



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 24.05.1971 (P. 148343)

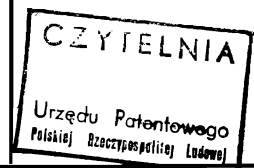
Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 05.05.1973

Opis patentowy opublikowano: 30.04.1976

MKP C07c 91/16

Int. Cl.² C07C 91/16



Twórca wynalazku: _____

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

Sposób wytwarzania nowych pochodnych alkanoloaminy

1

Wynalazek dotyczy wytwarzania nowych pochodnych alkanoloaminy o zdolności blokowania β -adrenergicznych receptorów, jak wykazano na hamującym działaniu na częstoskurcz u kotów wywołany przez izoprenalinę i, w związku z tym, mających cenne właściwości jako substancje czynne w leczeniu i profilaktyce chorób serca, takich jak dusznica bolesna, arytmia serca, nadciśnienie i phaeochromocytoma.

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania pochodnych alkanoloaminy o ogólnym wzorze 1, w którym R^1 oznacza atom wodoru, rodnik alkilowy o nie więcej niż 6 atomach węgla, ewentualnie podstawiony jednym lub kilkoma podstawnikami, takimi jak rodnik hydroksylowy, fenylowy lub fenoksyłowy, lub rodnik cykloalkilowy lub alkenylowy, każdy o nie więcej niż 6 atomach węgla, R^2 oznacza atom wodoru lub rodnik alkilowy o nie więcej niż 6 atomach węgla, R^3 oznacza atom wodoru, lub rodnik alkilowy, hydroksyalkilowy lub alkoksyalkilowy, każdy o nie więcej niż 10 atomach węgla, lub rodnik cykloalkilowy lub alkenylowy, każdy o nie więcej niż 6 atomach węgla, lub rodnik aralkilowy o nie więcej niż 12 atomach węgla, lub R^2 i R^3 razem z przyległym atomem azotu tworzą całkowicie nasycony 5 lub 6 członowy pierścień heterocykliczny, R^4 oznacza atom wodoru lub chloru, lub rodnik alkilowy, alkenylowy, tioalkilowy, alkoksylowy, alkenyloksylowy lub halogenoalkilowy, każdy o nie więcej niż

2

6 atomach węgla, lub rodnik aralkoksylowy o nie więcej niż 10 atomach węgla, lub rodnik hydroksylowy, R^5 oznacza atom wodoru lub rodnik alkilowy o nie więcej niż 6 atomach węgla, a A oznacza prosty lub rozgałęziony łańcuch alkilenowy o nie więcej niż 4 atomach węgla, w postaci racematów lub izomerów optycznie czynnych oraz soli addycyjnych tych związków z kwasami.

Oczywiste jest, że pochodne alkanoloaminy według wynalazku mają co najmniej jeden asymetryczny atom węgla, mianowicie atom węgla grupy $-\text{CHOH}-$ w bocznym łańcuchu alkanoloaminy i w związku z tym mogą być rozdzielone na enancjomorficzne postacie optycznie czynne, z których co najmniej jedna wykazuje zdolność blokowania czynności β -adrenergicznych receptorów. Należy więc rozumieć, że wynalazek obejmuje swym zakresem postać racemiczną pochodnych alkanoloaminy i każdą z ich postaci enancjomorficznych wykazujących zdolność blokowania czynności β -adrenergicznych receptorów. Również jest oczywiste, że blokowanie czynności β -adrenergicznej zazwyczaj dominuje w takiej postaci enancjomorficznej, w której grupa $-\text{CHOH}-$ występuje w konfiguracji bezwzględnej (S).

Odpowiednim rodnikiem alkilowym o symbolu R^1 jest rodnik metylowy, etylowy, n-propylowy, izopropylowy, n-butyłowy, II-rzęd. butylowy, III-rzęd. butylowy lub n-heksylowy, ewentualnie podstawiony jednym lub kilkoma podstawnikami, ko-

rzystnie jednym rodnikiem hydroksylowym, fenylowym lub fenoksylovym, przy czym rodnik fenylowy lub fenoksylovym sam może zawierać jeden lub kilka podstawników, takich jak atom chlorowca, niższy rodnik alkilowy lub niższy rodnik alkoksylowy. Szczególnie korzystnym rodnikiem alkilowym, ewentualnie podstawionym, jest rodnik alkilowy o 3 lub 4 atomach węgla i łańcuchu rozgałęzionym przy atomie węgla w pozycji alfa, przy czym specyficznym rodnikiem alkilowym, zawierającym podstawniki jest np. rodnik 2-hydroksy-1-metyloetylowy, 2-hydroksy-1,1-dwumetyloetylowy, 1-metylo-2-fenoksyetylowy, 1,1-dwumetylo-2-fenyletylowy, 1-metylo-3-fenylpropylowy lub 2-(3,4-dwumetoksyfenilo)-etylowy.

Odpowiednim rodnikiem cykloalkilowym o symbolu R^1 lub R^2 jest np. rodnik cyklopropylowy, cyklobutylowy, cyklopentylowy lub cykloheksylowy. Odpowiednim rodnikiem alkenylowym o symbolu R^1 , R^2 i R^4 jest np. rodnik alilowy. Odpowiednim rodnikiem alkilowym o symbolu R^2 , R^4 i R^5 jest np. rodnik metylowy, etylowy lub n-propylowy.

Odpowiednim rodnikiem alkilowym, hydroksyalkilowym i alkoksyalilowym o symbolu R^2 jest np. rodnik metylowy, etylowy, n-propylowy, izopropylowy, n-butylowy, II-rzęd. butylowy, III-rzęd. butylowy, n-pentylowy, izopentylowy, n-heksylowy, izohexylowy, n-heptylowy, n-nonylowy, 2-hydroksyetylowy, 2-hydroksy-1-metyloetylowy, 2-hydroksy-1,1-dwumetyloetylowy lub 2-metoksyetylowy. Odpowiednim rodnikiem aralkilowym o symbolu R^2 jest np. rodnik benzylowy, fenyletylowy lub 1,1-dwumetylo-2-fenyletylowy.

Odpowiednim pierścieniem heterocyklicznym, wytworzonym przez rodnik o symbolu R^2 i R^3 razem z przyległym atomem azotu, jest np. pierścień pirlidynowy, piperydynowy lub morfolinowy. Odpowiednim chlorowcem o symbolu R^4 jest atom fluoru, chloru, bromu i jodu. Odpowiednim rodnikiem tioalkilowym, alkoksylowym i alkenyloksylowym o symbolu R^4 jest np. rodnik tiometylowy, metoksylovym, izopropoksylovym i aliloksylovym. Odpowiednim rodnikiem aralkoksylowym o symbolu R^4 jest np. rodnik benzyloksylovym. Odpowiednim rodnikiem halogenoalkilowym o symbolu R^4 jest np. rodnik trójfluorometylovym. Odpowiednim rodnikiem alkilenowym o symbolu A jest np. rodnik metylenowy, etylenowy, trójmetylenowy lub etylenowy.

Odpowiednią solą addycyjną nowej pochodnej alkanoloaminy z kwasem jest np. sól z kwasem nieorganicznym, np. chlorowodorem, bromowodorem, fosforan lub siarczan lub sól z kwasem organicznym, np. szczawian, mleczan, winian, octan, salicylan, cytrynian, benzoesan, β -naftoesan, adypinian lub 1,1-metyleno-dwu-(2-hydroksy-3-naftoesan) oraz sól z kwasową żywicą syntetyczną, np. z sulfonowaną żywicą polistyrenową, taką jak Zeokarb 225.

Korzystną grupę pochodnych alkanoloaminy, otrzymanych sposobem według wynalazku, stanowią związki określone ogólnym wzorem 2, w którym R^1 , R^2 i R^4 mają wyżej podane znaczenie oraz sole addycyjne tych związków z kwasami. Z grupy

tych związków szczególnie wyróżniają się związki o wzorze 2, w którym R^1 oznacza rodnik izopropylowy lub III-rzęd. butylowy, R^2 oznacza atom wodoru, rodnik alkilowy alkenylowy lub cykloalkilowy, każdy o nie więcej niż 6 atomach węgla, a R^4 oznacza atom wodoru, rodnik alkilowy, alkenylowy lub alkoksylowy, każdy o nie więcej niż 6 atomach węgla.

Inną, szczególnie korzystną grupę pochodnych alkanoloaminy, wytwarzanych sposobem według wynalazku, stanowią związki określone ogólnym wzorem 3, w którym R^1 , R^2 i R^4 mają wyżej podane znaczenie oraz sole addycyjne tych związków z kwasami. Z grupy tych związków wyróżniają się związki o wzorze 3, w którym R^1 oznacza rodnik izopropylowy, III-rzęd. butylowy lub 2-hydroksy-1,1-dwumetyloetylowy, R^2 oznacza atom wodoru, rodnik alkilowy, alkenylowy lub cykloalkilowy, każdy o nie więcej niż 6 atomach węgla, a R^4 oznacza atom wodoru, rodnik wodorotlenowy lub rodnik alkilowy o nie więcej niż 6 atomach węgla, a zwłaszcza związki o wzorze 3, w którym R^2 oznacza atom wodoru, rodnik metylowy, etylowy lub alilowy, a R^4 oznacza atom wodoru.

Specyficzne pochodne alkanoloaminy wytwarzane sposobem według wynalazku są opisane w przykładach I—XXV, przy czym szczególnie wysoką aktywnością biologiczną wyróżniają się następujące związki.

1-izopropylamino-3-(o-karbamylometoksyfenoksy)-propanol-2, 1-izopropylamino-3-(o-N-metylokarbamylometoksyfenoksy)-propanol-2, 1-III-rzęd.-butylamino-3-(o-karbamylometoksyfenoksy)-propanol-2, 1-III-rzęd.-butylamino-3-(o-N-metylokarbamylometoksyfenoksy)-propanol-2, 1-izopropylamino-3-(o-N-allilokarbamylometoksyfenoksy)-propanol-2, 1-III-rzęd.-butylamino-3-(o-N-allilokarbamylometoksyfenoksy)-propanol-2, 1-izopropylamino-3-(o-N-etylokarbamylometoksyfenoksy)-propanol-2, 1-III-rzęd.-butylamino-3-(o-N-etylokarbamylometoksyfenoksy)-propanol-2, 1-izopropylamino-3-(o-N-propylokarbamylometoksyfenoksy)-propanol-2, i 1-III-rzęd. butylamino-3-(o-N-propylokarbamylometoksyfenoksy)-propanol-2 oraz sole addycyjne tych związków z kwasami.

