



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 17.12.73 (P. 182405)

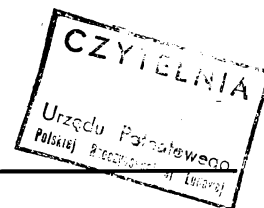
Pierwszeństwo: 08.09.73 dla zastrz. nr 7-12
Republika Federalna
Niemiec
02.11.73 dla zastrz. nr 1-6
Republika Federalna
Niemiec

Zgłoszenie ogłoszono: 01.09.75

Opis patentowy opublikowano: 30.08.1978

MKP C07c 91/40

Int. Cl.² C07C 91/40



Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Dr. Karl Thomae GmbH, Biberach
(Republika Federalna Niemiec)

Sposób wytwarzania nowych aminofenyloetanolamin

1
Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych aminofenyloetanolamin o wzorze ogólnym 1, w którym R₁ oznacza atom wodoru, fluoru, chloru, bromu, jodu lub grupę cyjanową, R₂ oznacza atom fluoru, prostą lub rozgałęzioną grupę alkilową o 1—5 atomach węgla, grupę hydroksyalkilową, aminoalkilową, dwualkiloaminoalkilową, trójfluorometylową, alkoksylową, nitrową, cyjanową, karboksylową, karbalkoksylową lub karbamylową, a R₃ i R₄ są takie same lub różne i oznaczają atomy wodoru, prostą lub rozgałęzioną grupę alkilową o 1—6 atomach węgla, grupę hydroksyalkilową, cykloalkilową, cykloalkiloalkilową, alkenyloową, alkinyloową lub ewentualnie podstawioną grupę aralkilową.

Związki o wzorze ogólnym 1 posiadają wartościowe właściwości farmakologiczne, oprócz działania znieczulającego, zwalniającego skurcz macicy i przeciwskurczowego działania na poprzecznie prążkowane umięśnienie, wykazują one zwłaszcza działanie β_2 -mimetyczne i/lub β_1 -blokujące, przy czym w zależności od podstawników na pierwszy plan wysuwa się jedno lub drugie działanie. D(+)—związki wykazują w szczególności selektywne działanie na β_1 -receptory, a 1(—)—związki posiadają wybitne działanie na β_2 -receptory.

Niektóre związki o podobnej budowie znane są z brytyjskich opisów patentowych nr nr 11 99 330 i 1 180 890, opisów patentowych RFN nr nr 154 3928, 1193 416 oraz ze szwajcarskiego opisu patentowego nr 513 113.

Związki o wzorze 1 wykazują odmienne właściwości farmakologiczne, a mianowicie oprócz działania analgetycznego, zwalniającego skurcz macicy i przeciwskurczowego

2
działania na poprzecznie prążkowane umięśnienie, związki te wykazują w szczególności działanie β_2 -mimetyczne i/lub β_1 -blokujące, przy czym w zależności od ich podstawienia wysuwa się na plan pierwszy jedno lub drugie działanie.

5 Działanie farmakologiczne związków omówionych w cytowanej literaturze patentowej przedstawia się następująco:

W opisie patentowym RFN nr 1 543 928 opisane są 4-amino-3,5-dwubromo i 4-amino-3-bromo-5-chloro-fenyloetanolaminy, wykazujące w szczególności właściwości analgetyczne.

10 W opisie patentowym RFN nr 1 793 416 opisany jest sposób wytwarzania 1-(4-amino-3,5-dwuchlorofenylo)-2-III-rzęd.butyloaminoetanolu, wykazującego w szczególności właściwości broncholityczne.

15 Szwajcarski opis patentowy nr 513 113 opisuje dalsze sposoby wytwarzania znanych z wyżej wymienionego niemieckiego opisu patentowego 4-amino-3,5-dwuchlorowco-fenylo-etanolamin. Otrzymywane związki odznaczają się działaniem analgetycznym, broncholitycznym, uspokajającym, przeciwgorączkowym i łagodzącym kaszel, w zależności od występujących podstawników.

20 Wzór ogólny podany w brytyjskim opisie patentowym nr 1 199 330 obejmuje między innymi wprawdzie również 4-amino-monochlorowco-fenyloetanolaminę, ale jako najbardziej zbliżony związek zaledwie opisany jest w przykładzie 12 1-(3-amino-4-bromofenylo)-2-cyklopropyloaminoetanól. Związki z tego patentu wykazują działanie hamujące monoamino-oksydazę i działanie na centralny układ nerwowy.

