ČESKOSLOVENSKÁ SOCIALISTICKÁ REPUBLIKA
(19)

ÚŘAD PRO VYNÁLEZY A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

207696

(11) (B2)

(51) Int. Cl.[3]
C 07 D 207/02
C 07 C 91/10

(22) Přihlášeno 19 01 79
(21) (PV 457-79)

(32) (31)(33) Právo přednosti od 20 01 78
(19449 A/78) a od 05 12 78 (30535 A/78)
Itálie

(40) Zveřejněno 15 09 80

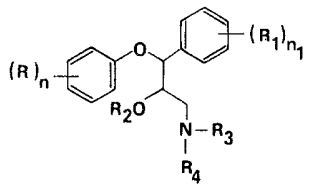
(45) Vydáno 15 06 84

(72) Autor vynálezu MELLONI PIERO, BRESSO (MILÁN), DELLA TORRE ARTURO, GALLARATE (VARESA), CARNIEL GIOVANNI CLAUDIO a ROSSI ALESSANDRO, MILÁN (ITÁLIE)

(73) Majitel patentu FARMITALIA CARLO ERBA S. p. A., MILÁN (ITÁLIE)

(54) Způsob výroby substituovaných propanolaminových a morfolinových derivátů

Vynález se týká způsobu výroby substituovaných propanolaminových a morfolinových derivátů obecného vzorce I



(I)

ve kterém

n a n_1 značí jednotlivě číslo 1, 2 nebo 3,

R a R_1, které mohou být stejné nebo rozdílné, značí jednotlivě atom vodíku, atom halogenu, halogenalkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, hydroxylovou skupinu, alkoxyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, popřípadě substituovanou alespoň jednou hydroxyskupinou, alkoxyskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, skupinou $-N(R_5)(R_6)$ nebo skupinou $-CO-N(R_5)(R_6)$, v nichž R_5 a R_6 značí jednotlivě atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, aryl(C_1-C_6)alkylovou skupinu, popřípadě substituovanou alespoň jednou hydroxyskupinou, alkoxyskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, skupinou $-N(R_5)(R_6)$

nebo skupinou $-CO-N(R_5)(R_6)$, v nichž R_5 a R_6 mají shora uvedený význam, aryl(C_1-C_6)alkoxyskupinu, popřípadě substituovanou alespoň jednou hydroxyskupinou, alkoxyskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, skupinou $-N(R_5)(R_6)$ nebo $-CO-N(R_5)(R_6)$, v nichž R_5 a R_6 mají shora uvedený význam, nitroskupinu vzorce $-N(R_5)(R_6)$, ve kterém R_5 a R_6 mají shora uvedený význam, nebo dvě sousední skupiny R, nebo dvě sousední skupiny R_1, tvoří společně zbytek $-O-CH_2-O-$,

R_2 značí atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 12 atomy uhlíku, popřípadě substituovanou atomem halogenu, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, skupinou $-N(R_5)(R_6)$ nebo $-CO-N(R_5)(R_6)$, v nichž R_5 a R_6 mají shora uvedený význam, nebo aryl(C_1-C_6)alkylovou skupinu, a

R_3 a R_4, které mohou být stejné nebo rozdílné, značí jednotlivě atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, popřípadě substituovanou atomem halogenu, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, skupinou $-N(R_5)(R_6)$ nebo $-CO-N(R_5)(R_6)$, v nichž R_5 a R_6 mají shora uvedený význam, alkenylovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku, alkinylovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku, aryl(C_1-C_6)alkylovou skupinu, popřípadě substituovanou v arylu alespoň jedním alkylem s 1 až 6 atomy uhlíku, atomem halogenu, halogenalkylem s 1 až 6 atomy uhlíku, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku nebo skupinou $-N(R_5)(R_6)$, v níž R_5 a R_6 mají shora uvedený význam, cykloalkylovou skupinu se 3 až 7 atomy uhlíku, popřípadě substituovanou alespoň jedním alkylem s 1 až 6 atomy uhlíku, atomem halogenu, halogenalkylem s 1 až 6 atomy uhlíku, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku nebo skupinou $-N(R_5)(R_6)$, v níž R_5 a R_6 mají shora uvedený význam, anebo oba substituenty R_3 a R_4 spolu s atomem dusíku, na který jsou vázány, tvoří pětičlenný nebo šestičlenný, nasycený nebo nenasycený heteromonocyklický zbytek, který popřípadě obsahuje další heteroatomy ze skupiny zahrnující atom kyslíku, síry a dusíku a který je popřípadě substituovaný alkylem s 1 až 6 atomy uhlíku nebo arylem, nebo

R_2 a R_4 tvoří společně zbytek vzorce $-CH_2-CH_2-$.

Vynález také zahrnuje farmaceuticky vhodné soli sloučenin obecného vzorce I, a rovněž všechny jejich možné isomery a směsi těchto isomerů, a jejich metabolity za předpokladu, že mají farmakologickou, například antidepresivní účinnost, a metabolické prekursory sloučenin obecného vzorce I.

O 2-fenoxymetylmorfolinech a propanolaminech a způsobech jejich výroby pojednávají četné patentové spisy, například US pat. spisy 3 714 161 a 3 712 890 a francouzský pat. spis 2 248 049. Uvedené sloučeniny však nemají fenylový substituent na metylovém zbytku, což je naopak charakteristické pro sloučeniny vyráběné způsobem podle tohoto vynálezu.

Ve sloučeninách shora uvedeného obecného vzorce I, vyráběných způsobem podle vynálezu, mohou mít alkylové, alkenylové, alkinylové a alkoxylové skupiny přímé nebo rozvětvené uhlíkaté řetězce.

V případě, že jedna nebo více skupin R a R_1 značí substituovanou alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, je to výhodně alkylová skupina substituovaná hydroxylovou skupinou, alkoxyskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku nebo skupinami obecných vzorců $-N<^{R_5}_{R_6}$ nebo $-CON<^{R_5}_{R_6}$, ve kterých R_5 a R_6 mají shora uvedený význam.

Arylová skupina představuje výhodně fenylovou skupinu.

V případě, že jedna nebo více skupin R_3 a R_4 značí substituovanou alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, je to výhodně alkylová skupina substituovaná jedním nebo více substituenty zvolenými ze skupiny zahrnující atom halogenu, hydroxylovou skupinu, alkoxylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku anebo skupiny vzorců $-N<^{R_5}_{R_6}$ a $-CON<^{R_5}_{R_6}$, ve kterých R_5 a R_6 mají shora uvedený význam. Stejně substituovaná může být i shora uvedená alkylová skupina s 1 až 12 atomy uhlíku.

Substituované aryl(C_1-C_6)alkylové, aryl(C_1-C_4)alkylové a aryl(C_1-C_6)alkoxylové skupiny jsou s výhodou takové skupiny, jejichž arylový zbytek jest substituovaný jednou nebo více alkylovými skupinami s 1 až 6 atomy uhlíku, atomy halogenu, halogenalkylovými skupinami s 1 až 6 atomy uhlíku, hydroxyskupinami, alkoxyskupinami s 1 až 6 atomy uhlíku nebo skupinami obecného vzorce $-N<^{R_5}_{R_6}$, ve kterém R_5 a R_6 mají shora uvedený význam.

Substituované cykloalkylové skupiny se 3 až 7 atomy uhlíku jsou takové cykloalkylové skupiny, které jsou substituované jedním nebo více substituenty, zvolenými výhodně ze skupiny zahrnující alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, atom halogenu, halogenovanou alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, hydroxylovou skupinu, alkoxyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku a skupinu obecného vzorce $-N<^{R_5}_{R_6}$, ve kterém R_5 a R_6 mají shora uvedený význam.

Alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku značí výhodně metylovou, etylovou nebo isopropylovou skupinu.

Alkylová skupina s 1 až 12 atomy uhlíku značí výhodně metylovou, etylovou, isopropylovou nebo oktylovou skupinu.

Alkenylová skupina se 2 až 4 atomy uhlíku představuje výhodně vinylovou nebo allylovou skupinu.

Alkinylová skupina se 2 až 4 atomy uhlíku značí výhodně propargylovou skupinu.

Halogenovaná alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku představuje výhodně trihalogenovanou alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, zvláště trifluormetylovou skupinu.

Alkoxyskupina s 1 až 6 atomy uhlíku značí výhodně metoxy- nebo etoxyskupinu.

Aryl(C_1-C_6)alkylová nebo aryl(C_1-C_4)alkylová skupina značí výhodně benzylovou nebo fenetylovou skupinu.

Aryl(C_1-C_6)alkoxyskupina značí výhodně benzyloxyskupinu.

Ve skupině obecného vzorce značí R_5 a R_6 nezávisle na sobě atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, zvláště metylovou, etylovou nebo isopropylovou skupinu.

Cykloalkylová skupina se 3 až 7 atomy uhlíku značí s výhodou cyklopropylovou, cyklopentylovou nebo cyklohexylovou skupinu.

V případě, že skupiny R_3 a R_4 spolu s atomem dusíku, na kterém jsou vázány, tvoří substituovaný heteromonocyklický radikál, jsou výhodnými substituenty alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku nebo arylová skupina, a zvláště výhodnými jsou metylová nebo fenylová skupina; výhodným heteromonocyklickým radikálem je morfolinový, piperidinový, N-pyrrolidinylový, N-metylpiperazinylový nebo N-fenylpiperazinylový zbytek.

Když dvě sousedící skupiny R, nebo dvě sousedící skupiny R_1, tvoří skupinu $-O-CH_2-O-$, je to s výhodou 3,4-metylendioxyskupina.

Vzhledem k přítomnosti alespoň dvou asymetrických uhlíkových atomů ve sloučeninách obecného vzorce I, může každá tato sloučenina existovat ve formě alespoň dvou různých diastereoisomerů, ze kterých lze získat alespoň čtyři různé enantiomery; oba jednotlivé diastereoisomery i jejich směsi, a rovněž zmíněné jednotlivé enantiomery, jsou zahrnuty v rozsahu tohoto vynálezu.

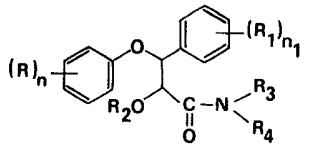
Jako farmaceuticky vhodné soli sloučenin obecného vzorce I lze používat jak soli s anorganickými kyselinami, například s kyselinou chlorovodíkovou, bromovodíkovou nebo sírovou, tak soli s organickými kyselinami, například s kyselinou citrónovou, kyselinou vinnou, kyselinou metansulfonovou, kyselinou fumarovou, kyselinou jablečnou, kyselinou maleinovou nebo kyselinou mandlovou.

Podle vynálezu jsou výhodnými solemi takové soli sloučenin obecného vzorce I, ve kterém skupina obecného vzorce tvoří sůl s jednou ze shora zmíněných kyselin, výhodně s kyselinou chlorovodíkovou.

Výhodnými sloučeninami podle vynálezu jsou takové sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém n a n_1 značí, nezávisle na sobě, číslo 1 nebo 2, každá jednotlivá skupina R a R_1 značí, nezávisle na sobě, atom vodíku, metoxyskupinu, etoxyskupinu, atom chloru nebo trifluormetylovou skupinu, nebo dvě sousedící skupiny R tvoří zbytek $-O-CH_2-O-$, R_2 značí atom vodíku nebo metylovou skupinu, a jeden ze substituentů R_3 a R_4 značí atom vodíku a druhý představuje metylovou skupinu, a rovněž jejich farmaceuticky vhodné soli.

Zvláště výhodnými sloučeninami podle vynálezu jsou ty sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém n a n_1 značí, nezávisle na sobě, číslo 1 nebo 2, každá jednotlivá skupina R a R_1 značí, nezávisle na sobě, atom vodíku, metoxyskupinu, etoxyskupinu, atom chloru nebo trifluormetylovou skupinu, nebo dvě sousedící skupiny R tvoří radikál $-O-CH_2-O-$, R_2 a R_4 tvoří společně zbytek $-CH_2-CH_2-$ a R_3 značí atom vodíku, metylovou skupinu nebo isopropylovou skupinu, a rovněž jejich farmaceuticky vhodné soli.

Podstata výroby sloučenin obecného vzorce I způsobem podle vynálezu je v tom, že se redukuje sloučenina obecného vzorce III



(III)

ve kterém n, n_1, R, R_1, R_2, R_3 a R_4 mají shora uvedený význam, a získaná sloučenina obecného vzorce I se popřípadě převede na jinou sloučeninu obecného vzorce I, a/nebo se popřípadě sloučenina obecného vzorce I převede na sůl, nebo se připraví volná sloučenina obecného vzorce I z její soli, a/nebo se popřípadě získaná směs isomerů obecného vzorce I rozdělí na jednotlivé isomery.

