



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 04.06.79 (P. 222399)

Pierwszeństwo: 05.06.78 Szwajcaria

Zgłoszenie ogłoszono: 24.03.80

Opis patentowy opublikowano: 16.06.1983

CZYTELNIA

Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Int. Cl.³ C07C 103/26
C07D 213/36
C07D 307/52
C07D 333/20

Twórca wynalazku _____

Uprawniony z patentu: Ciba Geigy AG., Bazylea (Szwajcaria)

Sposób wytwarzania nowych N-alkilowanych pochodnych 2-aminoetanolu

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych N-alkilowanych pochodnych 2-aminoetanolu o wzorze 1, w którym Ar oznacza ewentualnie grupę hydroksylową jedno lub dwukrotnie podstawiony rodnik fenyłowy, pirydylowy, furyłowy lub tienylowy, n oznacza liczbę zero lub 1, i Alk oznacza rodnik alkilenowy o 2—5 atomach węgla, przy czym atom azotu i atom tlenu, lub, w przypadku gdy n oznacza zero, rodnik fenyłowy są od siebie oddzielone co najmniej 2 atomami węgla, oraz ich soli.

Grupa o wzorze 1a jest związana z atomem węgla w rodniku Ar i może zajmować dowolne z możliwych położeń. W podstawionym grupą hydroksylową rodniku fenyłowym podana grupa zajmuje korzystnie położenie — 4.

Rodnik o wzorze 1b może podstawiać pierścień tego salicyloamidu w każdym dowolnym z możliwych położeń.

Rodnik alkilenowy Alk może być prostolancuchowy lub rozgałęziony i stanowi np. rodnik 1,2-etylenowy, 1,2-, 2,3- lub 1,3-propylenowy, 1,4- lub 2,4-butylenowy lub 2-metylo-2,4-butylenowy, przy czym związany z atomem azotu węgla korzystnie jest rozgałęziony.

Grupą pirydylową jest grupa 2-, 3- lub 4-pirydylowa. Grupą furyłową jest grupa 2- lub 3-furyłowa, a grupą tienylową jest grupa 2- lub 3-tienylowa.

Solami związków o wzorze 1 są przede wszystkim

2

sole addycyjne z kwasami, a zwłaszcza farmakologicznie dopuszczalne nietoksyczne sole addycyjne z odpowiednimi kwasami nieorganicznymi, takimi jak kwas chlorowodorowy, bromowodorowy, siarkowy lub fosforowy, albo z odpowiednimi organicznymi alifatycznymi, cykloalifatycznymi, aromatycznymi lub heterocyklicznymi kwasami karboksylowymi lub sulfonowymi, takimi jak kwas mrówkowy, octowy, propionowy, bursztynowy, glikolowy, mlekowy, jabłkowy, winowy, cytrynowy, askorbino-
10 wy, maleinowy, fumarowy, pirogronowy, benzoeso-
wy, antranilowy, 4-hydroksybenzoesowy, salicyłowy, fenylooctowy, embońowy, metanosulfonowy, etano-
15 sulfonowy, hydroksyetanosulfonowy, etylenosulfono-
wy, 4-chlorobenzenosulfonowy, toluenosulfonowy, naftalenosulfonowy, sulfanilowy lub cykloheksylo-
aminosulfonowy.

Wskutek ścisłych zależności między nowymi
20 związkami w wolnej postaci i w postaci ich soli należy zgodnie z sensem i celem rozumieć pod pojęciem wolnych związków i pod pojęciem soli ewentualnie też im odpowiadające sole lub wolne związki.

25 Te nowe związki mają cenne właściwości farmakologiczne. Głównie działanie tych nowych związków polega na stymulacji sercowych receptorów — β i może być dowiedzione np. na sercach jako dodatnie działanie inotropowe i dodatnie działanie
30 chronotropowe. I tak w stężeniach od około 0,3 ng/

/ml wywołuje się w wyizolowanym przedsionku świnki morskiej wzrost częstości i siły skurczu.

Dodatnie działanie inotropowe i chronotropowe można stwierdzić też in vivo (uśpione koty) jako podwyższenie maksymalnej prędkości wzrostu ciśnienia w lewej komorze (dp/dt) i częstości uderzeń serca przy dawce dożylniej około 0,3 µg/kg. Poszczególne związki wykazują przy tym wyraźnie korzystne działanie inotropowe. Nowe związki powodują nadto blokadę adrenergicznych receptorów — α , którą można np. od około 100 µg/ml wykazać jako zahamowanie skurczu noradrenalinowego na wyizolowanym nasieniowodzie szczura.

Nowe związki wywołują ponadto obniżenie ciśnienia tętniczego krwi, które można wykazać od dawki około 0,003 mg/kg po zaaplikowaniu dożylnym na uśpionych kotach.

Niektóre z nowych związków wykazują wyraźnie korzystne stymulowanie receptorów — β_1 serca w porównaniu z receptorami — β_2 w naczyniach krwionośnych i tchawicy, a w następstwie tego należy je traktować jako kardioselektywne stymulatory — β .

Nowe związki można zatem stosować jako stymulatory — β , zwłaszcza jako dodatnio inotropowe czynne środki do leczenia niewydolności serca, same lub w połączeniu z innymi preparatami, takimi jak glikozydy nasercowe.

Podane niżej, kolejnymi numerami 1—10 oznakowane związki zbadano w celu określenia ich stymulującego działania na adrenergiczne receptory — β :

1. alkohol α -[N-[2-/3-karbamoilo-4-hydroksyfenoksy/-1-metyloetylo]-aminometylo]-benzylowy o temperaturze topnienia 152—154°C;

2. alkohol α -[N-[2-/4-karbamoilo-3-hydroksyfenoksy/-1-metyloetylo]-aminometylo]-benzylowy o temperaturze topnienia 149—151°C;

3. alkohol α -[N-[2-/3-karbamoilo-4-hydroksyfenoksy/-1-metyloetylo]-aminometylo]-4-hydroksybenzylowy;

4. alkohol α -[N-[2-/3-karbamoilo-4-hydroksyfenoksy/-etylo]-aminometylo]-benzylowy;

5. alkohol α -[N-[2-/3-karbamoilo-4-hydroksyfenoksy/-etylo]-aminometylo]-hydroksybenzylowy;

6. alkohol α -[N-[2-/4-karbamoilo-3-hydroksyfenoksy/-etylo]-aminometylo]-4-hydroksybenzylowy;

7. alkohol /R/-/- α -[N-[2-/3-karbamoilo-4-hydroksyfenoksy/-etylo]-aminometylo]-benzylowy;

8. alkohol [N-[2-/3-karbamoilo-4-hydroksyfenoksy/-1-metyloetylo]-aminometylo]-[3-pirydylo]-metylowy;

9. alkohol α -[N-[2-/4-karbamoilofenoksy/-etylo]-aminometylo]-4-hydroksybenzylowy, znany z przykładu 5 ze strony 17 opisu patentowego Republiki Federalnej Niemiec DOS nr 2135678;

10. siarczan DL-izoproterenolu, znany związek standardowy.

