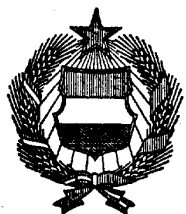


(19) HU

MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁGORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATALSZABADALMI
LEÍRÁS

SZOLGÁLATI TALÁLMÁNY

(11) 188 686

B

A bejelentés napja: (22) 81. 08. 24.

(21) (2451/81)

A bejelentés elsőbbsége:

(33)

US

(32)

80. 08. 25.

80. 12. 22.

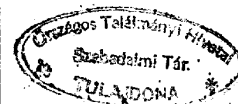
(31)

(181, 254, 181 255)

(219 054, 219 055)

A közzététel napja: (41) (42) 84. 03. 28.

Megjelent: (45) 89. 09. 29.

Nemzetközi
osztályjelzet:
(51) NSZO₄
A 23 K 1/16
C 07 C 87/28

Feltaláló(k): (72)

BAKER Pamela Koenig, vegyész, Hopewell,
KIERNAN Jane Ann, vegyész, Dunellen, New Jersey, US

Szabadalmaz: (73)

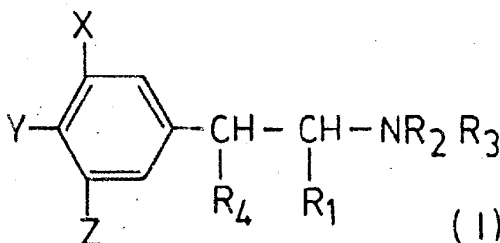
American Cyanamid Company, Wayne, New Jersey, US

(54)

ELJÁRÁS HÚSHOZAM NÖVELESÉRE, A TAKARMÁNYHASZNOSÍTÁS ÉS/VAGY
A HÚS ZSÍR ARÁNY JAVÍTÁSÁRA FENIL-ETÁN SZÁRMAZÉKOKKAL

(57) KIVONAT

Az eljárás szerint olyan takarmányt használnak, amelyhez egytonnányi mennyiségre vonatkoztatva egy optikailag aktív vagy racém (I) általános képletű fenil-etán származékot, (Ia) általános képletű oxazolidin-származékot vagy (Ib) általános képletű oxazolidinon-származékot vagy ezek valamelyikének gyógyszeratilag elfogadható savaddíciós sóját keverik 0,01–400 g mennyiségben, illetve olyan takarmánykiegészítőt használnak, amely 75–95 súly% mennyiségben az említett vegyületek valamelyikét tartalmazza, 5–25 súly% hordozóanyaggal együtt.



A találmány tárgya eljárás húshozam növelésére, a takarmányhasznosítás és/vagy a hús-zsír arány javítására fenil-etán származékokkal húsállatoknál.

A 3 536 712 sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásból már ismertté váltak helyettesített 1-(amino-difenil)-2-amino-etán-származékok, valamint savaddíciós sóik. Ebben a leírásban eljárást ismertetnek ezeknek a vegyületeknek az előállítására, továbbá leírják, hogy a vegyületek melegvérűeknél alkalmasak a vérkeringés serkentésére, továbbá hörgőtágítóként, fájdalomcsillapítóként, nyugtatóként, lázcsillapítóként, gyulladás-gátlóként és köhögésgátlóként használhatók. Ugyanakkor azonban kizárólag a fájdalomcsillapító hatásra ismertetnek példát. A 77-83619 sz. japán, a 2 804 625, 2 157 040 és 2 261 914 sz. német szövetségi köztársaságbeli, a 8715 sz. európai és a 7 303 612 sz. holland közre-bocsátási iratokból más rokonszerkezetű 1-(amino-dihalogén-fenil)-2-amino-etanol-származékok váltak ismertté. Ezekben a közre-bocsátási iratokban az említett vegyületek felhasználhatósági területére többek között a fájdalomcsillapító, hörgőtágító, gyulladás-gátló, méh-összehúzó, β -blokkoló, a haránteszkolt izomzat esetén görcsoldó, perifériális értágítás útján kifejtett vérnyomás-csökkentő, a test-zsír-ideket mobilizáló hatásokat, továbbá különböző allergiás tünetek kezelését és a szülészeti alkalmazást említik. Egyik közre-bocsátási iratban sem található azonban még csak utalás sem arra, hogy a bennük ismertetett vegyületek húsállatok, például így baromfiak, szarvasmarha vagy juh esetében a növekedés serkentésére, illetve a takarmányhasznosítás javítására lennének használhatók.

Felismertük, hogy valamely optikailag aktív (I), (Ia) vagy (Ib) általános képletű vegyületből – a képletben X

Y jelentése hidrogén- vagy halogénatom vagy ciano-csoport,

Y jelentése hidrogénatom vagy $-NR_8R_9$ vagy $-NHCOR$, általános képletű csoport,

Z jelentése hidrogén- vagy halogénatom vagy hidroxil-, ciano-, trifluor-metil-amino-karbonil-, 1-4 szénatomot tartalmazó alkil-, 1-4 szénatomot tartalmazó alkoxi-, nitro-, hidroxil-metil-, az alkilrészekben 1-4 szénatomot tartalmazó dialkil-amino-metil- vagy $-COOR$, általános képletű csoport,

R₁ jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomot tartalmazó alkilcsoport,

R₂ jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomot tartalmazó alkil-, 3 vagy 4 szénatomot tartalmazó alkenil-, 2-5 szénatomot tartalmazó alkanoil- vagy (II) általános képletű csoport.

R₃ jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomot tartalmazó alkil-, 3-6 szénatomot tartalmazó cikloalkil-, metoxi-propil-, 3 vagy 4 szénatomot tartalmazó alkenil-, fenil-, 2-hidroxil-etil-, α,α -dimetil-fenetil-, benzil-, 3-fenil-propil- vagy 3-(4-metoxi-karbonil-fenil)-propilcsoport, vagy

R₂ és R₃ morfolino- vagy az alkilrészekben 1-4 szénatomot tartalmazó N'-alkil-piperazinocsoportot alkotnak azzal a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak,

R₄ jelentése hidrogénatom vagy hidroxil-, $-OR_6$ vagy $-SR_1$, általános képletű csoport,

R₅ jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomot tartalmazó alkil-, 1-4 szénatomot tartalmazó alkoxi-, (III), (IV) vagy $-N(R_1)_2$ általános képletű csoport,

2

R₆ jelentése 1-6 szénatomot tartalmazó alkil-, 2-5 szénatomot tartalmazó alkanoil-, 3 vagy 4 szénatomot tartalmazó alkenil- vagy (II), (IV) vagy (V) általános képletű csoport,

5 R₇ jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomot tartalmazó alkil- vagy fenilcsoport,

R₈ jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomot tartalmazó alkil- vagy 3 vagy 4 szénatomot tartalmazó alkenilcsoport,

10 R₉ jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomot tartalmazó alkil-, 4-6 szénatomot tartalmazó cikloalkil-, 3 vagy 4 szénatomot tartalmazó alkenil- vagy benzilcsoport, vagy

R₈ és R₉ együtt pirrolidinocsoportot alkotnak azzal a nitrogénatommal, amelyhez kapcsolódnak;

15 R₁₀ jelentése nitrocsoport vagy 1 vagy 2 klóratom vagy 1 vagy 2 metil- vagy metoxycsoport, azzal a megkötéssel, hogy

(i) ha R₃ jelentése fenil-, 2-hidroxil-etil-, α,α -dimetil-fenetil-, 3-6 szénatomot tartalmazó cikloalkil-, benzil-, metoxi-propil-, 3-fenil-propil- vagy 3-(4-metoxi-karbonil-fenil)-propilcsoport, akkor R₂ hidrogénatomot jelent,

(ii) ha R₃ jelentése hidroxil-ethylcsoport, R₄ hidroxil-csoportot jelent és (I) általános képletű vegyületet használunk,

(iii) ha R₆ jelentése alkanoil- vagy (II) általános képletű csoport, akkor R₂ és R₃ jelentése hidrogénatomtól eltérő, kivéve, ha R₃ olyan, adott esetben helyettesített alkilcsoportot jelent, amely nitrogénatomhoz kapcsolódó tercier szénatomot tartalmaz,

(iv) ha Y hidrogénatomot jelent, akkor X és Z jelentése halogénatom, R₂ hidrogénatomot vagy 3-5 szénatomot tartalmazó alkanoilcsoportot vagy (II) általános képletű csoportot jelent és R₃ jelentése izopropil-, 2-butyl- vagy terc-butilcsoport,

(v) ha R₈ jelentése 1-4 szénatomot tartalmazó alkil- vagy 3 vagy 4 szénatomot tartalmazó alkenilcsoport, akkor R₉ hidrogénatomot vagy 1-4 szénatomot tartalmazó alkil- vagy 3 vagy 4 szénatomot tartalmazó alkenilcsoportot jelent,

(vi) ha Z jelentése hidroxilcsoport, akkor X és Y hidrogénatomot jelentenek,

(vii) X, Y és Z közül legalább az egyik hidrogénatomtól eltérő helyettesítő,

(viii) ha X jelentése cianocsoport, akkor Z cianocsoportot jelent,

(ix) ha Z jelentése hidroxil-metilcsoport, akkor R₄ hidroxilcsoportot jelent,

50 (x) ha Z jelentése halogénatomtól eltérő, akkor Y jelentése $-NR_8R_9$ vagy $-NHCOR_5$ általános képletű csoport,

(xi) ha R₅ jelentése $-N(R_1)_2$ általános képletű csoport, akkor R₄ hidroxilcsoportot jelent, és

55 (xii) ha X jelentése hidrogén- vagy halogénatom, Y jelentése hidrogénatom vagy aminocsoport vagy $-NHCOR_5$ általános képletű csoport és Z jelentése hidrogén- vagy halogénatom vagy hidroxilcsoport, akkor R₄ jelentése hidrogénatomtól, hidroxilcsoporttól vagy 1-6 szénatomot tartalmazó alkoxi-csoporttól eltérő –

60 vagy az optikailag aktív izomerek racém keverékéből és/vagy nem mérgező, gyógyászatiilag elfogadható savaddíciós sóikból hatásos mennyiségnek orális vagy parenterális beadásakor húsállatok, így például csirke, pulyka,

65

nyúl, juh, sertés, liba és szarvasmarha (beleértve a borjút is) növekedés serkentő, a takarmányhasznosítás mérhetően javítható és a zsír-lús arány is jobbítható.

A találmány szerinti eljárásban hasznosítható (I) általános képletű vegyületek előnyös csoportját képezik azok a vegyületek, amelyek képletében X jelentése hidrogén- vagy halogénatom, Y jelentése hidrogénatom vagy $\text{-NR}_8\text{R}_9$ vagy -NHCOR_5 általános képletű csoport, Z jelentése halogénatom vagy hidroxil-, ciano-, trifluor-metil-amino-karbonil-, metil-, metoxi-, nitro-, az alkilrészekben 1–4 szénatomot tartalmazó dialkil-amino-metil-, hidroxil-metil- vagy -COOR_1 általános képletű csoport, míg a többi helyettesítő jelentése a korábban megadott. Ebbe az előnyös csoportba tartoznak az említett vegyületek nem mérgező, gyógyászatiilag elfogadható savaddíciós sói.

A találmány szerinti eljárásban hasznosítható (I) általános képletű vegyületek egy további előnyös csoportját képezik azok a vegyületek, amelyek képletében X jelentése hidrogén-, klór- vagy brómatom, Y jelentése hidrogénatom vagy $\text{-NR}_8\text{R}_9$ általános képletű csoport, Z jelentése klór- vagy brómatom vagy ciano- vagy trifluor-metilsoport, R_1 jelentése hidrogénatom vagy metilsoport, R_4 jelentése hidroxilsoport vagy -OR_6 vagy -SR_{11} általános képletű csoport, R_6 jelentése 1–6 szénatomot tartalmazó alkil-, benzil-, 2–5 szénatomot tartalmazó alkanoil- vagy benzoilsoport, míg a többi helyettesítő jelentése a korábban megadott. Ebbe az előnyös csoportba tartoznak az említett vegyületek nem mérgező, gyógyászatiilag elfogadható savaddíciós sói.

A találmány szerinti eljárásban hasznosítható vegyületek közül a leginkább előnyösek a következők (szabad bázisként vagy egy nem mérgező, gyógyászatiilag elfogadható savval alkotott savaddíciós sójuk formájában): 4-amino-N-(terc-butil)-3,5-diklór- β -metoxi-fenetilamin; N-(terc-butil)-3,5-diklór- β -metoxi-4-(metil-amino)-fenetilamin; α -(terc-butil-amino)-metil-/3,5-diklór-4-(izopropil-amino)-benzil-alkohol; 5-/2-(terc-butil-amino)-1-hidroxil-etil-/3-klór-antranilonitril; 5-/2-(terc-butil-amino)-1-hidroxil-etil-/antranilonitril; 5-/2-(terc-butil-amino)-1-hidroxil-etil-3-klór-antranilsav-metilszter; 4¹/2-(terc-butil-amino)-1-hidroxil-etil/ 2¹,6¹-diklór-valeránilid; 4-/2-(terc-butil-amino)-1-hidroxil-etil/2,6-diklór-karbanilsav-benzilszter; 5-acetil-antranilonitril; 4-amino-N-(terc-butil)-3,5-diklór- β -metiltio-fenetilamin; N-(terc-butil)-3,5-diklór- β -metoxi-fenetilamin; α -(terc-butil-amino)-metil-/3,5-diklór-4-(metil-amino)-benzil-alkohol; α -(terc-butil-amino)-metil-/3,5-diklór-4-(dimetil-amino)-benzil-alkohol; 4-amino-3,5-diklór- α -(3-fenil-propil)-amino-/metil-benzil-alkohol; 4-amino-3,5-diklór- α - $\langle\alpha$, α -dimetil-fenetil)-amino-/metil-benzil-alkohol; 4-amino-N-(terc-butil)-3,5-diklór- β -etoxi-fenetilamin; 4- $\langle$ 3-(4-amino-3,5-diklór- β -hidroxil-fenetil)-amino-/propil)-benzoészter; 4-/2-(terc-butil-amino)-1-hidroxil-etil-/2,6-diklór-karbanilsav-metilszter; 4¹/2-(terc-butil-amino)-1-hidroxil-etil-/3-klór-antranilonitril; 4-amino- β -benziloxi-N-(terc-butil)-3,5-diklór-fenetilamin és nem mérgező, gyógyászatiilag elfogadható savaddíciós sóik.

Az (I) általános képletű vegyületek közül újak azok, amelyek képletében

X jelentése hidrogén- vagy halogénatom vagy ciano-csoport,

Y jelentése hidrogénatom vagy $\text{-NR}_8\text{R}_9$ vagy -NHCOR_5 általános képletű csoport,

- Z jelentése halogénatom vagy ciano-, trifluor-metil-, amino-karbonil-, 1–4 szénatomot tartalmazó alkil-, 1–4 szénatomot tartalmazó alkoxi-, nitro- vagy az alkilrészekben 1–4 szénatomot tartalmazó dialkil-amino-metilsoport vagy -COOR_1 általános képletű csoport,
- 5 R_1 jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomot tartalmazó alkilsoport
- R_2 jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomot tartalmazó alkil-, 3–6 szénatomot tartalmazó cikloalkil-, 3 vagy 4 szénatomot tartalmazó alkenil- vagy 2–5 szénatomot tartalmazó alkanóilsoport vagy (II) általános képletű csoport,
- 10 R_3 jelentése hidrogénatom vagy 1–6 szénatomot tartalmazó alkil-, 3–6 szénatomot tartalmazó cikloalkil-, 3 vagy 4 szénatomot tartalmazó alkenil-, fenil- vagy benzilsoport,
- 15 R_4 jelentése hidroxilsoport vagy -OR_6 vagy SR_{11} általános képletű csoport,
- 20 R_5 jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomot tartalmazó alkil- vagy 1–4 szénatomot tartalmazó alkoxisoport vagy (III), (IV) vagy $\text{-N(R}_1)_2$ általános képletű csoport,
- R_6 jelentése 1–6 szénatomot tartalmazó alkil- vagy 2–5 szénatomot tartalmazó alkanóilsoport vagy (II), (IV) vagy (V) általános képletű csoport,
- 25 R_8 jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomot tartalmazó alkil- vagy 3 vagy 4 szénatomot tartalmazó alkenilsoport,
- R_9 jelentése hidrogénatom vagy 1–6 szénatomot tartalmazó alkil-, 4–6 szénatomot tartalmazó cikloalkil-, 3 vagy 4 szénatomot tartalmazó alkenil- vagy benzilsoport,
- 30 R_{10} jelentése hidrogénatom, nitrocsoport vagy 1 vagy 2 klóratom vagy 1 vagy 2 metil- vagy metoxicsoport,
- 35 R_{11} jelentése 1–6 szénatomot tartalmazó alkil-, fenil- vagy benzilsoport,
- az a megkötéssel, hogy
- (i) ha Y amino-, metil-amino- vagy etil-aminocsoportot vagy -NHCOR_5 általános képletű csoportot jelent, akkor R_4 jelentése -OR_6 vagy -SR_{11} általános képletű csoport,
- (ii) ha Y hidrogénatomot jelent, akkor X és Z jelentése halogénatom, R_2 jelentése hidrogénatom vagy 2–5 szénatomot tartalmazó alkanóilsoport vagy (II) általános képletű csoport,
- (iii) ha X cianocsoportot jelent, Z jelentése ciano-csoport,
- (iv) ha R_6 alkanóilsoportot vagy (II) általános képletű csoportot jelent, R_2 és R_3 jelentése hidrogénatomtól eltérő, kivéve, ha R_3 olyan, adott esetben helyettesített alkilsoportot jelent, amely nitrogénatomhoz kapcsolódó tercier szénatomot tartalmaz,
- 55 (v) ha R_8 jelentése 1–4 szénatomot tartalmazó alkil- vagy 3 vagy 4 szénatomot tartalmazó alkenilsoport, akkor R_6 hidrogénatomot vagy 1–4 szénatomot tartalmazó alkil- vagy 3 vagy 4 szénatomot tartalmazó alkenilsoportot jelent, és
- (vi) ha X és Z halogénatomot és Y hidrogénatomot vagy aminocsoportot jelent, akkor R_4 jelentése hidrogénatomtól vagy hidroxil- vagy 1–6 szénatomot tartalmazó alkoxisoporttól eltérő.

Tennézetesen újak a felsorolt (I) általános képletű vegyületek optikailag aktív izomerek vagy ezek racém

keverékei vagy akár nem mérgező, gyógyászati lag elfogadható savaddíciós sóik formájában.

Az új (I) általános képletű vegyületek közül előnyösek azok, amelyek képletében X hidrogén- vagy halogén atomot, Y hidrogénatomot vagy $-NR_8R_9$ vagy $-NHCOR_5$ általános képletű csoportot, Z halogénatomot vagy ciano-, trifluor-metil-, amino-karbonil-, metil-, metoxi-, nitro-, az alkilrészekben 1–4 szénatomot tartalmazó dialkil-amino-metil-csoportot vagy $-COOR_1$ általános képletű csoportot, R_1 hidrogénatomot vagy metilcsoportot, R_2 hidrogénatomot vagy 1–4 szénatomot tartalmazó alkil-, 3 vagy 4 szénatomot tartalmazó alkenil-, 2–4 szénatomot tartalmazó alkanoil- vagy benzoilcsoportot, R_3 hidrogénatomot vagy 1–6 szénatomot tartalmazó alkil-, 3–6 szénatomot tartalmazó cikloalkil-, 3 vagy 4 szénatomot tartalmazó alkenil- vagy benzilcsoportot jelent, a fentiekben ismertetett (i) – (vi) megkötésekkel, illetve azzal a további megkötéssel, hogy ha X és Z halogénatomot és Y hidrogénatomot vagy aminocsoportot jelent, akkor R_4 jelentése hidrogénatomtól vagy hidroxilcsoporttól vagy 1–6 szénatomot tartalmazó alkoxycsoporttól eltérő.

