



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 16.01.74 (P. 168144)

Pierwszeństwo: 17.01.73 Szwajcaria

Zgłoszenie ogłoszono: 02.05.75

Opis patentowy opublikowano: 30.04.1979

Int. Cl.² C07C 93/06
C07C 149/32

CZYTELNIA

Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Twórca wynalazku _____

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

Sposób wytwarzania nowych pochodnych 1-fenoksy-2-hydroksy-3-aminopropanu

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych 1-fenoksy-2-hydroksy-3-aminopropanu o wzorze 1, w którym R₄ oznacza niższą grupę alkilową zawierającą do 7 atomów węgla, R₃ oznacza niższą grupę alkilenową zawierającą do 3 atomów węgla, R oznacza niższą grupę alkilową zawierającą do 7 atomów węgla, grupę arylo-niższalkilową zawierającą do 12 atomów węgla, której część arylowa może być ewentualnie jedno- lub wielopodstawiona niższą grupą alkilową lub niższą grupą alkoksylową zawierającą do 7 atomów węgla każda, chlorowcem lub grupą trójfluorometylową, R₁ oznacza wodór, niższą grupę alkilową, niższą grupę alkenylową, niższą grupę alkoksylową, niższą grupę alkenyloksylową lub niższą grupę alkanoloową zawierającą do 7 atomów węgla każda, chlorowcem lub grupę trójfluorometylową, oraz ich soli.

Nowe związki posiadają cenne właściwości farmakologiczne. Blokują one β -receptory, co wykazano u narkotyzowanego kota za pomocą określenia zdolności tych związków, podanych dożylnie w dawkach po 0,02—2 mg/kg, w działaniu znoszącym tachykardię (częstoskurcz), wywołaną dożylną dawką 0,5 μ g/kg siarczanu d/l-izoproterenolu, następnie związki te blokują naczyniowe β -receptory, co wykazano u narkotyzowanego kota przez określenie antagonizmu w rozszerzeniu naczyń wywołanego dożylną dawką 0,5 μ g/kg siarczanu d/l-izoproterenolu, znoszonego dożylną dawką 3 mg/kg lub większą. Blokują sercowe β -receptory jak wykazano

2

in vitro na izolowanych sercach świnek morskich przy określaniu tachykardii wywołanej siarczanem d/l-izoproterenolu w ilości 0,005 μ g/ml, a znoszonej przez nowe związki w stężeniach 0,02—2 μ g/ml.

5

Dalsze dane dotyczące ich właściwości umieszczone są w tablicy, odnoszącej się do związków o wzorze ogólnym 2.

Tablica

R ₂	R ₁	R	Zahamowanie często-skurczu wywołanego przez izoproterenol na izolowanych sercach świnek morskich ED ₅₀ w μ g/ml
1	2	3	4
-OCH ₂ -CH ₂ - -S-CH ₃	H	-CH(CH ₃) ₂	0,14
-OCH ₂ -CH ₂ - -S-CH ₃	H	tert,-Butyl	0,4
-OCH ₂ -CH ₂ - -S-CH ₃	3-Cl	-CH(CH ₃) ₂	0,23
-OCH ₂ -CH ₂ - -S-CH ₃	2-CH ₃	-CH(CH ₃) ₂	0,18

1	2	3	4
-OCH ₂ -CH ₂ - -CH ₂ -S-CH ₃	H	-CH(CH ₃) ₂	0,19
-OCH ₂ -CH ₂ - -S-CH ₃	2-Alil	-CH(CH ₃) ₂	0,27
-CCH ₂ -CH ₂ - -S-CH ₃	H	wzrost	~3,0
-OCH ₂ -CH ₂ - -S-CH ₂ -CH ₃	H	-CH(CH ₃) ₂	0,13
-OCH ₂ -CH ₂ - -S-C(CH ₃) ₃	H	-CH(CH ₃) ₂	0,23

Nowe związki zatem mogą być stosowane jako kardioselektywne substancje przeciwdziałające stymulacji adrenergicznych β -receptorów, odpowiednie do stosowania przy arytmiiach i w chorobie Angina pectoris. Mogą również być zastosowane jako cenne półprodukty do otrzymywania innych potrzebnych związków zwłaszcza aktywnych farmakologicznie.

