



Patent dodatkowy

do patentu nr _____

Zgłoszono: 17.12.73 (P. 182410)

Pierwszeństwo: 18.12.72 dla zastrz. nr 1

Republika Federalna
Niemiec

08.09.73 dla zastrz. nr 3-8

Republika Federalna
Niemiec

12.10.73 dla zastrz. nr 2

Republika Federalna
Niemiec

Zgłoszenie ogłoszono: 01.09.75

Opis patentowy opublikowano: 30.08.1978

MKP C07c 91/40

Int. Cl.³ C07C 91/40

CZYTELNIJA

Urząd Patentowy
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Dr Karl Thomae GmbH, Biberach
(Republika Federalna Niemiec)

Sposób wytwarzania nowych aminofenyletanolamin

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych aminofenyletanolamin o wzorze ogólnym 1, ich optycznie czynnych antypodów i fizjologicznie dopuszczalnych soli addycyjnych z nieorganicznymi lub organicznymi kwasami.

We wzorze ogólnym 1 R₁ oznacza chlor, brom lub jod, R₂ oznacza fluor, prostą lub rozgałęzioną grupę alkilową o 1—5 atomach węgla, grupę hydroksyalkilową, aminoalkilową, dwualkiloaminoalkilową, trójfluorometylową, alkoksylową, nitrową, cyjanową, karboksylową, karbalkoksylową lub karbamylową i R₃ i R₄ są takie same lub różne i oznaczają wodór, prostą lub rozgałęzioną grupę alkilową o 1—6 atomach węgla, grupę hydroksyalkilową, cykloalkilową, cykloalkiloalkilową lub ewentualnie podstawioną grupę aralkilową.

Związki o wzorze ogólnym 1 posiadają wartościowe właściwości farmakologiczne. Oprócz działania znieczulającego, zwalniającego skurcz macicy i przeciwskurczowego działania na poprzecznie prążkowane umięśnienie, związki te wykazują zwłaszcza działanie β_2 -mimetyczne i/lub β_1 -blokujące, przy czym w zależności od podstawienia na pierwszy plan wysuwa się jedno lub drugie działanie. D(+)-związki wykazują w szczególności działanie na β_1 -receptory, a 1(—)-związki odznaczają się wybitnym działaniem na β_2 -receptory.

Niektóre związki o podobnej budowie znane są z brytyjskich opisów patentowych nr nr 11 99 330 i 1 180 890, opisów patentowych RFN nr nr 154 3928, 1193 416 oraz ze szwajcarskiego opisu patentowego nr 513 113.

Związki o wzorze 1 wykazują odmienne właściwości

2

farmakologiczne, a mianowicie oprócz działania analgetycznego, zwalniającego skurcz macicy i przeciwskurczowego działania na poprzecznie prążkowane umięśnienie, związki te wykazują w szczególności działanie β_2 -mimetyczne i/lub β_1 -blokujące, przy czym w zależności od ich podstawienia wysuwa się na plan pierwszy jedno lub drugie działanie.

Działanie farmakologiczne związków omówionych w cytowanej literaturze patentowej przedstawia się następująco:

W opisie patentowym RFN nr 1 543 928 opisane są 4-amino-3,5-dwubromo i 4-amino-3-bromo-5-chlorofenyletanolaminy, wykazujące w szczególności właściwości analgetyczne.

W opisie patentowym RFN nr 1 793 416 opisany jest sposób wytwarzania 1-(4-amino-3,5-dwuchlorofenilo)-2-III-rzęd. butyloaminoetanolu, wykazującego w szczególności właściwości broncholityczne.

Szwajcarski opis patentowy nr 513 113 opisuje dalsze sposoby wytwarzania znanych z wyżej wymienionego niemieckiego opisu patentowego 4-amino-3,5-dwuchlorowcofenyletanolamin. Otrzymywane związki odznaczają się działaniem analgetycznym, broncholitycznym, uspakajającym, przeciwgorączkowym i łagodzącym kaszel, w zależności od występujących podstawników.

Wzór ogólny podany w brytyjskim opisie patentowym nr 1 199 330 obejmuje między innymi wprowadzie również 4-amino-monochlorowco-fenilo-etanolaminę; jako najbardziej zbliżony związek zaledwie opisany jest w przykładzie 12 1-(3-amino-4-bromofenilo)-2-cyklopropyloaminoetanol. Związki z tego patentu wykazują działanie hamujące

monoamino-oksydazę i działanie na centralny układ nerwowy.

Brytyjski opis patentowy nr 1 180 890 omawia między innymi 4-amino-3-chloro i 4-amino-3-bromofeniloetanoloaminę, wykazującą w szczególności działanie analgetyczne.

Według wynalazku nowe związki wytwarza się przez chlorowcowanie związku o wzorze ogólnym 2, w którym R₂ — R₄ mają wyżej podane znaczenie.