A leginkább előnyös új (I) általános képletű vegyületek azok, amelyek képletében X hidrogén-, klór- vagy brómatomot jelent, Z jelentése klór- vagy brómatom vagy ciano-, trifluor-metil-, karboxil-, metoxi-karbonil-, etoxi-karbonil- vagy amino-karbonilcsoport, R_1 hidrogénatomot jelent, R_2 jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomot tartalmazó alkilcsoport, R_3 hidrogénatomot vagy 1–4 szénatomot tartalmazó alkilcsoportot jelent, a fentiekben említett megkötésekkel, illetve azzal a további megkötéssel, hogy ha X és Z halogénatomot és Y hidrogénatomot vagy aminocsoportot jelent, akkor R_4 jelentése hidrogénatomtól vagy hidroxil- vagy 1–6 szénatomot tartalmazó alkoxycsoporttól eltérő.

Az Y helyén hidrogénatomot, R_4 helyén hidroxilcsoportot és R_1 helyén hidrogénatomot, továbbá X és Z helyén halogénatomot hordozó (I) általános képletű vegyületeket – a képletben R_2 és R_3 jelentése a korábban megadott – az A reakcióvázlatban bemutatott módon állíthatjuk elő. Így például 3,5-diklór-sztirol-oxidot ekvimoláris mennyiségben vagy főlegben vett terc-butil-aminnal reagáltathatunk etanolban a reakcióelegy forráspontjának hőmérsékletén visszafolyatódó hűtő alkalmazásával 1–8 óráig vagy a reakció lényegében teljes végbemenetelig, α [(terc-butil-amino)-metil]-3,5-diklór-benzilalkoholt kapva (lásd a B reakcióvázlatot). Az így kapott termék azután ismert módon tisztítható, például kromatografálással vagy sói átkristályosítása útján.

A 3,5-diklór-sztirol-oxidot a megfelelő fenacil-bromid nátrium-bór-hidriddel 5 °C-on vagy ennél alacsonyabb hőmérsékleten egy vízmentes rövidszénlancú alkohol, például etanol jelenlétében végrehajtott redukálása útján állítjuk elő. A fenacil-bromid közterméket pedig a megfelelően helyettesített acetofenon réz(II)-bromiddal kloroform és etil-acetát jelenlétében végrehajtott bromozás útján állítjuk elő. E két reakultatást a C reakcióvázlatban bemutatott módon hajtjuk végre.

Alternatív módon az Y helyén hidrogénatomot hordozó (I) általános képletű vegyületek előállíthatók a megfelelő, Y helyén aminocsoportot hordozó (I) általános képletű vegyületek dezaminálása útján. Ennek során az aminvegyületet 50–52%-os vizes hipofoszforsavoldatban (H_3PO_2 vizes oldatában) oldjuk, majd a kapott

oldatot 10 °C alatti hőmérsékletre lehűtjük és keverés közben meghatározott időn belül ekvimoláris vagy fölös mennyiségben vett nátrium-nitritet adunk hozzá. Az adagolás befejezése után a reakcióelegyet szobahőmérsékletre melegítjük, majd egy további időszakon át keverjük. Ezt követően a terméket a reakcióelegyből szokásos laboratóriumi módszerekkel elkülönítjük és kívánt esetben tisztítjuk.

Az (I) általános képlet alá eső 4-helyettesített fenil-etán-származékok előállításában kiindulási anyagként használt 4-helyettesített amino-acetofenon-származékok előállítását például a D reakcióvázlatban bemutatott reagáltatással végezhetjük. Ilyenkor a fluoratom helyettesítését főlegben vett aminvegyülettel végezzük, adott esetben oldószer jelenlétében. Amennyiben oldószer szükséges van, a víz bizonyul a legelőnyösebben használhatóknak. Illékony aminokkal a reagáltatást zárt edényben hajtjuk végre. Általában a reakció teljesítése 50 °C és 100 °C közötti reakcióhőmérsékletek elegendőnek bizonyulnak.

A D reakcióvázlatban bemutatott amino-acetofenon-származékok klórozását és bromozását N-klór-szukcinimiddal, illetve N-bróm-szukcinimiddal toluolban, klór-benzolban vagy diklór-benzolban 90–100 °C-on hajtjuk végre. A jódozást nátrium-jodid és N,N-diklór-benzolszulfonamid keverékével vagy jód-monokloriddal ecetsavban hajthatjuk végre.

Ezeknek az acetofenon-származékoknak brómmal kloroformban vagy metilén-kloridban végrehajtott reagáltatásakor a megfelelő fenacil-bromidok képződnek. Ezeket a fenacil-bromidokat azután R_2R_3N általános képletű aminokkal reagáltatva, majd a képződött aminoketonokat ismert módon, a korábbiakban említett szakirodalmi publikációkban leírt módszerek valamelyike szerint nátrium-bór-hidriddel, vagy nátrium-ciano-bór-hidriddel redukálva megfelelő (I) általános képletű vegyületeket kapunk (lásd az E reakcióvázlatot, amelyben X és Z hidrogén-, klór- vagy brómatomot jelentenek, míg R_2 és R_3 jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomot tartalmazó alkil- vagy 2 vagy 3 szénatomot tartalmazó alkenilcsoport). Természetesen a halogénatommal szemben reakcióképes csoportokat tartalmazó vegyületek, például az R_8 helyén alkenilcsoportot hordozók esetén más, a későbbiekben még ismertetésre kerülő előállítási módszereket kell alkalmazni.

Az R_8 és R_9 helyén egyidejűleg hidrogénatomtól eltérő helyettesítőt hordozó (I) általános képletű vegyületek előállíthatók az F reakcióvázlatban bemutatott módon is. Az e reakcióvázlat szerinti reagáltatásokat vagy a már korábban említett szakirodalmi helyekben leírt módon vagy pedig más önmagában ismert módszerek szerint hajthatjuk végre. Az alkohol oxidálását krómsavval (Jones-reagens), mangán-dioxid, piridium-klór-kromáttal vagy más oxidálószerrel hajthatjuk végre. Ha X vagy Z jelentése bór-hidriddel redukálható csoport, így ciano-, alkoxi-karbonil- vagy amino-karbonilcsoport, akkor a megfelelő acetofenonokat úgy állítjuk elő, hogy egy X vagy Z helyén álló brómatomot viszünk helyettesítési reakcióba réz(I)-cianid és dimetil-formamid keverékével 100–160 °C-on hagyományos módon, a fenti eljárásban az acilezett amino-acetofenonok első lépésként végrehajtott redukálását, illetve második lépésként végrehajtott újraoxidálását követően. A cianocsoporttal helyettesített amino-acetofenon-származékok azután a megfelelő etanol-amin-származékokká

alakíthatók, az utóbbiak pedig az előállítani kívánt észterekkel, savakká és amidokká olyan hagyományos módszerekkel, mint a megfelelő alkohol savakkal történő észterezése, az észterek savakká történő hidrolizálása és amidokká történő részleges hidrolizálása.

Az (I) általános képletű vegyületek szűkebb csoportját képező (Id) általános képletű vegyületekből a G reakcióvázlatban bemutatott módon az (e) általános képletű vegyületek is előállíthatók, az előbbieket ekvivalensnyi vagy csekély fölöslegben vett savanhidridekkel reagáltatva, adott esetben olyan szerves bázisok jelenlétében, mint a tercier aminok vagy a piridin. Az acilezési reakciókat közömbös oldószerekben, például klórozott szénhidrogénekben vagy aromás oldószerekben 0–25 °C-on hajtjuk végre. A fenilcsoporthoz kapcsolódó szénatomon levő hidroxilcsoport akkor lép kedvezően a savanhidriddel reakcióba, ha R₂ és R₃ hidrogénatomtól eltérő jelentésű vagy ha R₂ hidrogénatomot és R₃ olyan helyettesítőt jelent, amely nitrogénatomhoz kapcsolódó tercier szénatomot tartalmaz.

Az (I) általános képletű vegyületek szűkebb csoportját képező (Ig) általános képletű vegyületek előállíthatók az (Ie) általános képletű vegyületeket legalább két ekvivalensnyi savanhidriddel reagáltatva egy tercier amin, például trietil-amin vagy piridin jelenlétében egy közömbös oldószerben, például metilén-kloridban, kloroformban vagy toluolban 50–100 °C-on (lásd a H reakcióvázlatot).

Az R₈ és R₉ helyén hidrogénatomot vagy 3 vagy 4 szénatomot tartalmazó alkenilcsoportot hordozó (I) általános képletű vegyületek előállíthatók az I reakcióvázlatban bemutatott módon, egy megfelelő 3,5-diszubsztituált 4-amino-fenil-bromid fölöslegben vett alkenilezőszerrel dimetil-formamidban egy savmegkötő szer, pl. trietil-amin vagy nátrium-karbonát jelenlétében 70–100 °C-on végrehajtott alkenilezése útján. Ekkor a mono- és dialkenilezett köztitermékek keverékét ismert módon szétválasztjuk az egyes termékekre, majd azokat végtermékekké alakítjuk.

Az R₄ helyén –OR₆ vagy –SR₁₁ általános képletű csoportokat – a képletekben R₆ és R₁₁ jelentése korábban megadott – hordozó (I) általános képletű vegyületek úgy állíthatók elő, hogy a megfelelő alkoholt (vagyis az R₄ helyén hidroxilcsoportot hordozó vegyületet) tionil-kloriddal reagáltatjuk közömbös gáz párnája, például nitrogénpárna alatt 0 °C és 10 °C, előnyösen 0 °C és 5 °C közötti hőmérsékleten a reakció teljessé válásához szükséges időn át, majd az így kapott klórvegyületet szokásos módon elkülönítjük és ezután egy megfelelő alkohollal vagy tioalkohollal reagáltatjuk közömbös gáz párnája, például nitrogénpárna alatt 0 °C és 50 °C közötti hőmérsékleten. A képződött (I) általános képletű végterméket ezután szokásos laboratóriumi módszerekkel elkülönítjük és tisztítjuk. A fenti reagáltatásokat a J reakcióvázlatban mutatjuk be.

Ezeket a helyettesítési reakciókat egyébként végrehajtjuk úgy is, hogy fölöslegben egy megfelelő alkoholt (R₆O[–]) vagy tioalkoholt (R₁₁S[–]) használunk egy közömbös oldószerben, például tetrahidrofuranban.

Alternatív módon egy, R₄ helyén –OR₆ általános képletű csoportot hordozó (I) általános képletű vegyület xilcsoportot hordozó (I) általános képletű vegyületet a oxilcsoportot hordozó (I) általános képletű vegyületet a megfelelő R₆OH általános képletű alkoholban feloldjuk, majd az így kapott oldatot száraz hidrogén-klorid gázzal

telítjük. Az így kapott reakcióelegyet ezután szobahőmérsékleten annyi időn át keverjük, hogy a reakció teljessé váljon. A terméket ezután szokásos laboratóriumi módszerekkel elkülönítjük és kívánt esetben tisztítjuk.

A reagáltatást a K reakcióvázlatban mutatjuk be.

A leírásban és az igénypontokban az „α, α-dimetil-fenilcsoport” kifejezés alatt a (VI) képletű csoportot értjük.

A takarmánnyal együtt orálisan beadva a találmány szerinti fenil-etán-származékokból vagy savaddíciós sóikból egy tonna takarmányra vonatkoztatva általában mintegy 0,01–300 g-ot használva jelentkezik a növekedés serkentése és a takarmányhasznosulás javulása a korábbiakban említett húsállatoknál.

Tekintettel arra, hogy a korábban említett állatok esetén fajoként bizonyos mértékben változik a hatóanyagból beadandó mennyiség hatásos és előnyös mértéke, mindegyikükön ezek a mértékek, illetve dózisok egy tonna takarmányra vonatkoztatva az I. táblázatban vannak megadva.

I. Táblázat

Hatásos dózis [g/tonna]	Előnyös dózis [g/tonna]	Állat
0,1–200	1–100	juh, kecske
0,01–50	0,1–10	tyúk, nyúl
0,01–50	0,1–10	pulyka
0,1–300	1–100	szarvasmarha, sertés

Az elérni kívánt növekedésserkentést és javított takarmányhasznosulást biztosító állati tápokot úgy állítjuk elő, hogy a takarmányhoz a fentiekben említett dózisok biztosításához szükséges mennyiségben valamelyik találmány szerinti fenil-etán-származékot vagy ennek savaddíciós sóját, vagy pedig alternatív módon egy ilyen vegyületet tartalmazó takarmánykiegészítőt keverünk.

Az utóbb említett takarmánykiegészítők úgy állíthatók elő, hogy mintegy 10–75 súly% fenil-etán-származékot vagy savaddíciós sóját összekeverünk mintegy 25–90 súly% mennyiségű alkalmas hordozó- vagy hígító- anyaggal. Az e célra alkalmas hordozó-, illetve hígító- anyagok közé tartozik a lucernaliszt, szójaliszt, gyapomagalajliszt, lenolajmagliszt, nátrium-klorid, kukorcialiszt, cukornádmelasz, karbamid, csontliszt vagy a kukoricasutkaliszt. A hordozó- vagy hígítóanyag a hatóanyag a takarmányban való egyenletes eloszlását segíti elő, vagyis fontos feladattal bír.

Ha a takarmánykiegészítőt fedőréteggént használjuk, akkor a hordozóanyag a hatóanyag a ebben a fedőrétegben való egyenletes eloszlását biztosítja.

Parenterális beadás céljából a találmány szerinti fenil-etán-származékokat például paszta vagy pellet formájában készítjük ki és implantátumként használjuk. Az implantátumot rendszerint az állat fején vagy fülén a bőr alatt helyezük el.

A parenterális beadás történhet továbbá injektálással, valamely találmány szerinti fenil-etán-származékból 0,001–50 mg/testsúlykg nagyságú dózist alkalmazva. A szarvasmarha esetén ez a dózistartomány előnyösen 0,001–25 mg/testsúlykg. A baromfiak esetén ez a dózistartomány előnyösen 0,001–35 mg/testsúlykg, míg

juhok és kecskék esetén 0,001–40 mg/testsúlykg. A nyúl esetén az előnyös dózistartomány 0,001–35 mg/testsúlykg.

Pasztá típusú készítményt úgy állíthatunk elő, hogy valamely találmány szerinti fenil-etán-származékot egy gyógyászatiag elfogadható olajban, például földimogyoróolajban, szézámolajban vagy kukoricaolajban diszpergálunk.

Hatásos mennyiségű fenil-etán-származékot tartalmazó pelletet előállíthatók a hatóanyagoknak olyan hígítóanyaggal való összekeverésével, mint például a karboviasz, biológiaiag lebontható polimerek, vagy a karnaubaviasz. Kívánt esetben a pelletezés megkönnyítése céljából csúsztatót, például magnézium-sztearátot vagy kalcium-sztearátot adagolhatunk.

Szakember számára érthető, hogy a biztosítani kívánt növekedésserkentést és/vagy takarmányhasznosulás-fokozást adó dózisszint elérése céljából az állatnak egynél több pelletet is beadhatunk. Felismertük továbbá, hogy további implantátumok a kezelési időszak alatt időnként felhelyezhetők abból a célból, hogy az állati szervezetbe mindig elegendő mennyiségű hatóanyag jusson.

A húsállatoknál jelentkező növekedésserkentésen és a takarmányhasznosulás javulásán túlmenően a találmány szerinti vegyületek járulékos előnye, hogy meghatározott beadási dózisokban a húsállatoknál növelik a zsírtalan hús, vagyis az izomzat vagy fehérje lerakódását és javítják a vágási minőséget azáltal, hogy a hús/zsír arányt kedvezően befolyásolják. Ez az utóbbi jelenség lényeges előnyt jelent a baromfitenyésztéssel, szarvasmarhatenyésztéssel, továbbá sertés-, juh- és kecsketenyésztéssel foglalkozók számára, hiszen a találmány szerinti vegyületeket megfelelő dózisban alkalmazva tehát húsosabb állatok tenyésztethetők, amit viszont a húsfeldolgozó ipar rendszerint külön jutalékkal értékel.

A találmányt közelebbről a következő kiviteli példák-
kal kívánjuk megvilágítani.

1. példa

Állati növekedést serkentő hatás vizsgálata

Kísérleti állatként a Carworth Farms tenyészetből származó, hathetes nőtény CFI-egereket használunk. Az állatokat tizenkét ketrecben olyan légkondicionált helyiségben helyezük el, amelyben a hőmérséklet 22,2–24,4 °C, továbbá automatikus szabályozással meg van világítva, mégpedig napi 14 órán át be van kapcsolva a világítás, míg 14 órán át nincs. Az állatok alapvető táplálékként a későbbiekben ismertetett összetételű „Purina” márkanevű laboratóriumi tápot kapják ad libitum. Víz is ad libitum áll rendelkezésükre.

Az állatoknak a kísérlet színhelyére érkezését követő 13. napon újra tizes csoportokba osztjuk őket és véletlenszerűen rendeljük a csoportokat a különböző kísérletekhez. A különböző vegyületeknek a tápban mérhető koncentrációját a következő táblázatokban fogjuk megadni. 12 nappal később az egereket ismét megmérjük és a kísérletet befejezzük. A kísérleti eredményeket a II. táblázatban adjuk meg, az eredményeket a kontrollhoz képest százalékos növekményben megadva. Mind-egyik kísérlethez különböző kontrollállatokat használunk. A következőkben megadjuk a „Purina” alap-
táp – amelyhez a kísérleti vegyületeket hozzáadjuk – össze-
tételét.

A táp elemzési adatai:

nyers fehérje – legalább	23,0%
nyers zsiradék – legalább	4,5%
nyers rostos anyag – legfeljebb	6,0%
hamu – legfeljebb	9,0%

A táp komponensei:

hús- és csontliszt, szárított főlőzött tej, búzacsíraliszt, halliszt, állati májliszt, szárított répapulpa, őrölt extrudált kukorica, őrölt zabdarab, szójababliszt, dehidratált lucernaliszt, cukornádmelasz, 2-(terc-butil)-4-metoxi-fenol és 3-(terc-butil)-4-metoxi-fenol keverékével konzervált állati zsiradék, B₁₂ vitamin, kalcium-pantotenát, kolin-klorid, folsav, riboflavin, szárított sörélesztő, tiamin, niacin, A-vitamin, D-aktivált növényi szterin, E-vitamin, kalcium-karbonát, dikalcium-foszfát, jódosított só, vas(III)-ammónium-citrát, vas(III)-oxid, mangán-oxid, kobalt-karbonát, réz(II)-oxid és cink-oxid.

