

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

94243

Patent dodatkowy
do patentu _____

MKP C07d 31/42

Zgłoszono: 01.08.72 (P. 181323)

Pierwszeństwo: 03.08.71 dla zastrz. 7+11
Szwajcaria
29.02.72 dla zastrz. 1-6 i 12-19
Republika Federalna
Niemiec

Int. Cl². C07D 213/42

Zgłoszenie ogłoszono: 30.05.73

Opis patentowy opublikowano: 31.12.1977

CZYTELNICIA

Urzędu Patentowego
Polish Patent Office

Twórca wynalazku: _____

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

Sposób wytwarzania nowych pochodnych 1-fenoksy-3-amino-propanolu-2

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych 1-fenoksy-3-amino-propanolu-2 o wzorze ogólnym 1, w którym X oznacza resztę o wzorze 2 lub 3, a pierścień fenyłowy I może być podstawiony jedno-, dwu-, lub trzykrotnie, w szczególności przez alkil, alkenyl, alkinył, cykloalkil, cykloalkenyl, grupę alkoksy, alkenyloksy, alkinyloksy, fenyl, chlorowiec, lub resztę -NR₁R₂, przy czym w reszcie tej R₁ oznacza alkil lub acyl, a R₂ -wodór lub alkil, i ich addycyjnych soli z kwasami. Podstawniki pierścienia fenyłowego mogą być jednakowe lub różne.

Związki o wzorze 1, otrzymane sposobem według wynalazku, w których X oznacza resztę o wzorze 3 są preferowane. Reszty pirydylowe w związkach otrzymanych sposobem według wynalazku mogą być resztami 2-, 3- lub 4-pirydylowymi.

Przez związki o wzorze 1, wytworzone sposobem według wynalazku, rozumie się także możliwe stereoisomery i związki optycznie czynne lub ich mieszaniny w szczególności racemat.

Pierścień fenyłowy we wzorze 1 może być podstawiony, zwłaszcza przez alkil o 1-4 atomach węgla, np. metyl, etyl, propyl, III-rzęd. butyl. alkenyl do 6 atomów węgla, przede wszystkim przez winyl, allyl, metallil, krotyl, alkinył do 6 atomów węgla, np. propargil, cykloalkil o pierścieniu zawierającym 5-8 atomów węgla, przede wszystkim cyklopentyl lub cykloheksyl, cykloalkenyl o pierścieniu zawierającym 5-6 atomów węgla, przede wszystkim cyklopentenyl, lub przez grupę alkoksy, alkenyloksy lub alkinyloksy, zawierające do 5 atomów węgla każda, przede wszystkim przez grupę metoksy, etoksy, propoksy, butoksy, allyloksy, metalliloksy, propargiloksy, lub przez chlorowiec, przede wszystkim brom lub chlor.

Reszty alkilowe występujące w reszcie -NR₁R₂ i oznaczone przez R₁ lub R₂ posiadają przede wszystkim 1-2 atomów węgla.

Pod resztą acylową oznaczoną symbolem R_1 rozumie się wywodzącą się z aromatycznego lub alifatycznego kwasu karboksylowego arylo- lub alkilo-podstawioną resztą karbonylową do 11 atomów węgla, np. formyl, acetyl, propionyl, butryl, benzoil, naftoil, fenyloacetyl, przede wszystkim jednak acetyl lub benzoil.

Do wytwarzania soli ze związkami o wzorze ogólnym 1 stosuje się kwasy nieorganiczne i organiczne. Nadającymi się do tego celu kwasami są przykładowo: chlorowódór, bromowódór, kwas fosforowy, siarkowy, szczawiowy, mlekowy, winowy, octowy, salicylowy, benzoesowy, cytrynowy lub adypinowy. Preferowane są addycyjne sole kwasów dopuszczalne pod względem farmaceutycznym.

Sposób wytwarzania związków o wzorze ogólnym 1 według wynalazku polega na tym, że związek o wzorze ogólnym 4, w którym Z oznacza resztę o wzorze 6 lub o wzorze 7, w którym Hal oznacza atom chlorowca, w szczególności chlor lub brom, poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze ogólnym 5, w którym X ma wyżej podane znaczenie, (schemat 1).