Dla powyższych związków przeprowadzono omówione niżej próby a) i b).

a) Dodatnio inotropowe i chronotropowe efekty na wyizolowanym przedsionku serca świnki morskiej:

Świnki morskie obu płci o ciężarze 250—450 g każda uśpiono przez dootrzewnowe wstrzyknięcie Uretanu w dawce 1,5 g/kg, a przedsionki serca ustawia się w kąpieli narządu. Na przedsionku prawym, bijącym samorzutnie i na przedsionku lewym, elektrycznie pobudzonym ze stałą częstością 2,5 Hz, nieprzerwanie rejestrowano częstość uderzeń prawego przedsionka i siłę skurczu lewego przedsionka (skurcz izometryczny wobec 0,5 g przednapięcia rozkurczowego). Kąpiel narządu zawierała 50 ml roztworu Krebs'a-Henseleit'a o temperaturze 32°C, utlenionego mieszaniną 95% O₂ i 5% CO₂. Dodawanie substancji następowało kumulacyjnie. Wyniki zestawiono w tabeli I.

b) Dodatnio inotropowe i chronotropowe efekty oraz wywieranie wpływu na ciśnienie tętnicze krwi u uśpionych kotów:

Koty obu płci uśpiono za pomocą Nembutalu® (35 mg/kg dootrzewnowo + 5 mg/kg/h dożylnie).

Tabela I

Działania na siłę skurczu i częstość uderzeń wyizolowanych przedsionków serca świnki morskiej

Związek	Wzrost siły skurczu (= dodatnio inotropowe działanie)		Wzrost częstości uderzeń (= dodatnio chronotropowe działanie)		Iloraz skuteczności chronotropia : inotropia
	skuteczność (EC ₅₀ , ng/ml)*	relatywny rozmiar działania w % działania izoproterenolu**	skuteczność (EC ₅₀ , ng/ml)*	relatywny rozmiar działania w % działania izoproterenolu**	
1	0,7	55	0,2	70	4:1
2	1,5	55	0,5	85	3:1
3	0,3	100	0,1	100	3:1
4	1,2	40	0,6	80	2:1
5	0,4	100	0,3	100	1:1
6	1,3	85	3,5	100	1:3
7	1,5	30	2,2	80	1:1
8	0,6	30	0,8	60	1:1
9	60	85	30	75	2:1
10	1,0	100	0,7	100	1:1

*) EC₅₀ = stężenie, które powoduje połowę efektu maksymalnego

**) Efekt maksymalny izoproterenolu = 100%

nie) i przecięto im obustronnie nerw błędny. Mikrotypowy przetwornik ciśnienia (o nazwie Miller C 350/5F/ wsunięto przez prawą tętnicę szyjną do lewej komory serca. Nieprzerwanie rejestrowano następujące parametry pomiarowe: ciśnienie w lewej komorze, dP/dt w lewej komorze, średnie tętnicze ciśnienie krwi (prawa tętnica pachowa) i częstość uderzeń serca. Związki dożylnie aplikowano w rosnących dawkach aż do osiągnięcia efektu maksymalnego.

Na zakończenie prób dożylnie podawano rosnące dawki siarczanu DL-izoproterenolu aż do osiągnięcia efektu maksymalnego. Maksymalne działania substancji wyrażono w procentach maksymalnego działania izoproterenolu i określono dawki powodujące połowę działania maksymalnego (ED_{50}).

Wyniki zebrano w tabeli II.

ności, zaś związek nr 6 wykazuje nawet korzystną stymulację inotropową, co wynika z ilorazu skuteczności chronotropia : inotropia = 1:3.

W przypadku próby b) na uśpionych kotach inotropowa skuteczność (wzrost dP/dt_{max}) wyszczególnionych w tabelicy 2, wytworzonych sposobem według wynalazku substancji nr 1—6 i 8 jest 3—30 krotnie silniejsza, zaś chronotropowa skuteczność 5—150 krotnie silniejsza niż w przypadku substancji porównawczej nr 9. Rozmiar działań na serce jest w przypadku wszystkich badanych związków jednakowy i odpowiada działaniu pełnej stymulacji spowodowanej przez izoproterenol.

Związki nr 4 i nr 6, a także substancja porównawcza nr 9 wykazują silniejszą skuteczność odnośnie wzrostu dP/dt_{max} niż odnośnie wzrostu częstości uderzeń.

Tabela II

Działanie na maksymalną prędkość wzrostu ciśnienia w lewej komorze serca dP/dt_{max} , na częstość uderzeń serca i na ciśnienie tętnicze krwi u uśpionych kotów

Związek	Wzrost dP/dt_{max}		Wzrost częstości uderzeń serca		Spadek ciśnienia tętniczego krwi	
	skuteczność (ED_{50} , ng/kg dożylnie)*	relatywny rozmiar działania w % działania izoproterenolu**	skuteczność (ED_{50} , ng/kg dożylnie)*	relatywny rozmiar działania w % działania izoproterenolu**	skuteczność (ED_{50} , ng/kg dożylnie)*	relatywny rozmiar działania w % działania izoproterenolu**
1	0,2	100	0,4	100	3	50
2	0,3	100	0,5	100	1	70
3	0,03	100	0,05	100	0,3	60
4	0,3	100	0,8	70	3	50
5	0,04	100	0,05	100	~1	90
6	0,2	100	1,4	100	5	80
8	0,2	100	0,3	100	—	30
9	1	100	7,5	100	~120	60
DL-izoproterenol	0,07	100	0,09	100	0,04	100

*) ED_{50} = dawka, która powoduje połowę efektu maksymalnego

**) Efekt maksymalny izoproterenolu = 100%

W przypadku próby a) na wyizolowanych przedsiionkach serca świnek morskich inotropowa skuteczność wyszczególnionych w tabelicy 1, wytworzonych sposobem według wynalazku substancji nr 1—8, odpowiadająca ilorazowi odwrotności danych stężeń EC_{50} jest około 40—200 krotnie silniejsza niż skuteczność substancji porównawczej nr 9. Rozmiar inotropowej stymulacji przez substancje nr 3, 5 i 6 jest silniejszy lub równy działaniu pełnej stymulacji spowodowanej przez izoproterenol.

Chronotropowa skuteczność badanych związków jest 10—300 krotnie silniejsza niż skuteczność substancji porównawczej nr 9, natomiast rozmiar chronotropowej stymulacji jest dla części nowych związków podobny, a dla drugiej części nowych związków nieco wyższy niż dla substancji porównawczej nr 9.

Substancja porównawcza nr 9 wykazuje lekko korzystniejszą stymulację receptorów chronotropowych, co widoczne jest z ilorazu skuteczności chronotropia : inotropia = 2:1. To samo dotyczy nowych związków nr 1—4. W przeciwieństwie do tego związki nr 5, 7 i 8 mają zrównoważony iloraz skutecz-

Dawki niezbędne dla obniżenia ciśnienia tętniczego krwi w przypadku wszystkich badanych związków, z wyjątkiem izoproterenolu, są wyraźnie wyższe niż dawki skutecznie działające na serce, z czego wynika, że związki te w przeciwieństwie do izoproterenolu działają kardioselektywnie. Jako dalszy przejaw kardioselektywnej czynności badanych związków należy uznać okoliczność, że rozmiar za ich pomocą osiągniętego spadku ciśnienia tętniczego krwi jest mniejszy od powodowanego przez izoproterenol.