II. táblázat

Kísérleti vegyület	Dózis (p.p.m.)	Súly- gyarapodás	Százalékos súlynövek- mény a kont- rollhoz képest
4'-[2-(terc-butil-amino)-1-hidroxi-etil]-2'-klór-acetanilid	200	16,8	+107,9
	100	18,4	+127,7
4-Amino-α-[(terc-butil-amino)-metil]-3,5-dijód-benzilalkohol- -hidroklorid	200	21,1	+27,1
	100	20,0	+20,5
4-Amino-N-(terc-butil)-3,5-diklór-fenetilamin-hidroklorid	50	12,3	7,9
α-(Amino-metil)-3-klór-benzilalkohol-hidroklorid	200	15,8	+4,6
4-Amino-α-(terc-butil-amino)-metil]-3,5-dijód-benzilalkohol- -hidroklorid	200	21,1	+27,1
	100	20,0	+20,5
α-[(terc-butil-amino)-metil]-3,5-diklór-4-(dimetil-amino)- -benzilalkohol	200	16,0	0
	50	21,9	+36,9
4-Amino-3,5-diklór-α-[(3-fenil-propil)-amino]-metil-benzilalkohol	200	16,9	+5,6
	50	18,9	+18,1
α-[(terc-butil-amino)-metil]-3,5-diklór-4-(metil-amino)-benzilalkohol	200	19,4	+21,3
	50	24,4	+52,5
4-Amino-N-(terc-butil)-3,5-diklór-β-izopropoxi-fenetilamin	200	14,8	-7,5
	50	20,9	+30,6

II. táblázat folytatása

Kísérleti vegyület	Dózis (p.p.m.)	Súly- gyarapodás	Százalékos súlynövekmény a kont- rollhoz képest
4-Amino-N-(terc-butil)-3,5-diklór-β-etoxi-fenetilamin-hidroklorid	200	15,9	+30,3
	50	22,8	+86,9
4-[3-(amino-3,5-diklór-α-hidroxi-fenetil)-amino-propil]-benzoesav- -metilészter	200	24,3	+22,6
	50	19,0	-4,1
4-[2-(terc-butil-amino)-1-hidroxi-etil]-2,6-diklór-karbanilsav-metilészter	50	27,9	+40,8
4'-[2-(terc-butil-amino)-1-hidroxi-etil]-2',6'-diklór-acetanilid- -hidroklorid	200	21,8	+37,1
	50	23,4	+47,2
5-[2-(terc-butil-amino)-1-hidroxi-etil]-3-klór-antranilonitril	200	27,3	+90,9
	50	26,2	+83,2
4-Amino-β-benziloxi-N-(terc-butil)-3,5-diklór-fenetilamin-hidroklorid	200	22,6	+58,0
	50	22,4	+56,6
α-[(terc-butil-amino)-metil]-3,5-diklór-4-izopropil-amino- -benzilalkohol	200	24,6	+72,0
	50	24,3	+69,9
	12	28,0	+95,8
	3	27,3	+90,8
5-[2-(terc-butil-amino)-1-hidroxi-etil]-antranilonitril	200	29,6	+79,4
	50	29,9	+81,2
5-[2-(terc-butil-amino)-1-hidroxi-etil]-3-klór-antranilsav-metilészter	200	24,4	+47,9
	50	20,1	+21,8
4-[2-(terc-butil-amino)-1-hidroxi-etil]-2,6-diklór-valerianilid	200	26,1	+58,2
	50	26,4	+60,0
4-[2-(terc-butil-amino)-1-hidroxi-etil]-2,6-diklór-karbanilsav-benzilészter	50	25,1	+52,1
4-Amino-N-(terc-butil-amino)-3,5-diklór-β-metiltio-fenetilamin- -hidroklorid	200	25,4	+55,8
	50	25,3	+55,2
N-(terc-butil)-3,5-diklór-β-metoxi-fenetilamin-hidroklorid	200	21,5	+50,3
	50	25,8	+80,4
3-Bróm-5-[2-(terc-butil-amino)-1-hidroxi-etil]-antranilonitril	200	16,1	+50,5
	50	24,2	+126,2
4-Amino-α-[(terc-butil-amino)-metil]-3-metil-benzilalkohol	100	20,8	+94,5
4-(Butil-amino)-α-[(terc-butil-amino)-metil]-3,5-diklór-benzilalkohol	200	19,3	+80,4
	50	19,4	+81,3
2-Amino-3-bróm-5-[2-(terc-butil-amino)-1-hidroxi-etil]-benzamid	200	17,4	+62,6
	50	19,8	+85,0
4-Amino-α-[(terc-butil-amino)-metil]-3,5-diklór-benzilalkohol- -acetát (észter)	200	14,6	+36,4
	50	19,1	+78,5
3-Bróm-5-[2-(terc-butil-amino)-1-hidroxi-etil]-antranilsav	200	18,2	+70,1
	50	13,6	+27,1
N-(terc-butil)-3,5-diklór-β-metoxi-4-(metil-amino)-fenetilamin- -hidroklorid	200	18,0	+68,2
	50	23,1	+115,9
α-[(terc-butil-amino)-metil]-3,5-diklór-4-(hexil-amino)- -benzilalkohol	200	19,6	+83,2
	50	20,7	+93,5
4-Amino-α-[(terc-butil-amino)-metil]-3,5-diklór-benzilalkohol-acetát/ észter, acetátsó	200	14,4	+34,6
	50	18,7	+74,8
4-(Benzil-amino)-α-[(terc-butil-amino)-metil]-3,5-diklór-benzilalkohol	200	15,7	+46,7
	50	16,4	+53,3
β-(alliloxi)-4-amino-N-(terc-butil)-3,5-diklór-fenetilamin	200	21,5	+100,9
	50	19,6	+83,2
4'-[2-(terc-butil-amino)-1-hidroxi-etil]-2',6'-diklór-benzanilid	200	18,3	+71,0
	50	13,9	+29,9
4-(allil-amino)-α-[(terc-butil-amino)-metil]-3,5-diklór-benzil-alkohol	200	20,2	+88,8
	50	21,9	+104,7
4'-[3-(terc-butil-amino)-1-hidroxi-etil]-2',6'-diklór-acetanilid-acetát (észter), hidrokloridsó	200	25,8	+141,1
	50	16,2	+51,4
N-(4-Amino-3,5-diklór-β-hidroxi-fenetil)-N-(terc-butil)-acetamid- -acetát (észter)	200	18,7	+74,8
	50	15,0	+40,2
α-[(terc-butil-amino)-metil]-3,5-diklór-4-(ciklohexil-amino)-benzilalkohol	100	23,0	+115,0
α-[(terc-butil-amino)-metil]-4-amino-3-klór-5-metil-benzilalkohol- -hidroklorid	200	16,5	+54,2
	50	19,7	+84,1

2. példa

Kísérleti vegyületek antilipogén hatásának vizsgálata egereken

55 napos nőtény CFI-egereket tízes csoportokra osztva ketrecekbe zárunk úgy, hogy az egyes ketrecekbe jutó állatok összsúlya között a lehető legkisebb különbség legyen. Az egyes kezeléseket véletlenszerűen rendeljük a ketrecekhez.

Mindegyik kísérletet háromszoros ismétlésben hajtjuk végre, vagyis három ketrecben 10–10 egeret használunk. A vizsgált kísérleti vegyületeket a táphoz a III. táblázatban megadott koncentrációkban keverjük hozzá. A 12 napos kísérleti időszakban a táp és ivóvíz ad libitum áll a kísérleti állatok rendelkezésére. A kiszóródott tápot a kísérleti időszak során összegyűjtjük. A kísérleti

időszak befejeztével az összegyűjtött tápot lemérjük és minden egyes kezelés esetén a ketrecenként a 10 eger által elfogyasztott táp átlagos mennyiségét meghatározzuk. A 10–10 állatból álló csoportokat ismételten lemérjük és a súlygyarapodást megállapítjuk. Ezt követően az egereket lenyakazás útján leöljük, majd mindegyik egerből eltávolítjuk a jobboldali méhbeli zsírpárnát. Egységnyinek tekintjük a 10 egeret tartalmazó ketrecből származó zsírpárna összsúlyát.

A kapott eredményeket a III. táblázatban foglaljuk össze. Az eredményeket a zsírpárna-súly százalékos csökkenésében fejezzük ki. Az állatok zsírpárnája súlyának csökkenése rendszerint jelzi a kezelt állatok teljes szervezetére vonatkoztatva a zsírtartalom csökkenését.

III. táblázat

Kísérleti vegyület

Dózis
(p.p.m.)A zsírpárna-
súlyszázalékos
csökkenése a
kontrollhoz
képest

α -(Terc-butil-amino)-metil-3,5-diklór-4-(dimetil-amino)-benzilalkohol	200	-46,1
	50	-14,8
4-Amino-3,5-diklór- α -(3-fenil-propil)-amino/-metil-benzilalkohol	200	-41,1
	50	36,2
4-Amino-3,5-diklór- α -(α,α -dimetil-fenetil)-amino/-metil-benzilalkohol-hidroklorid	200	-13,1
	50	-13,9
α -(Terc-butil-amino)-metil-3,5-diklór-4-(metil-amino)-benzilalkohol	200	-51,0
	50	-41,9
4-Amino-N-(terc-butil)-3,5-diklór- β -izopropoxi-fenetilamin	200	-57,0
	50	-17,0
4-Amino-N-(terc-butil)-3,5-diklór- β -etoxi-fenetilamin-hidroklorid	200	-33,7
	50	-15,3
4-(3-[(4-amino-3,5-diklór- β -hidroxifenetil)-amino]-propil)-benzoesav-metilészter	200	-27,7
	50	-14,6
4-[2-(terc-butil-amino)-1-hidroxi-etil]-2,6-diklór-karbanilsav-metilészter	50	-23,5
4 ¹ -[2-(Terc-butil-amino)-1-hidroxi-etil]-2,6-diklór-acetanilid-hidroklorid	200	-27,1
	50	-8,8
5-[2-(Terc-butil-amino)-1-hidroxi-etil]-2-klór-antranilonitril	200	-45,9
	50	-10,4
4-Amino- β -benziloxi-N-(terc-butil)-3,5-diklór-fenetilamin-hidroklorid	200	-24,2
	50	-18,4
α -(Terc-butil-amino)-metil-3,5-diklór-4-(izopropil-amino)-benzilalkohol	200	-52,5
	50	-22,6
	12	-6,3
	3	-25,5
4 ¹ -[2-(Terc-butil-amino)-hidroxietil]-2 ¹ , 6 ¹ -diklór-valeranolid	200	-33,2
	50	-16,1
4-[2-(terc-butil-amino)-1-hidroxi-etil]-2,6-diklór-karbanilsav-benzilészter	50	-19,6
5-[2-(Terc-butil-amino)-1-hidroxi-etil]-3-klór-antranilsav-metilészter	200	-5,9
	50	-5,8
5-[2-(Terc-butil-amino)-1-hidroxi-etil]-antranilonitril	200	-41,5
	50	-10,3
4-Amino-N-(terc-butil)-3,5-diklór- β -metiltio-fenetilamin-hidroklorid	200	-28,9
	50	-16,2
N-(terc-butil)-3,5-diklór- β -metoxi-fenetilamin-hidroklorid	200	-22,5
	50	-10,4

3. példa

N-(*tert*-Butil)-3,5-diklór- β -metoxi-(4-metil-amino)-
-fenetil-amin-hidroklorid

Nitrogénatmoszférában 70 ml tionil-kloridhoz 7 g α -(*tert*-butil-amino)-metil-/3,5-diklór-4-(metil-amino)-benzilalkoholt adunk, majd az így kapott keveréket 2 órán át keverjük. Ezt követően a fölös tionil-kloridot vákuumban eltávolítjuk, majd az üveges maradékot 50 ml metanolban feloldjuk. Az így kapott oldatot 1,5 órán át keverjük, majd szárazra pároljuk. A maradékot 100 ml vízben oldjuk, majd a vizes oldatot 50-50 ml metilén-kloriddal kétszer extraháljuk. A vizes fázist ezután szilárd nátrium-hidrogén-karbonáttal semlegesítjük, majd metilén-kloriddal extraháljuk. Az extraktumot magnézium-szulfát fölérti szárítjuk, majd vákuumban szárítjuk, 4,1 g mennyiségben féliszilárd anyagot kapva. Ezt azután dietil-éterrel eldörzsölve 10,7 g mennyiségben a 220-221 °C olvadáspontú cím szerinti vegyületet kapjuk.

Hasonló módon állíthatók elő a következő (VII) 20 általános képletű vegyületek:

<u>Alkohol</u>	<u>R</u>
etanol	C ₂ H ₅
1-propanol	1-C ₃ H ₇
2-propanol	2-C ₃ H ₇
1-butanol	1-C ₄ H ₉
2-butanol	2-C ₄ H ₉
1-hexanol	n-C ₆ H ₁₃
benzilalkohol	benzil
allilalkohol	allil
4-metoxi-benzilalkohol	4-metoxi-benzil
4-klór-benzilalkohol	4-klór-benzil
4-nitro-benzilalkohol	4-nitro-benzil
4-metil-benzilalkohol	4-metil-benzil
3,4-dimetil-benzilalkohol	3,4-dimetil-benzil
3,4-dimetoxi-benzilalkohol	3,4-dimetoxi-benzil
3,4-diklór-benzilalkohol	3,4-diklór-benzil
2-klór-benzilalkohol	2-klór-benzil
2-metil-benzilalkohol	2-metil-benzil

4. példa

A 3. példában ismertetett módon állíthatók elő a 45 következő (VIII) általános képletű vegyületek:

<u>R</u>	<u>o.p. (°C)</u>
benzil	190-193
allil	57-59
4-metoxi-benzil	
4-klór-benzil	
4-nitro-benzil	
4-metil-benzil	
3,4-dimetil-benzil	
3,4-dimetoxi-benzil	
3,4-diklór-benzil	
fenil	olaj
4-klór-fenil	
4-metoxi-fenil	
4-metil-fenil	
2-klór-fenil	
4-nitro-fenil	

5. példa

N-(*tert*-Butil)-3-klór-5-ciano- β -metoxi-4-amino-
-fenetilamin-hidroklorid

A cím szerinti vegyület α -(*tert*-butil-amino)-metil-/4-amino-3-klór-5-ciano-benzilalkoholból a 3. példában ismertetett módon állítható elő. Hasonló módon állíthatók elő a következő (IX) általános képletű vegyületek

<u>AR</u>	<u>R</u>
4-amino-3,5-diciano-fenil	t-butil
4-amino-3-klór-5-(trifluor-metil)-fenil	t-butil
4-amino-3-klór-5-(trifluor-metil)-fenil	i-propil
4-acetamido-3,5-diklór-fenil	t-butil
4-acetamido-fenil	t-butil
4-amino-3-klór-5-(H ₂ N-CO)-fenil	t-butil
4-amino-3-klór-5-(HO-CO)-fenil	t-butil
4-amino-3-klór-5-metil-fenil	t-butil
4-amino-3-klór-5-metoxi-fenil	t-butil
4-amino-3-klór-5-nitro-fenil	t-butil
4-amino-3-klór-5-(CH ₃ O-CO)-fenil	t-butil
4-amino-3-klór-5-(dimetil-amino-metil)-fenil	t-butil
4-amino-3-ciano-fenil	t-butil

6. példa

5-(4-Amino-3,5 diklór-fenil)-3-(*tert*-butil)-2-
-oxazolidinon

5 °C-on 0,5 g 4-amino- α -(*tert*-butil-amino)-metil-/3,5-diklór-benzilalkohol és 1 ml trietil-amin 10 ml metilén-kloriddal készült keverékéhez keverés közben 15 perc leforgása alatt hozzáadjuk 2 ml 12,5%-os benzolos foszgén-oldat és 5 ml metilén-klorid elegyét. Az így kapott szuszpenziót ezután 1 °C-on 20 percen át keverjük, majd keverés közben 1,5 óra leforgása alatt szobahőmérsékletre melegedni hagyjuk. Ezt követően a reakcióelegyet szárazra pároljuk, majd a maradékot szilikagélen kromatografáljuk, eluálószerként hexán és metilén-klorid 1:1 térfogatarányú elegyét használva. Így 0,1 g mennyiségben olyan olajat kapunk, amely 97-103 °C olvadáspontú végtermékké kristályosodik.

Hasonló módon α -(allil-amino)-metil-/4-amino-3,5-diklór-benzilalkoholt foszgénnel reagáltatva 5-(4-amino-3,5-diklór-fenil)-3-allil-2-oxazolidinon állítható elő.

Hasonló módon a következő (X) általános képletű vegyületek állíthatók elő:

<u>Ar</u>	<u>R₃</u>
3,5-diklór-fenil	t-butil
3,5-diklór-fenil	i-propil
4-acetamido-fenil	t-butil
4-amino-3-klór-5-ciano-fenil	t-butil
4-amino-3-klór-5-(trifluor-metil)-fenil	t-butil
3-klór-4-acetamido-fenil	t-butil
3,5-diklór-4-(metil-amino)-fenil	t-butil
3,5-diklór-4-(etil-amino)-fenil	t-butil
3,5-diklór-4-(i-propil-amino)-fenil	t-butil
3,5-diklór-4-acetamido-fenil	t-butil
3,5-diklór-4-(metoxi-karbonil-amino)-fenil	t-butil
3,5-diklór-4-(benziloxi-karbonil-amino)-fenil	t-butil
3,5-diklór-4-(metil-karbamoil-amino)-fenil	t-butil
4-amino-3-klór-5-metil-fenil	t-butil
4-amino-3-ciano-fenil	t-butil
4-amino-3-(trifluor-metil)-fenil	t-butil

4-amino-3-klór-5-(NH₂CO)-fenil
4-amino-3-klór-5-(HOOC)-fenil
4-amino-3-klór-5-(CH₃OCO)-fenil
4-amino-3-klór-5-[(CH₃)₂NCH₂]-fenil
4-amino-3,5-diciano-fenil

t-butil
t-butil
t-butil
t-butil
t-butil

(XII) általános képletű észterek

<i>Ar</i>	<i>R₆</i>
5 3,5-diklór-fenil	2-C ₃ H ₇
4-amino-3-klór-5-ciano-fenil	CH ₃
4-amino-3-klór-5-(trifluor-metil)-fenil	CH ₃
4-amin-3-klór-5-(H ₂ NCO)-fenil	CH ₃
4-amino-3-klór-5-(HOOC)-fenil	CH ₃
4-amino-3-klór-5-metil-fenil	CH ₃
4-amino-3-bróm-5-ciano-fenil	CH ₃
4-amino-3-klór-5-(CH ₃ OCO)-fenil	CH ₃
4-amino-3-klór-5-[(CH ₃) ₂ NCH ₂]-fenil	CH ₃
4-amino-3,5-diciano-fenil	CH ₃
4-amino-3-ciano-fenil	t-C ₄ H ₉

7. példa

4-Amino-α-[(terc-butil-amino)-metil]-3,5-diklór-benzilalkohol-acetát

10–15 °C-on keverés közben 1 g 4-amino-α-[(terc-butil-amino)/metil]-3,5-diklór-benzilalkohol 35 ml metilén-kloriddal készült oldatához cseppenként hozzáadjuk 0,37 g ecetsavanhidrid és 0,5 ml trietil-amin keverékét, majd az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékletre melegedni hagyjuk. A reakcióelegyet ezután addig hagyjuk állni, míg vékonyréteg-kromatográfián a reakció befejeződése kimutatható. Ezt követően a reakcióelegyet vákuumban bepároljuk, majd a kapott 1,5 g sárga viszkózus folyadékot 50 ml dietil-éterrel keverjük, 0,84 g 20

menyiségben 128–131 °C olvadáspontú sárga csapadékot kapva. Ez az anyag a magmágneses rezonancia-spektroszkópiai vizsgálatok, illetve lúgos semlegesítés tanúsága szerint az ecetsav. Ha ebből a sóból 100 mg-

ot 30 ml metilén-kloridban 30 ml 10%-os vizes nátrium-hidroxid-oldattal kezelünk, akkor a sót semlegesítjük. A metilén-kloridos oldatot magnézium-szulfát fölött szárítjuk, majd vákuumban szárazra pároljuk, a viszkózus cím szerinti vegyületet kapva.

Elemzési eredmények a C₁₄H₂₀O₂N₂Cl₂ képlet 30 alapján:

számított: C% = 52,67, H% = 6,32, N% = 8,78;

talált: C% = 52,38, H% = 6,51, N% = 8,88

Hasonló módon 4-amino-α-[(terc-butil-amino)-metil]-3,5-diklór-benzilalkoholt (A vegyület) és α-[(terc-butil-amino)-metil]-3,5-diklór-4-(metil-amino)-benzilalkoholt (B vegyület) propionsavanhidriddel, vajsavanhidriddel, pivalinsavanhidriddel és benzoésavanhidriddel reagáltatva az A és a B vegyület propionátjai, butirátjai, pivalátjai és benzoátjai állíthatók elő.

8. példa

A 7. példában ismertetett módszert használva megfelelő savanhidridekkel a (XI), illetve (XII) általános képletű észterek állíthatók elő.

(XI) általános képletű észterek

<i>R₈</i>	<i>R₉</i>	<i>R₆</i>
H	CH ₃	CH ₃
H	C ₂ H ₅	CH ₃
H	n-C ₃ H ₇	CH ₃
H	2-C ₃ H ₇	CH ₃
H	benzil	CH ₃
H	allil	CH ₃
CH ₃	CH ₃	CH ₃
H	CH ₃	C ₂ H ₅
H	CH ₃ O-CO-	CH ₃
H	CH ₃ NH-CO	CH ₃
H	CH ₃	n-C ₄ H ₉
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	CH ₃
n-C ₄ H ₉	n-C ₄ H ₉	CH ₃

10

9. példa

N-(4-Amino-3,5-diklór-β-hidroxi-fenetil)-N-(terc-butil)-acetamid-acetát

2,5 g 4-amino-α-[(terc-butil-amino)-metil]-3,5-diklór-benzilalkohol, 25 ml piridin és 10 ml ecetsavanhidrid keverékét 3 órán át keverjük, majd vákuumban szárazra pároljuk, a hőmérsékletet legfeljebb 70 °C-on tartva. A kapott maradékot jéggel, 100 ml metilén-kloriddal és 50 ml 10%-os nátrium-hidroxid-oldattal kezeljük, majd a metilén-kloridos fázist elválasztjuk és a vizes fázist 50–50 ml metilén-kloriddal kétszer extraháljuk. Az egyesített metilén-kloridos extraktumot vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk, majd szárazra pároljuk, dörzsölés után csapadékot kapva. A csapadékot hexánal mossuk, 2,61 g mennyiségben a 126–136 °C olvadáspontú cím szerinti vegyületet kapva.

