



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

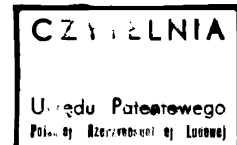
Zgłoszono: 20.12.74 (P. 176695)

Pierwszeństwo: 20.12.73 Luksemburg

Zgłoszenie ogłoszono: 13.03.76

Opis patentowy opublikowano: 31.01.1979

Int. Cl.² C07D 239/26



Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Cassella Farbwerke Mainkur AG., Frankfurt
n/Menem (Republika Federalna Niemiec)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych 1-fenoksy-3-aminopropanolu-2

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych, czynnych, farmakologicznie pochodnych 1-fenoksy-3-aminopropanolu-2 o wzorze ogólnym 1, w którym X oznacza grupę o wzorze 25 lub 26, a pierścień fenyłowy I może być podstawiony pojedynczo, podwójnie lub potrójnie alkiem, alkenylem, alkinyłem, cykloalkilem, cykloalkenylem, grupą alkoksy, alkonyloksy, alkinyloksy, benzyloksy, fenylem, chlorowcem albo rodnikiem -NR₁R₂, w którym R₁ oznacza alkil albo acyl, a R₂ oznacza wodór lub alkil, oraz ich soli addycyjnych z kwasami.

Podstawniki pierścienia fenyłowego I mogą być takie same lub różne.

Najkorzystniejsze są związki w których X oznacza grupę o wzorze 26.

W ramach niniejszego wynalazku pod określeniem związków o wzorze ogólnym 1 rozumie się także możliwe izomery przestrzenne i związki optycznie czynne oraz ich mieszaniny, a zwłaszcza racemat.

Podstawnikami pierścienia fenyłowego I są zwłaszcza następujące:

alkil o 1—4 atomach węgla, np. metyl, etyl, propyl, III-rzęd.butyl;
alkenyl, zawierający do 6 atomów węgla, korzystnie winyl, allyl, metyloallyl, krotyl;
alkinyl, zawierający do 6 atomów węgla, np. propargil;

2

cykloalkil, zawierający w pierścieniu 5—8 atomów węgla, korzystnie cyklopentyl i cykloheksyl;
cykloalkenyl, zawierający w pierścieniu 5—8 atomów węgla, korzystnie cyklopentenyl;
5 grupa alkoksy, zawierająca do 8 atomów węgla, alkenyloksy i alkinyloksy, każdorazowo zawierające do 5 atomów węgla, korzystnie grupa metoksy, etoksy, n- i izopropoksy, butoksy, n-pentyloksy, n-oktyloksy, allyloksy, metyloallyloksy, propargyloksy, benzyloksy;
10 chlorowiec, korzystnie fluor, chlor lub brom.

Rodniki alkilowe R₁ lub R₂ posiadają korzystnie 1—2 atomów węgla.

15 Jako rodnik acylowy R₁ rozumie się wywodzący się z aromatycznego lub alifatycznego kwasu karboksylowego, podstawiony aryłem lub alkilem rodnika karbonylowego, zawierający do 11 atomów węgla, np. formyl, acetyl, propionyl, butyryl, benzoyl, naftoil, fenylacetyl, korzystnie jednak acetyl lub benzoyl.

20 Do wytwarzania soli związków o wzorze ogólnym 1 nadają się kwasy nieorganiczne i organiczne. Przykładowo odpowiednimi kwasami są: chlorowódór, bromowódór, kwas fosforowy, siarkowy, szczawiowy, mlekowy, winowy, octowy, salicylowy, benzoowy, cytrynowy, adypinowy lub naftaleno-1,3-dwusulfonowy. Najlepsze są farmaceutycznie dopuszczalne sole addycyjne z kwasami.

30 Pierścienie fenyłowe I w przytoczonych wzorach

strukturalnych mogą być podstawione tak, jak podano wyżej przy wzorze ogólnym 1.

Z polskiego opisu patentowego nr 93 792 oraz z polskich opisów patentowych nr 94 261, nr 94 712 i nr 94 243, znane są związki o ogólnym wzorze 1, w którym X oznacza grupę o wzorze 51 lub 52, przy czym pierścień fenyłowy I może zawierać dalsze podstawniki. Te związki działają jak substancje β -blokujące zarówno na receptory- β_1 , jak i na receptory- β_2 , wykazując tym samym brak selektywności wieńcowej. Powstała przeto potrzeba znalezienia czynnych substancji działających wieńcowo-selektywnie, to jest korzystnie blokujących receptory- β_1 . Nieoczekiwanie problem ten rozwiązują nowe związki o wzorze 1, wytwarzane sposobem według wynalazku. Wysoka selektywność wieńcowa związków wytworzonych sposobem według wynalazku wynika z rubryk 2, 4 i 6 podanej niżej tablicy, zawierającej porównanie właściwości farmaceutycznych nowych związków ze związkiem znanym, najbliższym strukturalnie i wykazującym jednakowy kierunek działania.

Według wynalazku związki o wzorze ogólnym 1 wytwarza się przez reakcję 1-fenoksy-3-aminopropanolu-2 o wzorze ogólnym 3 ze związkiem o wzorze ogólnym 4 przy odszczepieniu się związku HY według schematu 1. W podanych wzorach X ma wyżej podane znaczenie, a Y oznacza chlorowiec, zwłaszcza chlor lub brom, i jeżeli X oznacza grupę o wzorze 25, to Y oznacza także -OH, -OK lub ONa.

Reakcję prowadzi się zwykle w odpowiednim rozpuszczalniku lub środku dyspergującym, w którym rozpuszcza się względnie zawiesza składniki reakcji. Takimi rozpuszczalnikami lub środkami dyspergującymi są np. aromatyczne węglowodory, takie jak benzen, toluen, ksylen; ketony np. aceton, metyloatylketon; chlorowcowane węglowodory jak np. chloroform, czterochlorek węgla, chlorobenzen, chlorek metylenu; etery jak np. czterowodorofuran i dioksan; sulfotlenki, jak np. sulfotlenek metylu; trzyczlorodowe amidy kwasowe, jak np. dwumetyloformamid i N-metylopirolidon. Jako rozpuszczalniki stosuje się zwłaszcza rozpuszczalniki polarne, takie jak np. alkohole. Odpowiednimi alkoholami są np. metanol, etanol, izopropanol, IIIrZ, butanol itd.

Reakcję prowadzi się w zakresie temperatur od 20°C do temperatury wrzenia zastosowanego rozpuszczalnika lub środka dyspergującego. Często reakcja przebiega już w temperaturze pokojowej. Jeżeli X oznacza grupę o wzorze 25, to reakcję przyspiesza się przez dodanie kwasu, korzystnie chlorowodoru. Przykładem innych odpowiednich kwasów są kwasy karboksylowe, takie jak np. kwas mrówkowy, octowy, propionowy, masłowy; kwasy sulfonowe, jak np. kwas benzenosulfonowy, kwas p-toluenosulfonowy; kwasy mineralne takie jak np. kwas siarkowy i kwas fosforowy. Jeżeli wprowadza się związek o wzorze ogólnym 4, w którym $Y=ONa$ lub OK, wówczas dodaje się około 1 mola kwasu. Zamiast dodawania kwasu można w celu przyspieszenia reakcji wprowadzić także związek o wzorze ogólnym 3 w postaci soli, np. chłorowcowodorku.

W sposobie według wynalazku mogą powstać sole addycyjne z kwasami związku o wzorze 1 lub przy dodatku środka wiążącego kwas, takiego jak węglan potasowy lub węglan sodowy, wolne aminy.

Potrzebne związki wyjściowe o wzorze ogólnym 4, zależnie od znaczenia X, stanowią pochodne 1-/2,4-dwumetylo-5-pirymidylo/-buten-2-onu-1 o wzorze ogólnym 5 lub pochodne 1-/2,4-dwumetylo-5-pirymidylo/-butanolu-1 o wzorze ogólnym 6. Y ma tutaj wyżej podane znaczenie, a Hal oznacza chlorowiec, zwłaszcza chlor lub brom.

