



Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 12. XII. 1963 (P 103 231)

Pierwszeństwo: 17. XII. 1962 dla zastrz. 1—13
Wielka Brytania
27. XI. 1963 dla zastrz. 14—20

Opublikowano: 12. VI. 1967

Kl. 12 o, 25

MKP C 07 c 911

UKD

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

Sposób wytwarzania nowych pochodnych czterowodoronaftalenu

1

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania nowych pochodnych czterowodoronaftalenu o wzorze 1 w którym R_1 oznacza atom wodoru, rodnik alkilowy lub aralkilowy, R_2 oznacza atom wodoru, rodnik alkilowy, cykloalkilowy, alkenylowy lub aralkilowy, z których każdy może być ewentualnie podstawiony, przy czym R_1 i R_2 równocześnie nie mogą oznaczać rodnika metylowego lub atomu wodoru i rodnika metylowego, a pierścień naftalenowy może ewentualnie zawierać jeden lub więcej dodatkowych podstawników takich jak atomy chlorowców, np. chlor lub brom, grupy hydroksylowe, rodniki alkilowe lub alkoksylowe o nie więcej niż 5 atomach węgla, np. metylowy, etylowy, metoksylowy lub etoksylowy oraz wytwarzania estrów i soli tych związków. Sposób ten nie dotyczy zatem otrzymywania 1-metyloamino- i 1-dwumetyloamino-3-(5,6,7,8,-czterowodoro-2-naftoksy)-propanolu-2 i ich soli.

Sposób według wynalazku obejmuje również wytwarzanie wszelkich stereoisomerów tych związków oraz ich mieszanin.

Te nowe pochodne czterowodoronaftalenu wykazują blokujące działanie β -adrenergiczne, a więc mają zastosowanie do leczenia i zapobiegania chorobom naczyń wieńcowych.

Jako korzystny podstawnik dla R_1 , gdy R_1 oznacza rodnik alkilowy, można wymienić np. rodnik alkilowy o nie więcej niż 10 atomach węgla, np. metylowy lub izopropylowy. Jako korzystny pod-

2

stawnik dla R_1 , gdy R_1 oznacza rodnik aralkilowy można wymienić na przykład rodnik aralkilowy o nie więcej niż 15 atomach węgla, np. benzylowy.

Jako korzystny podstawnik dla R_2 , gdy R_2 oznacza rodnik alkilowy, można wymienić np. rodnik alkilowy o nie więcej niż 10 atomach węgla, np. etylowy, n-propylowy, izopropylowy, n-butyłowy, s-butyłowy, n-heksylowy, n-oktyłowy lub 2-etyloheksylowy. Gdy R_2 oznacza podstawiony rodnik alkilowy, wówczas korzystne jest wprowadzenie np. rodnika alkilowego o nie więcej niż 10 atomach węgla podstawionego jednym lub kilkoma grupami hydroksylowymi lub alkoksylowymi, w szczególności rodnikami alkoksylowymi o nie więcej niż 5 atomach węgla jak np. rodnikiem n-propoksylo-
5
10
15
20
25
30
wym. Jeżeli R_2 oznacza ewentualnie podstawiony rodnik aralkilowy, korzystne jest wprowadzenie np. rodnika aralkilowego o nie więcej niż 15 atomach węgla, ewentualnie podstawionego np. jednym lub kilkoma atomami chloru.

A zatem, gdy R_2 oznacza podstawiony rodnik alkilowy albo nie podstawiony lub podstawiony rodnik aralkilowy, korzystnym podstawnikiem dla R_2 jest rodnik 2-hydroksy-1,1-dwumetyloetyłowy, 2-n-propoksyetyłowy, benzylowy, 1-metylo-3-fenylpropylowy, 1,1-dwumetylo-3-fenylpropylowy lub 3-p-chlorofenilo-1,1-dwumetylopropylowy. Jeżeli natomiast R_2 oznacza rodnik cykloalkilowy, korzystnym podstawnikiem może być na przykład rodnik cykloalkilowy o nie więcej niż 10 atomach węgla,

np. cykloheksylowy. Wreszcie, jeżeli R^2 oznacza rodnik alkenylowy to korzystne jest wprowadzenie na przykład rodnika alkenyloвого o nie więcej niż 10 atomach węgla, na przykład alilowego.

Związki wytworzone sposobem według wynalazku można ewentualnie przeprowadzać w O-estry pochodne kwasu o wzorze R^3-COOH , w którym R^3 oznacza rodnik alkilowy, alkenylowy lub arylowy, z których każdy może być ewentualnie podstawiony. Korzystnym rodnikiem alkilowym lub alkenylowym jest rodnik o nie więcej niż 20 atomach węgla jak metylowy, n-pentadecylowy, n-heptadecylowy lub 8-n-heptadecenylowy albo jeżeli rodnikiem jest rodnik arylowy, to korzystnym jest rodnik o nie więcej niż 10 atomach węgla, np. fenylowy. Estry te można następnie ewentualnie przeprowadzać w sole.