W reakcji związku o wzorze 4 ze związkiem o wzorze 5, zamiast związku o wzorze 4, można zastosować również mieszaninę dwóch związków o wzorze 4a i 4b, jednakowo podstawionych w pierścieniu fenyłowym I. Tak więc przez reakcję 3-amino-1-pirydylo/-propanoli-1 o wzorze 5b ze związkami o wzorach ogólnych 4a lub 4b otrzymuje się bezpośrednio związki według wynalazku o wzorach ogólnych 1 (schemat 2).

Reakcję związku o wzorze 4 ze związkiem o wzorze 5 prowadzi się w obojętnym organicznym rozpuszczalniku w temperaturze między 20°C i temperaturą wrzenia rozpuszczalnika. Odpowiednimi rozpuszczalnikami są np. benzen, toluen, aceton, dioksan, alkohole.

Reakcję związków o wzorze ogólnym 4b można przeprowadzić w obecności wiążących kwasy środków, jak węglan potasowy, węglan sodowy itd. lub też bez środków wiążących kwasy, przy czym w tym ostatnim przypadku otrzymuje się zwykle chlorowco-wodorki związku 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 rozdzielanie racematu 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 tak optycznie, jak i fizycznymi właściwościami, na przykład rozpuszczalnością i temperaturą topnienia, które dzięki temu 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.

Związki otrzymane sposobem według wynalazku o ogólnym wzorze 1, i ich farmaceutycznie dopuszczalne sole addycyjne z kwasami posiadają cenne własności farmaceutyczne. Związki o ogólnym wzorze 1 posiadają zdolność oddziaływania na centralny system nerwowy oraz właściwości anorektyczne.

Związki otrzymane sposobem według wynalazku można więc 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, kapsułek, 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 jeszcze jedną lub więcej substancji farmaceutycznie skutecznych, np. środki uspakajające, jak np. luminal, meprobramat, chlorpromazyna, środki rozszerzające naczynia krwionośne, jak np. trójazotan gliceryny i carbochrom, środki moczopędne, jak np. chlorotiazid, środki tonizujące serce jak np. preparaty digitalis (naparstnicy), środki obniżające ciśnienie jak np. alkaloidy rauwolfia, środki rozszerzające oskrzela oraz środki sympatomimetyczne, jak np. isoprenalin, 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-mieszanicach obu płci.

Do anastazji 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 Stathama o odpowiednio wysokiej częstotliwości własnej. Pierwszy iloraz różniczkowy krzywej lewokomorowego ciśnienia $= Dp/dt$ podany w mm Hg/sek/ wyprowadzony został elektronicznie z impulsu ciśnienia. Wszystkie pomiary były w sposób ciągły rejestrowane przez urządzenie piszące BNUSH Mark 260.

Postępowanie eksperymentalne. Wstrzyknięto trzy dawki izoproterenolu (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 izoproterenol. Działanie beta-blokujące zostało zaobserwowane jako maksymalne wtedy, gdy prawie całkowicie zapobieżono stymulującemu działaniu śródżylnemu 0,5 γ /kg izoproterenolu na Dp/dt max.

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

Poniższa tablica podaje wyniki badań farmakologicznych.

