

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

87015

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 11.02.70 (P. 174 449)

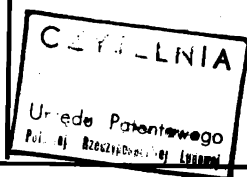
Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 01.09.75

Opis patentowy opublikowano: 15.12.1976

MKP C07c 93/06

Int. Cl². C07C 93/06



Twórca wynalazku: _____

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

Sposób wytwarzania pochodnych alkanoloaminy

Wynalazek dotyczy wytwarzania nowych pochodnych alkanoloaminy wykazujących zdolność blokowania β -adrenergicznych receptorów, w właściwościach leczniczych i zapobiegawczych w schorzeniach serca, takich jak angina pectoris i arytmia serca, nadciśnienie i phaeochromocytomia u ludzi.

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania pochodnych alkanoloaminy o ogólnym wzorze 1, w którym R^8 oznacza rodnik alkilowy, o nie więcej niż 3 atomach węgla, R^9 oznacza rodnik alkilowy lub hydroksyalkilowy o nie więcej niż 3 atomach węgla, R^2 oznacza rodnik acylowy o nie więcej niż 6 atomach węgla, lub rodnik karbamylowy lub karbazoilowy, lub rodnik alkilokarbamylowy lub alkenylokarbamylowy, każdy o nie więcej niż 7 atomach węgla, A oznacza rodnik alkilenowy o 1–5 atomach węgla, lub rodnik alkenylowy o 2–5 atomach węgla, n oznacza wartość liczbową 1 lub 2, a R^3 – ewentualnie różny, jeśli $n = 2$, oznacza atom wodoru lub chlorowca, rodnik nitrowy, hydroksylowy lub cyjanowy, rodnik alkilowy, alkenylowy, acylowy lub alkoksycarbonylowy, każdy o nie więcej niż 6 atomach węgla, rodnik cykloalkilowy o nie więcej niż 8 atomach węgla, rodnik tioalkilowy, alkoksylowy lub alkenyloksylowy, każdy o nie więcej niż 5 atomach węgla, rodnik aryłowy, aryloksylowy, aralkilowy lub aralkoksylowy, każdy o nie więcej niż 10 atomach węgla lub rodnik alkilowy o nie więcej niż 5 atomach węgla podstawiony jednym lub kilkoma rodnikami hydroksylowymi, alkoksylowymi o nie więcej niż 4 atomach węgla lub atomami chlorowca, oraz soli addycyjnych tych związków z kwasem.

Oczywiste jest, że wyżej określone pochodne alkanoloaminy dotyczą również wszystkich możliwych stereoizomerów i mieszanin tych związków.

Odpowiednim rodnikiem o symbolu R^8 jest rodnik alkilowy o nie więcej niż 3 atomach węgla, np. rodnik metylowy, a rodnikiem alkilowym lub hydroksyalkilowym o nie więcej niż 3 atomach węgla, oznaczonym symbolem R^9 , odpowiednim jest np. rodnik metylowy lub hydroksymetylowy.

Odpowiednim rodnikiem acylowym o symbolu R^2 jest rodnik alkanoilowy o nie więcej niż 6 atomach węgla, taki jak rodnik acetylowy lub propionylowy.

Odpowiednim rodnikiem alkilokarbamylowym lub alkenylokarbamylowym, oznaczonym symbolem R^2 jest taki rodnik, w którym część alkilowa lub alkenylowa zawiera nie więcej niż 6 atomów węgla, np. rodnik

metylotkarbamylowy, izopropylotkarbamylowy, n-butylokarbamylowy lub alilotkarbamylowy.

Odpowiednim rodnikiem oznaczonym symbolem A jest rodnik alkilenowy o 1–5 atomach węgla, taki jak rodnik metylenowy, etylenowy, etyldienowy, trójmetylenowy lub rodnik alkilenowy o 2–5 atomach węgla, np. rodnik winylenowy.

Odpowiednim chlorowcem o symbolu R^3 jest atom fluoru, chloru, bromu lub jodu.

