

(19) HU

MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁGORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATALSZABADALMI
LEÍRÁS

(11) 184 383

A bejelentés napja: (22) 81.02.23.

(21) 431/81

A bejelentés elsőbbsége: (33)
GB(32)
80.02.25.
(8006261)(31)
80.II.10.
(8035997)

A közzététel napja: (41) (42) 83.08.29.

Megjelent: (45) 87.01.09.

Nemzetközi
osztályjelzet:
(51) NSZÖ₃C 07 D 247/00;
C 07 D 249/02;
C 07 D 249/16

Feltaláló(k): (72)

MACHIN Peter James, vegyész, London, GB

Szabadalmaz: (73)

F. Hoffmann-La Roche et Co. AG, Basel, CH

(54)

ELJÁRÁS FENOXI-AMINO-PROPANOL SZÁRMAZÉKOK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás (I) általános képletű helyettesített fenoxi-amino-propanol-származékok és gyógyászati-lag alkalmas savaddíciós sóik előállítására
(mely képletben

R jelentése 1—6 szénatomos alkilcsoport;

X jelentése oxigén- vagy kénatom;

n jelentése 0 vagy 1;

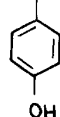
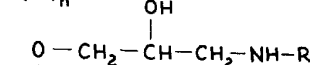
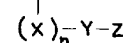
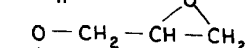
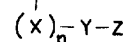
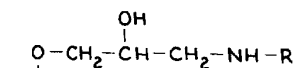
Y jelentése metilén-, etilén- vagy propilén-csoport vagy — amennyiben $n = 0$ — úgy Y az (a) képletű csoport transz-izomerjét is jelentheti, mely csoport a Z csoport-hoz a csillaggal jelölt szénatommal kapcsolódik;

Z jelentése 5-tagú, heteroatomként két vagy három nitrogén-atomot tartalmazó aromás heterociklikus gyűrű, mely az Y csoporthoz egy nitrogénatomon keresztül kapcsolódik és adott esetben halogénatommal, fenil- vagy cianocsoporttal helyettesítve lehet vagy két szomszédos szénatomját egy (b) vagy (c) általános képletű csoport kötheti össze)

oly módon, hogy

a) valamely (II) általános képletű epoxidot (mely képletben X, Y, Z és n jelentése a fent megadott) valamely (III) általános képletű aminnal reagáltatunk (mely képletben R a fenti jelentésű); vagy

b) X helyén oxigénatomot, és Y helyén metilén-, etilén- vagy propilén-csoportot tartalmazó, $n = 1$ jelentésnek megfelelő (I) általános képletű vegyületek előállítása esetén, valamely (IV) általános képletű fenol (mely kép-



(I)

(II)

R-NH₂

(III)

R'-Y'-Z

(V)

letben R jelentése a fent megadott) alkálifém-származékát valamely (V) általános képletű vegyülettel reagáltatjuk (mely képletben R¹ jelentése kilepő csoport; Y¹ jelentése metilén-, etilén- vagy propilén-csoport és Z jelentése a fent megadott); majd

kívánt esetben egy kapott (I) általános képletű vegyületet gyógyszerileg alkalmas savaddíciós sóvá alakítunk.

Az (I) általános képletű új vegyületek a gyógyszerben kardioszelektív β -adrenerg blokkoló és antihipertenzív hatású készítmények hatóanyagaként alkalmazhatók.

Találmányunk új helyettesített fenoxi-amino-propanol-származékok és az e vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására vonatkozik.

Találmányunk tárgya közelebbről eljárás (I) általános képletű új helyettesített fenoxi-amino-propanol-származékok és gyógyszerileg alkalmas savaddíciós sóik előállítására (mely képletben

R jelentése 1–6 szénatomos alkilcsoport;

X jelentése oxigén- vagy kénatom;

n jelentése 0 vagy 1;

Y jelentése metilén-, etilén- vagy propilén-csoport vagy — amennyiben n = 0 — úgy Y az (a) képletű csoport transz-izomerjét is jelentheti és mely csoport a Z-csoporthoz a csillaggal jelölt szénatommal kapcsolódik;

Z jelentése 5-tagú, heteroatomként két vagy három nitrogénatomot tartalmazó aromás heterociklikus gyűrű, mely az Y csoporthoz egy nitrogénatomon keresztül kapcsolódik és adott esetben halogénatommal, fenil- vagy cianocsoporttal helyettesítve lehet vagy két szomszédos szénatomját egy (b) vagy (c) általános képletű csoport kötheti össze).

A 3.723.476 sz. Amerikai Egyesült Államok-beli szabadalmi leírásban hasonló szerkezetű, azonban furil-metoxi-, tienil-metoxi-, tetrahidro-furil-metoxi- vagy piridil-metoxi-csoporttal helyettesített, β -adrenerg blokkoló hatású fenoxi-amino-propanol-származékok kerültek ismertetésre.

A leírásban használt „kis szénatomszámú alkilcsoport” kifejezésen egyenes- vagy elágazóláncú, 1–6, előnyösen 1–4 szénatomos alkilcsoportok értendők (pl. metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil- vagy tercier butil-csoport). A „halogénatom” kifejezés a fluor-, klór-, bróm- és jódatomot öleli fel. A Z helyén levő aromás heterociklikus gyűrű pl. 1-imidazolil-, 1H-1,2,4-triazol-1-il-, 1H-1,2,3-triazol-1-il-, 2H-1,2,3-triazol-2-il-, 1-pirazolil-, 4-halogén-1-pirazolil- (pl. 4-klór-1-pirazolil-), 4-aryl-1-pirazolil- (pl. 4-fenil-1-pirazolil-), 1-benzimidazolil-, 2H-benzotriazol-2-il-, 4,5,6,7-tetrahidro-2H-benzotriazol-2-il-, 1H-indazol-1-il-csoport és más hasonló csoport lehet.

Az (I) általános képletű vegyületek előnyös csoportját képezik az R helyén izopropil- vagy tercier-butil-csoportot, különösen előnyösen izopropil-csoportot, X helyén oxigénatomot és Y helyén metilén-csoportot tartalmazó származékok, melyekben n = 1. Ugyancsak előnyösek a Z helyén 1-imidazolil-, 1H-1,2,4-triazol-1-il-, 2H-1,2,3-triazol-2-il-, 1-pirazolil- vagy 4-halogén-pirazolil-csoportot, különösen előnyösen 2H-1,2,3-triazol-2-il- vagy 4-klór-1-pirazolil-csoportot tartalmazó származékok. Fentiekből következik, hogy az (I) általános képletű vegyületek igen előnyös csoportját képezik az R helyén izopropilcsoportot, X helyén oxigénatomot, Y helyén metilén-csoportot és Z helyén 2H-1,2,3-triazol-2-il- vagy 4-klór-1-pirazolil-csoportot tartalmazó származékok, melyekben n = 1.

Az (I) általános képletű vegyületek különösen előnyös képviselői az alábbi származékok:

- 10 1-izopropilamino-3-[4-[2-(1-pirazolil)-etoxi]-2-propanol];
1-[4-[2-(1-imidazolil)-etoxi]-fenoxi]-3-izopropilamino-2-propanol;
1-[4-[2-(1-benzimidazolil)-etoxi]-fenoxi]-3-izopropilamino-2-propanol;
- 15 1-izopropilamino-3-[4-[2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-etoxi]-fenoxi]-2-propanol;
1-tercier-butilamino-3-[4-[2-(1-pirazolil)-etoxi]-fenoxi]-2-propanol;
1-izopropilamino-3-[4-[3-(1-pirazolil)-propoxi]-fenoxi]-2-propanol;
- 20 1-izopropilamino-3-[4-[3-(1H-1,3,4-triazol-1-il)-propoxi]-fenoxi]-2-propanol;
1-izopropilamino-3-[4-[2-(4-fenil-1-pirazolil)-etoxi]-fenoxi]-2-propanol;
- 25 1-izopropilamino-3-[4-[2-(4-klór-1-pirazolil)-etoxi]-fenoxi]-2-propanol;
1-[4-[2-(1-imidazolil)-etil]-fenoxi]-3-izopropilamino-2-propanol;
1-izopropilamino-3-[4-[2-(1-pirazolil)-etil]-fenoxi]-2-propanol;
- 30 1-izopropilamino-3-[4-[2-(1H-1,2,4-triazolil-1-il)-etil]-fenoxi]-2-propanol;
1-izopropilamino-3-[4-[(1-pirazolil)-metil]-fenoxi]-2-propanol;
- 35 1-[4-[2-(1-imidazolil)-metil]-fenoxi]-3-izopropilamino-2-propanol;
1-[4-[2-(2H-benzotriazol-2-il)-etoxi]-fenoxi]-3-izopropilamino-2-propanol;
1-[4-[2-(4,5,6,7-tetrahidro-2H-benzotriazol-2-il)-etoxi]-fenoxi]-2-propanol;
- 40 1-izopropilamino-3-[4-[3-(1-pirazolil)-propil]-fenoxi]-2-propanol;
transz-1-izopropilamino-3-[4-[3-(1-pirazolil)-1-propenil]-fenoxi]-2-propanol;
- 45 1-izopropilamino-3-[4-[2-(1-pirazolil)-etil-tio]-fenoxi]-2-propanol és
1-[4-[2-(1H-imidazol-1-il)-etoxi]-fenoxi]-3-izopropilamino-2-propanol.
- 50 Az (I) általános képletű vegyületek további különösen előnyös képviselői az alábbi származékok:
1-izopropilamino-3-[4-[2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-etoxi]-fenoxi]-2-propanol;
1-izopropilamino-3-[4-[(1-pirazolil)-metoxi]-fenoxi]-2-propanol;
- 55 1-izopropilamino-3-[4-[(1-pirazolil)-metoxi]-fenoxi]-2-propanol;
1-[4-[2-hidroxi-3-(izopropilamino)-propoxi]-fenoxi-metil]-4-pirazol-karbonitril;
- 60 1-izopropilamino-3-[4-[(1H-1,2,3-triazol-1-il)-metoxi]-fenoxi]-2-propanol és
1-izopropilamino-3-[4-[(1-pirazolil)-metil-tio]-fenoxi]-2-propanol.

Az (I) általános képletű vegyületek különösen kedvező tulajdonságokkal rendelkező képviselői az alábbi származékok:

1-[4-[(4-klór-1-pirazolil)-metoxi]-fenoxi]-3-izopropilamino-2-propanol és
1-izopropilamino-3-[4-[(2H-1,2,3-triazol-2-il)-metoxi]-fenoxi]-2-propanol.