Brytyjski opis patentowy nr 1 180 890 omawia między innymi 4-amino-3-chloro i 4-amino-3-bromofenilo-etanoloamine, wykazującą w szczególności działanie analgetyczne.

Według wynalazku nowe związki wytwarza się przez reakcję związku o wzorze ogólnym 2, w którym R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie, a Z oznacza atom chloru, bromu lub jodu albo grupę p-toluenosulfonyloksylową, z aminą o wzorze ogólnym 3, w którym R_3 i R_4 mają wyżej podane znaczenie. Reakcję prowadzi się skutecznie w rozpuszczalniku, takim jak metanol, etanol, chloroform, czterochlorek węgla, dioksan lub w nadmiarze stosowanej aminy o wzorze ogólnym 3, zwłaszcza w temperaturze 0–100°C. Reakcja jednak może zachodzić i bez rozpuszczalnika.

Otrzymywane sposobem według wynalazku związki o wzorze ogólnym 1 można ewentualnie rozdzielać na ich optycznie czynne antypody za pomocą rozszczepienia racematu.

Rozszczepienie racematu d,l-związku o wzorze ogólnym 1 zachodzi zwłaszcza za pomocą frakcjonowanej krystalizacji mieszaniny jego diastereomerycznych soli z optycznie czynnym kwasem, np. z kwasem D(–)-winowym, L(+)-winowym, dwubenzoiło-D-winowym, dwubenzoiło-L-winowym, (+)-kamforo-10-sulfonowym, L(–)-jabłkowym, L(+)-migdałowym, d- α -bromo-kamforo- π -sulfonowym lub 1-chinowym. Rozszczepienie racematu można prowadzić również za pomocą chromatografii kolumnowej na optycznie czynnym nośniku, np. acetylcelulozie.

Jeżeli w otrzymanym sposobem według wynalazku związku o wzorze ogólnym 1 R_2 oznacza grupę cyjanową, wówczas można go przeprowadzić w odpowiedni związek karbamylowy i/lub związek karbamylowy albo karbalkoksyłowy przeprowadzić za pomocą hydrolizy w odpowiedni związek karboksylowy o wzorze ogólnym 1.

Otrzymane związki o wzorze ogólnym 1 można ewentualnie przeprowadzić z nieorganicznymi lub organicznymi kwasami w ich fizjologicznie dopuszczalne sole addycyjne z 1, 2 lub 3 równoważnikami odpowiedniego kwasu. Odpowiednimi kwasami są np. kwas solny, bromowodorowy, siarkowy, fosforowy, mlekowy, cytrynowy, winowy, maleinowy lub fumarowy.

Stosowane jako produkty wyjściowe związki otrzymuje się znanymi z literatury metodami.

Stosowany więc jako produkt wyjściowy związek o wzorze ogólnym 2, otrzymuje się np. przez reakcję odpowiedniego glikolu feniloetylenowego z chlorkiem kwasu p-toluenosulfonowego w obecności pirydyny lub przez redukcję odpowiedniego halogenku aminofeniloacylowego borowodorciem sodowym.

Stosowane jako produkty wyjściowe związki o wzorze ogólnym 2 nie w każdym przypadku trzeba otrzymywać w stanie czystym, można je również stosować w postaci produktu surowego.

Jak już wyżej wspomniano, nowe związki o wzorze ogólnym 1 wykazują wartościowe właściwości farmakologiczne, w szczególności działanie β_2 -mimetyczne i/lub β_1 -blokujące, przy czym w zależności od ich podstawienia występuje przede wszystkim jedno lub drugie działanie. D(+)–związki wykazują w szczególności selektywne działanie na β_1 -receptory, a 1(–)–związki wykazują szczególne działanie na β_2 -receptory. Na przykład, następujące substancje poddano badaniom na działanie na β_2 -receptory:

A = chlorowodorek 1-(4'-amino-3'-bromo-5'-fluorofenilo)-2-III-rzęd.butyloaminoetanolu,

B = chlorowodorek 1-(4'-amino-3'-chloro-5'-fluorofenilo)-2-cyklopropyloaminoetanolu,

C = chlorowodorek 1-(4'-amino-3'-chloro-5'-fluorofenilo)-2-III-rzęd.butyloaminoetanolu,

D = chlorowodorek 1-(4'-amino-3'-fluorofenilo)-2-III-rzęd.butyloaminoetanolu,

E = bromowodorek 1-(4'-amino-3'-trójfluorometylofenilo)-2-III-rzęd.pentyloaminoetanolu,

