

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

110007

Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 22.10.76 (P. 193206)

Pierwszeństwo: 23.10.75 Republika
Federalna Niemiec

Zgłoszenie ogłoszono: 12.03.79

Opis patentowy opublikowano: 15.08.1981

Int. Cl.²
C07C 93/06

CZYTELNIJA

Urzędu Patentowego

Twórca wynalazku _____

Uprawniony z patentu: Bayer Aktiengesellschaft, Leverkusen (Republika Federalna Niemiec)

Sposób wytwarzania nowych dwupodstawionych eterów fenolowych 3-amino-2-hydroksypropanu

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych dwupodstawionych eterów fenolowych 3-amino-2-hydroksypropanu. Związki te można stosować jako środki lecznicze do leczenia schorzeń mózgu.

Znane są etery fenolowe 3-amino-2-hydroksypropanu, zawierające przy atomie azotu niższy rodnik alkilowy, zwłaszcza rodnik izopropylowy lub III-rzęd. butylowy, ewentualnie podstawiony również rodnikami fenyłowymi. Związki tego typu blokują adrenergiczne β -receptory w różnych organach, a niektóre z nich znajdują również zastosowanie w lecznictwie (Ehrhart/Ruschig, Arzneimittel, 2 wydanie, 1971, tom 2, str. 179, opis patentowy RFN DOS nr 2 021 101). Od dłuższego czasu znane są też jako środki antyhistaminowe pochodne benzhydrioloaminy (Ehrhart/Ruschig, Arzneimittel, 2 wydanie, 1971, tom 1, str. 314).

Stwierdzono, że cenne właściwości farmakologiczne mają nowe dwupodstawione etery fenolowe 3-amino-2-hydroksypropanu o wzorze 1, w którym R i R' oznaczają grupy alkilowe, alkenylowe, alkoksyloowe, karbalkoksyloowe lub atomy chloru, a R'' oznacza grupę dwufenylometylową lub fluorenylową, a także ich farmakologicznie dopuszczalne sole.

Wynalazkiem objęte są również wszelkie możliwe izomery geometryczne oraz ich mieszaniny, zwłaszcza racematy, związków o ogólnym wzorze 1.

2

Według wynalazku nowe dwupodstawione etery fenolowe 3-amino-2-hydroksypropanu o wzorze 1, w którym R i R' oznaczają grupy alkilowe, alkenylowe, alkoksyloowe, karbalkoksyloowe lub atomy chloru, a R'' oznacza grupę dwufenylometylową lub fluorenylową otrzymuje się w ten sposób, że związki o wzorze 2, w którym R i R' mają znaczenie wyżej podane, Y oznacza grupę hydroksylową, a Z oznacza reaktywną, zestryfikowaną grupę hydroksylową, albo Y i Z razem oznaczają grupę epoksydową, poddaje się reakcji z dwufenylometyloaminą lub fluorenyloaminą z tym, że jako reaktywną zestryfikowaną grupę hydroksylową stosuje się zwłaszcza grupę hydroksylową zestryfikowaną mocnym kwasem nieorganicznym lub organicznym, korzystnie kwasem chlorowodorowym, takim jak kwas chlorowodorowy, bromowodorowy lub jodowodorowy, ponadto kwasem siarkowym lub mocnym organicznym kwasem sulfonowym, takim jak mocny alifatyczny lub aromatyczny kwas sulfonowy, na przykład kwas metanosulfonowy, benzenosulfonowy, 4-bromobenzenosulfonowy lub 4-toluenosulfonowy, a więc Z korzystnie oznacza atom chloru, bromu lub jodu.

Związki otrzymane sposobem według wynalazku można w znany sposób przeprowadzać w fizjologicznie dopuszczalne sole addycyjne z kwasami. Jako kwasy stosuje się na przykład kwas chlorowodorowy, kwas bromowodorowy, kwas siarkowy, kwas fosforowy, kwas metanosulfonowy, kwas

octowy, kwas mlekowy, kwas bursztynowy, kwas maleinowy, kwas fumarowy, kwas jabłkowy lub kwas winowy.

Związki otrzymywane sposobem według wynalazku chronią myszy przed amnezją wywołaną elektrowstrząsem. Ponadto podwyższają one u kotów i psów po podaniu dożylnym lub doustnym ukrwienie mózgu w sposób selektywny i zależny od dawki. Można też zapobiegać zmniejszeniu ukrwienia po niedokrwieniu u kota przez podawanie profilaktycznych dawek tych substancji. Patologiczne zmiany w EEG po niedokrwieniu oraz śmiertelność po niedokrwieniu u kotów zostaje silnie zredukowana.

Niespodziewanie nowe substancje nie wykazują działania blokującego lub stymulującego na adrenergiczne β -receptory różnych organów. Nie wykazują również działania antyhistaminowego.

W porównaniu ze znajdującymi się w handlu środkami leczniczymi chorób mózgu takimi jak Pemoline, Bencyclan, Vincamin, Cinnarizin, Piracetam i Complamin, nowe związki wykazują działanie znacznie silniejsze i dłużej utrzymujące się. Stanowią więc wzbogacenie stanu techniki w dziedzinie leczenia.

Szczególnie korzystne są aminy o wzorze 1, w którym R i R' oznaczają rodniki alkilowe o 1—3 atomach węgla, rodniki alkenylowe o 3 atomach węgla, grupy alkoksylowe o 1—2 atomach węgla, grupy karbalkoksylowe o 2—3 atomach węgla lub atomy chloru, a R'' oznacza grupę dwufenylometylową lub fluorenylową.

Szczególnie interesujące są aminy o wzorze 1, w którym R oznacza grupę metoksylową lub etoksylową w położeniu 2, R' oznacza grupę n-propylową, allylową lub propenylową w położeniu 4 lub 5 pierścienia fenyłowego, a R'' oznacza grupę dwufenylometylową lub fluorenylową, a także związki o wzorze 1, w którym R i R' oznaczają atomy chloru w położeniu 2, 4, 2,5 lub 3,4 oraz izomery geometryczne lub enancjomery wymienionych związków albo ich mieszaniny, zwłaszcza racematy.

Jeżeli jako związki wyjściowe stosuje się /2-etoksy-5-trans-propenyl-fenoksymetylo/-oksyran względnie 1-/2-etoksy-5-trans-propenyl-fenoksyl/-2-hydroksy-3-chloropropan oraz fluorenyloaminę, to przebieg reakcji można przedstawić za pomocą podanego na rysunku schematu.

Stosowane w sposobie według wynalazku dwupodstawione etery fenolowe o wzorze 2 są częściowo nie znane. Związki o wzorze 2, w którym Y i Z tworzą grupę epoksydową, otrzymuje się w znany sposób przez reakcję odpowiednio dwupodstawionych fenoli o wzorze 3, w którym R i R' mają znaczenie wyżej podane, z epichlorohydrazyną w obecności co najmniej molowych ilości zasadowego środka kondensującego. Dwupodstawione etery fenolowe o wzorze 2, w którym Y oznacza grupę hydroksylową, a Z oznacza reaktywną zestryfikowaną grupę hydroksylową, na przykład atom chloru, można otrzymać z odpowiednich związków epoksydowych o wzorze 2 przez reakcję na przykład z kwasem chlorowodorowym. Można ponadto dwupodstawione fenole

o wzorze 3 poddawać reakcji z epichlorohydrazyną w obecności katalitycznych ilości zasady, na przykład piperydyny.

Jako przykłady związków o wzorze 2 wymienia się:

- /2-metylo-3-chlorofenoksymetylo/-oksyran,
- /2-metoksy-4-propylofenoksymetylo/-oksyran,
- /2-metoksy-4-allylofenoksymetylo/-oksyran,
- /2-metoksy-4-cis i -4-trans-propenylfenoksymetylo/-oksyran,
- /2-karboetoksy-4-metoksyfenoksymetylo/-oksyran,
- /2-karboetoksylo-4-etoksyfenoksymetylo/-oksyran,
- /2,4-dwuchlorofenoksymetylo/-oksyran,
- /2-etoksy-4-karboetoksyfenoksymetylo/-oksyran,
- /2-metoksy-4-karbometoksyfenoksymetylo/-oksyran,
- /2-metoksy-4-chlorofenoksymetylo/-oksyran,
- /2-etoksy-4-chlorofenoksymetylo/-oksyran,
- /2-allylo-4-metoksyfenoksymetylo/-oksyran,
- /2-allylo-4-chlorofenoksymetylo/-oksyran,
- /2-chloro-4-etoksyfenoksymetylo/-oksyran,
- /2-etoksy-5-propylofenoksymetylo/-oksyran,
- /2-metoksy-5-cis- i -5-trans-propenylfenoksymetylo/-oksyran,
- /2-etoksy-5-cis- i -5-trans-propenylfenoksymetylo/-oksyran,
- /2,5-dwuchlorofenoksymetylo/-oksyran,
- /2,5-dwuetoksyfenoksymetylo/-oksyran,
- /2-metoksy-5-karboetoksyfenoksymetylo/-oksyran,
- /2-etoksy-5-karboetoksyfenoksymetylo/-oksyran,
- /2-karboetoksy-5-metoksyfenoksymetylo/-oksyran,
- /2-metoksy-5-chlorofenoksymetylo/-oksyran,
- /2-etoksy-5-chlorofenoksymetylo/-oksyran,
- /2-chloro-5-etoksyfenoksymetylo/-oksyran,
- /2,6-dwumetylofenoksymetylo/-oksyran,
- /2-chloro-6-allylofenoksymetylo/-oksyran,
- /2-metoksy-6-allylofenoksymetylo/-oksyran,
- /2-etoksy-6-allylofenoksymetylo/-oksyran,
- /2-metylo-6-chlorofenoksymetylo/-oksyran,
- /2,6-dwumetoksyfenoksymetylo/-oksyran,
- /3,4-dwuchlorofenoksymetylo/-oksyran,
- /3,4-dwumetoksyfenoksymetylo/-oksyran,
- /3-chloro-4-metoksyfenoksymetylo/-oksyran,
- /3-etoksy-4-chlorofenoksymetylo/-oksyran,
- /3-metylo-5-etylofenoksymetylo/-oksyran,
- 1-/2-metylo-3-chlorofenoksy/-2-hydroksy-3-chloropropan,
- 1-/2-metoksy-4-propylofenoksy/-2-hydroksy-3-bromopropan,
- 1-/2-metoksy-4-allylofenoksy/-2-hydroksy-3-chloropropan,
- 1-/2-metoksy-4-cis i -4-trans-propenylfenoksy/-2-hydroksy-3-chloropropan,
- 1-/2-karboetoksy-4-metoksyfenoksy/-2-hydroksy-3-bromopropan,
- 1-/2-karboetoksy-4-etoksyfenoksy/-2-hydroksy-3-bromopropan,
- 1-/2,4-dwuchlorofenoksy/-2-hydroksy-3-jodopropan,
- 1-/2-etoksy-4-karboetoksyfenoksy/-2-hydroksy-3-chloropropan,
- 1-/2-metoksy-4-karbometoksyfenoksy/-2-hydroksy-3-chloropropan,
- 1-/2-metoksy-4-chlorofenoksy/-2-hydroksy-3-chloropropan,
- 1-/2-etoksy-4-chlorofenoksy/-2-hydroksy-3-metanosulfonyloksypropan,

