

Patent dodatkowy
do patentu _____

Kl. 12 q, 32/21

Zgłoszono: 08.VI.1966 (P 115 011)

Pierwszeństwo: 08.VI.1965 dla zastrz. 1—7
i 9—15
11.V.1966 dla zastrz. 8 i 16
Wielka Brytania

MKP C 07 c

91/34

Opublikowano: 31.III.1970

UKD

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

Sposób wytwarzania nowych pochodnych alkanoloaminy

1 Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania nowych pochodnych alkanoloaminy, które wykazują blokujące działanie β -adrenergiczne i dzięki temu stosowane są do leczenia i zapobiegania chorobom naczyń wieńcowych, na przykład dusznicy, bolesnej, arytmii serca, nadciśnienia i barwiaka u ludzi.

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych alkanoloaminy o wzorze 1, w którym R^1 oznacza atom wodoru, R^2 oznacza 10 rodnik alkilowy, hydroksyalkilowy lub cykloalkilowy, a R^3 oznacza rodnik alkilowy o 2 lub więcej atomach węgla, chlorowcoalkilowy, cykloalkilowy lub alkenylowy, oraz ich estrów i soli.

Powyższą definicją pochodnych alkanoloaminy 15 objęte są wszelkie możliwe ich stereoizomery i ich mieszaniny.

W przypadku gdy R^2 oznacza rodnik alkilowy lub hydroksyalkilowy, stanowi on korzystnie rod- 20 nik alkilowy lub hydroksyalkilowy o nie więcej niż 10 atomach węgla, na przykład rodnik metylowy, etylowy, n-propylowy, izopropylowy, II-rzęd. butylowy, III-rzęd. butylowy, 1-metylooktylowy lub 2-hydroksy-1,1-dwumetyloetylowy.

W przypadku gdy R^2 lub R^3 oznaczają rod- 25 nik cykloalkilowy, stanowią korzystnie rodnik cykloalkilowy o nie więcej niż 6 atomach węgla, na przykład cyklopentylowy.

W przypadku gdy R^3 oznacza rodnik alkilowy 30 o 2 lub więcej atomach węgla, stanowi on ko-

2 rzystnie rodnik alkilowy o co najmniej 2 i nie więcej niż 10 atomach węgla, na przykład rodnik etylowy, izobutyłowy lub n-heptyłowy.

W przypadku gdy R^3 oznacza rodnik chlorowco- 5 alkilowy, stanowi on korzystnie rodnik alkilowy o nie więcej niż 10 atomach węgla, podstawiony 1 lub kilkoma atomami fluoru, chloru, lub bromu, na przykład rodnik 2,2-dwuchloro-1,1-dwufluoro- etylowy.

W przypadku gdy R^3 oznacza rodnik alkenylo- 10 wy, stanowi on korzystnie rodnik alkenylowy o nie więcej niż 6 atomach węgla na przykład rodnik alilowy.

Jako estry pochodnych alkanoloaminy wymienia 15 się na przykład O-estry pochodzące od nasyconego lub nienasyconego alifatycznego kwasu karboksylowego, na przykład kwasu o nie więcej niż 20 atomach węgla, takiego jak kwas octowy, palmitynowy, stearynowy lub oleinowy, albo O-estry pochodzące od aromatycznego kwasu karboksylowego, 20 takiego jak kwas o nie więcej niż 10 atomach węgla, na przykład kwas benzoesowy.

Jako sole pochodnej alkanoloaminy i jej estrów 25 wymienia się sole addycyjne z kwasami, na przykład sole kwasów nieorganicznych, takie jak chlorowodorki, bromowodorki, fosforany lub siarczany albo sole kwasów organicznych, takie jak szczawiany, mlecza- 30 ny, octany, salicylany, cytryniany, benzoesany, β -naftoesany, adypiniany lub 1,1'-metyleno-bis-(2-hydroksy-3-naftoesany), albo sole —

pochodne kwasowych żywic syntetycznych, na przykład sulfonowanych żywic polistyrenowych. Słabo rozpuszczalne sole, na przykład 1,1'-metyleno-bis-(2-hydroksy-3-naftoesany) wykazują tę zaletę, że stanowią leki o przedłużonym działaniu.

Korzystne właściwości wykazują zwłaszcza następujące pochodne alkanoloaminy: 1-[2-(2,2-dwuchloro-1,1-dwufluoroetoksy)-fenoksy]-3-izopropylloaminopropanol-2; 1-(2-etoksyfenoksy)-3-izopropylloamino-propanol-2; 1-(2-etoksyfenoksy)-3-III-rzęd. butyloaminopropanol-2; 1-(2-etoksyfenoksy)-3-n-propyloaminopropanol-2; 1-(2-etoksyfenoksy)-3-cyklopentylloaminopropanol-2; 1-(2-etoksyfenoksy)-3-(2-hydroksy-1,1-dwumetyloetyloamino)-propanol-2; 1-(2-etoksyfenoksy)-3-metyloaminopropanol-2; 1-(2-alliloksyfenoksy)-3-izopropylloaminopropanol-2; 1-(2-alliloksyfenoksy)-3-III-rzęd. butyloaminopropanol-2; 1-(2-n-heptyloksyfenoksy)-3-izopropylloaminopropanol-2; 1-(2-izobutoksyfenoksy)-3-izopropylloaminopropanol-2 i 1-(2-cyklopentylloksyfenoksy)-3-cyklopentylloaminopropanol-2 i ich estry oraz sole.

