

IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES PLC, London, Nagy-Britannia

**ELJÁRÁS 4-~~2~~-(2-HIDROXI-3-FENOXI-PROPI-AMINO)-ETOKI~~7~~-FENIL-
-ECETSAV ÉS SZÁRMAZÉKAI ELŐÁLLÍTÁSÁRA**

A bejelentés napja: 1990. 04. 30.

Előbbsége: 1989. 05. 05. (89 10374.1) Nagy-Britannia

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/GB 90/00668

A nemzetközi közélettel száma: WO 90/13535

K i v o n a t

**KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY**

A találmány tárgya eljárás az (I) általános képletű új vegyületek - a képletben R^1 hidroxilcsoportot vagy 1-10 szén-atomos alkilcsoportot jelent -, azok in vivo körülmények között hidrolizálható észtereké és ezek gyógyászati lag alkalmazható sóinak előállítására oly módon, hogy

a) a (II) képletű vegyületet vagy a (III) általános képletű vegyületeket (IV) általános képletű vegyületekkel reagáltatják, vagy

b) az (V) általános képletű vegyületeket hidrolizálják, vagy

c) a (VI) általános képletű vegyületeket hidrolizálják, vagy

d) a (VII) képletű vegyületet (VIII) általános képletű vegyületekkel reagáltatják, vagy

e) a (IX) általános képletű vegyületek védőcsoportját lehasítják,

és kívánt esetben a kapott terméket in vivo körülmények között hidrolizálható észterévé vagy gyógyászati lag alkalmazható sójává alakítják.

A felsorolt képletekben R^1 jelentése a fenti, L és L²

kilépő csoportot jelent, R^2 hidrolízissal lehasítható csoportot jelent, és R^3 a $-COR^1$ csoport védett származékát jelenti.

R₂

3384/90

58277--A

Képviseelő:

BUDAPESTI 14. SZ. ÜGIVÉDI MUNKAKÖZÖSSÉG

~~Dr. Tóth-Urbán László és Dr. Jalsovszky Györgyné ügyvédek~~

US205: C07C 217/30

AGIK 31/19

AGIK 31/21

KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY ✓

158/832

ELJÁRÁS 4-2-(2-HIDROXI-3-FENOXI-PROPI-AMINO)-ETOXI-7-FENIL-
-ECETSAV ÉS SZÁRMÁZEKAI ELŐÁLLÍTÁSÁRA

IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES PLC, London, Nagy-Britannia

Feltalálók:

HOWE Relph, Macclesfield, Cheshire,

LECOUNT David James, Congleton, Cheshire,

RAO Balbir Singh, Nr Crewe, Cheshire,

Nagy-Britannia

A bejelentés napja: 1990. 04. 30.

Elsőbbsége: 1989. 05. 05. (89 10374.1)

Nagy-Britannia

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/GB 90/00668

A nemzetközi közzététel száma: WO 90/13535

A találmány tárgya eljárás 2-hidroxi-3-fenoxi-propil-
-amino-vegyületek (elsősorban fenil-acetil-csoportot tartalma-
zó származékok) és származékaik, továbbá az ilyen vegyületeket

hatóanyagokként tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására. A találmány szerinti eljárással előállítható vegyületek melegvérűeknek beadva termogén hatást fejtenek ki, azaz fokozzák a kezelt szervezet hőtermelését, ennek megfelelően például a krónikus elhízás és hasonló rendellenességek (így a felnőttkori cukorbetegség következtében kialakult krónikus elhízás) kezelésére használhatók.

Az 1 245 148 sz. nagy-britanniai szabadalmi leírás (A) általános képletű vegyületeket ismerteti - a képletben

R^a hidrogénatomot, halogénatomot vagy rövidszénláncú alkil-, fenil-, rövidszénláncú alkoxi- vagy fenil-rövidszénláncú alkil-csoportot jelent,

R^b hidrogénatomot vagy legfeljebb két halogén-, rövidszénláncú alkil- vagy rövidszénláncú alkoxi-szubsztituenszt jelent,

R^c elektronvonzó szubsztituenszt, például a fenilcsoporttól adott esetben egy metilén- vagy etilén-csoporttal elválasztott karboxil-, rövidszénláncú alkoxi-karbonil-, formil-, rövidszénláncú alkanoil-, karbamoil-, szulfo-, szulfino-, alkoxi-szulfonil-, alkoxi-szulfonil-, szulfamoil-, ciano-, azido-, nitro- vagy trifluor-metil-csoportot jelent,

R^d és R^e jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy rövidszénláncú alkilcsoport,

R^f hidrogénatomot vagy rövidszénláncú alkil-, alkanoil- vagy benzilcsoportot jelent,

az A és B benzolgyűrű bármelyikének $-CH=CH-CH=CH-$ csoport kapcsolódhat, amivel az adott benzolgyűrű naftilcsoportot képez,

X oxigénatomot vagy kénatomot jelent, és

Y oxigénatomot, kénatomot vagy szulfonil-, szulfonil- vagy iminocsoportot jelent, és ugyanakkor n értéke 1, 2 vagy 3, vagy

Y vegyértékkötést jelent és ugyanakkor n értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4,

és a "rövidszénláncu" megjelölés legfőljebb 4 szénatomos csoportokat jelöl.

Az idézett szabadalmi leírás szerint az (A) általános képletű vegyületek blokkolják a β -adrenerg receptorokat, ennek megfelelően kardiális rendellenességek (például *angina pectoris* és szívritmus-zavarok) megelőzésére vagy kezelésére, továbbá a magas vérnyomás kezelésére alkalmasak. A szabadalmi leírás az (A) általános képletű vegyületek számos képviselőjével kapcsolatban közöl a kardiális hatást igazoló biológiai adatot.

Azt tapasztaltuk, hogy az (A) általános képletbe sorolható vagy ehhez szerkezetiileg hasonló vegyületek egy szűk csoportja meglepő módon jelentős termogén hatást fejt ki olyan dózisban, ahol mellékhatások csak viszonylag csekély mértékben lépnek fel. A kóros elhízás és hasonló rendellenességek kezelésére alkalmas vegyületekkel szemben támasztott igen fontos követelmény az, hogy szelektív termogén hatással rendelkezzenek, így például ne fejtsenek ki kardiális mellékhatásokat.

A találmány szerint az (I) általános képletű vegyületeket - a képletben R^1 hidroxilcsoportot vagy 1-10 szénatomos alkilcsoportot jelent - vagy azok *in vivo* körülmények között hidrolizálható észtereit vagy gyógyászatiilag alkalmazható sóit állítjuk elő.

Az (I) általános képletű vegyületekben R^1 1-10 szénatomos alkilcsoportként például metil-, etil-, n-propil-, izopropil-, n-butil-, n-pentil-, n-hexil- és n-heptil-csoportot jelenthet. R^1 előnyösen 1-6 szénatomos alkilcsoportot, például metil-, etil-, n-propil-, izopropil-, n-butil- vagy n-hexil-csoportot képvisel.

Az (I) általános képletű vegyületek bázikusak, ennek megfelelően szabad bázisok vagy gyógyászatilag alkalmazható savakkal képezett addíciós sók formájában egyaránt elkülöníthetők és felhasználhatók. Az R^1 helyén hidroxilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyület amfoter, így ikerionos formában képződhet, és gyógyászatilag alkalmazható savakkal és gyógyászatilag alkalmazható kationt szolgáltató bázisokkal egyaránt képezhet sókat. Az (I) általános képletű vegyületek gyógyászatilag alkalmazható savaddíciós sói például szervetlen savakkal képezett sók, így hidrogén-halogenidok (elsősorban hidrokloridok és hidrobromidok), szulfátok és foszfátok, szerves savakkal képezett sók, így szukcinátek, citrátok, laktátok, tartarátok és oxalátok, továbbá vízben oldható savas polimerekkel képezett sók lehetnek. A gyógyászatilag alkalmazható kationt szolgáltató bázisokkal képezett sók közül példaként az alkálifém- és alkáliföldfém-sókat, így a kálium-, nátrium-, kalcium- és magnéziumsókat, az ammóniumsókat és a szerves bázisokkal, így trietenol-aminnal képezett sókat említjük meg.

Az (I) általános képletű vegyületek a karboxilcsoporton és a hidroxilcsoporton egyaránt képesnek in vivo körülmények között hidrolizálható észtereket. Az in vivo körülmények között hidrolizálható észterek olyan gyógyászatilag hatásos észterek, amelyek az emberi vagy állati szervezetben hidrolízis révén a megfelelő hidroxilvegyületekké alakulnak. Azt a körülményt, hogy egy adott észter in vivo körülmények között hidrolizálható-e, például úgy határozhatjuk meg, hogy kísérleti állatnak (például intervénás uton) beadjuk a vizsgálandó észtert, majd az állat testnedveit analizáljuk. A karboxilcsoporton képezett, in vivo körülmények között hidrolizálható észterek például 1-6 szénatomos alkil-észterek lehetnek. A

hidroxilcsoporton képezett, in vivo körülmények között hidrolizálható észterek közül példaként az 1-6 szénatomos alkanoil-észtereket említjük meg.

Az (I) általános képletű vegyületek egy vagy több asszimmetrikusan szubsztituált szénatomot tartalmaznak, ennek megfelelően optikailag aktív enantiomerek és optikailag inaktív racémátok formájában létezhetnek. Oltalmi igényünk az (I) általános képletű vegyületek összes olyan enantiomerjének, racémátjának és/vagy (két vagy több asszimmetriacentrumot tartalmazó vegyületek esetén) diasztereoisomerjének előállítására kiterjed, amelyek melegvérűeknek beadva termogén hatást váltanak ki. Az egyedi izomereket ismert módon - például a racémátok rezolválásával vagy sztereospecifikus szintézissel - állíthatjuk elő, és a vegyületek termogén hatását például a későbbiekben ismertetendő módszerekkel határozhatjuk meg. Az (I) általános képletű vegyületek előnyös képviselői azok, amelyekben a $-\text{CH}(\text{OH})-$ csoport szénatomja - a Cahn-Ingold-Prelog rendszer szabályai szerint - (S) abszolút konfigurációjú; ezek a vegyületek rendszerint a belreforgató (szsz /-/) optikailag aktív formának felelnek meg.

Az (I) általános képletű vegyületek közül példaként a következőket soroljuk fel:

- 4- $\overline{2}$ -(2-hidroxi-3-fenoxi-propil-amino)-etoxi $\overline{7}$ -fenil-acétsav,
(S)-4- $\overline{2}$ -(2-hidroxi-3-fenoxi-propil-amino)-etoxi $\overline{7}$ -fenil-acétsav,
- 1- $\overline{4}$ -(2-/2-hidroxi-3-fenoxi-propil-amino/-etoxi)-fenil $\overline{7}$ -propen-2-on,
- (S)-1- $\overline{4}$ -(2-/2-hidroxi-3-fenoxi-propil-amino/-etoxi)-fenil $\overline{7}$ -propen-2-on,

1- $\sqrt{4}$ -(2-/2-hidroxi-3-fenoxi-propil-amino/-etoxi)-fenil]-buten-2-on,
(S)-1- $\sqrt{4}$ -(2-/2-hidroxi-3-fenoxi-propil-amino/-etoxi)-fenil]-buten-2-on,
1- $\sqrt{4}$ -(2-/2-hidroxi-3-fenoxi-propil-amino/-etoxi)-fenil]-penten-2-on,
(S)-1- $\sqrt{4}$ -(2-/2-hidroxi-3-fenoxi-propil-amino/-etoxi)-fenil]-penten-2-on,
1- $\sqrt{4}$ -(2-/2-hidroxi-3-fenoxi-propil-amino/-etoxi)-fenil]-3-metil-buten-2-on,
1- $\sqrt{4}$ -(2-/2-hidroxi-3-fenoxi-propil-amino/-etoxi)-fenil]-hexan-2-on,
1- $\sqrt{4}$ -(2-/2-hidroxi-3-fenoxi-propil-amino/-etoxi)-fenil]-4-metil-penten-2-on,
1- $\sqrt{4}$ -(2-/2-hidroxi-3-fenoxi-propil-amino/-etoxi)-fenil]-hepten-2-on,
1- $\sqrt{4}$ -(2-/2-hidroxi-3-fenoxi-propil-amino/-etoxi)-fenil]-oktan-2-on, és
1- $\sqrt{4}$ -(2-/2-hidroxi-3-fenoxi-propil-amino/-etoxi)-fenil]-nonan-2-on.