Szczególnie aminy o wzorze 1, w którym R₄ oznacza grupę metylową, R₃ oznacza korzystnie grupę 1,2-etylenową, R oznacza korzystnie grupę 1-metylo-2-fenyletylową lub przede wszystkim grupę III-rzęd.-butylową albo izopropylową, a R₁ ma wyżej podane znaczenie.

Należy zwłaszcza wyróżnić 1-[4-(2-metylotioetoksy)-fenoksy]-2-hydroksy-3-izopropylaminopropan, jak również związki wymienione w przykładach.

Nowe pochodne 1-fenoksy-2-hydroksy-3-amino-propanu o wzorze ogólnym 1, w którym R₄, R₃ R₁ i R₂ mają wyżej podane znaczenie otrzymuje się sposobem według wynalazku w ten sposób, że związek o wzorze 4, w którym R₄, R₃ i R₁ mają wyżej podane znaczenie, X₁ oznacza grupę hydroksylową, a Z oznacza reaktywną, zestryfikowaną grupę hydroksylową lub X₁ wraz z Z tworzą grupę epoksydową, poddaje się reakcji z aminą o wzorze NH₂-R w którym R ma wyżej podane znaczenie, lub też z jej solą.

Zdolną do reakcji, zestryfikowaną grupą hydroksylową jest zwłaszcza grupa hydroksylowa zestryfikowana silnym kwasem nieorganicznym lub organicznym, przede wszystkim kwasem chlorowodorowym jak chlorowodorowym, bromowodorowym lub jodowodorowym, następnie siarkowym lub silnym organicznym aromatycznym kwasem sulfonowym, jak na przykład kwas benzenosulfonowy, 4-bromobenzenosulfonowy lub 4-toluenosulfonowy. Tak więc Z oznacza zwłaszcza chlor, brom lub jod. Reakcję tę przeprowadza się w zwykły sposób. Przy zastosowaniu zdolnych do reakcji estrów jako produktów wyjściowych, korzystnie reakcję prowadzi się w obecności zasadowego środka kondensacji i/lub w nadmiarze aminy. Odpowiednimi zasadowymi środkami kondensacji są na przykład wodorotlenki alkaliczne, jak wodorotlenek sodu lub potasu, węglany alkaliczne jak węgiel potasu i alkoholany alkaliczne jak metylan sodu, etylan potasu, III-rz.-butylan potasu.

W zależności od warunków prowadzenia reakcji otrzymuje się produkty końcowe w postaci wolnej lub również w postaci objętej wynalazkiem — soli addycyjnych z kwasami. Tak więc można otrzy-

mywać na przykład zasadowe, obojętne lub mieszane sole ewentualnie także ich pół, jedno, półtora lub wielowodziany. Sole addycyjne nowych związków z kwasami można przeprowadzać w znany sposób w wolne związki na przykład za pomocą zasadowych związków, takich jak alkalia lub wymieniacze jonowe. Z drugiej strony można z otrzymanych wolnych zasad tworzyć sole z organicznymi lub nieorganicznymi kwasami.

Do otrzymywania soli addycyjnych z kwasami stosuje się zwłaszcza takie kwasy, które są odpowiednie do tworzenia soli mających zastosowanie w lecznictwie. Takimi kwasami są kwasy chlorowodorowe, siarkowe, fosforowe, azotowe, alifatyczne, alicykliczne, aromatyczne lub heterocykliczne karboksylowe lub sulfonowe jak mrówkowy, octowy, propionowy, bursztynowy, glikolowy, mlekowy, jabłkowy, winowy, cytrynowy, ascorbinowy, maleinowy, hydroksymaleinowy lub pirogronowy, benzoowy, p-aminobenzoowy, antranilowy, p-hydroksybenzoowy, salicylowy lub embonowy, metanosulfonowy, etanosulfonowy, hydroksyetano-sulfonowy, etylenosulfonowy, chlorowobenzenosulfonowy, toluenosulfonowy, naftalenosulfonowy lub sulfanilowy. Te lub inne sole nowych związków, jak na przykład pikryniany, mogą służyć także do oczyszczania otrzymanych wolnych zasad, przy czym przeprowadza się wolną zasadę w sól, wydziela się ją i z soli przeprowadza z powrotem w wolną zasadę.

Dzięki małym różnicom między nowymi związkami w postaci wolnej i w postaci soli rozumie się zarówno w uprzednich wywodach jak i poniżej, pod nazwą wolne związki ewentualnie także odpowiednie sole.