Tablica

Związek	Kumulowana dawka mg/kg invitro	Zmiany wywołane przez związek Dp/dt max w %
1	2	3
1-[beta-pirydylo]-3-[3-o-allilo-oksyfenoksy/-2-hydroksypropyloamino]-propanol-1	0,4	± 0
1-[beta-pirydylo]-3-[3-o-etoksyfenoksy/-2-hydroksypropyloamino]-propanol-1	0,4	± 0
1-[beta-pirydylo]-3-[3-m-metylofenoksy/-2-hydroksypropyloamino]-propanol-1	0,9	-11
1-[beta-pirydylo]-3-[3-p-metoksyfenoksy/-2-hydroksypropyloamino]-propanol-1	0,9	+79
1-[beta-pirydylo]-3-[3-o-fenylfenoksy/-2-hydroksypropyloamino]-propanol-1	0,9	-22
1-[beta-pirydylo]-3-[3-p-tert.-butylofenoksy/-2-hydroksypropyloamino]-propanol-1	0,85	-22
1-[beta-pirydylo]-3-[3-o-chlorofenoksy/-2-hydroksypropyloamino]-propanol-1	0,9	+220
1-[beta-pirydylo]-3-[3-m-metoksyfenoksy/-2-hydroksypropyloamino]-propanol-1	0,9	+30
1-[beta-pirydylo]-3-[3-o-allilofenoksy/-2-hydroksypropyloamino]-propanol-1	0,9	-20
1-[beta-pirydylo]-3-[3-p-butoksyfenoksy/-2-hydroksypropyloamino]-propanol-1	0,9	+22
1-[beta-pirydylo]-3-[3-o-etoksyfenoksy/-2-hydroksypropyloamino]-propanol-1 (lewoskrętny)	0,19	-8
1-[beta-pirydylo]-3-[3-o-cyklopentylfenoksy/-2-hydroksypropyloamino]-propanol-1	0,6	-19
Propanolol (związek porównawczy)	0,9	-41

Związki testowe były badane w postaci chlorowodorków.

Wytwarzanie związków sposobem według wynalazku wyjaśniono bliżej w następującym przykładzie. 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.

Przykład. Ogrzewa się 4,4 g 1-/2'-metoksy-4'-alkilofenoksy/2,3-epoksypropanu o wzorze 8 (wytworzony przez ogrzewanie eugenolu z epichlorohydriną i węglanem potasowym w bezwodnym benzenie, temperatura wrzenia przy ciśnieniu 0,8 cm Hg: 134–145°C z 6 g 1-/beta-pirydylo/3-amino-propanolu-1 o wzorze 9 w 60 ml alkoholu przez 8 godzin pod chłodnicą zwrotną, po czym zagęszcza się w próżni, a pozostałość rozpuszcza w rozcieńczonym kwasie solnym, roztwór przemywa wielokrotnie benzenem, alkalizuje węglanem sodowym i roztwór alkaliczny ekstrahuje chloroformem. Ekstraty chloroformowe zagęszcza się w próżni, pozostałość rozpuszcza w niewielkiej ilości absolutnego dioksanu, odsącza od części nierozpuszczalnej i przesącza zadaje eterowym roztworem kwasu szczawiowego. Początkowo strąca się mazisty osad, który przy ogrzaniu z absolutnym etanolem zstala się. Produkt przekrystalizowuje się wielokrotnie z absolutnego etanolu. Otrzymuje się w ten sposób podwójny szczawian 1-/3'-beta-pirydylo-3'-hydroksypropyloamino/-3-/2'-metoksy-4'-metoksy-4'-allilofenoksy/-propanolu-2. Temperatura topnienia: 132°C z rozkładem.

Analiza: $C_{25}H_{32}N_2O_{12}$

Obliczono: C 54,3 H 5,8 N 5,1

Znaleziono: C 54,1 H 6,0 N 4,8

Wydajność: 4,8 g = 43% teoretycznej

Konieczny jako produkt wyjściowy 1-/beta-pirydylo/3-aminopropanol-1 można wytworzyć następująco:

Przereagowuje się sól sodową alkoholu nikotynoilowinylowego o wzorze 10 z chlorowodorkiem benzyloaminy, redukuje powstałą N-/nikotynoilowinylo/-benzyloaminę o wzorze 11 wodorkiem sodowoborowym i otrzymuje się w ten sposób z 55% wydajnością 1-/beta-pirydylo/3-benzyloaminopropanol-1, o wzorze 12, jako produkt oleisty, który w znany sposób z wodorem w autoklawie daje się odbenzylować do 1-/beta-pirydylo/3-amino-propanolu-1 o wzorze 13 (gęsty olej). W analogiczny sposób można wytworzyć także inne związki o wzorze ogólnym 5b.

Analogicznie, jak w podanym przykładzie, wytworzono związki podane w poniższej tablicy. W tablicy symbol 2-Py oznacza resztę 2-pirydylową o wzorze 14 i odpowiednio 3-Py oznacza resztę 3-pirydylową, 4-Py — resztę 4-pirydylową.