Reakcję prowadzi się za pomocą środka chlorowcującego, np. chlorem, bromem, jodem, trójbromofenolobromem lub dwuchlorkiem fenyloduju, zwłaszcza w rozpuszczalniku, np. w 50—100% kwasie octowym lub w tetrahydrofuranie, w obecności trzeciorzędowej zasady organicznej, ewentualnie w obecności soli metalu ciężkiego, takiej jak tlenek rtęciowy, skutecznie w temperaturze 0°—50°C. Na 1 mol związku o wzorze ogólnym 2, który stosuje się w postaci zasady lub jako sól, np. jako mono-, dwu- lub trójchlorowodorek, używa się skutecznie 1 mol środka chlorowcującego lub jego mały nadmiar. W przypadkach, gdy w reakcji powstaje sól kwasu chlorowcowego, można ją wyodrębnić wprost lub ewentualnie oczyścić przez zasadę.

Otrzymywane sposobem według wynalazku związki o wzorze ogólnym 1 można ewentualnie następnie rozdzielić na ich optycznie czynne antypody za pomocą rozszczepienia racematu.

Rozszczepienie racematu postaci d, l związku o wzorze ogólnym 1 prowadzi się zwłaszcza przez frakcjonowaną krystalizację mieszaniny jego diastereomerycznych soli z optycznie czynnym kwasem, np. kwasem D(—)-winowym, L(+)-winowym, dwubenzoilo-D-winowym, dwubenzoilo-L-winowym, (+)-kamforo-10-sulfonowym, L(—)-jabłkowym, L(+)-migdałowym, d-α-bromokamforo-π-sulfonowym lub l-chinowym. Rozszczepienie racematu można również przeprowadzić za pomocą chromatografii kolumnowej na optycznie czynnym nośniku, np. na acetylocelulozie.

Jeżeli w otrzymanym sposobem według wynalazku związku o wzorze ogólnym 1, R₂ oznacza grupę cyjanową, wówczas można go przeprowadzić w odpowiedni związek karbamyłowy i/lub gdy R₂ oznacza grupę karbamyłową lub karbalkoksyłową, to grupy te można przeprowadzić w związek o wzorze ogólnym 1, w odpowiednie grupy karboksylowe, za pomocą hydrolizy.

Otrzymane związki o wzorze ogólnym 1 można ewentualnie przeprowadzić z nieorganicznymi lub organicznymi kwasami w ich fizjologicznie dopuszczalne sole addycyjne z 1, 2 lub 3 równoważnikami odpowiednich kwasów. Odpowiednimi kwasami są np. kwas solny, bromowodorowy, siarkowy, fosforowy, mlekowy, cytrynowy, winowy lub fumarowy.

Stosowane jako produkty wyjściowe związki otrzymuje się znanymi z literatury metodami.

Jak już wyżej wspomniano, nowe związki o wzorze ogólnym 1 wykazują wartościowe właściwości farmakologiczne, w szczególności działanie β₂-mimetyczne i/lub β₁-blokujące, przy czym w zależności od ich podstawienia występuje przede wszystkim jedno lub drugie działanie. D(+)-związki wykazują w szczególności selektywne działanie na β₁-receptory, a l(—)-związki wykazują szczególne działanie na β₂-receptory. Na przykład, następujące substancje poddano badaniom na działanie na β₂-receptory:

A = chlorowodorek 1-(4'-amino-3'-bromo-5-fluorofenilo)-2-III-rzęd. butyloaminoetanolu,

B = chlorowodorek 1-(4'-amino-3'-chloro-5'-fluorofenilo)-2-cyklopropyloaminoetanolu,

C = chlorowodorek 1-(4'-amino-3'-chloro-5'-fluorofenilo)-2-III-rzęd. butyloaminoetanolu,

D = chlorowodorek 1-(4'-amino-3'-chloro-5'-trójfluorometylofenilo)-2-III-rzęd. butyloaminoetanolu,

E = chlorowodorek 1-(4'-amino-3'-chloro-5'-trójfluorometylofenilo)-2-cyklobutyloaminoetanolu,

F = 1-(4'-amino-3'-chloro-5'-cyjanofenilo)-2-III-rzęd. butyloaminoetanolu,

G = chlorowodorek 1-(4'-amino-3'-bromo-5'-cyjanofenilo)-2-III-rzęd. butyloaminoetanolu,

H = chlorowodorek 1-(4'-amino-3'-bromo-5'-fluorofenilo)-2-cyklobutyloaminoetanolu,

I = chlorowodorek 1-(4'-amino-3'-fluoro-5'-jodofenilo)-2-cyklopropyloaminoetanolu,

J = chlorowodorek 1-(4'-amino-3'-chloro-5'-cyjanofenilo)-2-propyloaminoetanolu,

K = chlorowodorek 1-(4'-amino-3'-chloro-5'-cyjanofenilo)-2-II-rzęd. butyloaminoetanolu,

L = chlorowodorek 1-(4'-amino-3'-chloro-5'-cyjanofenilo)-2-(hydroksy-III-rzęd. butyloamino)-etanolu,

M = chlorowodorek 1-(4'-amino-3'-chloro-5'-cyjanofenilo)-2-III-rzęd. pentyloaminoetanolu,

N = chlorowodorek 1-(4'-amino-3'-chloro-5'-cyjanofenilo)-2-cyklopentyloaminoetanolu,

O = chlorowodorek 1-(4'-amino-3'-chloro-5'-cyjanofenilo)-2-[1-(3,4-metylenodwuoksy-fenilo)-2-propyloamino]-etanolu,

P = chlorowodorek 1-(4'-amino-3'-bromo-5'-cyjanofenilo)-2-cyklobutyloaminoetanolu,

Q = 1-(4'-amino-3'-bromo-5'-nitrofenilo)-2-III-rzęd. butyloaminoetanolu

R = 1-(4'-amino-3'-chloro-5'-nitrofenilo)-2-III-rzęd. butyloaminoetanolu.