Odpowiednim rodnikiem alkilowym o symbolu R^3 jest rodnik alkilowy o nie więcej niż 6 atomach węgla, np. rodnik metylowy, n-propylowy lub II-rzęd. butylowy.

Odpowiednim rodnikiem cykloalkilowym o symbolu R^3 jest rodnik cykloalkilowy o nie więcej niż 8 atomach węgla, np. rodnik cyklopropylowy, cyklobutylowy lub cyklopentylowy, a jako rodnik alkenylowy, o symbolu R^3 odpowiedni jest rodnik alkenylowy o nie więcej niż 6 atomach węgla, np. rodnik alilowy.

Odpowiednim rodnikiem tioalkilowym, alkoksylowym lub alkenoksylozym o symbolu R^3 jest rodnik tioalkilowy, alkoksylowy lub alkanyloksylowy, każdy o nie więcej niż 5 atomach węgla, np. rodnik tiometylowy, metoksylozy, izopropoksylozy lub aliloksylozy.

Odpowiednim rodnikiem arylozym lub aryloksylozym o symbolu R^3 jest rodnik arylozy lub aryloksylozy, każdy o nie więcej niż 10 atomach węgla, np. rodnik fenylowy lub fenoksylozy.

Odpowiednim rodnikiem aralkilowym lub aralkoksylozym o symbolu R^3 jest rodnik aralkilowy lub aralkoksylowy o nie więcej niż 10 atomach węgla, np. rodnik benzylowy, α -fenylo-etylowy, lub benzylotksylozy.

Odpowiednim rodnikiem hydroksyalkilowym, alkoksyalilowym lub halogenoalkilowym o symbolu R^3 jest np. rodnik alkilowy o nie więcej niż 5 atomach węgla podstawiony jedną lub kilkoma grupami hydroksylozymi lub rodnikami alkoksylozymi o nie więcej niż 4 atomach węgla lub atomami chlorowca, np. rodnik hydroksymetylowy, metoksymetylowy lub trójfluorometylowy.

Odpowiednim rodnikiem acylozym lub alkoksylkarbonylozym o symbolu R^3 jest rodnik acylozy lub alkoksylkarbonylozy, każdy o nie więcej niż 6 atomach węgla, np. rodnik acetylowy, propionylowy, metoksykarbonylozy lub etoksykarbonylozy.

Pochodne alkanoloaminy wytworzone sposobem według wynalazku w postaci wolnej zasady mogą być przetworzone w znany sposób na addycyjne sole z kwasami. Odpowiednimi solami addycyjnymi pochodnych alkanoloaminy z kwasem są sole z kwasami nieorganicznymi, np. chlorowodorki, bromowodorki, fosforany, siarczany lub sole z kwasami organicznymi, np. szczawiany, mleczańy, winiany, octany, salicylańy, cytryniańy, benzoesany, β -naftoesany, adypiniańy lub 1,1-metyleno-dwu-/2-hydroksy-3-naftoesany/ oraz sole kwasowych żywic syntetycznych, np. sulfonowanych żywic polistyrenowych, takich jak Zeokarb 225.

Korzystną grupę pochodnych alkanoloaminy otrzymanych sposobem według wynalazku stanowią związki o ogólnym wzorze 2, w którym R^2 , R^3 , R^8 , R^9 , i A mają wyżej podane znaczenie i addycyjne sole tych związków z kwasami. Z grupy tych związków szczególnie wyróżniają się związki o wzorze 2, w którym R^8 i R^9 oznaczają rodniki metylowe, R^2 oznacza rodnik karbamylowy lub alilotkarbamylowy, w którym rodnik alkilowy zawiera nie więcej niż 3 atomy węgla, A oznacza rodnik metylenowy, a R^3 oznacza atom wodoru, atom chlorowca, rodnik alkilowy, alkenylowy lub alkoksylowy, każdy o nie więcej niż 4 atomach węgla, albo związki o ogólnym wzorze 2, w którym R^8 i R^9 mają wyżej podane znaczenie, R^2 oznacza rodnik acetylowy lub karbamylowy, A oznacza rodnik etylenowy lub winylenowy, a R^3 oznacza rodnik alkoksylowy o nie więcej niż 4 atomach węgla, oraz addycyjne sole tych związków z kwasem.

