, például 1-fenil- vagy 1,1-difenil-(1–4 szénatomos)-alkoxi)- és a tri-(rövidszénláncú)-alkil-szililoxi-csoportokat, amilyen például egy tri-(1–4 szénatomos)-alkil-, mint a trimetil-szililoxi-csoport.

65 – egy alifás szilanolal, például egy tri-(rövidszénláncú)-alkil-szilanolal éterezett hidroxicsoporthoz. $-OR^5$ csoportként különösen előnyben részesítjük a rövidszénláncú alkoxi-, például 1–4 szénatomos alkoxi-, mono- vagy difenil-(rövidszénláncú)-alkoxi-, például 1-fenil- vagy 1,1-difenil-(1–4 szénatomos)-alkoxi)- és a tri-(rövidszénláncú)-alkil-szililoxi-csoportokat, amilyen például egy tri-(1–4 szénatomos)-alkil-, mint a trimetil-szililoxi-csoport.

A (IIb) illetve (IIc) általános képletű vegyületekben jelenlevő Z^0 védett aminocsoportok például a következők lehetnek:

– acilamino-csoportok, így rövidszénláncú alkanol-amino-, például acetamido- vagy ftálimido-csoportok;

– rövidszénláncú alkoxi-karbonilamino-csoport, adott esetben fenilcsoporttal helyettesítve, például benziloxi-karbonilamino- vagy terc.butoxi-karbonilamino-csoport, vagy

– 1-aril-metilamino-csoport, pl. 1-fenil-(rövidszénláncú)-alkilamino-csoport,

– szililezett aminocsoportok, így tri-(rövidszénláncú)-alkil-szililamino- vagy különösen bisz[tri-(rövidszénláncú)-alkil-szilil]-amino-, pl. bisz(trimetil-szilil)-amino-csoport.

45 Egy latens Z^0 aminocsoport pl. nitro- vagy azido-csoport lehet.

A (II) általános képletű vegyületek közül kitüntetettek a következő általános képletűek:

(IIa); e képletben

50 R^5 jelentése hidroxivédőcsoport, pl. 1–4 szénatomos alkil- vagy rövidszénláncú alkanoloxi-csoporttal vagy egy vagy két (adott esetben helyettesített fenilcsoporttal helyettesített 1–4 szénatomos alkilcsoport, mint egy 1-(2–7 szénatomos)-alkanoloxi-(1–4 szénatomos)-alkil-, pl. pivaloil-metil- vagy 1-fenil- vagy 1,1-difenil-(1–4 szénatomos)-alkil-, pl. benzil-csoport;

(IIb); e képletben

60 R^5 jelentése hidroxivédőcsoport, pl. 1–4 szénatomos alkil-, egy vagy két, adott esetben helyettesített fenil-csoporttal helyettesített 1–4 szénatomos alkil-csoport, így egy 1-fenil- vagy 1,1-difenil-(1–4 szénatomos)-alkil-, pl. benzilcsoport; vagy egy szililcsoport, így tri-(1–4 szénatomos)-alkil-szilil-csoport, pl. trimetil-szilil-csoport, és

Z^0 jelentése az előbbieken megadott, pl. 1-7 szénatomos alkanoilamino-, pl. acetil-amino-, ftalimido- vagy bisz(szilil)-amino-, így bisz[tri-(1-4 szénatomos)-alkil-szilil]-amino-, pl. bisz(trimetil-szilil)-amino-csoport;

(IIc); e képletben

R^5 jelentése az előbbi, pl. 1-7 szénatomos alkanoil-amino, pl. acetilamino-, 1-4 szénatomos alkoxi-karbonilamino-, pl. terc.-butiloxi-karbonilamino-, vagy fenil-(1-4 szénatomos)-alkoxi-karbonilamino-vagy

(II d); e képletben

R^6 jelentése alkálifém- vagy ammónium-ion, és amennyiben a (IIa), (IIb) és (IIc) képletben R , R^1 , R^2 és R^3 jelentése az előbbieken megadott, vagy a (II d) képletben R jelentése helyettesítőt nem tartalmazó alifás, cikloalifás vagy aralifás szénhidrogén csoport, akkor a

R^1 és R^3 jelentése hidrogénatom és

R^2 jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport.

A (II), (IIa) vagy (IIb) képletben R^5 mint védőcsoport hidrogénatommal való helyettesítése egy megfelelő nukleofil reagenssel, így egy alkálifém-hidroxiddal, pl. nátriumhidroxiddal vagy lítiumhidroxiddal; egy alkálifém-halogeniddal, különösen bromiddal vagy jodiddal, mint lítiumbromiddal vagy nátriumjodiddal; tiokarbammiddal vagy egy alkálifém-tiofenoláttal, így nátrium-tiofenoláttal való kezeléssel hajtható végre. A helyettesítési reakció oldószer jelenlétében vagy távollétében hajtható végre, szükség esetén hűtés vagy melegítés közben, zárt edényben és/vagy közömbös gáz atmoszférában.

Ha R^5 jelentése 1-4 szénatomos alkil-csoport, amely az 1. helyzetben egy vagy két fenil-csoportot tartalmaz helyettesítőként, pl. ha R^5 jelentése benzilcsoport, az ilyen csoportoknak a (II), (IIa) vagy (IIb) csoportokban hidrogénnel való helyettesítése hidrogenolízissel hajtható végre, fémess hidrogénező katalizátor jelenlétében, vagy bármely más megfelelő eljárással.

Egy másik megoldás szerint a védőcsoport hidrogénatommal való helyettesítése — ilyen pl. egy R^5 szilil- vagy alkilcsoport egy (II), (IIa) vagy (IIb) általános képletű vegyületben vagy egy R^6 alkálifém- vagy ammónium-ion egy (II) vagy (II d) általános képletű vegyületben — savval végezhető el, hidrolitikus körülmények között (különösen ilyen egy ásványi sav, mint egy hidrogénhalogenid, pl. sósav, amelyet híg vagy tömény vizes oldatként használunk), vagy egy szerves szilil-halogeniddal, mint trimetil-szilil-jodiddal vagy -bromiddal végzett kezeléssel, amelyet szükség esetén hidrolízis követ. A reakciót előnyösen magas hőmérsékleten hajtjuk végre, pl. a reakcióelegy visszafolyató hűtő alatt való forralása közben, szükség esetén szerves hígítószer alkalmazásával, zárt edényben és/vagy közömbös gáz atmoszférában. Az R^5 helyettesítő (védőcsoport) eltávolításának módja pl. annak függvénye, hogy milyen R helyettesítő van jelen a (II) általános képletű vegyületben; ezt ugyanis meg kell őrizni a (II) általános képletű vegyület (I) általános képletű vegyületté való átalakítása során. ez a helyettesítés pl. a találmány szerinti eljárást szemléltető példák alapján hajtható végre.

Egy védett aminocsoport vagy latens aminocso-

port a (II), (IIb) vagy (IIc) általános képletű vegyületekben ismert módon alakítható át szabad aminocsoporttá. A módszert annak megfelelően választjuk meg, hogy milyenek az aminocsoporttá alakítandó védett vagy latens aminocsoport jellemzői. Alkalmazhatunk pl. szolvolitikus vagy hidrogenolitikus eljárásokat, pl. egy sav vagy egy bázis jelenlétében végzett hidrolízist; acidolízist (pl. trifluorecetsavas kezelést); hidrazinnal végzett kezelést; hidrogenolízist egy fémess hidrogénező katalizátor jelenlétében, vagy bármilyen más megfelelő eljárást.

A szóbanforgó csoportok jellemzőitől függően a helyettesítési és átalakítási műveleteket tetszőleges sorrendben vagy egyidejűleg végezhetjük, önmagukban jól ismert módon.

Előnyben részesítjük azt a megoldást, amikor valamennyi védőcsoport — azaz R^5 -t és R^6 -t H-né és Z^0 -t -NH₂-vé — egy lépésben alakítjuk át, egy savval — előnyösen egy hidrogén-halogeniddal mint különösen hidrogénkloriddal — végzett kezeléssel, hidrolitikus körülmények között.

A (II) általános képletű vegyületek pl. különböző módszerekkel állíthatók elő, a következőkben meghatározandó (V) általános képletű vegyületben jelenlevő X csoport függvényében.

Eljárhatunk pl. oly módon, hogy egy (IV) általános képletű vegyületet — e képletben R és R^4 jelentése az előbbieken megadott — egy (V) általános képletű vegyülettel reagáltatunk bázikus katalizátor, ill. szabad-gyök képző ágensek jelenlétében — e képletben

R^1 és R^2 jelentése az előbbieken megadott és X jelentése egy -CH(R^3)-Z általános képletű csoporttá átalakítható csoport (ahol R^3 és Z jelentése az előbbieken megadott) — (VI) általános képletű vegyületek előállítására — e képletben R^1 , R^2 , R^4 , R és X jelentése az előbbieken megadott —, majd az X csoportot egy -CH(R^3)-Z általános képletű csoporttá alakítjuk át.

A (IV) általános képletű vegyületek oly módon állíthatók elő, hogy

— egy R-P-Hal₂ általános képletű vegyületet — (IVa), Hal= halogén — egy R^5 OH általános képletű alkohollal reagáltatunk egy tri-(rövidszénláncú)-alkilamin jelenlétében, vagy előnyösebben — egy vizes hipofoszforsav oldatot egy C(1-4 szénatomos)-alkil-(OR⁵)₃ általános képletű ortoészterrel reagáltatjuk (IVb) általános képletű vegyület keletkezik; így olyan (IV) általános képletű vegyülethez jutunk, amelyben R jelentése C[(1-4 szénatomos)-alkil]OR⁵/2 általános képletű csoport.

Az X csoport jelentése elsősorban cianocsoport, de jelenthet karbamoil-csoportot; egy -CH(R^3)- Z^0 (VIa) általános képletű csoportot — amelyben R^3 és Z^0 jelentése az előzőekben megadott — vagy X jelentése -C(R^3)-Y általános képletű csoport, amelyben R^3 jelentése az előbbieken megadott és -C=Y jelentése egy adott esetben funkcionálisan módosított ketál- vagy tioketál-csoport, ideértve egy megfelelő gyűrűs csoportot is.

Ha egy (IV) általános képletű vegyületben R^4 jelentése az előbbieken megadott és az (V) általános képletű vegyületekkel reagáltatunk, amelyekben X jelentése pl. egy -CH(R^3)- Z^0 általános képletű csoport, szabad gyökös katalizátorok alkalmazása válik

szükségessé.

Az első lépésben alkalmazott bázisos katalizátor lehet pl. egy alkálifém-(1-4 szénatomos)-alkilát, pl. egy nátrium- vagy kálium-(1-4 szénatomos)-alkilát, különösen nátrium-metilát, nátrium-etilát vagy kálium-terc.butilát; egy alkálifém- vagy alkáliföldfém-fluorid, mint káliumfluorid vagy céziumfluorid vagy egy alkálifém-hidrid, így nátriumhidrid. A reakciót hozzáadott oldószerrel, vagy ilyen alkalmazása nélkül végezhetjük.

Ha oldószer adagolunk, ez előnyösen alkohol lehet, különösen egy 1-4 szénatomos alkohol, amely megfelel a bázisos katalizátorként használt alkilát-nak. A reakció hőmérséklete 0 °C és a hozzáadott oldószer forráspontja között változhat.

Szabad gyököket képező vegyületek pl. a következők:

- ionizáló vagy UV besugárzás hatására szabad gyökké alakítható vegyületek, előnyösen peroxidok, így szerves peroxid vegyületek (pl. hidrogénperoxid vagy ammónium-perszulfát) vagy szerves peroxidok, pl. a benzoil-peroxid vagy a terc.butilperoxid, vagy

- szerves azo-vegyületek, pl. az azo-bisz(izobutironitril).

A szabad gyököket képező vegyületek alkalmazása esetén a reakció adott esetben oldószer jelenlétében és szükség esetén hűtés vagy melegítés mellett végezhető, zárt edényben és/vagy közömbös gáz atmoszférában.

Az X csoport $-CH(R^3)-Z$ általános képletű csoporttá való átalakítását ismert módon végezhetjük. A ciano- és a karbamoil-csoportokat redukcióval alakíthatjuk át aminometil-csoporttá. A ciano-csoportot pl. hidrogénezzük egy megfelelő katalizátor -- pl. Raney-nikkel -- és egy oldószer -- pl. etanol -- jelenlétében, amely ammóniát tartalmazhat. A karbamoil-csoportot pl. egy megfelelő, hidrid-redukálószerrel, pl. boránnal, tetrahidrofuránban kezelhetjük.

Az olyan (VI) általános képletű vegyületekben, amelyekben X jelentése egy $-C(R^3)-Y$ általános képletű csoport (ahol Y jelentése oxigénatom), az X csoport $-CH(R^3)-Z$ általános képletű csoporttá való átalakítását (ahol Z jelentése az előbbieken megadott) ismert redukív aminálási eljárások szerint végezzük, pl. nátrium-cianobórhidriddel végzett kezeléssel, ammóniumacetát jelenlétében, egy megfelelő oldószerben, pl. dioxánban, hűtés közben, pl. kb. 0 °C hőmérsékleten.

A (IV) általános képletű vegyületek ismertek vagy az előbbieken ismertett eljárások segítségével előállíthatók. Néhány konkrét példa a (IV) általános képletű vegyületekre:

- izopropil-(etil)-foszfonit,
- izopropil-(n-propil)-foszfonit,
- izobutil-(n-butil)-foszfonit,
- izobutil-(izopropil)-foszfonit,
- izobutil-(izobutil)-foszfonit és
- izobutil-(szek.butil)-foszfonit.

Hasonlóképpen az (V) általános képletű vegyületek ismertek vagy ismert eljárásokkal előállíthatók.

Egy másik megoldás szerint egy (VII) általános képletű vegyületet -- e képletben

R^5 jelentése 1-4 szénatomos alkil- vagy 1-4

szénatomos alkil-csoporttal helyettesített fenilcsoport vagy egy további $-Si(R^1)_3$ csoport, mimellett

az R^1 csoportok mindegyike egymástól függetlenül 1-6 szénatomos alkil-, előnyösen 1-2 szénatomos alkil-, különösen metil-csoportot jelent és

az R^2 és az R^3 csoport azonos vagy különböző lehet -- egy (VIIIa), (VIIIb), (VIIIc) vagy (V) általános képletű vegyülettel reagáltathatunk; e képletekben

R^1, R^2, R^3, Z^0 és X jelentése az előbbieken megadott,

X jelentése elsősorban ciano- vagy egy $-C(R^3)-Y$ általános képletű csoport és

Hal jelentése halogénatom, így jód-, bróm- vagy klóratom.

Egy (VIIIb) általános képletű epoxiddal a reakciót előnyösen egy enyhe Lewis sav, pl. vízmentes cinkklorid alkalmazásával végezzük, míg a (VIIIa) vagy (VIIIc) általános képletű halogénidekkel a reakciót előnyösen az Arbuzov eljárás körülményei között végezzük, azaz a reakció hőmérsékletét a szobahőmérséklet és egy magasabb hőmérséklet -- pl. 160 °C -- közötti értéken tartjuk, mialatt a reakcióban keletkező trialkil-szilil-halogénidet eltávolítjuk.

A (IIb) és/vagy (IIc) általános képletű vegyületek előállíthatók oly módon, hogy egy (IX) általános képletű kiindulási anyagot egy szililező szerrel -- így egy egy hexa-(rövidszénláncú)-alkil-szilazánnal vagy egy tril(rövidszénláncú)-alkil-halogénszilánnal --, pl. hexametil-diszilazánnal -- vagy trimetilklórszilánnal reagáltathatunk trietilamin jelenlétében (XI) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben

R^5 olyan csoport, amelyben az R^5 csoport jelentése tri(rövidszénláncú)-alkil-szilil-, pl. trimetil-szilil-csoport és

Z^0 jelentése bisz(tri-rövidszénláncú)-alkil-szililamino-, pl. bisz(trimetil)-szililamino-csoport.

A (XI) általános képletű vegyületeket, mint közti termékeket, ezután egy olyan vegyülettel reagáltatjuk, (IIb) általános képletű vegyületek előállítására, amelyben képes az említett vegyületekben jelenlevő $-P(O)(R^3)O(H)$ vagy $-P(R^3)O_2$ csoport $-P(O)(R^3)OR$ általános képletű csoporttá való átalakítására (e képletekben R^3 jelentése az előbbieken megadott).

Igy a (XI) általános képletű közti termék reagáltatható -- egy bázisos kondenzálószer, például egy tri-(rövidszénláncú)-alkilamin jelenlétében, amilyen pl. az N-etil-N,N-diizopropil-amin -- egy megfelelő halogéniddel, például egy R-Hal -- (XIIc, Hal= halogén) általános képletű rövidszénláncú alkilhalogéniddel, előnyösen bázisos körülmények között, vagy

- olyan (IIb) általános képletű vegyület előállítására, amelyben az R csoportnak az a szénatomja, melyen keresztül az a foszforatomhoz kapcsolódik, szubsztituálva van egy hidroxilcsoporttal,

a (XI) általános képletű vegyületet reagáltatjuk egy, az előzőekben megadott alifás-, cikloalifás-, cikloalifás-alifás- vagy aralifás aldehiddel vagy ketonnal (XIIa), mely (XIIa) képlet -- ha az aldehid vagy keton funkcionális csoportja helyettesítve van egy szabad vegyértékkel és egy hidroxilcsoporttal -- megfelel a kívánt (IIb) képletű végtermék R cso-

portjának.