A találmányunk tárgyát képező eljárás szerint az (I) általános képletű helyettesített fenoxi-amino-propanol-származékokat és gyógyszeriatilag alkalmas savaddíciós sóikat oly módon állíthatjuk elő, hogy

a) valamely (II) általános képletű epoxidot (mely képletben X, Y, Z és n jelentése a fent megadott) valamely (III) általános képletű aminnal reagáltatunk (mely képletben R a fenti jelentésű); vagy

b) X helyén oxigénatomot, és Y helyén metilén-, etilén- vagy propilén-csoportot tartalmazó, n = 1 jelentésnek megfelelő (I) általános képletű vegyületek előállítása esetén, valamely (IV) általános képletű fenol (mely képletben R jelentése a fent megadott) alkálifém-származékát (V) általános képletű vegyülettel reagáltatjuk (mely képletben R¹ jelentése kilépő csoport; Y¹ jelentése metilén-, etilén- vagy propilén-csoport és Z jelentése a fent megadott); majd

kívánt esetben egy kapott (I) általános képletű vegyületet gyógyszeriatilag alkalmas savaddíciós sóvá alakítunk.

Az a) eljárás szerint a (II) általános képletű epoxidok és a (III) általános képletű aminok reakcióját önmagában ismert módon végezhetjük el. A (III) általános képletű aminok ismert vegyületek vagy ismert módszerekkel állítjuk elő. A (II) és (III) általános képletű vegyületek reakcióját iners szerves oldószer jelenlétében vagy anélkül végezhetjük el. Reakcióközegként pl. kis szénatomszámú alkanolokat (pl. metanolt, etanolt stb.) alkalmazhatunk. A reakcióközeg szerepét (III) általános képletű amin fölöslege is betöltheti. Az eljárást előnyösen kb. 0 °C és szobahőmérséklet közötti hőmérsékleten végezhetjük el és előnyösen atmoszferikus nyomáson dolgozhatunk.

Az (V) általános képletű kiindulási anyagokban R¹ bármely szokásos kilépő atom vagy csoport lehet, így pl. klóratom, brómatom, kis szénatomszámú alkil-szulfoniloxi-csoport (pl. metán-szulfoniloxi-csoport), aril-szulfonil-csoport (pl. p-toluol-szulfoniloxi-csoport). R¹ előnyösen aril-szulfoniloxi-csoportot, különösen p-toluol-szulfoniloxi-csoportot jelenthet.

A b) eljárás szerint a (IV) általános képletű fenolok alkálifém-származékai és az (V) általános képletű vegyületek reakcióját előnyösen iners szerves oldószerben végezhetjük el. Reakcióközegként pl. dimetil-formamidot, dioxánt, tetrahidrofuránt, előnyösen dimetil-formamidot alkalmazhatunk. A (IV) általános képletű fenol alkálifém-származékát előnyösen in situ képezhetjük a megfelelő fenol-származékból és egy alkálifémből, alkálifém-hidridből vagy alkálifém-amidból — előnyösen alkálifém-hidridből, különösen nátrium-hidridből. A reakciót előnyösen magasabb hőmérsékleten — előnyösen kb. 60 °C-on — végezhetjük el.

Az (I) általános képletű vegyületek aszimmetriás szénatomot tartalmaznak és racém vagy optikailag aktív formában fordulnak elő.

Az (I) általános képletű vegyületeket gyógyszeriatilag alkalmas szerves savakkal (pl. sósav, hidrogén-bromid, kénsav, foszforsav stb.) vagy gyógyszeriatilag alkalmas szer-

ves savakkal (pl. ecetsav, borkősav, citromsav, fumársav, maleinsav, almasav, metánszulfonsav, p-toluol-szulfonsav stb.) képezett sóikká alakíthatjuk.

A találmányunk szerinti a) eljárásnál kiindulási anyagként felhasznált (II) általános képletű epoxidok új vegyületek és előállításuk ugyancsak találmányunk tárgyát képezi. A (II) általános képletű vegyületeket oly módon állíthatjuk elő, hogy valamely (VI) általános képletű fenol (ahol X, Y, Z és n jelentése a fent megadott) alkálifém-származékát epiklórhidrinrel vagy epibrómhidrinrel reagáltatjuk.

A (VI) általános képletű fenol alkálifém-származéka és az epiklórhidrin vagy epibrómhidrin — előnyösen epiklórhidrin — reakcióját a (IV) általános képletű fenol alkálifém-származéka és az (V) általános képletű vegyület reakciójával analóg módon végezhetjük el.

A (VI) általános képletű vegyületek sok képviselője új vegyület és előállításuk szintén találmányunk tárgyát képezi. Ezek előállítása — X, Y és n jelentésétől függően — többféleképpen történhet.

Így pl. az X helyén oxigénatomot és Y helyén etilén- vagy propilén-csoportot tartalmazó, n = 1 jelentésnek megfelelő (VI) általános képletű vegyületek előállítását az A-reakciósémán mutatjuk be. A képletekben Z jelentése a korábbiakban megadott, Y² jelentése etilén- vagy propilén-csoport és Bz jelentése benzilcsoport.

Az A-reakcióséma szerint a (VII) képletű 4-benziloxifenolt egy (X) általános képletű vegyülettel reagáltatjuk (mely képletben Y² a fenti jelentésű). A reakció során egy (VIII) általános képletű vegyületet kapunk (mely képletben Y² és Bz jelentése a fent megadott). A reakciót önmagában ismert módon végezzük el, így pl. vizes-lúgos közegben (pl. vizes alkálifém-hidroxid-oldatban), előnyösen vizes nátrium-hidroxid-oldatban), magasabb hőmérsékleten (pl. mintegy 100 °C-on) dolgozhatunk.

A kapott (VIII) általános képletű vegyületet egy (XI) általános képletű heterociklikus vegyülettel (ahol Z a fenti jelentésű) történő reagáltatással egy (IX) általános képletű vegyülettel alakítjuk (mely képletben Bz, Y² és Z a fenti jelentésű). A reakciót szokásos módszerekkel végezhetjük el, így pl. iners szerves oldószerben (pl. dimetil-formamid stb.), megfelelő alkálifém-bázis (pl. alkálifém-hidrid, mint pl. nátrium-hidrid) jelenlétében dolgozhatunk. A reakciót előnyösen magasabb hőmérsékleten (pl. mintegy 60 °C) végezhetjük el.

A kapott (IX) általános képletű vegyületet végül debenzilezéssel a megfelelő (VIa) általános képletű fenollá alakítjuk (mely képletben Z és Y² a fenti jelentésű). A benzilcsoport lehasítását önmagukban ismert módszerekkel végezhetjük el, pl. hidrogénnel megfelelő katalizátor (pl. palládium-szén stb) jelenlétében vagy hidrogén-bromiddal jégecetben.

Az X helyén oxigénatomot tartalmazó, n = 1 jelentésnek megfelelő (VI) általános képletű fenolokat továbbá oly módon is előállíthatjuk, hogy a (VII) képletű 4-benziloxi-fenol alkálifém-származékát egy (V) általános képletű vegyülettel — előnyösen egy kloriddal — reagáltatjuk, majd a reakcióterméket a (IX) általános képletű vegyületek debenzilezésével analóg módon debenzilezzük.

A B-reakciósémán az Y helyén etilén-csoportot tartalmazó, n = 0 jelentésnek megfelelő (VI) általános képletű fenolok előállítását mutatjuk be. A képletekben Z és Bz jelentése a fent megadott és R² jelentése kis szénatomszámú alkil- vagy aril-csoport.

A (XII) képletű 4-benziloxi-fenetil-alkoholt egy kis szénatomszámú alkil-szulfonil- vagy aril-szulfonil-halogeniddal — előnyösen metán-szulfonil-kloriddal — történő reagáltatással a megfelelő (XIII) általános képletű vegyületté (mely képletben R^2 és Bz jelentése a fent megadott). A reakciót előnyösen iners szerves oldószerben (pl. valamely éter, mint pl. dietiléter), savmegkötőszer (előnyösen valamely szerves bázis, mint pl. piridin) jelenlétében végezhetjük el. A reakciót előnyösen szobahőmérsékletnél alacsonyabb hőmérsékleten — különösen 0 °C körüli hőmérsékleten — hajthatjuk végre.

A kapott (XIII) általános képletű vegyületet egy (XI) általános képletű heterociklikus vegyülettel történő reagáltatással a megfelelő (XIV) általános képletű vegyületté alakítjuk (mely képletben Z és Bz jelentése a fent megadott). A reakciót a (VIII) és (XI) általános képletű vegyületek reagáltatásával analóg módon végezhetjük el.

A (XIV) általános képletű vegyületek debenzilezését a (IX) általános képletű vegyületek debenzilezésével analóg módon végezhetjük el. Ily módon a kívánt (VIb) általános képletű vegyületekhez jutunk.

Az Y helyén propilén-csoportot tartalmazó, $n = 0$ jelentésnek megfelelő (VI) általános képletű fenolok előállítását a C-reakciósémán mutatjuk be. A képletekben Z és Bz jelentése a korábbiakban megadott.

Az első lépésben a (XV) képletű 1-dimetilamino-3-(4-benziloxi-fenil)-propán-3-ont egy (XI) általános képletű heterociklikus vegyülettel történő reagáltatással a megfelelő (XVI) általános képletű vegyületté alakítjuk (mely képletben Z és Bz jelentése a fent megadott). A reakciót szokásos módon — pl. a reakció-komponensek megfelelő alkoholban (pl. n-butanol) történő melegítésével — végezhetjük el. Előnyösen a reakcióelegy visszafolyató hűtő alkalmazása mellett történő forralása közben dolgozhatunk.

A kapott (XVI) általános képletű vegyületet önmagában ismert módon történő reakcióval a megfelelő (XVII) általános képletű vegyületté alakítjuk (mely képletben Z és Bz jelentése a fent megadott). A redukciót pl. alkálifém-borhidridekkel (pl. nátrium-bór-hidriddel), iners szerves oldószer (pl. kis szénatomszámú alkanolok, mint pl. etanol) jelenlétében, szobahőmérséklet körüli hőfokon végezhetjük el.

A (XVII) általános képletű vegyületeket savas közegben végrehajtott katalitikus hidrogénezéssel a kívánt (VIc) általános képletű vegyületekké alakítjuk (mely képletben Z jelentése a fent megadott). A katalitikus hidrogénezést önmagában ismert módon iners szerves oldószerben (pl. kis szénatomszámú alkanolok, mint pl. metanol) pl. szénhordozóra felvitt palládium jelenlétében végezhetjük el. A savas közeget pl. sósavval biztosíthatjuk.

Az Y helyén metilén-csoportot tartalmazó, $n = 0$ jelentésnek megfelelő (VI) általános képletű fenolokat pl. oly módon állíthatjuk elő, hogy 4-hidroxi-benzilalkoholt valamely (XI) általános képletű heterociklikus vegyülettel melegítünk ismert módon (pl. 160 °C körüli hőmérsékleten).

Az X helyén kénatomot tartalmazó, $n = 1$ jelentésnek megfelelő (VI) általános képletű fenolokat pl. oly módon állíthatjuk elő, hogy 4-merkaptó-fenolt valamely (V) általános képletű vegyülettel reagáltatunk.

