



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

236500

(11) (B2)

(51) Int. Cl.³

C 07 C 97/10
C 07 C 93/06
C 07 D 295/08
C 07 D 295/10
C 07 D 241/12
A 61 K 31/135
A 61 K 31/395

- (22) Přihlášeno 16 09 82
(21) PV 7127-83
(32) (31)(33) Právo přednosti od 18 09 81
(P 31 37 178.7) a od 17 07 82
(P 32 26 863.7) Německá spolková republika
(40) Zveřejněno 31 08 84
(45) Vydáno 16 02 87

(72) Autor vynálezu

FRANKE ALBRECHT dr., WACHENHEIM, MUELLER JOSEF dr., LUDWIGSHAFEN,
LIETZ HELMUT, NEUSTADT/WEINSTRASSE, WIERSDORF WALTER-WIELANT dr.,
MUTTERSTADT, HEGE HANS-GUNTHER dr., NEUSTADT, MUELLER CLAUS D. dr.,
VIERNHEIM, GRIES JOSEF dr., WACHENHEIM, LENKE DIETER dr., LUDWIGSHAFEN,
VON PHILIPSBORN GERDA dr., WEINHEIM, RASCHACK MANFRED dr.,
WEISENHEIM/SAND (NSR)

(73) Majitel patentu

BASF AKTIENGESSELLSCHAFT, LUDWIGSHAFEN (NSR)

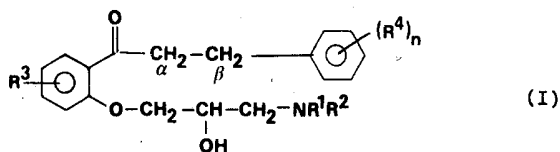
(54) Způsob výroby derivátů aminopropanolu

1

Vynález se týká způsobu výroby nových aminopropanolových derivátů 2-hydroxy-beta-fenylpropiofenonů a jejich fyziologicky použitelných adičních solí s kyselinami, které mají cenné terapeutické vlastnosti a mohou se používat jako antiarytmika.

Z DE-OS 2 001 431 je známo, že n-propylamino-, n-butylamino-, sek.butylamino- a terc.-butylaminopropanolové deriváty 2-hydroxy-beta-fenylpropiofenonu jsou antiarytmicky účinné. To platí zvláště pro 2-(2'-hydroxy-3'-n-propylamino-propoxy)-beta-fenylpropiofenonhydrochlorid, který je jako antiarytmikum znám pod označením Propafenon. Úkolem předloženého vynálezu je dát k dispozici antiarytmika, která by se ve srovnání se známými antiarytmiky vyznačovala lepším účinkem.

Nyní bylo zjištěno, že aminopropanolové deriváty 2-hydroxy-beta-fenylpropiofenonů obecného vzorce I



v němž

R¹ a R² jsou stejné nebo různé a znamenají atomy vodíku, alkylové, cykloalkylové, alkenylové, alkinyllové nebo hydroxyalkylové zbytky vždy s až 6 atomy uhlíku, alkoxyalkylové zbytky, alkylthioalkylové zbytky nebo dialkylaminoalkylové zbytky vždy s až 9 atomy uhlíku nebo fenylalkylové zbytky nebo fenoxalkylové zbytky s až 6 atomy uhlíku v alkylové a popřípadě substituované ve fenyllovém zbytku alkylovou nebo alkoxylovou skupinou vždy s až 3 atomy uhlíku nebo

236500

R^1 a R^2 společně s atomem dusíku, na který jsou vázány, tvoří 5- až 7-členný nasycený heterocyklický kruh, který je popřípadě substituován jednou nebo dvěma fenylovými skupinami nebo/a hydroxyskupinami a popřípadě může obsahovat jako další heteroatom v kruhu atom kyslíku nebo atom dusíku, přičemž přídavný atom dusíku je popřípadě substituován alkylovou skupinou s 1 až 3 atomy uhlíku nebo fenylovou skupinou,

R_3 znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s až 3 atomy uhlíku, atom fluoru, chloru nebo bromu, hydroxyskupinu nebo alkoxy skupinu s až 6 atomy uhlíku,

R_4 znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s až 3 atomy uhlíku, atom fluoru, atom chloru nebo atom bromu, alkoxy skupinu s až 3 atomy uhlíku nebo skupinu vzorce NR^5R^6 , kde R^5 a R^6 jsou stejné nebo různé a znamenají alkylové zbytky s až 6 atomy uhlíku nebo představují společně s atomem dusíku, na který jsou vázány, heterocyklický kruh, přičemž však zbytky R^1 , R^3 a R^4 nesmí současně znamenat atomy vodíku, jelikož R^2 znamená alkylovou skupinu se 3 až 4 atomy uhlíku, a

n znamená číslo 1, 2 nebo 3,

a jejich fyziologicky použitelné soli s kyselinami mají cenné farmakologické vlastnosti.

Ze sloučenin obecného vzorce I nutno zvláště zdůraznit ty sloučeniny, ve kterých R^3 znamená vodík a n znamená číslo 1 nebo 2. Skupina NR^1R^2 znamená výhodně piperidinoskupinu, piperazinoskupinu, N-methylpiperazinoskupinu, morfolinoskupinu nebo diisopropylaminoskupinu. Dále znamenají zbytky R^1 a R^2 výhodně propylovou skupinu, butylovou skupinu, alkoxyalkylovou skupinu a hydroxyalkylovou skupinu, jako n-propylovou skupinu, isopropylovou skupinu, n-butylovou skupinu, isobutylovou skupinu, terc.butylovou skupinu, methoxylovou skupinu, methoxyethyllovou skupinu a hydroxymethyllovou skupinu a hydroxyethyllovou skupinu. R^4 znamená výhodně atom vodíku, alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, dimethylaminoskupinu nebo diethylaminoskupinu.

Kromě sloučenin uvedených v příkladech lze jmenovat například následující sloučeniny:

- 2-[2'-hydroxy-3'-(2-hydroxyethylamino)propoxy]-beta-fenylpropiofenon,
- 2-[2'-hydroxy-3'-(2-ethoxyethylamino)propoxy]-beta-fenylpropiofenon,
- 2-[2'-hydroxy-3'-(2-n-propoxy-1-methylethylamino)propoxy]-beta-fenylpropiofenon,
- 2-(2'-hydroxy-3'-propargylaminopropoxy)-beta-fenylpropiofenon,
- 2-[2'-hydroxy-3'-(4-hydroxybutylamino)propoxy]-beta-fenylpropiofenon,
- 2-(2'-hydroxy-3'-di-n-propylaminopropoxy)-beta-fenylpropiofenon,
- 2-[2'-hydroxy-3'-(N-methyl-N-propylamino)propoxy]-beta-fenylpropiofenon,
- 2-(2'-hydroxy-3'-pyrrolidinopropoxy)-beta-fenylpropiofenon,
- 2-(2'-hydroxy-3'-cyklobutylaminopropoxy)-beta-fenylpropiofenon,
- 2-(2'-hydroxy-3'-cyklopentylaminopropoxy)-beta-fenylpropiofenon,
- 2-[2'-hydroxy-3'-(1-methyl-2-fenylethylamino)propoxy]-beta-fenylpropiofenon,
- 2-[2'-hydroxy-3'-(2-diethylaminoethylamino)propoxy]-beta-fenylpropiofenon,