A találmány tárgya egyrészt eljárás az (I) általános képletű vegyületeket vagy azok in vivo körülmények között hidrolizálható észtereit vagy azok gyógyászatilag alkalmazható sóit tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására. Ezek a készítmények a hatóanyag mellett szokásos gyógyszerészeti hordozó-, hígító- és/vagy egyéb segédanyagokat tartalmaznak.

A gyógyászati készítmények például orálisan vagy parenterálisan adagolható kompozíciók, így tabletták, kapszulák, pilulák, porok, vizes vagy olajos oldatok vagy szuszpenziók, emulziók és steril injektálható vizes vagy olajos oldatok

vagy szuszpenziók lehetnek.

A gyógyászati készítmények közül előnyösek az orálisan adagolható gyógyszerformák.

A gyógyászati készítményeket szokásos gyógyszerészeti segédanyagok felhasználásával, ismert gyógyszer technológiai műveletekkel állíthatjuk elő. Egy dózisegység, például egy tabletta vagy kapszula rendszerint például 0,1-250 mg hatóanyagot tartalmazhat. A gyógyászati készítmények adott esetben az (I) általános képletű vegyületeken vagy azok gyógyászatilag alkalmazható sóin vagy in vivo körülmények között hidrolizálható észterein kívül a kóros elhízás és hasonló rendellenességek kezelésében általánosan felhasznált egyéb hatóanyagokat, például étvágycsökkentőket, vitaminokat és hipoglükémiás hatású anyagokat is tartalmazhatnak.

Az orálisan adagolható gyógyászati készítmények nyújtott vagy késleltetett hatóanyag-fel szabadulású kompozíciók formájában is előállíthatók. Ilyenek például az oldhatatlan vagy duzzadóképes polimer töltőanyagokat tartalmazó tabletták vagy a bevont labdacsek.

Termogén hatás kiváltása céljából az (I) általános képletű vegyületeket vagy azok in vivo körülmények között hidrolizálható észtereit vagy gyógyászatilag alkalmazható sóit rendszerint napi 0,002-20 mg/kg dózisban, előnyösen napi 0,02-10 mg/kg dózisban adjuk be melegvérűeknek, köztük embereknek. Ezt a hatóanyagmennyiséget napi egy dózisban vagy több részletre elosztva juttathatjuk a szervezetbe. Szakember számára azonban nyilvánvaló, hogy a kezeléshez szükséges dózis mennyisége a kezelendő rendellenesség súlyosságától és a beteg nemétől és korától függően változik, és a fent közölt értékek-

től el is térhet.

As (I) általános képletű vegyületek továbbá csökkentik a vér triglicerid- és koleszterin-szintjét és növelik a vér nagy sűrűségű lipoprotein-szintjét, ennek megfelelően előnyösen alkalmazhatók minden olyan betegség vagy rendellenesség kezelésére, ahol az adott anyagok koncentrációjának csökkentésére (illetve növelésére) van szükség. Így az (I) általános képletű vegyületek például a hipertrigliceridémia, a hiperkoleszterolémia, a csekély nagy sűrűségű lipoprotein-koncentrációval összefüggő kóros állapotok, valamint az érelmeszesedés (így koszorúér-, agyér- és perifériás érelmeszesedés), szív- és érrendszeri rendellenességek és hasonló rendellenes állapotok kezelésére alkalmasak.

A felsorolt gyógyászati célokra az (I) általános képletű vegyületeket vagy azok in vivo körülmények között hidrolizálható észtereit vagy gyógyászatilag alkalmazható sóit a korábbiakban ismertetett gyógyászati készítmények formájában használhatjuk fel. A gyógyászati készítmények az érelmeszesedés és hasonló rendellenességek kezelésére alkalmas ismert kiegészítő hatóanyagokat, például fibrátokat (így klofibrátot, bezafibrátot és gemfibrozilt), a koleszterin bioszintézisét gátló hatóanyagokat, például HMG-CoA redukáz inhibitorokat (így lovaszstatint, szimvasztatint és pravasztatint), a koleszterin-abszorpciót gátló hatóanyagokat, például E-szitoesztérin és koleszterin-szil-trenszaferáz inhibitorokat, így malinsmidot, anioncserélő gyantákat, így kolesztiremint, kolesztipolt és térhálósított dextrán diszkil-amino-alkil-észtereket, nikotinil-alkoholt, nikotinsevet, nikotinsevé-sókat, B-vitamint és tiromimetikus hatóanyagokat is tartalmazhatnak.

Az (I) általános képletű vegyületeket, azok in vivo körülmények között hidrolizálható észtereit és azok gyógyászati-
lag alkalmazható sóit a találmány szerint a következőképpen állíthatjuk elő:

a) a (II) képletű vegyületet vagy a (III) általános képletű vegyületeket - a képletben L kilépő csoportot jelent - (IV) általános képletű vegyületekkel reagáltatjuk - a képletben R^1 jelentése a fenti -, vagy

b) az (V) általános képletű vegyületeket - a képletben R^1 jelentése a fenti - hidrolizáljuk; vagy

c) R^1 helyén hidroxilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyület előállítására a (VI) általános képletű vegyületeket - a képletben R^2 hidrolizissal lehasítható csoportot jelent - hidrolizáljuk; vagy

d) a (VII) képletű vegyületet (VIII) általános képletű vegyületekkel - a képletben R^1 jelentése a fenti és L^2 kilépő csoportot jelent - reagáltatjuk; vagy

e) a (IX) általános képletű vegyületek - a képletben R^3 a $-COR^1$ csoport védett származékát jelenti - védőcsoportját lehasítjuk;

és kívánt esetben a kapott terméket in vivo körülmények között hidrolizálható észterévé vagy gyógyászati-
lag alkalmazható sójává alakítjuk.

A (II) képletű vegyületet vagy a (III) általános képletű vegyületeket rendszerint oldószor, így alkohol (például etanol vagy propan-2-ol) jelenlétében, általában 10°C és 110°C közötti hőmérsékleten (célszerűen a reakcióelegy forráspontján vagy ahhoz közel eső hőmérsékleteken) reagáltatjuk a (IV) általános képletű vegyületekkel. A (III) általános képletű ve-

gyűletekben E például halogénatomot (így klór- vagy brómatomot) vagy szulfonil-oxi-csoportot (így toluol-szulfonil-oxi- vagy metán-szulfonil-oxi-csoportot) jelenthet.

A (IV) általános képletű vegyületeket a rokon szerkezetű származékok előállítására alkalmas bármely ismert módszerrel előállíthatjuk. Eljárhatunk például úgy, hogy a (X) képletű vegyületet (XI) általános képletű vegyületekkel reagáltatjuk - a képletben R^1 jelentése a fenti.

A reakciót például a Mitsunobu-reakció körülményei között, azo-dikarbonsav-dietyl-észter és trifenil-foszfín felhasználásával végezhetjük. A reakció előtt az aminocsoportra (és az esetlegesen jelenlévő karboxilcsoportra) célszerűen védőcsoportot viszünk fel; a védőcsoportokat utóbb ismert módon bontjuk le. Az aminocsoport védelmére például italeil- vagy terc-butoxi-karbonil-csoportot alkalmazhatunk. A (XI) általános képletű vegyületek előállítását a példákban ismertetjük.

Az (V) általános képletű vegyületeket a B-blokkoló vegyületek kémiaiában ismert módon hidrolizálhatjuk (I) általános képletű vegyületekké. Az (V) általános képletű vegyületeket például megfelelő oldószerben lugosan hidrolizálhatjuk.

Az (V) általános képletű vegyületeket a (XI) általános képletű vegyületek és a (XII) képletű vegyület - a képletben $R^4 - CH_2CH_2OH$ csoportot jelent - reakciójával állíthatjuk elő. A reakciót szokásos körülmények között, például a (X) és (XI) általános képletű vegyületek reagáltatásánál leírtak szerint végezhetjük. Az (V) általános képletű vegyületeket azonban úgy is előállíthatjuk, hogy az R^4 helyén hidrogénatomot tartalmazó (XII) képletű vegyületet (VIII) általános képletű vegyületekkel reagáltatjuk. Más módszer szerint az (V) általános képletű vegyületeket a (II) képletű vegyület és a (XIII)

általános képletű vegyületek - a képletben R^1 jelentése a fenti és R^5O- kilépő csoportot, például 1-4 szénatomos alkoxycsoportot jelent - reakciójával is előállíthatjuk.

Az R^4 helyén $-CH_2CH_2OH$ csoportot tartalmazó (XII) képletű vegyületet például úgy állíthatjuk elő, hogy a (II) képletű vegyületet a (X) képletű vegyület N-alkoxi-karbonil-származékával reagáltatjuk. A (X) képletű vegyületben lévő hidroxilcsoportra adott esetben védőcsoportot vihetünk fel. Reagensként például a terc-butoxi-karbonil-amino-etanol tetrahidropirán-éterét használhatjuk. Az R^4 helyén hidrogénatomot tartalmazó (XII) képletű vegyületet ismert módon állítjuk elő. A (VIII) és (XIII) általános képletű vegyületeket ismert alkilizációs módszerekkel állíthatjuk elő a (XI) általános képletű vegyületekből.

A (VII) képletű vegyületet rendszerint a (III) és (IV) általános képletű vegyületek reakciójánál ismertetett körülmények között reagáltatjuk (VIII) általános képletű vegyületekkel. A (VIII) általános képletű vegyületekben L^1 például az L csoport jelentésénél felsorolt kilépő csoportokat jelentheti.

A (VI) általános képletű vegyületekben R^2 hidrolízissel lehasítható csoportként például 1-6 szénatomos alkoxycsoportot vagy aminocsoportot jelenthet, szaz a $-COR^2$ csoport például 1-6 szénatomos alkil-észter- vagy primer amido-csoport lehet. Ezeket a csoportokat ismert savas, bázikus vagy enzimikus hidrolízissel alakíthatjuk át $-COOH$ csoporttá. A savas hidrolízishoz például erős ásványi savakat, így sósavat, kénsavat vagy foszforsavat használunk, és a reakciót rendszerint $20-110^\circ C$ -on, poláris oldószer, így víz, 1-4 szénatomos alkohol (például metanol vagy etanol) vagy ecetsav jelenlétében végzzük. Ebben az esetben terméként rendszerint az R^1 helyén

hidroxilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületnek a megfelelő ásványi savval képezett sóját kapjuk. A hidrolizishoz azonban lúgos anyagokat, így litium-, kálium- vagy nátrium-hidroxidot is felhasználhatunk; a reakciót rendszerint megfelelő oldószer vagy hígítószert, így vízes 1-4 szénatomos alkohol jelenlétében, például 10-110°C hőmérsékleten végesszük. A hidrolizishoz alkálifém-halogenidet, így litium-kloridot is felhasználhatunk poláris oldószer, például dimetil-szulfid jelenlétében. Ha a $-COR^2$ csoport tere-butíri-karbonil-csoportot jelent, az észtercsírozó csoportot termolízissel is lehasíthatjuk. A termolízist például 100-220°C-on végesszük, adott esetben megfelelő hígítószert, így difenil-éter jelenlétében.

A (VI) általános képletű vegyületeket az (I) általános képletű vegyületek előállításánál közöltekhöz hasonlóan állíthatjuk elő; a jelenlévő aminocsoportot adott esetben például benzilcsoporttal védjük.

A (VI) általános képletű vegyületek - első sorban az R^2 helyén $-NH_2$ csoportot tartalmazó vegyület - szintén termogén hatással rendelkeznek. Oltalmi igényünk a (VI) általános képletű vegyületek és az ezeket tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására is kiterjed. A (VI) általános képletű vegyületeket az (I) általános képletű vegyületekhez hasonlóan alakíthatjuk gyógyászati készítményekké, és ezekhez hasonlóan használhatjuk fel a gyógyászatban.

A (IX) általános képletű vegyületekben R^3 például acetalcsoportot, így 2-metil-1,3-dioxolan-2-il- vagy 2-etil-1,3-dioxolan-2-il-csoportot jelenthet. Ezeket a csoportokat savas hidrolízissel egyszerűen átalakíthatjuk R^1 helyén alkilcsoportot tartalmazó $-COR^1$ csoportokká. A (IX) általános képletű vegyületeket az (I) általános képletű vegyületek előál-

litásánál közöltekhez hasonló módszerekkel állíthatjuk elő.