A (IX) általános képletű kiindulási anyagokat és ezek előállításának eljárását a 4.656.298. sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás tárgyalja. Ez leírja a következő helyettesítési műveleteket, amelyek egy (XIII') általános képletű vegyületben végezhetők; e képletben

R^1_a , R^2_a és R^3_a közül az egyik jelentése hidrogénatom, 1-8 szénatomos alkil-, 3-6 szénatomos cikloalkil-, adott esetben halogénatommal, 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi- és/vagy -CF₃ csoporttal helyettesített fenil-csoport vagy adott esetben a fenilcsoportban halogénatommal, 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi- és/vagy -CF₃ csoporttal helyettesített 7-10 szénatomos fenil-alkil-csoport és

a másik két csoport jelentése hidrogénatom, Z^0 , jelentése védett aminocsoport,

R^5_a jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkil-csoport vagy egy alkálifém- vagy ammóniumkation és

Q jelentése hidrogénatom vagy védőcsoport,

– az R^5_a csoport – ha jelentése alkilcsoport – helyettesítése hidrogénatommal vagy egy alkálifém- vagy ammónium-kationnal;

– egy Q csoport helyettesítése – ha jelentése védőcsoport – hidrogénatommal és

– Z^0_a átalakítása -NH₂ csoporttá.

Az előbbi műveletekkel állíthatók elő a (IX) általános képletű vegyületek.

A 4.656.298. sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás szerint a Q védőcsoportok – pl. a következő jelentésűek:

-C[(1-4 szénatomos)-alkil](OR^a)(OR^b), előnyösen -CH(OR^a)(OR^b), ahol R^a és R^b jelentése 1-4 szénatomos alkil-, különösen -CH(OC₂H₅)₂ és/vagy ha Q jelentése egy R^{5_a} csoport, amelynek jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport –

oly módon helyettesíthetők hidrogénnel, hogy a (XIII') általános képletű vegyületeket savval kezelik, hidrolitikus körülmények között, vagy egy szerves szilil-halogeniddel (pl. trimetil-szilil-jodiddal vagy bromiddal) kezelik, majd hidrolízist végeznek. A 4.656.298. sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás szerint kitéve az a megoldás, amely szerint a Q és az R^{5_a} védőcsoport hidrogénnel való helyettesítését és Z^0_a -NH₂-vé való átalakítását a (XIII') általános képletű vegyületekben egy lépésben végzik, savval, hidrolitikus körülmények között.

Ennek az ismert módszernek az a hátránya, hogy a tárgyalat drasztikus reakciókörülmények között az R^{5_a} hidroxil-védőcsoport és az aminos-védőcsoport a Q védőcsoporttal egyidejűleg lép ki.

Most azt találtuk, hogy a (XIII) vagy (XIV) általános képletű vegyületekben – amelyekben R¹, R², R³, R⁴, Q, X és Z⁰ az előbbiekből megadott jelentésű – megfelelő védőcsoportok – R⁵ és Z⁰, illetve R⁵ és X – változatlanok maradnak, ha egy (XIII) vagy (XIV) általános képletű vegyületet egy aprotikus vízmentes közeggel kezelünk, egy (XI) vagy egy (XV) általános képletű vegyület előállítására.

Néhány példa az ilyen protikus vízmentes keze-
gekre:

– vízmentes sósav-gáz vagy

– egy vízmentes közeg képezhető egy szerves vegyületből, amely egy vagy több Si-Cl kötést tartalmaz, egy, az Si-Cl kötés hasítására képes alkohol vagy más hasonló hatású anyag hozzáadásával; így in situ kialakítható egy vízmentes protikus közeg.

Kitüntetett vízmentes protikus közeg tehát a trimetil-szilil-klorid technikai kloroformos oldata, amely etanolt tartalmaz.

Ez az új reakciómenet azzal az előnnyel jár, hogy a védőcsoportok újra-bevezetésével kapcsolatos lépések [pl. a (IX) vegyület átalakítása (X)-zé], amelyek az ismert megoldások esetében szükségesek, elkerülhetők.

A (XV) általános képletű vegyületek előállítására – e képletben

X jelentése ciano-, karbamoil-csoport vagy egy -CH(R³)-Z⁰ (XVa) vagy egy -C(R³)-Y (XVb) csoport, amelyekben

Z⁰ jelentése az előbbiekből meghatározott védett vagy latens aminocsoport,

Y jelentése adott esetben acetállá, tiociatállá, ketállá vagy tioketállá átalakított oxocsoport,

R¹, R² és R³ jelentése az (I) képletnél megadott, míg

R¹, R² és R³ közül a fennmaradó csoportok jelentése hidrogénatom, és

R^{5_b} jelentése 1-4 szénatomos alkil-csoport –, például egy (XIV) általános képletű vegyületet – e képletben

R¹, R², R³, R^{5_b} és X jelentése az előbbiekből megadott és

Q' jelentése egy -C(R⁸)-C(OR⁹)(OR¹⁰) – (XI-Va) – általános képletű csoport – amelyben

R⁸ jelentése rövidszénláncú alkil-csoport és

R⁹ és R¹⁰ jelentése, egymástól függetlenül, rövidszénláncú alkil-csoport vagy jelentésük együtt rövidszénláncú alkilén-csoport –,

vízmentes protikus közeggel kezelünk.

Az eljárást -80 °C – 100 °C közötti hőmérsékleten, előnyösen 0 °C – 50 °C között hajtjuk végre.

Míg az Alkalmazott reagensek – azaz a (XIV) általános képletű reagens és a szerves szililklorid mólaránya – széles tartományban változhat, előnyben részesítjük azt a megoldást, hogy egy mólegyenértéknyi (XIV) általános képletű vegyületre számítva a szerves szililkloridból 1-2 mólegyenértéknyi mennyiséget alkalmazzunk.

Az (I) általános képletű vegyületek előállítására irányuló egyik kitéve fogantatási mód, az a) eljárás esetében a (IIa) általános képletű vegyületet – e képletben R⁵ jelentése rövidszénláncú alkil-csoport és R, R¹, R² és R³ jelentése az előbbiekből megadott – bázisos vagy savas hidrolízisnek vetjük alá vagy egy tri-(rövidszénláncú)-alkil-halogén-szilállal kezeljük.

A (IIa) általános képletű vegyület pl. a következő reakciók segítségével állíthatók elő:

(IV) + (V) → (VI) → (IIa);

(VII) + (VIIIc) → (VI) → (IIa);

(VII) + (VIIIb) → (IIb) → (IIa) vagy

(XIV) → (XV) → (VI) → (IIa).

Egy kombinált eljárás, melyre

(XIV) → (XV) → (VI) → (IIa) → (I)

reakcióút jellemző, előnyös módszert képvisel az

(I) általános képletű vegyületek előállítására oly módon, hogy egy (XIV) általános képletű vegyületet — e képletben

R^5_b jelentése 1–4 szénatomos alkil-csoport,

X jelentése ciano-, karbamil-csoport vagy egy -CH(R^3)-Z⁰ (XVa) vagy -C(R^3)-Y (XVb) általános képletű csoport, ahol

Z⁰ jelentése az előbbekben meghatározott védett vagy latens amino-csoport,

Y jelentése adott esetben acetállá, tioacetállá, ketállá vagy tioketállá átalakított oxo-csoport és

Q' jelentése egy -C(R^9)-(OR⁹)(OR¹⁰) (XIVa) általános képletű csoport, amelyben

R^8 jelentése 1–4 szénatomos alkil-csoport és

R^9 és R^{10} egymástól függetlenül 1–4 szénatomos alkil-csoportot vagy együtt 1–4 szénatomos alkilén-csoportot jelent és

R^1 és R^2 jelentése az előbbiekben megadott — egy vízmentes protikus közeggel kezelünk; a kapott (XV) általános képletű vegyületet — amelyben R^1 ,

R^2 , R^3_b és X jelentése az előbbiekben megadott — egy $R'(CR'')=O$ (XIIa) vagy R-Hal (XIIc) általános képletű vegyülettel reagáltatjuk e képletekben R,

R' , R'' jelentése az előbbiekben megadott —; a kapott (VI) általános képletű vegyületben — e képletben R^1 , R^2 , R és X jelentése az előbbiekben megadott és R^4 jelentése R^5_b — az X csoportot egy -CH(R^5)-NH₂ általános képletű csoporttá alakítjuk

át és a kapott (IIa) általános képletű vegyületet — e képletben R , R^1 , R^2 , R^3 jelentése az előbbiekben megadott, és R^5 jelentése R^5_b — a megfelelő (I) általános képletű vegyülettá alakítjuk át.

Az előbbi reakció körülményei között X jelentése előnyösen cianocsoport, a vízmentes protikus közeget előnyösen trimetil-szilil kloridból és kereskedelmi tisztaságú kloroformból állítjuk elő, a (XV) általános képletű közti terméket előnyösen egy (XIc) általános képletű vegyülettel reagáltatjuk és/vagy a cianocsoport -CH₂NH₂ csoporttá való átalakítását előnyösen hidrogenolízissel hajtjuk végre.

Az *a) eljárás* egy másik kiténtetett fogantatási módja esetében egy (IIb) általános képletű vegyületet — e képletben R, R^1 , R^2 , R^3 , R^5 és Z⁰ jelentése az előbbiekben megadott — savas vagy bázisos hidrolízisnek vetünk alá, vagy egy tri-(rövidszénláncú)-alkil-halogen-szilánnal kezeljük, majd vizes feldolgozást végzünk.

A *b) eljárás* szerint az X csoport átalakítása egy -CH₂-NH₂ általános képletű csoporttá bármelyik, az előzőekben leírt eljárás segítségével elvégezhető, pl. annak az eljárásnak valamely változata szerint, amely a (VI) általános képletű vegyületek (II) általános képletű vegyülettá való átalakítására irányul.

A reakciót ismert eljárások szerint hajtjuk végre, oldószer jelenlétében vagy távollétében — amely oldószer szükség esetén reagensként is szolgálhat —, hűtés vagy melegítés közben, zárt edényben és/vagy közömbös gáz atmoszférában.

A (III) általános képletű kiindulási anyagokat pl. (VI) általános képletű vegyületekből állíthatjuk elő, az R₄O helyén álló R⁵O-csoport hidroxicsoporthá való átalakításával. A reakciót az előzőekben leírt eljárás szerint hajtjuk végre, pl. savas hidrolízissel, így egy vizes ásványi savval, vagy egy nukleofil rea-

genssel való reagáltatással.

A *c) eljárás* során egy (IX) képletű vegyületet egy szililezőszerrel reagáltatunk, majd a kapott (XI) képletű vegyületet — előnyösen bázisos körülmények között — egy R-Hal (XIIb képlet, Hal= halogén) vagy egy $R'(R'')=O$ általános képletű vegyülettel reagáltatjuk, majd eltávolítjuk a védőcsoportokat, a protikus, pl. vizes vagy vizes/alkoholos körülmények között végzett feldolgozás során.

A találmány szerinti vegyületeket vagy a szabad (Ziherion-) alakban, vagy sóként állítjuk elő. Ezek körében pl. az alábbi átalakítási műveleteket végezhetjük el:

— egy kapott szabad vegyület átalakítható egy megfelelő savaddíciós sóvá, előnyösen egy gyógyászati szempontból elfogadható sav vagy anioncserélő készítmény alkalmazásával;

— bázisokkal képezett sók állíthatók elő oly módon, hogy a szabad vegyületeket bázisokkal vagy megfelelő kationcserélő technikákkal kezeljük;

— a kapott sók a megfelelő szabad vegyülettá alakíthatók át, pl. a savaddíciós sók egy erősebb bázis (pl. egy fém- vagy ammónium-hidroxid) alkalmazásával, vagy egy bázisos sóval, pl. egy alkálifém-hidroxiddal vagy -karbonáttal vagy egy kationcserélő készítménnyel, és

— a bázisokkal képezett sók a megfelelő savas reagensekkel végzett kezeléssel alakíthatók át a megfelelő szabad vegyületekké.

Az említett és más sók, pl. a pikrátok felhasználhatók a kapott vegyületek tisztítására is; a vegyületeket ilyen esetben először sóvá alakítjuk át.

Tekintettel arra, hogy szoros kapcsolat áll fenn a szabad vegyületek és a sóalakban előforduló vegyületek között, valahányszor a leírás szövegében egy vegyületről teszünk említést, ideértjük a megfelelő só-t is (feltéve, hogy ez az adott körülmények között lehetséges vagy megfelelő), és a „só” kifejezés kivánt esetben magában foglalja a szabad vegyületeket is, ha ez a szó jelentése és a cél figyelembevételével megfelelő.

A vegyületek — ideértve sókat is — hidrátjaik alakjában is előállíthatók vagy zárványként tartalmazhatnak más oldószereket is, amelyeket a kristályosításhoz használunk.

Ugyancsak a találmány tárgyát képezi a találmány szerinti vegyületek alkalmazása gyógyszerkészítmények előállítására, amelyek szelektív GABA_B antagonistákkal rendelkeznek és amelyek pl. felismerési és memória zavarok, depresszív lelkiállapot és szorongásos rendellenességek kezelésére használhatók.

A találmány szerinti gyógyszerkészítmények azok, amelyek alkalmasak emlődökbe — ideértve az embert is — való enterális, így orális, vagy rektális, transzdermális és parenterális bevitelre, a GABA_B receptor-blokkolókra reagáló — az előbbiekben említett — betegségek kezelésére. Az ilyen készítmények a találmány szerinti vegyületből — önmagában vagy egy vagy több, gyógyászati szempontból elfogadható vívmólyal kombinált formában — a GABA_B receptor blokkolásához hatásos mennyiségű tartalmazznak.

A találmány szerinti, gyógyászati szempontból

aktív vegyületeket olyan gyógyszerkészítményekké alakítjuk át, amelyek azokból határos mennyiséget tartalmaznak, az enterális vagy parenterális alkalmazáshoz megfelelő adalékanyagokkal vagy vivőanyagokkal együtt.

Kitüntetettek azok a tabletták és zselatin kapszulák, amelyek az aktív komponens a következő adalékanyagokkal együtt tartalmazzák:

a) hígítók, pl. laktóz, dextróz, szacharóz, mannit, sorbit, cellulóz és/vagy glicin;

b) kenőanyagok, pl. szilíciumdioxid, talkum, sztearinsav, ennek magnézium- vagy kalcium-sója és/vagy polietilén-glikol; tabletták esetében ezenkívül

c) kötőanyagok, pl. magnézium-alumíniumszilikát, keményítőtép, zselatin, tragakanta, metil-cellulóz, nátrium-karboximetil-cellulóz és/vagy polivinil-pirrolidon; kívánt esetben

d) szétesést elősegítő szerek, pl. keményítő, agar, alginsav vagy nátriumsója vagy habzókeverékek; és/vagy

e) abszorbensek, színezőanyagok, ízanyagok és édesítők.

Az injektálható készítmények előnyösen vizes izotóniás oldatok vagy szuszpenziók; a kúpokat előnyösen zsíros emulziókból vagy szuszpenziókból állítjuk elő. Ezek a készítmények sterilizálhatók és/vagy tartalmazhatnak adjuvánsokat, pl. tartósító, stabilizáló, nedvesítő vagy emulgeáló anyagokat, az oldódást elősegítő komponenseket, az ozmózisnyomás szabályozására sókat és/vagy puffereket.

A készítmények ezenkívül más, terápiás értékű anyagokat is tartalmazhatnak. Az említett készítményeket a szokásos keverési, granulálási vagy bevonási eljárásokkal állítjuk elő.

Az aktív komponens mennyisége kb. 0,1–75%, előnyösen kb. 1–50%.

A transzdermális alkalmazás céljára szolgáló megfelelő készítmények a találmány szerinti vegyület határos mennyiségét tartalmazzák, egy vivőanyaggal együtt. Előnyös vivőanyagok pl. a gyógyászati szempontból elfogadható, abszorbeálható oldószerek, amelyek elősegítik a beteg bőrén keresztül való áthaladást. A transzdermális készítmények jellegzetes kialakítási módja egy kötés, amely a következő elemekből áll:

– alátámasztó rész,

– egy tartály; ez a vegyületet – adott esetben vivőanyagokkal, esetleg egy sebesség-meghatározó gátlóanyaggal együtt – tartalmazza (utóbbi vegyületnek az a rendeltetése, hogy a vegyületet ellenőrzött és előre meghatározott sebességgel, hosszabb időtartamon át juttassa a beteg bőrére) és

– a bandázsnak a bőrhez való rögzítésére szolgáló eszköz.

A szóbanforgó, GABA_B-antagonista tulajdonságokkal rendelkező vegyületek és az ilyen vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítmények alkalmazhatók emlősökben olyan rendellenességek kezelésére, amelyek reagálnak a szelektív GABA_B receptor blokkolókra. Különösen ilyenek a felismerési és memória zavarok, valamint a depressziós és szorongásos állapotok.

A készítménnyel előnyösen neotróp rendellenességek kezelhetők emlősökben. Ennek során a

találmány szerinti vegyületből határos mennyiséget alkalmazunk, előnyösen az előbbieken említett gyógyszerkészítmények alakjában.

A beviendő aktív vegyület mennyisége (dózis) függ a melegvérű állat fajtájától (az emlősök körében), a testsúlytól, kortól, az egyén állapotától és a beviteli módtól.

Emlős esetében az egység-adag, kb. 50–70 kg testtömegre számítva kb. 10 és 500 mg mennyiségben tartalmazhatja az aktív komponens. A következő Péládák rendeltetése az, hogy a találmányt szemléltessék és nem értelmezhetőkként, hogy a találmány vonatkozásában korlátozó jellegűek lennének. A hőmérsékleteket °C-ban adjuk meg. Ha másként nem adjuk meg, valamennyi desztillálási és bepárlási műveletet csökkentett nyomáson, előnyösen kb. 2 és 13 kPa közötti nyomáson hajtunk végre. A végtermékek, közti termékek és kiindulási anyagok szerkezetét analitikai módszerekkel – pl. mikroelemzéssel és spektroszkópiai jellemzőkkel (pl. MT, IR, NMR) igazoljuk. Az (I) általános képletű vegyületekre a továbbiakban úgy fogunk hivatkozni, mint 3-amino-1-R¹-2-R²-3-R³-propil(R)foszfinsavakra.