2-[2'-hydroxy-3'-(3-diethylaminopropylamino)propoxy]-beta-phenylpropiofenon,
2-[2'-hydroxy-3'-(2-piperidinoethylamino)propoxy]-beta-phenylpropiofenon,
2-[2'-hydroxy-3'-(2-morfolinoethylamino)propoxy]-beta-phenylpropiofenon,
2-[2'-hydroxy-3'-(4-ethyl-1-piperazino)propoxy]-beta-phenylpropiofenon,
2-[2'-hydroxy-3'-(2-methylaminoethylamino)propoxy]-beta-phenylpropiofenon,
2-[2'-hydroxy-3'-(3-hydroxypiperidino)propoxy]-beta-phenylpropiofenon,
2-[2'-hydroxy-3'-(4-phenylpiperidino)propoxy]-beta-phenylpropiofenon,
2-[2'-hydroxy-3'-(4-hydroxy-4-p-chlorphenylpiperidino)propoxy]-beta-phenylpropiofenon,
2-(2'-hydroxy-3'-n-propylaminopropoxy)-5-methyl-beta-phenylpropiofenon,
2-(2'-hydroxy-3'-n-butylaminopropoxy)-5-methyl-beta-phenylpropiofenon,
2-(2'-hydroxy-3'-isopropylaminopropoxy)-5-methyl-beta-phenylpropiofenon,
2-(2'-hydroxy-3'-terc-butylaminopropoxy)-5-methyl-beta-phenylpropiofenon,
2-[2'-hydroxy-3'-(2-methoxyethylamino)propoxy]-5-methyl-beta-phenylpropiofenon,
2-[2'-hydroxy-3'-(4-hydroxybut-2-ylamino)propoxy]-5-methyl-beta-phenylpropiofenon,
2-[2'-hydroxy-3'-(4-hydroxy-4-phenylpiperidino)propoxy]-5-methyl-beta-phenylpropiofenon,
2-(2'-hydroxy-3'-piperidinopropoxy)-5-methyl-beta-phenylpropiofenon,
2-(2'-hydroxy-3'-n-propylaminopropoxy)-4-methyl-beta-phenylpropiofenon,
2-(2'-hydroxy-3'-n-butylaminopropoxy)-4-methyl-beta-phenylpropiofenon,
2-(2'-hydroxy-3'-isopropylaminopropoxy)-4-methyl-beta-phenylpropiofenon,
2-(2'-hydroxy-3'-terc-butylaminopropoxy)-4-methyl-beta-phenylpropiofenon,
2-[2'-hydroxy-3'-(2-methoxyethylamino)propoxy]-4-methyl-beta-phenylpropiofenon,
2-[2'-hydroxy-3'-(4-hydroxybut-2-ylamino)propoxy]-4-methyl-beta-phenylpropiofenon,
2-[2'-hydroxy-3'-(4-hydroxy-4-phenylpiperidino)propoxy]-4-methyl-beta-phenylpropiofenon,
2-(2'-hydroxy-3'-piperidinopropoxy)-4-methyl-beta-phenylpropiofenon,
2-(2'-hydroxy-3'-n-propylaminopropoxy)-5-methoxy-beta-phenylpropiofenon,
2-(2'-hydroxy-3'-n-butylaminopropoxy)-5-methoxy-beta-phenylpropiofenon,
2-(2'-hydroxy-3'-isopropylaminopropoxy)-5-methoxy-beta-phenylpropiofenon,

2-(2'-hydroxy-3'-terc.butylaminopropoxy)-5-methoxy-beta-fenylpropiofenon,
2-[2'-hydroxy-3'-(2-methoxyethylamino)propoxy]-5-methoxy-beta-fenylpropiofenon,
2-[2'-hydroxy-3'-(4-hydroxybut-2-ylamino)propoxy]-5-methoxy-beta-fenylpropiofenon,
2-[2'-hydroxy-3'-(4-hydroxy-4-fenylpiperidino)propoxy]-5-methoxy-beta-fenylpropiofenon,
2-(2'-hydroxy-3'-piperidinopropoxy)-5-methoxy-beta-fenylpropiofenon,
2-(2'-hydroxy-3'-n-propylaminopropoxy)-5-fluor-beta-fenylpropiofenon,
2-(2'-hydroxy-3'-n-butylaminopropoxy)-5-fluor-beta-fenylpropiofenon,
2-(2'-hydroxy-3'-isopropylaminopropoxy)-5-fluor-beta-fenylpropiofenon,
2-(2'-hydroxy-3'-terc.butylaminopropoxy)-5-fluor-beta-fenylpropiofenon,
2-[2'-hydroxy-3'-(2-methoxyethylamino)propoxy]-5-fluor-beta-fenylpropiofenon,
2-[2'-hydroxy-3'-(4-hydroxybut-2-ylamino)propoxy]-5-fluor-beta-fenylpropiofenon,
2-[2'-hydroxy-3'-(4-hydroxy-4-fenylpiperidino)propoxy]-5-fluor-beta-fenylpropiofenon,
2-(2'-hydroxy-3'-piperidinopropoxy)-5-fluor-beta-fenylpropiofenon,
2-(2'-hydroxy-3'-n-propylaminopropoxy)-4-fluor-beta-fenylpropiofenon,
2-(2'-hydroxy-3'-n-butylaminopropoxy)-4-fluor-beta-fenylpropiofenon,
2-(2'-hydroxy-3'-isopropylaminopropoxy)-4-fluor-beta-fenylpropiofenon,
2-(2'-hydroxy-3'-terc.butylaminopropoxy)-4-fluor-beta-fenylpropiofenon,
2-[2'-hydroxy-3'-(2-methoxyethylamino)propoxy]-4-fluor-beta-fenylpropiofenon,
2-[2'-hydroxy-3'-(4-hydroxybut-2-ylamino)propoxy]-4-fluor-beta-fenylpropiofenon,
2-[2'-hydroxy-3'-(4-hydroxy-4-fenylpiperidino)propoxy]-4-fluor-beta-fenylpropiofenon,
2-(2'-hydroxy-3'-piperidinopropoxy)-4-fluor-beta-fenylpropiofenon,
2-(2'-hydroxy-3'-n-propylaminopropoxy)-4-chlor-beta-fenylpropiofenon,
2-(2'-hydroxy-3'-n-butylaminopropoxy)-4-chlor-beta-fenylpropiofenon,
2-(2'-hydroxy-3'-isopropylaminopropoxy)-4-chlor-beta-fenylpropiofenon,
2-(2'-hydroxy-3'-terc.butylaminopropoxy)-4-chlor-beta-fenylpropiofenon,
2-[2'-hydroxy-3'-(2-methoxyethylamino)propoxy]-4-chlor-beta-fenylpropiofenon,
2-[2'-hydroxy-3'-(4-hydroxybut-2-ylamino)propoxy]-4-chlor-beta-fenylpropiofenon,
2-[2'-hydroxy-3'-(4-hydroxy-4-fenylpiperidino)propoxy]-4-chlor-beta-fenylpropiofenon,

