



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 01.08.72 (P. 181322)

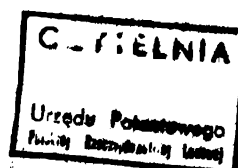
Pierwszeństwo: 29.02.72 Republika
Federalna
Niemiec

Zgłoszenie ogłoszono: 30.05.73

Opis patentowy opublikowano: 30.11.1977

MKP C07d 31/42

Int. Cl.²
C07D 213/42



Twórca wynalazku: _____

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

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

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych 1-fenoksy-3-aminopropanolu-2 o wzorze ogólnym 1, w którym X oznacza resztę o wzorze 2 lub 3, a pierścień fenyłowy może być podstawiony jedno-, dwu-, lub trzykrotnie, w szczególności przez alkil, alkenyl, alkinył, cykloalkil, cykloalkenyl, grupę alkoksy, alkenyloksy, alkinyloksy, fenyl, chlorowiec lub resztę $-NR_1R_2$, przy czym w reszcie tej R_1 oznacza alkil lub acyl, a R_2 wodór lub alkil, lub ich soli addycyjnych 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 pirydyłowe w związkach otrzymanych sposobem według wynalazku mogą być resztami 2-, 3- lub 4-pirydyłowymi. 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, metallyl, krotyl, alkinył do 6 atomów węgla, np. propargil, cykloalkil o pierścieniu zawierającym 5—8 atomów węgla, przede wszystkim cyklopentyl lub cykloheksyl, cyklo-

2

alkenyl o pierścieniu zawierającym 5—8 atomów węgla, przede wszystkim cyklopentyl, lub przez grupę alkoksy, alkenyloksy lub alkinyloksy zawierające do 5 atomów węgla każda, przede wszystkim przez grupę metoksy, etoksy, propoksy, butoksy, allyloksy, metallyloksy, propargyloksy lub przez chlorowiec, przede wszystkim brom lub chlor.

Reszty alkilowe występujące w reszcie $-NR_1R_2$ i oznaczone przez R_1 lub R_2 posiadają przede wszystkim 1—2 atomów węgla. Pod resztą acylową oznaczoną symbolem R_1 rozumie się wywodzącą się z aromatycznego lub alifatycznego kwasu karboksylowego arylo- lub alkilo podstawioną resztę karbonylową do 11 atomów węgla, np. formyl, acetyl, propionyl, butyryl, benzoyl, naftoyl, fenyloacetyl, przede wszystkim jednak acetyl lub benzoyl.

Do wytwarzania soli ze związkami o wzorze ogólnym 1 stosuje się kwasy nieorganiczne i organiczne. Nadającymi się do tego celu kwasami są przykładowo chlorowódz, bromowódz, kwas fosforowy, siarkowy, szczawowy, mlekowy, winylowy, octowy, salicylowy, benzoowy, 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 6, w którym Z oznacza grupę o wzorze 4 lub o wzorze 5, a X ma wyżej podane znacze-

nie, poddaje się reakcji z fenolem o wzorze ogólnym 7 (schemat 1).

W sposobie polegającym na reakcji związku o wzorze 6 ze związkiem o wzorze 7 można również zamiast jednorodnego związku o wzorze ogólnym 6 użyć mieszaniny np. związków o wzorach 6a i 6b z jednakową każdorazowo resztą pirydylową.

Reakcję sposobem według wynalazku prowadzi się albo w alkalicznym roztworze wodnym, np. w rozcieńczonym ługu sodowym, albo w obojętnym organicznym rozpuszczalniku, jak benzen, toluen, dioksan, przede wszystkim jednak w absolutnym acetonie w obecności potażu (węglanu potasowego lub soli) (węglanu sodowego), w temperaturze między 20°C i temperaturą wrzenia organicznego rozpuszczalnika, i otrzymane związki o wzorze 1 ewentualnie przeprowadza się w sole addycyjne z kwasami.

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

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

- + kwas migdałowy,
- kwas winowy,
- + kwas dwubenzoilowinowy,
- kwas diu-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 oddzielone, 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 właściwości farmaceutyczne. Związki o ogólnym wzorze 1 posiadają zdolność oddziaływania na centralny system nerwowy oraz właściwości anorektyczne. Poza tym są one, jak już wspomniano, wartościowe jako produkty pośrednie do wytwarzania związków, które nadają się do leczenia lub do celów profilaktyki chorób serca, zwłaszcza Angina Pectoris oraz różnych postaci zakłóceń rytmu serca.