1-2-allilo-4-metoksyfenoksy/-2-hydroksy-3-benzenosulfonyloksypropan,
 1-2-allilo-4-chlorofenoksy/-2-hydroksy-3-chloropropan,
 1-2-chloro-4-etoksyfenoksy/-2-hydroksy-3-toluenosulfonyloksypropan,
 1-2-etoksy-5-propylofenoksy/-2-hydroksy-3-jodopropan,
 1-2-metoksy-5-cis- i -5-trans-propenylofenoksy/-2-hydroksy-3-jodopropan,
 1-2-etoksy-5-cis- i -5-trans-propenylofenoksy/-2-hydroksy-3-bromopropan,
 1-2,5-dwuchlorofenoksy/-2-hydroksy-3-chloropropan,
 1-2,5-dwumetoksyfenoksy/-2-hydroksy-3-chloropropan,
 1-2-metoksy-5-karboetoksyfenoksy/-2-hydroksy-3-chloropropan,
 1-2-etoksy-5-karboetoksyfenoksy/-2-hydroksy-3-bromopropan,
 1-2-karboetoksy-5-metoksyfenoksy/-2-hydroksy-3-chloropropan,
 1-2-metoksy-5-chlorofenoksy/-2-hydroksy-3-chloropropan,
 1-2-etoksy-5-chlorofenoksy/-2-hydroksy-3-bromopropan,
 1-2-chloro-5-etoksyfenoksy/-2-hydroksy-3-bromopropan,
 1-2,6-dwumetylofenoksy/-2-hydroksy-3-jodopropan,
 1-2-chloro-6-allilofenoksy/-2-hydroksy-3-chloropropan,
 1-2-metoksy-6-allilofenoksy/-2-hydroksy-3-chloropropan,
 1-2-etoksy-6-allilofenoksy/-2-hydroksy-3-metanosulfonyloksypropan,
 1-2-metylo-6-chlorofenoksy/-2-hydroksy-3-benzenosulfonyloksypropan,
 1-2,6-dwumetoksyfenoksy/-2-hydroksy-3-chloropropan,
 1-3,4-dwuchlorofenoksy/-2-hydroksy-3-toluenosulfonyloksypropan,
 1-3,4-dwumetoksyfenoksy/-2-hydroksy-3-jodopropan,
 1-3-chloro-4-metoksyfenoksy/-2-hydroksy-3-bromopropan,
 1-3-etoksy-4-chlorofenoksy/-2-hydroksy-3-chloropropan,
 1-3-metylo-5-etylofenoksy/-2-hydroksy-3-chloropropan.

W procesie według wariantu a1 (patrz schemat) stosuje się korzystnie molowe ilości składników reakcji w rozcieńczalniku. Jako rozcieńczalniki stosuje się wszelkie obojętne rozpuszczalniki organiczne, takie jak korzystnie węglowodory, na przykład ligroina i toluen, etery, na przykład eter etylowy, eter dwumetylowy glikolu i dioksan, alkohole, na przykład metanol, etanol, izopropanol, eter monometylowy glikolu, chlorowcowęglowodory, na przykład chloroform, chlorek metylenu i inne. Temperatura reakcji może się zmieniać w szerokim zakresie. Na ogół reakcję prowadzi się w temperaturze około 20—120°C, korzystnie 60—100°C. Reakcję można prowadzić pod ciśnieniem normalnym, lecz również pod ciśnieniem podwyż-

szonym. Korzystnie reakcję prowadzi się pod normalnym ciśnieniem. Po zakończeniu reakcji roztwór reakcyjny zateża się pod obniżonym ciśnieniem, korzystnie do około połowy objętości i zalewa za pomocą eterowego roztworu kwasu solnego wobec Kongo, przy czym wykrystalizują trudno rozpuszczalne chlorowodorki, które można oczyścić przez przekrystalizowanie. W niektórych przypadkach krystalizują również wolne zasady po oziębianiu zateżonego roztworu reakcyjnego.

W procesie według wariantu a2) stosuje się korzystnie molowe ilości składników reakcji w obecności zasadowego środka kondensującego w środowisku rozcieńczalnika. Jako zasadowe środki kondensujące stosuje się na przykład wodorotlenki metali alkalicznych, takie jak wodorotlenek sodu lub potasu, węglany metali alkalicznych, takie jak węglan potasu i alkoholany metali alkalicznych, takie jak metanolan sodu, etanolan potasu i III-rzęd. butanolan potasu.

Jako rozcieńczalniki stosuje się wszelkie obojętne rozpuszczalniki organiczne, takie jak korzystnie węglowodory, na przykład ligroina i toluen, etery, na przykład eter etylowy, eter dwumetylowy glikolu i dioksan, alkohole, na przykład metanol, etanol, izopropanol, eter monoetylowy glikolu i inne. Temperatura reakcji może się zmieniać w szerokim zakresie.

Na ogół reakcję prowadzi się w temperaturze około 60—200°C, korzystnie 100—130°C. Reakcję można prowadzić pod ciśnieniem normalnym, lecz także i pod zwiększonym ciśnieniem. Korzystnie reakcję prowadzi się pod takim ciśnieniem, przy którym w zależności od temperatury wrzenia stosowanego rozcieńczalnika uzyskuje się korzystną temperaturę reakcji około 100—130°C. Po zakończeniu reakcji odsysa się sole nieorganiczne. Następnie wytworzone aminy wytrąca się, na przykład za pomocą eterowego roztworu kwasu solnego, w postaci trudno rozpuszczalnych chlorowodorków. W niektórych przypadkach krystalizują również wolne zasady po oziębieniu zateżonego roztworu reakcyjnego.

Nowe związki, w zależności od stosowanych substancji wyjściowych i sposobu wytwarzania, mogą występować jako enancjomery lub racematy, albo jeżeli zawierają co najmniej dwa ośrodki chiralne, jako mieszaniny diastereomerycznych racematów. W przypadkach, gdy nowe związki zawierają alifatyczne wiązanie podwójne C, C o niejednakowych podstawnikach przy atomach węgla, mogą ponadto występować izomery geometryczne względnie ich mieszaniny. Mieszaniny diastereomerycznych racematów i izomerów geometrycznych można na podstawie różnic fizykochemicznych poszczególnych składników rozdzielać w znany sposób na obydwa czyste diastereomeryczne racematy, względnie na izomery cis i trans, na przykład drogą chromatografii i/lub frakcjonowanej krystalizacji.

Uzyskane racematy można rozkładać znanymi metodami, na przykład przez przekrystalizowanie z optycznie czynnego rozpuszczalnika, za pomocą mikroorganizmów albo drogą reakcji z optycznie

czynnym kwasem tworzącym sole z racemicznym związkami i rozdzielania tak otrzymanych soli, na przykład na podstawie ich różnej rozpuszczalności, na diastereomery, z których można uwolnić enancjomery przez działanie odpowiednich środków. Jako optycznie czynne kwasy stosuje się zwiastca postaci D i L kwasu winowego, kwasu dwu-o-toluiłowinowego, kwasu jabłkowego, kwasu migdałowego, kwasu kamforosulfonowego lub kwasu chinowego.

Korzystnie wyodrębnia się bardziej czynny z obydwóch antypodów.

Działanie związków otrzymywanych sposobem według wynalazku wynika z następujących doświadczeń na zwierzętach, przy czym badaniu poddano następujące substancje:

chlorowodorek 1-/2-etoksy-5-trans-propenylfenoksy-/2-hydrokso-3-dwufenylometyloaminopropanu według przykładu I = związek A

chlorowodorek 1-/2-metoksy-4-allylofenoksy-/2-hydrokso-3-dwufenylometyloaminopropanu według przykładu IV = związek B

1-/2-etoksy-5-trans-propenylfenoksy-/2-hydrokso-3-/9-fluorenyloamino-/propan według przykładu XXVIII = związek C

1-/3,4-dwuchlorofenoksy-/2-hydrokso-3-dwufenylometyloaminopropan według przykładu XXVI = związek D.

Jako substancje porównawcze stosowano następujące produkty handlowe: Propanolol [1-/izopropylamino-/3-/1-naftylloksy-/2-propanol] jako środek β -blokujący oraz Bencyclan, Cinnarizin/1-cynamilo-4-dwufenylometylopiperazyna/ i Vincamin jako mózgowie środki terapeutyczne.

1. Działanie ochronne przed amnezją u samców myszy

Metodyka. Stosuje się modyfikację metodyki Taber i Banuazizi (1966) (R. I. Taber, A. Banuazizi, CO₂ — induced retrograde amnesia in one trial learning situation, Psychopharmacol. 9, 382—91, 1966).

Zasada polega na tym, że mysz uczy się przebywać w małym pomieszczeniu klatki doświadczalnej i nie przechodzić do większego pomieszczenia, ponieważ tam doznała raz elektrycznego wstrząsu łapy. Jeżeli jednak po elektrycznym wstrząsie łapy aplikuje się myszy elektrowstrząs, to zapomina ona o przeżyciu wstrząsu łapy i w następnym doświadczeniu zmienia pomieszczenie z mniejszego na większe. Nie nauczyła się więc, albo zapomniła o nieprzyjemnym wstrząsie łapy. Wywołana została więc amnezja. Można teraz mysz potraktować badanymi substancjami i zbadać, czy substancje te wykazują działanie ochronne przed wywołaną amnezją. Badaną substancję podaje się trzykrotnie w odstępach 24 godzin każdemu zwierzęciu, przy czym ostatni raz aplikuje się substancję na godzinę przed pierwszym doświadczeniem. Dla każdego doświadczenia tworzy się 2 grupy:

1. Grupa kontrolna z amnezją. Zwierzęta z tej grupy traktuje się w celach kontrolnych.
2. Grupa wstępnie traktowana substancjami i leczona na amnezję.

Ocena badań. Dla każdej grupy doświadczalnej oblicza się średnią wartość czasu upływającego do przekroczenia bariery drugiego dnia. Czas ten przyjmuje się za miarę postępów w nauce.

Legenda.

Fig. 1. Działanie ochronne związku A przeciw amnezji indukowanej elektrowstrząsem u samców myszy.

Fig. 2. Działanie ochronne związku B przeciw amnezji indukowanej elektrowstrząsem u samców myszy.

Fig. 3. Działanie ochronne związku D przeciw amnezji indukowanej elektrowstrząsem u samców myszy.

Fig. 4. Działanie ochronne propanololu przeciw amnezji indukowanej elektrowstrząsem u samców myszy.

Fig. 5. Działanie ochronne winkaminy przeciw amnezji indukowanej elektrowstrząsem u samców myszy.

Wyniki. Jak wynika z fig. 1—5, substancje A, B i D otrzymywane sposobem według wynalazku są w przypadku amnezji indukowanej elektrowstrząsem u myszy znacznie bardziej czynne, niż substancje porównawcze propanolol i winkamina.