A (IV) és (VIII) általános képletű vegyületek egyes képviselői újak. Az új vegyületek a (XIV) általános képletnek felelnek meg - a képletben 2 aminocsoportot, védett aminocsoportot vagy kilépő csoportot (így halogénatomot vagy szulfenil-oxi-csoportot), R^{1a} pedig 1-10 szénatomos alkilcsoportot jelent. Oltalmi igényünk a (XIV) általános képletű vegyületek előállítására is kiterjed.

Az (I) általános képletű vegyületek in vivo körülmények között hidrolizálható észtereit ismert módon állíthatjuk elő, például úgy, hogy a vegyület karboxilcsoportját alkohollal reagáltatjuk. Szakember számára nyilvánvaló, hogy a (VI) és (IX) általános képletű vegyületek az R^2 és R^3 csoport jellegétől függően szintén lehetnek in vivo körülmények között hidrolizálhatók.

Az (I) általános képletű vegyületek gyógyászati lag alkalmazható sóinak előállítása során az (I) általános képletű vegyületeket ismert módon reagáltatjuk a megfelelő savakkal, illetve bázisokkal. Hidrogén-halogenidek előállítása esetén eljárhatunk úgy is, hogy a szabad bázist sztöchiometrikus mennyiségű benzil-halogenid jelenlétében hidrogénezünk.

Az (I) általános képletű vegyületek termogén hatását a következő módszerekkel vizsgáltuk:

(a) Patkányokat hőtermelő képességük fokozása céljából 10 napon át 4°C -os térben tartottunk. Ezután az állatokat 29°C hőmérsékletű (termoneutrális) térbe helyeztük. 3 óra elteltével megmértük az állatok végbélhőmérsékletét; ezt az értéket tekintettük a továbbiakban alapértéknek. Ezután az állatoknak 0,45 tömeg/térfogat % nátrium-kloridot és 0,25 tömeg/térfogat % Polysorbate 80-at tartalmazó vizes oldat vagy

szuszpenzió formájában, szubkután vagy orálisan beadtuk a vizsgálandó vegyületet. 1 óra elteltével ismét mértük az állatok végbélhőmérsékletét. Ebben a vizsgálatban azok a vegyületek minősülnek szignifikánsan hatékonyknak, amelyek 15 mg/kg-os vagy kisebb szubkután dózisban beadva statisztikailag szignifikánsan - körülbelül $0,3^{\circ}\text{C}$ -al vagy nagyobb mértékben - növelik az állatok végbélhőmérsékletét. Ez a vizsgálat a diétázás során fellépő hőtermelőkéesség-csökkenés modellezésére szolgál.

(b) Patkányokat hőtermelő képességük fokozása céljából 4 napon át 4°C -os térben tartottunk. Ezután az állatokat 2 napig 23°C -os térben tartottuk, majd a következő napon az állatoknak szubkután vagy orálisan beadtuk a vizsgálandó vegyületet. 1 óra elteltével az állatokat leöltük, és eltávolítottuk az állatok lapockái közötti barna zsírszövetet (BAT). Az eltávolított zsírszövetből differenciál-centrifugálással mitokondrium-preparátumot készítettünk, és Holloway és munkatársai módszerével (International Journal of Obesity 8, 295 /1984/) meghatároztuk a preparátumban megkötött GDP mennyiségét. Minden kísérletsorozatban egy kezeletlen kontrollvizsgálatot végeztünk, amikor az állatokat csak hordozóanyaggal kezeltük, és egy összehasonlító vizsgálatot végeztünk, amikor az állatoknak 1 mg/kg isoprenalint adtuk be szulfátja formájában. A vizsgálandó vegyületeket rendszerint 0,1, 0,3, 1,0, 3,0 és 10 mg/kg-os dózisban adtuk be, és az eredményeket az isoprenalinnal kiváltott GDP-megkötéshez viszonyítva adtuk meg. A kapott eredményekből lineáris regresszió-analízissel ED_{50} -értékeket (az isoprenalinnal elérhető hatás 50 %-ának eléréséhez szükséges dózis) számítottunk. A vegyületeket akkor tekintettük hatásosnak, ha ebben a kísérletben a kontrollokhoz viszonyítva

szignifikánsan nőtt a megkötött GDP mennyisége. Ez a vizsgálat annak eldöntésére alkalmas, hogy az (a) vizsgálatban észlelt termogén hatás a BAT-re gyakorolt hatás fokozódásának tudható-e be, vagy más nem specifikus vagy toxikus aktivitásnak.

(c) Patkányokat 2 héten át 29°C hőmérsékletű (termoneutrális) környezetben tartottunk annak érdekében, hogy csökkentsük az állatok szervezetének BAT-közvetített, hidegrázással nem járó hőtermelőképességét. Az utolsó három napon az állatokat hosszászoktattuk ahhoz, hogy testükön szívfrekvenciát mérő berendezést kapcsolunk (az állatok lábához elektródát rögzítettünk, és az elektródát a szívfrekvenciát folyamatosan regisztráló EKG-integrátorhoz csatlakoztattuk). A vizsgálandó vegyületet a (b) vizsgálatban meghatározott ED_{50} értéknek megfelelő dózisban orálisan vagy szubkután adtuk be az állatoknak, és 15-30 perc elteltével meghatároztuk az állatok szívfrekvenciáját. Ezután a dózist fokozatosan növelve a méréseket megismételtük mindaddig, amíg az állatok szívfrekvenciája elérte vagy meghaladta a percnkénti 500 szívverést, és kiszámítottuk a percnkénti 500 szívverés eléréséhez szükséges dózist (D_{500}).

Az így meghatározott D_{500} érték és a (b) vizsgálatban meghatározott ED_{50} érték hányadosát tekintettük szelektivitási indexnek (SI); a szelektivitási index arról ad felvilágosítást, mennyivel erősebb a vegyületek szírszövetekre gyakorolt hatása a szív- és érrendszeri hatásoknál. Szignifikánsan szelektív hatásúknak tekintettük azokat a vegyületeket, amelyek esetén a szelektivitási index 1-nél nagyobb. A nem szelektív hatású vegyületek esetén a szelektivitási index 1-nél kisebb (isoprenalin esetén a szelektivitási index 0,06).

(d) Patkányokat hőtermelő képességük fokozása céljából 4 napon át 4°C-os térben tartottunk. Ezután az állatokat 2 napig 23°C-os térben tartottuk, majd a következő napon az Arundel és munkatársai (J. Appl. Physiol. Respirat. Environ. Exercise Physiol. 57, 1591-1593 /1984/) által ismertetett zárt körű oxigénfogyasztás-mérő berendezés használatával meghatároztuk az állatok anyagcsere-sebességének alapértékét. Ezután az állatoknak orális vagy szubkután uton körülbelül 10 mg/kg vizsgálandó vegyületet adtuk be 0,45 tömeg/térfogat %-os vizes nátrium-klorid oldattal készített, 0,25 tömeg/térfogat % Polysorbate 80-at is tartalmazó oldat vagy szuszpenzió formájában. A hatóanyag beadását követően legalább 1 órán át mértük az anyagcsere sebességét. Abban a vizsgálatban ezeket a vegyületeket tekintettük hatásosoknak, amelyek a kontrollokhoz viszonyítva szignifikánsan növelték az anyagcsere sebességét (a Student-féle t próbában $p < 0,5$). Kontroll-vizsgálatokat a csak hormonális anyaggal kezelt állatokon végeztünk.

A fenti vizsgálatokban az (I) általános képletű vegyületek rendszerint a következő dózisokban fejtenek ki termogén hatást toxicitásra utaló tünetek előidézése nélkül:

(a) vizsgálat: A végbélhőmérséklet körülbelül 0,5°C-kal vagy nagyobb mértékben növekedik 15 mg/kg-nál kisebb szubkután dózis beadása után;

(b) vizsgálat: szubkután vagy orális ED_{50} : 0,01-10 mg/kg;

(c) vizsgálat: $SI > 50$.

Az 5. példa szerint előállított vegyület aktivitási adatai a fenti vizsgálatokban a következők:

(b) vizsgálat: ED_{50} (s.c.) 0,23 mg/kg;

(c) vizsgálat: $D_{500} (p.o.) > 23 \text{ mg/kg}$; $SI (p.o.) > 100$;

(d) vizsgálat: oxigénfogyasztás: $6,6 \text{ ml O}_2/\text{perc kg}^{0,75}$
1 mg/kg-os orális dózis beadása után.

A telálmány szerinti eljárást az oltalmi kör korlátozása nélkül az előbbi példákban részletesen ismertetjük. Amennyiben a példákban mást nem közlünk,

(i) az NMR spektrumokat 200 MHz frekvencián vettük fel, oldószerként DMSO-d_6 és CD_3COOD elegyét használtuk, a kémiai eltolódás-értékeket tetrametil-szilán belső standardra vonatkoztatva ppm egységekben, delta skálán adtuk meg;

(ii) a kromatografáláshoz az 1. példában Merck Kieselgel Art 7736 típusú szilikagélt, a 2-13. példában Merck Kieselgel Art. 9385 (230-400 mesh) szilikagélt használtunk; mindkettőt gyártja az L. Merck cég, Darmstadt, Német Szövetségi Köztársaság;

(iii) a megadott pH-értékek nedves indikátorpapírral meghatározott adatok;

(iv) a bepárlást csökkentett nyomáson, forgó bepárlókészülékben végeztük;

(v) az olvadáspont-értékek korrigálatlan adatok.

1. példa

4- $\overline{2}$ -(2-Hidroxi-3-fenoxi-propil-amino)-etoxi $\overline{7}$ -fenil-acetsav előállítása

0,3 g 4- $\overline{2}$ -(2-hidroxi-3-fenoxi-propil-amino)-etoxi $\overline{7}$ -fenil-acetamid és 10 ml 2 N vizes sósavoldat elegyét 4 órán át forrásban lévő vízfürdőn melegítjük. A reakcióelegyet lehűtjük, a szilárd anyagot kiszűrjük, majd vizes ecetonból át-kristályosítjuk. 0,18 g 4- $\overline{2}$ -(2-hidroxi-3-fenoxi-propil-amino)-etoxi $\overline{7}$ -fenil-acetsav-hidrokloridot kapunk; op.: 190°C .

Elemzés a $C_{19}H_{24}ClNO_5$ képlet alapján:

számított: C: 59,8 %, H: 6,3 %, N: 3,7 %, Cl: 9,3 %;

talált: C: 59,6 %, H: 6,3 %, N: 3,6 %, Cl: 9,2 %.

NMR spektrum adatai: 3,10 (dd, 1H, a $-CH/OH/CH_2NH$ csoport egyik protonja), 3,20 (m, 1H, a $-CH/OH/CH_2NH$ csoport másik protonja), 3,40 (t, 2H, $NHCH_2CH_2$), 3,51 (s, 2H, CH_2COOH), 4,00 (m, 2H, $OCH_2CH/OH/$), 4,2-4,35 (m, 3H, $CH/OH/$) és $-OCH_2CH_2$), 5,87 (d, 1H, OH), 6,95-7,30 (m, 9H, aromás protonok), 8,7-9,3 (széles, 2H, NH_2).

A kiindulási anyagot a következőképpen állítjuk elő:

3,38 g 4-(2-N-benzil-amino-etoxi)-fenil-acetamid (a 2 135 678 sz. Német Szövetségi Köztársaság-beli közrebocsátási iratban ismertetett vegyület), 1,79 g fenil-glicidil-éter és 150 ml etanol elegyét 18 órán át visszafolytatás közben forraljuk. Az elegyet lehűtjük, és az oldószert csökkentett nyomáson lepároljuk. A maradékot száraz oszlopon kromatografálással tisztítjuk; eluálószerként 10 % metanolt tartalmazó diklór-etánt használunk. Olajos anyagként 4,98 g 4-2-(N-benzil-N-/2-hidroxi-3-fenoxi-propil/-amino)-etoxi-7-fenil-acetamidot kapunk. A kapott anyagot 70 ml metanol és 30 ml ecetsav elegyében oldjuk, és az oldatot 0,5 g 10 tömeg %-os palládium/csontszén katalizátor jelenlétében 48 órán át 60°C-on, körülbelül 20 bar nyomáson hidrogénezzük. Az elegyet lehűtjük, szűrjük, és a szűrletet csökkentett nyomáson bepároljuk. Az olajos maradékot metanolban oldjuk, az oldathoz telített éteres hidrogén-klorid oldatot adunk, és az elegyet melegítjük. A kivált szilárd anyagot metanolból kristályosítjuk. 4,3 g 4-2-(2-hidroxi-3-fenoxi-propil-amino)-etoxi-7-fenil-acetamid-hidrokloridot kapunk; op.: 249°C.