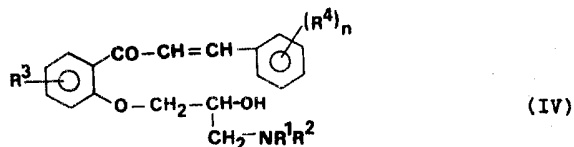
2-(2'-hydroxy-3'-piperidinopropoxy)-4-chlor-beta-fenylpropiofenon,
2-(2'-hydroxy-3'-n-propylaminopropoxy)-5-n-propoxy-beta-fenylpropiofenon,
2-(2'-hydroxy-3'-n-butylaminopropoxy)-5-n-propoxy-beta-fenylpropiofenon,
2-(2'-hydroxy-3'-isopropylaminopropoxy)-5-n-propoxy-beta-fenylpropiofenon,
2-(2'-hydroxy-3'-terc.butylamino-propoxy)-5-n-propoxy-beta-fenylpropiofenon,
2-[2'-hydroxy-3'-(2-methoxyethylamino)propoxy]-5-n-propoxy-beta-fenylpropiofenon,
2-[2'-hydroxy-3'-(4-hydroxybut-2-ylamino)propoxy]-5-n-propoxy-beta-fenylpropiofenon,
2-[2'-hydroxy-3'-(4-hydroxy-4-fenylpiperidino)propoxy]-5-n-propoxy-beta-fenylpropiofenon,
2-(2'-hydroxy-3'-piperidinopropoxy)-5-n-propoxy-beta-fenylpropiofenon,
2-(2'-hydroxy-3'-n-propylaminopropoxy)-5-n-propyl-beta-fenylpropiofenon,
2-(2'-hydroxy-3'-n-butylaminopropoxy)-5-n-propyl-beta-fenylpropiofenon,
2-(2'-hydroxy-3'-isopropylaminopropoxy)-5-n-propyl-beta-fenylpropiofenon,
2-(2'-hydroxy-3'-terc.butylaminopropoxy)-5-n-propyl-beta-fenylpropiofenon,
2-[2'-hydroxy-3'-(2-methoxyethylamino)propoxy]-5-n-propyl-beta-fenylpropiofenon,
2-[2'-hydroxy-3'-(4-hydroxybut-2-ylamino)propoxy]-5-n-propyl-beta-fenylpropiofenon,
2-[2'-hydroxy-3'-(4-hydroxy-4-fenylpiperidino)propoxy]-5-n-propyl-beta-fenylpropiofenon,
2-(2'-hydroxy-3'-piperidinopropoxy)-5-n-propyl-beta-fenylpropiofenon,
2-(2'-hydroxy-2'-n-propylaminopropoxy)-4-n-butyl-beta-fenylpropiofenon,
2-(2'-hydroxy-3'-n-butylaminopropoxy)-4-n-butyl-beta-fenylpropiofenon,
2-(2'-hydroxy-3'-isopropylaminopropoxy)-4-n-butyl-beta-fenylpropiofenon,
2-(2'-hydroxy-3'-terc.butylaminopropoxy)-4-n-butyl-beta-fenylpropiofenon,
2-[2'-hydroxy-3'-(2-methoxyethylamino)propoxy]-4-n-butyl-beta-fenylpropiofenon,
2-[2'-hydroxy-3'-(4-hydroxybut-2-ylamino)propoxy]-4-n-butyl-beta-fenylpropiofenon,
2-[2'-hydroxy-3'-(4-hydroxy-4-fenylpiperidino)propoxy]-4-n-butyl-beta-fenylpropiofenon,
2-(2'-hydroxy-3'-piperidinopropoxy)-4-n-butyl-beta-fenylpropiofenon,
2-(2'-hydroxy-3'-n-butylaminopropoxy)-4-hydroxy-beta-fenylpropiofenon,
2-(2'-hydroxy-3'-isopropylaminopropoxy)-4-hydroxy-beta-fenylpropiofenon,
2-(2'-hydroxy-3'-terc.butylaminopropoxy)-4-hydroxy-beta-fenylpropiofenon,
2-[2'-hydroxy-3'-(2-methoxyethylamino)propoxy]-4-hydroxy-beta-fenylpropiofenon,

2-[2'-hydroxy-3'-(4-hydroxybut-2-ylamino)propoxy]-4-hydroxy-beta-fenylpropiofenon,
2-[2'-hydroxy-3'-(4-hydroxy-4-fenylpiperidino)propoxy]-4-hydroxy-beta-fenylpropiofenon,
2-(2'-hydroxy-3'-piperidinopropoxy)-4-hydroxy-beta-fenylpropiofenon,
2-(2'-hydroxy-3'-n-butylaminopropoxy)-5-hydroxy-beta-fenylpropiofenon,
2-(2'-hydroxy-3'-isopropylaminopropoxy)-5-hydroxy-beta-fenylpropiofenon,
2-(2'-hydroxy-2'-terc.butylaminopropoxy)-5-hydroxy-beta-fenylpropiofenon,
2-[2'-hydroxy-3'-(2-methoxyethylamino)propoxy]-5-hydroxy-beta-fenylpropiofenon,
2-[2'-hydroxy-3'-(4-hydroxybut-2-ylamino)propoxy]-5-hydroxy-beta-fenylpropiofenon,
2-[2'-hydroxy-3'-(4-hydroxy-4-fenylpiperidino)propoxy]-5-hydroxy-beta-fenylpropiofenon,
2-(2'-hydroxy-3'-piperidinopropoxy)-5-hydroxy-beta-fenylpropiofenon,
2-(2'-hydroxy-3'-n-propylaminopropoxy)-p-(2-methylfenyl)propiofenon,
2-(2'-hydroxy-3'-n-butylaminopropoxy)-beta-(2-methylfenyl)propiofenon,
2-(2'-hydroxy-3'-isopropylaminopropoxy)-beta-(2-methylfenyl)propiofenon,
2-(2'-hydroxy-3'-terc.butylaminopropoxy)-beta-(2-methylfenyl)propiofenon,
2-[2'-hydroxy-3'-(2-methoxyethylamino)propoxy]-beta-(2-methylfenyl)propiofenon,
2-[2'-hydroxy-3'-(4-hydroxy-but-2-ylamino)propoxy]-beta-(2-methylfenyl)propiofenon,
2-[2'-hydroxy-3'-(4-hydroxy-4-fenylpiperidino)propoxy]-beta-(2-methylfenyl)propiofenon,
2-(2'-hydroxy-3'-piperidinopropoxy)-beta-(2-methylfenyl)propiofenon,
2-(2'-hydroxy-3'-n-propylaminopropoxy)-beta-(3-methoxyfenyl)propiofenon,
2-(2'-hydroxy-3'-n-butylaminopropoxy)-beta-(3-methoxyfenyl)propiofenon,
2-(2'-hydroxy-3'-isopropylaminopropoxy)-beta-(3-methoxyfenyl)propiofenon,
2-(2'-hydroxy-3'-terc.butylaminopropoxy)-beta-(3-methoxyfenyl)propiofenon,
2-[2'-hydroxy-3'-(2-methoxyethylamino)propoxy]-beta-(3-methoxyfenyl)propiofenon,
2-[2'-hydroxy-3'-(4-hydroxybut-2-ylamino)propoxy]-beta-(3-methoxyfenyl)propiofenon,
2-[2'-hydroxy-3'-(4-hydroxy-4-fenylpiperidino)propoxy]-beta-(3-methoxyfenyl)propiofenon,
2-(2'-hydroxy-3'-piperidinopropoxy)-beta-(3-methoxyfenyl)propiofenon,
2-(2'-hydroxy-3'-n-propylaminopropoxy)-beta-(3,4-methylenedioxyfenyl)propiofenon,
2-(2'-hydroxy-3'-n-butylaminopropoxy)-beta-(3,4-methylenedioxyfenyl)propiofenon,