2. Wzmocnienie ukrwienia mózgu u kota i psa

Metodyka. Koty o wadze 1,8—3,0 kg i psy o wadze 18—25 kg obydwu płci poddaje się przeciwbólowemu działaniu Fentanylu i kurary. Specyficzne ukrwienie szarej i białej substancji mózgowej określa się za pomocą krzywej wymywania ksenonu 133.

Tablica 1
Aplikowanie dożylnie (kot)

Substancja	Dawka mg/kg	Podwyższenie ukrwienia mózgu o %
związek A	2,5	40
związek B	10	48
związek C	2,5	28
związek D	2,5	77
Bencyclan	10	30
Cinnarizin	5	30
Vincamin	8	27

Tablica 2
Aplikowanie per os (kot)

Substancja	Dawka mg/kg	Podwyższenie ukrwienia mózgu o %
związek A	50	12
związek B	50	10
związek C	25	30
związek D	50	44
Bencyclan	do 50	Ø
Cinnarizin	do 100	Ø

Wyniki. Jak wynika z tablic 1 i 2 oraz fig. 6 i 7 związki otrzymywane sposobem według wynalazku A, B, C i D podwyższają w tym doświad-

czeniu u kotów i psów ukrwienie mózgu w znaczny sposób. Przy podawaniu dożylnym są przy mniejszych dawkach bardziej czynne niż substancje porównawcze. Przy podawaniu per os u kotów Bencyclan i Cinnarizin są w dawkach 50 względnie 100 mg/kg nieczynne, podczas gdy substancje A, B, C i D wykazują jeszcze wyraźne działanie przy dawce 50 względnie 25 mg/kg.

3. Zmniejszenie ukrwienia i śmiertelność po przejściowym całkowitym niedokrwieniu mózgowym (apopleksja doświadczalna)

Metodyka. Wywołuje się 7-minutowe całkowite niedokrwienie mózgu u kuraryzowanych kotów przez nadmuchiwanie mankieta założonego naokoło szyi. Podwyższony początkowo po ponownym otwarciu obiegu mózgowego poziom krwi (mierzony za pomocą ksenonu 133) opada silnie w ciągu kilku minut poniżej wartości wyjściowej i nie osiąga go też po upływie godzin.

Wyniki. Związki otrzymywane sposobem według wynalazku wykazują znaczne działanie ochronne przeciwko opisanemu zjawisku Non-Reflow. U kotów wstępnie traktowanych związkiem A nie występują po 7-minutowym niedokrwieniu mózgu zmniejszenie ukrwienia mózgu. Zakres dawkowania wynosi około 50 mg/kg per os. Dla kotów nietraktowanych wstępnie lekami 7-minutowe niedokrwienie mózgu jest śmiertelne: 94% zwierząt kontrolnych pada w ciągu 48 godzin. Spośród kotów traktowanych wstępnie związkiem A pada tylko 33% (różnica jest znacząca przy $p > 0,01$).

Związki otrzymywane sposobem według wynalazku podwyższają więc nie tylko zaopatrzenie w krew zdrowego mózgu, lecz wykazują również wyraźne działanie zapobiegawcze i lecznicze w apopleksji doświadczalnej.

W doświadczeniu tym substancje porównawcze Vincamin i Cinnarizin są nieczynne.

4. Farmakologia ogólna. Związki otrzymywane sposobem według wynalazku działają na izolowanym przedsionku serca świnki morskiej dodatnio inotropowo w stężeniu około 10^{-4} g/ml. Pomimo to nie chodzi tu o środki β -sympatykomimetyczne, ponieważ działanie to nie jest znoszone przez środki β -blokujące.

Można również wykluczyć działanie β -sympatykolityczne, ponieważ działanie β -sympatykomimetyczne izoproterenolu nie ulega wpływowi związków otrzymywanych sposobem według wynalazku. Ponieważ również wywołany histaminą skurcz izolowanego jelita nie zostaje specyficznie zahamowany, nie występuje tu również działanie antyhistaminowe.

5. Toksykologia. Wyniki badania toksykologicznego związków otrzymywanych sposobem według wynalazku oraz wyżej wymienionych substancji porównawczych zebrane są w tablicy 3.

Dziedziny zastosowania w medycynie. Związki otrzymywane sposobem według wynalazku podwyższają wydolność umysłową, podwyższają ukrwienie mózgu i zwiększają odporność mózgu na przejściowe całkowite niedokrwienie. Są one więc wskazane przy zmniejszonej wydolności intelektualnej w starszym wieku, po urazach, a

Tablica 3
Toksyczność ostra

Związek	DL ₅₀ mg/kg myszy	
	dożylnie	per os
A	80	>2000
B	43	450
C	85	>2000
D	76	>2000
Propranolol	30	220
Bencyclan	33	>2000
Cinnarizin	27	>2000
Vincamin	95	460

zwłaszcza do zapobiegania i leczenia udarów apoplektycznych.

Nowe związki można przeprowadzać w preparaty farmaceutyczne w postaci dawek jednostkowych, na przykład tabletek, drażetek, kapsułek, pigułek, czopków i ampulek, w których zawartość substancji czynnej może stanowić ułamek lub wielokrotność pojedynczej dawki. Dawki jednostkowe mogą na przykład zawierać 1, 2, 3 lub 4 pojedyncze dawki albo 1/2, 1/3 lub 1/4 pojedynczej dawki. Pojedyncza dawka zawiera korzystnie taką ilość substancji czynnej, którą należy podawać w trakcie stosowania i która zwykle odpowiada dawce dziennej, albo 1/2, 1/3 lub 1/4 dawki dziennej.

Jako nietoksyczne, obojętne, farmaceutycznie dopuszczalne nośniki stosuje się stałe, półstałe lub ciekłe rozcieńczalniki, wypełniacze i substancje pomocnicze wszelkiego rodzaju.

Korzystnymi preparatami farmaceutycznymi są tabletki, drażetki, kapsułki, granulaty, czopki, roztwory, zawiesiny i emulsje.

Tabletki, drażetki, kapsułki, pigułki i granulaty mogą zawierać substancję czynną lub substancje czynne obok zwykłych nośników, takich jak a) wypełniacze i rozcieńczalniki, na przykład skrobia, cukier mlekowy, cukier trzcinowy, glukoza, mannit i kwas krzemowy, b) środki wiążące, na przykład karboksymetyloceluloza, alginiany, żelatyna, poliwinylpiperolidon, c) środki zatrzymujące wilgotność, na przykład gliceryna, d) środki rozsadzające, na przykład agar-agar, węglan wapnia i kwaśny węglan sodu, e) środki opóźniające rozpuszczanie, na przykład parafina, f) środki przyspieszające resorpcję, na przykład czwartorzędowe związki amoniowe, g) środki zwilżające, na przykład alkohol cetylowy, monostearynian gliceryny, h) środki adsorpcyjne, na przykład kaolin i bentonit oraz i) środki zwiększające poślizg, na przykład talk, stearynian wapnia i magnezu i stałe glikole polietylenowe, albo też mieszaniny substancji wymienionych w punktach a)–i).

Tabletki, drażetki, kapsułki, pigułki i granulaty mogą być zaopatrzone w powłoki i otoczki ewentualnie zawierające środki zapewniające nieprze-zroczystość. Mogą one też być tak sporządzone, by substancję czynną lub substancje czynne wydzielali tylko lub zwłaszcza w określonej części przewodu pokarmowego, ewentualnie z opóźnie-

niem, przy czym jako masy do zatapiania preparatów można stosować na przykład substancje polimeryczne i woski.

Substancja czynna lub substancje czynne mogą występować też ewentualnie wraz z jednym lub kilkoma wymienionymi nośnikami w postaci mikrokapsulek.

Czopki obok substancji czynnej lub substancji czynnych mogą zawierać zwykle rozpuszczalne w wodzie lub nierozpuszczalne w wodzie nośniki, takie jak glikole polietylenowe, tłuszcze, na przykład masło kakaowe i wyższe estry, na przykład ester alkoholu o 14 atomach C z kwasem tłuszczowym o 16 atomach C, lub mieszaniny tych substancji.

Roztwory i emulsje obok substancji czynnej lub substancji czynnych mogą zawierać zwykle nośniki, takie jak rozpuszczalniki, środki ułatwiające rozpuszczanie i emulgatory, na przykład woda, alkohol etylowy, alkohol izopropylowy, węgiel etylu, octan etylu, alkohol benzylowy, benzo-
-eszan benzylu, glikol dwupropylenowy, glikol 1,3-butyle-
-nowy, dwumetyloformamid, oleje, zwłaszcza olej z nasion bawełny, olej z orzeszków ziem-
-nych, olej z kielków kukurydzy, oliwaj, olej rycynusowy i olej sezamowy, gliceryna, glicerynoformal, alkohol czterowodorofurfurylowy, glikole poli-
-etylenowe i estry kwasów tłuszczowych sorbitanu albo mieszaniny tych substancji.

Do podawania pozajelitowego mogą roztwory i emulsje występować również w postaci sterylnej i izotermicznej w stosunku do krwi.

Zawiesiny obok substancji czynnej lub substancji czynnych mogą zawierać zwykle nośniki, takie jak ciekłe rozcieńczalniki, na przykład woda, alkohol etylowy, glikol propenylowy, środki wytwarzające zawiesinę, na przykład etoksylo-
-wane alkohole izostearylowe, estry polioksyetyleno-
-we sorbitu i sorbitanu, mikrokrystaliczna celuloza, metawodorotlenek glinu, bentonit, agar-agar i tragakant lub mieszaniny tych substancji.

Powyższe preparaty mogą zawierać również barwniki, środki konserwujące oraz dodatki polepszające zapach i smak, takie jak olejek miętowy i eukaliptusowy oraz środki słodzące, na przykład sacharynę.

Związki terapeutycznie czynne w wyżej wymienionych preparatach farmaceutycznych powinny występować korzystnie w stężeniu około 0,1—99,5% wagowych, zwłaszcza około 0,5—95% wagowych całej mieszaniny.

Wyżej wymienione preparaty farmaceutyczne oprócz substancji czynnych otrzymywanych sposobem według wynalazku mogą zawierać również dalsze farmaceutyczne substancje czynne.

Wyżej wymienione preparaty farmaceutyczne wytwarza się w zwykły sposób znanymi metodami, na przykład przez zmieszanie substancji czynnej lub substancji czynnych z jednym lub kilkoma nośnikami.

Substancje czynne otrzymywane sposobem według wynalazku oraz preparaty farmaceutyczne zawierające jedną lub kilka takich substancji czynnych można stosować w medycynie w ce-

lach ochrony zdrowia, polepszania stanu zdrowia i/lub leczenia w zakresie wyżej omówionych schorzeń.

Substancje czynne oraz preparaty farmaceutyczne można podawać miejscowo, doustnie, pozajelitowo, śródtrzewnowo i/lub doodbytniczo, korzystnie pozajelitowo, zwłaszcza dożylnie.