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, kapsulek, wodnych lub oleistych roztworów lub zawiesin, emulsji, nadających się do iniekcji roztworów wodnych lub oleistych lub zawiesin, proszków dających się rozpylać lub mieszanek aerozolowych. Preparaty farmaceutyczne mogą ponadto obok związków o ogólnym wzorze 1 zawierać jeszcze jedną lub więcej substancji farmaceutycznie skutecznych, np. środki uspokajające, jak np. luminal, meprobramat, chloropromazyna, środki rozszerzające naczynia krwionośne, jak np. trójazotan gliceryny, 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. isoprenalina, efedryna.

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

Sposób badania. Doświadczenia przeprowadzono na psach mieszańcach obu płci. Do substancji wstrzyknięto im mieszaninę chloralozy i uretanu. Dodatkowo wstrzyknięto im pod skórę 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 Stathema o odpowiednio wysokiej częstotliwości własnej. Pierwszy iloraz różniczkowy krzywej lewokomorowego ciśnienia (= Dp/dt podany w mm kg/sek wyprowadzony został elektronicznie z impulsu ciśnienia. Wszystkie pomiary były w sposób ciągły rejestrowane przez urządzenie piszące BRUSH Mark 260.

Postępowanie eksperymentalne. Wstrzyknięto trzy dawki izoproterenolu (0,1—0,2—0,5 γ /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.

Związki testowe były badane w postaci chlorowodorków. Wytwarzanie związków sposobem według wynalazku wyjaśniono bliżej w następującym przykładzie. Związki otrzymane sposobem według

5
Tablica

Związek	Kumu- lowana dawka mg/kg in vitro	Zmiany wywo- łane przez związek Dp/dt max w %
1	2	3
1-[beta-pirydylo]-3- -[3-(o-allylo oksyfenoksy)- -2-hydroksypropyloamino]- -propanol-1	0,4	±0
1-[beta-pirydylo]-3- -[3-(o-etoksyfenoksy)- -2-hydroksypropyloamino]- -propanol-1	0,4 0,4	±0 ±0
1-[beta-pirydylo]-3- -[3-(m-metylofenoksy)- -2-hydroksypropyloamino]- -propanol-1	0,5	-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	+50
1-[beta-pirydylo]-3- -[3-(p-allylofenoksy)- -2-hydroksypropyloamino]- -propanol-1	0,9	-20
1-[beta-pirydylo]-3- -[3-(p-butoksyfenoksy)- -2-hydroksypropyloamino]- -propanol-1	0,9	+22

c.d. tablicy

Związek	Kumu- lowana dawka mg/kg in vitro	Zmiany wywo- łane przez związek Dp/dt max w %
1	2	3
1-[beta-pirydylo]-3- -[3-(o-etoksyfenoksy)- -2-hydroksypropyloamino]- -propanol-1	0,19	-8
(lewowskrętny) 1-[beta-pirydylo]-3- -[3-(o-cyklopentylofenoksy)- -2-hydroksypropyloamino]- -propanol-1	0,6	-19
Propanolol (związek porów- nawczy	0,9	-41

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 1. 1,4 g o-etoksyfenolu rozpuszcza się w 45 ml bezwodnego benzenu i otrzymany roztwór poddaje się reakcji z 1,4 g węgla potasu. Potem dodaje się 2 g 1-nikotynoiloamino-2,3-epoksypropanu o wzorze 8 i następnie przez 1 godzinę utrzymuje się w temperaturze pokojowej, a z kolei przez 4 godziny ogrzewa się mieszaninę reakcyjną pod chłodnicą zwrotną. Następnie roztwór chłodzi się do temperatury 20–25°C i filtruje. Później filtrat odparowuje się pod próżnią do sucha, a pozostałość przekształca się kilkakrotnie z etanolu. Otrzymane 1,4 g (47% wydajności teoretycznej) 1-nikotynoiloamino-3-(o-etoksyfenoksy)-propan-2-olu o wzorze 9, o temperaturze topnienia 92°C.

