

7

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

52911

Patent dodatkowy
do patentu

Zgłoszono: 25.VII.1964 (P 105 308)

Pierwszeństwo: 30.VII.1963 dla zastrz. 1—10
16.I.1964 dla zastrz. 11—13
Wielka Brytania

Opublikowano: 18. III. 1967

Kl. 12 o, 26/01

MKP ~~C-08-g~~

CO7d 9/00

UKD

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

Sposób wytwarzania pochodnych heterocyklicznych

1

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania nowych pochodnych heterocyklicznych o blokującym działaniu β — adrenergicznym, mających zastosowanie w leczeniu lub zapobieganiu chorobom serca, jak arytmia serca i angina pectoris.

Sposobem według wynalazku wytwarza się pochodne heterocykliczne o wzorze 1, w którym R^1 oznacza atom wodoru lub rodnik alkilowy, R^2 oznacza rodnik alkilowy, cykloalkilowy, alkenylov lub aralkilowy, z których każdy może być ewentualnie podstawiony, pierścień B może być ewentualnie podstawiony jednym lub kilkoma dodatkowymi podstawnikami, a pierścień A jest 5-, 6- lub 7- członowym pierścieniem heterocyklicznym zawierającym jako heteroatomy atom azotu albo jeden lub więcej atomów tlenu, który to pierścień może być ewentualnie podstawiony jednym lub kilkoma podstawnikami. Związki o wzorze 1 można ewentualnie przeprowadzać w estry, pochodne oksazolidyny lub sole.

Sposobem według wynalazku można otrzymywać także wszelkie możliwe stereoizomery związków o wzorze 1, a więc formy optycznie czynne lub racematy diastereoizomerów występujące w przypadku, gdy w cząsteczce znajduje się więcej niż jedno centrum asymetrii. Stosowane w niniejszym opisie określenia „niższy alkil” i „niższy alkenyl” oznaczają rodniki o nie więcej niż 6 atomach węgla. Określenia, w których nie podaje się podstaw-

2

ników na przykład „niższy alkil” dotyczą wyłącznie odpowiednich rodników niepodstawionych.

Jako rodnik alkilowy R^1 wymienia się na przykład niższy rodnik alkilowy, taki jak metylov lub izopropylowy, natomiast R^2 oznacza np. rodnik alkilowy o nie więcej niż 10 atomach węgla, taki jak n-propylowy, izopropylowy, izobutylowy, II-rzęd. butylowy, III-rzęd. butylowy, 1-metylobutylowy lub 1-metylooktylov. Jako podstawiony rodnik alkilowy R^2 wymienić można rodnik alkilowy o nie więcej niż 10 atomach węgla, podstawiony jednym lub kilkoma grupami hydroksylovymi lub niższymi alkoksylovymi, np. grupą metoksylovą. Jako ewentualnie podstawiony rodnik aralkilowy R^2 wymienia się np. rodnik aralkilowy o nie więcej niż 10 atomach węgla, ewentualnie podstawiony na przykład jednym lub kilkoma niższymi rodnikami alkilovymi lub rodnikami alkoksylovymi. A zatem jako podstawiony rodnik alkilowy lub aralkilowy, R^2 może oznaczać 2-hydroksy-1,1-dwumetyloetyl lub 1-metylo-3-fenylpropyl.

Jako rodnik cykloalkilowy R^2 wymienia się na przykład rodnik cykloalkilowy o najwyżej 10 atomach węgla, taki jak cyklopentylowy.

Rodnik alkenylov R^2 może oznaczać na przykład niższy rodnik alkenylov, taki jak rodnik alilowy. Odpowiednimi ewentualnymi podstawnikami pierścienia B są na przykład jeden lub kilka atomów chlorowca, na przykład chloru lub bromu.

Odpowiednimi heteroatomami w pierścieniu heterocyklicznym A są np. atom azotu albo jeden lub więcej atomów tlenu. Odpowiednimi ewentualnie dodatkowymi podstawnikami pierścienia heterocyklicznego A są na przykład niższe rodniki alkilowe, takie jak metylowy lub etylowy, grupa ketenowa lub hydroksylowa albo rodnik o wzorze $-\text{CH}=\text{CH}-$ $-\text{CH}=\text{CH}-$, który wraz z resztą etylenową ($\text{C}=\text{C}$) w pierścieniu heterocyklicznym A tworzy resztę benzenową.

Odpowiednim ewentualnie podstawionym pierścieniem A i pierścieniem B są na przykład 1,4-benzodioksan, 1,3-benzodioksol, 3,4-dwuwodoro-1,5-benzodioksepina, 2,3,4,5-czterowodoro-1,6-benzodioksocyna, ksanton, ksanten- 9-hydroksyksen- 1,2-dwuwodoro-1,4-dwumetylo-2-oksychinolina, 2,3-dwuwodorobenzofuran i chromanon-4.

Szczególnie cennymi pochodnymi heterocyklicznymi wytwarzanymi sposobem według wynalazku są 5-(2-hydroksy-3-izopropiloaminopropoksy-1,4-benzodioksan, 4-(2-hydroksy-3-izopropiloaminopropoksy)-ksanton, 4-(2-hydroksy-3-III-rzęd. butyloaminopropoksy)-ksanton, 4-(2-hydroksy-3-izopropiloaminopropoksy)-ksanten, 6-(3-III-rzęd. butyloamino-2-hydroksypropoksy)-3,4-dwuwodoro. 1,5-benzodioksepina, 6-(2-hydroksy-3-izopropiloaminopropoksy) 3,4-dwuwodoro-1,5-benzodioksepina, 8-(2-hydroksy-3-izopropiloaminopropoksy)-chromanon-4, 9-hydroksy-4-(2-hydroksy-3-izopropiloaminopropoksy)-ksanten, 4-[2-hydroksy-3-(2-hydroksy-1,1-dwumetyloamino)-propoksy]-ksanten, 4-[2-hydroksy-3-(2-hydroksy-1,1-dwumetyloamino)-propoksy] — ksanton oraz sole tych związków.

Pochodne heterocykliczne wytworzone sposobem według wynalazku można następnie przeprowadzić w estry na przykład O-estry pochodne kwasów o wzorze $\text{R}^3 - \text{COOH}$, w którym R^3 oznacza rodnik alkilowy, alkenylowy lub aryłowy, ewentualnie podstawiony, na przykład rodnik alkilowy lub alkenylowy o najwyżej 20 atomach węgla jak metylowy albo rodnik aryłowy o najwyżej 10 atomach węgla jak fenyłowy, oraz sole tych estrów.

Związki o wzorze 1 można także przeprowadzać w pochodne oksazolidyny o wzorze 2, w którym A, B i R^2 oznaczają jak wyżej, a R^4 oznacza atom wodoru, rodnik alkilowy lub aryłowy, na przykład niższy rodnik alkilowy lub rodnik fenyłowy, oraz sole tych związków.

Heterocykliczne pochodne wytwarzane sposobem według wynalazku można również przeprowadzać w sole addycyjne z kwasami, na przykład sole kwasów nieorganicznych, takie jak chlorowodorki, bromowodorki, fosforany lub siarczany, bądź sole kwasów organicznych, takie jak szczawiany, mleczany, winiany, octany, salicylany lub cytryniany.

