



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

196345
(11) (B2)

(51) Int. Cl.³
C 07 C 41/01

(22) Přihlášeno 03 02 77
(21) (PV 729-77)

(40) Zveřejněno 29 06 79

(45) Vydáno 15 01 83

(72)

Autor vynálezu

HAUCK FREDERICK PETER, SOMERVILLE a
CIMARUSTI CHRISTOPHER MICHAEL, HAMILTON SQUARE
(Sp. st. a.)

(73)

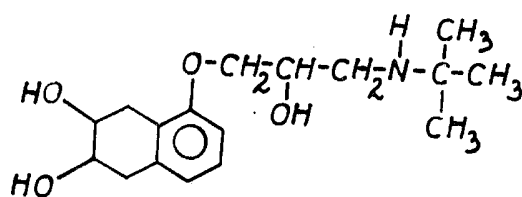
Majitel patentu

E. R. SQUIBB & SONS, INC., PRINCETON (Sp. st. a.)

(54) Způsob výroby 2,3-cis-1,2,3,4-tetrahydro-5-[(2-hydroxy-3-
-terc.butylamino)propoxy]-2,3-naftalendiolu

1

Předmětem vynálezu je způsob výroby 2,3-
-cis-1,2,3,4-tetrahydro-5-[(2-hydroxy-3-
-terc.butylamino)propoxy]-2,3-naftalen-
diolu vzorce

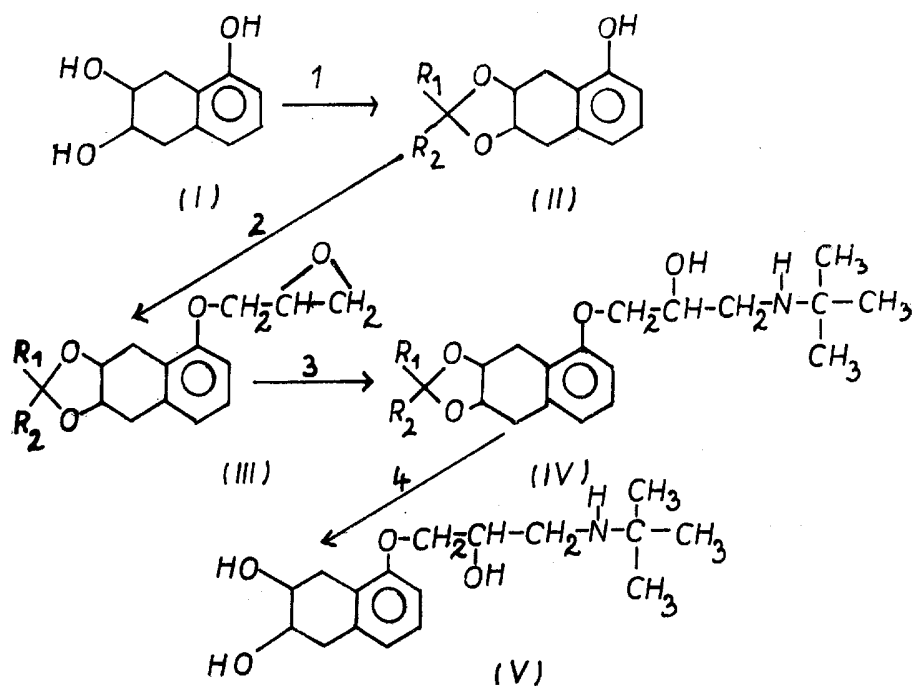


(V)

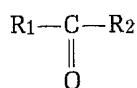
2

Podle dosavadního stavu techniky se slou-
čeniny, jejichž způsob výroby tvoří předmět
tohoto vynálezu, vyrábějí postupy vynáleze-
nými přihlašovatelem tohoto patentu. Jeden
z těchto postupů je popsán v čs. patentovém
spisu č. 196 346, jiný v patentovém spisu
USA 3 935 267.

