

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

53817

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 09. XII. 1963 (P 103 217)

Pierwszeństwo: 19. VII. 1963 dla zastrz. 1—14
13. XI. 1963 dla zastrz. 15—23
Wielka Brytania

Opublikowano: 30. VIII. 1967

Kl. 12 q, 32/21

MKP C 07 **CS/k**

UKD

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

Sposób wytwarzania pochodnych alkanoloaminy o działaniu leczniczym

1

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania pochodnych alkanoloaminy, wykazujących beta-adrenergiczne działanie blokujące i służących dzięki temu do leczenia i zapobiegania chorobie naczyń wieńcowych.

Pewne pochodne 1-amino-3-fenoksypropanolu-8 i ich analogi fenylotiolowe są znane. Należą do nich na przykład:

- 1-(chlorofenoksy)-3-(1-metylo-2-fenylometyloamino)-propanol-2
- 1-(2,6-dwumetylofenoksy)-3-izopropyloamino-propanol-2
- 1-(4-III-rzęd.-amylofenoksy)-3-izobutyloamino-propanol-2
- 1-(4-III-rzęd.-amylofenoksy)-3-izoamyloamino-propanol-2
- 1-(4-III-rzęd.-amylofenoksy)-3-izopropyloamino-propanol-2
- 1-(4-III-rzęd.-butylofenoksy)-3-izoamyloamino-propanol-2
- 1-(4-chlorofenoksy)-3-izoamyloamino-propanol-2
- 1-(3,5-dwumetylofenoksy)-3-O-metylobenzylamino-propanol-2
- 1-(3-toliloksy)-3-2-hydroksy-1-metyloetyloamino-propanol-2
- 1-(3,5-dwumetylofenoksy)-3-cyklopentylamino-propanol-2
- 1-(2,6-dwumetylofenoksy)-3-O-metylobenzylamino-propanol-2

2

- 1-(4-toliloksy)-3-2-hydroksy-1-metyloetyloamino-propanol-2
- i 1-(2,6-dwumetylofenoksy)-3-cyklopentylamino-propanol-2.

- 5 Sposób według wynalazku obejmuje wytwarzanie nowych, nieznanych dotąd związków, pochodnych alkanoloaminy, o ogólnym wzorze 1, w którym X
- 10 oznacza atom tlenu, R¹ oznacza atom wodoru lub rodnik alkilowy o nie więcej niż 5 atomach węgla, R² oznacza rodnik alkilowy o rozgałęzionym łańcuchu lub rodnik hydroksyalkilowy o nie więcej niż 10 atomach węgla, albo rodnik alkilowy o nie więcej niż 10 atomach węgla podstawiony rodnikiem alkoksylowym o nie więcej niż 5 atomach
- 15 węgla, albo rodnik cykloalkilowy lub alkenylowy o nie więcej niż 5 atomach węgla, albo rodnik aralkilowy o rozgałęzionym łańcuchu i nie więcej niż 10 atomach węgla, który ewentualnie może być podstawiony jednym lub więcej atomami chlo-
- 20 rowca, rodnikami hydroksylowymi lub alkoksylowymi o nie więcej niż 5 atomach węgla, R³ i R⁴ oznaczają atom wodoru lub rodnik alkilowy o nie więcej niż 5 atomach węgla, a pierścień benzenowy A posiada w położeniu tylko 3 lub 4 jeden podstaw-
- 25 nik jak atom chlorowca, grupę hydroksylową lub nitrową, chlorowcoalkilową zawierającą nie więcej niż 5 atomów węgla, albo rodnik alkilowy, alkoksylowy, alkanoilowy, aralkanoilowy, aroilowy, aryłowy, arylooksylowy, aryliotiolowy, arylosulfonyłowy, aralkilowy lub alkenylowy, przy czym każdy z tych

rodników zawiera nie więcej niż 10 atomów węgla, albo pierścień benzenowy A posiada tylko w położeniu 2 jeden podstawnik jak grupę hydroksylową lub alkanoilową, aralkanoilową, aroilową, aryłową, aryloksylową, aryliotiolową, arylosulfonową, przy czym każda z nich zawiera nie więcej niż 10 atomów węgla, albo pierścień benzenowy A posiada dwa, trzy, cztery lub pięć podstawników o znaczeniu określonym dla pojedynczego podstawnika w położeniu tylko 3 lub tylko 4.

Odpowiednimi wartościami dla R^1 , jeśli oznacza on rodnik alkilowy, może być np. metyl, etyl lub izopropyl.

Jeśli R^2 oznacza rodnik alkilowy o rozgałęzionym łańcuchu lub rodnik hydroksyalkilowy, to może nim być np. izopropyl, izobutyl, II-rzęd. butyl, III-rzęd. butyl, lub 1-metylooktyl; R^2 może być dalej rodnikiem alkilowym, podstawionym rodnikiem metoksyłowym lub n-propoksyłowym, albo podstawionym rodnikiem aralkilowym. Przykładami wartości R^2 są rodniki: 2-hydroksylowy, 1-dwumetyloetyłowy, 2-n-propoksyetyłowy, benzylowy, 1-metylo-3-fenylpropyloowy lub 4-metoksybenzylowy. Jako rodnik cykloalkilowy R^2 może oznaczać rodnik cyklopentylowy. Jako rodnik alkenylowy R^2 może oznaczać rodnik alilowy.

Jeśli R^3 i R^4 oznaczają rodniki alkilowe, to mogą one oznaczać na przykład rodniki metylowe.

Jako podstawniki pierścienia benzenowego A bierze się pod uwagę z chlorowców: fluor, chlor, brom i jod, z rodników alkilowych, alkilotiolowych i alkoksylowych np. metylowy, etylowy, izopropylowy, III-rzęd. butylowy, III-rzęd. amylowy, metoksyłowy, etoksyłowy, n-butoksyłowy, lub grupę metylo, z rodników acylowych np. acetylowy lub benzoylowy, z chlorowcoalkilowych np. trójfluorometylowy, a z innych np. fenylowy, fenoksyłowy, 4-toliloksyłowy, fenylotiolowy, fenylsulfonowy, anilinowy, benzylowy, benzylksylowy itd.

Jako przykłady nowych pochodnych alkanoloamin otrzymanych sposobem według wynalazku można wymienić następujące związki:

- 1-(3-toliloksy)-3-izopropylamino-propanol-2
- 1-(4-toliloksy)-3-izopropylamino-propanol-2
- 1-(2,3-dwumetylofenoksy)-3-izopropylamino-propanol-2 oraz
- 1-(2,4-dwumetylofenoksy)-, 1-(3,4-dwumetylofenoksy)-,
- 1-(3,5-dwumetylofenoksy)-, 1-(3-etylo-5-metylofenoksy)-,
- 1-(3-chlorofenoksy)-, 1-(2,3-dwuchlorofenoksy)-,
- 1-(3,5-dwuchlorofenoksy)-, 1-(2,4,5-trójchlorofenoksy)-,
- 1-(3-fluorofenoksy)-, 1-(4-chloro-3-metylofenoksy)-,
- 1-(3-metoksyfenoksy)-, 1-(2-hydroksyfenoksy)-,
- 1-(3-nitrofenoksy)-, 1-(3-trójfluorometylofenoksy)-,
- 1-(2-fenylfenoksy)-, 1-(2-fenoksyfenoksy)-,
- 1-(3-fenoksyfenoksy)-, 1-(2-benzoylo-5-metoksyfenoksy)-,
- 1-(4-anilinofenoksy)- i 1-[2-(4-toliloksy)-fenoksy]-3-izopropylamino-propanol-2, jak również
- 1-(3,5-dwumetylofenoksy)-3-(1-metylo-3-fenylpropylamino)-propanol-2, 1-(2-hydroksy-1,1-dwu-

metyloamino)-3-(3-toliloksy)-propanol-2 i 1-III-rzęd. butylamino-3-(3-toliloksy)-propanol-2 oraz sole wyżej wymienionych związków. Korzystne właściwości posiadają następujące związki:

- 1-(3-toliloksy)-, 1-(3,5-dwumetylofenoksy)-, 1-(3-chlorofenoksy)-, 1-(2,3-dwuchlorofenoksy)-, 1-(3,5-dwuchlorofenoksy)-, 1-(2-fenoksyfenoksy)- i 1-[(2-(4-toliloksy)-fenoksy]-3-izopropylamino-propanol-2 oraz 1-(3,5-dwumetylofenoksy)-3-(1-metylo-3-fenylpropylamino)-propanol-2 i 1-III-rzęd. butylamino-3-(3-toliloksy)-propanol-2 jak również sole tych związków.

Otrzymane sposobem według wynalazku związki o wzorze 1 można przeprowadzić w sole addycyjne z kwasami, np. w sole kwasów nieorganicznych, takie jak chlorowodorki, bromowodorki, fosforany lub siarczany, albo sole kwasów organicznych, takie jak szczawiany, mleczańskie, winiany, octany, salicylany, cytryniany, benzoesany, beta-naftoesany, adypiniany lub 1,1'-metyleno-bis-(2-hydroksy-3-naftoesany), wreszcie sole — pochodne kwasowych żywic syntetycznych, np. sulfonowanych żywic polistyrenowych. Stosunkowo słabo rozpuszczalne sole, takie jak 1,1'-metyleno-bis-(2-hydroksy-3-naftoesany) mają tę zaletę, że przedłużają czas utrzymania odpowiedniego stężenia leku we krwi.

Według wynalazku nowe pochodne alkanoloaminy o wzorze 1 wytwarza się na drodze reakcji związku o wzorze 2 lub 3, w których A, X, R^3 i R^4 mają wyżej podane znaczenia, a Z oznacza atom chlorowca, korzystnie chlor lub brom, z aminą o wzorze NHR^1R^2 , w którym R^1 i R^2 mają wyżej podane znaczenie. Reakcję tę można dogodnie przyspieszyć przez zastosowanie ogrzewania i prowadzi się ją w środowisku obojętnego rozcieńczalnika lub rozpuszczalnika np. etanolu.