Działanie β₁-blokujące badano jako antagonistyczne wobec wywołanego standardową dawką 1,0 γ/kg wprowadzonego dożylnie siarczanu N-izopropylu-noradrenaliny, częstoskurczu, na uśpionych kotach. Z wypośrodkowanego z osiąganego za pomocą różnych dawek procentowego osłabienia wzrostu częstotliwości uderzeń serca, spowodowanej siarczanem N-izopropylu-noradrenaliny oznaczono ED₅₀ przez graficzną ekstrapolację (tablica II i III).

Działanie β₂-mimetyczne badano jako antagonistyczne wobec wywołanego wprowadzaną dożylnie dawką 20 γ/kg acetylocholinu skurczu oskrzeli, u świń morskich, poddawanych badaniu metodą Konzett-Rössler'a. Z osiąganego za pomocą różnych dawek procentowego osłabienia skurczu oskrzeli, oznaczono przez graficzną ekstrapolację ED₅₀ (tablica I).

Działanie β₂-blokujące badano jako antagonistyczne wobec działania broncholitycznego, wywołanego 5 γ/kg wprowadzanego dożylnie siarczanu N-izopropylu-noradrenaliny, na uśpionych świnkach morskich, metodą Konzett-Rössler'a, gdy wywołano u nich skurcz oskrzeli za pomocą standardowej ilości 20 γ/kg podawanej dożylnie acetylocholinu (tablica III).

Ostrą toksyczność substancji oznaczano na grupach składających się z 10 myszy każda. LD₅₀ obliczano na podstawie dawek podawanych dożylnie, przy których 50% zwierząt padło w ciągu 14 dni. Doświadczenia prowadzono metodą Litchfield'a i Wilcoxon'a (tablica II i III).

5
Tablica I

| Substancja | Działanie β_2 -mimetyczne | | | Czas działania w minutach |
|------------|---------------------------------|-------|--|---------------------------|
| | n_1 | n_2 | ED ₅₀ γ /kg dożylnie | |
| A | 9 | 5 | 8,3 | > 150 |
| B | 5 | 4 | 24,0 | > 50 |
| C | 5 | 4 | 19,0 | > 120 |
| D | 10 | 5 | 19,5 | > 130 |
| E | 5 | 5 | 6,8 | > 125 |
| F | 11 | 4 | 0,2 | > 95 |
| G | 5 | 4 | 4,8 | > 40 |
| H | 6 | 3 | 58,0 | > 50 |
| I | 5 | 3 | 27,0 | 50 |
| K | 5 | 3 | 5,7 | > 80 |
| L | 5 | 3 | 10,0 | > 65 |
| M | 5 | 3 | 1,9 | > 40 |
| N | 4 | 4 | 9,8 | > 50 |
| O | 6 | 4 | 2,7 | > 65 |
| P | 5 | 3 | 20,5 | > 50 |
| R | 5 | 3 | 31,5 | > 80 |

 n_1 = liczba zwierząt/dawkę n_2 = liczba branych pod uwagę dawek przy oznaczaniu ED₅₀.

Tablica II

| Substancja | Działanie na β_1 -receptory | | | LD ₅₀ mg/kg dożylnie |
|------------|-----------------------------------|-------|--|---------------------------------|
| | n_1 | n_2 | ED ₅₀ γ /kg dożylnie | |
| A | 3 | 5 | 18,5 | 34,5 |
| B | 4 | 5 | 14,0 | 57,0 |
| C | 4 | 5 | 8,0 | 35,1 |
| D | 5 | 5 | 11,5 | 36,5 |
| E | — | — | — | 36,3 |
| F | 5 | 5 | 0,74 | 60,0 |
| G | — | — | — | 67,0 |
| H | 4 | 4 | 1,5 | 26,4 |
| I | 6 | 5 | 1,3 | 45,2 |
| J | 6 | 5 | 0,76 | 53,4 |
| K | 6 | 6 | 0,32 | 40,4 |
| L | 5 | 4 | 0,76 | 81,8 |
| M | 5 | 4 | 0,45 | 33,7 |
| N | 6 | 4 | 0,70 | 39,1 |
| O | 6 | 4 | 1,4 | 13,5 |
| P | 6 | 5 | 0,078 | 38,5 |
| Q | 5 | 4 | 2,8 | 35,8 |
| R | 6 | 4 | 4,5 | 42,4 |

 n_1 = liczba zwierząt/dawkę n_2 = liczba dawek

Tablica III

| Substancja | Działanie blokujące na β_1 -receptory | | | Działanie blokujące na β_2 -receptory | | | LD ₅₀ mg/kg dożylnie |
|------------|---|-------|-------------------------------|---|-------|-------------------------------|---------------------------------|
| | n_1 | n_2 | ED ₅₀ /kg dożylnie | n_1 | n_2 | ED ₅₀ /kg dożylnie | |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
| A —d(+) | 7 | 4 | 8,4 | 5 | 1 | > 2000 | 37,2 |
| C —d(+) | 6 | 4 | 6,2 | 5 | 1 | > 2000 | 34,2 |
| D —d(+) | 8 | 4 | 12,5 | 5 | 1 | > 2000 | 33,2 |

 n_1 = liczba zwierząt n_2 = liczba wypróbowanych na poszczególnych zwierzętach dawek