Specyficzne pochodne alkanoloaminy wytwarzane sposobem według wynalazku są opisane w podanych przykładach, przy czym szczególnie aktywnymi są:

- 1-p-karbamylometylofenoksy-3-izopropylotamino-2-propanol,
- 1-p-/N-izopropylotkarbamylometylo/-fenoksy-3-izopropylotamino-2-propanol,
- 1-/2-bromo-4-karbamylometylofenoksy/-3-izopropylotamino-2-propanol,
- 1-m-karbamylometylofenoksy-3-izopropylotamino-2-propanol,
- 1-/2-alilo-4-karbamylometylofenoksy/-3-izopropylotamino-2-propanol,
- 1-/4-karbamylometylo-2-metoksyfenoksy/-3-izopropylotamino-2-propanol,
- 1-p-/N-metylotkarbamylometylo/-fenoksy-3-izopropylotamino-2-propanol,
- 1-/4-karbamylometylo-2-jodofenoksy/-3-izopropylotamino-2-propanol,
- 1-/4-karbamylometylo-2-metylofenoksy/-3-izopropylotamino-2-propanol,
- 1-/4-karbamylometylo-2-n-propylotfenoksy/-3-izopropylotamino-2-propanol,
- 1-/4-karbamylometylo-2-II-rzęd. butylotfenoksy/-3-izopropylotamino-2-propanol,
- 1-/4-N-metylotkarbamylometylo/-2-n-propylotfenoksy/-3-izopropylotamino-2-propanol,
- 1-/2-alilo-4-N-metylotkarbamylometylofenoksy/-3-izopropylotamino-2-propanol,

1-/4-karbamylometylo-2,5-dwumetylofenoksy/-3-izopropyloamino-2-propanol,
1-/4- β -karbamiloetylo-2-metoksyfenoksy/-3-izopropyloamino-2-propanol,
1-[2-metoksy-4-/3-ketobutylo/-fenoksy]-3-izopropyloamino-2-propanol,
1-/4- β -karbamylowinylo-2-metoksyfenoksy/-3-izopropyloamino-2-propanol,
oraz addycyjne sole tych związków z kwasami.

Sposób według wynalazku wytwarzania pochodnych alkanoloaminy o wyżej wymienionym wzorze 1, w którym wszystkie symbole mają wyżej podane znaczenie, polega na tym, że związek o ogólnym wzorze 3, w którym R^2 , R^3 , A i n mają wyżej podane znaczenie, lub addycyjną sól tego związku z kwasem, poddaje się reakcji w warunkach redukcyjnych ze związkiem karbonylowym o ogólnym wzorze R^8COR^9 , w którym R^8 i R^9 mają wyżej podane znaczenie.

Odpowiednie warunki redukcyjne daje obecność wodoru i katalizator uwodorniania, np. pallad lub platyna, w środowisku obojętnego rozcieńczalnika lub rozpuszczalnika, np. wody, etanolu lub nadmiaru związku karbonylowego, użytego jako związek wyjściowy lub ich mieszaniny, lub obecność borowodoru metalu alkalicznego, np. borowodoru sodu, w środowisku obojętnego rozcieńczalnika lub rozpuszczalnika, np. wody, etanolu, metanolu lub nadmiaru związku karbonylowego, użytego jako związek wyjściowy, lub ich mieszaniny. Jest zrozumiałe, że jeśli w związku wyjściowym o wzorze 3 podstawnik R^3 oznacza atom chlorowca lub rodnik alkenylowy, nitrowy, tioalkilowy, alkenyloksylowy, aralkoksyloxy, acylowy lub cyjanowy, to nie należy stosować procesu katalitycznego uwodornienia w celu uchronienia takiego podstawnika przed redukcją.