W poniższej tablicy zestawiono związki o wzorze ogólnym 15, przy czym $(R_4)_n$ i X posiadają znaczenie, podane w tablicy.

Tablica

$(R_4)_n$	X	
1	2	3
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 ₂ -CHOH-3-Py	dwuszcawian, t.t. 166°C (rozkład)
2-C ₆ H ₅	-CH=CH-CO-3-Py	t.t. 105°C
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

1	2	3
2-cykloheksyl	-CH=CH-CO-4-Py	t.t. 103°C
2-cykloheksyl	-CH ₂ -CH ₂ -CHOH-4-Py	dwuszczań, 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 16	-CH=CH-CO-2-Py	t.t. 127°C
wzór 16	-CH ₂ -CH ₂ -CHOH-2-Py	dwuszczań, 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	dwuszczań, t.t. 158°C
2,4-Br ₂	-C=CH-CO-2-Py	olej
2,4-Br	-CH ₂ -CH ₂ -CHOH-2-Py	dwuszczań, t.t. 143°C
2,4,5-/CH ₃ /3	-CH=CH-CO-4-Py	t.t. 138°C
2,4,5-/CH ₃ /3	-CH ₂ -CH ₂ -CHOH-4-Py	dwuszczań, t.t. 157°C
4-Cl, 2-CH 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	dwuszczań, 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	dwuszczań, 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	dwuszczań, 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	dwuszczań, t.t. 118°C
2-CH ₂ -CH=CH-CH ₃	-CH=CH-CO-4-Py	t.t. 112°C
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. 82°C
4-C ₂ H ₅	-CH ₂ -CH ₂ -CHOH-3-Py	dwuszczań, t.t. 154°C
wzór 17	-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 2 lub o wzorze 3, 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, alkinył, 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 $-NR_1R_2$, przy czym w reszcie tej R_1 oznacza alkil, zwłaszcza o 1–4 atomów 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, z n a m i e n n y t y m, że związek o wzorze 5, w którym X ma wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze 4, w którym Z oznacza grupę o wzorze 6 lub o wzorze 7, w którym Hal oznacza chlorowiec, w obojętnym organicznym rozpuszczalniku, w temperaturze między 20°C i temperaturą wrzenia rozpuszczalnika, a otrzymane związki o wzorze 1 ewentualnie przeprowadza się za pomocą kwasu w sole addycyjne.

2. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że związek o wzorze 5, w którym X ma znaczenie podane w zastrz. 1, poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze 4, w którym pierścień fenyłowy I podstawiony jest przez winyl, allil, metallil lub krotyl, a Z ma znaczenie podane w zastrz. 1.

3. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że związek o wzorze 5, w którym X ma znaczenie podane w zastrz. 1, poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze 4, w którym pierścień fenyłowy I podstawiony jest przez cyklopentenyl, a Z ma znaczenie podane w zastrz. 1.

4. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że związek o wzorze 5 w którym X ma znaczenie podane w zastrz. 1, poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze 4, w którym pierścień fenyłowy I podstawiony jest przez cyklopentyl lub cykloheksyl, a Z ma znaczenie podane w zastrz. 1.

5. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że związek o wzorze 5, w którym X ma znaczenie podane w zastrz. 1, poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze 4, w którym pierścień fenyłowy I podstawiony jest przez grupę metoksy, etoksy, propoksy, butoksy, alliloksy, metalliloksy lub propargiloksy, a Z ma znaczenie podane w zastrz. 1.

6. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że związek o wzorze 5, w którym X ma znaczenie podane w zastrz. 1, poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze 4, w którym pierścień fenyłowy I podstawiony jest przez resztę $-NR_1R_2$, w której R_1 oznacza metyl, etyl, acetyl, benzoil, a R_2 – wodór, metyl lub etyl, a Z ma 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 3, 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, cykloalkil, 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 $-NR_1R_2$, przy czym w reszcie tej R_1 oznacza alkil, zwłaszcza o 1–4 atomów 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, z n a m i e n n y t y m, że związek o wzorze 5, w którym X ma wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze 4, w którym Z oznacza grupę o wzorze 6 lub grupę o wzorze 7, w którym Hal oznacza chlorowiec, w obojętnym organicznym rozpuszczalniku, w temperaturze między 20°C i temperaturę wrzenia rozpuszczalnika, a otrzymane związki o wzorze 1 ewentualnie przeprowadza się za pomocą kwasu w sole addycyjne.