Na ogół w medycynie korzystnie stosuje się substancje czynne otrzymywane sposobem według wynalazku w łącznej ilości około 0,1—10,0, zwłaszcza 0,5—5,0 mg/kg wagi ciała na 24 godziny, ewentualnie w postaci kilku pojedynczych dawek w celu uzyskania pożądanego wyniku. Pojedyncza dawka zawiera jedną lub kilka substancji czynnych otrzymywanych sposobem według wynalazku, korzystnie w ilości około 0,05—5,0, zwłaszcza 0,1—1,0 mg/kg wagi ciała. Może okazać się jednak pożądanym przekroczenie wymienionych dawek, a to w zależności od rodzaju i wagi ciała leczonego obiektu, rodzaju i stopnia schorzenia, rodzaju preparatu i sposobu podawania leku oraz od okresu czasu względnie od przerw pomiędzy podawaniem. Tak więc w niektórych przypadkach może okazać się wystarczające stosowanie mniejszej ilości substancji czynnej, niż wyżej wymieniona, podczas gdy w innych przypadkach należy stosować większe ilości. Stwierdzenie każdorazowej optymalnej dawki i sposobu aplikowania substancji czynnej może jednak być łatwo przeprowadzone przez fachowca.

Następujące przykłady bliżej wyjaśniają sposób według wynalazku. Temperatura podana jest w stopniach Celsjusza.

Przykład I. Związek o wzorze 4

117 g /2-etoksy-5-trans-propenylfenoksymetylo/-oksiranu rozpuszcza się w 400 ml izopropanolu. Po dodaniu 91,5 g dwufenylometyloaminy ogrzewa się mieszaninę w ciągu 5 godzin pod chłodnicą zwrotną. Po ochłodzeniu zateża się otrzymany roztwór reakcyjny pod obniżonym ciśnieniem w przybliżeniu do połowy objętości i zakwasza w obecności Kongo eterowym roztworem kwasu solnego.

Wskutek dalszego dodawania suchego eteru krystalizuje 166 g (73% wydajności teoretycznej) chlorowodoru 1-/2-etoksy-5-trans-propenylfenoksy-2-hydroksy-3-dwufenylometyloaminopropanu w postaci bezbarwnych kryształów, które po przekształtowaniu z mieszaniny metanol—woda topnieją w temperaturze 145—146°. Z soli tej za pomocą wodnego roztworu amoniaku można uzyskać krystaliczną zasadę, która po przekształtowaniu z eteru naftowego topnieje w temperaturze 75—76°.

Stosowany jako materiał wyjściowy 2-etoksy-5-trans-propenylfenoksymetylo/-oksiran o temperaturze topnienia 68—69° otrzymuje się przez reakcję 4-propenylguetolu z epichlorohydryną w wodnym roztworze wodorotlenku potasowego.

Postępując według przykładu I wytwarza się również następujące związki:

Przykład II. Związek o wzorze 5

Z 39,7 g /2-metylo-3-chlorofenoksymetylo/-oksiranu (temperatura wrzenia 120—123°) 0,45 mm Hg

i 36,6 g dwufenylometyloaminy otrzymuje się 66,1 g (79% wydajności teoretycznej) chlorowodoru 1-/2-metylo-3-chloro-fenoksy/-2-hydroksy-3-dwufenylometyloaminopropanu w postaci bezbarwnych kryształów o temperaturze topnienia 207—210° (z metanolu).

Przykład III. Związek o wzorze 6

Z 13,3 g /2-metoksy-4-n-propylofenoksymetylo/-oksyranu (temperatura topnienia 41—43°) i 11 g dwufenylometyloaminy otrzymuje się 21,9 g (82,5% wydajności teoretycznej) chlorowodoru 1-/2-metoksy-4-n-propylofenoksy/-2-hydroksy-3-dwufenylometyloaminopropanu w postaci bezbarwnych kryształów o temperaturze topnienia 108—110° (z octanu etylu/eteru naftowego).

Przykład IV. Związek o wzorze 7

Z 33,0 g /2-metoksy-4-allylofenoksymetylo/-oksyranu (temperatura topnienia 37—38,5°) i 27,4 g dwufenylometyloaminy otrzymuje się 53,2 g (80,6% wydajności teoretycznej) chlorowodoru 1-/2-metoksy-4-allylofenoksy/-2-hydroksy-3-dwufenylometyloaminopropanu w postaci bezbarwnych kryształów o temperaturze topnienia 143° (z metanolu/wody).

Przykład V. Związek o wzorze 8

Z 16 g /2-etoksy-4-karboetoksyfenoksymetylo/-oksyranu (temperatura topnienia 59—61°) i 11 g dwufenylometyloaminy otrzymuje się 21 g (72% wydajności teoretycznej) chlorowodoru 1-/2-etoksy-4-karboetoksyfenoksy/-2-hydroksy-3-dwufenylometyloaminopropanu w postaci bezbarwnych kryształów o temperaturze topnienia 148—150° (z izopropanolu).

Przykład VI. Związek o wzorze 9

Z 26,4 g /2-metoksy-4-karboetoksyfenoksymetylo/-oksyranu (temperatura topnienia 79—81°) i 19,2 g dwufenylometyloaminy otrzymuje się 37,3 g (75,2% wydajności teoretycznej) chlorowodoru 1-/2-metoksy-4-karboetoksyfenoksy/-2-hydroksy-3-dwufenylometyloaminopropanu w postaci bezbarwnych kryształów o temperaturze topnienia 143—146° (z etanolu/wody).

Przykład VII. Związek o wzorze 10

Z 20 g /2-metoksy-4-cis-propenylofenoksymetylo/-oksyranu (temperatura wrzenia 148—152°) 0,5 mm Hg i 16,7 g dwufenylometyloaminy otrzymuje się 35 g (87,4% wydajności teoretycznej) chlorowodoru 1-/2-metoksy-4-cis-propenylofenoksy/-2-hydroksy-3-dwufenylometyloaminopropanu w postaci bezbarwnych kryształów o temperaturze topnienia 133—136°.

Przykład VIII. Związek o wzorze 10

Z 30 g /2-metoksy-4-trans-propenylofenoksymetylo/-oksyranu (temperatura topnienia 55—58°) i 24,9 g dwufenylometyloaminy otrzymuje się 46,7 g (78% wydajności teoretycznej) chlorowodoru 1-/2-metoksy-4-trans-propenylofenoksy/-2-hydroksy-3-dwufenylometyloaminopropanu w postaci bezbarwnych kryształów o temperaturze topnienia 129—132° (z izopropanu/eteru).

Przykład IX. Związek o wzorze 11

Z 26,5 g /2-karboetoksy-4-metoksyfenoksymetylo/-oksyranu (temperatura wrzenia 169—170°) 0,05 mm Hg i 19,2 g dwufenylometyloaminy otrzymuje się 44,2 g (89% wydajności teoretycznej) chlo-

rowodoru 1-/2-karboetoksy-4-metoksyfenoksy/-2-hydroksy-3-dwufenylometyloaminopropanu w postaci bezbarwnych kryształów o temperaturze topnienia 120—124°.

Przykład X. Związek o wzorze 12

Z 14,6 g /2-karboetoksy-4-etoksyfenoksymetylo/-oksyranu (temperatura wrzenia 184—188°) 0,7 mm Hg i 10 g dwufenylometyloaminy otrzymuje się 16,4 g (61,4% wydajności teoretycznej) chlorowodoru 1-/2-karboetoksy-4-etoksyfenoksy/-2-hydroksy-3-dwufenylometyloaminopropanu w postaci bezbarwnych kryształów o temperaturze topnienia 182—184°.

Przykład XI. Związek o wzorze 13

Z 21,9 g /-2,4-dwuchloro-fenoksymetylo/-oksyranu (temperatura wrzenia 140—145°) 0,1 mm Hg i 18,3 g dwufenylometyloaminy otrzymuje się 29,4 g (73,1% wydajności teoretycznej) chlorowodoru 1-/2,4-dwuchlorofenoksy/-2-hydroksy-3-dwufenylometyloaminopropanu w postaci bezbarwnych kryształów o temperaturze topnienia 226—228°.

Przykład XII. Związek o wzorze 14

Z 33 g /2-allylo-4-metoksyfenoksymetylo/-oksyranu (temperatura wrzenia 117—122°) 0,05 mm Hg i 27,5 g dwufenylometyloaminy otrzymuje się 55,1 g (83,5% wydajności teoretycznej) chlorowodoru 1-/2-allylo-4-metoksyfenoksy/-2-hydroksy-3-dwufenylometyloaminopropanu w postaci bezbarwnych kryształów o temperaturze topnienia 157—159°.

Przykład XIII. Związek o wzorze 15

Z 33,7 g /2-allylo-4-chlorofenoksymetylo/-oksyranu (temperatura wrzenia 122—124°) 0,07 mm Hg i 27,5 g dwufenylometyloaminy otrzymuje się 44,7 g (67% wydajności teoretycznej) chlorowodoru 1-/2-allylo-4-chlorofenoksy/-2-hydroksy-3-dwufenylometyloaminopropanu w postaci bezbarwnych kryształów o temperaturze topnienia 157—158° (z metanolu/wody).

Przykład XIV. Związek o wzorze 16

Z 14,2 g /2-etoksy-5-n-propylofenoksymetylo/-oksyranu (temperatura wrzenia 148—154°) 0,6 mm Hg, (temperatura topnienia 48—52°) i 11 g dwufenylometyloaminy otrzymuje się 18,8 g (68,7% wydajności teoretycznej) chlorowodoru 1-/2-etoksy-5-n-propylofenoksy/-2-hydroksy-3-dwufenylometyloaminopropanu w postaci bezbarwnych kryształów o temperaturze topnienia 111—113° (z izopropanolu/eteru).

Przykład XV. Związek o wzorze 17

Z 22 g /2-metoksy-5-trans-propenylofenoksymetylo/-oksyranu (temperatura wrzenia 146—151°) 0,3 mm Hg, (temperatura topnienia 58—59°) i 18,3 g dwufenylometyloaminy otrzymuje się 37,9 g (86% wydajności teoretycznej) chlorowodoru 1-/2-metoksy-5-trans-propenylofenoksy/-2-hydroksy-3-dwufenylometyloaminopropanu w postaci bezbarwnych kryształów o temperaturze topnienia 163—165° (z etanolu).

Przykład XVI. Związek o wzorze 18

Z 15,1 g /2-metoksy-5-karboetoksyfenoksymetylo/-oksyranu (temperatura wrzenia 160—167°) 0,25 mm Hg, (temperatura topnienia 61—63° z ligroiny) i 11 g dwufenylometyloaminy otrzymuje się 23,5 g (83% wydajności teoretycznej) chlorowodoru 1-

-/2-metoksy-5-karboetoksyfenoksy/-2-hydroksy-3-dwufenylometyloaminopropanu w postaci bezbarwnych kryształów o temperaturze topnienia 175—177° (z etanolu).

Przykład XVII. Związek o wzorze 19

Z 26,6 g /2-etoksy-5-karboetoksyfenoksymetylo/-oksyranu (temperatura wrzenia 185—188°) 0,6 mm Hg, (temperatura topnienia 40—43°) i 18,3 g dwufenylometyloaminy otrzymuje się 36,3 g (74,7% wydajności teoretycznej) chlorowodoru 1-/2-etoksy-5-karboetoksyfenoksy/-2-hydroksy-3-dwufenylometyloaminopropanu w postaci bezbarwnych kryształów o temperaturze topnienia 185—187° (z etanolu).