Redukcí sloučeniny obecného vzorce III lze obecně provádět způsoby obvykle používanými k redukci nitrilů a amidů, například působením hydridu lithno-hlinitého nebo boranu v bezvodém inertním rozpouštědle, výhodně v alifatickém éteru, například v dietyléteru, nebo v tetrahydrofuranu, nebo ve směsi těchto rozpouštědel, při teplotě v rozmezí od asi 0 °C až po teplotu varu použitého rozpouštědla, anebo působením borohydridu alkalického kovu, například borohydridu sodného, v přítomnosti alkalických kovů, jak je popsáno například v časopise Tetr. Lett. 1969, str. 4 555.

V případě, že ve sloučeninách shora uvedeného obecného vzorce III představuje jeden nebo více substituentů R, R_1, R_3 a R_4 redukovatelné skupiny a přejeme-li si zachovat tyto skupiny nezměněné v konečných sloučeninách obecného vzorce I, pak je třeba provádět redukci výhodně za použití selektivních redukčních podmínek.

Tak například lze redukci sloučenin obecného vzorce III, obsahujících v molekule atomy halogenu nebo nitroskupiny, provést selektivně vzhledem k těmto skupinám tak, že se k redukci použije boranu v prostředí tetrahydrofuranu nebo alifatického éteru, například dietyléteru, v atmosféře dusíku, postupem popsaným například v časopisu J. Am. Chem. Soc. 86, 3 566 (1964), nebo že se redukce provede zinkem v prostředí etanolu, způsobem popsaným v časopisu Experientia 33 (1), 101 až 102 (1977).

Redukce sloučenin obecného vzorce III, ve kterém R_3 a R_4 značí alkenylovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku nebo alkinylovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku, se dá provádět selektivně vzhledem k těmto skupinám za použití například hydridu lithno-hlinitého jako redukčního činidla, za reakčních podmínek popsaných výše. Avšak za těchto podmínek se rovněž redukují nitroskupiny a atomy halogenu, jsou-li v molekule látek přítomné, a proto se tímto způsobem redukce nedají připravovat sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém jeden nebo více substituentů R a R_1 značí nitroskupinu nebo atom halogenu a současně R_3 představuje alkenylovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku nebo alkinylovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku. Uvedené sloučeniny lze připravovat tak, že se vhodná sloučenina obecného vzorce I převede na žádanou jinou sloučeninu obecného vzorce I.

Jak eventuální převádění sloučeniny obecného vzorce I na jinou sloučeninu obecného vzorce I, tak eventuálné přípravek solí nebo přípravu volných sloučenin obecného vzorce I z příslušných solí a rovněž případné rozdělení směsi isomerů na jednotlivé isomery, lze provádět běžnými způsoby.

Tak například se dá sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R_3 značí atom vodíku a R_4 má shora uvedený význam, anebo tvoří společně s R_2 skupinu vzorce $-CH_2-CH_2-$, převést na odpovídající sloučeninu obecného vzorce I, ve kterém R_3 značí alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku, alkinylovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku, aryl(C_1-C_4)alkylovou skupinu nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 7 atomy uhlíku, obvyklými způsoby alkylace aminů, například redukční aminací nebo přímou alkylací.

Redukční alkylace spočívá v reakci sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R_3 a/nebo R_4 značí atom vodíku, s vhodnou karbonylovou sloučeninou, tj. s aldehydem nebo s ketonem, v přítomnosti redukčního činidla, kterým může být plynný vodík nebo výhodně smíšené hydridy, jako například kyanoborohydrid sodný nebo borohydrid sodný, nebo kyselina mravenčí za podmínek Leukartovy-Wallachovy reakce.

Použije-li se jako redukčního činidla vodíku, provádí se redukční aminace s výhodou v prostředí alkoholického rozpouštědla, například metanolu nebo etanolu, v přítomnosti katalyzátoru, jako například Raneyova niklu nebo palladia na aktivním uhlí, za atmosférického tlaku a při teplotě v rozmezí od teploty místnosti až asi do 50 °C, způsobem popsaným například v monografii Org. Reactions 4, 174 (1948). Použije-li se jako redukčního činidla smíšeného hydridu, například kyanoborohydridu sodného nebo borohydridu sodného, lze redukční aminaci provádět v přítomnosti přebytku hydridu, s výhodou při teplotě místnosti, za aplikace postupu popsaného v časopisu Tetr. Lett. 3, 261 (1963), J. Org. Chem. 37, 1 673 (1972) nebo Synthesis 3, 140 (1975). Provádí-li se redukční aminace za použití kyseliny mravenčí za podmínek Leukartovy-Wallacovy reakce, používá se s výhodou kyseliny mravenčí v přebytku a reakční směs se zahřívá po dobu dvou až dvanácti hodin, jak je popsáno v monografii Org. Reactions 5, 301 (1949).

Alkylaci lze dále provádět reakcí primárního aminu obecného vzorce I například s vhodným alkyl- nebo aralkylhalogenidem, nebo s reaktivním esterem, například tosylátem nebo mesylátem, vhodného alkoholu. Alkylaci lze provádět buď bez rozpouštědla, nebo ve vhodném rozpouštědle, jako například ve vodě, v alifatickém alkoholu, například v etyl- nebo metylalkoholu, v glykolu, například v etylen- nebo propylenglykolu, v benzenu nebo v dimetylformamidu, nebo ve směsích uvedených rozpouštědel, v přítomnosti akceptoru kyseliny, jako například trietylaminu, uhličitanu nebo hydrogenuhličitanu alkalického kovu, nebo přebytku výchozího aminu, při teplotě v rozmezí od asi 60 °C až po teplotu varu použitého rozpouštědla, způsobem popsaným například v časopisech J. Org. Chem. 2, 139 (1938), Org. Synth., kolektivní svazek II, str. 183 (1943), J. Am. Chem. Soc. 54, 4 457 (1932).

Alternativně lze monoalkylaci provádět například způsoby popsanými v časopisech J. Org. Chem. 40, 23, 3 453 (1975), J. Chem. Soc. 2 223 (1969), J. Med. Chem. 17 (1), 654 (1974).

Sloučeninu obecného vzorce I, ve kterém jeden ze substituentů R_3 a R_4 značí atom vodíku, lze převést na odpovídající sloučeninu obecného vzorce I, ve kterém jeden ze substituentů R_3 a R_4 značí metylovou skupinu, s výhodou rovněž tak, že se výchozí aminolátka uvede do reakce s chlormravenčanem etylnatým v chloroformu, v přítomnosti přebytečného hydroxidu draselného, při teplotě v rozmezí od asi 0 do 5 °C, a získaný ester kyseliny karbamové se redukuje přebytečným hydridem lithno-hlinitým nebo boranem v prostředí dietyléteru při teplotě varu reakční směsi.

Sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém jeden ze substituentů R_3 a R_4 značí alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku a druhý značí atom vodíku, lze alternativně připravit následujícím postupem: a') sloučenina obecného vzorce I, ve kterém oba substituenty R_3 a R_4 značí atomy vodíku, se uvede do reakce s benzaldehydem v prostředí vhodného rozpouštědla, jako například v benzenu nebo v toluenu, při teplotě varu reakční směsi; b') získaná Schiffova báze se redukuje, například katalytickou hydrogenací v prostředí alkoholického rozpouštědla a v přítomnosti Raneyova niklu nebo palladia na aktivním uhlí, nebo pomocí smíšených hydridů, například hydridem lithno-hlinitým nebo borohydridem sodným, způsobem popsaným například v monografii Houbena-Weyla, svazek XI, část 1, str. 341 (1957); c') získaný benzylamin se alkyluje vhodným alkylhalogenidem za použití shora popsaných alkylačních postupů a d') ze získaného alkylovaného benzylaminu se odstraní benzylová skupina, například katalytickou hydrogenací, způsobem popsaným v časopisu J. Am. Chem. Soc. 63, 1 964 (1941), nebo výhodně, působením chlormravenčanu etylnatého při teplotě varu reakční směsi, způsobem popsaným v J. Med. Chem. 18 (6), 576 (1975). Analogickým způsobem lze sloučeninu

obecného vzorce I, ve kterém jeden ze substituentů R_3 a R_4 značí benzylovou skupinu, převést na odpovídající sloučeninu obecného vzorce I, ve kterém jeden ze substituentů R_3 a R_4 značí atom vodíku.

Sloučeninu obecného vzorce I, ve kterém oba substituenty R_3 a R_4 značí atomy vodíku, lze převést na odpovídající sloučeninu obecného vzorce I, ve kterém jeden ze substituentů R_3 a R_4 značí atom vodíku a druhý značí benzylovou skupinu, rovněž tak, že se uvede do reakce s benzylchloridem v přítomnosti vodného hydroxidu sodného, v organickém rozpouštědle, jako například v dichlormetanu, výhodně při teplotě v rozmezí od 0 °C do teploty místnosti, a získaný benzoylaminoderivát se redukuje smíšeným hydridem, například hydridem lithno-hlinitým nebo boranem, v prostředí tetrahydrofuranu nebo dietyléteru, při teplotě varu reakční směsi.

Sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R_2 značí atom vodíku, lze převádět na sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R_2 značí alkylovou skupinu s 1 až 12 atomy uhlíku nebo aryl(C_1-C_6)alkylovou skupinu, způsoby používanými obvykle k éterifikaci alkoholů, například tak, že se sůl alkoholu s alkalickým kovem, například lithná nebo sodná sůl, uvede do reakce s příslušným alkyl- nebo aralkylhalogenidem. Zmíněnou reakci lze provádět při teplotě v rozmezí od teploty místnosti až po teplotu varu reakční směsi, v prostředí organického rozpouštědla, kterým může být například stejné rozpouštědlo, ve kterém se připravuje sůl alkoholu s alkalickým kovem.

Lithnou sůl alkoholu lze získat reakcí příslušného alkoholu s alkyllithiem, například butyllithiem, v prostředí inertního bezvodého rozpouštědla, jako například tetrahydrofuranu. Sodnou sůl lze připravit reakcí příslušného alkoholu s kovovým sodíkem nebo s hydridem sodným v prostředí inertního rozpouštědla, jako například benzenu, toluenu nebo dimetylformamidu. Analogickým způsobem lze převádět sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém jeden ze substituentů R a R_1 značí hydroxylovou skupinu, na odpovídající sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém jeden ze substituentů R a R_1 značí alkoxyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo aryl(C_1-C_6)alkoxyskupinu.

Sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R_2 značí alkoxyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo aryl(C_1-C_6)alkoxyskupinu, lze převádět na odpovídající sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R_2 značí hydroxylovou skupinu, obvyklými způsoby deéterifikace. Tak například sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R_2 značí metoxyskupinu, se dá deéterifikovat působením hydrochloridu pyridinu nebo bromidu boritého, nebo působením etanthiolátu draselného v dimetylformamidu při 100 až 130 °C, jak je popsáno například v časopisu J. Med. Chem. 20 (1), 165 (1977). Provádí-li se deéterifikace působením hydrochloridu pyridinu, pracuje se výhodně v atmosféře dusíku při teplotě kolem 150 °C. Deéterifikace pomocí bromidu boritého se výhodně provádí tak, že se k roztoku sloučeniny obecného vzorce I, ochlazenému na teplotu -70 až -80 °C přidá v atmosféře dusíku roztok bromidu boritého v chloroformu a reakce se ukončí přikapáním metylalkoholu při 0 °C.

Sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém oba substituenty R_3 a R_4 značí metylové skupiny, lze převádět na odpovídající sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém jeden ze substituentů R_3 a R_4 značí metylovou skupinu a druhý značí atom vodíku, například tak, že se uvedou do reakce s chlormravenčanem etylnatým v prostředí benzenu nebo toluenu při teplotě varu použitého rozpouštědla, a získaný produkt se rozloží působením alkoholického roztoku hydroxidu draselného při teplotě varu reakční směsi.

Sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém jeden ze substituentů R a R_1 značí nitroskupinu, lze převádět na odpovídající sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém jeden ze substituentů R a R_1 značí aminoskupinu, způsoby používanými obvykle k redukci aromatických nitrosloučenin, například katalytickou hydrogenací, za použití například platiny, palladia nebo Raneyova niklu jako katalyzátoru, známými postupy organické chemie.

Sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém jeden ze substituentů R a R_1 značí aminoskupinu, lze převádět na odpovídající sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém jeden ze substituentů R a R_1 značí hydroxylovou skupinu, tím způsobem, že se amin převede na příslušnou diazoniovou sůl a ta se pak hydrolyzuje, například způsobem popsaným v časopisu Org. Synth. 23, 11 (1943), nebo v časopisu J. Org. Chem. 42, 2 053 (1977).

Sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém jeden ze substituentů R a R_1 značí aminoskupinu, lze převádět na odpovídající sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém jeden ze substituentů R a R_1 značí mono- nebo dialkylaminoskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, redukční aminací nebo alkylací shora popsanými způsoby.

Jak již bylo uvedeno výše, lze také převádění sloučenin obecného vzorce I na sůl, a rovněž přípravu volné sloučeniny z její soli a separaci isomerů z jejich směsi provádět obvyklými způsoby.

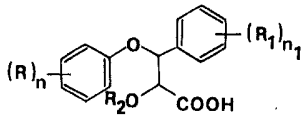
Tak například lze sůl sloučeniny obecného vzorce I s kyselinou chlorovodíkovou připravit působením bezvodého plynného chlorovodíku nebo bezvodého alkoholického roztoku chlorovodíku na roztok látky ve vhodném bezvodém rozpouštědle, například v dietyléteru, benzenu nebo v etylalkoholu, a izolací vzniklého hydrochloridu buď odfiltrováním nebo odpařením rozpouštědla.

Směs isomerů, například směs diastereoisomerů, lze rozdělit na jednotlivé isomery například frakcionovanou krystalizací z vhodného rozpouštědla nebo chromatografií.

Chromatografické dělení směsi isomerů lze provádět jak preparativní chromatografií na tenké vrstvě, tak sloupcovou chromatografií, za použití silikagelu nebo křemičitanu hořečnatého jako nosiče a například benzenu, etylacetátu, cyklohexanu, chloroformu, metylenchloridu, etyléteru nebo jejich směsí jako elučních činidel, anebo je lze dělit vysokotlakou kapalinovou chromatografií.

Shora popsané eventuální převádění sloučenin obecného vzorce I na jiné sloučeniny obecného vzorce I, a rovněž separaci isomerů, například diastereoisomerů, z jejich směsi, lze rovněž realizovat, je-li třeba, již ve stádiu výchozích látek nebo příslušných meziproduktů.

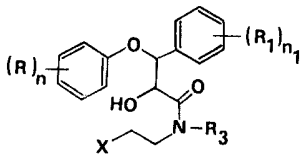
Sloučeniny obecného vzorce III, ve kterém R_2, R_3 a R_4 mají shora uvedený význam s výjimkou, že R_2 a R_4 netvoří společně skupinu $-CH_2-CH_2-$, lze připravovat obvyklými způsoby přípravy amidů, například reakcí aminu obecného vzorce HNR_3R_4, ve kterém R_3 a R_4 mají shora uvedený význam, s kyselinou obecného vzorce XII



(XII)

ve kterém R, R_1, n, n_1 a R_2 mají shora uvedený význam, nebo s jejím reaktivním derivátem, například s halogenidem kyseliny, nebo s alkylesterem s 1 až 6 atomy uhlíku, výhodně s etylesterem kyseliny. Reakci lze provádět buď bez přítomnosti rozpouštědla, nebo v prostředí vhodného rozpouštědla, jako například alifatického alkoholu s 1 až 6 atomy uhlíku, například etylalkoholu, popřípadě v přítomnosti kondenzačního činidla, například dicyklohexylkarbodiimidu, nebo v přítomnosti akceptoru kyseliny, například uhličitanu nebo hydrogenuhličitanu alkalického kovu nebo terciárního aminu, například trietylaminu, nebo přebytku výchozího aminu obecného vzorce HNR_3R_4.

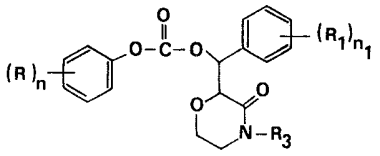
Sloučeniny obecného vzorce III, ve kterém R_2 a R_4 tvoří společně skupinu $-CH_2-CH_2-$, lze připravovat například cyklizací sloučeniny obecného vzorce XIII



(XIII)

ve kterém R, R_1, n, n_1 a R_3 mají shora uvedený význam a X značí hydroxylovou skupinu nebo atom halogenu, nebo výhodně zbytek reaktivního esteru alkoholu, například tosyloxy- nebo mesyloxyskupinu, za použití reakčních podmínek popsaných například výše, výhodně v případě, že X značí atom halogenu nebo zbytek reaktivního esteru alkoholu, v přítomnosti alespoň ekvimolárního množství báze zvolené výhodně ze skupiny zahrnující uhličitany a hydrogenuhličitany alkalických kovů, například uhličitanu draselného, ve vhodném rozpouštědle, například v dimetylformamidu, dimetylsulfoxidu a podobných.

Sloučeniny obecného vzorce III, ve kterém R_2 a R_4 tvoří společně skupinu $-CH_2-CH_2-$, lze alternativně připravovat rovněž tak, že se sloučenina obecného vzorce XIV



(XIV)

ve kterém R, R_1, n, n_1 a R_3 mají shora uvedený význam, zahřívá ve vhodném rozpouštědle, například v hexametyltriamidu kyseliny fosforečné, na teplotu v rozmezí od 120 do 160 °C, způsobem popsaným například v časopise Can. J. Chem. 49, 914 (1971).

Sloučeniny obecného vzorce I podle vynálezu mají účinek na centrální nervový systém a jsou významnými antidepresivně účinnými látkami.

Antidepresivní účinnost látek byla testována na myších tím způsobem, že bylo sledováno ovlivnění stahů víček a hypothermie vyvolané reserpinem.

Reserpin byl podáván endoperitoneálně v dávce 2,4 mg/kg a testované sloučeniny obecného vzorce I byly aplikovány orálně 30 minut před podáním reserpinu. Za jednu hodinu, popřípadě za čtyři hodiny po podání reserpinu byly zaznamenány stahy víček (byl hodnocen počet stahů pracovní technikou popsanou B. Rubinem a spolupracovníky v časopisu J. Pharmacol. 120, 125 /1957/) a změřena tělesná teplota (pomocí rektálního termoelektrického článku).

V následující tabulce je uvedena antidepresivní účinnost dvou sloučenin vyráběných způsobem podle vynálezu ve srovnání s antitriptylinem jako známou antidepresivní drogou. Antidepresivní účinnost byla vyhodnocena na základě prevence reserpinem vyvolaného blefarospasmatu a hypotermie.

Antireserpinový účinek na myších (SCF/4 testy) ED_{50} mg/kg/os

Sloučenina	Blefarospasmus	Hypotermie
N-metyl-2-hydroxy-3-(2-metoxyfenoxy)-3--fenylpropylaminhydrochlorid	10,94	3,68
2-(alfa-/2-metoxyfenoxy)benzyl)morfolin-hydrochlorid	0,53	0,48
amitriptylin	10,95	19,68

Sloučeniny obecného vzorce I byly aplikovány především orálně, ačkoliv je lze podávat rovněž jinými obvyklými cestami, například injekčně nebo rektálně.

Pro orální aplikaci dospělým lidem je vhodná dávka sloučeniny obecného vzorce I výhodně 5 až 30 mg pro dávku 2x až 4x denně.

Farmaceutické přípravky obsahující sloučeniny obecného vzorce I jako účinnou složku se dají vyrábět běžnými způsoby, za použití obvyklých pomocných látek.

Tak například pro orální aplikaci lze vyrábět farmaceutické přípravky obsahující sloučeniny obecného vzorce I výhodně ve formě tablet, pilulek nebo tobolek, které obsahují účinnou látku spolu s vhodnými pomocnými látkami, jako jsou ředidla, například laktóza, glukóza, sacharóza, mannitol, sorbitol nebo celulóza; kluzné látky, například kysličník křemičitý, talek, kyselina stearová, stearan hořečnatý nebo vápenatý a/nebo polyetylenglykoly; pojiva, například škroby, želatina, metylcelulóza, arabská guma, tragant nebo polyvinylpyrrolidon; kypřící látky, například škroby, kyselina alginová nebo algináty; šumivé směsi; barviva; sladidla; smáčecí prostředky, například lecithin, polysorbáty nebo laurylsulfáty; a obecně netoxické a farmakologicky inaktivní látky používané při výrobě farmaceutických přípravků. Uvedené farmaceutické přípravky lze vyrábět o sobě známými způsoby, například mícháním, granulováním, tabletováním a potahováním vrstvou cukru nebo filmem jiné vhodné látky.

Rovněž ostatní farmaceutické přípravky obsahující jako účinnou látku sloučeninu obecného vzorce I, například sirupy nebo kapky pro orální podávání, sterilní roztoky pro injekční aplikaci nebo čípky, lze vyrábět známými metodami.

V následujících příkladech jsou používány tyto zkratky: THF = tetrahydrofuran, DMF = = dimetylformamid, DMA = dimetylacetamid, MCPBA = kyselina m-chlorperbenzoová a diglym = = dimetyléter dietylenglykolu.

Teploty tání, které jsou udány v širokém rozmezí, se obvykle týkají směsí diastereoisomerů.

Způsob podle vynálezu je blíže objasněn v následujících příkladech provedení, které však rozsah vynálezu nijak neomezují.

P ř í k l a d 1

K roztoku 2-hydroxy-3-(3,4-metylendioxyfenoxy)-3-fenylpropylaminu (2,87 g) v chloroformu (28 ml) se za intenzívního míchání přidá 2 N roztok hydroxidu sodného (8,3 ml), směs se ochladí na 0 °C a při této teplotě se během asi 30 minut přikape roztok chlormravenčanu etylnatého (1,58 ml) v chloroformu (2 ml). Reakční směs se míchá dalších 15 minut, pak se

organická vrstva oddělí a vodný podíl se vytřepe chloroformem. Spojené organické podíly se promyjí vodou, vysuší bezvodým síranem sodným a rozpouštědlo se oddestiluje. Získá se N-etoxykarbonyl-2-hydroxy-3-(3,4-metylendioxyfenoxy)-3-fenylpropylamin ve formě olejovité kapaliny; výtěžek 94,8 %.

Surový olejovitý produkt se rozpustí v bezvodém dietyléteru (100 ml) a roztok se za míchání přikape k suspenzi hydridu lithno-hlinitého (1,02 g) v bezvodém dietyléteru (25 ml). Reakční směs se míchá 20 hodin při teplotě místnosti, pak se ochladí, přebytek hydridu se opatrně rozloží vodou (1 ml) a přidá se 20% roztok hydroxidu sodného (0,75 ml) a voda (3 ml). Nerozpustný podíl se odfiltruje, promyje dietyléterem, spojené filtráty se vysuší bezvodým síranem sodným a éter se oddestiluje. Získá se 2,35 g (výtěžek 85 %) N-metyl-2--hydroxy-3-(3,4-metylendioxyfenoxy)-3-fenylpropylaminu, t. t. 100 až 122 °C.

