



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 01.08.72 (P. 157055)

Pierwszeństwo: 03.08.71 dla zastrz. nr 7—14
Szwajcaria
29.02.72 dla zastrz. nr 1—6
Republika
Federalna Niemiec

Zgłoszenie ogłoszono: 30.05.73

Opis patentowy opublikowano 31.12.1977

MKP C07d 31/42

Int. Cl.² C07D 213/42

CZYTELNIA

Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Casella Farbwerke Mainkur AG, Frankfurt
n/Menem (Republika Federalna Niemiec)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych 1-fenoksy-3-aminopropanolu-2

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych 1-fenoksy-3-amino-propa-
nolu-2 o wzorze ogólnym 1, w którym X oznacza
resztę o wzorze 4 lub 5, przy czym reszta pirydy-
nowa może być podstawiona w pozycji 2, 3 lub 4,
a pierścień fenyłowy I może być podstawiony
jedno-, dwu-, lub trzykrotnie, w szczególności
przez alkil, alkenyl, alkinył, cykloalkil, cykloalke-
nył, grupę alkoksy, alkenyloksy, alkinyloksy, fe-
nył, chlorowiec, lub resztę $-NR_1R_2$, przy czym
w reszcie tej R_1 oznacza alkil lub acyl, a R_2 wodór
lub alkil, ich addycyjnych soli z kwasami. Pod-
stawniki pierścienia fenyłowego mogą być jedna-
kowe lub różne.

Związki o wzorze 1, otrzymane sposobem według
wynalazku, w którym X oznacza resztę o wzorze
5, są preferowane.

Reszty pirydyłowe w związkach, otrzymanych
sposobem według wynalazku, mogą być resztami
2-, 3- lub 4-pirydyłowymi.

Przez związki o wzorze 1, utworzone sposobem
według wynalazku, rozumie się także możliwe ste-
reoizomery i związki optycznie czynne lub ich
mieszaniny, w szczególności racemat.

Pierścień fenyłowy we wzorze 1 może być pod-
stawiony zwłaszcza przez alkil o 1—4 atomach wę-
gla, np. metyl, etyl, propyl, III-rzęd. butyl, alke-
nył do 6 atomów węgla, przede wszystkim przez
winyl, alil, metallil, krotyl, alkinył do 6 atomów
węgla, np. propargil, cykloalkil o pierścieniu za-

2

wierającym 5—8 atomów C, przede wszystkim cy-
klopentyl lub cykloheksyl, cykloalkenyl o pierście-
niu zawierającym 5—8 atomów węgla, przede
wszystkim cyklopentenyl, lub przez grupę alkoksy,
alkenyloksy lub alkinyloksy, zawierające do 5 a-
tomów węgla każda, przede wszystkim przez gru-
pę metoksy, etoksy, propoksy, butoksy, aliloksy,
metalliloksy, propargiloksy, lub przez chlorowiec,
przede wszystkim brom lub chlor.

Reszty alkilowe występujące w reszcie $-NR_1R_2$
i oznaczone przez R_1 lub R_2 posiadają przede
wszystkim 1—2 atomów węgla.

Pod resztą acylową oznaczoną symbolem R_1 ro-
zumie się wyprowadzającą się z aromatycznego lub
alifatycznego kwasu karboksylowego arylo- lub
alkilo-podstawioną resztę karbonyłową do 11 ato-
mów C, np. formyl, acetyl, propionyl, butyryl,
benzoyl, naftoyl, fenyloacetyl, przede wszystkim
jednak acetyl lub benzoyl.

Do wytwarzania soli ze związkami o wzorze o-
gólnym 1 stosuje się kwasy nieorganiczne i orga-
niczne. Nadającymi się do tego celu kwasami są
przykładowo chlorowódz, bromowódz, kwas fo-
sforowy, siarkowy, szczawiowy, mlekowy, winowy,
octowy, salicylowy, benzoowy, cytrynowy lub
adypinowy. Preferowane są addycyjne sole kwa-
sów dopuszczalne pod względem farmaceutycznym.

Sposobem według wynalazku związki o wzorze
ogólnym 1, w których symbol X, a także podstaw-
niki występujące w pierścieniu fenyłowym, mają

wyżej podane znaczenie, wytwarza się w reakcji fenoksy-3-amino-propanolu-2 o wzorze ogólnym 2 ze związkiem o wzorze ogólnym 3, w którym X ma wyżej podane znaczenie, a Y oznacza chlorowec, w szczególności chlor lub brom i jeżeli X oznacza resztę o wzorze 4, to Y oznacza także —OH, OK, lub —ONa. Sposób według wynalazku objaśnia schemat podany na rysunku.

Reakcję związku o wzorze 2 ze związkiem o wzorze 3 prowadzi się zwykle w odpowiednim rozpuszczalniku lub ośrodku dyspergującym, w którym rozpuszcza się względnie zawiesza substraty reakcji. Takimi ośrodkami rozpuszczającymi lub dyspergującymi są np. benzen, toluen, aceton, dioksan. Jako rozpuszczalniki używane są w szczególności rozpuszczalniki polarne, jak np. alkohole. Reakcja ta często przebiega w temperaturze między 0°C a temperaturą wrzenia rozpuszczalnika, a korzystnie w temperaturze 15–35°C. Jeżeli X we wzorze 3 oznacza resztę o wzorze 4, reakcję przyspiesza się dodatkiem kwasu, przede wszystkim chlorowodoru. Jeżeli we wzorze 3 Y=OH wystarczają już katalityczne ilości kwasu, np. kwasu octowego lub mrówkowego. Jeżeli we wzorze 3 Y=ONa lub OK, to dodaje się około 1 mola kwasu. W zamian tego można także użyć związku o wzorze ogólnym 2 pod postacią soli, np. chlorowodoru. Jeśli we wzorze 3 Y oznacza chlorowec, to można użyć związku o wzorze ogólnym 3, także pod postacią chlorowodoru. W sposobie tym mogą powstawać addycyjne sole kwasowe związków o wzorze 1.