Sposobem według wynalazku otrzymuje się pochodne alkanoloaminy o wzorze 1 przez reakcję aminy o wzorze NHR^1R^2 , w którym R^1 i R^2 mają wyżej podane znaczenie, z chlorowcopochodną o wzorze 2, w którym Z oznacza atom chlorowca, korzystnie atom chloru lub bromu, a R^3 ma wyżej podane znaczenie lub z epoksyalkanem o wzorze 3, w którym R^3 ma wyżej podane znaczenie. Reakcje te przyspiesza się lub doprowadza do końca przez ogrzewanie i prowadzi w środowisku obojętnego rozcieńczalnika lub rozpuszczalnika, na przykład metanolu.

Odmiana sposobu według wynalazku polega na reakcji fenolu o wzorze 4, w którym R^3 ma wyżej podane znaczenie, ze związkiem o wzorze $\text{Z} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CHOH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{NR}^1\text{R}^2$ lub o wzorze 5, w których to wzorach R^1 , R^2 i Z mają wyżej podane znaczenie.

Reakcję prowadzi się w obecności środka wiążącego kwas, na przykład wodorotlenku sodowego. Można też stosować jako substancję wyjściową sól fenolu o wzorze 4 z metalem alkalicznym, na przykład sól sodową lub potasową. Reakcję prowadzi się w środowisku rozcieńczalnika lub rozpuszczalnika, na przykład w etanolu i przyspiesza lub doprowadza do końca przez ogrzewanie.

Inna odmiana sposobu wytwarzania pochodnych alkanoloaminy o wzorze 1, polega na hydrogenolizie związku o wzorze 6, w którym R^2 i R^3 mają wyżej podane znaczenie, a R^5 oznacza rodnik dający się zhydrogenolizować na przykład rodnik benzyłowy, lub soli tego związku.

Hydrogenolizę prowadzi się przez katalityczne uwodornianie, na przykład w obecności palladu osadzonego na węglu drzewnym, w środowisku obojętnego rozcieńczalnika lub rozpuszczalnika, na przykład etanolu. Korzystnie hydrogenolizę prowadzi się w obecności katalizatora kwasowego, na przykład kwasu solnego.

Trzecia odmiana sposobu wytwarzania związków o wzorze 1, w którym R^2 oznacza rodnik o wzorze $-\text{CHR}^6\text{R}^7$, w którym R^6 oznacza atom wodoru lub rodnik alkilowy, a R^7 oznacza rodnik alkilowy lub hydroksyalkilowy, lub R^6 i R^7 wraz

z sąsiednim atomem węgla tworzą rodnik cykloalkilowy, polega na tym, że pochodną aminową o wzorze 7, w którym R^3 ma wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji ze związkiem karbonylowym o wzorze $\text{R}^6 \cdot \text{CO} \cdot \text{R}^7$, w którym R^6 i R^7 mają wyżej podane znaczenie, w środowisku redukującym.

Środowisko redukujące wytwarza się za pomocą wodoru i katalizatora uwodorniania, na przykład platyny w obojętnym rozcieńczalniku lub rozpuszczalniku, takim jak etanol i/lub w przypadku, gdy w związku karbonylowym, stosowanym jako substancja wyjściowa, R^6 oznacza rodnik alkilowy, przez stosowanie nadmiaru tego związku karbonylowego. Środowisko redukujące wytwarza się również za pomocą borowodoru metalu alkalicznego, na przykład borowodoru sodowego, w obojętnym rozcieńczalniku lub rozpuszczalniku, takim jak etanol lub wodny roztwór metanolu i/lub stosując nadmiar związku karbonylowego użytego jako substancja wyjściowa.

Pochodne aminowe o wzorze 7 wytwarza się ewentualnie in situ, na przykład przez redukcję odpowiedniego α -dwuazoketonu, α -azydoketonu, α -hydroksyiminoketonu, α -nitroketonu, α -nitroalkoholu, cyjanohydryny lub cyjanku acylu.

Według jeszcze innej odmiany sposobu według wynalazku pochodne alkanoloaminy o wzorze 1 otrzymuje się przez reakcję pochodnej aminowej o wzorze 8, w którym R^1 i R^3 mają wyżej podane znaczenie lub jej estru albo soli, z aktywnym estrem o wzorze R^2Y , w którym R^2 ma wyżej podane znaczenie, a Y oznacza resztę aktywnego estru, na przykład atom chloru, bromu lub jodu, grupę tolueno-p-sulfonyloksylovą lub grupę o wzorze $-\text{OSO}_2\text{OR}^2$, w którym R^2 ma wyżej podane znaczenie. Korzystając jako związek o wzorze R^2Y stosuje się bromek izopropylu.

Reakcję prowadzi się korzystnie w obecności zasady, na przykład zasady nieorganicznej, takiej jak węglan sodowy i w obecności rozcieńczalnika lub rozpuszczalnika, na przykład etanolu, w temperaturze 100–200°C, zwłaszcza około 130°C.

Estry alkanoloaminy o wzorze 1 wytwarza się przez reakcję pochodnej alkanoloaminy lub jej soli z środkiem acylującym.

Jako środki acylujące wymienia się halogenki kwasowe lub bezwodniki pochodzące od nasyconych lub nienasyconych alifatycznych kwasów karboksylowych lub od aromatycznych kwasów karboksylowych, na przykład chlorek acetyl, bezwodnik octowy lub chlorek benzoilu. Acylowanie prowadzi się w rozcieńczalniku lub rozpuszczalniku, którym, w przypadku stosowania bezwodnika kwasowego jako środka acylującego, jest korzystnie kwas, od którego pochodzi bezwodnik.