F = chlorowodorek 1-(4'-amino-3'-chloro-5'-trójfluorometylofenilo)-2-III-rzęd.butyloaminoetanolu,

G = chlorowodorek 1-(4'-amino-3'-chloro-5'-trójfluorometylofenilo)-2-III-cyklobutyloaminoetanolu,

H = 1-(4'-amino-3'-chloro-5'-cyjanofenilo)-2-III-rzęd.-butyloaminoetanolu,

I = chlorowodorek 1-(4'-amino-3'-bromo-5'-cyjanofenilo)-2-III-rzęd.butyloaminoetanolu,

J = chlorowodorek 1-(4'-amino-3'-bromo-5'-fluorofenilo)-2-cyklobutyloaminoetanolu,

K = chlorowodorek 1-(4'-amino-3'-fluoro-5'-jodofenilo)-2-cyklopropyloaminoetanolu,

L = chlorowodorek 1-(4'-amino-3'-fluoro-5'-cyjanofenilo)-2-izopropyloaminoetanolu,

M = chlorowodorek 1-(4'-amino-3'-fluoro-5'-cyjanofenilo)-2-III-rzęd.butyloaminoetanolu,

N = bromowodorek 1-(4'-amino-3'-cyjanofenilo)-2-cyklobutyloaminoetanolu,

O = 1-(4'-amino-3'-cyjano-fenilo)-2-III-rzęd.-pentyloaminoetanolu,

P = chlorowodorek 1-(4'-amino-3'-chloro-5'-cyjanofenilo)-2-propyloaminoetanolu,

Q = chlorowodorek 1-(4'-amino-3'-chloro-5'-cyjanofenilo)-2-III-rzęd.butyloaminoetanolu,

R = chlorowodorek 1-(4'-amino-3'-chloro-5'-cyjanofenilo)-2-(hydroksy-III-rzęd.butyloamino)-etanolu,

S = chlorowodorek 1-(4'-amino-3'-chloro-5'-cyjanofenilo)-2-III-rzęd.pentyloaminoetanolu,

T = chlorowodorek 1-(4'-amino-3'-chloro-5'-cyjanofenilo)-2-cyklopentyloaminoetanolu,

U = chlorowodorek 1-(4'-amino-3'-chloro-5'-cyjanofenilo)-2-[1-(3,4-metylenodwuoksyfenilo)-2-propyloamino]-etanolu,

V = chlorowodorek 1-(4'-amino-3'-bromo-5'-cyjanofenilo)-2-cyklobutyloaminoetanolu,

W = chlorowodorek 1-(4'-amino-3',5'-dwucyjanofenilo)-2-III-rzęd.butyloaminoetanolu,

X = 1-(4'-amino-3'-bromo-5'-nitrofenilo)-2-III-rzęd.butyloaminoetanolu,

Y = 1-(4'-amino-3'-chloro-5'-nitrofenilo)-2-III-rzęd.butyloaminoetanolu.

Działanie β_1 -blokujące badano jako antagonistyczne wobec wywołanego standardową dawką 1,0 γ /kg wprowadzanego dożylnie siarczanu N-izopropylo-noradrenaliny, często skurczu, na uśpionych kotach. Z wypośrodkowanego z osiąganego za pomocą różnych dawek procentowych osłabienia wzrostu częstotliwości uderzeń serca, spowodowanej siarczaniem N-izopropylo-noradrenaliny oznaczono ED_{50} przez graficzną ekstrapolację (tablica II i III).

Działanie β_2 -mimetyczne badano jako antagonistyczne wobec wywołanego wprowadzoną dożylnie dawką 20 γ /kg acetylcholin skurczu oskrzeli, u świnek morskich, poddawanych badaniu metodą Konzett-Rössler'a. Z osiąganego za pomocą różnych dawek procentowego osłabienia skurczu oskrzeli, oznaczono przez graficzną ekstrapolację ED_{50} (tablica I).

Działanie β_2 -blokujące badano jako antagonistyczne wobec działania broncholitycznego, wywołanego 5 γ /kg wprowadzanego dożylnie siarczanu N-izopropylu-noradrenaliny, na uśpionych świnkach morskich, metodą Konzett-Rössler'a, gdy wywołano u nich skurcz oskrzeli za pomocą standardowej ilości 20 γ /kg podawanej dożylnie acetylocholiny (tablica III).