Nowe pochodne alkanoloaminy według wynalazku wytwarza się przez połączenie za pomocą znanych syntez w odpowiedni związek o wzorze 1, w którym wszystkie symbole mają wyżej podane znaczenie, czterech rodników, a mianowicie: rodnika fenoksylovym o ogólnym wzorze 4, w którym R^2 , R^3 , R^4 i A mają wyżej podane znaczenie, utlenionego rodnika trójwęglowego o ogólnym wzorze 5, w którym R^5 ma wyżej podane znaczenie, a R^7 oznacza atom wodoru lub grupę ochronną, rodnika iminowego o ogólnym wzorze $-NR^8-$, w którym R^8 oznacza atom wodoru lub grupę ochronną, przy czym R^8 i R^7 mogą być takie same lub różne, i, jako czwartego rodnika — rodnika — R^1 mającego wyżej podane znaczenie, a następnie, jeśli rodnik o symbolu R^7 i/lub R^8 oznacza grupę ochronną, to jedną lub obie grupy ochronne usuwa się.

Łączenie poszczególnych grup można prowadzić w różnych etapach i dowolnej kolejności. Tak więc, np. fenol o wzorze 6, w którym R^2 , R^3 , R^4 i A mają

wyżej podane znaczenie, otrzymany np. z odpowiedniego kwasu hydroksyfenoksyalkanokarboksyłowego w znany sposób poprzez wytworzenie amidu, poddaje się najpierw reakcji z utlenioną pochodną trójwęglową, np. ze związkiem o wzorze 7 lub wzorze 8, w których to wzorach R^5 i R^7 mają wyżej podane znaczenie, Y oznacza rodnik zdolny do wymiany przez podstawienie, a Z oznacza rodnik wodorotlenowy lub rodnik zdolny do wymiany przez podstawienie. Jeżeli Z oznacza rodnik wodorotlenowy, wówczas otrzymany związek pośredni poddaje się dalszej reakcji z reagentem, wymieniającym ten rodnik wodorotlenowy na rodnik o symbolu Y zdolny do wymiany przez podstawienie. Otrzymany związek o wzorze 9, w którym R^2 , R^3 , R^4 i A mają wyżej podane znaczenie, a X oznacza grupę o wzorze 10 lub grupę o wzorze 11, w których to wzorach R^5 , R^7 i Y mają wyżej podane znaczenie lub otrzymaną mieszaninę związków o wzorze 9, w którym X ma oba wyżej podane znaczenie, jeśli R^7 oznacza atom wodoru, poddaje się następnie reakcji z aminą o wzorze R^1R^8NH , w którym R^1 i R^8 mają wyżej podane znaczenie lub z prekursorem takiej aminy.

Sposób według wynalazku wytwarzania nowych pochodnych alkanoloaminy o ogólnym wzorze 1, w którym R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 i A mają wyżej podane znaczenie oraz soli addycyjnych tych związków z kwasami, polega na tym, że związek o ogólnym wzorze 9, w którym R^2 , R^3 , R^4 i A mają wyżej podane znaczenie, a X oznacza grupę o ogólnym wzorze 10 lub ogólnym wzorze 11, w których to wzorach R^5 ma wyżej podane znaczenie, R^7 oznacza atom wodoru lub grupę ochronną, a Y oznacza rodnik zdolny do wymiany przez podstawienie, lub — jeśli R^7 oznacza atom wodoru, mieszaninę związków o wzorze 9, w którym X ma oba wyżej podane znaczenia, poddaje się reakcji z aminą o ogólnym wzorze R^1R^8NH , w którym R^1 ma wyżej podane znaczenie, a R^8 oznacza atom wodoru lub grupę ochronną, lub z prekursorem takiej aminy i jeśli jeden lub oba symbole R^7 i R^8 oznaczają grupę ochronną, usuwa się jedną lub obie grupy ochronne, następnie — jeśli w wytworzonym związku o wzorze 1 jeden lub kilka z symboli R^1 , R^3 i R^4 oznacza rodnik alkenyłowaty, to związek ten ewentualnie poddaje się redukcji do uzyskania związku o wzorze 1, w którym jeden lub kilka z symboli R^1 , R^3 i R^4 oznacza rodnik alkilowy, następnie związek o wzorze 1 w postaci racemicznej ewentualnie rozszczepia się w znany sposób na enancjomorficzne postacie optycznie czynne, przy czym wytworzoną pochodną alkanoloaminy w postaci racemicznej lub optycznie czynnej ewentualnie przetwarza się na wolną zasadę i poddaje reakcji z kwasem w celu uzyskania soli addycyjnej tego związku z kwasem.

Odpowiednim rodnikiem o symbolu Y lub o symbolu Z, zdolnym do wymiany przez podstawienie jest atom chlorowca, np. atom chloru, lub bromu lub rodnik sulfonyloksyłowaty, np. rodnik alkanosulfonyloksyłowaty o nie więcej niż 6 atomach węgla lub rodnik arylenosulfonyloksyłowaty o nie więcej niż 10 atomach węgla, np. rodnik metanosulfonylo-

ksyłowaty, benzenosulfonyloksyłowaty lub tolueno-p-sulfonyloksyłowaty.

Odpowiednim reagentem, wymieniającym rodnik wodorotlenowy o symbolu Z na rodnik zdolny do wymiany przez podstawienie o symbolu Y, jest np. czynnik chlorowcujący, taki jak halogenek tionylu, np. chlorek tionylu lub bromek tionylu lub czynnik sulfonujący, taki jak halogenek alkanosulfonylu lub halogenek arylenosulfonylu, np. chlorek metanosulfonylu, chlorek benzenosulfonylu lub chlorek tolueno-p-sulfonylu.

Reakcję z fenolem prowadzi się w obecności środka wiążącego kwas, np. wodorotlenku metalu analitycznego, np. wodorotlenku sodu lub w obecności zasady organicznej, np. piperydiny. Można również stosować jako związek wyjściowy pochodną fenolu z metalem alkalicznym, np. pochodną sodową lub potasową. Reakcję prowadzi się w środowisku rozcieńczalnika lub rozpuszczalnika, np. metanolu lub etanolu i można ją przyspieszyć lub zakończyć przez ogrzewanie w temperaturze wrzenia rozcieńczalnika lub rozpuszczalnika.

Reakcja z aminą o wzorze R^1R^8NH zachodzi w temperaturze otoczenia, lecz można ją przyspieszyć lub zakończyć przez ogrzewanie, np. w temperaturze 90—110°C i można ją prowadzić pod ciśnieniem normalnym lub podwyższonym, np. przez ogrzewanie w naczyniu zamkniętym, przy czym reakcję można również prowadzić w środowisku obojętnego rozcieńczalnika lub rozpuszczalnika, np. metanolu lub etanolu lub w nadmiarze aminy użytej do reakcji.

Zamiast aminy o wzorze R^1R^8NH można użyć jej prekursora, np. mocznika o wzorze $R^1R^8NCONR^1R^8$, w którym R^1 i R^8 mają wyżej podane znaczenie. Reakcję przy użyciu mocznika prowadzi się korzystnie w temperaturze wrzenia rozcieńczalnika lub rozpuszczalnika, np. tetraliny.

Odpowiednią grupą ochronną o symbolu R^7 jest rodnik ulegający hydrogenolizie, taki jak rodnik α -aryloalkilowy, α -aryloalkoksykarbonyłowaty lub α -aryloalkoksymetyłowaty, np. rodnik benzyłowaty, benzyloksykarbonyłowaty lub benzyloksymetyłowaty, lub rodnik acyłowaty, np. rodnik alkanoilowy o nie więcej niż 20 atomach węgla, lub rodnik aryloilowy o nie więcej niż 10 atomach węgla, lub rodnik α -alkoksyalkilowy (acetalowy), np. rodnik czterowodoropiranyłowaty.

Odpowiednią grupą ochronną o symbolu R^8 jest rodnik ulegający hydrogenolizie lub rodnik acyłowaty, jak określono symbolem R^7 , lub rodnik karbamylowy, np. rodnik o wzorze $-CONHR^1$, w którym R^1 ma wyżej podane znaczenie.

Rodniki o symbolach R^7 i R^8 mogą być ze sobą połączone w ten sposób, że jedna grupa służy do ochrony zarówno atomu tlenu, jak i atomu azotu. Taką grupą może być np. grupa karbonylowa ($-CO-$) przyłączona w taki sposób, że z przyległymi atomami tlenu i azotu oraz dwoma atomami węgla rodnika trójwęglowego tworzy pierścień oksazolidynonu, lub może być nią grupa o wzorze $-CHR^6-$, w którym R^6 oznacza atom wodoru lub rodnik o nie więcej niż 4 atomach węgla, np. rodnik izopropylowy, lub rodnik aryłowaty o nie więcej niż 10 atomach węgla, np. rodnik fenyłowaty, przy-

łączona w taki sposób, że z przyległymi atomami tlenu i azotu oraz dwoma atomami węgla rodnika trójwęglowego tworzy pierścień oksazolidyny.

Grupy ochronne o symbolach R^7 i R^8 , ulegające hydrogenolizie, mogą być usunięte np. przez katalityczne uwodornienie w obecności palladu osadzonego na węglu, w środowisku obojętnego rozcieńczalnika lub rozpuszczalnika, np. etanolu lub uwodnionego etanolu, przy czym reakcję można przyspieszyć lub zakończyć przez obecność katalizatora kwasowego, takiego jak chlorowódor lub kwas szczawiowy.

Grupy ochronne acylowe o symbolach R^7 i R^8 i grupa ochronna karbamylowa o symbolu R^8 oraz grupa ochronna karbonylowa, utworzona przez połączenie rodników o symbolach R^7 i R^8 , mogą być usunięte przez hydrolizę w obecności zasady, np. wodorotlenku metalu alkalicznego, w środowisku rozcieńczalnika lub rozpuszczalnika, takiego jak woda, metanol, etanol lub ich mieszanina.

Grupy ochronne α -alkoksyalkilowe o symbolach R^7 i R^8 oraz grupa ochronna o wzorze R^8CH_2 utworzona przez połączenie obu rodników o symbolach R^7 i R^8 , mogą być usunięte przez hydrolizę w obecności kwasu, np. kwasu nieorganicznego, takiego jak chlorowódor, przez ogrzewanie w temperaturze do $100^\circ C$.

Oczywiste jest, że związki o wzorze 1, w którym R^3 i R^4 oznaczają grupy funkcyjne, mogą być przetworzone na inne związki o wzorze 1, w którym R^3 i R^4 oznaczają inne rodniki. Na przykład związek o wzorze 1, w którym R^3 oznacza wodór, może być przetworzony w sposób według wynalazku na odpowiedni związek o wzorze 1, w którym R^3 ma takie same znaczenie, jak R^1 , przez działanie aminą o wzorze R^1NH_2 , a związek o wzorze 1, w którym R^4 oznacza rodnik alkenylowy, alkenyloksylo-40 wy lub aralkoksylo-40 wy, może być przetworzony na związek, w którym R^4 oznacza odpowiednio rodnik alkilowy, alkoksylo-40 wy lub hydroksylo-40 wy, przez poddanie związku katalitycznemu uwodornieniu w sposób, jak opisano wyżej.