Wytworzone sposobem według wynalazku nowe związki nr 1—8 nieoczekiwanie wykazują więc w obu układach prób znacznie silniejsze dodatnio inotropowe i dodatnio chronotropowe działanie niż znana, strukturalnie do nich podobna substancja porównawcza nr 9, a poza tym od chemicznie z nimi niespokrewnionej, prawie jednakowo działającej substancji odniesienia, tj. od izoproterenolu, różnią się wyraźnie lepszą kardioselektywnością.

Sposobem według wynalazku wytwarza się szczególnie korzystnie omówione w przykładach związki o wzorze 1 lub ich sole, zwłaszcza ich farmakolo-

gicznie dopuszczalne nietoksyczne sole addycyjne z kwasami.

Nowe związki o wzorze 1 wytwarza się sposobem analogicznym do znanych metod.

Sposób według wynalazku polega na tym, że w związku o wzorze 2, w którym Ar_1 ma znaczenie podane dla Ar albo oznacza taką grupę Ar , która jest podstawiona jedną lub dwiema niższymi grupami alkanoiloksyłowymi lub alkoksycarbonyloksyłowymi o co najmniej 7 atomach węgla, albo jedną lub dwiema grupami trójfenylometoksyłowymi, każdy z symboli X_2 , X_3 i/lub X_4 oznacza atom wodoru lub niższą grupę alkanoilową lub alkoksycarbonylową o co najwyżej 7 atomach węgla, albo X_2 i X_3 i/lub X_4 i X_5 razem tworzą niższą grupę alkilidenową o 1—7 atomach węgla, niższą grupę 1-fenylalkilidenową o 1—7 atomach węgla w niższym rodniku alkilidenowym i o rodniku fenylowym ewentualnie podstawionym przez niższą grupę alkilową lub alkoksylową o 1—7 atomach węgla, lub tworzą grupę cykloalkilidenową, pod warunkiem, że przynajmniej jeden z symboli X_2 , X_3 i X_4 ma znaczenie inne niż atom wodoru, albo przynajmniej Ar_1 oznacza taką grupę Ar , która jest podstawiona jedną lub dwiema niższymi grupami alkanoiloksyłowymi lub alkoksycarbonyloksyłowymi o co najwyżej 7 atomach węgla albo jedną lub dwiema grupami trójfenylometoksyłowymi, albo przynajmniej X_2 i X_3 razem lub X_4 i X_5 razem tworzą niższą grupę alkilidenową o 1—7 atomach węgla, niższą grupę 1-fenylalkilidenową o 1—7 atomach węgla w niższym rodniku alkilidenowym i o rodniku fenylowym ewentualnie podstawionym przez niższą grupę alkilową lub alkoksylową o 1—7 atomach węgla, lub tworzą grupę cykloalkilidenową, albo w soli tego związku, zdefiniowane wyżej dla symboli X_2 , X_3 , X_4 lub X_5 , albo dla X_2 i X_3 razem, albo dla X_4 i X_5 razem, grupy zabezpieczające odszczepia się za pomocą hydrolizy i wymienia na wodór, a otrzymany wolny związek ewentualnie przeprowadza się w sól lub otrzymaną sól ewentualnie przeprowadza się w wolny związek, i/lub otrzymaną mieszaninę racemiczną ewentualnie rozdziela się na oba diastereoizomeryczne racematy lub otrzymany racemat ewentualnie rozdziela się na enancjomery.

Substraty dające się stosować w postaci soli stosuje się przede wszystkim w postaci soli addycyjnych z kwasami, np. z kwasami mineralnymi oraz z kwasami organicznymi.

Hydrolitycznie odszczepialne grupy X_2 , X_3 i/lub X_4 , takie jak rodniki acylowe organicznych kwasów karboksylowych, np. niższe rodniki alkanoilowe i półestrów kwasu węglowego, np. niższe grupy alkoksycarbonylowe, nadto np. grupy trytylowe, oraz przez rodniki X_2 i X_3 i/lub X_4 i X_5 razem utworzone niższe rodniki alkilidenowe lub 1-fenylalkilidenowe lub rodniki cykloalkilidenowe oraz tego rodzaju obecne w rodniku Ar_1 grupy zabezpieczające grupę hydroksylową można w zależności od charakteru takiego rodnika odszczepiać działając wodą w warunkach kwaśnych lub zasadowych, np. w obecności kwasu mineralnego, takiego jak kwas chlorowodorowy lub siarkowy, albo w obecności wodorotlenku lub węglanu metalu alkalicznego lub meta-

lu ziem alkalicznych, albo w obecności aminy, takiej jak izopropylamina.

Acydolytycznie odszczepialnymi rodnikami X_2 , X_3 i/lub X_4 i/lub grupami zabezpieczającymi w rodniku Ar_1 grupę hydroksylową są zwłaszcza pewne rodniki acylowe półestrów kwasu węglowego, takie jak niższa grupa III-rz.-alkoksycarbonylowa lub ewentualnie podstawione grupy dwufenylometoksykarbonylowe, nadto też niższe rodniki III-rz.-alkilowe. Można je odszczepiać działając odpowiednimi mocnymi organicznymi kwasami karboksylowymi, takimi jak podstawione chlorowcem, zwłaszcza fluorem, niższe kwasy alkanokarboksylowe, przede wszystkim działając kwasem trójfлуorooctowym (w razie potrzeby w obecności środka aktywującego, takiego jak anizol), oraz kwasem mrówkowym.

Grupy zabezpieczające, stojące przy ewentualnie obecnych w rodniku Ar_1 grupach hydroksylowych, odpowiadają poprzednio omówionym, za pomocą podanych metod odszczepialnym i na wodór wymiennalnym grupom, przy czym grupy te odszczepia się w trakcie omawianego postępowania równocześnie z innymi grupami albo w następnej kolejności w odrębnym etapie postępowania.

Powyższe reakcje przeprowadza się zazwyczaj w obecności rozpuszczalnika, lub mieszaniny rozpuszczalnikowej, przy czym ich rolę mogą spełniać też odpowiednie składniki reakcji, i w razie potrzeby chłodząc i ogrzewając, np. w otwartym lub zamkniętym naczyniu i/lub w atmosferze gazu obojętnego, np. w atmosferze azotu.

Substraty o wzorze 2 można otrzymać znany sposóbem, polegającym na tym, że związek o wzorze Ar_1-H poddaje się reakcji Friedel-Crafts'a z halogenkiem chlorowcoacetylu, np. chlorkiem chloroacetylu, w obecności odpowiedniego kwasu Lewis'a, np. chlorku glinowego, w tak otrzymanym lub w inny, znany sposób otrzymanym związku Ar_1 -chlorowcoacetylowym redukuje się grupę karbonylową do grupy karbinolowej, np. za pomocą borowodoru sodowego, i otrzymany związek poddaje się reakcji z aminą o wzorze 2a, w którym X_3 ma podane znaczenie, a X_4 lub X_4 i X_5 razem mają znaczenie różniące się od wodoru.

