

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

94 580

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 27.12.73 (P. 167652)

Pierwszeństwo: 17.09.73 dla zastrz. nr 2 i 3
Wielka Brytania

Zgłoszenie ogłoszono: 01.04.75

Opis patentowy opublikowano: 31.12.1977

MKP C07c 93/06
C07c 103/30

Int. Cl.² C07C 93/06
C07C 103/30

CZYTELNIA

Urzędu Patentowego
Państwa Rzeczypospolitej Ludowej

Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Imperial Chemical Industries Limited,
Londyn (Wielka Brytania)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych alkanoloaminy

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych alkanoloaminy, wykazujących zdolność blokowania β -receptorów adrenergicznych.

Nowe związki, wytwarzane sposobem według wynalazku, określa wzór ogólny 1, w którym A oznacza rodnik alkilenowy o 2–12 atomach węgla, R^1 oznacza atom wodoru, albo rodnik alkilowy, chlorowcoalkilowy, alkenyloowy lub cykloalkilowy, każdy do 10 atomów węgla, albo rodnik o wzorze 2, przy czym w obu pierścieniach benzenowych podstawniki R^2 , R^3 , R^{12} i R^{13} są takie same lub różne i niezależnie oznaczają atom wodoru lub chlorowca, grupę hydroksy, amino, nitro lub cyjano, rodnik alkilowy, cykloalkilowy, alkenyloowy, alkinyloowy, alkoksy, alkilotio, cykloalkoksy, alkenyloksy, alkinyloksy lub alkanoilo, każdy do 6 atomów węgla, rodnik aryloowy lub aryloksy, każdy do 12 atomów węgla, lub R^2 i R^3 razem i/lub R^{12} i R^{13} razem tworzą niezależnie rodnik trójmetyleno, czterometyleno, 1-ketoczwierometyleno, propyleno, but-2-enyleno lub buta-1,3-dienyleno, tak, że każdy z tych rodników razem z pierścieniem benzenowym tworzy odpowiednio rodnik indanylowy, 5,6,7,8-czterowodoronaftylowy, 5-keto-5,6,7,8-czterowodoronaftylowy, indenylowy, 5,8-dwuwodoronaftylowy lub naftylowy, R^4 oznacza atom wodoru, grupę hydroksy, rodnik hydroksymetyloowy lub rodnik aryloalkoksy do 12 atomów węgla, R^{14} oznacza atom wodoru, grupę aminową lub dwualkiloaminową do 12 atomów węgla, X oznacza grupę karbonylo -CO- lub sulfonylo-SO₂-, a Y oznacza bezpośrednie wiązanie lub rodnik alkileno, hydroksyalkileno lub alkilenoksy, każdy do 6 atomów węgla, lub grupę imino- NH-, alkiloimino, iminoalkileno, iminoalkilenoksy lub iminoalkilenokarbonyloksy, każda do 6 atomów węgla, albo, w przypadku gdy R^1 nie oznacza atomu wodoru, Y oznacza atom tlenu. Wzór ogólny 1 obejmuje także sole addycyjne tych związków z kwasami.

Nowe pochodne alkanoloaminy zawierają asymetryczny atom węgla w grupie -CHOH- występującej w łańcuchu bocznym i dlatego mogą występować zarówno w postaci racemicznej jak i w postaciach optycznie czynnych. Wynalazek obejmuje zatem postacie racemiczne i wszystkie postacie optycznie czynne pochodnych alkanoloaminy. nane są ogólnie sposoby rozdzielania związków racemicznych na postacie optycznie czynne jak

i metody oznaczania aktywności blokowania β -receptorów adrenergicznych tych związków. Wiadomo również, że spośród związków optycznie czynnych dominujące działanie hamujące wykazują związki o konfiguracji absolutnej „S” wspomnianej wyżej grupy -CHOH- w łańcuchu bocznym.

Jako odpowiednie rodniki alkilenowe oznaczone symbolem A, wymienia się np. rodnik etylenowy, trójmetrylenowy, czterometrylenowy, sześciometrylenowy, dodekametylenowy, 1-metyloetylenowy, 2-metyloetylenowy lub 1,1-dwumetyloetylenowy, przy czym A korzystnie oznacza rodnik etylenowy, 1-metyloetylenowy lub 1,1-dwumetyloetylenowy.

Gdy R^1 oznacza rodnik alkilowy, chlorowcoalkilowy, alkenylowy lub cykloalkilowy to korzystne są rodniki metylowy, etylowy, n-propylowy, izopropylowy, n-butyłowy, izobutyłowy, III- rzęd-butyłowy, n-pentylowy, n-oktyłowy, trójfluorometyłowy, alilowy, cyklopropylowy, cyklopentylowy lub cykloheksylowy.

Gdy R^2 , R^3 , R^{12} i R^{13} oznaczają chlorowiec, to są to atomy fluoru, chloru, bromu lub jodu.

Gdy R^2 , R^3 , R^{12} i R^{13} oznaczają rodniki alkilowe, cykloalkilowe, alkenylowe, alkinyłowe, alkoksy, alkilotio, cykloalkoksy, alkenyloksy, alkinyloksy lub grupy alkanotio, to korzystne są to rodniki metylowy, etylowy, n-propylowy, cyklopropylowy, cyklopentylowy, alilowy, etynylowy, metoksy, izopropoksy, metylootio, cyklopentyloksy, aliloksy, propargiloksy lub grupy formylowa i acetylowa.

Gdy R^2 , R^3 , R^{12} i R^{13} oznaczają rodniki aryłowe lub aryloksy, to korzystne są rodniki fenyłowe lub fenoksy.

Gdy R^2 , R^3 , R^{12} lub R^{13} oznaczają rodniki aryloalkoksy, to korzystny jest rodnik benzyloksy.

Gdy R^{14} oznacza grupę dwualkiloaminową, to korzystnie jest nią grupa dwumetyloaminowa.

Gdy Y oznacza rodnik alkilenowy, hydroksyalkilenowy lub alkilenoksy, to korzystnie są to rodniki metyleno, etyleno, hydroksymetyleno, metylenoksy, etylenoksy, trójmetrylenoksy, 1-metyloetylidenoksy lub 1-metylopropyloidenoksy.

Gdy Y oznacza grupę alkiloiminową, iminoalkilenową, iminoalkilenoksy lub iminoalkilenokarbonyloksy, to korzystnie są to grupy metyloiminowa, iminometylenowa, iminometylenoksy lub iminometylenokarbonyloksy.

Korzystnymi solami addycyjnymi z kwasem nowych, wytwarzanych sposobem według wynalazku pochodnych alkanoloaminy są sole z kwasami nieorganicznymi, np. chlorowodoriki, bromowodoriki, fosforany lub siarczany, albo sole z kwasami organicznymi, np. szczawiany, mleczany, winiany, octany, salicylany, cytryniany, benzoesany, β -naftoesany, adypiniany lub 1,1-metyleno-dwu-/2-hydroksy-3-naftoesany/ lub sole z żywicami syntetycznymi, np. z sulfonowanymi żywicami poliestyrenowymi.

Korzystnymi pochodnymi alkanoloaminy, wytwarzanymi sposobem według wynalazku, są zwłaszcza związki o ogólnym wzorze 1, w którym A oznacza rodnik etylenowy, 1-metyloetylenowy lub 1,1-dwumetyloetylenowy w którym

R^1 oznacza atom wodoru lub rodnik alkilowy, alkenylowy lub cykloalkilowy, każdy do 6 atomów węgla, rodnik trójfluorometyłowy, hydroksyfenylowy lub dwuhydroksyfenylowy, Y oznacza bezpośrednie wiązanie lub grupę imino, X oznacza grupę karbonylo, R^2 oznacza atom wodoru lub podstawnik w pozycji orto pierścienia benzenowego, taki jak atom chlorowca, grupa cyjanowa, nitrowa, metylowa, alilowa, metoksy lub aliloksy, a R^3 i R^4 oznaczają atomy wodoru, albo

R^1 oznacza rodnik fenyłowy, R^{12} oznacza atom wodoru lub chlorowca, grupę nitrową, metylową lub metoksy, R^{13} i R^{14} oznaczają atomy wodoru, Y oznacza rodnik metylenowy, etylenowy, metylenoksy lub grupę imino, X oznacza grupę karbonylo, R^2 oznacza atom wodoru lub chlorowca, grupę cyjanową, nitrową, metylową, alilową, metoksy lub aliloksy, które znajdują się w pozycji orto lub meta pierścienia benzenowego, a R^3 i R^4 oznaczają atomy wodoru, albo

R^1 oznacza atom wodoru lub rodnik alkilowy do 6 atomów węgla, Y oznacza rodnik metylenoksy, X oznacza grupę karbonylo, a R^2 , R^3 i R^4 mają znaczenia jak wyżej podano w punkcie (a), albo

R^1 oznacza rodnik alkilowy do 6 atomów węgla lub rodnik fenyłowy, R^{12} oznacza atom wodoru lub chlorowca, grupę aminową, nitrową lub metylową, R^{13} i R^{14} oznaczają atomy wodoru, Y oznacza bezpośrednie wiązanie, X oznacza grupę sulfonylową, a R^2 , R^3 i R^4 mają znaczenia takie podane w punkcie (a), albo

R^1 oznacza rodnik alkilowy lub cykloalkilowy do 6 atomów węgla lub rodnik fenyłowy, R^{12} oznacza atom wodoru, rodnik metylowy, metoksy lub fenyłowy, R^{13} i R^{14} oznaczają atomy wodoru, Y oznacza bezpośrednie wiązanie, rodnik metylenowy lub grupę iminową, X oznacza grupę karbonylową lub sulfonylową, R^2 oznacza atom wodoru lub grupę hydroksy, R^3 oznacza atom wodoru, a R^4 oznacza grupę hydroksy, albo

R^1 oznacza rodnik alkilowy do 6 atomów węgla, Y oznacza atom tlenu, rodnik metylenoksy, metyloimino, iminometylenoksy lub iminometylenokarbonyloksy, X oznacza grupę karbonylową lub sulfonylową, a R^2 , R^3 i R^4 mają znaczenia podane w punkcie (e), lub sole addycyjne tych związków z kwasami.