Nowe związki można otrzymać w zależności od wyboru produktów wyjściowych i sposobu postępowania jako optyczne antypody, racematy lub, ponieważ posiadają co najmniej dwa asymetryczne atomy węgla, także w postaci mieszaniny izomerów (mieszaniny racematów).

Otrzymane mieszaniny izomerów (racematów) można na podstawie różnic fizyko-chemicznych rozdzielić na dwa stereoizomery (diastereoizomery) czyste racematy, na przykład metodą chromatografii i/lub frakcjonowanej krystalizacji.

Otrzymane racematy można rozdzielić znanymi metodami na przykład przez krystalizację z optycznie czynnego rozpuszczalnika, za pomocą drobno-ustroju lub przez reakcję z optycznie czynnym kwasem tworzącym sole ze związkami racemicznymi i rozdzielenie tak otrzymanych soli na przykład na podstawie ich różnej rozpuszczalności, na diastereoizomery, z których mogą być wydzielone antypody przez działanie odpowiednim środkiem.

Stosuje się zwłaszcza kwasy optycznie czynne, jak na przykład w postaci D- i L- kwasu winowego, dwu-o-toluilowinowego, jabłkowego, migdałowego, kamforosulfonowego lub chinowego. Korzystnie izoluje się obie aktywne antypody.

Celowo stosuje się przy przeprowadzaniu sposobu według wynalazku takie produkty wyjściowe, które prowadzą do przyłączenia wybranej grupy w produkcie końcowym, a szczególnie do opisanych lub wyróżnionych produktów końcowych. Produkty

wyjściowe są znane, lub w przypadku gdy są nowe, można je otrzymać znanymi metodami.

Nowe związki mogą znaleźć zastosowanie jako środki lecznicze na przykład w postaci preparatów leczniczych, które zawierają je jako takie lub w postaci ich soli w mieszaninie z na przykład nośnikami odpowiednimi do stosowania dojelitowego lub pozajelitowego, organicznymi lub nieorganicznymi, stałymi lub ciekłymi. Do wytwarzania ich stosuje się takie substancje, które nie reagują z nowymi związkami jak na przykład wodę, żelatynę, cukier mlekowy, skrobię, stearynian magnezu, talk, oleje roślinne, benzyloalkohole, gumę arabską, polialkilenoglikole, wazelinę, cholesterinę lub inne znane w lecznictwie nośniki.

Preparaty farmaceutyczne można wytwarzać na przykład w postaci tabletek, drażetek, kapsułek, czopków, maści, kremów lub w postaci ciekłej jako roztwory (na przykład jako eliksir lub syrop), zawiesin lub emulsji. Ewentualnie poddaje się je sterylizacji i ewentualnie zawierają one środki pomocnicze jak konserwujące, stabilizujące, zwilżające lub emulgujące, sole zmieniające ciśnienie osmotyczne lub bufor. Mogą one zawierać również inne cenne terapeutycznie środki. Zwykłymi metodami można również otrzymać preparaty, które mogą znaleźć zastosowanie w weterynarii.

Temperatury podane są w stopniach Celsjusza.

Przykład I. Roztwór zawierający 30 g 1-[4-(2-metylotioetoksy)-fenoksy]-2-hydroksy-3-chloro-propanu i 30 g izopropylloaminy w 50 ml izopropanolu ogrzewa się w ciągu 12—14 godzin pod chłodnicą zwrotną. Lotne części odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem a pozostałość rozpuszcza się w 300 ml octanu etylu i ekstrahuje porcjami po 50 ml 2n kwasu solnego. Fazę wodną oddziela się i silnie alkalizuje za pomocą stężonego ługu sodowego. Wytworzony olej ekstrahuje się około 200 ml octanu etylu i destyluje w rurze kulkowej w temperaturze 150—160°/0,04 tora. Otrzymuje się 1-[4-(2-metylotioetoksy) fenoksy]-2-hydroksy-3-izopropylloamino-propan w postaci prawie bezbarwnego oleju, który krzepnie krystalizując. Jego chlorowodorek topi się w temperaturze 102—103° (krystalizowany z butanem).

Przykład II. W analogiczny sposób jak w przykładzie I przy użyciu 35 g IIIrz.-butyloaminy otrzymuje się 1-[4-(2-metylotioetoksy)-fenoksy]-2-hydroksy-3-IIIrz.-butyloaminopropan o temperaturze topnienia 62—63° (krystalizowany z mieszaniną eter — eter naftowy). Jego chlorowodorek topi się w temperaturze 131—133° (z mieszaniny aceton — eter).