Ostrą toksyczność substancji oznaczono na grupach składających się z 10 myszy każda. LD_{50} obliczano na podstawie dawek podawanych dożylnie, przy których 50% zwierząt padło w ciągu 14 dni. Doświadczenia prowadzono metodą Litchfield'a i Wilcoxon'a (tablica II i III).

Tablica I

Substancja	Działanie β_2 -mimetyczne			Czas działania w minutach
	n_1	n_2	ED_{50} /kg dożylnie	
A	9	5	8,3	> 150
B	5	4	24,0	> 50
C	5	4	19,0	> 120
D	6	3	18,0	> 80
F	10	5	19,5	> 130
G	5	5	6,8	> 125
H	11	4	0,2	> 95
I	5	4	4,8	> 40
J	6	3	58,0	> 50
L	6	4	0,08	> 40
M	5	3	0,32	> 40
N	5	3	6,9	40
O	5	4	3,6	65
P	5	3	27,0	50
Q	5	3	5,7	> 80
R	5	3	10,0	> 65
S	5	3	1,9	> 40
T	4	4	9,8	> 50
U	6	4	2,7	> 65
V	5	3	20,5	> 50
W	6	3	11,3	> 65
Y	5	3	31,5	> 80

n_1 = liczba zwierząt/dawka

n_2 = liczba branych pod uwagę dawek przy oznaczaniu ED_{50} .

Tablica II

Substancja	Działanie na β_1 -receptory			LD_{50} mg/kg dożylnie
	n_1	n_2	ED_{50} γ /kg dożylnie	
A	3	5	18,5	34,5
B	4	5	14,0	57,0
C	4	5	8,0	35,1
D	4	5	13,5	69,2
E	3	5	35,0	—
F	5	5	11,5	36,5
G	—	—	—	36,3
H	5	5	0,74	60,0
I	—	—	—	67,0
K	6	5	1,3	45,2
L	5	3	0,27	66,4
M	6	4	0,022	58,4
N	5	5	0,070	61,8
O	5	5	0,086	62,0
P	6	5	0,76	53,4
Q	6	6	0,32	40,4
R	5	4	0,76	81,8
S	5	4	0,45	33,7
T	6	4	0,70	39,1
U	6	4	1,4	13,5
V	6	5	0,078	38,5
W	6	4	0,92	166,0
X	5	4	2,8	35,8
Y	6	4	4,5	42,4

n_1 = liczba zwierząt/dawkę

n_2 = liczba dawek

Nowe związki o wzorze ogólnym I i II można ewentualnie w połączeniu z innymi substancjami czynnymi przeprowadzać w zwykłe stosowane formy farmaceutyczne. Dawka jednostkowa wynosi 1—100 γ , zwłaszcza jednak 5—50 γ .

Następujące przykłady wyjaśniają bliżej wynalazek, nie ograniczając jego zakresu.

Przykład I. 1-(4'-amino-3'-chloro-5'-trójfluorometylofenylo)-2-III-rzęd. butyloaminoetanol.

3,4 g 1-(4'-amino-3'-chloro-5'-trójfluorometylofenylo)-2-bromoetanolu rozpuszcza się w 25 ml III-rzęd. butyloaminy i pozostawia przez 20 godzin w temperaturze poko-

Tablica III

Substancja	Działanie blokujące na β_1 -receptory			Działanie blokujące na β_2 -receptory			LD_{50} mg/kg dożylnie
	n_1	n_2	ED_{50} γ /kg dożylnie	n_1	n_2	ED_{50} γ /kg dożylnie	
A-d(+)	7	4	8,4	5	1	> 2000	37,2
C-d(+)	6	4	6,2	5	1	> 2000	34,2
D-d(+)	8	3	1,5	4	1	> 2000	—
E-d(+)	8	4	12,5	5	1	> 2000	33,2

n_1 = liczba zwierząt

n_2 = liczba wypróbowanych na poszczególnych zwierzętach dawek

jowej. Nadmiar III-rzęd. butyloaminy odparowuje się w próżni i pozostałość rozpuszcza się w eterze. Roztwór eterowy przemywa się wodą, suszy siarczanem magnezu i odparowuje w próżni. Pozostałość oczyszcza się na kolumnie z żelu krzemionkowego, chromatografuje układem chloroform:metanol:steżony amoniak = 90:10:1. Połączone

frakcje, zawierające pożądaną substancję odparowuje się w próżni do sucha. Pozostałość rozpuszcza się w eterze i izopropanolowym roztworem kwasu solnego doprowadza do wartości pH 4. Krystalizuje przy tym chlorowodorek 1-(4'-amino-3'-chloro-5'-trójfluorometylofenylo)-2-III-rzęd. butyloaminoetanolu, który po odciągnięciu i przemyciu eterem topnieje w temperaturze 205—207°C (rozkład).

