

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWAURZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

62 808

Patent dodatkowy
do patentu

Zgłoszono: 23.VI.1967 (P 121 390)

Pierwszeństwo: 24.VI.1966 dla zastrz. 4,
6, 7, 9, 11 i 13;
10.V.1967 dla zastrz. 5, 8 i 12
Niemiecka
Republika
Federalna

Opublikowano: 4.VII.1971

Kl. 12 q, 32/21

MKP C 07 c, 91/00

UKD

Współtwórcy wynalazku: Herbert Köppe, Karl Zeile, Albrecht Engelhardt, Gerhard Ludwig

Właściciel patentu: C. H. Boehringer Sohn, Ingelheim n/Renem (Niemiecka Republika Federalna)

Sposób wytwarzania nowych 1-fenoksy-3-alkiloaminopropanoli-2

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania 1-fenoksy-3-alkiloaminopropanoli-2 o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza rodnik alkilowy o 1—4 atomach węgla, korzystnie izopropylowy albo III-rzęd. butylowy, R₁-atom wodoru albo chlorowca, niższy rodnik alkilowy, korzystnie metylowy, R₂ oznacza atom chlorowca, niższy rodnik alkilowy, korzystnie metylowy albo grupę trójfluorometylową, a R₃ grupę cyjanową albo aminową.

Według wynalazku związki o wzorze 1 wytwarza się przez reakcję związku o wzorze 2, w którym R₁—R₃ mają wyżej podane znaczenie, a Z oznacza grupę o wzorze 3 albo grupę -CHOH-CH₂-Hal, przy czym Hal jest atomem chlorowca, z aminopochodną o wzorze Q-NH-R, w którym R ma wyżej podane znaczenie, a Q oznacza grupę aminokarbonylową albo alkiloaminokarbonylową, której grupa alkilowa jest identyczna z R.

Reakcję prowadzi się korzystnie w środowisku wysokowrzącego obojętnego rozpuszczalnika jak tetralina lub dekalina lub w stopie, w temperaturze 150—220°C, korzystnie 180—200°C. Zastosowanie nie mieszających się z wodą rozpuszczalników daje przy tym tę korzyść, że składniki zasadowe można bezpośrednio wyodrębnić przez ekstrakcję roztworami wodnymi kwasów.

Związki o wzorze 1 wytwarza się także przez reakcję związków o wzorze 2 z aminą o wzorze R-NH₂, w którym R ma wyżej podane znaczenie,

2

albo przez alkilowanie aminy pierwszorzędowej o wzorze 4, w którym R — R₃ mają wyżej podane znaczenie, na przykład przez reakcję wymiany z halogenkami alkilowymi o 1—4 atomach węgla albo drogą redukującego alkilowania za pomocą wodoru i alifatycznego ketonu o najwyżej 4 atomach węgla, na przykład acetonu albo metyloetyloketonu albo przez odszczepienie łatwej do odszczepienia grupy ochronnej od związku o wzorze ogólnym 5, w którym R i R₁—R₃ mają wyżej podane znaczenie, a G oznacza grupę ochronną łatwą do odszczepienia drogą redukcji lub hydrolizy, na przykład grupę acylową albo acetalową, albo przez odszczepienie drogą hydrolizy względnie hydrogenolizy grupy ochronnej od aminy o wzorze 6, w którym R i R₁—R₃ mają wyżej podane znaczenie, a Sch oznacza łatwą do odszczepienia grupę ochronną, na przykład grupę benzylową lub acetylową, albo przez hydrolizę oksazolidynonu o wzorze 7, w którym R i R₁—R₃ mają wyżej podane znaczenie, na przykład za pomocą KOH, albo przez hydrolizę lub pirolizę pochodnej mocznika o wzorze 8, w którym R i R₁—R₃ mają wyżej podane znaczenie a R₄ i R₅, jednakowe lub różne, oznaczają atom wodoru lub rodnik alkilowy, korzystnie niższy rodnik alkilowy, aryloalkilowy lub aryłowy, korzystnie fenylowy, przy czym hydrolizę prowadzi się za pomocą mocnych zasad lub kwasów, na przykład NaOH lub HCl.

Według odmiany sposobu według wynalazku związki o wzorze 1, w którym R_3 oznacza grupę aminową, otrzymuje się przez redukcję związku o wzorze ogólnym 9, w którym R , R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie, a A oznacza grupę dającą się zredukować do grupy aminowej, na przykład grupę nitrową, albo przez odszczepienie grupy ochronnej drogą hydrolizy lub hydrogenolizy od związku o wzorze ogólnym 10, w którym R , R_1 , R_2 i Sch mają wyżej podane znaczenie.

Według innej odmiany sposobu według wynalazku związki o wzorze 1, w którym R_1 i/lub R_2 oznaczają atom chlorowca otrzymuje się przez chlorowcowanie związku o wzorze ogólnym 11, w którym R , R_1 i R_3 mają wyżej podane znaczenie, a R_2 oprócz wyżej wspomnianego znaczenia może oznaczać również wodór, przy czym co najmniej jeden z podstawników R_1 i R_2 musi oznaczać wodór, za pomocą znanych środków chlorowcujących w pierścieniu w łagodnych warunkach, na przykład mieszaniny kwasu chlorowcowodorowego i nadtlenu wodoru.

Związki wyjściowe stosowane w wyżej opisanych reakcjach są po części już znane lub też uzyskuje się je w znany sposób, wychodząc na przykład z związków epoksydowych o wzorze 2 lub ze związków o wzorze ogólnym 12, w którym R_1 — R_3 mają wyżej podane znaczenie, a Kt oznacza atom wodoru lub kation, na przykład kation, metalu alkalicznego.