A zatem sposobem według wynalazku wytwarza się na przykład 1-izopropylamino-3-(5,6,7,8-czterowodor-1-naftoksy)-propanol-2, 1-s-butyloamino-3-(5,6,7,8-czterowodor-1-naftoksy)-propanol-2, 1-n-heksyloamino-3-(5,6,7,8-czterowodor-1-naftoksy)-propanol-2, 1-n-oktyloamino-3-(5,6,7,8-czterowodor-1-naftoksy)-propanol-2, 1-benzylamino-3-(5,6,7,8-czterowodor-1-naftoksy)-propanol-2, 1-etyloamino-3-(5,6,7,8-czterowodor-1-naftoksy)-propanol-2, 1-n-propyloamino-3-(5,6,7,8-czterowodor-1-naftoksy)-propanol-2, 1-(3-p-chlorofenyl-1,1-dwumetylopropylamino)-3-(5,6,7,8-czterowodor-1-naftoksy)-propanol-2, 1-(2-n-propoksyetyloamino)-3-(5,6,7,8-czterowodor-1-naftoksy)-propanol-2, 1-(1-metylo-3-fenylpropylamino)-3-(5,6,7,8-czterowodor-1-naftoksy)-propanol-2, 1-(2-etyloheksyloamino)-3-(5,6,7,8-czterowodor-1-naftoksy)-propanol-2, 1-cykloheksyloamino-3-(5,6,7,8-czterowodor-1-naftoksy)-propanol-2, 1-allyloamino-3-(5,6,7,8-czterowodor-1-naftoksy)-propanol-2, 1-(2-hydroksy-1,1-dwumetyloetyloamino)-3-(5,6,7,8-czterowodor-1-naftoksy)-propanol-2, 1-n-butyloamino-3-(5,6,7,8-czterowodor-1-naftoksy)-propanol-2, 1-(N-benzyl-N-izopropylamino)-3-(5,6,7,8-czterowodor-1-naftoksy)-propanol-2, 1-izopropylamino-3-(5,6,7,8-czterowodor-2-naftoksy)-propanol-2, 1-amino-3-(5,6,7,8-czterowodor-1-naftoksy)-propanol-2, octan 1-izopropylaminometylo-2-(5,6,7,8-czterowodor-1-naftoksy)-etyl i 1-izopropylamino-3-(4-chloro-5,6,7,8-czterowodor-1-naftoksy)-propanol-2 oraz ich sole, przy czym szczególnie cennymi związkami są 1-izopropylamino-3-(5,6,7,8-czterowodor-1-naftoksy)-propanol-2, 1-s-butyloamino-3-(5,6,7,8-czterowodor-1-naftoksy)-propanol-2, 1-(1-metylo-3-fenylpropylamino)-3-(5,6,7,8-czterowodor-1-naftoksy)-propanol-2, 1-allyloamino-3-(5,6,7,8-czterowodor-1-naftoksy)-propanol-2 i 1-izopropylamino-3-(5,6,7,8-czterowodor-2-naftoksy)-propanol-2 oraz ich sole.

Związki wytworzone sposobem według wynalazku można ewentualnie przeprowadzić w sole ad-dycyjne z kwasami na przykład sole z kwasami nieorganicznymi jak chlorowodorki, bromowodorki, fosforany lub siarczany albo sole z kwasami organicznymi jak szczawiany, mleczany, winiany, octany, salicylany, cytryniany, benzoesany, naftoesany, o-acetoksybenzoesany, adypiniany, maleiniany lub 1,1-metyleno-bis-(2-hydroksy-3-naftoesany), bądź

sole pochodne kwasowych żywic syntetycznych jak sulfonowane żywice polistyrenowe. Trudno rozpuszczalne sole, takie jak 1,1'-metyleno-bis-(2-hydroksy-2-naftoesany) mają tę zaletę, że umożliwiają przedłużenie działania lekarstwa we krwi.

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania związków o wzorze 1 polegający na tym, że aminę o wzorze NHR^1R^2 , w którym R^1 i R^2 mają znaczenie wyżej podane, poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze 2, w którym X oznacza atom chlorowca, w szczególności atom chloru lub bromu, a pierścień naftalenowy może ewentualnie zawierać jeden lub więcej dodatkowych podstawników takich jak atomy chlorowców, np. chlor, lub brom, grupy hydroksylowe, rodniki alkilowe lub alkoksylowe o nie więcej niż 5 atomach węgla, np. metylowy, etylowy, metoksylowy lub etoksylowy, albo ze związkiem o wzorze 3, w którym pierścień naftalenowy może ewentualnie zawierać jeden lub kilka podstawników, takich jak atomy chlorowców, grupy hydroksylowe, rodniki alkilowe lub alkoksylowe o nie więcej niż 5 atomów węgla.

Reakcję tę prowadzi się w środowisku rozcieńczalnika lub rozpuszczalnika, np. przykład etanolu, przy czym można ją przyspieszyć przez zastosowanie ogrzewania.

Według odmiany sposobu według wynalazku, związek o wzorze 4, w którym pierścień naftalenowy może ewentualnie zawierać jeden lub kilka dodatkowych podstawników takich jak atomy chlorowców, grupy hydroksylowe, rodniki alkilowe o nie więcej niż 5 atomach węgla, poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze 5 lub 6, w którym X, R^1 i R^2 mają znaczenie wyżej podane.

Reakcję związku o wzorze 4 ze związkiem o wzorze 5 prowadzi się korzystnie w obecności czynnika wiążącego kwas, albo jako substancję wyjściową stosuje się sól metalu alkalicznego, na przykład sól sodową lub potasową związku o wzorze 4.

Według innej odmiany sposobu według wynalazku, wytwarza się związki o wzorze 1, w którym R^1 oznacza atom wodoru, a R^2 oznacza rodnik o wzorze $-CHR^4R^5$, w którym R^4 oznacza atom wodoru lub rodnik alkilowy, a R^5 oznacza ewentualnie podstawiony rodnik alkilowy, alkenylowy lub aralkilowy albo w którym R^4 i R^5 są połączone z sąsiednim atomem węgla tworząc cykloalkil, na drodze reakcji aminopochodnej o wzorze 7, w którym pierścień naftalenowy może ewentualnie zawierać jeden lub kilka dodatkowych podstawników takich jak atomy chlorowców, grupy hydroksylowe i rodniki alkilowe lub alkoksylowe o nie więcej niż 5 atomów węgla lub jej soli ze związkiem o wzorze R^4-CO-R^5 , w którym R^4 i R^5 mają znaczenie wyżej podane, prowadzonej w warunkach redukcyjnych.