Przykład II. 1-(4'-amino-3'-chloro-5'-trójfluorometylofenylo)-2-III-rzęd. butyloaminoetanol.

Temperatura topnienia chlorowodoru: 205—207°C (rozkład). Wytwarza się z 1-(4'-amino-3'-chloro-5'-trójfluorometylofenylo)-(2-)-p-toluenosulfonyloksy-etanolu i nadmiaru III-rzęd.-butyloaminy analogicznie, jak w przykładzie I.

Analogicznie jak w przykładach I i II wytwarza się następujące związki:

chlorowodorek 1-(4'-amino-3'-fluorofenylo)-2-III-butylaminoetanolu. Temperatura topnienia 196—197°C (rozkład),

chlorowodorek 1-(4'-amino-3'-chloro-5'-fluorofenylo)-2-izopropylaminoetanolu, temperatura topnienia 152—154°C (rozkład),

chlorowodorek 1-(4'-amino-3'-chloro-5'-fluorofenylo)-2-cyklopropylaminoetanolu, temperatura topnienia 175—177°C (rozkład),

chlorowodorek 1-(4'-amino-3'-chloro-5'-fluorofenylo)-2-III-rzęd.butylaminoetanolu, temperatura topnienia 206—208°C (rozkład),

chlorowodorek 1-(4'-amino-3'-chloro-5'-fluorofenylo)-2-III-rzęd.pentylaminoetanolu, temperatura topnienia 187—188°C (rozkład),

chlorowodorek 1-(4'-amino-3'-bromo-5'-fluorofenylo)-2-izopropylaminoetanolu, temperatura topnienia 171—173°C (rozkład),

chlorowodorek 1-(4'-amino-3'-bromo-5'-fluorofenylo)-2-III-rzęd.butylaminoetanolu, temperatura topnienia 207—208°C (rozkład),

chlorowodorek 1-(4'-amino-3'-bromo-5'-fluorofenylo)-2-cyklobutylaminoetanolu, temperatura topnienia 164—166°C (rozkład),

chlorowodorek 1-(4'-amino-3'-fluoro-5'-jodofenylo)-2-cyklopropylaminoetanolu, temperatura topnienia 199—201°C (rozkład),

chlorowodorek 1-(4'-amino-3'-cyano-5'-fluorofenylo)-2-izopropylaminoetanolu, temperatura topnienia 182—184°C (rozkład),

chlorowodorek 1-(4'-amino-3'-cyano-5'-fluorofenylo)-2-III-rzęd.butylaminoetanolu, temperatura topnienia 242—243°C (rozkład),

bromowodorek 1-(4'-amino-3'-cyanofenylo)-2-cyklobutylaminoetanolu, temperatura topnienia od 193°C (rozkład), 1-(4'-amino-3'-cyanofenylo)-2-III-rzęd.pentylaminoetanolu, temperatura topnienia 143°C,

chlorowodorek 1-(4'-amino-3'-chloro-5'-cyanofenylo)-2-propylaminoetanolu, temperatura topnienia 187—189°C,

chlorowodorek 1-(4'-amino-3'-chloro-5'-cyanofenylo)-2-II-butylaminoetanolu, temperatura topnienia 190—191°C,

1-(4'-amino-3'-chloro-5'-cyanofenylo)-2-III-rzęd.butylaminoetanolu, temperatura topnienia 125—133°C,

chlorowodorek 1-(4'-amino-3'-chloro-5'-cyanofenylo)-2-(hydroksy-III-rzęd.butylamino)-etanolu, temperatura topnienia 228—230°C (rozkład),

chlorowodorek 1-(4'-amino-3'-chloro-5'-cyanofenylo)-2-III-rzęd.pentylaminoetanolu, temperatura topnienia 218—220°C (rozkład),

chlorowodorek 1-(4'-amino-3'-chloro-5'-cyanofenylo)-2-cyklopropylaminoetanolu, temperatura topnienia 138—144°C,

chlorowodorek 1-(4'-amino-3'-chloro-5'-cyanofenylo)-2-[1-(3,4-metylenodwuoksyfenylo)-2-propylamino]-etanolu, temperatura topnienia 189—192°C,