Elemzés a $C_{19}H_{25}ClN_2O_4$ képlet alapján:

számított: C: 59,9 %, H: 6,6 %, N: 7,4 %, Cl: 9,3 %;

talált: C: 60,0 %, H: 6,6 %, N: 7,4 %, Cl: 9,3 %.

2. példa

1- $\frac{1}{4}$ -(2- $\frac{1}{2}$ -Hidroxi-3-fenoxi-propil-amino/-etoxi)-fenil $\frac{1}{7}$ -
-propen-2-on előállítás

10 g 4-(2-ftálimido-etoxi)-fenil-propen-2-on és 40 ml etanol elegyéhez 0°C-on 10 ml 40 tömeg %-os vizes metil-amin oldatot adunk. A reakcióelegyet 45 percig szobshőmérsékleten keverjük, majd 20 ml vizet adunk hozzá, és a keverést még 45 percig folytatjuk. Az etanolt csökkentett nyomáson lepároljuk, és a maradékot 30 tömeg %-os vizes nátrium-hidroxid oldattal meglugosítjuk. Az elegyet 100 ml vízzel hígítjuk, és háromszor 100 ml etil-acetáttal extraháljuk. A szerves extraktumokat egyesítjük, szárítjuk, az oldószert lepároljuk, és a maradékot kromatografáljuk. Eluálószerként 30:70 térfogatarányú metanol - etil-acetát elegyet használunk.

A megfelelő eluátumfrakciókat egyesítjük, bepároljuk, a maradékhoz 100 ml propen $\frac{1}{10}$ -olt és ekvimoláris mennyiségű fenil-glicidil-étert adunk, és az elegyet 3 órán át melegítjük. Az oldatot csökkentett nyomáson bepároljuk, és a maradékot kromatografáljuk. Eluálószerként 5 térfogat % metanolt tartalmazó diklór-metánt használunk. A megfelelő frakcióból elkülönített anyagot etanolból kristályosítjuk. 105-106°C-on olvadó 1- $\frac{1}{4}$ -(2- $\frac{1}{2}$ -hidroxi-3-fenoxi-propil-amino/-etoxi)-fenil $\frac{1}{7}$ -propen-2-ont kapunk.

Elemzés a $C_{20}H_{25}NO_4$ képlet alapján:

számított: C: 70,0 %, H: 7,3 %, N: 4,1 %;

talált: C: 69,7 %, H: 7,2 %, N: 4,2 %.

NMR spektrum adatai (CDCl_3): 2,13 (s, 3H, CH_3), 2,80-3,10 (m, 4H, CH_2NCH_2), 3,62 (s, 2H, CH_2), 3,97-4,12 (m, 5H, OCH_2 , CH_2O és CHOH), 6,83-7,32 (m, 9H, aromás protonok).

A kiindulási anyagot a következőképpen állítjuk elő:

22,5 g 4-hidroxi-fenil-propen-2-on, 28,6 g N-(2-hidroxi-etil)-ftálimid és 33,5 g trifenil-foszfín 1 liter tetrahidrofuránnal készített oldatába -5°C -on 23 ml szodikarbonsev-di-etil-észtert csepegtetünk. A reakcióelegyet éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük, majd az oldószert lepároljuk, és a maradékhoz 500 ml étert adunk. Az oldatot éjszakán át körülbelül 4°C -on tároljuk. A szilárd anyagot elkülönítjük és etanolból átkristályosítjuk. 116-117 $^\circ\text{C}$ -on olvadó 4-(2-ftálimido-etoxi)-fenil-propen-2-ont kapunk.

Elemzés a $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{NO}_4$ képlet alapján:

számított: C: 70,6 %, H: 5,2 %, N: 4,3 %;

talált: C: 70,5 %, H: 5,4 %, N: 4,4 %.

3. példa

1-/4-(2-/2-Hidroxi-3-fenoxi-propil-amino/-etoxi)-fenil7-propen-2-on előállítása

1 g 1-/4-(/2-etil-1,3-dioxolen-2-il/-etil)-fenoxi7-2-(p-toluol-szulfonil-oxi)-etán, 0,4 g 1-fenoxi-3-amino-propen-2-ol és 10 ml dimetil-szulfid elegyét 12 órán át 65°C -on tartjuk. A reakcióelegyet lehűtjük, 50 ml jéghideg 2 N vizes sósavoldatot adunk hozzá, és 1 órán át szobahőmérsékleten tartjuk. Az elegyet szilárd nátrium-karbonáttal meglugosítjuk, és kétszer 50 ml éterrel extraháljuk. Az extraktumokat egyesítjük, szárítjuk, és az oldószert lepároljuk. A maradékot kevés acetonnal eldörzsöljük. Szilárd anyagot kapunk, ami minden tekintetben megegyezik a 2. példa szerint előállított vegyülettel.



A kiindulási anyagot a következőképpen állítjuk elő:

30 g 2-4-(/2-metil-1,3-dioxolan-2-il/-metil)-fenoxi/7-
-etanol (a 70 133 sz. európai szabadalmi bejelentésben leírt
vegyület) 500 ml vízmentes piridinnel készített oldatához 0°C-
-on, részletekben 25 g p-toluol-szulfonil-kloridot adunk. A
reakcióelegyet 2 órán át 0°C-on, majd 2 órán át szobahőmérsék-
leten keverjük. A piridin főtömegét csökkentett nyomáson le-
pároljuk. A maradékhoz 1,5 liter vizet adunk, majd az oldatot
telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal körülbelül
pH 9 értékre lúgosítjuk. Az elegyet háromszor 500 ml éterrel
extraháljuk. A szerves extraktumokat egyesítjük, 100 ml 1 N
vizes sósavoldattal mossuk, majd addig mossuk több részletben
telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal, amíg az
extraktum lúgossá nem válik. Az éteres oldatot szárítjuk, és
az oldószert lepároljuk. 1-4-(/2-metil-1,3-dioxolan-2-il/-
-metil)-fenoxi/7-2-(p-toluol-szulfonil-oxi)-etánt kapunk;
op.: 80°C (etanolból).

Elemzés a $C_{20}H_{24}O_6$ képlet alapján:

számított: C: 61,2 %, H: 6,1 %;

talált: C: 61,0 %, H: 6,1 %.

4. példa

1-4-(2-/2-Hidroxi-3-fenoxi-propil-amino/-etoxi)-fenil/7-
-butan-2-on előállítása

2,0 g 1-2-(4-/2-etil-1,3-dioxolan-2-il-metil/-fen-
oxi)-etil-amino/7-3-fenoxi-propen-2-ol, 38 ml metanol és 38 ml
tömény vizes sósavoldat elegyét 1,5 órán át 65°C-on keverjük.
A reakcióelegyet lehűtjük, 120 ml vízbe öntjük, vizes nátrium-
-hidroxid oldattal meglúgosítjuk, és háromszor 50 ml etil-ace-
táttal extraháljuk. Az extraktumokat egyesítjük, kétszer 50 ml

telített vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, szárítjuk, és az oldószert csökkentett nyomáson lepároljuk. A kapott szilárd anyagot hidrokloridjává alakítjuk, és a sót etanolból kristályosítjuk. 1,70 g cím szerinti terméket kapunk hidroklorid-só formájában; a fehér kristályos anyag 167-169°C-on olvad.

Elemzés a $C_{21}H_{28}ClNO_4$ képlet alapján:

számított: C: 64,0 %, H: 7,1 %, N: 3,6 %;

talált: C: 63,9 %, H: 7,2 %, N: 3,4 %.

NMR spektrum adatai: 0,93 (t, 3H, $COCH_2CH_3$), 2,48 (q, 2H, $COCH_2CH_3$), 3,06-3,47 (m, 4H, CH_2NHCH_2), 3,68 (s, 2H, $ArCH_2CO$), 3,92-4,08 (m, 2H, $PhOCH_2CH$), 4,22-4,38 (m, 3H, $CHOH$ és CH_2CH_2OAr), 6,83-7,35 (m, 9H, aromás protonok).

A kiindulási anyagot a következőképpen állítjuk elő:

(a) W.R. Briggerstaff és munkatársai módszerével

(J. Med. Chem. 7, 110-113 /1964/) 1-(4-hidroxi-fenil)-butan-2-ont állítunk elő úgy, hogy 4-metoxi-fenil-acetil-kloridot toluolben dietil-kadmiummal reagáltatunk, majd a terméket hidrogén-bromid és ecetsav elegyében demetilezzük.

(b) 10,0 g 1-(4-hidroxi-fenil)-butan-2-on, 7,5 ml

1,2-etándiol és 100 mg p-toluol-szulfonsav 200 ml toluollal készített oldatát argon atmoszférában, keverés közben 2 óráig Dean-Stark készülékben forraljuk. A reakcióelegyet lehűtjük, 150 ml 5 tömeg %-os vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal, kétszer 100 ml vízzel, majd 100 ml telített vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, szárítjuk, és a toluolt csökkentett nyomáson lepároljuk. Az olajos maradékot hexánnal eldörzsöljük, és a kapott halványbarna szilárd anyagot toluolból kristályosítjuk. 10,2 g fehér kristályos 4- $\left[2\text{-etil-1,3-dioxolan-2-il}\right]$ -metil-7-fenolt kapunk; op.: 88-90°C.

Elemzés a $C_{12}H_{16}O_3$ képlet alapján:

számított: C: 69,2 %, H: 7,7 %;

talált: C: 69,3 %, H: 7,8 %.

(c) 10,0 g 4-(2-etil-1,3-dioxolan-2-il)-metil-fenol, 13,3 g N-(terc-butoxi-karbonil)-amino-etanol és 16,3 g trifenil-foszfín 300 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készített oldatába jégfürdőn, argon atmoszférában, keverés közben 9,7 ml szo-dikarbonsav-dietyl-észtert csepegtetünk. A reakcióelegyet 64 óráig át 20°C -on tartjuk, majd az oldószert csökkentett nyomáson lepároljuk. A maradékot 600 ml éterben oldjuk, és az éteres oldatot kétszer 150 ml 2 N vizes nátrium-hidroxid oldattal, kétszer 100 ml vízzel, végül 100 ml telített vizes nátrium-klorid oldattal mossuk. A vizes mosófolyadékokat 100 ml éterrel extraháljuk. Az éteres oldatokat egyesítjük, szárítjuk, és az étert csökkentett nyomáson lepároljuk. A maradékot kromatográfiával tisztítjuk, eluálószerként 35 térfogat % etil-acetátot tartalmazó hexánt használunk. A megfelelő eluátumfrekvenciából elkülönített terméket hexánból kristályosítjuk. 11,1 g fehér kristályos 1-(terc-butoxi-karbonil-amino)-2-(4-(2-etil-1,3-dioxolan-2-il)-metil-fenoxi)-etánt kapunk; op.: $64-66^{\circ}\text{C}$.

Elemzés a $C_{19}H_{29}NO_5$ képlet alapján:

számított: C: 65,0 %, H: 8,3 %, N: 4,0 %;

talált: C: 65,4 %, H: 8,0 %, N: 4,2 %.

(d) 1,50 g nátrium-hidrid (50 tömeg % -os ásványolajos diszperzió) 220 ml vízmentes dimetil-formamiddal készített szuszpenziójához keverés közben, argon atmoszférában 11,0 g, a (c) pont szerint előállított vegyületet adunk. A reakcióelegyet 1,5 óráig át 50°C -on keverjük. Az elegyet 0°C -re hűtjük,

4,3 ml fenil-glicidil-étert adunk hozzá, majd az elegyet 1,75 órán át 50°C-on keverjük. A reakcióelegyet lehütjük, 1,2 liter vízbe öntjük, és a vizes elegyet 400 ml, 250 ml, majd 200 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az etil-acetátos extraktumokat egyesítjük, 500 ml vízzel mossuk, szárítjuk, és az oldószert csökkentett nyomáson lepároljuk. A maradékot kromatografálással tisztítjuk, eluálószerként 60 térfogat % etil-acetátot tartalmazó hexánt használunk. A megfelelő frakciókat egyesítjük, bepároljuk, és a maradékot hexánnal eldörzsöljük. A kapott szilárd anyagot ciklohexánból kristályosítjuk. 4,0 g fehér kristályos 3-(2-(4-(2-etil-1,3-dioxolan-2-il-metil/-fenoxi)-etil)-5-(fenoxi-metil)-oxazolidin-2-on) kapunk; op.: 88-90°C.