Wyjściowe związki o wzorze 12, w którym R_3 oznacza grupę cyjanową otrzymuje się z związków, w których R_3 oznacza grupę aminową, za pomocą reakcji Sandmeyera, lub z aldehydofenoli albo aldehydofenolanów przez reakcję wymiany z solami hydroksyloaminy i następne odszczepienie wody od grupy $-CH=NOH$. Związki epoksydowe o wzorze 2 wytwarza się ze związków o wzorze 12 przez reakcję z epichlorohydryną.

Inne sposoby wytwarzania związków stosowanych jako substancje wyjściowe opisane są w następujących pozycjach literaturowych: Journal of Pharm. med. chem., t. 5, s. 69—75 (1952), Journal Pharm. Pharmacol., t. 5, s. 359—369 (1953), Journal Pharm., Pharmacol., t. 9, s. 10—19 (1957), brytyjski opis patentowy nr 894 189, belgijski opis patentowy nr 641 135, Chemical Abstracts, t. 58, s. 3337e, (1962) oraz Houben-Weyl, 1 wydanie tom 2, str. 1063 ff, tom 3, str. 141 i 223—227, 4 wydanie tom 6/3, str. 367 ff, tom 6/4 str. 329 ff.

Związki o ogólnym wzorze 1 posiadają w ugrupowaniu $-CHOH-$ asymetryczny atom węgla i występują w postaci racematów, jak również optycznie czynnych antypodów. Optycznie czynne związki otrzymuje się bądź wychodząc z optycznie czynnych związków wyjściowych, bądź rozdzielając otrzymane racematy w znany sposób na ich optyczne antypody, na przykład za pomocą kwasu dwubenzoilowinowego lub kwasu bromokamforosulfonowego.

Otrzymane sposobem według wynalazku związki o wzorze 1 ewentualnie przeprowadza się w znany sposób w fizjologicznie dopuszczalne sole addycyjne z kwasami, takimi jak kwas solny, kwas bromowodorowy, kwas siarkowy, kwas metanosulfonowy, kwas maleinowy, kwas octowy, kwas szcza-

wiowy, kwas mlekowy, kwas winowy albo 8-chloroteofilina.

Związki o wzorze ogólnym 1 oraz ich fizjologicznie dopuszczalne sole addycyjne z kwasami mają cenne właściwości lecznicze, szczególnie β -adrenolityczne i mogą być dlatego stosowane, na przykład u ludzi do leczenia albo profilaktyki chorób naczyń wieńcowych serca i do leczenia arytmii serca, szczególnie tachykardii. Związki o wzorze 1 wykazują także działanie obniżające ciśnienie krwi.

Korzystne właściwości wykazują zwłaszcza związki o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza rodnik izopropylowy albo trzeciorzędowy butylowy. Spośród nich szczególnie czynne są natomiast związki, w których R_1 oznacza wodór, metyl lub chlor, R_2 metyl, chlor albo grupę trójfluorometylową, a R_3 grupę cyjanową albo aminową, zwłaszcza gdy jedna lub dwie z wymienionych grup znajdują się w pozycji meta. Szczególnie korzystne właściwości wykazuje 1-2-cyano-3-metylofenoksy/-3-izopropylaminopropanol-2, 1-2-metylo-5-cyjanofenoksy/-3-izopropylaminopropanol-2, 1-2-metylo-5-aminofenoksy/-3-izopropylaminopropanol-2, 1-3-cyano-4-metylofenoksy/-3-izopropylaminopropanol-2, 1-2-chloro-4-aminofenoksy/-3-izopropylaminopropanol-2, 1-2-metylo-4-cyjanofenoksy/-3-izopropylaminopropanol-2 i 1-2-amino-4-chlorofenoksy/-3-III-rzęd. butylaminopropanol-2. Dawka jednostkowa związków otrzymanych sposobem według wynalazku wynosi 1—300 mg, korzystnie 15—100 mg doustnie, względnie 1—20 mg pozajelitowo.

Związki o wzorze ogólnym 1 z dodatkiem znanych substancji pomocniczych stosuje się do wytwarzania preparatów farmaceutycznych jak roztwory, emulsje, tabletki, drażetki i postaci o przedłużonym działaniu. Związki o wzorze 1 można stosować także w połączeniu z innymi farmaceutycznymi substancjami czynnymi, jak na przykład sympatricomimetica działające na serce i krwiobieg lub substancjami rozszerzającymi naczynia wieńcowe.

Następujące przykłady objaśniają wynalazek, nie ograniczając jego zakresu.

Przykład I. 1-2-metylo-5-aminofenoksy/-3-izopropylaminopropanol-2. HCl. 2,8 g, 0,01 mola, octanu 1-izopropylamino-3-2-metylo-5-aminofenoksy/-propanolu-2 rozpuszcza się w 15 ml bezwodnego eteru i wkrapla mieszając powoli do zawiesiny 0,5 g $LiAlH_4$ w 20 ml bezwodnego eteru. Po półgodzinnym mieszanu w temperaturze pokojowej ogrzewa się mieszaninę w ciągu 20 minut pod chłodnicą zwrotną. Chłodząc lodem, dodaje się następnie niewielką ilość wody i kilkakrotnie ekstrahuje eterem. Wodorotlenek glinu wylugowuje się, po odesaniu, eterem na ciepło. Połączone roztwory eterowe suszy się nad $MgSO_4$, a następnie oddestylowuje się eter. Pozostałość rozpuszcza się w małej ilości etanolu i dodaje eterowego roztworu HCl. Osad przekrystalizowuje się kilkakrotnie z etanolu/eteru. Temperatura topnienia wynosi 238—240°C.