A 4-merkaptó-fenol és az (V) általános képletű vegyület reakcióját önmagában ismert módon végezhetjük el. A reakciót pl. iners szerves oldószerben (pl. dimetil-formamid stb) megfelelő alkálifém-bázis (pl. valamely alkálifém-

hidrid, mint pl. nátrium-hidrid, vagy alkálifém-karbonát pl. kálium-karbonát) jelenlétében, szobahőmérséklet körül hőfokon végezhetjük el.

5 Az Y helyén (a) képletű csoportot tartalmazó, $n = 0$ jelentésnek megfelelő (VI) általános képletű fenolokat a D-reakciósémán bemutatott eljárással állíthatjuk elő. A képletekben Z és Bz jelentése a fent megadott és Et jelentése etilcsoport.

10 A (XVII) általános képletű vegyületeket (előállításuk a C-reakciósémán leírtak szerint történik) dehidratálással a megfelelő (XVIII) általános képletű vegyületekké alakítjuk (mely képletben Z és Bz jelentése a fent megadott). A dehidratálást oly módon végezhetjük el, hogy a (XVII) általános képletű vegyületet egy kis szénatomszámú alkil-szulfonil-kloriddal vagy aril-szulfonil-kloriddal — előnyösen metán-szulfonil-kloriddal — melegítjük tercier szerves bázis — előnyösen piridin — jelenlétében. A reakció hőmérséklete előnyösen kb. 100 °C.

20 A (XVIII) általános képletű vegyületet ezután etánniollal és bórtrifluorid-dietiléteráttal történő reagáltatással a megfelelő (XIX) általános képletű vegyületté alakítjuk (mely képletben Z és Et jelentése a fent megadott). A reakciót előnyösen szobahőmérséklet körüli hőmérsékleten végezhetjük el.

25 A kapott (XIX) általános képletű vegyületet ezután a megfelelő (XX) általános képletű vegyületté oxidáljuk (mely képletben Z és Et jelentése a fent megadott). Az oxidációt előnyösen szerves persavakkal, iners szerves oldószer jelenlétében végezhetjük el. Szerves persavként előnyösen perecetsavat, perbenzoesavat, halogénezett perbenzoesavakat (előnyösen m-klór-perbenzoesavat), monoperftálsavat stb. alkalmazhatunk. A reakciók között pl. valamely halogénezett szénhidrogén — mint pl. metilén-klorid stb. — lehet.

35 A kapott (XX) általános képletű vegyületet iners szerves oldószerben történő melegítéssel alakítjuk a kívánt (VID) általános képletű fenollá (mely képletben Z jelentése a fent megadott). Iners szerves oldószerként előnyösen aromás szénhidrogéneket — különösen toluolt — alkalmazhatunk. A reakciót előnyösen a reakcióelegy visszafolyató hűtő alkalmazása mellett történő forralás közben végezhetjük el.

40 A (VI) általános képletű fenolok előállításánál felhasznált kiindulási anyagok ismert vegyületek vagy önmagukban ismert módszerekkel állíthatók elő.

45 Az eljárásunk b) változatánál kiindulási anyagként felhasznált (IV) általános képletű fenolok és az (V) általános képletű vegyületek ismertek vagy önmagukban ismert eljárásokkal állíthatók elő.

50 A találmányunk szerinti eljárással előállítható új helyettesített fenoxi-amino-propanol-származékok kardioszelektív β -adrenerg blokkoló aktivitással rendelkeznek és szívbetegségek (pl. angina pectoris és kardiális aritmia) megelőzésére és kezelésére alkalmazhatók. Az (I) általános képletű vegyületek ezenkívül anti-hipertentív készítmények hatóanyagaként is használhatók.

55 Az (I) általános képletű új vegyületek β_1 — és β_2 -adrenoceptorokra kifejtett kardioszelektív β -blokkoló aktivitását standard módszerekkel határozzuk meg. Az egyik teszt során az aktivitást patkányon az izoprenalin által előidézett tachikardia 50 %-os csökkentéséhez és az izoprenalin által előidézett depresszor reagálás 50 %-os csökkentéséhez szükséges dózist (i.v., $\mu\text{g/kg}$) határozzuk meg. Az első érték az ED_{50} (HR), míg a második az ED_{50} (BP). Amennyiben az ED_{50} (BP) érték szignifikánsan nagyobb az

ED₅₀ (HR) értéknél, a teszt-vegyület a β₁-receptorokat szelektívebben blokkolja, mint a β₂-receptorokat (azaz kardioszelektív hatásról beszélhetünk).

Az alábbi táblázatban az (I) általános képletű vegyületek aktivitását az Atenolol néven forgalombahozott, jólismert és általában használatos kardioszelektív β-adrenerg blokkoló szer hatásával hasonlítjuk össze.

I. táblázat

Teszt-vegyület	ED ₅₀ (HR) (μg/kg i. v.)	ED ₅₀ (BP) (μg/kg i. v.)
A	50	6500
B	4	2430
C	11	> 2000
D	14	> 2000
Atenolol	91	2130

Az alábbi teszt-vegyületeket alkalmazzuk:

- A = 1-izopropilamino-3-[4-[2-(1-pirazolil)-etoxi]-fenoxi]-2-propanol-hidrogénmaleát;
 B = 1-[4-[(4-klór-1-pirazolil)-metoxi]-fenoxi]-3-izopropilamino-2-propanol-hidrogénmaleát;
 C = 1-izopropilamino-3-[4-[2H-1,2,3-triazolo-2-il)-metoxi]-fenoxi]-2-propanol-hidroklorid;
 D = 1-izopropilamino-3-[4-[2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-etoxi]-fenoxi]-2-propanol-hidroklorid.

Az (I) általános képletű helyettesített fenoxi-amino-propanol-származékokat a gyógyászatban a hatóanyagot és iners gyógyászati hordozóanyagokat tartalmazó készítmények alakjában alkalmazzhatjuk. Hordozóanyagként iners, szerves vagy szervetlen, enterális (pl. orális) vagy parenterális adagolásra alkalmas anyagok — így pl. víz, zselatin, talkum, keményítő, magnézium-sztearát, gumi arabikum, növényi olajok, polialkilénlikolok, vazelin stb. — alkalmazhatók. A gyógyászati készítmények a gyógyszergyártás önmagukban ismert módszereivel állíthatók elő. A hatóanyagot a szokásos szilárd (pl. tabletta, drazsé, kúp, kapszula stb) vagy folyékony (pl. oldat, szuszpenzió vagy emulzió) alakokban formulázhatjuk. A gyógyászati készítményeket szokásos gyógyszeripari műveleteknek (pl. sterilizálás stb.) vethetjük alá. A készítmények szokásos adjuvánsokat (pl. tartósítók, stabilizáló, nedvesítőszerkezet, puffereket, az ozmózisnyomás változását előidéző sókat stb.) tartalmazhatnak.

Az (I) általános képletű vegyületek napi dózisa felnőtteknél általában kb. 1–10 mg/kg, mely egy vagy több részletben adagolható. Megjegyezzük, hogy a fenti értékek csupán tájékoztató jellegűek és a beadandó dózis különböző tényezőktől (pl. az (I) általános képletű hatóanyag aktivitása, az adagolás módja, a beteg állapota és adottságai) függően, a kezelő orvos előírásainak megfelelően ennél kisebb vagy nagyobb is lehet.

Eljárásunk további részleteit a példákban ismertetjük anélkül, hogy találmányunkat a példákra korlátoznánk.

1. példa

3,16 g (15 millimól) 4-[2-(1-pirazolil)-etoxi]-fenolt 75 ml dimetil-formamidban oldunk és az oldatot 5 percen át 0,72 g (15 millimól) 50%-os ásványolajos nátrium-hidrid diszperzióval keverjük. Ezután 10 ml epiklórhidrint adunk hoz-

zá és az oldatot 60 °C-on 30 percen át keverjük. Az oldószert és az epiklórhidrin fölőslégét vákuumban ledesztilláljuk és a maradékot etilacetát és víz között megosztjuk. A szerves fázist elválasztjuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk, leszűrjük és bepároljuk. A visszamaradó 4,1 g kristályos epoxidot tisztítás nélkül 15 ml izopropilaminnak 100 ml etanollal képezett oldatában oldjuk. A reakcióelegyet egy éjjelen át állni hagyjuk, majd az oldatot szárazra pároljuk és a kristályos terméket 1,74 g (15 millimól) maleinsavnak 100 ml etanollal képezett oldatában oldjuk. Az oldatot szárazra pároljuk és a maradékot izopropanolból átkristályosítjuk. 5,0 g (76,5%) 1-izopropilamino-3-[4-[2-(1-pirazolil)-etoxi]-fenoxi]-2-propanol-hidrogénmaleátot kapunk. Op.: 103–105 °C.

- 15 A kiindulási anyagként felhasznált 4-[2-(1-pirazolil)-etoxi]-fenolt a következőképpen állíthatjuk elő:

a) 125 ml 1,6 n nátrium-hidroxid-oldatot 1 óra alatt erőteljes keverés közben 40 g (0,2 mol) 4-benziloxi-fenol és 71,1 g (0,38 mol) etilén-dibromid elegyéhez adunk 100 °C-on és a keverést 100 °C-on egy éjjelen át folytatjuk. Az elegyet lehűtés után 20%-os vizes nátrium-hidroxid-oldat és dietiléter között megosztjuk. A szerves fázist elválasztjuk, vízzel mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és szárazra pároljuk. A maradék átkristályosítása után 36 g (59%) 1-benziloxi-4-(2-bróm-etoxi)-benzolt kapunk. Op.: 77–80 °C.

b) 1,36 g (20 millimól) pirazolnak 50 ml dimetil-formamiddal képezett oldatát 0,96 g (20 millimól) 50%-os ásványolajos nátrium-hidrid diszperzióval kezeljük és az elegyet 5 percen át keverjük. Ezután 6,14 g (20 millimól) 1-benziloxi-4-(2-bróm-etoxi)-benzolt adunk hozzá és a reakcióelegyet 60 °C-on 0,5 órán át keverés közben melegítjük. Az oldószert vákuumban ledesztilláljuk és a maradékot etilacetát és víz között megosztjuk. A szerves fázist elválasztjuk, vízzel mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. 5,7 g kristályos maradékot kapunk, melyet 250 ml etanolban oldunk és egy éjjelen át atmoszferikus nyomáson szobahőmérsékleten 0,2 g 10%-os palládium-szén katalizátor jelenlétében hidrogénezzük. A katalizátort leszűrjük, a szűrletből az oldószert ledesztilláljuk és a maradékot toluolból átkristályosítjuk. 3,16 g (77,5%) 4-[2-(1-pirazolil)-etoxi]-fenolt kapunk. Op.: 74–77 °C.

- 45 2. példa

Az 1. példa 1. bekezdésében ismertetett eljárást azzal a változtatással végezzük el, hogy kiindulási anyagként 4-[2-(1-imidazolil)-etoxi]-fenolt alkalmazzunk. A kapott 1-[4-[2-(1-imidazolil)-etoxi]-fenoxi]-3-izopropil-amino-2-propanol-bisz-hidrogénmaleát 147–148 °C-on olvad (bomlás, metanolból).