Warunki redukcyjne zachowuje się przez prowadzenie reakcji w obecności wodoru i katalizatora uwodornienia, na przykład platyny, w środowisku obojętnego rozcieńczalnika lub rozpuszczalnika, na przykład w etanolu i/albo w przypadku, gdy w stosowanym jako substancja wyjściowa związku karbonylowym R^4 oznacza rodnik alkilowy, w nadmia-

rze tego związku. Warunki takie zachowuje się również przez prowadzenie reakcji w obecności borowodoru metalu alkalicznego, na przykład borowodoru sodowego w środowisku obojętnego rozcieńczalnika lub rozpuszczalnika, np. w wodnym roztworze metanolu i/albo w nadmiarze związku karbonylowego stosowanego jako substancja wyjściowa.

W przypadku gdy R^5 oznacza rodnik alkenylo-
wy i, o ile pożądane jest, aby rodnik ten nie uległ redukcji do odpowiedniego alkilu, trzeba zastosować określone warunki redukcyjne, na przykład takie, które stwarza obecność borowodoru sodowego.

Wspomniane aminopochodne można wytwarzać in situ, na przykład przez redukcję odpowiedniego α -dwuazoketonu, α -azydoketonu, α -hydroksyiminoketonu, α -nitroketonu, α -nitroalkoholu, cyjanohydrynu lub cyjanku acylu.

Według innej odmiany sposobu według wynalazku wytwarza się związki o wzorze 1, na drodze redukcji pochodnej naftalenu o wzorze 8, w którym R^1 i R^2 mają znaczenie wyżej podane, a pierścień naftalenowy może ewentualnie zawierać jeden lub więcej dodatkowych podstawników takich jak atomy chlorowców, grupy hydroksylowe, rodniki alkilowe lub alkoksylowe o nie więcej niż 5 atomach węgla. Redukcję tę można prowadzić na przykład drogą katalitycznego uwodorniania, np. w obecności rodu lub palladu osadzonych na węglu. Proces prowadzi się w środowisku obojętnego rozcieńczalnika lub rozpuszczalnika na przykład w etanolu.

Stosowane jako substancje wyjściowe pochodne naftalenu o wzorze 8 wytwarza się, jak opisano w brytyjskim opisie patentowym nr 994 918 przez poddanie związku o wzorze 9, w którym X ma znaczenie wyżej podane, a pierścień naftalenowy może ewentualnie zawierać jeden lub więcej dodatkowych podstawników takich jak atomy chlorowca, grupy hydroksylowe, rodniki alkilowe lub alkoksylowe o nie więcej niż 5 atomach węgla, reakcji z aminą o wzorze NHR^1R^2 , w którym R^1 i R^2 mają znaczenie wyżej podane. Reakcję tę można korzystnie przyspieszać przez ogrzewanie.

Według jeszcze innej odmiany sposobu według wynalazku wytwarza się związki o wzorze 1, w którym R^1 oznacza atom wodoru, na drodze hydrogenolizy związku o wzorze 10, w którym R^2 ma znaczenie wyżej podane, pierścień naftalenowy może ewentualnie zawierać jeden lub więcej dodatkowych podstawników takich jak atomy chlorowców, grupy hydroksylowe, rodniki alkilowe lub alkoksylowe o nie więcej niż 5 atomach węgla, a R^5 oznacza rodnik dający się zhydrogenolizować taki jak np. benzyl. Hydrogenolizę prowadzi się drogą katalitycznego uwodorniania, np. w obecności palladu osadzonego na węglu w środowisku obojętnego rozcieńczalnika lub rozpuszczalnika na przykład w etanolu.

Estry związków o wzorze 1 wytwarza się na drodze acylowania odpowiedniej pochodnej.

Odpowiednimi czynnikami acylującymi są na przykład halogenki lub bezwodniki kwasu o wzorze $R^3 - COOH$, w którym R^3 ma znaczenie wyżej

podane, np. bezwodnik octowy, chlorek acetylu lub chlorek benzoiu. Acylowanie prowadzi się w środowisku rozcieńczalnika, lub rozpuszczalnika, którym w przypadku zastosowania bezwodnika kwasowego może być kwas, którego pochodną jest ten bezwodnik.

Jak wspomniano wyżej, związki wytworzone sposobem według wynalazku mogą być stosowane do leczenia lub zapobiegania chorobie naczyń wieńcowych.

Związki o wzorze 1 albo ich estry lub sole można stosować jako składniki farmaceutycznych kompozycji. Kompozycje te mogą występować w postaci tabletek, kapsułek, wodnych lub olejowych roztworów wodnych lub olejowych zawiesin, emulsji, sterylnych wodnych lub olejowych roztworów lub zawiesin do wstrzykiwania albo proszków zdolnych do dyspersji.

Odpowiednie tabletki formuje się przez połączenie aktywnego składnika(-ów) ze znanymi farmaceutycznymi dodatkami np. z takimi obojętnymi rozcieńczalnikami jak węglan wapnia lub laktoza, czynnikami rozdrabniającymi jak skrobia kukurydziana lub kwas alginowy, czynnikami wiążącymi jak skrobia, żelatyna lub kleik z gumy arabskiej, czy czynnikami wygładzającymi jak stearynian magnezowy, kwas stearynowy lub talk. Tabletki takie można ewentualnie otoczyć powłoką w celu opóźnienia rozpadu w żołądku, a tym samym przedłużenia okresu aktywności leku.

Wodne zawiesiny, emulsje, olejowe roztwory i zawiesiny zawierają zwykle czynnik słodzący jak gliceryna, dekstroza lub sacharoza i czynnik aromatyzujący jak wanilina lub ekstrakt pomarańczowy w celu poprawienia smaku produktu. Wodne zawiesiny mogą również zawierać czynniki zawieszające lub zgęszczające jak sól sodową karboksymetylocelulozy, czynniki zwilżające jak produkty kondensacji alkoholi tłuszczowych z tlenkiem etylenu i konserwujące jak p-hydroksybenzoesan metylowy lub propylowy.

Emulsje mogą natomiast zawierać aktywny składnik(-i) rozpuszczony w oleju pochodzenia roślinnego lub zwierzęcego np. w oleju arachidowym lub tranie dorszowym, oraz czynniki słodzące i aromatyzujące, którymi są korzystnie olejki eteryczne. Emulsje te mogą również zawierać takie czynniki emulgujące i dyspergujące jak lecytyna sojowa, guma arabska tragakant lub kazeina oraz środki konserwujące takie jak np. p-hydroksybenzoesan metylowy lub propylowy i antyutleniające, np. galusan propylowy.