Przykład II. 1-/3-cyjano-4-chlorofenoksy/-3-izopropylloaminopropanol-2. HCl. 9,36 g, 0,04 mola, 1-/3-cyjanofenoksy/-3-izopropylloaminopropanolu-2 rozpuszcza się w 64 ml stężonego kwasu solnego, wkrapla się 4,5 g 30% H_2O_2 i ogrzewa się do temperatury 60°C. Po podniesieniu się temperatury do 65°C miesza się w ciągu 30 minut w tej temperaturze, a następnie alkalizuje po oziębieniu za pomocą NaOH. Wytrąconą zasadę ekstrahuje się eterem, oddziela fazę eterową, przemycza wodą i suszy nad $MgSO_4$. Po odparowaniu eteru otrzymuje się pozostałość, którą przekrystalizowuje się z octanu etylu, dodając eteru naftowego. Wydajność 4,5 g. Temperatura topnienia 118—122°C.

Uzyskaną zasadę rozpuszcza się w etanolu i zadaje eterowym roztworem chlorowodoru, przy czym wytrąca się krystaliczny chlorowodorek. Po odsączeniu i wysuszeniu topi się on w temperaturze 175—177°C. Wydajność 2,9 g jest równa 24% teoretycznej.

Przykład III. 1-/2-cyjano-4-chlorofenoksy/-3-izopropylloaminopropanol-2. HCl. 3,51 g, 0,015 mola, 1-/2-cyjanofenoksy/-3-izopropylloaminopropanolu-2 przerabia się jak w poprzednim przykładzie. Wyodrębniona zasada w ilości 2,2 g topi się w temperaturze 91—94°C. Rozpuszcza się ją w etanolu i zadaje eterowym roztworem chlorowodoru. Bezbarwny krystaliczny produkt ma temperaturę topnienia 167—168°C. Wydajność 2,3 g jest równa 48% teoretycznej.

Przykład IV. 1-/3-cyjano-4-bromofenoksy/-3-izopropylloaminopropanol-2. HCl. 7,02 g, 0,03 mola, 1-/3-cyjanofenoksy/-3-izopropylloaminopropanolu-2 rozpuszcza się w 50 ml 50% HBr i ogrzewa do temperatury 45°C. Następnie dodaje się powoli 3,4 g, 0,03 mola, 30% H_2O_2 , przy czym temperatura wzrasta do około 70°C. Po zakończeniu dodawania ogrzewa się jeszcze w ciągu godziny do temperatury 60°C, dodaje wody i alkalizuje za pomocą NaOH. Uzyskaną zasadę wytrząsa się z eterem, oddziela warstwę eterową, przemycza wodą, suszy za pomocą $MgSO_4$ i wreszcie oddestylowuje eter. Stałą pozostałość w ilości 2,8 g przekrystalizowuje się z octanu etylu, dodając eteru naftowego. Temperatura topnienia produktu wynosi 120—128°C. Zasadę rozpuszcza się w etanolu, zadaje eterowym roztworem chlorowodoru i odsąca wytrącającą się krystaliczną sól. Wydajność 3,9 g jest równa 37% teoretycznej. Temperatura topnienia 194—196°C.

Przykład V. 1-/2-cyjano-4-bromofenoksy/-3-izopropylloaminopropanol-2. HCl. 2,34 g, 0,01 mola, 1-/2-cyjanofenoksy/-3-izopropylloaminopropanolu-2 przerabia się analogicznie do przykładu IV. Wyodrębnioną zasadę w ilości 1,5 g o temperaturze topnienia 92—93°C przeprowadza się z etanolu eterowym roztworem chlorowodoru w chlorowodorek. Temperatura topnienia produktu wynosi 167—169°C, wydajność 1,5 g jest równa 43% teoretycznej.

Przykład VI. 1-/2-cyjano-3-metylofenoksy/-3-izopropylloaminopropanol-2. HCl. 33,9 g, 0,1 mola, 1-/2-cyjano-3-metylofenoksy/-3-izopropylloaminopropanolu-2 rozpuszcza się w 200 ml metanolu i 10 ml wody i uwodornia w temperaturze 60°C i pod ciśnieniem 5 atm nad chlorkiem palladowym. Po usunięciu katalizatora usuwa się rozpuszczalnik. Jako pozostałość otrzymuje się 1-/2-cyjano - 3-metylofenoksy/-3-izopropylloaminopropanol-2, który rozpuszcza się w małej ilości metanolu i zadaje eterowym roztworem chlorowodoru. Temperatura topnienia wytrąconego chlorowodoru wynosi 173—174°C.

Przykład VII. 1-/2-cyjano-4-chlorofenoksy/-3-izopropylloaminopropanol-2. HCl. 3,3 g, 0,01 mola, 1-N-acetylo-N-izopropylloamino-3-/2-cyjano-4-chlorofenoksy/-propanolu-2 gotuje się w 50 ml etanolu z dodatkiem 1,2 g KOH w ciągu godziny pod chłodnicą zwrotną. Po oddestylowaniu rozpuszczalnika łąguje się na ciepło pozostałość wodą i ekstrahuje eterem. Po oddzieleniu fazy eterowej przemycza się ją wodą i suszy nad $MgSO_4$. Uzyskaną po oddzieleniu $MgSO_4$ i zagęszczeniu roztworu pozostałość w ilości 2,2 g rozpuszcza się w etanolu i zadaje eterowym roztworem chlorowodoru. Wytrącająca się substancja krystaliczna topi się po ponownym przekrystalizowaniu z etanolu/eteru w temperaturze 166—167°C. Wydajność 1,4 g.