Odmiana sposobu wytwarzania pochodnych alkanoloamin o wzorze 1, polega na tym, że związek o wzorze 4, w którym A i X mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze 7 lub związkiem o wzorze 8, w których R^1 , R^2 , R^3 , R^4 i Z mają podane wyżej znaczenie.

Reakcję tę prowadzi się dogodnie w obecności czynnika wiążącego kwas, albo jako substancję wyjściową stosuje się sól metalu alkalicznego reagenta fenolowego o wzorze 4, np. sól sodową lub potasową.

Inna odmiana sposobu wytwarzania pochodnych alkanoloamin o wzorze 1, polega na prowadzeniu hydrogenolizy związku o wzorze 5, w którym R^2 , R^3 , R^4 , A i X mają wyżej podane znaczenia, zaś R^5 oznacza rodnik dający się hydrogenalizować, a R^6 oznacza rodnik karbonyłowy $-CO-$, rodnik hydroksymetylenowy $-CHOH-$ lub rodnik o wzorze $CHOR^7$, w którym R^7 oznacza rodnik dający się hydrogenalizować albo R^5 ma to samo znaczenie co R^1 , a R^6 oznacza grupę o wzorze $CHOR^7$, gdzie R^7 ma uprzednio podane znaczenie.

Jeżeli w produkcie wyjściowym R^5 oznacza rodnik dający się hydrogenalizować, to R^1 w produkcie końcowym oznacza atom wodoru.

Odpowiednim rodnikiem dla R^7 i R^5 w przypadku gdy oznaczają rodniki dające się hydrogenalizować jest np. rodnik benzylowy.

Hydrogenolizę prowadzi się na przykład drogą katalitycznego uwodorniania w obecności katalizatora, np. palladu osadzonego na węglu drzewnym i w środowisku obojętnego rozcieńczalnika lub rozpuszczalnika, np. w etanolu.

Według innej odmiany sposobu według wynalazku pochodne alkanoloaminy o wzorze 1, w którym X oznacza atom tlenu, R¹ oznacza atom wodoru, a R² rodnik o wzorze -CHR⁸R⁹, w którym R⁸ oznacza atom wodoru, a R⁹ oznacza rodnik alkilowy o rozgałęzionym łańcuchu, hydroksyalkilowy o rozgałęzionym łańcuchu, rodnik alkoksyalkilowy lub aralkilowy o rozgałęzionym łańcuchu; albo R⁸ oznacza rodnik alkilowy zaś R⁹ rodnik alkilowy, hydroksyalkilowy lub aralkilowy, taki aby rodnik -CHR⁸R⁹ miał wartość mieszczącą się w ramach R² według znaczenia podanego przy wzorze 1, wytwarza się na drodze reakcji związku aminowego o wzorze 6, w którym R³, R⁴ i A mają wyżej podane znaczenie, ze związkiem o wzorze R³.CO.R⁹, w którym R⁸ i R⁹ mają wyżej podane znaczenie, przy czym reakcję prowadzi się w warunkach redukcyjnych.

Odpowiednie warunki redukcyjne zachowuje się przez prowadzenie reakcji w obecności wodoru i katalizatora uwodornienia, np. platyny, w środowisku rozcieńczalnika lub rozpuszczalnika np. etanolu i/albo w przypadku gdy stosuje się jako substancję wyjściową związek karbonylowy, w którym R⁸ oznacza rodnik alkilowy, w nadmiarze tego związku karbonylowego. Warunki takie zachowuje się również przez prowadzenie reakcji w obecności borowodoru metalu alkalicznego, np. borowodoru sodowego, w środowisku obojętnego rozpuszczalnika lub rozcieńczalnika, np. w wodnym roztworze metanolu i/albo w nadmiarze związku karbonylowego stosowanego jako substancja wyjściowa.

Stosowane jako substancje wyjściowe aminopochodne wytwarza się in situ, na przykład przez redukcję odpowiedniego alfa-dwuazoketonu, alfa-azydoketonu, alfa-hydroksyiminoketonu, alfa-nitroketonu, alfa-nitroalkoholu, cyjanohydryny lub cyjanku acylu.

Według jeszcze innej odmiany sposobu według wynalazku wytwarza się pochodne alkanoloaminy o wzorze 1, w których pierścień benzenowy A zawiera podstawnik hydroksylowy i może ewentualnie zawierać dalsze podstawniki, na drodze hydrogenolizy związków o wzorze 1, w którym R¹, R², R³, R⁴ i X mają wyżej podane znaczenie, zaś pierścień benzenowy A zawiera podstawnik o wzorze -OR⁷, w którym R⁷ ma znaczenie wyżej podane, korzystnie benzyl, przy czym pierścień benzenowy A może zawierać dalsze podstawniki.

Hydrogenolizę prowadzi się na przykład na drodze katalitycznego uwodornienia w obecności katalizatora, np. palladu osadzonego na węglu drzewnym, w środowisku obojętnego rozcieńczalnika lub rozpuszczalnika, np. etanolu.

Związki wytworzone sposobem według wynalazku można ewentualnie, przeprowadzać w estry. Estrы związków o wzorze 1 wytwarza się przez poddanie odpowiedniej alkanoloaminy lub jej soli reakcji z czynnikiem acylującym, którym może

być halogenek lub bezwodnik nasyconego lub nienasyconego kwasu karboksylowego, alifatycznego, lub aromatycznego, np. bezwodnik octowy lub chlorek benzoilu. Acylowanie prowadzi się w środowisku rozcieńczalnika lub rozpuszczalnika, którym w przypadku stosowania jako środka acylującego bezwodnika kwasowego może być dogodnie kwas, którego z kolei pochodną jest stosowany bezwodnik.

Według ostatniej odmiany sposobu według wynalazku pochodne alkanoloaminy o wzorze 1, w którym pierścień A zawiera podstawnik arylosulfonylowy, wytwarza się przez utlenianie związku o wzorze 9, w którym R¹, R², R³, i R⁴ mają znaczenie podane przy wzorze 1, zaś pierścień benzenowy A posiada podstawnik aryliolowy.

Reakcję prowadzi się stosując jakikolwiek czynnik utleniający na przykład nadtlenek wodoru.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku można stosować jako preparaty farmaceutyczne w postaci tabletek, kapsulek, wodnych lub olejowych roztworów, wodnych lub olejowych zawiesin, emulsji, sterylnych wodnych lub olejowych roztworów lub zawiesin do zastrzyków lub proszków.

Odpowiednie tabletki wytwarza się przez połączenie składnika aktywnego ze znanymi farmaceutycznymi dodatkami np. węglanem wapnia, fosforanem wapnia lub laktozą, środkami rozdrabniającymi jak skrobia kukurydziana lub kwas alginowy, środkami wiążącymi jak skrobia, żelatyna lub kleik z gumy arabskiej oraz czynnikami wygładzającymi jak stearynian magnezowy, kwas stearynowy lub talk. Tabletki takie można ewentualnie pokryć otoczką w celu opóźnienia rozpuszczenia się w żołądku i przedłużenia tym samym działania leku.

Wodne zawiesiny, emulsje, olejowe zawiesiny i roztwory zawierają zwykle środek słodzący, np. glicerynę, dekstrozę lub sacharozę i środek aromatyzujący np. wanilinę lub ekstrakt pomarańczowy, w celu polepszenia smaku produktu. Wodne zawiesiny mogą również zawierać czynniki dyspergujące i zagęszczające, np. sodową karboksymetylcelulozę, czynniki zwilżające, np. produkty kondensacji alkoholi tłuszczowych z tlenkiem etylenu oraz środki konserwujące, np. p-hydroksybenzoesan metylu lub propylu.

Emulsje zawierają aktywny składnik (czy składniki) rozpuszczony w oleju pochodzenia roślinnego lub zwierzęcego, np. w oleju arachidowym lub tranie dorszowym i mogą również zawierać środki słodzące i aromatyzujące jak olejki eteryczne. Emulsje te mogą również zawierać czynniki emulgujące i dyspergujące, np. lecytynę sojową, sorbitowy jednonoleinian polioksyetyleny, gumę arabską, tragakant lub kazeinę oraz środki konserwujące jak p-hydroksybenzoesan metylu lub propylu i antyutleniacze, np. galusan propylu.

Podobnie olejowe roztwory zawierają aktywny składnik (czy składniki) rozpuszczony w oleju pochodzenia roślinnego lub zwierzęcego i mogą ewentualnie zawierać czynniki aromatyzujące dla poprawienia smaku i ułatwienia doustnego przyjmowania. Roztwory takie korzystnie umieszcza się

w miękkich kapsułkach żelatynowych. Jeżeli zawierają one czynniki słodzące, np. cukier lodowaty, to faza olejowa może zawierać środki zawieszające, np. wosk pszczeli.

Preparaty do przyjmowania doustnego w postaci kapsułek żelatynowych mogą zawierać wyłącznie aktywny składnik (czy składniki) lub też taki składnik w połączeniu z obojętnymi dodatkami np. laktozą lub sorbitem.

Sterylnie wodne zawiesiny do zastrzyków zawierają środek zawieszający lub zagęszczający, np. sodową karboksymetylocelulozę i środek zwilżający lub dyspergujący, np. kondensat fenolu i tlenku polietylenu, produkt kondensacji oktylokrezolu z około 8—10 objętościami molowymi tlenku etylenu. Sterylnie olejowe roztwory do zastrzyków wytwarza się z nietoksycznego, odpowiedniego do zastrzyków oleju, np. 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 do zastrzyków mogą zawierać środki konserwujące, takie jak p-hydroksybenzoesan metylu lub propylu, albo chlorobutanol.

Poniższe przykłady objaśniają wynalazek, nie ograniczając jego zakresu. Części podane w przykładach są częściami wagowymi.