Zastosowany jako produkt wyjściowy 1-[4-(2-metylotioetoksy)-fenoksy]-2-hydroksy-3-chloropropan można otrzymać w sposób następujący:

2-(p-hydroksyfenoksy)-tetrahydropiran poddaje się reakcji z chlorkiem 2-metylotioetylu i w etanolu z rozcieńczonym kwasem solnym w ciągu 2—3 godzin hydrolizuje. Tak otrzymany p-(2-metylotioetoksy)-fenol stosuje się do dalszych operacji w postaci surowej. 20 g surowego p-(2-metylotioetoksy)-fenolu, 30 ml epichlorohydryny i 0,2 ml piperidyny ogrzewa się w ciągu 1 godziny pod chłodnicą zwrotną. Nadmiar epichlorohydryny w temperaturze

łaźni 100° i ciśnieniu 10 tora, oddestylowuje. Tak otrzymany surowy 1-[4-(2-metylotioetoksy)-fenoksy]-2-hydroksy-3-chloropropan stosuje się bezpośrednio do dalszych reakcji.

Przykład III. 21 g surowego 1-[3-chloro-4-(2-metylotioetoksy)-fenoksy]-2,3-epoksy-propanu, 21 g izopropylloaminy i 100 ml izopropanolu ogrzewa się w ciągu 3 godzin pod chłodnicą zwrotną. Postępując jak w przykładzie I otrzymuje się surowy 1-[3-chloro-4-(2-metylotioetoksy)-fenoksy]-2-hydroksy-3-izopropylloaminopropan, który poddaje się reakcji z połową równoważnika kwasu fumarowego otrzymując krystaliczny, obojętny fumaran o temperaturze topnienia 149—150° (z mieszaniny izopropanol — eter).

Produkt wyjściowy można otrzymać w sposób następujący: 43,3 g chlorohydrochinonu, 33 g chlorku 2-metylotioetylowego i 42 g potasu ogrzewa się w 400 ml acetonu w ciągu 20 godzin pod chłodnicą zwrotną. Mieszaninę reakcyjną oziębia się i przesącza. Po odparowaniu pod próżnią rozpuszczalnika, pozostałość przenosi się do 500 ml octanu etylu i ekstrahuje porcjami 2n ługu sodowego ogółem 500 ml. Fazę wodną zakwasza się, podczas chłodzenia lodem, 6n kwasem solnym i wydzielony olej ekstrahuje się octanem etylu. Octan etylu odparowuje się pod próżnią, a pozostałość destyluje. Frakcja wrząca w temperaturze 140° łaźni i ciśnieniu 0,01 tora zawiera 3-chloro-4-(2-metylotioetoksy)-fenol.

21,5 g 3-chloro-4-(2-metylotioetoksy)-fenolu, 15 g epichlorohydryny i 11 g węglanu potasu ogrzewa się w 250 ml acetonu w ciągu 16—20 godzin pod chłodnicą zwrotną. Nierozpuszczalne sole odfiltruje się, a przesącz odparowuje pod próżnią. Pozostałość po odparowaniu przenosi się do 300 ml octanu etylu i przemywa 100 ml zimnego 2n ługu sodowego. Po wysuszeniu i odparowaniu otrzymuje się surowy 1-[3-chloro-4-(2-metylotioetoksy)-fenoksy]-2,3-epoksypropan, który można stosować bez dalszego oczyszczania.

Przykład IV. 18,9 1,2-epoksy-3-[2-metylo-4-(2-metylotioetoksy)-fenoksy]-propan, 20 ml izopropylloaminy i 100 ml izopropanolu ogrzewa się w ciągu 3 godzin pod chłodnicą zwrotną. Postępuje się analogicznie jak w przykładzie I otrzymując 1-[2-metylo-4-(2-metylotioetoksy)-fenoksy]-2-hydroksy-3-izopropylloamino-propan w postaci oleju, który z połową teoretycznej ilości kwasu fumarowego tworzy obojętny fumaran o temperaturze topnienia 134—135° (z mieszaniny metanol — eter).