Przykład VIII. 1-/2-cyjano-4-chlorofenoksy/-3-izopropylloaminopropanol-2. HCl. 2 g N,N' -dwuizopropyllo-N -2-hydroksy-3-/2-cyjano-4-chlorofenoksy/-propylomocznika rozpuszcza się w 20 ml tetraliny i ogrzewa przepuszczając azot w ciągu 90 minut do temperatury 190—200°C. Po oziębieniu dodaje się 50 ml eteru i rozcieńczony kwas solny i wytrząsa. Po oddzieleniu kwaśnej fazy wodnej przemycza się ją eterem i alkalizuje NaOH. Wytrącającą się oleistą zasadę ekstrahuje się eterem i suszy fazę organiczną $MgSO_4$. Po oddzieleniu $MgSO_4$ i oddestylowaniu eteru rozpuszcza się pozostałość w etanolu i zadaje eterowym roztworem chlorowodoru. Wytrącającą się substancję krystaliczną przekrystalizowuje się z etanolu dodając eter. Wydajność 0,9 g, temperatura topnienia 164—166°C.

Przykład IX. 1-/2-chloro-4-aminofenoksy/-3-izopropylloaminopropanol-2. HCl. 3 g 1-/2-chloro-4-acetyloaminofenoksy/-izopropylloaminopropanolu-2 ogrzewa się w 30 ml etanolu z dodatkiem 0,8 g KOH w ciągu dwóch godzin do wrzenia pod chłodnicą zwrotną. Po oddestylowaniu rozpuszczalnika łąguje się pozostałość na ciepło wodą, ekstrahuje eterem, eterowy roztwór suszy nad $MgSO_4$ i wreszcie odsąca od $MgSO_4$. Po oddestylowaniu eteru rozpuszcza się pozostałość w ilości 1,9 g, w etanolu i dodaje eterowego roztworu chlorowodoru. Wytrącającą się substancję krystaliczną przekrystalizowuje się z etanolu dodając eteru. Czysta biała substancja ma w chromatogramie cienkowarstwowym tę samą wartość R_f , co związek opi-

sany w przykładzie XII. Temperatura topnienia wynosi 209—211°C.

Przykład X. 1-/2-metylo-5-aminofenoksy/-3-izopropylaminopropanol-2. HCl. 13,4 g, 0,05 mola, 1-/2-metylo-5-nitrofenoksy/-3-izopropylaminopropanolu-2 rozpuszcza się w 150 ml metanolu i uwodornia pod normalnym ciśnieniem na niklu Raneya w temperaturze pokojowej. Po oddzieleniu katalizatora oddestylowuje się rozpuszczalnik w próżni, oleistą pozostałość w ilości 8,6 g równej 72% wydajności teoretycznej rozpuszcza w małej ilości metanolu, zadaje eterowym roztworem chlorowodoru a wytrącający się krystaliczny chlorowodorek odsysa się. Zostaje on przekrystalizowany z metanolu z dodatkiem eteru. Otrzymuje się 10,7 g równe 68,5% wydajności teoretycznej 1-/2-metylo-5-aminofenoksy/-3 - izopropylaminopropanolu-2 o temperaturze topnienia 240—241°C.

Przykład XI. 1-/2-metylo-4-cyjanofenoksy/-3-izopropylaminopropanol-2. HCl. 26,4 g, 0,14 mola, 1,2-epoksy-3-/2-metylo-4-cyjanofenoksy/-propanu rozpuszcza się w 200 ml etanolu i po dodaniu 26,6 g, 0,45 mola, izopropylaminy pozostawia na kilka godzin w temperaturze pokojowej. Następnie ogrzewa się w ciągu 2 godzin do temperatury około 60°C, przez godzinę ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną i oddestylowuje rozpuszczalnik w próżni. Pozostałość łąguje się na ciepło rozcieńczonym kwasem solnym, dodaje eteru i wytrząsa. Fazę wodną oddziela się, alkalizuje ługiem sodowym i wyodrębnia wytrącającą się w postaci stałej zasadę. Przekrystalizowuje się ją z octanu etylu/eteru naftowego. Tak oczyszczoną zasadę rozpuszcza się w etanolu, zadaje eterowym roztworem chlorowodoru i otrzymuje 12,5 g chlorowodoru jako substancję krystaliczną. Temperatura topnienia wynosi 162—164°C.

Przykład XII. 1-/2-chloro-4-nitrofenoksy/-3-izopropylaminopropanol-2. 2 HCl. 7,25 g, 0,025 mola, 1-/2-chloro-4-nitrofenoksy/-3-izopropylaminopropanolu-2 rozpuszcza się w 100 ml metanolu i uwodornia pod normalnym ciśnieniem i w temperaturze pokojowej za pomocą wodoru w obecności niklu Raneya. Po oddzieleniu katalizatora oddestylowuje się rozpuszczalnik w próżni, pozostałość rozpuszcza w małej ilości metanolu, zadaje eterowym roztworem chlorowodoru i odsysa wytrącającą się substancję krystaliczną. Przekrystalizowuje się ją z metanolu/eteru i otrzymuje 4,5 g równe 51% wydajności teoretycznej dwuchlorowodoru o temperaturze topnienia 210—212°C.

Przykład XIII. 1-/3-metylo-4-aminofenoksy/-3-izopropylaminopropanol-2. 2 HCl. 6,7 g, 0,025 mola, 1-/3-metylo-4-nitrofenoksy/-3-izopropylaminopropanolu-2 rozpuszcza się w 70 ml etanolu i uwodornia w temperaturze pokojowej i pod ciśnieniem normalnym wodorem na niklu Raneya. Po usunięciu katalizatora oddestylowuje się w próżni rozpuszczalnik i przekrystalizowuje stałą pozostałość z octanu etylu/eteru naftowego. Krystaliczną zasadę odsysa się, rozpuszcza w małej

ilości metanolu, dodaje eterowego roztworu chlorowodoru i oddziela tworzące się kryształy. Po wysuszeniu otrzymuje się 4 g 1-/3-metylo-4-aminofenoksy/-3-izopropylaminopropanolu-2 o temperaturze topnienia 248—251°C.