Specyficzne pochodne alkanoloaminy, wytwarzane sposobem według wynalazku, są opisane w przykładach. Spośród związków szczególnie korzystnych ze względu na wysoką selektywność blokowania β -receptorów adrenergicznych serca wymienia się:

1-fenoksy-3- β -benzamidoetyloamino-2-propanol,
 1-fenoksy-3- β -benzenosulfonamidoetyloamino-2-propanol,
 1-fenoksy-3- β -fenyloacetamidoetyloamino-2-propanol,
 1-fenoksy-3- β -3-fenyloureido/-etyloamino-2-propanol,
 1-fenoksy-3- α -metylo- β -fenyloacetamidoetylo/-amino-2-propanol,
 1-fenoksy-3- β -piwalamidoetyloamino-2-propanol,
 1-fenoksy-3- β -izobutyroamido- α -metyloetylo/-amino-2-propanol,
 1-/2-nitrofenoksy/-3- β -izobutyroamidoetyloamino-2-propanol,
 1-fenoksy-3- β -propionamidoetyloamino-2-propanol,
 1-fenoksy-3- β -hydroksyacetamidoetyloamino-2-propanol,
 1-fenoksy-3- β -hydroksyacetamidoetyloamino-2-propanol,
 1-fenoksy-3- β -2-nitrobenzenosulfonamidoetylo/-amino-2-propanol,
 1-/2-cyjanofenoksy/-3- β -propionoamidoetyloamino-2-propanol,
 1-fenoksy-3- β -izopropylsulfonoamidoetyloamino-2-propanol,
 1-fenoksy-3- β -2-chlorofenyloacetamidoetylo/-amino-2-propanol,
 1-/2-cyjanofenoksy/-3- β -3-fenyloureidoetylo/-amino-2-propanol,
 1-fenoksy-3- β -butyroamidoetyloamino-2-propanol,
 1-fenoksh-3- β -3-n-butyloureidoetylo/-amino-2-propanol,
 1-fenoksy-3- β -izobutyramidoetyloamino-2-propanol,
 1-fenoksy-3- β -4-metoksyfenyloacetamidoetylo/-amino-2-propanol,
 1-fenoksy-3- β -acetamidoetylamino-2-propanol,
 1-fenoksy-3- β -n-propylsulfonamidoetylo/-amino-2-propanol;
 1-/2-metoksyfenoksy/-3- β -izobutyramidoetyloamino-2-propanol,
 1-fenoksy-3- α , α -dwumetylo- β -izobutyramidoetylo/-amino-2-propanol
 i 1-fenoksy-3- α , α -dwumetylo- β -izobutyramidoetylo/-amino-2-propanol,

jak i sole addycyjne tych związków z kwasami.

Szczególnie korzystnymi związkami ze względu na ich wysoką zdolność pobudzania aktywności serca jak określono wyżej są: 1-/4-hydroksyfenoksy/3- β -3-fenyloureido/-etyloamino-2-propanol, 1-/3,4-dwuhydroksyfenoksy/-3- β -izobutyroamidoetyloamino-2-propanol, 1-/3,4-dwuhydroksyfenoksy/-3- β -fenyloureido/-etyloamino-2-propanol, 1-/3-hydroksyfenoksy/-3- β -3-fenyloureido/-etyloamino-2-propanol, 1-/3-hydroksyfenoksy/-3- β -benzenosulfonamidoetyloamino-2-propanol, 1-/4-hydroksyfenoksy/3- β -3,3-dwumetylosulfamido/-etyloamino-2-propanol, 1-/4-hydroksyfenoksy/3- β -3-metoksymetyloureido/-etyloamino-2-propanol i 4-/4-hydroksyfenoksy/-3- β -3-n-butyluksykarbonylometyloureido/-etyloamino-2-propanol, jak i sole addycyjne tych związków z kwasami.

Według wynalazku, sposób wytwarzania nowych pochodnych alkanoloaminy o wzorze ogólnym 1, w którym A, X, Y, R¹, R², R³ i R⁴ mają znaczenie wyżej podane przy definiowaniu tego wzoru, polega na tym, że związek o wzorze ogólnym 3, w którym R², R³, i R⁴ mają znaczenia jak we wzorze 1, a Z³ oznacza grupę o wzorze 4 lub 5, przy czym w grupie o wzorze 5 R⁵ oznacza atom wodoru lub grupę ochronną, a Z¹ oznacza grupę odszczepialną, albo, w przypadku gdy R⁵ = H, mieszaninę związków o wzorze 3, w którym Z³ ma obydwa wyżej podane znaczenia, poddaje się reakcji z aminą o wzorze ogólnym HNR⁶-A-NR⁷-X-Y-R¹, w którym A, X, Y i R¹ mają wyżej podane znaczenia, a R⁶ i R⁷ które mogą być takie same lub różne, oznaczają niezależnie atom wodoru lub grupę ochronną, lub z prekursorem tej aminy, a następnie, gdy jeden lub więcej symboli spośród R⁵, R⁶ i R⁷ oznacza grupy ochronne, jedną lub więcej z tych grup usuwa się i w otrzymanej pochodnej alkanoloaminy o wzorze 1, w którym jeden lub więcej symboli spośród R², R³, R⁴, R¹² i R¹³ oznaczają grupy α -aryloksy, jedną lub więcej tych grup ewentualnie wymienia się na grupy hydroksy stosując hydrogenalizę i/lub racemiczną pochodną ewentualnie rozdziela się na optycznie czynne enancjomery i/lub pochodną otrzymaną w postaci wolnej zasady ewentualnie przeprowadza się w sól addycyjną przez poddanie jej reakcji z kwasem.

Wyjściowy związek o wzorze 3 otrzymuje się, na przykład, przez poddanie reakcji fenolu o wzorze 6 z epoksyzwiązkiem o wzorze 7 lub ze związkiem o wzorze 8, w których to wzorach R², R³, R⁴ i R⁵ mają wyżej podane znaczenia, Z¹ oznacza grupę odszczepialną a Z² oznacza grupę hydroksy lub grupę odszczepialną. Jeśli Z² oznacza grupę hydroksy, otrzymany związek pośredni poddaje się dalszej reakcji z odpowiednim reagentem w celu jej zastąpienia grupą odszczepialną Z¹.

Gdy Z¹ i Z² oznaczają grupy odszczepialne, to korzystnie taką grupą jest atom chlorowca, np. atom chloru lub bromu, albo grupa sulfonyloksy, np. grupa alkanosulfonyloksy do 6 atomów węgla, lub grupa arenosulfonyloksy do 10 atomów węgla, np. grupa metanosulfonyloksy, benzenosulfonyloksy lub tolueno-p-sulfonyloksy.

Odpowiednim reagentem dla zastąpienia pierwotnej grupy hydroksylowej Z² odszczepialną grupą Z¹, jest np. reagent chlorowcujący, np. halogenek tionylu, taki jak chlorek lub bromek tionylu, albo odczynnik

sulfonylujący, np. halogenek alkilosulfonylu lub halogenek arenosulfonylu, np. chlorek metanosulfonylu, chlorek benzenosulfonylu lub chlorek tolueno-p-sulfonylu.

Reakcję z fenolem można prowadzić w obecności czynnika wiążącego kwas, np. wodorotlenku metalu alkalicznego, np. wodorotlenku sodu, lub w obecności zasady organicznej, np. piperidyny, albo ewentualnie jako związek wyjściowy można zastosować odpowiedni fenol w postaci soli metalu alkalicznego, np. w postaci soli sodowej lub potasowej. Reakcję można prowadzić w rozcieńczalniku lub w rozpuszczalniku, np. w metanolu lub w etanolu i można ją przyspieszyć lub zakończyć stosując ogrzewanie, np. w temperaturze wrzenia rozcieńczalnika lub rozpuszczalnika.

Reakcję z aminą o wzorze $\text{HNR}^6\text{-A-NR}^7\text{-X-Y-R}^1$, można prowadzić w temperaturze otoczenia lub w temperaturze podwyższonej, w celu przyspieszenia lub doprowadzenia reakcji do końca, np. w temperaturze $90\text{--}110^\circ\text{C}$, ewentualnie pod ciśnieniem atmosferycznym lub podwyższonym, przy ogrzewaniu w zamkniętym reaktorze, ewentualnie w środowisku obojętnego rozcieńczalnika lub rozpuszczalnika, np. w metanolu, etanolu lub n-propanolu lub w obecności nadmiaru aminy spełniającej równocześnie rolę rozcieńczalnika lub rozpuszczalnika.

Korzystnie R^5 oznacza taką grupę ochronną, którą można usunąć na drodze hydrogenolizy, np. grupę α -aryloalkilową, α -aryloalkoksykarbonylową, lub α -aryloalkoksymetylową, np. benzylową, benzyloksykarbonylową lub benzyloksymetylową, albo grupę acylową, np. alkanoilową do 20 atomów węgla, np. acetylową, III-rzęd.butoksykarbonylową lub 2,2,2-trójkloroetoksykarbonylową, albo grupę aroilową do 10 atomów węgla, np. benzoilową, albo α -alkoksyalkilową (to jest grupę, która z utlenionym rodnikiem trójwęglowym tworzy grupę acetalową), np. czterowodoropiranylową, lub rodnik III-rzęd-alkilowy, np. III-rzęd-butylowy.

Korzystnie R^6 oznacza również taką grupę ochronną, która daje się usunąć na drodze hydrogenolizy, lub III-rzęd-rodnik alkilowy – jak w przypadku grupy R^5 , albo oznacza grupę dającą się łatwo usunąć hydrolitycznie, np. grupę 2,2,2-trójkloroetoksykarbonylową lub III-rzęd-butylową. Jest oczywiste, że jeśli R^6 oznacza grupę acylową, to grupa ta powinna być usuwana w takich warunkach, w których nie ulegnie zniszczeniu wiązanie amidowe $\text{-NR}^7\text{-X}$.

Korzystną grupą ochronną R^7 jest grupa dająca się odszczepić na drodze hydrogenolizy lub grupa oznaczająca trzeciorzędowy rodnik alkilowy – jak w przypadku grupy ochronnej R^6 .

Hydrogenoliza grup ochronnych R^5 , R^6 lub R^7 polega, na przykład, na uwodornianiu w obecności katalizatora stanowiącego pallad osadzony na węglu, w obojętnym rozcieńczalniku lub rozpuszczalniku, np. w etanolu lub wodnym etanolu. Proces ten można przyspieszyć lub doprowadzić do końca przy użyciu katalizatora kwasowego, np. kwasu solnego lub szczawiowego.

Acylowe grupy ochronne R^5 lub R^6 można usunąć za pomocą hydrolizy prowadzonej w obecności zasady, np. wodorotlenku metalu alkalicznego, w rozcieńczalniku lub rozpuszczalniku, np. takim jak woda, metanol, etanol, lub w mieszaninie tych rozpuszczalników. Jest oczywiste, że należy stosować wystarczająco łagodne warunki hydrolizy, tak aby nie dopuścić do hydrolizy amidowego wiązania $\text{-NR}^7\text{-X}$.

Ochronną grupę R^5 α -alkoksyalkilową można usunąć za pomocą hydrolizy prowadzonej w obecności kwasu, np. kwasu mineralnego, np. wodnego kwasu solnego w temperaturze do 100°C .

III-rzęd-alkilowe grupy ochronne R^5 , R^6 lub R^7 , albo acylowe grupy ochronne R^5 lub R^6 , jeśli są grupami III-rzęd-alkoksykarbonyłowymi i np. III-rzęd-butoksykarbonyłowymi, można usunąć za pomocą kwasu, np. kwasu solnego w warunkach bezwodnych, np. w roztworze eterowym.

Związek, w którym jeden lub kilka spośród symboli R^2 , R^3 , R^4 , R^{12} i R^{14} oznacza grupę α -aryloalkoksy, np. grupę benzyloksy, można przekształcić na drodze hydrogenolizy w odpowiedni związek, w którym jeden lub kilka spośród symboli R^2 , R^3 , R^4 , R^{12} i R^{13} oznacza grupę hydroksy.

Korzystny sposób wytwarzania nowych pochodnych alkanoloaminy polega na tym, że związek o wzorze 9 lub o wzorze 10, w których R^2 , R^3 i R^4 mają wyżej podane znaczenia, (oba związki można wytworzyć przez poddanie reakcji odpowiednich fenoli z epichlorohydryną), poddaje się reakcji z aminą o wzorze $\text{R}^6\text{NH-A-NH-X-Y-R}^1$, w którym A, R^1 , X i Y mają wyżej podane znaczenia, a R^6 oznacza atom wodoru lub grupę benzylową, którą następnie usuwa się na drodze hydrogenolizy.