Produkt wyjściowy można otrzymać w sposób następujący:

50 g toluenohydrochinonu, 50 g chlorku 2-metylotioetylowego i 45 g węglanu potasu ogrzewa się w 600 ml acetonu pod chłodnicą zwrotną. Po 18, 33 i 35 godzinach dodaje się każdorazowo po 9 g chlorku 2-metylotioetylowego i 11 g węglanu potasu. Po czym ogrzewa się jeszcze w ciągu 24 godzin. Z mieszaniną reakcyjną postępuje się analogicznie jak w przykładzie III uzyskując 2-metylo-4-(2-metylotioetoksy)-fenol w postaci oleju o temperaturze wrzenia 130°/0,01 tora 24 g 2-metylo-4-(2-metylotioetoksy)-fenolu, 250 ml dwuetyloketonu, 18 g epichlorohydryny i 18 g węglanu potasu poddaje się reakcji

analogicznie jak w przykładzie III otrzymując oleisty 1-[2-metylo-4-(2-metylotioetoksy)-fenoksy]-2,3-epoksypropan, który stosuje się w postaci surowej.

Przykład V. 12 g 1-[4-(3-metylotio-propoksy)-fenoksy]-2,3-epoksy-propanu, 120 ml izopropanolu i 15 ml izopropyloaminy ogrzewa się w ciągu 3—4 godzin pod chłodnicą zwrotną. Po odparowaniu części lotnych pod próżnią otrzymuje się surowy 1-[4-(3-metylotio-propoksy)-fenoksy]-2-hydroksy-3-izopropyloamino-propan, który izoluje się analogicznie jak w przykładzie I po czym przeprowadza w chlorowodorek. Chlorowodorek topi się po przekrystalizowaniu z mieszaniny aceton — eter w temperaturze 102—103°.

Stosowany jako produkt wyjściowy epoksy-propan otrzymuje się w następujący sposób:

18 g węglanu potasu, 26,2 g 1,3-dwubromopropanu i 25 g 2-(p-hydroksyfenoksy)-tetrahydropiranu ogrzewa się w 500 ml acetonu w ciągu 20 godzin pod chłodnicą zwrotną. Tak otrzymany 2-[4-(3-bromopropoksy)-fenoksy]-tetrahydropiran w 100 ml etanolu zadaje się 42 g merkaptynu sodowo-metylowego w 400 ml etanolu i pozostawia do odstania w ciągu 3 godzin w temperaturze 0—5°.

Po dodaniu stężonego kwasu solnego do uzyskania wartości pH 1, odstawia się mieszaninę reakcyjną na okres 3—5 godzin w temperaturze pokojowej po czym odparowuje pod próżnią, pozostałość rozdziela między 100 ml i 300 ml eteru. Fazę eterową odciąga się przez ekstrakcję 2n ługiem sodowym, fazę wodną z powrotem zakwasza się 4-(3-metylotiopropoksy)-fenol ekstrahuje się eterem. Wrze on w temperaturze 125—128°/0,01 tora.

10 g 4-(3-metylotio-propoksy)fenolu, 100 ml acetonu, 8 g epichlorohydryny i 8 g węglanu potasu ogrzewa się w ciągu 48 godzin pod chłodnicą zwrotną. Po oziębieniu nierozpuszczalną pozostałość odsącza się, przesącz odparowuje. Otrzymuje się surowy 1-[4-(3-metylotiopropoksy)-fenoksy]-2,3-epoksypropan, który stosuje się bez oczyszczania.

Przykład VI. Roztwór 11,0 g 1-[4-(2-metylotioetoksy)-2-allilofenoksy]-2,3-epoksy-propan i 28 g izopropyloaminy ogrzewa się w 200 ml izopropanolu w ciągu 14 godzin pod chłodnicą zwrotną. Części lotne odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem, pozostałość rozpuszcza w omtanie etylu i ekstrahuje porcjami po 25 ml kwasu solnego. Fazę wodną odziera się i alkalizuje za pomocą stężonego ługu sodowego. Wydzielony olej ekstrahuje się octanem etylu, ekstrakt przemywa wodą, suszy siarczanem sodu, sączy i odparowuje. Otrzymuje się 1-[2-allilo-4(2-metylotioetoksy)-fenoksy]-2-hydroksy-3-izopropyloaminopropan w postaci prawie bezbarwnego oleju. Jego kwaśny szczawian topi się w temperaturze 116—117° (krystalizowany z acetonu).