Przykład XIV. 1-/2-metylo-5-cyjanofenoksy/-3-izopropylaminopropanol-2. HCl. 21,5 g, 0,114 mola, 1,2-epoksy-3-/2-metylo-5-cyjanofenoksy/-propanu rozpuszcza się w 200 ml metanolu i dodaje 23,6 g, 0,4 mola, izopropylaminy. Po jednogodzinym staniu w temperaturze pokojowej ogrzewa się w ciągu 2,5 godzin do wrzenia pod chłodnicą zwrotną. Po tym oddestylowuje się rozpuszczalnik w próżni i przekrystalizowuje stałą pozostałość z octanu etylu dodając eteru naftowego o temperaturze wrzenia 40°C. Bezbarwną krystaliczną zasadę rozpuszcza się w metanolu, dodaje eterowego roztworu chlorowodoru i otrzymuje po dodaniu eteru bezwodnego 12,5 g krystalicznego chlorowodoru o temperaturze topnienia 165—168°C.

Przykład XV. 1-/2-amino-4-chlorofenoksy/-3-izopropylaminopropanol-2. 2 HCl. 6,4 g 0,022 mola, 1-/2-nitro-4-chlorofenoksy/-3-izopropylaminopropanolu-2 rozpuszcza się w 100 ml metanolu i uwodornia na niklu Raneya pod ciśnieniem normalnym i w temperaturze pokojowej. Po usunięciu niklu Raneya oddestylowuje się metanol w próżni, pozostałość rozpuszcza w metanolu, zakwasza eterowym roztworem chlorowodoru i dodaje dodatkowo niewielką ilość eteru. Otrzymuje się 5,3 g dwuchlorowodoru o temperaturze topnienia 243—247°C.

Przykład XVI. 1-/2-cyano-3-metylofenoksy/-3-izopropylaminopropanol-2. HCl. Związek ten otrzymuje się przez reakcję 1,2-epoksy-3-/2-cyano-3-metylofenoksy-propanu z izopropylaminą w roztworze etanolowym. Temperatura topnienia chlorowodoru 173—176°C.

Przykład XVII. 1-/3-amino-4-metylofenoksy/-3-izopropylaminopropanol-2. HCl otrzymuje się przez uwodornienie 1-/3-nitro-4-metylofenoksy/-3-izopropylaminopropanolu-2 wodorem na niklu Raneya w etanolu. Temperatura topnienia dwuchlorowodoru 216—218°C.

Przykład XVIII. 1-/2-chloro-4-cyjanofenoksy/-3-izopropylaminopropanol-2. HCl otrzymuje się przez aminolizę 1,2-epoksy-3-/2-chloro-4-cyjanofenoksy-propanu z izopropylaminą. Temperatura topnienia chlorowodoru 134—136°C.

Przykład XIX. 1-/3-cyano-4-metylofenoksy/-3-izopropylaminopropanol-2. HCl otrzymuje się przez reakcję 1,2-epoksy-3-/3-cyano-4-metylofenoksy/-propanu z izopropylaminą w roztworze metanolowym. Temperatura topnienia chlorowodoru 160—162°C.

Przykład XX. 1-/2-metylo-4-cyjanofenoksy/-3-izopropylaminopropanol-2. HCl. 5,38 g, 0,02

mola, 1-/2-metylo-4-cyjanofenoksy/-3-bromopropanolu-2 ogrzewa się w 40 ml tetraliny z 7,2 g, 0,05 mola, N,N' -dwuizopropylomocznika w ciągu 35 minut do temperatury 190—195°C. Po ochłodzeniu ekstrahuje się kwasem solnym, oddziela fazę wodną, przemywa eterem i alkalizuje za pomocą NaOH. Wytrącają się składniki zasadowe jako olej, który rozpuszcza się w eterze. Po wysuszeniu nad $MgSO_4$ oddestylowuje się eter i przekrystalizowuje pozostałość z octanu etylu/eteru naftowego. Uzyskaną zasadę rozpuszcza się w etanolu, zadaje eterowym roztworem chlorowodoru i oddziela wytrącający się chlorowodorek. Wartość R_f w chromatogramie cienkowarstwowym oraz temperatura topnienia są identyczne z wartościami dla substancji opisanej w przykładzie XI.

Przykład XXI. 1-/3-cyano-4-metylofenoksy/-3-izopropylaminopropanol-2. HCl. 12,2 g, 0,05 mola, 1-/3-cyano-4-metylofenoksy/-3-aminopropanolu-2 rozpuszcza się w 50 ml dwumetyloformamidu i dodaje 125 ml czterowodofuranu i 8,4 g, 0,1 mola, sproszkowanego wodorowęglanu sodowego. Po dodaniu 6,2 g, 0,05 mola, bromku izopropylu ogrzewa się w ciągu 24 godzin pod chłodnicą zwrotną. Po odsączeniu części nieorganicznych oddestylowuje się mieszaninę rozpuszczalników w próżni, pozostałość rozpuszcza się w octanie etylu i zadaje eterem naftowym. Odsysa się składniki nieorganiczne i zadaje przesącz eterowym roztworem chlorowodoru. Chlorowodorek po oddzieleniu przekrystalizowuje się kilka razy w metanolu, dodając eteru. Wartość R_f w chromatogramie cienkowarstwowym jak i temperatura topnienia odpowiadają związkowi opisanemu w przykładzie XIX.