Olejowe roztwory podobnie zawierają aktywny składnik(-i) rozpuszczony w oleju pochodzenia roślinnego lub zwierzęcego i mogą ewentualnie zawierać czynniki aromatyzujące w celu poprawienia smaku i ułatwienia przyjmowania doustnego. Roztwory takie umieszcza się korzystnie w miękkich kapsułkach żelatynowych. Jeżeli zawierają one czynniki słodzące, na przykład cukier lodowaty, to faza olejowa może zawierać czynnik zawieszający np. wosk pszczeli, w celu utrzymania redystrybucyjnych właściwości zawiesiny.

Kompozycje do przyjmowania doustnego w postaci kapsułek żelatynowych mogą zawierać jedy-

nie aktywny składnik(-i) lub też taki składnik(-i) w połączeniu z rozcieńczalnikami obojętnymi, na przykład z laktozą lub sorbitem.

Sterylnie wodne zawiesiny do iniekcji zawierają czynnik zawieszający lub zagęszczający, np. sól sodową karboksymetylocelulozy i czynnik zwilżający lub dyspergujący jak kondensat tlenu fenolopolietyleny, np. produkt kondensacji oktylokrezolu z około 8–10 objętościami molowymi tlenu etyleny. Sterylnie olejowe roztwory iniekcyjne wytwarza się z nietoksycznego, odpowiedniego do wstrzykiwania oleju, na przykład z oleju arachidowego lub oleinianu etylowego, przy czym mogą one zawierać czynniki żelujące, takie jak stearynian glinowy, w celu przedłużenia okresu absorpcji w organizmie. Zarówno wodne jak i olejowe preparaty i iniekcyjne mogą zawierać środki konserwujące takie jak p-hydroksybenzoesan metylowy lub n-propylowy albo chlorobutanol.

Poniższe przykłady, w których części oznaczają części wagowe, objaśniają wynalazek nie ograniczając jego zakresu.

Przykład I. Mieszaninę 13 części 1-chloro-3-(5,6,7,8-czterowodoro-1-naftoksy)-propanolu-2 i 8 części izopropylloaminy ogrzewa się w ciągu 10 godzin pod chłodnicą zwrotną, po czym ochładza się mieszaninę reakcyjną i dodaje 50 części wody. Następnie zakwasza się mieszaninę 2 N kwasem solnym i dwukrotnie wymywa 20 częściami eteru. Fazę wodną odbarwia się węglem drzewnym i dodaje się ją do mieszaniny lodu z 4N roztworem wodorotlenku sodowego. Po odsączeniu i przekrystalizowaniu osadu z eteru naftowego (temperatura wrzenia 80°–100°C) otrzymuje się 1-izopropylloamino-3-(5,6,7,8-czterowodoro-1-naftoksy)-propanol-2 o temperaturze topnienia 85°C (temperatura topnienia chlorowodoru 158–159°C).

Stosowany jako substancja wyjściowa 1-chloro-3-(5,6,7,8-czterowodoro-1-naftoksy)-propanol-2 wytwarza się w następujący sposób:

Mieszaninę 8 części 5,6,7,8-czterowodoro-1-naftolu, 22 części epichlorohydryny i 0,12 części piperidyny ogrzewa się w temperaturze 100°C w ciągu 6 godzin, po czym piperidynę i nadmiar epichlorohydryny odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem. Po frakcyjnym przedestylowaniu osadu in vacuo otrzymuje się 1-chloro-3-(5,6,7,8-czterowodoro-1-naftoksy)propanol-2 o temperaturze wrzenia 110–113°C przy ciśnieniu 0,05 mm n¹⁷ 1,5500.

Przykład II. 4 części 1-chloro-3-(5,6,7,8-czterowodoro-1-naftoksy)-propanolu-2 i 9 części s-butyloaminy ogrzewa się w ciągu 10 godzin pod chłodnicą zwrotną, po czym odparowuje się nadmiar s-butyloaminy pod zmniejszonym ciśnieniem. Po przekrystalizowaniu osadu z eteru naftowego (temperatura wrzenia 40–60°C) otrzymuje się 1-s-butyloamino-3-(5,6,7,8-czterowodoro-1-naftoksy)-propanol-2 o temperaturze topnienia 68°C. Następnie 2,4 części zasady rozpuszcza się w 15 częściach metanolu, dodaje się 1 część stężonego kwasu solnego i odparowuje roztwór do stanu suchego. Po przekrystalizowaniu osadu z octanu etylowego otrzymuje się chlorowodorek 1-s-butyloami-

no-3-(5,6,7,8-czterowodoro-1-naftoksy)-propanolu-2 o temperaturze topnienia 135°C.

Przykład III. Postępuje się jak w przykładzie II z tym, że zamiast s-butyloaminy stosuje się n-heksyloaminę. Otrzymuje się chlorowodorek 1-n-heksyloamino-3-(5,6,7,8-czterowodoro-1-naftoksy)-propanolu-2 o temperaturze topnienia 126°C.

Przykład IV. Postępuje się jak w przykładzie II z tym, że zamiast s-butyloaminy stosuje się n-oktyloaminę. Otrzymuje się chlorowodorek 1-n-oktyloamino-3-(5,6,7,8-czterowodoro-1-naftoksy)-propanolu-2 o temperaturze topnienia 153°C.