Jeżeli we wzorze 1 R^1 oznacza atom wodoru, to pochodna ta musi występować w postaci soli, w celu zabezpieczenia atomu azotu przed acylowaniem.

Przytoczone przykłady wyjaśniają wynalazek, nie ograniczając jego zakresu. Części podane w przykładach oznaczają części wagowe.

Przykład I. Mieszaninę 4 części 1-chloro-3-[2-(2,2-dwuchloro-1,1-dwufuoroetoksy)-fenoksy]

-propanolu-2 i 28 części izopropylloaminy ogrzewa się w zamkniętym naczyniu do temperatury 120°C przez 10 godzin. Następnie naczynie ochładza się i otwiera je, zawartość przesącza, a przesącz odparowuje do sucha na łaźni parowej. Pozostałość przekrystalizowuje się z octanu etylu i otrzymuje chlorowodorek 1-[2-(2,2-dwuchloro-1,1, dwufluoroetoksy)-fenoksy]-3-izopropylloaminopropanolu-2 w postaci białych igieł, topniejących w temperaturze 152—153°C.

1-chloro-3-[2-(2,2-dwuchloro-1,1-dwufluoroetoksy)-fenoksy]-propanol-2 wytwarza się w sposób następujący:

Mieszaninę 12,8 części 2-(2,2-dwuchloro-1,1-dwufluoroetoksy)-fenolu, 25 części epichlorohydryny o 0,05 części piperydiny ogrzewa się na łaźni parowej przez 16 godzin. Nadmiar epichlorohydryny usuwa się przez odparowanie pod zmniejszonym ciśnieniem, 40 mm Hg, a pozostałość destyluje w próżni, otrzymując bezbarwny olej, o temperaturze wrzenia 122—125°C przy 0,1 mm Hg. Roztwór tego oleju w 75 częściach chloroformu wytrząsa się dwukrotnie z 55 częściami stężonego kwasu solnego, dwukrotnie z 50 częściami wody, suszy i przesącza, a chloroform usuwa przez oddestylowanie. Pozostałość stanowi 1-chloro-3-[2-(2,2-dwuchloro-1,1-dwufluoroetoksy)-fenoksy]-propanol-2.

2-(2,2-dwuchloro-1,1-dwufluoroetoksy)-fenol wytwarza się w sposób następujący:

220 części pirokatechiny rozpuszcza się w roztworze 100 części wodorotlenku sodowego w 600 częściach wody i 200 częściach dioksanu. Roztwór miesza się i ochładza do temperatury 5°C w trakcie dodawania kroplami roztworu 170 części 1,1-dwufluoro-1,2,2-tróchloroetanu w 200 częściach dioksanu w czasie 5 godzin. Mieszaninę miesza się w temperaturze 20°C w ciągu 16 godzin, a następnie zakwasza stężonym kwasem solnym do wartości pH poniżej 5. Następnie mieszaninę destyluje się, aż do zniknięcia śladów oleju, widocznych w destylacie. Wówczas warstwę olejową oddziela się, suszy i przesącza. Następnie olej poddaje się frakcjonowanej destylacji pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując główną frakcję bezbarwnego oleju o temperaturze wrzenia 73—80°C/3 mm Hg, i temperaturze topnienia 7°C, który stanowi 2-(2,2-dwuchloro-1,1-dwufluoroetoksy)-fenol.

Przykład II. Roztwór 15 części 1-chloro-3-(2-etoksyfenoksy)-propanolu-2 w 14 częściach izopropylloaminy ogrzewa się w zamkniętym naczyniu w temperaturze 110°C w ciągu 10 godzin. Nadmiar izopropylloaminy usuwa się z mieszaniny przez oddestylowanie pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość rozpuszcza się w 100 częściach 2 n wodnego roztworu kwasu solnego. Kwaśny roztwór ekstrahuje się dwukrotnie 50 częściami eteru i ekstrakty odrzuca. Roztwór kwaśny alkaliczuje się przez dodanie 10 n wodnego roztworu wodorotlenku sodowego, a roztwór alkaliczny ekstrahuje 3 razy po 50 części chloroformu. Połączone ekstrakty chloroformowe przemywa się wodą, suszy nad bezwodnym siarczanem magnezowym, a chloroform usuwa przez oddestylowanie. Pozostałość

przekrystalizowuje się z eteru naftowego o temperaturze wrzenia 60—80°C i otrzymuje 1-(2-etoksyfenoksy)-3-izopropylloaminopropanol-2, o temperaturze topnienia 87—88°C.

1-chloro-3-(2-etoksyfenoksy)-propanol-2 stosowany jako substancja wyjściowa, otrzymuje się w sposób następujący:

Mieszaninę 10 części o-etoksyfenolu, 17 części epichlorohydryny i 0,01 części piperydiny ogrzewa się do temperatury 95°C na łaźni parowej, w ciągu 18 godzin. Nadmiar epichlorohydryny usuwa się z roztworu przez oddestylowanie pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość rozpuszcza w 100 częściach chloroformu. Roztwór chloroformowy przemywa się kolejno 20 częściami wody, 20 częściami stężonego kwasu solnego, 20 częściami wody, 20 częściami nasyconego roztworu wodnego kwasu węglanu sodowego, 20 częściami wody i następnie suszy nad bezwodnym siarczanem magnezowym. Chloroform usuwa się przez oddestylowanie pod zmniejszonym ciśnieniem i otrzymuje 1-chloro-3-(2-etoksyfenoksy)-propanol-2.