Przykład I. Mieszaninę 2,03 części 1-chloro-3-(2,3-dwumetylofenoksy)-propanolu-2 i 15 części izopropylaminy ogrzewa się w zamkniętym naczyniu w temperaturze 70—80°C w ciągu 10 godzin, po czym oddestylowuje się nadmiar izopropylaminy pod zmniejszonym ciśnieniem. Następnie stały osad miesza się z wodą i mieszaninę przesącza się. Uzyskany stały osad roztwarza się w wodzie tworząc zawiesinę i dodaje 2 n kwasu solnego aż do rozpuszczenia osadu. Roztwór ten wymywa się 50 częściami eteru, po czym alkalizuje się go 2 n roztworem wodorotlenku sodowego i od-

sącza powstałą mieszaninę. Wytrącony i odsączony osad wymywa się wodą, suszy i po przekrystalizowaniu go z eteru naftowego (frakcja 60—80°C), zawierającego niewielką ilość eteru naftowego o temperaturze wrzenia 100—120°C, otrzymuje się 1-(2,3-dwumetylofenoksy)-3-izopropylamino-propanol-2 o temperaturze topnienia 110—112°C.

Użyty jako substancja wyjściowa 1-chloro-3-(2,3-dwumetylofenoksy)-propanol-2 wytwarza się w następujący sposób:

Mieszaninę 12,2 części 2,3-ksylenolu, 25 części epichlorohydryny i 0,25 części piperydyny ogrzewa się w temperaturze 90°C w ciągu 6 godzin, po czym oddestylowuje się nadmiar epichlorohydryny pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostały osad po ochłodzeniu rozpuszcza się w równej objętości chloroformu i roztwór wytrząsa się z nadmiarem stężonego kwasu solnego. Następnie mieszaninę rozdziela się, warstwę chloroformową wymywa wodą do całkowitego wymycia kwasu, suszy nad bezwodnym siarczanem sodowym i przesącza. Po oddestylowaniu rozpuszczalnika pod zmniejszonym ciśnieniem i destylacji frakcjonowanej pozostałości w próżni, otrzymuje się 1-chloro-3-(2,3-dwumetylofenoksy)-propanol-2 o temperaturze wrzenia 118°C/0,22 mm Hg.

Postępując jak wyżej z zastosowaniem odpowiednich chlorohydryn i amin jako substancji wyjściowych, otrzymuje się związki podane w poniższej tabeli. Z wyjątkiem dwóch ostatnich chlorowodorów w tabeli, sole addycyjne kwasów otrzymuje się przez dodanie eterowego roztworu odpowiedniego kwasu do eterowego roztworu podanej w tablicy zasady, a następnie odsączenie uzyskanej mieszaniny i przekrystalizowanie stałego osadu z podanego w tablicy rozpuszczalnika lub mieszaniny rozpuszczalników. Chlorowodorki podane na ostatnich miejscach tablicy otrzymuje się przez utworzenie zawiesiny surowej zasady w wodzie, silne zakwaszenie zawiesiny 10 n kwasem

Tablica I. Związki o wzorze 10

Podstawniki pierścienia A	Zasada lub sól	Temperatura topnienia °C	Rozpuszczalnik do krystalizacji lub mieszanina rozpuszczalników
3-tolil	zasada	79	mieszanina eteru naftowego, frakcji 40—60° i 60—80° C
3-tolil	chlorowodorek	121—122	octan etylu/etanol
4-tolil	zasada	91—92	cykloheksan
2,4-dwumetylofenyl	zasada	76—77	eter naftowy 60—80° C
2,3-dwumetylofenyl	zasada	110—112	mieszanina eteru naftowego, frakcji 60—80° i 100—120° C
2,5-dwumetylofenyl	zasada	68—69	eter naftowy 60—80° C
3,4-dwumetylofenyl	chlorowodorek	148—149	octan etylu/etanol

Tablica I (dalszy ciąg) Związki o wzorze 10

Podstawniki pierścienia A	Zasada lub sól	Temperatura topnienia °C	Rozpuszczalnik do krystalizacji lub mieszanina rozpusz- czalników
3,5-dwumetylofenyl	zasada	108—109	cykloheksan
2,6-dwumetylofenyl	chlorowodorek	131—132	octan etylu
2,4-dwu-III-rzęd.-butylofenyl	chlorowodorek	191—192	octan etylu
2-izopropyl-5-metylofenyl	chlorowodorek	159—160	octan etylu
2-III-rzęd.butylo-5-metylofenyl	chlorowodorek	175—176	octan etylu/etanol
3-etylo-5-metylo-fenyl	chlorowodorek	86—87	eter naftowy 60—80°C
2,3,6-trójmetylofenyl	chlorowodorek	129—130	octan etylu
4-izopropylfenyl	kwaśny szczawian	179—180	octan etylu/etanol
3-chlorofenyl	zasada	88—89	eter naftowy 60—80°C
4-chlorofenyl	zasada	99—100	cykloheksan
2,3-dwuchlorofenyl	zasada	96—97	"
2,4-dwuchlorofenyl	zasada	90—91	"
2,5-dwuchlorofenyl	zasada	83	"
3,4-dwuchlorofenyl	zasada	124—125	"
3,5-dwuchlorofenyl	zasada	117—118	cykloheksan
2,4,5-trójdychlorofenyl	zasada	114—115	"
pięciochlorofenyl	zasada	127—128	"
3-bromofenyl	zasada	94—95	"
4-chloro-3-metylofenyl	zasada	119	"
3-chloro-4-metylofenyl	zasada	128—129	eter naftowy 80—100°C
2-chloro-6-metylofenyl	zasada	78—79	cykloheksan
4-chloro-3,5-dwumetylofenyl	zasada	142	"
2,4,6-trójbromo-3,5-dwumetylo- fenyl	zasada	145	"
3-metoksyfenyl	zasada	72—73	"
4-metoksyfenyl	zasada	82—83	"
2,6-dwumetoksyfenyl	zasada	82	"
4-metoksy-2-metylofenyl	wodoroszczawian	162—163	octan etylu/etanol
2-III-rzęd.butylo-4-metoksyfenyl	zasada	95	eter naftowy 100/120°
4-n-butoksyfenyl	zasada	72—73	cykloheksan
3-nitrofenyl	zasada	110—111	octan etylu
4-nitrofenyl	wodoroszczawian	230—232	dwumetyloformamid
3-trójfluorometylofenyl	wodoroszczawian	135—136	octan etylu/eter
4-acetylofenyl	zasada	88	cykloheksan
4-dwufenyl	zasada	113—114	"
2-dwufenyl	zasada	67—68	"

Tablica I (dalszy ciąg) Związki o wzorze 10

Podstawniki pierścienia A	Zasada lub sól	Temperatura topnienia °C	Rozpuszczalnik do krystalizacji lub mieszanina rozpusz- czalników
2-hydroksyfenyl	pikrynian	207—208	wodny roztwór etanolu
2,3,5,6-czterometylofenyl	chlorowodorek	156—157	octan etylu
2-chloro-4-metylofenyl	chlorowodorek	165—166	octan etylu/etanol
4-anilinofenyl	zasada	136	octan etylu
2-fenylotiofenyl	chlorowodorek	76—78	kwasy solne 2 n
2-nitrofenyl	pikrynian	157—158	woda
2-jodo-4-metylofenyl	zasada	99—99,5	cykloheksan
2-metoksyfenyl	zasada	82—83	cykloheksan

9

solnym, a następnie odstanie uzyskanego roztworu. Odpowiedni chlorowodorek krystalizuje się i po odsączeniu przekształca w podanego rozpuszczalnika lub mieszaniny rozpuszczalników.

Przykład II. W podobny sposób jak w przykładzie I, stosując odpowiednią chlorohydrynę i aminę następnie ewentualnie przeprowadzając powstałą zasadę w jej sól addycyjną z kwasem, otrzymuje się związki podane w poniższej tabeli, przy czym wszystkie podane chlorowodorki z wyjątkiem przedostatniego otrzymuje się przy zastosowaniu eterowego roztworu kwasu solnego, pozostały zaś (przedostatni) wytwarza się w sposób opisany w przykładzie I. Znaczenia podstawników we wzorze 11 podane są w tabeli.

Przykład III. Mieszaninę 1,94 części 1,2-epoksy-3-(3-etoksyfenoksy)-propanu i 25 części izopropylaminy ogrzewa się w ciągu 2 godzin pod chłodnicą zwrotną, po czym nadmiar izopropylaminy oddestylowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem. Następnie rozpuszcza się pozostały osad w 2 n kwasie solnym i roztwór przemywa się dwukrotnie 50 częściami eteru i alkaliczuje 2 n roztworem wodorotlenku sodowego.

Mieszaninę ekstrahuje się dwukrotnie 100 częściami eteru, po czym wymywa się połączone ekstrakty 100 częściami wody, suszy nad bezwodnym siarczanem magnezowym i przesącza. Rozpuszczalnik oddestylowuje się, a pozostałość rozpuszcza w 20 częściach eteru i dodaje się eterowego roztworu kwasu szczawiowego do całkowitego wytrącenia osadu. Po oddzieleniu osadu przez odsączenie i przekształcaniu z dwumetyloformamidem otrzymuje się szczawian 1-(3-etoksyfenoksy)-3-izopropylamino-propanolu-2 o temperaturze topnienia 155—156°C.

Podobnie przy zastosowaniu odpowiednich związków wyjściowych otrzymuje się związki podane w poniższej tabeli, a odpowiadające wzoro-

10

wi 11, w którym podstawniki mają wartości podane w tablicy.

Przykład IV. Mieszaninę 10,8 części m-krezolu, 25 części epichlorohydryny, 4,8 części wodorotlenku sodowego i 100 części wody miesza się w ciągu 24 godzin w temperaturze otoczenia, po czym zobojętnia się ją lodowatym kwasem octowym i dwukrotnie ekstrahuje 200 częściami chloroformu. Połączone ekstrakty wymywa się trzykrotnie równą objętością wody i suszy nad bezwodnym siarczanem sodowym. Następnie mieszaninę przesącza się i rozpuszczalnik oddestylowuje pod zmniejszonym ciśnieniem.

Otrzymuje się jako stałą pozostałość 1,2-epoksy-3-(3-toliloksy)-propan, który wraz z 60 częściami izopropylaminy ogrzewa się w ciągu 1 godziny pod chłodnicą zwrotną, po czym w ciągu 18 godzin utrzymuje się mieszaninę w temperaturze otoczenia. Po oddestylowaniu nadmiaru izopropylaminy osad roztwarza się tworząc mieszaninę w 500 częściach wody i dodaje stężonego kwasu solnego do całkowitego rozpuszczenia osadu. Powstały roztwór wymywa się dwukrotnie równą objętością eteru. Wodny roztwór alkaliczuje się 2 n roztworem wodorotlenku sodowego i mieszaninę przesącza się. Po wymyciu osadu wodą, wysuszeniu i przekształcaniu z cykloheksanem otrzymuje się 1-izopropylamino-3-(3-toliloksy)-propanol-2 o temperaturze topnienia 79°C.