Wynalazek obejmuje również swym zakresem sposób wytwarzania enancjomorficznych postaci optycznie czynnych z racemicznych pochodnych alkanoloaminy wytworzonych sposobem według wynalazku, przez rozdzielanie otrzymanych związków racemicznych znanymi metodami, np. przez poddanie reakcji racemicznej pochodnej alkanoloaminy z optycznie czynnym kwasem, a następnie frakcyjną krystalizację diastereoizomerycznej mieszaniny otrzymanych soli, z rozcieńczalnika lub rozpuszczalnika, np. z etanolu i wydzielanie z otrzymanej soli optycznie czynnej pochodnej alkanoloaminy, przez działanie zasadą. Jako kwas optycznie czynny do wytworzenia soli może być użyty np. kwas (+) — lub (—) -0,0-dwu-p-toluilowy.

Proces rozszczepienia postaci racemicznej można ułatwić przez poddanie częściowo rozdzielonej pochodnej alkanoloaminy w postaci wolnej zasady, po pojedynczej krystalizacji frakcyjnej mieszaniny diastereoizomerycznej soli, działaniu czynnikiem rozpuszczającym, np. pierwszorzędową aminą, taką jak aliloamina, w środowisku względnie niepolarnym

nego rozcieńczalnika lub rozpuszczalnika, np. eteru naftowego.

Pochodne alkanoloaminy otrzymane sposobem według wynalazku, występujące jako wolne zasady, mogą być przetwarzane w ich sole addycyjne z kwasem, przez poddanie tych związków reakcji z odpowiednimi kwasami, w znany sposób.

Jak już wyżej zaznaczono, pochodne alkanoloaminy, wytwarzane sposobem według wynalazku oraz sole addycyjne tych związków z kwasami, są wartościowe jako środki lecznicze i profilaktyczne w chorobach serca, ponadto niektóre z nich wykazują zdolność selektywnego blokowania czynności β -adrenergicznej receptorów, przy czym stopień selektywności jest większy w stosunku do β -receptorów serca niż do obwodowych naczyń krwionośnych i mięśniówki oskrzeli. Tak więc można dobrać taką dawkę związku, która będzie wykazywała działanie blokujące wpływu katecholaminy, np. izoprenaliny, na inotropową i chronotropową czynność serca, ale nie będzie blokować rozluźniającego działania izoprenaliny na gładką mięśniówkę tchawicy lub wywołanego przez nią rozszerzenia naczyń obwodowych. Ze względu na powyższe własności selektywne, związki według wynalazku mogą być stosowane w leczeniu astmy lub innych chorób dróg oddechowych łącznie ze znanymi środkami pobudzającymi układ współczulny rozszerzający oskrzela, takimi jak izoprenalina, orciprenalina, adrenalina lub efedryna, ponieważ selektywny związek będzie hamować nie pożądany efekt pobudzający serce środków rozszerzających oskrzela, nie przeciwdziałając jednak żądanym efektom terapeutycznym związków rozszerzających oskrzela.

Znane są liczne związki wykazujące zdolność blokowania czynności β -adrenergicznej, spośród których wiele przedstawia pochodne 1-aryloksy-3-amino-2-propanolu oraz również znane są z tej grupy związki zawierające w cząsteczce rodnik 1-aryloksylo-40 wy z podstawnikiem acyloaminowym. Jest wskazane, aczkolwiek nie stanowi to zasadniczego warunku, aby związek wykazujący zdolność blokowania czynności β -adrenergicznej nie posiadał w klinicznym stosowaniu jakiegokolwiek istotnej aktywności pobudzającej układ współczulny. Jednym ze związków najbardziej poznanych w badaniach klinicznych jest propranolol, to jest 1-izopropylamino-3-(naftyloksy-1)-2-propanol, opisany w brytyjskim opisie patentowym nr 994 918 i związek ten nie wykazuje żadnej aktywności pobudzającej układ współczulny. Jednak nie ma związku, który wykazywałby selektywną zdolność blokowania czynności β -adrenergicznej, nie wykazując jednocześnie istotnej aktywności pobudzającej na układ współczulny.

Obecnie stwierdzono, że niektóre ze związków wytwarzanych sposobem według wynalazku, a zwłaszcza 1-(2-allylo-4-karbamylometoksyfenoksy)-3-izopropylamino-2-propanol i 1-(4-karbamylometoksy-2-n-propylofenoksy)-3-izopropylamino-2-propanol, wykazują zdolność selektywnego blokowania czynności β -adrenergicznej, jak wykazano przez hamowanie częstoskurczu wywołanego u kotów izoprenalina i pozbawienie antagonistycznego działania izoprenaliny, powodującego obniżenie ciś-

nienia krwi przez rozszerzanie naczyń u kotów, a także podczas ulgi wywołanej przez izoprenalinę przy skurczu oskrzelowym, wywołanym u świńek morskich działaniem histaminy. Powyższe związki nie wykazują istotnej aktywności pobudzającej układ współczulny, co wykazano przez ich nieskuteczność wzmożenia rytmu serca u szczurów, którym wyczerpano naturalne katecholaminy po uprzednim poddaniu ich działaniu syrotingopiny.

Pochodne alkanoloaminy, wytworzone sposobem według wynalazku, mogą być stosowane w postaci preparatów farmaceutycznych, zawierających jeden lub kilka tych związków lub ich sole addycyjne z kwasami, w połączeniu z rozcieńczalnikami lub nośnikami farmaceutycznie dozwolonym. Preparaty te mogą być wytwarzane w postaci tabletek, kapsulek, roztworów lub zawiesin wodnych lub oleistych, proszków, cieczy do rozpryskiwania lub aerozoli.

Preparaty te mogą dodatkowo zawierać jeden lub kilka leków o działaniu uspokajającym, takich jak fenobarbiron, meprobamat, chlorpromazyna lub benzodiazepina, związki rozszerzające naczynia, takie jak trójazotan gliceryny, trójazotan pentaerytrytolu i dwuazotan izosorbitu, a także związki moczopędne, takie jak chlorotiazyd, środki obniżające ciśnienie, takie jak rezerpina, betanidyna i guanetydyna, środki obniżające skurcz mięśnia sercowego, takie jak chinidyna, środki czynne w chorobie Parkinsona, takie jak benzheksol, środki kardiotoniczne, takie jak preparaty digitalis oraz środki sympatykomimetyczne rozszerzające oskrzela, takie jak izoprenalina, adrenalina i efedryna.

Można przypuszczać, że pochodne alkanoloaminy należy stosować u ludzi w całkowitej dawce dziennej, doustnie 25—1200 mg, w dawkach w odstępach 6—8 godzin lub dożylnie w dawce 1—25 mg. W preparatach doustnych korzystną postacią są tabletki lub kapsułki zawierające 25—200 mg, korzystnie 50—100 mg substancji czynnej. Zastrzyki dożylnie podaje się korzystnie w sterylnych roztworach wodnych o stężeniu 0,05—1%, zwłaszcza 0,2% składnika czynnego.

Wynalazek objaśniają, lecz nie ograniczają jego zakresu, następujące przykłady.

Przykład I. Roztwór 2 g 1-chloro-3-(p-karbamylometoksyfenoksy)-propanolu-2 i 15 ml izopropylaminy w 15 ml metanolu ogrzewano w zatopionej rurze w temperaturze 110°C w ciągu 12 godzin, po czym mieszaninę odparowano do suchości i pozostałość wymieszano z 40 ml chloroformu i 40 ml 2 N kwasu solnego. Wodną warstwę kwasową oddzielono, zalkalizowano węglanem sodu i wyekstrahowano dwukrotnie chloroformem w porcjach po 40 ml. Połączone ekstrakty wysuszono i odparowano do suchości, po czym pozostałość przekrystalizowano z octanu etylu, otrzymując 1-izopropylamino-3-(p-N-izopropyllokarbamylometoksyfenoksy)-propanol-2 o temperaturze topnienia 108—109°C.

1-chloro-3-(p-karbamylometoksyfenoksy)-propanol-2, użyty jako związek wyjściowy, otrzymano w następujący sposób. Mieszaninę 1,5 g p-hydroksyfenoksyacetamidu, 1,5 ml epichlorohydryny i 6 kropli piperydyny ogrzewano w temperaturze 95—100°C w ciągu 6 godzin, po czym odparowano

do suchości. Oleistą pozostałość, stanowiącą 1-chloro-3-(p-karbamylometoksyfenoksy)-propanol-2, użyto do dalszej reakcji bez oczyszczania.

W taki sam sposób, lecz stosując o-hydroksyfenoksyacetamid, zamiast p-hydroksyfenoksyacetamidu, otrzymano 1-izopropylamino-3-(o-N-izopropyllokarbamylometoksyfenoksy)-propanol-2, o temperaturze topnienia 89—94°C, po krystalizacji z mieszaniny benzenu i eteru naftowego, o temperaturze wrzenia 60—80°C.

Przykład II. Mieszaninę 1,5 g 1,2-epoksy-3-(p-karbamylometoksyfenoksy)-propanu i 50 ml izopropylaminy pozostawiono w temperaturze pokojowej w ciągu 72 godzin, po czym odparowano do suchości i pozostałość przekrystalizowano z octanu etylu, otrzymując 1-izopropylamino-3-(p-karbamylometoksyfenoksy)-propanol-2 o temperaturze topnienia 123—125°C.

1,2-epoksy-3-(p-karbamylometoksyfenoksy)-propan, użyty jako związek wyjściowy, otrzymano w następujący sposób. Mieszaninę 1,5 g 1-chloro-3-(p-karbamylometoksyfenoksy)-propanol-2 i 25 ml 1 N roztworu wodorotlenku sodu wytrząsano w temperaturze pokojowej w ciągu 1 godziny, po czym wyekstrahowano dwukrotnie chloroformem w porcjach po 40 ml, następnie połączone ekstrakty przemyto wodą, wysuszono i odparowano do suchości. Pozostałość, stanowiącą 1,2-epoksy-3-(p-karbamylometoksyfenoksy)-propan, użyto do dalszej reakcji bez oczyszczania.