Produkt wyjściowy w postaci pochodnej epoksy-propanu można otrzymać w następujący sposób: 42,0 g (0,276 mola) 2-allilohydrochinonu rozpuszcza się w 300 ml acetonu i ogrzewa razem z 39 g węglanu potasu i 28 ml chlorku 2-metylotioetylu w ciągu 20 godzin, podczas mieszania, pod chłodnicą zwrotną. Po odsączeniu i odparowaniu przesącza uzyskuje się 67 g produktu w postaci brunatnego oleju, który rozpuszcza się w eterze i roztwór ekstrahuje czterokrotnie łącznie 300 ml 2n ługu sodowego.

Alkaliczny ekstrakt doprowadza się do wartości pH 9 przez wprowadzenie dwutlenku węgla i następnie trzykrotne ekstrahowanie eterem. Ekstrakt eterowy suszy się siarczanem sodu, przesącza, odparowuje i pozostałość destyluje. Frakcja wrząca w przedziale 110—150°/0,05 tora daje po krystalizacji z czterochlorku węgla 4-(2-metylotioetoksy)-2-allilofenol o temperaturze topnienia 117—119°.

13,0 g 4-(2-metylotioetoksy)-2-allilo-fenolu rozpuszcza się w 100 ml dwuetyloketonu i ogrzewa z 8,4 g węglanu potasu i 6 ml epichlorohydryny w ciągu 36 godzin podczas mieszania. Następnie odparowuje się pod próżnią do suchości a pozostałość rozdziela między wodę a ester octowy. Fazę organiczną przemywa się wodą, suszy nad siarczanem sodu, przemywa i odparowuje. Otrzymuje się 1-[4-(2-metylotioetoksy)-2-allylofenoksy]-2,3-epoksypropan w postaci żółtawego oleju.

Przykład VII. 12 g 1-[4-(2-metylotioetoksy)-fenoksy]-2,3-epoksypropanu i 7,5 g 1-metylo-3-fenilo-propyloaminy ogrzewa się w 100 ml izopropanolu w ciągu 4 godzin pod chłodnicą zwrotną. Po odparowaniu części lotnych, na koniec w wysokiej próżni. 0,01 tora w temperaturze 130° przenosi się mieszaninę reakcyjną do mieszaniny po 50 ml octanu etylu i eteru przesącza przez Hyflo i roztwór wytrąca ze 100 ml 2n kwasu solnego. Wytrąca się przy tym krystaliczny chlorowodorek 1-[4-(2-metylotioetoksy)-fenoksy]-2-hydroksy-3-[1'-metylo-3'-fenilo-propylo)-amino]-propanu. Po przekrystalizowaniu z wody z dodatkiem węgla aktywnego, topi się on w temperaturze 154—156° (powyżej 148° zwęglą się).

Stosowany jako produkt wyjściowy epoksyd otrzymuje się w następujący sposób:

Z mieszaniny hydrochinon-eter monobezwzględowy i 2,3-dwuwodoropiran w benzenie wobec kwasu p-toluenosulfonowego jako katalizatora otrzymuje się 2-(4-benzylooksyfenoksy)-tetrahydropiran o temperaturze topnienia 67—69° po przekrystalizowaniu z eteru naftowego. Związek ten debenzyluje się przy zastosowaniu katalizatora pallad-węgiel uzyskując 2-(4-hydroksyfenoksy)-tetrahydropiran o temperaturze topnienia 90—93° po przekrystalizowaniu z mieszaniny eter/eter naftowy.

Reakcja ostatniego fenolu z podwójną równoważną ilością chlorku metyloetyletylu i potasu w acetonie w ciągu 3 dni pod chłodnicą zwrotną w temperaturze wrzenia i następnie kwaśna hydroлиза prowadzi do otrzymania 4-(2-metylotioetoksy)-fenolu w postaci oleju wrzącego w temperaturze 120—130°/0,03 tora.

Mieszaninę 142 g 4-(2-metylotio-etoksy)-wenolu, 171 g węglanu potasu, 115 g epichlorohydryny ogrzewa się w ciągu 40 godzin podczas mieszania pod chłodnicą zwrotną. Ciemną zawiesinę oziębia się, przesącza, a przesącz odparowuje pod próżnią. Pozostały ciemnobrunatny olej rozpuszcza się w 1500 ml eteru i dwukrotnie po 500 ml ekstrahuje 2n ługiem sodowym. Roztwór eterowy przemywa się trzykrotnie wodą, suszy nad siarczanem magnezu i odparowuje. Otrzymuje się surowy, oleisty 1-[4-(2-metylotioetoksy)-fenoksy]-2,3-epoksy-propan, który po przekrystalizowaniu z mieszaniny eter/eter naftowy topi się w temperaturze 53—58°.