Podobnie, przy zastosowaniu 4-benzylksyfenolu zamiast m-krezolu otrzymuje się 1-(4-benzylksyfenoksy)-3-izopropylamino-propanol-2 o temperaturze topnienia 100—101°C (krystalizacja z cykloheksanem), a stosując pięciofluorofenol zamiast m-krezolu otrzymuje się 1-izopropylamino-3-pięciofluorofenyl-propanol-2 o temperaturze topnienia 70—72°C (krystalizacja z eteru naftowego o temperaturze wrzenia 60—80°C).

Przykład V. Mieszaninę 2,4 części 1,2-epoksy-3-(2-fenoksyfenoksy)-propanu i 10 części izopro-

Tablica II. Związki o wzorze 11

Podstawniki pierścienia A	R ¹	R ²	Zasada lub sól	Tempera- tura top- nienia °C	Rozpuszczalnik do krystalizacji lub mieszaniną roz- puszczalników
3-tolil	benzyl	izopropyl	pikrynian	123—125	wodny roztwór etanolu
3-tolil	H	III-rzęd.butyl	szczawian	204—205	octan etylu/eta- nol
3-tolil	H	II-rzęd.butyl	chlorowodorek	159	octan etylu/eta- nol
2,3-dwuchlorofenyl	H	II-rzęd.butyl	chlorowodorek	159—160	octan etylu/eta- nol
3-metoksyfenyl	metyl	izopropyl	pikrynian	99—100	wodny roztwór etanolu
3-tolil	H	2-hidroksy-1,1- -dwumetylo- etyl	wodoroszcza- wian	85—86	wodny roztwór etanolu
3-tolil	H	izobutyl	chlorowodorek	131	octan etylu/eta- nol
3-tolil	H	n-propyl	zasada	86	eter naftowy 60—80° C
3,5-dwumetylofe- nyl	H	n-propyl	zasada	82—83	eter naftowy 60—80° C
2,5-dwuchlorofe- nyl	H	n-propyl	zasada	126—127	cykloheksan
4-chloro-3-metylo- fenyl	H	2-hidroksy-1,1- -dwumetylo- etyl	wodoroszcza- wian	192	wodny roztwór etanolu
4-chloro-3-metylo- fenyl	etyl	etyl	pikrynian	139—140	wodny roztwór etanolu
3-metoksyfenyl	H	n-propyl	szczawian	146—148	octan etylu/eta- nol
3,5-dwumetylofe- nyl	H	2-n-propoksy- etyl	chlorowodorek	117—118	octan etylu
3,5-dwumetylofe- nyl	H	etyl	zasada	95—96	n-heksan

11

pyloaminy ogrzewa się w ciągu 1 godziny pod chłodnicą zwrotną, po czym nadmiar izopropyl-
aminy oddestylowuje się pod zmniejszonym ciś-
nieniem.

Oleistą pozostałość rozpuszcza się w 50 częściach
2 n kwasu solnego, dodaje węgla odbarwiającego
i mieszaninę ogrzewa w ciągu 10 minut. Następnie
mieszaninę przesącza się na gorąco, a filtrat chłodzi się. Z schłodzonej mieszaniny odsącza się osad,
który po przekrystalizowaniu z octanu etylu daje
chlorowodorek 1-izopropylamino-3-(2-fenoksyfe-

12

noksy)-propanolu-2 o temperaturze topnienia 120—
122° C.

Stosowany jako produkt wyjściowy 1,2-epoksy-
-3-(2-fenoksyfenoksy)-propan wytwarza się w spo-
sób następujący:

Do roztworu 18,6 części 2-fenoksyfenolu i 4,8
części wodorotlenku sodowego w 100 częściach wo-
dy wkrapla się 11,6 części epichlorohydryny w tem-
peraturze 20°C. Mieszaninę tę miesza się w ciągu
18 godzin w temperaturze otoczenia, a następnie
ekstrahuje dwukrotnie 50 częściami chloroformu.
Połączone ekstrakty suszy się nad bezwodnym siar-

Tablica III. Związki o wzorze 11

Podstawniki pierścienia A	R ¹	R ²	Zasada lub sól	Tempera- tura top- nienia °C	Rozpuszczalnik do krystalizacji lub mieszanina roz- puszczalników
3-fluorofenyl	H	izopropyl	zasada	88—89	cykloheksan
3,5-dwumetoksy- -fenyl	H	izopropyl	wodoroszcza- wian	149—150	octan etylu/etanol
2,3-dwumetoksy-	H	izopropyl	zasada	77—79	eter naftowy 60—80° C
3,5-dwumetylofe- nyl	H	allil	zasada	67—69	eter naftowy 60—80° C
3,5-dwumetylofe- nyl	allil	allil	szczawian	113—114	octan etylu
3-tolil	H	cykloheksyl	chlorowodorek	171—172	octan etylu/etanol
3-fenoksyfenyl	H	izopropyl	chlorowodorek	119—121	octan etylu
2-benzoilo-5-me- toksyfenyl	H	izopropyl	wodoroszcza- wian	195	n-propanol
2-benzylofenyl	H	izopropyl	chlorowodorek	106	octan etylu

13

czaniem magnezowym i po odparowaniu rozpuszczalnika pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymuje się jako oleistą pozostałość 1,2-epoksy-3-(2-fenoksyfenoksy)-propan.

Podobnie stosując odpowiednie substancje wyjściowe, otrzymuje się chlorowodorek 1-izopropylamino-3-[2-(4-toliloksy)-fenoksy]-propanolu-2 o temperaturze topnienia 117—119° C (krystalizacja z mieszaniny octanu etylu i eteru) oraz chlorowodorek 1-[2-(alfa,alfa-dwumetylobenzylo)-4-metylofenoksy]-izopropylamino-propanolu-2 o temperaturze topnienia 185—186° C (krystalizacja z mieszaniny octanu etylowego i etanolu).

Przykład VI. Mieszaninę 2,4 części 1-(2-benzylofenoksy)-2,3-epoksypropanu i 10 części izopropylaminy ogrzewa się w ciągu 1 godziny pod chłodnicą zwrotną, po czym mieszaninę ochładza się i dodaje 20 części 2 n kwasu solnego. Utworzony osad oddziela się przez dekantację i miesza się z 20 częściami 2 n roztworu wodorotlenku sodowego. Następnie ekstrahuje się mieszaninę 50 częściami eteru i ekstrakt suszy nad bezwodnym siarczanem magnezowym. Do suchego eterowego roztworu dodaje się eterowy roztwór chlorowodoru, aż do całkowitego wytrącenia się osadu. Po odsączeniu, wymyciu osadu eterem i przekrystalizowaniu z octanem etylu otrzymuje się chlorowodorek 1-(2-benzylofenoksy)-3-izopropylamino-propanolu-2 o temperaturze topnienia 106—107° C.

Przykład VII. Mieszaninę 2,84 części 1-(2-benzoilo-5-metoksyfenoksy)-2,3-epoksypropanu i 10 części izopropylaminy ogrzewa się w ciągu 1 godziny pod chłodnicą zwrotną, po czym mieszaninę

14

odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem do sucha. Osad zakwasza się 25 częściami 2 n kwasu solnego i wymywa 50 częściami eteru. Wodny roztwór dodaje się do 50 części 2 n roztworu wodorotlenku sodowego w temperaturze 0° C, po czym mieszaninę ekstrahuje się 50 częściami eteru i osad suszy nad bezwodnym siarczanem magnezowym. Suchy roztwór eterowy dodaje się do roztworu 1,26 części kwasu szczawowego w 5 częściach acetonu. Po odsączeniu mieszaniny i przekrystalizowaniu osadu z n-propanolu otrzymuje się wodoroszczawian 1-(2-benzoilo-5-metoksyfenoksy)-3-izopropylamino-propanolu-2 o temperaturze topnienia 195° C.

Przykład VIII. Do mieszaniny 2 części chlorowodoru 1-amino-3-(3-toliloksy)-propanolu-2, 40 części metanolu i 10 części acetonu dodaje się 2 n roztworu wodorotlenku sodowego, do ustalenia wartości pH = 7. Roztwór ogrzewa się następnie w ciągu 10 minut pod chłodnicą zwrotną, po czym ochładza się go lodem i dodaje 2 części borowodoru sodowego. Mieszaninę utrzymuje się w temperaturze otoczenia w ciągu 18 godzin, po czym wlewa się ją do mieszaniny lodu i kwasu solnego.

Roztwór alkalizuje się roztworem wodorotlenku sodowego i ekstrahuje eterem, a ekstrakt wymywa się dwukrotnie równą objętością wody, suszy nad bezwodnym siarczanem magnezowym i przesącza. Rozpuszczalnik oddestylowuje się a pozostałość rozpuszcza ponownie w 10 częściach etanolu i dodaje eterowego roztworu kwasu solnego do całkowitego wytrącenia sodu. Po odsączeniu i przekrystalizowaniu stałego osadu z mieszaniny

octanu etylu i etanolu w stosunku 10:1 otrzymuje się chlorowodorek 1-izopropylamino-3-(toliloksy)-propanolu-2 o temperaturze topnienia 121–122°C.

Stosowany jako substancja wyjściowa chlorowodorek 1-amino-3-(3-toliloksy)-propanolu-2 wytwarza się w następujący sposób:

Mieszaninę 16,4 części 1,2-epoksy-3-(3-toliloksy)-propanu, 9,9 części imidu kwasu bursztynowego, 0,5 części pirydyny i 75 części etanolu ogrzewa się w ciągu 4 godzin pod chłodnicą zwrotną, po czym roztwór ochładza się i przesącza. Oddzielony osad przemywa się etanolem i przekrystalizowuje z mieszaniny octanu etylu i eteru naftowego o temperaturze wrzenia 60–80°C, otrzymując 1-sukcynimido-3-(3-toliloksy)-propanol-2 o temperaturze topnienia 106–107°C.