Związki wyjściowe o wzorze ogólnym 5 można otrzymać przez reakcję 2,4-dwumetylopirymidyno/5/-karboksylanu, zwłaszcza metylowego lub etylowego, z acetonem w warunkach alkalicznej kondensacji estrowej, albo w analogicznych warunkach przez reakcję octanu metylowego lub etylowego z 2,4-dwumetylo-5-acetylopirymidyną. Otrzymuje się w ten sposób sól sodową o wzorze 7 lub sól potasową o wzorze 8. Z tych soli przez hydrolizę otrzymuje się wolny alkohol 2-/dwumetylopirymidoilo/-1-metylowinyłowy o wzorze 9, który jest tautomerem dwumetylopirymidoiloacetonu o wzorze 10, jak przedstawiono w schemacie 2.

Przez reakcję związku o wzorze 9 względnie 10 z odpowiednimi środkami chlorowcującymi, takimi jak chlorek tionylu lub trójbromek fosforu otrzymuje się odpowiedni 3-chlorowco-1-[2,4-dwumetylopirymidylo/5/-]buten-2-on-1 o wzorze ogólnym 11, w którym Hal oznacza chlorowiec zwłaszcza chlor lub brom. Związki o wzorze ogólnym 6 można otrzymać z odpowiednich związków o wzorze 11 przez uwodornienie, celowo za pomocą kompleksowych wodoroków takich jak np. wodorek litowoglinowy, borowodorek sodu lub tym podobne.

Związki o wzorze ogólnym 3, stosowane jako związki wyjściowe można wytworzyć przez poddanie reakcji związku o wzorze ogólnym 12 lub 13, w którym Hal oznacza atom chlorowca, zwłaszcza chloru lub bromu, albo mieszaniny związku o wzorze 12 i związku o wzorze 13 o jednakowo podstawionych pierścieniach fenyłowych, z amoniakiem lub ze związkami odszczepiającymi amoniak. Reakcję można prowadzić pod ciśnieniem atmosferycznym albo pod ciśnieniem podwyższonym w temperaturze otoczenia i można przyspieszyć ją albo zakończyć przez doprowadzenie ciepła, np. ogrzanie do temperatury 70°C.

Związki o wzorach ogólnych 12 i 13 można wytworzyć przez poddanie reakcji fenolu o wzorze ogólnym 14 z epichlorowcohydryną, celowo z epichlorohydryną lub epibromohydryną. Zależnie od warunków reakcji i powstaje przy tym związek o wzorze 12 lub 13, albo mieszanina związków o wzorach ogólnych 12 i 13. Powstały produkt reakcji można wyodrębnić przez jego dalszą reakcję z amoniakiem, lub można także bez wydzielienia, bezpośrednio poddać go dalszej reakcji.

Nadto wytwarzanie związków o wzorze ogólnym 1 polega według wynalazku na tym, że związek o wzorze ogólnym 15 poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze ogólnym 16 według schematu 3. We wzorach tych X ma wyżej podane znaczenie, a Z

oznacza grupę o wzorze 27 lub 28, w których Hal oznacza atom chlorowca, zwłaszcza chloru lub bromu.

Reakcję prowadzi się zazwyczaj w odpowiednim rozpuszczalniku lub środku dyspergującym, w którym rozpuszcza się lub zawiesza składniki reakcji. Takimi rozpuszczalnikami lub środkami dyspergującymi są np. aromatyczne węglowodory, takie jak benzen, toluen, ksylen; ketony jak np. aceton, metyloatylketon; chlorowcowane węglowodory, takie jak chloroform, czterochlorek węgla, chlorobenzen, chlorek metylenu; etery jak np. czterowodorofuran i dioksan; sulfotlenki jak np. sulfotlenek metylu; trzeciorzędowe amidy kwasowe, jak np. dwumetyloformamid i N-metylopirolidon. Jako rozpuszczalniki stosuje się zwłaszcza rozpuszczalniki polarne jak np. alkohole. Odpowiednimi alkoholami są np. metanol, etanol, izopropanol, III-rzęd. butanol itd.

Reakcję prowadzi się w zakresie temperatur od 20°C do temperatury wrzenia zastosowanego rozpuszczalnika lub środka dyspergującego. Reakcja przebiega często w temperaturze 40–50°C.

Celowym może być wprowadzenie wyjściowego związku o wzorze ogólnym 16 w nadmiarze w ilości do 10-krotnie molowej i/lub dodawanie składnika reakcji o wzorze ogólnym 15 w postaci rozpuszczonej względnie zawieszonej, do rozpuszczonego względnie zawieszonego składnika reakcji o wzorze ogólnym 16. Stosunek molowy związków o wzorze ogólnym 15 i 16 może wynosić od 1:1 do 1:10 i ewentualnie jeszcze więcej.

Podczas prowadzenia reakcji można jako związek o wzorze ogólnym 15 stosować związek o wzorze ogólnym 12 lub o wzorze ogólnym 13, albo mieszaninę tych dwóch związków.

W przypadku stosowania związku o wzorze ogólnym 13 można reakcję prowadzić także w obecności środków wiążących kwas, takich jak węglan potasowy, węglan sodowy itp. Bez środków wiążących kwas otrzymuje się potem zazwyczaj chlorowcowodorki związków o wzorze ogólnym 1.

Sposób wytwarzania związków wyjściowych o wzorze ogólnym 16 opisano w przykładach.

Poza tym sposób wytwarzania związków o wzorze ogólnym 1 polega według wynalazku na tym, że fenol o wzorze ogólnym 14 poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze ogólnym 17 według schematu 4. We wzorach tych X ma wyżej podane znaczenie, a Z oznacza grupę o wzorze 27 lub 28, przy czym Hal oznacza atom chlorowca, zwłaszcza chloru lub bromu.

Również reakcję tę prowadzi się zazwyczaj w odpowiednim rozpuszczalniku lub środku dyspergującym, w którym rozpuszcza się względnie zawiesza składniki reakcji. Takimi rozpuszczalnikami lub środkami dyspergującymi są np. aromatyczne węglowodory, takie jak benzen, toluen, ksylen; ketony np. aceton, metyloetyloketon; chlorowcowane węglowodory jak np. chloroform, czterochlorek węgla, chlorobenzen, chlorek metylenu; etery jak np. czterowodorofuran i dioksan; sulfotlenki, jak np. sulfotlenek metylu; trzeciorzędowe amidy kwasowe, jak np. dwumetyloformamid i N-metylopirolidon. Jako rozpuszczalniki stosuje się

zwłaszcza rozpuszczalniki polarne, takie jak alkohole.

Odpowiednimi alkoholami są np. metanol, etanol, izopropanol, III-rzęd. butanol itd. Jeżeli Z oznacza grupę o wzorze 28, to reakcję prowadzi się najczęściej w obecności środka wiążącego kwas, takiego jak np. węglan potasowy, węglan sodowy, wodorowęglan sodowy. Można reakcję prowadzić także w wodnych roztworach wodorotlenków metali alkalicznych, np. w rozcieńczonym ługu sodowym lub potasowym. Temperaturą reakcji wynosi od 20°C do temperatury wrzenia zastosowanego rozpuszczalnika lub środka dyspergującego.

Celowym może być wprowadzenie związku wyjściowego o wzorze ogólnym 17 w nadmiarze wynoszącym do 10-krotnej ilości molowej i/lub dodawanie składnika o wzorze ogólnym 14 w postaci rozpuszczonej lub zawieszonej do rozpuszczonego względnie zawieszonego składnika reakcji o wzorze ogólnym 17. Stosunek molowy związków o wzorze ogólnym 14 i 17 może wynosić od 1:1 do 1:10 i ewentualnie jeszcze więcej.