Przykład XXII. 1-/2-metylo-4-cyjanofenoksy/-3-izopropylaminopropanol-2. HCl. 7,4 g, 0,02 mola, chlorowodoru eteru czterowodoropiranylowego 1-/2-metylo-4-cyjanofenoksy/-3-izopropylaminopropanolu-2 ogrzewa się w 50 ml rozcieńczonego kwasu solnego w ciągu 20 minut. Po ochłodzeniu alkalizuje się za pomocą NaOH i rozpuszcza wytrącającą się oleistą zasadę w eterze. Oddzieloną fazę organiczną przemywa się wodą i suszy nad $MgSO_4$. Pozostałość po odparowaniu eteru w próżni przekrystalizowuje się z octanu etylu dodając eteru naftowego. Zasada wykazuje w chromatografii cienkowarstwowym tę samą wartość R_f i ma taką samą temperaturę topnienia, co substancja opisana w przykładzie XI.

Przykład XXIII. 1-/2-chloro-5-aminofenoksy/-3-izopropylaminopropanol-2. HCl. Analogicznie do przykładu XII uwodornia się katalitycznie 1-/2-chloro-5-nitrofenoksy/-3-izopropylaminopropanol-2. Temperatura topnienia dwuchlorowodoru wynosi 175—178°C.

Przykład XXIV. 1-/2,4-dwuchloro-3-aminofenoksy/-3-izopropylaminopropanol-2. HCl otrzymuje się analogicznie do przykładu XII z 1-/2,4-dwuchloro-3-nitrofenoksy/-3-izopropylaminopropanolu-2 przez redukcję katalityczną. Temperatura

topnienia dwuchlorowodoru wynosi 130—133°C.

Przykład XXV. 1-/2-amino-4-chlorofenoksy/-3-III-rzęd.-butyloaminopropanol-2. HCl otrzymuje się przez katalityczną redukcję 1-/2-nitro-4-chlorofenoksy/-3-III-rzęd.-butyloaminopropanolu-2 w metanolu analogicznie do przykładu XII. Temperatura topnienia dwuchlorowodoru wynosi 260—262°C.

Przykład XXVI. 1-/3-metylo-4-aminofenoksy/-3-izopropylaminopropanol-2. 2HCl. 2,64 g, 0,01 mola, 3-izopropyl-5-/3-metylo-4-aminofenoksymetylo/-oksazolidynonu ogrzewa się w mieszaninie 15 ml etanolu, 5 ml wody i 2,8 g, 0,05 mola, KOH, mieszając w ciągu 3 godzin pod chłodnicą zwrotną. Po oddestylowaniu etanolu odsysa się zestalającą się pozostałość i przemywa wodą. Suchą wykryształizowaną substancję rozpuszcza się w metanolu i zadaje eterowym roztworem chlorowodoru. Wytrącający się chlorowodorek przekrystalizowuje się. Wydajność 1,95 g równa 62,6% teoretycznej. Temperatura topnienia wynosi 245—248°C.

Przykład XXVII. 1-/2-cyano-3-metylofenoksy/-3-III-rzęd. butyloaminopropanol-2. HCl. Otrzymany z 17 g, 0,128 mola, 2-cyano-3-metylofenolu i 12,2 g, 0,132 mola, epichlorohydryny w 125 ml 1N NaOH 2,3-epoksy-1-/2-cyano-3-metylofenoksy/-propan jako ciemny, lepki olej w stanie surowym rozpuszcza się w 200 ml metanolu i dodaje 29 ml III-rzęd.-butyloaminy. Po dwugodzinnym wrzeniu pod chłodnicą zwrotną oddestylowuje się rozpuszczalnik w próżni i ekstrahuje brązową pozostałość rozcieńczonym HCl. Przesączony przez węgiel przezroczysty roztwór alkalizuje się NaOH, wytrącającą się zasadę ekstrahuje eterem i oddziela fazę organiczną. Przemywa się ją kilkakrotnie wodą i suszy nad $MgSO_4$. Po wysuszeniu do stałego ciężaru otrzymuje się 4,5 g alkalicznej pozostałości. Rozpuszcza się ją w małej ilości etanolu. Przez dodanie eterowego roztworu chlorowodoru wytrąca się chlorowodorek i oddziela jako substancję stałą. Przekrystalizowuje się go z acetonitrylu dodając eteru. Powtórne przekrystalizowanie z etanolu przy dodaniu eteru daje substancję czystą do analizy o temperaturze topnienia 178—180°C.

Przykład XXVIII. 1-/2-cyano-4-chlorofenoksy/-3-III-rzęd.-butyloaminopropanol-2. HCl. 5,7 g, 0,02 mola, 1-/2-cyjanofenoksy/-3-III-rzęd.-butyloaminopropanolu-2 wytworzonego analogicznie do produktu końcowego w przykładzie XXVII rozpuszcza się w 32 ml stężonego HCl. Mieszając wkrapla się w temperaturze 45°C 2,27 g 35% H_2O_2 tak, by temperatura nie przekraczała 65°C, a następnie utrzymuje się temperaturę 60°C w ciągu 30 minut. Mieszaninę zagęszcza się w próżni, uzyskując stałą pozostałość. Surowy chlorowodorek przekrystalizowuje się z etanolu dodając eteru. Wydajność 3 g, temperatura topnienia 180—182°C.

Przykład XXIX. 1-/2-metylo-4-cyjanofenoksy/-3-III-rzęd. butyloaminopropanol-2. HCl. 24 g

1-2-metylo-4-cyjanofenoksy/-2,3 - epoksypropanu poddaje się reakcji z 25 ml III rzęd.-butyloaminy w 150 ml etanolu. Po dwugodzinnym gotowaniu oddestylowuje się rozpuszczalnik w próżni i rozpuszcza pozostałość w rozcieńczonym HCl. Po ekstrakcji eterem alkalizuje się warstwę wodną NaOH i ekstrahuje wytrącającą się zasadę eterem. Roztwór eterowy przemywa się wodą, suszy nad $MgSO_4$ i wreszcie oddestylowuje eter. Pozostałość rozpuszcza się w 100 ml etanolu i zadaje eterowym roztworem HCl. Wytrącający się krystaliczny chlorowodorek oddziela się i przekrystalizowuje z metanolu dodając eteru. Otrzymuje się 17 g czystej substancji o temperaturze topnienia 230—231°C.