Przykład XVIII. Związek o wzorze 20

Z 24 g /2-karboetoksy-5-metoksyfenoksymetylo/-oksyranu (temperatura wrzenia 165—172°) 0,1 mm Hg i 17,4 g dwufenylometyloaminy otrzymuje się 31,2 g (69,6% wydajności teoretycznej) chlorowodoru 1-/2-karboetoksy-5-metoksyfenoksy/-2-hydroksy-3-dwufenylometyloaminopropanu w postaci bezbarwnych kryształów o temperaturze topnienia 167—171° (z izopropanolu).

Przykład XIX. Związek o wzorze 21

Z 15,2 g /2,5-dwuchlorofenoksymetylo/-oksyranu (temperatura wrzenia 133—139°) 0,1 mm Hg, (temperatura topnienia 65—66° z metanolu) i 12,7 g dwufenylometyloaminy otrzymuje się 21,5 g (76,9% wydajności teoretycznej) chlorowodoru 1-/2,5-dwuchlorofenoksy/-2-hydroksy-3-dwufenylometyloaminopropanu w postaci bezbarwnych kryształów o temperaturze topnienia 74—76,5° (z metanolu).

Przykład XX. Związek o wzorze 22

Z 14,3 g /2,5-dwuetoksyfenoksymetylo/-oksyranu (temperatura wrzenia 145—150°) 0,04 mm Hg, (temperatura topnienia 32—34°) i 11 g dwufenylometyloaminy otrzymuje się 23 g (83,7% wydajności teoretycznej) chlorowodoru 1-/2,5-dwuetoksyfenoksy/-2-hydroksy-3-dwufenylometyloaminopropanu w postaci bezbarwnych kryształów o temperaturze topnienia 131—133°.

Przykład XXI. Związek o wzorze 23

Z 33,0 g /2-metoksy-6-allylofenoksymetylo/-oksyranu (temperatura wrzenia 114—121°) 0,05 mm Hg i 27,4 g dwufenylometyloaminy otrzymuje się 48,6 g (73,6% wydajności teoretycznej) chlorowodoru 1-/2-metoksy-6-allylofenoksy/-2-hydroksy-3-dwufenylometyloaminopropanu w postaci bezbarwnych kryształów o temperaturze topnienia 167—170° (z metanolu/wody).

Przykład XXII. Związek o wzorze 24

Z 35,1 g /2-etoksy-6-allylofenoksymetylo/-oksyranu (temperatura wrzenia 120—127°) 0,08 mm Hg i 27,5 g dwufenylometyloaminy otrzymuje się 44,8 g (65,8% wydajności teoretycznej) chlorowodoru 1-/2-etoksy-6-allylofenoksy/-2-hydroksy-3-dwufenylometyloaminopropanu w postaci bezbarwnych kryształów o temperaturze topnienia 136—138° (z izopropanolu/eteru).

Przykład XXIII. Związek o wzorze 25

Z 26,7 g /2,6-dwumetylofenoksymetylo/-oksyranu (temperatura wrzenia 90—94°) 0,07 mm Hg i 27,5 g dwufenylometyloaminy otrzymuje się 43,5 (72,9% wydajności teoretycznej) chlorowodoru 1-/2,6-

-dwumetylofenoksy/-2-hydroksy-3-dwufenylometyloaminopropanu w postaci bezbarwnych kryształów o temperaturze topnienia 161—164° (z izopropanolu).

5 Przykład XXIV. Związek o wzorze 26

Z 17,1 g /2-metylo-6-chlorofenoksymetylo/-oksyranu (temperatura wrzenia 104—113°) 0,5 mm Hg i 15,8 g dwufenylometyloaminy otrzymuje się 30 g (82,8% wydajności teoretycznej) chlorowodoru 1-/2-metylo-6-chlorofenoksy/-2-hydroksy-3-dwufenylometyloaminopropanu w postaci bezbarwnych kryształów o temperaturze topnienia 170—172° (z metanolu/wody).

Przykład XXV. Związek o wzorze 27

15 Z 21,9 g /2,6-dwuchlorofenoksymetylo/-oksyranu (temperatura wrzenia 142—148°) 0,1 mm Hg i 18,3 g dwufenylometyloaminy otrzymuje się 30,1 g (68,7% wydajności teoretycznej) chlorowodoru 1-/2-dwuchlorofenoksy/-2-hydroksy-3-dwufenylometyloaminopropanu w postaci bezbarwnych kryształów o temperaturze topnienia 185—188° (z metanolu/wody).

Przykład XXVI. Związek o wzorze 28

23 Z 24,1 g /3,4-dwuchlorofenoksymetylo/-oksyranu (temperatura wrzenia 145—150°) 0,1 mm Hg, (temperatura topnienia 42—43° z metanolu) i 20,1 g dwufenylometyloaminy otrzymuje się 38,1 g 1-/3,4-dwuchlorofenoksy/-2-hydroksy-3-dwufenylometyloaminopropanu, który podczas odparowywania 30 roztworu reakcyjnego wykrystalizowuje jako wolna zasada z wydajnością 86,1% wydajności teoretycznej w postaci bezbarwnych kryształów o temperaturze topnienia 114—115° (z metanolu).

Przykład XXVII. Związek o wzorze 29

35 Z 38,4 g /3-metylo-5-etylofenoksymetylo/-oksyranu (temperatura wrzenia 115—120°) 0,1 mm Hg i 36,6 g dwufenylometyloaminy otrzymuje się 70,5 g (85,6% wydajności teoretycznej) chlorowodoru 1-/3-metylo-5-etylofenoksy/-2-hydroksy-3-dwufenylometyloaminopropanu w postaci bezbarwnych kryształów o temperaturze topnienia 142,5—145,5° (z metanolu/wody).

Przykład XXVIII. Związek o wzorze 30

45 Z 76,2 g /2-etoksy-5-trans-propenylofenoksymetylo/-oksyranu i 59 g 9-aminofluorenu otrzymuje się 93,4 g (69,1% wydajności teoretycznej) 1-/2-etoksy-5-trans-propenylofenoksy/-2-hydroksy-3-/9-fluorenyloamino/-propanu, który podczas oziębiania roztworu reakcyjnego wykrystalizowuje jako wolna zasada w postaci bezbarwnych kryształów o temperaturze topnienia 119—121° (z izopropanolu).

Przykład XXIX. Związek o wzorze 31

55 Z 22,2 g /2-metoksy-4-n-propylofenoksymetylo/-oksyranu i 18,1 g 9-aminofluorenu otrzymuje się 27,8 g (69% wydajności teoretycznej) 1-/2-metoksy-4-n-propylofenoksy/-2-hydroksy-3-/9-fluorenyloamino/-propanu o temperaturze topnienia 85—88°.

60 Przykład XXX. Związek o wzorze 32

Z 22 g /2-metoksy-4-allylofenoksymetylo/-oksyranu i 18,1 g 9-aminofluorenu otrzymuje się 30,3 g (75,4% wydajności teoretycznej) 1-/2-metoksy-4-allylofenoksy/-2-hydroksy-3-/9-fluorenyloamino/-propanu o temperaturze topnienia 120—122°.

Przykład XXXI. Związek o wzorze 33

Z 21,9 g /3,4-dwuchlorofenoksymetylo/-oksyranu i 18,1 g 9-aminofluorenu otrzymuje się 35,4 g (81,1% wydajności teoretycznej) 1-/3,4-dwuchlorofenoksy/-2-hydroksy-3-/9-fluorenyloamino/-propanu o temperaturze topnienia 156—159°.

Przykład XXXII. Związek o wzorze 34

Z 21,9 g /2,5-dwuchlorofenoksymetylo/-oksyranu i 18,1 g 9-aminofluorenu otrzymuje się 34 g (77,9% wydajności teoretycznej) 1-/2,5-dwuchlorofenoksy/-2-hydroksy-3-/9-fluorenyloamino/-propanu o temperaturze topnienia 93—95°.

Przykład XXXIII. Do 17,8 g 4-trans-propenyloguetolu wprowadza się 200 ml epichlorohydryny i 0,5 ml piperydyny i następnie ogrzewa mieszaninę w ciągu 10 godzin do temperatury 100°. Następnie nadmiar epichlorohydryny oddestylowuje się pod obniżonym ciśnieniem, a pozostałość rozpuszcza w 50 ml izopropanolu. Po dodaniu 18,3 g dwufenylometyloaminy i 30 g węglanu potasu ogrzewa się mieszaninę w ciągu 10 godzin w autoklawie w temperaturze 120°.

Po zakończeniu reakcji odsysa się nieorganiczne sole, a uzyskany roztwór zakwasza się wobec Kongo eterowym roztworem kwasu solnego, przy czym krystalizuje chlorowodorek 1-/2-etoksy-5-trans-propenylofenoksy/-2-hydroksy-3-dwufenyloaminopropanu, który po przekrystalizowaniu z mieszaniny metanol/woda topnieje w temperaturze 145—146° i jest identyczny z produktem według przykładu I. Otrzymuje się 16,3 g (35,9% wydajności teoretycznej) produktu w postaci bezbarwnych kryształów.

Postępując według sposobu opisanego w przykładzie XXXIII można otrzymać również następujące związki:

Przykład XXXIV. Z 17,8 g 4-trans-propenyloguetolu, 200 ml epichlorohydryny, 0,5 g piperydyny i 18,1 g 9-aminofluorenu otrzymuje się 12,4 g (29,8% wydajności teoretycznej) 1-/2-etoksy-5-propenylofenoksy/-2-hydroksy-3-/9-fluorenyloamino/-propanu, który wykryształizowuje na zimno z otrzymanego roztworu reakcyjnego w postaci bezbarwnych kryształów o temperaturze topnienia 119—121°C identycznych z produktem, opisanym w przykładzie XXVIII.

Przykład XXXV. Z 16,4 g eugenolu, 200 ml epichlorohydryny, 0,5 g piperydyny i 18,3 g dwufenylometyloaminy otrzymuje się 10,9 g (24,8% wydajności teoretycznej) chlorowodoru 1-/2-me-

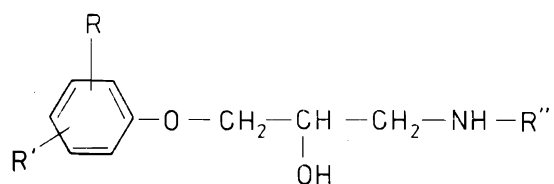
toksy-4-allylofenoksy/-2-hydroksy-3-dwufenyloaminoaminoopropanu w postaci bezbarwnych kryształów o temperaturze topnienia 143°, identycznych z produktem opisanym w przykładzie IV.

Przykład XXXVI. Z 16,6 g 2-metoksy-4-n-propylofenolu, 200 ml epichlorohydryny, 0,5 g piperydyny i 18,3 g dwufenylometyloaminy otrzymuje się 13,3 g (30,1% wydajności teoretycznej) chlorowodoru 1-/2-metoksy-4-n-propylofenoksy/-2-hydroksy-3-dwufenylometyloaminopropanu w postaci bezbarwnych kryształów o temperaturze topnienia 108—110°, identycznych z produktem opisanym w przykładzie III.