Nowe związki o wzorze ogólnym I można ewentualnie w połączeniu z innymi substancjami czynnymi przeprowadzać w zwykłe stosowane formy farmaceutyczne. Dawka jednostkowa wynosi 1—100 γ zwłaszcza jednak 5—50 γ .

5 Następujące przykłady wyjaśniają bliżej wynalazek, nie ograniczając jego zakresu.

Przykład I. Chlorowoderek 1-(4'-amino-3'-chloro-5'-trójfluorometylo(-fenylo)-2-III-rzęd. pentyloaminoetanolu.

10 0,37 g bromowodorku 1-(4'-amino-3'-trójfluorometylofenylo)-2-III-rzęd. pentyloaminoetanolu i 0,2 ml pirydyny rozpuszcza się w 30 ml tetrahydrofuranu i oziębia do temperatury 0°C. Dodaje się 0,3 g dwuchloroku fenyljodu, utrzymuje w wyżej wymienionej temperaturze przez 2
15 godziny i zadaje jeszcze raz 0,1 g dwuchloroku fenyljodu. Po 20 godzinach w temperaturze około 4°C odparowuje się roztwór, traktuje octanem etylu i wodą, wodny wyciąg alkaliczuje 2n amoniakiem i ekstrahuje znowu octanem etylu. Fazę organiczną przemywa się wodą, suszy i zadaje kilkoma
20 kroplami 4n kwasu solnego w izopropanolu. Wytrącony chlorowoderek wyżej wymienionego związku odciąga się i przemywa eterem. Temperatura topnienia 176—178°C (rozkład).

25 Przykład II. Dwuchlorowoderek 1-(4'-amino-3'-bromo-5'-metylofenylo)-2-III-rzęd. butyloaminoetanolu.

2,6 g chlorowodorku 1-(4'-amino-3'-metylofenylo)-2-III-rzęd. butyloaminoetanolu rozpuszcza się w 90 ml 50% kwasu octowego i zadaje w temperaturze 0—5°C 1,6 g
30 bromu, rozpuszczonego w 5 ml kwasu octowego lodowatego i 1 ml wody. Po 15 minutach rozkłada się niezużyty brom wodorosiarczynem sodowym. Rozcieńcza się wodą i usuwa nierozpuszczalne produkty uboczne przez odsączenie z dodatkiem węgla. Przesącza alkaliczuje się podczas oziębiania ługiem sodowym i ekstrahuje chloroformem.
35 Po wysuszeniu nad siarczanem sodowym przesącza się roztwór chloroformowy przez węgiel i zatęża w próżni do sucha. Otrzymaną olejową zasadę rozpuszcza się w izopropanolu i wyraźnie zakwasza izopropanolowym roztworem kwasu solnego. Zatęża się nieco w próżni, odciąga dwu-
40 chlorowoderek 1-(4'-amino-3'-bromo-5'-metylofenylo)-2-III-rzęd. butyloaminoetanolu i przekształca z układu izopropanol/eter. Temperatura topnienia: powyżej 148°C (rozkład).

45 Przykład III. 1-(4'-amino-5'-bromo-3'-hydroksymetylofenylo)-2-III-rzęd. butyloaminoetanolu.

2,0 g 1-(4'-amino-3'-hydroksymetylofenylo)-2-III-rzęd. butyloaminoetanolu rozpuszcza się w 18 ml lodowatego kwasu octowego i 2 ml wody i wkrapla 1,3 g bromu. Następnie mieszaninę reakcyjną zatęża się, pozostałość rozpuszcza się w wodzie, alkaliczuje 2n amoniakiem i 4 razy
50 wytrąca z chloroformem. Fazę organiczną zatęża się do

sucha po wysuszeniu siarczanem magnezu i pozostałość oczyszcza się na kolumnie z żelu krzemionkowego, stosując etanol jako eluent. Frakcje zawierające produkt łączy się i zatęża w próżni. Pozostałość krystalizuje po dłuższym pozostawieniu z eteru. Temperatura topnienia 121—124°C.

Przykład IV. 1-(4'-amino-5'-bromo-3'-hydroksymetylofenylo)-2-dwumetyloaminoetanól.

Temperatura topnienia 87—92°C. Wytwarza się przez bromowanie 1-(4'-amino-3'-hydroksymetylofenylo)-2-dwumetyloaminoetanolu analogicznie, jak w przykładzie III.

Przykład V. 1-(4'-amino-5'-bromo-3'-dwumetyloaminometylofenylo)-2-III-rzęd. butyloaminoetanól.