Przykład III. Roztwór 1 g 1-(2-allilo-4-karbamylometoksyfenoksy)-3-chloropropanol-2 i 20 ml izopropylaminy w 10 ml metanolu ogrzewano w zatopionej rurze w temperaturze 110°C w ciągu 12 godzin, po czym mieszaninę odparowano do suchości i pozostałość zmieszano z 40 ml chloroformu i 40 ml 2 N kwasu solnego. Wodną warstwę kwasową oddzielono, zalkalizowano węglanem sodu i wyekstrahowano dwukrotnie chloroformem w porcjach po 40 ml. Połączone ekstrakty wysuszono i odparowano do suchości i pozostałość przekrystalizowano z octanu etylu, otrzymując 1-(2-allilo-4-karbamylometoksyfenoksy)-3-izopropylaminopropanol-2 o temperaturze topnienia 121—123°C.

1-(2-allilo-4-karbamylometoksyfenoksy)-3-chloropropanol-2, użyty jako związek wyjściowy, otrzymano w następujący sposób. Mieszaninę 7,7 g p-hydroksyfenoksyacetamidu, 3,95 ml bromku allilu, 12,7 g bezwodnego węglanu potasu, 200 ml acetonu i śladów jodku potasu mieszano i ogrzewano pod chłodnicą zwrotną w ciągu 24 godzin, następnie dodano 200 ml wody i odparowano aceton pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymaną zawiesinę wyekstrahowano dwukrotnie chloroformem w porcjach po 200 ml, po czym ekstrakty połączone, wysuszono i odparowano do suchości. Pozostałość, stanowiącą p-alliloksyfenoksyacetamid, użyto do reakcji bez oczyszczania.

Roztwór 8 g p-alliloksyfenoksyacetamidu w 100 ml eteru dwufenylowego ogrzewano pod chłodnicą zwrotną w ciągu 10 minut, po czym ochłodzono i dodano 250 ml chloroformu, następnie wyekstrahowano dwukrotnie 2 N roztworem wodnego wodorotlenku sodu w porcjach po 100 ml. Połączone ekstrakty zakwaszono i otrzymaną zawiesinę wy-

ekstrahowano dwukrotnie octanem etylu w porcjach po 100 ml. Połączone ekstrakty wysuszono i odparowano do suchości, po czym pozostałość przekrystalizowano z benzenu, otrzymując kwas 3-allilo-4-hydroksyfenoksyoctowy o temperaturze topnienia 100–102°C.

Roztwór 3,2 g kwasu 3-allilo-4-hydroksyfenoksyoctowego w 70 ml etanolu zawierającego 10 kropli kwasu siarkowego ogrzewano pod chłodnicą zwrotną w ciągu 4 godzin, po czym mieszaninę poreakcyjną stężono do połowy pierwotnej objętości i wiano do 250 ml wody, następnie otrzymaną zawiesinę wyekstrahowano dwukrotnie octanem etylu w porcjach po 100 ml. Połączone ekstrakty przemity kolejno rozcieńczonym roztworem kwaśnego węglanu sodu i wodą, po czym wysuszono i odparowano do suchości, otrzymując jako pozostałość ester etylowy kwasu 3-allilo-4-hydroksyfenoksyoctowego, który bez dalszego oczyszczania użyto do następnej reakcji.

Mieszaninę 2,5 g 3-allilo-4-hydroksyfenoksyoctanu etylu i 150 ml wody amoniakalnej ($d=0,880$) mieszano w ciągu 24 godzin, następnie odparowano do suchości i pozostałość przekrystalizowano z chloroformu, otrzymując 3-allilo-4-hydroksyfenoksyacetamid o temperaturze topnienia 84–87°C.

Mieszaninę 1 g 3-allilo-4-hydroksyfenoksyacetamidu, 100 ml epichlorohydryny i 3 kropli piperydiny ogrzewano w temperaturze 95–100°C w ciągu 6 godzin, następnie odparowano do suchości, otrzymując jako oleistą pozostałość 1-(2-allilo-4-karbamylometoksyfenoksy)-3-chloropropanol-2, stosowany do reakcji bez dalszego oczyszczania.

Przykład IV. Do roztworu 0,4 g 1-(2-allilo-4-karbamylometoksyfenoksy)-3-izopropylaminopropanolu-2 w 50 ml etanolu dodano 0,1 g tlenku platyny jako katalizatora i wytrząsano w temperaturze pokojowej w atmosferze wodoru pod normalnym ciśnieniem, aż do zaabsorbowania wodoru w ilości 1 równoważnika molowego. Mieszaninę poreakcyjną odsączono i przesącz odparowano do suchości, po czym pozostałość przekrystalizowano

-metylokarbamylometoksyfenoksy)-propanolu-2 i 20 ml izopropylaminy w 10 ml metanolu ogrzewano w zatopionej rurze w temperaturze 110°C w ciągu 12 godzin, po czym mieszaninę poreakcyjną odparowano do suchości i pozostałość wyekstrahowano mieszaniną 40 ml chloroformu i 40 ml 2N kwasu solnego. Kwaśną warstwę wodną oddzielono i zalkalizowano węglanem sodu, po czym mieszaninę wyekstrahowano dwukrotnie chloroformem w porcjach po 40 ml. Połączone ekstrakty wysuszono i odparowano do suchości, po czym pozostałość przekrystalizowano z octanu etylu. Otrzymano 1-izopropylamino-3-(p-N-metylokarbamylometoksyfenoksy)-propanol-2 o temperaturze topnienia 129–131°C.

1 -chloro-3-(p-N-metylokarbamylometoksyfenoksy)-propanol-2, użyty jako związek wyjściowy, otrzymano w następujący sposób. Mieszaninę 3 g p-hydroksyfenoksyoctanu metylu i 100 ml 30% roztworu wodnego monometyloaminy mieszano w ciągu 24 godzin, po czym odparowano do suchości i pozostałość przekrystalizowano z wody, otrzymując p-hydroksyfenoksy-N-metyloacetamid o temperaturze topnienia 124–126°C.

Mieszaninę 1 g p-hydroksyfenoksy-N-metyloacetamidu, 10 ml epichlorohydryny i 3 kropli piperydiny ogrzewano w temperaturze 95–100°C w ciągu 6 godzin, po czym odparowano do suchości. Jako pozostałość otrzymano 1-chloro-3-(p-N-metylokarbamylometoksyfenoksy)-propanol-2, który użyto do reakcji bez dalszego oczyszczania.

Przykład VI. Proces prowadzono w sposób, jak opisano w przykładzie V, stosując odpowiednią pochodną 1-chloro-3-(p-N-podstawionego-karbamylometoksyfenoksy)-propanolu-2 oraz albo izopropylaminę, albo III-rzęd. butylaminę, użyte jako związki wyjściowe. Otrzymano związki o ogólnym wzorze 12, w którym znaczenie symboli R^1 i R^2 , a także temperaturę topnienia otrzymanych związków oraz rozpuszczalnik użyty do krystalizacji podano w tabeli I.

Pochodne 1-chloro-3-(p-N-podstawionego karba-

Tabela I

R^1	R^2	Temperatura topnienia °C	Rozpuszczalnik użyty do krystalizacji
izopropylowy izopropylowy izopropylowy	n-butyłowy allilowy cyklopentylowy	75–78 112–114 101–103	cykloheksan octan etylu octan etylu/eter naftowy o temperaturze wrzenia 60–80°C
izopropylowy izopropylowy izopropylowy izopropylowy izopropylowy III-rzęd. butylowy	cykloheksylowy III-rzęd. butylowy III-rzęd. butylowy izoheksylowy n-heksylowy allilowy	111–114 98–100 90–92 80–83 92–94 78–80	octan etylu octan etylu cykloheksan toluen cykloheksan benzen/eter naftowy o temperaturze wrzenia 60–80°C

z octanu etylu. Otrzymano 1-(4-karbamylometoksy-2-n-propylofenoksy)-3-izopropylaminopropanol-2 o temperaturze topnienia 141–143°C.

Przykład V. Roztwór 1 g 1-chloro-3-(p-N-

mylometoksyfenoksy)-propanolu-2, użyte jako związki wyjściowe, można otrzymać przez poddanie reakcji kwasu p-hydroksyfenoksyoctowego kolejno z chlorkiem acetylu, chlorkiem tionylu, aminą o

wzorce R^2NH_2 w roztworze benzenu, roztworem wodnym wodorotlenku sodu, w temperaturze pokojowej w celu hydrolizy pochodnej O-acetylowej i w końcowej fazie procesu z epichlorohydryną w obecności piperydyny.

Przykład VII. Roztwór 1 g 1-(4-karbamylometoksy-2-metoksyfenoksy) -3-chloropropanolu-2 i 20 ml izopropylaminy w 10 ml metanolu ogrzewano w zatopionej rurze w temperaturze 110°C, w ciągu 12 godzin, po czym odparowano do suchości. Pozostałość wyekstrahowano mieszaniną 40 ml chloroformu i 40 ml 2N kwasu solnego. Kwaśną warstwę wodną oddzielono i zalkalizowano węglanem sodu, po czym wyekstrahowano dwukrotnie chloroformem w porcjach po 40 ml. Połączone ekstrakty wysuszono i odparowano do suchości, po czym pozostałość przekrystalizowano z octanu etylu. Otrzymano 1-(4-karbamylometoksy-2-metoksyfenoksy)-3-izopropylaminopropanol-2 o temperaturze topnienia 125 — 128°C.

1-(4-karbamylometoksy-2-metoksyfenoksy) -3-chloropropanol-2, użyty jako związek wyjściowy, otrzymano w następujący sposób. Mieszaninę roztworu 9,4 g 4-benzyloksi-3-metoksyfenolu w 160 ml 1% roztworu wodnego wodorotlenku sodu i roztworu 7,7 g kwasu chlorooctowego w 80 ml 8% roztworu wodnego wodorotlenku sodu, ogrzewano w temperaturze 95 — 100°C w ciągu 8 godzin. Mieszaninę poreakcyjną ochłodzono, przemyto 100 ml eteru i warstwę wodną zakwaszono stężonym kwasem solnym, po czym wyekstrahowano dwukrotnie po 100 ml octanu etylu i połączone ekstrakty wytrząsnięto dwukrotnie po 100 ml roztworu wodnego kwaśnego węglanu sodu. Połączone warstwy wodne zakwaszono stężonym kwasem solnym i wyekstrahowano dwukrotnie po 100 ml octanu etylu. Połączone warstwy organiczne wysuszono i odparowano do suchości, po czym pozostałość przekrystalizowano z benzenu. Otrzymano kwas 4-benzyloksi-3-metoksyfenoksyoctowy o temperaturze topnienia 94—97°C.