Hasonló módon állíthatók elő a (XIII), illetve a (XIV) általános képletű vegyületek.

10. példa

4-Acetamido-α-[(terc-butil-amino)-metil]-3,5-diklór-benzilalkohol-acetát

Keverés közben 1,57 g 4-acetamido-α-[(terc-butil-amino)-metil]-3,5-diklór-benzilalkohol 15 ml metilén-kloriddal készült szuszpenziójához hozzáadjuk 1,2 g trietil-amin 30 ml metilén-kloriddal készült oldatát, majd 0,7 g ecetsavanhidrid 15 ml metilén-kloriddal készült oldatát. Az így kapott reakcióelegyet 20 órán át keverjük, majd 100 ml 10%-os nátrium-hidroxid-oldattal mossuk. A szerves fázist ezt követően elválasztjuk, majd vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk és vákuumban szárazra pároljuk. A maradékot 30 ml etanolban oldjuk, majd nyomnyi mennyiségű víz adagolását követően 10%-os sósavoldattal megsavanyítjuk. Ezt követően a reakcióelegyet vákuumban szárazra pároljuk, majd a maradékot 30 ml acetón és 5 ml hexán elegyből átkristályosítjuk. Így 1,35 g mennyiségben a 254–257 °C olvadáspontú (bomlik) cím szerinti vegyületet kapjuk.

Hasonló módon eljárva, de ecetsavanhidrid helyett propionsavanhidridet, vajsavanhidridet, pivalinsavanhidridet és benzoésavanhidridet használva a megfelelő propionátot, butirátot, pivalátot és benzoátot kapjuk.

11. példa

α-[(terc-Butil-amino)-metil]-3-hidroxi-benzilalkohol-acetát

A 10. példában ismertetett módon α-[(terc-butil-

-amino)-metil]-3-benziloxi-benzilalkoholt α -[(terc-butil-amino)-metil]-3-benziloxi-benzilalkohol-acetáttá alakítjuk, majd az utóbbit debenzilezzük, a cím szerinti vegyületet kapva.

12. példa

5-(4-Amino-fenil)-3-(terc-butil)-2-oxazolidinon

270 ml metilén-kloridban feloldunk 12,97 g α -[(terc-butil-amino)-metil]-4-nitro-benzilalkoholt, majd az így kapott oldatot -5°C -ra lehűtjük és ezután lassan hozzáadunk 54 ml 12,5%-os benzolos foszgén-oldatot. Az adagolás befejezése után a reakcióelegyet 3,5 órán át keverjük, majd jégre öntjük. A szerves fázist ezután elválasztjuk, majd a vizes fázist 100–100 ml metilén-kloriddal kétszer extraháljuk. Az egyesített szerves fázist 250–250 ml telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal kétszer, majd 100 ml vízzel mossuk, magnézium-szulfát fölött szárítjuk és szárazra pároljuk. Így 13,6 g terméket kapunk, amelyet azután metanolból kétszer átkristályosítunk. Így 12,58 g mennyiségben a $123\text{--}125^\circ\text{C}$ olvadáspontú 5-(4-nitro-fenil)-3-(terc-butil)-2-oxazolidinont kapjuk. Ebből a termékből 10 g-ot feloldunk 200 ml metanolban, majd 6 g Raney-nikkel jelenlétében a kapott oldatot 40°C -on és 0,356 at nyomáson hidrogénezzük. Így szűrés és bepárlás után 8,21 g mennyiségben a $125\text{--}129^\circ\text{C}$ olvadáspontú cím szerinti vegyületet kapjuk.

13. példa

3,5-Diklór-4-(dimetil-amino)- α -[(terc-butil-amino)-metil]-benzilalkohol

Nyomás alá helyezhető lombikban 50 g 4-fluor-acetofenon és 150 ml 40%-os vizes dimetil-amin-oldat keverékét $90\text{--}100^\circ\text{C}$ -on tartjuk 2 órán át, amikor halvány sárga olaj képződik. A reakcióelegyet lehűtve az olaj megszilárdul. Az így képződött csapadékot elkülönítjük, majd vízzel alaposan átmosunk, 54,93 g mennyiségben a heptánból végzett átkristályosítás után $101\text{--}103^\circ\text{C}$ olvadáspontú 4-(dimetil-amino)-acetofenont kapva. Ebből az anyagból 72 g-ot 129 g N-klór-szukeinimiddal 700 ml toluolban visszafolyatósító hűtő alkalmazásával 35 percen át forralunk, majd a reakcióelegyet lehűtjük és szűrjük. A szűrőleplenyt 200 ml toluollal átmosunk, majd a szűrletet a mosófolyadékkal egyesítjük és a kapott elegyet vákuumban bepároljuk, 66 g olajat kapva. Ezt az olajat azután szilikagélén kromatográfiásan tisztítjuk, az eluálást 40 térfogat% hexán és 60 térfogat% metilén-klorid elegyével végezve. Így 38,9 g mennyiségben sárga olaj formájában 3,5-diklór-4-(dimetil-amino)-acetofenont kapunk. Ebből az olajból 5,22 g-ot kis adagokban hozzáadunk 2,75 g szelén-dioxid 20 ml dioxán és 0,7 ml víz elegyével készült oldatához $55\text{--}60^\circ\text{C}$ -on, majd az így kapott reakcióelegyet visszafolyatósító hűtő alkalmazásával 4,5 órán át forraljuk. Ezután a reakcióelegyet lehűtjük, majd szilikagélén átszűrjük. A szűrőleplenyt 20 ml dioxánnal átöblítjük. A dioxános fázisokat egyesítjük, majd 15°C -ra lehűtjük és cseppeként hozzáadunk 2,77 g terc-butil-amin, amikor barnássárga csapadék válik ki. A csapadékos elegyet szobahőmérsékleten 15 percen át keverjük, majd 200 ml etanollal hígítjuk, 5°C -ra lehűtjük és kis adagokban 7 g nátrium-bór-hidridet adunk hozzá. 15 óra elteltével a reakcióelegyet $300\text{--}400^\circ\text{C}$ jéggel és 200 ml vízzel kezeljük 10°C alatti hőmérsékleten. A reakcióelegyet addig keverjük, míg a csapadék teljes mennyisége ol-

dódik, majd 300 ml metilén-kloriddal extraháljuk. A metilén-kloridos extraktumot 100 ml vízzel mossuk, magnézium-szulfát fölött szárítjuk és vákuumban szárazra pároljuk, 5,6 g mennyiségben narancssárga színű olajat kapva. Ezt az olajat azután dietil-éterben oldjuk, majd a kapott oldatot aktív szénnel kezeljük színtelenítés céljából és szűrés után 15 ml-re betöményítjük. Lehűtésekor kristályok válnak ki. Így $96\text{--}99^\circ\text{C}$ olvadáspontú fehér kristályok alakjában a cím szerinti vegyületet kapjuk.

14. példa

5-(4-Amino-3,5-dibrom-fenil)-3-(terc-butil)-oxazolidin

2 g 4-amino-3,5-dibrom- α -[(terc-butil-amino)-metil]-benzilalkohol, 5 ml 37%-os formaldehid-oldat és néhány p-toluol-szulfonsav kristály 20 ml toluollal készült keverékét azeotróp vízszeparátorral felszerelt visszafolyatósító hűtő használva 3 órán át forraljuk, majd lehűtjük, 75 ml metilén-kloriddal hígítjuk és 20–20 ml 10%-os nátrium-hidroxid-oldattal kétszer mossuk. A szerves fázist elválasztása után a vizes fázist még további 10 ml metilén-kloriddal extraháljuk, majd az egyesített szerves fázist magnézium-szulfát fölött szárítjuk és vákuumban szárazra pároljuk, 1,6 g mennyiségben halványbarna színű olajat kapva. Kémiai ionizációs tömegspektrometriai elemzés tanúsága szerint az $M+H^+$ tömege 366, ami a cím szerinti vegyületnek felel meg. Az NMR-spektrumban CDCl_3 -mal felvéve delta = 4,53 értéknél szingulet észlelhető, ami megfelel a cím szerinti vegyület $-\text{O}-\text{CH}_2$ N-csoportjának.

4-amino-3,5-dibrom- α -[(terc-butil-amino)-metil]-benzilalkohol helyett megfelelő aril-etanol-aminokat használva állíthatók elő hasonló módon a (XIV) általános képletű oxazolidinek, amelyek Ar-csoportjai a következők:

Ar

4-amino-3,5-diklór-fenil
4-metilamino-3,5-diklór-fenil
4-amino-3-klór-5-ciano-fenil
4-amino-3-klór-5-(trifluor-metil)-fenil
4-amino-3-klór-5-metil-fenil
4-amino-3-brom-5-(NH_2 , CO)-fenil
4-amino-3-brom-5-(HOOC)-fenil
4-acetamido-3,5-diklór-fenil
4-acetamido-3,5-diklór-fenil
3,5-diklór-4-(metoxi-karbonil-amino)-fenil
3,5-diklór-4-(metil-karbamoil-amino)-fenil
4-amino-3-ciano-fenil
4-amino-3-(trifluor-metil)-fenil
4-amino-3,5-diciano-fenil

15. példa

4-(Benzil-amino)-3,5-diklór- α -[(terc-butil-amino)-metil]-benzilalkohol

A 13. példában ismertetett módon eljárva állítható elő a $86\text{--}89^\circ\text{C}$ olvadáspontú cím szerinti vegyület.

16. példa

4'-[2-(terc-Butil-amino)-1-hidroxi-etil]-2', 6'-diklór-benzanilid

Keverés közben 2,04 g 4-amino-3,5-diklór-acetofenon és 0,25 ml trietil-amin 10 ml benzoiil-kloriddal készült keverékét $130\text{--}135^\circ\text{C}$ -on tartjuk 2 órán át, majd lehűtjük, szűrjük és a kiszűrt terméket dietil-éterrel mossuk. Az így kapott amidot ezután a 13.

példában ismertetett módon szelén-dioxiddal oxidáljuk, a 177–182 °C olvadáspontú cím szerinti vegyületet kapva.

17. példa

3,5-Diklór-(4-metil-amino)- α -[(*tert*-butil-amino)-metil]-benzilalkohol

A 29. példában ismertetett módon 4-(metil-amino)-acetofenont állítunk elő és klórozunk, 3,5-diklór-4-(metil-amino)-acetofenont kapva. Ebből a vegyületből 18 g 200 ml kloroformmal készült keverékéhez keverés közben cseppenként hozzáadjuk 4,65 ml bróm 50 ml kloroformmal készült oldatát. Az adagolás befejezését követően a reakcióelegyet még további 20 percen át keverjük, majd visszafolyató hűtő alkalmazásával 25 percen át forraljuk. Ezt követően a reakcióelegyet lehűtjük, majd 100 ml vizet adunk hozzá és az így kapott vizes elegyhez óvatosan addig adagolunk telített nátrium-karbonát-oldatot, míg az semleges nem lesz. Ezt követően a kloroformos fázist elválasztjuk, majd a vizes fázist további 100 ml metilén-kloriddal extraháljuk. A szerves fázisokat egyesítésük után magnézium-szulfát fölött szárítjuk, majd szárazra pároljuk, 16,3 g mennyiségben a megfelelő fenacil-bromidot kapva. Ebből az anyagból 16 g 80 ml etanollal készült oldatához keverés közben 12–15 °C-on hozzáadunk cseppenként 40 ml *tert*-butil-amint. Az adagolás befejezése után a reakcióelegyet ugyanezen a hőmérsékleten 10 percen át keverjük, majd 5 °C-ra lehűtjük és óvatosan 4 g nátrium-bór-hidridet adagolunk hozzá. 0,5 órán át tartó keverést követően a reakcióelegyet szobahőmérsékletre melegedni hagyjuk, majd a keverést 0,75 órán át folytatjuk. A reakcióelegyet ezután 300 ml jégre öntjük keverés közben, majd az így kapott keveréket 300 ml metilén-kloriddal extraháljuk. Az extraktumot magnézium-szulfát fölött szárítjuk, majd vákuumban bepároljuk, sárga olajat kapva. Ezt azután dietil-éterrel eldörzsölve 7,45 g mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk, amelynek olvadáspontja dietil-éterből végzett átkristályosítás után 98–101 °C.

18. példa

5-[2-(*tert*-Butil-amino)-1-hidroxi-etil]-antranilonitril

40 °C alatti hőmérsékleten keverés közben 48,86 g 4-amino-acetofenon 490 ml toluóllal készült keverékéhez félóra leforgása alatt kis adagokban hozzáadunk 64,5 g N-bróm-szukcinimidet. 15 perc elteltével a reakcióelegyet 100–100 ml vízzel négyszer mossuk, majd magnézium-szulfát fölött szárítjuk és szárazra pároljuk, 70,53 g mennyiségben 59–62 °C olvadáspontú 4-amino-3-bróm-acetofenont kapva. Ebből az anyagból 35 g-ot feloldunk 180 ml vízmentes dimetil-formamidban, majd a kapott oldathoz keverés és visszafolyató hűtő alkalmazásával végzett forralás közben 17,57 g réz(I)-cianidot adunk és az így kapott reakcióelegyet nitrogénatmoszférában 6 órán át forraljuk. Ezt követően a reakcióelegyhez hozzáadjuk 40 g vas(III)-klorid-hexahidrát 10 ml tömény sósavoldat és 60 ml víz elegyével készült oldatát, majd a reakcióelegyet 60–70 °C-on tartjuk 20 percen át és ezután 350 ml vízbe öntjük. A vizes elegyet metilén-kloriddal extraháljuk, majd az extraktumot vízzel, telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és ismét vízzel mossuk, ezután pedig vákuumban szárazra pároljuk. A maradékot 95%-os etanollal átkristályosítva 14,25 g mennyiségben 155–159 °C olvadáspontú

4-amino-3-ciano-acetofenont kapunk. Ebből az anyagból 4,8 g és 13,32 g réz(II)-bromid 100 ml etil-acetát és 100 ml kloroform elegyével készült keverékét visszafolyató hűtő alkalmazásával 20 percen át forraljuk, majd 20 ml etanolt adunk hozzá, egy darabig forraljuk és még forrón szűrjük. A szűrőleplenyt 20 térfogat% metanol és 80 térfogat% metilén-klorid forró elegyéből 50 ml-rel átmoszuk, majd az egyesített szerves fázisokat vákuumban szárazra pároljuk. A maradékot 25 ml metilén-kloriddal keverjük, majd a kivált csapadékot kiszűrjük és metilén-kloriddal átmoszuk, a megfelelő fenacil-bromidot kapva. Ezt azután nitrogénatmoszférában 5 °C-on hozzáadjuk 50 ml *tert*-butil-amin 100 ml etanollal készült oldatához. Az így kapott keveréket 10 percen át keverjük, majd 30 °C-ra melegedni hagyjuk, amikor oldat képződik. Ezt az oldatot 10 °C-ra lehűtjük és hozzáadunk kis adagokban 4 g nátrium-bór-hidridet. 45 perc elteltével a reakcióelegyet 42 °C-ra melegedni hagyjuk, majd 20 °C-on tartjuk, míg az exoterm reakció befejeződik. A reakcióelegyet ezután szárazra pároljuk, majd a maradékot vízzel mossuk, szárítjuk és 200 ml forró metanolban oldjuk. A forró metanolos oldatot szűrjük. A szűrőleplenyt még további forró metanollal mossuk, majd az egyesített metanolos fázisokat betöményítjük, kristályokat kapva. A kristályos csapadékot metanol és 2-propanol elegyéből átkristályosítjuk, 2,08 g mennyiségben a 184–186 °C olvadáspontú cím szerinti vegyületet kapva.

Hasonló módon állíthatók elő megfelelő kiindulási anyagokból a következő (XVI) általános képletű vegyületek:

R_8	R_9	R_3	X Fizikai államú
II	II	2 C ₃ H ₇	II 155–159 °C
II	CH ₃	t-butil	II 1. ábra szerint
40 CH ₃	CH ₃	t-butil	II IR-spektrum
II	C ₂ H ₅	t-butil	II
II	n-C ₃ H ₇	t-butil	II
II	2-C ₃ H ₇	t-butil	II
II	n-C ₄ H ₉	t-butil	II
II	CH ₃	2-C ₃ H ₇	II
II	benzil	t-butil	II
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	t-butil	Cl
n-C ₃ H ₇	n-C ₃ H ₇	t-butil	Cl 168–168,5 °C
n-C ₄ H ₉	n-C ₄ H ₉	t-butil	Cl 2. ábra szerint IR-spektrum

19. példa

3-Klór-5-[2-(*tert*-butil-amino)-1-hidroxi-etil]-antranilonitril

5 g 4-amino-3-ciano-acetofenon és 4,2 g N-klór-szukcinimid 100 ml toluóllal készült keverékét visszafolyató hűtő alkalmazásával 20 percen át forraljuk, majd lehűtjük és szűrjük. A szűrletet visszafolyató hűtő alkalmazásával további 2 órán át forraljuk. A kivált csapadékot kiszűrjük, majd vízzel mossuk. A csapadékhoz ezután 75 ml kloroform és 4,9 ml metanol elegyében hozzáadjuk 0,75 ml elemi bróm 14 ml kloroformmal készült

oldatát. Az így kapott reakcióelegyet szárazra pároljuk, majd a maradékot metilén-kloriddal feliszapoljuk. A kivált csapadékot elkülönítjük, majd metilén-kloriddal mossuk, 2,84 g mennyiségben a megfelelő fenacil-bromidot kapva. Ezt azután a 18. példában ismertetett módon *tert*-butil-amminnal reagáltatjuk és nátrium-bór-hidriddel redukáljuk, a 128–138 °C olvadáspontú cím szerinti vegyületet kapva.

Hasonló módon állíthatók elő a következő (XVII) általános képletű vegyületek:

R_8	R_9	R_3
H	H	2-propil
H	CH ₃	t-butil
CH ₃	CH ₃	t-butil
H	C ₂ H ₅	t-butil
H	2-propil	t-butil
H	n-butil	t-butil
H	benzil	t-butil

20. példa

3-Klór-5-[2-(*tert*-butil-amino)-1-hidroxi-etil]-antranilsav-metilészter-hidroklorid

Nitrogénatmoszférában 1,36 g 3-klór-5-[2-(*tert*-butil-amino)-1-hidroxi-etil]-antranilonitril 21 ml 50%-os vizes nátrium-hidroxido-oldat és 21 ml etanol elegyével készült keverékét fél órán át keverjük, majd az etanolt ledesztilláljuk, a maradékot pH 3-ig savanyítjuk és vákuumban szárazra pároljuk. A maradékot többször metanolal kezeljük, majd szárazra pároljuk. Az így kapott csapadékot ezután 40 ml metanollal és 2 ml acetyl-kloridból álló oldattal kezeljük. Miután az így kapott reakcióelegyet egy éjszakán át állni hagyjuk, szűrjük és a szűrletet szárazra pároljuk. A szűrőleplenyt metanolal mossuk és még a bepárlás előtt a mosófolyadékot a szűrlethez hozzáadjuk. A kapott szilárd maradékot acetonban feloldjuk, majd az acetonos oldatot szűrjük és szárazra pároljuk. A maradékot dietil-éterrel eldörzsöljük, majd szűrjük, 1,49 g mennyiségben a 95–115 °C olvadáspontú cím szerinti vegyületet kapva.

Hasonló módon állíthatók elő a következő (XVII) általános képletű vegyületek:

R_8	R_9	R_3
H	H	2-propil
H	CH ₃	t-butil
CH ₃	CH ₃	t-butil
H	C ₂ H ₅	t-butil
H	n-propil	t-butil
H	n-butil	t-butil
H	benzil	t-butil
H	allil	t-butil
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	t-butil
n-C ₄ H ₉	n-C ₄ H ₉	t-butil
n-C ₃ H ₇	n-C ₃ H ₇	t-butil

21. példa

2-Amino-3-brom-5-[2-(*tert*-butil-amino)-1-hidroxi-etil]-benzamid

Nitrogénatmoszférában keverés közben 1,02 g 3-brom-5-[2-(*tert*-butil-amino)-1-hidroxi-etil]-antranilonitril 25 ml víz, 5 ml 50%-os nátrium-hidroxid-oldat és 30 ml etanol elegyével készült keverékét 55–65 °C-65

on tartjuk egy és egynegyed órán át, majd az etanolt elpárologtatjuk és a maradékot kloroformmal extraháljuk. Az extraktumot 25 ml 2%-os nátrium-hidroxid-oldattal mossuk, magnézium-szulfát fölött szárítjuk és szárazra pároljuk, 0,74 g csapadékot kapva. Ezt azután pentánnal keverjük, majd szűrjük, 0,6 g mennyiségben a 135–145 °C olvadáspontú cím szerinti vegyületet kapva.