A kiindulási anyagként felhasznált 4-[2-(1-imidazolil)-etoxi]-fenolt (op.: 141–144 °C) az 1. példa b) bekezdésében ismertetett eljárással analóg módon 1-benziloxi-4-(2-bróm-etoxi)-benzol és imidazol reakciójával állítjuk elő.

3. példa

Az 1. példa 1. bekezdésében ismertetett eljárást azzal a változtatással végezzük el, hogy kiindulási anyagként 4-[2-(1-benzimidazolil)-etoxi]-fenolt alkalmazzunk. A kapott 1-[4-[2-(1-benzimidazolil)-etoxi]-fenoxi]-3-izopropil-amino-2-propanol-bisz-hidrogénmaleát 170–173 °C-on olvad (etanoltól).

A kiindulási anyagot a következőképpen állíthatjuk elő:

Az 1. példa b) bekezdésében ismertetett eljárással analóg módon 1-benziloxi-4-(2-bróm-etoxi)-benzol és benzimidazol reakciójával 4-[2-(1-benzimidazolil)-etoxi]-fenolt állítunk elő.

4. példa

Az 1. példa 1. bekezdésében ismertetett eljárással analóg módon 4-[2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-etoxi]-fenolból kiindulva 1-izopropilamino-3-[4-[2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-etoxi]-fenoxi]-2-propanol-dihidrokloridot állítunk elő. Op.: 153–158 °C (izopropanol és etanol elegyből).

A kiindulási anyagot a következőképpen állítjuk elő:

Az 1. példa b) bekezdésében ismertetett eljárással analóg módon 1-benziloxi-4-(2-bróm-etoxi)-benzol és 1H-1,2,4-triazol reakciójával 4-[2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-etoxi]-fenolt állítunk elő.

5. példa

Az 1. példa 1. bekezdésében ismertetett eljárást azzal a változtatással végezzük el, hogy kiindulási anyagként izopropilamin helyett tercier butilamint alkalmazunk. A kapott 1-tercier-butilamino-3-[4-[2-(1-pirazolil)-etoxi]-fenoxi]-2-propanol-hidrogénmaleát 145–148 °C-on olvad (etanolból).

6. példa

Az 1. példa 1. bekezdésében ismertetett eljárással analóg módon 4-[3-(1-pirazolil)-propoxi]-fenolból kiindulva 1-izopropilamino-3-[4-[3-(1-pirazolil)-propoxi]-fenoxi]-2-propanol-hidrogénmaleátot állítunk elő. Op.: 89–91 °C (izopropanolból).

A kiindulási anyag előállítását a következőképpen történhet:

a) Az 1. példa a) bekezdésében ismertetett eljárással analóg módon 4-benziloxi-fenol és 1,3-dibróm-propán reakciójával 1-benziloxi-4-(3-bróm-propoxi)-benzolt állítunk elő. Op.: 49–53 °C (metanolból).

b) Az 1. példa b) bekezdésében ismertetett eljárással analóg módon 1-benziloxi-4-(3-bróm-propoxi)-benzol és pirazol reakciójával 4-[3-(1-pirazolil)-propoxi]-fenolt állítunk elő. Op.: 108–110 °C.

7. példa

Az 1. példa 1. bekezdésében ismertetett eljárással analóg módon 4-[3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-propoxi]-fenolból kiindulva 1-izopropilamino-3-[4-[3-(1H-1,3,4-triazol-1-il)-propoxi]-fenoxi]-2-propanol-dihidrokloridot állítunk elő. Op.: 158–160 °C (etanolból).

A kiindulási anyagot a következőképpen állítjuk elő:

Az 1. példa b) bekezdésében ismertetett eljárással analóg módon 1-benziloxi-4-(3-bróm-propoxi)-benzol (ezt a vegyületet a 6. példa a) bekezdésében leírtak szerint állítjuk elő) és 1H-1,2,4-triazol reakciójával 4-[3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-propoxi]-fenolt állítunk elő. Op.: 141–144 °C.

8. példa

Az 1. példa 1. bekezdésében ismertetett eljárással analóg módon 4-[2-(4-fenil-1-pirazolil)-etoxi]-fenolból kiindulva 1-izopropilamino-3-[4-[2-(4-fenil-1-pirazolil)-etoxi]-fenoxi]-2-propanol-hidrogénmaleátot állítunk elő. Op.: 141–143 °C (izopropanolból).

A kiindulási anyagot a következőképpen állíthatjuk elő:

5,7 g 1-benziloxi-4-[2-(4-fenil-1-pirazolil)-etoxi]-benzolt (ezt a vegyületet az 1. példa b) bekezdésében ismertetett eljárással analóg módon 1-benziloxi-4-(2-bróm-etoxi)-benzol és 4-fenil-pirazol reakciójával állítjuk elő) 20 ml 48%-os jégecetes hidrogén-bromidban 25 °C-on félórán át keverünk. Az oldatot szárazra pároljuk és a maradékot 2 n vizes nátrium-hidroxid-oldat és dietiléter között megosztjuk. A vizes fázist tömény sósavval pH 6 értékre savanyítjuk és etilacetáttal extraháljuk. Az etilacetátos extraktumot mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk és szűrjük. A szűrletet bepároljuk. A maradék toluolos kristályosítása után 3,24 g (75%) 4-[2-(4-fenil-1-pirazolil)-etoxi]-fenolt kapunk. Op.: 146–150 °C.

9. példa

Az 1. példa 1. bekezdésében ismertetett eljárással analóg módon 4-[2-(4-klór-1-pirazolil)-etoxi]-fenolból kiindulva 1-izopropilamino-3-[4-[2-(4-klór-1-pirazolil)-etoxi]-fenoxi]-2-propanol-p-toluolszulfonátot állítunk elő. Op.: 120 °C (etanolból).

A kiindulási anyagot a következőképpen állíthatjuk elő:

A 8. példa 2. bekezdésében ismertetett eljárással analóg módon 1-benziloxi-4-[2-(4-klór-1-pirazolil)-etoxi]-benzol (ezt a vegyületet az 1. példa b) bekezdésében ismertetett eljárással analóg módon 1-benziloxi-4-(2-bróm-etoxi)-benzol és 4-klór-pirazol reakciójával állítjuk elő) kiindulva 4-[2-(4-klór-1-pirazolil)-etoxi]-fenolt állítunk elő. Op.: 105 °C.

10. példa

Az 1. példa 1. bekezdésében ismertetett eljárással analóg módon 2,82 g (15 millimól) 4-[2-(1-imidazolil)-etil]-fenolból kiindulva 5,57 g (69%) 1-[4-[2-(1-imidazolil)-etil]-fenoxi]-3-izopropilamino-2-propanol-bisz-hidrogénmaleátot állítunk elő. Op.: 104–106 °C (izopropanolból).

A kiindulási anyagot a következőképpen állíthatjuk elő:

a) 3,51 g (30,7 millimól) metánszulfonil-kloridnak 5 ml dietiléterrel képezett oldatát félóra alatt keverés közben 7,0 g (30,7 millimól) 4-benziloxi-fenil-etil-alkohol és 20 ml piridin oldatához csepegtetjük 0 °C-on. A keverést 2 órán át folytatjuk, miközben az elegyet szobahőmérsékletre engedjük felmelegedni. Az elegyet 150 ml 2 n sósav és diklórmetán között megosztjuk. A szerves fázist elválasztjuk, vízzel mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A maradékot n-hexánnal eldörzsölve kristályosítjuk. A kristályokat szűrjük és szárítjuk. 8,9 g (95%) 1-benziloxi-4-(metánszulfoniloxi-etil)-benzolt kapunk. Op.: 60–64 °C.

b) 1,93 g (28 millimól) imidazol 100 ml dimetil-formammal képezett oldatát 1,36 g (28 millimól) 50%-os ásványolajos nátrium-hidrid-diszperzióval kezeljük és az elegyet 5 percen át keverjük. Ezután 8,65 g (28 millimól) 1-benziloxi-4-(2-metánszulfoniloxi-etil)-benzolt adunk hozzá és 60 °C-on keverés közben félórán át melegítjük. Az oldószert vákuumban ledesztilláljuk, a maradékot vízben felvesszük, szűrjük, vízzel mossuk és szárítjuk. A kapott szilárd anyagot (7,5 g) 200 ml etanolban oldjuk és az oldatot szobahőmérsékleten atmoszferikus nyomáson 0,2 g 10%-os palládium-szén katalizátor jelenlétében hidrogénezzük. A katalizátort leszűrjük, a szűrletet bepároljuk és a maradékot etanolból átkristályosítjuk. 3,36 g (67%) 4-[2-(1-imidazolil)-etil]-fenolt kapunk. Op.: 158–161 °C.

11. példa

Az 1. példa 1. bekezdésében ismertetett eljárással analóg módon 4-[2-(1-pirazolil)-etil]-fenolból kiindulva 1-izopropilamino-3-[4-[2-(1-pirazolil)-etil]-fenoxi]-2-propanol-p-toluolszulfonátot állítunk elő. Op.: 134–1135 °C (izopropanolból).

A kiindulási anyagot a következőképpen állítjuk elő:

A 10. példa b) bekezdésében ismertetett eljárással analóg módon pirazol és 1-benziloxi-4-(2-metánszulfoniloxi-etil)-benzol reagáltatásával 4-[2-(1-pirazolil)-etil]-fenolt állítunk elő. Op.: 94–95 °C.

12. példa

Az 1. példa 1. bekezdésében ismertetett eljárással analóg módon 4-[2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-etil]-fenolból kiindulva 1-izopropilamino-3-[4-[1H-1,2,4-triazol-1-il)-etil]-fenoxi]-2-propanol-dihidrokloridot állítunk elő. Op.: 173–175 °C (etanolból).

A kiindulási anyagot a következőképpen állítjuk elő:

A 10. példa b) bekezdésében ismertetett eljárással analóg módon 1H-1,2,4-triazol és 1-benziloxi-4-(2-metánszulfoniloxi-etil)-benzol reakciójával 4-[2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-etil]-fenolt állítunk elő.

13. példa

Az 1. példa 1. bekezdésében ismertetett eljárással analóg módon 3,3 g 4-[(1-pirazolil)-metil]-fenolból kiindulva 4,0 g (54%) 1-izopropilamino-3-[4-[(1-pirazolil)-metil]-fenoxi]-2-propanol-hidrogénmaleátot állítunk elő. Op.: 103–105 °C (izopropanolból).

A kiindulási anyagot a következőképpen állítjuk elő:

4,96 g (40 millimól) 4-hidroxi-benzilalkoholt és 2,72 g (40 millimól) pirazolt 160 °C-on 30 percen át melegítünk. A kapott szilárd anyagot lehűtjük és 150 ml forrásban levő toluolban oldjuk. A kapott oldatot a jelenlevő kevés fekete kátránytól dekantálással elválasztjuk és szárazra pároljuk. A maradék etilacetátos átkristályosítása után 3,3 g (47%) 4-[(1-pirazolil)-metil]-fenolt kapunk. Op.: 113–115 °C.