Analiza: (C₁₉H₂₃ N₂O₄)

Obliczono: C 66,7% H 6,4% N 8,2%

Znaleziono: C 66,3% H 6,6% N 7,8%

Analogicznie, jak w podanym przykładzie, wytworzono związki podane w poniższej tablicy. W tablicy symbol 2-Py oznacza resztę 2-pirydylową o wzorze 10 i odpowiednio 3-Py oznacza resztę 3-pirydylową, 4-Py- resztę 4-pirydylową.

W poniższej tablicy zestawiono związki o wzorze ogólnym 11, przy czym (R₄)_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 obliczono: C 69,2 H 6,4 N 9,0 znaleziono C 69,0 H 6,2 N 9,1																			
3-CH ₃	-CH ₂ -CH ₂ -CHOH-3-Py	dwuszczańian, 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	dwuszczańian, 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	dwuszczańian, 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 -OH ₂ -CHOH-3-Py	olej, nie dający się destylować obliczono: C 63,5 H 7,0 N 17,8 znaleziono: C 63,3 H 7,2 N 17,5																			
2,6-Cl ₂	-CH=CH-CO-3-Py	t.t. 127°C																			
2,6-Cl ₂	-CH ₂ -CH ₂ -CHOH-3-Py	dwuszczańian, 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	dwuszczańian, 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	<table><tr><td></td><td>C</td><td>H</td><td>N</td></tr><tr><td>olej,</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>obliczono:</td><td>65,9</td><td>7,5</td><td>8,1</td></tr><tr><td>znaleziono:</td><td>65,8</td><td>7,4</td><td>8,3</td></tr></table>					C	H	N	olej,				obliczono:	65,9	7,5	8,1	znaleziono:	65,8	7,4	8,3
	C	H	N																		
olej,																					
obliczono:	65,9	7,5	8,1																		
znaleziono:	65,8	7,4	8,3																		
2-(CH ₃) ₃ C	-CH=CH-CO-4-Py	<table><tr><td></td><td>C</td><td>H</td><td>N</td></tr><tr><td>olej,</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>obliczono:</td><td>71,2</td><td>7,3</td><td>7,9</td></tr><tr><td>znaleziono:</td><td>71,1</td><td>7,5</td><td>7,7</td></tr></table>					C	H	N	olej,				obliczono:	71,2	7,3	7,9	znaleziono:	71,1	7,5	7,7
	C	H	N																		
olej,																					
obliczono:	71,2	7,3	7,9																		
znaleziono:	71,1	7,5	7,7																		
2-(CH ₃) ₃ C	-CH ₂ -CH ₂ -CHOH-4-Py	dwuszczańian, t.t. 142°C																			
2-O-CH ₂ C≡CH	-CH=CH-CO-2-Py	<table><tr><td></td><td>C</td><td>H</td><td>N</td></tr><tr><td>olej,</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>obliczono:</td><td>68,2</td><td>5,7</td><td>8,0</td></tr><tr><td>znaleziono:</td><td>68,3</td><td>5,9</td><td>7,7</td></tr></table>					C	H	N	olej,				obliczono:	68,2	5,7	8,0	znaleziono:	68,3	5,9	7,7
	C	H	N																		
olej,																					
obliczono:	68,2	5,7	8,0																		
znaleziono:	68,3	5,9	7,7																		
2-O-CH ₂ -C≡OH	-CH ₂ -CH ₂ -CHOH-2-Py	<table><tr><td></td><td>C</td><td>H</td><td>N</td></tr><tr><td>olej,</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>obliczono:</td><td>67,4</td><td>6,7</td><td>7,9</td></tr><tr><td>znaleziono:</td><td>67,6</td><td>6,5</td><td>7,8</td></tr></table>					C	H	N	olej,				obliczono:	67,4	6,7	7,9	znaleziono:	67,6	6,5	7,8
	C	H	N																		
olej,																					
obliczono:	67,4	6,7	7,9																		
znaleziono:	67,6	6,5	7,8																		
2-cykloheksyl	-CH=CH-CO-4-Py	t.t. 103°C																			
2-cykloheksyl	-CH ₂ -CH ₂ -CHOH-4-Py	dwuszczańian, t.t. 161°C																			