Kwasowe sole addycyjne związków o wzorze ogólnym 1 można wytworzyć ze składników w znany jako taki sposób. Przy tym na ogół korzystne jest stosowanie środków rozcieńczających, przy czym przy nadmiarze kwasu otrzymuje się na ogół podwójne sole związków o wzorze ogólnym 1. Pojedyncze sole addycyjne kwasu otrzymuje się albo przez celowe dodawanie tylko 1 mola kwasu, albo przez częściową hydrolizę podwójnych soli addycyjnych kwasu.

Z racematów można uzyskiwać w znany sposób optycznie czynne związki przez rozdzielenie racemu za pomocą optycznie czynnych kwasów. Odpowiednimi optycznie aktywnymi kwasami są na przykład:

- + kwas migdałowy
- kwas winowy
- + kwas dwubenzoilowinowy
- kwas dwu-p-toluilowinowy
- kwas kamforowy

Przy działaniu na racemat optycznie czynnym kwasem powstają sole, które różnią się od siebie zarówno optycznie, jak i fizycznymi właściwościami, na przykład rozpuszczalnością i temperaturą topnienia. Dzięki temu powstałe sole mogą być oddzielane, na przykład za pomocą frakcjonowanej krystalizacji. Z tych tak wydzielonych soli mogą być uwalniane optycznie czynne związki o ogólnym wzorze 1 za pomocą zasad, na przykład wodorotlenku potasu lub wodorotlenku sodu.

Konieczne jako produkty wyjściowe związki pirydylopropanonowe o wzorze ogólnym 3a /o wzorze 3, w którym X oznacza resztę o wzorze 4/

można otrzymać, jeżeli 2-, 3-, względnie 4-acetylo-pirydynę w warunkach alkalicznej kondensacji estrowej poddaje się reakcji z estrem kwasu mrówkowego, w szczególności z estrem metylowym lub etylowym kwasu mrówkowego. Z dających się tak otrzymać soli sodowych względnie potasowych kwasów 2-, 3- lub 4-pirydynokarboksylowych o funkcji winylowej można przez hydrolizę otrzymać kwasy pirydynokarboksylowe o funkcji winylowej /Y we wzorze 3 a oznacza OH/, które przez reakcję z odpowiednim środkiem chlorowującym, jak np. chlorek tionylu lub trójbromek fosforu, można przeprowadzić w odpowiednie chlorki kwasów pirydynokarboksylowych o funkcji winylowej o wzorze ogólnym 3 b /Hal oznacza chlorowec, w szczególności chlor lub brom/.

Związki o wzorze ogólnym 3, w których Y oznacza chlorowec /Hal/, w szczególności brom lub chlor, a X resztę o wzorze 5 i którym wobec tego odpowiada wzór ogólny 3 c, można wytworzyć z odpowiednich związków o wzorze 3b przez ich uwodornienie, odpowiednimi kompleksowymi wodorami, jak np. wodorek litowo-glinowy, wodorek sodowo-borowy lub podobne.

Konieczne, jako związki wyjściowe, związki o wzorze ogólnym 2 można wytworzyć w ten sposób, że związek o wzorze ogólnym 4a lub 4b, przy czym we wzorze 4b symbol Hal oznacza atom chlorowca, w szczególności chlor lub brom, lub mieszaninę związku o wzorze 4a ze związkiem o wzorze 4b, jednakowo podstawionym w pierścieniu fenyłowym, poddaje się reakcji z amoniakiem lub związkiem wydzielającym amoniak. Reakcję tę można przeprowadzić pod ciśnieniem atmosferycznym lub pod ciśnieniem podwyższonym, w temperaturze otoczenia i przyspieszyć lub doprowadzić do końca przez ogrzewanie do temperatury 70°C.

Związki o wzorach ogólnych 4a i 4b można wytworzyć przez reakcję fenolu o wzorze ogólnym 6 z epichlorohydryną, odpowiednio epichlorohydryną lub epibromohydryną. Zależnie od warunków reakcji powstaje przy tym związek o wzorze ogólnym 4a lub 4b lub mieszanina związków o ogólnych wzorach 4a i 4b. Powstały produkt reakcji można wyodrębnić dla przereagowania go dalej z amoniakiem, można go jednak także poddać reakcji bezpośrednio dalej, bez wyodrębniania.