Pochodną aminową stosowaną jako związek wyjściowy można otrzymać przez poddanie reakcji odpowiedniego związku epoksydowego lub halogenohydryny z amoniakiem.

Pochodne alkanoloaminy i ich sole addycyjne z kwasem wykazują dużą aktywność w leczeniu i zapobieganiu chorobom serca. Niektóre z tych związków wykazują zdolność selektywnego blokowania adrenergicznych β -receptorów, przy czym stopień selektywnego blokowania jest większy w stosunku do β -receptorów serca, niż do obwodowych naczyń krwionośnych i mięśnia oskrzelowego. Tak więc można dobrać taką dawkę związku, która będzie wykazywała działanie blokujące wpływu katecholaminy, np. izoprenaliny, na inotropową i chronotropową czynność serca, ale nie będzie blokować rozluźniającego działania izoprenaliny na gładką mięśniówkę tchawicy lub wywołanego przez nią rozszerzenia naczyń obwodowych. Ze względu na powyższe selektywne własności związki według wynalazku mogą być stosowane łącznie ze znanymi sympatomimetykami rozszerzającymi gładką tchawicy, takimi jak izoprenalina, orciprenalina, adrenalina lub efedryna w leczeniu astmy lub innych schorzeń dróg oddechowych. O ile selektywne związki hamują niepożądany efekt pobudzający związków rozszerzających mięśniówkę gładką oskrzeli na serce, to jednak nie przeciwdziałają żądanym terapeutycznym efektom związków rozszerzających oskrzela.

Znane są liczne związki wykazujące zdolność blokowania adrenergicznych β -receptorów, spośród których wiele przedstawia pochodne 1-aryloksy-3-amino-2-propanolu, a zwłaszcza zawierające rodnik 1-aryloksylowy z podstawnikiem acyloaminowym. Jest pożądanym, aczkolwiek nie stanowi to zasadniczego warunku, aby związek wykazujący zdolność blokowania β -adrenergicznych receptorów, w klinicznym zastosowaniu nie posiadał jakiegokolwiek czynności sympatomimetycznej.

Jednym ze związków najbardziej poznanym w badaniach klinicznych jest propanol, czyli 1-izopropyloamino-3-naftyloksy-1-/2-propanol, opisany w brytyjskim opisie patentowym nr 994 918; związek ten nie wykazuje żadnej aktywności sympatomimetycznej. Jednakże poza wymienionym związkiem dotychczas nie są znane żadne związki wykazujące zdolność blokowania adrenergicznych receptorów, które nie wykazywałyby jednocześnie wewnętrznej aktywności sympatomimetycznej. Natomiast znaczną aktywnością sympatomimetyczną, przy równoczesnym selektywnym działaniu blokującym β -adrenergiczne receptory, charakteryzują się practolol, czyli 1-/4-acetamido-fenoksy/-3-izopropyloamina-2-propanol, wymieniony w brytyjskim opisie patentowym nr 1078852;

Obecnie stwierdzono, że niektóre związki wytwarzane sposobem według wynalazku a zwłaszcza 1-p-karbamylometylofenoksy-3-izopropyloamino-2-propanol i 1-/4- β -karbamiloetylo-2-metoksyfenoksy/-3-izopropyloamino-2-propanol, wykazują selektywną zdolność blokowania β -adrenergicznych receptorów, jak wykazano przez hamowanie częstoskurczu wywołanego u kota izoprenalina i usunięcie u kota antagonistycznego działania wobec efektu rozszerzającego naczynia wywołanego izoprenalina, a także zniwelowanie efektu izoprenaliny na histaminowy skurcz oskrzeli u morskich świnek, wykazują pewne związki według wynalazku, a zwłaszcza 1-p-karbamiloetylofenoksy-3-izopropyloamino-2-propanol i 1-/4- β -karbamiloetylo-2-metoksyfenoksy/-3-izopropyloamino-2-propanol.

Związki według wynalazku nie mają jednak działania sympatomimetycznego, co wykazano nie powodowaniem przez te związki wzmożenia rytmu serca szczurów, uprzednio poddanych działaniu pochodnej rozerpiny, takiej jak syrotingopina, u których katechoalaminy ulegają w tych warunkach wyniszczeniu.