8. Sposób według zastrz. 7, z n a m i e n n y t y m, że związek o wzorze 5, w którym X ma znaczenie podane w zastrz. 1, poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze 4, w którym pierścień fenyłowy I podstawiony jest przez winyl, allil, metallil lub krotyl, a Z ma znaczenie podane w zastrz. 1.

9. Sposób według zastrz. 7, z n a m i e n n y t y m, że związek o wzorze 5, w którym X ma znaczenie podane w zastrz. 1, poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze 4, w którym pierścień fenyłowy I podstawiony jest przez cyklopentyl lub cykloheksyl, a Z ma znaczenie podane w zastrz. 1.

10. Sposób według zastrz. 7, z n a m i e n n y t y m, że związek o wzorze 5, w którym X ma znaczenie podane w zastrz. 1, poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze 4, w którym pierścień fenyłowy I podstawiony jest przez grupę metoksy, etoksy, propoksy, butoksy, alliloksy, metalliloksy lub propargiloksy, a Z ma znaczenie podane w zastrz. 1.

11. Sposób według zastrz. 7, z n a m i e n n y t y m, że związek o wzorze 5, w którym X ma znaczenie podane w zastrz. 1, poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze 4, w którym pierścień fenyłowy I podstawiony jest przez resztę $-NR_1R_2$, w której R_1 oznacza metyl, etyl, acetyl, benzoil, a R_2 oznacza wodór, metyl lub etyl, a Z ma 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 3, przy czym reszta pirydynowa jest podstawiona w pozycji 3, a pierścień fenyłowy I może być podstawiony przez cykloalkenyl, zwłaszcza zawierający 5–8 atomów węgla w pierścieniu, lub ich soli addycyjnych z kwasami, z n a m i e n n y t y m, że związek o wzorze 5, w którym X ma wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze 4, w którym Hal oznacza chlorowiec, w obojętnym organicznym rozpuszczalniku, w temperaturze między 20°C i temperaturą wrzenia rozpuszczalnika, a otrzymane związki o wzorze 1 ewentualnie przeprowadza się za pomocą kwasu w sole addycyjne.

13. Sposób według zastrz. 12, z n a m i e n n y t y m, że związek o wzorze 5, w którym X ma znaczenie podane w zastrz. 1, poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze 4, w którym pierścień fenyłowy I podstawiony jest przez cyklopentenył, a Z ma znaczenie podane w zastrz. 1.

14. Sposób wytwarzania nowych pochodnych 1-fenoksy-3-amino-propanolu-2 o wzorze ogólnym 1, w którym X oznacza resztę o wzorze 2, 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 atomów węgla, alkenyl, 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 $-NR_1R_2$, przy czym w reszcie tej R_1 oznacza alkil, zwłaszcza o 1–4 atomów 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, z n a m i e n n y t y m, że związek o wzorze 5, w którym X ma wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze 4, w którym Z oznacza grupę o wzorze 6 lub grupę o wzorze 7, w którym Hal oznacza chlorowiec, w obojętnym organicznym rozpuszczalniku, w temperaturze między 20°C i temperaturę wrzenia rozpuszczalnika, a otrzymane związki o wzorze 1 ewentualnie przeprowadza się za pomocą kwasu w sole addycyjne.

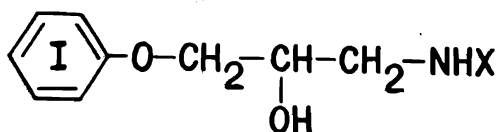
15. Sposób według zastrz. 14, z n a m i e n n y t y m, że związek o wzorze 5, w którym X ma znaczenie podane w zastrz. 1, poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze 4, w którym pierścień fenyłowy I podstawiony jest przez winyl, allil, metallil lub krotyl, a Z ma znaczenie podane w zastrz. 1.