Analogickým postupem se připraví následující sloučeniny:

N-metyl-2-hydroxy-3-fenoxy-3-fenylpropylamin;
N-metyl-2-hydroxy-3-(2-metoxyfenoxy)-3-fenylpropylamin, hydrochlorid, t. t. 94 až 112 °C;
N-metyl-2-hydroxy-3-(3-metoxyfenoxy)-3-fenylpropylamin;
N-metyl-2-hydroxy-3-(4-metoxyfenoxy)-3-fenylpropylamin;
N-metyl-2-hydroxy-3-(2-etoxyfenoxy)-3-fenylpropylamin, hydrochlorid, t. t. 125 až 145 °C;
N-metyl-2-hydroxy-3-(4-etoxyfenoxy)-3-fenylpropylamin;
N-metyl-2-hydroxy-3-(2-chlorfenoxy)-3-fenylpropylamin, hydrochlorid, t. t. 129 až 147 °C;
N-metyl-2-hydroxy-3-(4-chlorfenoxy)-3-fenylpropylamin;
N-metyl-2-hydroxy-3-(4-trifluormetylfenoxy)-3-fenylpropylamin;
N-metyl-2-hydroxy-3-fenoxy-3-(2-metoxyfenyl)propylamin;
N-metyl-2-hydroxy-3-(2-metoxyfenoxy)-3-(2-metoxyfenyl)propylamin;
N-metyl-2-hydroxy-3-(2-etoxyfenoxy)-3-(2-metoxyfenyl)propylamin;
N-metyl-2-hydroxy-3-fenoxy-3-(4-etoxyfenyl)propylamin;
N-metyl-2-hydroxy-3-(2-metoxyfenoxy)-3-(4-etoxyfenyl)propylamin;
N-metyl-2-hydroxy-3-(4-metoxyfenoxy)-3-(4-etoxyfenyl)propylamin;
N-metyl-2-hydroxy-3-(2-etoxyfenoxy)-3-(4-etoxyfenyl)propylamin;
N-metyl-2-hydroxy-3-(4-etoxyfenoxy)-3-(4-etoxyfenyl)propylamin;
N-metyl-2-hydroxy-3-(2-trifluormetylfenoxy)-3-(4-etoxyfenyl)propylamin;
N-metyl-2-hydroxy-3-(4-trifluormetylfenoxy)-3-(4-etoxyfenyl)propylamin;
N-metyl-2-hydroxy-3-fenoxy-3-(2-chlorfenyl)propylamin;
N-metyl-2-hydroxy-3-(2-metoxyfenoxy)-3-(2-chlorfenyl)propylamin;
N-metyl-2-hydroxy-3-(2-etoxyfenoxy)-3-(2-chlorfenyl)propylamin;
N-metyl-2-hydroxy-3-fenoxy-3-(3-chlorfenyl)propylamin;
N-metyl-2-hydroxy-3-(2-metoxyfenoxy)-3-(3-chlorfenyl)propylamin, hydrochlorid t. t. 126 až 145 °C;
N-metyl-2-hydroxy-3-(2-etoxyfenoxy)-3-(3-chlorfenyl)propylamin, hydrochlorid, t. t. 190 až 127 °C;
N-metyl-2-hydroxy-3-fenoxy-3-(4-chlorfenyl)propylamin;
N-metyl-2-hydroxy-3-(2-metoxyfenoxy)-3-(4-chlorfenyl)propylamin;
N-metyl-2-hydroxy-3-(2-etoxyfenoxy)-3-(4-chlorfenyl)propylamin;
N-metyl-2-hydroxy-3-fenoxy-3-(4-trifluormetylfenyl)propylamin;
N-metyl-2-hydroxy-3-(2-metoxyfenoxy)-3-(4-trifluormetylfenyl)propylamin;
N-metyl-2-hydroxy-3-(4-metoxyfenoxy)-3-(4-trifluormetylfenyl)propylamin;
N-metyl-2-hydroxy-3-(2-etoxyfenoxy-3-(4-trifluormetylfenyl)propylamin;
N-metyl-2-hydroxy-3-(4-etoxyfenoxy)-3-(4-trifluormetylfenyl)propylamin;
N-metyl-2-hydroxy-3-fenoxy-3-(3,4-dichlorfenyl)propylamin;
N-metyl-2-hydroxy-3-(2-metoxyfenoxy)-3-(3,4-dichlorfenyl)propylamin;
N-metyl-2-hydroxy-3-(2-etoxyfenoxy)-3-(3,4-dichlorfenyl)propylamin.

Příklad 2

K roztoku N-etoxykarbonyl-2-hydroxy-3-(3,4-metylendioxyfenoxy)-3-fenylpropylaminu (3,59 g) v bezvodém dimetylformamidu (30 ml) se přidá metyljodid (6,23 ml) a za míchání a chlazení na 0 až 5 °C se vnese 55% hydrid sodný (4,36 g). Reakční směs se míchá za stálého chlazení 1 hodinu 30 minut, pak se přebytek hydridu opatrně rozloží vodou, přidá se nadbytek vody a produkt se vyjme do etylacetátu. Organický extrakt se promyje vodou, vysuší bezvodým síranem sodným a rozpouštědlo se oddestiluje. Odparek se přečistí rozpuštěním v metanolu a odfiltrováním nerozpustného podílu. Po oddestilování rozpouštědla z filtrátu se získá 3,1 g N-metyl-N-etoxykarbonyl-2-metoxy-3-(3,4-metylendioxyfenoxy)-3-fenylpropylaminu ve formě olejovité kapaliny; výtěžek 80,2 %.

Získaný olejovitý produkt se rozpustí v 10% metanolickém hydroxidu draselném (44,8 ml) a směs se zahřívá, za míchání, 48 hodin pod zpětným chladičem k varu. Rozpouštědlo se oddestiluje a k odparku se přidá n-propylalkohol na původní objem. Roztok se zahřívá dalších 20 hodin k varu pod zpětným chladičem, pak se rozpouštědlo oddestiluje, odparek se vyjme do vody a produkt se vytřepe do dietyléteru. Étericky roztok se vyextrahuje 3% kyselinou chlorovodíkovou, kyselé vodné extrakty se spojí, zalkalizují 20% hydroxidem sodným a produkt se znovu vyjme do dietyléteru. Organické extrakty se spojí, promyjí vodou, vysuší bezvodým síranem sodným a rozpouštědlo se oddestiluje. Získá se 2,05 g N-metyl-2-metoxy-3-(3,4-metylendioxyfenoxy)-3-fenylpropylaminu ve formě olejovité kapaliny; výtěžek 81,3 %. Hydrochlorid báze má teplotu tání 142 až 145 °C.

Analogickým způsobem se připraví následující sloučeniny:

N-metyl-2-metoxy-3-fenoxy-3-fenylpropylamin;
N-metyl-2-metoxy-3-(2-metoxyfenoxy)-3-fenylpropylamin, hydrochlorid, t. t. 115 až 120 °C;
N-metyl-2-metoxy-3-(3-metoxyfenoxy)-3-fenylpropylamin;
N-metyl-2-metoxy-3-(4-metoxyfenoxy)-3-fenylpropylamin;
N-metyl-2-metoxy-3-(2-etoxyfenoxy)-3-fenylpropylamin, hydrochlorid, t. t. 123 až 137 °C;
N-metyl-2-metoxy-3-(4-etoxyfenoxy)-3-fenylpropylamin;
N-metyl-2-metoxy-3-(2-chlorfenoxy)-3-fenylpropylamin, hydrochlorid, t. t. 138 až 155 °C;
N-metyl-2-metoxy-3-(4-chlorfenoxy)-3-fenylpropylamin;
N-metyl-2-metoxy-3-(4-trifluormetylfenoxy)-3-fenylpropylamin;
N-metyl-2-metoxy-3-fenoxy-3-(2-metoxyfenyl)propylamin;
N-metyl-2-metoxy-3-(2-metoxyfenoxy)-3-(2-metoxyfenyl)propylamin;
N-metyl-2-metoxy-3-(2-etoxyfenoxy)-3-(2-metoxyfenyl)propylamin;
N-metyl-2-metoxy-3-fenoxy-3-(4-etoxyfenyl)propylamin;
N-metyl-2-metoxy-3-(2-metoxyfenoxy)-3-(4-etoxyfenyl)propylamin;
N-metyl-2-metoxy-3-(4-metoxyfenoxy)-3-(4-etoxyfenyl)propylamin;
N-metyl-2-metoxy-3-(2-etoxyfenoxy)-3-(4-etoxyfenyl)propylamin;
N-metyl-2-metoxy-3-(4-etoxyfenoxy)-3-(4-etoxyfenyl)propylamin;
N-metyl-2-metoxy-3-(2-trifluormetylfenoxy)-3-(4-etoxyfenyl)propylamin;
N-metyl-2-metoxy-3-(4-trifluormetylfenoxy)-3-(4-etoxyfenyl)propylamin;
N-metyl-2-metoxy-3-fenoxy-3-(2-chlorfenyl)propylamin;
N-metyl-2-metoxy-3-(2-metoxyfenoxy)-3-(2-chlorfenyl)propylamin;
N-metyl-2-metoxy-3-(2-etoxyfenoxy)-3-(2-chlorfenyl)propylamin;
N-metyl-2-metoxy-3-fenoxy-3-(3-chlorfenyl)propylamin;
N-metyl-2-metoxy-3-(2-metoxyfenoxy)-3-(3-chlorfenyl)propylamin, hydrochlorid, t. t. 115 až 140 °C;
N-metyl-2-metoxy-3-(2-etoxyfenoxy)-3-(3-chlorfenyl)propylamin, hydrochlorid, t. t. 128 až 135 °C;
N-metyl-2-metoxy-3-fenoxy-3-(4-chlorfenyl)propylamin;
N-metyl-2-metoxy-3-(2-metoxyfenoxy)-3-(4-chlorfenyl)propylamin;
N-metyl-2-metoxy-3-(2-etoxyfenoxy)-3-(4-chlorfenyl)propylamin;
N-metyl-2-metoxy-3-fenoxy-3-(4-trifluormetylfenyl)propylamin;

N-metyl-2-metoxy-3-(2-metoxyfenoxy)-3-(4-trifluormetylfenyl)propylamin;
N-metyl-2-metoxy-3-(4-metoxyfenoxy)-3-(4-trifluormetylfenyl)propylamin;
N-metyl-2-metoxy-3-(2-etoxyfenoxy)-3-(4-trifluormetylfenyl)propylamin;
N-metyl-2-metoxy-3-(4-etoxyfenoxy)-3-(4-trifluormetylfenyl)propylamin;
N-metyl-2-metoxy-3-fenoxy-3-(3,4-dichlorfenyl)propylamin;
N-metyl-2-metoxy-3-(2-metoxyfenoxy)-3-(3,4-dichlorfenyl)propylamin;
N-metyl-2-metoxy-3-(2-etoxyfenoxy)-3-(3,4-dichlorfenyl)propylamin.

P ř í k l a d 3

K roztoku 50,3 g N-metyl-2-hydroxy-3-fenyl-3-(2-nitrofenoxy)propionamidu v 1 000 ml bezvodého THF se při teplotě 8 °C pomalu přidá 340 ml molárního roztoku diboranu v THF. Směs se zahřívá 4 hodiny k varu pod zpětným chladičem, pak se ochladí na teplotu místnosti, přebytek diboranu se rozloží opatrně přikapáním metanolu a směs se okyselí, opět při teplotě místnosti, přidáním 400 ml éterického roztoku chlorovodíku. Směs se nechá stát 16 hodin, pak se těkavé podíly oddestilují za sníženého tlaku, odparek se vyjme do metylenchloridu a roztok se promyje jednou vodným roztokem kyselého uhličitanu sodného. Organický podíl se promyje několikrát nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysuší bezvodým síranem sodným a rozpouštědlo se oddestiluje. Tmavý olejovitý odparek se rozpustí v 800 ml etyléteru a k roztoku se přidá alkoholický roztok chlorovodíku (18% roztok); získá se 50,9 g hydrochloridu N-metyl-2-hydroxy-3-(2-nitrofenoxy)-3-fenylpropylaminu, teplota tání 197 až 203 °C; výtěžek 94 %.

Infračervené spektrum, ν_{max} (KBr): 1 525 cm^{-1} (NO_2), 2 700 cm^{-1} (NH_2^+).

Analogickým způsobem se připraví všechny sloučeniny uvedené v příkladech 1 a 2.

P ř í k l a d 4

K roztoku 40 g 2-hydroxy-3-fenyl-3-(2-nitrofenoxy)propionanu etylnatého v jednom litru 95% etylalkoholu se přidá 250 ml 35% metylaminu a směs se zahřívá 24 hodin na 40 až 50 °C v uzavřeném autoklávu. Těkavé podíly se oddestilují za sníženého tlaku, odparek se rozpustí ve 200 ml absolutního etylalkoholu, roztok se znovu odpaří k suchu a odparek se překrystalizuje z isopropylalkoholu. Získá se 36 g (94,2 %) N-metyl-2-hydroxy-3-fenyl-3-(2-nitrofenoxy)propionamidu o teplotě tání 162 až 163 °C.

Infračervené spektrum, ν_{max} (nujol): 1 640 cm^{-1} (CON), 3 300 cm^{-1} (OH, široký pás), 3 400 cm^{-1} (úzký, intenzívní pás).

Analogickým způsobem se připraví propionamidy, potřebné pro přípravu propylaminů způsobem popsaným v příkladu 3.

P ř í k l a d 5

K roztoku 66 g trans etyl-glycidátu (tj. etylesteru kyseliny trans-2,3-epoxypropionové) a 48 g o-nitrofenolu v 1 litru bezvodého etylalkoholu se přidá 36 g bezvodého uhličitanu sodného a směs se zahřívá, za míchání, 48 hodin k varu pod zpětným chladičem. Pak se přidá dalších 24 g o-nitrofenolu a směs se refluxuje dalších 36 hodin. Rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku, odparek se rozpustí ve vodě a produkt se vyjme do etylacetátu. Etylacetátový extrakt se vytřepe 2 N roztokem hydroxidu sodného až do úplného odstranění přebytečného fenolu, pak se promyje vodou do neutrální reakce, vysuší bezvodým síranem sodným a rozpouštědlo se oddestiluje. Po překrystalizování odparku z dietyléteru se získá

67 g (60 %) etylesteru kyseliny 2-hydroxy-3-fenyl-3-(2-nitrofenoxy)propionové o teplotě tání 129 až 131 °C.