Hasonló módon állíthatók elő a következő (XIX) általános képletű vegyületek:

R_8	R_9	X
H	CH ₃	Cl
H	H	Cl
H	C ₂ H ₅	Cl
CH ₃	CH ₃	Cl
H	2-C ₃ H ₇	Cl
H	n-C ₄ H ₉	Cl
H	CH ₃	Br
H	benzil	Cl
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	Cl
n-C ₃ H ₇	n-C ₃ H ₇	Cl
n-C ₄ H ₉	n-C ₄ H ₉	Cl

22. példa

3-Brom-5-[2-(*tert*-butil-amino)-1-hidroxi-etil]-antranilsav

Nitrogénatmoszférában keverés közben 2 g 3-brom-5-[2-(*tert*-butil-amino)-1-hidroxi-etil]-antranilonitril 10 ml 50%-os nátrium-hidroxid-oldat, 50 ml víz és 60 ml etanol elegyével készült keverékét visszafolyató hűtő alkalmazásával 1 órán át forraljuk, majd az etanolt elpárologtatjuk és a vizes maradékhoz 50 ml vizet és 50 ml kloroformot adunk. A kloroformos fázist elválasztjuk, majd a két fázis határán összegyűlt barna olajat elkülönítjük és hozzáadjuk 10 ml metanol és 50 ml víz elegyéhez. Az így kapott keverékét pH 5-ig savanyítjuk, majd 1 órán át keverjük. A kivált szürkésfehér csapadékot elkülönítjük, vízzel mossuk és szárítjuk, 0,8 g mennyiségben a 221,5 °C olvadáspontú (bcmlik) cím szerinti vegyületet kapva.

Hasonló módon állíthatók elő a következő (XX) általános képletű vegyületek:

R_8	R_9	X
H	H	Cl
H	CH ₃	Cl
CH ₃	CH ₃	Cl
H	CH ₃	Br
H	2-C ₃ H ₇	Cl
H	n-C ₄ H ₉	Cl
H	benzil	Cl
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	Cl
n-C ₃ H ₇	n-C ₃ H ₇	Cl
n-C ₄ H ₉	n-C ₄ H ₉	Cl

23. példa

5-(3-Hidroxi-fenil)-3-(*tert*-butil)-2-oxazolidinon

A 8. példában ismertetett módon 3-benziloxi- α -[(*tert*-butil-amino)-metil]-benzilalkoholt foszfénnel végzett kezeléssel a megfelelő oxazolidinon-származékká alakítunk, majd az utóbbit debenzilezve a cím szerinti vegyületet állítjuk elő.

24. példa

5-(3-Hidroxi-fenil)-3-(terc-butil)-oxazolidin

A 12. példában ismertetett módon 3-benzoxi- α -[(terc-butil-amino)-metil]-benzilalkoholt formaldehiddel reagáltatunk, majd a kapott oxazolidin-származékot a 10. példában ismertetett módon debenzilezzük, a cím szerinti vegyületet kapva.

25. példa

4-Amino-N-(terc-butil)-3,5-diklór- β -metiltio-fenetilamin-hidroklorid

A 3. példában ismertetett módon N-(terc-butil)-3,5-diklór- β -klór-4-amino-fenetilamin-hidrokloridot állítunk elő. Ebből a vegyületből 11 g-ot kis adagokban hozzáadunk 5 ml metántól 100 ml vízmentes etilén-dikloriddal készült oldatához -10°C és 0°C közötti hőmérsékleten. Az így kapott reakcióelegyet keverjük és eközben hőmérsékletét fokozatosan szobahőmérsékletre melegedni hagyjuk 4 napos időszakon belül. Ezt követően a reakcióelegyet szűrjük, a szűrőlepenyt pedig 500–500 ml etilén-dikloriddal kétszer mossuk. A csapadékot ezután 200 ml vízben diszpergáljuk, majd a diszperziót 5°C -ra lehűtjük és 6 n nátrium-hidroxid-oldattal meglúgosítjuk. Ekkor fehér színű olaj válik ki, amelyet 100–100 ml metilén-kloriddal végzett háromszori extrahálás útján elkülönítünk. Az extraktumot magnézium-szulfát fölött szárítjuk, majd szárazra pároljuk, 6,41 g mennyiségben sötétzöld olajat kapva. Ezt azután sósav és izopropanol elegyében keverjük, majd szárazra pároljuk. A maradékot 35 ml dietil-éterben 16 órán át keverjük, majd szűrjük, 3,63 g mennyiségben $178\text{--}181^\circ\text{C}$ olvadáspontú csapadékot kapva. Ezt a csapadékot ezután visszafolyatód hűtő alkalmazásával forrásban tartott etil-acetátban hevítjük, majd szűrjük, 2,07 g mennyiségben $188\text{--}193^\circ\text{C}$ olvadáspontú csapadékot kapva. Ezt 75 ml etilén-dikloriddal átkristályosítjuk, 1,45 g mennyiségben a $191\text{--}196^\circ\text{C}$ olvadáspontú cím szerinti vegyületet kapva.

A cím szerinti vegyület úgy is előállítható, hogy a kiindulási vegyülethez $0\text{--}10^\circ\text{C}$ -on 5–10-szeres feleslegben vett nátrium-szulfid tetrahidrofuranos oldatát adjuk, majd az így kapott reakcióelegyet az előzőekben ismertetett módon feldolgozzuk.

26. példa

A 25. példában ismertetett módon metántól helyett kiindulási anyagként megfelelő alkántiolekat használva a következő (XXI) általános képletű tioéter-hidroklorid-sókat állíthatjuk elő:

<u>R</u>	<u>R₃</u>
metil	2-propil
etil	t-butil
2-propil	t-butil
n-butil	t-butil
t-butil	t-butil
n-hexil	t-butil
fenil	t-butil
benzil	2-propil

27. példa

A 25. példában ismertetett módon járunk el, de N-(terc-butil)-3,5-diklór- β -klór-4-amino-fenetilamin-hid-

roklorid helyett a megfelelő klórvegyületet és egy megfelelő alkántiolekt használva, a L reakcióvázlat szerint a következő (XXII) általános képletű vegyületeket állítjuk elő:

<u>Ar</u>	<u>R</u>	<u>R₃</u>
4-amino-3-ciano-fenil	metil	2-propil
4-metilamino-3,5-diklór-fenil	metil	t-butil
4-amino-3-klór-5-(trifluor-metil)-fenil	metil	t-butil
4-amino-3-klór-5-ciano-fenil	metil	t-butil
4-amino-3-klór-5-ciano-fenil	etil	t-butil
4-acetamido-3,5-diklór-fenil	metil	t-butil
4-amino-3-klór-5-(H ₂ NCO)-fenil	metil	t-butil
4-amino-3-klór-5-(HOCO)-fenil	metil	t-butil
4-amino-3-klór-5-metil-fenil	etil	t-butil
4-amino-4-klór-5-metoxi-fenil	n-butil	t-butil
4-amino-3-klór-5-nitro-fenil	metil	t-butil
4-amino-3-klór-5-(CH ₃ O-CO)-fenil	metil	t-butil

28. példa

3,5-Diklór-4-(N,N-dietil-amino)-acetofenon

Keverés közben 2,5 g 4-amino-3,5-diklór-acetofenon 10 ml ecetsavanhidrid és 25 ml piridin elegyével készült keveréket visszafolyatód hűtő alkalmazásával 20 órán át forraljuk, majd szárazra pároljuk és a maradékot jéggel, majd 10%-os nátrium-hidroxid-oldattal kezeljük és 50–50 ml kloroformmal háromszor extraháljuk. Az egyesített extraktumot nátrium-szulfát fölött szárítjuk, majd szárazra pároljuk, 2,42 g mennyiségben félig szilárd anyagot kapva. Ezt azután szilikagélén kromatográfián tisztítjuk, metilén-kloridot használva elalószerként. Így 1,06 g mennyiségben olaj formájában 4-(N,N-diacetil-amino)-3,5-diklór-acetofenont kapunk. Ezt az anyagot feloldjuk 10 ml tetrahidrofuranban nitrogénatmoszférában, majd cseppenként hozzáadunk 18 ml 1 mólos bór-hidrid – tetrahidrofuran komplexet. A reakcióelegyet ezután addig keverjük, míg a reakció befejeződik. Ezután a reakcióelegyhez a hidrid feleslegének elbontása céljából óvatosan vizet adunk, majd a tetrahidrofuránt elpárologtatjuk és a maradékhoz 20 ml vizet, illetve 10 ml 10%-os nátrium-hidroxid-oldatot adunk. Az így kapott vizes elegyet ezután 25–25 ml kloroformmal háromszor extraháljuk, majd az egyesített extraktumot nátrium-szulfát fölött szárítjuk és szárazra pároljuk, 0,68 g mennyiségben az előállítani kívánt alkoholt kapva. Ebből 0,3 g-ot feloldunk 2 ml metilén-kloridban, majd az így kapott oldatot hozzáadunk 0,32 g piridinium-klór-kromát 2 ml metilén-kloriddal készült oldatához. Egy és egy negyed óra elteltével további 0,3 g piridinium-klór-kromátot adagolunk, majd további fél-óra elteltével a folyadékfázist dekantáljuk és a szilárd

maradékot 10 ml metilén-kloriddal mossuk. Az egyesített metilén-kloridos fázisokat 50 ml metilén-kloriddal hígítjuk, majd egymásután 10 ml telített nátrium-karbonát-oldattal és 10 ml vízzel mossuk, nátrium-szulfát fölött szárítjuk és szárazra pároljuk. A maradékot szilikagélén kromatográfiásan tisztítjuk, eluálószerként metilén-kloridot használva. Így 0,04 g mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk olaj formájában. NMR-spektrum (CDCl_3 , δ):

1,0 (6H, t), 2,5 (3H, s), 3,25 (4H, q) és 7,83 (2H, s) 10

Második komponensként 0,12 g mennyiségben a szilárd halmazállapotú megfelelő monoetil-amino-acetofenon is elkülöníthető.

Ila ezt az így kapott 3,5-diklór-N-(etil-amino)-acetofenont propionsavanhidriddel reagáltatjuk, redukáljuk és újraoxidáljuk a korábbiakban ismertetett módon, akkor 3,5-diklór-N-etil-N-propil-amino-acetofenont állíthatunk elő.

Hasonló módon az (I) általános képletű 4-(N,N-diszubstitúált amino)-származékok előállításában kiindulási anyagként használt alábbi (XXIII) általános képletű vegyületek állíthatók elő.

R_8	R_9	X	Y	
$n\text{-C}_3\text{H}_7$	$n\text{-C}_3\text{H}_7$	Cl	Cl	25
$n\text{-C}_4\text{H}_9$	$n\text{-C}_4\text{H}_9$	Cl	Cl	
C_2H_5	$n\text{-C}_3\text{H}_7$	Cl	Cl	
C_2H_5	C_2H_5	Cl	CH_3	
C_2H_5	C_2H_5	Cl	CF_3	30
C_2H_5	C_2H_5	Cl	NO_2	
C_2H_5	C_2H_5	Cl	Br	
C_2H_5	C_2H_5	Cl	OCH_3	

29. példa

3,5-Diklór-4-(di-*tert*-butil-amino)- α -(*tert*-butil-amino)-metil-benzilalkohol

A 13. példában ismertetett módon 3,5-diklór-4-(di-*tert*-butil-amino)-acetofenont szelén-dioxiddal oxidálunk, majd *tert*-butil-amin és nátrium-bór-hidrid segítségével redukív alkilezésnek vetjük alá, a 93–96 °C olvadáspontú cím szerinti vegyületet kapva.

Hasonló módon állítható elő az α -(*tert*-butil-amino)-metil-3,5-diklór-4-(di-*n*-propil-amino)-benzilalkohol és az α -(*tert*-butil-amino)-metil-3,5-diklór-4-(di-*n*-butil-amino)-benzilalkohol.

30. példa

2-Bróm-3',5'-diklór-4'-(diallil-amino)-acetofenon (XXIV) képletű vegyület és 2-bróm-3',5'-diklór-4'-(allil-amino)-acetofenon (XXV) képletű vegyület

Nitrogénatmoszférában 105,9 g (0,875 mól) állil-bromidhoz egyszerre hozzáadunk 17,0 g (0,168 mól) trietil-amin. A kapott fehér színű emulzióban exoterm reakció megy végbe, így hőmérséklete 70 °C-ra emelkedik, illetve 5 percen belül sűrű fehér masszává szilárdul. Ezután 100 ml dimetil-formamidot adunk hozzá, majd az így kapott oldatot 70–95 °C-on 1 órán át keverjük. Az oldathoz ezután egyszerre hozzáadjuk 25,0 g (0,088 mól) 4'-amino-3',5'-diklór-2-bróm-acetofenon 50 ml dimetil-formamiddal készült oldatát, majd az így kapott barna színű reakcióelegyet 80–90 °C-on tartjuk 2 órán át. A reakció lefolyását gyakran ellenőrzük vékonyrétegekromatográfiásan (szilikagél lemezen futtatószerként metilén-klorid és hexán 1:1 térfogatarányú

elegyét használva), mert a túl hosszú forralás hatására minél a kiindulási, mind a végtermék bomlást szenved. A reakció befejeződése után a reakcióelegyet 1,5 liter vízbe öntjük, majd a vizes elegyet 0,5 órán át keverjük. Egy második vizes eldörzsölés után a kapott barna színű felig szilárd anyagot közel 150 ml szén-tetrakloriddal félórán át keverjük, szuszpenziót kapva. Ebből a sárgásbarna szilárd anyagot szűrővel elkülönítjük, majd levegőn szárítjuk, 14,9 g (59,6%) mennyiségben fenacil-bromid kiindulási anyagot visszanyerve. A szén-tetrakloridos szűrletet magnézium-szulfáttal keverjük, majd szűrjük és bepároljuk, 9,42 g mennyiségben barna színű szirupot kapva. Ezt azután Silica Gel 60 márkanevű töltettel töltött, közel 230 mm $\times$ 51 mm méretű eszlepon gyors kromatográfálásnak vetjük alá, gradiens-elválási módszert használva hexán és metilén-klorid 10 : 0 és 8 : 2 arányértékek közötti elegyeivel. Ekkor két nagyobb frakciót kapunk:

A) 1,82 g (5,7%) mennyiségben egy gyorsabban mozgó borostyánkő színű szirup, amely 2-bróm-3',5'-diklór-4'-(diallil-amino)-acetofenonként azonosítható.

IR-spektrum (tisztán): 1680 cm^{-1}

NMR-spektrum (CDCl_3 , δ):

7,93 (s, 2, Ar-H), 6,25–5,55 (komplex m, 2, CH_2), 5,40–4,95 (komplex m, 4, CH_2), 4,40 (s, 2, CH_2Br) és 3,87 (d-re emelkedtető m, 4, J = 6 Hz, CH_2N). Kémiai ionizációs tömegspektrum ($M + H^+$) = 362.

B) 3,49 g (12,2%) mennyiségben lassabban mozgó barna színű szirup, amely 4'-(allil-amino)-2-bróm-3',5'-diklór-acetofenonként azonosítható.

IR-spektrum (tisztán): 3330 és 1670 cm^{-1}

NMR-spektrum (CDCl_3 , δ):

7,83 (s, 2, Ar-H), 6,35–5,65 (komplex m, 1, CH_2), 5,50–5,00 (komplex m, 2, CH_2), 4,84 (széles t, 1, NH), 4,37 (s, 2, CH_2Br) és 4,20 (széles m, 2, CH_2N). Kémiai ionizációs tömegspektrum ($M + H^+$) = 322.

31. példa

4-(Allil-amino)- α -(*tert*-butil-amino)-metil-3,5-diklór-benzilalkohol (XXVII) képletű vegyület

Keverés közben 1,34 g (18,3 millimól) *tert*-butil-amin 20 ml tetrahydrofuránnal készült oldatához 1 óra leforgása alatt cseppenként hozzáadjuk 2,88 g (8,92 millimól) 4'-(allil-amino)-2-bróm-3',5'-diklór-acetofenon 10 ml tetrahydrofuránnal készült oldatát. A reakcióelegy hőmérsékletét –24 °C és –13 °C között tartjuk szárazjégből és szén-tetrakloridból álló hűtő fürdővel. A kapott borostyánkőszínű szuszpenziót ezután 30 perc leforgása alatt szobahőmérsékletre melegítjük, majd 21–22 °C-on, 1,5 órán át keverjük. Ezután a reakcióelegyhez 5 perc leforgása alatt két adagban összesen 2,8 g (44,6 millimól) nátrium-ciano-bór-hibridet adunk, amikor exoterm reakció megy végbe, a hőmérséklet 20–25 °C-ra emelkedik és sűrű barnássárga szuszpenzió képződik. Ezután a reakcióelegyhez közel 10 ml jégecet csepegtetünk, amikor sárga oldat képződik, amelyet azután szobahőmérsékleten 3 napon át keverünk. A reakcióelegyet ezt követően 100 ml víz és 100 ml telített vizes nátrium-klorid-oldat elegyében öntjük, majd a pH-értéket 7-re beállítjuk 10%-os nátrium-karbonát-oldattal és háromszor di-*tert*-butil-éterrel extrahálást végzünk. Az egyesített extraktumot kétszer híg vizes sósav-oldattal rázzuk, majd a vizes fázisokat összeöntjük, 10%-os nátrium-karbonát-oldattal pH 8-ig semlegesítjük és háromszor di-*tert*-butil-éterrel extraháljuk. Az egyesít-

tett extraktumot vízmentes kálium-karbonáttal keverjük, majd a halványsárga-zöldes színű oldatot szűrjük és bepároljuk, 2,04 g (72,1%) mennyiségben halványsárga szirupként a cím szerinti vegyületet kapva.

IR-spektrum (tiszán): 3400 cm^{-1} .

NMR-spektrum (CDCl_3 , δ):

7,32 (s, 2, Ar-H), 6,35–5,60 (komplex m, 1, $\text{CH}=\text{}$), 5,45–4,95 (komplex m, 2, $\text{CH}_2=\text{}$), 4,52 (dubletek dubletje, 1, Ar-CH), 3,97 (átfedő m, 3, Ar- NHCH_2), 3,03 (széles s, 2, NH és OH), 2,68 (m, 2, CH_2N) és 1,13 (s, 9, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

Kémiai ionizációs tömegspektrum ($M + H$)⁺ = 317.

Vékonyrétegkromatográfiás vizsgálatban metilén-klorid, metanol és tömény ammónium-hidroxid-oldat 80:19:1 arányú elegyével mint futtatószerrel az R_f értéke 0,6 kilenc nyomnyi mennyiségű szennyező mellett. A tennéként kapott szirup állás során fokozatosan barnássárga csapadékká kristályosodik.

32. példa

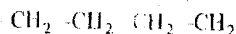
N-(terc-Butil)-3-hidroxi- β -metiltio-fenetilamin-hidroklorid

A 3. példában ismertetett eljárást használva és metanol helyett a 25. példában említettek értelmében metánnal dolgozva a cím szerinti vegyület állítható elő.