Według wynalazku związek o wzorze 3, w którym A i B oznaczają jak wyżej, a Y oznacza grupę o wzorze 4 lub grupę $-\text{CHOH} - \text{CH}_2\text{X}$, w której X oznacza atom chlorowca, na przykład chlor lub brom, poddaje się reakcji z aminą o wzorze NHR^1R^2 , w którym R^1 i R^2 oznaczają jak wyżej. Reakcję prowadzi się w rozpuszczalniku lub rozcieńczalniku na przykład w etanolu, przy czym można ją dogodnie przyspieszyć lub dokończyć przez ogrzewanie.

Według innej odmiany sposobu według wynalazku związek o wzorze 5, w którym A i B oznaczają jak wyżej, poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze 6, w którym R^1 i R^2 oznaczają jak wyżej. Związek o wzorze 6 wytwarza się in situ, na przykład z odpowiedniej chlorowcohidryny znanym sposobem.

Według dalszej odmiany sposobu według wynalazku wytwarza się pochodne heterocykliczne, w których R^2 oznacza rodnik alkilowy, cykloalkilowy lub aralkilowy, z których każdy może być ewentualnie podstawiony, z wyjątkiem rodnika benzyłowego i podstawionego rodnika benzyłowego, przez zhydrogenolizowanie związku o wzorze 7, w którym A, B i R^2 oznaczają jak wyżej, a R^5 oznacza rodnik dający się hydrogenolizować na przykład benzyłowy lub benzyloksykarbonyłowy, lub soli tego związku. Reakcję hydrogenolizy prowadzi się np. za pomocą wodoru i katalizatora uwodornienia, na przykład palladu osadzonego na węglu drzewnym, w obojętnym rozcieńczalniku lub rozpuszczalniku na przykład w etanolu.

Według następnej odmiany sposobu według wynalazku wytwarza się pochodne heterocykliczne o wzorze 8, w których R^1 , R^2 i B oznaczają jak wyżej, a R^6 oznacza atom wodoru lub grupę hydroksylową, drogą redukcji związku o wzorze 9, w którym R^1 , R^2 i B oznaczają jak wyżej. Odpowiednie warunki redukcyjne zachowuje się przez prowadzenie reakcji w obecności metalu alkalicznego, na przykład sodu i niższego alkanolu, albo cynku i wodorotlenku metalu alkalicznego, na przykład wodorotlenku sodowego, w obojętnym rozpuszczalniku lub rozcieńczalniku np. w etanolu. Należy przy tym zaznaczyć, że stosując do redukcji metal alkaliczny i niższy alkanol, otrzymuje się pochodną heterocykliczną, w której R^6 oznacza atom wodoru, a stosując do redukcji cynk i wodorotlenek metalu alkalicznego, otrzymuje się pochodną heterocykliczną, w której R^6 oznacza grupę hydroksylową.

Estry związków heterocyklicznych o wzorze 1 wytwarza się przez poddanie odpowiedniej pochodnej heterocyklicznej o wzorze 1, w której A, B, R^1 i R^2 oznaczają jak wyżej, reakcji ze związkiem o wzorze $\text{R}^3 - \text{COX}$ lub $(\text{R}^3 - \text{CO})_2\text{O}$, w których R^3 i X oznaczają jak wyżej. Można następnie wytwarzać pochodne heterocykliczne, w których pierścień B jest podstawiony jednym lub kilkoma podstawnikami chlorowcowymi, drogą chlorowcowania pochodnej heterocyklicznej o wzorze 11, w którym A, R^1 i R^2 oznaczają jak wyżej, a pierścień D nie jest podstawiony w pozycji orto i (albo) para w stosunku do rodnika hydroksy-amino-propoksyłowego. Chlorowcowanie to prowadzi się w rozcieńczalniku lub rozpuszczalniku np. w kwasie octowym.

Jak powiedziano wyżej, pochodne heterocykliczne wytwarzane sposobem według wynalazku mają zastosowanie w leczeniu i zapobieganiu chorobom serca.

Związki o wzorze 1 można stosować jako składniki przy sporządzaniu kompozycji farmaceutycznych zawierających jako aktywny składnik (-i) co najmniej jedną z pochodnych heterocyklicznych wytwarzanych sposobem według wynalazku, bądź

jej ester, pochodną oksazolidyny lub sól, w połączeniu z farmaceutycznym rozcieńczalnikiem lub nośnikiem.

Tabletki wytwarza się przez połączenie aktywnego składnika (-ów) ze znanymi farmaceutycznymi dodatkami na przykład obojętnymi rozcieńczalnikami, takimi jak węglan wapnia, fosforan wapnia lub laktoza; czynnikami rozdrabniającymi jak skrobia kukurydziana lub kwas alginowy; czynnikami wiążącymi jak skrobia, żelatyna, lub kleik z gumy arabskiej i czynnikami wygładzającymi jak stearynian magnezowy, kwas stearynowy lub talk. Tabletki takie pokrywa się ewentualnie powłoką w celu opóźnienia rozpadu w żołądku i tym samym przedłużenia działania leków.

Wodne zawiesiny, emulsje, roztwory olejowe i zawiesiny zawierają zwykle czynnik słodzący, na przykład glicerynę, dekstrozę lub sacharozę i czynnik aromatyzujący, np. wanilinę lub ekstrakt pomarańczowy, w celu polepszenia smaku leku. Wodne zawiesiny mogą również zawierać odpowiednie czynniki zawieszające lub zagęszczające, np. sól sodową karboksymetylocelulozy; czynniki zwilżające, na przykład produkty kondensacji alkoholi tłuszczowych z tlenkiem etylenu, oraz konserwujące, na przykład p-hydroksybenzoesan metylowy lub propylowy.

Emulsje zawierają aktywny składnik (-i) rozpuszczony w oleju pochodzenia roślinnego lub zwierzęcego, na przykład w oleju arachidowym lub tranie z wątroby dorsza, przy czym mogą również zawierać czynniki słodzące i aromatyzujące, którymi są korzystnie olejki eteryczne. Poza tym emulsje te mogą zawierać czynniki emulgujące i dyspergujące, na przykład lecytynę sojową, polioksymetylenowany monooleinian sorbitu, gumę arabską, gumę tragakantową lub kazeinę, oraz środki konserwujące np. p-hydroksybenzoesan metylowy lub propylowy i antyutleniacze np. galusan propylowy.

Roztwory olejowe zawierają podobnie składnik (-i) aktywny w roztworze w oleju pochodzenia roślinnego lub zwierzęcego i mogą ewentualnie zawierać również czynniki aromatyzujące. Roztworami takimi wypełnia się miękkie żelatynowe kapsułki. Jeśli roztwory olejowe zawierają czynniki słodzące na przykład lukier, to faza olejowa zawiera czynnik zawieszający, na przykład wosk pszczeli, w celu otrzymania redispersyjnych właściwości zawiesiny.

Kapsułki żelatynowe mogą zawierać sam składnik (-i) aktywny lub w połączeniu z rozcieńczalnikami obojętnymi, np. z laktozą lub sorbitolem.