Z otrzymanych sposobem według wynalazku racemicznych pochodnych alkanoloaminy można uzyskać optycznie czynne enancjomery stosując ogólnie znane metody. Na przykład, racemiczną pochodną alkanoloaminy poddaje się reakcji z kwasem optycznie czynnym, otrzymaną mieszaninę soli diastereoizomerycznych rozdziela się metodą krystalizacji frakcjonowanej w rozcieńczalnikach lub rozpuszczalnikach, np. z etanolu i uwalnia optycznie czynną pochodną alkanoloaminy przez potraktowanie zasadą. Korzystnym kwasem optycznie czynnym jest np. kwas (+) lub $\text{-/-0,0-dwu-p-toluilowinowy}$ lub kwas $\text{-/-2,3:4,5-dwu-o-izopropylideno-2-ke-to-L-gulonowy}$. Proces rozdzielania ułatwia potraktowanie częściowo rozdzielonej frakcji, to jest po krystalizacji soli z optycznie czynnym kwasem i otrzymaniu ponownie wolnej zasady, czynnikiem solubilizującym, np. aminą pierwszorzędową, taką jak aliloamina, w rozpuszczalniku zasadniczo niepolarnym, np. w eterze naftowym.

Pochodne alkanoloaminy w postaci soli addycyjnych z kwasami otrzymuje się w zwykły sposób przez poddanie wolnej aminy z odpowiednim kwasem.

Jak wspomniano na wstępie, nowe pochodne alkanoloaminy i ich sole addycyjne z kwasami działają blokująco na β -receptory adrenergiczne, przy czym działanie to jest kardioselektywne. Działanie to można określić na podstawie odwracalnego częstoskurczu wywołanego u szczurów lub kotów izoprenalina, tj. według standardowej metody stosowanej dla określenia aktywności blokowania β -receptorów adrenergicznych, tak i określenia względnego zniesienia rozszerzenia naczyń krwionośnych, wywołanego u kota izoprenalina lub zapobiegania skurczom oskrzelowym wywołanym izoprenalina u świnek morskich. Nowe pochodne alkanoloaminy wykazują aktywność kardioselektywną, charakteryzując się większym stopniem specyficzności w blokowaniu β -receptorów serca, niż β -receptorów obwodowych naczyń krwionośnych i mięśni oskrzelowych. Tak więc można dobrać taką dawkę dla danego związku, przy której związek blokuje izotropową i chronotropową aktywność serca katecholaminy tak jak izoprenalina, ale nie blokuje rozluźniania się mięśnia gładkiego wywołanego przez izoprenalina lub aktywności izoprenaliny powodującej rozszerzenie naczyń obwodowych.

Ze względu na wspomnianą selektywność nowe związki mogą być stosowane razem z sympatomimetycznym środkiem rozszerzającym oskrzela, np. takim jak izoprenalina, orciprenalina, adrenalina lub efedryna, w leczeniu schorzeń układu oddechowego, takich jak astma i inne schorzenia hamujące czynność tego układu, ale w takim stopniu aby kardioselektywny związek rzeczywiście hamował niepożądany efekt stymulujący środka znoszącego skurcz oskrzelowy na serce, ale nie stanowił przeszkody dla leczniczej czynności tego środka. Korzystne pochodne alkanoloaminy wytworzone sposobem według wynalazku są 3 do 10 razy bardziej aktywne jako kardioselektywne środki blokujące β -receptory adrenergiczne niż znany praktolol, przy czym związki te podane w dawkach wywołujących efektywną blokadę β -receptorów u szczurów i kotów nie wykazują żadnych objawów toksycznych.

Niektóre spośród nowych pochodnych alkanoloaminy, zwłaszcza te związki o wzorze 1, w którym jeden lub kilka symboli spośród R^2 , R^3 i R^4 oznacza grupę hydroksylową, a przede wszystkim te, w których R^4 oznacza grupę hydroksylową w pozycji 3- lub 4- pierścienia benzenowego, R^2 oznacza atom wodoru lub grupę hydroksylową w pozycji 3-, jeśli R^4 znajduje się w pozycji 4- pierścienia benzenowego, a R^3 oznacza atom wodoru, obok aktywności blokującej β -adrenergiczne receptory wykazują aktywność stymulującą czynność serca. Można to wykazać w doświadczeniu na psach czuwających lub pod narkozą pentobarbitonową, stwierdzając, że pochodne alkanoloaminy wywołują wzrost tempa pracy serca i/lub wzrost siły skurczu serca oraz wzrost szybkości przewodzenia elektryczności poprzez tkankę serca. W odróżnieniu od izoprenaliny, znanego stymulatora serca, korzystne pochodne alkanoloaminy lub ich sole są stymulatorami ulegającymi dobrej absorpcji po podaniu doustnym i wykazującymi niezawodne działanie. Pochodne alkanoloaminy, podane w dawkach wywołujących efektywną stymulację serca u psów, nie wykazują żadnych objawów toksycznego działania.

Wytworzone sposobem według wynalazku nowe pochodne alkanoloaminy można podawać zwierzętom ciepłokrwistym, jak i ludziom, w postaci preparatów farmaceutycznych zawierających jako substancję czynną co najmniej jedną nową pochodną alkanoloaminy lub jej sól addycyjną z kwasem, razem z odpowiednim farmaceutycznie dozwolonym rozcieńczalnikiem lub nośnikiem.

Preparaty farmaceutyczne stosuje się w odpowiedniej postaci, np. jako tabletki, kapsułki, wodne lub olejowe roztwory albo zawiesiny, emulsje, odpowiednie do podawania w zastrzykach wodne lub olejowe roztwory lub zawiesiny, dające się dyspergować proszki, a także spray'e i areozole.

Preparaty farmaceutyczne obok pochodnej alkanoloaminy mogą zawierać jeden lub kilka środków spośród grupy środków uspokajających, jak np. fenobarbiton, meprobamat, chlorpromazyna i środków uspokajających z grupy diazepin, np. chlorodiazepoksyd i diazepam lub spośród środków rozszerzających naczynia, np. trójazotan glicerylu, czteroazotan pentaerytrytolu, środki przeciwko nadciśnieniu, jak np. rezerpina, betanidyna i guanetydyna, środki stabilizujące membranę sercową, jak np. chinidyna, środki stosowane w chorobie Parkinsona, jak benzoheksol, środki kardiotoniczne, np. preparaty digitalis, środki blokujące receptory adrenergiczne, np. fentolamina i sympatomimetyczne środki rozszerzające oskrzela, np. izoprenalina, orciprenalina, adrenalina i efedryna.

Przy leczeniu schorzeń serca, np. anginy pectoris, arytmii serca, przy nadciśnieniu lub niedotlenieniu u ludzi, odpowiednią dawką pochodnej alkanoloaminy dla ludzi jest dzienna dawka jednostkowa 20–600 mg przy podawaniu per os co 6–8 godzin lub dożylnie w dawce 1–20 mg.

Przy leczeniu ostrych lub chronicznych niedomagań serca u ludzi, odpowiednią stymulującą serce dawką jest całkowita dawka doustna wynosząca dziennie 10–200 mg pochodnej alkanoloaminy, podawana w odstępach 6–8 godzinnych lub dawka dożylna 1–100 mg.

Preparaty farmaceutyczne korzystnie wytwarza się w postaci tabletek lub kapsułek zawierających 10–100 mg, a zwłaszcza 10–50 mg substancji czynnej. Preparaty do podawania w zastrzykach są korzystnie

sterylizowanymi roztworami wodnymi pochodnych alkanoloaminy lub ich soli addycyjnych z kwasem, zawierającymi 0,05–1% wag. (obj. substancji czynnej, a zwłaszcza 0,1% wag./obj.

Przykład I. Mieszaninę 3,0 g 2,3-epoksy-fenoksy-propanu, 50 ml n-propanolu, 4,0 g chlorowodoru β -benzamidoetyloaminy z roztworem 0,8 g wodorotlenku sodu w 5 ml wody ogrzewano pod chłodnicą zwrotną w ciągu 18 godzin, po czym mieszaninę poreakcyjną odparowano do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość zmieszano z 40 ml 2N roztworu wodnego kwasu solnego. Mieszaninę przesączono, a stałą pozostałość przekrystalizowano z metanolu. Otrzymano chlorowoderek 3- β -benzoamidoetyloamino-1-fenoksy-2-propanolu o temperaturze topnienia 198–199°C.

Przykład II. Mieszaninę 0,75 g 2,3-epoksy-1-fenoksy-propanu, 25 ml n-propanolu, 1,18 g chlorowodoru β -benzenosulfonamidoetyloaminy, z roztworem 0,42 g kwaśnego węgla sodu w 5 ml wody, ogrzewano pod chłodnicą zwrotną w ciągu 18 godzin. Mieszaninę poreakcyjną odparowano do suchości pod zmniejszonym ciśnieniem, a otrzymaną pozostałość zmieszano z 25 ml 1N roztworu wodnego wodorotlenku sodu. Otrzymaną mieszaninę przemyto 3X25 ml eteru, wodną fazę zobojętniano lodowatym kwasem octowym i ekstrahowano trzema 25 ml porcjami octanu etylu. Połączone ekstrakty wysuszono bezwodnym siarczanem magnezu, przesączono, przesącz dodano do roztworu 0,8 g kwasu szczawowego w 30 ml octanu etylu, przesączono, stałą pozostałość przemyto octanem etylu i przekrystalizowano z acetonitrylu. Otrzymano szczawian 1-fenoksy-3- β -benzenosulfonamidoetyloamino-2-propanolu o temperaturze topnienia 135–137°C.

Przykład III. Mieszaninę 1,5 g 2,3-epoksy-1-fenoksy-propanu, 50 ml n-propanolu, 2,31 g chlorowodoru β -fenoksyacetamidoetyloaminy, z roztworem 0,4 g wodorotlenku sodu w 5 ml wody, ogrzewano pod chłodnicą zwrotną w ciągu 18 godzin. Mieszaninę poreakcyjną odparowano do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem, a otrzymaną pozostałość zmieszano z 20 ml 1N wodorotlenku sodu. Mieszaninę ekstrahowano 3X20 ml octanu etylu, połączone ekstrakty wysuszono siarczanem magnezu i przesączono. Przesącz dodano do roztworu 2,5 g kwasu szczawowego w 100 ml eteru. Mieszaninę przesączono a stałą pozostałość przekrystalizowano z acetonitrylu. Otrzymano szczawian 1-fenoksy-3- β -fenoksyacetamidoetyloamino-2-propanolu o temperaturze topnienia 131–133°C.

Chlorowoderek β -fenoksyacetamidoetyloaminy, użyty jako związek wyjściowy, można wytworzyć następująco:

Mieszaninę 8,3 g fenoksyoctanu metylu, z 10,8 ml etylenodwuaminy ogrzewa się w temperaturze 90°C w ciągu 18 godzin, po czym mieszaninę oziębia, miesza z 70 ml wody, przesącza i przesącz odparowuje do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymaną pozostałość rozpuszcza się w octanie etylu, suszy bezwodnym siarczanem magnezu, przesącza, przesącz zakwasza eterowym roztworem kwasu solnego, sączy i stały osad krystalizuje z etanolu. Otrzymuje się chlorowoderek β -fenoksyacetamidoetyloaminy o temperaturze topnienia 159–160°C.