Do roztworu 7,5 g kwasu 4-benzyloksi-3-metoksyfenoksyoctowego w 250 ml etanolu dodano 1,0 g 5% katalizatora palladowego osadzonego na węglu i mieszaninę wytrząsano w atmosferze wodoru pod normalnym ciśnieniem w temperaturze pokojowej, aż do zaabsorbowania wodoru w ilości 1 równoważnika molowego. Mieszaninę poreakcyjną odsączono i przesącz odparowano do suchości. Pozostałość przekrystalizowano z octanu etylu i otrzymano kwas 4-hidroksy-3-metoksyfenoksyoctowy o temperaturze topnienia 152 — 155°C.

Roztwór 1,5 g kwasu 4-hidroksy-3-metoksyfenoksyoctowego w 40 ml metanolu, zawierającego 6 kropli kwasu siarkowego, ogrzewano pod chłodnicą zwrotną w ciągu 4 godzin, po czym mieszaninę poreakcyjną stężono do połowy pierwotnej objętości i wiano do 150 ml wody. Zawiesinę wodną wyekstrahowano dwukrotnie po 75 ml octanu etylu, po czym połączone ekstrakty przemyto kolejno roztworem wodnym kwaśnego węglanu sodu i wodą. Warstwę organiczną wysuszono i odparowano do suchości, otrzymując jako pozostałość ester metylowy kwasu 4-hidroksy-3-metoksyfenoksyoctowego, użyty do reakcji bez dalszego oczyszczania.

Mieszaninę 1,5 g 4-hidroksy-3-metoksyfenoksyoctanu metylu i 40 ml wody amoniakalnej ($d = 0,880$) mieszano w temperaturze pokojowej w ciągu 24 godzin, następnie odparowano do suchości i pozostałość przekrystalizowano z wody. Otrzymano 4-hidroksy-3-metoksyfenoksyacetamid o temperaturze topnienia 126 — 128°C.

Mieszaninę 1 g 4-hidroksy-3-metoksyfenoksyacetamidu, 10 ml epichlorohydryny i 3 kropli piperydyny, ogrzewano w temperaturze 95 — 100°C w ciągu 6 godzin, po czym odparowano do suchości. Jako oleistą pozostałość otrzymano 1-(4-karbamylometoksy-2-metoksyfenoksy) -3-chloropropanol-2, użyty do reakcji bez dalszego oczyszczania.

Przykład VIII. Mieszaninę 3,9 g 1-(o-N-metylokarbamylometoksyfenoksy)-2, 3-epoksypropanu i 30 ml izopropylaminy ogrzewano w temperaturze 95 — 100°C w ciągu 5 godzin, po czym odparowano do suchości i wyekstrahowano mieszaniną 50 ml chloroformu i 50 ml 2N kwasu solnego. Kwaśną warstwę wodną oddzielono i zalkalizowano stałym węglanem sodu, po czym wyekstrahowano trzykrotnie po 50 ml chloroformu. Połączone warstwy organiczne odparowano do suchości pod zmniejszonym ciśnieniem i pozostałość przekrystalizowano z octanu etylu. Otrzymano 2,8 g 1-izopropylamino-3-(o-N-metylokarbamylometoksyfenoksy)-propanol-2 o temperaturze topnienia 117°C.

1-(o-N-metylokarbamylometoksyfenoksy)-2, 3-epoksypropan, użyty jako związek wyjściowy, otrzymano w następujący sposób. Do 27% roztworu wodnego metylaminy, stale mieszając i chłodząc lodem wprowadzono porcjami 3 g 1,4-benzodioxanonu-2, utrzymując temperaturę poniżej 10°C, po czym usunięto kąpiel oziębiającą i mieszano w temperaturze pokojowej w ciągu 2 godzin. Mieszaninę poreakcyjną odparowano do suchości pod zmniejszonym ciśnieniem i pozostałość przekrystalizowano z wody, otrzymując o-hidroksyfenoksy-N-metyloacetamid o temperaturze topnienia 149 — 150°C.

O-hidroksyfenoksy-N-metyloacetamid rozpuszczono w roztworze 0,6 g wodorotlenku sodu w 20 ml wody, po czym dodano 20 ml epichlorohydryny i mieszano w temperaturze pokojowej w ciągu 17 godzin, następnie dodano 20 ml chloroformu. Oddzieloną warstwę organiczną przemyto wodą i odparowano do suchości, otrzymując jako pozostałość 1-(o-N-metylokarbamylometoksyfenoksy)-2, 3-epoksypropan, stosowany do reakcji bez dalszego oczyszczania.

Przykład IX. Proces prowadzono w sposób, jak opisano w przykładzie VIII z tą różnicą, że zamiast 1-(o-N-metylokarbamylometoksyfenoksy)-2,3-epoksypropanu użyto odpowiednią pochodną 1-(o-karbamylometoksyfenoksy) -2,3-epoksypropanu. Otrzymano związki o ogólnym wzorze 13, w którym znaczenie symboli R^2 i R^3 , a także temperaturę topnienia otrzymanych związków oraz rozpuszczalnik użyty do krystalizacji podano w tabeli II na następnej stronie.

Pochodne 1-(o-karbamylometoksyfenoksy) -2,3-epoksypropanu, użyte jako związki wyjściowe, można otrzymać przez poddanie reakcji odpowied-

Tabela II

R ²	R ³	Temperatura topnienia (°C)	Rozpuszczalnik użyty do krystalizacji
H	H	108–109	benzen/eter naftowy o temperaturze wrzenia 60–80°C
H	etylowy	97– 98	benzen/eter naftowy o temperaturze wrzenia 60–80°C
H	n-butyłowy	83– 84	octan etylu/eter naftowy o temperaturze wrzenia 60–80°C
H	cyklopentylowy	72– 74	benzen/eter naftowy o temperaturze wrzenia 60–80°C
H	cykloheksylowy	92– 94	benzen
H	allilowy	86	benzen/eter naftowy o temperaturze wrzenia 60–80°C
H	benzylowy	84– 86	benzen/eter naftowy o temperaturze wrzenia 60–80°C
etyl	etylowy	55– 58	benzen/eter naftowy o temperaturze wrzenia 60–80°C
	pentametylenowy	wodoroszczawian	aceton
		98–100	
H	β-hydroksyetylowy	79– 81	toluen
H	β-hydroksyetylowy	octan 99	aceton
H	γ-hydroksypropylowy	52– 54	eter naftowy o temperaturze wrzenia 60–80°C
H	β-metoksyetylowy	78– 80	octan etylu/eter naftowy o temperaturze wrzenia 60–80°C

niego fenolu z epichlorohydryną w sposób opisany w przykładzie VIII.

Użyte fenole są nowymi związkami i można je otrzymać również w sposób, jak opisano w przykładzie VIII, z 1,4-benzodioxanonu-2 i odpowiedniej aminy. Nowe fenole o ogólnym wzorze 14, w którym znaczenie symboli R² i R³, a także temperaturę topnienia otrzymanych związków, podano w tabeli III.

Tabela III

R ²	R ³	Temperatura topnienia (°C)
H	H	128 — 129
H	etylowy	138 — 139
H	n-butyłowy	96 — 98
H	cyklopentylowy	97 — 98
H	cykloheksylowy	110 — 112
H	allilowy	99 — 100
H	benzylowy	145
etyl	etylowy	66 — 68
	pentametylenowy	93 — 95
H	β-hydroksyetylowy	113 — 116
H	γ-hydroksypropylowy	96 — 98
	β-metoksyetylowy	96 — 97

Przykład X. Proces prowadzono w sposób jak opisano w przykładzie VIII z tą różnicą, że zamiast izopropylaminy użyto odpowiednią inną aminę. Otrzymano związki o ogólnym wzorze 15 w którym znaczenie symbolu R¹ oraz temperaturę

topnienia otrzymanych związków i rozpuszczalnik użyty do krystalizacji podano w tabeli IV.

W sposób, jak wyżej opisano, stosując odpowiednią aminę oraz odpowiedni 1-(o-karbamylometoksyfenoksy)-2,3-epoksypropan, jako związki wyjściowe, otrzymano: 1-III-rzęd. butyloamino-3-(o-karbamylometoksyfenoksy)-propanol-2, 1-III-rzęd. nutyloamino-3-(o-N-allilokarbamylometoksyfenoksy)-propanol-2 i 1-(2-hydroksy-1, 1-dwumetyloamino)-3-(o-N-allilokarbamylometoksyfenoksy)-propanol-2, przy czym powyższe związki miały postać oleistą i nie można było z nich otrzymać pochodnej krystalicznej.

Przykład XI. Proces prowadzono w sposób, jak opisano w przykładzie VIII z tą różnicą, że zamiast 1-(o-N-metylokarbamylometoksyfenoksy)-2, 3-epoksypropanu użyto 1-(4-bromo-2-N-metylokarbamylometoksyfenoksy)-2,3-epoksypropan, otrzymując 1-izopropylamino-3-(4-bromo-2-N-metylokarbamylometoksyfenoksy)-propanol-2 o temperaturze topnienia 130 — 132°C, po krystalizacji z octanu etylu.

1-(4-bromo-N-metylokarbamylometoksyfenoksy)-2,3-epoksypropan, użyty jako związek wyjściowy, otrzymano w następujący sposób. Do zawiesiny 1,7 g kwasu o-hydroksyfenoksyoctowego w 25 ml lodowatego kwasu octowego, stale mieszając i chłodząc lodem dodano roztwór 0,55 ml bromu w 10 ml lodowatego kwasu octowego, po czym mieszano w temperaturze pokojowej w ciągu 20 godzin i wlano do 300 ml wody. Mieszaninę wyekstrahowano trzykrotnie po 200 ml chloroformu, po-

Tabela IV

R ¹	Tempera- tura topnie- nia (°C)	Rozpuszczalnik użyty do krystalizacji
H	88–90*)	benzen/eter naftowy o tempe- raturze wrzenia 60–80°C
metylowy	97–100*)	octan etylu/eter naftowy o tem- peraturze wrzenia 60–80°C
II-rzęd. butylowy	98–100	benzen/eter naftowy o tempe- raturze wrzenia 60–80°C
n-heksylowy	87	octan etylu
allilowy	92–93	benzen
2-hydroksy-1, 1-dwu- metyloetylowy	98–101	benzen/eter naftowy o tempe- raturze wrzenia 60–80°C
2-(3,4-dwumetoksy- fenoksy)-etylowy	olej**)	

*) Stosowano wodę amoniakalną lub metyloaminę i reakcję prowadzono w temperaturze pokojowej.

**) Stosowano roztwór 2-(3,4-dwumetoksyfenylo)-etyloaminy w metanolu i reakcję prowadzono w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika.

łączone warstwy organiczne wysuszono i odparowano do suchości pod zmniejszonym ciśnieniem, po czym pozostałość przekrystalizowano z wody, otrzymując kwas 5-bromo-2-hydroksyfenoksyoctowy o temperaturze topnienia 160–162°C.