W prowadzeniu reakcji jako związek o wzorze ogólnym 17 można zastosować związek o wzorze ogólnym 18 lub o wzorze ogólnym 19, albo mieszaninę tych dwóch związków. Związek o wzorze ogólnym 18 i 19 można wytworzyć przez poddanie reakcji związku o wzorze ogólnym 16 z epichlorohydryną, celowo z epichlorohydryną lub epibromohydryną. Zależnie od warunków reakcji powstaje przy tym związek o wzorze ogólnym 18 lub 19 albo mieszanina związków o wzorach ogólnych 18 i 19.

Powstały produkt reakcji można dla przeprowadzenia dalszej reakcji wyodrębnić, lub można także bez wydzielenia poddać bezpośrednio dalszej reakcji.

Sole addycyjne z kwasami związków o wzorze ogólnym 1 można wytworzyć ze składników znanym sposobem. Korzystnie stosuje się tutaj rozcieńczalnik, przy czym przy użyciu nadmiaru kwasu otrzymuje się na ogół dwusole związków o wzorze ogólnym 1. Sole addycyjne jednokwasowe otrzymuje się przez odmierzony dodanie tylko 1 mola kwasu lub przez częściową hydrolizę, dwukwasowych soli addycyjnych.

Związki o wzorze ogólnym 1 i ich farmaceutyczne nie dopuszczalne sole addycyjne z kwasami mają cenne własności farmaceutyczne. I tak na przykład nadają się one do leczenia lub zapobiegania chorobom sercowym. Poza tym posiadają częściowo wyraźne właściwości blokowania β -receptorów adrenergicznych lub regulowania zaburzeń rytmu serca.

Związki te można zatem stosować same jako takie lub zmieszane z sobą, albo w mieszaninie z farmaceutycznie nienagannymi rozcieńczalnikami lub nośnikami, w postaci preparatów farmaceutycznych. Preparaty farmaceutyczne mogą mieć postać tabletek, kapsulek, wodnych lub oleistych roztworów albo zawiesin emulsji, nadających się do wstrzykiwań wodnych lub oleistych roztworów albo zawiesin, proszków dających się zdyspergować lub mieszanek aerózolowych.

Preparaty farmaceutyczne mogą oprócz zwią-

ków o wzorze ogólnym 1 zawierać jeszcze jedną lub kilka innych substancji o działaniu farmaceutycznym, na przykład środek uspokajający taki jak np. luminal, meprobamat i chlorpromazyna; leki rozszerzające naczynia krwionośne takie jak np. trójazotan gliceryny i Carbochroman, leki moczopędne, takie jak np. chlorotiazyd; środki o działaniu tonizującym serce takie jak np. preparaty o naparstnicy; środki o działaniu hipotensyjnym, takie jak np. alkaloidy z Rauwolfia; leki rozszerzające oskrzela i środki pobudzające układ współczulny, jak np. izoprenalina i efedryna.

Spośród wytwarzanych sposobem według wynalazku związków o wzorze ogólnym 1 szczególnie korzystne są te, w których X oznacza grupę o wzorze 26.

Działanie związków według wynalazku blokujące β -1-receptory serca i β -2-receptory układu naczyniowego bada się w sposób następujący:

U psów mieszańców obojga płci w stanie narkozy pod działaniem chloralu, uretanu i morfiny zmierzono ciśnienie krwi w lewej komorze mózgu i za pomocą licznika analogowego /BRUSH Instruments, Cleveland /Ohio/ różniczkowano nieprzerwanie sygnał ciśnienia i rejestrowano między innymi szybkość podnoszenia się ciśnienia /Dp/dt/. Następnie mierzono przepływ krwi w tętnicy udowej za pomocą elektromagnetycznego przepływomierza /Fmy Statham Modell M4000/ i rejestrowano przepływ krwi ml/min.

Zmiany w szybkości maksymalnej podnoszenia się ciśnienia /Dp/dt/ ma γ w porównaniu z wartością zerową wywołuje się przez dożylne podanie izoproterenolu /0,5 gamma/kg/, znanego leku pobudzającego układ współczulny /reakcja β 1/, podczas gdy zmiany w obwodowym przepływie krwi w porównaniu z wartością zerową wzbudza się przez dotętnicze podanie izoproterenolu /0,05 gamma/kg/ /reakcja β 2/ [D. DUNLOP i R. G.

Shanks: Selective blockade of adrenoceptive beta-receptors in the heart. Brit. J. Pharmac. Chemother. /1968/ 32 201—218].

Substancje badane na ich działanie blokujące β -receptory aplikowane dożylnie zwierzętom uspionym narkotykiem i pobudzonym izoproterenolem, w zwiększających się dawkach i oznaczono ilość substancji, przy której nastąpiło 50%-owe zahamowanie obydwóch reakcji wywołanych izoproterenolem /ED 50/. W przytoczonej tablicy podano wartości ED 50 zahamowania β 1-receptorów /mg/kg i.v./ i wartości ED 50 zahamowania β 2-receptorów /mg/kg i.v./. Nadto w obydwóch przypadkach obliczono względne wartości ED 50, biorąc za podstawę jako substancję porównawczą 4-/2-hydroksy-3-izopropioloaminopropoksy/-acetanilid, którego wartość ED 50 przyrównano do 100.

Z ilorazu utworzonego z ED 50 zahamowania β 2-receptorów i ED 50 zahamowania β 1-receptorów otrzymuje się miarę kardioselektywnego działania substancji badanych. Im większy jest iloraz, tym lepsze jest działanie kardioselektywne. Jeżeli iloraz substancji porównawczej 4-/2-hydroksy-3-izopropioloaminopropoksy/-acetanilidu przyrówna się do 1, to współczynnik względny poda o ile lepsze jest działanie kardioselektywne związku według wynalazku od działania substancji porównawczej.

Nadto względne wartości ED 50 dla zahamowania β 1-receptorów /kolumna 2 przytoczonej tablicy/ stanowią miarę skuteczności badanych substancji. Im mniejsza jest wartość, tym skuteczniejsze są substancje, tj. tym mniejsza ilość potrzebna jest do wywołania efektu leczniczego.

4-/2-hydroksy-3-izopropioloaminopropoksy/-acetanilid wprowadzony jako substancja porównawcza stanowi jako środek blokujący β -receptory, preparat znajdujący się w handlu o nazwie międzynarodowej „Practolol”.

Tablica

Substancja badana	Hamowanie β 1-receptorów ED 50 /mg/kg i.v./	Hamowanie względne β 1-receptorów /substancja porównawcza = 100/	Hamowanie β 2-receptorów ED 50 /mg/kg i.v./	Hamowanie względne β 2-receptorów /substancja porównawcza = 100/	ED 50 hamowania nie β 2-receptorów iloraz: ED 50 hamowania nie β 1-receptorów	Iloraz względny do substancji porównawczej = 100
1	2	3	4	5	6	7
1-/2,4-dwumetylo-5-pirymidilo-3-/1-[p-n-propoksyfeno-ksy]-2-hydroksypropylo3/-amino-/butanol-1	0,0036	1,5	0,48	1,8	133	1,2
1-/2,4-dwumetylo-5-pirymidilo-3-/1-[p-acetaminofenoksy]-2-hydroksypropylo3/-amino-/butanol-1	0,015	6,3	4,23	15,9	287	2,5

Tablica /ciąg dalszy/

1	2	3	4	5	6	7
1-/2,4-dwumetylo-5-pirymidylo/-3-/1-[p-n-butoksyfenoksy]-2-hydroksypropylo/3/-amino/-butanol-1	0,075	31,5	9,53	35,9	127	1,14
1-/2,4-dwumetylo-5-pirymidylo/-3-/1-[p-n-pentyloksyfenoksy]-2-hydroksypropylo/3/-amino/-butanol-1	0,020	8,4	4,53	17	225	2,02
Substancja porównawcza 4-/2-hydroksy-3-izopropylo-aminopropoksy/-acetanilid	0,238	100	26,505	100	110	1

Sposób wytwarzania związków o wzorze ogólnym 1 wyjaśniono bliżej w przytoczonych przykładach.