Nadto można np. zasadę Schiff'a utworzoną na drodze reakcji związku o wzorze 2b ze związkiem karbonylowym o wzorze 2c, w którym R oznacza odpowiadający alkilenowemu rodnikowi Alk i zawierający ugrupowanie karbonylowe oddzielone od atomu tlenu lub od rodnika fenylowego przez co najmniej jeden atom węgla, a X_4 lub X_4 i X_5 razem oznaczają jedną z podanych grup zabezpieczających, redukować borowodorem, np. borowodorkiem sodowym do związku o wzorze 2. Redukcja ta może też następować za pomocą zaktywowanego wodoru w obecności katalizatora uwodornienia, np. katalizatora platynowego na nośniku węglowym.

Związki karbonylowe o wzorze 2c można otrzymywać też w znany sposób na drodze reakcji związku o wzorze 2d ze związkiem o wzorze $R-Hal$, w którym R ma wyżej podane znaczenie, a związek o wzorze $R-Hal$ stanowi np. chlorowcoketon, taki jak chloroaceton.

W zależności od warunków postępowania i substratów otrzymuje się nowe związki o wzorze 1 w

wolnej postaci lub w postaci ich soli, przy czym te nowe związki lub ich sole mogą występować jako półwodziany, jednowodziany, seskwiwodziany lub wielowodziany.

Sole addycyjne tych nowych związków z kwasami można w znany sposób, np. działając środkami zasadowymi, takimi jak wodorotlenki, węglany lub wodorowęglany metali alkalicznych lub jonity, przeprowadzać w wolne związki. Poza tym mogą otrzymane wolne zasady tworzyć sole addycyjne z organicznymi lub nieorganicznymi kwasami, np. z omówionymi kwasami, przy czym do wytwarzania tych soli stosuje się zwłaszcza takie kwasy, które nadają się do tworzenia soli dopuszczalnych farmakologicznie.

Te lub inne sole, zwłaszcza sole addycyjne nowych związków z kwasami, takie jak szczawiany lub nadchlorany, można też wykorzystać do oczyszczania otrzymanych wolnych zasad, przeprowadzając te wolne zasady w sole, oddzielając i oczyszczając te sole, oraz uwalniając z tych soli ponownie zasady.

Nowe związki mogą zależeć od doboru substratów i drogi postępowania występować jako enancjomery lub racematy, a jeśli zawierają te związki co najmniej dwa asymetryczne atomy węgla, to mogą występować jako mieszaniny racemiczne. Substraty można też stosować w postaci enancjomerów.

Otrzymane mieszaniny racemiczne można na podstawie fizykochemicznych różnic diastereoizomerów rozdzielać w znany sposób, np. drogą chromatografii i/lub frakcjonowanej krystalizacji, na oba stereoizomeryczne (diastereoizomeryczne) racematy.

Otrzymane racematy można znanymi metodami rozszczepiać na enancjomery, np. na drodze przekrystalizowania z optycznie czynnego rozpuszczalnika, na drodze obróbki odpowiednimi mikroorganizmami lub na drodze reakcji z optycznie czynną substancją, zwłaszcza z kwasem, tworzącą sole ze związkiem racemicznym i rozdzielanie tak otrzymanej mieszaniny soli, np. na podstawie różnych rozpuszczalności, na sole diastereoizomeryczne, z których uwalnia się wolne enancjomery działając odpowiednim środkiem.

Szczególnie rozpowszechnionymi kwasami optycznie czynnymi są np. odmiany D- i L- kwasu winowego, dwu-o-toluenowinowego, jabłkowego, migdałowego, kamforosulfonowego, glutaminowego, asparginowego i chinowego. Korzystnie wyodrębnia się bardziej czynny z obu enancjomerów.

Sposób według wynalazku obejmuje również te warianty postępowania, w których składniki reakcji stosuje się ewentualnie w postaci ich soli.

Celowo do przeprowadzenia reakcji według wynalazku stosuje się takie substraty, które prowadzą do otrzymania omówionych we wstępie opisu produktów końcowych, a zwłaszcza do specjalnie opisanych i wyróżnionych produktów końcowych.

Substraty te są znane lub, jeśli są nowe, mogą być otrzymane znanymi metodami, podanymi wyżej lub np. analogicznymi do podanych w przykładach.

Nowe związki o wzorze I mogą znaleźć zastosowanie w postaci preparatów farmaceutycznych, zawierających farmakologicznie czynną ilość substan-

cji czynnej, ewentualnie razem z farmakologicznie dopuszczalnymi nośnikami, które nadają się do podawania dojelitowego, np. doustnego, lub pozajelitowego i mogą być nieorganiczne lub organiczne, stałe lub ciekłe.

I tak stosuje się tabletki lub kapsułki żelatynowe, które zawierają substancję czynną razem z rozrzedzalnikami, np. z laktozą, dekstrozą, sacharozą, mannitem, sorbitem, celulozą i/lub z gliceryną i/lub ze środkami poślizgowymi, np. ziemią okrzemkową, talkiem, kwasem stearynowym lub jego solami, takimi jak stearynian magnezu lub wapnia, i/lub z glikolem polietylenowym.

Tabletki mogą również zawierać środki wiążące, np. glinokrzemian magnezu, skrobie, takie jak skrobia kukurydziana, pszeniczna, ryżowa lub ze strzałki wodnej, żelatynę, tragakant, metylocelulozę, sól sodową karboksymetylocelulozy i/lub poliwinylpolidon, a w razie potrzeby środki rozkurczające, np. skrobie, agar, kwas alginowy lub jego sól, taką jak alginian sodowy, i/lub mieszaniny pniące, lub środki adsorpcyjne, barwniki, substancje smakowe i słodzące.

Nowe związki farmakologicznie czynne można stosować w postaci preparatów podawanych pozajelitowo lub w postaci roztworów do wstrzykiwań. Takie roztwory są korzystnie izotonicznymi wodnymi roztworami lub zawiesinami, przy czym te można wytwarzać przed użyciem, np. w przypadku liofilizowanych preparatów, które zawierają samą substancję czynną lub razem z nośnikiem, np. mannitem.

Preparaty farmaceutyczne mogą być wyjałowione i/lub mogą zawierać substancje pomocnicze, np. środki konserwujące, stabilizujące, zwilżające i/lub emulgujące, współrozpuszczalniki, sole do regulowania ciśnienia osmotycznego i/lub substancje buforowe.

Te preparaty farmaceutyczne, które w razie potrzeby mogą zawierać dalsze substancje farmakologicznie czynne, sporządza się w znany sposób, np. za pomocą tradycyjnych metod mieszania, granulowania, drażetkowania, roztwarzania lub liofilizowania, i zawierają one około 0,1–100%, zwłaszcza około 1–50%, a liofilizaty nawet do 100% substancji czynnej.

Dawkowanie może zależeć od różnych czynników, takich jak sposób podawania, gatunek, wiek i indywidualny stan. I tak całodienne dawki w przypadku aplikowania stałocięplnym o ciężarze około 70 kg wynoszą korzystnie około 0,005–0,1 g.

Podane niżej przykłady objaśniają bliżej wynalazek, przy czym temperaturę w przykładach podano w stopniach Celsjusza.