Temperatura topnienia 127—129°C. Wytwarza się przez bromowanie 1-(4'-amino-3'-dwumetyloaminometylofenylo)-2-III-rzęd. butyloaminoetanolu analogicznie, jak w przykładzie III.

Przykład VI. 1-(4'-amino-5'-bromo-3'-dwumetyloaminometylofenylo)-2-dwumetyloaminoetanól.

Wytwarza się przez bromowanie 1-(4'-amino-3'-dwumetyloaminometylofenylo)-2-dwumetyloaminoetanolu analogicznie, jak w przykładzie III. Potwierdzenie budowy za pomocą widma magnetycznego rezonansu jądrowego ($\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{Od}$): 2,2 ppm singlet (6 protonów, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 2,35 ppm singlet (6 protonów, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 1,8—3,0 ppm multiplet (2 protony, CH_2), 3,45 ppm singlet (2 protony, CH_2), 4,4—4,8 (1 proton, CH), 6,96 ppm dublet i 7,4 ppm dublet (2 aromatyczne protony).

Przykład VII. Chlorowodorek 1-(4'-amino-3'-fluoro-5'-jodofenylo)-2-izopropioloaminoetanolu.

5,15 g 1-(4'-amino-3'-fluorofenylo)-2-izopropioloaminoetanolu rozpuszcza się w 300 ml kwasu octowego, zadaje 80 g jodu i 4 g tlenku rtęci i energicznie miesza przez 2,5 godziny w temperaturze pokojowej. Następnie odsącza się stałe substancje, ciemnobrązową pozostałość odbarwia się nasyconym roztworem wodorosiarczyny sodowego i rozcieńcza wodą do około 1 litra. Podczas oziębiania alkalizuje się 10n ługiem sodowym i ekstrahuje chloroformem. Fazę chloroformową suszy się nad siarczanem sodowym i zatęża w próżni do sucha. Pozostałość rozpuszcza się w metanolu i zakwasza eterowym roztworem kwasu solnego do wartości pH 4,5. Roztwór zatęża się w próżni do sucha i stałą pozostałość krystalizuje z etanolu. Temperatura topnienia 203—205°C.

Przykład VIII. d-1-(4'-amino-3'-chloro-5'-fluorofenylo)-2-III-rzęd. butyloaminoetanól.

0,26 g chlorowodorku d-1-(4'-amino-3'-fluorofenylo)-2-III-rzęd. butyloaminoetanolu i 0,2 ml pirydyny rozpuszcza się w 30 ml tetrahydrofuranu i oziębia do temperatury 0°C. Dodaje się 0,3 g dwuchlorku fenylojodu, utrzymuje przez 2 godziny w wymienionej temperaturze i zadaje jeszcze raz 0,1 g dwuchlorku fenylojodu. Po 20 godzinach w temperaturze około 4°C odparowuje się roztwór, zadaje octanem etylu i wodą, alkalizuje wodny wyciąg 2n amoniakiem i znowu ekstrahuje octanem etylu. Fazę organiczną przeemywa się wodą, suszy i zatęża w próżni do sucha. Pozostałość rozpuszcza się w absolutnym etanolu, zubożeniu etanolowym roztworem kwasu solnego i doprowadza chlorowodorek tytułowego związku przez dodanie eteru do krystalizacji. Temperatura topnienia 210—211°C (rozkład). $[\alpha]_{364}^{20} = +139,6^\circ$ ($c = 2,0$ metanol).

Przykład IX. d-1-(4'-amino-3'-bromo-5'-fluorofenylo)-2-III-rzęd. butyloaminoetanól.

0,26 g chlorowodorku d-1-(4'-amino-3'-fluorofenylo)-2-III-rzęd. butyloaminoetanolu rozpuszcza się w 30 ml 50%

kwasu octowego i zadaje kroplami w temperaturze 0—5°C 0,16 g bromu, rozpuszczonego w 5 ml kwasu octowego lodowatego i 1 ml wody. Po 15 minutach mieszaninę reakcyjną zatęża się, pozostałość rozpuszcza w wodzie, alkalizuje 2n amoniakiem i ekstrahuje chloroformem. Roztwór chloroformowy suszy się nad siarczanem sodowym i zatęża w próżni do sucha. Pozostałość rozpuszcza się w etanolu, zubożeniu etanolowym roztworem kwasu solnego i dodaje eteru przeprowadzając tytułowy związek w chlorowodorek. Temperatura topnienia 234—235°C (rozkład).

$[\alpha]_{364}^{20} = +132,0^\circ$ ($c = 2,0$ metanol).

Przykład X. 1-(4'-amino-3'-chloro-5'-fluorofenylo)-2-izopropioloaminoetanól.

Temperatura topnienia chlorowodorku: 152—154°C (rozkład).

Wytwarza się z chlorowodorku 1-(4'-amino-3'-fluorofenylo)-2-izopropioloaminoetanolu i chloru analogicznie, jak w przykładzie I.