Sterylnie wodne zawiesiny do zastrzyków zawierają czynnik zawieszający lub zagęszczający, np. sól sodową karboksymetylocelulozy i czynnik zwilżający lub dyspergujący jak kondensat fenolu z tlenkiem polietylenu np. produkt kondensacji oktylokrezolu z tlenkiem etylenu w stosunku molowym 1:8 — 10. Sterylnie olejowe roztwory do zastrzyków wytwarza się z nietoksycznego oleju, np. z oleju arachidowego lub oleinianu etylowego, przy czym roztwory te mogą dodatkowo zawierać czynnik żelujący np. stearynian glinowy, w celu opóźnienia absorpcji leku przez organizm. Sterylnie wodne lub olejowe preparaty do zastrzyków mogą

również zawierać środki konserwujące, takie jak p-hydroksybenzoesan metylowy lub n-propylowy albo chlorobutanol.

Poniższe przykłady, w których części oznaczają części wagowe, objaśniają wynalazek nie ograniczając jego zakresu.

Przykład I. Mieszaninę 4,8 części 5-(3-chloro-2-hydroksypropoksy)-1,4-benzodioksanu i 18 części izopropylloaminy ogrzewa się w ciągu 10 godzin w szczelnie zamkniętym naczyniu w temperaturze 100°C, po czym ochładza się naczynie i odparowuje nadmiar izopropylloaminy. Pozostałą żywicę wstrząsa się z 50 częściami 1 N kwasu solnego 50 częściami eteru. Do wodnego roztworu kwasu dodaje się 10 części 8 N wodorotlenku sodowego i ekstrahuje się tę mieszaninę eterem. Następnie płucze się ekstrakt wodą, suszy bezwodnym siarczanem magnezowym i odparowuje do stanu suchego. Po przekrystalizowaniu osadu z octanu etylowego otrzymuje się 5-(2-hydroksy-3-izopropylloaminopropoksy)-1,4-benzodioksan o temperaturze topnienia 104 — 105°C.

Stosowany jako związek wyjściowy 5-(3-chloro-2-hydroksypropoksy)-1,4-benzodioksan wytwarza się w następujący sposób:

Mieszaninę 7,6 części 5-hydroksy-1,4-benzodioksanu, 25 części epichlorohydryny i 0,1 części piperydiny ogrzewa się w ciągu 12 godzin w temperaturze 100°C, po czym usuwa się nadmiar epichlorohydryny pod obniżonym ciśnieniem. Pozostały olej wstrząsa się z 75 częściami chloroformu i 25 częściami stężonego kwasu solnego. Po wypłukaniu roztworu wodą, wysuszeniu bezwodnym siarczanem magnezowym i odparowaniu do stanu suchego, otrzymuje się 5-(3-chloro-2-hydroksypropoksy)-1,4-benzodioksan w postaci oleju.

Przykład II. Postępując jak w przykładzie I, lecz z zastosowaniem 4,8 części 5-(3-chloro-2-hydroksypropoksy)-1,3-benzodioksolu zamiast 4,8 części 5-(3-chloro-2-hydroksypropoksy)-1,4-benzodioksanu, otrzymuje się 5-(2-hydroksy-3-izopropylloaminopropoksy)-1,3-benzodioksol o temperaturze topnienia 76—77°C (krystalizacja z eteru naftowego o temperaturze wrzenia 60°—80°C).

Stosowany jako związek wyjściowy 5-(3-chloro-2-hydroksypropoksy)-1,3-benzodioksol wytwarza się jak w przypadku wytwarzania związku wyjściowego w przykładzie I, lecz stosując 5-hydroksy-1,3-benzodioksol zamiast 5-hydroksy-1,4-benzodioksanu.

Przykład III. 2 części 6-(3-chloro-2-hydroksypropoksy)-1,2-dwuwodoro-1,4-dwumetylo-2-oksychinoliny i 14 części izopropylloaminy ogrzewa się w ciągu 10 godzin w szczelnie zamkniętej rurce w temperaturze 100°C, po czym odparowuje się mieszaninę do stanu suchego pod obniżonym ciśnieniem, a osad miesza się w ciągu 5 minut z 2 częściami nasyconego eterowego roztworu chlorowodoru. Następnie odsącza się mieszaninę, a osad ogrzewa się w ciągu 5 minut z mieszaniną 10 części etanolu i 10 części acetonu. Po odsączeniu mieszaniny i przekrystalizowaniu osadu z mieszaniny acetonu z metanolem, zawieszają się uzyskany produkt w 10 częściach wody i dodaje się 10 części 2 N roztworu wodorotlenku sodowego. Następnie ekstrahuje się mieszaninę trzykrotnie 20 częściami wody i suszy

bezwodnym siarczanem magnezowym. Po oddestylowaniu rozpuszczalnika i przekrystalizowaniu osadu z mieszaniny eteru naftowego o temperaturze wrzenia 60°—80°C z octanem etylowym, otrzymuje się 1,2-dwuwodoro-6-(2-hydroksy-3-izopropylaminopropoksy)-1,4-dwumetylo-2-oksychinolinę o temperaturze topnienia 104°—105°C.

Stosowaną jako związek wyjściowy 6-(3-chloro-2-hydroksypropoksy)-1,2-dwuwodoro-1,4-dwumetylo-2-oksychinolinę wytwarza się w następujący sposób:

1 część 1,2-dwuwodoro-6-metoksy-1,4-dwumetylo-2-oksychinolinę zawieszają się w 22 częściach 48-procentowego wodnego roztworu bromowodoru i ogrzewa się tę mieszaninę w ciągu 30 — 45 minut w temperaturze wrzenia. Następnie ochładza się ją, dodaje 20 części wody i po odsączeniu oraz przekrystalizowaniu osadu z mieszaniny metanolu z dwumetyloformamidem otrzymuje się 1,2-dwuwodoro-6-hydroksy-1,4-dwumetylo-2-oksychinolinę o temperaturze topnienia 285° — 286°C (z rozkładem).

1,2-dwuwodoro-6-metoksy-1,4-dwumetylo-2-oksychinolinę wytwarza się w następujący sposób:

24 części 2-hydroksy-6-metoksy-4-metylochinoliny zawieszają się w 600 częściach 2,5 N roztworu wodorotlenku sodowego i szybko mieszając ogrzewa się mieszaninę w temperaturze 90° — 100°C, przy czym dodaje się w ciągu 30 minut 328 części siarczanu dwumetylowego w porcjach po 43 części. Alkaliczną mieszaninę miesza się i ogrzewa przez dalszą godzinę, po czym ochładza się ją i ekstrahuje czterokrotnie 60 częściami chloroformu. Połączone ekstrakty płucze się dwukrotnie 100 częściami wody i suszy bezwodnym siarczanem magnezowym. Pod oddestylowaniem rozpuszczalnika i przekrystalizowaniu osadu z octanu etylowego, otrzymuje się 1,2-dwuwodoro-6-metoksy-1,4-dwumetylo-2-oksychinolinę o temperaturze topnienia 129° — 130°C.

Przykład IV. Postępując jak w przykładzie I lecz z zastosowaniem 5,25 części 2-amino-2-metylopropanolu-1 zamiast 18 części izopropylaminy, otrzymuje się 5-[2-hydroksy-3-(2-hydroksy-1,1-dwumetyloetyloamino)-propoksy]-1,4-benzodioxan o temperaturze topnienia 91 — 92°C (krystalizacja z mieszaniny octanu etylowego z eterem naftowym o temperaturze wrzenia 40° — 60°C).