Związki otrzymane sposobem według wynalazku o ogólnym wzorze 1, i ich farmaceutycznie dopuszczalne sole addycyjne z kwasami posiadają cenne właściwości farmaceutyczne. Związki o ogólnym wzorze 1 posiadają zdolność oddziaływania na centralny system nerwowy oraz właściwości anoraktyczne. Związki otrzymane sposobem według wynalazku można stosować jako preparaty farmaceutyczne same jako takie, w mieszaninach z pozbawionymi wad farmaceutycznych środkami rozcieńczającymi lub nośnikami. Preparaty farmaceutyczne mogą występować pod postacią np. tabletek, kapsulek, wodnych lub oleistych roztworów lub zawiesin, emulsji, nadających się do iniekcji roztworów wodnych lub oleistych lub zawiesin, proszków dających się rozpylać lub mieszanek aerozolowych. Preparaty farmaceutyczne mogą ponadto obok związków o ogólnym wzorze 1 zawierać je-

szcze jedną lub więcej substancji farmaceutycznie skutecznych, np. środki uspakajające, jak np. luminal, meprobamat, chloropromazyna, środki rozszerzające naczynia krwionośne, jak np. trójązotan gliceryny i carbochrom, środki moczopędne, jak np. chlorotiazid, środki tonizujące serce jak np. preparaty digitalia /naparstnicy/, środki obniżające ciśnienie jak np. alkaloidy rauwolfia, środki rozszerzające oskrzela oraz środki sympatomimetyczne, jak np. izoprenalina, efedryna.

Substancje, otrzymane sposobem według wynalazku, badane były na ich blokujące działanie w stosunku do beta-receptorów w sposób następujący:

Sposób badania. Doświadczenia przeprowadzono na psach — mieszańcach obu płci.

Do anestezji wstrzyknięto im mieszaninę chloralozy i uretanu. Dodatkowo wstrzyknięto im podskórnie siarczan morfiny. Zwierzętom wprowadzono rurki do płuc i przeprowadzono sztuczne oddychanie za pomocą aparatu do sztucznego oddychania BIRD Mark 7. Przy fluoroskopowej kontroli do lewej komory serca wprowadzono cewnik. Ciśnienie w lewej komorze serca mierzono za pomocą ciśnieniomierza Stethama o odpowiednio wysokiej częstotliwości własnej. Pierwszy iloraz różniczkowy krzywej lewokomorowego ciśnienia $\dot{Dp}/dt$ podany w mm Hg/sek/ wyprowadzony został elektronicznie z impulsu ciśnienia. Wszystkie pomiary były w sposób ciągły rejestrowane przez urządzenie piszące BRUSH Mark 260.

Postępowanie eksperymentalne. Wstrzyknięto trzy dawki isoproterenolu /0,1—0,2—0,5 /kg/ kolejno po sobie dożylnie. Następnie dożylnie zaczęto podawać dawki związków testowych, przy czym po każdej dawce po około 10 minutach wstrzykiwano isoproterenol. Działanie beta-blokujące zostało zaobserwowane jako maksymalne wtedy, gdy prawie całkowicie zapobieżono stymulującemu działaniu śródżylnemu 0,5 γ /kg isoproterenolu na $\dot{Dp}/dt$ max.

Podawano różne dawki i ta dawka użyta została dla porównywania skuteczności działania różnych związków w odniesieniu do ich własnego oddziaływania na $\dot{Dp}/dt$ max.

Poniższa tablica podaje wyniki badań farmakologicznych.

Tablica

Związek	Kumulowano dawka mg/kg in vitro	Zmiany wywołane przez związek $\dot{Dp}/dt$ max w %
1	2	3
1-[beta-pirydylo]-3-[3-[o]-allilooksy-fenoksy/-2-hydroksypropyloamino]-propanol-1	0,4	± 0
1-[beta-pirydylo]-3-[3-[o]-etoksyfenoksy/-2-hydroksypropyloamino]-propanol-1	0,4	± 0
	0,4	± 0

1	2	3
5 1-[beta-pirydylo]-3-[3-[m]-metylofenoksy/-2-hydroksypropyloamino]-propanol-1	0,9	— 11
10 1-[beta-pirydylo]-3-[3-[p]-metoksyfenoksy]-2-hydroksypropyloamino/-propanol-1	0,9	+ 79
15 1-[beta-pirydylo]-3-[3-[p]-tert.-butylofenoksy/-2-hydroksypropyloamino]-propyl-1	0,85	— 22
20 1-[beta-pirydylo]-3-[3-[o]-chlorofenoksy/-2-hydroksypropyloamino]-propanol-1	0,9	+ 220
25 1-[beta-pirydylo]-3-[3-[o]-allilofenoksy/-2-hydroksypropylamino]-propanol-1	0,9	+ 30
30 1-[beta-pirydylo]-3-[3-[p]-butoksyfenoksy/-2-hydroksypropyloamino]-propanol-1	0,9	— 20
35 1-[beta-pirydylo]-3-[3-[o]-etoksyfenoksy/-2-hydroksypropyloamino]-propanol-1	0,9	+ 22
40 1-[beta-pirydylo]-3-[3-[o]-etoksyfenoksy/-2-hydroksypropyloamino]-propanol-1	0,192	— 8
45 1-[beta-pirydylo]-3-[3-[o]-cyklopentylofenoksy/-2-hydroksypropyloamino]-propanol-1	0,6	— 19
Propanolol /związek porównawczy/	0,9	— 41

Związki testowe były badane w postaci chlorowodorów.

Wytwarzanie związków sposobem według wynalazku wyjaśniono bliżej w następujących przykładach. Związki otrzymane sposobem według wynalazku są często olejami, nie dającymi się destylować, tak że w licznych przypadkach nie podano temperatury topnienia. Jednak we wszystkich przypadkach jest podana budowa, potwierdzona analizą molekularną i/lub widmem w podczerwieni względnie magnetycznego rezonansu jądrowego.