Związki stanowią często oleje nie dające się destylować, tak, że w niektórych przypadkach nie podano temperatury topnienia. Jednakże we wszystkich przypadkach podana budowa została ustalona za pomocą analizy molekularnej i/lub widma w podczerwieni węglądnie widma jądrowego rezonansu. W przykładach podano temperaturę w stopniach Celsjusza.

Przykład I. 9,6 g 2,4-dwumetylo-5-pirymidylokarbonyloacetonu o wzorze 10, 10,6 g racemicznego 1-/o-etoksyfenoksy/-3-amino-propanolu-2 o wzorze 29 i 100 ml etanolu miesza się w temperaturze pokojowej w ciągu 20 godzin. Po przefiltrowaniu pod próżnią oziębionego lodem roztworu uzyskuje się 12,3 g racemicznego 1-/2,4-dwumetylo-3-pirymidylo/-3-/1-[o-etoksyfenoksy]-2-hydroksypropylo-3-amino/-buten-2-onu-1 o wzorze 30. Temperatura topnienia 105–106°. Z przesączu można uzyskać dalsze 5,6 g substancji.

Wydajność: 93% wydajności teoretycznej.

Analiza: $C_{21}H_{27}N_3O_4$:

obliczono: C 65,4% H 7,1% N 10,9% O 16,6%
znaleziono: C 65,3% H 7,1% N 10,8% O 16,7%.

2,4-dwumetylo-5-pirymidylokarbonyloaceton zastosowany jako substancja wyjściowa można otrzymać jak następuje:

222,7 g 5-acetylo-2,4-dwumetylopirymidyny, 5 l bezwodnego toluenu, 245 g octanu metylu i 405 g IIIrzb. butenolanu potasowego ogrzewa się w atmosferze azotu do temperatury 60° w ciągu 4 godzin. Następnie wlewa się do 2 litrów wody z lodem i 205 ml kwasu octowego, oddziela i przez przerobienie roztworu toluenowego i otrzymuje się 252,3 g 2,4-dwumetylo-5-pirymidylokarbonyloacetonu o temperaturze wrzenia 112–118°/0,2 tor. Temperatura topnienia 65–66° /z ligroiny/.

Analiza: $C_{10}H_{12}N_2O_2$:

obliczono: C 62,5% H 6,3% N 14,6% O 16,6%
znaleziono: C 62,3% H 6,3% N 14,6% O 16,7%.

Przykład II. Zamiast racemicznego 1-/o-etoksyfenoksy/-3-aminopropanolu-2 obrabia się w sposób, podany w przykładzie I, jego lewoskrętny izomer o wzorze 31 i otrzymuje się lewoskrętny 1-/1-/2,4-dwumetylo-5-pirymidylo/-3-/1-[o-etoksyfeno-

ksy]-2-hydroksypropylo-3-amino/-buten-2-on-1 o wzorze 32. Temperatura topnienia: 103–105° [α]_D²⁵ = –10°.

Analiza: $C_{21}H_{27}N_3O_4$:

obliczono: C 65,4% H 7,1% N 10,9% O 16,6%
znaleziono: C 65,6% H 7,0% N 11,0% O 16,5%.

Stosowany jako substancja wyjściowa lewoskrętny 1-/1-/o-etoksyfenoksy/-3-aminopropanol-2 można otrzymać z racematu w sposób następujący:

20 g 1-/o-etoksyfenoksy/-3-aminopropanolu-2 /racemat/ rozpuszcza się w 295 ml izopropanolu i dodaje się do tego roztwór 7,1 g kwasu L/+/-winowego w 100 ml izopropanolu, przy czym wytrąca się biały osad o znacznej objętości. Biały produkt odfiltrowuje się pod próżnią, przemywa dobrze izopropanolem i suszy pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się w ten sposób 26,7 g /95% teorii/ winianu 1-/o-etoksyfenoksy/-3-aminopropanolu-2 o skręcalności optycznej wynoszącej +12°.

Te 26,7 g przekrystalizowuje się trzykrotnie z mieszaniny składającej się z 40 części dwumetyloformamidu i 10 części wody. W ten sposób otrzymuje się ostatecznie winian 1-/1-/o-etoksyfenoksy/-3-aminopropanolu-2 /2 mole aminy na 1 mol kwasu winowego/ o skręcalności optycznej = 1° /temperatura topnienia: 201°C/.

4 g tej drobno sproszkowanej soli zawiesza się w 60 ml dioksanu i w temperaturze pokojowej /ciepło reakcji odprowadza się przez ochładzanie/ przepuszcza się w ciągu 1/2 godziny gazowy amoniak. Odfiltrowuje się winian amonowy, a przesącz dioksanowy zagęszcza się pod zmniejszonym ciśnieniem. Stałą, białą pozostałość przekrystalizowuje się z ligroiny. Otrzymuje się w ten sposób lewoskrętny 1-/1-/o-etoksyfenoksy/-3-aminopropanol-2 o temperaturze topnienia 87°C.

Wydajność: 2,6 g = 88% teorii /w przeliczeniu na winian o skręcalności = –1°; optyczna skręcalność = –5°.

Przykład III. Roztwór 5,8 g 2,4-dwumetylo-5-pirymidylokarbonyloacetonu o wzorze 10 i 7,5 g 1-/p-n-butoksyfenoksy/-3-aminopropanolu-2 o wzorze 35 w 50 ml bezwodnego etanolu pozostawia się na okres 30 godzin w temperaturze pokojowej. Następnie odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem, pozostałość przekrystalizowuje się z toluenu i otrzymuje się 7,6 g 1-/2,4-dwumetylo-5-piry-

midylo/-3-1-[p-n-butoksy]-2-hydroksypropylo-3-amino/-buten-2-onu-1 o wzorze 36, o temperaturze topnienia 81—83°. Z przesączu uzyskuje się dalsze 3,3 g substancji.

Analiza: $C_{23}H_{31}N_3O_4$:

obliczono: C 66,8% H 7,6% N 10,1% O 15,5%

znaleziono: C 66,6% H 7,7% N 10,3% O 15,6%.

Redukując tę substancję borowodorkiem sodu, otrzymuje się 1-/2,4-dwumetylo-5-pirymidylo/-3-1-[p-n-butoksyfenoksy]-2-hydroksypropylo-3-amino/-butanol-1 o wzorze 37 w postaci lepkiego oleju.

Roztwór tej substancji w 5 objętościach octanu etylowego miesza się z wodnym roztworem ilości równoważnikowej kwasu naftaleno-1,5-dwusulfonowego. Czysty wodny roztwór /pH=4/ odparowuje się, a pozostałość miesza się z bezwodnym eterem. Otrzymuje się z 89% ową wydajnością obojętny naftaleno-1,5-dwusulfonian 1-/2,4-dwumetylo-5-pirymidylo/-3-1-[p-n-butoksyfenoksy]-2-hydroksypropylo-3-amino/-butanolu-1 o wzorze 38 w postaci lekko żółtawych kryształów, o temperaturze topnienia 163—167° /rozkl./.

Analiza: $C_{28}H_{39}N_3O_7S_2$:

obliczono: C 59,8% H 7,0% N 7,5% O 19,9% S 5,7%

znaleziono: C 59,7% H 7,0% N 7,3% O 20,2% S 5,8%.