Mieszaninę 10 części 1-sukcynimido-3-(3-toliloksy)-propanolu-2 i 40 części 10 n kwasu solnego ogrzewa się w ciągu 8 godzin w temperaturze 100°C, po czym kwas solny oddestylowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem. Stały osad rozpuszcza się w 250 częściach wody i uzyskany roztwór wmywa się dwukrotnie równą objętością eteru. Następnie wodny roztwór odparowuje się do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem i po przekrystalizowaniu osadu z mieszaniny octanu etylu i etanolu otrzymuje się chlorowodorek 1-amino-3-(3-toliloksy)-propanolu-2, który topnieje tworząc półstałą postać w temperaturze 120–129°C, w przeźroczystą ciecz w temperaturze 272°C.

Przykład IX. Do roztworu 1 części 1-(N-benzyl-N-izopropylamino)-3-(3-toliloksy)-propanolu-2 w 10 częściach eteru dodaje się eterowy roztwór kwasu solnego, aż do całkowitego strącenia osadu, po czym odparowuje się mieszaninę do sucha, a osad rozpuszcza się w 15 częściach etanolu. Do roztworu dodaje się 10 części palladu osadzonego na węglu drzewnym i mieszaninę wytrząsa się w ciągu 6 godzin w temperaturze otoczenia, pod ciśnieniem atmosferycznym i w atmosferze wodoru. Mieszaninę przesącza się następnie i rozpuszczalnik oddestylowuje z filtratu pod zmniejszonym ciśnieniem. Po przekrystalizowaniu osadu z mieszaniny octanu etylu i etanolu w stosunku wagowym 10:1 otrzymuje się chlorowodorek 1-izopropylamino-3-(3-toliloksy)-propanolu-2 o temperaturze topnienia 121–122°C.

1-(N-benzyl-N-izopropylamino)-3-(3-toliloksy)-propanol-2 wytwarza się w następujący sposób:

Mieszaninę 14,9 części N-benzyl-N-izopropylaminy i 10,33 części epichlorohydryny ogrzewa się i miesza w temperaturze 85–90°C w ciągu 4 godzin po czym utrzymuje się tę temperaturę w ciągu 18 godzin. Następnie mieszaninę wytrząsa się z 50 częściami 20% roztworu węgla sodowego, rozdziela się na dwie warstwy i warstwę organiczną rozpuszcza w 200 częściach eteru. Roztwór ten wmywa się zimną wodą, suszy nad bezwodnym siarczanem potasowym i przesącza. Po oddestylowaniu z filtratu rozpuszczalnika i frakcjonowanym przedestylowaniu pozostałości w próżni otrzymuje się przy ciśnieniu 1–1,1 mm Hg w temperaturze 122–130°C 1-(N-benzyl-N-izopropylamino)-3-chloro-propanol-2.

Mieszaninę 4,8 części tej chlorohydryny z roz-

tworem 0,92 części sodu w 36 częściach etanolu oraz 2,2 części m-krezolu ogrzewa się w zamkniętej rurze, w ciągu 10 godzin i w temperaturze 100°C. Rurę chłodzi się, a zawartość przesącza po otwarciu rury. Filtrat odparowuje się następnie pod zmniejszonym ciśnieniem do sucha i osad miesza z 25 częściami 2 n kwasu solnego, a uzyskaną zawiesinę wmywa się dwukrotnie 50 częściami eteru. Po odstaniu górną warstwę wodną usuwa się przez dekantację, a pozostały osad miesza się z 25 częściami 2 n roztworu wodorotlenku sodowego.

Mieszaninę ekstrahuje się 150 częściami eteru i ekstrakt wmywa się zimną wodą, suszy nad bezwodnym siarczanem magnezowym i przesącza. Do filtratu dodaje się nasyconego roztworu kwasu pikrynowego w eterze, aż cały osad wytrąci się. Po przekrystalizowaniu osadu z wodnego roztworu etanolu otrzymuje się pikrynian 1-(N-benzyl-N-izopropylamino)-3-(3-toliloksy)-propanolu-2 o temperaturze topnienia 123–125°C.

Pikrynian ten rozтворя się tworząc zawiesinę w 25 częściach 2 n kwasu solnego i zawiesinę tę ekstrahuje się trzykrotnie 50 częściami octanu etylu. Połączone ekstrakty ekstrahuje się 10 n roztworem wodorotlenku amonowego, stosując każdorazowo 100 jego części, aż warstwa octanu etylu ulegnie pełnemu odbarwieniu. Roztwór octanu etylu suszy się następnie nad bezwodnym siarczanem magnezowym i po odparowaniu z niego rozpuszczalnika pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymuje się 1-(N-benzyl-N-izopropylamino)-3-(3-toliloksy)-propanol-2, który można również wytworzyć w następujący sposób:

Mieszaninę 10 części 1-(N-benzyl-N-izopropylamino)-3-chloro-propanolu-2 i 25 części 50 procentowego roztworu wodorotlenku sodowego miesza się i ogrzewa w temperaturze 100°C w ciągu 4 godzin, po czym mieszaninę ochładza się i ekstrahuje eterem. Następnie ekstrakt wmywa się wodą, suszy nad bezwodnym siarczanem magnezowym i przesącza. Z filtratu oddestylowuje się rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem i pozostałość poddaje się frakcjonowanej destylacji, otrzymując 1-(N-benzyl-N-izopropylamino)-2,3-epoksypropan o temperaturze wrzenia 88–92°C/0,15 mm Hg. Mieszaninę 4,1 części epoksyalkanu, roztworu 0,46 części sodu w 18 częściach etanolu i 2,16 części m-krezolu ogrzewa się w zamkniętej rurze, w temperaturze 100°C w ciągu 10 godzin. W sposób wyżej opisany wydziela się z mieszaniny reakcyjnej 1-(N-benzyl-N-izopropylamino)-3-(3-toliloksy)-propanol-2.

Przykład X. Mieszaninę 2,1 części 1-bromo-3-(3-toliloksy)-propanolu-2 i 15 części izopropylaminy ogrzewa się w zamkniętej rurze w temperaturze 100°C w ciągu 6 godzin. W podobny sposób jak w przykładzie I wydziela się 1-izopropylamino-3-(3-toliloksy)-propanol-2 o temperaturze topnienia 79°C (krystalizacja z cykloheksanu).

Stosowany jako produkt wyjściowy 1-bromo-3-(3-toliloksy)-propanol-2 wytwarza się następująco:

Mieszaninę 9 części chlorku 3-toliloksyacetylenu w 150 częściach bezwodnego eteru wkrapla się w ciągu 30 minut do oziębionego do temperatury

—15°C roztworu 16,5 części dwuazometanu w bezwodnym eterze. Mieszaninę reakcyjną miesza się lekko podczas wkraplania, a potem w ciągu dalszej godziny. Następnie temperatura roztworu podnosi się do temperatury otoczenia i roztwór utrzymuje się w tej temperaturze w ciągu 28 godzin, po czym roztwór miesza się, ochładza do temperatury —15°C i wkrapla do niego 20 części 48 procentowego kwasu bromowodorowego. Następnie rozdziela się mieszaninę i warstwę eterową wymywa się równą objętością 5 procentowego wodnego roztworu węgla sodowego, a następnie dwukrotnie równą objętością wody.

Po wysuszeniu eterowego roztworu nad bezwodnym siarczanem magnezowym i oddestylowaniu rozpuszczalnika pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymuje się 1-bromo-3-(3-toliloksy)-propanol-2, (można go określić pod postacią 2,4-dwunitrofenylohydrazonu o temperaturze topnienia 128—130°C po krystalizacji z etanolu). Dwie części tego osadu rozpuszcza się w 25 częściach etanolu i po ochłodzeniu roztworu do temperatury 0°C dodaje się do niego stopniowo 2 części borowodorku sodowego, po czym w ciągu 28 godzin utrzymuje mieszaninę w temperaturze otoczenia. Następnie wlewa się mieszaninę do lodu z kwasem solnym i uzyskany roztwór ekstrahuje się trzykrotnie chloroformem, stosując każdorazowo równą jego objętość. Połączone ekstrakty wymywa się dwukrotnie wodą w równej objętości, suszy nad bezwodnym siarczanem magnezowym i przesącza. Po oddestylowaniu chloroformu pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymuje się 1-bromo-3-(3-toliloksy)-propanol-2.

Przykład XI. Mieszaninę 2 części 3-chloro-(3-toliloksy)-butanolu-2 i 15 części izopropylaminy ogrzewa się w zamkniętym naczyniu w temperaturze 100°C w ciągu 10 godzin, po czym produkt wydziela się jak w przykładzie I otrzymując jednowodzian 3-izopropylamino-1-(3-toliloksy)-butanolu-2 o temperaturze topnienia 78—80°C (krystalizacja z bezwodnego etanolu).

Stosowany jako produkt wyjściowy 3-chloro-1-(3-toliloksy)-butanol-2 wytwarza się następująco:

Do oziębionego do temperatury —15°C, łagodnie mieszanego roztworu 13,6 części dwuazometanu w 300 częściach bezwodnego eteru wkrapla się w ciągu 30 minut roztwór 10 części chlorku 3-toliloksyacetylu w 150 częściach bezwodnego eteru, po czym mieszaninę miesza się w temperaturze —10°C w ciągu 1 godziny. Następnie pozwala się mieszaninie ogrzać do temperatury otoczenia, w której utrzymuje się roztwór w ciągu 18 godzin. Następnie po ponownym oziębieniu roztworu do temperatury —15°C wprowadza się do niego gazowy, bezwodny chlorowódor, aż ustanie wydzielanie się azotu.

Roztwór wymywa się wtedy dwukrotnie równą objętością wody, następnie równą objętością 5 procentowego roztworu węgla sodowego i ponownie równą objętością wody. Po wysuszeniu roztworu nad bezwodnym siarczanem magnezowym i przesączeniu oddestylowuje się rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując 3-chloro-1-(3-toliloksy)-butan-2 (oznaczony jako 2,4-dwunitrofenylohydrazen o temperaturze topnienia 118—119°C po

krystalizacji z etanolu). 5 części tego osadu rozpuszcza się w 25 częściach metanolu i roztwór ochładza się do temperatury 0°C.