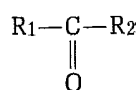
Způsob podle vynálezu k výrobě 2,3-cis-
-1,2,3,4-tetrahydro-5-[(2-hydroxy-3-terc.-
butylamino)propoxy]-2,3-naftalendiolu je
možno schematicky znázornit takto:



Jádrem vynálezu je ochrana alkoholických hydroxylových skupin. Toho je možno dosáhnout tím, že se cis-5,6,7,8-tetrahydro-1,6,7-naftalentriol nechá reagovat s kterýmkoliv addehydem majícím nejméně dva atomy uhlíku nebo kterýmkoliv jeho acetalovým nebo enoletherovým derivátem nebo s kterýmkoliv ketonem nebo kterýmkoliv jeho ketalovým nebo enoletherovým derivátem. Účelem karbonylové reakční složky nebo jejího derivátu je, chránit alkoholické hydroxylové skupiny, a je proto nepodstatné, kterého aldehydu, ketonu, acetalu, ketalu nebo enoletheru se použije. Výše uvedené schematické znázornění postupu podle vynálezu předpokládá, že se použije aldehydu nebo ketonu obecného vzorce



nebo jeho acetalového, ketalového nebo enoletherového derivátu, přičemž významy substituentů R_1 a R_2 jsou uvedeny níže. Je však nutno zdůraznit, že při způsobu podle vynálezu je možno použít kteréhokoliv aldehydu, ketonu, acetalu, ketalu nebo enoletheru. Výhodně se použije aldehydů a ketonů obecného vzorce



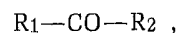
a jejich acetalových, ketalových a enoletherových derivátů.

Ve výše uvedeném obecném vzorci znamená

R_1 vodík, alkylový zbytek s 1 až 7 atomy C, monocyklický cykloalkylový zbytek s 1 až 7 atomy C, monokarbocyklický arylový zbytek nebo monokarbocyklický arylalkylový zbytek s 1 až 7 atomy C v alkylovém zbytku, a

R_2 alkylový zbytek, monocyklický, cykloalkylový zbytek, monokarbocyklický arylový zbytek nebo monokarbocyklický arylalkylový zbytek, všechny s 1 až 7 atomy C v alkylovém zbytku.

Způsob podle vynálezu k výrobě 2,3-cis-1,2,3,4-tetrahydro-5-[(2-hydroxy-3-terc.-butylamino)propoxy]-2,3-naftalendiolu, znázorněný výše uvedeným reakčním schématem, se tedy vyznačuje tím, že se cis-5,6,7,8-tetrahydro-1,6,7-naftalentriol nechá reagovat s karbonylovou sloučeninou obecného vzorce



kde R_1 a R_2 mají výše uvedený význam, za vzniku cyklického derivátu, který má volnou fenolickou hydroxylovou skupinu, avšak obě alkoholické hydroxylové skupiny chráněné, vytvoří se sůl tohoto cyklického derivátu, která se alkyluje epichlorhydrinem za vzniku epoxidu, oxiranový kruh vzniklého epoxidu se otevře terc.butylaminem za vzniku aminoalkoholu, který se zhydrolyzuje za vzniku vyráběného produktu.

„Nižším alkylovým zbytkem“ se v dalším textu rozumějí uhlovodíkové zbytky s 1 až 7 atomy C.

Vhodné aldehydy a ketony použité při způsobu podle vynálezu zahrnují nižší alkanaly alespoň s dvěma atomy uhlíku, jako jsou paraldehyd, propanal a hexanal, di-