14. példa

Az 1. példa 1. bekezdésében ismertetett eljárással analóg módon 4-[(1-imidazolil)-metil]-fenolból kiindulva 1-[4-[(1-imidazolil)-metil]-fenoxi]-3-izopropilamino-2-propanol-bisz-hidrogénoxalátot állítunk elő. Op.: 105–107 °C (metanolból).

A kiindulási anyagot a következőképpen állítjuk elő:

A 13. példa 2. bekezdésében ismertetett eljárással analóg módon 4-hidroxi-benzilalkohol és imidazol reakciójával 4-[(1-imidazolil)-metil]-fenolt állítunk elő.

15. példa

Az 1. példa 1. bekezdésében ismertetett eljárással analóg módon 1,26 g 4-[2-(2H-benzotriazol-2-il)-etoxi]-fenolból kiindulva 1,23 g (62%) 1-[4-[2-(2H-benzotriazol-2-il)-etoxi]-fenol]-3-izopropilamino-2-propanol-hidrokloridot állítunk elő. Op.: 175–176 °C (metanolból).

A kiindulási anyagot a következőképpen állítjuk elő:

a) 59,5 g (50 millimól) benzotriazol és 100 ml dimetilformamid oldatát 2,40 g (50 millimól) 50%-os ásványolajos nátrium-hidrid diszperzióval kezeljük és az elegyet 5 percen át keverjük. Ezután 15,35 g (50 millimól), az la) példában leírt módon előállított 1-benziloxi-4-(2-brom-etoxi)-benzolt adunk hozzá és a reakcióelegyet keverés közben 20 percen át 60 °C-on keverjük. Az oldószert vákuumban ledesztilláljuk és a maradékot víz és etilacetát kö-

zött megosztjuk. A szerves fázist elválasztjuk, vízzel mosuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. 17,5 g kristályos maradékot nyerünk, melyet szilikagélén kromatografálunk és 10% etilacetátot tartalmazó hexán-etilacetát eleggyel eluálunk. Az eluátum bepárlása után kapott maradék etanolos átkristályosítása után 6,18 g 1-benziloxi-4-[2-(2H-benzotriazol-2-il)-etoxi]-benzolt kapunk. Op.: 105–107 °C.

b) 3,1 g (8,9 millimól) 1-benziloxi-4-[2-(2H-benzotriazol-2-il)-etoxi]-benzolt 48%-os ecetsavas hidrogén-bromiddal a 8. példa 2. bekezdésében ismertetett eljárással analóg módon debenzilezünk. 1,26 g (55%) 4-[2-(2H-benzotriazol-2-il)-etoxi]-fenolt kapunk. Op.: 98 °C (izopropanolból).

16. példa

Az 1. példa 1. bekezdésében ismertetett eljárással analóg módon 2,8 g 4-[2-(4,5,6,7-tetrahidro-2H-benzotriazol-2-il)-etoxi]-fenolból kiindulva 3,15 g 1-[4-[2-(4,5,6,7-tetrahidro-2H-benzotriazol-2-il)-etoxi]-fenoxi]-3-izopropilamino-2-propanol-hidrokloridot állítunk elő. Op.: 157–158 °C (acetonitrilből).

A kiindulási anyagot a következőképpen állítjuk elő:

5,5 g (16 millimól) 1-benziloxi-4-[2-(2H-benzotriazol-2-il)-etoxi]-benzolt (ezt a vegyületet a 15. példa a) bekezdése szerint állítjuk elő) az 1. példa b) bekezdésében ismertetett eljárással analóg módon a hidrogénfelvétel abbamaradásáig hidrogénezzük. 2,8 g (69%) 4-[2-(4,5,6,7-tetrahidro-2H-benzotriazol-2-il)-etoxi]-fenolt kapunk. Op.: 93 °C (toluolból).

17. példa

Az 1. példa 1. bekezdésében ismertetett eljárással analóg módon 8,5 g 4-[3-(1-pirazolil)-propil]-fenolból kiindulva 10,90 g (60%) 1-izopropilamino-3-[4-[3-(1-pirazolil)-propil]-fenoxi]-2-propanol-hidrogénmaleátot állítunk elő. Op.: 126–130 °C (izopropanolból).

A kiindulási anyagot a következőképpen állíthatjuk elő:

a) 20 g (71 millimól) 1-dimetilamino-3-(4-benziloxi-fenil)-propán-3-on és 6,8 g (100 millimól) pirazol 250 ml n-butanollal képezett elegyét 15 órán át visszafolyató hűtő alkalmazása mellett forraljuk, majd az oldatot szárazra pároljuk. A maradékot etilacetát és víz között megosztjuk. A szerves fázist elválasztjuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A maradék etilacetátos átkristályosítása után 15,1 g (70%) 1-(1-pirazolil)-3-(4-benziloxi-fenil)-propán-3-ont kapunk. Op.: 111–114 °C.

b) Az előző bekezdés szerint kapott ketont 500 ml etanolban oldjuk és az oldatot szobahőmérsékleten 2,0 g nátrium-bór-hidriddel 16 órán át keverjük. Az oldószert ledesztilláljuk és a maradékot diklór-metán és víz között megosztjuk. A szerves fázist nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. 14,9 g (98%) 1-benziloxi-4-[1-hidroxi-3-(1-pirazolil)-propil]-benzolt kapunk. Op.: 80–85 °C.

c) Az előző bekezdés szerint kapott alkoholt 600 ml etanolban — mely 8 ml tömény sósavat tartalmaz — oldjuk és az oldatot 0,4 g 10%-os palládium-szén katalizátor jelenlétében atmoszferikus nyomáson és szobahőmérsékleten hidrogénezzük. A katalizátort leszűrjük, a szűrletet bepároljuk és a maradékot etilacetát és telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldat között megosztjuk. A szerves fázist elválasztjuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. Színtelen olaj alakjában 8,5 g (87%) 4-[3-(1-pirazolil)-propil]-fenolt kapunk, melyet további tisztítás nélkül felhasználhatunk a további átalakításhoz.

18. példa

113 mg (0,5 millimól) 1-izopropilamino-3-(4-hidroxi-fenoxi)-2-propanol és 1 ml dimetil-formamid oldatát 24 mg (0,5 millimól) 50%-os ásványolajos nátrium-hidrid-diszperzióval kezeljük és az elegyet 5 percen át keverjük. Ezután 133 mg (0,5 millimól) 1-[2-(p-toluolszulfoniloxi)-etil]-pirazolt adunk hozzá és a reakcióelegyet keverés közben 20 percen át 60 °C-on keverjük, majd szárazra pároljuk. A maradékot 2 n nátrium-hidroxid-oldat és diklórmetán között megosztjuk. A szerves fázist elválasztjuk, vízzel alaposan kimossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A kapott kristályos 1-izopropilamino-3-{4-[2-(1-pirazolil)-etoxi]-fenoxi}-2-propanol maleátjává (154 mg, 71%) alakítjuk. A só az 1. példa 1. bekezdése szerint előállított termékkel azonos.

A kiindulási anyagként felhasználható 1-[2-(p-toluolszulfoniloxi)-etil]-pirazolt a következőképpen állíthatjuk elő:

a) 34 g (0,5 mól) pirazolt és 50 g (0,57 mól) etilén-karbonátot 160 °C-on 1 órán át melegítünk. A keletkező 1-(2-hidroxi-etil)-pirazolt magas vákuumban közvetlenül kidesztilláljuk az elegyből: fp.: 80–85 °C/0,5 Hgmm. Ki-termelés: 52 g (93 %).

b) 50 g (0,45 mól) 1-(2-hidroxi-etil)-pirazol és 500 ml piridin oldatához 20 perc alatt részletekben 85,05 g (0,45 mól) p-toluol-szulfonil-kloridot adunk. A reakcióelegyet 25 °C-on 2 órán át keverjük, az oldószert ledesztilláljuk és a maradékot tömény sósav és dietiléter között megosztjuk. A vizes fázist telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal óvatosan meglúgosítjuk, majd etilacetáttal extraháljuk. Az extraktumot 1 n sósavval és vízzel mossuk, elválasztjuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A kapott alacsony olvadáspontú szilárd maradékot dietiléterrel –30 °C-on eldörzsöljük és a kristályokat leszűrjük. 46 g (39 %) 1-[2-(p-toluolszulfoniloxi)-etil]-pirazolt kapunk. Op.: 37–39 °C.

19. példa

Az 1. példa 1. bekezdésében ismertetett eljárással analóg módon 0,55 g 4-[3-(1-pirazolil)-prop-1-enil]-fenolból kiindulva 0,76 g (64 %) transz-1-izopropilamino-3-{4-[3-(1-pirazolil)-1-propenil]-fenoxi}-2-propanol-hidrogénmaleátot kapunk. Op.: 121–125 °C (izopropanolból).

A kiindulási anyagot a következőképpen állítjuk elő:

a) 8,8 g (28,5 millimól) 1-benziloxi-4-[1-hidroxi-3-(1-pirazolil)-propil]-benzol és 3,27 g metánszulfonil-klorid piridinnel képezett elegyét 15 órán át visszafolyatósító hűtő alkalmazása mellett forraljuk, majd ekvivalens mennyiségű további (3,27 g) metánszulfonil-kloridot adunk hozzá és a reakcióelegyet további 15 órán át visszafolyatósító hűtő alkalmazása mellett forraljuk. A piridint ledesztilláljuk és a maradékot etilacetát és víz között megosztjuk. A szerves fázist elválasztjuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk és szűrjük. A szűrletet bepároljuk és a maradékot metil-ciklohexánból átkristályosítjuk. 4,8 g (58 %) 1-benziloxi-4-[3-(1-pirazolil)-prop-1-enil]-benzolt kapunk. Op.: 91–93 °C.

b) 4,51 g (15,5 millimól) 1-benziloxi-4-[3-(1-pirazolil)-prop-1-enil]-benzolt 25 ml etán-tiol és 25 ml bórt trifluorid-dietiléterát elegyében oldunk és a reakcióelegyet 25 °C-on 45 percen át keverjük. A tiol főlegét ledesztilláljuk és a maradékot etilacetát és víz között megosztjuk. A szerves fázist elválasztjuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk és szűrjük. A szűrletet bepároljuk, a maradékot szilikagélen kromatografáljuk és kloroformmal eluáljuk. Az eluátum bepárlása után 3,5 g (86 %) 4-[1-etiltio-3-(1-pirazolil)-propil]-fenolt kapunk olaj alakjában.