Elemzés a $C_{24}H_{29}NO_6$ képlet alapján:

számított: C: 67,4 %, H: 6,8 %, N: 3,3 %;

talált: C: 67,4 %, H: 7,0 %, N: 3,2 %.

(e) 4,0 g, a (d) pont szerint kapott vegyület 12 ml 2 N vizes nátrium-hidroxid oldattal és 60 ml etanollel készített oldatát 8 órán át argon atmoszférában visszafolytatás közben forraljuk. A reakcióelegyet lehütjük, 100 ml vízbe öntjük, és a vizes elegyet háromszor 60 ml diklór-metánnal extraháljuk. Az extraktumokat egyesítjük, 60 ml vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, szárítjuk, és az oldószert csökkentett nyomáson lepároljuk. A szilárd maradékot etanolból kristályosítjuk. 3,0 g fehér kristályos 1-(2-(4-(2-etil-1,3-dioxolan-2-il-metil/-fenoxi)-etil-amino)-3-fenoxi-propen-2-ol) kapunk; op.: 101-103°C.

Elemzés a $C_{25}H_{31}NO_5$ képlet alapján:

számított: C: 68,8 %, H: 7,7 %, N: 3,5 %;

talált: C: 69,1 %, H: 7,8 %, N: 3,4 %.

5. és 6. példa

A 4. példában leírt eljárással állítjuk elő a következő (I) általános képletű vegyületeket 1-(4-hidroxifenil)-pentan-2-onból, illetve 1-(4-hidroxifenil)-3-metil-butan-2-onból kiindulva. A termékeket hidrokloridjaik formájában különítjük el.

5. példa: $R^1 =$ propilcsoport; op.: 165-167°C (etanolból)

Elemzés a $C_{22}H_{30}ClNO_4$ képlet alapján:

számított: C: 64,8 %, H: 7,4 %, N: 3,4 %;

talált: C: 64,9 %, H: 7,5 %, N: 3,3 %.

NMR spektrum adatai: 0,83 (t, 3H, $COCH_2CH_2CH_3$), 1,49 (szextett, 2H, $COCH_2CH_2CH_3$), 2,44 (t, 2H, $COCH_2CH_2CH_3$), 3,11-3,50 (m, 4H, CH_2NHCH_2), 3,67 (s, 2H, $ArCH_2CO$), 3,95-4,09 (m, 2H, $PhOCH_2CH$), 4,22-4,38 (m, 3H, $CHOH$ és CH_2CH_2OAr), 6,90-7,34 (m, 9H, aromás protonok).

6. példa: $R^1 =$ izopropilcsoport; op.: 175-177°C (etanolból).

Elemzés a $C_{22}H_{30}ClNO_4$ képlet alapján:

számított: C: 64,8 %, H: 7,4 %, N: 3,4 %;

talált: C: 64,9 %, H: 7,4 %, N: 3,3 %.

NMR spektrum adatai: 1,05 (d, 6H, $COCH/CH_3/2$), 2,74 (szextett, 1H, $COCH/CH_3/2$), 3,18-3,54 (4H, m, CH_2NHCH_2), 3,74 (s, 2H, $ArCH_2CO$), 3,98-4,11 (m, 2H, $PhOCH_2CH$), 4,29-4,40 (m, 3H, $CHOH$ és CH_2CH_2OAr), 6,90-7,34 (m, 9H, aromás protonok).

A 4-6. példában felsorolt vegyületek előállításának egyes lépéseit az 1. reakcióváslaton foglaljuk össze. Az 1. reakcióváslaton feltüntetett képletekben R etil-, n-propil- vagy i-propil-csoportot jelent.

Megjegyzések az 1. reakcióváslathoz:

(A) Az 1-(4-hidroxi-fenil)-pentan-2-ont (/1/ képletű vegyület, R = n-propil-) a következőképpen állítjuk elő:

6,0 g (0,86 g-stom) litiumszeletke 150 ml éterrel készített szuszpenziójába argon atmoszférában, keverés közben, 0°C és -10°C közötti hőmérsékleten, 30 perc alatt 33,2 ml 1-brom-propán 100 ml vízmentes éterrel készített oldatát csepegtetjük. A reakcióelegyet 1,5 órán át $0-5^{\circ}\text{C}$ -on keverjük, majd argon atmoszférában, $0-10^{\circ}\text{C}$ -on 5,6 g 4-hidroxi-fenil-acetsav 300 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készített, kevert oldatához adjuk. Az elegy beadagolása közben az esetlegesen visszamaradt reagálatlan litiumot eltávolítjuk. A reakcióelegyet 40 órán át 22°C -on keverjük, majd jégfürdőn lehűtjük, és 15 perc alatt 50 ml klór-trimetil-szilánt adunk hozzá. Az elegyet 22°C -ra hagyjuk melegedni, majd 600 ml 1 N vizes sósavoldatba öntjük, és fél órán át keverjük. A vizes elegyet háromszor 200 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az extraktumokat egyesítjük, kétszer 300 ml vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal, majd 100 ml vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, szárítjuk, és az oldószert csökkentett nyomáson lepároljuk. Ezt az eljárást háromszor megismételjük azonos méretben. A nyers keton-termékeket egyesítjük és kromatografálással tisztítjuk; eluálószerként 22 térfogat % etil-acetátot tartalmazó hexánt használunk. A megfelelő eluátumfrakciókat egyesítjük és bepároljuk. Sárga olajként 3,4 g 1-(4-hidroxi-fenil)-pentan-2-

-ont kapunk. (Metil-kezonok előállítására hasonló eljárást ismertet G. M. Subottom és Chong-San Kim; J. Org. Chem. 48, 1550-1552 /1983/).

(B) Az 1-(4-hidroxil-fenil)-3-metil-butan-2-ont (/1/ képletű vegyület, R = i-propil-) a következőképpen állítjuk elő:

1,75 g magnéziumból és 8,9 g 2-bróm-propánból előállított izopropil-magnézium-bromid 100 ml vízmentes tetrahidrofuranos oldatát 30 perc alatt, argon atmoszférában, keverés közben 26,6 g 4-metoxi-fenil-acetil-klorid 75 ml tetrahidrofuranal készített oldatába csepegtetjük, miközben az elegy belső hőmérsékletét -65°C és -70°C közötti értéken tartjuk. A reakcióelegyet 1 óra alatt 20°C -re hagyjuk melegedni, majd 150 ml vízbe öntjük. A terméket kétszer 70 ml éterrel kivonjuk. Az éteres extraktumokat egyesítjük, 1 N vizes nátrium-hidroxid oldattal (kétszer 70 ml), majd 70 ml vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, szárítjuk, és az oldószert csökkentett nyomáson lepároljuk. A maradékot kromatografálással tisztítjuk, eluálószerként 10 térfogat % etil-acetátot tartalmazó hexánt használunk. A megfelelő eluátumfrakciókat egyesítjük, és az oldószert csökkentett nyomáson lepároljuk. Olaj formájában 2,5 g 1-(4-metoxi-fenil)-3-metil-butan-2-ont kapunk.

36 ml piridin-hidroklorid-ömlékhez 140°C -on, argon atmoszférában, keverés közben 10,2 g 1-(4-metoxi-fenil)-3-metil-butan-2-ont adunk. Az elegyet 2 órán át 220°C -on tartjuk. Az elegyet lehűtjük, 400 ml vizet adunk hozzá, és háromszor 150 ml éterrel extraháljuk. Az éteres extraktumokat egyesítjük, 100 ml vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, szárítjuk, és az oldószert csökkentett nyomáson lepároljuk. Az olejos maradékot kromatografálással tisztítjuk, eluálószerként 25 térfogat

get % etil-acetátot tartalmazó hexánt használunk. A megfelelő eluátumfrekvenciákból 7,9 g 1-(4-hidroxi-fenil)-3-metil-buten-2-ont különítünk el olaj formájában.

(C) Az 5. és 6. példa szerinti eljárásban képződő közbenes termékek fizikai állandói a következők:

5. példa (a képletekben R propilcsoportot jelent):

(2) képletű vegyület; olaj.

(3) képletű vegyület, op.: 80-82°C (ciklohexánból).

Elemzés a $C_{20}H_{31}NO_5$ képlet alapján:

számított: C: 65,8 %, H: 8,5 %, N: 3,8 %;

talált: C: 65,6 %, H: 8,6 %, N: 3,8 %.

(4) képletű vegyület: op.: 90-91°C (ciklohexánból).

Elemzés a $C_{25}H_{31}NO_6 \cdot 0,5 H_2O$ képlet alapján:

számított: C: 66,7 %, H: 7,1 %, N: 3,1 %;

talált: C: 67,0 %, H: 7,1 %, N: 3,3 %.

(5) képletű vegyület: op.: 104-106°C (etenolból).

Elemzés a $C_{24}H_{33}NO_5$ képlet alapján:

számított: C: 69,4 %, H: 8,0 %, N: 3,4 %;

talált: C: 69,4 %, H: 8,0 %, N: 3,2 %.

6. példa (a képletekben R izopropilcsoportot jelent):

(2) képletű vegyület: op.: 84-86°C (ciklohexánból).

Elemzés a $C_{13}H_{18}O_3$ képlet alapján:

számított: C: 70,3 %, H: 8,1 %, N: 3,4 %;

talált: C: 70,8 %, H: 8,5 %, N: 3,4 %.

(3) képletű vegyület: op.: 113-115°C (ciklohexánból).

Elemzés a $C_{20}H_{31}NO_5$ képlet alapján:

számított: C: 65,8 %, H: 8,5 %, N: 3,8 %;

talált: C: 65,7 %, H: 8,5 %, N: 3,7 %.

(4) képletű vegyület: op.: 128-129°C (toluolból).

Elemzés a $C_{25}H_{31}NO_6$ képlet alapján:

számított: C: 68,0 %, H: 7,0 %, N: 3,2 %;

talált: C: 67,6 %, H: 6,8 %, N: 3,1 %.

(5) képletű vegyület: op.: 98-100°C (etanolból).

Elemzés a $C_{24}H_{33}NO_5$ képlet alapján:

számított: C: 69,4 %, H: 8,0 %, N: 3,4 %;

talált: C: 69,2 %, H: 7,9 %, N: 3,3 %.

7. példa

1-/4-(2-/2-Hidroxi-3-fenoxi-propil-amino/-etoxi)-fenil7-
-buten-2-on előállítás

200 mg 3-/2-(4-/2-oxo-butyl/-fenoxi)-etil7-5-(fenoxi-
-metil)-oxezolidin-2-on 4 ml forró etanollal készített oldatá-
hoz 0,75 ml 2 N vizes nátrium-hidroxid oldatot adunk, és a re-
akcióelegyet 4 órán át argon atmoszférában keverés és visszafo-
lytatás közben forraljuk. A reakcióelegyet lehűtjük, 20 ml víz-
be öntjük, és a vizes elegyet háromszor 20 ml diklór-metánnal
extraháljuk. Az extraktumokat egyesítjük, 20 ml vizes nátrium-
-klorid oldattal mossuk, szárítjuk, és az oldószert csökkentett
nyomáson lepároljuk. A maradékot hidrokloridjává alakítjuk, és
a söt etanolból kristályosítjuk. 150 mg terméket kapunk, ami
a cím szerinti vegyület hidrokloridja; op.: 166-168°C.

A kiindulási anyagot a következőképpen állítjuk elő:

(a) 2,0 g N-(terc-butoxi-karbonil)-amino-etenol, 1,7 ml
dihidropirán és 310 mg piridinium-p-toluol-szulfonát 90 ml víz-
mentes diklór-metánnal készített oldatát 2,5 órán át szobahő-
mérsékleten keverjük. Az elegyhez 150 ml étert adunk. Az olda-
tot kétszer 50 ml vízzel mossuk, szárítjuk, és az oldószert
csökkentett nyomáson lepároljuk. Sárga olaj formájában 3,0 g
2-(2-/N-terc-butoxi-karbonil-amino/-etoxi)-tetrahidropiránt

kapunk.