55 Przykład I. Przygotowuje się zawiesinę 4,2 g chlorowodoru 1-amino-3-[o]-alliloksyfenoksy/-propanolu-2 o wzorze 7 w 33 ml alkoholu, dodaje się następnie 2,8 g soli sodowej alkoholu nikotynoilo-winylowego o wzorze 8 i mieszaninę miesza przez 60 20 godzin w temperaturze otoczenia. Zawiesinę od-sacza się i pozostałość przemycia alkoholem. Przesąc z alkoholem z przemycia zagęszcza się w próżni. Pozostaje olej, który po krótkim czasie zestala się. Osad przemycia się wielokrotnie 65 wodą, po czym przekrystalizowuje z alkoholu. O-

trzymuje się w ten sposób 1-nikotynoiloilowinyloamino-3/-o-alliloksyfenoksy/-propanol-2 o wzorze 9. Temperatura topnienia 98°C.

Analiza: $C_{20}H_{22}N_2O_4$.

Obliczono: C 67,8 H 6,2 N 7,9

Znaleziono: 67,7 6,4 8,1

Wydajność: 4,6 g=81% teoretycznej.

Konieczną sól sodową alkoholu nikotynoiloilowinylowego można wytworzyć następująco:

Przygotowuje się zawiesinę 47 g etylanu sodowego w 340 ml absolutnego benzenu, po czym mieszając w temperaturze 10°C wkrapla się powoli mieszaninę 74 g estru etylowego kwasu mrówkowego i 100 g 3-acetylopirydyny i następnie mieszaninę pozostawia się na 24 godziny w temperaturze pokojowej. Następnie odsącza się, przemywa dwukrotnie absolutnym benzenem, po czym dwukrotnie absolutnym alkoholem i w końcu dwukrotnie eterem. Otrzymuje się w ten sposób sól sodową alkoholu nikotynoiloilowinylowego z wydajnością 90% teoretycznej.

Jeżeli zamiast 3-acetylopirydyny wziąć 2- lub 4-acetylopirydynę, to przez reakcję z estrem etylowym kwasu mrówkowego i etylanem sodowym otrzymuje się analogicznie sole sodowe kwasu pirydyno-2- względnie -4-karboksylowego o funkcji winylowej.

Konieczny 1-amino-3/-o-alliloksy-fenoksy/-propanol-2 można wytworzyć następująco:

Rozpuszcza się w 600 ml metanolu 60 g 1/-o-alliloksyfenoksy/-2,3-epoksypropanu o wzorze 10 /wytworzony z o-alliloksyfenolu i epichlorohydryny w obecności węglanu potasowego w acetonie/, dodaje 300 ml ciekłego amoniaku i miesza przez 3 godziny w autoklawie w temperaturze 70°C. Następnie zagęszcza się, pozostałość rozpuszcza w benzenie, ekstrahuje dwukrotnie rozcieńczonym kwasem solnym, oddziela kwaśną fazę wodną, alkalizuje, trzykrotnie ekstrahuje benzenem i połączone fazy benzenowe zagęszcza. Stałą pozostałość przekrystalizowuje się jednokrotnie z benzenu. W ten sposób otrzymuje się 1-amino-3/-o-alliloksyfenoksy/-propanol-2 o wzorze 11 z wydajnością 67% teoretycznej. Temperatura topnienia 89°C.

Zasadę można w zwykły sposób przez traktowanie eterowym roztworem kwasu solnego przeprowadzić w chlorowodorek 1-amino-3/-o-alliloksyfenoksy/-propanol-2 o temperaturze topnienia 110°C.

Przykład II. Rozpuszcza się 4,4 g 1-amino-3/-p-III-rzęd.butylofenoksy/-propanol-2 o wzorze 12, w 80 ml estru etylowego kwasu octowego i do-

daje 5,6 g bezwodnego węglanu potasowego. Do tej mieszaniny, chłodząc i mieszając, dodaje się powoli mieszaninę 4,1 g chlorowodoru chlorku nikotynoiloilowinylowego o wzorze 13 /wytworzonego z soli sodowej alkoholu nikotynoiloilowinylowego, którą najpierw przeprowadzono gazowym HCl w chlorowodorek wolnego alkoholu nikotynoiloilowinylowego, po czym chlorkiem tionylu w chlorowodorek chlorku kwasu nikotynowego o funkcji winylowej w 50 ml estru octowego, po czym jeszcze miesza się przez 24 godziny w temperaturze pokojowej. Następnie odsącza się, pozostałość rozpuszcza w wodzie, alkalizuje kwaśnym węglanem sodowym i roztwór ekstrahuje się jeszcze raz estrem octowym. Ekstrakty estru octowego, łącznie z uprzednim przesączem z estru octowego, zagęszcza się w próżni. Po wielokrotnym przekrystalizowaniu z toluenu otrzymuje się w ten sposób 1-nikotynoiloilowinyloamino-3/-p-III-rzęd.-butylofenoksy/-propanol-2 o wzorze 14 i temperaturze topnienia 97°C.

Analiza: $C_{21}H_{24}N_2O_3$.

Obliczono: C 71,2 H 7,3 N 7,9

Znaleziono: 72,1 7,3 7,7

Wydajność 5,8 g=82% wydajności teoretycznej.

1-nikotynoiloilowinyloamino-3/-p-III-rzęd.-butylofenoksy/-propanol-2-, jak opisano w przykładzie II, redukuje się wodorkiem sodowo-borowym do 1-/3'-beta-pirydylo-3'-hydroksypropyloamino-/3/-p-III-rzęd.-butylofenoksy/-propanol-2 o wzorze 15 i temperaturze topnienia 176°C.