Infračervené spektrum, ν_{max} (nujol): 1 525 cm^{-1} (NO_2), 3 300 cm^{-1} (OH, široký pás), 1 740 cm^{-1} $\left(C\begin{smallmatrix}\nearrow O\\ \searrow O\end{smallmatrix}\right)$.

Analogickým způsobem se připraví všechny 2-hydroxypropionáty potřebné pro syntézu 2-hydroxypropionamidů způsobem popsaným v příkladu 4 (včetně příslušných diastereoisomerů připravených za použití odpovídajících cis-glycidátů).

P ř í k l a d 6

K roztoku 2 g etyl-2-hydroxy-3-fenyl-3-(2-nitrofenoxy)propionátu ve 30 ml bezvodého dimetylformamidu se při 3 °C přidá metyljodid (0,78 ml) a pak, při stejné teplotě, ve dvou dávkách, celkem 0,3 g 50% hydridu sodného. Směs se míchá jednu hodinu při 3 °C a jednu hodinu při teplotě místnosti, pak se roztok nalije do 300 ml vody a produkt se vyjme do etyléteru. Éterický roztok se promyje nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem sodným a rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku. Získají se 2 g (96 %) etyl-2-metoxy-3-fenyl-3-(2-nitrofenoxy)propionátu ve formě olejovité kapaliny.

Infračervené spektrum, ν_{max} (film): 1 740 cm^{-1} $\left(C\begin{smallmatrix}\nearrow O\\ \searrow O\end{smallmatrix}\right)$, 1 525 cm^{-1} (NO_2).

NMR spektrum, ppm ($CDCl_3$): 3,24 (3H).

Analogickým způsobem se připraví všechny 2-metoxypropionáty potřebné pro přípravu 2-metoxypropionamidů postupem podle příkladu 4.

P ř í k l a d 7

Roztok 6,9 g etyl-3-fenyl-3-(2-nitrofenoxy)-2-metoxypropionátu ve 150 ml absolutního etanolu se hydrogenuje v přítomnosti 5% palladia na aktivním uhlí za atmosferického tlaku při teplotě místnosti. Redukce je skončena během 30 minut. Katalyzátor se odfiltruje a rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku. Olejovitý odparek se vyjme do malého množství etanolu, k roztoku se přidají 4 ml 18% etanolického chlorovodíku a směs se zředí etyléterem; získá se hydrochlorid etyl-3-fenyl-3-(2-aminofenoxy)-2-metoxypropionátu.

Infračervené spektrum, ν_{max} (KBr): 2 850 cm^{-1} ($ArNH_3^+$), 1 740 cm^{-1} $\left(C\begin{smallmatrix}\nearrow O\\ \searrow O\end{smallmatrix}\right)$,

NMR spektrum, ppm (DMSO-d_6): 3,24 (s, 3H), 4,05 (q, 2H), 1,21 (t, 3H).

P ř í k l a d 8

K roztoku 8 g etyl-3-(2-aminofenoxy)-3-fenyl-2-metoxypropionátu ve 23% kyselině chlorovodíkové (11,6 ml) se při 4 až 5 °C přidá voda (30 ml) a pak se, za stálého chlazení, pomalu přikape roztok dusitanu sodného (1,73 g) ve vodě (30 ml). Reakční směs se míchá 30 minut při teplotě místnosti a pak se zahřívá 15 minut na 50 °C; přitom lze pozorovat vývoj dusíku. Roztok se vyextrahuje metylenchloridem, organický podíl se promyje vodou a rozpouštědlo se oddestiluje. Získá se olejovitý odparek, který se čistí sloupcovou chromatografií; získají se 4,0 g (výtěžek 50 %) etyl-3-(2-hydroxyfenoxy)-3-fenyl-2-metoxypropionátu.

Infračervené spektrum, ν_{max} (v chloroformu): 3 500 cm^{-1} (OH dimer - široký pás), 1 740 cm^{-1} $\left(\overset{O}{\overset{/\!/}{C}}\text{-}O\right)$.

P ř í k l a d 9

K roztoku 9,5 g etyl-3-(2-hydroxyfenoxy)-3-fenyl-2-metoxypropionátu ve 130 ml bezvodého dimetylformamidu se přidá 4,8 ml bezvodého uhličitanu draselného a pak se za míchání přikape roztok 2,2 ml metyljodidu v 15 ml dimetylformamidu. Směs se míchá čtyři a půl hodiny, pak se nalije do 1 litru vody a produkt se vyjme do etylacetátu. Spojené organické extrakty se promyjí vodou, vysuší a rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku. Po přečištění surového produktu sloupcovou chromatografií na silikagelu se získá 8,6 g etyl-3-fenyl-3-(2-metoxyfenoxy)-2-metoxypropionátu; výtěžek 86,8 %.

Infračervené spektrum, ν_{max} (film): 2 815 cm^{-1} (OCH_3), 1 738 cm^{-1} $\left(\overset{O}{\overset{/\!/}{C}}\text{-}O\right)$.

P ř í k l a d 10

K roztoku 2-(alfa-/2-metoxyfenoxy/-4-chlorbenzyl)morfolinu (11,6 g) v benzenu (100 ml) se přidá trietylamin (3,5 g) a pak se při teplotě místnosti, během 1 hodiny, přikape roztok metyljodidu (5,5 g) v benzenu (20 ml). Reakční směs se míchá 20 hodin při teplotě místnosti, pak se pevný podíl odfiltruje a z filtrátu se oddestiluje rozpouštědlo. Olejovitý produkt poskytne po sloupcové chromatografii na silikagelu 7 g (výtěžek 57 %) 4-metyl-2-(alfa-/2-metoxyfenoxy/-4-chlorbenzyl)morfolinu.

Analogickým způsobem se připraví následující 4-metylmorfolinové deriváty:

4-metyl-2-(alfa-fenoxybenzyl)morfolin;
4-metyl-2-(alfa-/2-metoxyfenoxy/benzyl)morfolin, hydrochlorid, t. t. 67 až 90 °C;
4-metyl-2-(alfa-/3-metoxyfenoxy/benzyl)morfolin;
4-metyl-2-(alfa-/4-metoxyfenoxy/benzyl)morfolin;
4-metyl-2-(alfa-/2-etoxyfenoxy/benzyl)morfolin,

I. Č. ($CHCl_3$) νN-CH_3 2 805 cm^{-1}, ν aromat. étery 1 255 cm^{-1}, ν 1,2 subst. fenyl 750 cm^{-1};

4-metyl-2-(alfa-/4-etoxyfenoxy/benzyl)morfolin,

I. Č. ($CHCl_3$) ν N-CH_3 2 805 cm^{-1}, ν aromat. étery 1 250 cm^{-1}, ν monosubstit. fenyl 695 cm^{-1};

4-metyl-2-(alfa-/2-chlorfenoxy/benzyl)morfolin;
4-metyl-2-(alfa-/4-chlorfenoxy/benzyl)morfolin;
4-metyl-2-(alfa-/4-trifluormetylfenoxy/benzyl)morfolin;
4-metyl-2-(alfa-/3,4-metylendioxyfenoxy/benzyl)morfolin;
4-metyl-2-(alfa-fenoxy-2-metoxybenzyl)morfolin;
4-metyl-2-(alfa-/2-metoxyfenoxy/-2-metoxybenzyl)morfolin;
4-metyl-2-(alfa-/2-etoxyfenoxy/-2-metoxybenzyl)morfolin;
4-metyl-2-(alfa-fenoxy-4-etoxybenzyl)morfolin;
4-metyl-2-(alfa-/2-etoxyfenoxy/-4-etoxybenzyl)morfolin;
4-metyl-2-(alfa-/4-etoxyfenoxy/-4-etoxybenzyl)morfolin;
4-metyl-2-(alfa-/4-trifluormetylfenoxy/-4-etoxybenzyl)morfolin;
4-metyl-2-(alfa-/4-chlorfenoxy/-4-etoxybenzyl)morfolin;
4-metyl-2-(alfa-/2-metoxyfenoxy/-4-etoxybenzyl)morfolin;
4-metyl-2-(alfa-/4-metoxyfenoxy/-4-etoxybenzyl)morfolin;
4-metyl-2-(alfa-fenoxy-2-chlorbenzyl)morfolin;
4-metyl-2-(alfa-/2-metoxyfenoxy/-2-chlorbenzyl)morfolin;

4-metyl-2-(alfa-/2-etoxyfenoxy/-2-chlorbenzyl)morfolin;
4-metyl-2-(alfa-fenoxy-3-chlorbenzyl)morfolin;
4-metyl-2-(alfa-/2-metoxyfenoxy/-3-chlorbenzyl)morfolin,

I. Č. ($CHCl_3$) ν O-CH_3 2 840 cm^{-1}, ν N-CH_3 2 805 cm^{-1}, ν aromat. étery 1 245 cm^{-1}, ν 1,2 substit. fenyl 750 cm^{-1};

4-metyl-2-(alfa-/2-etoxyfenoxy/-3-chlorbenzyl)morfolin,

I. Č. ($CHCl_3$) ν N-CH_3 2 810 cm^{-1}, ν aromat. étery 1 255 cm^{-1}, ν 1,2 substit. fenyl 745 cm^{-1};

4-metyl-2-(alfa-fenoxy-4-chlorbenzyl)morfolin;
4-metyl-2-(alfa-/2-etoxyfenoxy/-4-chlorbenzyl)morfolin;
4-metyl-2-(alfa-/4-etoxyfenoxy/-4-chlorbenzyl)morfolin;
4-metyl-2-(alfa-/4-metoxyfenoxy/-4-chlorbenzyl)morfolin;
4-metyl-2-(alfa-/4-chlorfenoxy/-4-chlorbenzyl)morfolin;
4-metyl-2-(alfa-fenoxy-4-trifluormetylbenzyl)morfolin;
4-metyl-2-(alfa-/2-metoxyfenoxy/-4-trifluormetylbenzyl)morfolin;
4-metyl-2-(alfa-/4-metoxyfenoxy/-4-trifluormetylbenzyl)morfolin;
4-metyl-2-(alfa-/2-etoxyfenoxy/-4-trifluormetylbenzyl)morfolin;
4-metyl-2-(alfa-/4-etoxyfenoxy/-4-trifluormetylbenzyl)morfolin;
4-metyl-2-(alfa-/4-chlorfenoxy/-4-trifluormetylbenzyl)morfolin;
4-metyl-2-(alfa-fenoxy-3,4-dichlorbenzyl)morfolin;
4-metyl-2-(alfa-/2-metoxyfenoxy/-3,4-dichlorbenzyl)morfolin;
4-metyl-2-(alfa-/2-etoxyfenoxy/-3,4-dichlorbenzyl)morfolin.

P ř í k l a d 11

K roztoku 2-(alfa-/2-metoxyfenoxy/-4-chlorbenzyl)morfolinu (7,35 g) v chloroformu (50 ml) se přidá 2 N hydroxid sodný (18,2 ml) a pak se za chlazení na 0 °C, během 30 minut, přikape chlormravenčan etylnatý (3,5 ml). Reakční směs se míchá za chlazení na 0 °C další 1 hodinu, pak se organická vrstva oddělí, promyje vodou a vysuší bezvodým chloridem vápenatým. Rozpouštědlo se oddestiluje, získaný bezbarvý olejovitý produkt se rozpustí v dietyléteru (100 ml) a roztok se přikape, při teplotě místnosti, k suspenzi hydridu lithno-hlinitého (2,5 g) v bezvodém dietyléteru (200 ml). Směs se míchá 20 hodin při teplotě místnosti, pak se přebytek hydridu opatrně rozloží vodou (2,5 ml) a přidá se 15% roztok hydroxidu sodného (2,5 ml) a voda (7,5 ml). Anorganický podíl se odfiltruje, z filtrátu se oddělí éterická vrstva a vodný podíl se vyextrahuje dietyléterem. Spojené organické podíly se promyjí vodou, vysuší bezvodým síranem sodným a rozpouštědlo se oddestiluje. Získá se 6,25 g (výtěžek 82 %) 4-metyl-2-(alfa-/2-metoxyfenoxy/-4-chlorbenzyl)morfolinu ve formě olejovité kapaliny.