chlorowodorek 1-(4'-amino-3'-bromo-5'-cyanofenylo)-2-izopropylaminoetanolu, temperatura topnienia 186—189°C,

chlorowodorek 1-(4'-amino-3'-bromo-5'-cyanofenylo)-2-III-rzęd.butylaminoetanolu, temperatura topnienia 213—215°C,

chlorowodorek 1-(4'-amino-3'-bromo-5'-cyanofenylo)-2-cyklobutylaminoetanolu, temperatura topnienia 215—216°C (rozkład),

chlorowodorek 1-(4'-3',5'-dwucyanofenylo)-2-III-rzęd.butylaminoetanolu, temperatura topnienia 251—253°C (rozkład),

chlorowodorek 1-(4'-amino-3'-trójfluorometylofenylo)-2-III-rzęd.butylaminoetanolu, temperatura topnienia 172—174°C (rozkład),

bromowodorek 1-(4'-amino-3'-trójfluorometylofenylo)-2-III-rzęd.pentylaminoetanolu, temperatura topnienia 174—175°C (rozkład),

chlorowodorek 1-(4'-amino-3'-chloro-5'-trójfluorometylofenylo)-2-izopropylaminoetanolu, temperatura topnienia 185—187°C,

chlorowodorek 1-(4'-amino-3'-chloro-5'-trójfluorometylofenylo)-2-cyklobutylaminoetanolu, temperatura topnienia 177—178°C,

chlorowodorek 1-(4'-amino-3'-chloro-5'-trójfluorometylofenylo)-2-III-rzęd.pentylaminoetanolu, temperatura topnienia 176—178°C (rozkład),

chlorowodorek 1-(4'-amino-3'-bromo-5'-trójfluorometylofenylo)-2-izopropylaminoetanolu, temperatura topnienia 177—179°C (rozkład),

1-(4'-amino-3'-chloro-5'-nitrofenylo)-2-III-rzęd.butylaminoetanolu, temperatura topnienia 148—149°C,

1-(4'-amino-3'-bromo-5'-nitrofenylo)-2-III-rzęd.butylaminoetanolu, temperatura topnienia 151—152°C,

1-(4'-amino-3'-chloro-5'-cyanofenylo)-2-izopropylaminoetanolu, temperatura topnienia chlorowodoru 185—188°C.

Przykład III. d-1-(4'-amino-3'-bromo-5'-fluorofenylo)-2-III-rzęd.butylaminoetanolu i 1-1-(4'-amino-3'-bromo-5'-fluorofenylo)-2-III-rzęd.butylaminoetanolu.

205 g d,l-1-(4'-amino-3'-bromo-5'-fluorofenylo)-2-III-rzęd.butylaminoetanolu i 118 g kwasu dwubenzoił-D-winowego rozpuszcza się w 2,3 l gorącego etanolu, sączy i pozostawia przez 1 dzień do krystalizacji w temperaturze pokojowej. Otrzymany produkt przekształca się 6 razy z układu metanol-eter, przy czym otrzymuje się czysty dwubenzoił-D-winian d-1-(4'-amino-3'-bromo-5'-fluorofenylo)-2-III-rzęd.butylaminoetanolu, o temperaturze topnienia 206—208°C (rozkład).

$[\alpha]_{364}^{20} = +332,9^\circ$ (c = 2,0 metanol).

Produkt ten rozpuszcza się, ogrzewając w metanolu i stężonym amoniaku i zasadę doprowadza się przez dodanie wody do krystalizacji. Otrzymaną zasadę rozpuszcza się w absolutnym etanolu, zobojętnia roztworem kwasu solnego w absolutnym etanolu i doprowadza krystalizację chlorowodoru d-1-(4'-amino-3'-bromo-5'-fluorofenylo)-2-III-rzęd.butylaminoetanolu do końca przez dodanie eteru.

Temperatura topnienia 234—235°C (rozkład). $[\alpha]_{364}^{20} = +132,0^\circ$ (c = 2,0 metanol).