Przykład IV. Mieszaninę 1,5 g 2,3-epoksy-1-fenoksy-propanu, 50 ml n-propanolu, 2,15 g chlorowodoru β -fenyloacetamidoetyloaminy, z roztworem 0,4 g wodorotlenku sodu w 5 ml wody, ogrzewano pod chłodnicą zwrotną przez 18 godzin, po czym odparowano do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymaną pozostałość zmieszano 20 ml 1N wodorotlenku sodu i ekstrahowano 3X20 ml octanu etylu. Połączone ekstrakty wysuszono bezwodnym siarczanem magnezu i przesączono. Przesącz odparowano do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem i pozostałość krystalizowano z octanu etylu. Otrzymano 1-fenoksy-3- β -fenyloacetamidoetyloamino-2-propanolu o temperaturze topnienia 124–125°C.

Przykład V. Mieszaninę 1,5 g 2,3-epoksy-fenoksypropanu, 50 ml n-propanolu i 1,79 g β -3-fenyloureido/-etyloaminy ogrzewano pod chłodnicą zwrotną przez 18 godzin. Mieszaninę odparowano do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość przekrystalizowano z octanu etylu. Otrzymano 1-fenoksy-3- β -3-fenyloureido/-etyloamino-2-propanol o temperaturze topnienia 144–145°C.

Przykład VI. Postępując jak w przykładzie I, lecz stosując jako związek wyjściowy odpowiedni 2,3-epoksy-1-fenoksypropan (lub odpowiedni 3-chloro-1-fenoksy-2-propanol) i odpowiednią β -karboksyamidoetyloaminę otrzymano związki o wzorze 11 zestawione w tablicy I.

Niektóre spośród β -karboksyamidoetyloamin użytych jako związek wyjściowy, stanowią nowe związki, które można wytworzyć według niżej podanego sposobu dla wytwarzania β -cyklopentanokarboksamidoetyloamin:

Mieszaninę 12,8 g cyklopentanokarboksylanu metylu z 26,6 ml etylenodwuaminy ogrzewano w temperaturze 90°C przez 18 godzin, po czym mieszaninę oziębiono i zmieszano ze 100 ml wody. Mieszaninę przesączono, przesącz odparowano do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem, pozostałość ekstrahowano 50 ml toluenu, a ekstrakt odparowano do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymaną pozostałość rozpuszczono w 200 ml octanu etylu, dodano do roztworu 2,4 g kwasu szczawowego w mieszaninie 250 ml acetonu z 250 ml octanu etylu, odsączono stałą pozostałość, którą krystalizowano z etanolu. Otrzymano wodoroszczawian β -cyklopentanokarboksyamidoetyloaminy o temperaturze topnienia 164–165°C.

W podobny sposób stosując odpowiednie estry metylowe i etylowe oraz etylenodwuaminę można wytworzyć dalsze aminy o wzorze $R^1\text{-CONH-CH}_2\text{CH}_2$, zestawione w tablicy II.

Tablica I

R ¹	R ²	R ³	Temperatura topnienia °C	Rozpuszczalnik do krystalizacji
1	2	3	4	5
metylo	H	H	103–105	octan etylu
etylo	H	H	126–127	acetonitryl
n-propylo	H	H	86– 87	octan etylu
izopropylo	H	H	125–126	octan etylu
n-oktylo	H	H	95– 96	octan etylu
cyklopropylo	H	H	125–126	octan etylu
cyklopentylo	H	H	133–135	octan etylu
cykloheksylo	H	H	138–139	acetonitryl
2-chlorofenylo	H	H	chlorowodorek 182–183	acetonitryl
4-tolilo	H	H	chlorowodorek 211–212	acetonitryl
2-nitrofenylo	H	H	131–132	octan etylu/eter naftowy
2-metoksyfenylo	H	H	wodoroszczawian 164–165	etanol
2-dwumetyloaminofenylo	H	H	82– 84	octan etylu
izopropylo	2-cyjano	H	109–110	octan etylu
izopropylo	2-nitro	H	108–110	octan etylu
izobutylo	H	H	114–115	octan etylu
III-butylo	H	H	wodoroszczawian 167–168	etanol
n-pentylo	H	H	101–102	octan etylu
etylo	2-cyjano	H	96– 97	octan etylu/eter naftowy
izopropylo	2-chloro	H	129–130	octan etylu
izopropylo	2-metylo	H	120–122	octan etylu
izopropylo	2-metoksy	H	142–143	acetonitryl
izopropylo	2-chloro	4-metylo	119–120	octan etylu
izopropylo	2-chloro	5-chloro	152–153	acetonitryl
izopropylo	2-nitro	4-metoksy	122–124	octan etylu
metylo	3-cyjano	H	121–122	octan etylu
4-benzyloksyfenylo	H	H	124–126	acetonitryl
izopropylo	2-benzyloksy	H	137–138	acetonitryl
3,4-dwubenzyloksyfenylo	H	H	137–138	etanol
trójfluorometylo	H	H	chlorowodorek 106–108	octan etylu/eter naftowy
H	H	H	107–109	octan etylu
4-hydroksyfenylo	H	H	wodoroszczawian 152–154 (rozkład)	etanol
2,5-dwuhydroksyfenylo	H	H	półszczawian 195–197	etanol/woda
3,4-dwuhydroksyfenylo	H	H	178–180	etanol
metylo	2-chloro	H	83– 85	octan etylu
metylo	2-metylo	H	93– 95	octan etylu
metylo	/1-naftylo/		136–138	octan etylu/izopropanol

1	2	3	4	5
n-propylo	2-cyjano	H	102–104	octan etylu
i-propylo	/1-naftylo/		125–127	octan etylu
n-butylo	2-cyjano	H	125–127	octan etylu
III rz. butylo	2-chloro	H	szczawian 187–188	etanol/woda
n-pentylo	2-cyjano	H	100–102	octan etylu

Tablica II

R ¹	Sól	Temperatura topnienia	Rozpuszczalnik do krystalizacji
1	2	3	4
n-oktylo	chlorowodorek	217–221	etanol
cyklopropylo	wodoroszczawian	147–149	etanol
cykloheksylo	wodoroszczawian	154–155	etanol/octan etylu
2-chlorofenylo	chlorowodorek	164–166	etanol/octan etylu
2-metoksyfenylo	wodoroszczawian	163–166	etanol
2-dwumetyloami- nofenylo	dwuchlorowodorek	220–221	etanol
etylo	wodoroszczawian	133–134	etanol
n-propylo	wodoroszczawian	120–121	etanol/octan etylu
izopropylo	wodoroszczawian	130–131	etanol
izobutylo	wodoroszczawian	100–102	etanol/octan etylu
III-rzęd-butylo	wodoroszczawian	188–189	etanol
n-pentylo	(wolna zasada)	z rozkładem temperatura wrzenia 142°C przy 0,2 mm Hg	—
4-benzyloksi- fenylo	(wolna zasada)	118–120	toluen
3,4-dwubenzyl- loksyfenylo	(wolna zasada)	128–130	etanol

Przykład VII. Postępując jak w przykładzie II, lecz stosując jako związki wyjściowe odpowiedni 2,3-epoksy-1-fenoksypropan i odpowiednią β -sulfonoamidoetyloaminę. Otrzymane związki o wzorze 12, zestawiono w tablicy III.

Użyte jako związki wyjściowe β -metanosulfonamidoetyloaminy można otrzymać w następujący sposób:

5,7 g chlorku metanosulfonylu, mieszając, wkrapla się w ciągu 10 minut do chłodzonego roztworu 30 g etylenodwuaminy w 100 ml wody, miesza przez 30 minut i zobojętnia 4,2 g kwaśnego węgla sodu. Mieszaninę poreakcyjną odparowuje się do sucha pod obniżonym ciśnieniem, pozostałość ekstrahuje 3X200 ml wrzącego acetonitrylu, ekstrakty łączy i suszy bezwodnym siarczanem magnezu, odparowuje do sucha pod obniżonym ciśnieniem i otrzymaną pozostałość rozpuszcza w mieszaninie 90 ml octanu etylu z 10 ml metanolu. Otrzymany roztwór dodaje się do roztworu 6 g kwasu szczawowego w 100 ml octanu etylu, sączy i stałą pozostałość myje octanem etylu. Otrzymuje się wodoroszczawian 2-metanosulfonamidoetyloaminy o temperaturze topnienia 170–174°C (z rozkładem).

T a b l i c a I I I

R ¹	R ²	Temperatura topnienia °C	Rozpuszczalnik do krystalizacji
metylo	H	155–156	metanol
4-tolilo	H	145–148	etanol
4-chlorofenilo	H	166–169	etanol
2-nitrofenilo	H	186–188	acetonitryl
3-nitrofenilo	H	166–167	metanol
izopropilo	H	szczawian 181–183	etanol
n-propylo	H	87–88	octan etylu/ eter naftowy
fenylo	2-cyjano	monowodzien wodoroszcza- wianu 136–138 (z rozkładem)	etanol
4-aminofenilo	H	szczawian 158–160 (z rozkładem)	etanol
3-amino-4-mety- lo-5-nitrofenilo	H	półszczawian 223–225 (z rozkładem)	octan etylu

W podobny sposób można otrzymać inne nowe β -sulfonamidoetyloaminy o wzorze $R^1-SO_2-NH-CH_2CH_2NH_2$ w którym znaczenie symbolu R^1 , zestawione w tablicy IV.

T a b l i c a I V

R ¹	Sól	Temperatura topnienia °C	Rozpuszczalnik do krystalizacji
izopropilo	wodoroszczawian	166–167	etanol
n-propylo	półwodzien wodoro- szczawianu	145–147	etanol
3-amino-4-mety- lo-5-nitrofenilo	chlorowodorek	222–225	etanol

Przykład VIII. Postępując jak w przykładzie IV, lecz stosując jako związki wyjściowe odpowiedni 2,3-epoksy-1-fenoksypropan i odpowiednią β -karboksyamidoetyloaminę. Otrzymano związki o wzorze 13 zestawione w tablicy V.

β -Karboksyamidoetyloaminy, użyte jako związki wyjściowe można otrzymać w podobny sposób do opisanego w drugiej części przykładu VI. Otrzymane tym sposobem aminy o wzorze $R^1-Y-CONHCH_2CH_2NH_2$ zestawiono w tablicy VI.

β -Hydroksyacetaamidoetyloaminy, użyte jako związki wyjściowe, można wytworzyć przez ogrzewanie z wodą pod chłodnicą zwrotną przez 15 minut 2-hydroksymetyloimidazolinę (o temperaturze topnienia 87–88°C, otrzymanej z glikolanu i etylenodwuaminy).

Przykład IX. Postępując jak w przykładzie V stosując jako związki wyjściowe odpowiedni 2,3-epoksy-1-fenoksypropan i odpowiednią β -ureidoetyloaminę otrzymano związki o wzorze 15 zestawione w tablicy VII.