Przykład V. Mieszaninę 2 części 4-(3-chloro-2-hydroksypropoksy)-ksantonu i 21 części izopropylaminy ogrzewa się w ciągu 10 godzin w szczelnie zamkniętej rurce w temperaturze 100°C, po czym odparowuje się nadmiar izopropylaminy pod obniżonym ciśnieniem, a otrzymany osad rozpuszcza się w 50 częściach 2 N roztworu wodnego kwasu solnego. Następnie płucze się roztwór 3 × 20 częściami eteru i usuwa popłuczyny. Roztwór kwasowy alkaliczuje się przez dodanie 5 N roztworu wodnego wodorotlenku sodowego i ekstrahuje się alkaliczny roztwór 5 × 50 częściami mieszaniny eteru z octanem etylowym w stosunku 1:1. Połączone ekstrakty płucze się 50 częściami wody, suszy nad bezwodnym siarczanem sodowym i odparowuje do stanu suchego. Po przekrystalizowaniu osadu z octanu etylowego otrzymuje się 4-(2-hydroksy-3-izo-

propylaminopropoksy)-ksanton o temperaturze topnienia 145° — 146°C.

Stosowany jako związek wyjściowy 4-(3-chloro-2-hydroksypropoksy)-ksanton wytwarza się w następujący sposób:

2 części 4-hydroksyksantonu, 12 części epichlorohydryny i 0,02 części piperydiny ogrzewa się w ciągu 24 godzin w temperaturze 90°—100°C, po czym odparowuje się nadmiar epichlorohydryny pod obniżonym ciśnieniem, a otrzymany osad rozpuszcza się w 100 częściach chloroformu. Następnie płucze się roztwór kolejno 3 × 50 częściami 2 N wodnego roztworu wodorotlenku sodowego, 2 × 50 częściami wody, 20 częściami stężonego kwasu solnego i 2 × 50 częściami wody. Po wysuszeniu nad bezwodnym siarczanem sodowym, odparowaniu do stanu suchego i przekrystalizowaniu osadu z octanu etylowego, otrzymuje się 4-(3-chloro-2-hydroksypropoksy)-ksanton o temperaturze topnienia 158°—159°C.

Przykład VI. 1 część 4-(2-hydroksy-3-izopropylaminopropoksy)-ksantonu rozpuszcza się w 20 częściach etanolu i mieszając dodaje się powoli w ciągu 30 minut 2,5 części sodu. Mieszaninę tę ogrzewa się przez 1 godzinę w temperaturze wrzenia, po czym ochładza się ją i wlewa do 200 części lodowatej wody. Następnie ekstrahuje się mieszaninę 3 × 50 częściami eteru, a połączone ekstrakty płucze się 2 × 50 częściami wody, suszy nad bezwodnym siarczanem sodowym i odparowuje do stanu suchego. Po przekrystalizowaniu osadu z cykloheksanu otrzymuje się 4-(2-hydroksy-3-izopropylaminopropoksy)-ksanton o temperaturze topnienia 128—129°C.

Przykład VII. Mieszaninę 3 części 6-(3-chloro-2-hydroksypropoksy)-3,4-dwuwodoro-1,5-benzodioxepiny i 12 części III-rzęd. butylaminy ogrzewa się w ciągu 10 godzin w szczelnym naczyniu w temperaturze 100°C, po czym ochładza się naczynie i odparowuje nadmiar butylaminy. Pozostałą żywicę wstrząsa się z mieszaniną 40 części 1 N kwasu solnego i 40 części eteru i warstwę eterową usuwa się. Następnie alkaliczuje się roztwór przez dodanie 8 części 8 N wodnego roztworu wodorotlenku sodowego i ekstrahuje się eterem. Po wypłukaniu ekstraktu wodą, wysuszeniu go bezwodnym siarczanem magnezowym i odparowaniu do stanu suchego oraz po przekrystalizowaniu uzyskanego osadu z eteru naftowego o temperaturze wrzenia 40°—60°C, otrzymuje się 6-(3-III-rzęd. butylamino-2-hydroksypropoksy)-3,4-dwuwodoro-1,5-benzodioxepinę o temperaturze topnienia 86—87°C.

Stosowaną jako związek wyjściowy 6-(3-chloro-2-hydroksypropoksy)-3,4-dwuwodoro-1,5-benzodioxepinę wytwarza się w następujący sposób:

6 części 6-hydroksy-3,4-dwuwodoro-1,5-benzodioxepiny w 20 częściach epichlorohydryny i 0,1 części piperydiny ogrzewa się w ciągu 24 godzin w temperaturze 100°C, po czym usuwa się nadmiar epichlorohydryny pod obniżonym ciśnieniem. Pozostały olej wstrząsa się z mieszaniną 75 części chloroformu i 25 części stężonego kwasu solnego i warstwę wodną usuwa się. Po wypłukaniu uzyskanego roztworu wodą, wysuszeniu go bezwodnym siarczanem magnezowym i odparowaniu do stanu

suchego, otrzymuje się 6-(3-chloro-2-hydroksypropoksy),3,4-dwuwodoro-1,5-benzodioxepinę w postaci oleju.

6 - hydroksy - 3,4 - dwuwodoro - 1,5 - benzodioxepinę wytwarza się w następujący sposób:

Do mieszanego roztworu 62 części pirogalolu i 55 części wodorotlenku potasowego w 300 częściach bezwodnego etanolu w temperaturze otoczenia dodaje się 200 części 1,3-dwubromopropanu. Po uspokojeniu się początkowej reakcji egzotermicznej miesza się całość w ciągu 16 godzin ogrzewając w temperaturze wrzenia w atmosferze azotu. Następnie ochładza się mieszaninę i odsącza, a przesącz odparowuje do stanu suchego. Pozostały olej wstrząsa się z mieszaniną 200 części eteru i 100 części wody i warstwę wodną usuwa się. Eterowy roztwór suszy się bezwodnym siarczanem magnezowym i odparowuje, a pozostały olej destyluje pod obniżonym ciśnieniem i zbiera frakcję wrzącą w temperaturze 128°—140°C pod ciśnieniem 1 mm Hg. Frakcję tę miesza się z 300 częściami benzenu, odsącza się osad i usuwa się go, a przesącz odparowuje się. Po przekrystalizowaniu pozostałości z eteru naftowego o temperaturze wrzenia 60°—80°C, otrzymuje się 6 - hydroksy - 3,4 - dwuwodoro - 1,5 - benzodioxepinę o temperaturze topnienia 109°—110°C.

Przykład VIII. Postępując jak w przykładzie VII, lecz stosując 12 części izopropylaminy zamiast 12 części III-rzęd. butyloaminy otrzymuje się 6 - (2-hydroksy - 3 - izopropylaminopropoksy) - 3,4 - dwuwodoro - 1,5 - benzodioxepiny o temperaturze topnienia 67°—68°C.