2-(2'-hydroxy-3'-isopropylaminopropoxy)-beta-(3,4-methylenedioxyphenyl)propiofenon,
2-(2'-hydroxy-3'-terc.butylaminopropoxy)-beta-(3,4-methylenedioxyphenyl)propiofenon,
2-[2'-hydroxy-3'-(2-methoxyethylamino)propoxy]-beta-(3,4-methylenedioxyphenyl)propiofenon,
2-[2'-hydroxy-3'-(4-hydroxybut-2-ylamino)propoxy]-beta-(3,4-methylenedioxyphenyl)propiofenon,
2-[2'-hydroxy-3'-(4-hydroxy-4-phenylpiperidino)propoxy]-beta-(3,4-methylenedioxyphenyl)propiofenon,
2-(2'-hydroxy-3'-piperidinopropoxy)-beta-(3,4-methylenedioxyphenyl)propiofenon,
2-(2'-hydroxy-3'-n-propylaminopropoxy)-beta-(3,4-dichlorphenyl)propiofenon,
2-(2'-hydroxy-3'-n-butylaminopropoxy)-beta-(3,4-dichlorphenyl)propiofenon,
2-(2'-hydroxy-3'-isopropylaminopropoxy)-beta-(3,4-dichlorphenyl)propiofenon,
2-(2'-hydroxy-3'-terc.butylaminopropoxy)-beta-(3,4-dichlorphenyl)propiofenon,
2-[2'-hydroxy-3'-(3-methoxyethylamino)propoxy]-beta-(3,4-dichlorphenyl)propiofenon,
2-[2'-hydroxy-3'-(4-hydroxybut-2-ylamino)propoxy]-beta-(3,4-dichlorphenyl)propiofenon,
2-[2'-hydroxy-3'-(4-hydroxy-4-phenylpiperidino)propoxy]-beta-(3,4-dichlorphenyl)propiofenon,
2-(2'-hydroxy-3'-piperidinopropoxy)-beta-(3,4-dichlorphenyl)propiofenon,
2-(2'-hydroxy-3'-n-propylaminopropoxy)-beta-(3-hydroxyphenyl)propiofenon,
2-(2'-hydroxy-3'-n-butylaminopropoxy)-beta-(3-hydroxyphenyl)propiofenon,
2-(2'-hydroxy-3'-isopropylaminopropoxy)-beta-(3-hydroxyphenyl)propiofenon,
2-(2'-hydroxy-3'-terc.butylaminopropoxy)-beta-(3-hydroxyphenyl)propiofenon,
2-[2'-hydroxy-3'-(2-methoxyethylamino)propoxy]-beta-(3-hydroxyphenyl)propiofenon,
2-[2'-hydroxy-3'-(4-hydroxybut-2-ylamino)propoxy]-beta-(3-hydroxyphenyl)propiofenon,
2-[2'-hydroxy-3'-(4-hydroxy-4-phenylpiperidino)propoxy]-beta-(3-hydroxyphenyl)propiofenon,
2-(2'-hydroxy-3'-piperidinopropoxy)-beta-(3-hydroxyphenyl)propiofenon,
2-(2'-hydroxy-3'-n-propylaminopropoxy)-beta-(4-hydroxyphenyl)propiofenon,
2-(2'-hydroxy-3'-n-butylaminopropoxy)-beta-(4-hydroxyphenyl)propiofenon,
2-(2'-hydroxy-3'-isopropylaminopropoxy)-beta-(4-hydroxyphenyl)propiofenon,
2-(2'-hydroxy-3'-terc.butylaminopropoxy)-beta-(4-hydroxyphenyl)propiofenon,
2-[2'-hydroxy-3'-(2-methoxyethylamino)propoxy]-beta-(4-hydroxyphenyl)propiofenon,
2-[2'-hydroxy-3'-(4-hydroxybut-2-ylamino)propoxy]-beta-(4-hydroxyphenyl)propiofenon,
2-[2'-hydroxy-3'-(4-hydroxy-4-phenylpiperidino)propoxy]-beta-(4-hydroxyphenyl)propiofenon,

- 2-(2'-hydroxy-3'-piperidinopropoxy)-beta-(4-hydroxyfenyl)propiofenon,
 2-(2'-hydroxy-3'-n-propylaminopropoxy)-beta-(2-dimethylaminofenyl)propiofenon,
 2-(2'-hydroxy-3'-piperidinopropoxy)-beta-(2-dimethylaminofenyl)propiofenon,
 2-(2'-hydroxy-3'-n-propylaminopropoxy)-beta-(3-dimethylaminofenyl)propiofenon,
 2-[2'-hydroxy-3'-(N,N-diisopropylamino)propoxy]-beta-(3-diethylaminofenyl)propiofenon,
 2-(2'-hydroxy-3'-morfolinopropoxy)-beta-(2-piperidinofenyl)propiofenon,
 2-(2'-hydroxy-3'-n-propylaminopropoxy)-beta-(4-piperidinofenyl)propiofenon,
 2-(2'-hydroxy-3'-n-propylaminopropoxy)-beta-(4-diisopropylaminofenyl)propiofenon,
 2-(2'-hydroxy-3'-n-propylaminopropoxy)-beta-(4-piperidinofenyl)propiofenon,
 2-(2'-hydroxy-3'-n-propylaminopropoxy)-5-hydroxy-beta-(4-dimethylaminofenyl)propiofenon,
 2-(2'-hydroxy-3'-n-propylaminopropoxy)-5-methoxy-beta-(4-diethylaminofenyl)propiofenon,
 2-(2'-hydroxy-3'-piperidinopropoxy)-5-methoxy-beta-(4-piperidinofenyl)propiofenon.

Předmětem předloženého vynálezu je způsob výroby derivátů aminopropanolu shora uvedeného obecného vzorce I, jakož i jejich fyziologicky použitelných adičních solí s kyselinami, který spočívá v tom, že se sloučenina obecného vzorce IV



v němž

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 a n mají shora uvedené významy,

katalyticky hydrogenuje a popřípadě se takto získané sloučeniny převedou na své fyziologicky snášitelné adiční soli s kyselinami.

Postup podle vynálezu se dá dobře provádět v alkoholickém roztoku. Jako katalyzátory se hodí zejména katalyzátory na bázi vzácných kovů, jako je paládium na uhlí.

Sloučeniny vzorce I podle vynálezu mají na atomu uhlíku v poloze 2 alifatického postranního řetězce střed chiralit a získávají se jako racemáty, které se mohou rozdělit známými metodami, například tvorbou diastereomerních solí s opticky aktivními pomocnými kyselinami, jako dibenzoylvinovou kyselinou kafr-10-sulfonovou kyselinou, ditotylvinovou kyselinou nebo 3-bromkafr-8-sulfonovou kyselinou, na opticky aktivní antipody.

Popřípadě se získané sloučeniny podle vynálezu převádějí na adiční sůl s fyziologicky snášitelnými kyselinami. Jako obvyklé fyziologicky snášitelné organické nebo anorganické kyseliny přicházejí v úvahu například: chlorovodíková kyselina, bromovodíková kyselina, fosforečná kyselina nebo sírová kyselina, a jako organické kyseliny například: šťavelová kyselina, maleinová kyselina, fumarová kyselina, mléčná kyselina, vinná kyselina, jablečná kyselina, citronová kyselina, salicylová kyselina, adipová kyselina nebo benzoová kyselina nebo kyseliny uvedené v publikaci Fortschritte der Arzneimittelforschung, sv. 10, str. 224 až 225, Birkhäuser Verlag, Basel a Stuttgart, 1966.

Adiční soli s kyselinami se získávají zpravidla o sobě známým způsobem smísením volné báze nebo jejích roztoků s příslušnou kyselinou nebo s jejími roztoky v organickém rozpouštědle, například v nižším alkoholu, jako methanolu, ethanolu nebo propanolu, nebo v nižším ketonu, jako acetonu, methylethylketonu nebo methylisobutylketonu, nebo v etheru jako diethyletheru, tetrahydrofuranu nebo dioxanu. K lepšímu oddělení krystalů se mohou používat také směsi uvedených rozpouštědel. Kromě toho se mohou vyrábět farmaceuticky upotřebitelné vodné roztoky adičních sloučenin s kyselinami aminopropanolových derivátů vzorce I rozpouštěním volných bází ve vodném roztoku kyseliny.