33. példa

A 13. példában ismertetett eljárással állíthatók elő a következő (XXVIII) általános képletű vegyületek:

R_8	R_9	Op. p. ($^{\circ}\text{C}$)
H	$1-\text{C}_4\text{H}_9$	olaj
H	$1-\text{C}_6\text{H}_{13}$	62–64
H	C_2H_5	209 (HCl-só)
H	benzil	85–89
H	ciklopentil	olaj
H	ciklohexil	194–198 (HCl-só)



34. példa

α -[(terc-Butil-amino)-metil]-3,5-diklór-4-(diallil-amino)-benzilalkohol [(XXIX) képletű vegyület]

A cím szerinti vegyület a 31. példában ismertetett módon állítható elő. Az állás közben fokozatosan megszilárduló halványsárga szirup azonosítási adatai a következők:

IR-spektrum (tiszán): 3300 és 1630 cm^{-1}

NMR-spektrum (CDCl_3 , δ):

7,26 (s, 2, Ar-H), 6,23–5,54 (komplex m, 2, $\text{CH}=\text{}$), 5,32–4,87 (komplex m, 4, $\text{CH}_2=\text{}$), 4,48 (m, 1, Ar-CH), 3,78 (d-re emlékeztető m, 4, $J = 6$ Hz, Ar- NCH_2), 3,4–2,0 (széles s, 2, NH és OH), 2,62 (m, 2, CH_2N) és 1,13 (s, 9, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

Kémiai ionizációs tömegspektrum ($M + H$)⁺ = 357

Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás húshozam növelésére, a takarmányhasznosítás és/vagy a hús-zsír arány javítására húsállatoknál azzal jellemezve, hogy olyan takarmányt használunk, amelyhez hatóanyagként egy tonnányi mennyiségére vonatkoztatva 0,01–400 g mennyiségben valamely optikailag aktív vagy racém (I), (Ia) vagy (Ib) általános képletű vegyületet – a képletben

X jelentése hidrogén- vagy halogénatom vagy ciano-csoport,

Y jelentése hidrogén-atom vagy $-\text{NR}_8\text{R}_9$ vagy $-\text{NHCOR}_5$ általános képletű csoport,

5 Z jelentése hidrogén- vagy halogénatom vagy hidroxil-, ciano-, trifluor-metil-, amino-karbonil-, 1–4 szénatomot tartalmazó alkil-, 1–4 szénatomot tartalmazó alkoxi-, nitro-, hidroxi-metil-, az alkil-részekben 1–4 szénatomot tartalmazó dialkil-amino-metil- vagy $-\text{COOR}_1$ általános képletű csoport,

R_1 jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomot tartalmazó alkilcsoport,

R_2 jelentése hidrogénatom vagy 1–6 szénatomot tartalmazó alkil-, 3 vagy 4 szénatomot tartalmazó alkenil-, 2–5 szénatomot tartalmazó alkanoil- vagy (II) általános képletű csoport,

R_3 jelentése hidrogénatom vagy 1–6 szénatomot tartalmazó alkil-, 3–6 szénatomot tartalmazó cikloalkil-, metoxi-propil-, 3 vagy 4 szénatomot tartalmazó alkenil-, fenil-, 2-hidroxi-etil-, α,α -dimetil-fenetil-, benzil-, 3-fenil-propil- vagy 3-/4-metoxi-karbonil-fenil-/propilcsoport, vagy

R_2 és R_3 morfolino- vagy az alkilrészben 1–4 szénatomot tartalmazó N'-alkil-piperazincsoportot alkotnak azzal a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak,

R_4 jelentése hidrogénatom vagy hidroxil-, $-\text{OR}_6$ vagy $-\text{SR}_{11}$ általános képletű csoport,

30 R_5 jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomot tartalmazó alkil-, 1–4 szénatomot tartalmazó alkoxi-, (III), (IV) vagy $-\text{N}(\text{R}_1)_2$ általános képletű csoport,

R_6 jelentése 1–6 szénatomot tartalmazó alkil-, 2–5 szénatomot tartalmazó alkanoil-, 3 vagy 4 szénatomot tartalmazó alkenil- vagy (II), (IV) vagy (V) általános képletű csoport,

R_7 jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomot tartalmazó alkil- vagy fenilcsoport,

R_8 jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomot tartalmazó alkil- vagy 3 vagy 4 szénatomot tartalmazó alkenilcsoport,

R_9 jelentése hidrogénatom vagy 1–6 szénatomot tartalmazó alkil-, 4–6 szénatomot tartalmazó cikloalkil-, 3 vagy 4 szénatomot tartalmazó alkenil- vagy benzilcsoport, vagy

R_8 és R_9 együtt pirrolidinocsoportot alkotnak azzal a nitrogénatommal, amelyhez kapcsolódnak;

R_{10} jelentése nitrocsoport vagy 1 vagy 2 klóratom vagy 1 vagy 2 metil- vagy metoxicsoport,

50 azzal a megkötéssel, hogy

(i) ha R_3 jelentése fenil-, 2-hidroxi-etil-, α,α -dimetil-fenetil-, 3–5 szénatomot tartalmazó cikloalkil-, benzil-, metoxi-propil-, 3-fenil-propil vagy 3-(4-metoxi-karbonil-fenil)-propilcsoport, akkor R_2 hidrogénatomot jelent,

(ii) ha R_3 jelentése hidroxi-etilcsoport, R_4 hidroxil-csoportot jelent és (I) általános képletű vegyületet használunk,

(iii) ha R_6 jelentése alkanoil- vagy (II) általános képletű csoport, akkor R_2 és R_3 jelentése hidrogénatomtól eltérő, kivéve, ha R_3 olyan, adott esetben helyettesített alkilcsoportot jelent, amely nitrogénatomhoz kapcsolódó tercier szénatomot tartalmaz,

(iv) ha Y hidrogénatomot jelent, akkor Z és Y jelentése halogénatom, R_2 hidrogénatomot vagy 3–5 szénatomot tartalmazó alkanoilcsoportot vagy (II) általános

képletű csoportot jelent és R_3 jelentése izopropil-, 2-butil- vagy terc-butilcsoport,

(v) ha R_8 jelentése 1–4 szénatomot tartalmazó alkil- vagy 3 vagy 4 szénatomot tartalmazó alkenilcsoport, akkor R_5 hidrogénatomot vagy 1–4 szénatomot tartalmazó alkil- vagy 3 vagy 4 szénatomot tartalmazó alkenilcsoportot jelent,

(vi) ha Z jelentése hidroxilcsoport, akkor X és Y hidrogénatomot jelentenek,

(vii) X, Y és Z közül legalább az egyik hidrogénatomtól eltérő helyettesítő,

(viii) ha Y jelentése cianocsoport, akkor Z cianocsoportot jelent,

(ix) ha Z jelentése hidroxil-metilcsoport, akkor R_4 hidroxilcsoportot jelent,

(x) ha Z jelentése halogénatomtól eltérő, akkor Y jelentése $-NR_8R_9$ vagy $-NHCOR_5$ általános képletű csoport,

(xi) ha R_5 jelentése $-N(R_1)_2$ általános képletű csoport, akkor R_4 hidroxilcsoportot jelent, és

(xii) ha X jelentése hidrogén- vagy halogénatom, Y jelentése hidrogénatom vagy aminocsoport vagy $-NHCOR_5$ általános képletű csoport és Z jelentése hidrogén- vagy halogénatom vagy hidroxilcsoport, akkor R_4 jelentése hidrogénatomtól, hidroxilcsoporttól vagy 1–6 szénatomot tartalmazó alkoxycsoporttól eltérő – vagy gyógyászatiilag elfogadható savaddíciós sóját keverjük, illetve olyan takarmánykiegészítőt használunk, amely 75–95 súly% mennyiségben az említett vegyületek valamelyikét tartalmazza, 5–25 súly% hordozóanyaggal együtt. (Elsőbbsége: 1980. 12. 22.)

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy hatóanyagként a következő vegyületeket használjuk szabad bázisként vagy gyógyászatiilag elfogadható sóként: 4-amino-N-(terc-butil)-3,5-diklór- β -metoxi-fenetil-amin; N-(terc-butil)-3,5-diklór- β -metoxi-4-(metil-amino)-fenetil-amin; α -[(terc-butil-amino)-metil]-3,5-diklór-4-(izopropil-amino)-benzilalkohol; 5-[2-(terc-butil-amino)-1-hidroxi-etil]-3-klór-antranilonitril; 5-[2-(terc-butil-amino)-1-hidroxi-etil]-antranilonitril; 5-[2-(terc-butil-amino)-1-hidroxi-etil]-3-klór-antranilsav-metilészter; 4'-[2-(terc-butil-amino)-1-hidroxi-etil]-2',6'-diklór-valeránilid; 4/2-(terc-butil-amino)-1-hidroxi-etil)/2,6-diklór-karbanilsav-benzilészter; 5-acetil-antranilonitril; 4-amino-N-(terc-butil)-3,5-diklór- β -metiltio-fenetil-amin; N-terc-butil-3,5-diklór- β -metoxi-fenetil-amin; α -(terc-butil-amino)-metil]-3,5-diklór-4-(metil-amino)-benzilalkohol; α -(terc-butil-amino)-metil]-3,5-diklór-4-(dimetil-amino)-benzilalkohol; 4-amino-3,5-diklór- α -[(3-fenil-propil)-amino]-metil]-benzilalkohol; 4-amino-3,5-diklór- α -[[α , α -(dimetil-fenetil)-amino]-metil]-benzilalkohol; 4-amino-N-(terc-butil)-3,5-diklór- β -etoxi-fenetil-amin; 4-[3-[(4-amino-3,5-diklór- β -hidroxifenetil)-amino]-propil]-benzoesav-metilészter; 4/2-(terc-butil-amino)-1-hidroxi-etil]-2,6-diklór-karbanilsav-metilészter; 4'-[2-(terc-butil-amino)-1-hidroxi-etil]-2',6'-diklór-acetanilid; 5/2-

-(terc-butil-amino)-1-hidroxi-etil]-3-klór-antranilonitril; 4-amino- β -benziloxi-N-(terc-butil)-3,5-diklór-fenetil-amin és nem mérgező, gyógyászatiilag elfogadható savaddíciós sóik. (Elsőbbsége: 1980. 12. 22.)

5 3. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy hatóanyagként 5-[1-hidroxi-2-(izopropil-amino)-etil]-antranilonitrilt, 3-klór-5-[1-hidroxi-2-(izopropil-amino)-etil]-antranilonitrilt vagy 3-bróm-5-[1-hidroxi-2-(terc-butil-amino)-etil]-antranilonitrilt használunk. (Elsőbbsége: 1980. 12. 22.)

10 4. Eljárás húshozam növelésére, a takarmányhasznosítás és/vagy a hús-zsír arány javítására húsfalatoknál, *azzal jellemezve*, hogy olyan takarmányt használunk, amelyhez hatóanyagként egy tonnányi mennyiségére vonatkoztatva 0,01–300 g mennyiségben valamely optikailag aktív vagy racém (I) általános képletű vegyület – a képletben

X jelentése hidrogén- vagy halogénatom,

Y jelentése hidrogénatom vagy $-NHCOR_5$ általános képletű csoport,

20 Z jelentése hidrogén- vagy halogénatom vagy hidroxilcsoport,

R_1 jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomot tartalmazó alkilcsoport,

25 R_2 jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomot tartalmazó alkil- vagy 3 vagy 4 szénatomot tartalmazó alkenilcsoport,

R_3 jelentése hidrogénatom vagy 1–6 szénatomot tartalmazó alkil-, 3–6 szénatomot tartalmazó cikloalkil-, metoxi-propil-, 3 vagy 4 szénatomot tartalmazó alkenil-, fenil-, 2-hidroxi-etil-, α , α -dimetil-fenetil- vagy benzilcsoport, vagy

30 R_2 és R_3 morfolino- vagy alkilrészen 1–4 szénatomot tartalmazó N'-alkil-piperazinocsoportot alkotnak azzal a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak,

R_4 jelentése hidrogénatom vagy $-OR_6$ általános képletű csoport,

R_5 jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomot tartalmazó alkilcsoport, és

40 R_6 jelentése 1–6 szénatomot tartalmazó alkilcsoport, azzal a megkötéssel, hogy

(i) ha R_3 jelentése fenil-, 2-hidroxi-etil-, α , α -dimetil-fenetil-, 3–6 szénatomot tartalmazó cikloalkil-, benzil- vagy metoxi-propilcsoport, akkor R_2 hidrogénatomot jelent,

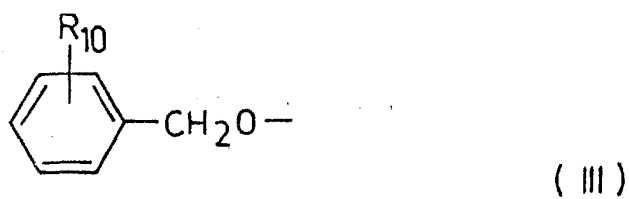
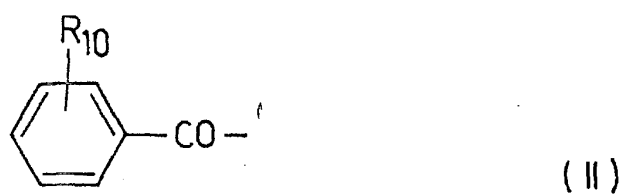
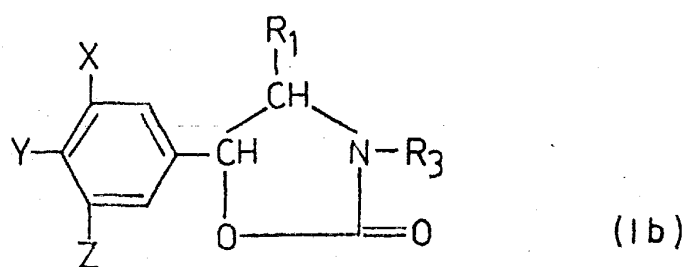
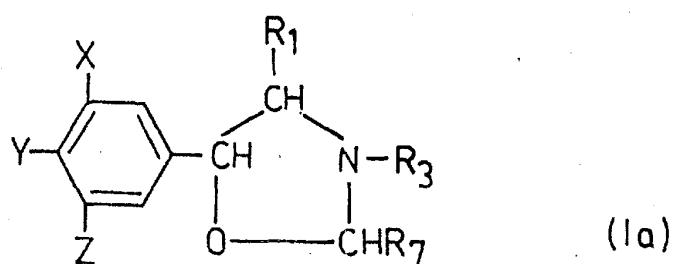
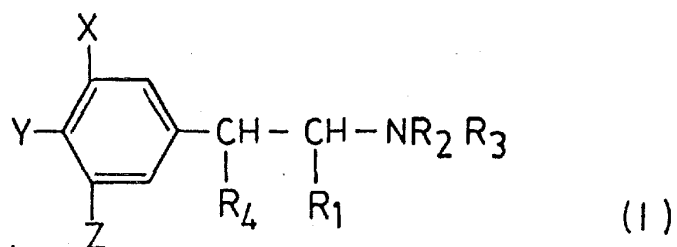
(ii) ha Y jelentése $-NHCOR_5$ általános képletű csoport, X és Z közül legalább az egyik hidrogénatomot jelent, és

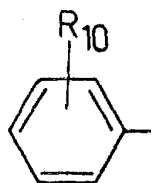
50 (iii) X, Y és Z közül legalább az egyik hidrogénatomtól eltérő helyettesítő –

vagy gyógyászatiilag elfogadható savaddíciós sóját keverjük, illetve olyan takarmánykiegészítőt használunk, amely 10–25 súly% mennyiségben ilyen hatóanyagot tartalmaz, 25–90 súly% hordozóanyaggal együtt. (Elsőbbsége: 1980. 08. 25.)

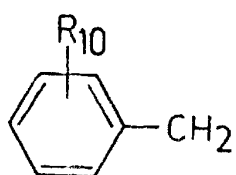
188 686

NSZO₄: A 23 K 1/16;
C 07 C 87/28;

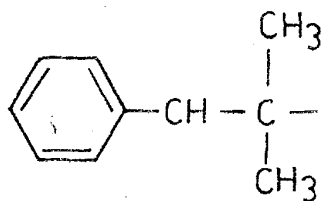




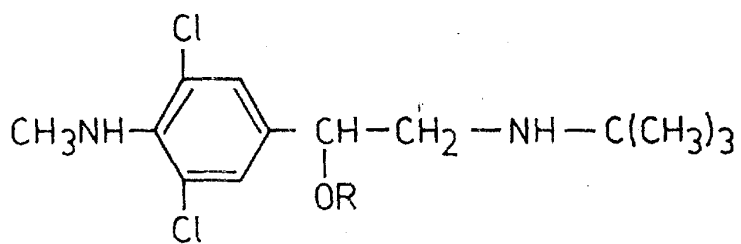
(IV)



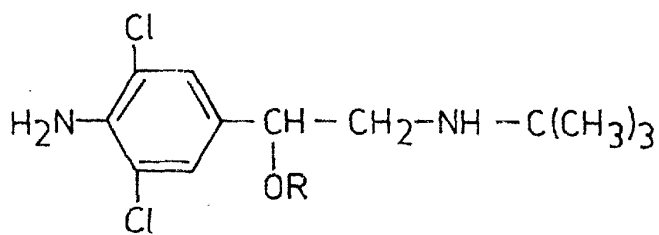
(V)



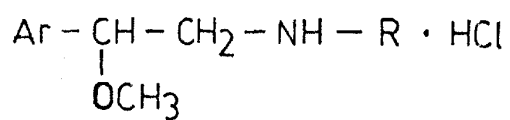
(VI)



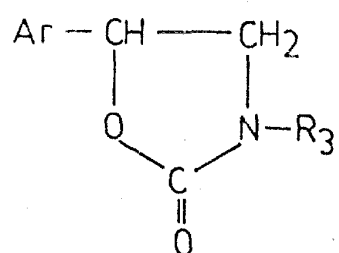
(VII)



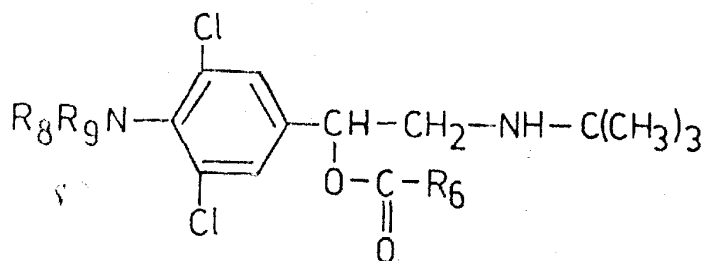
(VIII)



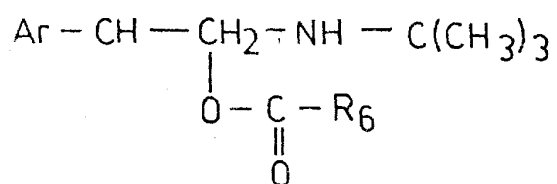
(IX)



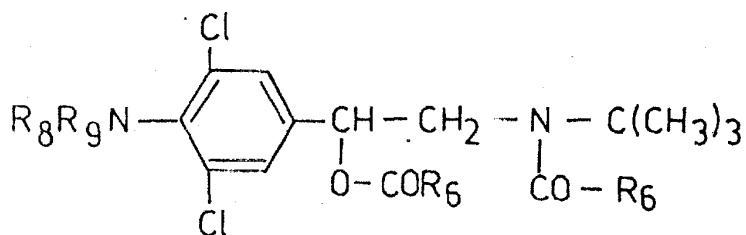
(X)