Przykład III. Postępuje się w sposób podany w przykładzie II z tym, że zamiast 14 części izopropylloaminy stosuje się 42 części III-rzęd. butylloaminy i 42 części metanolu. Produkt wyosobnia się jak podano w przykładzie II z tym, że pozostały zasadniczy olej rozpuszcza się w 100 częściach bezwodnego eteru. Dodaje się nadmiar eterowego roztworu kwasu szczawiowego i mieszaninę przesącza. Osad przekrystalizowuje się z ksyleny i otrzymuje kwaśny szczawian 1-(2-etoksyfenoksy)-3-III-rzęd. butylloaminopropanolu-2, o temperaturze topnienia 97—99°C.

Przykład IV. Postępuje się jak w przykładzie I, z tym, że zamiast 14 części izopropylloaminy stosuje się 45 części n-propylloaminy i 60 części metanolu. Produkt wyosobnia się jak w przykładzie II i pozostałość przekrystalizowuje się z eteru naftowego o temperaturze wrzenia 80—100°C. Otrzymuje się 1-(2-etoksyfenoksy)-3-n-propylloaminopropanol-2 o temperaturze topnienia 86,5—87,5°C.

Przykład V. Postępuje się jak w przykładzie II z tym, że zamiast 14 części izopropylloaminy stosuje się 45 części cyklopentylloaminy i 60 części metanolu. Produkt wyosobnia się w sposób podany w przykładzie II i pozostałość przekrystalizowuje z eteru naftowego o temperaturze wrzenia 60—80°C. Otrzymuje się 3-cyklopentylloamino-1-(2-etoksyfenoksy)-propanol-2, o temperaturze topnienia 87,5—88°C.

Przykład VI. Mieszaninę 1 części 2,3-epoksy-1-(2-etoksyfenoksy)-propanu, 1 części 2-amino-2 metyllopropanolu-1 i 6 części metanolu ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 16 godzin. Nadmiar aminy i rozpuszczalnik usuwa się przez odparowanie, a pozostałość wytrząsa z mieszaniną 2 n wodnego roztworu kwasu solnego i octanu etylu. Fazę wodną oddziela się i alkaliczuje i mieszaninę ekstrahuje się 3 razy po 6 części octanu etylu. Połączone ekstrakty suszy się i odparowuje do sucha, pozostałość oleistą rozpuszcza w eterze i dodaje roztworu eterowego chlorowodoru. Mieszaninę przesącza się, a osad przekrystalizowuje

z octanu n-butyłu. Otrzymuje się chlorowoderek 1-(2-etoksyfenoksy)-3-(2-hydroksy-1,1-dwumetyloetyloamino)-propanolu-2, o temperaturze topnienia 86—90°C.

Przykład VII. Postępuje się jak w przykładzie VI, z tym, że zamiast 1 części 2-amino-2-metylopropanolu-1 stosuje się 5 części 10% roztworu metyloaminy w metanolu. Produkt wyosabnia się jak w przykładzie VI, z tym, że pozostałość oleistą przekrystalizowuje się z eteru naftowego o temperaturze wrzenia 80—100°C. Otrzymuje się 1-(2-etoksyfenoksy)-3-metyloaminopropanol-2, o temperaturze topnienia 91—92,5°C.

Przykład VIII. Mieszaninę 4 części 3-(2-allyloksyfenoksy)-1-chloropropanolu-2, 10 części izopropylloaminy i 20 części metanolu ogrzewa się w zatopionej rurze w temperaturze 110°C, w ciągu 10 godzin. Nadmiar izopropylloaminy i metanol usuwa się przez odparowanie, a pozostałość oleistą wytrząsa z wodnym roztworem 2 n wodorotlenku sodowego i octanu etylu. Fazę organiczną oddziela się, suszy i odparowuje do suchości, a pozostałość przekrystalizowuje się z eteru naftowego o temperaturze wrzenia 60—80°C. Otrzymuje się 1-(2-allyloksyfenoksy)-3-izopropylloaminopropanol-2, o temperaturze topnienia 75,5—76°C.

3-(2-allyloksyfenoksy)-1-chloropropanol-2, stosowany jako substancja wyjściowa, wytwarza się w sposób następujący:

Mieszaninę 40 części o-allyloksyfenolu, 160 części epichlorohydryny i 1 część piperydiny ogrzewa się w temperaturze 95—100°C w ciągu 12 godzin. Nadmiar epichlorohydryny usuwa się przez oddestylowanie pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość wytrząsa się z 400 częściami octanu etylu i 200 częściami wody. Fazę organiczną oddziela się, suszy i odparowuje do suchości, otrzymuje 3-(2-allyloksyfenoksy)-1-chloropropanol-2.

Przykład IX. Mieszaninę 2 części 1-(2-allyloksyfenoksy)-2,3-epoksypropanu, 10 części III-rzęd. butyloaminy i 30 części metanolu ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 4 godzin. Nadmiar aminy i metanolu usuwa się przez odparowanie, a pozostałość wytrząsa z eterem i wodnym 2 n roztworem kwasu solnego. Fazę wodną oddziela się, alkalizuje i ekstrahuje 3 razy po 50 częściami eteru. Połączone ekstrakty eterowe suszy się i odparowuje do jednej dziesiątej ich pierwotnej objętości. Następnie dodaje się eterowy roztwór kwasu szczawiowego i mieszaninę przesącza. Osad przekrystalizowuje się z octanu etylu i otrzymuje kwaśny szczawian 1-(2-allyloksyfenoksy)-3-III-rzęd. butyloaminopropanolu-2, o temperaturze topnienia 105—106°C.