Przykład IV. 5,6 g 1-/4-acetaminofenoksy/-3-aminopropanolu-2 o wzorze 39, 5,3 g 2,4-dwumetylo-5-pirymidylokarbonyloacetonu o wzorze 10 i 50 ml bezwodnego etanolu ogrzewa się w ciągu 20 godzin do temperatury 40°. Do mieszaniny reakcyjnej dodaje się porcjami w temperaturze 70° 3,0 g borowodorku sodu i ogrzewa się do temperatury 70° przez dalsze 7 godzin. Następnie odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozo-

stałość rozpuszcza w wodzie i n-pentenolu. Roztwór pentanolowy miesza się z wodą i przez dodanie rozcieńczonego kwasu siarkowego ustala się wartość pH=6,5. Rozdziela się i przezroczysty wodny roztwór o wartości pH=9,5 ponownie miesza się z n-pentanołem. Po odparowaniu tego roztworu pentanolowego otrzymuje się 4,5 g tylko trochę zanieczyszczzonego 1-/2,4-dwumetylo-5-pirymidylo/-3-1-[p-acetaminofenoksy]-2-hydroksypropylo-3-amino/-butanolu-1 o wzorze 40 w postaci lepkiego oleju, który można jeszcze dalej oczyścić w kolumnie chromatograficznej.

Analiza: $C_{21}H_{30}N_4O_4$:

obliczono: C 62,7% H 7,5% N 13,9% O 15,9%

znaleziono: C 62,4% H 7,5% N 13,7% O 16,2%.

Do roztworu zasady w etanolu dodaje się 0,48 równoważnika molowego kwasu I-/+-winowego, mieszaninę reakcyjną odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość miesza kilkakrotnie z czystym octanem etylowym. Otrzymuje się białe, higroskopijne kryształy obojętne winianu 1-/2,4-dwumetylo-5-pirymidylo/-3-1-[p-acetaminofenoksy]-2-hydroksypropylo-3-amino/-butanolu-1 o wzorze 41. Temperatura topnienia 83—87° /rozkl./.

Analiza: $C_{28}H_{33}N_4O_7 \cdot 2H_2O$:

obliczono: C 53,8% H 7,3% N 10,9% O 28,0%

znaleziono: C 53,6% H 7,4% N 10,8% O 28,3%.

Przykład V. W podobny sposób, jak podano w przykładach I—III wytwarza się następujące substancje o wzorze 42, w którym R i A mają znaczenie, podane niżej w zestawieniu, przy czym w zestawieniu właściwości tych związków skróót t.t. oznacza temperaturę topnienia, a liczby oddzielone skośnymi kreskami oznaczają charakterystyczne dla substancji sygnały magnetycznego rezonansu jądrowego /rezonansu protonowego/:

R	A	
1	2	3
2-Cl	wzór 43	t.t. 118—119°C
2-Cl	wzór 44	olej 4,0/1,2/1,6/5,0
4-Cl	wzór 43	t.t. 103—105°C
4-Cl	wzór 44	olej 4,0/1,2/1,6/5,0
4-OCH ₃	wzór 43	t.t. 113—115°C
4-OCH ₃	wzór 44	olej 4,0/1,2/1,6/5,0
H	wzór 43	olej 3,8/2,1/5,7
H	wzór 44	olej 4,0/1,2/1,6/5,0
4-OC ₃ H ₇ /n/	wzór 43	t.t. 88—90°C
4-OC ₃ H ₇ /n/	wzór 44	olej 4,0/1,2/1,6/5,0/2,6
4-OC ₃ H ₇ /i/	wzór 43	t.t. 80—82°C
4-OC ₃ H ₇ /i/	wzór 44	olej 4,0/1,2/1,6/5,0/2,7
2-OCH ₃	wzór 43	t.t. 118—119°C
2-OCH ₃	wzór 44	olej 4,0/1,2/1,6/5,0
3-OC ₄ H ₉ /n/	wzór 44	olej 3,8/2,1/5,7
3-OC ₄ H ₉ /n/	wzór 43	olej 4,0/1,2/1,6/5,0
2-F	wzór 43	t.t. 63—65°C
2-F	wzór 44	olej 4,0/1,2/1,6/5,0
4-OC ₈ H ₁₇ /n/	wzór 43	t.t. 68—69°C
4-OC ₈ H ₁₇ /n/	wzór 44	olej 4,0/5,0/2,6
4-C/CH ₃ /3	wzór 43	t.t. 119—120°C
4-C/CH ₃ /3	wzór 44	olej 4,0/5,0/2,6
3-Cl	wzór 43	t.t. 121—123°C

1	2	3
3-Cl	wzór 44	olej 4,0/1,2/1,6/5,0
3-OCH ₃	wzór 43	olej 3,8/2,1/5,7
3-OCH ₃	wzór 44	olej 4,0/1,2/1,6/5,0
4-OC ₅ H ₁₁ /n/	wzór 43	t.t. 86—87°C
4-OC ₅ H ₁₁ /n/	wzór 44	olej, naftalenodwusulfonian-1,5 /zgodnie z przykładem III/:
		t.t. 202—204°C /rozkl./
3-CH ₃	wzór 43	t.t. 87°C
3-CH ₃	wzór 44	olej 4,0/1,2/1,6/5,0
4-C ₂ H ₅	wzór 43	t.t. 96°C
4-C ₂ H ₅	wzór 44	olej 4,0/1,2/1,6/5,0
2-CH ₃ , 4-CH ₃	wzór 43	t.t. 101°C
2-CH ₃ , 4-CH ₃	wzór 44	olej 4,0/1,1/1,6/5,0
2-CH ₃ , 4-Cl	wzór 43	t.t. 89°C
2-CH ₃ , 4-Cl	wzór 44	olej 4,0/1,2/1,6/5,0
2-CH ₂ -CH=CH ₂	wzór 43	t.t. 90°C
2-CH ₂ -CH=CH ₂	wzór 44	olej 4,0/1,2/1,6/5,0
2-CH ₂ -CH=CH-CH ₃	wzór 43	t.t. 111°C
2-CH ₂ -CH=CH-CH ₃	wzór 44	olej 4,0/1,2/1,6/5,0/2,7
4-O-CH ₂ -CH=CH ₂	wzór 43	t.t. 99°C
4-O-CH ₂ -CH=CH ₂	wzór 44	olej 4,0/1,2/1,6/5,0/2,7
2-wzór 2	wzór 43	t.t. 93°C
2-wzór 2	wzór 44	olej 4,0/1,2/1,6/5,0
4-wzór 20	wzór 43	t.t. 115°C
4-wzór 20	wzór 44	olej 4,0/1,2/1,6/5,0
2-wzór 21	wzór 43	t.t. 92°C
2-wzór 21	wzór 44	olej 4,0/1,2/1,6/5,0
2-wzór 22	wzór 43	t.t. 102°C
2-wzór 22	wzór 44	olej 4,0/1,2/1,6/5,0
2-wzór 23	wzór 43	t.t. 87°C
2-wzór 23	wzór 44	olej 4,0/1,2/1,6/5,0
2-wzór 24	wzór 43	t.t. 119°C
2-wzór 24	wzór 44	olej 4,0/1,2/1,6/5,0
2-OCH ₃ , 4-wzór 33	wzór 43	t.t. 121°C
2-OCH ₃ , 4-wzór 33	wzór 44	olej 4,0/1,2/1,6/5,0
2-Cl, 4-wzór 34	wzór 43	t.t. 108°C
2-Cl, 4-wzór 34	wzór 44	olej 4,0/1,2/1,6/5,0
2-wzór 34, 4-Cl, 5-OCH ₃	wzór 43	t.t. 122°C
2-wzór 34, 4-Cl, 5-OCH ₃	wzór 44	olej 4,0/1,2/1,6/5,0
3-NH-CO-C ₇ H ₁₅	wzór 43	t.t. 98°C
3-NH-CO-C ₇ H ₁₅	wzór 44	olej 4,0/1,2/5,0
4-Br	wzór 43	t.t. 65—66°C
4-Br	wzór 44	olej 4,0/1,2/1,6/5,0
4-OC ₂ H ₅	wzór 43	t.t. 113—115°C
4-OC ₂ H ₅	wzór 44	olej 4,0/1,2/1,6/5,0/2,6
4-wzór 47	wzór 43	t.t. 86—98°C
4-wzór 47	wzór 44	olej 4,0/1,2/1,6/5,0/2,7
2-wzór 47	wzór 43	t.t. 100°C
2-wzór 47	wzór 44	olej 4,0/1,2/1,6/5,0
4-wzór 21	wzór 43	t.t. 91°C
4-wzór 21	wzór 44	olej 4,0/1,2/1,6/5,0
4-CH-C≡CH	wzór 43	t.t. 105°C
4-CH-C≡CH	wzór 44	olej 4,0/1,2/1,6/5,0
4-wzór 23	wzór 43	t.t. 102°C
4-wzór 23	wzór 44	olej 4,0/1,2/1,6/5,0
4-NH-COCH ₃	wzór 43	olej 3,8/2,1/5,7/2,7
4-NH-COCH ₃	wzór 44	olej 4,0/1,2/1,6/2,7
2-O-CH ₂ -CH=CH ₂	wzór 43	t.t. 87°C
2-O-CH ₂ -CH=CH ₂	wzór 44	olej 4,0/1,2/1,6/5,0
2-O-CH ₂ -CH=CH ₂ , 4-wzór 24	wzór 43	t.t. 102°C
2-O-CH ₂ -CH=CH ₂ , 4-wzór 24	wzór 44	olej 4,0/1,2/1,6/5,0
2-wzór 20	wzór 43	olej 3,8/2,1/5,7
2-wzór 20	wzór 44	olej 4,0/1,2/1,6/5,0