Analogickým způsobem se připraví všechny deriváty 4-metylmorfolinu uvedené v příkladu 10.

P ř í k l a d 12

K roztoku 2-(alfa-/2-metoxyfenoxy/-2-chlorbenzyl)morfolinu (2 g) v ledové kyselině octové (5,2 ml) se za dobrého míchání, při teplotě kolem 0 °C, přidá aceton (12 ml) a voda (8 ml) a pak, během 1 hodiny, borohydrid sodný (6,024 g). Pak se přidá další aceton (12 ml) a borohydrid sodný (3 g), teplota reakční směsi se nechá vystoupit na teplotu místnosti a směs se míchá 30 hodin. Reakční směs se nalije do vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a produkt se vyjme do dietyléteru. Éterické extrakty se spojí, promyjí vodou, vysuší bezvodým síranem sodným a rozpouštědlo se oddestiluje. Získá se 1,85 g (výtěžek 82,3 %) 4-isopropyl-2-(alfa-/2-metoxyfenoxy/-2-chlorbenzyl)morfolinu; hydrochlorid má teplotu tání 200 až 240 °C.

Analogickým způsobem se připraví následující 4-isopropylmorfolinové deriváty:

4-isopropyl-2-(alfa-fenoxybenzyl)morfolin;
4-isopropyl-2-(alfa-/2-metoxyfenoxy/benzyl)morfolin, hydrochlorid, t. t. 196 až 203 °C;
4-isopropyl-2-(alfa-/3-metoxyfenoxy/benzyl)morfolin;
4-isopropyl-2-(alfa-/4-metoxyfenoxy/benzyl)morfolin;
4-isopropyl-2-(alfa-/2-etoxyfenoxy/benzyl)morfolin;
4-isopropyl-2-(alfa-/4-etoxyfenoxy/benzyl)morfolin;
4-isopropyl-2-(alfa-/2-chlorfenoxy/benzyl)morfolin;
4-isopropyl-2-(alfa-/4-chlorfenoxy/benzyl)morfolin;
4-isopropyl-2-(alfa-/4-trifluormetylfenoxy/benzyl)morfolin;
4-isopropyl-2-(alfa-/3,4-metylendioxyfenoxy/benzyl)morfolin;
4-isopropyl-2-(alfa-/2-metoxyfenoxy/-2-metoxybenzyl)morfolin;
4-isopropyl-2-(alfa-/2-etoxyfenoxy/-2-metoxybenzyl)morfolin;
4-isopropyl-2-(alfa-fenoxy-4-etoxybenzyl)morfolin;
4-isopropyl-2-(alfa-/2-etoxyfenoxy/-4-etoxybenzyl)morfolin;
4-isopropyl-2-(alfa-/4-etoxyfenoxy/-4-etoxybenzyl)morfolin;
4-isopropyl-2-(alfa-/4-trifluormetylfenoxy/-4-etoxybenzyl)morfolin;
4-isopropyl-2-(alfa-/4-chlorfenoxy/-4-etoxybenzyl)morfolin;
4-isopropyl-2-(alfa-/2-metoxyfenoxy/-4-etoxybenzyl)morfolin;
4-isopropyl-2-(alfa-/4-metoxyfenoxy/-4-etoxybenzyl)morfolin;
4-isopropyl-2-(alfa-fenoxy-2-chlorbenzyl)morfolin;
4-isopropyl-2-(alfa-/2-etoxyfenoxy/-2-chlorbenzyl)morfolin;
4-isopropyl-2-(alfa-fenoxy-3-chlorbenzyl)morfolin;
4-isopropyl-2-(alfa-/2-metoxyfenoxy/-3-chlorbenzyl)morfolin;
4-isopropyl-2-(alfa-/2-etoxyfenoxy/-3-chlorbenzyl)morfolin;
4-isopropyl-2-(alfa-fenoxy-4-chlorbenzyl)morfolin;
4-isopropyl-2-(alfa-/2-etoxyfenoxy/-4-chlorbenzyl)morfolin;
4-isopropyl-2-(alfa-/4-etoxyfenoxy/-4-chlorbenzyl)morfolin;
4-isopropyl-2-(alfa-2-metoxyfenoxy/-4-chlorbenzyl)morfolin;
4-isopropyl-2-(alfa-/4-metoxyfenoxy/-4-chlorbenzyl)morfolin;
4-isopropyl-2-(alfa-/4-chlorfenoxy/-4-chlorbenzyl)morfolin;
4-isopropyl-2-(alfa-fenoxy-4-trifluormetylbenzyl)morfolin;
4-isopropyl-2-(alfa-/2-metoxyfenoxy/-4-trifluormetylbenzyl)morfolin;
4-isopropyl-2-(alfa-/4-metoxyfenoxy/-4-trifluormetylbenzyl)morfolin;
4-isopropyl-2-(alfa-/2-etoxyfenoxy/-4-trifluormetylbenzyl)morfolin;
4-isopropyl-2-(alfa-/4-etoxyfenoxy/-4-trifluormetylbenzyl)morfolin;
4-isopropyl-2-(alfa-/4-chlorfenoxy/-4-trifluormetylbenzyl)morfolin;
4-isopropyl-2-(alfa-fenoxy-3,4-dichlorbenzyl)morfolin;
4-isopropyl-2-(alfa-/2-metoxyfenoxy/-3,4-dichlorbenzyl)morfolin;
4-isopropyl-2-(alfa-/2-etoxyfenoxy/-3,4-dichlorbenzyl)morfolin.

P ř í k l a d 13

K roztoku 33 g 2-(alfa-/2-nitrofenoxy/benzyl)morfolin-3-onu v 60 ml bezvodého THF se za míchání přikape 16,7 ml 0,9 M roztoku boranu v THF. Reakční směs se zahřívá 3 hodiny k varu, pak se ochladí a za chlazení na 0 až 5 °C se přidají 3 ml metanolu a pak 3 ml 23% kyseliny chlorovodíkové. Rozpouštědla se oddestilují za sníženého tlaku, odparek se vyjme do vody, roztok se zalkalizuje a produkt se vytřepe do chloroformu. Organické extrakty se spojí, promyjí do neutrální reakce, vysuší a rozpouštědlo se oddestiluje. Získá se 28,6 g (výtěžek 94 %) 2-(alfa-/2-nitrofenoxy/benzyl)morfolinu.

Infračervené spektrum, ν_{max} (v chloroformu): 3 320 cm^{-1} (N-H), 1 525 cm^{-1} (NO_2).

Analogickým způsobem se připraví následující sloučeniny:

2-(alfa-fenoxybenzyl)morfolin, hydrochlorid, t. t. 199 až 202 °C;
2-(alfa-/2-metoxyfenoxy/benzyl)morfolin, hydrochlorid, t. t. 140 až 170 °C;
2-(alfa-/3-metoxyfenoxy/benzyl)morfolin, n_D 1,5762, hydrochlorid, t. t. 58 až 64 °C;
2-(alfa-/4-metoxyfenoxy/benzyl)morfolin, hydrochlorid, t. t. 50 až 57 °C;
2-(alfa-/2-etoxyfenoxy/benzyl)morfolin, jeden diastereoisomer má teplotu tání 170 až 171 stupňů Celsia (jako hydrochlorid);
2-(alfa-/4-etoxyfenoxy/benzyl)morfolin;
2-(alfa-/4-chlorfenoxy/benzyl)morfolin, hydrochlorid, t. t. 75 až 97 °C;
2-(alfa-/4-trifluormetylfenoxy/benzyl)morfolin, hydrochlorid, t. t. 188 až 195 °C;
2-(alfa-/3,4-metylendioxyfenoxy/benzyl)morfolin, hydrochlorid, t. t. 82 až 130 °C;
2-(alfa-fenoxy-2-metoxybenzyl)morfolin;
2-(alfa-/2-metoxyfenoxy/-2-metoxybenzyl)morfolin, n_D 1,5672;
2-(alfa-/2-etoxyfenoxy/-2-metoxybenzyl)morfolin;
2-(alfa-fenoxy-4-etoxybenzyl)morfolin;
2-(alfa-/2-etoxyfenoxy/-4-etoxybenzyl)morfolin;
2-(alfa-/4-etoxyfenoxy/-4-etoxybenzyl)morfolin;
2-(alfa-/4-trifluormetylfenoxy/-4-etoxybenzyl)morfolin;
2-(alfa-/4-chlorfenoxy/-4-etoxybenzyl)morfolin;
2-(alfa-/2-metoxyfenoxy/-4-etoxybenzyl)morfolin;
2-(alfa-/4-metoxyfenoxy/-4-etoxybenzyl)morfolin;
2-(alfa-fenoxy-2-chlorbenzyl)morfolin;
2-(alfa-/2-metoxyfenoxy/-2-chlorbenzyl)morfolin, t. t. 80 až 102 °C;
2-(alfa-/2-etoxyfenoxy/-2-chlorbenzyl)morfolin;
2-(alfa-fenoxy-3-chlorbenzyl)morfolin;
2-(alfa-/2-metoxyfenoxy/-3-chlorbenzyl)morfolin, hydrochlorid, t. t. 155 až 160 °C;
2-(alfa-/2-etoxyfenoxy/-3-chlorbenzyl)morfolin, hydrochlorid, t. t. 147 až 158 °C;
2-(alfa-fenoxy-4-chlorbenzyl)morfolin;
2-(alfa-/2-etoxyfenoxy/-4-chlorbenzyl)morfolin;
2-(alfa-/4-etoxyfenoxy/-4-chlorbenzyl)morfolin;
2-(alfa-/2-metoxyfenoxy/-4-chlorbenzyl)morfolin, hydrochlorid, t. t. 175 až 200 °C;
2-(alfa-/4-metoxyfenoxy/-4-chlorbenzyl)morfolin;
2-(alfa-/4-chlorfenoxy/-4-chlorbenzyl)morfolin;
2-(alfa-fenoxy-4-trifluormetylbenzyl)morfolin;
2-(alfa-/2-metoxyfenoxy/-4-trifluormetylbenzyl)morfolin;
2-(alfa-/4-metoxyfenoxy/-4-trifluormetylbenzyl)morfolin;
2-(alfa-/2-etoxyfenoxy/-4-trifluormetylbenzyl)morfolin;
2-(alfa-/4-etoxyfenoxy/-4-trifluormetylbenzyl)morfolin;
2-(alfa-/4-chlorfenoxy/-4-trifluormetylbenzyl)morfolin;
2-(alfa-fenoxy-3,4-dichlorbenzyl)morfolin;
2-(alfa-/2-metoxyfenoxy/-3,4-dichlorbenzyl)morfolin;
2-(alfa-/2-etoxyfenoxy/-3,4-dichlorbenzyl)morfolin;
2-(alfa-/2-metoxyfenoxy/benzyl)-4-metylmorfolin, hydrochlorid, t. t. 67 až 90 °C,

Infračervené spektrum, ν_{max} (KBr): 2 700 cm^{-1}, ($NH^{\oplus}$); 2 815 cm^{-1} (OCH_3);

2-(alfa-/2-nitrofenoxy/benzyl)-4-metylmorfolin, t. t. 78 až 81 °C,

Infračervené spektrum, ν_{max} (v chloroformu): 1 525 cm^{-1} (NO_2),

NMR spektrum, ppm (v deuterochloroformu): 5,3 (d, H benzylový), 7,4 až 6,8 (s, 9H, aromatické), 2,27 (s, CH_3), a rovněž všechny sloučeniny uvedené v příkladech 10 a 12.

Příklad 14

K roztoku 4,24 g N-(2-metyloxyetyl)-3-fenyl-2-hydroxy-3-(2-nitrofenoxy)propionamidu ve 150 ml DMF se přidá 1,38 g uhličitanu draselného. Směs se zahřívá za míchání 5 hodin na 50 °C, pak se nalije do vody a produkt se vyjme do etylacetátu. Spojené organické extrakty se vysuší a rozpouštědlo se oddestiluje. Odparek poskytne po chromatografickém přečištění na sloupci silikagelu 1,27 g (výtěžek 38,6 %) 2-(alfa-/2-nitrofenoxy/benzyl)morfolin-3-onu.

Infračervené spektrum, ν_{max} (nujol): 3 450 cm^{-1} (NH), 1 670 cm^{-1} (CONH), 1 525 cm^{-1} (NO_2).

Analogickým způsobem se připraví deriváty morfolin-3-onu potřebné pro přípravu sloučenin uvedených v příkladech 10, 12, 13.