Otrzymany kwas 5-bromo-2-hydroksyfenoksyoctowy ogrzewano w temperaturze około 180°C i po ustaniu burzenia się cieczy otrzymany produkt reakcji ochłodzono, po czym przekrystalizowano z cykloheksanu. Otrzymano 6-bromo-1,4-benzotioksanon-2 o temperaturze topnienia 77–80°C.

Otrzymany związek poddano reakcji z metyloaminą w sposób, jak opisano w przykładzie VIII, otrzymując 5-bromo-2-hydroksyfenoksy-N-metyloacetamid o temperaturze topnienia 189–191°C, po krystalizacji z wodnego etanolu.

Otrzymany związek fenolowy poddano reakcji z epichlorohydryną w podobny sposób, jak opisano w przykładzie VIII i otrzymano 1-(4-bromo-2-N-metylokarbamylometoksyfenoksy)-2,3-epoksypropan w postaci olejistej, który użyto do dalszej reakcji bez oczyszczania.

Przykład XII. Proces prowadzono w sposób, jak opisano w przykładzie VIII z tą różnicą, że zamiast 1-(o-N-metylokarbamylometoksyfenoksy)-2,3-epoksypropanu użyto 1-(4-benzylloksy-2-N-metylokarbamylometoksyfenoksy)-2,3-epoksypropan. Otrzymano 1-izopropylamino-3-(4-benzylloksy-2-N-metylokarbamylometoksyfenoksy)-propanol-2 o temperaturze topnienia 111–115°C po krystalizacji z toluenu.

1-(4-benzylloksy-2-N-metylokarbamylometoksyfenoksy)-2,3-epoksypropan, użyty jako związek wyjściowy, otrzymano w następujący sposób. Do zawiesiny 0,24 g wodoru sodu w 10 ml dwumetyloformamidu, stale mieszając wkroplono roztwór 3,2 g 2-benzylloksy-5-benzylloksyfenolu w 20 ml dwumetyloformamidu, po czym wkroplono roztwór 1,7 g bromooctanu etylu w 10 ml dwumetyloformamidu i mieszano w temperaturze pokojowej w ciągu 17 godzin. Do mieszaniny dodano 500 ml wody i wyekstrahowano trzykrotnie po 200 ml octanu

etyl, po czym połączone warstwy organiczne przemyto trzykrotnie po 400 ml wody i odparowano do suchości. Otrzymaną pozostałość olejastą oczyszczono przez krystalizację z cykloheksanu i otrzymano ester etylowy kwasu 2-benzylloksy-5-benzylloksyfenoksyoctowego, użyty do następnej reakcji bez dalszego oczyszczania.

Otrzymany ester mieszano w ciągu 24 godzin z 70 ml 30% roztworu wodnego metyloaminy, po czym mieszaninę poreakcyjną odparowano do suchości i pozostałość wyekstrahowano mieszaniną 80 ml 1N roztworu wodnego wodorotlenku sodu i 80 ml chloroformu. Oddzieloną warstwę wodną zakwaszono stężonym kwasem solnym i wyekstrahowano dwukrotnie po 100 ml chloroformu. Połączone ekstrakty wysuszono i odparowano do suchości pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość przekrystalizowano z octanu etylu, otrzymując 5-benzylloksy-2-hydroksy-N-metylofenoksyacetamid o temperaturze topnienia 149–152°C.

Otrzymany związek fenolowy poddano reakcji z epichlorohydryną w sposób, jak opisano w przykładzie VIII i otrzymano w postaci olejistej 1-(4-benzylloksy-2-N-metylokarbamylometoksyfenoksy)-2,3-epoksypropan, użyty do następnej reakcji bez dalszego oczyszczania.

Przykład XIII. Roztwór 1 g 1-chloro-3-(4-metylo-2-N-metylokarbamylometoksyfenoksy)-propanol-2 w mieszaninie 20 ml izopropylaminy i 10 ml metanolu, ogrzewano w zatopionej rurze w temperaturze 110°C w ciągu 12 godzin, po czym odparowano do suchości pod zmniejszonym ciśnieniem i pozostałość wyekstrahowano mieszaniną 40 ml chloroformu i 40 ml 2N kwasu solnego. Kwaśną warstwę wodną oddzielono i zalkalizowano stałym węglanem sodu, po czym wyekstrahowano dwukrotnie po 40 ml chloroformu. Połączone warstwy organiczne wysuszono i odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość przekrystalizowano z mieszaniny octanu etylu i eteru naftowego o temperaturze wrzenia 60–80°C, otrzymując 1-izopropylamino-3-(4-metylo-2-N-metylokar-

bamylometoksyfenoksy)-propanol-2 o temperaturze topnienia 101 — 103°C.

1-chloro-3-(4-metylo-2-N-metylokarbamylometoksyfenoksy)-propanol-2, użyty jako związek wyjściowy, otrzymano w następujący sposób. Mieszaninę 1 g 2-hydroksy-N,5-dwumetylofenoksyacetamidu, 10 ml epichlorohydryny i 3 kropli piperydyny ogrzewano w temperaturze 95 — 100°C w ciągu 6 godzin, następnie odparowano do suchości pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość, stanowiąca 1-chloro-3-(4-metylo-2-N-metylokarbamylometoksyfenoksy)-propanol-2, użyto do reakcji bez dalszego oczyszczania.

2-hydroksy-N, 5-dwumetylofenoksyacetamid, o temperaturze topnienia 163 — 165°C, otrzymano z 2-benzoiloksy-5-metylofenolu w podobny sposób, jak opisano w przykładzie XII, przy wytwarzaniu 5-benzoiloksy-2-hydroksy-N-metylofenoksyacetamidu z 2-benzoiloksy-5-benzyluksyfenolu.

Przykład XIV. Roztwór 0,5 g 1-alliloamino-3-(2-N-metylokarbamylometoksyfenoksy)-propanolu-2, otrzymanego w sposób, jak opisano w przykładzie X, w 50 ml etanolu, wytrząsano z 0,1 g 5% palladu osadzonego na węglu, jako katalizatorem, w atmosferze wodoru pod normalnym ciśnieniem, w temperaturze pokojowej, aż do całkowitego wysycenia, po czym odsączono i przesącz odparowano do suchości. Pozostałość przekrystalizowano z mieszaniny benzenu i eteru naftowego o temperaturze wrzenia 60 — 80°C, otrzymując 1-n-propyloamino-3-(2-N-metylokarbamylometoksyfenoksy)-propanol-2, o temperaturze topnienia 114 — 115°C.

W podobny sposób, stosując jako związek wyjściowy 1-izopropylamino-3-(2-N-allilokarbamylometoksyfenoksy)-propanol-2, wytworzony w sposób jak opisano w przykładzie IX, otrzymano 1-izopropylamino-3-(2-N-propylokarbamylometoksyfenoksy)-propanol-2 o temperaturze topnienia 89 — 90°C oraz — wychodząc z 1-izopropylamino-3-(4-benzyluksy-2-N-metylokarbamylometoksyfenoksy)-propanolu-2, wytworzonego w sposób jak opisano w przykładzie XII, otrzymano 1-izopropylamino-3-(4-hydroksy-2-N-metylokarbamylometoksyfenoksy)-propanol-2 o temperaturze topnienia 104 — 106°C.

Przykład XV. Proces prowadzono w sposób, jak opisano w przykładzie VIII z tą różnicą, że zamiast 1-(o-N-metylokarbamylometoksyfenoksy)-2,3-epoksypropanu użyto, jako związek wyjściowy, 1-(4-metoksy-2-N-metylokarbamylometoksyfenoksy)-2,3-epoksypropan i otrzymano 1-izopropylamino-3-(4-metoksy-2-N-metylokarbamylometoksyfenoksy)-propanol-2 o temperaturze topnienia 80 — 82°C po krystalizacji z mieszaniny octanu etylu i eteru naftowego o temperaturze wrzenia 60 — 80°C.

1-(4-metoksy-2-N-metylokarbamylometoksyfenoksy)-2,3-epoksypropan, użyty jako związek wyjściowy, otrzymano w podobny sposób, jak opisano w przykładzie XII z tą różnicą, że zamiast 2-benzoiloksy-5-benzyluksyfenolu użyto 2-benzoiloksy-5-metoksyfenol. Jako związek pośredni otrzymano 2-hydroksy-5-metoksy-N-metylofenoksyacetamid o

temperaturze topnienia 136 — 138°C po krystalizacji z wody.

Przykład XVI. Powtórzono proces opisany w przykładzie VIII z tą różnicą, że użyto jako 5 związki wyjściowe 1-(o-N-metylokarbamylometoksyfenoksy)-2,3-epoksypropan i III-rzęd. butyloaminę. Otrzymany związek w postaci wolnej zasady rozpuszczono w eterze i do otrzymanego roztworu dodano w nadmiarze roztwór eterowy chlorowodoru, po czym otrzymaną mieszaninę odparowano do suchości. Pozostałość ogrzewano w temperaturze wrzenia z benzenem, następnie odsączono, otrzymując jako stałą pozostałość chlorowodorek 1-III-rzęd. butyloamino-3-(o-N-metylokarbamylometoksyfenoksy)-propanolu-2 o temperaturze topnienia 152°C.

Przykład XVII. Powtórzono proces, opisany w przykładzie VIII z tą różnicą, że zamiast 1-(o-N-metylokarbamylometoksyfenoksy)-2,3-epoksypropanu, użyto jako związek wyjściowy 1-[o-(N-metylokarbamylometoksy)-fenoksy]-2,3-epoksypropan i otrzymano 1-izopropylamino-3-[o-(1-N-metylokarbamylometoksy)-fenoksy]-propanol-2 o temperaturze topnienia 102 — 105°C po krystalizacji z octanu etylu.

1-[o-(1-N-metylokarbamylometoksy)-fenoksy]-2,3-epoksypropan, użyty jako związek wyjściowy, otrzymano w podobny sposób jak opisano w przykładzie VIII z tą różnicą, że zamiast 1,4-benzodioxanonu-2 użyto 3-metylo-1,4-benzodioxanonu-2, ksanonu-2 użyto 3-metylo-1,4-benzodioxanonu-2, przy czym związek pośredniego nie zbadano.

Przykład XVIII. Powtórzono proces, opisany w przykładzie I z tą różnicą, że zamiast 1-chloro-3-(o-karbamylometoksyfenoksy)-propanolu-2, użyto jako związek wyjściowy 1-chloro-3-(m-karbamylometoksyfenoksy)-propanol-2 i otrzymano 1-izopropylamino-3-(m-N-izopropylkarbamylometoksyfenoksy)-propanol-2 o temperaturze topnienia 97 — 100°C po krystalizacji z cykloheksanu.