Przykład III. Miesza się 11,4 g soli sodowej kwasu pirydyno-4-karboksylowego o funkcji winylowej, o wzorze 16, z 16,5 g chlorowodoru 1-amino-3/-o-etoksyfenoksy/-propanol-2 o wzorze 17 w 120 ml etanolu w temperaturze pokojowej. Odsącza się, pozostałość przemywa etanolem, po czym przesącza alkoholowe zagęszcza w próżni. Pozostaje olej, który po kilku godzinach zestala się. Produkt przemywa się wielokrotnie wodą, po czym przekrystalizowuje z mieszaniny metanolu z wodą. Otrzymuje się w ten sposób 1-/izonikotynoiloilowinyloamino-/3/-o-etoksyfenoksy/-propanol-2 o wzorze 18 i temperaturze topnienia 69°C.

Analogicznie, jak w przykładach I—III wytworzono związki podane w poniższej tablicy. W tablicy symbol 2-Py oznacza resztę 2-pirydylową o wzorze 19 i odpowiednio 3-Py oznacza resztę 3-pirydylową, 4-Py — resztę 4-pirydylową.

W poniższej tablicy zestawiono związki o wzorze ogólnym 20, przy czym R_4/n i X posiadają znaczenie podane w tablicy.

Tablica

R_4/n	X	
3-CH ₃	-CH-CH-CO-3-Py	olej, nie dający się destylować
3-CH ₃	-CH ₂ -CH ₂ -CHOH-3-Py	dwuszcawian, t.t. 156°C /rozkład]
2-cyklopentyl	-CH-CH-CO-3-Py	t.t. 110°C
2-cyklopentyl	-CH ₂ -CH-CHOH-3-Py	dwuszcawian, t.t. 166°C /rozkład/
2-C ₆ H ₅	-CH-CH-CO-3-Py	t.t. 105°C

R_4/n	X	
2-C ₆ H ₅	-CH ₂ -CH ₂ -CHOH-3-Py	dwuszcawian, t.t. 151°C /rozkład/
4-CH ₃ -CO-NH-	-CH-CH-CO-3-Py	t.t. 107°C /rozkład/
4-CH ₃ -CO-NH-	-CH ₂ -CH ₂ -CHOH-3-Py	olej, nie dający się destylować
2,6-Cl ₂	-CH-CH-CO-3-Py	t.t. 127°C
2,6-Cl ₂	-CH ₂ -CH ₂ -CHOH-3-Py	dwuszcawian t.t. 160°C /rozkład/
2-OC ₂ H ₅	-CH=CH-CO-3-Py	t.t. 92°C
4-OCH ₃	-CH=CH-CO-3-Py	t.t. 108°C
4-OCH ₃	-CH ₂ -CH ₂ -CHOH-3-Py	dwuszcawian t.t. 139°C
2-OCH ₃ 4-CH ₂ -CH=CH ₂	-CH=CH-CO-3-Py	t.t. 94°C
2-OC ₂ H ₅	-CH=CH-CO-2-Py	t.t. 88°C
2-OC ₂ H ₅	-CH ₂ -CH ₂ -CHOH-2-Py	olej
2-/CH ₃ / ₃ C	-CH=CH-CO-4-Py	olej
2-/CH ₃ / ₃ C	-CH ₂ -CH ₂ -CHOH-4-Py	dwuszcawian t.t. 142°C
2-O-CH ₂ -C≡CH	-CH=CH-CO-2-Py	olej
2-O-CH ₂ -C≡CH	-CH ₂ -CH ₂ -CHOH-2-Py	olej
2-cykloheksyl	-CH-CH-CO-4-Py	t.t. 103°C
2-cykloheksyl	-CH ₂ -CH ₂ -CHOH-4-Py	dwuszcawian t.t. 161°C
3-N/CH ₃ / ₂	-CH=CH-CO-4-Py	olej
3-N-/CH ₃ / ₂	-CH ₂ -CH ₂ -CHOH-4-Py	olej
2-Cl	-CH=CH-CO-3-Py	t.t. 126°C
2-Cl	-CH ₂ -CH ₂ -CHOH-3-Py	t.t. 96°C
wzór 21	-CH=CH-CO-2-Py	t.t. 127°C
wzór 21	-CH ₂ -CH ₂ -CHOH-2-Py	dwuszcawian, t.t. 183°C
3,4,5-/OCH ₃ / ₃	-CH=CH-CO-3-Py	olej
3,4,5-/OCH ₃ / ₃	-CH ₂ -CH ₂ -CHOH-3-Py	dwuszcawian, t.t. 158°C
2,4-Br ₂	-CH=CH-CO-2-Py	olej
2,4-Br	-CH ₂ -CH ₂ -CHOH-2-Py	dwuszcawian, t.t. 143°C
2,4,5-/CH ₃ / ₃	-CH ₂ -CH ₂ -CHOH-4-Py	dwuszcawian, t.t. 157°C
2,4,5-/CH ₃ / ₃	-CH=CH-CO-4-Py	t.t. 130°C
4-Cl, 2-CJ ₃ -CO-NH-	-CH=CH-CO-4-Py	t.t. 97°C
4-Cl, 2-CH ₃ -CO-NH	-CH ₂ -CH ₂ -CHOH-4-Py	dwuszcawian, t.t. 149°C
2,3-/OCH ₃ / ₂	-CH=CH-CO-3-Py	olej
2,3-/OCH ₃ / ₂	-CH ₂ -CH ₂ -CHOH-3-Py	dwuszcawian, t.t. 127°C
2,6-/OCH ₃ / ₂	-CH=CH-CO-3-Py	olej
2,6-/OCH ₃ / ₂	-CH ₂ -CH ₂ -CHOH-3-Py	dwuszcawian, t.t. 172°C
2-CH=CH ₂	-CH=CH-CO-2-Py	olej
2-CH=CH ₂	-CH ₂ -CH ₂ -CHOH-2-Py	dwuszcawian, t.t. 118°C
2-CH ₂ -CH=CH-CH ₃	-CH=CH-CO-4-Py	t.t. 112°C