1-(2-allyloksyfenoksy)-2,3-epoksypropan stosowany jako substancja wyjściowa otrzymuje się w sposób następujący:

Mieszaninę 15 części o-allyloksyfenolu, 9,3 części epichlorohydryny, 4 części wodorotlenku sodowego i 350 części wody miesza się w temperaturze otoczenia w ciągu 6 godzin. Następnie mieszaninę ekstrahuje się 300 częściami octanu etylu i ekstrakt suszy, po czym odparowuje do suchości. Pozostałość oleistą destyluje się i otrzymuje 1-(2-

-allyloksyfenoksy)-2,3-epoksypropan, o temperaturze wrzenia 115—122°C/0,7 mm Hg.

Przykład X. Postępuje się jak w przykładzie IX, z tym, że zamiast 10 części III-rzęd. butyloaminy stosuje się 10 części dwuetyloaminy. Produkt wyosabnia się jak w przykładzie IX i otrzymuje się kwaśny szczawian 1-(2-allyloksyfenoksy)-3-dwuetyloaminopropanolu-2, o temperaturze topnienia 83—85°C.

Przykład XI. Mieszaninę 2 części 1-chloro-3-(2-n-heptyloksyfenoksy)-propanolu-2, 10 części izopropylloaminy i 20 części metanolu ogrzewa się w zatopionej rurze w temperaturze 110°C w ciągu 12 godzin. Następnie nadmiar aminy i metanol usuwa się przez odparowanie, a pozostałość wytrząsa z 30 częściami 2 n wodnego roztworu wodorotlenku sodowego i 150 częściami octanu etylu. Fazę organiczną oddziela się, suszy i odparowuje do suchości. Pozostałość przekrystalizowuje się z eteru naftowego o temperaturze wrzenia 80—100°C i otrzymuje 3-izopropylloamino-1-(2-n-heptyloksyfenoksy)-propanol-2, o temperaturze topnienia 77°C.

1-chloro-3-(2-n-heptyloksyfenoksy)-propanol-2, stosowany jako substancja wyjściowa, wytwarza się w sposób następujący:

55 części pirokatechiny rozpuszcza się w roztworze 12 części sodu w 350 częściach bezwodnego metanolu i mieszaninę ogrzewa pod chłodnicą zwrotną. Roztwór 90 części bromku n-heptylu w 90 częściach bezwodnego metanolu dodaje się w ciągu 1 godziny i powstały roztwór ogrzewa pod chłodnicą zwrotną przez dalsze 3 godziny. Metanol usuwa się przez odparowanie, a pozostałość wytrząsa z 300 częściami eteru i 100 częściami wody. Fazę organiczną oddziela się, suszy i odparowuje do suchości. Pozostałość oleistą destyluje się i otrzymuje o-(n-heptyloksy)-fenol, o temperaturze wrzenia 117—122°C/0,8 mm Hg.

Mieszaninę 20 części o-(n-heptyloksy)-fenolu, 100 części epichlorohydryny i 1 części piperydiny ogrzewa się w temperaturze 95—100°C w ciągu 16 godzin. Nadmiar epichlorohydryny usuwa się przez odparowanie, a pozostałość wytrząsa z 400 częściami octanu etylu i 80 częściami wody. Fazę organiczną oddziela się, suszy i odparowuje do suchości, otrzymując 1-chloro-3-(n-heptyloksyfenoksy)-propanol-2.

Przykład XII. Postępuje się jak w przykładzie XI, z tym, że zamiast 10 części izopropylloaminy stosuje się 10 części n-propylloaminy. Pozostałość przekrystalizowuje się z eteru naftowego o temperaturze wrzenia 80—100°C i otrzymuje 1-(2-n-heptyloksyfenoksy)-3-n-propylloaminopropanol-2, o temperaturze topnienia 83°C.

Przykład XIII. Postępuje się jak w przykładzie XI, z tym, że zamiast 10 części izopropylloaminy stosuje się 10 części III-rzęd. butyloaminy. Produkt wyosabnia się jak w przykładzie XI, z tym, że pozostałość stanowiącą zasadowy olej, rozpuszcza się w 40 częściach bezwodnego eteru i dodaje roztwór eterowy kwasu szczawiowego. Mieszaninę przesącza się a pozostałość przekrystalizowuje z wody. Otrzymuje się kwaśny szczawian

1-(2-n-heptyloksyfenoksy)-3-III-rzęd. butyloamino-propanolu-2, o temperaturze topnienia 126°C.

Przykład XIV. Mieszaninę 2,35 części o-izobutoksyfenolu, 12 części epichlorohydryny i 0,01 części pirydyny ogrzewa się w temperaturze 90—100°C w ciągu 18 godzin. Nadmiar epichlorohydryny usuwa się przez oddestylowanie pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość oleistą rozpuszcza się w 50 częściach chloroformu. Roztwór chloroformowy przemywa się kolejno 20 częściami 11 n kwasu solnego, 20 częściami wody, 20 częściami wodnego roztworu kwaśnego węgla sodowego i 20 częściami wody, a następnie suszy nad bezwodnym siarczanem magnezowym. Chloroform usuwa się przez oddestylowanie pod zmniejszonym ciśnieniem i otrzymuje 1-chloro-3-(2-izobutoksyfenoksy)-propanol-2.