Tablica V

R ¹	Y	R ²	Temperatura topnienia °C	Rozpuszczalnik do krystalizacji
1	2	3	4	5
4-chlorofenylo	-CH ₂ -	H	119–120	acetonitryl
2-chlorofenylo	-CH ₂ -	H	137–138	octan etylu
fenol	-CH ₂ CH ₂ -	H	112–113	octan etylu/ eter naftowy
4-chlorofenylo	-CH ₂ O-	H	163–164	metanol
fenylo	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-	H	89–91	octan etylu/ eter naftowy
etylo	-O-	H	87–88	octan etylu/ eter naftowy
H	-CH ₂ O-	H	wodoroszczawian 128–129	etanol
metrylo	-CH ₂ O-	H	wodoroszczawian 135–137 (z rozkładem)	etanol
2-nitrofenylo	-CH ₂ -	H	130–131	octan etylu
4-nitrofenylo	-CH ₂ -	H	135–136	octan etylu
4-metoksyfenylo	-CH ₂ -	H	122–123	octan etylu
2-chlorofenylo	-CH ₂ -	2-cyjano	120–122	acetonitryl
2-chlorofenylo	-CH ₂ -	2-chloro	144–146	octan etylu
4-chlorofenylo	-C/CH ₃ / ₂ O-	H	wodoroszczawian 172–174	etanol
2-metoksyfenylo	-CH ₂ O-	H	wodoroszczawian 156–158	acetonitryl
fenylo	wzór 14	H	szczawian 112–113	acetonitryl
fenylo	-CH ₂ -	2-cyjano	142–143	izopropanol
fenylo	-CH ₂ -	2-cyjano	133–134	izopropanol
fenylo	-CH ₂ -	2-metylo	126–127	octan etylu
fenylo	-CH ₂ -	3-metylo	100–101	octan etylu
fenylo	-CH ₂ -	4-metylo	123–124	octan etylu
fenylo	-CH ₂ -	2-metoksy	117	octan etylu
fenylo	-CH ₂ -	2-nitro	125–126	octan etylu
fenylo	-CH ₂ O-	2-cyjano	szczawian 130–132	acetonitryl
etylo	-O-	2-chloro	szczawian 88–90	acetonitryl
4-hydroksy	-CH ₂ CH ₂ -	H	88–89 (rozkład)	etanol
fenylo	-CH ₂ -	/1-naftylo/	114–117	octan etylu
fenylo	-CH ₂ CH ₂ O-	/1-naftylo/	pół szczawian, półwodzian 166–168	etanol/woda

Tablica VI

R^1 -Y	Sól	Temperatura topnienia °C	Rozpuszczalnik do krystalizacji
4-chlorofenilo-CH ₂ -	chlorowodorek	194–196	etanol/ octan etylu
2-chlorofenilo-CH ₂ -	chlorowodorek	162–163	etanol/ octan etylu
fenilo-CH ₂ CH ₂ -	chlorowodorek	134–137	etanol/ octan etylu
4-chlorofenilo-OCH ₂	p-chlorofenno- ksyoctan	147–148	acetonitryl
fenilo-OCH ₂ CH ₂ CH ₂ -	chlorowodorek	137–140	acetonitryl
metrylo-OCH ₂ -	wodoroszczawian	137–138	etanol
4-metoksyfenilo-CH ₂	(wolna zasada)	130–140	toluen
4-chlorofenilo-OC/CH ₃ / ₂ -	chlorowodorek	98–100	acetonitryl

β -/3-n-butyloureido/-etyloaminy, użyte jako związki wyjściowe, można otrzymać według następującego sposobu:

Roztwór 22,6 ml n-butylu-izocyjanianu w 50 ml chloroformu wkrapla się w ciągu 45 minut do utrzymywanego w temperaturze -10°C do 0°C roztworu 26,6 ml etylenodwuaminy w 50 ml chloroformu. Mieszaninę miesza się w temperaturze otoczenia przez 2 godziny przesącza i odparowuje do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymaną pozostałość rozpuszcza się w 150 ml toluenu, odparowuje do sucha, pozostałość rozpuszcza w 50 ml octanu etylu i otrzymany roztwór dodaje do roztworu 12,4 g kwasu szczawiowego w 100 ml octanu etylu, który usuwa się następnie przez dekantację, osad rozciera z 50 ml acetonitrylu, sączy i stałą pozostałość krystalizuje z etanolu. Otrzymuje się wodoroszczawian β -/3-n-butyloureido/-etyloaminy o temperaturze topnienia $138-139^{\circ}\text{C}$.

W podobny sposób otrzymuje się inne nowe β -ureidoetyloaminy o wzorze $R^1\text{-NHCONH-CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ zestawione w tablicy VIII

Przykład X. Postępując jak w przykładzie V, stosując jako związki wyjściowe odpowiedni 2,3-epoksy-1-fenoksypropan i odpowiednią β -karboksyamidoalkiloaminę otrzymano związki o wzorze 16 zestawione w tablicy IX.

1-Metylo-2-/fenyloacetamido/-etyloaminę, użytą jako związek wyjściowy, wytwarza się w następujący sposób:

Mieszaninę 32,5 g fenylooctanu etylu z 44,4 g 1,2-dwuaminopropanu ogrzewa się w temperaturze 90°C przez 18 godzin i rozpuszcza w 100 ml toluenu. Roztwór odparowuje się do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem, pozostałość rozciera ze 100 ml acetonitrylu i 200 ml eteru i przesącza. Otrzymany osad przekrystalizowuje się z acetonitrylu, po czym miesza z mieszaniną 10 ml 2N roztworu wodnego wodorotlenku sodu i 20 ml nasyconego roztworu wodnego chlorku sodu. Otrzymaną mieszaninę ekstrahuje się 4X50 ml chloroformu, połączone ekstrakty eterowe suszy bezwodnym siarczanem magnezu i odparowuje do sucha pod obniżonym ciśnieniem. Otrzymaną pozostałość rozciera się eterem i eterem naftowym (frakcja o temperaturze wrzenia $60-80^{\circ}\text{C}$) sączy, stałą pozostałość myje eterem naftowym (o t. wrz. $60-80^{\circ}\text{C}$) i otrzymuje 1-metylo-2-/fenyloacetamido/-etyloaminę temperaturze topnienia $46-48^{\circ}\text{C}$.

W podobny sposób otrzymano:

z izobutyranu etylu i 1,2-dwuaminopropanu, 1-metylo-2-izobutyroamidoetyloaminę, o temperaturze wrzenia 106°C przy 0,3 mm Hg; wodoroszczawian, po krystalizacji z mieszaniny etanolu i octanu etylu, topi się w temp. $141-143^{\circ}\text{C}$,

z estru etylowego kwasu heksanokarboksylowego i 1,2-dwuaminopropanu, 1-metylo-3-heksanoamidoetyloaminę temperaturze wrzenia 136°C przy 0,15 mm Hg,

z izobutyranu metylu i 1,3-dwuaminopropanu, γ -izobutyroamidopropylaminę o temperaturze wrzenia $120-122^{\circ}\text{C}$ przy 0,2 mm Hg,

Tablica VII

R ¹	R ²	Temperatura topnienia °C	Rozpuszczalnik do krystalizacji
1	2	3	4
etylo	H	118–120	octan etylu
izopropylo	H	145–147	acetonitryl
n-butylo	H	116–117	octan etylu
allilo	H	131–132	octan etylu
4-tolilo	H	147–149	octan etylu
4-metoksyfenylo	H	126–128	octan etylu
fenylo	2-chloro	157–158	acetonitryl
fenylo	2-nitro	159–161	acetonitryl
fenylo	2-metylo	160–161	acetonitryl
fenylo	2-cyjano	155–156	acetonitryl
n-butylo	2-chloro	149–150	acetonitryl
n-butylo	2-metyl	-136–137	acetonitryl
n-butylo	2-cyjano	145–147	acetonitryl
H	2-cyjano	156–157	etanol
fenylo	2-alliloksy	126–128	octan etylu
fenylo	2-acetylo	wodoroszczawian 165–167	wodny etanol
fenylo	2-winylo	wodoroszczawian półwodzian 179–181 (rozkład)	wodny etanol
izopropylo	2-cyjano	147–149	acetonitryl
metylo	2-cyjano	139–140	acetonitryl
o-tolilo	2-cyjano	151–152	acetonitryl
o-metoksyfenylo-	2-cyjano	152–153	acetonitryl
o-chlorofenylo	2-cyjano	143–144	acetonitryl
o-nitrofenylo	2-cyjano	125–126	acetonitryl
metylo	2-metylo	128–129	octan etylu/ izopropanol
4-chlorofenylo	2-cyjano	159–160	acetonitryl

z izobutyranu etylu i 1,4-dwuaminobutanu, 4-izobutyroamidobutyloaminę, temperatura topnienia chlorowodoru 153–154°C (po krystalizacji z mieszaniny etanolu i octanu etylu),

z octanu etylu i 1,6-dwuaminoheksanu, 6-acetamidoheksyloaminę o temperaturze wrzenia 123–130°C przy 0,13 mm Hg.

Przykład XI. Mieszaninę 2,5 g 1-p-benzylksyfenoksy-2,3-epoksypropanu, 1,79 g β -3-fenyloureido/-etyloaminy z 20 ml izopropanolu ogrzewano pod chłodnicą zwrotną przez 3 godziny, po czym ochłodzono i odparowano do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymaną pozostałość zawieszono w kwasie octowym i wytrząsano przez 30 minut w atmosferze wodoru, w obecności 30% palladu osadzonego na węglu jako katalizatora, w temperaturze pokojowej, pod normalnym ciśnieniem, aż do zaabsorbowania 255 ml wodoru. Następnie sączone, przesącz odparowano do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem i rozpuszcza w metanolu. Do roztworu metanolowego dodano kwasu szczawiowego w eterze i sączone. Stałą pozostałość krystalizowano z mieszaniny metanolu i eteru, otrzymując półszczawian 1-p-hydroksyfenoksy-3- β -3-fenyloureido/-etyloamino-2-propanolu o temperaturze topnienia 164–165°C.