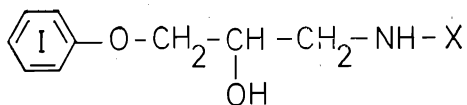
1	2	3
3-N(CH ₃) ₂	-CH=CH-CO-4-Py	olej: obliczono: 66,8 6,7 12,3 znaleziono: 66,6 6,9 12,4
3-N-(CH ₃) ₂	-CH ₂ -CH ₂ -CHOH-4-Py	olej: obliczono: 66,1 7,8 12,2 znaleziono: 59,8 7,8 12,4
2-Cl	-CH=CH-CO-3-Py	t.t. 126°C
2-Cl	-CH ₂ -CH ₂ -CHOH-3-Py	t.t. 126°C
2-Cl	-CH ₂ -CH ₂ -CHOH-3-Py	t.t. 96°C
wzór 12	-CH=CH-CO-2-Py	t.t. 127°C
wzór 12	-CH ₂ -CH ₂ -CHOH-2-Py	dwuszczańian, t.t. 183°C
3,4,5-(OCH ₃) ₃	-CH=CH-CO-3-Py	olej: obliczono: 61,8 6,2 7,2 znaleziono: 61,9 6,4 7,5
3,4,5-(OCH ₃) ₃	-CH ₂ -CH ₂ -CHOH-3-Py	dwuszczańian, t.t. 158°C
2,4-Br ₂	-CH=CH-CO-2-Py	olej: obliczono: 44,7 3,5 35,1 znaleziono: 45,0 3,7 34,8
2,4-Br	-CH ₂ -CH ₂ -CHOH-2-Py	dwuszczańian, 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 -OH ₂ -CHOH-4-Py	dwuszczańian, 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	dwuszczańian, t.t. 149°C
2,3-(OCH ₃) ₂	-CH=CH-CO-3-Py	olej: obliczono: 63,7 6,1 7,8 znaleziono: 63,8 6,0 7,5
2,3-(OCH ₃) ₂	-CH ₂ -CH ₂ -CHOH-3-Py	dwuszczańian, t.t. 127°C
2,6-(OCH ₃) ₂	-CH=CH-CO-3-Py	olej: obliczono: 63,7 6,1 7,8 znaleziono: 63,5 5,9 7,8
2,6-(OCH ₃) ₂	-CH ₂ -CH ₂ -CHOH-3-Py	dwuszczańian, t.t. 172°C
2-CH=CH ₂	-CH=CH-CO-2-Py	olej: obliczono: 70,4 6,2 8,6 znaleziono: 70,6 6,2 8,6
2-CH=CH ₂	-CH ₂ -CH ₂ -CHOH-2-Py	dwuszczańian, t.t. 118°C

1	2	3
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	dwuszczaawian, 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	dwuszczaawian, t.t. 158°C
3-OCH ₃	-CH=CH-CO-3-Py	olej: obliczono: 65,9 6,1 8,5 znaleziono: 65,9 6,0 8,5
3-OCH ₃	-CH ₂ -CH ₂ -CHOH-3-Py	dwuszczaawian, 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	dwuszczaawian, 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	dwuszczaawian, t.t. 161°C
4-Cl, 5-CH ₃ , 2-i-C ₃ H ₇	-CH=CH-CO-2-Py	t.t. 123°C
4-Cl, 5-CH ₃ , 2-i-C ₃ H ₇	-CH ₂ -CH ₂ -CHOH-2-Py	dwuszczaawian, 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	dwuszczaawian, t.t. 154°C
wzór 13	-CH=CH-CO-4-Py	olej: obliczono: 72,5 6,6 7,7 znaleziono: 72,3 6,8 7,4
wzór 13	-CH ₂ -CH ₂ -CHOH-4-Py	olej: obliczono: 72,7 7,6 7,6 znaleziono: 72,5 7,7 7,6
2-Br	-CH=CH-CO-4-Py	olej: obliczono: 54,1 4,5 7,4 znaleziono: 54,3 4,5 7,3
2-Br	-CH ₂ -CH ₂ -CHOH-4-Py	dwuszczaawian, t.t. 141°C
2-O-CH(CH ₃)-CH=CH ₂	-CH=CH-CO-2-Py	olej: obliczono: 68,5 6,5 7,6 znaleziono: 68,4 6,7 7,3
2-O-CH(CH ₃)-CH=CH ₂	-CH ₂ -CH ₂ -CHOH-2-Py	olej: obliczono: 67,7 7,5 7,5 znaleziono: 67,8 7,7 7,5
wzór 14	-CH=CH-CO-2-Py	147°C
wzór 15	-CH=CH-CO-2-Py	113°C