Sloučeniny podle vynálezu a jejich fyziologicky snášitelné adiční soli s kyselinami jsou s ohledem na své antiarytmické, beta-sympatolytické a Ca-antagonistické vlastnosti vhodné zejména k farmakoterapii poruch srdečního rytmu a k profylaxi náhlé srdeční smrti, jakož i k léčení koronární nemoci srdce.

Antiarytmická účinnost sloučeniny podle vynálezu se určuje na izolovaných levých před síních samčích exemplářů morčete (kmen: Pirbright white, hmotnost 350 až 450 g).

Před síně suspendované v orgánové lázni (objem 125 ml) s Tyrodeho roztokem nasyceným oxidem uhličitým (pH 7,4; teplota 32 °C) se předběžně zatíží hmotností 1,0 g a vystaví se pravouhlým impulsům 1 Hz základního rytmu a dvojnásobným prahovým hodnotám podráždění (rheobáze: 0,2 až 1,4 V; chronaxie: 0,3 až 0,5 ms).

Jako kritérium antiarytmické účinnosti se automatickým kontinuálním zvyšováním frekvence v Hz, při které na každé podráždění následuje jedna kontrakce (MFF = maximální frekvence, po které následuje kontrakce). Z lineárního vztahu mezi log koncentrací (mg/l) účinné látky s relativním poklesem maximální frekvence, po které následuje kontrakce ($\Delta\%$) se vypočte ta hodnota koncentrace, která způsobuje pokles MFF o 50 % (ED 50 %).

Kromě toho se určuje antiarytmická účinnost nových sloučenin na samcích krys (kmen: Sprague Dawley, hmotnost: 200 až 230 g) po orálním nebo intravenózním podání. 45 minut po podání testovaných sloučenin se zvířata narkotisují sodnou solí thiobutabarbitalu (100 mg/kg i.p.). Jako látka, která vyvolává arytmiie, slouží akonitin, který se 60 minut po aplikaci testované sloučeniny zavádí i.v. infuzí (rychlost dávkování: 0,005 mg/kg za 1 minutu). U neošetřených zvířat ($n=52$) se po 2,74 ± 0,07 min vyskytují v EKG arytmiie, jejichž výskyt lze působením antiarytmik v závislosti na aplikované dávce oddálit.

Z lineárního vztahu mezi log dávkou (mg/kg) testované sloučeniny a relativním prodloužením doby infúze akonitinu ($\Delta\%$) se určí dávka, která prodlužuje dobu trvání infúze o 50 % (ED 50 %).

Jako srovnávací látka slouží známé antiarytmikum Propafenon, tj. 2-(2-hydroxy-3-propylaminopropoxy)-3-fenylpropiofenon-hydrochlorid.

Na izolované před síně morčete (srov. tabulku 1) způsobují sloučeniny podle vynálezu pokles MFF, který překračuje účinnost Propafenonu až trojnásobně. Také na modelu arytmiie vyvolané akonitinem na kryse se ukazuje ve srovnání s Propafenonem silný až velmi silný antiarytmický účinek (srov. tabulku 2). Snášitelnost sloučenin podle vynálezu v tomto testu je dobrá. Z toho vyplývá značný rozdíl mezi antiarytmicky účinnou dávkou a toxickou dávkou.

T a b u l k a 1

Antiarytmický účinek na izolované přesíni morčete

sloučenina z příkladu číslo	MFF EC 50 % mg/l ¹⁾
2a	1,90
2b	0,874
3	1,51
6	1,71
7	1,66
9	0,757
10	1,13
12	1,25
14	2,17
15	0,728
18	1,30
22	1,21
23	1,64
24	2,65
25	1,01
29	1,71
33	2,05
34	1,72
35	1,65
46	0,778
47	1,45
48	0,923
49	1,82
55	0,854
57	2,04
58	1,92
60	1,82
64	1,36
67	0,658
Propafenon	2,02

1) koncentrace (mg/l), která způsobuje 50% pokles maximální frekvence, po které následuje kontrakce

T a b u l k a 2

Antiarytmický účinek na arytmií vyvolanou akonitinem na kryse (perorální aplikace)

sloučenina z příkladu číslo	EC 50 % mg/l ¹⁾
2a	15
2b	46,4
3	38,2
4	46,4
8	21
9	27
10	46,4
16	29
23	31,6
24	25,4
25	11,2
33	24,5
34	21,5
35	1,99
36	6,92
37	46,4
38	21,5
40	46,4
49	31,6
55	5,70
56	3,40
57	1,78
58	2,33
59	21,5
60	3,25
61	1,90
63	3,03
62	21,5
66	21,5
67	2,15
68	46,4
69	31,6
2	0,510 ²⁾
Propafenon	58,7
	0,724 ²⁾

1) dávka (mg/kg), která způsobuje prodloužení doby infúze akonitinu o 50 %.

2) intravenosní aplikace

Nové sloučeniny se mohou aplikovat obvyklým způsobem orálně nebo intravenosně. Dávka závisí na stáří, stavu a hmotnosti pacienta, jakož i na způsobu aplikace. Denní dávka účinné látky činí zpravidla mezi asi 5 a 75 mg/kg tělesné hmotnosti při perorální aplikaci a mezi asi 1 a 10 mg/kg tělesné hmotnosti při parenterální aplikaci.

Nové sloučeniny se mohou používat ve formě upotřebitelných galenických aplikačních forem v pevném nebo kapalném stavu, například ve formě tablet, tablet opatřených vrstvou

filmů, kapslí, prášků, granulátů, dražé, čípků nebo roztoků. Tyto přípravky se vyrábějí obvyklým způsobem. Účinné látky se přitom mohou zpracovávat s běžnými galenickými pomocnými prostředky, jako jsou pojidla pro tablety, plnidla, konzervační prostředky, prostředky umožňující rozpad tablet, prostředky k regulaci tekutosti, změkčovadla, smáčedla, dispergátory, emulgátory, rozpouštědla, retardační prostředky nebo/a antioxidační prostředky (srov. H. Sucker a další: Pharmazeutische Technologie, Thieme-Verlag, Stuttgart, 1978). Získané aplikační formy obsahují účinnou látku obvykle v množství od 1 do 99 % hmotnostních.

Následující příklady mají předložený vynález blíže objasnit.

A) Výroba výchozích sloučenin

P ř í k l a d I

3-Oxo-1-fenyl-3-[(2'-hydroxy-3'-n-propylaminopropoxy-4-benzyloxyfenyl)propen

a) 2-Hydroxy-4-benzyloxyacetofenon

15,2 g (100 mmol) 2,4-dihydroxyacetofenonu, 17,1 g (100 mmol) benzylbromidu a 13,8 g (100 mmol) uhlíkatu draselného se zahřívá 8 hodin za míchání ve 150 ml acetonu k varu pod zpětným chladičem (změna barvy z fialové na červenohnědou). Po ochlazení se rozpouštědlo oddestiluje. Zbytek se vyjme 100 ml ethylacetátu a ethylacetátový roztok se protřepává spolu se 100 ml 1N roztoku hydroxidu sodného. Jednotlivé fáze se oddělí. Organická fáze se okyslí 110 ml 1N roztoku chlorovodíkové kyseliny a znovu se rozdělí. Organická fáze se vysuší síranem sodným. Vysoušedlo se odfiltruje a rozpouštědlo se oddestiluje. Výtěžek surového produktu činí 20,5 g. Surový produkt se překrystaluje ze 180 ml ethanolu. Výtěžek: 17,5 g. Teplota tání: 108 až 109 °C.