1	2	3
3-O-CH ₂ -CH=CH-CH ₃	wzór 43	t.t. 109°C
3-O-CH ₂ -CH=CH-CH ₃	wzór 44	olej 4,0/1,2/1,6/5,0
3-NH-CO-CH ₃	wzór 43	olej 3,8/2,1/5,7
3-NH-CO-CH ₃	wzór 44	olej 4,0/1,2/1,6/5,0
2-CH ₃ , 4-Cl, 5-OCH ₃	wzór 43	t.t. 63°C
2-CH ₃ , 4-Cl, 5-OCH ₃	wzór 44	olej 4,0/1,2/1,6/5,0
2-Cl, 4-wzór 34, 6-Cl	wzór 43	olej 3,8/2,1/5,7
2-Cl, 4-wzór 34, 6-Cl	wzór 44	olej 4,0/1,2/1,6/5,0
2-O-CH ₂ -CH=CH-CH ₃ , 6-CH ₃	wzór 43	t.t. 117°C
2-O-CH ₂ -CH=CH-CH ₃ , 6-CH ₃	wzór 44	olej 4,0/1,2/1,6/5,0
4-NH-COC ₄ H ₉	wzór 43	olej 3,8/2,1/5,7
4-NH-COC ₄ H ₉	wzór 44	olej 4,0/1,2/1,6/5,0
2-Cl, 4-Cl, 5-OC ₈ H ₁₇	wzór 43	t.t. 102—105°C
2-Cl, 4-Cl, 5-OC ₈ H ₁₇	wzór 44	olej 4,0/1,2/1,6/5,0/2,7
3-OCH ₃ , 5-C ₄ H ₉	wzór 43	t.t. 95—97°C
3-OCH ₃ , 5-C ₄ H ₉	wzór 44	olej 4,0/1,2/1,6/5,0
2-OCH ₃ , 4-OCH ₃ , 6-OC ₈ H ₁₇	wzór 43	t.t. 87—90°C
2-OCH ₃ , 4-OCH ₃ , 6-OC ₈ H ₁₇	wzór 44	olej 4,0/1,2/1,6/5,0
2-OCH ₃ , 4-OCH ₃ , 6-C ₄ H ₉	wzór 43	t.t. 90°C
2-OCH ₃ , 4-OCH ₃ , 6-C ₄ H ₉	wzór 44	olej 4,0/1,2/1,6/5,0/2,6
2-O-CH ₂ -CH=CH ₂ , 4-OCH ₃ , 6-OCH ₃	wzór 43	olej 3,8/2,1/5,7
2-O-CH ₂ -CH=CH ₂ , 4-OCH ₃ , 6-OCH ₃	wzór 44	olej 4,0/1,2/1,6/5,0
2-NH-COC ₇ H ₁₅ , 4-OCH ₃ , 6-OCH ₃	wzór 43	t.t. 96°C
2-NH-COC ₇ H ₁₅ , 4-OCH ₃ , 6-OCH ₃	wzór 44	olej 4,0/1,2/1,6/5,0/2,7
2-OC ₂ H ₅	wzór 44	olej 4,0/1,2/1,6/5,0
4-O-C ₄ H ₉ /n/	wzór 44	sól addycyjna z 1/2 mola kwasu naftale- nodwusulfonowego-1,5 o t.t. 163—167°C /z rozkładem/
4-NH-CO-CH ₃	wzór 44	sól addycyjna z 1/2 mola kwasu L/+/- -winowego o t.t. 83—87°C /z rozkładem/
2-OC ₈ H ₁₇	wzór 43	t.t. 98—103°C
2-OC ₈ H ₁₇	wzór 44	olej 4,0/1,2/1,6/5,0/2,7
4-NH-COC ₇ H ₁₅	wzór 43	t.t. 96°C
4-NH-COC ₇ H ₁₅	wzór 44	olej 4,0/1,2/1,6/5,0/2,7
3-O-C ₈ H ₁₇	wzór 43	t.t. 84°C
3-O-C ₈ H ₁₇	wzór 44	olej 4,0/1,2/1,6/5,0
4-O-CH=CH=CH-CH ₃	wzór 43	t.t. 91°C
4-O-CH=CH=CH-CH ₃	wzór 44	olej 4,0/1,2/1,6/5,0
2-NH-COCH ₃ , 4-NH-CO-CH ₃	wzór 43	t.t. 103°C
2-NH-COCH ₃ , 4-NH-CO-CH ₃	wzór 44	olej 4,0/1,2/1,6/5,0

1-aryloksy-3-aminopropanole-2 o wzorze 45, stosowane jako substancje wyjściowe, można wytworzyć zwykłymi metodami, na przykład przez reakcję amoniaku z 1-aryloksy-2,3-epoksypropanami o wzorze 46. Te ostatnie otrzymuje się w znany sposób z odpowiednich fenoli i epichlorohydryny. Otrzymuje się w ten sposób np.:

1-/4-n-propoksyfenoksy/-2,3-epoksypropan, temperatura topnienia 43—45°

1-/4-n-propoksyfenoksy/-3-aminopropanol-2, temperatura topnienia 99—101°

1-/4-i-propoksyfenoksy/-2,3-epoksypropan, olej, temperatura wrzenia 112—115°/0,2 tor

1-/4-i-propoksyfenoksy/-3-aminopropanol-2, temperatura topnienia 76—78°

1-/3-n-butoksyfenoksy/-2,3-epoksypropan, olej, temperatura wrzenia 133—137°/0,1 tor

1-/3-n-butoksyfenoksy/-3-aminopropanol-2, temperatura topnienia 59—60°

1-/2-fluorofenoksy/-2,3-epoksypropan, olej, temperatura wrzenia 90—92°/0,1 tor

45 1-/2-fluorofenoksy/-3-aminopropanol-2, temperatura topnienia 64—66°

1-/4-n-oktyloksyfenoksy/-2,3-epoksypropan, temperatura topnienia 46—48°

50 1-/4-n-oktyloksyfenoksy/-3-aminopropanol-2, temperatura topnienia 106—107°

1-/4-benzylloksyfenoksy/-2,3-epoksypropan, temperatura topnienia 55°

1-/4-benzylloksyfenoksy/-3-aminopropanol-2, temperatura topnienia 143—145°

55 1-/4-III-rz.butyllofenoksy/-2,3-epoksypropan, olej, temperatura wrzenia 110—112°/0,2 tor

1-/4-III-rz.butyllofenoksy/-3-aminopropanol-2, temperatura topnienia 106—108°

1-/4-n-pentylloksyfenoksy/-2,3-epoksypropan, temperatura topnienia 37—38°

60 1-/4-n-pentylloksyfenoksy/-3-aminopropanol-2, temperatura topnienia 101—103°

Przykład VI. 5,0 g 1-/2,4-dwumetylo-5-piry-
midylo/-3-amino-n-butanolu, 50 ml etanolu /96,2/ i
65 9,1 g 1-/4-n-amyloksyfenoksy/-2,3-epoksypropanu

miesza się w temperaturze pokojowej, w ciągu 20 godzin, po czym ogrzewa w ciągu 3 godzin do temperatury 40°C.