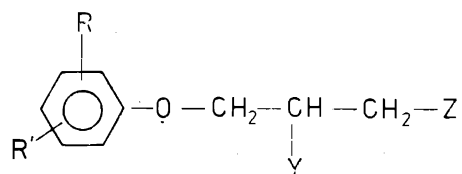
Przykład XXXVII. Z 16,3 g 3,4-dwuchlorofenolu, 200 ml epichlorohydryny, 0,5 ml piperydyny i 18,3 g dwufenylometyloaminy otrzymuje się 10,5 g (26,1% wydajności teoretycznej) chlorowodoru 1-/3,4-dwuchlorofenoksy/-2-hydroksy-3-dwufenylometyloaminopropanu w postaci bezbarwnych kryształów o temperaturze topnienia 180—184°. Ze związku tego można otrzymać wolną zasadę o temperaturze topnienia 114—115°, identyczną z produktem, opisanym w przykładzie XXVI.

Zastrzeżenie patentowe

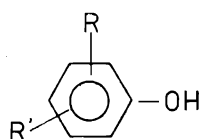
Sposób wytwarzania nowych dwupodstawionych eterów fenolowych 3-amino-2-hydroksypropanu o wzorze 1, w którym R i R' oznaczają rodniki alkilowe, alkenylowe, grupy alkoksylowe, karbalkoksylowe lub atomy chloru, a R'' oznacza grupę dwufenylometylową lub fluorenylową, **znamienny** tym, że związki o wzorze 2, w którym R i R' mają znaczenie wyżej podane, Y oznacza grupę hydroksylową, a Z oznacza zdolną do reakcji zestryfikowaną grupę hydroksylową, albo Y i Z razem tworzą grupę epoksydową, poddaje się reakcji z dwufenylometyloaminą lub fluorenyloaminą, przy czym jako reaktywną zestryfikowaną grupę hydroksylową stosuje się zwłaszcza grupę hydroksylową zestryfikowaną mocnym kwasem nieorganicznym lub organicznym, takim jak kwas chlorowcowodorowy, zwłaszcza kwas chlorowodorowy, kwas bromowodorowy lub kwas jodowodorowy, kwas siarkowy albo mocny organiczny kwas sulfonowy, zwłaszcza mocny alifatyczny lub aromatyczny kwas sulfonowy, taki jak kwas metanosulfonowy, benzenosulfonowy, 4-bromobenzenosulfonowy lub 4-toluenosulfonowy, a więc Z ko-



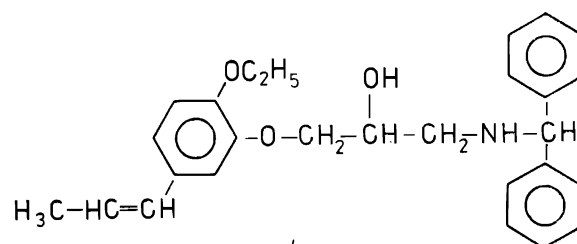
WZÓR 1



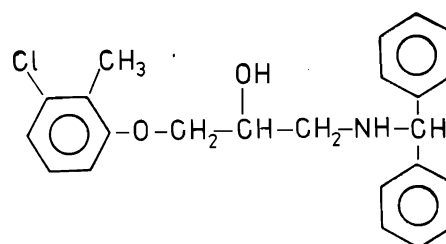
WZÓR 2



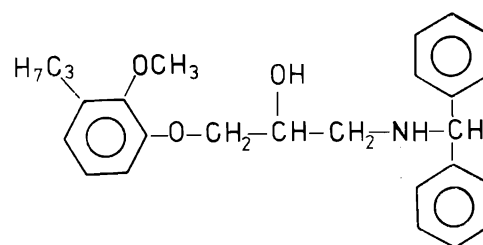
WZÓR 3



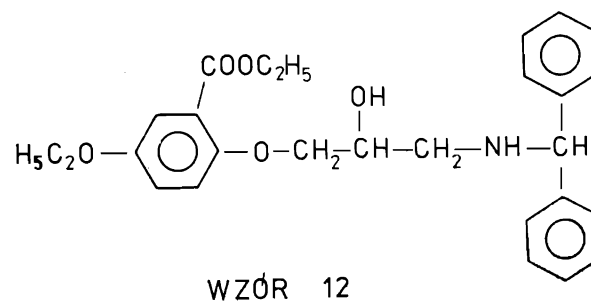
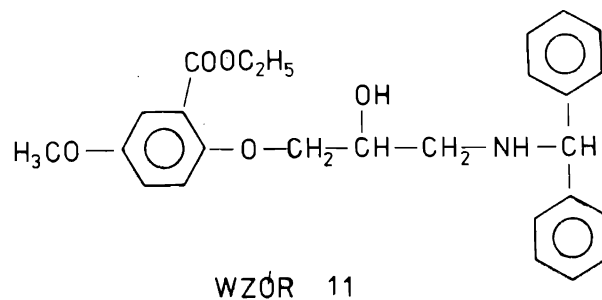
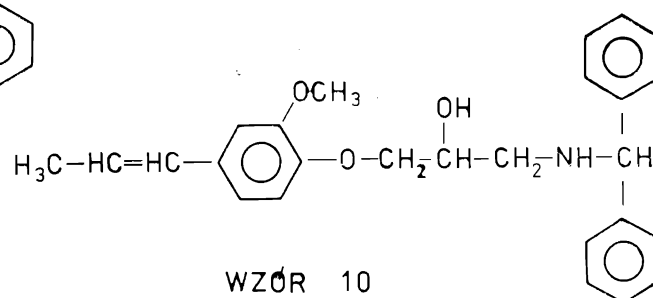
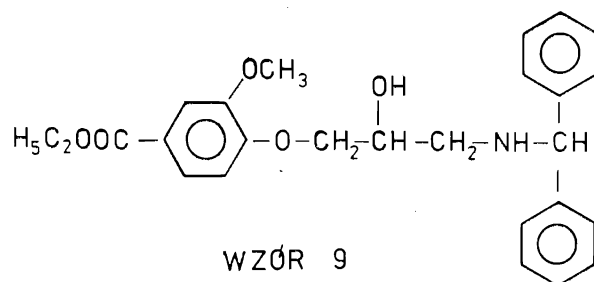
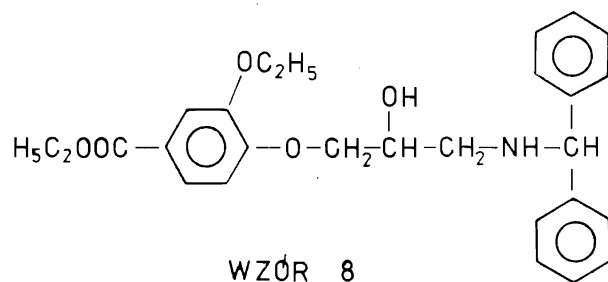
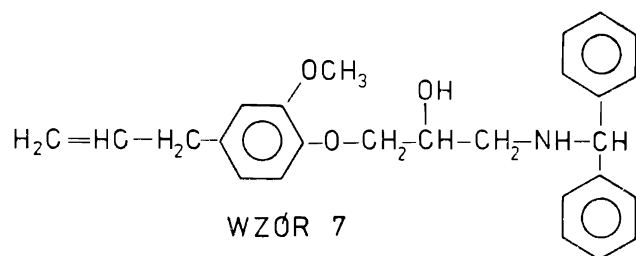
WZÓR 4