1-chloro-3-(m-karbamylometoksyfenoksy)-propanol-2, użyty jako związek wyjściowy, otrzymano w podobny sposób jak opisano w przykładzie I z tą różnicą, że zamiast p-hydroksyfenoksyacetamidu, użyto jako związek wyjściowy m-hydroksyfenoksyacetamid o temperaturze topnienia 124 — 127°C po krystalizacji z wody.

Przykład XIX. Powtórzono proces, opisany w przykładzie V, stosując jako związki wyjściowe odpowiednią pochodną 1-chloro-3-(N-podstawionego karbamylometoksy)-propanolu-2 i izopropylaminę. Otrzymano związki o ogólnym wzorze 16, w którym znaczenie symbolu R², pozycję grupy R²NHCOCH₂O- w pierścieniu benzenowym oraz temperaturę topnienia i rozpuszczalnik użyty do krystalizacji otrzymanych związków, podano w tabeli V.

Pochodne 1-chloro-3-(N-podstawionego karbamylometoksyfenoksy)-propanolu-2, użyte jako związki wyjściowe, otrzymano z odpowiedniego kwasu hydroksyfenoksyoctowego w podobny sposób, jak opisano w przykładzie V lub VI, przy czym związek pośredni m-hydroksyfenoksy-N-metyloacetamid miał temperaturę topnienia 128—129°C.

Przykład XX. Proces prowadzono w sposób,

Tabela V

R ²	Pozycja grupy R ² NHCOCH ₂ O	Tempera- tura top- nienia (°C)	Rozpuszczalnik użyty do krystalizacji
n-heptylowy	4—	90— 92	octan etylu
benzylowy	4—	102—104	benzen
metrylowy	3—	62— 66	benzen/eter naftowy o temperaturze wrze- nia 60—80°C

jak opisano w przykładzie V z tą różnicą, że zamiast 1-chloro-3-(p-N-metylo-karbamylometoksyfenoksy)-propanolu-2 użyto 1-chloro-3-(p-3-karbamylopropoksyfenoksy)-propanolu-2 i otrzymano 1-izopropylamino - 3-(p-3-karbamylopropoksyfenoksy)-propanolu-2 o temperaturze topnienia 107—110°C po krystalizacji z octanu etylu.

1-chloro-3-(p-3-karbamylopropoksyfenoksy)-propanolu-2, użyty jako związek wyjściowy, otrzymano z 3-p-hydroksyfenoksymaślanu etylu, amoniak i epichlorohydryny w podobny sposób, jak opisano w przykładzie V, przy czym związek pośredni, amid kwasu 3-p-hydroksyfenoksymaślowego miał temperaturę topnienia 119—121°C po krystalizacji z wody.

Przykład XXI. Mieszaninę 1,0 g 1-(2-bromo-4-karbamylometoksyfenoksy)-2,3-epoksypropanu, 10 ml metanolu i 25 ml izopropylaminy utrzymywano w temperaturze pokojowej w ciągu 48 godzin i odparowano do suchości. Pozostałość przekrystalizowano z izopropanolu i otrzymano 1-(2-bromo-4-karbamylometoksyfenoksy)-3-izopropylamino-propanolu-2 o temperaturze topnienia 159—161°C.

1-(2-bromo-4-karbamylometoksyfenoksy) - 2,3-epoksypropan, użyty jako związek wyjściowy, otrzymano w następujący sposób. Do oziębionej zawiesiny 1,7 g kwasu p-hydroksyfenoksyoctowego w 25 ml lodowatego kwasu octowego mieszając wkropiono roztwór 0,55 ml bromu w 10 ml lodowatego kwasu octowego i mieszano w ciągu 20 godzin. Wytrącony osad odsączono i przekrystalizowano z wody, otrzymując kwas 3-bromo-4-hydroksyfenoksyoctowy o temperaturze topnienia 189—191°C. Mieszaninę 2,0 g otrzymanego kwasu 40 ml metanolu i 0,5 ml stężonego kwasu siarkowego ogrzewano pod chłodnicą zwrotną w ciągu 4 godzin, następnie stężono do uzyskania 10 ml pozostałości. Pozostałość wyekstrahowano mieszaniną 50 ml octanu etylu i 20 ml wody, po czym warstwę organiczną przemyto nasyconym roztworem wodnym kwaśnego węgla sodu, wysuszono i odparowano do suchości. Stałą pozostałość przekrystalizowano z toluenu i otrzymano 3-bromo-4-hydroksyfenoksyoctan metylu o temperaturze topnienia 72—74°C.

Roztwór 1,3 g otrzymanego estru w wodzie amoniakalnej (d=0,88) utrzymywano w temperaturze pokojowej w ciągu 24 godzin, następnie odparowano do suchości i pozostałość przekrystalizowano z wody. Otrzymano amid kwasu 3-bromo-4-hydroksyfenoksyoctowego o temperaturze topnienia 146—148°C. Mieszaninę 1 g otrzymanego amidu, 10 ml epichlorohydryny i 3 kropli piperidyny ogrzewano w temperaturze 95—100°C w ciągu 7 godzin, na-

stępnie odparowano do suchości i pozostałość, stanowiącą 3-chloro-1-(2-bromo-4-karbamylometoksyfenoksy)-propanolu-2, wytrząsano w ciągu 4 godzin z 2N roztworem wodnym wodorotlenku sodu, po czym wyekstrahowano chloroformem. Ekstrakt wysuszono i odparowano do suchości. Otrzymano jako pozostałość 1-(2-bromo-4-karbamylometoksyfenoksy)-2,3-epoksypropan, w postaci białego, stałego produktu, który bez dalszego oczyszczania użyto do następnej reakcji.

Przykład XXII. Proces prowadzono w sposób, jak opisano w przykładzie VII z tą różnicą, że zamiast 1-(4-karbamylometoksy-2-metoksyfenoksy)-3-chloropropanolu-2, użyto jako związek wyjściowy 1-(4-karbamylometoksy-2-metylofenoksy)-3-chloropropanolu-2. Otrzymano 1-(4-karbamylometoksy-2-metylofenoksy)-3-izopropylaminopropanolu-2 o temperaturze topnienia 146—148°C, po krystalizacji z octanu etylu.

1-(4-karbamylometoksy-2-metylofenoksy)-3-chloropropanolu-2, użyty jako związek wyjściowy, otrzymano w podobny sposób jak opisano w przykładzie VII z tą różnicą, że zamiast 4-benzylkso-3-metoksyfenolu użyto 4-benzylkso-3-metylofenol, przy czym związek pośredni, amid kwasu 4-hydroksy-3-metylofenoksyoctowego, miał temperaturę topnienia 102—105°C, po krystalizacji z wody.

Przykład XXIII. Roztwór 0,8 g 1-(N-benzyllo - N-izopropylamino(-3)-o-N-metylokarbamylometoksyfenoksy)-propanolu-2 w 20 ml etanolu zawierającego 0,5 ml stężonego kwasu solnego wytrząsano z 50 mg 5% palladu osadzonego na węglu, jako katalizatorem, w atmosferze wodoru pod normalnym ciśnieniem, w temperaturze otoczenia, aż do całkowitego wysycenia. Mieszaninę poreakcyjną odsączono i przesącz odparowano do suchości, po czym pozostałość wyekstrahowano mieszaniną 10 ml wody i 5 ml chloroformu. Warstwę wodną zalkalizowano stałym węgla sodu i otrzymaną emulsję wyekstrahowano dwukrotnie po 25 ml chloroformu, następnie połączone ekstrakty wysuszono i odparowano do suchości. Pozostałość przekrystalizowano z octanu etylu i otrzymano 1-izopropylamino-3-(o-N-metylokarbamylometoksyfenoksy)-propanolu-2, identyczny ze związkiem otrzymanym w przykładzie VIII.

1-(N-benzyllo-N-izopropylamino(-3)-o-N-metylokarbamylometoksyfenoksy)-propanolu-2, użyty jako związek wyjściowy, otrzymano w postaci oleistej w podobny sposób jak opisano w przykładzie VIII z tą różnicą, że zamiast izopropylaminy użyto roztwór N-benzylizopropylaminy w metanolu.

Przykład XXIV. Roztwór 2 g 1-(o-N-metylokarbamylometoksyfenoksy)-2,3-epoksybutanu i 25

ml izopropylaminy w 25 ml propanolu ogrzewano w temperaturze 95–100°C w ciągu 12 godzin, po czym odparowano do suchości i pozostałość wyekstrahowano mieszaniną 50 ml chloroformu i 50 ml 2N roztworu kwasu solnego. Warstwę wodną oddzielono i zalkalizowano 2N roztworem wodnym wodorotlenku sodu, następnie wyekstrahowano dwukrotnie po 50 ml chloroformu. Połączone ekstrakty wysuszono, odparowano do suchości i pozostałość przetworzono w chlorowodorek, w znany sposób. Otrzymano chlorowodorek 3-izopropylamino-1-(o-N-metylokarbamylometoksyfenoksy)-butanolu-2 o temperaturze topnienia 184–186°C, po krystalizacji z mieszaniny etanolu i eteru.

Powtórzono powyższy proces z tą różnicą, że zamiast izopropylaminy użyto III-rzęd. butylaminy i otrzymano chlorowodorek 3-III-rzęd. butylamino-1-(o-N-metylokarbamylometoksyfenoksy)-butanolu-2 o temperaturze topnienia 177–179°C po krystalizacji z mieszaniny etanolu i eteru.

1-(o-N-metylokarbamylometoksyfenoksy) - 2,3-epoksybutan, użyty jako związek wyjściowy, otrzymano w następujący sposób. Mieszaninę 3,6 g N-metylo-o-hydroksyfenoksyacetamidu, 3,7 g 3-bromo-1,2-epoksybutanu i 0,9 g wodorotlenku sodu w 40 ml wody mieszało w ciągu 12 godzin, po czym wyekstrahowano dwukrotnie po 50 ml chloroformu. Połączone ekstrakty wysuszono i odparowano do suchości, otrzymując jako oleistą pozostałość 1-(o-N-metylokarbamylometoksyfenoksy)-2,3-epoksybutan, który użyto do dalszej reakcji bez oczyszczania.