Przykład XXX. 1-2-cyano-4-chlorofenoksy/-2-hydroksy-3-II-rzęd. butyloamino-propan. HCl. 8,2 g, 0,029 mola, 1-2-cyjanofenoksy/-2-hydroksy-3-II-rzęd. butyloaminopropanu. HCl. rozpuszcza się w 35 ml stężonego HCl i ogrzewa do temperatury 45°C. Przy mieszaniu wkrapla się 3,75 g, 0,033 mola 30% H_2O_2 , tak aby temperatura nie przekroczyła 60°C. Po ustaniu egzotermicznej reakcji ogrzewa się jeszcze w przeciągu 30 minut do temperatury 60—65°C i zatacza w próżni. Pozostałość została się po wyługowaniu na ciepło eterem. Rozpuszcza się ją w małej ilości acetonitrylu, dodaje eteru i, po oddzieleniu kryształów chlorowodoru jeszcze raz przekrystalizowuje w podobny sposób. Wydajność: 2,7 g, temperatura topnienia 150—153°C.

Przykład XXXI. 1-2-cyano-3-metylofenoksy/-2-hydroksy-3-II-rzęd. butyloaminopropan. HCl. 29,4 g surowego 1-2-cyano-3-metylofenoksy/-2,3-epoksypropanu, 160 ml etanolu i 15 ml II-rzęd. butyloaminy gotuje się pod chłodnicą zwrotną w przeciągu 1,5 godziny. Po oddestylowaniu rozpuszczalnika pozostaje czarna, oleista masa, którą zakwasza się HCl i silnie miesza. Wodną fazę oczyszcza się od nierozpuszczalnych żywicowatych części przez odsączenie przez celit i węgiel aktywny po czym wytrząsa z eterem. Następnie alkalizuje się NaOH i rozpuszcza w eterze wydzieloną zasadę. Po wymyciu wodą i osuszeniu nad $MgSO_4$ odpędza się eter. Otrzymane 8,7 g surowej zasady rozpuszcza się w etanolu i zadaje eterowym roztworem chlorowodoru. Chlorowodorek otrzymuje się w postaci bezbarwnych kryształów, które przekrystalizowuje się z etanolu z dodatkiem eteru. Wydajność: 5,1 g, temperatura topnienia 136—138°C.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych 1-fenoksy-3-alkiloaminopropanoli-2 o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza rodnik alkilowy o 1—4 atomach węgla, korzystnie izopropylowy albo trzeciorzędowy-butylowy, R_1 atom wodoru albo chlorowca, niższy rodnik alkilowy, korzystnie metylowy, R_2 oznacza atom chlorowca, niższy rodnik alkilowy, korzystnie metylowy, lub grupę trójfluorometylo-

wą, a R_3 grupę cyjanową lub aminową, **znamienny tym**, że związek o wzorze ogólnym 2, w którym R_1 — R_3 mają wyżej podane znaczenie, a Z oznacza grupę o wzorze 3 lub grupę $-CHOH-CH_2-Hal$, przy czym Hal jest atomem chlorowca, poddaje się reakcji z aminopochodną o wzorze $Q-NH-R$, w którym R ma wyżej podane znaczenie, a Q oznacza grupę aminokarbonylową lub alkiloaminokarbonylową, której grupa alkilowa jest identyczna z R, albo związek o wzorze ogólnym 2 poddaje się reakcji z aminą o wzorze $R-NH_2$, w którym R ma wyżej podane znaczenie, albo alkilkuje się aminę pierwszorzędową o wzorze 4, w którym R_1 — R_3 posiadają wyżej podane znaczenie, na przykład przez reakcję z halogenkiem izopropylu albo drogą redukującą alkiłowania za pomocą wodoru i ketonu alifatycznego o najwyżej 4 atomach węgla, albo odszczepia się łatwo do odszczepienia grupę ochronną od związku o wzorze ogólnym 5, w którym R i R_1 — R_3 mają wyżej podane znaczenie, a G oznacza grupę ochronną łatwą do odszczepienia drogą redukcji lub hydrolizy, na przykład grupę acylową lub acetalową, albo odszczepia się drogą hydrolizy lub hydrogenolizy, grupę ochronną od aminy o wzorze 6, w którym R i R_1 — R_3 mają wyżej podane znaczenie, a Sch oznacza łatwo do odszczepienia grupę ochronną, na przykład grupę benzyłową lub acetylową, albo hydrolizuje się oksazolidynon o wzorze 7, w którym R i R_1 — R_3 mają wyżej podane znaczenie, albo poddaje się hydrolizie lub pirolizie pochodną mocznika o wzorze 8, w którym R i R_1 — R_3 mają wyżej podane znaczenie, a R_4 i R_5 , jednakowe albo różne, oznaczają atom wodoru lub rodnik alkilowy, aryloalkilowy lub aryłowy, po czym otrzymane związki o wzorze 1 przeprowadza się ewentualnie w fizjologicznie dopuszczalne sole addycyjne z kwasami.

2. Odmiana sposobu według zastrz. 1, **znamienna tym**, że w przypadku wytwarzania związków o wzorze 1, w którym R, R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie, a R_3 oznacza grupę aminową, redukuje się związek o wzorze ogólnym 9, w którym R, R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie, a A oznacza grupę dającą się zredukować do grupy aminowej, na przykład grupę nitrową, albo odszczepia się grupę Sch od związku o wzorze ogólnym 10, w którym R, R_1 , R_2 i Sch mają wyżej podane znaczenie, drogą hydrolizy lub hydrogenolizy, po czym otrzymane związki o wzorze 1 przeprowadza się ewentualnie w fizjologicznie dopuszczalne sole addycyjne z kwasami.