Mieszaninę tego produktu z 12 częściami izopropylaminy ogrzewa się w zamkniętym naczyniu w temperaturze 100°C w ciągu 10 godzin. Produkt wyosabia się jak w przykładzie I, a pozostałość przekrystalizowuje z eteru naftowego o temperaturze wrzenia 60—80°C. Otrzymuje się 1-(2-izobutoksyfenoksy)-3-izopropylaminopropanol-2, o temperaturze topnienia 84—85°C.

Przykład XV. Mieszaninę 11 części 1-chloro-3-(2-cyklopentylloksyfenoksy)-propanolu-2, 100 części izopropylaminy i 200 części metanolu ogrzewa się w zatopionej rurze w temperaturze 110°C w ciągu 12 godzin. Nadmiar aminy i metanol usuwa się przez odparowanie, a pozostałość wytrząsa z 100 częściami wodnego, 2 n roztworu wodorotlenku sodowego i 100 częściami octanu etylu. Fazę organiczną oddziela się, suszy i odparowuje do suchości, a pozostałość oleistą, rozpuszcza w eterze. Następnie dodaje się roztwór eterowy kwasu szczawiowego i mieszaninę przesącza. Osad przekrystalizowuje się z octanu n-butyli i otrzymuje kwaśny szczawian 1-(2-cyklopentylloksyfenoksy)-3-izopropylaminopropanolu-2, o temperaturze topnienia 189—191°C.

1-chloro-3-(cyklopentylloksyfenoksy)-propanol-2, stosowany jako substancja wyjściowa otrzymuje się w sposób następujący:

Mieszaninę 3 części o-cyklopentylloksyfenolu, 15 części epichlorohydryny i 0,2 części piperydiny ogrzewa się w temperaturze 95—100°C w ciągu 16 godzin. Nadmiar epichlorohydryny usuwa się przez odparowanie, a pozostałość wytrząsa z 100 częściami octanu etylu i 30 częściami wodnego 2 n roztworu wodorotlenku sodowego. Fazę organiczną oddziela się, suszy i odparowuje do suchości, otrzymując jako pozostałość 1-chloro-3-(2-cyklopentylloksyfenoksy)-propanol-2.

Przykład XVI. Postępuje się jak w przykładzie XV, z tym, że zamiast 100 części izopropylaminy stosuje się 100 części III-rzęd. butyloaminy. Powstały szczawian przekrystalizowuje się z octanu n-butyli, otrzymując szczawian 1-(2-cyklopentylloksyfenoksy)-3-III-rzęd. butyloaminopropanolu-2, o temperaturze topnienia 166—170°C.

Przykład XVII. Postępuje się jak w przykładzie XV, z tym, że zamiast 10 części izopropylaminy stosuje się 10 części cyklopentylaminy. Powstały szczawian przekrystalizowuje się z eta-

nolu i otrzymuje kwaśny szczawian 3-cyklopentylloamino-1-(2-cyklopentylloksyfenoksy)-propanolu-2, o temperaturze topnienia 186—187°C.

Przykład XVIII. Mieszaninę 5 części chlorowodoru 1-(2-etoksyfenoksy)-3-izopropylamino-propanolu-2 i 50 części chlorku acetylu ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 6 godzin. Nadmiar chlorku acetylu usuwa się przez odparowanie, a pozostałość wytrząsa z 50 częściami wodnego 2-n — roztworu kwaśnego węgla sodowego i 100 częściami eteru. Fazę organiczną oddziela się, suszy i odparowuje do suchości. Pozostałość oleistą oczyszcza się za pomocą chromatografii cienkowarstwowej na 1 mm płytkach żelu krzemionkowego, przy czym zbiera się frakcję mającą wartość $R_F = 0,19$, gdy jako eluant zastosowano mieszaninę benzenu (67% objętościowych) i octanu etylu (33% objętościowych). Otrzymuje się octan 1-(2-etoksyfenoksymetylo)-2-izopropylaminoetylu w postaci oleju.

Przykład XIX. Mieszaninę 20 części 3-amino-1-(2-etoksyfenoksy)-propanolu-2, 14 części bromku izopropylu, 12 części węgla sodowego i 200 części etanolu ogrzewa się w zatopionej rurze w temperaturze 130°C w ciągu 8 godzin. Etanol usuwa się przez odparowanie, a pozostałość wytrząsa z 60 częściami 2 n kwasu solnego i 200 częściami eteru. Fazę wodną oddziela się, alkalinizuje i ekstrahuje 200 częściami octanu etylu. Ekstrakt octanu etylu suszy się i odparowuje do suchości, a pozostałość przekrystalizowuje z eteru naftowego o temperaturze wrzenia 80—100°C. Otrzymuje się 1-(2-etoksyfenoksy)-3-izopropylaminopropanol-2, o temperaturze topnienia 87—88°C.