(nižší alkyl)ketony, jako jsou aceton, diethylketon, dibutylketon, methylethylketon a methylisobutylketon, cykloalkanoly, jako jsou cyklobutanon, cyklopentanon, cyklohexanon, suberon a cyklohexanon, mono- a dicykloalkylketony, jako jsou cyklohexylmethylethylketon a dicyklopropylketon, halogen-(nižší)alkanaly, jako jsou chloralhydrát, trifluoracetaldehydhemiacetal a heptafluorbutanethylhemiacetal, halogen(nížší)alkanony, jako je 1,1,1-trifluoraceton, monocyklické karbocyklické aromatické aldehydy, jako jsou benzaldehyd, halogenbenzaldehydy, například p-chlorbenzaldehyd a p-fluorbenzaldehyd, nižší alkoxybenzaldehydy, např. o-anisaldehyd, di(nížší alkoxy)benzaldehydy, např. veratraldehyd, hydroxybenzaldehydy, například salicylaldehyd, dihydroxybenzaldehydy, například resorcyaldehyd, nižší alkylbenzaldehydy, například m-tolualdehyd a p-ethylbenzaldehyd, di(nížší alkyl)benzaldehydy, například o,p-dimethylbenzaldehyd, nitrobenzaldehydy, acylamidobenzenaldehydy, například N-acetylanthranilaldehyd, a kyanobenzenaldehydy, monocyklické karbocyklické aromatické nižší alkanaly, jako jsou fenylacetaldehyd, α -fenylpropionaldehyd, β -fenylpropionaldehyd, λ -fenylbutyraldehyd, a jejich aromaticky substituované halogenové, nižší alkoxylové, hydroxylové a nižší alkylové deriváty, nitroderiváty, acylamidoderiváty a kyanoderiváty, monocyklické heterocyklické aldehydy, jako jsou pikolinaldehydy, furfural, thiofenkarbonaly a jejich halogenové, nižší alkoxylové, hydroxylové a nižší alkylové deriváty, nitroderiváty a kyanoderiváty, monocyklické heterocyklické nižší alkanaly, 1-(monocyklické karbocyklické aromaticky)substituované nižší alkanaly, jako jsou acetofenon, α,α,α -trifluoracetofenon, propiofenon, butyrofenon, valerofenon, isokaprofenon, halogenfenyl(nížší)alkylketony například p-chloracetofenon a p-chlorpropiofenon, (nižší alkoxy)fenyl(nížší)alkylketony, například p-anisylmethylethylketon, di(nížší alkoxy)fenyl(nížší)alkylketony, hydroxyfenyl(nížší)alkylketony, dihydroxyfenyl(nížší)alkylketony, například res acetofenon, (nižší alkyl)fenyl(nížší)alkylketony, například methyl-p-tolylketon, di(nížší alkyl)fenyl(nížší)alkylketony, například o,p-xylylmethylethylketon, nitrofenyl(nížší)alkylketony, například p-nitroacetofenon, acylamidofenyl(nížší)alkylketony, například acetylaniliny, a kyanofenyl(nížší)alkylketony, benzofenony a jejich mono- a bis-substituované halogenové, nižší alkoxylové, hydroxylové a nižší alkylové deriváty, nitroderiváty, acylamidoderiváty a kyanoderiváty, monocyklické karbocyklické aromatické nižší alkanony, jako jsou 1-fenyl-3-butanon a 1-fenyl-4-pentanon, a jejich aromaticky substituované deriváty, 1-(monocyklické heterocyklické)substituované nižší alkanaly, jako jsou 2-acetylfuran, 2-benzoylfuran a 2-acetylthiofen, oxo-substituované monocyklické heterocykly, jako je

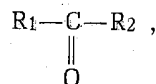
alloxan, monocyklické heterocyklické nižší alkanony a oxo(nížší)alkankyseliny, jako je kyselina glyoxylová, pyrohroznová, acetocetová, β -ketopropionová, α -ketomáselná, levulová, β -ketokapronová a β -ketokaprylová, a jejich estery, jako jsou nižší alkylestery, například methyl- a ethylester.

Vytvoření acetalů, ketalů a enoletherů z výše uvedených aldehydů a ketonů se provádí známými postupy a nebude zde blíže popsáno. Jak již bylo výše uvedeno, používá se aldehydů, ketonů, acetalů, ketalů a enoletherů k ochraně alkoholických hydroxylových skupin výchozí sloučeniny, to jest cis-5,6,7,8-tetrahydro-1,6,7-naftalentriolu, při dalších reakcích; chemická povaha těchto reakčních složek není rozhodující a jejich volba se bude řídit dostupností, cenou atd.

Podle výše uvedeného schematického diagramu se ve stupni 1 přemění volný triol vzorce I v cyklický derivát vzorce II. Ve stupni 2 se vyrobí sůl cyklického derivátu, která se pak alkyluje epichlorhydrinem za získání epoxidu obecného vzorce III. Ve stupni 3 se oxiranový kruh otevře terc.butylaminem za vzniku aminoalkoholu obecného vzorce IV. Ve stupni 4 se aminoalkohol obecného vzorce IV hydrolyzuje za vzniku vyráběného 2,3-cis-1,2,3,4-tetrahydro-5-[(2-hydroxy-3-terc.butylamino)propoxy]-2,3-naftalendiolu vzorce V.