1. példa

1,0 g 3-amino-2-(p-klór-fenil)-propil(dietoximetil)foszfinsav-etilésztert 5 ml metanolban oldunk, az oldathoz hozzáadunk 2,5 ml 2N nátriumhidroxid oldatot és a keveréket 5 órán át 80 °C hőmérsékleten tartjuk. Ezután a reakcióelegyet csökkentett nyomáson betöményítjük és az olajos maradékot Dowex^R 50W-X8 H⁺ ioncserélő gyantán vezetjük át, eluálószerként ionmentesített vizet alkalmazva. A ninhidrin-pozitív frakciókat egyesítjük és bepároljuk. Így 3-amino-2-(p-klór-fenil)-propil(dietoxi-metil)foszfinsavat kapunk, op.: 175–185 °C (bomlik); ³¹P-NMR: delta= +31,6 ppm (D₂O).

2. példa

0,5 g 3-amino-2-hidroxi-propil(dietoxi-metil)foszfinsav-etilésztert 5 ml etanolban oldunk és ehhez az oldathoz hozzáadjuk 0,14 g nátriumhidroxid 2 ml vízzel elkészített oldatát. Ezt a keveréket 3 órán át 60 °C-on tartjuk, majd lehűtjük szobahőmérsékletre és az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. Az olajos maradékot Dowex^R 50W-X8 H⁺ ioncserélő gyantán vezetjük át, eluálószerként ionmentesített vizet alkalmazva. A ninhidrin-pozitív frakciókat egyesítjük és bepároljuk. Így 3-amino-2-hidroxi-propil(dietoxi-metil)foszfinsavat kapunk, op.: 214–215 °C (bomlik); ³¹P-NMR: delta= +30,9 ppm (D₂O).

A kiindulási anyagot a következőképpen állíthatjuk elő:

25,0 g etil-(trimetil-szilil)dietoximetil-foszfinitot 200 ml száraz tetrahidrofuránban oldunk és az oldathoz nitrogén atmoszférában 19,2 g 2,3-epoxi-propil-ftálimidet adunk. Ehhez a kevertetett reakcióelegyhez katalitikus mennyiségű száraz cinkkloridot adunk és az elegyet 2 órán át visszafolyató hűtő alatt forraljuk. Lehűlés után az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, a maradékot 100 ml kloroformban oldjuk és 50 ml vízzel 0,5 órán

át kevertetjük. A szerves réteget elkülönítjük, magnéziumszulfát fölött szárítjuk és az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk. A maradékot 6 Pa nyomáson 1 órán át 100 °-on tartjuk. Olajos maradékként 2-hidroxi-3-ftalimido-propil(djetoxi-metil)-foszfinsav-etilészter marad vissza. ³¹P-NMR: delta= +42,0 és +41,6 ppm (CDCl₃).

1,0 g 2-hidroxi-3-ftalimido-propil(dietoxi-metil)-foszfinsav-etilésztert 23 ml izopropanolban oldunk és az oldathoz 4 ml vizet adunk. Ehhez az elegyhez hozzáadunk 0,47 g nátrium-bórhidridet és 24 órán át szobahőmérsékleten kevertetjük. Ezután óvatosan 2,6 ml jégecet adagolunk és a reakcióelegyet 2 órán át 80 °C-on tartjuk. Ezután a reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűtjük, az oldószert ledesztilláljuk és a maradékot egy szilikagélt tartalmazó oszlopon vezetjük át, eluálószerként 1:1 etilacetát:etanol elegyet alkalmazva. Színtelen olaj alakjában 3-amino-2-hidroxi-propil(dietoxi-metil)foszfinsav-etilésztert kapunk. ³¹P-NMR: delta= +45,8 és +45,2 ppm (CDCl₃).

3. példa

6,7 g 3-(benziloxi-karbonilamino)propil-(n-butil)-foszfinsavat 125 ml 36%-os sósavban oldunk és az oldatot 1,5 órán át visszafolyató hűtő alatt forraljuk. A keveréket bepároljuk; így egy olajat kapunk, amelyet 2x50 ml víz hozzáadásával ismételtelen bepárolunk. Így egy fehér szilárd anyagot kapunk, amelyet 50 ml száraz metanolban oldunk. Az oldathoz hozzáadunk 1-3 ml propilénoxidot és az oldatot szobahőmérsékleten kevertetjük. A kivált csapadékot szűrővel összegyűjtjük és szárítjuk. Így 3-amino-propil-(n-butil)-foszfinsavat kapunk, op.: 231-234 ° (bomlik). ³¹P-NMR: delta= 44,6 ppm (D₂O).

A kiindulási anyagot a következőképpen állítjuk elő:

5,0 g 3-amino-propil-foszfinsavat 200 ml vízben oldunk, az oldatot 5 °C-ra hűtjük le és a pH-t 2M nátrium-hidroxid oldattal 9,5-re állítjuk be. Ehhez a keverékhez hozzáadunk 6,8 g klórhangyasav-benzilésztert, miközben a pH-t és a hőmérsékletet változtatlan értéken tartjuk. Az adagolás befejezése után az elegyet 3 órán át pH 9,5-en szobahőmérsékleten kevertetjük és egy éjjelen át állni hagyjuk. A keveréket ezután 100 ml éterrel extraháljuk és a vizes réteget 5 °C-on azonos térfogatú kloroformmal kevertetjük. A keveréket pH 2-re megsavanyítjuk, a kloroformos réteget elkülönítjük, magnézium-sulfát fölött szárítjuk és az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. Az olajos terméket éterrel eldörzsöljük; így fehér színű szilárd anyagot kapunk.

A termék, a 3-(N-benziloxikarbonilamino)-propil-foszfonsav o.p.-ja 53-55 °C. ³¹P-NMR: delta= +36,6 ppm (CDCl₃).

3,0 g 3-(N-benziloxikarbonilamino)-propil-foszfonsavat 50 ml száraz tetrahidrofuránban oldunk és az oldathoz hozzáadunk 2,3 g trietilamint, 50 ml száraz tetrahidrofuránban oldva. Ezt az elegyet nitrogén-atmoszférában kevertetjük 0,5 órán át, majd hozzáadunk 2,5 g trimetil-klórszilánt. Ezt az oldatot 1 órán át kevertetjük, miközben csapadék keletkezik. Ezután 7,6 g 1-bróm-butánt adagolunk és a reakcióelegyet 24 órán át visszafolyató hűtő alatt for-

raljuk. A keveréket ezután hagyjuk szobahőmérsékletre lehűlni, ekkor hozzáadunk 50 ml vizet és az elegyet 1 órán át kevertetjük. A keveréket 200 ml kloroformmal extraháljuk, a szerves réteget magnéziumszulfát fölött szárítjuk és az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. Az olajos terméket éterrel eldörzsöljük. Így fehér szilárd anyag alakjában 3-(N-benziloxikarbonilamino)-propil-(n-butil)-foszfinsavat kapunk, op.: 116-118 °. ³¹P-NMR: delta= +58,6 ppm (CDCl₃).

4. példa

3,3 g lítiumhidroxid-monohidrátot 40 ml vízben oldunk és ezt az oldatot hozzáadjuk 20 g 3-amino-propil(dimetoxi-metil)foszfinsav-etilészter 75 ml etanollal elkészített oldatához. Az elegyet kevertetjük és kb. 2 ml mennyiségű vizet adunk hozzá, amikor is tiszta oldatot kapunk. Az oldatot szobahőmérsékleten kevertetjük — kb. 48 órán át —, amíg a reakció befejeződik. A reakció lefolyását ³¹P-NMR vizsgálattal követhetjük. Ezután az oldatot bepároljuk; így zavaros olajat kapunk, amelyhez 50 ml etanolt adagolunk. Az oldhatatlan szerves szilárd anyagot szűrővel eltávolítjuk. A szűrletet bepároljuk és a visszamaradó olajos terméket — amely kis mennyiségű szilárd anyagot tartalmaz — acetonnal eldörzsöljük és a kapott szilárd anyagot szűrjük. ³¹P-NMR: delta= +33,98 ppm (D₂O).

A szűrletet bepároljuk és a maradékot ugyancsak eldörzsöljük kismennyiségű acetonnal; így egy második termék-frakciót kapunk. A frakciót egysíttjük és vízben oldjuk. Az oldatot betöményítjük és kloroformmal extraháljuk, a kiindulási anyag nyomának eltávolítására, majd kis térfogatra pároljuk be. A kapott nyers terméket ioncsereelő kromatográfiának vetjük alá (Dowex[®] 50W-X8, H⁺ forma), eluálószerként ionmentesített vizet alkalmazva. 150 ml-es frakciókat fogunk fel. A 44. és az ezt követő frakciók tartalmazzák a 3-amino-propil(dietoxi-metil)foszfinsavat, amelyet bepárlás után tiszta alakban kapunk meg. Op.: 209-210° (bomlik).

5. példa

8,0 g 3-amino-propil-(terc.butil)-foszfinsav-izopropilésztert 80 ml kloroformban oldunk és az oldathoz hozzáadunk 11,7 ml trimetil-szilil-bromidot. A reakcióelegyet 50 °-on kevertetjük 4 órán át, majd szobahőmérsékleten egy éjjelen át. A kloroform és a trimetil-szilil-bromid felesleg csökkentett nyomáson való eltávolítása után olajat kapunk, amelyet etanolban felveszünk. Propilénoxidot adunk az oldathoz és a kivált fehér színű szilárd anyagot szűrjük, majd foszforpentoxid fölött szárítjuk. 3-Amino-propil-(terc.butil)-foszfinsavat kapunk, amely 0,15 mól kristályvizet tartalmaz; op.: 253-255 °C.

A kiindulási anyagot a következőképpen állítjuk elő:

24,7 g izopropanol és 17,2 g trietilamin 35 ml dietiléterrel elkészített oldatát csepegtetve hozzáadjuk 30 g terc.butil-diklór-foszfin 100 ml dietiléterrel elkészített oldatához. A hőmérsékletet 5 és 10 ° között tartjuk. A szilárd anyagot szűrjük és a szűrletet bepároljuk. A nyers olajat desztillációval tisztítjuk. Olaj alakjában terc.butil-foszfonsav-izopropilész-

tert kapunk; f.p.: 82°/2 kPa, n_D^{20} = 1,4222.

15,7 g terc.butil-foszfonsav-izopropilésztert 6,3 ml akrilnitrilben oldunk és az oldathoz hozzáadunk 21 ml 0,25M nátrium-izopropilát oldatot. Az exoterm reakció befejeződése után (a hőmérséklet 100°-ra emelkedik) a szuszpenziót szűrjük, a szűrletet bepároljuk és a maradékot desztilláljuk. Olaj alakjában 2-ciano-etil-(terc.butil)-foszfinsav-izopropilésztert kapunk, f.p. 121°/8 Pa, n_D^{20} = 1,4480.

11,0 g 2-ciano-etil-(terc.butil)-foszfinsav-izopropilésztert 17,0 g ammónia és 1,7 g Raney nikkelt hozzáadásával 100 ml etanolban 5 órán át hidrogénezünk. A katalizátort kiszűrjük és az oldószert desztillációval eltávolítjuk. A nyers olajat golyós hűtővel végzett desztillációval tisztítjuk. Olaj alakjában 3-amino-propil-(terc.butil)-foszfinsav-izopropilésztert kapunk, f.p. 155°/1 Pa, n_D^{20} = 1,4600.

6. példa

7,0 g 3-amino-propil-(n-propil)-foszfinsav-izopropilésztert és 40 ml 20%-os sósavat egy éjjelen át a visszafolyatás hőmérsékletén kevertetünk. A reakcióelegyet szárazra pároljuk, metanolban felvesszük a maradékot és propilénoxiddal kezeljük. A fehér színű szilárd anyagot kiszűrjük és foszforpentoxid fölött szárítjuk. Így 3-amino-propil-(n-propil)-foszfinsavat kapunk, 0,1 mól kristályvíz-tartalommal. Op.: 210–213°.

A 3-amino-propil-(n-propil)-foszfinsav előállítható, ugyanebből a kiindulási anyagból, trimetil-szilil-bromiddal végzett szililezéssel és ezt követően propilénoxiddal, etanolban végzett kezeléssel is. Op.: 213–215°.

A kiindulási anyagokat:

– a 3-amino-propil-(n-propil)-foszfinsav-izopropilésztert, f.p. 155°/6 Pa, n_D^{20} = 1,4571;

– a 2-ciano-etil-(n-propil)-foszfinsav-izopropilésztert, f.p. 132°/40 Pa, n_D^{20} = 1,4470 és

– az n-propil-foszfonsav-izopropilésztert, f.p. 93°/2,8 kPa, n_D^{20} = 1,4241

hasonló módon állítjuk elő, amint ezt az előző példában leírjuk, n-propil-diklór-foszfinsavból kiindulva.

7. példa

7,73 g 3-amino-propil-(etil)-foszfinsav-izopropilésztert és 40 ml 20%-os sósav keverékét visszafolyató hűtő alatt forraljuk, kevertetés közben, 14 órán át. A tiszta oldatot szárazra pároljuk és a maradékot metanol/propilénoxid elegyből átkristályosítjuk. Fehér színű szilárd anyag alakjában 3-amino-propil-(etil)-foszfinsavat kapunk, op.: 233–239°.

¹H-NMR (D₂O): 0,4–1,8 (m, 9H, PCH₂CH₂ és PC₂H₃); 2,7 (t, 2H, NCH₂); 4,55 (s, 3H, OH, NH₂).

A kiindulási anyagokat a következőképpen állítjuk elő:

262 g etil-diklór-foszfint 1200 ml dietiléterben oldunk és az oldathoz kevertetés és jéggel való hűtés közben 5–10°-on hozzáadunk 370 ml izopropanol és 280 ml trietilamin 400 ml dietiléterrel elkészített oldatát. A reakció exoterm. 12 órán át 20°-on való kevertetés után a fehér csapadékot kiszűrjük és a szűrletet frakcionált desztillációnak vetjük alá. Színtelen folyadék alakjában etil-foszfonsav-izopropilésztert kapunk, f.p. 80–85°/26 kPa.

34 g etil-foszfonsav-izopropilésztert és 16,45 ml akrilnitril keverékéhez kevertetés közben hozzáadunk 40 ml izopropanolt, amely 0,25 mól nátrium-izopropilátot tartalmaz. A reakció exoterm. 1 órán át 20°-on való kevertetés után a keveréket frakcionáljuk. Színtelen olaj alakjában 2-ciano-etil-(etil)-foszforinsav-izopropilésztert kapunk, f.p. 102–104°/10 Pa.

34,1 g 2-ciano-etil(etil)-foszfinsav-izopropilészterhez, 500 ml izopropanolban, hozzáadunk 60 ml folyékony ammóniát és 6,8 g Raney nikkelt. A keveréket 80°-ra melegítjük fel és 100 bar nyomáson hidrogénnel kezeljük. 1,5 óra múlva a hidrogén-felvétel leáll. A reakcióelegyet szűrjük és a szűrletet ledesztilláljuk. Színtelen olaj alakjában 3-amino-propil-(etil)-foszfinsav-izopropilésztert kapunk, f.p. 75°/13 Pa.

8. példa

1,5 g 3-amino-propil-(fenil)-foszfinsavat 10 ml vízben és 7,9 ml 1N sósavban hidrogénnel kezelünk 0,2 g Nishimura katalizátor (Rh/PtO₂) jelenlétében. 1,2 óra elteltével a hidrogén-felvétel megszűnik. A reakcióelegyet szűrjük és a szűrletet szárazra pároljuk. A maradékot metanol/propilénoxid elegyből átkristályosítjuk. 1,2 g 3-amino-propil-(ciklohexil)-foszfinsavat kapunk, amely 0,4 mól sósavat tartalmaz, fehér színű szilárd anyag alakjában. Op.: 202–203°.

A kiindulási anyagokat a következőképpen állítjuk elő:

270 ml fenil-diklór-foszfint 1000 ml dietiléterben oldunk és az oldathoz kevertetés és hűtés közben (jéggel) hozzáadjuk 280 ml etanol és 280 ml trietilamin 500 ml dietiléterrel elkészített oldatát. 14 órán át 20°-on való kevertetés után a csapadékot kiszűrjük és a szűrletet frakcionáltan desztilláljuk. Színtelen folyadék alakjában fenil-foszfonsav-etilésztert kapunk, f.p. 83–85°/6 Pa.

42,45 g fenil-foszfonsav-etilésztert és 16,45 ml akrilnitril elegyéhez kevertetés közben hozzáadunk 5 ml 1M nátrium-etilátot. A reakció exoterm. 1 órán át 20°-on való kevertetés után a keveréket frakcionáltan desztilláljuk. Színtelen olaj alakjában 2-ciano-etil-(fenil)-foszfinsav-etilésztert kapunk, f.p. 134–136°/7 Pa.

22,72 g 2-ciano-etil-(fenil)-foszfinsav-etilésztert 400 ml etanolban oldunk és az oldathoz hozzáadunk 34 g folyékony ammóniát és 4,5 g Raney nikkelt. A keveréket 80°-ra melegítjük fel és 100 bar nyomáson hidrogénnel kezeljük. 30 perc után a hidrogén-felvétel megszűnik. A reakcióelegyet szűrjük és a szűrletet desztilláljuk. Színtelen olaj alakjában 3-amino-propil-(fenil)-foszfinsav-etilésztert kapunk, f.p. 110°/13 Pa.

6,83 g 3-amino-propil-(fenil)-foszfinsav-etilésztert és 30 ml 20%-os sósav elegyét kevertetés közben visszafolyató hűtő alatt forraljuk, 4 órán át. A tiszta oldatot szárazra pároljuk és a maradékot metanol/propilénoxidból átkristályosítjuk. Fehér színű szilárd anyag alakjában 3-amino-propil-(fenil)-foszfinsavat kapunk, op.: 298–300°.