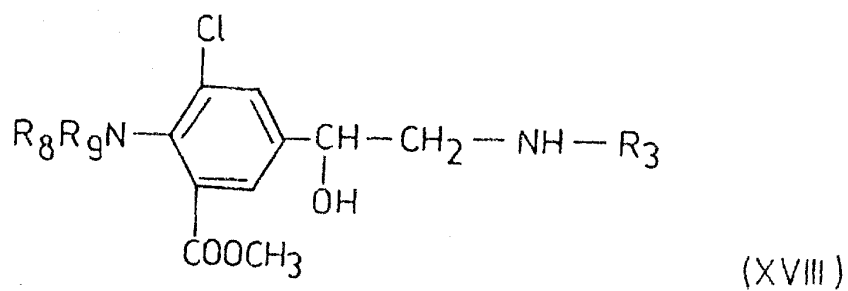
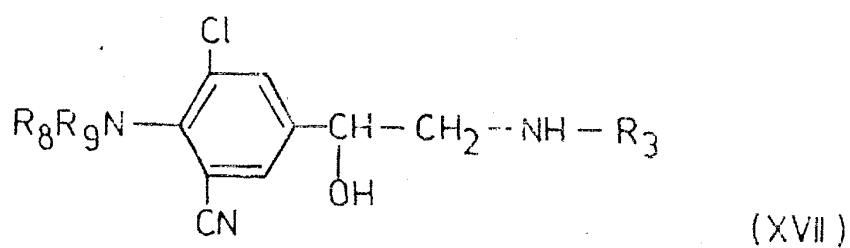
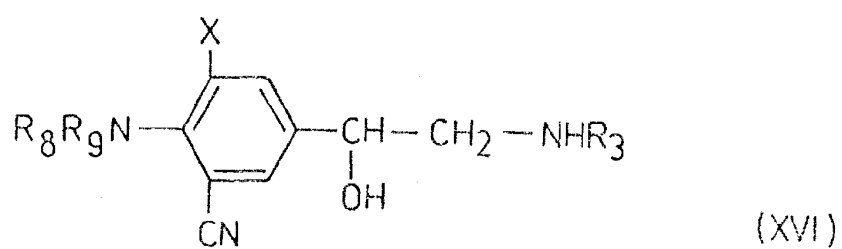
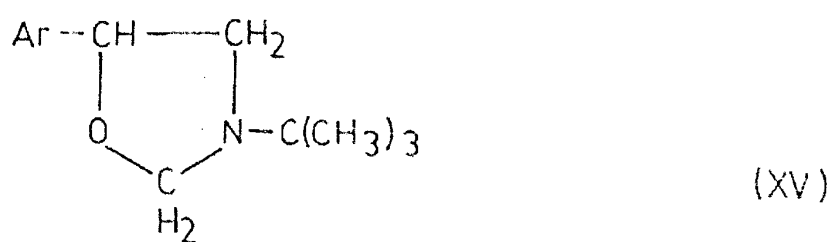
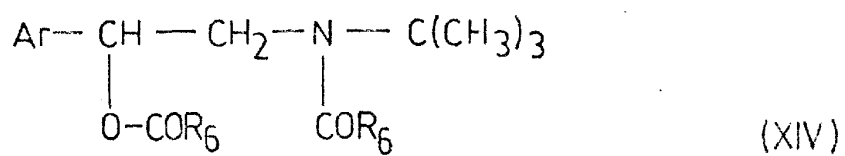
(XI)

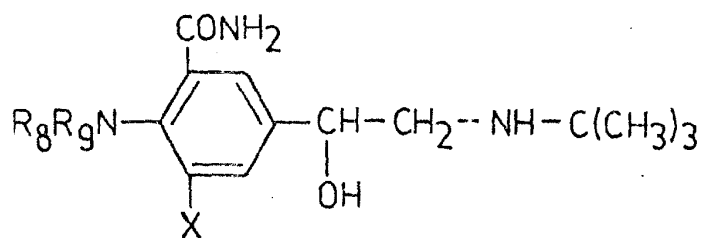


(XII)

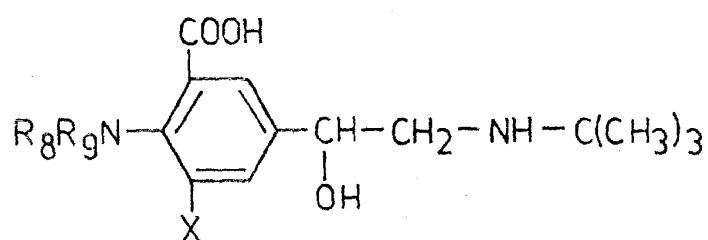


(XIII)

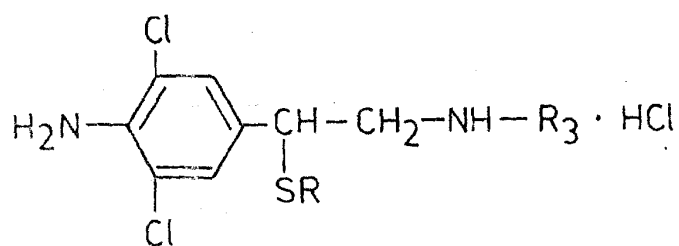




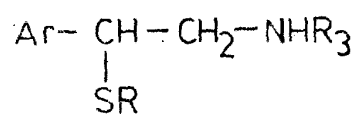
(XIX)



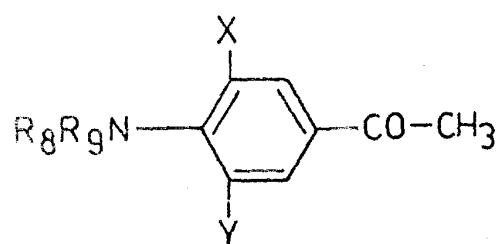
(XX)



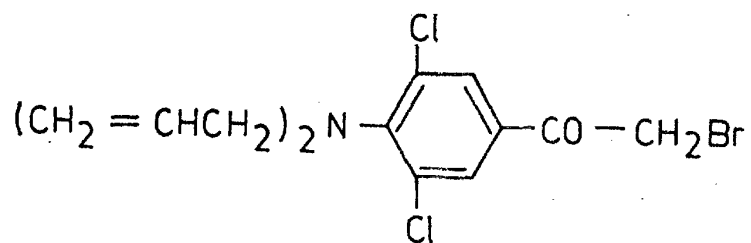
(XXI)



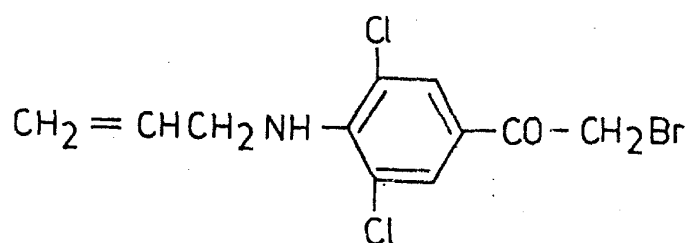
(XXII)



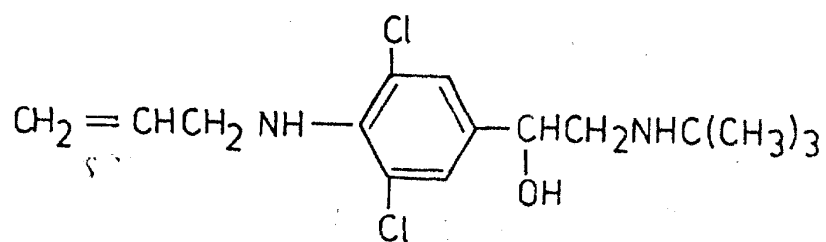
(XXIII)



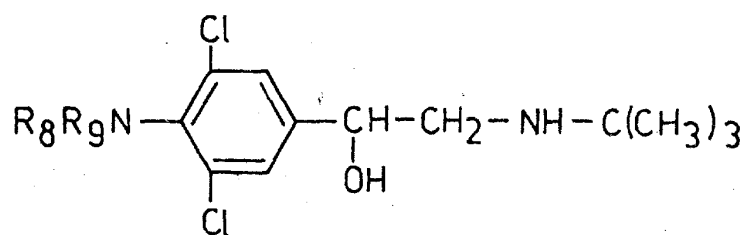
(XXIV)



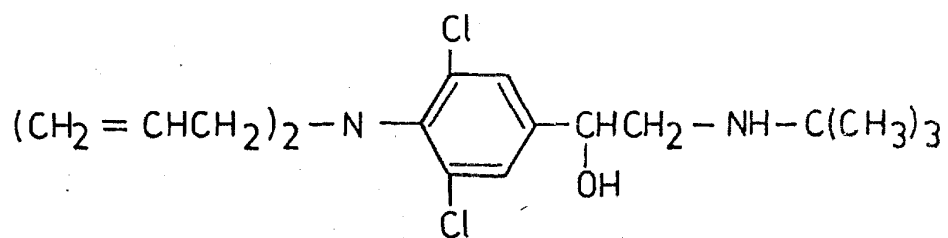
(XXV)



(XXVI)

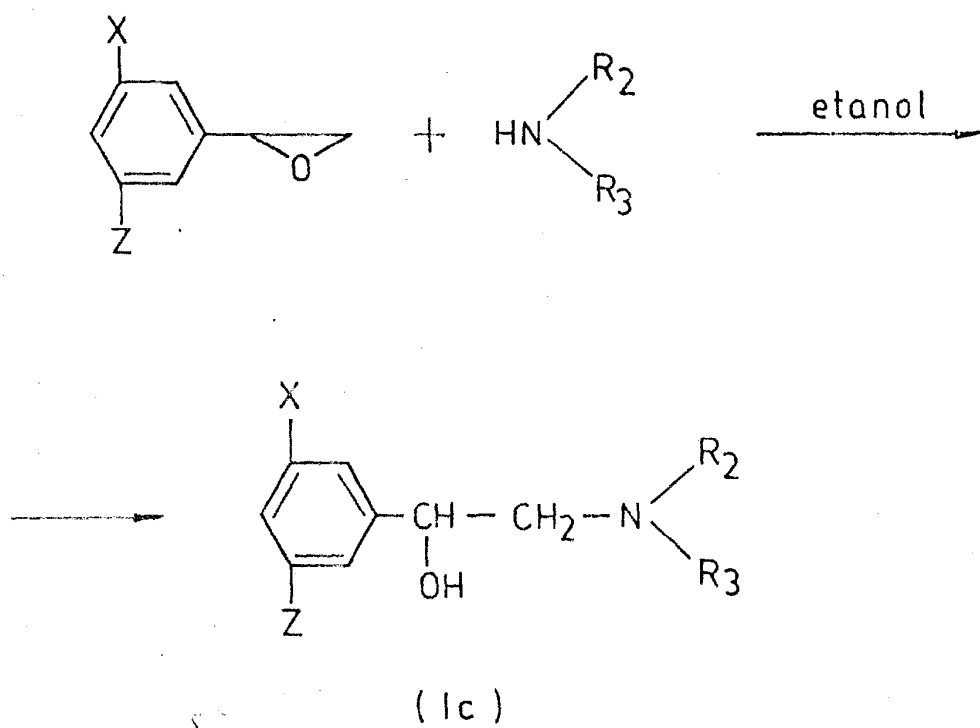


(XXVII)

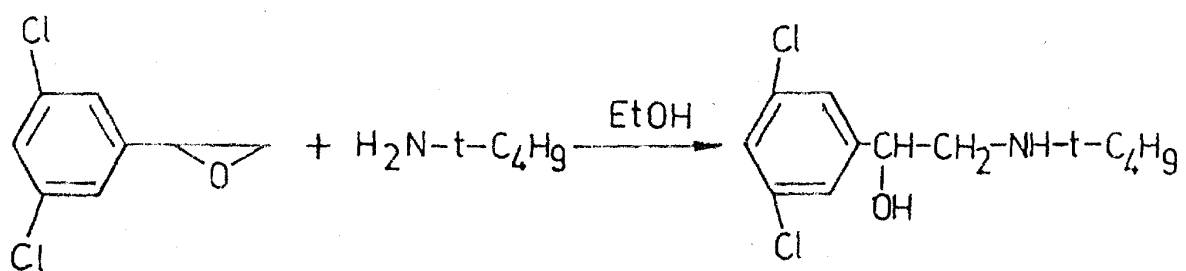


(XXVIII)

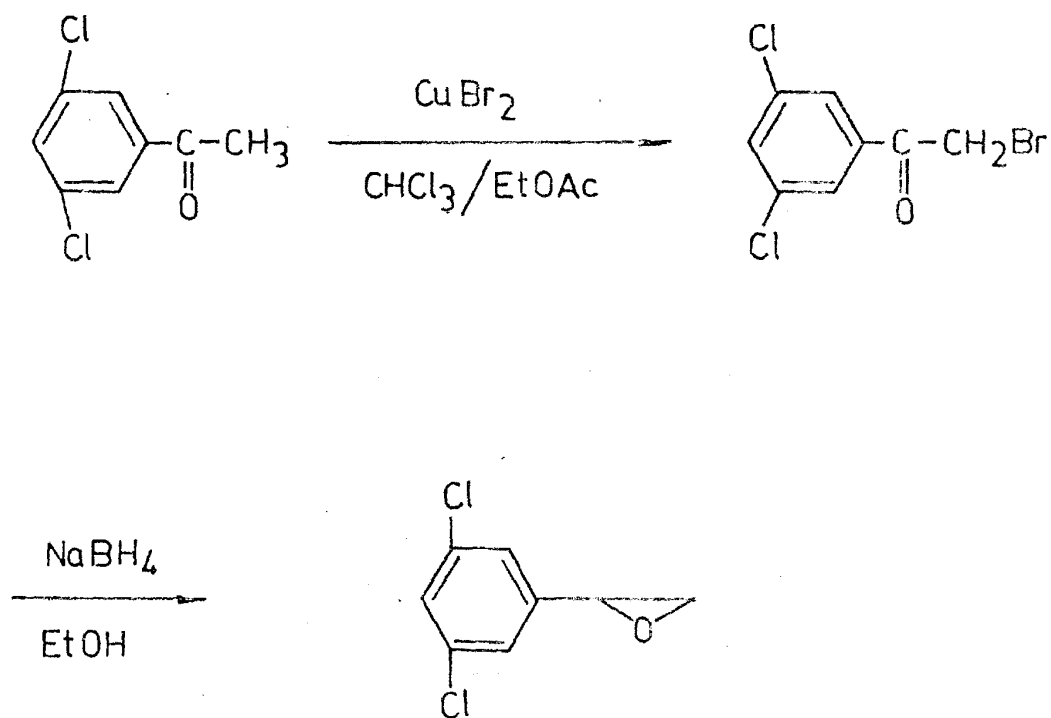
A reakcióvázat



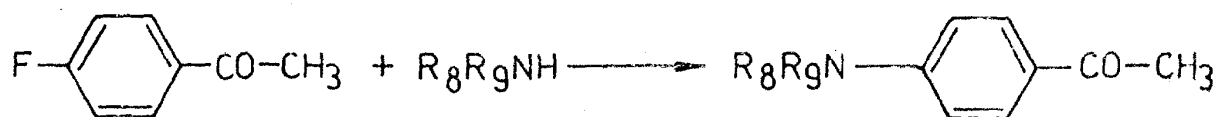
B reakcióvázat



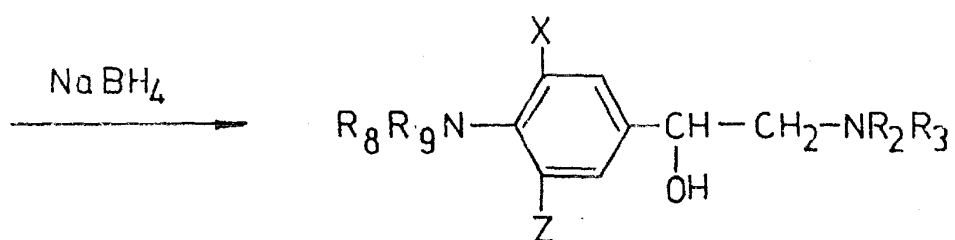
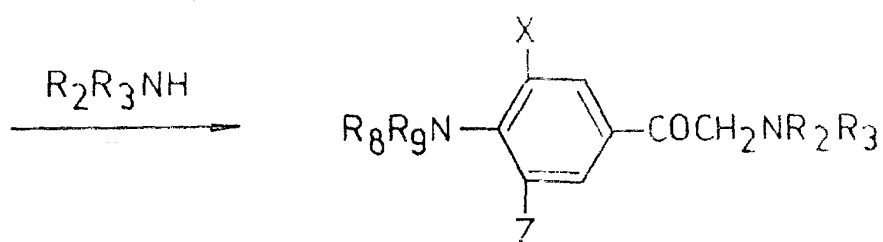
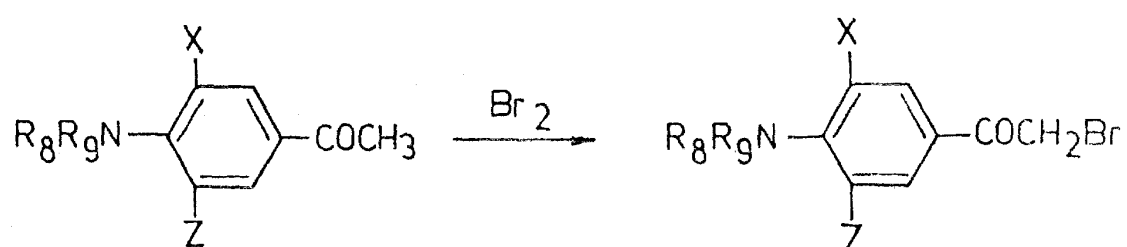
C reakcióvázlat