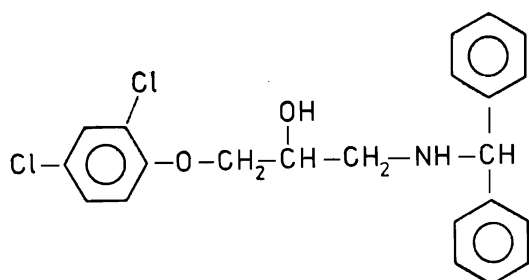


WZÓR 5

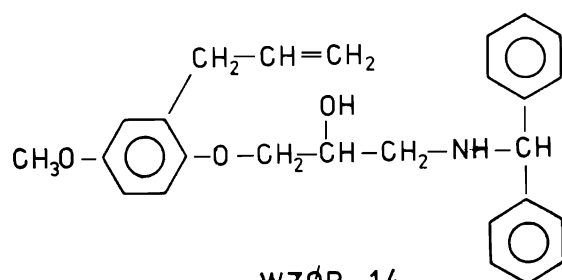


WZÓR 6

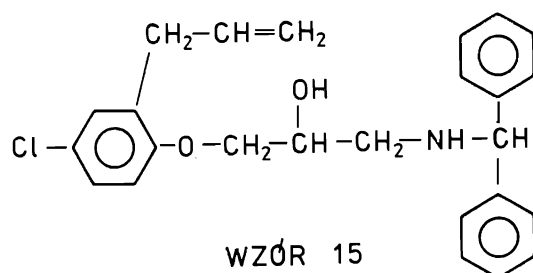




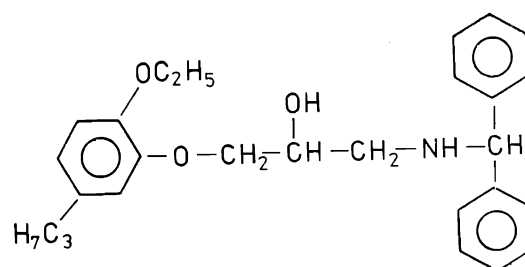
WZÓR 13



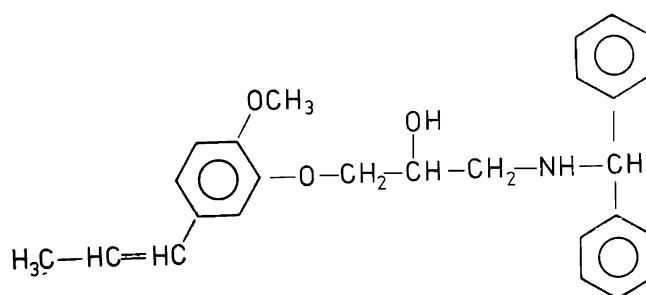
WZÓR 14



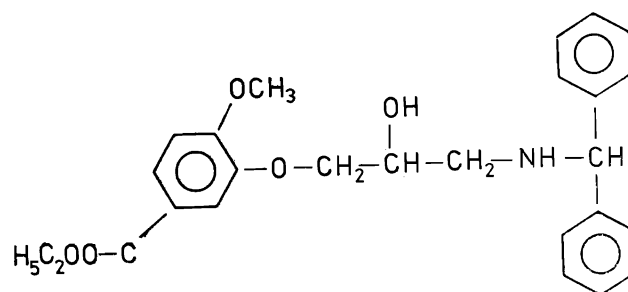
WZÓR 15



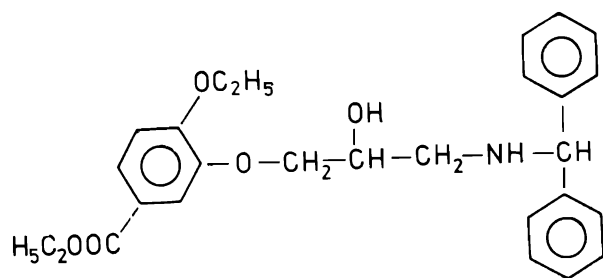
WZÓR 16



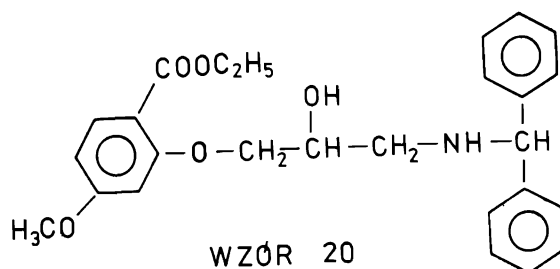
WZÓR 17



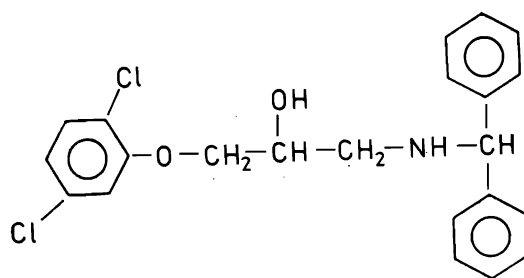
WZÓR 18



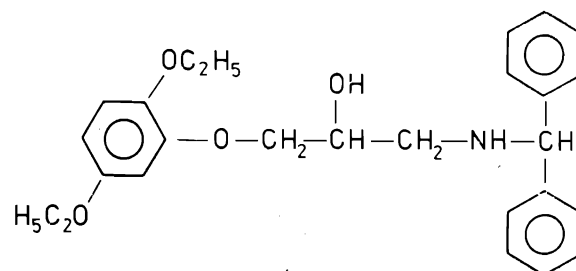
WZÓR 19



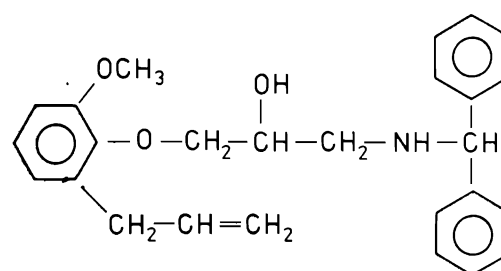
WZÓR 20



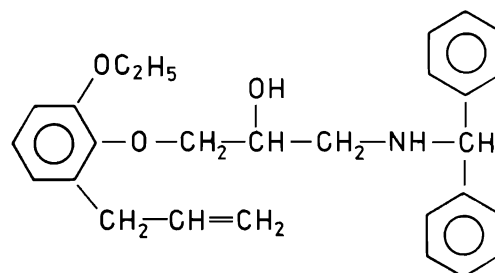
WZÓR 21



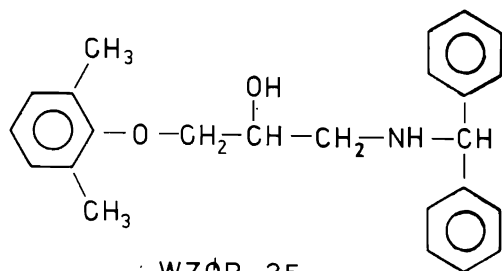
WZÓR 22



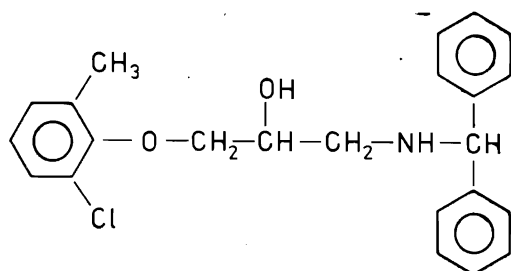
WZÓR 23



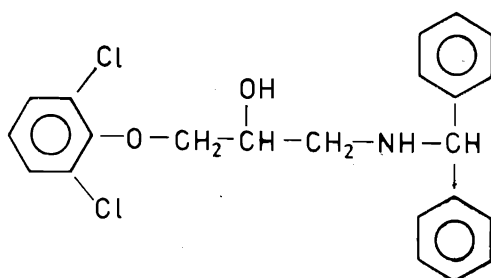
WZÓR 24



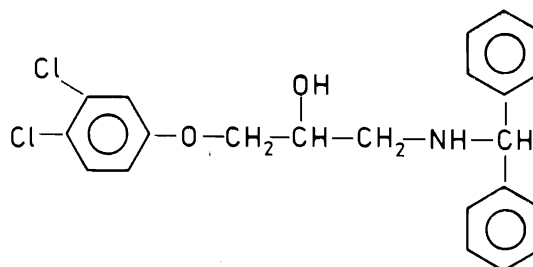
WZÓR 25



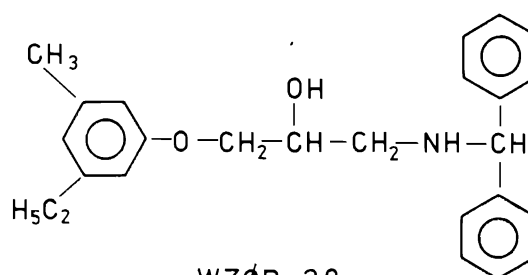
WZÓR 26



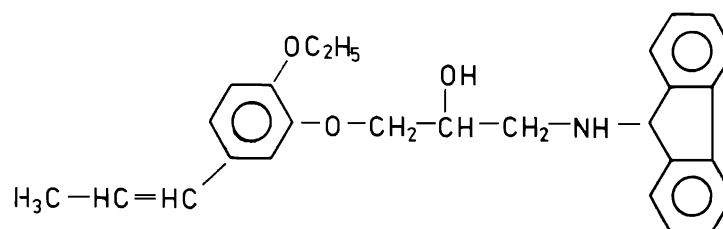
WZÓR 27



WZÓR 28

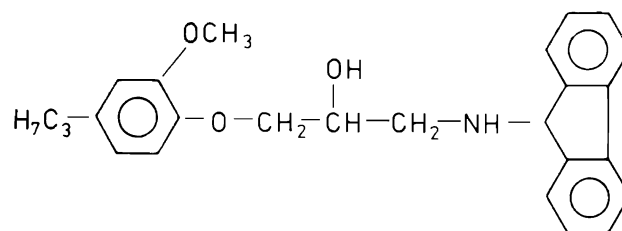


WZÓR 29

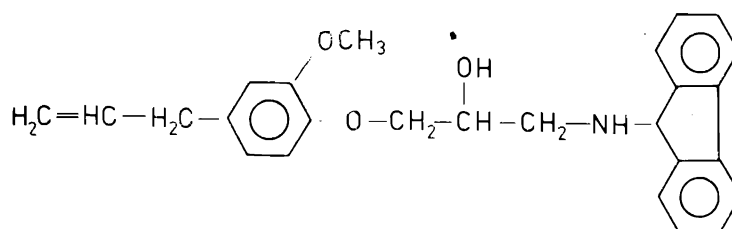


WZÓR 30

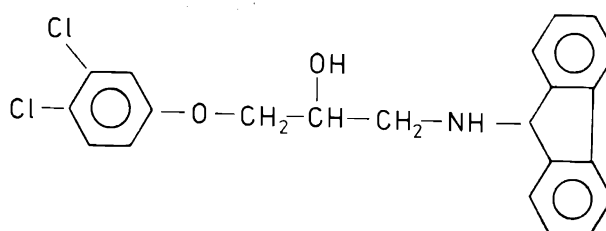
110 007



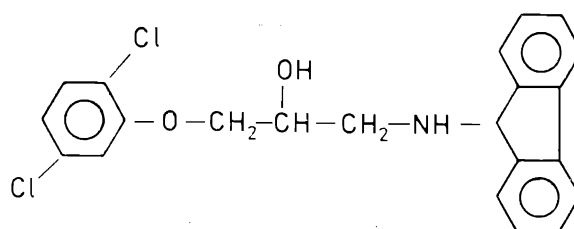
WZOR 31



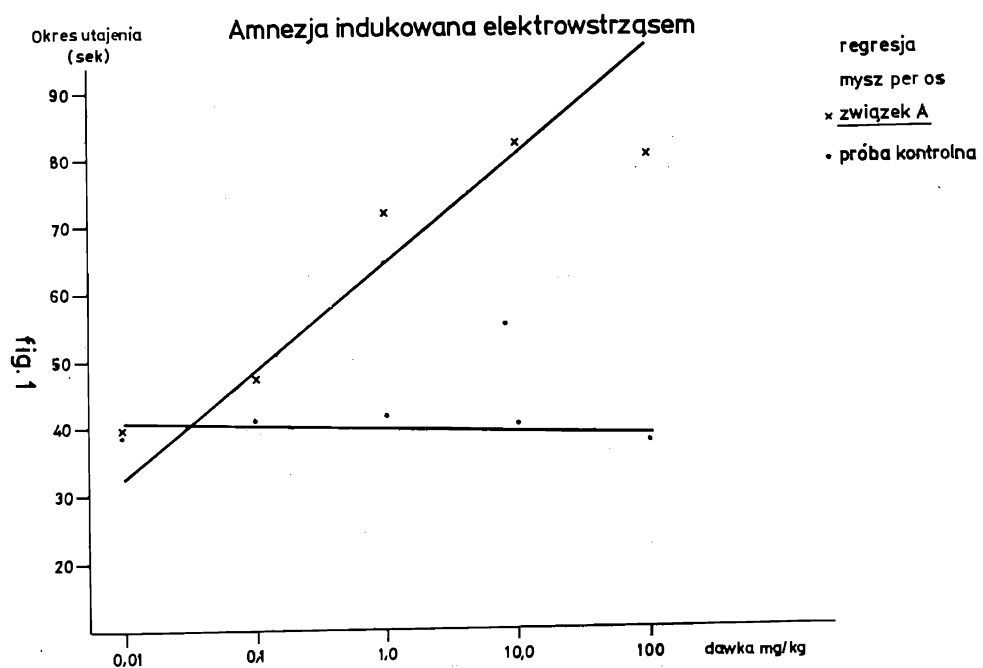
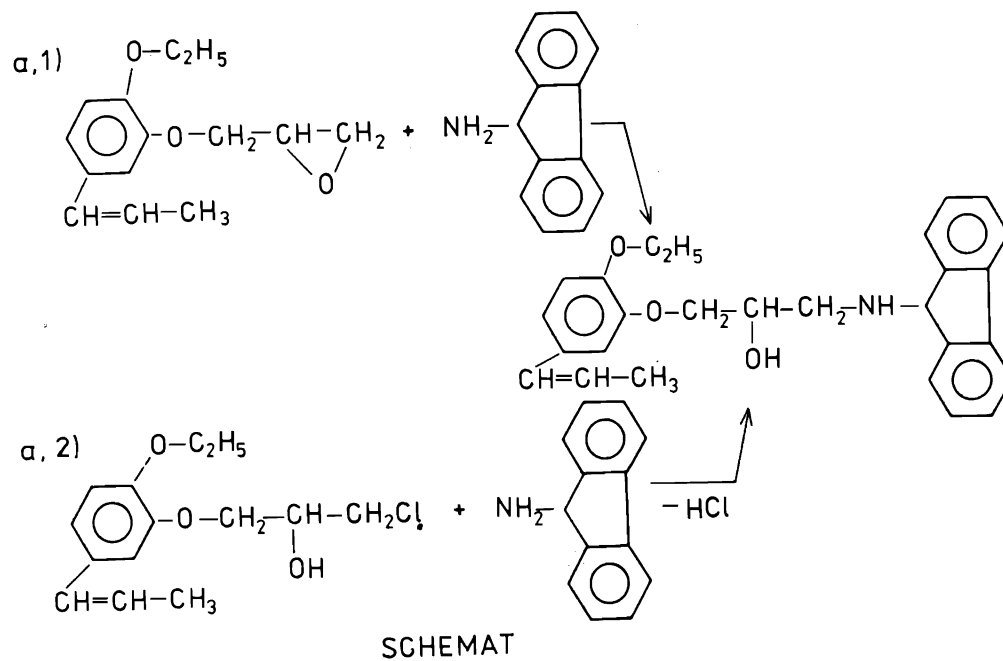
WZOR 32