b) 3-Oxo-1-fenyl-3-(2'-hydroxy-4-benzoyloxyfenyl)propen

17,63 g (72,6 mmol) 2-hydroxy-4-benzyloxyacetofenonu, 17,60 g (165,8 mmol) benzaldehydu a 35,20 g 50% hydroxidu sodného se míchá 3 dny ve 200 ml ethanolu. Během této reakční doby se vylučují krystaly. Krystalická kaše se okyslí 100 ml 5N roztoku chlorovodíkové kyseliny a dále se míchá 10 minut. Krystaly se odsají (40,0 g vlhkých krystalů). Surový produkt se překrystaluje z 800 ml ethanolu. Výtěžek: 13,6 g. Teplota tání: 116 až 118 °C.

c) 3-Oxo-1-fenyl-3-[2'-(2', 3'-epoxypropoxy)-4'-benzyloxyfenyl]propen

13,55 g (41,0 mmol) 3-oxo-1-fenyl-3-(2'-hydroxy-4-benzyloxyfenyl)propenu se zahřívá s 1,64 g (41,0 mmol) hydroxidu sodného ve 200 ml epichlorhydrinu 4 hodiny k varu pod zpětným chladičem. Vznikající reakční voda se během varu odděluje. Potom se reakční produkt ochladí a vzniklý chlorid sodný se odfiltruje. Filtrát se zahustí ve vakuu. Zbytek se bez dalšího čištění použije pro příští reakční stupeň.

d) 3-Oxo-1-fenyl-3-[(2'-hydroxy-3'-n-propylaminopropoxy)-4-benzyloxyfenyl]propen

16,3 g (42,2 mmol) 3-oxo-1-fenyl-3-[2'-(2', 3'-epoxypropoxy)-4'-benzyloxyfenyl]propenu se zahřívá ve 200 ml n-propylaminu 4 hodiny pod zpětným chladičem k varu. Nadbytečný amin se potom oddestiluje. Takto získaný surový produkt se bez dalšího čištění přímo použije pro výrobu reakčního produktu podle vynálezu.

Analogickým způsobem se vyrobí následující sloučeniny:

3-oxo-1-fenyl-3'-[(2'-hydroxy-3'-n-propylaminopropoxy)-5-benzyloxyfenyl]propen

B) Výroba sloučenin podle vynálezu

P ř í k l a d 1

2-(2'-Hydroxy-3'-n-propylaminopropoxy)-4-hydroxy-beta-fenylpropiofenon-hydrochlorid

Produkt získaný podle příkladu I se smísí s 1 g paladia na uhlí (5 %) a rozpustí se ve 150 ml methanolu. Potom se provádí hydrogenace (spotřeba vodíku 1 830 ml). Po ukončení spotřeby vodíku se katalyzátor odfiltruje a rozpouštědlo se oddestiluje. Získá se 15,8 g červeného viskózního oleje, který se 1 hodinu zahřívá se 100 lN roztoku chlorovodíkové kyseliny k varu pod zpětným chladičem. Olej, který se nerozpustil se oddělí. Krystaly vzniklé po ochlazení se odfiltrují a překrystalují se z 150 ml směsi ethanolu a acetonu (1:2) a to dvakrát. Výtěžek: 2,7 g. Teplota tání: 146 až 148 °C.

Analogickým způsobem, jako je popsán shora se připraví sloučeniny uvedené v následujících příkladech:

2. 2-(2'-hydroxy-3'-n-propylaminopropoxy)-5-hydroxy-beta-fenylpropiofenon-hydrochlorid o teplotě tání 220 až 221 °C.
- 2a. 2-[2'-hydroxy-3'-(4-hydroxybut-2-ylamino)propoxy]-beta-fenylpropiofenon-hydrochlorid Teplota tání 88,5 °C (ze směsi acetonu a etheru).
- 2b. 2-[2'-hydroxy-3'-(3-methoxyprop-2-ylamino)propoxy]-beta-fenylpropiofenon-hydrochlorid teplota tání 119 °C.
3. 2-(2'-hydroxy-3'-cyklopropylaminopropoxy)-beta-fenylpropiofenon-hydrochlorid, teplota tání 153 °C.
4. 2-(2'-hydroxy-3'-cyklohexylaminopropoxy)-beta-fenylpropiofenon-hydrochlorid, teplota tání 162 °C
5. 2-(2'-hydroxy-3'-allylaminopropoxy)-beta-fenylpropiofenon-hydrochlorid, teplota tání 153 °C
6. 2-[2'-hydroxy-3'-(1-butin-3-ylamino)propoxy]-beta-fenylpropiofenon-hydrochlorid, teplota tání 133 °C
7. 2-[2'-hydroxy-3'-(3-methyl-1-butin-3-ylamino)propoxy]-beta-fenylpropiofenon-hydrochlorid, teplota tání 131 až 132 °C
8. 2-[2'-hydroxy-3'-(3-hydroxy-3-methylbutylamino)propoxy]-beta-fenylpropiofenon-hydrochlorid, teplota tání 145 až 146 °C
9. 2-[2'-hydroxy-3'-(2-methoxyethylamino)propoxy]-beta-fenylpropiofenon-hydrochlorid, teplota tání 112 až 113 °C
10. 2-[2'-hydroxy-3'-(3-thiomethoxyprop-2-ylamino)-propoxy]-beta-fenylpropiofenon-hydrochlorid, teplota tání 119 °C
11. 2-[2'-hydroxy-3'-(2-fenylethylamino)propoxy]-beta-fenylpropiofenon-hydrochlorid, teplota tání 157 až 158 °C

12. 2-[2'-hydroxy-3'-(2-phenylpropylamino)propoxy]- β -phenylpropiofenon-hydrochlorid, teplota tání 152 °C
13. 2-[2'-hydroxy-3'-(1-methylbenzylamino) propoxy]- β -phenylpropiofenon-hydrochlorid, teplota tání 119 až 120 °C
14. 2-[2'-hydroxy-3'-(2-(3,4-dimethoxyfenyl)ethylamino)-propoxy]- β -phenylpropiofenon-hydrochlorid, teplota tání 129 °C
15. 2-[2'-hydroxy-3'-N-methyl-N-(2-(3,4-dimethoxyfenyl)ethylamino)-propoxy]- β -phenylpropiofenon-hydrochlorid, teplota tání 121 °C
16. 2-[2'-hydroxy-3'-(2-dimethylaminoethylamino)-propoxy]- β -phenylpropiofenon-bis-hydrochlorid, teplota tání 136 až 137 °C
17. 2-[2'-hydroxy-3'-(2-dimethylaminopropylamino)-propoxy]- β -phenylpropiofenon-bis-hydrochlorid, teplota tání 150 až 151 °C
18. 2-[2'-hydroxy-3'-(N,N-dimethylamino)propoxy]- β -phenylpropiofenon-hydrochlorid, teplota tání 154 °C
19. 2-[2'-hydroxy-3'-(N,N-di-isopropylamino)propoxy]- β -phenylpropiofenon-hydrochlorid, teplota tání 131 °C
20. 2-(2'-hydroxy-3'-piperidinopropoxy)- β -phenylpropiofenon-hydrochlorid, teplota tání 155 až 156 °C
21. 2-(2'-hydroxy-3'-morfolinopropoxy)- β -phenylpropiofenon-hydrochlorid, teplota tání 153 °C
22. 2-[2'-hydroxy-3'-(3-phenylpyrrolidino)propoxy]- β -phenylpropiofenon-hydrochlorid, teplota tání 128 až 130 °C
23. 2-[2'-hydroxy-3'-(4-hydroxypiperidino)propoxy]- β -phenylpropiofenon-hydrochlorid, teplota tání 150 až 152 °C
24. 2-[2'-hydroxy-3'-(4-hydroxy-4-phenylpiperidino)-propoxy]- β -phenylpropiofenon-hydrochlorid, teplota tání 107 až 108 °C
25. 2-[2'-hydroxy-3'-(4-methyl-1-piperazinyl)propoxy]- β -phenylpropiofenon-bis-hydrochlorid, teplota tání 152 až 153 °C
26. 2-/2'-hydroxy-3'-[4-(2-methoxyfenyl)-1-piperazinyl] propoxy/- β -phenylpropiofenon, teplota tání 119 až 120 °C
27. 2-/2'-hydroxy-3'-[4-(4-fluorfenyl)-1-piperazinyl]-propoxy/- β -phenylpropiofenon, teplota tání 93 °C
28. 2-/2'-hydroxy-3'-[2-(2-methylfenyl)propylamino] -propoxy/- β -phenylpropiofenon-hydrochlorid, teplota tání 140 až 141 °C
29. 2-(2'-hydroxy-3'-n-propylaminopropoxy)- β -(2-methoxyfenyl)propiofenon-hydrochlorid, teplota tání 123 °C