3-amino-1-(2-etoksyfenoksy)-propanol-2, stosowany jako substancja wyjściowa wytwarza się w sposób następujący:

Mieszaninę 2 części 3-chloro-1-(2-etoksyfenoksy)-propanolu-2, 10 części wodnego roztworu amoniaku o ciężarze właściwym 0,88 i 20 części metanolu ogrzewa się w zatopionej rurze w temperaturze 110°C w ciągu 12 godzin. Nadmiar wodnego roztworu amoniaku i metanol usuwa się przez odparowanie, a pozostałość wytrząsa z 30 częściami wodnego 2 n roztworu kwasu solnego i 100 częściami eteru. Wodny kwaśny roztwór alkalizuje się i ekstrahuje 3 razy po 100 części eteru. Ekstrakt eterowy suszy się i odparowuje do suchości. Pozostałość rozpuszcza się w eterze, dodaje roztwór eterowy kwasu szczawiowego i mieszaninę przesącza. Osad przekrystalizowuje się z etanolu i otrzymuje się kwaśny szczawian 3-amino-1-(2-etoksyfenoksy)-propanolu-2, o temperaturze topnienia 148—150°C.

Przykład XX. Mieszaninę 3 części 3-amino-1-(2-etoksyfenoksy)-propanolu-2, 1 część borowodoru sodowego, 2 części acetonu i 20 części etanolu ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 4 godzin. Etanol usuwa się przez odparowanie, a pozostałość wytrząsa z 30 częściami wodnego 2 n roztworu kwasu solnego i 100 częściami eteru. Wodną fazę oddziela się, alkalizuje i ekstrahuje 3 razy po 100 części eteru. Ekstrakty eterowe łączy się, suszy i odparowuje do suchości, a pozostałość przekrystalizowuje się z eteru naftowego

o temperaturze wrzenia 60—80°C. Otrzymuje się 1-(2-etoksyfenoksy)-3-izopropylaminopropanol-2, o temperaturze topnienia 87—88°C.

Przykład XXI. 14 części o-etoksyfenolu dodaje się do roztworu 4 części wodorotlenku sodowego w 2000 częściach bezwodnego etanolu. Do otrzymanego roztworu dodaje się 20 części 1-(N-benzyl-N-izopropylamino)-2,3-epoksypropanu w 200 częściach bezwodnego etanolu i mieszaninę ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 4 godzin. Następnie roztwór ochładza się i odparowuje do suchości pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość wytrząsa z 500 częściami wody i 1000 części octanu etylu. Fazę organiczną oddziela się, suszy i odparowuje do suchości. Pozostałość oleistą stanowi 3-(N-benzyl-N-izopropylamino-1-(2-etoksyfenoksy)-propanol-2.

Mieszaninę 30 części 3-(N-benzyl-N-izopropylamino)-1-(2-etoksyfenoksy)-propanolu-2, 3 części 10% palladu osadzonego na węglu drzewnym, 30 części stężonego kwasu solnego i 1000 części etanolu wytrząsa się w atmosferze wodoru w temperaturze otoczenia i pod ciśnieniem atmosferycznym. Następnie mieszaninę przesącza się, a przesącz odparowuje do suchości pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość wytrząsa się z 300 częściami wodnego 2 n roztworu kwasu solnego i 1000 częściami eteru. Wodną fazę oddziela się, alkalizuje i ekstrahuje 3 razy po 1000 części eteru. Ekstrakty eterowe łączy się, suszy i odparowuje do suchości, a pozostałość przekrystalizowuje z eteru naftowego o temperaturze wrzenia 60—80°C. Otrzymuje się 1-(2-etoksyfenoksy)-3-izopropylaminopropanol-2, o temperaturze topnienia 87—88°C.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych alkanoloaminy o wzorze ogólnym 1, w którym R^1 oznacza atom wodoru, R^2 oznacza rodnik alkilowy, hydroksyalkilowy lub cykloalkilowy, a R^3 oznacza rodnik alkilowy o 2 lub więcej atomach węgla, chlorowcoalkilowy, cykloalkilowy lub alkenyloowy, **znamienny tym**, że aminę o wzorze ogólnym NHR^1R^2 , w którym R^1 i R^2 mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z chlorowcopochodną o wzorze ogólnym 2, w którym Z oznacza atom chlorowca, korzystnie atom chloru lub bromu, a R^3 ma wyżej podane znaczenie, albo z epoksyalkanem o wzorze ogólnym 3, w którym R^3 ma wyżej podane znaczenie, po czym otrzymany związek o wzorze ogólnym 1, w którym R^1 , R^2 i R^3 mają wyżej podane znaczenie, ewentualnie przeprowadza się w sól i/lub w ester.
2. Odmiana sposobu według zastrz. 1, **znamienna tym**, że fenol o wzorze ogólnym 4, w którym R^3 ma wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze ogólnym $Z \cdot CH_2 \cdot CHOH \cdot CH_2 \cdot NR^1R^2$ lub ze związkiem o wzorze ogólnym 5, w których to wzorach R^1 , R^2 i Z mają wyżej podane znaczenie.
3. Sposób według zastrz. 2, **znamienny tym**, że reakcję związku o wzorze 4 ze związkiem

o wzorze $Z \cdot CH_2 \cdot CHOH \cdot CH_2 \cdot NR^1R^2$ lub ze związkiem o wzorze 5 prowadzi się w obecności środka wiążącego kwas.