Przykład I. Roztwór 40 g surowego alkoholu α -[N-[2-/2,3-dwuwodoro-2,2-dwumetylo-4-keto-4H-1,3-benzoksazynyl-6-oksy/-1-metyloetylo]-amino-metylo]-benzylowego w 450 ml metanolu zadaje się 100 ml izopropylaminy i ogrzewa w ciągu 1,5 godziny w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną. Po odparowaniu mieszaniny reakcyjnej pozostaje pianka, którą na gorąco rozpuszcza się w możliwie niewielkiej ilości izopropanolu.

Utworzone kryształy po kilkudniowym odstawieniu odsączają się pod zmniejszonym ciśnieniem,

a stanowią one mieszaninę diastereoizomerów alkoholu α -[N-[2-/3-karbamoilo-4-hydroksyfenoksy/-1-metyloetylo]-aminometylo]-benzylowego o przedziale temperatury topnienia 120—150°C.

Na drodze frakcjonowanego przekrystalizowania z izopropanolu otrzymuje się czyste pary enancjomerów, o temperaturze topnienia 166—168° lub o temperaturze topnienia 152—154°.

Substrat wytwarza się w sposób omówiony niżej.

a) Metodą opisaną przez Irvine'a i współpracowników w *Synthesis* 1972, 568, przeprowadza się 2,5-dwuhydroksybenzamid, stosując nadmiar acetonu, w 2,3-dwuwodoro-2,2-dwumetylo-6-hydroksy-4H-1,3-benzoksazynon-4 o temperaturze topnienia 215—216°.

b) 70 g 2,3-dwuwodoro-2,2-dwumetylo-6-hydroksy-4H-1,3-benzoksazynonu-4 miesza się w 400 ml acetonitrylu z 100 g węgla potasowego i 32 ml chloroacetonu w ciągu 30 godzin w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną. Po dodaniu dalszej ilości 3,2 ml chloroacetonu ogrzewa się mieszaninę reakcyjną w ciągu dalszych 15—20 godzin. Jeszcze ciepłą mieszaninę reakcyjną sączy się, pozostałość gruntownie przemycza się acetonem, a złączony przesącz odparowuje się.

Krystaliczną pozostałość przekrystalizowuje się z toluenu, otrzymując 2,3-dwuwodoro-2,2-dwumetylo-6/2-ketopropoksy/-4H-1,3-benzoksazynon-4 o temperaturze topnienia 125—126°.

c) Roztwór 26,6 g 2,3-dwuwodoro-2,2-dwumetylo-6/2-ketopropoksy/-4H-1,3-benzoksazynonu-4 i 14,6 g alkoholu α -aminometylo/-benzylowego w 450 g metanolu, dodając 50 mg stężonego kwasu siarkowego i 4 g katalizatora platynowego na nośniku węglowym, uwodornia się do wchłonięcia 1 równoważnika molowego wodoru w warunkach normalnych. Po odsączeniu katalizatora otrzymany roztwór, zawierający alkohol α -[N-[2-/2,3-dwuwodoro-2,2-dwumetylo-4-keto-4H-1,3-benzoksazynyl-6-oksy/-1-metyloetylo]-aminometylo]-benzylowy, hydrolizuje się bez dalszej obróbki.

d) Związek, stosowany w przykładzie I, można otrzymać analogicznie jak w przykładzie IIc) za pomocą borowodoru sodowego na drodze redukcji zasady Schiff'a, wytworzonej z alkoholu benzylowego i z ketonu otrzymanego według przykładu Ib).

Przykład II. 18 g surowego alkoholu α -[N-[2-/2,3-dwuwodoro-2,2-dwumetylo-4-keto-4H-1,3-benzoksazynyl-7-oksy/-1-metyloetylo]-aminometylo]-benzylowego rozpuszcza się w 100 ml izopropanolu, zadaje się 50 ml izopropylaminy w ciągu 1,5 godziny w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną. Mieszaninę reakcyjną pod odparowaniem rozdziela się między warstwy 50 ml 2n kwasu solnego i 100 ml eteru etylowego, warstwę wodną oddziela się, alkalizuje stężonym roztworem amoniaku i trzykrotnie ekstrahuje porcjami po 150 ml octanu etylowego.

Po odparowaniu otrzymuje się piankę, która po dodaniu izopropanolu krystalizuje. Otrzymuje się alkohol α -[N-[2-/4-karbamoilo-3-hydroksyfenoksy/-1-metyloetylo]-aminoetylo]-benzylowy w postaci mieszaniny diastereoizomerów o przedziale temperatury topnienia 140—156°.

Na drodze frakcjonowanej krystalizacji metanolu

otrzymuje się obie pary enancjomerów o temperaturze topnienia 171—173° lub o temperaturze topnienia 149—150°.

Substraty wytwarza się w sposób omówiony niżej.

a) Analogicznie jak w przykładzie Ia), z 2,4-dwuhydroksybenzamid otrzymuje się 2,3-dwuwodoro-2,2-dwumetylo-7-hydroksy-4H-1,3-benzoksazynon-4 o temperaturze topnienia 249—251°.

b) Analogicznie jak w przykładzie Ib) z 166 g 2,3-dwuwodoro-2,2-dwumetylo-7-hydroksy-4H-1,3-benzoksazynonu-4, 305 g węgla potasowego i 88 ml chloroacetonu w 1,2 litra acetonitrylu na drodze ogrzewania do wrzenia w ciągu 20 godzin i następnej obróbki otrzymuje się 2,3-dwuwodoro-2,2-dwumetylo-7/2-ketopropoksy/-4H-1,3-benzoksazynon-4 o temperaturze topnienia 160—162° (z izopropanolu).

c) Mieszaninę 13,0 g 2,3-dwuwodoro-2,2-dwumetylo-7/2-ketopropoksy/-4H-1,3-benzoksazynonu-4 i 6,9 g alkoholu α -aminometylo/-benzylowego ogrzewa się ze 100 g etanolu w ciągu 5 godzin w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną. Chłodząc w lodzie i mieszając, do całości dodaje się porcjami 5,7 g borowodoru sodowego, po czym miesza się w temperaturze pokojowej w ciągu nocy. Chłodząc w lodzie rozkłada się następnie nadmiar borowodoru sodowego ilością około 75 ml 2n kwasu solnego, a mieszaninę reakcyjną zatęża się. Warstwę wodną alkalizuje się stężonym roztworem amoniaku, a wytrącony produkt dwukrotnie ekstrahuje się porcjami po 500 ml octanu etylowego.

Przez odparowanie otrzymany, czerwono zabarwiony alkohol α -[N-[2-/2,3-dwuwodoro-2,2-dwumetylo-4-keto-4H-1,3-benzoksazynyl-7-oksy/-1-metyloetylo]-aminometylo]-benzylowy poddaje się hydrolizie bez dalszego oczyszczania.

Przykład III. Mieszaninę 25,4 g alkoholu α -aminometylo/-benzylowego i 11,1 g 2,3-dwuwodoro-2,2-dwumetylo-6/2-borometoksy/-4H-1,3-benzoksazynonu-4 stapia się i miesza w ciągu 3 godzin na łaźni o temperaturze 130°. Po ochłodzeniu rozpuszcza się mieszaninę reakcyjną w 50 ml izopropanolu i rozcieńcza około 50 ml octanu etylowego, przy czym wykrystalizowuje alkohol α -[N-[2-/3-karbamoilo-4-hydroksyfenoksy/-etylo]-aminometylo]-benzylowy o temperaturze topnienia 172—174°. Po przekrystalizowaniu z 300 ml etanolu produkt wykazuje temperaturę topnienia 174—175°.