16. Sposób według zastrz. 14, z n a m i e n n y t y m, że związek o wzorze 5, w którym X ma znaczenie podane w zastrz. 1, poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze 4, w którym pierścień fenyłowy I podstawiony jest przez cyklopentenył, a Z ma znaczenie podane w zastrz. 1.

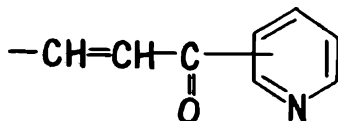
17. Sposób według zastrz. 14, z n a m i e n n y t y m, że związek o wzorze 5, w którym X ma znaczenie podane w zastrz. 1, poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze 4, w którym pierścień fenyłowy I podstawiony jest przez cyklopentyl lub cykloheksyl, a Z ma znaczenie podane w zastrz. 1.

18. Sposób według zastrz. 14, z n a m i e n n y t y m, że związek o wzorze 5, w którym X ma znaczenie podane w zastrz. 1, poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze 4, w którym pierścień fenyłowy I podstawiony jest przez grupę metoksy, etoksy, propoksy, butoksy, alliloksy, metalliloksy lub propargiloksy, a Z ma znaczenie podane w zastrz. 1.

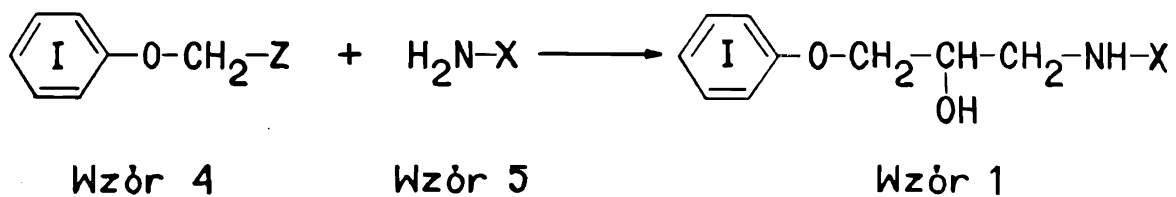
19. Sposób według zastrz. 14, z n a m i e n n y t y m, że związek o wzorze 5, w którym X ma znaczenie podane w zastrz. 1, poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze 4, w którym pierścień fenyłowy I podstawiony jest przez resztę $-NR_1R_2$, w której R_1 oznacza metyl, etyl, acetyl, benzoil, a R_2 oznacza wodór, metyl lub etyl, a Z ma znaczenie podane w zastrz. 1.