Analogicznie jak w przykładach I, II lub VII wytwarza się następujące związki:

chlorowodorek 1-(4'-amino-3'-chloro-5'-fluorofenylo)-2-cyklopropioloaminoetanolu, o temperaturze topnienia 175—177°C (rozkład),

chlorowodorek 1-(4'-amino-3'-chloro-5'-fluorofenylo)-2-III-rzęd. butyloaminoetanolu, o temperaturze topnienia 206—208°C (rozkład),

chlorowodorek 1-(4'-amino-3'-chloro-5'-fluorofenylo)-2-III-pentyloaminoetanolu, o temperaturze topnienia 187—188°C (rozkład),

chlorowodorek 1-(4'-amino-3'-bromo-5'-fluorofenylo)-2-izopropioloaminoetanolu, o temperaturze topnienia 171—173°C (rozkład),

chlorowodorek 1-(4'-amino-3'-bromo-5'-fluorofenylo)-2-III-rzęd. butyloaminoetanolu, o temperaturze topnienia 207—208°C (rozkład),

chlorowodorek 1-(4'-amino-3'-bromo-5'-fluorofenylo)-2-cyklobutyloaminoetanolu, o temperaturze topnienia 164—166°C (rozkład),

chlorowodorek 1-(4'-amino-3'-fluoro-5'-jodofenylo)-2-cyklopropioloaminoetanolu, o temperaturze topnienia 199—201°C (rozkład),

chlorowodorek 1-(4'-amino-3'-chloro-5'-cyjanofenylo)-2-propioloaminoetanolu, o temperaturze topnienia 187—189°C,

chlorowodorek 1-(4'-amino-3'-chloro-5'-cyjanofenylo)-2-II-rzęd. butyloaminoetanolu, o temperaturze topnienia 190—191°C,

1-(4'-amino-3'-chloro-5'-cyjanofenylo)-2-III-rzęd. butyloaminoetanolu, o temperaturze topnienia 125—133°C,

chlorowodorek 1-(4'-amino-3'-chloro-5'-cyjanofenylo)-2-(hydroksy-III-rzęd. butyloamino)-etanolu, o temperaturze topnienia 228—230°C (rozkład),

chlorowodorek 1-(4'-amino-3'-chloro-5'-cyjanofenylo)-2-III-rzęd. pentyloaminoetanolu, o temperaturze topnienia 218—220°C (rozkład),

chlorowodorek 1-(4'-amino-3'-chloro-5'-cyjanofenylo)-2-cyklopentyloaminoetanolu, o temperaturze topnienia 138—144°C,

chlorowodorek 1-(4'-amino-3'-chloro-5'-cyjanofenylo)-2-[1-(3,4-metylenodwuoxy-fenylo)-2-propioloamino]-etanolu, o temperaturze topnienia 189—192°C,

chlorowodorek 1-(4'-amino-3'-bromo-5'-cyjanofenylo)-2-izopropioloaminoetanolu, o temperaturze topnienia 186—189°C,

chlorowodorek 1-(4'-amino-3'-bromo-5'-cyjanofenylo)-2-III-rzęd. butyloaminoetanolu, o temperaturze topnienia 213—215°C,

chlorowodorek 1-(4'-amino-3'-bromo-5'-cyjanofenylo)-2-cyklobutyloaminoetanolu, o temperaturze topnienia 215—216°C (rozkład),

1-(4'-amino-3'-chloro-5'-trójfluorometylofenylo)-2-izopropiloaminoetanolu, o temperaturze topnienia 104—106°C, chlorowodorek 1-(4'-amino-3'-chloro-5'-trójfluorometylofenylo)-2-III-rzęd. butyloaminoetanolu, o temperaturze topnienia 205—207°C (rozkład),

chlorowodorek 1-(4'-amino-3'-chloro-5'-trójfluorometylofenylo)-2-cyklobutyloaminoetanolu, o temperaturze topnienia 177—178°C,

chlorowodorek 1-(4'-amino-3'-chloro-5'-trójfluorometylofenylo)-2-III-rzęd. pentyloaminoetanolu, o temperaturze topnienia 176—178°C (rozkład),

chlorowodorek 1-(4'-amino-3'-bromo-5'-trójfluorometylofenylo)-2-izopropiloaminoetanolu, o temperaturze topnienia 177—179°C (rozkład),

1-(4'-amino-3'-chloro-5'-nitrofenylo)-2-III-rzęd. butyloaminoetanolu, o temperaturze topnienia 148—149°C, 1-(4'-amino-3'-bromo-5'-nitrofenylo)-2-III-rzęd. butyloaminoetanolu o temperaturze topnienia 151—152°C,

1-(4'-amino-3'-chloro-5'-cyjanofenylo)-2-izopropiloaminoetanolu. Temperatura topnienia chlorowodoru 185—188°C.

Przykład XI. 1-(4'-amino-3'-bromo-5'-cyjanofenylo)-2-dwumetyloaminoetanolu.

Temperatura topnienia chlorowodoru 187—190°C. Wytwarza się chlorowodorek 1-(4'-amino-5'-cyjanofenylo)-2-dwumetyloaminoetanolu i bromu, analogicznie jak w przykładzie II.