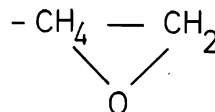
Zastrzeżenie patentowe

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, 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, 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

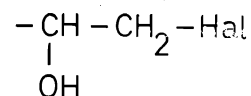
węgla lub acyl, zwłaszcza do 11 atomów węgla a R_2 oznacza wodór lub alkil, zwłaszcza do 4 atomów węgla i ich soli addycyjnych z kwasami, **znamienny tym**, że fenol o wzorze ogólnym 7 poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze ogólnym 6, w którym X ma wyżej podane znaczenie, a Z oznacza grupę o wzorze 4 lub o wzorze 5, w którym Hal oznacza chlorowiec, w wodnym, alkalicznym środowisku lub w obojętnym, organicznym rozpuszczalniku, korzystnie absolutnym acetonie w obecności środka wiążącego kwas, korzystnie potażu lub sody, w temperaturze między 20°C a temperaturą wrzenia organicznego rozpuszczalnika i otrzymane związki o wzorze 1 ewentualnie przeprowadza się za pomocą kwasu w sole addycyjne.



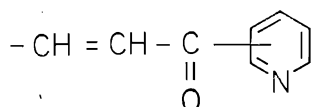
WZÓR 1



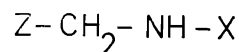
WZÓR 4



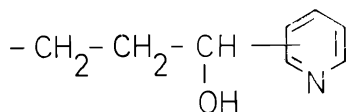
WZÓR 5



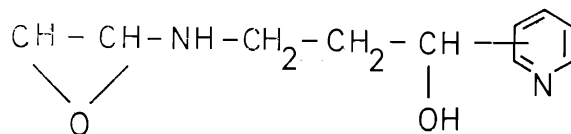
WZÓR 2



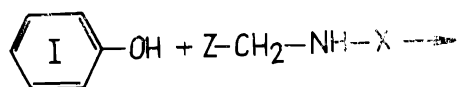
WZÓR 6



WZÓR 3

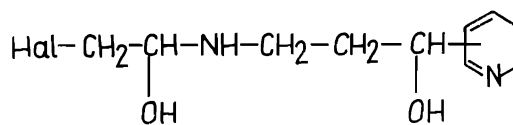


WZÓR 6a

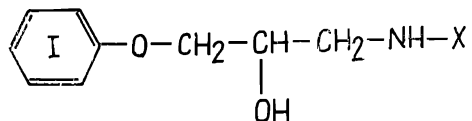


Wzór 7

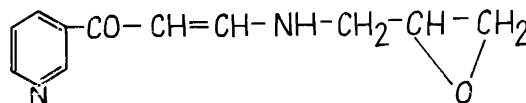
Wzór 6



Wzór 6b

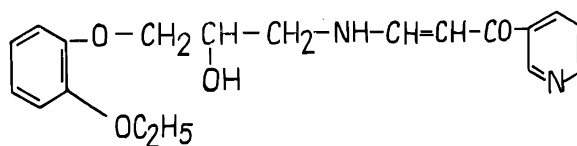


Wzór 1



Wzór 8

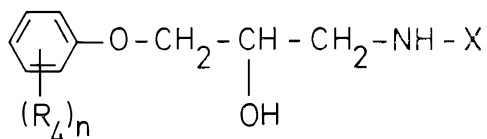
Schemat .



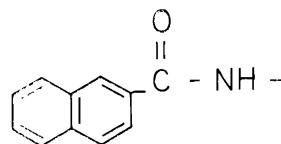
Wzór 9



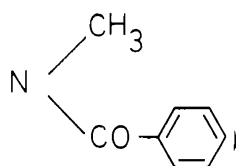
WZÓR 10



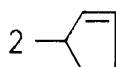
WZÓR 11



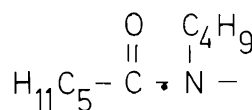
WZÓR 14



WZÓR 12



WZÓR 13



WZÓR 15