Příklad 15

K roztoku 5,2 g N-(2-hydroxyetyl)-3-fenyl-2-hydroxy-3-(2-nitrofenoxy)propionamidu ve 200 ml bezvodého THF se přidá 2,4 ml trietylaminu a pak se za míchání a za chlazení na -10 °C pomalu přikape roztok 1,83 g metylchloridu ve 30 ml THF. Reakční směs se míchá 45 minut při -10 °C, pak se nechá teplota vystoupit na teplotu místnosti a roztok se zahustí na malý objem za sníženého tlaku. Roztok se nalije do vody, produkt se vyjme do chloroformu, spojené extrakty se promyjí do neutrální reakce vodou a vysuší bezvodým síranem sodným. Rozpouštědlo se oddestiluje a odparek se překrystalizuje z 95% etanolu. Získá se 4,86 g (výtěžek 76,5 %) N-(2-metyloxyetyl)-3-fenyl-2-hydroxy-3-(2-nitrofenoxy)propionamidu o teplotě tání 122 až 125 °C.

Infračervené spektrum, ν_{max} (KBr): 3 500 cm^{-1} (OH, široký pás), 3 450 cm^{-1} (NH), 1 650 cm^{-1} (CONH), 1 525 cm^{-1} (NO_2), 1 350 cm^{-1} (SO_2), 1 180 cm^{-1} (SO_2).

Analogickým způsobem se připraví i ostatní N-(2-metyloxyetyl)propionamidy potřebné pro přípravu sloučenin uvedených v příkladu 14.

Příklad 16

Směs 3 g etyl-3-fenyl-2-hydroxy-3-(2-nitrofenoxy)propionátu, 5,4 ml etanolaminu a 50 ml bezvodého etanolu se zahřívá 20 hodin k varu pod zpětným chladičem. Rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku, odparek se rozmíchá s vodou a pevný produkt se odfiltruje. Po překrystalizování z etylacetátu se získá 1,8 g N-(2-hydroxyetyl)-3-fenyl-2-hydroxy-3-(2-nitrofenoxy)propionamidu o teplotě tání 166 až 188 °C; výtěžek 58 %.

Infračervené spektrum, ν_{max} (nujol): 3 400 cm^{-1} (OH, NH, široký pás), 1 650 cm^{-1} (CONH), 1 525 cm^{-1} (NO_2).

Analogickým způsobem se připraví i další N-(2-hydroxyetyl)propionamidy potřebné pro přípravu sloučenin uvedených v příkladu 15.

Příklad 17

Roztok 0,9 g 2-(alfa-fenoxykarbonyloxybenzyl)morfolin-3-onu ve 2,5 ml hexametyltriamidu kyseliny fosforečné se zahřívá na 140 °C; po 1 hodině je reakce skončená. Směs se zředí vodou, produkt se vyjme do etylacetátu, spojené organické extrakty se promyjí vodou, vysuší bezvodým síranem sodným, zfiltrují a rozpouštědlo se oddestiluje; získá se 2-(alfa-fenoxybenzyl)morfolin-3-on.

Podobným způsobem se připraví všechny deriváty morfolin-3-onu potřebné pro přípravu sloučenin uvedených v příkladu 13.

Příklad 18

K roztoku 0,6 g 2-(alfa-hydroxybenzyl)morfolin-3-onu v 5 ml bezvodého pyridinu se při 0 °C přikape 0,5 g fenylesteru kyseliny chlormravenčí. Směs se míchá 12 hodin při teplotě místnosti, pak se přidá 30 ml metylenchloridu a roztok se promyje 5% kyselinou chlorovodíkovou, 5% roztokem hydroxidu sodného a posléze vodou. Organický podíl se vysuší bezvodým síranem sodným, zfiltruje a rozpouštědlo se oddestiluje. Získá se 2-(alfa-fenoxykarbonyloxybenzyl)morfolin-3-on ve výtěžku 95 %.

Podobným způsobem se připraví všechny analogické meziprodukty potřebné jakožto výchozí látky pro přípravu sloučenin uvedených v příkladu 17.

Příklad 19

V atmosféře dusíku a za vyloučení vzdušné vlhkosti se k roztoku 2,02 g morfolin-3-onu v 60 ml bezvodého THF při teplotě místnosti, za míchání, přikape během 45 minut 26,7 ml 15% roztoku butyllithia v hexanu. Směs se míchá 2,5 hodiny při teplotě místnosti, pak se ochladí na -62 °C a během 45 minut se přikape roztok 2,02 ml čerstvě předestilovaného benzaldehydu v 10 ml bezvodého THF. Reakční směs se míchá 3 hodiny při -62 °C, pak se teplota nechá vystoupit na teplotu místnosti a míchá se při této teplotě dalších 16 hodin. Přebytek butyllithia se rozloží přidáním trochy vody, rozpouštědla se oddestilují a odparek se vyjme do zředěného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Produkt se vyextrahuje etylacetátem, organické podíly se spojí, promyjí vodou, vysuší bezvodým síranem sodným, zfiltrují a rozpouštědlo se odpaří k suchu. Pevný odparek se rozetře se 40 ml etyléteru a produkt se odfiltruje. Získá se 2,4 g 2-(alfa-hydroxybenzyl)morfolin-3-onu, který po překrystalizování z etylacetátu má teplotu tání 130 až 140 °C. Výtěžek 58 %.

Infračervené spektrum, ν_{max} (v chloroformu): 3 400 cm^{-1} (OH, široký pás), 3 300 až 3 200 cm^{-1} (NH), 1 660 cm^{-1} (CO).

Analogickým způsobem se připraví všechny meziprodukty potřebné jako výchozí látky pro přípravu sloučenin uvedených v příkladu 18.

Příklad 20

K roztoku 3 g 2-(alfa-/2-aminofenoxy/benzyl)-4-metylmorfolinu ve 30 ml acetonitrilu se přidají 4 ml 37% vodného roztoku formaldehydu a pak 1 g kyanoborohydridu sodného. Směs se míchá 30 minut při teplotě místnosti, pak se přidá kyselina octová do neutrální reakce a v míchání při teplotě místnosti se pokračuje další 3 hodiny. Rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku, odparek se zalkalizuje a produkt se vyjme do chloroformu. Spojené organické extrakty se promyjí vodou do neutrální reakce, vysuší a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Olejovitý odparek se rozpustí v etanolu a k roztoku se přidají 2 ml 18%

alkoholického roztoku chlorovodíku. Po zředění roztoku etyléterem se vyloučí 2,67 g monohydrochloridu 2-(alfa-/2-N,N-dimetylaminofenoxy/benzyl)-4-metylmorfolinu; výtěžek 74 %.

Infračervené spektrum, ν_{max} (v chloroformu): 2 700 cm^{-1} (NH^+).

Příklad 21

K roztoku 6,5 g 2-(alfa-/2-nitrofenoxy/benzyl)-4-metylmorfolinu ve 200 ml absolutního etanolu se přidá 0,7 g 5% palladia na aktivním uhlí a směs se hydrogenuje 0,5 hodiny při 0,25 MPa. Katalyzátor se odfiltruje, rozpouštědlo se oddestiluje a získaný olejovitý odparek se převede alkoholickým roztokem chlorovodíku na hydrochlorid. Po překrystalizování ze směsi etylacetátu s etanolem se získá 5,1 g monohydrochloridu 2-(alfa-/2-aminofenoxy/-benzyl)-4-metylmorfolinu; výtěžek 76 %.

Infračervené spektrum, ν_{max} (KBr): 3 400 cm^{-1} (NH_2), 2 700 cm^{-1} (NH^+).

Příklad 22

K roztoku 4,5 g 2-(alfa-/2-hydroxyfenoxy/benzyl)-4-metylmorfolinu v 70 ml bezvodého DMF se za míchání, při teplotě místnosti, přidá 2,2 g bezvodého uhličitanu draselného a pak se pomalu přikape 1 ml metyljodidu. Směs se míchá 5 hodin při 55 °C, pak se nalije do 700 ml chladné vody a produkt se vyjme do etyléteru. Spojené organické extrakty se promyjí nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem sodným a zahustí na malý objem. Po přidání 18% alkoholického roztoku chlorovodíku k zahuštěnému roztoku se vyloučí 4 g (výtěžek 76 %) 2-(alfa-/2-metoxyfenoxy/benzyl)-4-metylmorfolinu jako hydrochloridu o teplotě tání 67 až 90 °C (za rozkladu).

Infračervené spektrum, ν_{max} (KBr): 2 820 cm^{-1} (OCH_3), 2 700 cm^{-1} (NH^+).

Příklad 23

K roztoku 15 g hydrochloridu 2-(alfa-/2-aminofenoxy/benzyl)-4-metylmorfolinu v 50 ml vody se přidá 18,5 ml 23% kyseliny chlorovodíkové, směs se ochladí na 0 °C a při uvedené teplotě se za míchání pomalu přikape roztok 3,45 g dusitanu sodného ve 20 ml vody. Směs se míchá za chlazení 20 minut, pak se teplota nechá vystoupit na teplotu místnosti a nakonec se roztok zahřívá na vodní lázni na 40 °C až do skončení vývoje dusíku. Reakční směs se zalkalizuje na pH 9, produkt se vyjme do chloroformu, spojené organické extrakty se vysuší a rozpouštědlo se oddestiluje. Odparek se rozpustí v 5 ml bezvodého etanolu a k roztoku se přidá 9 ml 20% roztoku chlorovodíku v etanolu. Po zředění malým množstvím etyléteru se vyloučí 4,65 g (výtěžek 31 %) hydrochloridu 2-(alfa-/2-hydroxyfenoxy/benzyl)-4-metylmorfolinu.

Infračervené spektrum, ν_{max} (KBr): 3 500 cm^{-1} (OH), 2 700 cm^{-1} (NH^+).

Příklad 24

K roztoku 5,1 g 2-(alfa-/2-nitrofenoxy/benzyl)-4-metylmorfolinu v 70 ml bezvodého toluenu se přidají 3 ml chlormravenčanu etylnatého a směs se zahřívá 24 hodin k varu pod zpětným chladičem. Rozpouštědlo se oddestiluje, získaný olejovitý odparek (5,9 g) se rozpustí v 15 ml 8% vodně-alkoholické kyselině chlorovodíkové a roztok se zahřívá 4 hodiny pod zpětným chladičem k varu. Rozpouštědla se odpaří k suchu, odparek se rozpustí v 50 ml vody a produkt se vytřepe do etyléteru. Spojené éterické extrakty se promyjí nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší bezvodým síranem sodným a zahustí na malý objem. Po při-

dání 18% roztoku chlorovodíku v absolutním etanolu se vyloučí 3,5 g hydrochloridu 2-(alfa-/2-nitrofenoxy/benzyl)morfolinu; výtěžek 68 %.

Infračervené spektrum, ν_{max}: 2 800 cm^{-1} (NH), 1 525 cm^{-1} (NO_2).

Podobným způsobem se připraví sloučeniny uvedené v příkladu 13.

Příklad 25

Roztok 4-benzyl-2-(alfa-/2-metoxyfenoxy/benzyl)morfolinu (5 g) ve směsi 99% etanolu (150 ml) s kyselinou chlorovodíkovou (6 ml) se hydrogenuje v přítomnosti palladia na aktivním uhlí 4 hodiny při teplotě místnosti. Katalyzátor se odfiltruje, rozpouštědla se oddestilují za sníženého tlaku a odparek se chromatografuje na sloupci silikagelu, za použití směsi chloroformu s metanolem a koncentrovaným amoniakem v poměru 170:30:2 jako elučního činidla. Získá se 2,1 g (výtěžek 54,7 %) 2-(alfa-/2-metoxyfenoxy/benzyl)morfolinu ve formě čiré olejovité kapaliny; hydrochlorid má teplotu tání 140 až 170 °C.

Analogickým způsobem se připraví morfolinové deriváty uvedené v příkladu 13 s výjimkou těch, které obsahují v molekule atom chloru nebo nitroskupinu.

Příklad 26

Roztok 4-benzyl-2-(alfa-/2-metoxyfenoxy/benzyl)morfolinu (5 g) v benzenu (70 ml) se zahřívá s chlormravenčanem etylnatým (1,23 ml) 5 hodin k varu pod zpětným chladičem. Rozpouštědlo se oddestiluje a odparek se zahřívá s 10% metanolickým roztokem hydroxidu draselného (70 ml) 2 dny k varu pod zpětným chladičem. Rozpouštědlo se odpaří k suchu a odparek se roztřepe mezi etyléter a vodu. Vodný podíl se vyextrahuje čerstvým éterem a spojené éterické extrakty se zpracují vytřepáním báze do kyseliny, jejím uvolněním z kyselého roztoku alkalizací a vyjmutím do etyléteru. Po vysušení bezvodým síranem sodným, odfiltrování sušidla a oddestilováním rozpouštědla za sníženého tlaku se získá 2,4 g (výtěžek 60 %) 2-(alfa-/2-metoxyfenoxy/benzyl)morfolinu ve formě směsi dvou diastereoisomerů; hydrochlorid má t. t. 140 až 170 °C.