9. példa

14,76 g (0,12 mól) 3-amino-propil-foszfonsav

és 96,72 g (0,6 mól) hexametil-diszilazán keverékét argon atmoszférában kevertetés közben visszafolyató hűtő alatt forraljuk 16 órán át; így oldatot kapunk. Ehhez az oldathoz visszafolyatás közben 60 ml dietilén-glikol-dimetilétert adunk és az oldatot további 2 órán át visszafolyató hűtő alatt forraljuk.

A reakcióelegyet 120°-ra hűtjük le és 20 perc alatt hozzáadunk 38,75 g (0,3 mól) N-etil-diizopropil-amint, majd 20 perc alatt 54,06 g (0,3 mól) izobutil-jodidot. A reakcióelegyet kevertetés közben 22 órán át melegítjük. 10°-ra való lehűlés után a fehér csapadékot kiszűrjük és a szűrletet csökkentett nyomáson bepároljuk. A tiszta oldatot lehűtjük, 300 ml diklórmetánnal hígítjuk és 3x100 ml 2N sósavval extraháljuk. Az egyesített sósavas kivonatot vákuumban szárazra pároljuk és 2x100 ml víz hozzáadásával ismét bepároljuk. Fehér színű szilárd anyagot kapunk, amelyet 600 ml acetonban szuszpendálunk és 1 órán át 20°-on kevertetünk. Szűréssel elkülönítjük a 3-amino-propil-(izobutil)-foszfinsav-hidrokloridot (25,3 g); op.: 149–155°.

200/100 ml n-propanol/aceton elegyből való átkristályosítás után tiszta 3-amino-propil-(izobutil)-foszfinsav-hidrokloridot kapunk; op. 154–156°. 15,4 g 3-amino-propil-(izobutil)-foszfinsav-hidrokloridot 75 ml metanolban oldunk és a kevertetés közben hozzáadunk 300 ml propilénoxidot. Egy éjjelen át 4°-on való állás után fehér színű szilárd anyag csapódik ki.

A csapadékot szűréssel összegyűjtjük és n-propanolból átkristályosítjuk. Tiszta 3-amino-propil-(izobutil)-foszfinsavat kapunk, op. 250–253° (bomlik).

10. példa

A 9. példában leírtakhoz hasonlóan n-bróm-hexánnal 130°-on 22 órán át végzett reakcióban 3-amino-propil-(n-hexil)-foszfinsavat kapunk; op.: 196–198° (hidroklorid alakban); a szabad vegyület op.-ja 242–246°.

11. példa

A 9. példában leírtakhoz hasonló módon allilbromiddal végzett reakcióval (60°, 16 óra) 3-amino-propil-(allil)-foszfinsavat állítunk elő; op. 230–234° (bomlik), a hidroklorid op.-ja 140–142°.

12. példa

A 9. példában leírtakhoz hasonló módon n-brómpentánnal végzett reakcióval (120°, 16 óra) 3-amino-propil-(n-pentil)-foszfinsavat állítunk elő; op.: 232–236°, a hidroklorid op.-ja 192–194°.

13. példa

A 9. példában leírtakhoz hasonló módon n-brómheptánnal végzett reakcióval (120°, 16 óra) 3-amino-propil-(n-heptil)-foszfinsavat állítunk elő; op. 232–236° (bomlik); a hidroklorid op.-ja 190–192°.

14. példa

A 9. példában leírtakhoz hasonló módon n-bróml-buténnal végzett reakcióval (95°, 16 óra) 3-amino-propil-(but-3-enil)-foszfinsavat állítunk elő; op. 215–220°; a hidroklorid op.-ja 170–172°.

15. példa

A 9. példában leírtakhoz hasonló módon n-brómdékánnal végzett reakcióban (120°, 20 óra) 3-amino-propil-(n-decil)-foszfinsavat állítunk elő; op. 225–230°, a hidroklorid op.-ja 185–190°.

16. példa

A 9. példában leírtakhoz hasonló módon l-bróm-3-metil-butánnal végzett reakcióban (120°, 22 óra) 3-amino-propil-(izopentil)-foszfinsavat állítunk elő, op. 238–240° (bomlik); a hidroklorid op.-ja 159–161°.

17. példa

A 9. példában leírtakhoz hasonló módon brómmetil-ciklopropánnal végzett reakcióval (100°, 22 óra) 3-amino-propil-(ciklopropil-metil)-foszfinsavat (x 0,16 H₂O) állítunk elő, op.: 235–238° (bomlik); a hidroklorid op.-ja 144–146°.

18. példa

A 9. példában leírtakhoz hasonló módon l-metil-3-amino-propil-foszfonsav és n-butyl-bromid 100°-on, 48 órán át végzett reakciójával (1-metil-3-amino-propil)-(n-butyl)-foszfinsav x 0,2H₂O-t állítunk elő, op.: 212–215°; a hidroklorid op.-ja 137–139°.

19. példa

A 9. példában leírtakhoz hasonló módon 5-jód-pent-2-in reagáltatásával (60°, 16 óra) 3-amino-propil-(pent-3-inil)-foszfinsav x 0,2H₂O-t állítunk elő, op. 220–224° (bomlik); a hidroklorid op.-ja 174–176°.

20. példa

A 9. példában leírtakhoz hasonló módon 4-jód-but-1-in reagáltatásával (90°, 16 óra) 3-amino-propil-(but-3-inil)-foszfinsavat állítunk elő; op. 214–218°, a hidroklorid op.-ja 148–150°.

21. példa

A 9. példában leírtakhoz hasonló módon (2-bróm-etoxi)-etán reagáltatásával (100°, 16 óra) 3-amino-propil-(2-etoxi-etil)-foszfinsav x 0,14H₂O-t állítunk elő; op. 202–208°.

22. példa

A 9. példában leírtakhoz hasonló módon 2-metil-butyl-jodid reagáltatásával 100°, 16 óra) 3-amino-propil-(2-metil-butyl)-foszfinsav x 0,1H₂O-t állítunk elő; op. 248–254°.

A 2-metil-butyl-jodid a következőképpen állítható elő.

17,63 g (0,20 mól) 2-metil-butanolt lassan, 20 perc alatt kevertetés közben hozzáadunk egy keverékhez, amely 43,3 g (0,227 mól) toluol-p-szulfonilkloridot tartalmaz 20 ml száraz piridinben, miközben a hőmérsékletet külső hűtéssel 25° alatt tartjuk. 2 órán át 20°-on való kevertetés után a keveréket jégcs vízbe öntjük és éterrel extraháljuk. Az éteres réteget ezt követően egymás után 2N kénsavval, vízzel és telített nátrium-hidrogénkarbonát oldattal mossuk. Nátriumszulfát fölött való szárítás, szűrés és bepárlás után (vákuumban) sárga olaj

alakjában 2-metil-butil-toluol-p-szulfonátot kapunk.

45,99 g (0,189 mól) 2-metil-butil-p-szulfonátot 290 ml acetonban oldunk, az oldathoz 34,7 g (0,23 mól) nátrium-jodidot adunk 20°-on és az elegyet 2 órán át visszafolyató hűtő alatt forralva kevertetjük. 0°-ra való lehűtés után a kivált nátrium-toluol-p-szulfonátot szűrővel eltávolítjuk és az oldószert 15 cm-es Vigreux-oszlopon atmoszféra nyomáson ledesztilláljuk.

A nyers terméket éterben oldjuk és 10%-os nátrium-tioszulfát oldattal mossuk, nátriumsulfát fölözt szárítjuk és kiszűrjük. Az oldószert 15 cm-es Vigreux-oszlopon ledesztilláljuk, majd frakcionált desztillációt végzünk. Így 2-metil-butil-jodidot kapunk, fp. 93°/200 mbar.

23. példa

A 9. példában leírtakhoz hasonló módon 3-etoxi-propil-jodid reagáltatásával (130°, 16 óra) 3-amino-propil-(3-etoxi-propil)-foszfinsavat (x 0,1H₂O) kapunk, op.: 210–218°; a hidroklorid op.-ja 161–165°.

A 3-etoxi-propil-jodidot a következőképpen állíthatjuk elő.

20,8 g (0,20 mól) 3-etoxi-propanolt lassan, 20 perc alatt kevertetés közben hozzáadunk 43,3 g (0,227 mól) p-toluol-szulfonilklorid és 20 ml száraz piridin keverékéhez. A reakcióelegy hőmérsékletét külső hűtéssel 20°-on tartjuk. 2 órán át 20°-on való kevertetés után a keveréket jeges vízbe öntjük és éterrel extraháljuk. Az éteres réteget 2N kénsavval, vízzel és telített nátrium-hidrogénkarbonát oldattal mossuk. Nátriumsulfát fölözt való szárítás, szűrés és vákuumban végzett bepárlás után sárga olaj alakjában kapjuk a 3-etoxi-propil-p-toluol-szulfonátot.

51,5 g (0,199 mól) 3-etoxi-propil-p-toluol-szulfonátot és 36,5 g (0,243 mól) nátrium-jodidot 250 ml acetonban oldunk és az oldatot 2 órán át visszafolyató hűtő alatt kevertetjük. 10°-ra való lehűtés után a kivált nátrium-p-toluol-szulfonátot szűrővel eltávolítjuk és az oldószert 15 cm-es Vigreux-oszlopon atmoszféra nyomáson ledesztilláljuk. A nyers terméket éterben oldjuk és 10%-os nátrium-tioszulfát oldattal mossuk. A terméket nátrium-sulfát fölözt szárítjuk, szűrjük és az oldószert 15 cm-es Vigreux-oszlopon ledesztilláljuk, majd frakcionált desztillációt végzünk. Így 3-etoxi-propil-jodidot kapunk, fp. 97°/40 mbar.

24. példa

A 9. példában leírtakhoz hasonló módon 3-metoxi-propil-jodiddal végzett reakcióban (115°, 40 óra) 3-amino-propil-(3-metoxi-propil)-foszfinsav x 0,25 H₂O-t kapunk; op.: 197–203°, a hidroklorid op.-ja 146–148°.

25. példa

A 9. példában leírtakhoz hasonló módon 1-bróm-2-butin reagáltatásával (90°, 16 óra) 3-amino-propil-(but-2-inil)-foszfinsav x 1,2H₂O-t kapunk; op. 110–115°, a hidroklorid op.-ja 154–158°.

26. példa

A 9. példában leírtakhoz hasonló módon [2-(2-etoxi-etoxi)-etil]-jodid reagáltatásával 3-amino-

propil-[2-(2-etoxi-etoxi)-etil]-foszfinsavat kapunk (x 0,16H₂O); op. 215–225°.

27. példa

A 9. példában leírtakhoz hasonló módon, 4,4,4-trifluor-butil-jodid reagáltatásával (95°, 16 óra) 3-amino-propil-(4,4,4-trifluor-butil)-foszfinsavat kapunk, op. 237–241° (bomlik); a hidroklorid op.-ja 144–146°.

28. példa

A 9. példában leírtakhoz hasonló módon 2-fenil-etil-bromid reagáltatásával (120°, 16 óra) 3-amino-propil-(2-fenil-etil)-foszfinsavat állítunk elő, op. 265–270°.

29. példa

A 9. példában leírtakhoz hasonló módon metallil-kloriddal végzett reakcióval (63°, 24 óra) 3-amino-propil-(2-metallil)-foszfinsavat állítunk elő; op. 140–143°.

30. példa

2,4 g 3-benziloxikarbonil-amino-propil-(dodecil)-foszfinsavat 50 ml 36%-os sósavban oldunk és az oldatot 3 órán át visszafolyató hűtő alatt forraljuk. Ezen idő alatt fehér csapadék keletkezik. Szobahőmérsékletre való lehűlés után a savat forgó bepárlóban 6x 50 ml vízzel végzett kodesztillációval eltávolítjuk.

A nyers terméket ezután 50 ml etanolban oldjuk és 5 ml propilénoxiddal kevertetjük. Szűrés és szárítás után fehér színű szilárd anyag alakjában 3-amino-propil-(dodecil)-foszfinsavat kapunk, op. 175–177°. ³¹P-NMR: 43,0 ppm (NaOD).

A kiindulási anyagot a következőképpen állíthatjuk elő:

1,30 g dodecánt 6 ml száraz toluolban oldunk és az oldatot argon atmoszférában 80°-ra melegítjük fel. Ehhez az oldathoz 15 perc alatt hozzáadunk egy szuszpenziót, amely 30 ml száraz toluolban 2,0 g 3-benziloxikarbonilamino-propil-foszfonsavat és 0,6 g terc.butil-ciklohexil-perdikarbonátot tartalmaz. A reakcióelegyet ezután 2 órán át 80°-on kevertetjük. A gyök-imiciátorból további 0,6 g-t adagolunk és a kevertetést 80°-on 2 órán át folytatjuk. A reakcióelegyet ezután szobahőmérsékletre hűtjük le és az oldószert forgó bepárló segítségével eltávolítjuk. A maradékot petroléterrel eldörzsöljük (60–80°), a szuszpenziót szűrjük és a terméket szárítjuk. Fehér színű szilárd anyag alakjában 3-benziloxikarbonilamino-propil-(dodecil)-foszfinsavat kapunk, op. 115–116°. ³¹P-NMR: delta- +58,7 ppm (CDCl₃).

31. példa

5,7 g (0,0224 mól) 3-amino-propil-(benzil)-foszfinsav-izopropilésztert 50 ml kloroformban oldunk, az oldathoz 9,91 ml (0,09–22 mól) trimetil-szililbromidot adunk és a hőmérsékletet 44°-ra emeljük. A reakcióelegyet 4 órán át 50°-on, majd egy éjjelen át szobahőmérsékleten kevertetjük.

A kloroform és a trimetil-szililbromid felesleg csökkentett nyomáson való eltávolításával olajat kapunk, amelyet izopropanolban felveszünk, 20 ml

propilénoxid hozzáadása mellett. 10 percen át való kevertetés után fehér színű szilárd anyag csapódik ki a szilárd anyagot kiszűrjük és foszforpentoxid fölött szárítjuk. 3-amino-propil-benzil-foszfinsavat kapunk, op. 278–280°C.

A kiindulási anyag benzil-diklór-foszfinsavból állítható elő benzil-foszfonsav-izopropilészteren át; f.p. 113° (1 mbar); ebből 2-ciano-etil-benzil-foszfinsav-izopropilésztert (op. 69–72°) és 3-amino-propil-benzil-foszfinsav-izopropilésztert (f.p. 113°/1 mbar) állítunk elő.

32. példa

10 mmól (1,23 g) 3-amino-propil-foszfonsavat 10,4 ml (50 mmól) hexametil-diszilazánban szuszpendálunk és a szuszpenziót 24 órán át visszafolytató hűtő alatt argon atmoszférában forraljuk. A kapott tiszta oldathoz 5 ml dietilénglikol-dimetilétert adunk és a keveréket további 2 órán át melegítjük, majd 0°C-ra hűtjük le. 8,5 ml (50 mmól) N-etil-N,N-diizopropilamint adunk az elegyhez, majd lassan, 40 perc alatt 3,8 ml (50 mmól) propargil-bromidot. Az elegyet 1 órán át 0°C-on és 4 órán át szobahőmérsékleten kevertetjük, szűrjük és nagyvákuumban bepároljuk. A maradékot 10 ml diklórmetánban oldjuk és 3x10 ml 1N sósav-oldattal extraháljuk. A vizes réteget nagyvákuumban bepároljuk és a kapott maradékot 0°-on 4 ml metanolban oldjuk. 1 óra alatt 20 ml propilénoxidot adunk a rendszerhez, mire nyers termék csapódik ki. Kromatografálással (Merck 230–400 ASTM szilikagél, metanol) és átkristályosítással (metanol/éter) 3-amino-propil-propargil-foszfinsavat kapunk, op. 172–173°.

33. példa

0,90 g (4,0 mmól) 3-amino-propil-dietoximetil-foszfinsavat 10 ml jégcetben oldunk 0°-on és az oldathoz hozzáadunk 0,38 ml (4,4 mmól) etán-1,2-ditolt, majd 5 perc alatt 2 ml cc. sósavat. A keveréket hagyjuk szobahőmérsékletre felmelegedni, majd 18 órán át kevertetjük. Az ecetsavat és a sósavat nagyvákuumban eltávolítjuk, a maradékot kromatografáljuk (Opti-Up^R C12 50%, víz) és metanolból átkristályosítjuk. Így 3-amino-propil-(1,3-ditiolan-2-il)-foszfinsavat kapunk, op. 272–274°.

34. példa

590 mg (2,20 mmól) lítiumhidroxid-monohidrátot 1,1 ml vízben oldunk és az oldathoz hozzáadunk 2 mmól 3-amino-butyl-dietoxi-metil)-foszfinsav-etilészter 2,1 ml etanollal elkészített oldatát, majd 1 ml vizet. Az elegyet 48 órán át szobahőmérsékleten kevertetjük, majd vákuumban bepároljuk. A képződött csapadék feloldására 3 ml vizet adagolunk. Ezután lassan 85 mg 84%-os foszforsavat adagolunk és a szuszpenziót 18 órán át szobahőmérsékleten kevertetjük. A csapadékot Celite-n szűrjük, majd a szűrletet szárazra pároljuk, kromatografáljuk a maradékot (Opti-Up^R C12 50%, H₂O) és etanolból átkristályosítjuk. Így 3-amino-butyl-(dietoxi-metil)-foszfinsavat kapunk, op. 225–228°.

a kiindulási anyagot a következőképpen állíthatjuk elő:

2,7 g trimetil-szilil-dietoxi-metil-foszfonsav-

etilészter és 0,7 g metil-vinil-keton keverékét 1 órán át nitrogén atmoszférában 50°-on tartjuk. Ezután 10 ml vizet adagolunk és az elegyet további 30 percen át kevertetjük. A maradékot 3x50 ml kloroformmal extraháljuk, a szerves fázisokat egyesítjük, magnéziumsulfát fölött szárítjuk, szűrjük és szárazra pároljuk. A maradékot desztillálva 3-oxo-butyl-(dietoxi-metil)-foszfinsav-etilésztert kapunk, f.p. 130–135° (13,6 mbar).