Przykład XIII. d-1-(4'-amino-3'-bromo-5'-fluorofenylo)-2-III-rzęd. butyloaminoetanolu i l-1-(4'-amino-3'-bromo-5'-fluorofenylo)-2-III-rzęd. butyloaminoetanolu

205 d,l-1-(4'-amino-3'-chloro-5'-fluorofenylo)-2-III-rzęd. butyloamino-etanolu i 118 g kwasu dwubenzozoilo-D-winowego rozpuszcza się w 2,5 l gorącego etanolu, sączy i pozostawia do krystalizacji przez 1 dzień w temperaturze pokojowej. Otrzymany produkt przekształca się 6 razy z układu metanol-eter, przy czym otrzymuje się czysty ester d-(1-4'-amino-3'-bromo-5'-fluorofenylo)-2-III-rzęd. butyloaminoetanolu i kwasu dwubenzozoilo-D-winowego, o temperaturze topnienia 206—208°C (rozkład).

$[\alpha]_{364}^{20} = +332,9^\circ$ (c = 2,0 metanol).

Produkt ten rozpuszcza się w metanolu i stężonym amoniaku i zasadę doprowadza się do krystalizacji przez dodanie wody. Otrzymaną zasadę rozpuszcza się w absolutnym etanolu, zobojętnia roztworem kwasu solnego w absolutnym etanolu i doprowadza krystalizację chlorowodoru d-1-(4'-amino-3'-bromo-5'-fluorofenylo)-2-III-rzęd. butyloaminoetanolu do końca przez dodanie eteru. Temperatura topnienia 234—235°C (rozkład).

$[\alpha]_{364}^{20} = +132,0^\circ$ (c = 2,0 metanol).

Ługi macierzyste po wytrąceniu estru kwasu dwubenzozoilo-D-winowego i z pierwszej krystalizacji łączy się, zateża do małej objętości i wytrąca zasadę przez dodanie stężonego amoniaku i wody. 140 g otrzymanego 1-(4'-amino-3'-bromo-5'-fluorofenylo)-2-III-rzęd. butyloaminoetanolu (wzbogaconą postacią 1), rozpuszcza się w 1,8 l absolutnego etanolu i zadaje się roztworem 82 g kwasu dwubenzozoilo-L-winowego w 500 ml absolutnego etanolu, zateża do objętości 1 l i pozostawia do krystalizacji przez 3 dni w temperaturze pokojowej. Otrzymany produkt przekształca się 6 razy

z układu metanol/eter. Otrzymuje się dwubenzozoilo-L-winian 1-(4'-amino-3'-bromo-5'-fluorofenylo)-2-III-rzęd. butyloaminoetanolu w czystej postaci. Temperatura topnienia 204—206°C (rozkład). $[\alpha]_{364}^{20} = -330,2^\circ$ (c = 2,0 metanol). Produkt rozpuszcza się w metanolu i stężonym amoniaku ogrzewając i wytrąca zasadę przez dodanie wody. Otrzymaną zasadę rozpuszcza się w absolutnym etanolu i zobojętnia roztworem kwasu solnego w absolutnym etanolu, doprowadzając przez dodanie eteru chlorowodorek 1-1-(4'-amino-3'-bromo-5'-fluorofenylo)-2-III-rzęd. butyloaminoetanolu do krystalizacji. Temperatura topnienia 218—220°C (rozkład). $[\alpha]_{364}^{20} = 133,9^\circ$ (c = 2,0 metanol).

Przykład XIV. d-1-(4'-amino-3'-chloro-5'-fluorofenylo)-2-III-rzęd. butyloaminoetanolu.

Temperatura topnienia chlorowodoru 210—211°C (rozkład). $[\alpha]_{364}^{20} = +139,7^\circ$ (c = 2,0 metanol). Wytwarza się z d,1-(4'-amino-3'-chloro-5'-fluorofenylo)-2-III-rzęd. butyloaminoetanolu przez frakcjonowaną krystalizację dwubenzozoilo-D-winianu analogicznie, jak w przykładzie XIII. l-1-(4'-amino-3'-chloro-5'-fluorofenylo)-2-III-rzęd. butyloaminoetanolu.

Temperatura topnienia chlorowodoru 209—210°C (rozkład). $[\alpha]_{364}^{20} = -139,2^\circ$ (c = 2,0 metanol). Wytwarza się z d,l-1-(4'-amino-3'-chloro-5'-fluorofenylo)-2-III-rzęd. butyloaminoetanolu przez frakcjonowaną krystalizację dwubenzozoilo-L-winianu analogicznie, jak w przykładzie XIII.

Przykład XV. d-1-(4'-amino-3'-chloro-5'-cyjanofenylo)-2-III-rzęd. butyloaminoetanolu.