Výchozí sloučeninou při způsobu podle vynálezu je cis-5,6,7,8-tetrahydro-1,6,7-naftalentriol. Tato sloučenina je známa; může se vyrobit z 1-naftolu. 1-naftol se nejprve zredukuje na 5,8-dihydro-1-naftol, což je možno provést lithiem v kapalném čpavku. 5,8-dihydro-1-naftol se pak přemění ve svůj acetátový derivát anhydridem octovým v pyridinu; tento derivát se pak podrobí Woodwardově cis-hydroxylaci za použití octanu stříbrného a jodu ve vodné kyselině octové. Volný triol, tj. cis-5,6,7,8-tetrahydro-1,6,7-naftalentriol, se pak uvolní hydrolýzou.

Stupeň 1 podle vynálezu zahrnuje vytvoření skupiny chránící hydroxylové skupiny na cis-5,6,7,8-tetrahydro-1,6,7-naftalentriolu vzorce I. Toho se dosáhne reakcí cis-5,6,7,8-tetrahydro-1,6,7-naftalentriolu vzorce I s aldehydem nebo ketonem obecného vzorce



kde R_1 a R_2 mají výše uvedený význam, nebo s jejich acetalovým, ketalovým nebo enoletherovým derivátem. Reakce se s výhodou provádí tak, že se k suspenzi nebo roztoku cis-5,6,7,8-tetrahydro-1,6,7-naftalentriolu vzorce I v karbonylové reakční složce nebo v jejím derivátu přidá kyslel katalyzátor, například kyselina chloristá, kyselina p-toluensulfonová, kyselina chlorovodíková atd., kyselina se zneutralizuje a vzniklý cyklický acetalový nebo ketalový derivát obecného vzorce II se izoluje. Je-li použita karbonylo-

vá reakční složka nebo její derivát tuhoun látkou, použije se též organického rozpouštědla. Reakce se provádí při teplotě v rozmezí 20 až 120 °C, s výhodou v rozmezí 20 až 50 °C, a trvá přibližně 0,5 až 24 hodiny.

Stupeň 2 způsobu podle vynálezu zahrnuje nejprve vytvoření soli cyklického derivátu vzniklého ve stupni 1, s následnou její alkylací epichlorhydrinem za vzniku epoxidu obecného vzorce III. Cyklický derivát obecného vzorce II se nechá reagovat s alkoxidem alkalického kovu, s výhodou alkoxidem sodným nebo draselným, v alkoholickém rozpouštědle o bodu varu pod 100 °C, například v methanolu, v inertní atmosféře, například dusíku, čímž se získá uvedená sůl. Reakce k vytvoření soli probíhá při teplotě v rozmezí 15 až 75 °C, s výhodou 25 až 40 °C. Vzniklá sůl se míchá s epichlorhydrinem v dipolárním aprotickém rozpouštědle, jako je dimethylsulfoxid, hexamethylfosforamid nebo dimethylformamid, v inertní atmosféře za vzniku epoxidu obecného vzorce III. Při obměně k výše uvedenému postupu je možno tuto sůl vyrobit přímo v dipolárním aprotickém rozpouštědle.

Alkylace uvedených soli epichlorhydrinem se provádí při teplotě v rozmezí 10 až 60 °C, s výhodou 20 až 40 °C, a trvá přibližně 2 až 24 hodiny.

Stupeň 3 zahrnuje otevření oxyranového kruhu epoxidu obecného vzorce III terc.butylaminem. Epoxid obecného vzorce III, což je olejovitá kapalina, se rozpustí ve směsi terc.butylaminu a alkoholického rozpouštědla o teplotě varu pod 100 °C, například v methanolu. Roztok se zahřívá pod zpětným chladičem v atmosféře dusíku. Zahřívání pod zpětným chladičem se provádí po dobu asi 3 až 24 hodin. Po odstranění rozpouštědla zbývá sloučenina obecného vzorce IV.