Postępowano jak wyżej, stosując jako związki wyjściowe odpowiedni 1-benzylksyfenoksy-2,3-epoksypropan (wytworzony w znany sposób z odpowiedniego benzylksyfenolu i epichlorohydryny) oraz odpowiednią

Tablica VIII

R ¹	Sól	Temperatura topnienia °C	Rozpuszczalnik do krystalizacji
etylo	chlorowodorek	122–124	izopropanol/ octan etylu
izopropylo	wodoroszczawian	146–148	etanol/ acetonitryl
allilo	chlorowodorek	128–130	izopropanol
4-tolilo	chlorowodorek	234–236	octan etylu
4-metoksyfenylo	(wolna Zasada)	104–106	octan etylu

Tablica IX

R ¹	Y	A	R ²	Temperatura topnienia °C	Rozpuszczalnik do krystalizacji
1	2	3	4	5	6
izopropylo	b.w. *)	-CH ₂ / ₄ -	H	wodoroszczawian 128–130	acetonitryl
metrylo	b.w.	-CH ₂ / ₆ -	H	wodoroszczawian 111–113	acetonitryl
fenylo	-CH ₂ -	-CH ₃ /CHCH ₂ -	H	124–126	octan etylu
fenylo	-CH ₂ -	-CH ₃ /CHCH ₂ -	2-cyjano	124–128	octan etylu
izopropylo	b.w.	-CH ₃ /CHCH ₂ -	H	124–126	octan etylu
n-pentylo	b.w.	-CH ₃ /CHCH ₂ -	H	102–103	octan etylu
izopropylo	b.w.	-CH ₂ / ₃ -	H	94–95	octan etylu
n-pentylo	b.w.	-CH ₂ / ₆ -	H	85–86	octan etylu
fenylo	-CH ₂ -	-CH ₃ /CHCH ₂ -	2-nitro-	115–117	octan etylu
fenylo	-CH ₂ -	-CH ₃ /CHCH ₂ -	2-alkiloksy	102–105	octan etylu
fenylo	-CH ₂ -	-C/CH ₃ / ₂ CH ₂ -	2-metylo	półfumeran 189–190	etanol/woda
fenylo	-CH ₂ -	-C/CH ₃ / ₂ CH ₂ -	/1-naftylo	półfumeran	etanol/woda
fenylo	-CH ₂ -	-CH/CH ₃ /CH ₂ -	/1-naftylo/	127–128	etan etylu
metrylo	-NHCH ₂ O-	-CH ₂ CH ₂ -	2-cyjano	139–141	acetonitryl
fenylo	-CH ₂ -	-C/CH ₃ / ₂ CH ₂ -	2-cyjano	półfumeran 180–181	etanol/woda
fenylo	-CH ₂ -	-C/CH ₃ / ₂ CH ₂ -	2-chloro	półfumeran 187–188	etanol/woda

*) b.w. — bezpośrednie włączenie.

β-podstawioną pochodną etyloaminy (wytworzoną według uprzednio podanego sposobu) i otrzymano szereg związków o wzorze 17 (tablica X) i o wzorze 18 (tablica XI).

T a b l i c a X

Pozycja grupy OH	R ¹ -Y-	Zasada lub sól	Temperatura topnienia °C	Rozpuszczalnik do krystalizacji
2-	fenylo-NH	zasada	154	etanol
4-	etylo	półszczawian	149	etanol/eter
4-	metoksy-CH ₂ -	szczawian	199 (rozkł.)	etanol
4-	fenylo	octan	145–146	etanol
4-	fenylo-CH ₂ -	półszczawian	110 (rozkł.)	etanol
3-	izopropylo	zasada	(olej)	—
2	izopropylo	wodoroszczawian	168–170	etanol/acetonitryl

T a b l i c a X I

Pozycja grupy CH	R ¹	Zasada lub sól	Temperatura topnienia °C	Rozpuszczalnik do krystalizacji
4-	fenylo	półszczawian	158–159	metanol
3-	fenylo	wodoroszczawian	(szkło)	—
4-	metylo	szczawian	119,5–120 (rozkład)	etanol

Półszczawian 1-/p-hydroksyfenoksy-/3-γ-izobutyroamido-propyloamino-2-propanolu topi się w temperaturze 179–180°C (po krystalizacji z mieszaniny metanolu z eterem).

Przykład XII. Mieszaninę 5,12 g 1-m-benzyluksyfenoksy-2,3-epoksypropanu, 5,38 g N-benzylu-N-β-/3-fenyloureido/-etyloaminy i 50 ml izopropanolu utrzymywano w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną przez 17-godzin, po czym oziębiono i odparowano do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymaną pozostałość rozpuszczono w kwasie octowym i wytrząsano w ciągu 19 godzin w atmosferze wodoru, w obecności 30% palladu osadzonego na węglu, jako katalizatora, w temperaturze pokojowej, pod normalnym ciśnieniem, aż do zaabsorbowania 830 ml wodoru. Mieszaninę przesączono, przesącz odparowano do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem, a otrzymaną pozostałość rozpuszczono w etanolu. Do otrzymanego roztworu dodano kwasu szczawiowego w eterze i odsączono osad, który krystalizowano z wody. Otrzymano półwodzian półszczawianu 1-m-hydroksyfenoksy-3-β-/3-fenyloureido/-etyloamino-2-propanolu o temperaturze topnienia 145–146°C.

Wyżej opisane czynności powtórzono, z tą różnicą, że zamiast 1-m-benzyluksyfenoksy-2,3-epoksypropanu użyto 1-/3,4-dwubenzyluksyfenoksy-/2,3-epoksypropanu.

Otrzymano półszczawian 1-/3,4-dwuhydroksyfenoksy-/3-β-/3-fenyloureido/- etyloamino-2-propanolu o temperaturze topnienia 122°C (z rozkładem), po krystalizacji z izopropanolu.

N-benzylu-N-β-/3-fenyloureido/-etyloaminę, użytą jako związek wyjściowy, otrzymuje się w następujący sposób.

13 g benzaldehydu, mieszając, wkrapla się do roztworu 20 g N-β-/3-fenyloureido/-etyloaminy w 100 ml etanolu utrzymanego w 5°C, miesza dalej przez godzinę w temperaturze pokojowej, dodaje 200 ml etanolu i przy stałym mieszanii, utrzymuje temperaturę 5°C. Następnie, mieszając i utrzymując mieszaninę w tej samej temperaturze, dodaje się porcjami 5 g borowodoru sodu i miesza dalej w temperaturze pokojowej przez 2 godziny. Następnie dodaje się wodny roztwór kwasu octowego w celu rozłożenia nadmiaru borowodoru sodu i mieszaninę odparowuje do sucha pod obniżonym ciśnieniem, a otrzymaną pozostałość zawiesza się w wodnym roztworze wodorotlenku sodu. Zawiesinę ekstrahuje się octanem etylu, ekstrakt wytrząsa z 2N wodnym roztworem kwasu solnego, sączy, stałą pozostałość myje wodą i octanem etylu, a następnie suszy. Otrzymuje się chlorowodorek N-benzylu-N-β-/3-fenyloureido/- etyloaminy o temperaturze topnienia 165–166°C.

Przykład XIII. Postępując jak w przykładzie I, stosując jako związki wyjściowe odpowiedni 2,3-epoksy-1-fenoksypropan i odpowiednie β -karboksyamidoetyloaminy otrzymano związki o wzorze 19 zestawione w tablicy XII.

Tablica XII

R ¹	R ²	Temperatura topnienia °C	Rozpuszczalnik do krystalizacji
III-rzęd-butylo	2-cyjano	152–154	acetonitryl
III-rzęd-butylo	2-nitro	165–166	acetonitryl
izopropylo	2-allylo	112–113	octan etylu/ cykloheksan
izopropylo	2-allyloksy	119–120	octan etylu

Przykład XIV. Postępując jak w przykładzie II, stosując jako związki wyjściowe odpowiedni 2,3-epoksy-1-fenoksypropan i odpowiednie β -sulfonamidoetyloaminy otrzymano związki o wzorze 20 podane w tablicy XIII.

Tablica XIII

R ¹	Temperatura topnienia °C	Rozpuszczalnik do krystalizacji
1-naftylo	szczawian 129–201	woda
2-tolilo	153–155	etanol

Przykład XV. Postępując jak w przykładzie V, stosując jako związki wyjściowe odpowiedni 2,3-epoksy-1-fenoksypropan i odpowiednią β -ureidoetyloaminę otrzymano związki o wzorze 21 podane w tablicy XIV.

Tablica XIV

R ¹	Temperatura topnienia °C	Rozpuszczalnik do krystalizacji
H	108–110	acetonitryl
cykloheksylo	156–158	acetonitryl

Przykład XVI. Postępując jak w przykładzie V, stosując jako związki wyjściowe odpowiedni 2,3-epoksy-1-fenoksypropan i odpowiednią β -amidoalkiloaminę otrzymano związki o wzorze 22, wymienione w tablicy XV i związki o wzorze 23 zestawione w tablicy XVI.

Tablica XV

R ¹	-X-Y-	R ²	Temperatura topnienia °C	Rozpuszczalnik do krystalizacji
fenylo	-COCH ₂	3-metyl	wodorofumaran 87–90	acetonitryl
fenylo	-COCH ₂	3-bromo	118–119	octan etylu
2-chlorofenylo	-COCH ₂	2-nitro	98–101	toluen
fenylo	-COCH ₂	3-metoksy	wodorofumaran	octan etylu
2-nitrofenylo	-SO ₂ -	H	(olej)	—
n-butylo	-CONH-	H	(olej)	—

Tablica XVI

R ¹	-X-Y	A	Temperatura topnienia °C	Rozpuszczalnik do krystalizacji
izopropilo	-CO-	-C(CH ₃) ₂ CH ₂ -	(olej)	—
fenylo	-COCH ₂ -	-C(CH ₃) ₂ CH ₂ -	(olej)	—
fenylo	-SO ₂ -	-CH ₂ /12-	86–87	octan etylu

Związki wyodrębnione w postaci oleju oczyszczono metodą chromatografii grubowarstwowej i potwierdzono ich budowę metodą spektroskopii protonowego rezonansu magnetycznego.

Różne pochodne β-amidoalkiloamin, użytych jako związki wyjściowe, można wytworzyć sposobem podobnym do opisanego w drugiej części przykładu X. Otrzymano następujące związki:

z chlorku 2-nitrobenzylsulfonylu i 1,2-dwuaminopropanu 1-metylo-2-/2-nitrosulfonamido/-etyloaminę o temperaturze topnienia 178–179°C (po krystalizacji z etanolu),

z izobutyranu etylu i 1,2-dwuamino-2-metylopropanu 1,1-dwumetylo-2-izobutyroamidoetyloaminę (chlorowodorek po krystalizacji z etanolu o t. t. 269–270°C),

z fenylloctanu etylu i 1,2-dwuamino-2-metylopropanu 1,1-dwumetylo-2-fenylacetamidoetyloaminę (chlorowodorek po krystalizacji z etanolu o t. t. 268–270°C),

z chlorku p-benzylsulfonylu i 1,12-dwuaminododekanu 12-unzenosulfonamidododecyloaminę o temperaturze topnienia 77–80°C, po krystalizacji z mieszaniny octanu etylu i eteru naftowego.

Przykład XVII. Postępując jak w przykładzie XI, z tą różnicą, że użyto β-podstawioną etyloaminę zamiast β-/3-fenyloureido/-etyloaminy otrzymano związki o wzorze 24 wymieniono w tablicy XVII.