Następnie do roztworu dodaje się stopniowo 5 części borowodorku sodowego i powstającą mieszaninę utrzymuje się w temperaturze otoczenia w ciągu 4 godzin, po czym wlewa się ją do mieszaniny lodu i kwasu solnego. Uzyskany w ten sposób roztwór ekstrahuje się dwukrotnie równą objętością eteru. Po wymyciu połączonych ekstraktów równą objętością wody, wysuszeniu nad bezwodnym siarczanem magnezowym i oddestylowaniu rozpuszczalnika pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymuje się 3-chloro-1-(3-toliloksy)-butanol-2.

Przykład XII. Postępując jak w przykładzie XI z tym, że zamiast 3-chloro-1-(3-toliloksy)-butanolu-2 stosuje się 1-chloro-3-(3-toliloksy)-butanol-2 otrzymuje się wodzian szczawianu 1-izopropylamino-3-(3-toliloksy)-butanolu-2 o temperaturze topnienia 90—100°C (krystalizacja z mieszaniny octanu etylu i etanolu). Związek ten rozdziela się na jego dwa diastereoizomery w następujący sposób:

Związek ogrzewa się w temperaturze 80°C z 20 częściami octanu etylu w ciągu 10 minut, po czym odsącza się gorącą mieszaninę, zatrzymując zarówno stały osad jak i przesącz. Osad krystalizuje się kilkakrotnie z mieszaniny octanu etylu i etanolu, aż do uzyskania substancji o stałej temperaturze topnienia. Otrzymuje się w ten sposób jeden diastereoizomer szczawianu 1-izopropylamino-3-(3-toliloksy)-butanolu-2 o temperaturze topnienia 151—152°C. Natomiast przesącz ochładza się i przesącza. Uzyskany osad krystalizuje się kilkakrotnie z octanu etylu, aż uzyska się substancję o stałej temperaturze topnienia. Otrzymuje się w ten sposób drugi diastereoizomer szczawianu 1-izopropylamino-3-(3-toliloksy)-butanolu-2 o temperaturze topnienia 92—94°C.

Stosowany jako produkt wyjściowy 1-chloro-3-(3-toliloksy)-butanol-2 wytwarza się jak w przykładzie XI, wychodząc z chlorku alfa-(3-toliloksy)-propionylu i dwuazometanu. Chlorek alfa-(3-toliloksy)-propionylu wytwarza się następująco:

Mieszaninę 10 części kwasu alfa-(3-toliloksy)-propionowego i 5,6 części chlorku tionylu ogrzewa się w temperaturze 60°C w ciągu 4 godzin, po czym ochładza się mieszaninę, miesza się z 20 częściami eteru naftowego o temperaturze wrzenia 60—80°C i przesącza. Po odparowaniu filtratu pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymuje się chlorek alfa-(3-toliloksy)-propionylu.

Przykład XIII. Mieszaninę 1,09 części chlorowodorku 1-amino-3-(toliloksy)-propanolu-2, 0,84 części cyklopentanenu, 0,1 części tlenku platyny i 5,0 części etanolu wytrząsa się w temperaturze otoczenia w atmosferze wodoru, pod zwykłym ciśnieniem, aż zniknie pochłanianie wodoru. Następnie mieszaninę reakcyjną przesącza się i filtrat odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem do sucha, po czym osad roztwarza się tworząc zawiesinę w rozcieńczonym kwasie solnym i zawiesinę wymywa dwukrotnie równą objętością eteru. Wodny roztwór alkaliczuje się 2 n roztworem wodorotlenku

sodowego i dwukrotnie ekstrahuje równą objętością eteru.

Połączone ekstrakty wymywa się 100 częściami wody, suszy nad bezwodnym siarczanem magnezowym i przesącza. Po oddestylowaniu rozpuszczalnika i przekrystalizowaniu z eteru naftowego (frakcja 60–80°C) otrzymuje się 1-cyklopentylamino-3-(3-toliloksy)-propanol-2 o temperaturze topnienia 80–81°C.

Przykład XIV. Mieszaninę 1,09 części chlorowodorku 1-amino-3-(3-toliloksy)-propanolu-2, 1,48 części ketonu metylofenetylowego, 35 części etanolu i 0,1 części tlenku platyny wytrząsa się w atmosferze wodoru w temperaturze otoczenia, pod zwykłym ciśnieniem, aż ustąpi wchłanianie wodoru, po czym mieszaninę przesącza się, a filtrat odparowuje do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem. Następnie osad roztwarza się tworząc zawiesinę w rozcieńczonym kwasie solnym i zawiesinę tę wytrząsa z równą objętością eteru. Po przesączeniu mieszaniny stały osad przekrystalizowuje się z octanu etylu i otrzymuje 1-(1-metylo-3-fenylpropyloamino)-3-(toliloksy)-propanol-2 pod postacią jego chlorowodorku o temperaturze topnienia 110–120°C.

W podobny sposób, lecz stosując aceton zamiast wspomnianego ketonu, otrzymuje się chlorowoderek 1-izopropylamino-3-(3-toliloksy)-propanolu-2 o temperaturze topnienia 121–122°C (krystalizacja z mieszaniny octanu etylu i etanolu).

Przykład XV. Mieszaninę 25 części 1-(3,5-dwumetylofenoksy)-2,3-epoksypropanu i 21 części 1-metylo-3-fenylpropyloaminy ogrzewa się w temperaturze 100°C w ciągu 2 godzin, po czym ochładza się mieszaninę i rozpuszcza w 300 częściach eteru, a do roztworu wprowadza się suchy chlorowódor do całkowitego wytrącenia osadu. Następnie mieszaninę przesącza się, uzyskany osad roztwarza tworząc zawiesinę w eterze i mieszaninę miesza w ciągu 24 godzin. Po odsączeniu mieszaniny osad roztwarza się tworząc zawiesinę w octanie etylu i miesza ją w ciągu 2 godzin. Po odsączeniu mieszaniny otrzymuje się surowy chlorowoderek 1-(3,5-dwumetylofenoksy)-3-(1-metylo-3-fenylpropyloamino)-propanolu-2 o temperaturze topnienia 118–132°C (produkt A). Po przekrystalizowaniu tego produktu z octanu etylu otrzymuje się mieszaninę diastereoizomerów chlorowodorku 1-(3,5-dwumetylofenoksy)-3-(1-metylo-3-fenylpropyloamino)-propanolu-2 o temperaturze topnienia 139–142°C.

Produkt A rozdziela się na dwa czyste diastereoizomery w następujący sposób:

Mieszaninę 20 części produktu A i 200 części octanu etylu ogrzewa się w ciągu 10 minut pod chłodnicą zwrotną, po czym mieszaninę przesącza się na gorąco, zachowując stały osad i przesącza (produkt B). Po przekrystalizowaniu osadu z mieszaniny octanu etylu i etanolu, aż do uzyskania stałej temperatury topnienia, otrzymuje się w ten sposób jeden diastereoizomer chlorowodorku 1-(3,5-dwumetylofenoksy)-3-(1-metylo-3-fenylpropyloamino)-propanolu-2 o temperaturze wrzenia 149–151°C.

Przesącz B pozostawia się do ostygnięcia do temperatury otoczenia, po czym mieszaninę tę przesącza się. Przesącz oziębia się do temperatury 0°C

i odsącza osad, który miesza się z 20 częściami 2 n roztworu wodorotlenku sodowego i uzyskaną mieszaninę ekstrahuje się równą objętością eteru. Ekstrakt ten wymywa się wodą, suszy nad bezwodnym siarczanem magnezowym i przesącza. Z przesącza usuwa się rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem i 2,5 części osadu rozpuszcza się w 100 częściach eteru, po czym do tego roztworu dodaje się roztworu 1,65 części kwasu szczawowego w 200 częściach eteru.

Uzyskaną mieszaninę przesącza się, a oddzielony osad ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 10 minut z mieszaniną octanu etylu i etanolu, po czym mieszaninę przesącza się na gorąco. Filtrat po ochłodzeniu do temperatury 0°C przesącza się, przesącz odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem do sucha, utworzony osad rozpuszcza w 1 części etanolu i dodaje 10 części eteru.

Mieszaninę przesącza się i oddzielony osad wytrząsa z 7 n roztworem wodorotlenku amonowego aż do całkowitego rozpuszczenia. Przesącz odparowuje się do niewielkiej objętości i dodaje eterowego roztworu kwasu solnego. Po odsączeniu krystalicznego produktu i przekrystalizowaniu go z octanu etylu do otrzymania stałej temperatury topnienia, uzyskuje się drugi diastereoizomer chlorowodorku 1-(3,5-dwumetylofenoksy)-3-(1-metylo-3-fenylpropyloamino)-propanolu-2 o temperaturze topnienia 136–137°C.

Stosując identyczny sposób postępowania z tym wyjątkiem, że jako substancje wyjściowe używa się 49,2 części 1,2-epoksy-3-(3-toliloksy)-2-propanu i 44,7 części 1-metylo-3-fenylpropyloaminy, otrzymuje się mieszaninę stereoizomerów chlorowodorku 1-(1-metylo-3-fenylpropyloamino)-3-(3-toliloksy)-propanolu-2 o temperaturze topnienia 110–130°C.

Przykład XVI. Do roztworu 0,7 części chlorowodorku 1-izopropylamino-3-(2-fenyltiofenoksy)-propanolu-2 w 4 częściach lodowatego kwasu octowego dodaje się 2 części nadtlenu wodoru i mieszaninę utrzymuje się w temperaturze otoczenia w ciągu 18 godzin, po czym alkalizuje się ją 2 n roztworem wodorotlenku sodowego i ekstrahuje mieszaniną 25 części eteru i 25 części octanu etylu. Ekstrakt suszy się nad bezwodnym siarczanem magnezowym i dodaje do niego roztworu kwasu szczawowego w eterze aż do całkowitego wytrącenia osadu. Po odsączeniu mieszaniny, wymywa się osad eterem i przekrystalizowuje z n-propanolu, otrzymując wodoroszczawian 1-izopropylamino-3-(2-fenylsulfonofenoksy)-propanolu-2 o temperaturze topnienia 134°C (rozkład).