Przykład IX. Mieszaninę 3 części 4 - (3 - chloro - 2 - hydroksypropoksy) - ksantonu i 20 części III-rzęd. butyloaminy ogrzewa się przez 10 godzin w szczelnej rurce w temperaturze 100°C. Postępując dalej jak w przykładzie V, otrzymuje się 4 - (2 - hydroksy - 3 - III-rzęd. - butyloaminopropoksy) - ksanton, który po przekrystalizowaniu z mieszaniny eteru naftowego o temperaturze wrzenia 60°—80°C z octanem etylowym, topi się w temperaturze 120°—121°C.

Przykład X. Mieszaninę 3 części 4 - (3 - chloro - 2 - hydroksypropoksy) - ksantonu, 1,78 części 2-amino-2-metylo-propanolu-1 i 20 części etanolu ogrzewa się w ciągu 10 godzin w temperaturze 100°C, po czym odparowuje się etanol pod obniżonym ciśnieniem, a uzyskany osad miesza się w ciągu 5 minut z 50 częściami 2 N roztworu kwasu solnego. Przez dekantację wyosobnia się lepki olej z roztworu macierzystego i płucze się go dwukrotnie eterem. Roztwór macierzysty płucze się dwukrotnie eterem i łączy się z olejem. Mieszaninę tę alkalizuje się 2 N roztworem wodnym wodorotlenku sodowego i ekstrahuje czterokrotnie mieszaniną 90 części eteru i 10 części etanolu. Połączone ekstrakty płucze się dwukrotnie 50 częściami nasyconego roztworu soli i suszy nad bezwodnym siarczanem magnezowym. Po odparowaniu pod obniżonym ciśnieniem otrzymuje się 4-[2-hydroksy-3-(2-hydroksy-1,1-dwumetyloetyloamino) - propoksy]-ksanton, który po przekrystalizowaniu z benzenu topi się w temperaturze 128°—129°C.

Przykład XI. Postępując jak w przykładzie VI, lecz stosując 1 część 4-[2-hydroksy-3-(2-hydro-

ksy - 1,1-dwumetyloetyloamino)-propoksy]-ksantonu zamiast 1 części 4 - (2 - hydroksy - 3 - izopropylaminopropoksy) - ksantonu oraz 40 części etanolu zamiast 20 części etanolu, otrzymuje się 4 - [2 - hydroksy - 3 - (2 - hydroksy - 1,1 - dwumetyloetyloamino) - propoksy] - ksanten, który po przekrystalizowaniu z mieszaniny benzenu z eterem naftowym o temperaturze wrzenia 60°—80°C topi się w temperaturze 126°C.

Przykład XII. Mieszaninę 4,5 części 4-(3-chloro-2-hydroksypropoksy)-ksantonu, 4,47 części 1-metylo-3-fenylpropylaminy i 20 części etanolu ogrzewa się w ciągu 10 godzin w szczelnej rurce w temperaturze 100°C, po czym odparowuje się mieszaninę do stanu suchego pod obniżonym ciśnieniem, a osad miesza się przez 10 minut z 50 częściami eteru. Następnie odsącza się mieszaninę i przesącz łączy się z eterowym przesączem uzyskanym przez gotowanie osadu z 35 częściami octanu etylowego i odsączenie tej mieszaniny. Połączone przesącze odparowuje się do stanu suchego pod obniżonym ciśnieniem, a uzyskany osad gotuje się z 50 częściami cykloheksanu, po czym dekantuje się roztwór z nad nierozpuszczonego osadu. Po czterokrotnym przekrystalizowaniu osadu z mieszaniny octanu etylowego z eterem naftowym o temperaturze wrzenia 60°—80°C otrzymuje się diastereoizomeryczną postać 4 - [2 - hydroksy - 3 - (1 - metylo - 3 - fenylpropylamino) - propoksy] - ksantonu o temperaturze topnienia 127°—129°C.

Roztwór cykloheksanowy pozostały z dekantowania odparowuje się do stanu suchego pod obniżonym ciśnieniem, a osad rozpuszcza się w 50 częściach eteru. Następnie ochładza się roztwór i miesza wkraplając nasycony eterowy roztwór chlorowodoru, po czym odsącza się mieszaninę. Po trzykrotnym przekrystalizowaniu osadu z mieszaniny octanu etylowego z etanolem otrzymuje się chlorowodorek 4 - [2 - hydroksy - 3 - (1 - metylo - 3 - fenylpropylamino) - propoksy] - ksantonu o temperaturze topnienia 193—196°C.

Odpowiednią wolną zasadę otrzymuje się z chlorowodoru przez zadanie 20 częściami 2 N roztworu wodnego wodorotlenku sodowego i ekstrahowanie 100 częściami eteru. Po odparowaniu wysuszonego roztworu i przekrystalizowaniu osadu z cykloheksanu, otrzymuje się diastereoizomeryczny 4 - [2 - hydroksy - 3 - (1 - metylo - 3 - fenylpropylamino) - propoksy] - ksanton o temperaturze topnienia 106°—108°C.

Przykład XIII. Mieszaninę 1 części 4-[2-hydroksy - 3 - izopropylaminopropoksy]-ksantonu, 4 części wodorotlenku sodowego i 40 części etanolu ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną i w ciągu 1 godziny dodaje się małymi porcjami 4 części pyłu cynkowego. Mieszaninę tę ogrzewa się w ciągu dalszych 18 godzin w temperaturze wrzenia, a następnie ochładza się ją i odsącza. Przesącz wlewa się do 400 części wody i ekstrahuje się wodną mieszaniną czterokrotnie 100 częściami eteru. Połączone ekstrakty płucze się 100 częściami wody, a następnie dwukrotnie 50 częściami nasyconego wodnego roztworu chlorku sodowego. Po wysuszeniu ekstraktu eterowego nad bezwodnym siarczanem magnezowym, odparowaniu go do stanu suchego i prze-

krystalizowaniu osadu z octanu etylowego, otrzymuje się 9-hydroksy-4-[2-hydroksy-3-izopropylaminopropoksy]-ksanton o temperaturze topnienia 136°—138°C.

Przykład XIV. Roztwór 3 części 5-(3-chloro-2-hydroksypropoksy)-1,4-benzodioksanu i 2,1 części cyklopentylaminy w 12 częściach etanolu ogrzewa się w ciągu 10 godzin w szczelnym naczyniu w temperaturze 100°C. Następnie ochładza się naczynie i odparowuje się nadmiar cyklopentylaminy i etanolu. Pozostałą żywicę wstrząsa się z 40 częściami 1 N kwasu solnego i 40 częściami eteru. Fazę wodną wyosobnia się, dodaje się 8 części 8 N wodorotlenku sodowego i ekstrahuje się uzyskaną mieszaninę eterem. Po wymyciu ekstraktu wodą, wysuszeniu go bezwodnym siarczanem magnezowym i odparowaniu do stanu suchego, oraz po przekrystalizowaniu osadu z eteru naftowego o temperaturze wrzenia 60°—80°C otrzymuje się 5-(3-cyklopentylamino-2-hydroksypropoksy)-1,4-benzodioksan o temperaturze topnienia 87°—88°C.