Przykład V. Mieszaninę 2 części 1,2-epoksy-3-(5,6,7,8-czterowodoro-1-naftoksy)-propanu i 8 części benzyloaminy ogrzewa się w temperaturze 100°C w ciągu 10 godzin, po czym oddestylowuje się nadmiar benzyloaminy pod zmniejszonym ciśnieniem i po przekrystalizowaniu osadu z etanolu otrzymuje się 1-benzyloamino-3-(5,6,7,8-czterowodoro-1-naftoksy)-propanol-2 o temperaturze topnienia 95°C. Zasadę tę rozpuszcza się w 5 częściach metanolu zawierającego 0,25 części stężonego kwasu solnego, po czym odparowuje się roztwór do stanu suchego i po przekrystalizowaniu osadu z octanu etylowego otrzymuje się chlorowodorek 1-benzyloamino-3-(5,6,7,8-czterowodoro-1-naftoksy)-propanolu-2 o temperaturze topnienia 166°C.

Stosowany jako substancja wyjściowa 1,2-epoksy-3-(5,6,7,8-czterowodoro-1-naftoksy)-propan wytwarza się w następujący sposób:

14 części epichlorohydryny dodaje się do mieszanego roztworu 15 części 5,6,7,8-czterowodoro-1-naftolu i 5 części wodorotlenku sodowego w 100 częściach wody, po czym uzyskaną mieszaninę miesza się w temperaturze otoczenia w ciągu 15 godzin. Powstałą oleistą zawiesinę ekstrahuje się dwukrotnie, każdorazowo 25 częściami chloroformu, po czym połączone ekstrakty wymywa się 5 częściami 10 procentowego roztworu wodnego kwasu octowego, a następnie 10 częściami wody. Po wysuszeniu roztworu bezwodnym siarczanem magnezowym, odparowaniu rozpuszczalnika i frakcyjnym przedestylowaniu osadu in vacuo otrzymuje się 1,2-epoksy-3-(5,6,7,8-czterowodoro-1-naftoksy)-propan o temperaturze wrzenia 136°C przy ciśnieniu 0,15 mm.

Przykład VI. 5,2 części 1-izopropylloamino-3-(1-naftoksy)-propanolu-2 rozpuszcza się w 32 częściach etanolu i dodaje się 0,5 części 5 procentowego rodu osadzonego na węglu, po czym w ciągu 7 godzin wstrząsa się uzyskaną zawiesinę w atmosferze wodoru w temperaturze 132°C i ciśnieniu 145 atm. Po ochłodzeniu i odsączeniu mieszaniny, odparowaniu przesączu i przekrystalizowaniu osadu z eteru naftowego (temperatura wrzenia 60–80°C) otrzymuje się 1-izopropylloamino-3-(5,6,7,8-czterowodoro-1-naftoksy)-propanol-2 o temperaturze topnienia 85°C.

Przykład VII. 4 części 1-chloro-3-(5,6,7,8-czterowodoro-1-naftoksy)-propanolu-2 i 4 części etyloaminy ogrzewa się w temperaturze 100°C w zamkniętym naczyniu w ciągu 10 godzin po czym

odparowuje się nadmiar etyloaminy i po przekrystalizowaniu osadu z eteru naftowego (temperatura wrzenia 60—80°C) otrzymuje się 1-etyloamino-3-(5,6,7,8-czterowodoro-1-naftoksy)-propanol-2 o temperaturze topnienia 98°C.

W podobny sposób stosując odpowiednią aminę zamiast etyloaminy otrzymuje się związki wymienione poniżej. Chlorowodorki i szczawiany otrzymuje się przez rozpuszczenie zasady w eterze, dodanie eterowego roztworu chlorowodoru lub kwasu szczawiowego w eterze, odsączenie uzyskanej mieszaniny i krystalizację stałego osadu.

1-n-propyloamino-3-(5,6,7,8-czterowodoro-1-naftoksy)-propanol-2 o temperaturze topnienia 100—101°C (krystalizacja z heksanu), chlorowodorek 1-(3-p-chlorofenilo-1,1-dwumetylopropyloamino)-3-(5,6,7,8-czterowodoro-1-naftoksy)-propanolu-2 o temperaturze topnienia 156—158°C (krystalizacja z mieszaniny etanolu i octanu etylowego); stosowaną jako substancja wyjściowa 3-p-chlorofenilo-1,1-dwumetylopropyloaminę wytwarza się w sposób analogiczny do znanego sposobu wytwarzania 1,1-dwumetylo-3-fenylpropyloaminy), wodoroszczawian 1-(2-n-propoksyetyloamino)-3-(5,6,7,8-czterowodoro-1-naftoksy)-propanolu-2 o temperaturze topnienia 264—265°C (krystalizacja z etanolu), chlorowodorek 1-(1-metylo-3-fenylpropyloamino)-3-(5,6,7,8-czterowodoro-1-naftoksy)-propanolu-2 o temperaturze topnienia 145—146°C (krystalizacja z mieszaniny eteru naftowego w temperaturze wrzenia 80—100°C i etanolu), chlorowodorek 1-(2-etyloheksyloamino)-3-(5,6,7,8-czterowodoro-1-naftoksy)-propanolu-2 o temperaturze topnienia 114—115°C (krystalizacja z mieszaniny eteru naftowego o temperaturze wrzenia 60—80°C i octanu etylowego) 1-allyloamino-3-(5,6,7,8-czterowodoro-1-naftoksy)-propanol-2 o temperaturze topnienia 69—71°C (krystalizacja z eteru naftowego o temperaturze wrzenia 40—60°C) i wodoroszczawian 1-(2-hydroksy-1,1-dwumetyloetyloamino)-3-(5,6,7,8-czterowodoro-1-naftoksy)-propanolu-2 o temperaturze topnienia 201—202°C (krystalizacja z wodnego roztworu metanolu).

Przykład VIII. Postępuje się jak w przykładzie II z tym, że zamiast s-butyloaminy stosuje się n-butyloaminę. Otrzymuje się chlorowodorek 1-n-butyloamino-3-(5,6,7,8-czterowodoro-1-naftoksy)-propanolu-2 o temperaturze topnienia 120°C.