Substrat wytwarza się w sposób omówiony niżej.

a) Mieszaninę 48,2 g 2,3-dwuwodoro-2,2-dwumetylo-6-hydroksy-4H-1,3-benzoksazynonu-4, 70 g węgla potasowego i 250 ml 1,2-dwubromoetanu ogrzewa się w ciągu 4 godzin w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną. Brzezkwatą mieszaninę reakcyjną ekstrahuje się 3—4 krotnie porcjami po 1 litrze metanolu na gorąco, połączone ekstrakty metanolowe odparowuje się, a pozostałość przekrystalizowuje się z metanolu. Otrzymuje się 55 g 2,3-dwuwodoro-2,2-dwumetylo-6/2-bromoetoksy/-4H-1,3-benzoksazynonu-4 o temperaturze topnienia 190—195°.

Przykład IV. Roztwór 13,0 g α -aminometylo/-3-pirydynometanolu i 26,5 g 2,3-dwuwodoro-2,2-dwumetylo-6/2-ketopropoksy/-4H-1,3-benzoksazynonu-4 w 400 ml metanolu uwodornia się wobec

dotatku 0,1 ml stężonego kwasu siarkowego i 1 g katalizatora (5%) platynowego na nośniku węglowym w temperaturze 30° pod ciśnieniem normalnym. Dla wchłonięcia obliczonej ilości wodoru potrzebne są 2 dalsze dawki po 1 g lub dawka 2 g tego samego katalizatora. Po odsączeniu tego katalizatora do przesączu dodaje się 50 ml izopropylaminy, ogrzewa w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1 godziny i odparowuje.

Pozostałość, ciemnobrunatną piankę, rozpuszcza się w 50 ml metanolu, zadaje 6,1 g kwasu fumarowego i ogrzewa aż do rozpuszczenia. Po upływie dłuższego czasu wykrystalizowuje α -[N-[2-/3-karbamoilo-4-hydroksyfenoksy/-1-metyloetylo]-aminometylo]-3-pirydynometanol w postaci obojętnego fumaranu o temperaturze topnienia 192—196° (spieka się od temperatury 187°), silnie wzbogaconego (~80%) w jedną parę enancjomerów.

Przykład V. Analogicznie jak w przykładzie IV, lecz stosując 13,0 g α -aminometylo/-2-pirydynometanolu, otrzymuje się surowy α -[N-[2-/3-karbamoilo-4-hydroksyfenoksy/-1-metyloetylo]-aminometylo]-2-pirydynometanol w postaci brunatnego oleju. Tworzy się obojętny fumaran (z metanolu), wykazujący temperaturę topnienia 147—165° i stanowiący mieszaninę diastereoizomerów.

Przykład VI. Analogicznie jak w przykładzie III, na drodze stopienia 5,0 g α -aminometylo/-2-pirydynometanolu i 2,2 g 2,3-dwuwodoro-2,2-dwumetylo-6-/2-bromoetoksy/-4H-1,3-benzoksazynonu-4 otrzymuje się α -[N-[2-/3-karbamoilo-4-hydroksyfenoksy/-etylo]-aminometylo]-2-pirydynometanol o temperaturze topnienia 169—170° (z układu etanol-metanol).

Przykład VII. Mieszaninę 7,0 g α -aminometylo/-2-furanometanolu i 7,5 g 2,3-dwuwodoro-2,2-dwumetylo-6-/2-bromoetoksy/-4H-1,3-benzoksazynonu-4 stapia się i miesza w ciągu 1 godziny na łaźni o temperaturze około 110°. Do jeszcze cieplej mieszaniny reakcyjnej dodaje się 50 ml izopropanolu i 2 ml stężonego roztworu amoniaku, mieszaninę tę ogrzewa się w temperaturze wrzenia w ciągu 5 minut, sączy i pozostawia do ochłodzenia. Po obróbce otrzymuje się α -[N-[2-/3-karbamoilo-4-hydroksyfenoksy/-etylo]-aminometylo]-2-furanometanol o temperaturze topnienia 169—171°.

Przykład VIII. Mieszaninę 2,7 g α -aminometylo/-2-tiofenometanolu i 3,6 g 2,3-dwuwodoro-2,2-dwumetylo-6-/2-bromoetoksy/-4H-1,3-benzoksazynonu-4 miesza się razem z 2 ml trójetyloaminy w ciągu 1 godziny na łaźni o temperaturze 100—110°. Mieszaninę reakcyjną rozdziela się między warstwy 100 ml octanu etylowego i 10 ml 2n wodnego roztworu wodorowęglanu potasowego, warstwę organiczną oddziela się, suszy nad siarczanem magnezu i odparowuje, po czym otrzymuje się surowy α -[N-[2-/3-karbamoilo-4-hydroksyfenoksy/-etylo]-aminometylo]-2-tiofenometanol w postaci krystalicznej masy, która po przekrystalizowaniu z niewielkiej ilości izopropanolu wykazuje temperaturę topnienia 158—161°. Po ponownym przekrystalizowaniu temperatura topnienia wzrasta do 171—172°.

Przykład IX. Mieszaninę 13,7 g alkoholu α -aminometylo/-benzylowego i 9,4 g 6-/3-bromopropoksy/-2,3-dwuwodoro-2,2-dwumetylo-4H-1,3-ben-

zoksazynonu-4 miesząc ogrzewa się w ciągu 45 minut na łaźni o temperaturze 120°. Mieszaninę reakcyjną chłodzi się, zadaje 250 ml octanu etylowego, a roztwór dwukrotnie przemywa się kolejno porcjami po 50 ml wodnego masyconego roztworu wodorowęglanu potasowego, 50 ml wody i 50 ml nasyconego roztworu soli kuchennej, suszy nad siarczanem magnezu i odparowuje.

Oleistą pozostałość rozpuszcza się w niewielkiej ilości izopropanolu i zobojętnia roztworem gazowego chlorowodoru w metanolu (około 5n). Tak otrzymuje się alkohol α -[N-[3-/9-karbamoilo-4-hydroksyfenoksy/-propylo]-aminometylo]-benzylowy w postaci chlorowodoru o temperaturze topnienia 189—192°.

Substrat wytwarza się w sposób następujący.

a) Mieszaninę 9,7 g 2,3-dwuwodoro-2,2-dwumetylo-6-hydroksy-4H-1,3-benzoksazynonu-4, 41 g 1,3-dwubromopropanu i 10,4 g węglanu potasowego miesza się w ciągu 2,5 godziny w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną. Mieszaninę reakcyjną rozcieńcza się toluenem, sączy, a przesącz odparowuje. Do pozostałości dodaje się 200 ml eteru etylowego i odsącza wytrąconą warstwę błotną.