Ługi macierzyste z wytrącania dwubenzoił-D-winianu d-1-(4'-amino-3'-bromo-5'-fluorofenylo)-2-III-rzęd.butylaminoetanolu i z pierwszego przekształcowania łączy się i zależa w próżni do małej objętości i wytrąca zasadę przez dodanie stężonego amoniaku. 140 g tak otrzymanego 1-(4'-amino-3'-bromo-5'-fluorofenylo)-2-III-rzęd.butylaminoetanolu (wzbogaconą postać 1) rozpuszcza się w 1,8 l absolutnego etanolu i zależa roztworem 82 g kwasu dwubenzoił-L-winowego w 500 ml absolutnego etanolu, zależa do objętości 1 litra i pozostawia do krystalizacji przez 3 dni

w temperaturze pokojowej. Otrzymany produkt przekrystalizowuje się 6 razy z układu metanol/eter. Otrzymuje się przy tym dwubenzoiło-L-winian 1-1-(4'-amino-3'-bromo-5'-fluorofenyl)-2-III-rzęd.butyloaminoetanolu w postaci czystej. Temperatura topnienia 204—206 °C (rozkład). $[\alpha]_{364}^{20} = -330,2^\circ$ ($c = 2,0$ metanol).

Produkt rozpuszcza się w metanolu i stężonym amoniaku i wytrąca zasadę przez dodanie wody. Otrzymaną zasadę rozpuszcza się w absolutnym etanolu, zobojętnia roztworem kwasu solnego w absolutnym etanolu i doprowadza do krystalizacji chlorowodorek 1-1-(4'-amino-3'-bromo-5'-fluorofenyl)-2-III-rzęd.butyloaminoetanolu przez dodanie eteru. Temperatura topnienia 218—220 °C (rozkład). $[\alpha]_{364}^{20} = 133,9^\circ$ ($c = 2,0$ metanol).

Przykład IV. d-1-(4'-amino-3'-chloro-5'-fluorofenyl)-2-III-rzęd.butyloaminoetanól.

Temperatura topnienia chlorowodoru 210—211 °C (rozkład) $[\alpha]_{364}^{20} = +139,7^\circ$ ($c = 2,0$ metanol). Wytwarza się z d,l-1-(4'-amino-3'-chloro-5'-fluorofenyl)-2-III-rzęd.butyloaminoetanolu przez frakcjonowaną krystalizację dwubenzoiło-D-winianu analogicznie, jak w przykładzie III 1-1-(4'-amino-3'-chloro-5'-fluorofenyl)-2-III-rzęd.butyloaminoetanól.

Temperatura topnienia chlorowodoru 209—210 °C (rozkład). $[\alpha]_{364}^{20} = -139,2^\circ$ ($c = 2,0$ metanol). Wytwarza się z d,l-1-(4'-amino-3'-chloro-5'-fluorofenyl)-2-III-rzęd.butyloaminoetanolu przez frakcjonowaną krystalizację dwubenzoiło-L-winianu analogicznie, jak w przykładzie VII.

Przykład V. d-1-(4'-amino-3'-chloro-5'-cyjanofenyl)-2-III-rzęd.butyloaminoetanól.

Temperatura topnienia chlorowodoru 197—199 °C (rozkład). $[\alpha]_{364}^{20} = +59,9^\circ$ ($c = 2,0$ metanol). Wytwarza się z d,l-1-(4'-amino-3'-chloro-5'-cyjanofenyl)-2-III-rzęd.butyloaminoetanolu przez frakcjonowaną krystalizację dwubenzoiło-D-winianu analogicznie, jak w przykładzie III. 1-1-(4'-amino-3'-chloro-5'-cyjanofenyl)-2-III-rzęd. butyloaminoetanól.

Temperatura topnienia chlorowodoru 199—202 °C (rozkład). $[\alpha]_{364}^{20} = -59,85^\circ$ ($c = 2,0$ metanol). Wytwarza się z d-1-1-(4'-amino-3'-chloro-5'-cyjanofenyl)-2-III-rzęd. butyloaminoetanolu przez frakcjonowaną krystalizację dwubenzoiło-L-winianu analogicznie, jak w przykładzie III.

Przykład VI. 1-(4'-amino-3'-bromo-5'-cyjanofenyl)-2-dwumetyloaminoetanól.

Temperatura topnienia chlorowodoru 187—190 °C. Wytwarza się z 1-(4'-amino-3'-bromo-5'-cyjanofenyl)-2-bromoetanolu i dwumetyloaminy analogicznie, jak w przykładzie I.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych aminofenyletanolamin o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 oznacza atom fluoru, chloru, bromu, jodu, grupę cyjanową, R_2 oznacza atom fluoru, prostą lub rozgałęzioną grupę alkilową o 1—5 atomach węgla, grupę hydroksyalkilową, aminoalkilową, dwualkiloaminoalkilową, trójfliuorometylową, alkoksylową, nitrową, cyjanową, lub karbalkoksylową, R_3 i R_4 są takie same lub różne i oznaczają atomy wodoru, prostą lub rozgałęzioną grupę alkilową o 1—5 atomach węgla, grupę hydroksyalkilową, cykloalkilową, cykloalkiloalkilową, alkenylową, alkinyłową lub ewentualnie podstawioną grupę aralkilową oraz ich optycznie czynnych antypodów, **znamienny tym**, że związek o wzorze ogólnym 2, w którym R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie i Z oznacza atom chloru, bromu lub jodu,