Przykład IX. 1,48 g części 5,6,7,8-czterowodoro-1-naftolu dodaje się do roztworu 0,46 części sodu w 20 częściach etanolu po czym do uzyskanej mieszaniny dodaje się 2,24 części 1-(N-benzylo-N-izopropyloamino)-3-chloro-propanolu-2. Mieszaninę tę ogrzewa się w szczelnie zamkniętym naczyniu w temperaturze 100°C w ciągu 10 godzin. Po upływie tego czasu odparowuje się zawartość naczynia pod zmniejszonym ciśnieniem i do osadu dodaje się 10 procentowy kwas solny.

Następnie wymywa się mieszaninę dwukrotnie, każdorazowo 10 częściami eteru, po czym alkali-
zuje się wodny roztwór przez dodanie 10 procentowego roztworu wodorotlenku sodowego i dwukrotnie ekstrahuje powstałą mieszaninę, każdorazowo 10 częściami eteru. Połączone ekstrakty odparowuje się i do osadu dodaje 2 części nasyco-

nego roztworu kwasu pikrynowego w etanolu. Następnie odsącza się osad i wstrząsa z mieszaniną 7 części roztworu amoniaku (gęstość 0,88), 7 części wody i 20 części octanu etylowego, po czym rozdziela się mieszaninę zachowując obie fazy. Fazę wodną ekstrahuje się dwukrotnie, każdorazowo 20 częściami octanu etylowego i połączone ekstrakty suszy się bezwodnym siarczanem magnezowym. Po odparowaniu rozpuszczalnika otrzymuje się 1-(N-benzylo-N-izopropyloamino)-3-(5,6,7,8-czterowodoro-1-naftoksy)-propanol-2.

Przykład X. Mieszaninę 0,75 części 1-(N-benzylo-N-izopropyloamino)-3-(5,6,7,8-czterowodoro-1-naftoksy)-propanolu-2, 30 części etanolu, 0,3 części roztworu etanolowego nasyconego chlorowodorem i 0,3 części palladu osadzonego na węglu jako katalizatora, wstrząsa się w ciągu 20 minut w atmosferze wodoru przy ciśnieniu atmosferycznym i temperaturze otoczenia. Następnie mieszaninę sączy się, a przesącz odparowuje się do stanu suchego pod zmniejszonym ciśnieniem. Do osadu dodaje się 1 część 10 N roztworu wodorotlenku sodowego, po czym dwukrotnie ekstrahuje się powstałą mieszaninę, każdorazowo 10 częściami eteru i odparowuje się połączone ekstrakty do stanu suchego. Po przekrystalizowaniu stałego osadu z eteru naftowego (temperatura wrzenia 40—60°C) otrzymuje się 1-izopropyloamino-3-(5,6,7,8-czterowodoro-1-naftoksy)-propanol-2 o temperaturze topnienia 85°C.

Przykład XI. 3 części 1-chloro-3-(5,6,7,8-czterowodoro-2-naftoksy)-propanolu-2 i 12 części izopropyloaminy ogrzewa się w ciągu 10 godzin pod chłodnicą zwrotną. Po odparowaniu mieszaniny do stanu suchego i przekrystalizowaniu osadu z eteru naftowego (temperatura wrzenia 80—100°C) otrzymuje się 1-izopropyloamino-3-(5,6,7,8-czterowodoro-2-naftoksy)-propanol-2 o temperaturze topnienia 83°C.

Stosowany jako substancja wyjściowa 1-chloro-3-(5,6,7,8-czterowodoro-2-naftoksy)-propanol-2 wytwarza się w następujący sposób:

14 części 5,6,7,8-czterowodoro-2-naftolu, 50 części epichlorohydryny i 0,25 części piperydiny ogrzewa się w ciągu 6 godzin pod chłodnicą zwrotną, po czym odparowuje się nadmiar epichlorohydryny i po frakcyjnym przedestylowaniu osadu pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymuje się 1-chloro-3-(5,6,7,8-czterowodoro-2-naftoksy)-propanol-2 o temperaturze wrzenia 113°C przy ciśnieniu 0,05 mm.

Przykład XII. Mieszaninę 1 części 1-amino-3-(1-naftoksy)-propanolu-2, 50 części etanolu i 0,25 części 5 procentowego rodu osadzonego na węglu jako katalizatora, wstrząsa się w ciągu 7 godzin w atmosferze wodoru przy ciśnieniu 130 atm. i temperaturze 130°C. Następnie ochładza się mieszaninę i sączy a przesącz odparowuje się do stanu suchego pod zmniejszonym ciśnieniem. Po przekrystalizowaniu osadu z cykloheksanu otrzymuje się 1-amino-3-(5,6,7,8-czterowodoro-1-naftoksy)-propanol-2 o temperaturze topnienia 125—126°C.

Postępując jak wyżej z tym, że uwodornianie prowadzi się w temperaturze 90°C, lub 5 procentowy rod osadzony na węglu zastępuje się 5 procentowym palladem osadzonym na węglu, otrzymuje

się 1-amino-3-(5,6,7,8-czterowodoro-1-naftoksy)-propanol-2 o temperaturze topnienia 125–126°C.

Przykład XIII. Mieszaninę 0,2 części 1-amino-3-(5,6,7,8-czterowodoro-1-naftoksy)-propanolu-2, 10 części acetonu i 0,05 części tlenku platyny wstrząsa się w ciągu 18 godzin w atmosferze wodoru przy ciśnieniu atmosferycznym i temperaturze otoczenia. Następnie odsącza się mieszaninę, a przesącz odparowuje się do stanu suchego pod zmniejszonym ciśnieniem i po przekrystalizowaniu osadu z eteru naftowego (temperatura wrzenia 60–80°C) otrzymuje się 1-izopropylamino-3-(5,6,7,8-czterowodoro-1-naftoksy)-propanol-2 o temperaturze topnienia 85°C.

Przykład XIV. Mieszaninę 0,75 części 1-izopropylamino-3-(5,6,7,8-czterowodoro-1-naftoksy)-propanolu-2 i 6 części chlorku acetylu ogrzewa się w ciągu 2 godzin pod chłodnicą zwrotną, po czym ochładza się mieszaninę i dodaje 50 części eteru. Po odsączeniu osadu, wymyciu eterem i przekrystalizowaniu go z benzenu otrzymuje się octan 1-izopropylaminometylo-2-(5,6,7,8-czterowodoro-1-naftoksy)-etylu jako jego chlorowoderek o temperaturze topnienia 146°C.