Przykład VIII. W analogiczny sposób jak w przykładzie VII poddano reakcji 12 g 1-[4-(2-metylotioetoksy)-fenoksy]-2,3-epoksypropanu i 7 g izopropyloaminy. Otrzymano 1-[4-(2-metylotioetoksy)-fenoksy]-2-hydroksy-3-izopropyloaminopropan, którego chlorowodurek, po przekrystalizowaniu z butanonu, topi się w temperaturze 102—103°.

Zastrzeżenia patentowe

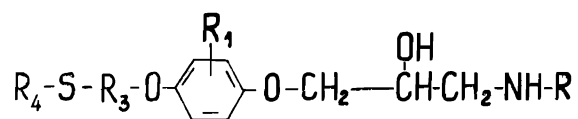
1. Sposób otrzymywania nowych pochodnych 1-fenoksy-2-hydroksy-3-aminopropanu o wzorze 1, w którym R_4 oznacza niższą grupę alkilową zawierającą do 7 atomów węgla, R_3 oznacza niższą grupę alkilenową, zawierającą do 3 atomów węgla, R oznacza niższą grupę alkilową zawierającą do 7 atomów węgla, grupę arylo-niżsoalkilową zawierającą do 12 atomów węgla, której część aryłowa może być ewentualnie jedno- lub wielopodstawiona niższą grupą alkilową lub niższą grupą alkoksylową zawierającą do 7 atomów węgla każda, chlorowcem lub grupą trójfluorometylową, R_1 oznacza wodór, niższą grupę alkilową, niższą grupę alkenylową, niższą grupę alkoksylową, niższą grupę alkenyloksylową lub niższą grupę alkanoilową zawierającą do 7 atomów węgla każda, chlorowiec lub grupę trójfluorometylową, oraz ich soli, **znamienny tym**, że związek o wzorze 4, w którym R_4 , R_3 i R_1 mają wyżej po-

dane znaczenie, X_1 oznacza grupę hydroksylową, a Z oznacza reaktywną, zestryfikowaną grupę hydroksylową lub X_1 wraz z Z tworzą grupę epoksydową, poddaje się reakcji z aminą o wzorze NH_2-R , w którym R ma wyżej podane znaczenie, lub z jej solą i ewentualnie związki o wzorze 1, otrzymane w postaci mieszaniny izomerów, rozdziela się na czyste izomery i/lub otrzymane racematy rozdziela się na antypody optyczne i/lub otrzymane wolne zasady o wzorze 1 przekształca się w ich sole lub otrzymane sole przekształca się w wolne zasady.

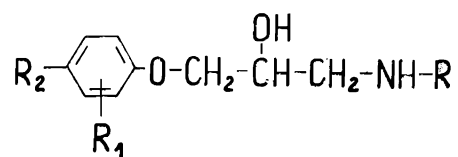
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako substrat stosuje się związek o wzorze ogólnym 4, w którym reaktywną, zestryfikowaną grupę hydroksylową stanowi grupa hydroksylowa zestryfikowana kwasem chlorowcowodorowym, kwasem siarkowym lub kwasem sulfonowym.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że 1-[4-(2-metylotioetoksy)-fenoksy]-2-hydroksy-3-chloropropan poddaje się reakcji z izopropyloaminą, otrzymując 1-[4-(2-metylotioetoksy)-fenoksy]-2-hydroksy-3-izopropyloaminopropan.

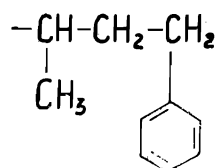
4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że 1-[4-(2-metylotioetoksy)-fenoksy]-2,3-epoksypropan poddaje się reakcji z izopropyloaminą, otrzymując 1-[4-(2-metylotioetoksy)-fenoksy]-2-hydroksy-3-izopropyloaminopropan.



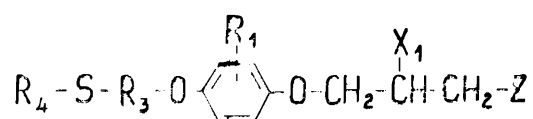
Wzór 1



Wzór 2



Wzór 3



Wzór 4