Przykład XV. Postępując jak w przykładzie XIV, lecz z zastosowaniem 1,4 części alliloaminy zamiast 2,1 części cyklopentylaminy, otrzymuje się oleisty 5 - (2-hydroksy-3-alliloaminopropoksy)-1,4-benzodioksan. Roztwór 1,75 części tego związku w 8 częściach acetonu dodaje się do roztworu 0,59 części kwasu szczawowego w 8 częściach acetonu. Po odsączeniu mieszaniny i przekrystalizowaniu osadu z mieszaniny metanolu z octanem etylowym, otrzymuje się kwaśny szczawian 5-(2-hydroksy-3-alliloaminopropoksy)-1,4-benzodioksanu o temperaturze topnienia 146°—147°C.

Przykład XVI. Roztwór 0,3 części bromu w 30 częściach kwasu octowego dodaje się w ciągu 15 minut do roztworu 0,5 części 5-(2-hydroksy-3-izopropylaminopropoksy)-1,4-benzodioksanu w 25 częściach kwasu octowego. Następnie przez 5 minut ogrzewa się roztwór do temperatury 40°C i w ciągu 1 godziny utrzymuje się go w temperaturze otoczenia. Następnie oddestylowuje się kwas octowy pod obniżonym ciśnieniem, a pozostałą żywicę rozpuszcza się w 20 częściach wody. Roztwór ten alkalizuje się przez dodanie 5 części 8 N roztworu wodorotlenku sodowego i ekstrahuje się 2 × 40 częściami eteru. Połączone ekstrakty płucze się wodą, suszy bezwodnym siarczanem magnezowym i odparowuje eter. Po przekrystalizowaniu osadu z eteru naftowego o temperaturze wrzenia 40°—60°C, otrzymuje się 6- lub 8- bromo-5-(2-hydroksy-3-izopropylaminopropoksy)-1,4-benzodioksan o temperaturze topnienia 98°—99°C.

Przykład XVII. Mieszaninę 0,9 części 4-(3-chloro-2-hydroksypropoksy)-ksantenu, 10 części etanolu i 14 części izopropylaminy ogrzewa się w ciągu 10 godzin w szczelnej rurce w temperaturze 100°C, po czym wymywa się zawartość rurki etanolem i oddestylowuje się etanol i nadmiar izopropylaminy pod obniżonym ciśnieniem. Osad rozpuszcza się w 50 częściach 2 N roztworu kwasu solnego i płucze się roztwór dwukrotnie 20 częściami eteru, przy czym roztwór eterowy usuwa się. Następnie alkalizuje się roztwór kwasowy przez dodanie 10 N roztworu wodorotlenku sodowego i ekstrahuje się go 4 × 50 częściami chloroformu. Połączone ekstrak-

ty płucze się 50 częściami wody, suszy nad bezwodnym siarczanem magnezowym i oddestylowuje się chloroform pod obniżonym ciśnieniem. Po przekrystalizowaniu osadu z mieszaniny cykloheksanu z benzenem, otrzymuje się 4-(2-hydroksy-3-izopropylaminopropoksy)-ksanton o temperaturze topnienia 128°—129°C.

Stosowany jako związek wyjściowy 4-(3-chloro-2-hydroksypropoksy)-ksanton wytwarza się jak w przykładzie V przy wytwarzaniu 4-(3-chloro-2-hydroksypropoksy)-ksantenu z tym, że stosuje się 0,99 części 4-hydroksyksantenu zamiast 2 części 4-hydroksyksantenu.

4-hydroksyksanten wytwarza się w sposób następujący: do zawiesiny 2,26 części 4-metoksyksantenu w 60 częściach ciepłego n-butanolu dodaje się 5 części metalicznego sodu w niewielkich porcjach w ciągu 1 godziny. Mieszaninę tę ogrzewa się w temperaturze wrzenia w ciągu 1 godziny, ochładza i wlewa do 500 części lodowatej wody. Następnie ekstrahuje się mieszaninę 4 × 50 częściami eteru, a połączone ekstrakty płucze się dwukrotnie 20 częściami nasyconego roztworu chlorku sodowego i suszy nad bezwodnym siarczanem magnezowym. Nadmiar n-butanolu i eter oddestylowuje się, osad krystalizuje się z etanolu, a 1 część otrzymanego 4-metoksyksantenu o temperaturze topnienia 60°—61°C zawieszają się w 25 częściach suchego ksylenu i dodaje się 1,5 części bezwodnego chlorku glinowego. Mieszaninę tę ogrzewa się w temperaturze 100°C, a następnie ochładza i rozkłada przez dodanie 100 części 2 N kwasu solnego. Przez mieszaninę tę przepuszcza się parę do całkowitego oddestylowania ksylenu i po ochłodzeniu osadu, odsączeniu strąconego osadu i przekrystalizowaniu go z wodnego roztworu etanolu, otrzymuje się 4-hydroksyksanten o temperaturze topnienia 121°—122°C.

Przykład XVIII. 0,82 części 8-hydroksychromanonu-4 rozpuszcza się w roztworze 0,24 części wodorotlenku sodowego w 20 częściach wody. Roztwór ten miesza się i utrzymuje temperaturę nie przekraczającą 20°C dodając 0,65 części epichlorohydryny. Mieszaninę tę miesza się przez 18 godzin, a następnie ekstrahuje trzykrotnie 30 częściami chloroformu. Połączone ekstrakty płucze się wodą i suszy nad bezwodnym siarczanem magnezowym, a po oddestylowaniu chloroformu pod obniżonym ciśnieniem otrzymuje się oleisty 8-(1,2-epoksy-3-propoksy)-chromanon-4.

Produkt ten rozpuszcza się w 10 częściach izopropylaminy i roztwór ten utrzymuje się w temperaturze pokojowej w ciągu 18 godzin. Następnie oddestylowuje się izopropylaminę, a osad rozpuszcza się w 50 częściach 2 N kwasu solnego. Roztwór ten ekstrahuje się dwukrotnie 20 częściami eteru i usuwa się ekstrakty, po czym alkalizuje się roztwór przez dodanie 5 N roztworu wodorotlenku sodowego i ekstrahuje 3 × 50 częściami eteru. Połączone ekstrakty płucze się wodą, suszy nad bezwodnym siarczanem magnezowym i oddestylowuje się eter. Po przekrystalizowaniu osadu z mieszaniny benzenu z eterem naftowym o temperaturze 60°—80°C, otrzymuje się 8-(2-hydroksy-3-izopropylaminopropoksy)-chromanon-4 o temperaturze topnienia 90°—91°C.

Stosowany jako związek wyjściowy 8-hydroksychromanon-4 wytwarza się w następujący sposób:

1 część 8-metoksychromanonu-4 rozpuszcza się w 10 częściach suchego ksylenu i dodaje się 1,5 części bezwodnego chlorku glinowego. Roztwór ten ogrzewa się w ciągu 1 godziny w temperaturze 100°C, po czym ochładza się go i wlewa do 50 części 2 N kwasu solnego. Po odsączeniu strąconego osadu, wysuszeniu go i przekrystalizowaniu z benzenu, otrzymuje się 8-hydroksychromanon-4 o temperaturze topnienia 166°—167°C.