albo grupę p-toluenosulfonyloksylową, wprowadza się w reakcję z aminą o wzorze ogólnym 3, w którym R_3 i R_4 mają wyżej podane znaczenie i otrzymany związek o wzorze ogólnym 1, ewentualnie przeprowadza w fizjologicznie dopuszczalną sól addycyjną z nieorganicznym lub organicznym kwasem.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w rozpuszczalniku.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w temperaturze 0°—100 °C.

4. Sposób wytwarzania nowych aminofenyletanolamin o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 oznacza atom wodoru, R_2 grupę karbamyłową lub karboksylową, R_3 i R_4 są takie same lub różne i oznaczają atomy wodoru, prostą lub rozgałęzioną grupę alkilową o 1—6 atomach węgla, hydroksyalkilową, cykloalkilową, cykloalkiloalkilową, alkenylową, alkinyłową lub ewentualnie podstawioną grupę aralkilową oraz ich fizjologicznie dopuszczalnych soli, **znamienny tym**, że związek o wzorze ogólnym 2, w którym R_1 ma wyżej podane znaczenie, R_2 oznacza grupę cyjanową, a Z oznacza atom chloru, bromu lub jodu lub grupę p-toluenosulfonyloksylową, wprowadza się w reakcję z aminą o wzorze ogólnym 3, w którym R_3 i R_4 mają wyżej podane znaczenie i otrzymany związek o wzorze ogólnym 1, w którym R_2 oznacza grupę cyjanową, przeprowadza się za pomocą hydrolizy w związek o wzorze ogólnym 1, w którym R_2 oznacza grupę karbamyłową lub karboksylową, i który ewentualnie przeprowadza się w fizjologicznie dopuszczalną sól addycyjną z nieorganicznym lub organicznym kwasem.

5. Sposób według zastrz. 4, **znamienny tym**, że reakcję z aminą prowadzi się w rozpuszczalniku.

6. Sposób według zastrz. 4, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w temperaturze 0°—100 °C.

7. Sposób wytwarzania d- i l-związków o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 oznacza atom wodoru, chloru lub bromu, R_2 oznacza atom fluoru, grupę trójfliuorometylową lub cyjanową, R_3 oznacza prostą lub rozgałęzioną grupę alkilową o 3—5 atomach węgla lub grupę cykloalkilową o 3—5 atomach węgla i R_4 oznacza atom wodoru, **znamienny tym**, że związek o wzorze ogólnym 2, w którym R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie, a Z oznacza atom chloru, bromu lub jodu, albo grupę p-toluenosulfonyloksylową, wprowadza się w reakcję z aminą o wzorze ogólnym 3, w którym R_3 i R_4 mają wyżej podane znaczenie i otrzymaną racemiczną mieszaninę związku o wzorze ogólnym 1 rozdziela się na optycznie czynne antypody i otrzymany d-lub l-związek o wzorze ogólnym 1 ewentualnie przeprowadza w jego fizjologicznie dopuszczalną sól addycyjną z nieorganicznym lub organicznym kwasem.

8. Sposób według zastrz. 7, **znamienny tym**, że reakcję z aminą prowadzi się w rozpuszczalniku.

9. Sposób według zastrz. 7, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w temperaturze 0—100 °C.

10. Sposób według zastrz. 7, **znamienny tym**, że rozszczepienie racematu prowadzi się za pomocą frakcjonowanej krystalizacji.

11. Sposób według zastrz. 10, **znamienny tym**, że jako optycznie czynne kwasy pomocnicze stosuje się kwas D(—)-winowy, L(+)-winowy, dwubenzoiło-D-winowy, dwubenzoiło-L-winowy, (+)-kamforo-10-sulfony, L(—)-jabłkowy, L(+)-migdałowy, d- α -bromo-kamforo- π -sulfony lub l-chinowy.

12. Sposób według zastrz. 7, **znamienny tym**, że rozszczepienie racematu prowadzi się za pomocą chromatografii kolumnowej na optycznie czynnym nośniku.