Przykład XXV. Powtórzono proces, opisany w przykładzie XIV, stosując jako związek wyjściowy 1-III-rzęd. butylamino-3-(2-N-allylokarbamylometoksyfenoksy)-propanol-2, otrzymany w przykładzie X. Otrzymano 1-III-rzęd. butylamino-3-(2-N-n-propylokarbamylometoksyfenoksy)-propanol-2 w postaci oleistej, którego strukturę określono analizą widmową magnetycznego rezonansu jądrowego.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania pochodnych alkanoloaminy o ogólnym wzorze 1, w którym R^1 oznacza atom wodoru, rodnik alkilowy o nie więcej niż 6 atomach węgla, ewentualnie podstawiony jednym lub kilkoma podstawnikami, takimi jak rodnik hydroksylowy, fenyłowy lub fenoksyłowy, lub rodnik cykloalkilowy lub alkenylowy, każdy o nie więcej niż 6 atomach węgla, R^2 oznacza atom wodoru lub rodnik alkilowy o nie więcej niż 6 atomach węgla, R^3 oznacza atom wodoru, lub rodnik alkilowy, hydroksyalkilowy lub alkoxyalkilowy, każdy o nie więcej niż 10 atomach węgla, lub rodnik cykloalkilowy lub alkenylowy, każdy o nie więcej niż 6 atomach węgla, lub rodnik aralkilowy o nie więcej niż 12 atomach węgla, lub R^2 i R^3 razem z przyległym atomem azotu tworzą całkowicie nasycony 5 lub 6 członowy pierścień heterocykliczny, R^4 oznacza atom wodoru lub chloru, lub rodnik alkilowy, alkenylowy, tioalkilowy, alkoxyłowy, alkenyloksyłowy lub halogenoalkilowy, każdy o nie

więcej niż 6 atomach węgla, lub rodnik aralkoksyłowy o nie więcej niż 10 atomach węgla, lub rodnik hydroksyłowy, R^5 oznacza atom wodoru lub rodnik alkilowy o nie więcej niż 6 atomach węgla, a A oznacza prosty lub rozgałęziony łańcuch alkilenowy o nie więcej niż 4 atomach węgla, w postaci racematów lub izomerów optycznie czynnych, **znamienny tym**, że związek o ogólnym wzorze 9, w którym R^2 , R^3 , R^4 i A mają wyżej podane znaczenie, a X oznacza grupę o ogólnym wzorze 10 lub ogólnym wzorze 11, w których to wzorach R^5 ma wyżej podane znaczenie, R^7 oznacza atom wodoru lub grupę ochronną, a Y oznacza rodnik zdolny do wymiany przez podstawienie, lub — jeśli R^7 oznacza atom wodoru, mieszaninę związków o wzorze 9, w którym X ma oba wyżej podane znaczenia, poddaje się reakcji z aminą o ogólnym wzorze R^1R^8NH , w którym R^1 ma wyżej podane znaczenie, a R^8 oznacza atom wodoru lub grupę ochronną lub z prekursorem takiej aminy i, jeśli jeden lub oba symbole R^7 i R^8 oznaczają grupę ochronną, usuwa się jedną lub obie grupy ochronne, następnie — jeśli w wytworzonym związku o wzorze 1 jeden lub kilka z symboli R^1 , R^3 i R^4 oznacza rodnik alkenylowy, to związek ten ewentualnie poddaje się redukcji do uzyskania związku o wzorze 1, w którym jeden lub kilka z symboli R^1 , R^3 i R^4 oznacza rodnik alkilowy, następnie związek o wzorze 1 w postaci racemicznej ewentualnie rozszczepia się w znany sposób na enancjomorficzne postacie optycznie czynne, przy czym wytworzoną pochodną alkanoloaminy w postaci racemicznej lub optycznie czynnej ewentualnie przetwarza się na wolną zasadę i poddaje reakcji z kwasem w celu uzyskania soli addycyjnej tego związku z kwasem.

2. Sposób według zastr. 1, **znamienny tym**, że jako związek wyjściowy stosuje się związek o wzorze 9, w którym R^2 , R^3 , R^4 i A mają znaczenie jak w zastr. 1, a X oznacza grupę o wzorze 11, w którym R^5 i R^7 mają znaczenie jak w zastr. 1, a Y oznacza atom chlorowca lub rodnik alkanosulfonyloksyłowy o nie więcej niż 6 atomach węgla lub rodnik arylenosulfonyloksyłowy o nie więcej niż 10 atomach węgla.

3. Sposób według zastr. 1, **znamienny tym**, że jako reagent stosuje się związek o wzorze R^1R^8NH , w którym R^1 ma znaczenie, jak w zastr. 1, a R^8 oznacza rodnik α -aryloalkilowy.

4. Sposób według zastr. 1 albo 2 albo 3, **znamienny tym**, że rodnik α -aryloalkilowy, oznaczony symbolem R^8 usuwa się przez hydrogenację w obojętnym rozcieńczalniku lub rozpuszczalniku w obecności palladu osadzonego na węglu jako katalizatora.

5. Sposób według zastr. 1 albo 2 albo 3 albo 4, **znamienny tym**, że poddaje się reakcji związek o wzorze 9, ze związkiem o wzorze R^1R^8NH , w których to wzorach R^1 oznacza rodnik izopropylowy, III-rzęd. butylowy lub 2-hydroksy-1,1-dwumetyloetyłowy, R^2 oznacza atom wodoru, R^3 oznacza atom wodoru lub rodnik alkilowy alkenylowy lub cykloalkilowy, każdy o nie więcej niż 6 atomach węgla, R^4 oznacza atom wodoru, rodnik hydroksylowy lub rodnik alkilowy o nie więcej niż 6 atomach węgla, przy czym związek o wzorze 9 stosuje się o konfi-

guracji podstawników w pierścieniu benzenowym takiej, jak w wytworzonym związku o wzorze 3, w którym R^1 , R^3 i R^4 mają wyżej podane znaczenie.

6. Sposób według zastrz. 5, **znamienny tym**, że poddaje się reakcji związek o wzorze 9, w którym R_2 , A i X mają znaczenie podane w zastrz. 1, R^3 oznacza rodnik metylowy, a R^4 oznacza atom wodoru ze związkiem o wzorze R^1R^5NH , w których to wzorach R^1 oznacza rodnik III-rzęd. butylowy.

7. Sposób według zastrz. 1 albo 2 albo 3 albo 4, **znamienny tym**, że poddaje się reakcji związek

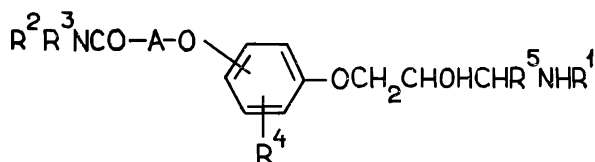
o wzorze 9 ze związkiem o wzorze R^1R^5NH , w których to wzorach R^1 oznacza rodnik izopropylowy lub III-rzęd. butylowy, R_2 oznacza atom wodoru R^3 oznacza atom wodoru lub rodnik alkilowy, alkenyowy lub cykloalkilowy, każdy o nie więcej niż 6 atomach węgla, a R^4 oznacza atom wodoru lub rodnik alkilowy, alkenyowy lub alkoksylowy, każdy o nie więcej niż 6 atomach węgla, przy czym związek o wzorze 9 stosuje się o konfiguracji podstawników w pierścieniu benzenowym takiej, jak w wytworzonym związku o wzorze 2, w którym R^1 , R^3 i R^4 mają wyżej podane znaczenie.

Errata

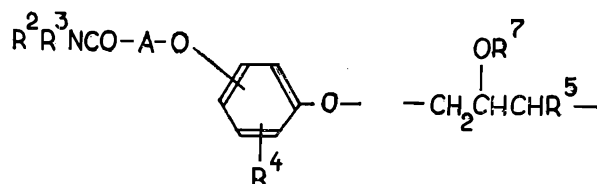
W łamie 20, niepotrzebnie wydrukowano wiersz 31

W łamie 25, w wierszu 10 od góry

jest: wzorach R^1 oznacza rodnik III-rzęd. butylowy
powinno być: wzorach R^1 oznacza rodnik III-rzęd. butylowy
 a R^3 ma znaczenie, podane w zastrz. 1.

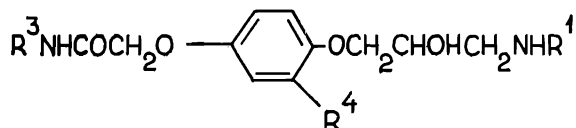


WZÓR 1

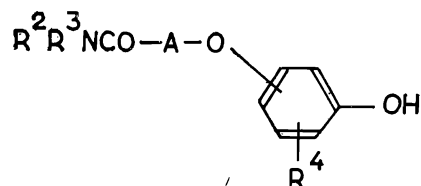


WZÓR 4

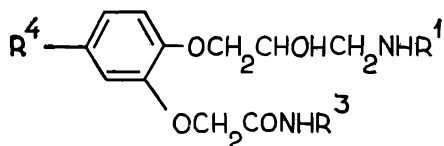
WZÓR 5



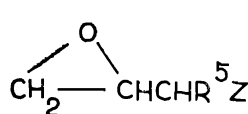
WZÓR 2



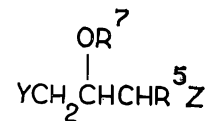
WZÓR 6



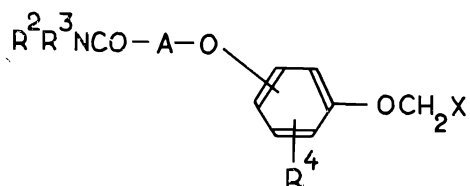
WZÓR 3



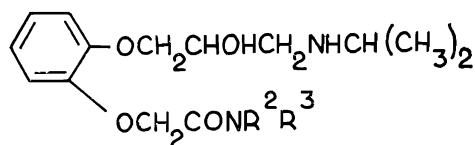
WZÓR 7



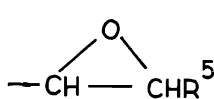
WZÓR 8



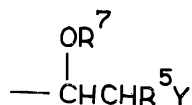
WZÓR 9



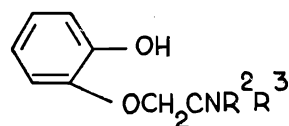
WZÓR 13



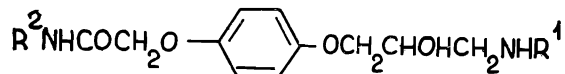
WZÓR 10



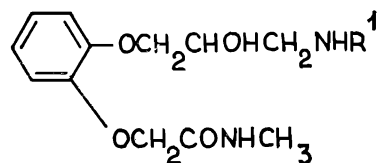
WZÓR 11



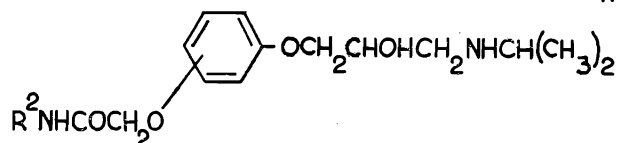
WZÓR 14



WZÓR 12



WZÓR 15



WZÓR 16