5 1,0 g 3-oxo-butyl-(dietoxi-metil)-foszfinsav-etilészter, 2,85 g ammóniumacetát és 0,16 g nátriumcianobórhidrid 20 ml metanollal elkészített keverékét 2,5 órán át kevertetjük. Egy éjjelen át való állás után a pH-t 2N sósavval 5,6-ra állítjuk be. A keveréket ezután szárazra pároljuk. 20 ml vizet adagolunk és a keveréket háromszor mossuk 20–20 ml dietiléterrel. A vizes réteget káliumhidroxiddal pH 12-re állítjuk be és 4x25 ml kloroformmal extraháljuk. A szerves rétegeket egyesítjük, szárítjuk, szűrjük és szárazra pároljuk. Így 3-amino-butyl-(dietoxi-metil)-foszfinsav-etilésztert kapunk; ³¹P-NMR spektrum: delta = +46,0 ppm (CDCl₃).

35. példa

5 25 Hasonló módon, lítiumhidroxiddal vizes etanolban végzett elszappanosítással 3-amino-1-(p-klór-fenil)-propil-(dietoxi-metil)-foszfinsavat kapunk, sárga olaj alakjában.

30 ¹H-NMR (CDCl₃); delta: 7,2–7,4 (m, 4), 4,1 (d, 1, J=6,5Hz), 3,7 (m, 2H), 3,6 (m, 2H), 3,3 (t, 1, J=7,5Hz), 3,1 (m, 2), 3,0 (m, 4), 2,7 (m, 2), 2,2 (széles, 2), 1,2 (m, 6).

35 A kiindulási anyagot, a 3-amino-1-(p-klór-fenil)-propil-(dietoxi-metil)-foszfinsav-etilésztert a következőképpen állíthatjuk elő.

40 25,8 g dietoxi-metil-foszfinsav-etilészter, 18,0 g 4-klór-cinnamoil-nitril és 100 ml etanol elegyét 0–5°-on csepegtetve hozzáadjuk, kevertetés közben, 1,2 g nátriumhidrid (50%-os ásványolajos szuszpenzió) 30 ml etanollal elkészített oldatához. Az etanolt ezután ledesztilláljuk, a maradékot 100 ml kloroformban oldjuk és az oldatot 2x25 ml vízben mossuk. A szerves fázist ezután magnéziumsulfát fölött szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. Olaj alakjában 20 g 1-(p-klór-fenil)-2-ciano-etil-(dietoxi-metil)-foszfinsav-etilésztert kapunk. ³¹P-NMR, delta = +37,8 és +37,9 ppm (CDCl₃).

50 20,0 g 1-(p-klór-fenil)-2-ciano-etil-(dietoxi-metil)-foszfinsav-etilésztert 131 g 8%-os etanolos ammónia-oldatban oldunk és az oldatot 85 ml etanolban 8,5 ml Raney-nikkelrel kevertetjük és a hidrogénfelvétel megszűnéséig hidrogénezzük. Szűrővel és bepárlással olaj alakjában 3-amino-1-(p-klór-fenil)-propil-(dietoxi-metil)-foszfinsav-etilésztert kapunk.

36. példa

60 0,05 g lítiumhidroxid-monohidrátot 7,7 ml vízben oldunk és kevertetés közben ehhez az oldathoz hozzáadunk 4,37 g 3-amino-propil-(di-n-propiloxi-metil)-foszfinsav-etilészter 16,2 ml etanollal elkészített oldatát. Enyhén exoterm reakció megy végbe és a reakcióelegy zavarossá válik. További 2 ml vizet adagolunk és a tiszta oldatot szobahőmérsékleten 5 napon át kevertetjük. Ezután a keveréket 55°-on be-

töményítjük, a maradékot vízben újra feloldjuk és 3x10 ml diklórometánnal extraháljuk. A vizes réteget ismét szárazra pároljuk és a maradékot 20 ml vízben oldjuk, majd 0,51 ml 85%-os foszforsavval kezeljük. Egy éjjelen át való kevertetés után a szilárd anyagot szűrővel eltávolítjuk. A szűrletet bepárlása és a maradék etanol/éter elegyből való kristályosítása útján fehér színű szilárd anyag alakjában 3-amino-propil-(di-n-propiloxi-metil)-foszfinsavat kapunk, op. 223–225°.

A kiindulási anyagot a következőképpen állíthatjuk elő:

6,6 g hipofosforosav (95%-os vizes oldat) és 96 g ortohangyasav-tri-n-propilészter keverékéhez 0,77 ml trifluorecetsavat adunk. A kétfázisú elegyet szobahőmérsékleten 48–72 órán át kevertetjük, amíg a reakció befejeződik. Ez ³¹P-NMR-rel vagy vékonyrétegekromatográfiával követhető. A reakcióelegyet 200 ml diklórometánnal hígítjuk és 2x150 ml telített vizes nátriumhidrogénkarbonát oldattal mossuk. A diklórometános réteget vízmentes magnéziumszulfát fölött szárítjuk és az oldószert vákuumban eltávolítjuk. Szintelen olajat kapunk, amelyből desztillációval a di-n-propiloxi-metil-foszfonsav-n-propilésztert kapjuk; f.p. 45/2x10⁻⁴ mbar.

Nátriumetilát absz. etanollal elkészített oldatát (0,48 g fém nátrium 15 ml absz. etanolban) 0°-ra hűtjük, nitrogén vagy argon atmoszférában. Ezután hozzáadjuk 2,72 g akrilnitril és 12,2 g di-n-propiloxi-metil-foszfonsav-n-propilészter 50 ml absz. etanollal elkészített oldatát olyan sebességgel, hogy a hőmérséklet ne emelkedjék 5° fölé. Az adagolás befejezése után az oldatot hagyjuk szobahőmérsékletre felmelegedni és egy éjjelen át kevertetjük. 1,22 g jégceget hozzáadása után a reakcióelegyet vákuumban betöményítjük. A maradékot megosztjuk etilacetát és íz között és a szerves fázist elkülönítjük. Vízmentes magnéziumszulfát fölött való szárítás után az oldószert vákuumban ledesztilláljuk. Így szintelen olaj alakjában 2-ciano-etil-(di-n-propiloxi-metil)-foszfinsav-etilésztert kapunk.

4,35 g 2-ciano-etil-(di-n-propiloxi-metil)-foszfinsav-etilészter, 10 g ammónia és 2,3 g Raney-nikkel keverékét 170 ml etanolban 10,5 órán át hidrogénezzük. A katalizátort kiszűrjük és az oldószert desztillációval eltávolítjuk. A nyers olajat desztillációval tisztítjuk. Szintelen olaj alakjában 3-amino-propil-(di-n-propiloxi-metil)-foszfinsav-etilésztert kapunk.

37. példa

A 36. példában leírthoz hasonló módon 3-amino-propil-(diizopropil-oxi-metil)-foszfinsavat állíthatuk elő; op. 175° (bomlik).

A kiindulási anyagokat:

- a diizopropiloxi-metil-foszfonsav-izopropilésztert (f.p. 48°, 2 x 10⁻⁴ mbar),
- a 2-ciano-etil-(diizopropiloxi-metil)-foszfinsav-etilésztert és
- a 3-amino-propil-(diizopropiloxi-metil)-foszfinsav-etilésztert a 38. példában leírt módon állítjuk elő, hipofosforosavból és ortohangyasav-triizopropilészterből.

38. példa

A 36. példában leírtakhoz hasonló módon 3-amino-propil-(di-n-butiloxi-metil)-foszfinsavat állíthatunk elő, op. 221–224°.

5 A kiindulási anyagokat:

- a di-n-butiloxi-metil-foszfonsav-n-butilésztert (f.p. 75°), 2,0 x 10⁻⁴ mbar),
- a 2-ciano-etil-(di-n-butiloxi-metil)-foszfinsav-etilésztert és

10

- a 3-amino-propil-(di-n-butoxi-metil)-foszfinsav-etilésztert a 38. példában leírt módon állítjuk elő, hipofosforosavból és ortohangyasav-tri-n-butilészterből.

15

39. példa

0,57 g lítiumhidroxid-monohidrátot 10 ml vízben oldunk és az oldathoz kevertetés közben hozzáadjuk 2,0 g 3-amino-propil-(tetrahidro-furan-2-il)-foszfinsav-etilészter 20 ml etanollal elkészített oldatát. Enyhén exoterm reakció zajlik le és a reakcióelegy zavarossá válik. További 5 ml vizet adagolunk, mire az oldat kitisztul. Az oldatot 3 napon át szobahőmérsékleten kevertetjük. Ez idő elteltével a reakcióelegyet vákuumban 55°-on betöményítjük. A maradékot vízben újra feloldjuk és 3x10 ml diklórometánnal mossuk. A vizes réteget újra szárazra pároljuk és a maradékot 10 ml vízben oldjuk, majd 0,65 ml 85%-os foszforsavval -- 2 ml vízben -- kezeljük. Egy éjjelen át való kevertetés után a szilárd anyagot szűrővel eltávolítjuk. A szűrlet bepárlásával és a maradék metanol/éter elegyből való kristályosításával 3-amino-propil-(tetrahidrofuran-2-il)-foszfinsavat kapunk -- o.p. 222–223° (bomlik) --, fehér színű szilárd anyag alakjában.

20

25

30

A kiindulási anyag dietoxi-metil- vagy dietoxi-etil-foszfonsavból állítható elő, a következők szerint:

35

12,7 g dietoximetil-foszfonsav-etilésztert és 6,95 g 4-klór-butanalt 10 ml absz. etanolban oldunk, és az oldatot közömbös gáz atmoszférában 0°-ra hűtjük le. Csepegtetve etanolos nátrium-etilát oldatot adagolunk (amelyet 1,5 g fém nátriumból és 20 ml absz. etanolból állítottunk elő), olyan ütemben, hogy a hőmérséklet ne emelkedjék 5° fölé. Az adagolás befejezése után a reakcióelegyet szobahőmérsékletre melegítjük fel és 20 órán át kevertetjük. Ez idő elteltével szuszpenzió keletkezik; az oldószert vákuumban eltávolítjuk. A maradékot diklórometán/víz elegyben oldjuk és a szerves réteget elkülönítjük, majd további 20 órán át kevertetjük. Ez idő elteltével szuszpenzió keletkezik; az oldószert vákuumban eltávolítjuk. A maradékot diklórometán/víz elegyben oldjuk és a szerves réteget elkülönítjük, majd további 20 ml vízzel mossuk. Vízmentes magnéziumszulfát fölött való szárítás és az oldószert vákuumban való eltávolítása után O-etil-P-dietoximetil-tetrahidrofuran-2-il-foszfinsavat kapunk, f.p. 125°/10⁻² Mbar.

40

45

50

55

60

5,32 g O-etil-P-dietoximetil-tetrahidrofuran-2-il-foszfinsavat 50 ml 6,0M vizes sósavban szuszpendálunk és a szuszpenziót 16 órán át 100°-on tartjuk. Ezután az oldatot vákuumban szárazra pároljuk és a maradékot vákuumban 5x20 ml vízzel, majd 5x20 ml vízzel és ezt követően 5x10 ml absz. etanollal újra ledesztilláljuk. A maradékot nagyvákuumban szo-

65

bahőmérsékleten foszforpentoxid fölött szárítjuk. Így P-tetrahidrofuran-2-il-foszfonsavat kapunk.

¹H-NMR (CDCl₃), delta: 11,24 (1H, s, D₂O-val kicserélhető), 6,97 (1H, d, J=557Hz), 4,07 (1H, a), 3,90 (2H, t, CH₂O), 2,15 (2H, m), 1,99 (2H, m).

2,6 g P-tetrahidrofuran-2-il-foszfonsavat 20 ml vízmentes diklórmetánban oldunk és az oldatot közömbös gáz atmoszférában 5°-ra hűtjük, majd 2,03 g trietilamint adunk hozzá. Csepegtetve 2,17 g klórhangyasav-etilésztert adagolunk diklórmetánban oldva, mire exoterm reakció és gázfejlődés lép fel. A szuszpenziót szobahőmérsékletre melegítjük és 3 órán át kevertetjük. A reakcióelegyet ezután diklórmetánnal hígítjuk és vízzel mossuk. A szerves fázist vízmentes magnéziumsulfát fölött szárítjuk és az oldószert vákuumban eltávolítjuk. Így P-tetrahidrofuran-2-il-foszfonsav-etilésztert kapunk, f.p. 90°/8x10⁻² mbar).

0,68 g akrilnitril és 2,11 g tetrahidrofuran-2-il-foszfonsav-etilésztert keverékét 5 ml absz. etanolban 0°-ra hűtjük le, argon atmoszférában és csepegtetve a reakcióelegyhez adunk egy etanos nátriumetilát oldatot (amelyet 0,15 g fém nátriumból és 15 ml absz. etanoból állítottunk elő), olyan sebességgel, hogy a hőmérséklet ne emelkedjék 5° fölé (a reakció rendkívül exoterm). Az adagolás befejezése után a reakcióelegyet 30 percen át szobahőmérsékleten kevertetjük, és hozzáadunk 0,4 g jégecetet. Az oldószert vákuumban eltávolítjuk és a maradékot megosztjuk diklórmetán és víz között. A szerves réteget vízmentes magnéziumsulfát fölött szárítjuk és vákuumban eltávolítjuk. Így 2-ciano-etil-(tetrahidrofuran-2-il)-foszfinsav-etilésztert kapunk.

¹H-NMR (CDCl₃), delta: 4,15 (3H, m), 3,90 (2H, m), 2,72 (2H, m, CH₂CN), 2,34-1,87 (6H, m), 1,32 (3H, m, CH₃).

2-ciano-etil-(tetrahidrofuran-2-il)-foszfinsav-etilésztert 10 tömeg% ammóniát tartalmazó absz. etanos oldatát Raney-nikkel fölött hidrogénezzük 2,5 órán át. A katalizátort szűrővel eltávolítjuk és a zoldószert vákuumban ledesztilláljuk. Így 3-amino-propil-(tetrahidrofuran-2-il)-foszfinsav-etilésztert kapunk.

¹H-NMR (CDCl₃), delta: 4,24 (4H, m), 3,95 (1H, m), 2,88 (2H, D₂O hozzáadására élesebbé válik, CH₂NH₂), 2,40-1,75 (6H, m), 1,32 (3H, t).

2,10 g 1,1-dietoxietil-foszfonsav-etilésztert és 1,06 g 4-klór-butanal 10 ml absz. etanollal elkészített oldatát közömbös gáz atmoszférában 0°-ra hűtjük le. Csepegtetve etanos nátriumetilát oldatot adagolunk (amelyet 0,23 g fém nátriumból és 20 ml absz. etanoból állítottunk elő) olyan sebességgel, hogy a hőmérséklet ne emelkedjék 5° fölé. Az adagolás befejezése után a reakcióelegyet szobahőmérsékletre melegítjük fel és 20 órán át kevertetjük. Ez idő után szuszpenzió képződik és az oldószert vákuumban eltávolítjuk. A maradékot diklórmetán/víz elegyben oldjuk, a szerves réteget elkülönítjük és további 20 ml vízzel mossuk. A szerves fázist vízmentes magnéziumsulfáttal szárítjuk. Vákuumban végzett bepárlás után tiszta olaj alakjában 1,1-dietoxi-etil-(tetrahidrofuran-2-il)-foszfinsav-etilésztert kapunk, f.p. 110°/10⁻² mbar.

1 g 1,1-dietoxietil-(tetrahidrofuran-2-il)-foszfinsav-etilésztert 10 ml diklórmetánban oldunk,

amely 1 tömeg% etanol tartalmaz és az oldathoz 0,71 g trimetil-szilil-kloridot adunk. Az enyhén zavaros oldatot egy éjjelen át szobahőmérsékleten kevertetjük; a vékonyrétegekromatográfia eredménye ekkor azt jelzi, hogy a reakció befejeződött. Az oldószert vákuumban eltávolítjuk; így szintelen olajat kapunk, amelyből desztillációval P-tetrahidrofuran-2-il-foszfonsav-etilésztert nyerhetünk ki; f.p. 90°/8x10⁻² mbar.

A tetrahidrofuran-2-il-foszfonsav-etilésztert további feldolgozását — 2-ciano-etil-(tetrahidrofuran-2-il)-foszfinsav-etil-észterre és 3-amino-propil-(tetrahidrofuran-2-il)-foszfinsav-etilészterre — ugyanúgy végezzük, amint ezt a 41. példában leírtuk.

40. példa

2,46 g 3-amino-propil-foszfonsavat 20 ml hexametil-diszilazánban szuszpendálunk és a szuszpenziót 24 órán át közömbös gáz atmoszférában visszafolyató hűtő alatt forraljuk. A kapott tiszta oldatot szobahőmérsékletre hűtjük és hozzáadunk 14,8 g frissen desztillált n-butiraldehidet. Exoterm reakció játszódik le, amelynek során a reakcióelegy hőmérséklete kb. 60°C-ra emelkedik. A reakcióelegyet 1 órán át 10 és 60° közötti hőmérsékleten kevertetjük. Szobahőmérsékletre való lehűlés után az illékony anyagokat vákuumban eltávolítjuk; így szintelen olajat kapunk. Ezt az olajat vízben oldjuk és szobahőmérsékleten 1 órán át kevertetjük, majd a vizes réteget 55°-on szárazra pároljuk. Félig-szilárd maradékot kapunk, amelyet 50 ml 2,0M vizes sósavban oldunk és 3x100 ml diklórmetánnal, majd 100 ml éterrel mosunk. A víz eltávolítása után a fehér színű szilárd anyagot 10x50 ml vízzel, majd 10x50 ml absz. etanollal együtt desztillációnak vetjük alá. A maradék etanoból való kristályosításával 3-amino-propil-(1-hidroxi-butil)-foszfinsav-hidrokloridot kapunk, op. 154-160°. A hidrokloridot propilénoxid/etanol eleggyel kezeljük vagy Dowex 50Wx8 (14-41 mesh) ioncserélő oszlopon vezetjük át. Így fehér színű szilárd anyag alakjában 3-amino-propil-(1-hidroxi-butil)-foszfinsavat kapunk, op. 187-188°.