Konečným stupněm je hydrolýza aminu obecného vzorce IV na 2,3-cis-1,2,3,4-tetrahydro-5-[(2-hydroxy-3-terc.butylamino)-propoxy]-2,3-naftalendiol. Amin se hydrolýzuje tak, že se rozpustí ve vodě a v kyselině, například v kyselině chlorovodíkové, načež se směs míchá tak dlouho, až už nejsou přítomny ketalové skupiny. Jedním ze způsobů, jak zjistit přítomnost ketalových skupin, je chromatografie na tenké vrstvě. Je výhodné, když se ke směsi vody a kyseliny přidá chloroform, čímž se zajistí účinnost míchání.

Sloučenina vyrobená způsobem podle vynálezu je vhodná jako prostředek pro změkčování a pro zabránění korozivnosti strojních maziv. Je rovněž vhodná jako antifibrilační prostředek tím, že působí proti srdeční arytmii u savců, například inhibováním β -adrenergických receptorů myokardia. Za tímto účelem je možno sloučeninu vyrobenou způsobem podle vynálezu nebo její fyziologicky vhodnou sůl použít v obvyklé dávkovací formě, jako jsou tablety, tobolky, elixíry, injekční roztoky a podobně, spolu s potřebnými nosiči, mazivy, pufrý apod.

Dále uvedené příklady vynález blíže objasňují.

Příklad 1

- a) 5-hydroxy-3a,9a-cis-3a,4,9,9a-tetrahydro-2,2-dimethyl-2H-nafto[2,3-d]-1,3-dioxol

Suspenze 90,0 g (0,50 molu) cis-5,6,7,8-tetrahydro-1,6,7-naftalentriolu v 900 ml acetondimethylketalu se míchá s 0,5 g monohydrátu kyseliny p-toluensulfonové (rozpuštění se dosáhne přibližně za 15 minut). Po 2 hodinách se čirý roztok zředí stejným objemem etheru a promyje směsí 900 ml nasyceného vodného roztoku chloridu sodného a 100 ml nasyceného vodného roztoku kyselého uhličitanu sodného. Po vysušení síranem sodným a následném odstranění rozpouštědla se získá tuhá látka. Po jejím rozmělnění a vysušení při teplotě 50 °C za sníženého tlaku 26,66 Pa se získá 112,4 g 5-hydroxy-3a,9a-cis-3a,4,9,9a-tetrahydro-2,2-dimethyl-2H-nafto[2,3-d]-1,3-dioxolu ve formě žlutohnědé tuhé látky za použití chromatografie na tenké vrstvě silikagelu, se systémem rozpouštědel hexan/chloroform (1:1). Uvedená látka se získá přibližně ve 100% výtěžku.

- b) 5-[2,3-(epoxy)propoxy]-3a,4,9,9a-tetrahydro-2,2-dimethyl-2H-nafto[2,3-d]-1,3-dioxol

112,4 g (0,50 molu) surového produktu z odstavce a) tohoto příkladu se rozpustí v 1,2 litru dimethylsulfoxidu, vysušeného molekulárním sítem, k získanému roztoku se přidá 27,5 g (0,51 molu) methoxidu sodného a při teplotě 40 °C za sníženého tlaku 26,66 Pa se oddestiluje přibližně 100 ml rozpouštědla. Roztok se pak ochladí na teplotu okolí, přidá se 50 ml (60 g, 0,64 molu) epichlorhydrinu (předestilovaného a vysušeného molekulárním sítem) a výsledný roztok se míchá přibližně 15 hodin (přes noc) při teplotě okolí v atmosféře dusíku. Za sníženého tlaku 26,66 Pa se oddestiluje přibližně 100 ml rozpouštědla a zbývající roztok se vlije do 9 l vody. Výsledný roztok se extrahuje celkem 4 l etheru (provedou se celkem 3 extrakce za použití po sobě 2 litrů, 1 litru a 1 litru), etherický roztok se promyje vodou (4 promytí, vždy 1,5 litru vody) a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, načež se vysuší síranem sodným. Po odstranění rozpouštědla se získá 136,5 g (výtěžek 89 %) 5-[2,3-(epoxy)propoxy]-3a,4,9,9a-tetrahydro-2,2-dimethyl-2H-nafto[2,3-d]-1,3-dioxolu, ve formě olejové kapaliny.