Tablica XVII

R ¹	-X-Y-	A	Temperatura topnienia °C	Rozpuszczalnik do krystalizacji
1	2	3	4	5
izopropilo	-CO-	-CH ₂ CH ₂ -	półszczawian 1/4 wodzian 213	etanol

1	2	3	4	5
izopropylo	-CO	-/CH ₃ /CH-CH ₂ -	półszczawian 1/4 wodzian 220 (rozkł.)	woda
etylo	-CO-O-	-CH ₂ CH ₂	półwodzian 189	wodny etanol
metrylo	-SO ₂ -	-CH ₂ -CH ₂	szczawian 119,5-120	wodny etanol
p-tolilo	-CONH-	-CH ₂ CH ₂ -	półszczawian 1/4 wodzian 173-174	woda
izopropylo	-CONH-	-CH ₂ CH ₂ -	półszczawian półwodzian 192-193 (rozkł.)	metanol/ woda/eter
n-butylo	-CONH-	-CH ₂ CH ₂ -	chlorowodorek dwuwodny 151-152	etanol/eter
n-oktylo	-CONH-	-CH ₂ CH ₂ -	chlorowodorek półwodny 117	etanol/eter
cykloheksylo	-CONH-	-CH ₂ CH ₂ -	chlorowodorek czterowodny 145-150	etanol/eter
p-metoksy-fenylo	-CONH-	-CH ₂ CH ₂ -	półszczawian półwodny 180-181	woda
III-rzęd-butylo	-CONH-	-CH ₂ CH ₂ -	szczawian półwodny 133-135 (rozkł.)	etanol/eter
o-tolilo	-CONH-	-CH ₂ CH ₂ -	octan 109-111	eter naftowy o t.wrz. 60-80°C
o-metoksyfenylo	-CONH-	-CH ₂ CH ₂ -	szczawian sześciowodny 68-71 (rozkł.)	etanol
fenylo	-CONH-	wzór 25	półszczawian 215	etanol
2,4-dwumetylofenylo	-CONH-	-CH ₂ CH ₂ -	octan 1/4 wodny 133-135	izopropanol
1-naftylo	-CONH-	-CH ₂ CH ₂ -	półszczawian wodzian 159-162	etanol
4-dwufenylo	-CONH-	-CH ₂ CH ₂ -	półszczawian półwodzian 211 (rozkł.)	metanol
metoksymetylo	-CONH-	-CH ₂ CH ₂ -	szczawian (hygroskop.)	etanol- eter
n-butyloksykarbo nylometylo	-CONH-	-CH ₂ CH ₂	szczawian (hygroskop.)	-
metrylo	wzór 26	-CH ₂ CH ₂	szczawian półwodny 181	metanol
metrylo	wzór 27	-CH ₂ CH ₂	półszczawian półwodny 171-172 (rozkł.)	etanol
fenylo	-CONH-	-/CH ₂ / ₆ -	szczawian 110-112	etanol
n-heptylo	-CO-	-CH ₂ CH ₂ -	półszczawian wodzian, 95	izopropanol

Przykład XVIII. Postępując jak w przykładzie XII, stosując jako związek wyjściowy odpowiedni 1-benzylloksyfenoksy-2,3-epoksypropan i odpowiednią N-benzyllo-N- β -amidoetyloaminę. Otrzymane związki o wzorze 28 zestawione w tablicy XVIII.

Tablica XVIII

R ¹	-X-Y-	R ²	R ⁴	Temperatura topnienia °C	Rozpuszczalnik do krystalizacji
1	2	3	4	5	6
fenylo	-SO ₂ -	3-metoksy	4-hydroksy	szczawian półwodzian 127–130	etanol
fenylo	-CONH-	3-metoksy	4-hydroksy	półszczawian 1/4 wodzian 167–168 (rozkład)	woda
izopropylo	-CO-	3-hydroksy	4-hydroksy	półszczawian 168 (rozkład)	izopropanol/ metanol
izopropylo	-CO-	3-hydroksy	5-hydroksy	chlorowodorek (olej)	etanol
izopropylo	-CO-	4-hydroksy	3-hydroksy-metylo	półszczawian półwodzian	etanol
fenylo	-SO ₂ -	4-hydroksy	3-hydroksy-metylo	szczawian 117–119	etanol
fenylo	-SO ₂ -	3-hydroksy	4-hydroksy	szczawian półwodzian 134 (rozkt.)	etanol/ izopropanol
fenylo	-CONH-	4-hydroksy	3-hydroksy-metylo	półszcawian półwodzian	metanol eter
fenylo	-CONH-	3-hydroksy	5-hydroksy	wodoroszczawian 1/4 wodzian 176	—

Pochodne N-benzyllo-N- β -amidoetyloaminy, użyte w tym przykładzie jako związki wyjściowe, można wytworzyć w podobny sposób do opisanego w przykładzie XII, stosując benzaldehyd i odpowiednie β -amidoetyloaminy. chlorowodorek N-benzyllo-N- β -izobutyroamidoetyloaminy topi się w temperaturze 197–199°C, a chlorowodorek N-benzyllo-N- β -benzenosulfonamidoetyloaminy w 173–175°C.

Przykład XIX, Postępując jak w przykładzie XII, stosując jako związki wyjściowe odpowiedni 1-p-benzylloksyfenoksy-2,3-epoksypropan i N-benzyllo-N-/1-metylo-2-/3-fenyloureido/-etyloaminę otrzymano 1-p-hydroksyfenoksy-3-[1-metylo-2-/3-fenyloureido/-etyloamino-2-propanol, którego wodzian szczawianu topi się w 81°C (z rozkładem), po krystalizacji z etanolu.

N-benzyllo-N-/1-metylo-2-/3-fenyloureido/-etyloaminę, użytą jako związek wyjściowy można wytworzyć następująco:

Mieszaninę złożoną z 50 g fenylokarbaminianu i 105 g 1,2-dwuaminopropanu ogrzewa się w temperaturze 125°C przez 17 godzin, schładza i oddestylowuje nadmiar aminy pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozpuszcza się w octanie etylu, przemywa nasyconym roztworem solanki, suszy i odparowuje do sucha. Pozostałość rozciera się z toluenem i otrzymuje stały produkt stanowiący 1-metylo-2-/3-fenyloureido/-etyloaminę, którą bez oczyszczania stosuje się do dalszych reakcji.

6,05 g benzaldehydu i 10 g wyżej wymienionej aminy poddaje się kondensacji, a następnie otrzymany związek redukuje w warunkach podobnych do opisanych w pierwszej części przykładu XII. Otrzymuje się

N-benzyl-N-1-metylo-2-/3-fenyloureido/-etyloaminę o temperaturze topnienia 118–120°C (po krystalizacji z izopropanolu).

Przykład XX. Mieszaninę 44,4 g 1,2-dwuaminopropanu z 17,6 g octanu etylu utrzymywano w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną przez 48 godzin, po czym poddano destylacji próżniowej i zebrano frakcję o temperaturze wrzenia 112–113°C przy 0,35 mm Hg. Otrzymany produkt rozpuszczono w 200 ml acetonitrylu i do roztworu dodano eterowy roztwór chlorowodoru. Po odsączeniu otrzymano stały osad stanowiący mieszaninę chlorowodorków N-/2-amino-1-metyloetylo/-acetamidu i N-/2-aminopropilo/-acetamidu.

Do mieszaniny 7,5 g wyżej wymienionych chlorowodorków w 50 ml wody i 8,4 g kwaśnego węgla sodu, mieszając, wdroplono w ciągu 1 godziny 8,8 g chlorku benzenosulfonylu i mieszano dalej przez 18 godzin w temperaturze pokojowej. Mieszaninę poreakcyjną ekstrahowano dwoma 50 ml porcjami chloroformu, połączone ekstrakty chloroformowe wysuszono i odparowano do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymaną pozostałość zadano 50 ml 5N roztworu wodnego kwasu solnego i utrzymywano we wrzeniu pod chłodnicą zwrotną przez 18 godzin. Mieszaninę poreakcyjną ochłodzono, przemyto 50 ml chloroformu i odparowano do sucha, pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymano stały produkt stanowiący mieszaninę chlorowodorków N-/2-aminopropilo/-benzenosulfonamidu i N-/2-amino-1-metyloetylo/-benzenosulfonamidu.

Mieszaninę 2,5 g wyżej wymienionych chlorowodorków w 40 ml propanolu, 0,84 g kwaśnego węgla sodu i 1,5 g fenoksy-2,3-epoksypropanu utrzymywano we wrzeniu pod chłodnicą zwrotną przez 18 godzin, ochłodzono, przesączono i przesącz odparowano do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość ekstrahowano 3 porcjami po 30 ml chloroformu, połączone ekstrakty wysuszono i odparowano. Otrzymaną stałą pozostałość oczyszczono chromatograficznie (płytki 20 cm X 20 cm X 0,5 mm, żel GF 60F254-Merck), przy rozwijaniu chromatogramu mieszaniną chloroformu z metanolem (4 : 1 objętościowo). Plamy o wartości R_f 0,5 usunięto z płytek i ekstrahowano metanolem.

Ekstrakt metanolowy odparowano do sucha, a pozostałość chromatografowano ponownie według wyżej opisanego sposobu, z tym, że do rozwinięcia chromatogramu użyto mieszaninę chloroformu z metanolem w stosunku 9 : 1 (objętościowo) i proces rozwijania tym rozpuszczalnikiem powtarzano pięciokrotnie. Otrzymano dwie różne plamy o wartości R_f 0,33 i 0,37, które usunięto z płytek i ekstrahowano oddzielnie metanolem. Ekstrakty metanolowe o R_f 0,33 odparowano do sucha, pozostałość rozpuszczono w 10 ml octanu etylu, do otrzymanego roztworu dodano 0,4 g kwasu szczawiowego w 10 ml octanu etylu, sączono i otrzymany osad krystalizowano z acetonitrylu. Otrzymano szczawian 1-fenoksy-3-/2-metylo-2-benzenosulfonoamidoetylo/-amino-2-propanolu o temperaturze topnienia 122–123°C.

Ekstrakt metanolowy z plam o wartości R_f 0,37 odparowano do sucha otrzymując oleisty 1-fenoksy-3-/1-metylo-2-benzenosulfonoamidoetylo/-amino-2-propanol, dla którego nie można było otrzymać krystalicznej soli.

Przykład XXI. Postępując jak w przykładzie IV, stosując jako związki wyjściowe 2,3-epoksy-1-/naft-1-yloksy/propan i chlorowodorek β-2-chlorofenylacetamidoetyloaminy otrzymano 1-/naft-1-yloksy-/3-β-2-chlorofenilo/acetamidoetyloamino-2-propanol, którego chlorowodorek topi się w 176–177°C.

Przykład XXII. Roztwór 2,8 g racemicznego 1-fenoksy-3-β-izobutyroamidoetylo amino-2-propanolu w 25 ml etanolu dodano do roztworu 2,9 g wodzanu kwasu -/-2,3 : 4,6-dwu-O-izopropylideno-2-keto-L-gulonowego w 25 ml etanolu i mieszaninę utrzymywano w temperaturze 4°C przez 18 godzin, sączono. Stałą pozostałość przekrystalizowano 4 krotnie z metanolu stosując za każdym razem 10 ml etanolu. Otrzymano -/-2,3 : 4,6-dwu-O-izopropylideno-2-keto-L-guleni an/-/-1-fenoksy-3-β-izobutyroamidoetyloamino-2-propanolu, temperaturze topnienia 170–172°C.

Powyższą sól mieszano z 3 ml wodnego 2N roztworu wodorotlenku sodu i ekstrahowano dwukrotnie octanem etylu stosując za każdym razem 5 ml octanu. Połączone ekstrakty wysuszono na sitach molekularnych, dodano do roztworu 0,6 g kwasu szczawiowego w 10 ml octanu etylu, sączono i otrzymany osad przemyto eterem. Otrzymano szczawian -/-1-fenoksy-3-β-izobutyroamidoetyloamino-2-propanolu o temperaturze topnienia 148–150°C (z rozkładem), $[\alpha]_D^{25} = 12,0^\circ$ (c, 7,6% w wodzie).