Temperatura topnienia chlorowodoru 197—199°C (rozkład). $[\alpha]_{364}^{20} = +59,9^\circ$ (c = 2,0 metanol). Wytwarza się z d,l-1-(4'-amino-3'-chloro-5'-cyjanofenylo)-2-III-rzęd. butyloaminoetanolu przez frakcjonowaną krystalizację dwubenzozoilo-D-winianu analogicznie, jak w przykładzie XIII

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych aminofenyloetanoloamin o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 oznacza chlor lub brom, R_2 oznacza fluor, prostą lub rozgałęzioną grupę alkilową o 1—5 atomach węgla, grupę hydroksyalkilową, aminoalkilową, dwualkiloaminoalkilową, trójfluorometylową, alkoalksylową, cyjanową, karboksylową, karbalkoksylową lub karbamylową, R_3 i R_4 są takie same lub różne i oznaczają wodór, prostą lub rozgałęzioną grupę alkilową o 1—6 atomach węgla, grupę cykloalkilową lub ewentualnie podstawioną grupę aralkilową oraz ich fizjologicznie dopuszczalnych soli addycyjnych z nieorganicznymi lub organicznymi kwasami, **znamienny tym**, że związek o wzorze ogólnym 2, w którym R_2 — R_4 mają wyżej podane znaczenie, chlorowcuje się w rozpuszczalniku i otrzymany związek o wzorze ogólnym 1 ewentualnie przeprowadza w fizjologicznie dopuszczalną sól addycyjną z nieorganicznym lub organicznym kwasem.

2. Sposób wytwarzania nowych aminofenyloetanoloamin o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 oznacza jod, R_2 oznacza grupę nitrową, R_3 oznacza ewentualnie podstawioną grupę hydroksylową, prostą lub rozgałęzioną grupę alkilową o 1—6 atomach węgla, grupę cykloalkiloalkilową lub metylenodwuoksyfenyloalkilową i R_4 oznacza grupę alkilową o 1—3 atomach węgla, oraz ich fizjologicznie dopuszczalnych soli addycyjnych z nieorganicznymi lub organicznymi kwasami; **znamienny tym**, że związek o wzorze ogólnym 2, w którym R_2 — R_4 mają wyżej podane znaczenie, joduje się w rozpuszczalniku i otrzymany związek o wzorze ogólnym 1 ewentualnie przeprowadza w jego fizjologicznie

dopuszczalną sól addycyjną z nieorganicznym lub organicznym kwasem.

3. Sposób wytwarzania d- i l-związków o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 oznacza chlor lub brom, R_2 oznacza fluor, grupę trójfluorometylową lub cyjanową i R_3 oznacza prostą lub rozgałęzioną grupę alkilową o 3—5 atomach węgla lub grupę cykloalkilową o 3—5 atomach węgla, a R_4 oznacza wodór oraz ich fizjologicznie dopuszczalnych soli addycyjnych z nieorganicznymi lub organicznymi kwasami, **znamienny tym**, że związek o wzorze ogólnym 2, w którym R_2 — R_4 mają wyżej podane znaczenie chlorowcjuje się w rozpuszczalniku i otrzymaną racemiczną mieszaninę związku o wzorze ogólnym 1 rozdziela się na optycznie czynne antypody i otrzymany związek d lub l ewentualnie przeprowadza w fizjologicznie dopuszczalną sól addycyjną z nieorganicznym lub organicznym kwasem.

4. Sposób według zastrz. 3, **znamienny tym**, że rozszczepienie racematu prowadzi się przez frakcjonowaną krystalizację soli diastereomerów.

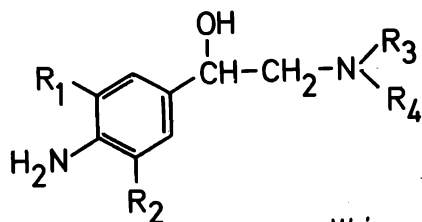
5. Sposób według zastrz. 4, **znamienny tym**, że jako optycznie czynne kwasy pomocnicze stosuje się kwas D(—)-winowy, L(+)-winowy, dwubenzoilo-D-winowy,

dwubenzoilo-L-winowy, (+)-kamforo-10-sulfonowy, L(—)-jabłkowy, L(+)-migdałowy, d- α -bromokamforo- π -sulfonowy lub l-chinowy.

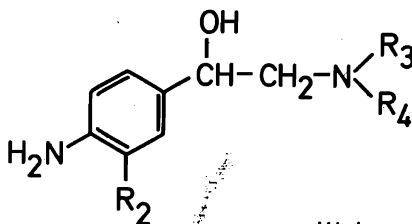
6. Sposób według zastrz. 3, **znamienny tym**, że rozszczepienie prowadzi się za pomocą chromatografii kolumnowej na optycznie czynnym nośniku.

7. Sposób wytwarzania d- i l-związków o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 oznacza chlor lub brom, R_2 oznacza fluor, grupę trójfluorometylową lub cyjanową, R_3 oznacza prostą lub rozgałęzioną grupę alkilową o 3—5 atomach węgla lub grupę cykloalkilową o 3—5 atomach węgla, R_4 oznacza wodór oraz ich fizjologicznie dopuszczalnych soli addycyjnych z nieorganicznymi lub organicznymi kwasami, **znamienny tym**, że d- lub l-związek o wzorze ogólnym 2, w którym R_2 — R_4 mają wyżej podane znaczenie, chloruje się lub bromuje i otrzymany związek o wzorze ogólnym 1 ewentualnie przeprowadza w jego fizjologicznie dopuszczalną sól addycyjną z nieorganicznym lub organicznym kwasem.

8. Sposób według zastrz. 7, **znamienny tym**, że chlorowanie prowadzi się w rozpuszczalniku.



Wzór 1



Wzór 2