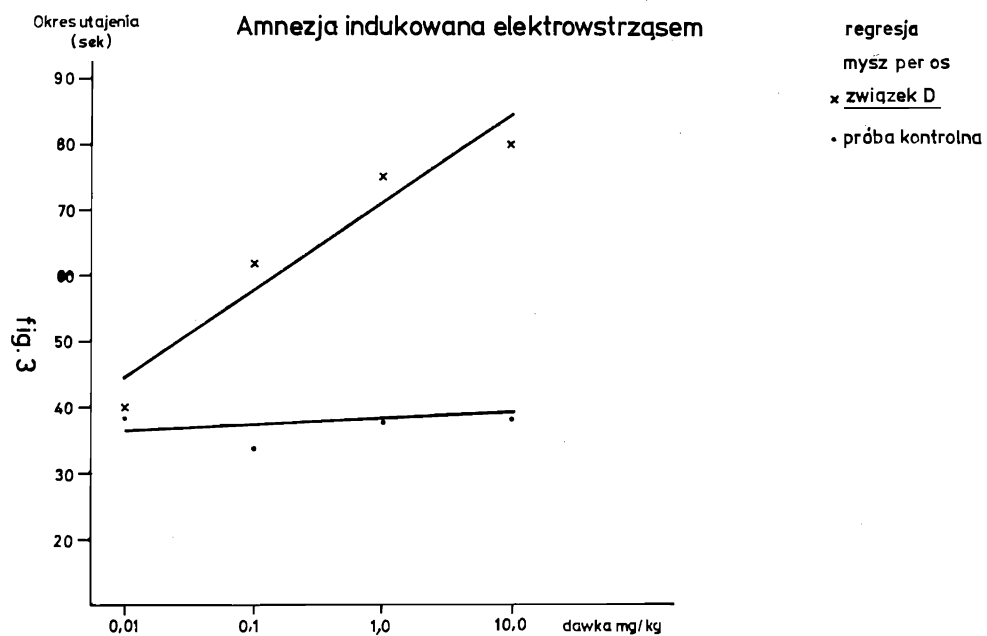
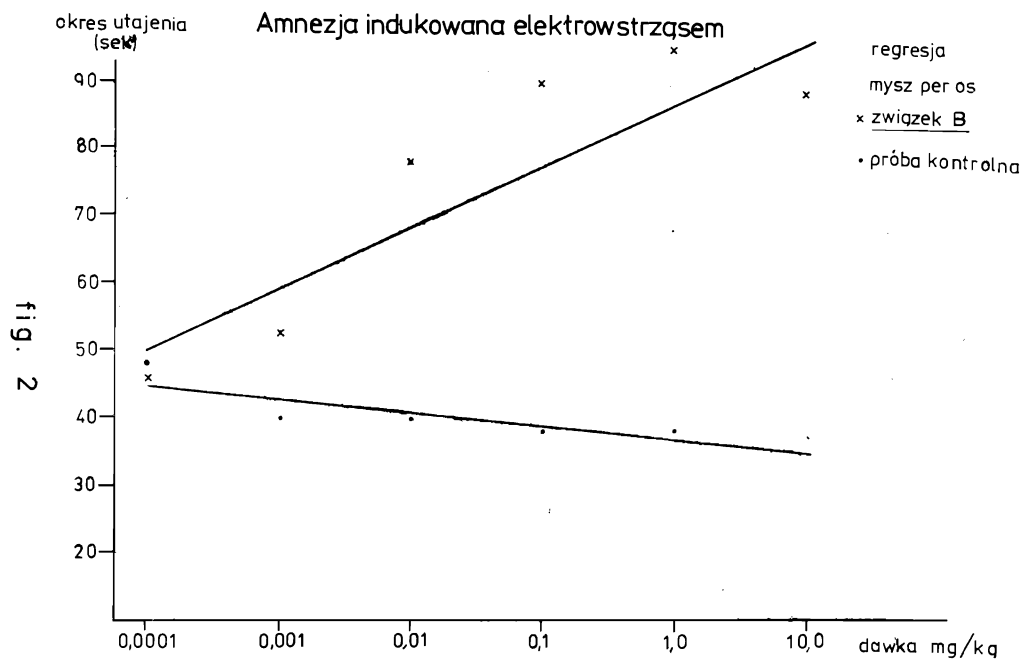


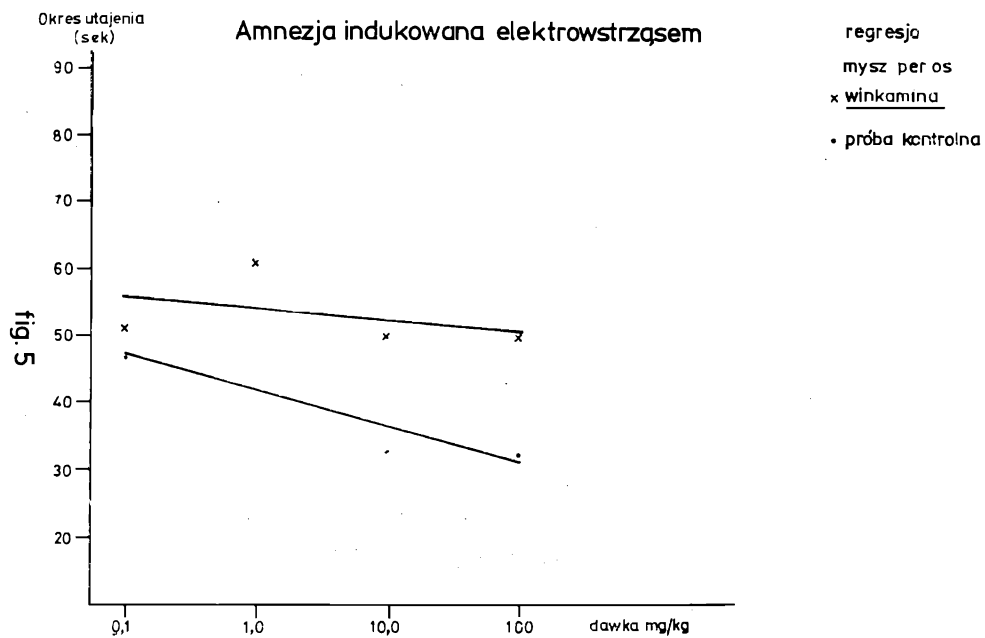
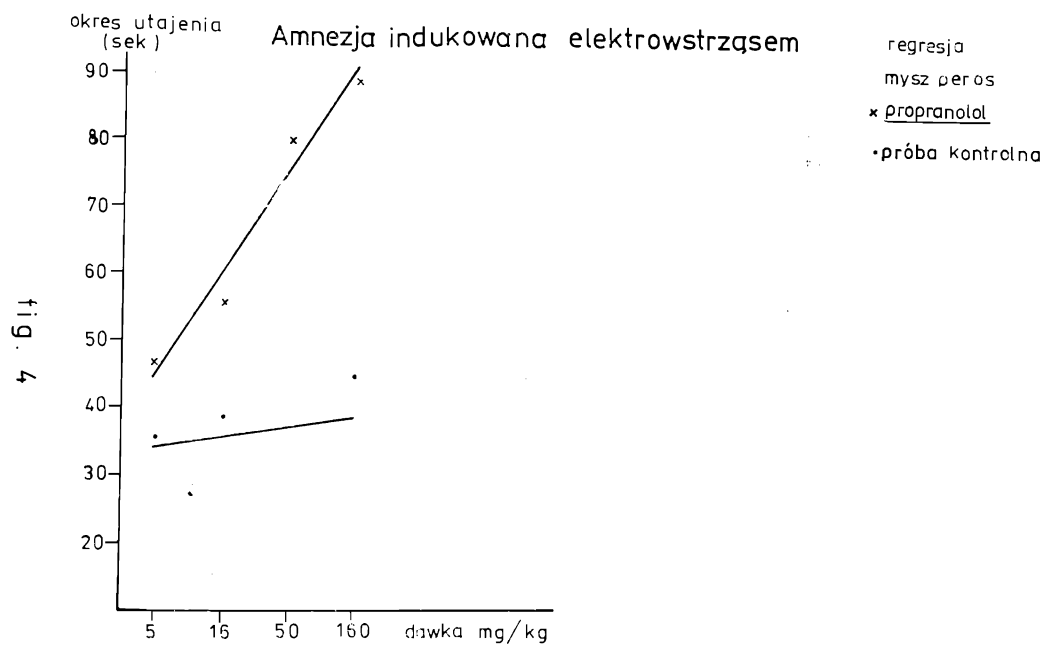
WZOR 33



WZOR 34







Związek A , pies dożylnie (analgezia fentanylowa)

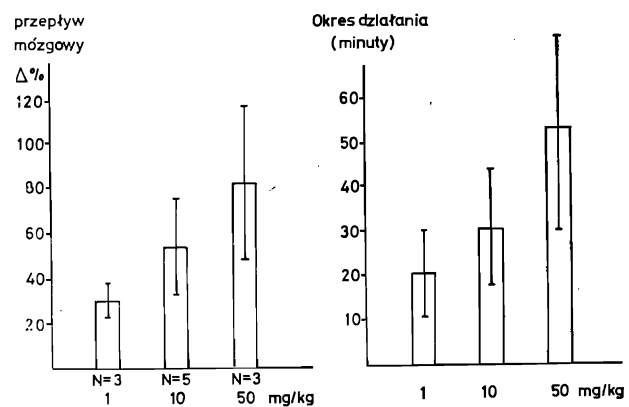


fig. 6

Bencyclan , pies dożylnie (analgezia fentanylowa)

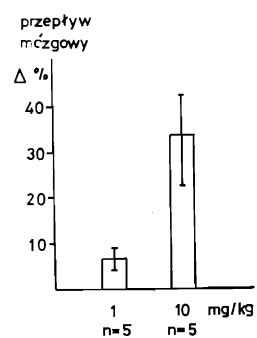


fig. 7