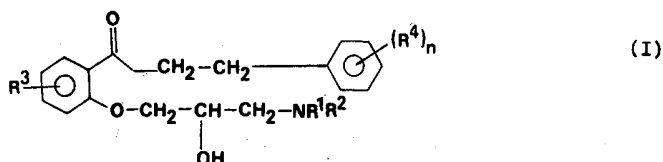
30. 2-(2'-hydroxy-3'-n-propylaminopropoxy)- β -(4-methoxyfenyl)propiofenon-hydrochlorid, teplota tání 139 °C
31. 2-(2'-hydroxy-3'-n-propylaminopropoxy)- β -(4-chlorfenyl)propiofenon-hydrochlorid, teplota tání 127 °C
32. 2-(2'-hydroxy-3'-n-propylaminopropoxy)- β -(2,4-dichlorfenyl)propiofenon-hydrochlorid, teplota tání 119 až 123 °C
33. 2-(2'-hydroxy-3'-n-propylaminopropoxy)- β -(4-fluorfenyl)propiofenon-hydrochlorid, teplota tání 144 °C
34. 2-(2'-hydroxy-3'-n-propylaminopropoxy)- β -(4-methylfenyl)propiofenon-hydrochlorid, teplota tání 148 až 149 °C
35. 2-(2'-hydroxy-3'-n-propylaminopropoxy)- β -(4-dimethylaminofenyl)propiofenon-hydrochlorid, teplota tání 165 až 166 °C
36. 2-(2'-hydroxy-3'-n-propylaminopropoxy)- β -(3,4-dimethoxyfenyl)propiofenon-hydrochlorid, teplota tání 185 až 186 °C
37. 2-(2'-hydroxy-3'-n-propylaminopropoxy)-5-chlor- β -fenylpropiofenon-hydrochlorid, teplota tání 163 až 164 °C
38. 2-[2'-hydroxy-3'-(3-methoxyprop-2-ylamino)propoxy]-5-chlor-4-fenylpropiofenon-hydrochlorid, teplota tání 105 až 106 °C
39. 2-(2'-hydroxy-3'-cyklopropylaminopropoxy)-5-chlor- β -fenylpropiofenon-hydrochlorid, teplota tání 152 °C
40. 2-(2'-hydroxy-3'-piperidinopropoxy)-5-chlor- β -fenylpropiofenon, teplota tání 91 až 92 °C
41. 2-[2'-hydroxy-3'-(2-(3,4-dimethoxyfenyl)ethylamino)propoxy]-5-chlor- β -fenylpropiofenon-hydrochlorid, teplota tání 137 až 141 °C
42. 2-[2'-hydroxy-3'-(N-methyl-N-2-(3,4-dimethoxyfenyl)ethylamino)]propoxy-5-chlor- β -fenylpropiofenon-hydrochlorid, teplota tání 135 °C
43. 2-[2'-hydroxy-3'-(4-hydroxy-4-fenylpiperidino)-propoxy]-5-chlor- β -fenylpropiofenon-hydrochlorid, teplota tání 214 až 216 °C
44. 2-(2'-hydroxy-3'-n-propylaminopropoxy)-5-chlor- β -(4-methoxyfenyl)propiofenon-hydrochlorid, teplota tání 165 až 167 °C
45. 2-(2'-hydroxy-3'-n-propylaminopropoxy)-5-methyl- β -(4-chlorfenyl)propiofenon-hydrochlorid, teplota tání 134 až 135 °C
46. 2-(2'-hydroxy-3'-di-n-propylaminopropoxy)-5-methyl- β -(4-chlorfenyl)propiofenon-hydrochlorid, teplota tání 119 až 123 °C
47. 2-(2'-hydroxy-3'-di-n-propylaminopropoxy)-5-chlor- β -(p-fluorfenyl)propiofenon-hydrochlorid, teplota tání 139 až 144 °C
48. 2-(2'-hydroxy-3'-n-propylaminopropoxy)-5-methyl- β -(3,4-dimethoxyfenyl)propiofenon-hydrochlorid, teplota tání 132 až 133 °C

49. 2-(2'-hydroxy-3'-n-propylaminopropoxy)- β -(3,4,5-trimethoxyfenyl)propiofenon, teplota tání 197 až 198 °C
50. 2-[2'-hydroxy-3'-(2-hydroxyethylamino)propoxy]- β -chlor- β -fenylpropiofenon, teplota tání 99 až 103 °C
51. 2-(2'-hydroxy-3'-aminopropoxy)- β -fenylpropiofenon-oxalát, teplota tání 149 až 151 °C
52. 2-(2'-hydroxy-3'-methylaminopropoxy)- β -fenylpropiofenon-hydrochlorid, teplota tání 141 až 143 °C
53. 2-(2'-hydroxy-3'-ethylaminopropoxy)- β -fenylpropiofenon-hydrochlorid, teplota tání 162 až 164 °C
54. 2-(2'-hydroxy-3'-n-propylaminopropoxy)-4-methoxy- β -fenylpropiofenon-hydrochlorid, teplota tání 174 až 177 °C
55. 2-(2'-hydroxy-3'-piperidinopropoxy)- β -(4-dimethylaminofenyl)propiofenon teplota tání 113 až 115 °C
56. 2-(2'-hydroxy-3'-isopropylaminopropoxy)- β -(4-dimethylaminofenyl)propiofenon-hydrochlorid, teplota tání 149 °C
57. 2-(2'-hydroxy-3'-cyklopropylaminopropoxy)- β -(4-dimethylaminofenyl)propiofenon-hydrochlorid, teplota tání 128 až 133 °C
58. 2-(2'-hydroxy-3'-n-butylaminopropoxy)- β -(4-dimethylaminofenyl)propiofenon-hydrochlorid, teplota tání 161 až 163 °C
59. 2-[2'-hydroxy-3'-(2-hydroxyethylamino)propoxy]- β -(dimethylaminofenyl)propiofenon-hydrogenoxalát, teplota tání 138 °C
60. 2-[2'-hydroxy-3'-(3-methoxyprop-2-ylamino)propoxy]- β -(4-dimethylaminofenyl)propiofenon-hydrochlorid, teplota tání 134 až 135 °C
61. 2-(2'-hydroxy-3'-n-propylaminopropoxy)- β -(4-diethylaminofenyl)propiofenon-hydrochlorid, teplota tání 154 až 155 °C
62. 2-(2'-hydroxy-3'-n-propylaminopropoxy)-5-chlor- β -(4-dimethylaminofenyl)propiofenon-hydrochlorid, teplota tání 166 až 167 °C
63. 2-(2'-hydroxy-3'-n-propylaminopropoxy)-5-methyl- β -(4-dimethylaminofenyl)propiofenon-hydrochlorid, teplota tání 161 až 162 °C
64. 2-[2'-hydroxy-3'-(N,N-diisopropylamino)propoxy]- β -(4-dimethylaminofenyl)propiofenon-hydrochlorid, teplota tání 143 až 144 °C
65. 2-[2'-hydroxy-3'-(N,N-diisopropylamino)propoxy]-5-methyl- β -(4-dimethylaminofenyl)propiofenon-hydrochlorid, teplota tání 143 až 145 °C
66. 2-[2'-hydroxy-3'-(N,N-diisopropylamino)propoxy]-5-chlor- β -(4-dimethylaminofenyl)propiofenon-hydrochlorid, teplota tání 148 až 150 °C
67. 2-[2'-hydroxy-3'-(4-methyl-1-piperazinyl)propoxy]- β -(4-dimethylaminofenyl)propiofenon-hydrochlorid, teplota tání 129 °C
68. 2-[2'-hydroxy-3'-(4-methyl-1-piperazinyl)propoxy]-5-methyl- β -(4-dimethylaminofenyl)propiofenon-hydrochlorid, teplota tání 169 až 170 °C