Przykład XVII. Mieszaninę 3 części 1-(4-benzylksyfenoksy)-3-izopropylamino-propanolu-2, 0,1 części palladu osadzonego na węglu drzewnym jako katalizatora, 40 części etanolu i 0,1 części stężonego kwasu solnego wytrząsa się w atmosferze wodoru w temperaturze otoczenia i pod zwykłym ciśnieniem, aż ustanie absorbowanie wodoru. Po przesączeniu mieszaniny, odparowaniu przesącza pod zmniejszonym ciśnieniem do sucha i przekrystalizowaniu osadu z mieszaniny octanu etylu i etanolu, otrzymuje się chlorowoderek 1-(4-hydroksy-

fenoksy)-3-izopropylamino-propanolu-2 o temperaturze topnienia 167—168°C.

Przykład XVIII. Mieszaninę 1,36 części aldehydu p-metoksybenzoesowego, 1,09 części chlorowodoru 1- amino-3-(3-toliloksy)-propanolu-2, 0,1 części tlenku platyny i 50 części etanolu wytrząsa się w atmosferze wodoru, w temperaturze otoczenia i pod zwykłym ciśnieniem do ustania absorbowania wodoru. Następnie odsąca się osad i filtrat odparowuje do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem. Po przekrystalizowaniu osadu z mieszaniny octanu etylu i etanolu otrzymuje się chlorowodorek 1-(4-metoksybenzylamino)-3-(3-toliloksy)-propanolu-2 o temperaturze topnienia 147—149°C.

Przykład XIX. Mieszaninę 2,16 części 1-chloro-3-(4-tolilotio)-propanolu-2 i 10 części izopropylaminy ogrzewa się w zamkniętym naczyniu w temperaturze 90—100°C w ciągu 10 godzin, po czym oddestylowuje się nadmiar izopropylaminy pod zmniejszonym ciśnieniem, a osad zakwasza się 50 częściami 2 n kwasu solnego i mieszaninę przesącza się. Oddzielony osad wymywa się wodą, suszy i przekrystalizowuje z mieszaniny octanu etylu i etanolu, otrzymując chlorowodorek 1-izopropylamino-3-(4-tolilotio)-propanolu-2 o temperaturze topnienia 189—191°C.

Przykład XX. Mieszaninę 2 części 1-chloro-3-(4-chlorofenylotio)-propanolu-2 i 10 części izopropylaminy ogrzewa się w szczelnie zamkniętym naczyniu w temperaturze 70—80°C w ciągu 10 godzin, po czym naczynie ochładza się i do jego zawartości dodaje 50 części wody. Następnie mieszaninę zakwasza się 20 częściami 11 n kwasu solnego i przesącza. Po przekrystalizowaniu oddzielnego osadu otrzymuje się chlorowodorek 1-(4-chlorofenylotio)-3-izopropylamino-propanolu-2 o temperaturze topnienia 192—194°C.

Stosowany jako substancja wyjściowa 1-chloro-3-(4-chlorofenylotio)-propanol-2 wytwarza się w następujący sposób:

Mieszaninę 14,45 części 4-chlorotiofenolu, 25 części epichlorohydryny i 0,25 części piperydyny ogrzewa się w temperaturze 90°C w ciągu 6 godzin. Po frakcyjnym przedestylowaniu tej mieszaniny pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymuje się 1-chloro-3-(4-chlorofenylotio)-propanol-2 o temperaturze wrzenia 128°C przy ciśnieniu 0,15 mm Hg.

Przykład XXI. Mieszaninę 3,6 części 1-chloro-3-(3-tolilotio)-propanolu-2 i 30 części izopropylaminy ogrzewa się w autoklawie w temperaturze 100°C w ciągu 10 godzin, po czym oddestylowuje się nadmiar izopropylaminy pod zmniejszonym ciśnieniem, a osad roztwarza się tworząc zawiesinę w wodzie i dodaje stężonego kwasu solnego do całkowitego rozpuszczenia osadu. Roztwór ten wymywa się dwukrotnie równą objętością eteru, po czym alkalizuje się go 2 n roztworem wodorotlenku sodowego. Mieszaninę ekstrahuje się dwukrotnie równą objętością eteru i połączone ekstrakty wymywa się równą objętością wody. Fazę organiczną suszy się nad siarczanem magnezowym, a rozpuszczalnik oddestylowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostały osad rozpuszcza się ponownie w niewielkiej ilości eteru i dodaje eterowego roztworu kwasu solnego do całkowitego strą-

cenia osadu. Po przesączeniu mieszaniny oddzielony osad przekrystalizowuje się z octanem etylu i otrzymuje chlorowodorek 1-izopropylamino-3-(3-tolilotio)-propanolu-2 o temperaturze topnienia 127—129°C.

Przykład XXII. Mieszaninę 2,2 części 1-izopropylamino-3-(3-toliloksy)-propanolu-2, 10 części kwasu octowego i 2 części bezwodnika octowego utrzymuje się w temperaturze otoczenia w ciągu 18 godzin, po czym dodaje się lodu i alkalizuje mieszaninę roztworem wodorotlenku amonowego. Mieszaninę ekstrahuje się 50 częściami eteru, ekstrakt suszy nad bezwodnym siarczanem magnezowym, a następnie do suchego roztworu eterowego dodaje się eterowego roztworu kwasu solnego do całkowitego wytrącenia osadu. Po odsączeniu osadu i przekrystalizowaniu go z mieszaniny benzenu i eteru otrzymuje się octan 1-izopropylaminy-2-(3-toliloksy)-etylów pod postacią jego chlorowodoru o temperaturze topnienia 130—132°C.

Przykład XXIII. Mieszaninę 2,6 części chlorowodoru 1-izopropylamino-3-(3-toliloksy)-propanolu-2 i 6 części chlorku benzoilu ogrzewa się w temperaturze 100°C w ciągu 6 godzin, po czym mieszaninę ochładza się i dodaje 50 części eteru. Całość miesza się, dekantuje eter i dodaje dalsze 50 części eteru, po czym miesza ponownie i odsącza. Po wymyciu osadu eterem, wysuszeniu go i przekrystalizowaniu z mieszaniny benzenu i eteru otrzymuje się benzoesan 1-izopropylaminoetylo-2-(3-toliloksy)-etylów pod postacią jego chlorowodoru o temperaturze topnienia 118—120°C.

Przykład XXIV. Do roztworu 0,2 części kwasu benzoowego w 10 częściach eteru dodaje się roztwór 0,25 części 1-izopropylamino-3-(3-toliloksy)-propanolu-2 w 15 częściach octanu etylu i po odsączeniu osadu przemywa się go eterem, otrzymując benzoesan 1-izopropylamino-3-(3-toliloksy)-propanolu-2 o temperaturze topnienia 151—152°C (krystalizacja z octanu etylu).

Podobnie postępując, jednak przy zastosowaniu 0,25 części kwasu beta-naftoesowego, otrzymuje się beta-naftoesan 1-izopropylamino-3-(3-toliloksy)-propanolu-2 o temperaturze topnienia 113—114°C (krystalizacja z mieszaniny n-heksanu i octanu etylu).

Podobnie przy zastąpieniu kwasu benzoowego 0,2 częściami kwasu adypinowego otrzymuje się adypinian 1-izopropylamino-3-(3-toliloksy)-propanolu-2 o temperaturze topnienia 124—126°C (krystalizacja z octanu etylu).

Przykład XXV. Do roztworu 1 części soli dwusodowej kwasu 1,1'-metyleno-bis-(2-hydroksy-3-naftoesowego) w 10 częściach wody dodaje się roztwór 0,65 części chlorowodoru 1-izopropylamino-3-(3-toliloksy)-propanolu-2 w 10 częściach wody, po czym całość miesza się i przesącza. Po wymyciu osadu wodą suszy się go i przekrystalizowuje z mieszaniny 10 części octanu etylu i 20 części eteru otrzymując 1,1'-metyleno-bis-(2-hydroksy-3-naftoesan) dwu-[1-izopropylamino-3-(3-toliloksy)-propanolu-2] o temperaturze topnienia 186—188°C.

Przykład XXVI. Do roztworu 1 części chlo-

rowodorku 1-izopropyloamino-3-(3-toliloksy)-propanolu-2 w 10 częściach wody dodaje się zawiesiny 10 części sulfonowej żywicy polistyrenowej (Zeo-Karb 225, SCR 9) w 40 częściach wody, po czym całość miesza się w temperaturze otoczenia w ciągu godziny. Po odsączeniu mieszaniny i wymyciu osadu wodą otrzymuje się sól kompleksową 1-izopropyloamino-3-(3-toliloksy)-propanolu-2 z sulfonowaną żywicą polistyrenową o zawartości 13,5% zasady.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych alkanoloaminy o działaniu leczniczym o wzorze 1, w którym X oznacza atom tlenu, R¹ oznacza atom wodoru lub rodnik alkilowy o nie więcej niż 5 atomach węgla, R² oznacza rodnik alkilowy o rozgałęzionym łańcuchu lub rodnik hydroksyalkilowy o nie więcej niż 10 atomach węgla, albo rodnik alkilowy o nie więcej niż 10 atomach węgla podstawiony rodnikiem alkoksylowym o nie więcej niż 5 atomach węgla, albo rodnik cykloalkilowy lub alkenylowy o nie więcej niż 5 atomach węgla, albo rodnik aralkilowy o rozgałęzionym łańcuchu i nie więcej niż 10 atomach węgla, który ewentualnie jest podstawiony jednym lub więcej atomami chlorowca, rodnikami hydroksylowymi lub alkoksylowymi o nie więcej niż 5 atomach węgla, R³ i R⁴ oznaczają atom wodoru lub rodnik alkilowy o nie więcej niż 5 atomach węgla, a pierścień benzenowy A posiada w położeniu tylko 3 lub 4 jeden podstawnik, jak atom chlorowca, grupę hydroksylową lub nitrową, rodnik chloroalkilowy zawierający nie więcej niż 5 atomów węgla, albo rodnik alkilowy, akoksylowy, alkanoloilowy, aralkanoloilowy, aroilowy, aryłowy, aryloksylowy, aryliotiolowy, arylosulfonowy; aralkilowy lub alkenylowy, przy czym każdy z tych rodników zawiera nie więcej niż 10 atomów węgla, albo pierścień benzenowy A posiada tylko w położeniu 2 jeden podstawnik, jak grupę hydroksylową lub alkanoloilową, aralkanoloilową, aroilową, aryłową, aryloksylową, aryliotiolową, przy czym każda z nich zawiera nie więcej niż 10 atomów węgla, albo pierścień benzenowy A posiada dwa, trzy, cztery lub pięć podstawników o znaczeniu określonym dla pojedynczego podstawnika w położeniu tylko 3 lub 4, **znamienny tym**, że związek o wzorze 2 lub 3 w których A, X, R³ i R⁴ mają wyżej podane znaczenie, a Z oznacza atom chlorowca, wprowadza się w reakcję z aminą o wzorze NHR¹R², w którym R¹ i R² mają wyżej podane znaczenie, po czym otrzymane związki o wzorze 1 ewentualnie przeprowadza się w estry lub sole addycyjne z kwasami.
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcji z aminą poddaje się związek w wzorze 2, w którym Z oznacza atom chloru lub bromu.
3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcję przyspiesza się przez ogrzewanie.
4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w środowisku obojętnego rozcieńczalnika lub rozpuszczalnika.