(b) 570 mg nátrium-hidrid (50 tömeg %-os ásványolajos diszperszió) 100 ml vízmentes dimetil-formamiddal készített szuszpenziójához keverés közben, argon atmoszférában 2,9 g, az (a) pont szerint előállított terméket adunk. A reakcióelegyet 1,5 órán át 55°C-on keverjük, majd 0°C-ra hűtjük, és 1,6 ml fenil-glicidil-étert adunk hozzá. A reakcióelegyet 2,5 órán át 20°C-on keverjük, ezután 500 ml vízbe öntjük, és a vizes elegyet 350 ml, 100 ml, végül ismét 100 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az etil-acetátos extraktumokat egyesítjük, 200 ml vízzel mossuk, szárítjuk, és az oldószert csökkentett nyomáson lepároljuk. A maradékot kromatografáljuk, eluálószerként 60 térfogat % etil-acetátot tartalmazó hexánt használunk. A megfelelő eluátumfrakciókból 1,0 g 5-(fenoxi-metil)-3-(2-tetrahidropiran-2-il-oxi/-etil)-oxazolidin-2-ont különítünk el; op.: 78-80°C (ciklohexánból).

Számítás a $C_{17}H_{23}NO_5$ képlet alapján:

számított: C: 63,6 %, H: 7,2 %, N: 4,4 %;

talált: C: 63,3 %, H: 7,2 %, N: 4,3 %.

(c) 0,83 g, a (b) pont szerint előállított termék és 70 mg piridinium-p-toluol-szulfonát 1,0 ml vízzel és 24 ml etanolal készített oldatát 4 órán át 65°C-on keverjük. Az etanolt csökkentett nyomáson lepároljuk, és a maradékot 30 ml víz és 30 ml etil-acetát között megosztjuk. A szerves fázist elválasztjuk, és a vizes fázist etil-acetáttal extraháljuk. Az etil-acetátos oldatokat egyesítjük, 20 ml vízzel mossuk, szárítjuk, és az oldószert csökkentett nyomáson lepároljuk. A maradékot eterral eldörzsöljük, majd propan-2-olból kristályosítjuk. 0,52 g 5-(fenoxi-metil)-3-(2-hidroxí-etil)-oxazo-

lidin-2-ont kapunk; op.: 89-91°C.

Elemzés a $C_{12}H_{15}NO_4$ képlet alapján:

számított: C: 60,8 %, H: 6,3 %, N: 5,9 %;

talált: C: 60,8 %, H: 6,3 %, N: 5,8 %.

(d) 0,35 g 1-(4-hidroxi-fenil)-butan-2-on, 0,50 g, a
(c) pont szerint kapott termék és 0,55 g trifenil-foszfín 13 ml
vizmentes tetrahidrofuránnal készített oldatába jégfürdőn, ar-
gon atmoszférában, keverés közben 0,33 ml szodikarbonsav-di-
etil-észtert csepegtetünk. A reakcióelegyet 100 órán át 20°C-
-on állni hagyjuk, majd az oldószert csökkentett nyomáson le-
pároljuk. A maradékot etil-acetátban oldjuk, és az oldatot
1,2-di-karboxi-hidrazinnal beoltjuk. Az oldatot 2 órán át
állni hagyjuk, majd a szilárd anyagot kiszűrjük, és a szűrle-
tet kromatografáljuk. Eluálószerként 50 térfogat % etil-acetá-
tot tartalmazó hexánt használunk. A megfelelő eluátumfrakció-
kat egyesítjük, bepároljuk, és a maradékot etil-acetát és cik-
lohexán elegyből kristályosítjuk. 280 mg 3-(2-(4-(2-oxo-bu-
til/-fenoxi)-etil)-5-(fenoxi-metil)-oxazolidin-2-ont kapunk;
op.: 67-69°C.

Elemzés a $C_{22}H_{25}NO_5$ képlet alapján:

számított: C: 68,9 %, H: 6,5 %, N: 3,7 %;

talált: C: 68,9 %, H: 6,6 %, N: 3,7 %.

8-12. példa

A 7. példában leírt eljárással állítjuk elő a követ-
kező (I) általános képletű vegyületeket 1-(4-hidroxi-fenil)-
-hexan-2-onból, 1-(4-hidroxi-fenil)-4-metil-pentan-2-onból,
1-(4-hidroxi-fenil)-heptan-2-onból, 1-(4-hidroxi-fenil)-oktan-
-2-onból, illetve 1-(4-hidroxi-fenil)-nonan-2-onból kiindulva.
A termékeket hidrokloridjaik formájában különítjük el.

8. példa: $R^1 =$ butilcsoport, op.: 173-175°C (etanolból).

Elemzés a $C_{23}H_{32}ClNO_4$ képlet alapján:

számított: C: 65,5 %, H: 7,6 %, N: 3,3 %

talált: C: 65,1 %, H: 7,6 %, N: 3,3 %.

NMR spektrum adatai: 0,84 (t, 3H, $COCH_2CH_2CH_2CH_3$), 1,23 (szextett, 2H, $COCH_2CH_2CH_2CH_3$), 1,46 (kvintett, 2H, $COCH_2CH_2CH_2CH_3$), 2,46 (t, 2H, $COCH_2CH_2CH_2CH_3$), 3,09-3,47 (m, 4H, CH_2NHCH_2), 3,63 (s, 2H, $ArCH_2CO$), 3,95-4,09 (m, 2H, $PhOCH_2-$), 4,22-4,36 (m, 3H, $CHOH$ és CH_2CH_2OAr), 6,90-7,36 (m, 9H, aromás protonok).

9. példa: $R^1 =$ izobutilcsoport, op.: 176-178°C (etanolból).

Elemzés a $C_{23}H_{32}ClNO_4$ képlet alapján:

számított: C: 65,5 %, H: 7,6 %, N: 3,3 %;

talált: C: 65,1 %, H: 7,5 %, N: 3,1 %.

NMR spektrum adatai: 0,84 (d, 6H, $COCH_2CH/CH_3/2$), 2,04 (m, 1H, $COCH_2CH/CH_3/2$), 2,35 (d, 2H, $COCH_2CH/CH_3/2$), 3,10-3,50 (m, 4H, CH_2NHCH_2), 3,66 (s, 2H, $ArCH_2CO$), 3,95-4,10 (m, 2H, $PhOCH_2CH$), 4,22-4,36 (m, 3H, $CHOH$ és CH_2CH_2OAr), 6,92-7,35 (m, 9H, aromás protonok).

10. példa: $R^1 =$ pentilcsoport, op.: 172-174°C (etanolból).

Elemzés a $C_{24}H_{34}ClNO_4$ képlet alapján:

számított: C: 66,1 %, H: 7,8 %, N: 3,2 %;

talált: C: 65,8 %, H: 7,8 %, N: 3,4 %.

NMR spektrum adatai: 0,84 (t, 3H, $CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 1,10-1,35 (m, 4H, $CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 1,48 (kvintett, 2H, $CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2,46 (t, 2H, $COCH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 3,12-3,50 (m, 4H, CH_2NHCH_2), 3,67 (s, 2H, $ArCH_2CO$), 3,95-4,10 (m, 2H,

PhOCH_2CH), 4,24-4,39 (m, 3H, CHOH és $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OAr}$), 6,90-7,36 (m, 9H, aromás protonok).

11. példa: R^1 = hexilcsoport, op.: 172-174°C (etenolból)

Elemzés a $\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{ClNO}_4$ képlet alapján:

számított: C: 66,7 %, H: 8,0 %, N: 3,1 %;

talált: C: 66,8 %, H: 8,3 %, N: 3,0 %.

NMR spektrum adatai: 0,85 (t, 3H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,15-1,32 (m, 6H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,46 (kvintett, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2,46 (t, 2H, COCH_2CH_2), 3,03-3,50 (m, 4H, CH_2NHCH_2), 3,67 (s, 2H, ArCH_2CO), 3,94-4,10 (m, 2H, PhOCH_2CH), 4,23-4,38 (m, 3H, CHOH és $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OAr}$), 6,90-7,36 (m, 9H, aromás protonok).

12. példa: R^1 = heptilcsoport, op.: 172-174°C (etenolból)

Elemzés a $\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{ClNO}_4$ képlet alapján:

számított: C: 67,3 %, H: 8,2 %, N: 3,0 %;

talált: C: 67,3 %, H: 8,6 %, N: 3,4 %.

NMR spektrum adatai: 0,86 (t, 3H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,13-1,33 (m, 8H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,48 (kvintett, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2,46 (t, 2H, $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 3,12-3,53 (m, 4H, CH_2NHCH_2), 3,67 (s, 2H, ArCH_2CO), 3,97-4,12 (m, 2H, PhOCH_2CH), 4,26-4,39 (m, 3H, CHOH és $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OAr}$), 6,90-7,36 (m, 9H, aromás protonok).

A 7-12. példában felsorolt vegyületek előállításának egyes lépéseit a 2. reakcióvázlaton foglaljuk össze. A 2. reakcióvázlaton feltüntetett képletekben R etil-, n-butyl-, izo-butyl-, n-pentil-, n-hexil-, illetve n-heptil-csoportot jelent.

Megjegyzések a 2. reakcióváslathoz:

(D) Az 1-(4-hidroxi-fenil)-hexan-2-ont az 1. reakcióváslathoz fűzött (A) megjegyzésben leírtakhoz hasonlóan állítjuk elő a kereskedelemben kapható n-butil-litium felhasználásával.

(E) Az 1-(4-hidroxi-fenil)-4-metil-pentan-2-ont, 1-(4-hidroxi-fenil)-heptan-2-ont, 1-(4-hidroxi-fenil)-oktan-2-ont és 1-(4-hidroxi-fenil)-nonan-2-ont az 1. reakcióváslathoz fűzött (B) megjegyzésben leírtakhoz hasonlóan állítjuk elő a megfelelő alkil-bromidok felhasználásával.

(F) A 8-12. példák szerinti eljárásban képződő közben-ső termékek fizikai állandói a következők:

8. példa (a képletekben R butilcsoportot jelent):

(7) képletű vegyület: olaj.

(8) képletű vegyület: op.: 77-79°C (ciklohexánból).

Elemzés a $C_{24}H_{29}NO_5$ képlet alapján:

számított: C: 70,1 %, H: 7,1 %, N: 3,4 %;

talált: C: 69,8 %, H: 7,1 %, N: 3,4 %.

9. példa (a képletekben R izobutilcsoportot jelent):

(7) képletű vegyület: olaj.

(8) képletű vegyület: op.: 93-95°C (etil-acetát és ciklohexán elegyből).

Elemzés a $C_{24}H_{29}NO_5$ képlet alapján:

számított: C: 70,1 %, H: 7,1 %, N: 3,4 %;

talált: C: 70,0 %, H: 7,2 %, N: 3,4 %.

10. példa (a képletekben R pentilcsoportot jelent):

(7) képletű vegyület: olaj.

(8) képletű vegyület: op.: 76-78°C (etil-acetát és ciklohexán elegyből).

Elemzés a $C_{25}H_{31}NO_5$ képlet alapján:

számított: C: 70,6 %, H: 7,3 %, N: 3,3 %;

talált: C: 70,8 %, H: 7,6 %, N: 3,3 %.

11. példa (a képletekben R hexilcsoportot jelent):

(7) képletű vegyület: olaj.

(8) képletű vegyület: op.: 81-83°C (etil-acetát és ciklohexán elegyéből).

Elemzés a $C_{26}H_{33}NO_5$ képlet alapján:

számított: C: 71,1 %, H: 7,5 %, N: 3,2 %;

talált: C: 71,1 %, H: 7,5 %, N: 3,1 %.

12. példa (a képletekben R heptilcsoportot jelent):

(7) képletű vegyület: op.: 44-46°C (ciklohexánból).

Elemzés a $C_{15}H_{22}O_2$ képlet alapján:

számított: C: 76,9 %, H: 9,4 %;

talált: C: 77,0 %, H: 9,7 %.

(8) képletű vegyület: op.: 83-85°C (etil-acetát és ciklohexán elegyéből).

Elemzés a $C_{27}H_{35}NO_5$ képlet alapján:

számított: C: 71,5 %, H: 7,7 %, N: 3,1 %;

talált: C: 71,3 %, H: 7,7 %, N: 3,0 %.