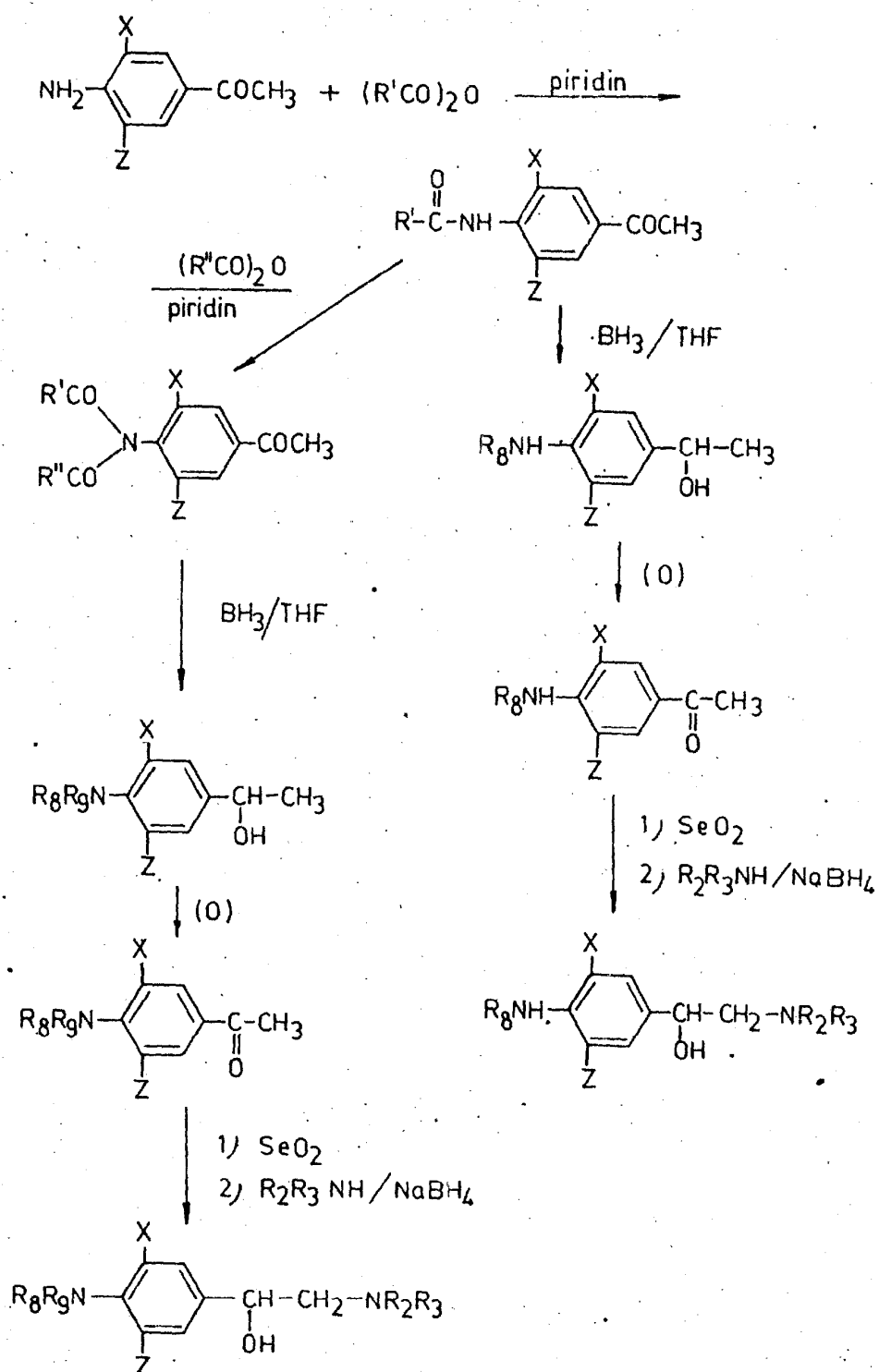
D reakcióvázlat



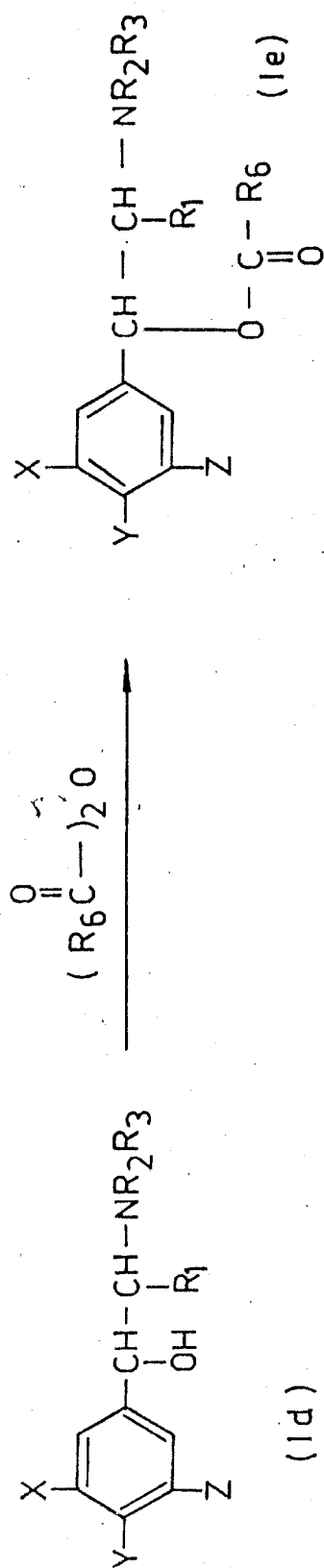
E reakcióvázlat



F reakcióvázlat

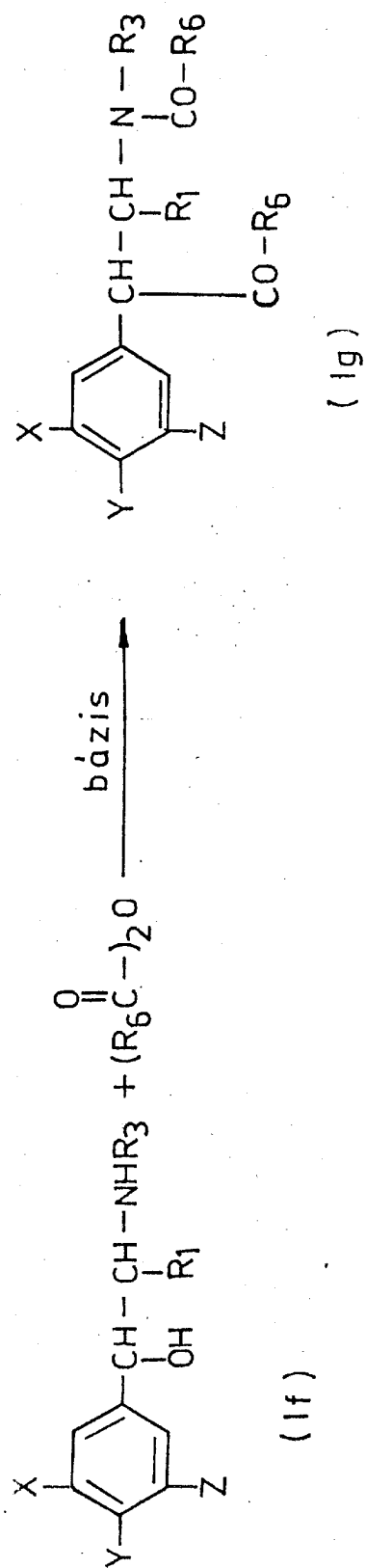


G reakcióvázlat



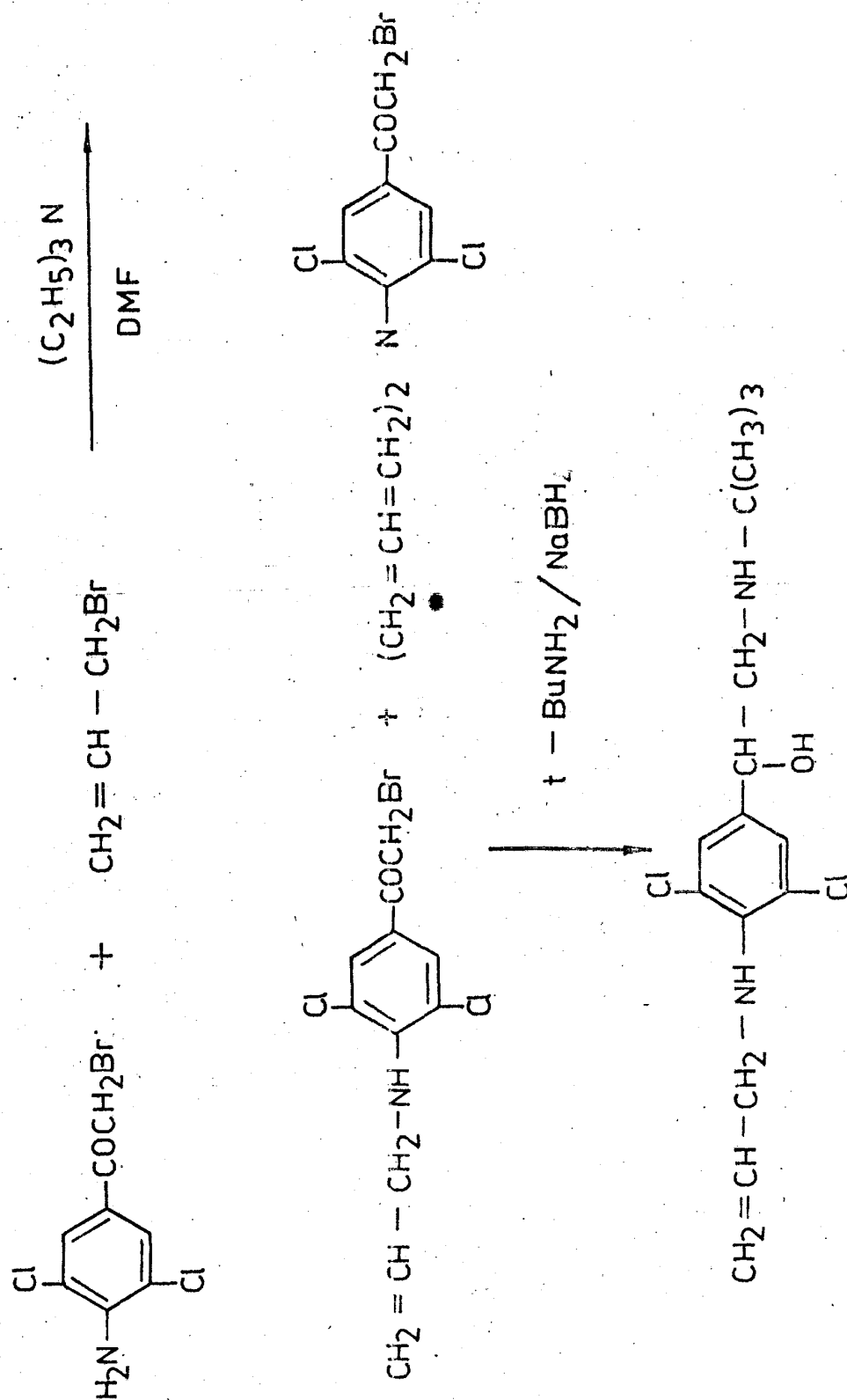
(Id)

H reakcióvázlat



(If)

I. reakcióvázlat

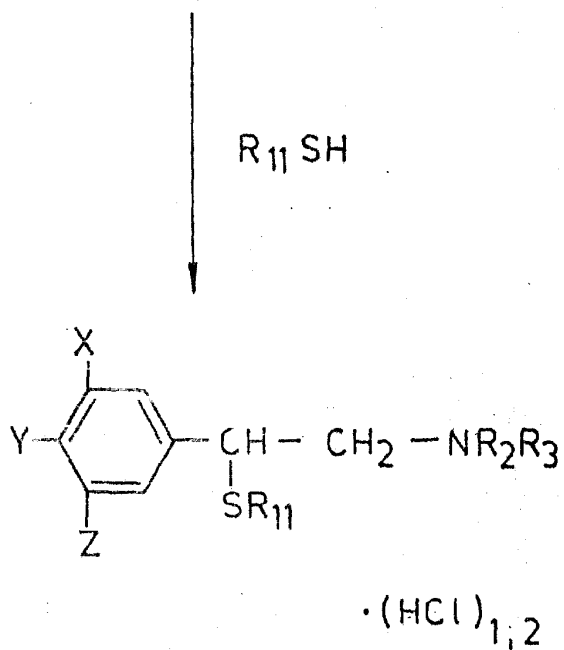
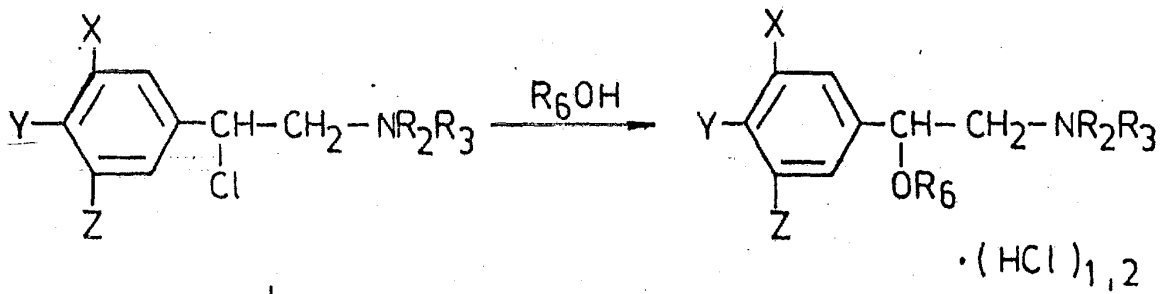
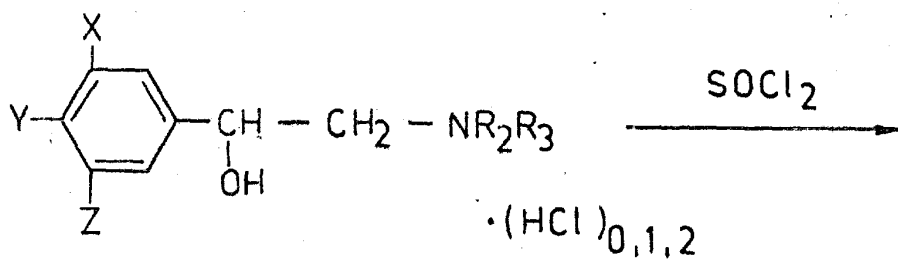


188 686
 NSZO₄: A 23 K 1/16;
 C 07 C 87/28

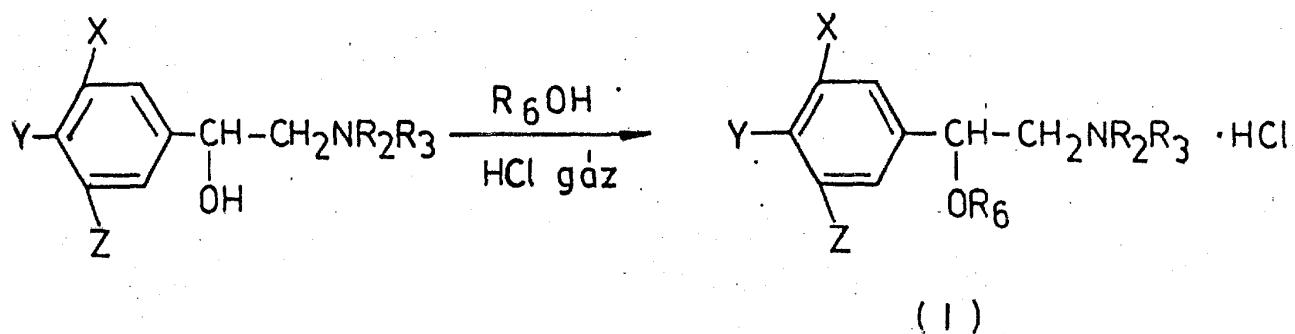
188 686

NSZO₄: A 23 K 1/16;
C 07 C 87/28

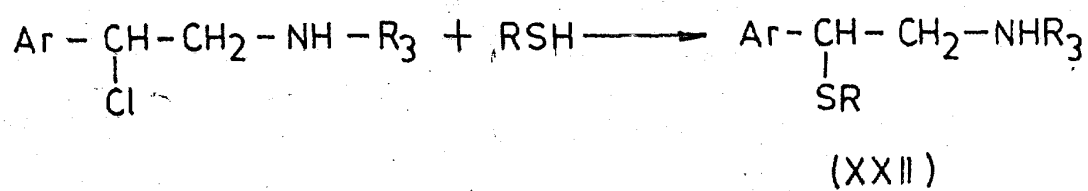
J reakcióvázlat



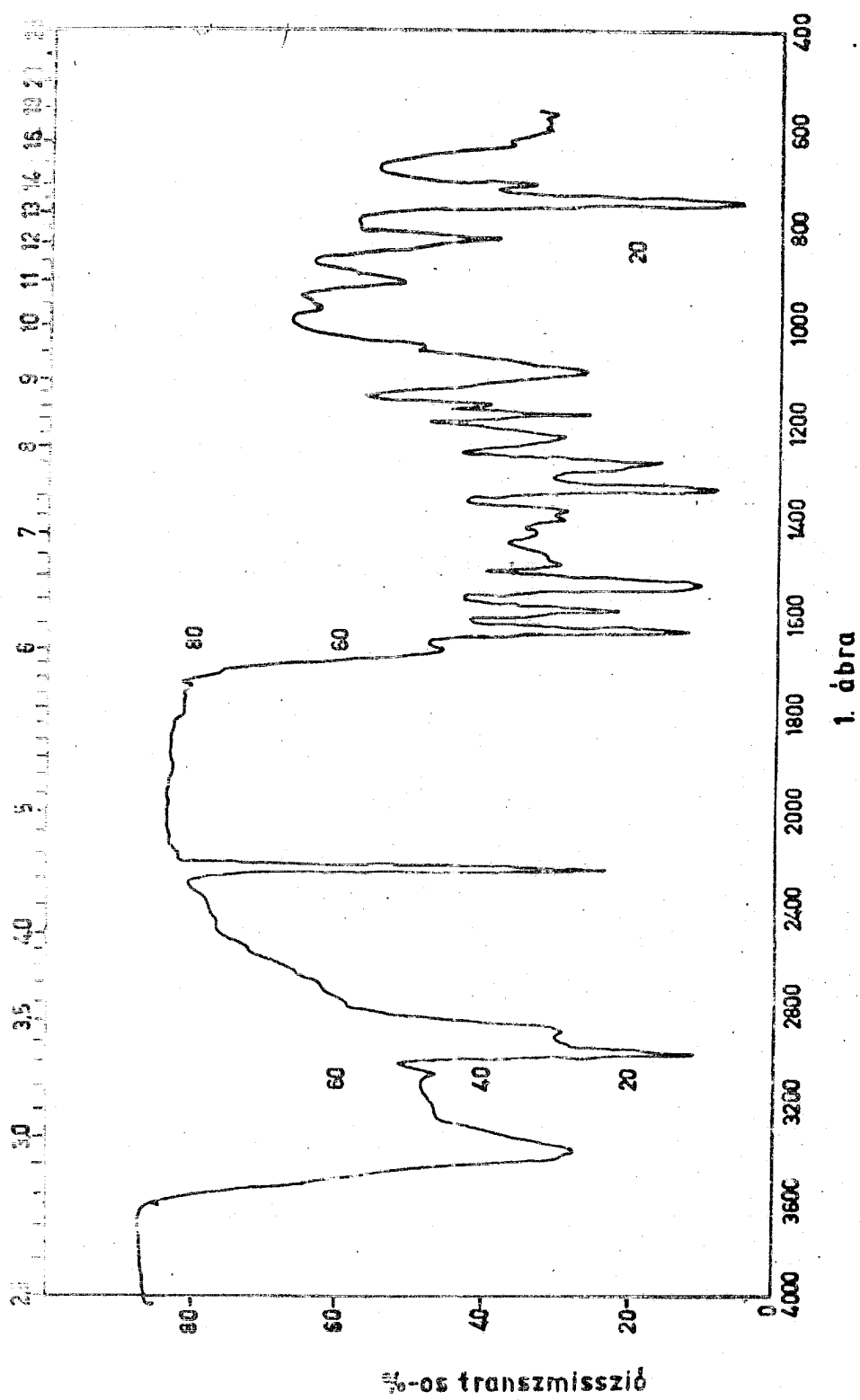
K reakcióvázlat



L reakcióvázlat

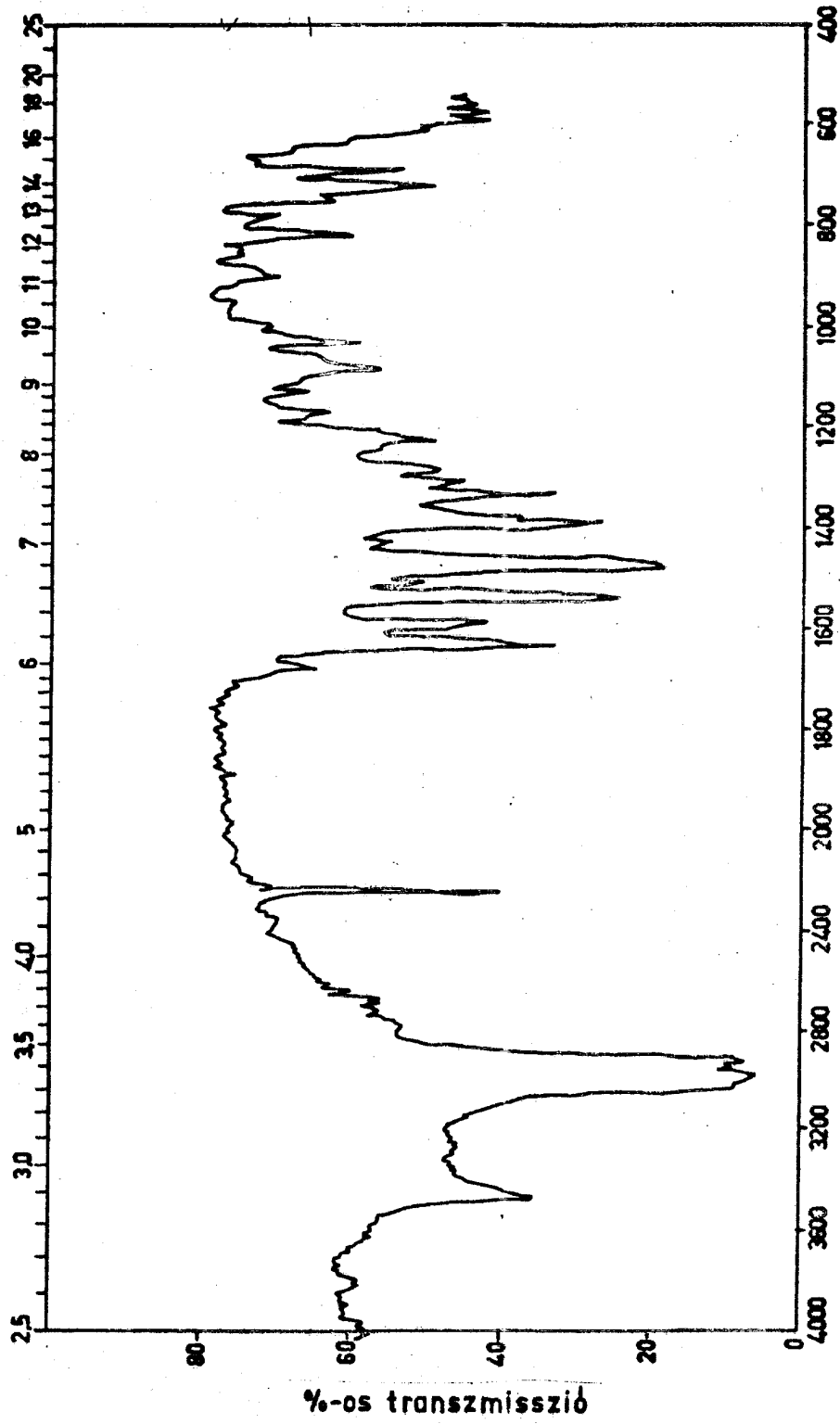


188 686
NSZO₄: A 23 K 1/16;
C 07 C 87/28



188 686

NSZ₄: A 23 K 1/16;
C 07 C 87/28



2. ábra