Pochodne alkanoloaminy wytwarzane sposobem według wynalazku korzystnie stosuje się u ludzi doustnie w dawkach dziennych 20–600 mg, w odstępach 6–8 godzinnych lub dożylnie w dawce 1–20 mg. W preparatach doustnych korzystną postacią leku są tabletki lub kapsułki zawierające 10–100 mg, korzystnie 10–40 mg substancji czynnej. Zastrzyki dożylne podaje się korzystnie w sterylnych roztworach wodnych o stężeniu 0,05–1%, zwłaszcza 0,1% substancji czynnej.

Podane przykłady wyjaśniają wynalazek, nie ograniczając jego zakresu.

Przykład I. Do roztworu 1,2 g 1-p-karbamylometylofenoksy-3-aminopropanolu-2 w 50 ml acetonu dodaje się jako katalizator 0,5 g 5% palladu osadzonego na węglu i wytrząsa w atmosferze wodoru aż do zaabsorbowania wodoru w równoważnej ilości molowej, po czym mieszaninę przesącza się. Osad poddaje się dwukrotnej ekstrakcji w temperaturze wrzenia octanem etylu w porcjach po 100 ml. Połączone ekstrakty odparowuje się do suchości, otrzymując jako pozostałość 1-p-karbamylometylofenoksy-3-izopropylamipropanol-2 o temperaturze topnienia 146–148°C.

1-p-karbamylometylofenoksy-3-aminopropanol-2, użyty jako związek wyjściowy, wytwarza się w sposób następujący: roztwór 1 g 1-p-karbamylometylofenoksy-2,3-epoksypropanu w 50 ml metanolu nasycy się w ciągu 1 godziny gazowym amoniakiem, po czym otrzymany roztwór utrzymuje się w temperaturze pokojowej w ciągu 72 godzin, następnie odparowuje się do suchości. Jako pozostałość otrzymuje się 1-p-karbamylometylofenoksy-3-aminopropanol-2 w postaci krystalicznej, stosowany do dalszej reakcji bez oczyszczania.

Przykład II. W sposób, jak opisano w przykładzie I, stosując jako związek wyjściowy odpowiedni 1-fenoksy-3-aminopropanol-2, otrzymuje się związki o ogólnym wzorze 4, 5 i 6, w których znaczenie symboli R^3 , R^{10} , A, położenie grupy H_2NCOCH_2 – w stosunku do innych podstawników przy pierścieniu benzenowym oraz temperaturę topnienia otrzymanych związków podano w tablicach I, II i III.

Tablica I

Związek o wzorze 4

R^{10}	R^3	Temperatura topnienia °C
H	metoksyłowy	118–120
H	metryłowy	126–127
H	n-propyłowy	116–117
H	II-rzęd. butyłowy	wodoroszczawian
		124–130
H	fluorowy	97–100
metryłowy	H	87–89
metryłowy	n-propyłowy	125–127
izopropyłowy	H	132–134
n-butyłowy	H	115–117
aminowy	H	92–93

Tablica II

Związek o wzorze 5

A	R^3	Temperatura topnienia °C
$-CH_2CH_2-$	H	102–104
$-CH_2CH_2-$	metoksyłowy	108–109
$-CH/CH_3/-$	H	101–104
$-CH_2CH_2CH_2-$	H	85–87

T a b l i c a III

Związek o wzorze 6

Pozycja podstawnika H_2NCOCH_2-	Inne podstawniki w pierścieniu benzenowym	Temperatura topnienia °C
2-	—	146–148 wodoroszczawian
3-	—	82– 84
4-	3-metylowy	132–134
4-	2,3-dwumetylowy	213–215 wodoroszczawian
4-	2,5-dwumetylowy	111–113

Przykład III. Do mieszaniny 1 g 1-p-karbamylometylofenoksy-3-aminopropanolu-2, 15 ml acetonu i 15 ml wody, mieszając dodaje się w ciągu 10 minut 0,3 g borowodorku sodu, następnie usuwa się aceton przez odparowanie pod zmniejszonym ciśnieniem i pozostałą zawiesinę wodną poddaje się ekstrakcji 50 ml chloroformu.