Przez odparowanie mieszaniny reakcyjnej pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymuje się 13,5 g surowego 1-/2,4-dwumetylo-5-pirymidylo/-3-/1-[p-n-amyloksyfenoksy]-2-hydroksypropylo-/3-/amino/-butanolu-1 o wzorze 48 w postaci oleju, który oczyszcza się dalej drogą chromatografii na żelu krzemionkowym.

Analiza: $C_{24}H_{27}N_3O_4$:

obliczono: C 66,8% H 8,6% N 9,7% O 14,8%
znaleziono: C 66,6% H 8,6% N 9,6% O 15,0%.

1-/2,4-dwumetylo-3-pirymidylo/-3-amino-n-butanol wprowadzony powyżej jako substancja wyjściowa otrzymuje się w następujący sposób:

19,6 g /2,4-dwumetylo-5-pirymidylokarbonylo/-acetonu, 200 ml etanolu i 0,3 g bramku amonowego nasyca się amoniakiem w temperaturze 50°C i przy dalszym wprowadzeniu amoniaku ogrzewa się w ciągu 20 godzin do temperatury 50°C.

Do otrzymanego w ten sposób roztworu 1-/2,4-dwumetylo-5-pirymidylo/-3-aminobuten-2-onu-1 o wzorze 49 /temperatura topnienia 93–94°, przekrystalizowany z toluenu /ligroiny/ wprowadza się porcjami w ciągu 1 godziny 8,0 g borowodoru sodu i mieszaninę miesza w ciągu 7 godzin w temperaturze 70°C. Następnie odparowuje się rozpuszczalnik pod obniżonym ciśnieniem, a pozostałość roztwarza się w wodnym roztworze węglanu potasowego /20% i pentanolu-1. Po przeróbce zwykłym sposobem otrzymuje się z roztworu pentanowego 18,5 g surowego 1-/2,4-dwumetylo-5-pirymidylo/-3-amino-n-butanolu o wzorze 50, w postaci oleju, który można dalej oczyścić drogą chromatografii kolumnowej.

Analiza: $C_{10}H_{17}N_3O$:

obliczono: C 61,5% H 8,8% N 21,5% O 8,2%
znaleziono: C 61,4% H 8,8% N 21,3% O 8,4%.

Przykład VII. Do zawiesiny 8,0 g 1-/4-n-pentylloksyfenoksy/-3-aminopropanolu-2 /wytworzonego z p-n-pentoksyfenolu i epichlorohydryny i prze-reagowania produktu reakcji z amoniakiem/ i 16,0 g bezwodnego węglanu potasowego w 100 ml bezwodnego toluenu wprowadza się małymi porcjami 8,9 g chlorowodoru 1-/2,4-dwumetylo-5-pirymidylo/-3-chlorobutanolu-1. Mieszaninę miesza się w ciągu 10 godzin w temperaturze pokojowej, po czym ogrzewa się 5 godzin na łaźni wodnej. Po ochłodzeniu odfiltrowuje się sól pod próżnią, a przesącz miesza z wodą i taką ilością kwasu solnego, aby wartość pH wodnej fazy wynosiła 3. Kwaśny roztwór oddziela się od toluenu i przemyma octanem etylowym. Następnie alkalizuje się go węglanem potasowym i kilkakrotnie ekstrahuje chloroformem. Przez wysuszenie i odparowanie roztworu chloroformowego otrzymuje się 9,3 g surowego 1-/2,4-dwumetylo-5-pirymidylo/-3-/1-[p-n-pentylloksyfenoksy]-2-hydroksypropylo-/3-/amino/-butanolu-1 o wzorze 48 w postaci oleju, który następnie oczyszcza się drogą chromatografii kolumnowej.

Analiza: $C_{24}H_{27}N_3O_4$:

obliczono: C 66,8% H 8,6% N 9,7% O 14,8%
znaleziono: C 66,7% H 8,6% N 9,6% O 14,9%.

Chlorowodorek 1-/2,4-dwumetylo-5-pirymidylo/-3-chlorobutanolu-1 stosowany jako substancja wyjściowa wytwarza się w następujący sposób:

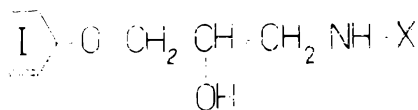
Zawiesinę soli sodowej /2,4-dwumetylo-5-pirydylokarbonylo/-acetonu w bezwodnym toluenie nasyca się chlorowodorek, po czym w znany sposób poddaje reakcji z chlorkiem tionylu. Z produktu reakcji otrzymuje się przez redukcję chlorowodorek 1-/2,4-dwumetylo-5-pirymidylo/-3-chlorobutanolu-1, który stosuje się bez dalszego oczyszczania.

Zastrzeżenia patentowe

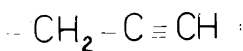
1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych 1-fenoksy-3-aminopropanolu-2 o wzorze ogólnym 1, w którym X oznacza grupę o wzorze 25 lub 26, a pierścień fenyłowy I może być podstawiony pojedynczo, podwójnie lub potrójnie alkilem, alkenylem, alkinylem, cykloalkilem, cykloalkenylem, grupą alkoksy, alkenyloksy, alkinylloksy, benzyloksy, fenylem, chlorowcem albo rodnikiem $-NR_1R_2$, w którym R_1 oznacza alkil lub acyl, zaś R_2 oznacza wodór lub alkil, oraz ich soli addycyjnych z kwasami, **znamienny tym**, że związek o wzorze 3 poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze ogólnym 4, w którym X oznacza grupę o wzorze 25 lub 26, a Y oznacza chlorowec, i jeżeli X oznacza grupę o wzorze 25, to Y oznacza także grupę $-OH$, $-OK$, $im-ONa$, a otrzymany związek ewentualnie przeprowadza się w sól addycyjną z kwasem.

2. Sposób wytwarzania nowych pochodnych 1-fenoksy-3-aminopropanolu-2 o wzorze ogólnym 1, w którym X oznacza grupę o wzorze 25 lub 26, a pierścień fenyłowy I może być podstawiony pojedynczo, podwójnie lub potrójnie alkilem, alkenylem, alkinylem, cykloalkilem, cykloalkenylem, grupą alkoksy, alkenyloksy, alkinylloksy, benzyloksy, fenylem, chlorowcem albo rodnikiem $-NR_1R_2$, w którym R_1 oznacza alkil lub acyl, zaś R_2 oznacza wodór lub alkil, oraz ich soli addycyjnych z kwasami, **znamienny tym**, że związek o wzorze ogólnym 15 poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze 16, w którym X oznacza grupę o wzorze 25 lub 26, zaś Z oznacza grupę o wzorze 27 lub 28, a Hal oznacza atom chlorowca, a otrzymany związek ewentualnie przeprowadza się w sól addycyjną z kwasem.