Przykład XXIII. Mieszaninę 1,86 g 1-chloro-3-fenoksy-2-propanolu, 1,3 g β-izobutyroamidoetyloaminy, 40 ml n-propanolu i 0,84 g kwaśnego węgla sodu utrzymywano w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną przez 18 godzin, po czym ochłodzono, przesączono, a przesącz odparowano do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymaną pozostałość mieszano z 20 ml wody i ekstrahowano dwukrotnie chloroformem stosując za każdym razem 20 ml chloroformu. Połączone ekstrakty chloroformowe wysuszono bezwodnym siarczanem magnezu, odparowano do sucha, a pozostałość przekrystalizowano z octanu etylu. Otrzymano 1-fenoksy-3-β-izobutyroamidoetyloamino-2-propanol o temperaturze topnienia 125–126°C.

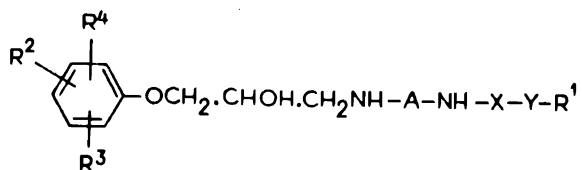
Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych alkanoloaminy o wzorze ogólnym 1, w którym A oznacza rodnik alkilenowy o 2–12 atomach węgla, R¹ oznacza atom wodoru albo rodnik alkilowy, chlorowcoalkilowy,

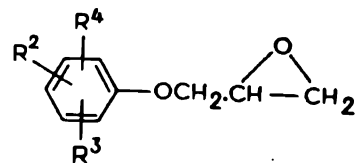
alkenylowy lub cykloalkilowy, każdy do 10 atomów węgla, lub rodnik o wzorze ogólnym 2, przy czym w obu pierścieniach benzenowych podstawniki R^2 , R^3 , R^{12} i R^{13} są takie same lub różne i niezależnie oznaczają atom wodoru lub chlorowca, grupę hydroksy, amino, nitro lub cyjano, rodnik alkilowy, cykloalkilowy, alkenylowy, alkinyłowy, alkoksy, alkilotio, cykloalkoksy, alkenyloksy, alkinyloksy lub alkanolo, każdy do 6 atomów węgla, albo rodnik aryłowy lub aryloksy każdy do 12 atomów węgla, albo R^2 i R^3 razem i/lub R^{12} i R^{13} razem niezależnie tworzą rodnik trójmetyleno, czterometyleno, 1-ketoczwierometyleno, propenyleno, but-2-enyleno lub buta-1,3-dienyleno, tak że każdy z tych rodników razem z pierścieniem benzenowym tworzy odpowiednio rodnik indanyłowy, 5,6,7,8-czterowodoronaftyłowy, 5-keto-5,6,7,8-czterowodoronaftyłowy, indenyłowy, 5,8-dwuwodoronaftyłowy lub naftyłowy, R^4 oznacza atom wodoru, lub grupę hydroksy, albo rodnik hydroksymetyłowy lub aryloalkoksy do 12 atomów węgla, R^{14} oznacza atom wodoru, albo grupę aminową lub dwualkiloaminową do 12 atomów węgla, X oznacza grupę karbonylo $-CO-$ lub sulfonylo $-SO_2-$, a Y oznacza bezpośrednie wiązanie, albo rodnik alkileno, hydroksyalkileno lub alkilenoksy, każdy do 6 atomów węgla, albo grupę imino, alkiloimino, iminoalkileno, iminoalkilenoksy lub iminoalkilenokarbonyloksy, każda do 6 atomów węgla, albo oznacza atom tlenu w przypadku gdy R^1 nie oznacza atomu wodoru, ewentualnie w postaci soli addycyjnych z kwasami, z n a m i e n n y t y m, że związek o wzorze ogólnym 3, w którym R^2 , R^3 i R^4 mają wyżej podane znaczenia, a Z^3 oznacza grupę o wzorze 4 lub grupę o wzorze ogólnym 5, w którym R^5 oznacza atom wodoru lub grupę ochronną, a Z^1 oznacza grupę odszczepialną, albo, w przypadku gdy R^5 oznacza atom wodoru, mieszaninę związków o wzorze 3, w którym Z^3 ma oba wyżej podane znaczenia, poddaje się reakcji z aminą o wzorze ogólnym $HNR_6-A-NR_7-X-Y-R^1$, w którym A, R^1 , X i Y mają wyżej podane znaczenia, a R^6 i R^7 , jednakowe lub różne, oznaczają niezależnie atom wodoru lub grupę ochronną, albo z prekursorów tej aminy, a następnie, gdy jeden lub więcej symboli spośród R^5 , R^6 i R^7 oznacza grupę ochronną, usuwa się jedną lub więcej tych grup i w przypadku gdy w otrzymanej pochodnej jeden lub więcej symboli spośród R^2 , R^3 , R^4 , R^{12} i R^{13} oznaczają grupę α -aryloalkoksy, ewentualnie zamienia się jedną lub więcej tych grup, na drodze hydrogenolizy, w grupy hydroksy i pochodną alkanoloaminy otrzymaną w postaci racemicznej ewentualnie rozdziela się na optycznie czynne enancjomery i/lub pochodną alkanoloaminy otrzymaną w postaci wolnej zasady ewentualnie przeprowadza się w sól addycyjną z kwasem.

2. Sposób według zastrz. 1; z n a m i e n n y t y m, że poddaje się reakcji związek o wzorze 9 lub 10, w których R^2 oznacza grupę cyjanową w pozycji orto pierścienia benzenowego, a R^3 i R^4 oznaczają atomy wodoru, z aminą o wzorze $R^6NH-CH_2CH_2-NHCONHC_6H_5$, w którym R^6 oznacza atom wodoru lub grupę benzylową, po czym, w przypadku R^6 oznaczającego grupę benzylową, z otrzymanego produktu usuwa się tę grupę na drodze hydrogenolizy i produkt w postaci racemicznej ewentualnie rozdziela się na enancjomery optycznie czynne i/lub produkt stanowiący pochodną alkanoloaminy w postaci wolnej zasady ewentualnie przeprowadza się w sól addycyjną z kwasem.

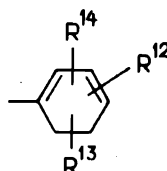
3. Sposób według zastrz. 1; z n a m i e n n y t y m, że poddaje się reakcji związek o wzorze 9 lub 10, w których R^4 oznacza grupę hydroksy lub benzyloksy w pozycji para pierścienia benzenowego, a R^2 i R^3 oznaczają atomy wodoru, z aminą o wzorze $R^6NH-CH_2CH_2-NHCONHC_6H_5$ w którym R^6 oznacza atom wodoru lub grupę benzylową, po czym w przypadku R^6 oznaczającego grupę benzylową, z otrzymanego produktu usuwa się tę grupę na drodze hydrogenolizy i produkt w postaci racemicznej ewentualnie rozdziela się na enancjomery optycznie czynne i/lub produkt stanowiący pochodną alkanoloaminy w postaci wolnej zasady ewentualnie przeprowadza się w sól addycyjną z kwasem.



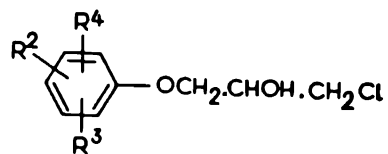
Wzór 1



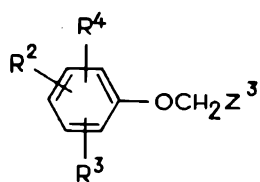
Wzór 9



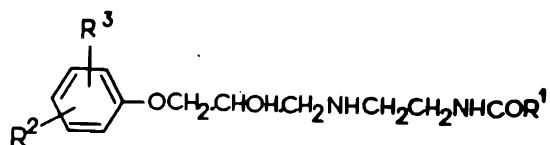
Wzór 2



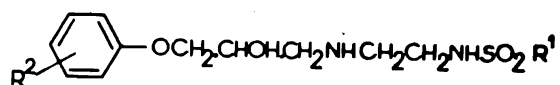
Wzór 10



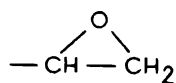
Wzór 3



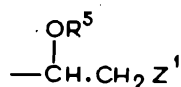
Wzór 11



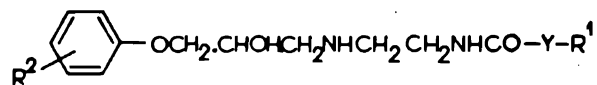
Wzór 12



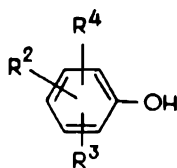
Wzór 4



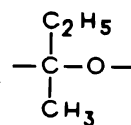
Wzór 5



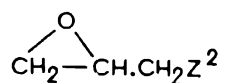
Wzór 13



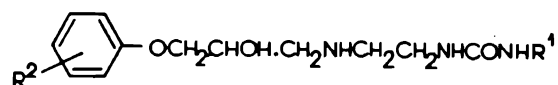
Wzór 6



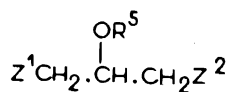
Wzór 14



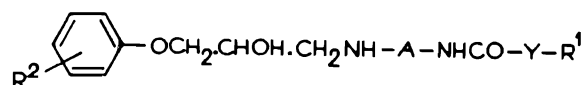
Wzór 7



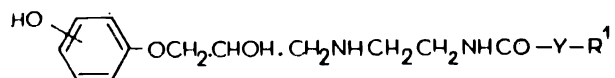
Wzór 15



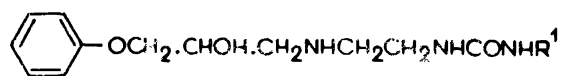
Wzór 8



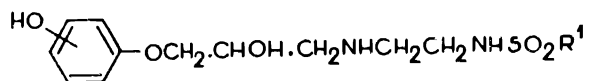
Wzór 16



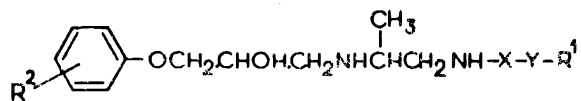
Wzór 17



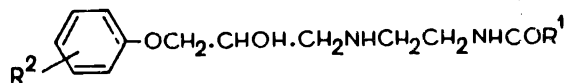
Wzór 21



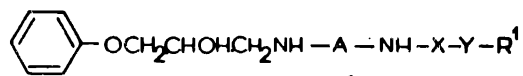
Wzór 18



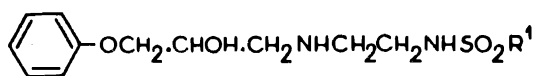
Wzór 22



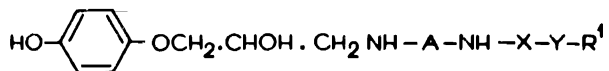
Wzór 19



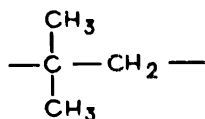
Wzór 23



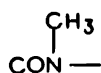
Wzór 20



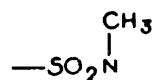
Wzór 24



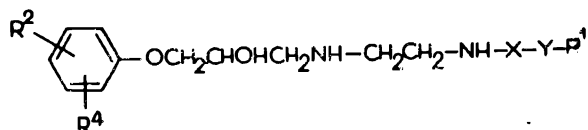
Wzór 25



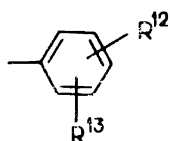
Wzór 26



Wzór 27



Wzór 28



Wzór 29