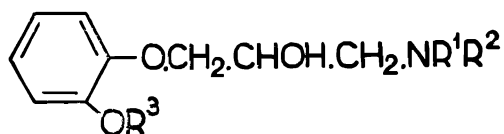
4. Sposób według zastrz. 2 i 3, **znamienny tym**, że reakcji ze związkiem o wzorze $Z \cdot CH_2 \cdot CHOH \cdot CH_2 \cdot NR^1R^2$ lub ze związkiem o wzorze 5 poddaje się sól metalu alkalicznego związku o wzorze 4.
5. Odmiana sposobu według zastrz. 1, **znamienna tym**, że poddaje się hydrogenolizie związek o wzorze 6, w którym R^2 i R^3 mają wyżej podane znaczenie, a R^5 oznacza rodnik dający się zhydrogenolizować, korzystnie rodnik benzylowy.
6. Sposób według zastrz. 5, **znamienny tym**, że hydrogenolizę prowadzi się drogą katalitycznego uwodornienia w środowisku obojętnego rozcieńczalnika lub rozpuszczalnika.
7. Sposób według zastrz. 5 i 6, **znamienny tym**, że hydrogenolizę prowadzi się drogą uwodornienia w obecności palladu osadzonego na węglu drzewnym, w środowisku etanolu.
8. Sposób według zastrz. 5—7, **znamienny tym**, że hydrogenolizę prowadzi się w obecności katalizatora kwasowego.
9. Odmiana sposobu według zastrz. 1, **znamienna tym**, że popochodną aminową o wzorze 7, w którym R^3 ma wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji w środowisku redukującym ze związkiem karbonylowym o wzorze $R^6 \cdot CO \cdot R^7$, w którym R^6 oznacza atom wodoru lub rodnik alkilowy, a R^7 oznacza rodnik alkilowy lub hydroksyalkilowy, przy czym otrzymuje się związek o wzorze 1, w którym R^1 i R^3 mają wyżej podane znaczenie, a R^2 oznacza grupę o wzorze $-CHR^6R^7$, w którym R^6 i R^7 mają wyżej podane znaczenie.
10. Sposób według zastrz. 9, **znamienny tym**, że środowisko redukujące wytwarza się za pomocą wodoru i katalizatora uwodornienia w obojętnym rozcieńczalniku lub rozpuszczalniku.
11. Sposób według zastrz. 9, **znamienny tym**, że środowisko redukujące wytwarza się za pomocą borowodoru metalu alkalicznego w obojętnym rozcieńczalniku lub rozpuszczalniku.
12. Odmiana sposobu według zastrz. 1, **znamienna tym**, że pochodną aminową o wzorze 8, w którym R^1 i R^3 mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z aktywnym estrem o wzorze R^2Y , w którym R^2 ma znaczenie jak w zastrz. 1, a Y oznacza resztę aktywnego estru, taką jak atom chloru, bromu lub jodu, grupę tolueno-p-sulfonyloksylową lub grupę o wzorze $-OSO_2OR^2$, w którym R^2 ma znaczenie jak w zastrz. 1.
13. Sposób według zastrz. 12, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w obecności zasady.
14. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że otrzymaną pochodną alkanoloaminy o wzorze 1 lub jej sól przeprowadza się w ester na drodze reakcji ze środkiem acylującym.
15. Sposób według zastrz. 14, **znamienny tym**, że jako środek acylujący stosuje się halogenek kwasowy lub bezwodnik kwasowy.

13

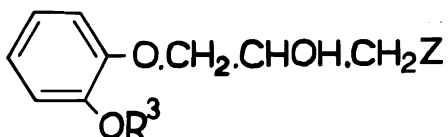
16. Odmiana sposobu według zastrz. 1 i 9, **znamienna tym**, że pochodną aminową o wzorze 7, w którym R^3 ma wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji w środowisku redukującym ze związkiem karbonylowym o wzorze $R^6 \cdot CO \cdot R^7$, w którym R^6 i R^7 wraz z są-

14

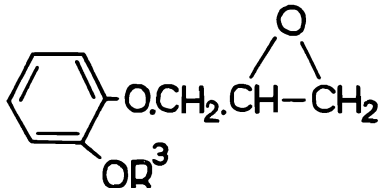
siednim atomem węgla tworzą rodnik cykloalkilowy, przy czym otrzymuje się związek o wzorze 1, w którym R^1 i R^3 mają wyżej podane znaczenie, a R^2 oznacza grupę o wzorze CHR^6R^7 , w którym R^6 i R^7 mają wyżej podane znaczenie.



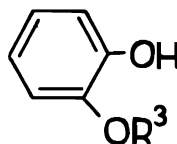
WZÓR 1



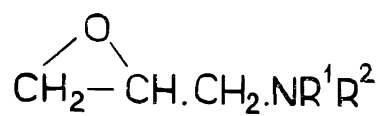
WZÓR 2



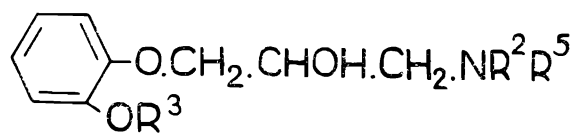
WZÓR 3



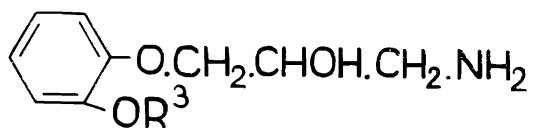
WZÓR 4



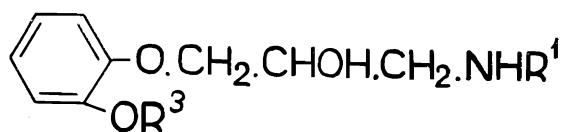
WZÓR 5



WZÓR 6



WZÓR 7



WZÓR 8