8

c) 3,5 g 4-[1-etiltio-3-(1-pirazolil)-propil]-fenolt 100 ml diklórmetánban oldunk és az oldatot negyedórán át 2,81 g m-klor-perbenzoesavval keverjük. A reakcióelegyet telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mossuk, a diklórmetános réteget elválasztjuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk és szűrjük. A szűrlet bepárlása után 3,5 g megfelelő szulfoxidot kapunk, melyet 100 ml toluolban oldunk. Az oldatot 24 órán át visszafolyatósító hűtő alkalmazása mellett forraljuk, majd szárazra pároljuk. A maradékot szilikagélen kromatografáljuk és 9:1 arányú kloroform-hexán eleggyel eluáljuk. Az eluátum bepárlása után 0,55 g (22 %) 4-[3-(1-pirazolil)-prop-1-enil]-fenolt kapunk sárga kristályos szilárd anyag alakjában. Op.: 146–152 °C.

20. példa

Az 1. példa 1. bekezdésében ismertetett eljárással analóg módon 2,6 g 4-[2-(1-pirazolil)-etil-tio]-fenolból kiindulva 2,45 g (46 %) 1-izopropilamino-3-{4-[2-(1-pirazolil)-etil-tio]-fenoxi}-2-propanol-hidrogénmaleátot állítunk elő. Op.: 84–86 °C.

A kiindulási anyagot a következőképpen állíthatjuk elő: 3,15 g (25 millimól) 4-merkaptó-fenol 75 ml dimetil-formammiddal képezett oldatát 1,2 g (25 millimól) 50 %-os ásványolajos nátrium-hidrid-diszperzióval kezeljük és az elegyet 5 percen át keverjük. Ezután 6,65 g (25 millimól) 1-(2-p-toluolszulfoniloxi-etil)-pirazol és 20 ml dimetil-formamid oldatát adjuk hozzá és a reakcióelegyet szobahőmérsékleten 3 órán át keverjük. Az oldószert ledesztilláljuk és a maradékot etilacetát és víz között megosztjuk. A szerves fázist elválasztjuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk és szűrjük. A szűrletet bepároljuk és a szilárd maradékot toluolból átkristályosítjuk. 2,6 g (47 %) 4-[2-(1-pirazolil)-etil-tio]-fenolt kapunk. Op.: 87–91 °C.

21. példa

Az 1. példa 1. bekezdésében ismertetett eljárással analóg módon 1,90 g 4-[2-(1H-indazol-1-il)-etoxi]-fenolból kiindulva 1,50 g (49 %) 1-[4-[2-(1H-indazol-1-il)-etoxi]-fenoxi]-3-izopropilamino-2-propanol-hidrokloridot állítunk elő. Op.: 121–123 °C (etilacetátból).

A kiindulási anyagot a következőképpen állítjuk elő: a) 2,95 g (25 millimól) indazolt 7,68 g (25 millimól) 1-benziloxi-4-(2-bróm-etoxi)-benzollal reagáltatunk (utóbbi vegyület az 1a) példában leírt módon állítható elő) a 15a) példában ismertetett eljárással analóg módon. 4,5 g (52 %) 1-benziloxi-4-[2-(1H-indazol-1-il)-etoxi]-benzolt kapunk. Op.: 81–82 °C (hexánból).

b) Az előző bekezdés szerint előállított benziloxi-vegyületet 48 %-os jégecetes hidrogén-bromiddal a 8. példa 2. bekezdésében ismertetett eljárással analóg módon debenzilezzük. 1,9 g (58 %) 4-[2-(1H-indazol-1-il)-etoxi]-fenolt kapunk. Op.: 124–125 °C (toluolból).

22. példa

Az 1. példa 1. bekezdésében ismertetett eljárással analóg módon 5,1 g 4-[2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-etoxi]-fenolból kiindulva 4,50 g (51 %) 1-izopropilamino-3-{4-[2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-etoxi]-fenoxil}-2-propanol-hidrokloridot állítunk elő. Op.: 122 °C (etilacetátból).

60 A kiindulási anyag előállítása a következőképpen történhet:

a) 5,0 g (72,5 millimól) 1,2,3-triazolt 22,25 g (72,5 millimól) 1-benziloxi-4-(2-bróm-etoxi)-benzollal (ezt a vegyületet az 1a) példában ismertetett eljárással analóg módon állítjuk elő) reagáltatunk a 15a) példában leírtakkal analóg

módon. 21,6 g szilárd anyagot kapunk, mely az izomerek keverékéből áll. A kapott szilárd anyagot forrásban levő petroléterrel (fp.: 60–80 °C) extraháljuk, az extraktumot szűrjük és a szűrletet lehűtéssel kristályosítjuk. 9,54 g (45%) 1-benziloxi-4-[2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-etoxi]-benzolt kapunk. Op.: 97–100 °C.

b) Az előző bekezdés szerint előállított benziloxi-vegyületet az 1b) példában leírt eljárással analóg módon katalitikus hidrogénezéssel debenzilezzük, 5,3 g (81%) 4-[2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-etoxi]-fenolt kapunk. Op.: 63–66 °C (dietiléterből).

23. példa

675 mg (3 millimól) 1-izopropilamino-3-(4-hidroxi-fenoxi)-2-propanol és 6 ml dimetil-formamid oldatát 288 mg (6 millimól) 50%-os ásványolajos nátrium-hidrid-diszperzióval kezeljük és az elegyet 5 percen át keverjük. Ezután 459 mg (3 millimól) 1-(klór-metil)-pirazol-hidrokloridot adunk hozzá és a reakcióelegyet 60 °C-on félórán át keverjük, majd szárazra pároljuk. A maradékot 2 n nátrium-hidroxid-oldat és diklórmétán között megosztjuk. A szerves fázist elválasztjuk, vízzel alaposan kimoszuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A maradékot az 1. példa 1. bekezdésében ismertetett eljárással analóg módon maleinsavval reagáltatjuk. 700 mg (56%) 1-izopropilamino-3-{4-[1-pirazolil]-metoxi}-fenoxi-2-propanol-hidrogénmaleátot kapunk. Op.: 84–87 °C (izopropanolból).

24. példa

A 18. példában ismertetett eljárással analóg módon 3,02 g 1-(klór-metil)-4-klór-pirazolból kiindulva 5,6 g (61%) 1-[4-[(4-klór-1-pirazolil)-metoxi]-fenoxi]-3-izopropilamino-2-propanol-hidrogénfumarátot állítunk elő. Op.: 82–85 °C (etanolból). A megfelelő hidrogénoxalát 71–75 °C-on olvad (bomlás, acetonnitrilből).

A kiindulási anyagként felhasznált 1-(klór-metil)-4-klór-pirazolt a következőképpen állíthatjuk elő:

a) 7,0 g (68,3 millimól) 4-klór-pirazol és 10,5 ml 40%-os formalin-oldat 70 ml tetrahidrofuránnal képezett elegyét 25 °C-on 2 órán át állni hagyjuk. Az oldatot szárazra pároljuk és a maradékot víz és diklórmétán között megosztjuk. A vi-
zes fázist 8x100 ml diklórmétánnal extraháljuk, az extraktumokat egyesítjük, nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A maradék 1:1 arányú toluol-hexán elegyből történő átkristályosítása után 6,8 g (75%) 1-(hidroxi-metil)-4-klór-pirazolt kapunk. Op.: 68–71 °C.

b) 2,65 g (19,9 millimól) 1-(hidroxi-metil)-4-klór-pirazol 20 ml diklórmétánnal képezett oldatát 0 °C-on 3 ml tionil-klorid és 10 ml diklórmétán oldatához csepegtetjük. A reakcióelegyet 1 órán át 0 °C-on keverjük, majd 25 °C-on 2 órán keresztül állni hagyjuk. Az oldatot szárazra pároljuk és a maradékot dietiléterben felvesszük. A jelenlevő kevés szilárd anyagot kiszűrjük és a szűrletet bepároljuk. Olaj alakjában 2,8 g (93%) 1-(klór-metil)-4-klór-pirazolt kapunk.

25. példa

A 18. példában ismertetett eljárással analóg módon 1-(klór-metil)-4-ciano-pirazolból kiindulva 2,4 g (48%) 1-[4-[2-hidroxi-3-(izopropilamino)-propoxi]-fenoxi]-metil]-4-pirazol-karbonitril-p-toluolszulfonátot állítunk elő. Op.: 97–100 °C (izopropanol-etanol elegyből).

A kiindulási anyagként felhasznált 1-(klór-metil)-4-ciano-pirazolt a következőképpen állíthatjuk elő:

a) 8,5 g (91 millimól) 4-ciano-pirazol, 10 ml 40%-os formalin-oldat és 20 ml víz elegyét 25 °C-on 2 órán át állni hagyjuk. A reakcióelegyet etilacetáttal extraháljuk. Az extraktumot nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A maradékot etilacetát és hexán elegyből átkristályosítjuk. 10 g (89%) 1-(hidroxi-metil)-4-ciano-pirazolt kapunk. Op.: 110–114 °C.

b) Az előző bekezdés szerint előállított hidroxi-metil-vegyületet a 24b) példában leírtakkal analóg módon tionil-kloriddal reagáltatjuk. Olaj alakjában 11,4 g (98%) 1-(klór-metil)-4-ciano-pirazolt kapunk.

26. példa

Az 1. példa 1. bekezdésében ismertetett eljárással analóg módon 333 mg 4-[(2H-1,2,3-triazol-2-il)-metoxi]-fenolból kiindulva 350 mg (59%) 1-izopropilamino-3-{4-[(2H-1,2,3-triazol-2-il)-metoxi]-fenoxi}-2-propanol-hidrokloridot állítunk elő. Op.: 141–144 °C (izopropanolból).

A kiindulási anyagot a következőképpen állíthatjuk elő:

a) 4,0 g (58 millimól) 1,2,3-triazol és 15 ml 40%-os formalin-oldat elegyét 25 °C-on 2 órán át állni hagyjuk. Az oldatot 10x50 ml diklórmétánnal extraháljuk, az egyesített extraktumot nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és szárazra pároljuk. A félig szilárd maradékot kevés forrásban levő dietiléterben oldjuk és az oldatot 0 °C-on 2 napon át állni hagyjuk. 1,55 g (27%) 2-(hidroxi-metil)-1,2,3-triazolt kapunk. Op.: 63–67 °C.

b) 0,99 g (10 millimól) 2-(hidroxi-metil)-1,2,3-triazolt 5 ml tionil-kloridban oldunk. Az oldatot 5 perc múlva vákuumban szárazra pároljuk 25 °C-nál alacsonyabb hőmérsékleten. A kapott nyers 2-(klór-metil)-1,2,3-triazol-hidrokloridot 5 ml dimetil-formamidban oldjuk. 2,0 g (10 millimól) 4-benziloxi-fenolt 20 ml dimetil-formamidban oldunk, az oldatot 0,96 g (20 millimól) 50%-os ásványolajos nátrium-hidrid-diszperzióval 5 percen át keverjük, majd hozzáadjuk a fentiek szerint elkészített 2-(klór-metil)-1,2,3-triazol-oldatot. A reakcióelegyet 60 °C-on félórán át keverjük, majd szárazra pároljuk. A maradékot 2 n nátrium-hidroxid-oldat és etilacetát között megosztjuk. a szerves fázist elválasztjuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A maradékot forrásban levő petroléterben (fp.: 60–80 °C) oldjuk, forrón szűrjük és a szűrletet lehűtéssel kristályosítjuk. A kiváló kristályokat szűrjük. 1,03 g (37%) 1-benziloxi-4-[1H-1,2,3-triazol-1-il)-metoxi]-benzolt kapunk. Op.: 69–73 °C. A szűrlet bepárlásakor olaj alakjában 613 mg (22%) 1-benziloxi-4-[2H-1,2,3-triazol-2-il)-metoxi]-benzolt kapunk.

c) Az előző bekezdés szerint előállított 1-benziloxi-4-[(2H-1,2,3-triazol-2-il)-metoxi]-benzolt az 1b) példában ismertetett eljárással analóg módon katalitikus hidrogénezéssel debenzilezzük. 390 mg (94%) 4-[(2H-1,2,3-triazol-2-il)-metoxi]-fenolt kapunk.