- c) 5-(3-terc.butylamino-2-hydroxypropoxy)-3a,4,9,9a-tetrahydro-2,2-dimethyl-2H-nafto[2,3-d]-1,3-dioxol

Olejovitá kapalina získaná v odstavci b) se rozpustí v roztoku 1 litru terc.butylami-

nu a 0,5 litru methanolu a získaný roztok se zahřívá přes noc pod zpětným chladičem v atmosféře dusíku. Rozpouštědla se odstraní za sníženého tlaku (k odstranění zbytků terc.butylaminu se dvakrát přidá benzen a odpaří), čímž se získá 179,6 g 5-(3-terc.butylamino-2-hydroxypropoxy)-3a,4,9,9a-tetrahydro-2,2-dimethyl-2H-nafto[2,3-d]-1,3-dioxolu v podobě olejovité kapaliny.

- d) 2,3-cis-1,2,3,4-tetrahydro-5-(2-hydroxy-3-terc.butylaminopropoxy)-2,3-naftalendiol

179,6 g surového aminu z odstavce c) se rozpustí ve 320 ml chloroformu a míchá po 4 hodiny s roztokem 100 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové v 1600 ml vody. Vzniklé vrstvy se od sebe oddělí a vodný roztok se dvakrát znovu extrahuje 0,5 l chloroformu. Pak se vodná vrstva zahustí za sníženého tlaku na rotační odparce k odstranění acetonu (získá se přibližně 100 ml vodného destilátu). K vodné vrstvě se přidá 65 g hydroxidu sodného, 100 ml vody a 200 ml ledu a roztok se pak extrahuje chloroformem, 3 extrakce, vždy 1 litrem. Spojené chloroformové extrakty se promyjí 0,5 l nasyceného vodného roztoku chloridu sodného, vysuší síranem sodným a odpaří, čímž se získá 128,6 g olejovité kapaliny, která ztuhne. Překrystalováním ze 1400 ml směsi benzenu s acetonitrilem 4 : 1 se získá 106 g tuhé látky, která se promyje 300 ml směsi benzenu s acetonitrilem 4 : 1 a 300 ml etheru. Opětným překrystalováním této tuhé látky z téhož rozpouštědla se získá 80,6 g tuhé látky, která se promyje 300 ml směsi benzenu s acetonitrilem 4 : 1 a 300 ml etheru, načež se suší za sníženého tlaku 26,66 Pa po dobu asi 15 hodin. Bod tání je v rozmezí 126,5 až 139 °C. Vzorek pro analýzu se vysuší při teplotě 78 °C za sníženého tlaku 26,66 Pa.

Analýza pro $C_{17}H_{27}NO_4$:

vypočteno:

65,99 % C, 8,80 % H, 4,53 % N,

nalezeno:

66,09 % C, 9,05 % H, 4,50 % N.

Příklad 2

- a) 5-hydroxy-3a,4,9,9a-tetrahydro-2-fenyl-2H-nafto[2,3-d]-1,3-dioxol

Suspenze 0,50 molu cis-5,6,7,8-tetrahydro-1,6,7-naftalentriolu v 900 ml benzaldehydu se míchá s 0,5 g monohydrátu kyseliny p-toluensulfonové. Po 2 hodinách se čirý roztok zředí stejným objemem etheru a promyje směsí 900 ml nasyceného vodného roztoku chloridu sodného se 100 ml nasyceného vodného roztoku kyselého uhlíčitanu sodného. Vysušením síranem sodným a následným odstraněním rozpouštědla se získá tuhá lát-

ka, která se rozmělní na prášek a vysuší při teplotě 50 °C za sníženého tlaku 26,66 Pa, čímž se získá 5-hydroxy-3a,4,9,9a-tetrahydro-2-fenyl-2H-nafto[2,3-d]-1,3-dioxol.