Przykład XIX. 1,98 części 4-hydroksyksantenu rozpuszcza się w roztworze etanolu sodowego wytworzonego z 0,23 części sodu i 20 części etanolu, po czym dodaje się 2,05 części 1,2-epoksy-3-(N-benzyl-N-izopropylamino)-propanu i ogrzewa się mieszaninę w suchym naczyniu w ciągu 10 godzin w temperaturze 120°C. Zawartość rurki wymywa się 20 częściami etanolu, który następnie oddestylowuje się pod obniżonym ciśnieniem, a osad rozpuszcza się w 50 częściach 2 N roztworu kwasu solnego. Roztwór ten ekstrahuje się dwukrotnie 50 częściami eteru i ekstrakty eterowe usuwa się. Wodny roztwór alkaliczuje się przez dodanie 5 N roztworu wodorotlenku sodowego i uzyskaną mieszaninę ekstrahuje się trzykrotnie 50 częściami eteru. Po wypłukaniu połączonych ekstraktów 50 częściami wody, wysuszeniu ich nad bezwodnym siarczanem magnezowym i oddestylowaniu eteru otrzymuje się oleisty 4-[3-N-benzyl-N-izopropylamino]-2-hydroksypropoksy]-ksanten. Produkt ten rozpuszcza się w 64 częściach etanolu i dodaje się jako katalizatora 0,8 części 5 procentowego palladu osadzonego na węglu drzewnym. Mieszaninę tę wstrząsa się w atmosferze wodoru w temperaturze otoczenia pod ciśnieniem 1 atmosfery do ustania absorpcji wodoru. Następnie odsącza się mieszaninę i oddestylowuje się etanol pod obniżonym ciśnieniem. Po wymieszaniu osadu z octanem etylowym, odsączeniu strąconej substancji i przekrystalizowaniu jej z mieszaniny cykloheksanu z benzenem, otrzymuje się 4-(2-hydroksy - 3 - izopropylaminopropoksy) - ksanten o temperaturze topnienia 128°—129°C.

Przykład XX. Mieszaninę 3,4 części 2,3-dwu-wodoro-6-hydroksybenzofuranu, 30 części epichlorohydryny i 0,2 części piperydiny ogrzewa się w ciągu 5,5 godzin w temperaturze 100°C. Następnie ochładza się mieszaninę i po oddestylowaniu nadmiaru epichlorohydryny otrzymuje się oleisty 6-(3-chloro-2-hydroksypropoksy) - 2,3 - dwuwodorbzenzofuran. Produkt ten rozpuszcza się w 17,5 częściach izopropylaminy i ogrzewa się roztwór w ciągu 10 godzin w suchym naczyniu w temperaturze 100°C. Następnie ochładza się mieszaninę, oddestylowuje się nadmiar izopropylaminy pod obniżonym ciśnieniem, a osad rozpuszcza się w 50 częściach 2 N roztworu kwasu solnego, po czym płucze się roztwór 2 × 50 częściami eteru i popłuczyny usuwa się. Kwasowy roztwór alkaliczuje się przez dodanie 2 N roztworu wodorotlenku sodowego i ekstrahuje się go dwukrotnie 100 częściami eteru, a połączone ekstrakty płucze się 50 częściami wody i suszy nad bezwodnym siarczanem magnezowym. Po oddestylowaniu eteru i przekrystalizowaniu osadu z cykloheksanu, otrzymuje się 2,3-dwu-wodoro-6-(2-hydroksy-3-izo-

propylaminopropoksy)-benzofuran o temperaturze topnienia 96°—99°C.

Przykład XXI. Roztwór 3 części 5-(3-chloro-2-hydroksypropoksy)-1,4-benzodioksanu i 1,8 części III-rzęd. butylaminy w 12 częściach etanolu ogrzewa się w ciągu 10 godzin w suchym naczyniu w temperaturze 100°C, po czym ochładza się naczynie i odparowuje nadmiar III-rzęd. butylaminy pod obniżonym ciśnieniem. Pozostałą żywicę wstrząsa się z 50 częściami 1 N kwasu solnego i 50 częściami eteru. Fazę wodną wyosobnia się dodaje się 10 części 8 N roztworu wodorotlenku sodowego i ekstrahuje się mieszaninę eterem, a ekstrakt płucze się wodą suszy nad bezwodnym siarczanem magnezowym i odparowuje do stanu suchego. Po przekrystalizowaniu osadu z mieszaniny octanu etylowego z eterem naftowym o temperaturze wrzenia 40°—60°C, otrzymuje się 5-(3-III-rzęd. butylamino-2-hydroksypropoksy)-1,4-benzodioksan o temperaturze topnienia 71°—72°C.

Przykład XXII. Roztwór 5 części 5-(3-chloro-2-hydroksypropoksy)-1,4-benzodioksanu i 5,8 części 1-metylooktyloaminy w 10 częściach etanolu ogrzewa się w suchym naczyniu w ciągu 10 godzin w temperaturze 100°C. Następnie ochładza się naczynie, odparowuje się etanol pod obniżonym ciśnieniem, a pozostałą żywicę wstrząsa się ze 100 częściami 1 N kwasu solnego i 200 częściami chloroformu. Wodną warstwę kwasową usuwa się, a ekstrakt chloroformowy płucze się 6 × 25 częściami 1 N kwasu solnego, a następnie 2 × 25 częściami wody. Roztwór chloroformowy suszy się nad bezwodnym siarczanem magnezowym, po czym odparowuje się chloroform, a pozostałą żywicę rozpuszcza się w 40 częściach octanu etylowego. Roztwór ten ochładza się do temperatury 0°C i dodaje się stopniowo 40 części eteru. Po całkowitym strąceniu osadu odsącza się mieszaninę i po przekrystalizowaniu tego osadu z mieszaniny metanolu z octanem etylowym, otrzymuje się chlorowodorek 5[2-hydroksy-3-(1-metylooktylamino)propoksy] - 1,4 - benzodioksanu o temperaturze topnienia 121°—122°C.

Przykład XXIII. Mieszaninę 10 części 5-(2-hydroksy-3-izopropylaminopropoksy) - 1,4 - benzodioksanu i 80 części mannitu przepuszcza się przez sito o 60 oczkach i dodaje się odpowiednią ilość 10 procentowego wodnego roztworu żelatyny tak, aby uzyskać sztywną masę. Masę tę przepuszcza się przez sito o 16 oczkach, suszy i przepuszcza przez sito o 20 oczkach. Do uzyskania granulek dodaje się 6 części kwasu alginowego i 2 części stearynianu magnezowego, po czym wytlacza się mieszaninę w tabletki odpowiednie dla celów terapeutycznych.

Podobne tabletki uzyskuje się zastępując 10 części 5-(2-hydroksy - 3 - izopropylaminopropoksy) - 1,4 - benzodioksanu 10 częściami 5-[2-hydroksy-3-(2-hydroksy-1,1-dwumetyloetyloamino) - propoksy] - 1,4 - benzodioksanu, 5-(3-III-rzęd. butylamino-2-hydroksypropoksy)-1,4-benzodioksanu, 4-(2-hydroksy-3-izopropylaminopropoksy)-ksantonu, 4-(2-hydroksy-3-izopropylaminopropoksy)-ksantonu, 4-(3-III-rzęd. butylamino-2-hydroksypropoksy)-ksantonu, 4-[2-hydroksy-3-(2-hydroksy - 1,1 - dwumetyloetyloami-

no)-propoksy]-ksantonu lub 4-[2-hydroksy-3-(2-hydroksy-1,1-dwumetyloamino)-propoksy]-ksantenu.