13. példa

(S)-1-1/4-(2-2-Hidroxi-3-fenoxi-propil-amino/-etoxi)-
-fenil7-penten-2-on előállítása

(S)-5-(Fenoxi-metil)-3-(2-hidroxi-etil)-oxazolidin-
-2-ont a 7. példában leírtak szerint 1-(4-hidroxi-fenil)-pen-
ten-2-onnal reagáltatunk, és a kapott (S)-3-2-(4-2-oxo-pen-
til/-fenoxi)-etil7-5-(fenoxi-metil)-oxazolidin-2-ont a 7.

példában leírt módon hidrolizáljuk. A cím szerinti terméket
kapjuk hidrokloridje formájában; op.: 166-167°C (etanolból),
 $\alpha_D^{28} = -11,3^\circ$ (c = 1,0 %, metanolban).

Elemzés a $C_{22}H_{30}ClNO_4$ képlet alapján:

számított: C: 64,8 %, H: 7,4 %, N: 3,4 %;

talált: C: 64,9 %, H: 7,5 %, N: 3,7 %.

NMR spektrum adatai (DMSO- d_6): 0,82 (t, 3H, $CH_2CH_2CH_3$), 1,49 (szextett, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 2,44 (t, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 3,20-3,48 (m, 4H, CH_2NHCH_2), 3,66 (s, 2H, $ArCH_2CO$), 3,92-4,07 (m, 2H, $PhOCH_2CH$), 4,22-4,38 (m, 3H, $CHOH$ és CH_2CH_2OAr), 5,90 (1H, OH), 6,90-7,34 (m, 9H, aromás protonok), 9,13 és 9,35 (2H, NH_2^+).

A kiindulási anyagot a következőképpen állítjuk elő:

(a) (S)-Fenil-glicidil-éterből és karbamidból

J. Kauffman és J. M. Herweh módszerével (J. Org. Chem. 37, 1842-1845 /1972/) (S)-5-(fenoxi-metil)-oxazolidin-2-ont állítunk elő.

(b) 5 ml 2-bróm-etil-acetát és 8,0 g (S)-5-(fenoxi-metil)-oxazolidin-2-on 150 ml vízmentes dimetil-formamiddal készített oldatához argon atmoszférában, keverés közben, 20°C-on 2,2 g nátrium-hidridet (50 tömeg %-os ásványolajos diszperzió) adunk. A habzás megszűnése után a reakcióelegyet 2 óráig 45-50°C-on tartjuk. A reakcióelegyet lehűtjük, 750 ml vízbe öntjük, és háromszor 400 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az etil-acetátos extraktumokat egyesítjük, 300 ml vízzel mosuk, szárítjuk, és az oldószert csökkentett nyomáson lepároljuk. A maradékot kromatografáljuk; eluálószerként 60 térfogat %-tól 70 térfogat %-ig növekvő mennyiségű etil-acetátot tartalmazó etil-acetát - hexán elegyeket használunk. A megfelelő eluátumfrakciókból 4,6 g (S)-5-(fenoxi-metil)-3-(2-acetoxi-etil)-oxazolidin-2-ont különítünk el.

(c) 4,5 g, a (b) pont szerint kapott termék és 1,0 g nátrium-metoxid 50 ml metenollal készített oldatát 1 óráig 20°C-on keverjük. A metenolt lepároljuk, és a maradékot etil-acetát és víz között megosztjuk. Az etil-acetátos fázist elválasztjuk, szárítjuk, és az oldószert csökkentett nyomáson lepároljuk. A maradékot kromatografáljuk, eluálószerként 2 térfogat metenolt tartalmazó diklór-metánt használunk. A megfelelő eluátumfrekvenciából 2,2 g (3)-5-(fenoxi-etil)-3-(2-hidroxi-etil)-oxazolidin-2-ont különítünk el.

Szabadalmi igénypontok

1. (I) általános képletű vegyületek - a képletben R^1 hidroxilcsoportot vagy 1-10 szénatomos alkilcsoportot jelent -, in vivo körülmények között hidrolizálható észterek és gyógyászatilag alkalmazható sóik.

2. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben R^1 hidroxilcsoportot jelent.

3. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben R^1 1-6 szénatomos alkilcsoportot jelent.

4. A 3. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben R^1 metil-, etil-, n-propil-, izobutil-, n-butyl- vagy n-hexil-csoportot jelent.

5. Az 1. igénypont szerinti vegyületek következő képviselői: 4- $\overline{2}$ -(2-hidroxi-3-fenoxi-propil-amino)-etoxi $\overline{7}$ -fenil-acetsav, és (8)-4- $\overline{2}$ -(2-hidroxi-3-fenoxi-propil-amino)-etoxi $\overline{7}$ -fenil-acetsav.

6. Az 1. igénypont szerinti vegyületek következő képviselői:

1- $\overline{4}$ -(2-/2-hidroxi-3-fenoxi-propil-amino/-etoxi)-fenil $\overline{7}$ -propan-2-on,

(8)-1- $\overline{4}$ -(2-/2-hidroxi-3-fenoxi-propil-amino/-etoxi)-fenil $\overline{7}$ -propan-2-on,

1- $\overline{4}$ -(2-/2-hidroxi-3-fenoxi-propil-amino/-etoxi)-fenil $\overline{7}$ -butan-2-on,

(8)-1- $\overline{4}$ -(2-/2-hidroxi-3-fenoxi-propil-amino/-etoxi)-fenil $\overline{7}$ -butan-2-on,

1- $\overline{4}$ -(2-/2-hidroxi-3-fenoxi-propil-amino/-etoxi)-fenil $\overline{7}$ -pentan-2-on,

(S)-1- $\overline{4}$ -(2-/2-hidroxi-3-fenoxi-propil-amino/-etoxi)-fenil]-
-penten-2-on,
1- $\overline{4}$ -(2-/2-hidroxi-3-fenoxi-propil-amino/-etoxi)-fenil]-3-me-
til-buten-2-on,
1- $\overline{4}$ -(2-/2-hidroxi-3-fenoxi-propil-amino/-etoxi)-fenil]-
-hexen-2-on,
1- $\overline{4}$ -(2-/2-hidroxi-3-fenoxi-propil-amino/-etoxi)-fenil]-4-me-
til-pentan-2-on,
1- $\overline{4}$ -(2-/2-hidroxi-3-fenoxi-propil-amino/-etoxi)-fenil]-hep-
tan-2-on,
1- $\overline{4}$ -(2-/2-hidroxi-3-fenoxi-propil-amino/-etoxi)-fenil]-ok-
tan-2-on, és
1- $\overline{4}$ -(2-/2-hidroxi-3-fenoxi-propil-amino/-etoxi)-fenil]-no-
nan-2-on.

7. Az 1-⁶igénypontok bármelyike szerinti vegyületek
azon izomerjei, amelyekben a -CH(OH)- csoport szénatomja S kon-
figurációja.

8. Gyógyászati készítmény, ezzel j e l l e m e z -
v e, hogy az 1-6. igénypontok bármelyike szerinti vegyüle-
tet tartalmaz gyógyszerészeti hordozóanyaggal együtt.

9. Gyógyászati készítmény, ezzel j e l l e m e z -
v e, hogy a 7. igénypont szerinti vegyületet tartalmaz/
gyógyszerészeti hordozóanyaggal együtt.

10. Eljárás az (I) általános képletű vegyületek - a
képletben R¹ hidroxilcsoportot vagy 1-10 szénatomos alkilcso-
portot jelent -, in vivo körülmények között hidrolizálható
észterek és gyógyászatiilag alkalmazható sóik előállítására,
azzal j e l l e m e z v e, hogy

a) a (II) képletű vegyületet vagy a (III) általános

képletű vegyületeket - a képletben L kilépő csoportot jelent - (IV) általános képletű vegyületekkel reagáltatjuk - a képletben R^1 jelentése a tárgyi kör szerinti -; vagy

b) az (V) általános képletű vegyületeket - a képletben R^1 jelentése a tárgyi kör szerinti - hidrolizáljuk; vagy

c) R^1 helyén hidroxilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyület előállítására a (VI) általános képletű vegyületeket - a képletben R^2 hidrolizissal lehasítható csoportot jelent - hidrolizáljuk; vagy

d) a (VII) képletű vegyületet (VIII) általános képletű vegyületekkel - a képletben R^1 jelentése a tárgyi kör szerinti és L² kilépő csoportot jelent - reagáltatjuk; vagy

e) a (IX) általános képletű vegyületek - a képletben R^3 a $-COR^1$ csoport védett származékát jelenti - védőcsoportját lehasítjuk;

és kívánt esetben a kapott terméket in vivo körülmények között hidrolizálható észterévé vagy gyógyászatilag alkalmazható sójává alakítjuk.

11. (VI) általános képletű vegyületek - a képletben R^2 hidrolizissal lehasítható csoportot jelent.

12. a 11. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben R^2 1-6 szénatomos alkoxycsoportot vagy aminocsoportot jelent.

13. (V) és (IX) általános képletű vegyületek - a képletben R^1 hidroxilcsoportot vagy 1-10 szénatomos alkilcsoportot és R^3 a $-COR^1$ csoport védett származékát jelenti.

14. (XIV) általános képletű vegyületek - a képletben Z aminocsoportot, védett aminocsoportot vagy kilépő csoportot, előnyösen halogénatomot vagy szulfonil-oxi-csoportot, R^{1a} pedig 1-10 szénatomos alkilcsoportot jelent.

15. Eljárás gyógyászati készítmények előállítására, azzal j e l l e m e z v e, hogy a 10. igénypont szerint előállított (I) általános képletű vegyületeket - a képletben R^1 hidroxilcsoportot vagy 1-10 szénatomos alkilcsoportot jelent - vagy azok in vivo körülmények között hidrolizálható észtereit vagy gyógyászatiilag alkalmazható sóit a szokásos gyógyszerészeti hígító-, hordozó- és/vagy egyéb segédanyagok felhasználásával, ismert gyógyszer technológiai műveletekkel gyógyászati készítményekké alakítjuk.

5 lap rajz

A bejelentő helyett

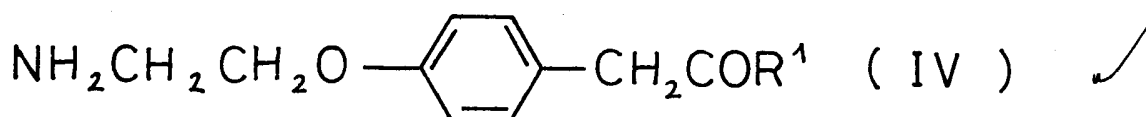
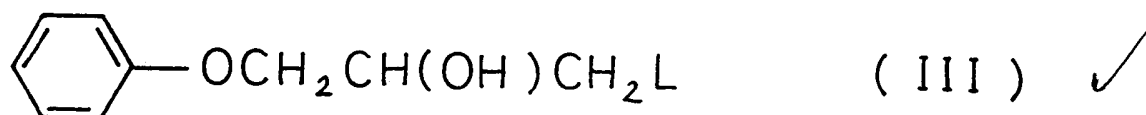
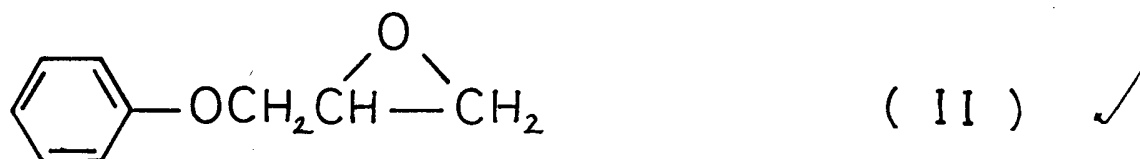
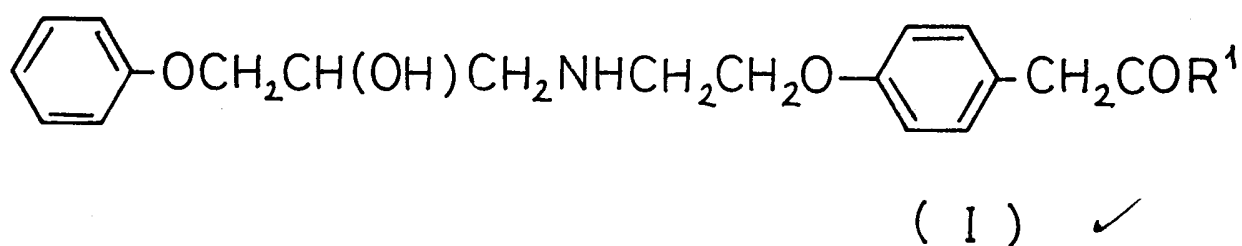
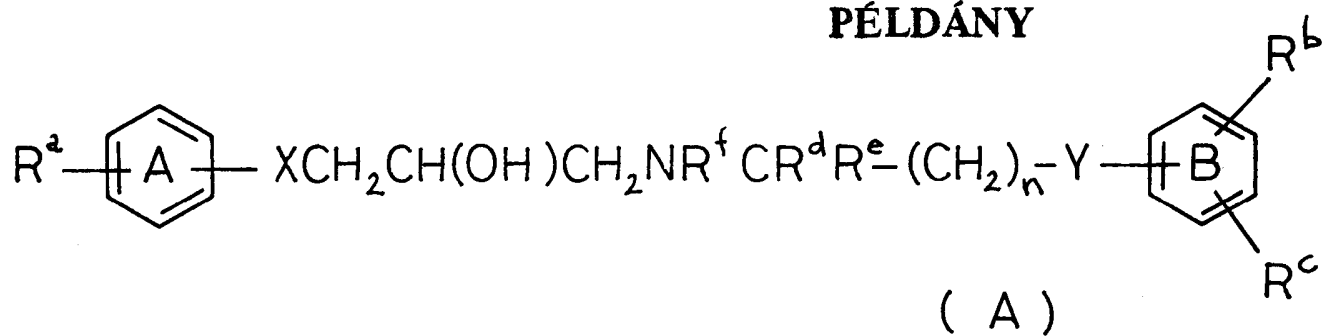
a meghatalmazott:

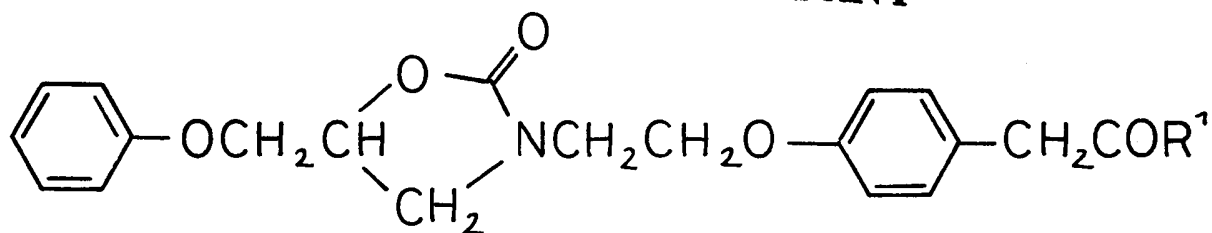
Budapesti 14. sz. Ügyvédi Munkaközösség
1370 Budapest V., Engels tér 2.
Telefon: 172-189, 172-198
Ügyvezető:
Dr. JALSCVSZKY GYÖRGYÉNE
ügyvéd

I, II, III, IV,

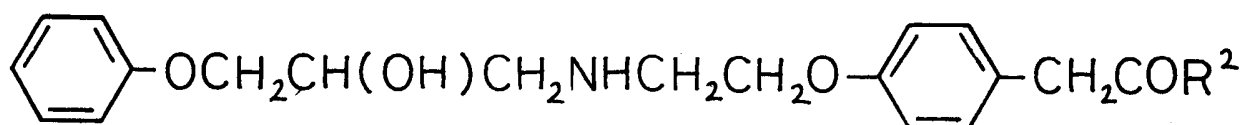
58277--5/1

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

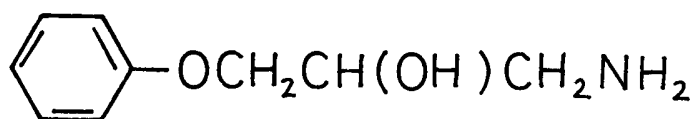


ÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY

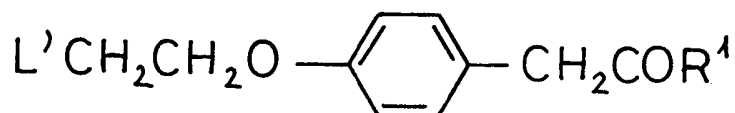
(V) ✓



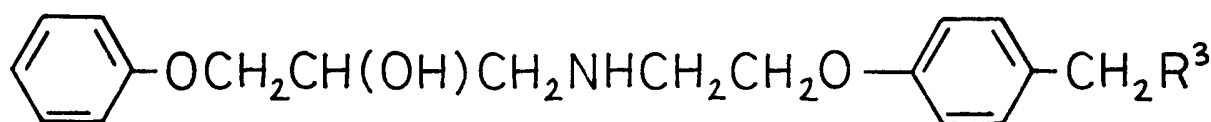
(VI) ✓



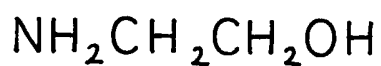
(VII) ✓



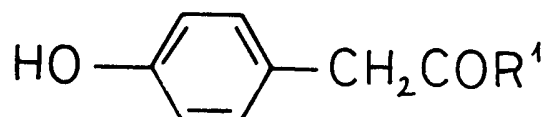
(VIII) ✓



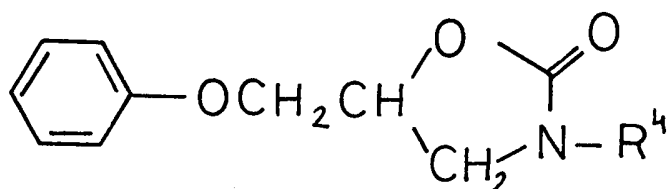
(IX) ✓



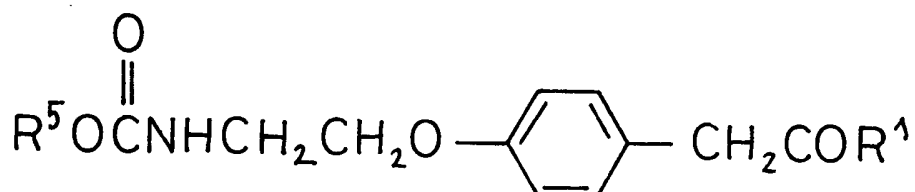
(X)



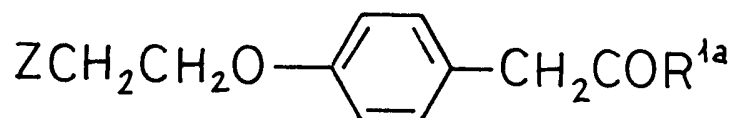
(XI)



(XII)



(XIII)

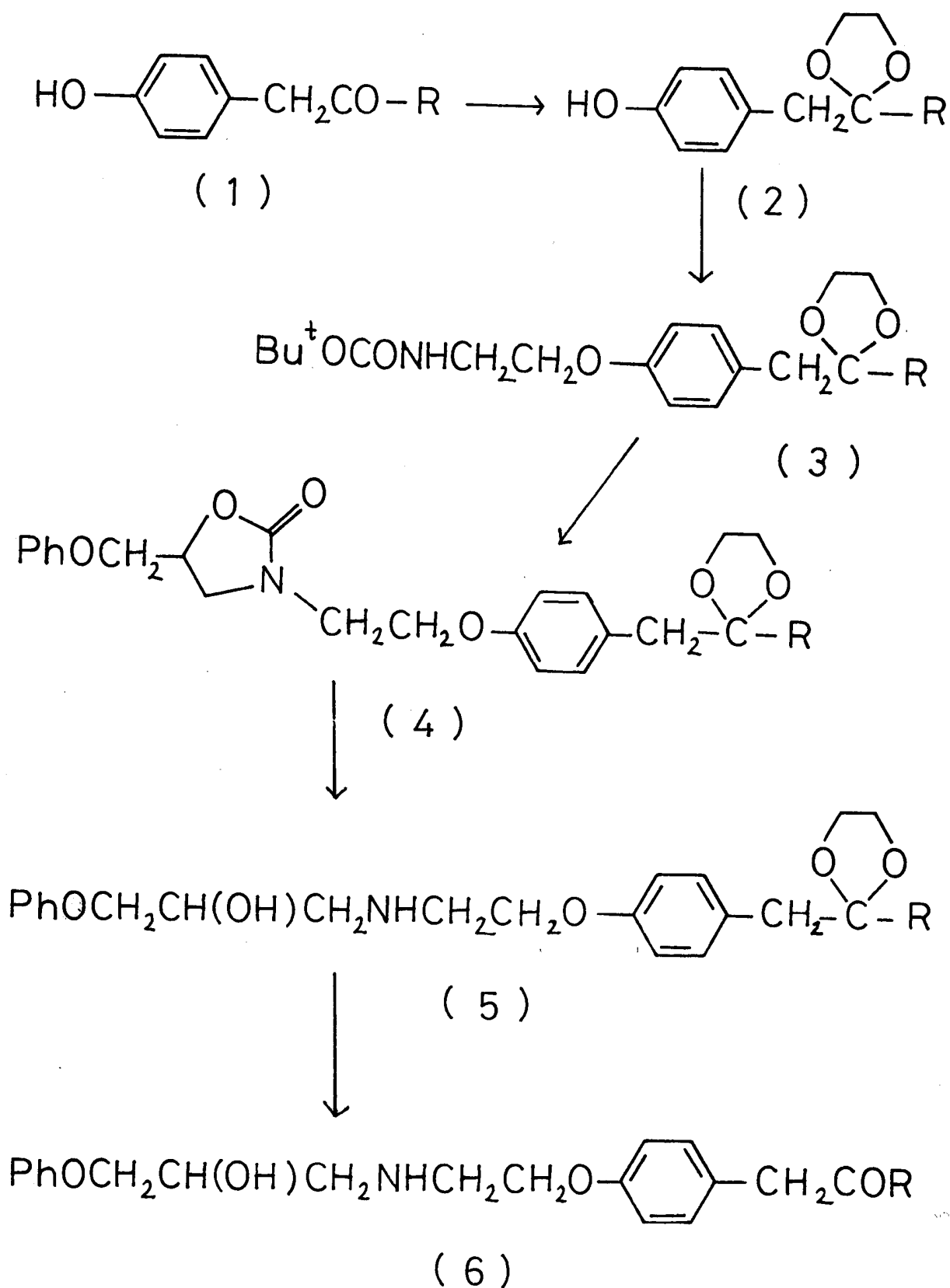


(XIV)

1. reakcióvázlat

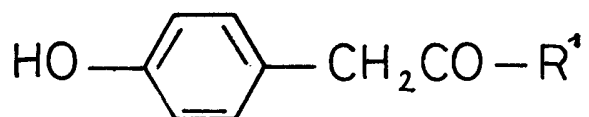
KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY

5/4

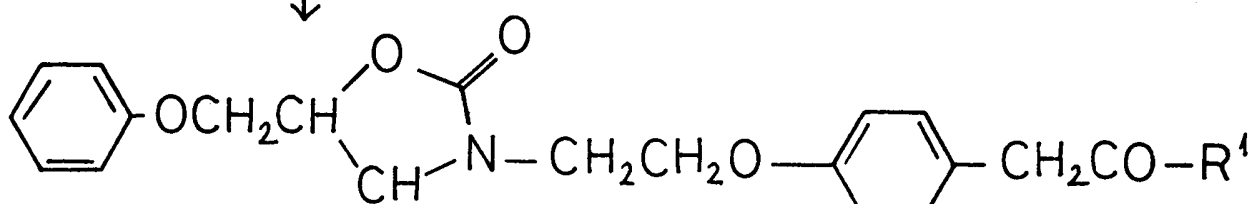


2. reakcióvázlat

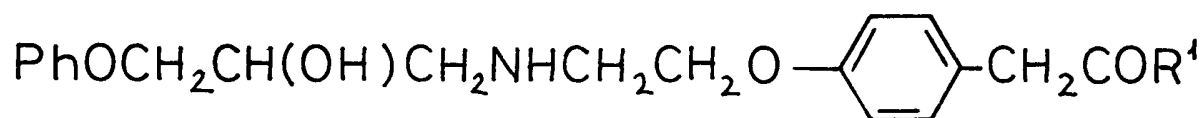
5/5

KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY

(7)



(8)



(9)