41. példa

A 40. példában leírthoz hasonló módon 3-amino-propil-(1-hidroxi-izobutil)-foszfinsav-hidrokloridot (op. 105°, bomlik) és 3-amino-propil-(1-hidroxi-izobutil)-foszfinsavat (op. 122-123°) állítunk elő, izobutiraldehiddel 1 órán át végzett reakcióval.

42. példa

A 40. példában leírthoz hasonló módon 3-amino-propil-(1-hidroxi-etil)-foszfinsav-hidrokloridot (op. 153-154°) és 3-amino-propil-(1-hidroxi-etil)-foszfinsavat (op. 255-256°) állítunk elő, acetaldehiddel 0-15°-on 1 órán át végzett reagáltatással.

43. példa

A 40. példában leírthoz hasonló módon 3-amino-propil-(1-hidroxi-benzil)-foszfinsav-hidrokloridot (op. 173-174°) és 3-amino-propil-(1-hidroxi-benzil)-foszfinsavat (op. 139-140°) állítunk elő frissen desztillált benzaldehiddel 40-60°-on 1 órán át

végzett reakcióval.

44. példa

A 40. példában leírthoz hasonló módon 3-amino-propil-(1-hidroxi-4,4,4-trifluor-butil)-foszfinsav-hidrokloridot (op. 139,5–140°) és 3-amino-propil-(1-hidroxi-4,4,4-trifluor-butil)-foszfinsavat (op. 226–227°) állítunk elő, 4,4,4-trifluor-butanallal 20°-on 1 órán át végzett reagáltatással.

45. példa

A 40. példában leírthoz hasonló módon 3-amino-propil-[1-hidroxi-(Z)-2-fluor-but-2-enil]-foszfinsav-hidrokloridot (op. 110–112°) és 3-amino-propil-[1-hidroxi-2-fluor-(Z)-but-2-enil]-foszfinsavat (op. 121–122°) állítunk elő (Z)-2-fluor-krotonaldehyddel 1 órán át 0°-on végzett reakcióval (a reakció nagyon exoterm).

46. példa

A 40. példában leírthoz hasonló módon 3-amino-propil-(1-hidroxi-1-ciklopropil-metil)-foszfinsav-hidrokloridot (op. 135–136°) és 3-amino-propil-(1-hidroxi-1-ciklopropil-metil)-foszfinsavat állítunk elő, 1-formil-ciklopropánnal 1 órán át 20°-on végzett reakcióval.

¹H-NMR (D₂O), delta: 2,90 (3H, d és t, CHO, CH₂CH₂), 1,77 (4H, m), 0,89 (2H, m, CH), 0,49 (2H, m, CH), 0,49 (2H, m, CH₂), 0,22 (2H, m, CH₂).

47. példa

A 40. példában leírthoz hasonló módon 3-amino-propil-[1-hidroxi-1-(2-metil-tio-ciklopropil)-metil]-foszfinsav-hidrokloridot (op. 100°, bomlik) és 3-amino-propil-[1-hidroxi-1-(2-metil-tio-ciklopropil)-metil]-foszfinsavat (op. 105–106°) állítunk elő, 1-formil-2-metil-tio-ciklopropánnal 40–60°-on 1 órán át végzett reakcióval.

48. példa

A 40. példában leírthoz hasonló módon 3-amino-propil-(1-hidroxi-1-ciklobutil-metil)-foszfinsav-hidrokloridot (op. 167–168°) és 3-amino-propil-(1-hidroxi-1-ciklobutil-metil)-foszfinsavat (op. 225–226°) állítunk elő, 1-formil-ciklobutánnal 40–60°-on 1 órán át végzett reakcióval.

49. példa

2,46 g 3-amino-propil-foszfonsavat 20 ml hexametil-diszilazánban szuszpendálunk és a szuszpenziót közömbös gáz atmoszférában 24 órán át visszafolyató hűtő alatt forraljuk; ezen idő alatt tiszta oldat képződik. A hexametil-diszilazán felesleget atmoszféranyomáson — egy közömbös gáz által létesített enyhén pozitív nyomás alatt — desztillációval eltávolítjuk; színtelen olajat kapunk. Az olajat kb. 40°-ra hűtjük le és hozzáadunk 0,64 g vízmentes cinkjodidot és 25 ml 1,2-epoxi-butánt. Exoterm reakció megy végbe és az epoxi-bután kondenzál a visszafolyató hűtő alatt. A visszafolyató hűtő alatt való forralást 6 órán át folytatjuk; a vékonyrétegkromatográfiás eredmények ekkor azt jelzik, hogy a reakció befejeződött. A reakcióelegyet szűrjük és a szűrletet vákuumban szárazra pároljuk, 40°-on. A maradékot vízben oldjuk és a szuszpenzi-

ót 1 órán át szobahőmérsékleten kevertetjük, majd a vizet vákuumban eltávolítjuk; így olajos szilárd anyagot kapunk. Ezt kismennyiségű 2,0M vizes sósavban oldjuk és diklórmétánnal, majd éterrel mossuk. A vizet 40°-on vákuumban eltávolítjuk. Így barna színű szilárd anyagot kapunk, amelyet ioncserélő kromatográfiával (Dowex 50W x 8, 14–40 mesh) tisztítunk. Fehér színű szilárd anyag alakjában 3-amino-propil-(2-hidroxi-butil)-foszfinsavat kapunk, op. 184–185°.

50. példa

A 49. példában leírthoz hasonló módon 3-amino-propil-[2-(R)-hidroxi-3-metil-butil]-foszfinsavat állítunk elő (op. 187–189°) (R)-(-)-1,2-epoxi-3-metil-bután 70°-on végzett reagáltatásával.

51. példa

2,46 g 3-amino-propil-foszfonsavat 20 ml hexametil-diszilazánban szuszpendálunk és a szuszpenziót közömbös gáz atmoszférában visszafolyató hűtő alatt forraljuk. A kapott tiszta oldatot 15°-ra hűtjük le és hozzáadunk 2,0 ml ciklobutanont. Exoterm reakció megy végbe. A reakcióelegyet kevertetjük, amíg a hőmérséklet szobahőmérsékletre nem csökken (kb. 1 órán át). Vizet adagolunk és az illékony anyagokat vákuumban eltávolítjuk; így félíg-szilárd anyagot kapunk. Ezt 2,0M vizes sósavban oldjuk és az oldatot 2x100 ml diklórmétánnal mossuk. A vizes réteget vákuumban bepároljuk; így szilárd anyagot kapunk, amelyet Dowex^R 50Wx8 (14–40 mesh) ioncserélő gyantát tartalmazó oszlopon vezetünk át. Így 3-amino-propil-(1-hidroxi-ciklobutil)-foszfinsavat kapunk, op. 174–175° (bomlik).

52. példa

3,0 g 3-amino-propil-(benzil)-foszfinsav-hidroklorid és 0,6 g Nishimura-katalizátor 30 ml metanollal elkészített keverékét 4 órán át hidrogénezük. A katalizátort kiszűrjük és az oldószert desztillációval eltávolítjuk. A maradékot 20 ml metanolban oldjuk és 10 ml propilénoxidot adunk az oldathoz. 3 órán át kevertetjük a rendszert; így fehér színű szilárd anyagot kapunk, amelyet szűrünk és foszforpentoxid fölött szárítunk. 3-amino-propil-(ciklohexil-metil)-foszfinsavat kapunk, op. 230° (bomlik).

53. példa

1 g 3-amino-propil-(but-3-enil)-foszfinsavat 25 ml vízben oldunk, az oldathoz 0,1 g 15%-os palládium/szenet adunk és szobahőmérsékleten hidrogénezük, amíg a hidrogénfelvétel befejeződik. A katalizátort szűrővel eltávolítjuk a reakcióelegyből, Celite alkalmazásával, és a szűrletet szárazra pároljuk. 3-amino-propil-(butil)-foszfinsavat kapunk, op. 231–234° (bomlik).

³³P-NMR (D₂O), delta = +44,6 ppm.

54. példa

25,7 g 3-(N-benziloxikarbonil-amino-propil)-foszfonsavat 150 ml vízmentes diklórmétánban szuszpendálunk, a szuszpenziót közömbös gáz atmoszférában 5°-ra hűtjük le és hozzáadunk 11,1 g trietilamint. Enyhén exoterm reakció zajlik le és a szilárd anyag teljesen feloldódik. Az oldatot vissza-

hűtjük 0°-ra és csepegtetve, 15–30 perc alatt hozzáadjuk 11,94 g klórhangyasav-etilésztert 100 ml vízmentes diklórmetánnal elkészített oldatát, a hőmérsékletet 10°-on tartva. A reakció exoterm; gázfejlődés figyelhető meg, fehér csapadék kiválásával együtt. A fehér szuszpenziót 1 órán át szobahőmérsékleten kevertetjük, 500 ml diklórmetánnal hígítjuk és 2x200 ml vízzel mossuk. A szerves fázis vízmentes magnéziumszulfáttal való szárítása és az oldószer vákuumban való ledesztillálása után szintelen viszkózus olaj alakjában 3-(N-benziloxikarbonil-amino-propil)-foszfonossav-etilésztert kapunk.

¹H-NMR (CDCl₃), delta: 7,55 (5H, m, Ph), 7,13 (1H, d, J=530Hz, Ph), 5,08 (2H, m, CH₂lh), 4,13 (2H, m, P-OCH₂), 3,27 (2H, széles, D₂O hozzáadására élesebbé válik, CH₂, NH₂), 1,82 (4H, m, 2xCH₂), 1,35 (3H, t, CH₃).

2,85 g 3-(N-benziloxikarbonil-amino-propil)-foszfonossav-etilésztert 25 ml vízmentes tetrahydrofuranban oldunk, az oldatot közömbös gáz atmoszférában 0°-ra hűtjük és hozzáadjuk 2,22 g trietilamint, majd csepegtetve, 15 perc alatt egy olyan oldatot, amely 2,39 g trimetil-szililkloridot tartalmaz 25 ml vízmentes tetrahydrofuranban. Enyhén exoterm reakció megy végbe és fehér csapadék képződése figyelhető meg. A szuszpenziót 20 órán át szobahőmérsékleten kevertetjük és közömbös gáz atmoszférában szűrjük. A szilárd anyagot további 50 ml vízmentes tetrahydrofuranal mossuk, közömbös gáz atmoszférában és az egyesített szerves szűrletet vákuumban szárazra pároljuk. Kissé zavaros, szintelen olajat kapunk. Ezt az olajat 10–15 ml frissen desztillált n-butiraldehiddel kezeljük, fenntartva a közömbös gáz atmoszférát. Exoterm reakció megy végbe, amelynek során a hőmérséklet kb. 35°-ra emelkedik. A keveréket hagyjuk szobahőmérsékletre lehűlni, hozzáadjuk 100 ml diklórmetánt és vízzel ossuk, majd 0,1 ml vizes sósavat adagolunk, ezután pedig ismét vizet. Az oldószertől való kiszáritással és a diklórmetán vákuumban való eltávolításával diasztereioizomerek keverékeként 3-(N-benziloxikarbonil-amino-propil)-(1-hidroxi-butil)-foszfinsav-etilésztert kapunk.

¹H-NMR (CDCl₃), delta: 7,35 (5H, m), 5,10 (1H, n), 4,25–3,98 (1H, m, CHOH), 3,28 (2H, t, CH₂-NH₂), 1,97–1,44 (4H, m), 1,40–1,21 (4H, m), 0,95 (3H, t, CH₃).

0,714 g 3-(N-benziloxikarbonil-amino-propil)-(1-hidroxi-butil)-foszfinsav-etilésztert 10 ml vízmentes diklórmetánban szobahőmérsékleten 0,712 g N,N'-tiokarbonil-diimidazollal reagáltatunk. A vörös színű oldatot 20 órán át szobahőmérsékleten kevertetjük, diklórmetánnal hígítjuk és 1,0M hideg vizes sósav-oldattal (2x30 ml), vízzel és telített vizes nátrium-hidrogénkarbonát oldattal mossuk. A szerves réteget szárítjuk és az oldószert vákuumban eltávolítjuk. Halványsárga olaj alakjában 3-(N-benziloxikarbonil-amino-propil)-[1-(O-tiokarbonil-imidaz-1-ol-oxi)-butil]-foszfinsav-etilésztert kapunk.

¹H-NMR (CDCl₃), delta: 8,46 (1H, d, t), 7,47 (1H, d, t), 7,35 (5H, m, Ph), 7,07 (1H, m), 6,12 (1H, m, CHO), 5,10 (2H, CH₂Ph), 4,25–3,98 (2H, m, CHOP), 3,25 (2H, t, CH₂-NH₂), 1,97–1,44 (2H, m, 2xCH₃), 1,42–1,20 (4H, m), 0,96 (3H, t, CH₃).

3-(N-benziloxikarbonil-amino-propil)-[1-(O-tiokarbonil-imidazo-1-ol-oxi)-butil]-foszfinsav-etilésztert 10 ml vízmentes gázmentesített benzolban oldunk és az oldathoz 0,291 g tri-(n-butil)-ónhidridet adunk. A tiszta oldatot visszafolyató hűtő alatt forraljuk és hozzáadjuk 0,08 g azo-bisz(izobutir)nitritet. A visszafolyatást 1 órán át folytatjuk; ez idő után a vékonyrétegekromatográfia arra mutat, hogy a reakció befejeződött. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűtjük, és az illékony anyagokat vákuumban eltávolítjuk. Halványsárga olajat kapunk. Az olajat megszűrjük acetonitril és diklórmetán között, az acetonitriles réteget elkülönítjük és további 2x20 ml hexánnal mossuk. Az acetonitrilt vákuumban ledesztilláljuk és a visszamaradó olajat szilikagélen kromatografáljuk. Olaj alakjában 3-(N-benziloxikarbonil-amino-propil)-(n-butil)-foszfinsav-etilésztert kapunk. Ennek az olajnak az elszappanosítása, lítiumhidroxiddal, majd a reakcióelegy foszforsavval végzett megsavanyítása segítségével 3-(N-benziloxikarbonil-amino-propil)-(n-butil)-foszfinsavat szolgáltat (op. 116–118°), amelyből a 3. példában leírt módon 3-amino-propil-(n-butil)-foszfinsav állítható elő (op. 231–234°, bomlik).

55. példa

2,0 g 3-amino-propil-(1-hidroxi-butil)-foszfinsav-etilésztert és 20,0 ml 2M vizes sósav elegyét 2 órán át visszafolyató hűtő alatt forraljuk, majd szárazra pároljuk. A maradék olajat 10 ml vízben oldjuk és ismét bepároljuk. A maradék olajat 10 ml vízben oldjuk és ismét bepároljuk. A maradékot 20 ml etanolban oldjuk és propilénoxidral kezeljük. 1,5 g 3-amino-propil-(1-hidroxi-butil)-foszfinsavat kapunk, op. 188°.

A kiindulási anyagot a következőképpen állítjuk elő:

24,5 g 1,1-dietoxietil-foszfinsav-etilésztert és 40 g hexametil-diszilazánt összekeverünk és közömbös gáz atmoszférában 3 órán át 148°-on tartunk. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűtjük és 6 g akrilnitritet adunk hozzá. Az elegyet 2 órán át kevertetjük. A reakcióelegyet bepároljuk, a maradékot vizes metanolban oldjuk és újra bepároljuk. Az oldatot 25,7 g 2-ciano-etil-(1,1-dietoxietil)-foszfinsav-etilésztert kapunk. ³¹P-NMR: delta=+44 ppm.

Ezt az olajat 6 órán át argon atmoszférában szobahőmérsékleten 25,7 g trimetil-szililkloriddal reagáltatjuk, 150 ml kereskedelmi tisztaságú kloroformban, amely 1–5 tömeg% etanolt tartalmaz. A reakcióelegyet lepároljuk, az olajat metanolban oldjuk és ismét bepároljuk. Így 2-ciano-etil-foszfinsav-etilésztert kapunk.

2,5 g 2-ciano-etil-foszfinsav-etilésztert és 4,96 g hexametil-diszilazán keverékét 140°-on 1 órán át reagáltatjuk. A keveréket 50°-ra hűtjük le és közömbös gáz atmoszférában 2,45 g n-butiraldehidet adunk hozzá. 15 perc után a keveréket bepároljuk. Olajat kapunk, amelyet 10 ml vizes etanollal együtt bepárolunk. Így 3,7 g 2-ciano-etil-(1-hidroxi-butil)-foszfinsav-etilésztert kapunk. Ezt az olajat 50 ml etanolban oldjuk, amely 0,58 g ammóniát és 0,5 g Raney-nikkelt tartalmaz és 10 órán át hidrogénezük az elegyet. A katalizátort kiszűrjük, majd az ol-

dószert ledesztilláljuk, 2,0 g 3-amino-propil-(1-hidroxi-butil)-foszfinsav-etilésztert kapunk.