27. példa

Az 1. példa 1. bekezdésében ismertetett eljárással analóg módon 577 mg 4-[(1H-1,2,3-triazol-1-il)-metoxi]-fenolból kiindulva 350 mg (27%) 1-izopropilamino-3-{4-[(1H-1,2,

3-triazol-1-il)-metoxi]-fenoxi]-2-propanol-hidrogénmaleátot kapunk. Op.: 98–101 °C (izopropanol-etanol el-egyből).

A kiindulási anyagot a következőképpen állítjuk elő:

A 26b) példa szerint előállított 1-benziloxi-4-[(1H-1,2,3-triazol-1-il)-metoxi]-benzolt az 1b) példában ismertetett eljárással analóg módon katalitikus hidrogénezéssel debenzilezzük. A 690 mg (99%) 4-[(1H-1,2,3-triazol-1-il)-metoxi]-fenolt kapunk. Op.: 157–163 °C.

28. példa

Az 1. példa 1. bekezdésében ismertetett eljárással analóg módon 4-[(1-pirazolil)-metil-tio]-fenolból kiindulva 1-izopropilamino-3-[(1-pirazolil)-metil-tio]-fenoxi]-2-propanol-hidrogénmaleátot állítunk elő. Op.: 83–87 °C (izopropanolból).

A kiindulási anyagként felhasznált 4-[(1-pirazolil)-metil-tio]-fenolt (op.: 119–122 °C) oly módon állítjuk elő, hogy 4-merkaptó-fenolt kálium-karbonát jelenlétében dimetilformamidban szobahőmérsékleten 1-(klór-metil)-pirazolilal reagáltatunk.

A következő példákban a találmányunk szerinti eljárással előállítható új vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmények tipikus formáinak készítését mutatjuk be.

29. példa

A gyógyszergyártás szokásos módszereivel alábbi összetételű tablettákat készítünk:

Komponens	Mennyiség, tablettánként
(I) általános képletű hatóanyag	25 mg
Laktóz	103 mg
Keményítő	61 mg
Magnézium-sztearát	11 mg
Összsúly:	200 mg

30. példa

A gyógyszergyártás szokásos módszereivel alábbi összetételű kapszulákat készítünk:

Komponens	Mennyiség, kapszulánként
(I) általános képletű hatóanyag	25 mg
Laktóz	106 mg
Keményítő	20 mg
Talkum	9 mg
Összsúly:	160 mg

A fenti keveréket 4. sz. keményszelatin kapszulákba töltjük.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás (I) általános képletű helyettesített fenoxi-amino-propanol-származékok és gyógyászati alkalmas savaddíciós sóik előállítására.

(mely képletben

10

R jelentése 1–6 szénatomos, előnyösen 1–4 szénatomos alkilcsoport;

X jelentése oxigén- vagy kénatom;

n jelentése 0 vagy 1;

- 5 Y jelentése metilén-, etilén- vagy propilén-csoport vagy — amennyiben $n = 0$ — úgy Y az (a) képletű csoport transz-izomerjét is jelentheti, mely csoport a Z-csoporthoz a csillaggal jelölt szénatommal kapcsolódik;
- 10 Z jelentése 5-tagú, heteroatomként két vagy három nitrogénatomot tartalmazó aromás heterociklusos gyűrű, mely az Y csoporthoz egy nitrogénatomon keresztül kapcsolódik és adott esetben halogénatommal, fenil- vagy cianocsoporttal helyettesítve lehet vagy két szomszédos szénatomját egy (b) vagy (c) általános képletű csoport kötheti össze)

azzal jellemezve, hogy

- 20 a) valamely (II) általános képletű epoxidot (mely képletben X, Y, Z és n jelentése a fent megadott) valamely (III) általános képletű aminnal reagáltatunk (mely képletben R a fenti jelentésű); vagy
- 25 b) X helyén oxigénatomot és Y helyén metilén-, etilén- vagy propilén-csoportot tartalmazó, $n = 1$ jelentésnek megfelelő (I) általános képletű vegyületek előállítása esetén, valamely (IV) általános képletű fenol (mely képletben R jelentése a fent megadott) alkálifém-származékát valamely (V) általános képletű vegyülettel reagáltatjuk (mely képletben R¹ jelentése kilépő csoport; Y¹ jelentése metilén-, etilén- vagy propilén-csoport és Z jelentése a fent megadott);

30 majd kívánt esetben egy kapott (I) általános képletű vegyületet gyógyászati alkalmas savaddíciós sóvá alakítunk. (Elsőbbség: 1980. február 25.)

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás fogatosítási módja R helyén izopropil- vagy tercier butil-csoportot, előnyösen izopropilcsoportot, X helyén oxigénatomot, Y helyén metilén-csoportot tartalmazó, $n = 1$ jelentésnek megfelelő (I) általános képletű vegyületek előállítására, azzal jellemezve, hogy a megfelelő II és III, illetve IV és V általános képletű vegyületekből (mely képletekben R, X, Y és n jelentése a fenti és Z jelentése az 1. igénypont tárgyi körében megadott) indulunk ki.

(Elsőbbség: 1980. február 25.)

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás fogatosítási módja Z helyén 1-imidazolil-, 1H-1,2,4-triazol-1-il-, 2H-1,2,3-triazol-2-il-, 1-pirazolil- vagy 4-halogén-1-pirazolil-csoportot, előnyösen 2H-1,2,3-triazol-2-il- vagy 4-klór-1-pirazolil-csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítására azzal jellemezve, hogy a megfelelő II és III, illetve IV és V általános képletű (mely képletekben R, X, Y és a jelentése az 1. igénypont tárgyi körében megadott, Z jelentése a fenti) vegyületekből indulunk ki.

(Elsőbbség: 1980. február 25.)

4. Az 1–3. igénypontok bármelyike szerinti eljárás fogatosítási módja R helyén izopropilcsoportot, X helyén oxigénatomot, Y helyén metilén-csoportot, Z helyén 2H-1, 2,3-triazol-2-il- vagy 4-klór-1-pirazolil-csoportot tartalmazó, $n = 1$ jelentésnek megfelelő (I) általános képletű vegyületek előállítására, azzal jellemezve, hogy a megfelelő

65

lő II és III, illetve IV és V általános képletű (mely képletekben R, X, Y, Z és n jelentése a fenti) vegyületekből indulunk ki.

(Elsőbbség: 1980. február 25.)

5. Az 1. igénypont szerinti b) eljárás fogantatási módja 1-{4-[(4-klór-1-pirazolil)-metoxi]-fenoxi}-3-izopropilamino-2-propanol és gyógyászati alkalmas savaddíciós sói előállítására, azzal *jellemezve*, hogy 1-(klór-metil)-4-klór-pirazolból és 1-izopropilamino-3-(4-hidroxi-fenoxi)-2-propanolból indulunk ki.

(Elsőbbség: 1980. november 10.)

6. Az 1. igénypont szerinti a) eljárás fogantatási módja 1-izopropilamino-3-{4-[(2H-1,2,3-triazol-2-il)-metoxi]-fenoxi}-2-propanol és gyógyászati alkalmas savaddíciós