Ekstrakt chloroformowy suszy się i odparowuje do suchości. Pozostałość krystalizuje się z octanu etylu, otrzymując 1-p-karbamylometylofenoksy-3-izopropylamino-2-propanol o temperaturze topnienia 146–148°C.

Powyższy proces powtarza się, stosując jako związek wyjściowy odpowiednią pochodną 1-fenoksy-3-amino-propanolu-2 i otrzymuje się związek o ogólnym wzorze 7 i 8, w których znaczenie symboli R^2 , R^3 , R^{10} , i A oraz temperaturę topnienia otrzymanych związków podano w tablicach IV i V.

T a b l i c a IV

Związek o wzorze 7

R^{10}	R^3	Temperatura topnienia °C
H	allilowy	wodoroszczawian 101–102
H	chlorowy	101–102
H	bromowy	105–107
H	jodowy	126–128
metylowy	allilowy	106–108
allilowy	H	112–114
allilowy	allilowy	94– 96

T a b l i c a V

Związek o wzorze 8

R^2	A	R^3	Temperatura topnienia °C
H_2NCO-	$-CH_2CH_2-$	bromowy	102–104'
H_2NCO-	$-CH_2CH_2-$	nitrowy	130–132
H_2NCO-	$-CH_2CH_2-$	allilowy	93– 95

$/CH_3/_{1/2} CHNHCO-$	$-CH_2 CH_2-$	nitrowy	108-110
$H_2 NCO-$	$-CH_2 CH_2 CH_2-$	bromowy	69- 71
$H_2 NCO-$	$-CH_2 CH_2 CH_2-$	allilowy	78- 80
$H_2 NCO-$	$-CH=CH-$	H	135-137
$H_2 NCO-$	$-CH=CH-$	metoksylowy	138-140
$/CH_3/_{1/2} CHNHCO-$	$-CH=CH-$	metoksylowy	123-125
$CH_3 CO-$	$-CH_2 CH_2-$	metoksylowy	71- 72

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania pochodnych alkanoloaminy o ogólnym wzorze 1, w którym R^8 oznacza rodnik alkilowy o nie więcej niż 3 atomach węgla, R^9 oznacza rodnik alkilowy lub hydroksyalkilowy o nie więcej niż 3 atomach węgla, R^2 oznacza rodnik acylowy o nie więcej niż 6 atomach węgla, rodnik karbamylowy lub karbazoilowy, lub rodnik alkilokarbamylowy lub alkenylokarbamylowy każdy o nie więcej niż 7 atomach węgla, A oznacza rodnik alkilowy o 1-5 atomach węgla lub rodnik alkenylowy o 2-5 atomach węgla, n oznacza wartość liczbową 1 lub 2, a R^3 są ewentualnie różne, jeśli $n = 2$ i oznaczają atom wodoru lub chlorowca, rodnik nitrowy, hydroksylowy lub cyjanowy, rodnik alkilowy, alkenylowy, acylowy lub alkoksylkarbonylowy, każdy o nie więcej niż 6 atomach węgla, rodnik cykloalkilowy o nie więcej niż 8 atomach węgla, rodnik tioalkilowy, alkoksylowy lub alkenyloksylowy, każdy o nie więcej niż 5 atomach węgla, rodnik aryłowy, aryloksylowy, aralkilowy lub aralkoksylowy, każdy o nie więcej niż 10 atomach węgla, lub rodnik alkilowy o nie więcej niż 5 atomach węgla, podstawiony jednym lub kilkoma rodnikami hydroksylowymi, alkoksylowymi o nie więcej niż 4 atomach węgla lub atomami chlorowca, oraz soli addycyjnych tych związków z kwasem, z n a m i e n n y t y m, że związek o ogólnym wzorze 3, w którym R^2 , R^3 , A i n mają wyżej podane znaczenie, lub addycyjną sól tego związku z kwasem, poddaje się reakcji w warunkach redukcyjnych ze związkiem karbonylowym o ogólnym wzorze $R^8 COR^9$, w którym R^8 i R^9 mają wyżej podane znaczenie, a następnie pochodną alkanoloaminy w postaci wolnej zasady ewentualnie poddaje się reakcji z kwasem w celu uzyskania jej soli addycyjnej z kwasem.