- b) 5-[2,3-(epoxy)propoxy]-3a,4,9,9a-tetrahydro-2-fenyl-2H-naftol[2,3-d]-1,3-dioxol

Surový produkt z odstavce a) tohoto příkladu se rozpustí v 1,2 l dimethylsulfoxidu, vysušeného molekulárním sítem, přidá se 0,51 molu methoxidu sodného a asi 100 ml rozpouštědla se oddestiluje při teplotě 40 °C za sníženého tlaku 26,66 Pa. Pak se roztok ochladí na teplotu okolí, přidá se 50 ml epichlorhydrinu, předestilovaného a vysušeného molekulárním sítem, a výsledný roztok se míchá asi 15 hodin při teplotě okolí v atmosféře dusíku. Za sníženého tlaku 26,66 Pa se pak oddestiluje přibližně 100 ml rozpouštědla a zbývající roztok se vlije do 9 litrů vody. Výsledný roztok se extrahuje etherem, ether se promyje vodou a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a vysuší síranem sodným. Odstraněním rozpouštědla se získá 5-[2,3-(epoxy)propoxy]-3a,4,9,9a-tetrahydro-2-fenyl-2H-nafto[2,3-d]-1,3-dioxol.

- c) 5-(3-terc.butylamino-2-hydroxypropoxy)-3a,4,9,9a-tetrahydro-2-fenyl-2-naftol[2,3-d]-1,3-dioxol

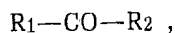
Olejovitá kapalina získaná podle odstavce b) tohoto příkladu se rozpustí v roztoku 1 litru terc.butylaminu a methanolu a zahřívá pod zpětným chladičem přes noc v atmosféře dusíku. Rozpouštědla se odstraní za sníženého tlaku (k odstranění zbytků terc.butylaminu se dvakrát přidá benzen a odpaří), čímž se získá 5-(3-terc.butylamino-2-hydroxypropoxy)-3a,4,9,9a-tetrahydro-2-fenyl-2H-nafto[2,3-d]-1,3-dioxolu.

- d) 2,3-cis-1,2,3,4-tetrahydro-5-(2-hydroxy-3-terc.butylaminopropoxy)-2,3-naftalendiol

Surový amin z odstavce c) tohoto příkladu se rozpustí ve 320 ml chloroformu a míchá po 4 hodiny s roztokem 100 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové v 1600 ml vody. Vzniklé vrstvy se od sebe oddělí a vodná vrstva se dvakrát extrahuje chloroformem. Pak se vodná vrstva zahustí za sníženého tlaku na rotační odparce. K vodné vrstvě se přidá 65 g hydroxidu sodného, 100 ml vody a 200 g ledu, načež se roztok extrahuje chloroformem. Chloroformový extrakt se promyje nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem sodným a odpaří, čímž se získá 2,3-cis-1,2,3,4-tetrahydro-5-(2-hydroxy-3-terc.butylaminopropoxy)-2,3-naftalendiol. Získaný produkt se překrystaluje ze směsi benzenu s acetonitrilem 4 : 1.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby 2,3-cis-1,2,3,4-tetrahydro-5-[(2-hydroxy-3-terc.butylamino)propoxy]-2,3-naftalendiolu, vyznačující se tím, že se cis-5,6,7,8-tetrahydro-1,6,7-naftalentiol nechá reagovat s karbonylovou sloučeninou obecného vzorce



kde znamená

R_1 vodík, alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku, monocyklickou cykloalkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku, monokarbocyklickou arylovou skupinu nebo monokarbocyklickou arylalkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku v alkylovém zbytku, a

R_2 alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku, monocyklickou cykloalkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku, monokarbocyklickou arylovou skupinu nebo monokarbocyklickou arylalkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku v alkylovém zbytku, nebo s jejím

acetalovým, ketalovým nebo enoetherovým derivátem za vzniku cyklického derivátu, který má volnou fenolickou hydroxylovou skupinu, avšak obě alkoholické hydroxylové skupiny jsou chráněné, vytvoří se sůl tohoto cyklického derivátu, která se alkyluje epichlorhydrinem za vzniku epoxidu, oxiránový kruh vzniklého epoxidu se otevře terc.-butylaminem za vzniku aminoalkoholu, který se zhydrolyzuje za vzniku vyráběného produktu.

2. Způsob podle bodu 1 vyznačující se tím, že se cis-5,6,7,8-tetrahydro-1,6,7-naftalentiol nechá reagovat s aldehydem, acetalem, ketonem, ketalem nebo enoetherem k ochraně alkoholických hydroxylových skupin při následných reakcích vedoucích k získání vyráběné sloučeniny.

3. Způsob podle bodu 2 vyznačující se tím, že se jako ketalu použije aceton-dimethylketalu.