Po ponownym odparowaniu i rozcieraniu z 50 ml eteru naftowego otrzymuje się 14 g surowego 6-/3-bromopropoksy/-2,3-dwuwodoro-2,2-dwumetylo-4H-1,3-benzoksazynonu-4 w postaci krystalicznej masy. Po jej przekrystalizowaniu z niewielkiej ilości eteru naftowego produkt wykazuje temperaturę topnienia 115—118°.

Przykład X. Postępując analogicznie jak w przykładach I—IX i stosując odpowiednie substraty otrzymuje się następujące związki:

a) alkohol α -[N-[2-/4-karbamoilo-3-hydroksyfenoksy/-etylo]-aminometylo]-benzylowy o temperaturze topnienia 141—142°, którego chlorowodorek wykazuje temperaturę topnienia 240—242°;

b) alkohol α -[N-[2-/3-karbamoilo-4-hydroksyfenoksy/-1-metyloetylo]-aminometylo]-4-hydroksybenzylowy, który z połową równoważnikowej ilości kwasu w metanolu tworzy obojętny fumaran, krystalizujący po dłuższym czasie z acetonu w postaci mieszaniny diastereoizomerów o temperaturze topnienia 185—195°, z niej zaś na drodze krystalizacji frakcjonowanej z metanolu można otrzymać jednorodną parę enancjomerów o temperaturze topnienia 209—212° (z rozkładem);

c) chlorowodorek alkoholu R-/- α -[N-[2-/3-karbamoilo-4-hydroksyfenoksy/-1-metyloetylo]-aminometylo]-benzylowego w postaci czystego enancjomeru o temperaturze topnienia 180—184° (z układu metanol-eter etylowy) i o skręcalności $[\alpha]_D^{20} = -31 \pm 1^\circ$ (1% w metanolu);

d) alkohol α -[N-[2-/3-karbamoilo-4-hydroksyfenoksy/-etylo]-aminometylo]-4-hydroksybenzylowy o temperaturze topnienia 194—196° po przekrystalizowaniu z układu metanol-izopropanol;

e) alkohol α -[N-[2-/2-karbamoilo-3-hydroksyfenoksy/-etylo]-aminometylo]-benzylowy o temperaturze topnienia 122—123°, którego chlorowodorek wykazuje temperaturę topnienia 190—191° (z układu metanol-izopropanol);

f) alkohol α -[N-[3-/4-karbamoilo-3-hydroksyfenoksy/-etylo]-aminometylo]-benzylowy o temperaturze topnienia 189—192°.

ksy/-propylo]-aminometylo]-benzylowy o temperaturze topnienia 208—210° (z izopropanolu);

g) surowy produkt, który po przekrystalizowaniu z octanu etylowego otrzymuje się w postaci mieszaniny diastereoizomerów o temperaturze topnienia 146—161°.

Na drodze frakcjonowanej krystalizacji z izopropanolu otrzymuje się czysty enancjomer alkoholu S-/+-α-[N-[2-/3-karbamoilo-4-hydroksyfenoksy/-1-metyloetylo]-aminometylo]-benzylowego o temperaturze topnienia 160—162°.

Przez zobojętnienie otrzymanego po frakcjonowanej krystalizacji, zasadowego ługu macierzystego metanolem roztworem kwasu solnego i przez frakcjonowaną krystalizację chlorowodoru z metanolu otrzymuje się drugi enancjomer w postaci chlorowodoru o temperaturze topnienia 181—183°. Oba enancjomery w postaci chlorowodorów wykazują jednakową skręcalność właściwą $[\alpha]_D^{20} = +33 \pm 1^\circ$ (c=1, metanol), różnią się jednakże pod względem widma $^{13}\text{C-MR}$ J;

h) alkohol α-[N-[2-/4-karbamoilo-3-hydroksyfenoksy/-etylo]-aminometylo]-4-hydroksybenzylowy o temperaturze topnienia 181—182° (z izopropanolu);

i) alkohol α-[N-[3/3-karbamoilo-4-hydroksyfenylo]-propylo]-aminometylo]-benzylowy o temperaturze topnienia 151—153° (z małej ilości izopropanolu);

j) alkohol α-[N-[2-/3-karbamoilo-4-hydroksyfenoksy/-etylo]-aminometylo]-3,5-dwuhydroksybenzylowy w postaci brunatnej pianki. Związek ten w sulfotlenku sześciodeuterodwumetylowym jako rozpuszczalniku charakteryzuje się następującymi sygnałami w widmie protonowego rezonansu jądrowego: przesunięcie chemiczne: 2,74 (d, 2H), 3,0 (t, 2H), 4,05 (t, 2H), 4,5 (t, 1H), 6,1 (d, 1H), 6,24 (d, 2H), 6,8 (d, 1H), 7,05 (g, 1H), 7,47 (d, 1H);

k) alkohol α-[N-[2-/3-karbamoilo-4-hydroksyfenoksy/-1,1-dwumetyloetylo]-aminometylo]-benzylowy o temperaturze topnienia 121—123° i o temperaturze topnienia obojętnego fumaranu 209—210° (z metanolu);

l) alkohol R/-/-α-[N-[2-/3-karbamoilo-4-hydroksyfenoksy/-etylo]-aminometylo]-benzylowy o temperaturze topnienia 166—172° i o skręcalności $[\alpha]_D = -23 \pm 1^\circ$ (0,6% w metanolu);

m) alkohol S/-/+α-[N-[2-/3-karbamoilo-4-hydroksyfenoksy/-etylo]-aminometylo]-benzylowy o temperaturze topnienia 166—172° i o skręcalności $[\alpha]_D = +23 \pm 1^\circ$ (0,6% w metanolu);

n) alkohol α-[N-[4-/3-karbamoilo-4-hydroksyfenoksy/-butylo]-aminometylo]-benzylowy o temperaturze topnienia 154—155°.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych N-alkilowanych pochodnych 2-aminoetanolu o wzorze 1, w którym Ar oznacza ewentualnie grupę hydroksylową jedno- lub dwukrotnie podstawiony rodnik fenyłowy, pirydylowy, furyłowy lub tienylowy, n oznacza liczbę zero lub 1, a Alk oznacza rodnik alkilenowy o 2—5 atomach węgla, przy czym atom azotu i atom tlenu, lub w przypadku gdy n oznacza zero, rodnik fenyłowy są od siebie oddzielone co najmniej 2 atomami