Przykład XV. 2 części 1-chloro-3-(4-chloro-5,6,7,8-czterowodoro-1-naftoksy)-propanolu-2 i 8 części izopropylaminy ogrzewa się przez 10 godzin pod chłodnicą zwrotną, po czym odparowuje się roztwór do stanu suchego i po przekrystalizowaniu osadu z 50 procentowego wodnego roztworu etanolu otrzymuje się 1-(4-chloro-5,6,7,8-czterowodoro-1-naftoksy)-3-izopropylamino-propanol-2 o temperaturze topnienia 95°C.

Stosowany jako substancja wyjściowo 1-chloro-3-(4-chloro-5,6,7,8-czterowodoro-1-naftoksy)-propanol-2 wytwarza się w następujący sposób:

2,5 części 4-chloro-5,6,7,8-czterowodoro-1-naftolu ogrzewa się w ciągu 5 godzin w temperaturze 100°C z 9 częściami epichlorohydryny i 0,1 części piperydyny. Po frakcyjnym przedestylowaniu in vacuo powstałej mieszaniny otrzymuje się 1-chloro-3-(4-chloro-5,6,7,8-czterowodoro-1-naftoksy)-propanol-2 o temperaturze wrzenia 32°C przy ciśnieniu 0,7 mm i o temperaturze topnienia 75°C.

Przykład XVI. Mieszaninę 50 części 1-izopropylamino-3-(5,6,7,8-czterowodoro-1-naftoksy)-propanolu-2, 125 części skrobi kukurydzianej, 270 części fosforanu wapnia i 1 części stearynianu magnezowego, prasuje się, po czym kształtuje się ją w granulki przepuszczając przez 16-oczkowe sito. Uzyskane granulki formuje się następnie w tabletki znanym sposobem. Tabletki te są odpowiednie do celów terapeutycznych.

W podobny sposób wytwarza się odpowiednie do celów terapeutycznych tabletki zastępując 1-izopropylamino-3-(5,6,7,8-czterowodoro-1-naftoksy)-propanol-2 chlorowodorkiem 1-s-butyloamino-3-(5,6,7,8-czterowodoro-1-naftoksy)-propanolu-2, chlorowodorkiem 1-(1-metylo-3-fenylpropylamino)-3-(5,6,7,8-czterowodoro-1-naftoksy)-propanolu-2, 1-alliloamino-3-(5,6,7,8-czterowodoro-1-naftoksy)-propanolem-2 lub 1-izopropylamino-3-(5,6,7,8-czterowodoro-2-naftoksy)-propanolem-2.

Przykład XVII. Roztworem 1 części chlorowodoru 1-izopropylamino-3-(5,6,7,8-czterowodo-

ro-1-naftoksy)-propanolu-2 w 100 częściach wody destylowanej napełnia się ampułki, które następnie zamyka się i ogrzewa w temperaturze 115°C w ciągu 30 minut. Otrzymuje się ampułki zawierające sterylne wodny roztwór, odpowiedni do stosowania pozajelitowego w celach terapeutycznych.

Zastrzeżenia patentowe

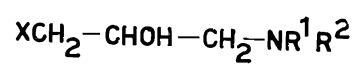
1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych czterowodoronaftalenu o wzorze 1, w którym R^1 oznacza atom wodoru, rodnik alkilowy lub aralkilowy, R^2 oznacza atom wodoru, rodnik alkilowy, cykloalkilowy, alkenyloowy lub aralkilowy, z których każdy może być ewentualnie podstawiony, przy czym R^1 i R^2 równocześnie nie mogą oznaczać rodnika metylowego lub atomu wodoru i rodnika metylowego, a pierścień naftalenowy ewentualnie zawiera jeden lub więcej podstawników takich jak atomy chlorowców, np. chlor lub brom, grupy hydroksylowe, rodniki alkilowe lub alkoksylowe o nie więcej niż 5 atomach węgla, np. metylowy etylowy, metoksylowy lub etoksylowy, **znamienny tym**, że aminę o wzorze NHR^1R^2 , w którym R^1 i R^2 mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze 2, w którym X oznacza atom chlorowca a pierścień naftalenowy ewentualnie zawiera jeden lub więcej dodatkowych podstawników takich jak atomy chlorowców, grupy hydroksylowe, rodniki alkilowe lub alkoksylowe o nie więcej niż 5 atomach węgla, albo ze związkiem o wzorze 3, w którym pierścień naftalenowy również ewentualnie zawiera jeden lub więcej dodatkowych podstawników takich jak atomy chlorowców, grupy hydroksylowe, rodniki alkilowe lub alkoksylowe o nie więcej niż 5 atomach węgla, po czym otrzymany związek o wzorze 1 ewentualnie przeprowadza się w ester.
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że na aminę działa się związkiem o wzorze 2, w którym X oznacza atom chloru lub bromu.
3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w obecności rozcieńczalnika lub rozpuszczalnika, na przykład etanolu.
4. Sposób według zastrz. 1–3, **znamienny tym**, że reakcję przyspiesza się przez ogrzewanie.
5. Odmiana sposobu według zastrz. 1, **znamienna tym**, że związek o wzorze 4, w którym pierścień naftalenowy ewentualnie zawiera jeden lub więcej dodatkowych podstawników takich jak atomy chlorowca, grupy hydroksylowe rodniki alkilowe lub alkoksylowe, o nie więcej niż 5 atomach węgla, poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze 5 lub 6, w których R^1 , R^2 i X mają znaczenie wyżej podane.
6. Sposób według zastrz. 5, **znamienny tym**, że związek o wzorze 5 albo poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze 4 w obecności czynnika wiążącego kwas, albo z solą metalu alkalicznego związku o wzorze 4.
7. Odmiana sposobu według zastrz. 1, **znamienna tym**, że w przypadku wytwarzania związku o wzorze 1, w którym R^1 oznacza atom wodo-