Przykład XXIV. Mieszaninę 50 części 5-(2-hydroksy-3-izopropiloaminopropoksy) - 1,4 - benzodioxanu, 125 części skrobi kukurydzianej, 270 części fosforanu wapnia i 1 część stearynianu magnezowego przepuszcza się przez sito o 16 oczkach. Użyte granulki wytłacza się w tabletki odpowiednie dla celów terapeutycznych.

Podobne tabletki uzyskuje się zastępując 50 części 5-(2-hydroksy - 3 - izopropiloaminopropoksy) - 1,4 - benzodioxanu 50 częściami 5-[2-hydroksy-3-(2-hydroksy-1,1-dwumetyloetyloamino)-propoksy] - 1,4 - benzodioxanu, 5-(3-III-rzęd. butyloamino - 2 - hydroksypropoksy)-1,4-benzodioxanu, 4-(2-hydroksy-3-izopropiloaminopropoksy)-ksantonu, 4-(3-III-rzęd. butyloamino-2-hydroksypropoksy)-ksantonu, 4 - [2 - hydroksy-3-(2-hydroksy - 1,1 - dwumetyloetyloamino)-propoksy]-ksantonu lub 4-[2-hydroksy-3-(2-hydroksy-1,1-dwumetyloetyloamino)-propoksy] - ksantenu.

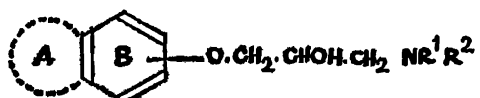
Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania pochodnych heterocyklicznych o wzorze 1, w którym R^1 oznacza atom wodoru lub rodnik alkilowy, R^2 oznacza rodnik alkilowy, cykloalkilowy, alkenylowy lub aralkilowy, z których każdy może być ewentualnie podstawiony, pierścień B może być ewentualnie podstawiony jednym lub kilkoma dodatkowymi podstawnikami, a pierścień A jest 5-, 6- lub 7-członowym pierścieniem heterocyklicznym zawierającym jako heteroatomy atom azotu albo jeden lub więcej atomów tlenu, który to pierścień może być ewentualnie podstawiony jednym lub kilkoma podstawnikami, **znamienny tym**, że związek o wzorze 3, w którym A i B mają wyżej podane znaczenie, a Y oznacza grupę o wzorze 4 lub grupę $-CHOH - CH_2X$, w której X oznacza atom chlorowca, korzystnie chloru lub bromu, poddaje się reakcji z aminą o wzorze NHR^3R^4 , w którym R^1 i R^2 mają wyżej podane znaczenie.
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w środowisku rozpuszczalnika lub rozcieńczalnika, na przykład w etanolu.
3. Sposób według zastrz. 1 i 2, **znamienny tym**, że reakcję przyspiesza się przez ogrzewanie.

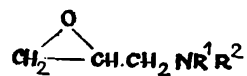
4. Odmiana sposobu według zastrz. 1, **znamienna tym**, że związek o wzorze 5, w którym A i B mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji ze związkiem epoksydowym o wzorze 6, w którym R^1 i R^2 mają wyżej podane znaczenie.
5. Sposób według zastrz. 4, **znamienny tym**, że reakcji ze związkiem o wzorze 5 poddaje się związek epoksydowy o wzorze 6, wytwarzany in situ z odpowiedniej chlorowcohydryny.
6. Odmiana sposobu według zastrz. 1, **znamienna tym**, że w celu wytworzenia związku o wzorze 1, w którym R^2 oznacza rodnik alkilowy, cykloalkilowy lub aralkilowy, z których każdy może być ewentualnie podstawiony, z wyjątkiem rodnika benzyłowego i podstawionego benzyłowego, poddaje się hydrogenolizie związek o wzorze 7, w którym A, B i R^2 mają wyżej podane znaczenie, a R^5 oznacza rodnik dający się hydrogenolizować, lub sól tego związku.
7. Sposób według zastrz. 6, **znamienny tym**, że hydrogenolizie poddaje się związek o wzorze 7, w którym R^5 oznacza rodnik benzyłowy lub benzyloksykarbonyłowy.
8. Sposób według zastrz. 6 i 7, **znamienny tym**, że hydrogenolizę prowadzi się na drodze katalitycznego uwodorniania na przykład w obecności palladu osadzonego na węglu drzewnym.
9. Sposób według zastrz. 8, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w środowisku obojętnego rozcieńczalnika lub rozpuszczalnika, na przykład w etanolu.
10. Odmiana sposobu według zastrz. 1, **znamienna tym**, że w celu wytworzenia związku o wzorze 8, w którym R^1 , R^2 i B mają wyżej podane znaczenie, a R^6 oznacza atom wodoru lub grupę hydroksylową, związek o wzorze 9 w którym R^1 , R^2 i B mają wyżej podane znaczenie, poddaje się redukcji.
11. Sposób według zastrz. 10, **znamienny tym**, że redukcję prowadzi się za pomocą metalu alkalicznego, na przykład sodu i niższego alkanolu na przykład etanolu.
12. Sposób według zastrz. 10, **znamienny tym**, że redukcję prowadzi się za pomocą cynku i wodorotlenku metalu alkalicznego, na przykład wodorotlenku sodowego.
13. Sposób według zastrz. 11 i 12, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w środowisku obojętnego rozpuszczalnika lub rozcieńczalnika, na przykład w etanolu.

Dokonano jednej poprawki

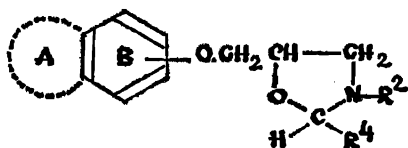




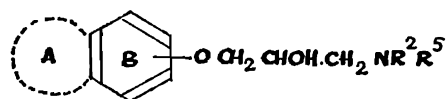
WZÓR 1



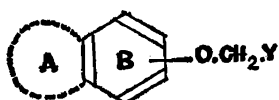
WZÓR 6



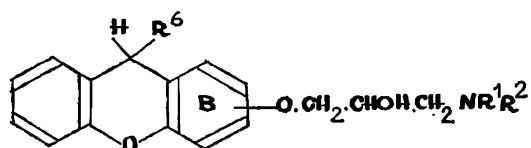
WZÓR 2



WZÓR 7



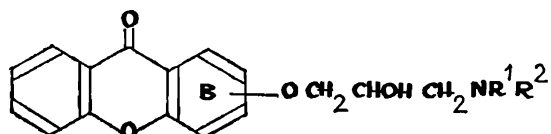
WZÓR 3



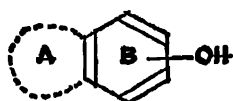
WZÓR 8



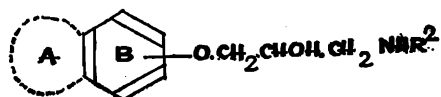
WZÓR 4



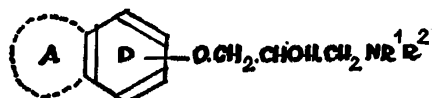
WZÓR 9



WZÓR 5



WZÓR 10



WZÓR 11