56. példa

1,23 g 3-amino-propil-foszfonsavat 25 ml hexametil-diszilazánban szuszpendálunk és a szuszpenziót visszafolyató hűtő alatt forraljuk, közömbös gáz atmoszférában, 20 órán át. Ezen idő után tiszta oldatot kapunk. A reakcióelegyet közömbös gáz alatt szobahőmérsékletre hűtjük le és 50 ml vízmentes acetont adunk hozzá. Exoterm reakció megy végbe. A reakcióelegyet hagyjuk szobahőmérsékletre lehűlni és az illékony komponenseket vákuumban eltávolítjuk. Tiszta olajat kapunk. Ezt az olajat 50 ml 2,0M vizes sósav oldatban oldjuk és az oldatot 2x100 ml diklór-metánnal, majd 100 ml éterrel mossuk. A vizes réteget szárazra pároljuk. Féliszilárd maradékot kapunk, amelyet 10x20 ml vízzel, majd 10x20 ml etanollal együtt bepárolunk. Fehér színű szilárd anyag alakjában 3-amino-propil-(2-hidroxi-prop-2-il)-foszfinsav-hidrokloridot kapunk. Ezt absz. etanolban szuszpendáljuk és propilénoxiddal kezeljük. Szűrőssel és a szilárd anyag szárításával 3-amino-propil-(2-hidroxi-prop-2-il)-foszfinsavat kapunk, op. 243-244°.

57. példa

Az előbbieken, az 56. példában leírtakhoz hasonló módon 3-amino-propil-(1,2-dihidroxi-prop-2-il)-foszfinsav-hidrokloridot (o.p. 175-179°) és 3-amino-propil-(1,2-dihidroxi-prop-2-il)-foszfinsavat (op. 209-210°, bomlik) állíthatunk elő 1-O-terc.butil-dimetil-sziloximetil-propán-2-onnal 70°-on, 20 órán át végzett reakcióval.

A kiindulási anyagot a következőképpen állíthatjuk elő:

6,8 g imidazolt 20 ml vízmentes dimetilformamidban oldunk és az oldathoz ugyanebben az oldószerben oldva 7,5 g terc.butil-dimetil-szililkloridot adunk, 10°-on, közömbös gáz atmoszférában. A tiszta oldatot 15 percen át keverjük 10°-on, majd hozzáadunk 20 ml vízmentes dimetilformamid oldatot, amely 3,7 g hidroxi-acetont tartalmaz. Enyhén exoterm reakció megy végbe. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre melegítjük és 16 órán át keverjük. Ezt követően a reakcióelegyet éterrel hígítjuk és vízzel mossuk. A szerves fázist vízmentes magnézium-szulfáttal szárítjuk és az étert vákuumban eltávolítjuk. A tiszta olajat ezután desztilláljuk; így 1-O-terc.butil-dimetil-szililoxi-metil-propan-2-ont kapunk, F.p. 84-85°/18 Hgmm.

58. példa

A 49. példában leírtakhoz hasonló módon 3-amino-2-hidroxi-propil-(n-propil)-foszfinsavat és hidrokloridját állíthatjuk elő n-propil-foszfonsav-etilészter és epoxi-propil-ftálimid reagáltatásával.

59. példa

A 9. példában leírtakhoz hasonló módon 3-amino-2-(p-klór-fenil)-propil-(n-propil)-foszfinsavat és hidrokloridját állíthatjuk elő oly módon, hogy az n-propil-foszfonsav-etilésztert 1-ftálimido-2-(p-klór-fenil)-3-bróm-propánnal reagáltatjuk.

60. példa

A 40. példában leírtakhoz hasonló módon 3-amino-1-hidroxi-propil-(n-propil)-foszfinsavat és hidrokloridját állíthatjuk elő oly módon, hogy a 3-(benziloxikarbonil-amino)-propanolt n-propil-foszfonsav-etilészterrel reagáltatjuk.

61. példa

A 31. példában leírtakhoz hasonló módon 3-amino-propil-(4-hidroxi-butil)-foszfinsavat és hidrokloridját állíthatjuk elő oly módon, hogy a 3-amino-propil-foszfonsavat 4-hidroxi-but-1-énnel reagáltatjuk. Ugyanezzel az eljárással 3-amino-propil-(3-hidroxi-butil)-foszfinsavat és hidrokloridját is előállíthatjuk oly módon, hogy a 3-amino-propil-foszfonsavat 3-hidroxi-but-1-énnel reagáltatjuk.

62. példa

A 9. példában leírtakhoz hasonló módon 3-amino-propil-[2-(S)-metil-butil]-foszfinsavat állítunk elő (S)-(+)-2-metil-butil-jodiddal 120°-on, 16 órán át végzett reakcióval.

A termék jellemzői: op. 252-255° (bomlik); alfa²⁰_{365 nm} = +20,5°; alfa²⁰_{436 nm} = +13,8°; alfa²⁰_{546 nm} = +8°; alfa²⁰_{578 nm} = +6,6° és alfa²⁰_{589 nm} = +6,1° (c = 0,95 vízben).

63. példa

0,8 g nátrium-hidroxidnak 10 ml vízzel készített, kevert oldatához hozzáadunk 4,14 g O-etil-P-(3-amino-propil)-P-n-butil-foszfinnak 20 ml etanollal készített oldatát, miáltal a reakcióelegy zavarossá válik. További 5 ml vizet adunk hozzá, a tiszta oldatot 60°C-ra melegítjük és 24 órán át ezen a hőmérsékleten tartjuk. A reakcióelegyet ezután 20 °C-ra lehűtjük és vákuumban 45°C hőmérsékleten bekonzentráljuk. A maradékot újból feloldjuk vízben, majd 3x10 ml diklór-metánnal mossuk, a vizet vákuumban elpárologtatjuk és a visszamaradó szilárd anyagot vákuumban 100 °C-on egy éjszakán át szárítjuk. Így módon 4,0 g P-(3-amino-propil)-n-butil-foszfinsav nátriumsót kapunk fehér, üvegszerű anyag formájában. ¹H-NMR (D₂O): 2,60 (2H, t, CH₂NH₂), 1,64-1,18 (10H, komplex, 5xCH₂), 0,81 (3H, t, CH₃).

A kiindulási anyagok a következő módon állíthatók elő:

24 g nátrium-hidroxidnak (55%-os olajos diszperzió, amelyet abszolút hexánnal mosunk) 100 ml abszolút tetrahydrofuránnal készített szuszpenzióját lehűtjük 18 °C-ra argon atmoszférában. Ehhez a szuszpenzióhoz cseppenként hozzáadunk 104,4 g O-etil-dietoximetil-foszfinnak 100 ml vízmentes tetrahydrofuránnal készített oldatát, oly módon, hogy a hőmérséklet ne emelkedjen 25 °C fölé. Ezután a szuszpenziót másfél órán át szobahőmérsékleten keverjük, mielőtt hozzáadnánk 209,7 g N-butil-bromidot 20 °C-on. Végül a szuszpenziót 20 °C hőmérsékleten addig keverjük, amíg a vékonyrétegkromatográfiás vizsgálat azt mutatja, hogy a reakció teljesen végbement. Jég/víz fürdőben történő hűtés után óvatosan vizet adunk hozzá, majd a reakcióelegyet vákuumban bekonzentráljuk. Ezután diklór-metán és víz között megosztjuk, miáltal egy világos sárga színű olajat kapunk. Ezt vákuumban

desztilláljuk, míg szintelen olajként 109 g O-etil-P-n-butil-P-dietoxi-metil-foszfinátot kapunk. Fp.: $71,5-74\text{ }^{\circ}\text{C}/1 \times 10^{-3}$ mbar.

109 g O-etil-P-n-butil-P-dietoxi-metil-foszfinátnak 160 ml 4,0 mólos vizes sósavval készített oldatát visszafolyatási hőmérsékletre lehűtjük, 2x100 ml dietil-éterrel mossuk és a vizes fázist bepároljuk, miáltal egy szintelen olajat kapunk, amelyből szárítás után vákuumban 51 g n-butil-foszforsavat kapunk. Ezt további tisztítás nélkül lehet felhasználni.

51 g n-butil-foszforsavnak 200 ml diklór-metánal készített oldatát lehűtjük $10\text{ }^{\circ}\text{C}$ -ra inert atmoszférában mielőtt cseppenként hozzáadnánk 42,3 g trietil-amint. A reakció gyengén exoterm. A reakcióelegyet újból $10\text{ }^{\circ}\text{C}$ -ra hűtjük 1 órán át mielőtt 45,36 g etil-kloroformát adnánk hozzá. Ennek befejezése után további 200 ml vízmentes diklór-metánt adunk az elegyhez és a szuszpenziót 2 órán át szobahőmérsékleten keverjük. A keletkezett szilárd anyagot szűrővel eltávolítjuk, a szűrletet mossuk vízzel, szárítjuk és az oldószert vákuumban eltávolítva szintelen olajat kapunk. Gázkromatográfias vizsgálat szerint az anyag 99,5%-os tisztaságú. Így módon 62,7 g O-etil-n-butil-foszfinátot kapunk, fp.: $95\text{ }^{\circ}\text{C}/5 \times 10^{-2}$ mbar.

15,0 g O-etil-n-butil-foszfinátnak és 5,3 g akrilnitrilnek 25 ml abszolút etanollal készített elegyét $10\text{ }^{\circ}\text{C}$ -ra lehűtjük argon atmoszférában és nátrium-etoxidnak etanolos oldatával (1,15 g fémnátrium és 50 ml abszolút etanol) kezeljük. A reakció erősen exoterm, ezért jól le kell hűteni. Miután a hozzáadás teljes, a reakció-elegyet szobahőmérsékletre felmelegítjük, majd lassan $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ -ig továbbmelegítjük. Végül az oldatot keverjük $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on, lehűtjük $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ -ra és 3,3 g jégcettel kezeljük mielőtt az oldószert vákuumban eltávolítanánk. A visszamaradó olajos zselatinszerű anyagot feloldjuk diklór-metán/víz elegyben, a diklór-metános fázist elkülönítjük és szárítjuk. Az oldószert eltávolításával világossárga olajat nyerünk, melyet vákuumba desztillálva, szintelen olajként 16,5 g O-etil-P-n-butil-2-cianoetil-foszfinátot nyerünk. Fp. $120/710^{-1}$ mbar.

16,4 g O-etil-P-n-butil-P-2-cianoetil-foszfinátnak 165 ml abszolút etanollal készített oldatát 16,5 g folyékony ammóniával és 3,5 g Raney-nikkelkel kezeljük. A szuszpenziót $70-75\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on 2 órán át, 100 bar kiindulási nyomáson hidrogénezzük. $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ -ra való hűtés után az elegyet celiten keresztül szűrjük, majd az oldatot etanollal mossuk. A szűrletet és az etanolos mosófolyadékot egyesítjük, bepároljuk miáltal egy halványzöld olajat kapunk, amelyet vákuumban desztillálva, szintelen olajként 16,7 g O-etil-P-3-aminopropil-P-n-butil-foszfinátot kapunk. Fp.: $100\text{ }^{\circ}\text{C}/10^{-2}$ mbar.

64. példa

10,74 g (60 mól) 3-aminopropil-(n-butil)-foszfinsavat feloldunk 65 ml 1 n sósav oldatban, majd szárazra pároljuk. A visszamaradó anyagot először 100 ml acetontól, azután 130 ml n-propanoltól átkristályosítjuk, miáltal 11,5 g (89%) 3-aminopropil-(n-butil)-foszfinsav hidrokloridot kapunk, melynek op.-ja $190-191\text{ }^{\circ}\text{C}$.

65. példa

32,7 g 2-cianoetil-dietoxi-metil-foszinsavnak 300 ml etanollal készített oldatát hozzáadjuk 100 ml ammónia-oldathoz (10%-os, etanolos oldat). Az oldatot 6 g Raney-nikkelkel kezeljük és a kapott szuszpenziót 1 bar nyomáson, $45\text{ }^{\circ}\text{C}$ hőmérsékleten 8 órán át hidrogénezzük. Az elegyet celiten szűrjük, a szűrletet csökkentett nyomáson bekoncentráljuk, a kapott gumiszerű anyagot etanoltól átkristályosítjuk, majd egy ioncserélő oszlopra (DOWEX 50Wx8, 1,19"-, 33 mm szita-lyukbőség) felvisszük. Így módon fehér szilárd anyagként 15 g (45,05 %) 3-aminopropil-dietoxi-metil-foszinsavat kapunk. Op. $210-211\text{ }^{\circ}\text{C}$.

A kiindulási anyagot az alábbiak szerint állítjuk elő.

Az O-etil-2-cianoetil-dietoximetil-foszfinátot az EP 181833A (1984.okt.12.) leírás szerint állítjuk elő.

37,4 g O-etil-2-cianoetil-dietoxi-metil-foszfinátnak 100 ml vízmentes diklórmetánnal készített oldatát inert atmoszférában, szobahőmérsékleten 23,0 g bróm-trimetil-szilánnal kezeljük. A kapott oldatot szobahőmérsékleten, 4 órán át keverjük és a könnyen párolgó anyagokat csökkentett nyomáson eltávolítjuk. Az olajos maradékot újból feloldjuk 2% vizet tartalmazó 100 ml metanolban. Az oldatot szobahőmérsékleten 16 órán át keverjük, majd szárazra bepároljuk és $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on 10^{-3} mbar nyomáson szárítjuk és így 33,1 g 2-cianoetil-dietoximetil-foszinsavat kapunk, mely egy gumiszerű anyag és amely tisztítás nélkül felhasználható.

66. példa

10.000 tablettá előállítására, amelyek 100-100 mg aktív komponenszt tartalmaznak és amelyek összetétele a következő:

3-amino-2-hidroxi-propil-(dietoxi-metil)-foszfinsav	1,000,00 g
Laktóz	257,00 g
Kukoricakeményítő	75,00 g
Polietylenglikol 6000	75,00 g
Magnéziumsztearát	18,00 g
Tisztított víz	q.s.

Eljárás:

A porokat 0,6 mm átmérőjű nyílásokkal rendelkező szitán vezetjük át. A gyógyszer hatóanyagát, a laktózt, a magnéziumsztearátot és a keményítő felét ezután megfelelő keverőben összekeverjük. A keményítő fennmaradó hányadát 40 ml vízben szuszpendáljuk és a szuszpenziót hozzáadjuk egy forrásban lévő szuszpenzióhoz, amely a polietylenglikolt tartalmazza 150 ml vízben.

A képződött pépet hozzáadjuk a por-keverékhez, majd szükség esetén további víz-mennyiség hozzáadásával granuláljuk a keveréket. A granulátumot egy éjjelen át $35\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on szárítjuk, 1,2 mm nyílású szitán töretjük át és 12,8 mm átmérőjű — a felső részén osztóvonallal rendelkező — tablettáká préseljük az anyagot.

67. példa

10.000 kapszula előállítására, amelyek 25-25 mg hatóanyagot tartalmaznak és amelyek összetétele a következő:

3-amino-2-hidroxi-propil- -(dimetoxi-metil)-foszfinsav	250,0 g
Laktóz	1750,0 g

Eljárás:

A porokat 0,6 mm nyílás-átmérőjű szitán engedjük át. A gyógyszer hatóanyagát megfelelő keverőbe mérjük be és a laktózzal homogén állapot eléréséig kevertetjük. 3. sz. kapszulákat tölünk meg 200–200 mg hatóanyaggal, kapszulatóltó berendezés alkalmazásával.

68. példa

A 66. és 67. példában leírthoz hasonló módon tablettákat, kapszulákat állítunk elő, amelyek aktív komponensként 10–100 mg mennyiségben valamilyik másik, pl. az 1–65. példában leírt módon előállított, találmány szerinti vegyületet tartalmaznak.