69. 2-[2'-hydroxy-3'-(3-methoxyprop-2-ylamino)propoxy]-5-methyl- β -(4-dimethylaminofenyl) propiofenon-hydrochlorid, teplota tání 121 až 124 °C.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby derivátů aminopropanolu obecného vzorce I



v němž

R^1 a R^2 jsou stejné nebo různé a znamenají atomy vodíku, alkylové, cykloalkylové, alkenylové, alkinylové nebo hydroxyalkylové zbytky vždy s až 6 atomy uhlíku, alkoxyalkylové zbytky, alkylthioalkylové zbytky nebo dialkylaminoalkylové zbytky vždy s až 9 atomy uhlíku nebo fenylalkylové zbytky nebo fenoxalkylové zbytky s až 6 atomy uhlíku v alkylu a popřípadě substituované ve fenylovém zbytku alkylovou nebo alkoxylovou skupinou vždy s až 3 atomy uhlíku nebo

R^1 a R^2 společně s atomem dusíku, na který jsou vázány, tvoří 5- až 7-členný nasycený heterocyklický kruh, který je popřípadě substituován jednou nebo dvěma fenylowymi skupinami nebo/a hydroxyskupinami a popřípadě může obsahovat jako další heteroatom v kruhu atom kyslíku nebo atom dusíku, přičemž přídavný atom dusíku je popřípadě substituován alkylovou skupinou s 1 až 3 atomy uhlíku nebo fenylovou skupinou,

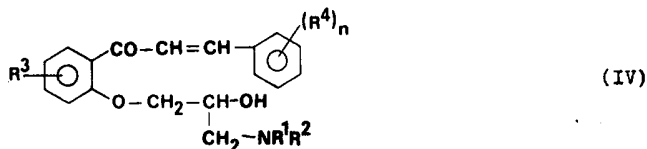
R^3 znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s až 3 atomy uhlíku, atom fluoru, chloru nebo bromu, hydroxyskupinu nebo alkoxykupinu s až 6 atomy uhlíku,

R^4 znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s až 3 atomy uhlíku, atom fluoru, atom chloru nebo atom bromu, alkoxykupinu s až 3 atomy uhlíku nebo skupinu vzorce NR^5R^6 , kde R^5 a R^6 jsou stejné nebo různé a znamenají alkylové zbytky s až 6 atomy uhlíku nebo představují společně s atomem dusíku, na který jsou vázány, heterocyklický kruh,

přičemž však zbytky R^1 , R^3 a R^4 nesmí současně znamenat atomy vodíku, jestliže R^2 znamená alkylovou skupinu se 3 až 4 atomy uhlíku, a

n znamená číslo 1, 2 nebo 3,

jakož i jejich fyziologicky použitelných sůlů s kyselinami, vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce IV



v němž

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 a n mají shora uvedené významy, katalyticky hydrogenuje, a popřípadě se takto získané sloučeniny převedou na své fyziologicky snášitelné adiční soli s kyselinami.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použijí odpovídající sloučeniny obecného vzorce IV, za vzniku sloučenin obecného vzorce I, v němž

R^1 znamená atom vodíku, methylovou skupinu, ethylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu se 3 až 6 atomy uhlíku v kruhu, alkenylovou, alkinylovou nebo hydroxyalkylovou skupinu vždy se 2 až 6 atomy uhlíku, alkoxyalkylovou, alkylthioalkylovou nebo dialkylaminoalkylovou skupinu vždy se 2 až 6 atomy uhlíku v základní alkylové části a vždy s 1 až 3 atomy uhlíku v elkoxyalkylthio- nebo dialkylaminoskupině, nebo fenyalkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylu a popřípadě substituovanou ve fenylové části alkylovou nebo alkoxylovou skupinou vždy s 1 až 3 atomy uhlíku, fenoxalkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části a popřípadě ve fenylovém zbytku substituovanou alkylem nebo alkoxykem vždy s 1 až 3 atomy uhlíku pro případ, že

R^2 znamená vodík nebo methylovou skupinu, kromě toho

R^1 a R^2 které jsou stejné nebo vzájemně rozdílné, mohou znamenat přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku,

nebo

R^1 a R^2 tvoří společně s atomem dusíku, na který jsou vázány, 5- až 7-členný nasycený heterocyklický kruh, který je popřípadě jednou nebo dvakrát substituován fenylovou skupinou nebo hydroxyskupinou a popřípadě obsahuje jako další heteroatom v kruhu atom kyslíku nebo atom dusíku, přičemž přídavný atom dusíku je popřípadě substituován alkylovou skupinou s 1 až 3 atomy uhlíku nebo fenylovou skupinou,

R^3 znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, atom fluoru, atom chloru nebo atom bromu, hydroxyskupinu nebo alkoxyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylu, a

R^4 znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, atom fluoru, atom chloru nebo atom bromu, dialkylaminoskupinu nebo alkoxyskupinu vždy s 1 až 3 atomy uhlíku v alkylech,

n znamená celé číslo od 1 do 3, a v případě, že R^3 nebo/a R^4 neznamenají atomy vodíku a R^2 znamená atom vodíku, znamená R^1 popřípadě nerozvětvenou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu se 3 až 6 atomy uhlíku, zejména n -propylovou skupinu, n -butylovou skupinu, isopropylovou skupinu, isobutylovou skupinu, terc.butylovou skupinu, n -pentylovou skupinu nebo isopentylovou skupinu, a jejich fyziologicky použitelných adičních solí s kyselinami.

3. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použijí odpovídající sloučeniny obecného vzorce IV, za vzniku sloučenin obecného vzorce I, v němž R^3 znamená atom vodíku a ostatní symboly mají význam uvedený v bodě 1.

4. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použijí odpovídající sloučeniny obecného vzorce IV, za vzniku sloučenin obecného vzorce I, v němž n znamená číslo 1 nebo 2 a ostatní symboly mají význam uvedený v bodě 1.

5. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použijí odpovídající sloučeniny obecného vzorce IV, za vzniku sloučenin obecného vzorce I, v němž skupina NR^1R^2 znamená piperidinoskupinu, piperazinoskupinu, N-methylpiperazinoskupinu, morfolinoskupinu nebo diisopropylaminoskupinu a ostatní symboly mají význam uvedený v bodě 1.

6. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použijí odpovídající sloučeniny obecného vzorce IV, za vzniku sloučenin obecného vzorce I, v němž

R^1 a R^2 znamenají společně s atomem dusíku, na který jsou vázány, piperidinoskupinu, piperazinoskupinu, N-methylpiperazinoskupinu, morfolinoskupinu nebo diisopropylaminoskupinu,

R^3 znamená atom vodíku a

n znamená číslo 1 nebo 2 a

R^4 má význam uvedený v bodě 1.