Podobným způsobem se připraví všechny sloučeniny uvedené v příkladu 13.

Příklad 27

K roztoku 2-(alfa-/2-etoxyfenoxy/benzyl)morfolinu-diastereoisomeru (1,6 g) v bezvodém etanolu se přidá kyselina metansulfonová (0,33 ml). Po zředění dietyléterem (200 ml) se vysráží pevná látka, která se oddělí filtrací a získá se 2-(alfa-/2-etoxyfenoxy/benzyl)-morfolin-metansulfonát, t. t. 144 až 146 °C, ultrafialové spektrum (CH_3OH): λ_{max} = 275 nm; $E^{1\%}_{1\ cm}$ = 50.

Příklad 28

Tablety, každá o hmotnosti 200 mg a obsahující 25 mg účinné látky, se připraví následujícím způsobem:

Složení (pro 10 000 tablet):

2-(alfa-/2-metoxyfenoxy/benzyl)morfolin	250 g
laktóza	1,230 g
kukuřičný škrob	450 g
talek (rozetřený)	50 g
stearan hořečnatý	20 g

2-(Alfa-/2-metoxyfenoxy/benzyl)morfolin, laktóza a polovina uvedeného množství kukuřičného škrobu se smísí a směs se proseje přes síto s oky o průměru 0,55 mm. V 300 ml horké vody se disperguje 30 g kukuřičného škrobu a získaným zmazovatělým škrobem se granuluje shora uvedená práškovitá směs. Granulky se vysuší, prosejí sítem o otvorech 1,4 mm a k prosátému materiálu se přidá zbytek škrobu, talek a stearan hořečnatý. Směs se pečlivě promísí a získaná hmota se lisuje do tablet za použití razníku o průměru 8 mm.

Příklad 29

Tablety, každá o hmotnosti 200 mg a obsahující 25 mg účinné složky se připraví následujícím způsobem.

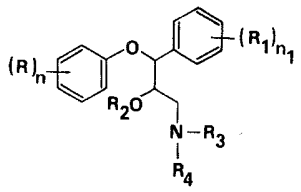
Složení (pro 10 000 tablet):

N-metyl-2-metoxy-3-(2-etoxyfenoxy)-3-fenylpropylamin	250 g
laktóza	1,230 g
kukuřičný škrob	450 g
talek (rozetřený)	50 g
stearan hořečnatý	20 g

Tablety se připraví způsobem popsaným v příkladu 28.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby substituovaných propanolaminových a morfolinových derivátů obecného vzorce I



(I)

ve kterém

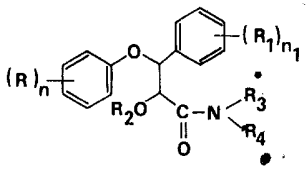
n a n_1 značí jednotlivě číslo 1, 2 nebo 3,

R a R_1, které mohou být stejné nebo rozdílné, značí jednotlivě atom vodíku, atom halogenu, halogenalkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, hydroxylovou skupinu, alkoxyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, popřípadě substituovanou alespoň jednou hydroxyskupinou, alkoxyskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, skupinou $-N\langle^{R_5}_{R_6}$ nebo skupinou $-CO-N\langle^{R_5}_{R_6}$, v nichž R_5 a R_6 značí jednotlivě atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, aryl(C_1-C_6)alkylovou skupinu, popřípadě substituovanou alespoň jed-

nou hydroxyskupinou, alkoxyskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, skupinou $-N\begin{matrix}R_5\\R_6\end{matrix}$ nebo skupinou $-CO-N\begin{matrix}R_5\\R_6\end{matrix}$, v nichž R_5 a R_6 mají shora uvedený význam, aryl(C_1-C_6)alkoxyskupinu, popřípadě substituovanou alespoň jednou hydroxyskupinou, alkoxyskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, skupinou $-N\begin{matrix}R_5\\R_6\end{matrix}$ nebo skupinou $-CO-N\begin{matrix}R_5\\R_6\end{matrix}$, v nichž R_5 a R_6 mají shora uvedený význam, nitroskupinu, skupinu vzorce $-N\begin{matrix}R_5\\R_6\end{matrix}$, ve kterém R_5 a R_6 mají shora uvedený význam, nebo dvě sousední skupiny R nebo dvě sousední skupiny R_1 tvoří společně zbytek $-O-CH_2-O$,

R_2 značí atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 12 atomy uhlíku, popřípadě substituovanou atomem halogenu, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, skupinou $-N\begin{matrix}R_5\\R_6\end{matrix}$ nebo $-CO-N\begin{matrix}R_5\\R_6\end{matrix}$, v nichž R_5 a R_6 mají shora uvedený význam, nebo aryl(C_1-C_6)alkylovou skupinu, a

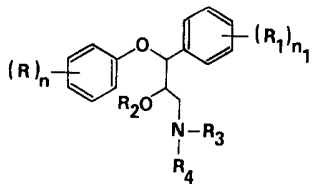
R_3 a R_4, které mohou být stejné nebo rozdílné, značí jednotlivě atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, popřípadě substituovanou atomem halogenu, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, skupinou $-N\begin{matrix}R_5\\R_6\end{matrix}$ nebo $-CO-N\begin{matrix}R_5\\R_6\end{matrix}$, v nichž R_5 a R_6 mají shora uvedený význam, alkenylovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku, alkinylovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku, aryl(C_1-C_6)alkylovou skupinou, popřípadě substituovanou v arylu alespoň jedním alkylem s 1 až 6 atomy uhlíku, atomem halogenu, halogenalkylem s 1 až 6 atomy uhlíku, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku nebo skupinou $-N\begin{matrix}R_5\\R_6\end{matrix}$, v níž R_5 a R_6 mají shora uvedený význam, cykloalkylovou skupinu se 3 až 7 atomy uhlíku, popřípadě substituovanou alespoň jedním alkylem s 1 až 6 atomy uhlíku, atomem halogenu, halogenalkylem s 1 až 6 atomy uhlíku, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku nebo skupinou $-N\begin{matrix}R_5\\R_6\end{matrix}$, v níž R_5 a R_6 mají shora uvedený význam, anebo oba substituenty R_3 a R_4 spolu s atomem dusíku, na který jsou vázány, tvoří pětičlenný nebo šestičlenný, nasycený nebo nenasycený heteromonocyklický zbytek, který popřípadě obsahuje další heteroatomy ze skupiny zahrnující atom kyslíku, síry a dusíku a který je popřípadě substituovaný alkylem s 1 až 6 atomy uhlíku nebo arylem, nebo R_2 a R_4 tvoří společně zbytek vzorce $-CH_2-CH_2-$, a jejich farmaceuticky vhodných solí, vyznačující se tím, že se redukuje sloučenina obecného vzorce III



(III)

ve kterém n, n_1, R, R_1, R_2, R_3 a R_4 mají shora uvedený význam, a získaná sloučenina obecného vzorce I se popřípadě převede na jinou sloučeninu obecného vzorce I, a/nebo se popřípadě sloučenina obecného vzorce I převede na sůl, nebo se připraví volná sloučenina obecného vzorce I z její soli, a/nebo se popřípadě získaná směs isomerů obecného vzorce I rozdělí na jednotlivé isomery.

2. Způsob podle bodu 1, pro výrobu substituovaných propanolaminových a morfolinových derivátů obecného vzorce Ia



(Ia)

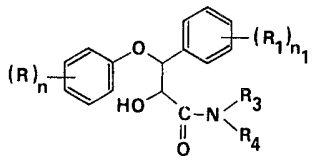
ve kterém

n a n_1 značí jednotlivě číslo 1, 2 nebo 3,

R a R_1, které mohou být stejné nebo rozdílné, značí jednotlivě atom vodíku, atom halogenu, hydroxylovou skupinu, alkoxyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, popřípadě substituovanou jak uvedeno výše, aryl(C_1-C_6)alkylovou skupinu, aryl(C_1-C_6)alkoxyskupinu, nebo dvě sousední skupiny R nebo dvě sousední skupiny R_1 tvoří společně zbytek -C-CH_2-O-,

R_2 značí atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 12 atomy uhlíku, popřípadě substituovanou jak uvedeno výše, nebo aryl(C_1-C_6)alkylovou skupinu a

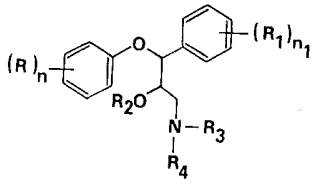
R_3 a R_4, které mohou být stejné nebo rozdílné, značí jednotlivě atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku, alkinylovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku, aryl(C_1-C_6)alkylovou skupinu, anebo oba substituenty R_3 a R_4 spolu s atomem dusíku, na který jsou vázány, tvoří pětičlenný nebo šestičlenný, nasycený nebo nenasycený heteromonocyklický zbytek, který popřípadě obsahuje další heteroatom ze skupiny zahrnující atom kyslíku, síry a dusíku, a jejich farmaceuticky vhodných solí, vyznačující se tím, že se redukuje sloučenina obecného vzorce IIIa



(IIIa)

ve kterém n, n_1, R, R_1, R_3 a R_4 mají shora uvedený význam, a získaná sloučenina obecného vzorce Ia se popřípadě převede na jinou sloučeninu obecného vzorce Ia, a/nebo se popřípadě sloučenina obecného vzorce Ia převede na sůl, nebo se připraví volná sloučenina obecného vzorce Ia z její soli, a/nebo se popřípadě získaná směs isomerů obecného vzorce Ia rozdělí na jednotlivé isomery.

3. Způsob podle bodu 1, pro výrobu substituovaných propanolaminových a morfolinových derivátů obecného vzorce Ib



(Ib)

ve kterém

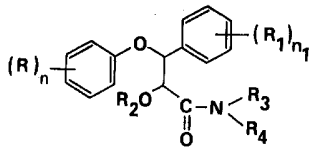
n a n_1 značí jednotlivě číslo 1, 2 nebo 3,

R a R_1, které mohou být stejné nebo rozdílné, značí jednotlivě atom vodíku, atom halogenu, hydroxylovou skupinu, alkoxyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkylovou skupinu s 1 až

6 atomy uhlíku, popřípadě substituovanou jak uvedeno výše, aryl(C_1-C_6)alkylovou skupinu, aryl(C_1-C_6)alkoxyskupinu, nitroskupinu, skupinu vzorce $-N\begin{matrix}R_5\\R_6\end{matrix}$, ve kterém R_5 a R_6 značí jednotlivě atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, nebo dvě sousední skupiny R_1 tvoří společně zbytek $-O-CH_2-O-$,

R_2 značí atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 12 atomy uhlíku, popřípadě substituovanou jak uvedeno výše, nebo aryl(C_1-C_6)alkylovou skupinu a

R_3 a R_4, které mohou být stejné nebo rozdílné, značí jednotlivě atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, popřípadě substituovanou jak uvedeno výše, alkenylovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku, aryl(C_1-C_4)alkylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu se 3 až 7 atomy uhlíku, popřípadě substituovanou jak uvedeno výše, anebo oba substituenty R_3 a R_4 spolu s atomem dusíku, na který jsou vázány, tvoří pětičlenný nebo šestičlenný, nasycený nebo nenasycený heteromonocyklický zbytek, který popřípadě obsahuje další heteroatomy ze skupiny zahrnující atom kyslíku, síry a dusíku, nebo R_3 a R_4 tvoří společně zbytek vzorce $-CH_2-CH_2-$, a jejich farmaceuticky vhodných solí, vyznačující se tím, že se redukuje sloučenina obecného vzorce IIIb



(IIIb)

ve kterém n, n_1, R, R_1, R_2, R_3 a R_4 mají shora uvedený význam, a získaná sloučenina obecného vzorce Ib se popřípadě převede na jinou sloučeninu obecného vzorce Ib, a/nebo se popřípadě sloučenina obecného vzorce Ib převede na sůl, nebo se připraví volná sloučenina obecného vzorce Ib z její soli, a/nebo se popřípadě získaná směs isomerů obecného vzorce Ib rozdělí na jednotlivé isomery.

Severografia, n. p., závod 7, Most