3. Odmiana sposobu według zastrz. 1, **znamienna tym**, że w przypadku wytwarzania związków o wzorze 1, w którym R_1 i/lub R_2 oznaczają atom chlorowca, a pozostałe podstawniki mają znaczenie podane w zastrz. 1, chlorowcuje się związek o wzorze ogólnym 11, w którym R i R_1 — R_3 mają wyżej podane znaczenie, a R_2 oznacza ponadto atom wodoru, przy czym co najmniej jeden z podstawników R_1 i R_2 musi oznaczać wodór, po czym otrzymane związki o wzorze 1 przeprowadza się ewentualnie w fizjologicznie dopuszczalne sole addycyjne z kwasami.

4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania 1-/2-cyjano-3-metylofenoksy/-3-izopropyloaminopropanolu-2 poddaje się reakcji 1,2-epoksy-3-/2-cyjano-3-metylofenoksy/-propan z izopropyloaminą i otrzymany związek przeprowadza ewentualnie w jego fizjologicznie dopuszczalne sole addycyjne z kwasami.

5. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania 1-/2-cyjano-3-metylofenoksy/-3-izopropyloaminopropanolu-2 uwodornia się 1-/2-cyjano-3-metylofenoksy/-2-hydrokso-3-N-izopropylo-N-benzylloaminopropanol-2 nad chlorkiem palladowym i otrzymany związek przeprowadza ewentualnie w jego fizjologicznie przyswajalne sole addycyjne z kwasami.

6. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania 1-/2-metylo-5-cyjanofenoksy/-3-izopropyloaminopropanolu-2 1,2-epoksy-3-/2-metylo-4-cyjanofenoksy/-propan poddaje się reakcji z izopropyloaminą i otrzymany związek przeprowadza ewentualnie w jego fizjologicznie przyswajalne sole addycyjne z kwasami.

7. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania 1-/2-metylo-5-aminofenoksy/-3-izopropyloaminopropanolu-2 i 1-/2-metylo-5-nitrofenoksy/-3-izopropyloaminopropanol-2 uwodornia się w obecności niklu Raney'a i otrzymany związek przeprowadza ewentualnie w jego fizjologicznie przyswajalne sole addycyjne z kwasami.

8. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania 1-/2-metylo-5-aminofenoksy/-3-izopropyloaminopropanolu-2 octan 1-izopropyloamino-3-/2-metylo-5-aminofenoksy/-2-propanolu redukuje się za pomocą LiAlH_4 i otrzymany związek przeprowadza ewentualnie w jego fizjologicznie przyswajalne sole addycyjne z kwasami.

9. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania 1-/3-cyjano-4-metylofenoksy/-3-izopropyloaminopropanolu-2 1,2-epoksy-3-/3-cyjano-4-metylofenoksy/-propan poddaje się reakcji z izopropyloaminą i otrzymany związek przeprowadza ewentualnie w jego fizjologicznie przyswajalne sole addycyjne z kwasami.

10. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania 1-/3-cyjano-4-metylofenoksy/-3-izopropyloaminopropanolu-2, 1-/3-cyjano-4-metylofenoksy/-3-aminopropanol-2 poddaje się reakcji z bromkiem propylu i otrzymany

związek przeprowadza ewentualnie w jego fizjologicznie przyswajalne sole addycyjne z kwasami.

11. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania 1-/2-chloro-4-aminofenoksy/-2-izopropyloaminopropanolu-2 1-/2-chloro-4-nitrofenoksy/-izopropyloaminopropanol-2 i uwodornia się wodorem w obecności niklu Raney'a i otrzymany związek przeprowadza ewentualnie w jego fizjologicznie przyswajalne sole addycyjne z kwasami.

12. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania 1-/2-chloro-4-aminofenoksy/-3-izopropyloaminopropanolu-2 ogrzewa się 1-izopropyloamino-3-/2-chloro-4-acetyloaminofenoksy/-propanol-2 z KOH pod chłodnicą zwrotną i otrzymany związek przeprowadza ewentualnie w jego fizjologicznie przyswajalne sole addycyjne z kwasami.

13. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania 1-/2-metylo-4-cyjanofenoksy/-3-izopropyloaminopropanolu-2 1,2-epoksy-3-/2-metylo-4-cyjanofenoksy/-propan poddaje się reakcji z izopropyloaminą i otrzymany związek przeprowadza ewentualnie w jego fizjologicznie przyswajalne sole addycyjne z kwasami.

14. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania 1-/2-metylo-4-cyjanofenoksy/-3-izopropyloaminopropanolu-2, 1-/2-metylo-4-cyjanofenoksy/-3-bromopropanol-2 ogrzewa się z N,N' -dwiizopropylomocznikiem i otrzymany związek przeprowadza ewentualnie w jego fizjologicznie przyswajalne sole addycyjne z kwasami.

15. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania 1-/2-metylo-4-cyjanofenoksy/-3-izopropyloaminopropanolu-2 chlorowodorek eteru czterowodoropiranylowego 1-/2-metylo-4-cyjanofenoksy/-3-izopropyloaminopropanolu-2 traktuje się NaOH i otrzymany związek przeprowadza ewentualnie w jego fizjologicznie przyswajalne sole addycyjne z kwasami.

16. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania 1-/2-amino-4-chlorofenoksy/-3-III-rzęd. butyloaminopropanolu-2 uwodornia się 1-/2-nitro-4-chlorofenoksy/-3-III-rzęd. butyloaminopropanol wodorem w obecności niklu Raney'a i otrzymany związek przeprowadza ewentualnie w jego fizjologicznie przyswajalne sole addycyjne z kwasami.