węglą, oraz ich soli, **znamienny tym**, że w związku o wzorze 2, w którym Ar₁ ma znaczenie podane dla Ar albo oznacza taką grupę Ar, która jest podstawiona jedną lub dwiema niższymi grupami alkanoloksyłowymi lub alkoksykarbonyloksyłowymi o co najwyżej 7 atomach węgla, albo jedną lub dwiema grupami trójfenylometoksyłowymi, każdy z symboli X₂, X₃ i/lub X₄ oznacza atom wodoru lub niższą grupę alkanolową lub alkoksykarbonylową o co najwyżej 7 atomach węgla, albo X₂ i X₃ i/lub X₄ i X₅ razem tworzą niższą grupę alkilidenową o 1—7 atomach węgla, niższą grupę 1-fenylalkilidenową o 1—7 atomach węgla w niższym rodniku alkilidenowym i o rodniku ewentualnie podstawionym przez niższą grupę alkilową lub alkoksylową o 1—7 atomach węgla, lub tworzą grupę cykloalkilidenową, pod warunkiem, że przynajmniej jeden z symboli X₂, X₃ i X₄ ma znaczenie inne niż atom wodoru, albo przynajmniej Ar₁ oznacza taką grupę Ar, która jest podstawiona jedną lub dwiema niższymi grupami alkanoloksyłowymi lub alkoksykarbonyloksyłowymi o co najwyżej 7 atomach węgla albo jedną lub dwiema grupami trójfenylometoksyłowymi, albo przynajmniej X₂ i X₃ razem lub X₄ i X₅ razem tworzą niższą grupę alkilidenową o 1—7 atomach węgla, niższą grupę 1-fenylalkilidenową o 1—7 atomach węgla w niższym rodniku alkilidenowym i o rodniku fenyłowym ewentualnie podstawionym przez niższą grupę alkilową lub alkoksylową o 1—7 atomach węgla, lub tworzą grupę cykloalkilidenową, albo w soli tego związku, zdefiniowane wyżej dla symboli X₂, X₃, X₄ lub X₅, albo dla X₂ i X₃ razem, albo dla X₄ i X₅ razem, grupy zabezpieczające odszczepia się za pomocą hydrolizy i wymienia na wodor, a otrzymany wolny związek ewentualnie przeprowadza się w sól lub otrzymaną sól ewentualnie przeprowadza się w wolny związek, i/lub otrzymaną mieszaninę racemiczną ewentualnie rozdziela się na oba diastereoizomeryczne racematy lub otrzymane racemat ewentualnie rozdziela się na enancjomery i otrzymany związek o wzorze 1 ewentualnie przeprowadza się w jego farmakologicznie dopuszczalną, nietoksyczną sól addycyjną z kwasem.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że hydrolizę prowadzi się działając wodą w warunkach kwaśnych lub zasadowych.

3. Sposób według zastrz. 2, **znamienny tym**, że hydrolizę prowadzi się w obecności kwasu nieorganicznego.

4. Sposób według zastrz. 2, **znamienny tym**, że hydrolizę prowadzi się za pomocą wodorotlenku lub węgla metalu alkalicznego lub metalu ziem alkalicznych.

5. Sposób według zastrz. 2, **znamienny tym**, że hydrolizę prowadzi się za pomocą izopropylaminy.

6. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że alkohol α-[N-[2-/2,3-dwuwodoro-2,2-dwumetylo-4-keto-4H-1,3-benzoksazynyl-6-oksy/-1-metyloetylo]-aminometylo]-benzylowy hydrolizuje się.

7. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że alkohol α-[N-[2-/2,3-dwuwodoro-2,2-dwumetylo-4-keto-4H-1,3-benzoksazynyl-7-oksy/-1-metyloetylo]-aminometylo]-benzylowy hydrolizuje się.

8. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że alkohol α-[N-[2-/2,3-dwuwodoro-2,2-dwumetylo-4-

17

-keto-4H-1,3-benzoksazynyl-6-oksy/-etylo]-amino-metylo]-benzylowy hydrolizuje się.

9. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że α -[N-[2-/2,3-dwuwodoro-2,2-dwumetylo-4-keto-4H-1,3-benzoksazynyl-6-oksy/-1-metyloetylo]-amino-metylo]-[3-pirydylo]-metanol hydrolizuje się.

10. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że α -[N-[2-/2,3-dwuwodoro-2,2-dwumetylo-4-keto-4H-1,3-benzoksazynyl-6-oksy/-1-metyloetylo]-amino-metylo]-[2-pirydylo]-metanol hydrolizuje się.

11. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że α -[N-[2-/2,3-dwuwodoro-2,2-dwumetylo-4-keto-4H-1,3-benzoksazynyl-6-oksy/-etylo]-aminometylo]-[2-furylo]-metanol hydrolizuje się.

12. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że α -[N-[2-/2,3-dwuwodoro-2,2-dwumetylo-4-keto-4H-1,3-benzoksazynyl-6-oksy/-etylo]-aminometylo]-[2-tienylo]-metanol hydrolizuje się.

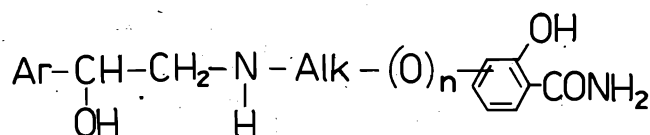
18

13. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że alkohol α -[N-[3-/2,3-dwuwodoro-2,2-dwumetylo-4-keto-4H-1,3-benzoksazynol-6-oksy/-propylo]-aminometylo]-benzylowy hydrolizuje się.

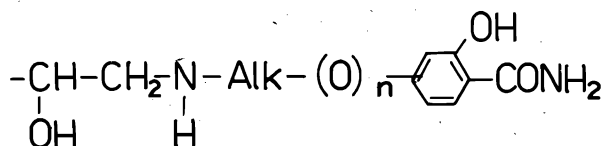
14. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że alkohol α -[N-[2-/2,3-dwuwodoro-2,2-dwumetylo-4-keto-4H-1,3-benzoksazynyl-7-oksy/-1-metyloetylo]-aminometylo]-4-hydroksybenzylowy hydrolizuje się.

15. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że alkohol α -[N-[2-/2,3-dwuwodoro-2,2-dwumetylo-4-keto-1,3-benzoksazynyl-6-oksy/-1-metyloetylo]-aminometylo]-4-hydroksybenzylowy hydrolizuje się.

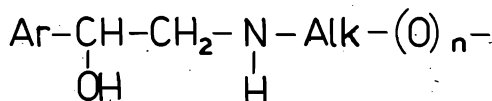
16. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że alkohol /R-/- α -[N-[2-/2,3-dwuwodoro-2,2-dwumetylo-4-keto-4H-1,3-benzoksazynyl-6-oksy/-etylo]-aminometylo]-benzylowy hydrolizuje się.



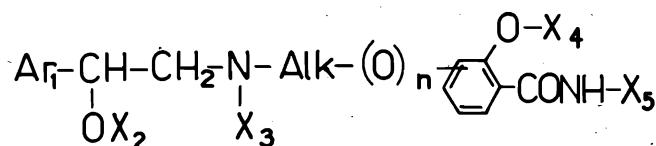
Wzór 1



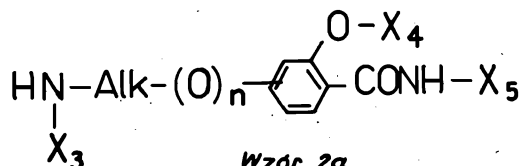
Wzór 1a



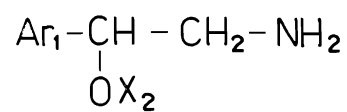
Wzór 1b.



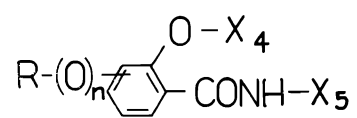
Wzór 2



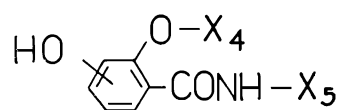
Wzór 2a



Wzór 2b



Wzór 2c



Wzór 2d