- ru, R^2 oznacza rodnik o wzorze $\text{—CHR}^4\text{R}^5$, w którym R^4 oznacza atom wodoru lub rodnik alkilowy, a R^5 oznacza ewentualnie podstawiony rodnik alkilowy, alkenylov, aralkilowy, albo w którym R^4 i R^5 są połączone z sąsiednim atomem węgla tworząc cykloalkil, aminopochodną o wzorze 7, w którym pierścień naftalenowy może ewentualnie zawierać jeden lub kilka dodatkowych podstawników takich jak atomy chlorowców, grupy hydroksylowe, rodniki alkilowe lub alkoksylowe o nie więcej niż 5 atomach węgla, lub jej sól poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze $R^4\text{—CO—R}^5$, w którym R^4 i R^5 mają znaczenie wyżej podane, zachowując przy tym warunki redukcyjne.
8. Sposób według zastrz. 7, **znamienny tym**, że warunki redukcyjne zachowuje się przez prowadzenie reakcji w obecności wodoru i katalizatora uwodornienia, na przykład platyny w środowisku obojętnego rozcieńczalnika lub rozpuszczalnika na przykład w etanolu i/albo w przypadku, gdy w stosowanym jako substancja wyjściowa związku karbonylowym, R^4 oznacza rodnik alkilowy, w nadmiarze tego związku.
 9. Sposób według zastrz. 7, **znamienny tym**, że warunki redukcyjne zachowuje się przez prowadzenie reakcji w obecności borowodoru metalu alkalicznego, na przykład barowodoru sodowego w środowisku obojętnego rozcieńczalnika lub rozpuszczalnika, na przykład w wodnym roztworze metanolu i/albo w nadmiarze związku karbonylowego stosowanego jako substancja wyjściowa.
 10. Sposób według zastrz. 7—9, **znamienny tym**, że jako aminopochodną o wzorze 7 stosuje się związek otrzymany in situ, na przykład przez redukcję odpowiedniego α -dwuazoketonu, α -azydoketonu, α -hydroksyiminoketonu, α -nitroketonu, α -nitroalkoholu, cyjanohydryny lub cyjanku acylu.
 11. Odmiana sposobu według zastrz. 1, **znamienna tym**, że pochodną naftalenu o wzorze 8, w którym R^1 i R^2 oznaczają jak w zastrz. 1, a pierścień naftalenowy zawiera ewentualnie jeden lub więcej dodatkowych podstawników takich jak atomy chlorowca, grupy hydroksylowe, rodniki alkilowe lub alkoksylowe o nie

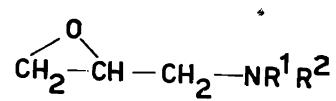
- więcej niż 5 atomach węgla, poddaje się redukcji.
12. Sposób według zastrz. 11, **znamienny tym**, że redukcję prowadzi się na drodze katalitycznego uwodornienia, np. w obecności rodu lub palladu osadzonych na węglu.
 13. Sposób według zastrz. 12, **znamienny tym**, że proces prowadzi się w środowisku obojętnego rozcieńczalnika lub rozpuszczalnika, na przykład w etanolu.
 14. Odmiana sposobu według zastrz. 1, **znamienna tym**, że w przypadku wytwarzania związków o wzorze 1, w którym R^1 oznacza atom wodoru, poddaje się hydrogenolizie związek o wzorze 10, w którym R^2 ma znaczenie jak w zastrz. 1, pierścień naftalenowy zawiera ewentualnie jeden lub więcej dodatkowych podstawników takich jak atomy chlorowca, grupy hydroksylowe, rodniki alkilowe lub alkoksylowe o nie więcej niż 5 atomach węgla, a R^6 oznacza rodnik dający się hydrogenolizować.
 15. Sposób według zastrz. 14, **znamienny tym**, że hydrogenolizie poddaje się związek o wzorze 10, w którym R^6 oznacza rodnik benzylov.
 16. Sposób według zastrz. 14 i 15, **znamienny tym**, że hydrogenolizę prowadzi się na drodze katalitycznego uwodornienia, np. w obecności palladu osadzonego na węglu.
 17. Sposób według zastrz. 16, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w środowisku obojętnego rozcieńczalnika lub rozpuszczalnika, na przykład w etanolu.
 18. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że związek o wzorze 1 przeprowadza się w ester na drodze acylowania kwasowym halogenkiem lub bezwodnikiem kwasu o wzorze $R^3\text{—COOH}$, w którym R^3 oznacza rodnik alkilowy, alkenylov lub arylov, z których każdy może być ewentualnie podstawiony, np. bezwodnikiem octowym, chlorkiem acetylu lub chlorkiem benzoilu.
 19. Sposób według zastrz. 19, **znamienny tym**, że estyfikację prowadzi się w środowisku rozcieńczalnika lub rozpuszczalnika.
 20. Sposób według zastrz. 18—19, **znamienny tym**, że jako rozcieńczalnik lub rozpuszczalnik stosuje się kwas, którego pochodną jest bezwodnik stosowany jako czynnik acylujący.

Dokonano jednej poprawki

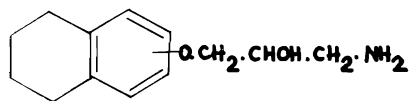




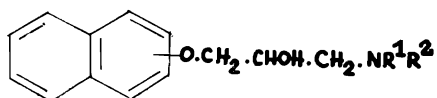
WZÓR 5



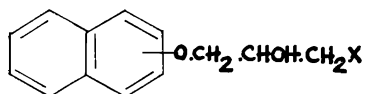
WZÓR 6



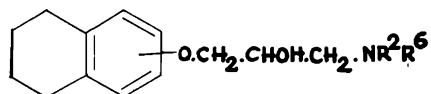
WZÓR 7



WZÓR 8



WZÓR 9



WZÓR 10