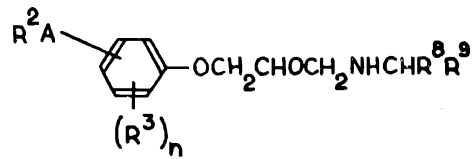
2. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że reakcję prowadzi się w obecności wodoru i katalizatora uwodorniania.

3. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że reakcję prowadzi się w obecności borowodorku metalu alkalicznego.

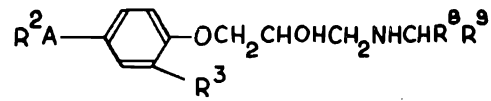
4. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że jako związek o wzorze $R^8 COR^9$ stosuje się aceton.

5. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że związek o ogólnym wzorze 10, w którym R^3 oznacza atom wodoru lub chlorowca lub rodnik alkilenowy, alkenylowy lub alkoksylowy, każdy o nie więcej niż 4 atomach węgla, a R^{10} oznacza atom wodoru lub rodnik alkilowy o nie więcej niż 3 atomach węgla poddaje się reakcji w warunkach redukcyjnych z acetonem.

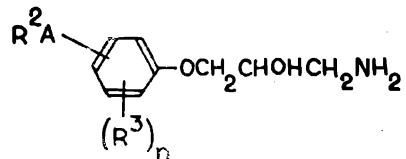
6. Sposób według zastrz. 5, z n a m i e n n y t y m, że w przypadku wytwarzania 1-p-karbamylometylofenoksy-3-izopropylamino-2-propanolu oraz addycyjnej soli tego związku z kwasem, 1-p-karbamylometylofenoksy-3-amino-2-propanol poddaje się reakcji z acetonem w warunkach redukcyjnych przy użyciu wodoru w obecności palladu lub platyny jako katalizatora lub przy użyciu borowodorku sodu, a następnie otrzymany związek w postaci wolnej zasady ewentualnie poddaje się reakcji z kwasem w celu uzyskania jego soli addycyjnej z kwasem.



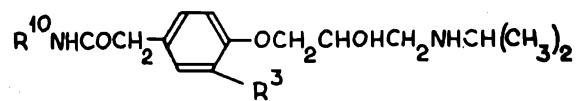
WZÓR 1



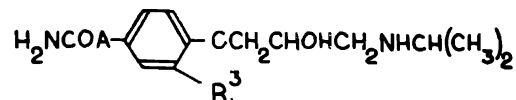
WZÓR 2



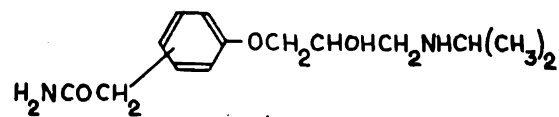
WZÓR 3



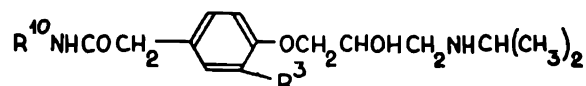
WZÓR 4



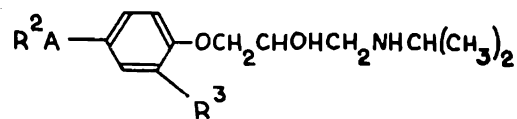
WZÓR 5



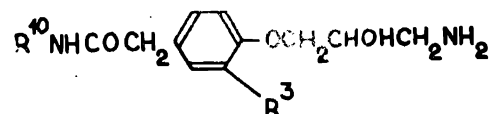
WZÓR 6



WZÓR 7



WZÓR 8



WZÓR 9