$/R_4/n$	X	
2-CH ₂ -CH=CH-CH ₃	-CH ₂ -CH ₂ -CHOH-4-Py	dwuszczań, t.t. 162°C
4-C ₆ H ₅	-CH=CH-CO-4-Py	t.t. 112°C
4-C ₆ H ₅	-CH ₂ -CH ₂ -CHOH-4-Py	dwuszczań, t.t. 158°C
3-OCH ₃	-CH=CH-CO-3-Py	olej
3-OCH ₃	-CH ₂ -CH ₂ -CHOH-3-Py	dwuszczań, t.t. 139°C
4-OC ₄ H ₉	-CH=CH-CO-3-Py	t.t. 100°C
4-OC ₄ H ₉	-CH ₂ -CH ₂ -CHOH-3-Py	t.t. 87°C
2-CH ₂ -CH=CH ₂	-CH=CH-CO-3-Py	t.t. 91°C
2-CH ₂ -CH=CH ₂	-CH ₂ -CH ₂ -CHOH-3-Py	dwuszczań, t.t. 137°C
4-Br, 2-Cl	-CH=CH-CO-2-Py	t.t. 119°C
4-Br, 2-Cl	-CH ₂ CH ₂ -CHOH-2-Py	dwuszczań, t.t. 161°C
4-Cl, 5-CH ₃ , 2-iC ₃ H ₇	-CH=CH-CO-2-Py	t.t. 123°C
4-Cl, 5-CH ₃ , 2-iC ₃ H ₇	-CH ₂ CH ₂ -CHOH-2-Py	dwuszczań, t.t. 179°C
4-C ₂ H ₅	-CH=CH-CO-3-Py	t.t. 182°C
4-C ₂ H ₅	-CH ₂ -CH ₂ -CHOH-3-Py	dwuszczań, t.t. 154°C
wzór 12	-CH=CH-CO-4-Py	olej
2-Br	-CH=CH-CO-4-Py	olej
2-Br	-CH ₂ -CH ₂ -CHOH-4-Py	dwuszczań, t.t. 141°C
2-O-CH/CH ₃ /-CH-CH ₂	-CH=CH-CO-2-Py	olej
2-O-CH/CH ₃ /-CH=CH ₂	-CH ₂ CH ₂ -CHOH-2-Py	olej

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych 1-fenoksy-3-amino-propanolu-2 o wzorze ogólnym 1, w którym X oznacza resztę o wzorze 4 lub o wzorze 5, przy czym reszta pirydynowa jest podstawiona w położeniu 2 lub 4, a pierścień fenyłowy I może być podstawiony jedno-, dwu- lub trzykrotnie przez alkil, zwłaszcza o 1-4 atomach węgla, alkenyl, zwłaszcza do 6 atomów węgla, alkinyl, zwłaszcza do 6 atomów węgla, cykloalkil, zwłaszcza zawierający 5-8 atomów węgla w pierścieniu, cykloalkenyl, zwłaszcza zawierający 5-8 atomów węgla w pierścieniu lub przez grupę alkoksy, alkenyloksy lub alkinyloksy, zwłaszcza zawierające do 5 atomów węgla każda, lub przez fenyl, chlorowiec, zwłaszcza chlor lub brom, lub przez resztę -NR₁R₂, przy czym w reszcie tej R₁ oznacza alkil, zwłaszcza o 1-4 atomów węgla lub acyl, zwłaszcza do 11 atomów węgla, a R₂ oznacza wodór lub alkil, zwłaszcza do 4 atomów węgla, lub ich soli addycyjnych z kwasami, **znamienny tym**, że związek o wzorze ogólnym 2 poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze 3, w którym X ma wyżej podane znaczenie, a Y oznacza chlorowiec i jeżeli X oznacza resztę o wzorze 4, to Y oznacza także -OH, -OK, lub -ONa, w obojętnym organicznym rozpuszczalniku lub dyspergatorze, w temperaturze między 0°C a temperaturą wrzenia rozpuszczalnika, korzystnie w temperaturze 15-35°C

i otrzymane związki o wzorze 1 ewentualnie przeprowadza się za pomocą kwasu w sole addycyjne.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że związek o wzorze 2, w którym pierścień fenyłowy I podstawiony jest przez winyl, alil, metallil lub krotyl, poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze 3, w którym symbole X i Y mają znaczenie podane w zastrz. 1.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że związek o wzorze 2, w którym pierścień fenyłowy I podstawiony jest przez cyklopentenyl, poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze 3, w którym symbole X i Y mają znaczenie podane w zastrz. 1.

4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że związek o wzorze 2, w którym pierścień fenyłowy I podstawiony jest przez cyklopentyl lub cykloheksyl, poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze 3, w którym symbole X i Y mają znaczenie podane w zastrz. 1.

5. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że związek o wzorze 2, w którym pierścień fenyłowy I podstawiony jest przez grupę metoksy, etoksy, propoksy, butoksy, alliloksy, metalliloksy, lub propargiloksy, poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze 3, w którym symbole X i Y mają znaczenie podane w zastrz. 1.

6. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że związek o wzorze 2, w którym pierścień fenyłowy I podstawiony jest przez resztę -NR₁R₂, w której R₁ oznacza metyl, etyl, acetyl, benzoil, a R₂ -

wodór, metyl lub etyl, poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze 3, w którym symbole X i Y mają znaczenie podane w zastrz. 1.

7. Sposób wytwarzania nowych pochodnych 1-fenoksy-3-amino-propanolu-2 o wzorze ogólnym 1, w którym X oznacza resztę o wzorze 4 lub o wzorze 5, przy czym reszta pirydynowa jest podstawiona w pozycji 3, a pierścień fenyłowy I może być podstawiony jedno-, dwu- lub trzykrotnie przez alkil, zwłaszcza o 1–4 atomach węgla, alkenyl, zwłaszcza do 6 atomów węgla, alkinył, zwłaszcza do 6 atomów węgla, cykloalkil, zwłaszcza zawierający 5–8 atomów węgla w pierścieniu lub przez grupę alkoksy, alkenyloksy, alkinyloksy, zwłaszcza zawierające do 5 atomów węgla każda, lub przez fenyl, chlorowiec, zwłaszcza chlor lub brom, lub przez resztę $-\text{NR}_1\text{R}_2$, przy czym w reszcie tej R_1 oznacza alkil, zwłaszcza o 1–4 atomach węgla lub acyl, zwłaszcza do 11 atomów węgla, a R_2 oznacza wodór lub alkil, zwłaszcza do 4 atomów węgla, lub ich soli addycyjnych z kwasami, **znamienny tym**, że związek o wzorze ogólnym 2 poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze 3, w którym X ma wyżej podane znaczenie, przy czym reszta pirydynowa jest podstawiona w pozycji 3, a Y oznacza chlorowiec i jeżeli X oznacza resztę o wzorze 4 to Y oznacza także OH, OK lub ONa, w obojętnym organicznym rozpuszczalniku lub dyspergatorze, w temperaturze między 0°C , a temperatura wrzenia rozpuszczalnika, korzystnie w temperaturze $15\text{--}35^\circ\text{C}$ i otrzymane związki o wzorze 1 ewentualnie przeprowadza się za pomocą kwasu w sole addycyjne.

8. Sposób według zastrz. 7, **znamienny tym**, że związki o wzorze 2, w którym pierścień fenyłowy I podstawiony jest przez winyl, allil, metallil lub krotyl, poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze 3, w którym symbole X i Y mają znaczenie podane w zastrz. 1.

9. Sposób według zastrz. 7, **znamienny tym**, że związek o wzorze 2, w którym pierścień fenyłowy I podstawiony jest przez cyklopentyl lub cyklohek-

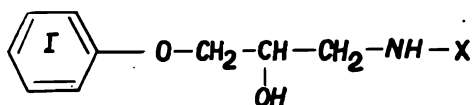
syl, poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze 3, w którym symbole X i Y mają znaczenie podane w zastrz. 1.

10. Sposób według zastrz. 7, **znamienny tym**, że związek o wzorze 2, w którym pierścień fenyłowy I podstawiony jest przez grupę metoksy, etoksy, propoksy, butoksy, alliloksy, metalliloksy, propargiloksy, poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze 3, w którym symbole X i Y mają znaczenie podane w zastrz. 1.

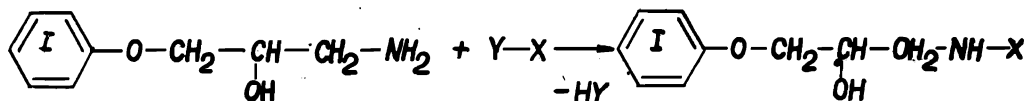
11. Sposób według zastrz. 7, **znamienny tym**, że związek o wzorze 2, w którym pierścień fenyłowy I podstawiony jest przez grupę $-\text{NR}_1\text{R}_2$, przy czym w grupie tej R_1 oznacza metyl, etyl, acetyl, benzoil, a R_2 oznacza wodór, metyl lub etyl, poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze 3, w którym symbole X i Y mają znaczenie podane w zastrz. 1.

12. Sposób wytwarzania nowych pochodnych 1-fenoksy-3-amino-propanolu-2 o wzorze ogólnym 1, w którym X oznacza resztę o wzorze 4 lub o wzorze 5, przy czym reszta pirydynowa jest podstawiona w pozycji 3, a pierścień fenyłowy I jest podstawiony przez cykloalkenyl, zawierający 5–8 atomów węgla w pierścieniu, lub ich soli addycyjnych, **znamienny tym**, że związek o wzorze ogólnym 2, poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze 3, w którym X ma wyżej podane znaczenie, przy czym reszta pirydynowa jest podstawiona w pozycji 3, a Y oznacza chlorowiec i jeżeli X oznacza resztę o wzorze 4, to Y oznacza także $-\text{OH}$, $-\text{OK}$ lub $-\text{ONa}$, w obojętnym organicznym rozpuszczalniku lub dyspergatorze, w temperaturze między 0°C a temperaturą wrzenia rozpuszczalnika, korzystnie w temperaturze $15\text{--}35^\circ\text{C}$ i otrzymane związki o wzorze 1 ewentualnie przeprowadza się za pomocą kwasu w sole addycyjne.

13. Sposób według zastrz. 12, **znamienny tym**, że związek o wzorze 2, w którym pierścień fenyłowy I podstawiony jest przez cyklopentenyl, poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze 3, w którym symbole X i Y mają znaczenie podane w zastrz. 1.