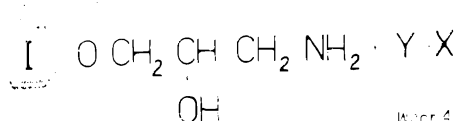
3. Sposób wytwarzania nowych pochodnych 1-fenoksy-3-aminopropanolu-2 o wzorze ogólnym 1, w którym X oznacza grupę o wzorze 25 lub 26, a pierścień fenyłowy I może być podstawiony pojedynczo, podwójnie lub potrójnie alkilem, alkenylem, alkinylem, cykloalkilem, cykloalkenylem, grupą alkoksy, alkenyloksy, alkinylloksy, benzyloksy, fenylem, chlorowcem albo rodnikiem $-NR_1R_2$, w którym R_1 oznacza alkil, lub acyl, zaś R_2 oznacza wodór lub alkil, oraz ich soli addycyjnych z kwasami, **znamienny tym**, że fenol o wzorze ogólnym 14 poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze ogólnym 17, w którym X oznacza grupę o wzorze 25 lub 26, Z oznacza grupę o wzorze 27 lub 28, a Hal oznacza atom chlorowca i otrzymany związek ewentualnie przeprowadza się w sól addycyjną z kwasem.



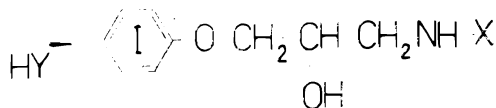
Wzór 1



Wzór 2



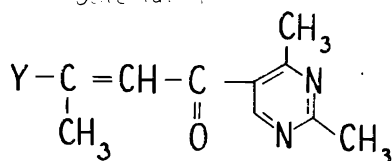
Wzór 3



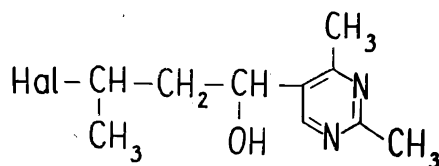
Wzór 4

Wzór 1

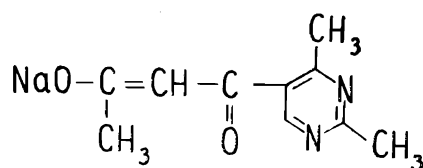
Schemat 1



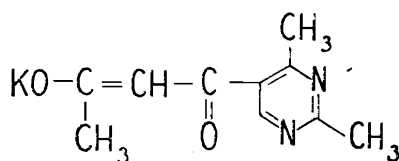
Wzór 5



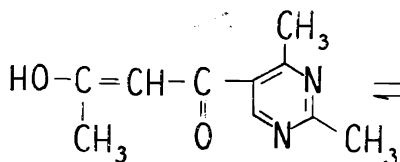
Wzór 6



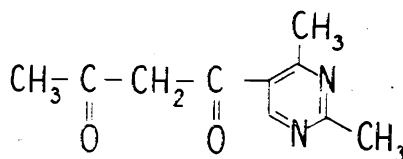
Wzór 7



Wzór 8

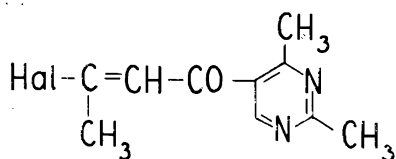


Wzór 9

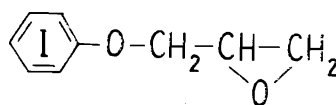


Wzór 10

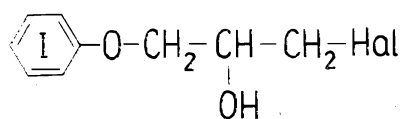
Schemat 2



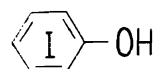
Wzór 11



Wzór 12



Wzór 13



Wzór 14

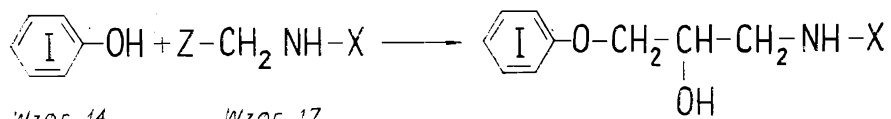


Wzór 15

Wzór 16

Wzór 1

Schemat 3

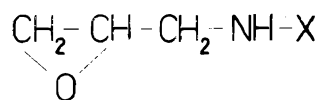


Wzór 14

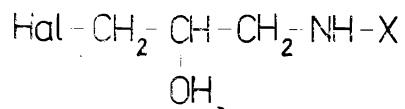
Wzór 17

Wzór 1

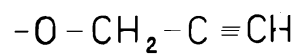
Schemat 4



Wzór 18



Wzór 19



Wzór 20



Wzór 21



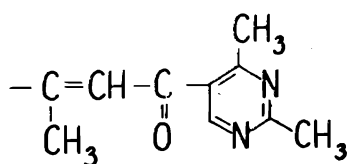
Wzór 22



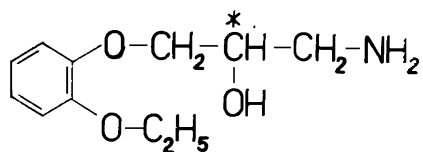
Wzór 23



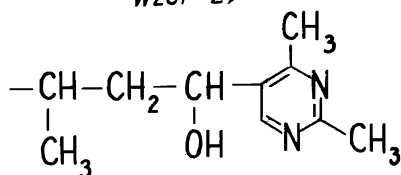
Wzór 24



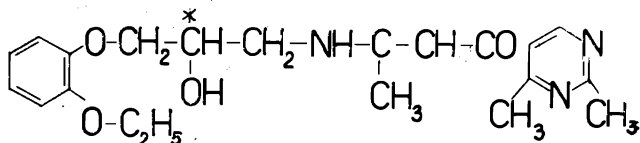
Wzór 25



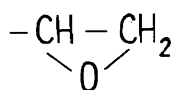
Wzór 31



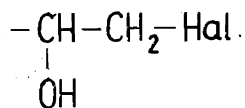
Wzór 26



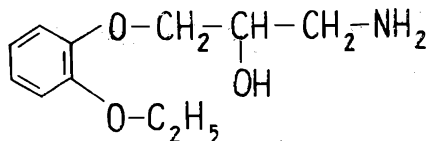
Wzór 32



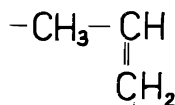
Wzór 27



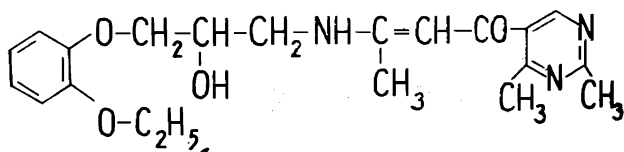
Wzór 28



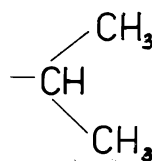
Wzór 29



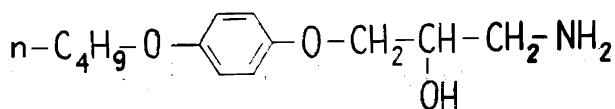
Wzór 33



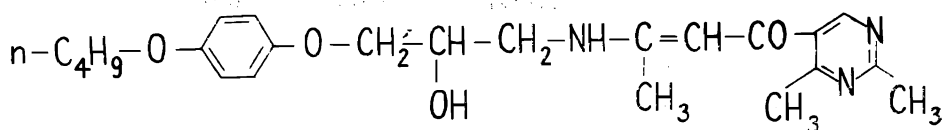
Wzór 30



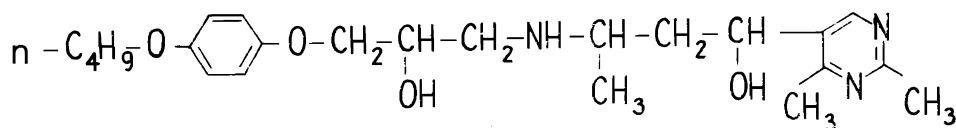
Wzór 34



Wzór 35



Wzór 36



Wzór 37