SZABADALMIIGÉNYPONTOK

1. Eljárás (I) általános képletű vegyületek és sóik előállítására — e képletben

R jelentése 2–14 szénatomos alkil-, 3–6 szénatomos cikloalkil-, 2–7 szénatomos alkenil-, 2–7 szénatomos alkinil-, mono- vagy dihidroxi-(2–7 szénatomos)-alkil-, mono-, di- vagy trihalogén-hidroxi-(3–7 szénatomos)-alkil-, mono-, di- vagy trihalogén-hidroxi-(3–7 szénatomos)-alkenil-, (1–4 szénatomos)-alkoxi-(1–4 szénatomos)-alkil-, (1–4 szénatomos)-alkoxi-(1–4 szénatomos)-alkoxi - (1–4 szénatomos)-alkil-, di(1–4 szénatomos)-alkoxi-(1–4 szénatomos)-alkil-, hidroxil-(3–6 szénatomos)-cikloalkil-, (3–6 szénatomos)-cikloalkil-(1–4 szénatomos)-alkil-, vagy 2-(1–4 szénatomos)-alkil-tio-(3–6 szénatomos)-cikloalkil-hidroxi-(1–4 szénatomos)-alkil-, mono-, di- vagy polihalogén-(3–7 szénatomos)- alkenil-, fenil-, fenil- (1–4 szénatomos)-alkil-, fenil-(1–4 szénatomos)-hidroxil-alkil-, naphil-(1–4 szénatomos)-alkil-, (2–6 szénatomos)-oxa- vagy -tia- cikloalkil- vagy (3–5 szénatomos)-dioxo-, oxatia- vagy ditia-cikloalkil-csoport;

R¹ jelentése hidrogénatom, 1–4 szénatomos alkil-, hidroxil-, fenil- vagy halogén-fenil-csoport;

R² jelentése hidrogénatom, hidroxil-, fenil- vagy halogén-fenil-csoport;

R³ jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport; azzal a kikötéssel, hogy R jelentése 1,1-di(1–4 szénatomos)-alkoxi-(1–5 szénatomos)-alkil-csoporttól eltérő, ha R¹, R² és R³ közül az egyik jelentése hidrogénatom, 1–4 szénatomos alkil-, fenil- vagy halogén-fenil-csoport, és R¹, R² és R³ közül a másik két csoport jelentése hidrogénatom, és azzal a további kikötéssel, hogy azoknak az (I) általános képletű vegyületeknek sói, amelyekben R jelentése 2–14 szénatomos alkil-, 3–6 szénatomos cikloalkil-, 2–7 szénatomos alkenil-, 2–7 szénatomos alkinil- vagy fenil- (1–4 szénatomos)-alkil-csoport, R¹ és R³ jelentése hidrogénatom és R² jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport, bázisokkal alkotott sók esetében különböznek az alkálifém- és ammóniumsóktól, azzal jellemezzve, hogy

a) egy (II) általános képletű vegyületben — e képletben

R, R¹, R² és R³ jelentése a tárgyi körben megadott,

Z jelentése -NH₂ csoport vagy védett aminocsoport,

- 5 R⁴ jelentése hidrogénatom vagy egy R⁵ hidroxilvédőcsoport, vagy ha R¹ és R³ jelentése hidrogénatom és R² jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport, R⁶ — alkálifém- vagy ammóniumion,
- 10 bármely R⁵ vagy R⁶ csoportot egy savas vagy bázikus szer jelenlétében hidrolizáljuk és/vagy bármely Z- védett aminocsoportot egy savas vagy bázikus szerrel hidrolizálva aminocsoporttá alakítunk, vagy
- 15 b) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol
R³ hidrogénatomot jelent,
R, R¹ és R² jelentése a tárgyi körben megadott, egy (III) általános képletű vegyületben, ahol
- 20 R, R² és R³ jelentése az előzőekben megadott és X jelentése cianocsoport,
a cianocsoportot amino-metil-csoporttá redukáljuk, vagy
- 25 c) egy (IX) általános képletű vegyületet, ahol
R¹, R² és R³ jelentése a tárgyi körben megadott, egy szililezőszerrel reagáltatjuk, a kapott (XI) általános képletű vegyületet, ahol
R⁵ jelentése hidroxilvédő szililcsoport,
Z⁰ jelentése szililezett aminocsoport,
- 30 R¹, R² és R³ jelentése a fenti,
reagáltatjuk egy R'(R'')=O vagy R-Hal általános képletű vegyülettel, ahol
R jelentése a fenti,
R' jelentése 2–7 szénatomos alkil-, 3–6 szénatomos cikloalkil- vagy fenilcsoport,
- 35 R'' jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport vagy
R' és R'' együtt egy 2–6 szénatomos alkilencsoportot jelent, vagy reagáltatjuk egy epoxi-(2–7 szénatomos)-alkánnal, majd a kapott (IIb) általános képletű vegyületet, ahol
- 40 R¹, R² és R³ jelentése a fenti,
R⁵ jelentése hidroxilvédő szililcsoport,
Z⁰ jelentése szililezett aminocsoport,
- 45 egy savas szer jelenlétében hidrolizáljuk, és kívánt esetben
egy kapott (I) képletű vegyületet, melyben egy vagy több kettős kötés van, redukálunk, és/vagy
egy kapott só szabad vegyületté vagy egy másik sóvá alakítunk, és/vagy
egy kapott szabad vegyületet sóvá alakítunk.
- 50 2. Az 1. igénypont szerinti eljárás (I) általános képletű vegyületek vagy sóik előállítására, amelyekben
- 55 R jelentése 2–7 szénatomos alkil-, 2–7 szénatomos alkenil-, 2–7 szénatomos alkinil-, (1–4 szénatomos)-alkoxi-(1–4 szénatomos)-alkil-, (1–4 szénatomos)-alkoxi-(1–4 szénatomos)-alkoxi-(1–4 szénatomos)-alkil-, 2–6 szénatomos oxa- vagy 2–6 szénatomos tiacikloalkil-, vagy 3–5 szénatomos dioxo-, 3–5 szénatomos ditia-, vagy 3–5 szénatomos oxatia-csoport,
- 60 R¹ jelentése hidrogénatom, 1–4 szénatomos alkil-, fenil- vagy halogén-fenil-csoport,
- 65 R² jelentése hidrogénatom, fenil- vagy halogén-

fenil-csoport, és

R^3 jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport; vagy

R^1 és R^2 közül az egyik hidroxilcsoport és

R^1 , R^2 és R^3 közül megmaradt kettő hidrogénatom, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően helyettesített kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás (I) általános képletű vegyületek vagy sóik előállítására, amelyekben

R jelentése 2–12 szénatomos alkil-, 2–7 szénatomos alkenil-, 2–7 szénatomos alkinil-, mono- vagy dihidroxi-(2–7 szénatomos)-alkil-, mono-, di- vagy tri-halogén-alfa-hidroxi-(3–7 szénatomos)-alkil-, alfa-telített mono-, di- vagy trihalogén-alfa-hidroxi-(3–7 szénatomos)-alkenil-, (1–4 szénatomos)-alkoxi-(1–4 szénatomos)-alkil-, di-(1–4 szénatomos)-alkoxi-(1–4 szénatomos)-alkil-, alfa-hidroxi-(3–6 szénatomos)-cikloalkil-, (3–6 szénatomos)-cikloalkil-alfa-hidroxi-(1–3 szénatomos)-alkil- vagy 2-(1–4 szénatomos)-alkil-tio-cikloalkil-alfa-hidroxi-(1–4 szénatomos)-alkil-csoport,

R^2 jelentése hidrogénatom, hidroxi-, 1–4 szénatomos alkil-, fenil- vagy halogénatommal helyettesített fenilcsoport, és

R^1 és R^3 jelentése hidrogénatom, vagy

R^1 és R^2 közül az egyik jelentése hidroxilcsoport és a másik, valamint R^3 jelentése hidrogénatom, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően helyettesített kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

4. Az 1. igénypont szerinti eljárás (I) általános képletű vegyületek vagy sóik előállítására, amelyekben

R jelentése 2–7 szénatomos alkil-, alfa-telített 3–7 szénatomos alkenil-, alfa-telített 3–7 szénatomos alkinil-, alfa, béta-, gamma- vagy delta-hidroxi-(2–7 szénatomos)-alkil-, alfa-, béta-dihidroxi-(2–7 szénatomos)-alkil-, mono-, di- vagy trifluor-alfa-hidroxi-(3–7 szénatomos)-alkil-, alfa-telített mono-, di- vagy trifluor-alfa-hidroxi-(3–7 szénatomos)-alkenil-, (1–4 szénatomos)-alkoxi-(3–7 szénatomos)-alkenil-, (1–4 szénatomos)-alkoxi-(1–4 szénatomos)-alkil-, (3–6 szénatomos)-cikloalkil-(1–4 szénatomos)-alkil-, alfa-hidroxi-(3–6 szénatomos)-cikloalkil- vagy (3–6 szénatomos)-cikloalkil-alfa-hidroxi-(1–4 szénatomos)-alkil-csoport, és

R^1 , R^2 és R^3 jelentése hidrogénatom, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően helyettesített kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

5. A 2. igénypont szerinti eljárás (I) általános képletű vegyületek vagy sóik előállítására, amelyekben

R jelentése 2–7 szénatomos alkil-, 2–7 szénatomos alkenil-, 2–7 szénatomos alkinil- vagy (1–4 szénatomos)-alkoxi-(1–4 szénatomos)-alkil-csoport, és

R^1 , R^2 és R^3 jelentése hidrogénatom, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően helyettesített kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

6. A 2. igénypont szerinti eljárás (I) általános képletű vegyületek vagy sóik előállítására, amelyekben

R jelentése 2–7 szénatomos alkil-, 2–7 szénatomos alkenil-, 2–7 szénatomos alkinil-csoport,

R^2 jelentése hidrogénatom, rövidszénláncú al-

kil-, fenil- vagy halogénatommal szubsztituált fenil-csoport,

R^1 és R^2 jelentése hidrogénatom, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően helyettesített kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

7. A 6. igénypont szerinti eljárás (I) általános képletű vegyületek vagy sóik előállítására, amelyekben

R jelentése 3–7 szénatomos alkilcsoport és

R^1 , R^2 és R^3 jelentése hidrogénatom, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően helyettesített kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

8. Az 1. igénypont szerinti eljárás 3-amino-2-hidroxi-propil-(dietoximetil)-foszfinsav vagy egy sója előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően helyettesített kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

9. Az 1. igénypont szerinti eljárás 3-amino-propil-(n-butyl)-foszfinsav vagy egy sója előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően helyettesített kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

10. Az 1. igénypont szerinti eljárás 3-amino-propil-(etil)-foszfinsav vagy egy sója előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően helyettesített kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

11. Az 1. igénypont szerinti eljárás 3-amino-propil-(izobutil)-foszfinsav-hidroklorid vagy sója előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően helyettesített kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

12. Az 1. igénypont szerinti eljárás 3-amino-propil-(allil)-foszfinsav vagy sója előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően helyettesített kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

13. Az 1. igénypont szerinti eljárás 3-amino-propil-(n-pentil)-foszfinsav vagy sója előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően helyettesített kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

14. Az 1. igénypont szerinti eljárás 3-amino-propil-(but-3-enil)-foszfinsav vagy sója előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően helyettesített kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

15. Az 1. igénypont szerinti eljárás 3-amino-propil-(izopentil)-foszfinsav vagy sója előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően helyettesített kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

16. Az 1. igénypont szerinti eljárás 3-amino-propil-(ciklopropil-metil)-foszfinsav vagy sója előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően helyettesített kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

17. Az 1. igénypont szerinti eljárás 1-metil-3-amino-propil-(n-butyl)-foszfinsav vagy sója előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően helyettesített kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

18. Az 1. igénypont szerinti eljárás 3-amino-propil-(pent-3-inil)-foszfinsav vagy sója előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően helyettesített kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

19. Az 1. igénypont szerinti eljárás 3-amino-propil-(but-3-inil)-foszfinsav vagy sója előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően helyettesített kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

20. Az 1. igénypont szerinti eljárás 3-amino-propil-(2-metil-allil)-foszfinsav vagy sója előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően helyettesített kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

52. Az 1. igénypont szerinti eljárás 3-amino-propil-(diizopropil-oxi-metil)-foszfinsav vagy sója előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően helyettesített kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

53. Az 1. igénypont szerinti a), b) vagy c) eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek és sóik előállítására — ahol a képletben

R jelentése dietoxi-metil-csoport,

R¹ jelentése p-klór-fenil- vagy metil-csoport és

R² és R³ jelentése hidrogénatom, vagy

R jelentése dietoxi-metil-csoport,

R¹ és R² jelentése hidrogénatom, és

R² jelentése p-klór-fenil-csoport, vagy

R jelentése egy -CH(OR')₂ általános képletű csoport, amelyben R' jelentése 1–4 szénatomos alkil-

csoport, R¹, R² és R³ jelentése hidrogénatom —, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően helyettesített kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

54. Az 53. igénypont szerinti eljárás 3-amino-2-(p-klór-fenil)-propil-(dietoxi-metil)-foszfinsav vagy sója előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően helyettesített kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

55. Az 53. igénypont szerinti eljárás 3-amino-propil-(dietoxi-metil)-foszfinsav vagy sója előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően he-

lyettesített kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

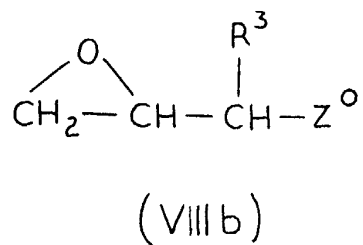
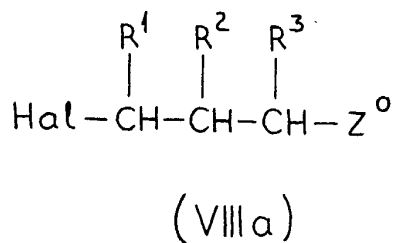
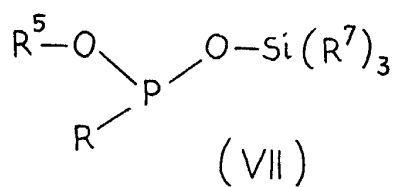
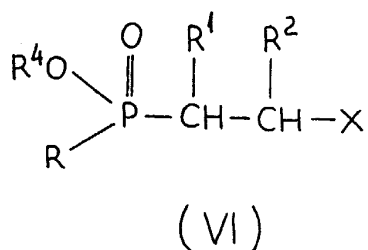
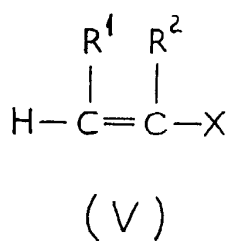
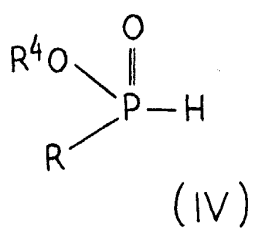
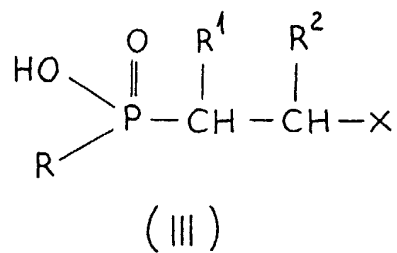
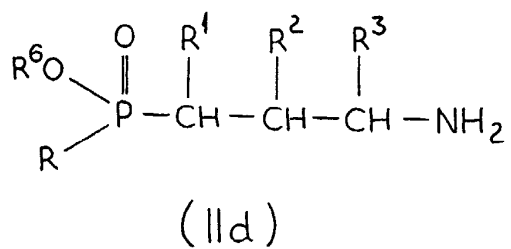
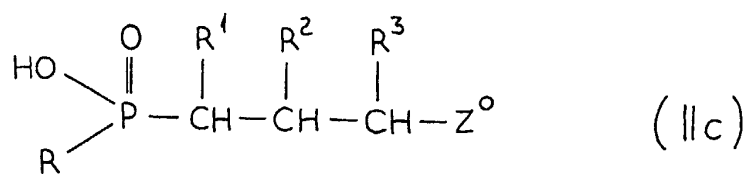
56. Az 53. igénypont szerinti eljárás 3-amino-1-(p-klór-fenil)-propil-(dietoxi-metil)-foszfinsav vagy sója előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően helyettesített kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

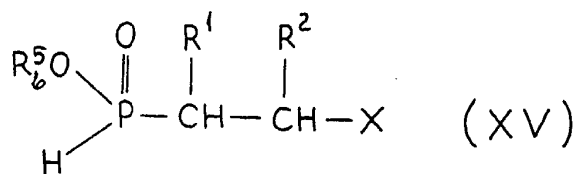
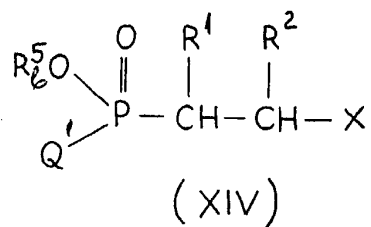
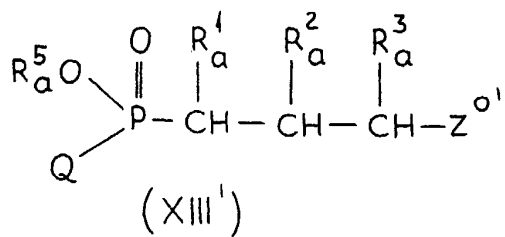
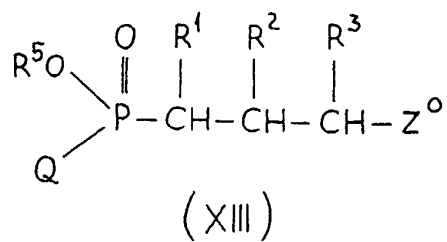
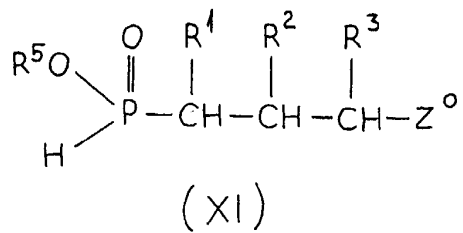
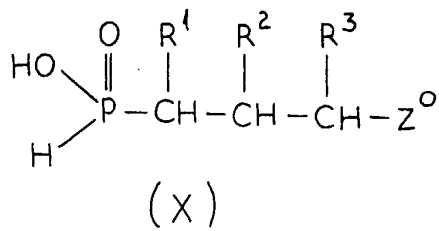
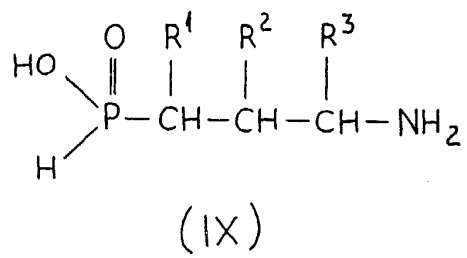
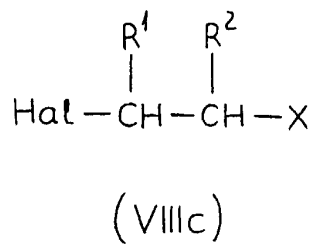
57. Az 53. igénypont szerinti eljárás 3-amino-butil-(dietoxi-metil)-foszfinsav vagy sója előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően helyettesített kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

58. Az 53. igénypont szerinti eljárás 3-amino-propil-(di-n-butiloxi-metil)-foszfinsav vagy sója előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően helyettesített kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

59. Eljárás neotróp, antidepresszív és/vagy epilepszia elleni gyógyszerkészítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy egy az 1., 3., és 11–55. igénypontok bármelyike szerint előállított vegyületet megfelelő vivőanyaggal összekeverve gyógyszerkészítménnyé feldolgozzuk.

60. Eljárás neotróp, antidepresszív és/vagy epilepszia elleni gyógyszerkészítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy egy a 2., 4–9. és 56–58. igénypontok bármelyike szerint előállított vegyületet megfelelő vivőanyaggal összekeverve gyógyszerkészítménnyé feldolgozzuk.





Kiadja: Országos Találmányi Hivatal, Budapest
 Felelős kiadó: dr. Szvoboda Gabriella

KÓDEX