WZÓR 1

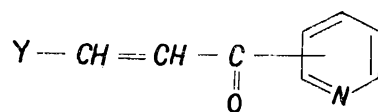


WZÓR 2

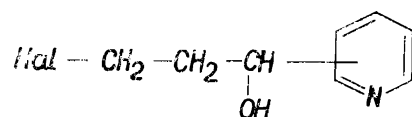
WZÓR 3

WZÓR 1

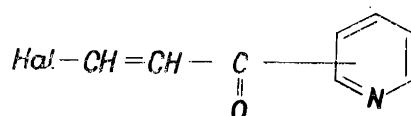
SCHEMAT



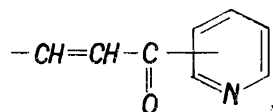
WZÓR 3a



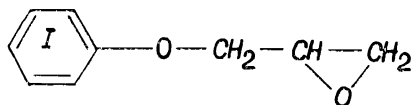
WZÓR 3c



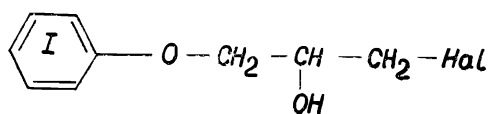
WZÓR 3b



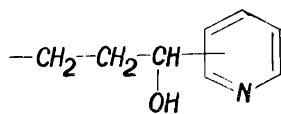
WZÓR 4



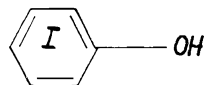
WZÓR 4a



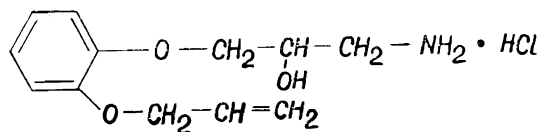
WZÓR 4b



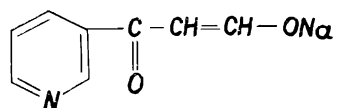
WZÓR 5



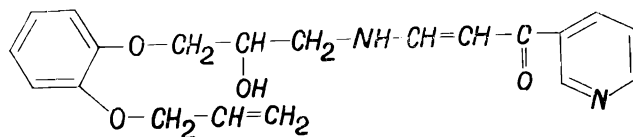
WZÓR 6



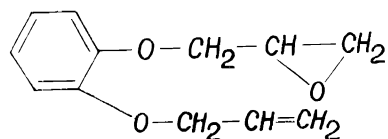
WZÓR 7



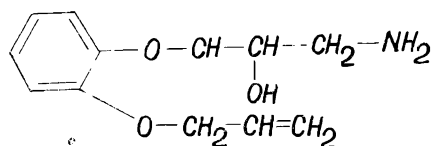
WZÓR 8



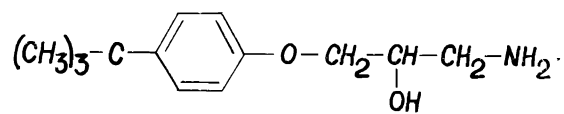
WZÓR 9



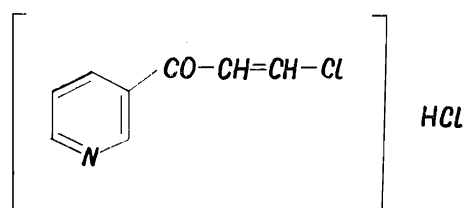
WZÓR 10



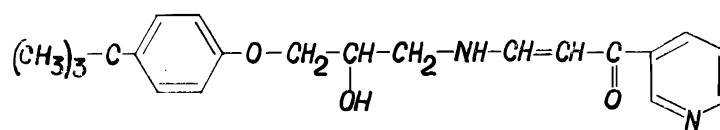
WZÓR 11



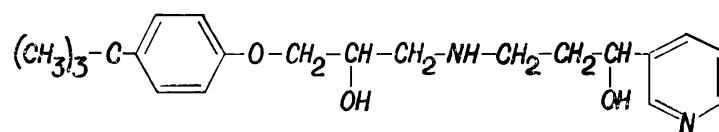
WZÓR 12



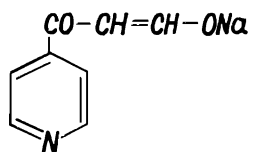
WZÓR 13



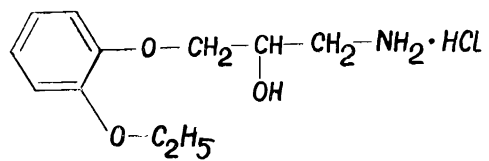
WZÓR 14



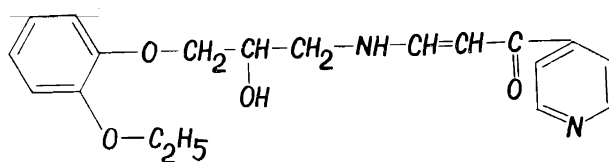
WZÓR 15



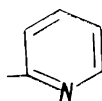
WZÓR 16



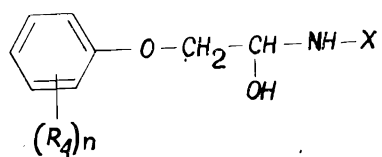
WZÓR 17



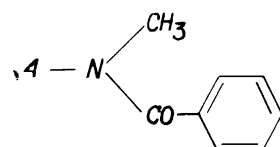
WZÓR 18



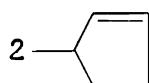
WZÓR 19



WZÓR 20



WZÓR 21



WZÓR 22