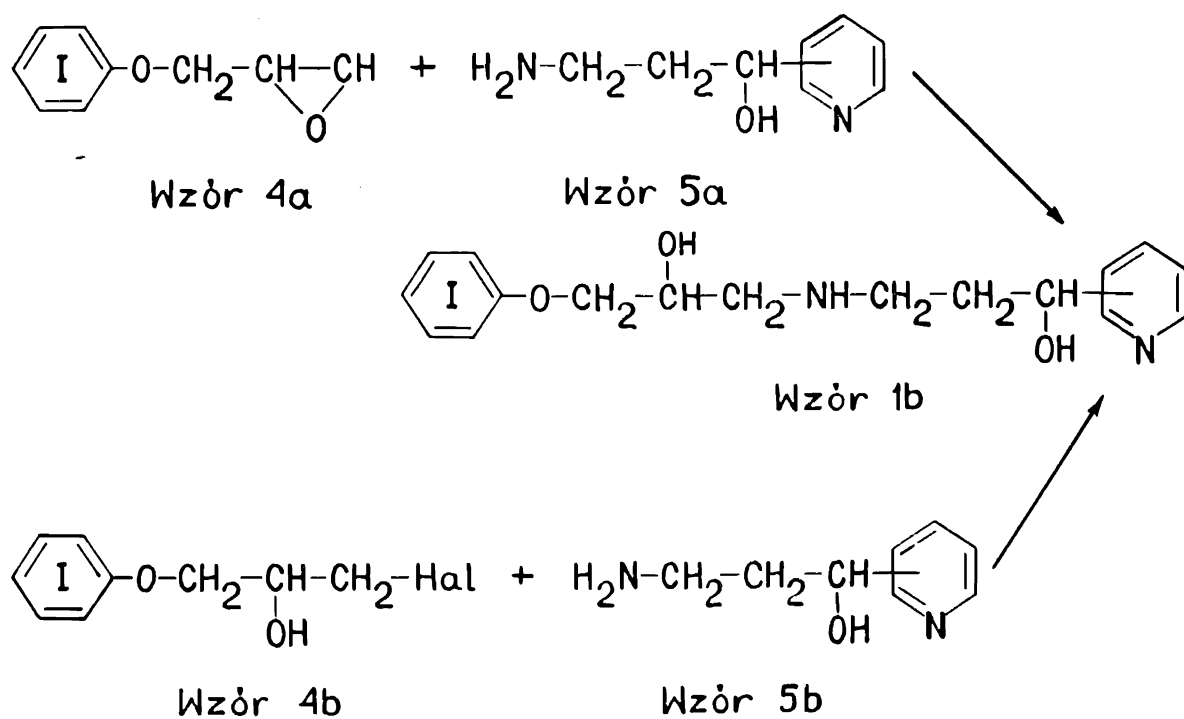
Wzór 1



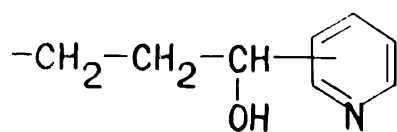
Wzór 2



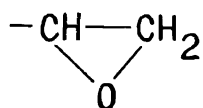
Schemat 1



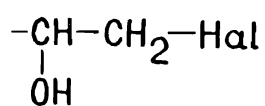
Schemat 2



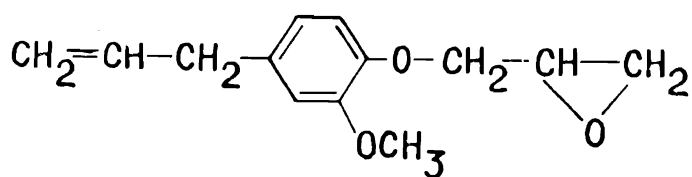
Wzór 3



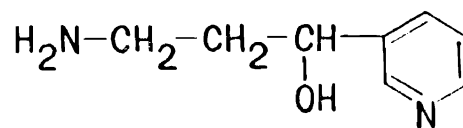
Wzór 6



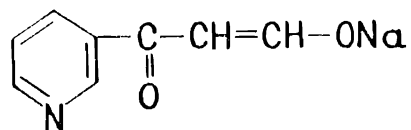
Wzór 7



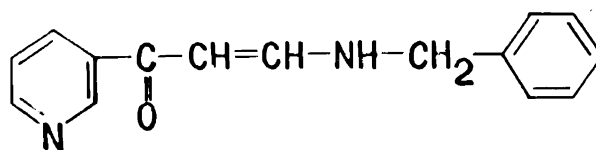
Wzór 8



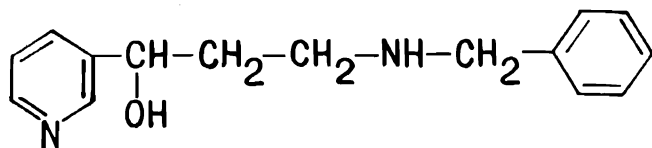
Wzór 9



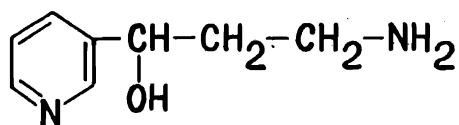
Wzór 10



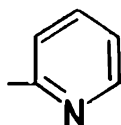
Wzór 11



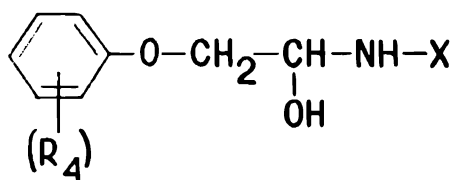
Wzór 12



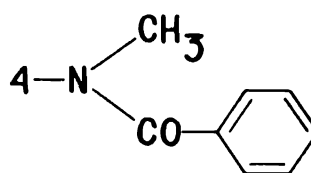
Wzór 13



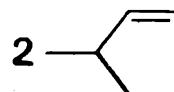
Wzór 14



Wzór 15



Wzór 16



Wzór 17