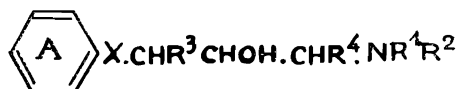
5. Odmiana sposobu według zastrz. 1, **znamienna tym**, że związek o wzorze 4, w którym A i X mają znaczenie wyżej podane, poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze 7, lub związkiem o wzorze 8, w których R¹, R², R³ i R⁴ mają znaczenie wyżej podane.
6. Sposób według zastrz. 5, **znamienny tym**, że reakcję związku o wzorze 4 ze związkiem o wzorze 7 lub 8 prowadzi się w obecności czynnika wiążącego kwas.
7. Sposób według zastrz. 5, **znamienny tym**, że reakcji ze związkiem o wzorze 7 lub 8 poddaje się sól metalu alkalicznego związku o wzorze 4, na przykład sól sodową lub potasową.
8. Odmiana sposobu według zastrz. 1, **znamienna tym**, że poddaje się hydrogenolizie związek o wzorze 5, w którym R², R³, R⁴, A i X mają znaczenie wyżej podane, R⁵ oznacza rodnik dający się hydrogenalizować, a R⁶ oznacza rodnik karbonylowy (-CO-), rodnik hydroksymetylenowy (-CHOH-) lub rodnik o wzorze -CHOR⁷, w którym R⁷ oznacza rodnik dający się hydrogenalizować albo rodnik R⁵ oznacza to samo co R¹ w zastrz. 1, a R⁶ oznacza rodnik o wzorze CHOR⁷, w którym R⁷ ma znaczenie wyżej podane.
9. Sposób według zastrz. 8, **znamienny tym**, że hydrogenolizie poddaje się związek o wzorze 5, w którym R⁵ lub R⁷ oznacza rodnik benzylowy.
10. Sposób według zastrz. 8 i 9, **znamienny tym**, że hydrogenolizę prowadzi się drogą katalitycznego uwodorniania na przykład w obecności palladu osadzonego na węglu drzewnym w środowisku obojętnego rozpuszczalnika lub rozcieńczalnika, np. etanolu.
11. Odmiana sposobu według zastrz. 1, **znamienna tym**, że w przypadku wytwarzania związków o wzorze 1, w którym X oznacza atom tlenu, R¹ oznacza atom wodoru, a R² rodnik o wzorze -CHR⁵R⁶, w którym R⁵ oznacza atom wodoru, a R⁶ oznacza rodnik alkilowy o rozgałęzionym łańcuchu, hydroksyalkilowy o rozgałęzionym łańcuchu, rodnik alkoksyalkilowy lub aralkilowy o rozgałęzionym łańcuchu, albo R⁵ oznacza rodnik alkilowy, zaś R⁶ rodnik alkilowy, hydroksyalkilowy lub aralkilowy taki, aby rodnik -CHR⁵R⁶ miał wartość mieszczącą się w ramach R² według znaczenia podanego przy wzorze 1, związek aminowy o wzorze 6, w którym R², R⁴ i A mają wyżej podane znaczenie, wprowadza się w reakcję ze związkiem o wzorze R⁵.CO.R⁶, w którym R⁵ i R⁶ mają wyżej podane znaczenie, zachowując przy tym warunki redukcyjne.
12. Sposób według zastrz. 11, **znamienny tym**, że warunki redukcyjne zachowuje się przez prowadzenie reakcji w obecności wodoru i katalizatora uwodornienia, np. platyny, w środowisku rozcieńczalnika lub rozpuszczalnika, np. etanolu i/albo w przypadku, gdy w stosowanym jako substancja wyjściowa związku karbonylowym, R⁵ oznacza rodnik alkilowy, w nadmiarze tego związku karbonylowego.
13. Sposób według zastrz. 11, **znamienny tym**, że warunki redukcyjne zachowuje się przez prowadzenie reakcji w obecności borowodorku me-

talu alkalicznego, np. borowodorku sodowego, w środowisku obojętnego rozpuszczalnika lub rozcieńczalnika, np. w wodnym roztworze metanolu i/albo w nadmiarze związku karbonylowego, stosowanego jako substancja wyjściowa.

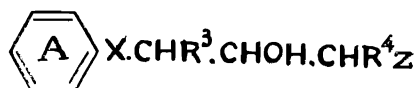
14. Sposób według zastrz. 11—13, **znamienny tym**, że jako aminopochodną o wzorze 6 stosuje się związek otrzymany in situ, np. przez redukcję odpowiedniego alfa-dwuazoketonu, alfa-azydoketonu, alfa-hydroksyiminoketonu, alfa-nitroketonu, alfa-nitroalkoholu, cyjanohydryny lub cyjanku acylu.
15. Odmiana sposobu według zastrz. 1, **znamienna tym**, że w przypadku wytwarzania związków o wzorze 1, w którym pierścień benzenowy A zawiera podstawnik hydroksylowy i może ewentualnie zawierać dalsze podstawniki, prowadzi się hydrogenolizę związku o wzorze 1, w którym R^1 , R^2 , R^3 , R^4 i X mają znaczenie podane w zastrz. 1, zaś pierścień benzenowy A zawiera podstawnik o wzorze $-OR^7$ w którym R^7 ma znaczenie podane w zastrz. 8 i w którym pierścień benzenowy A może ewentualnie zawierać dalsze podstawniki.
16. Sposób według zastrz. 15, **znamienny tym**, że hydrogenolizie poddaje się związek, w którym R^7 oznacza rodnik benzyłowy.
17. Sposób według zastrz. 15 i 16, **znamienny tym**, że hydrogenolizę prowadzi się na drodze katalitycznego uwodorniania w obecności kataliza-

tora, np. palladu, w środowisku rozcieńczalnika lub rozpuszczalnika, np. etanolu.

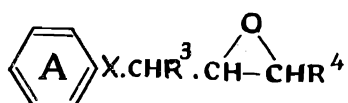
18. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że związek o wzorze 1 przeprowadza się w ester na drodze acylowania za pomocą czynnika acylującego.
19. Sposób według zastrz. 18, **znamienny tym**, że jako czynnik acylujący stosuje się halogenek kwasowy lub bezwodnik nasyconego lub nienasyconego alifatycznego kwasu karboksylowego, albo aromatycznego kwasu karboksylowego, np. bezwodnik octowy lub chlorek benzoilu.
20. Sposób według zastrz. 18 i 19, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w środowisku rozcieńczalnika lub rozpuszczalnika.
21. Sposób według zastrz. 17—20, **znamienny tym**, że jako czynnik acylujący stosuje się bezwodnik kwasowy, a jako rozcieńczalnik lub rozpuszczalnik stosuje się kwas, którego pochodną jest ten bezwodnik.
22. Odmiana sposobu według zastrz. 1, **znamienna tym**, że w przypadku wytwarzania związków o wzorze 1, w którym pierścień benzenowy A zawiera podstawnik arylosulfonyłowy, utlenia się związek o wzorze 9, w którym R^1 , R^2 , R^3 i R^4 mają znaczenie podane w zastrz. 1, a pierścień benzenowy A zawiera podstawnik aryliolowy.
23. Sposób według zastrz. 22, **znamienny tym**, że jako czynnik utleniający stosuje się nadtlenek wodoru.



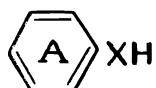
WZÓR 1



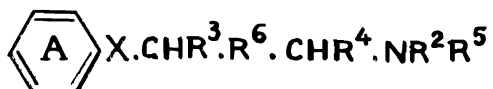
WZÓR 2



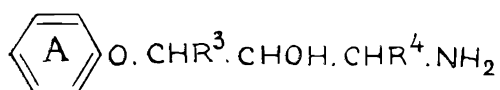
WZÓR 3



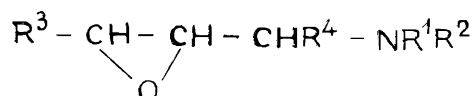
WZÓR 4



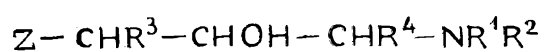
WZÓR 5



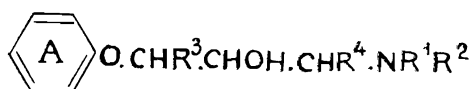
WZÓR 6



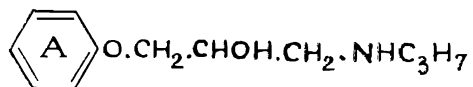
WZÓR 7



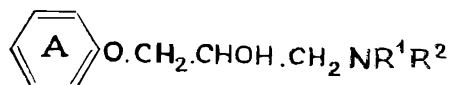
WZÓR 8



WZÓR 9



WZÓR 10



WZÓR 11