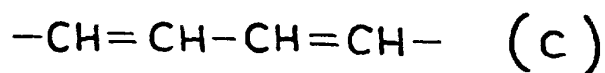
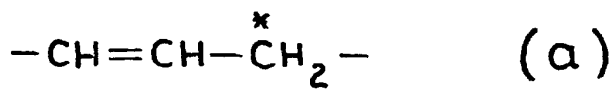
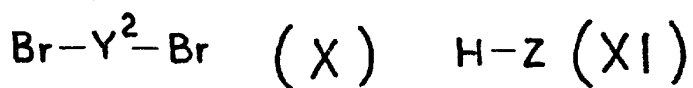
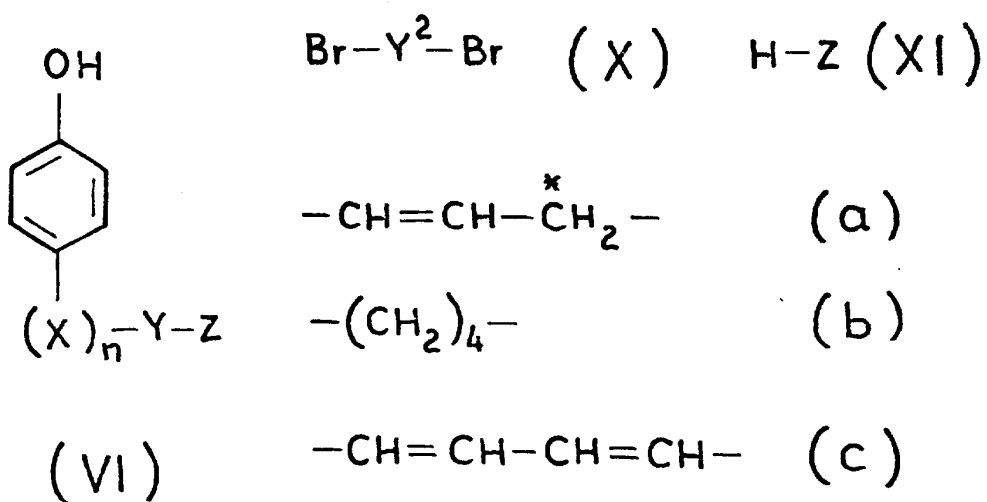
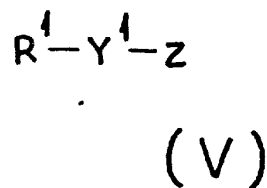
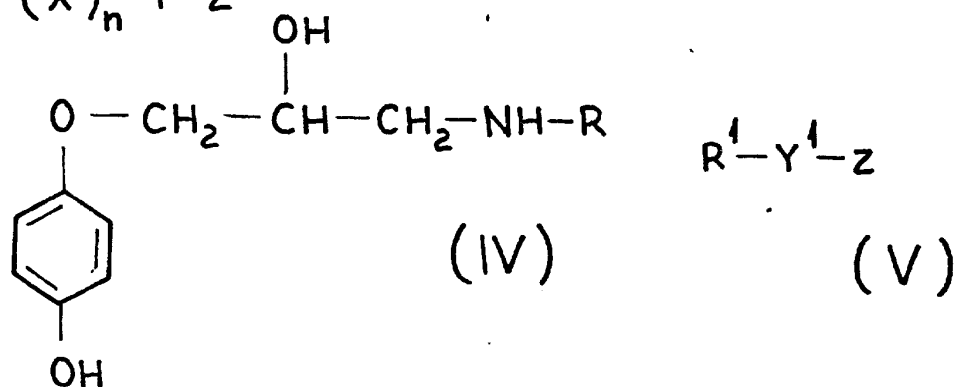
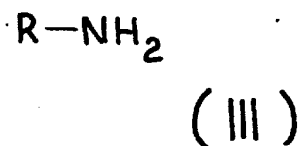
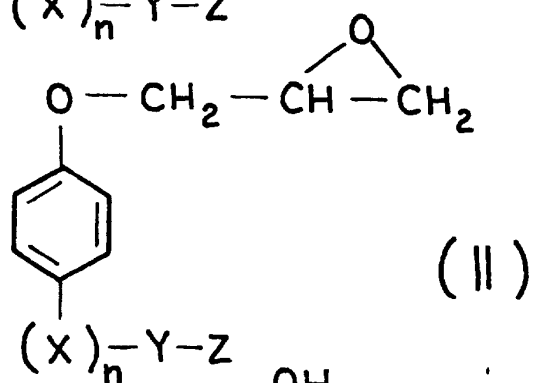
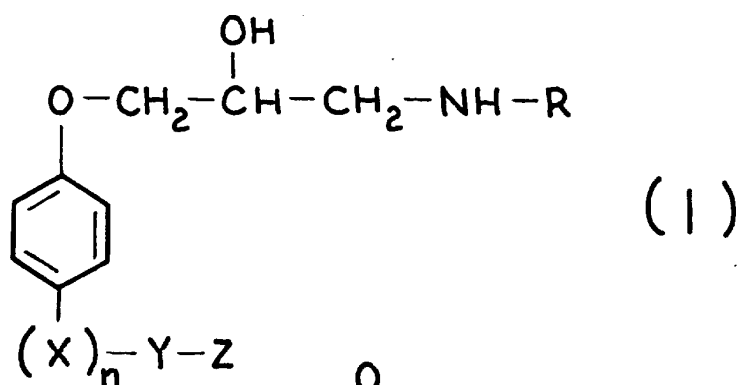
sói előállítására, azzal *jellemezve*, hogy 4-[(2H-1,2,3-triazol-2-il)-metoxi]-fenolból, epiklórhidrinből és izopropilaminból indulunk ki.

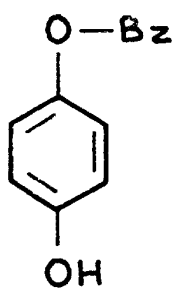
(Elsőbbség: 1980. november 10.)

5 7. Eljárás gyógyászati készítmények — különösen kardioszelektív β -adrenerg blokkoló vagy antihipertenzív hatású készítmények — előállítására, azzal *jellemezve*, hogy valamely, az 1. igénypont szerinti eljárással előállított (I) 10 általános képletű vegyületet (mely képletben R, X, Y, Z és n jelentése az 1. igénypontban megadott) vagy gyógyászati alkalmas savaddíciós sóját mint hatóanyagot iners, nem-toxikus, szilárd vagy folyékony gyógyászati hordozó- 15 anyagokkal összekeverünk és gyógyászati készítménnyé alakítunk.

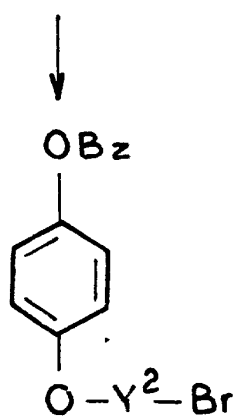
(Elsőbbség: 1980. február 25.)

(5 lap képletekkel)

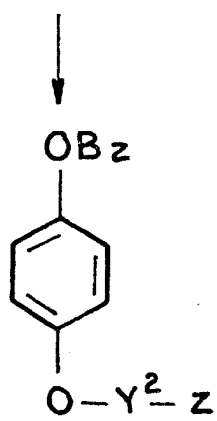


A reakciósema

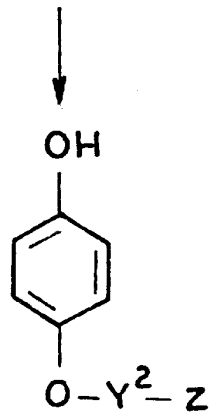
(VII)



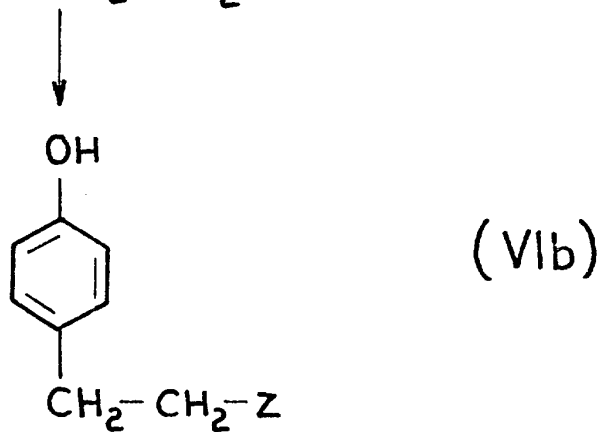
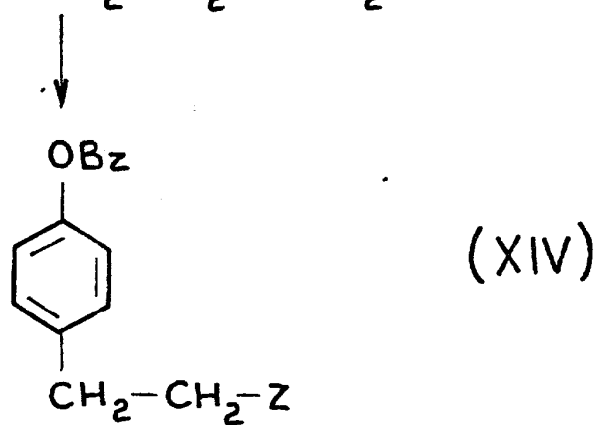
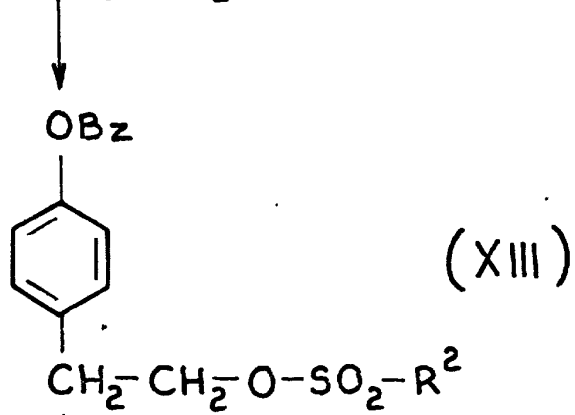
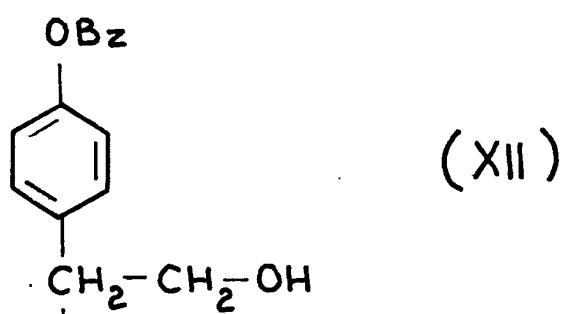
(VIII)

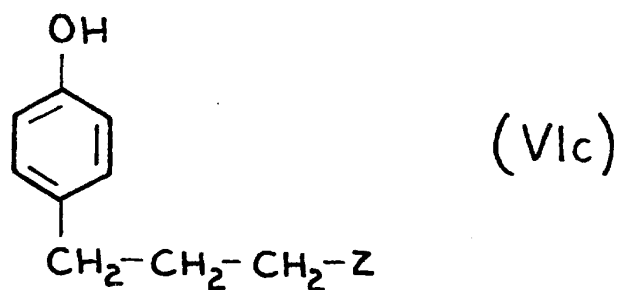
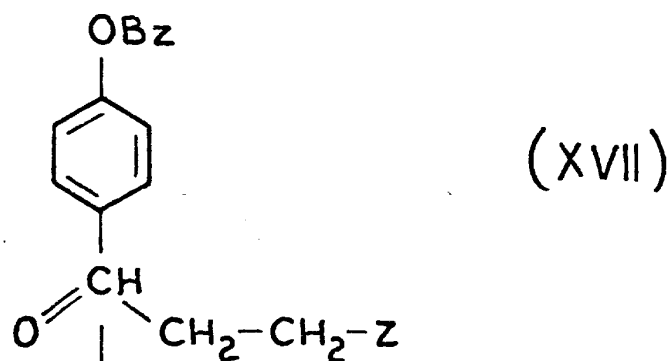
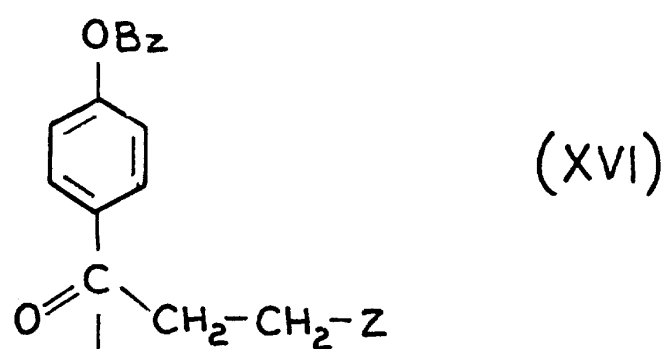
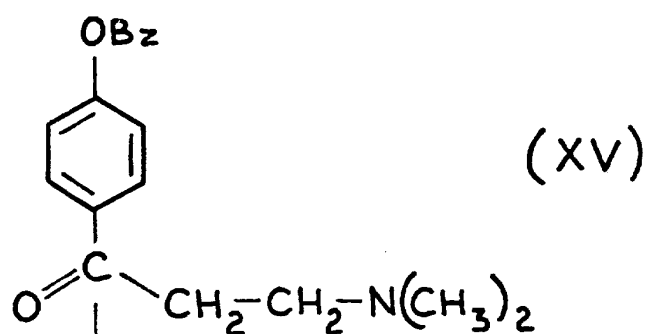


(IX)



(VIa)

B reakciósema

C reakciósema

D reakciósema