

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

259896

(11) (B2)



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

(22) Přihlášeno 02 12 86

(21) [PV 8843-86.O]

(32) (31) (33) Právo přednosti od 13 12 85
[P 35 44 172.0]
Německá spolková republika

(40) Zveřejněno 12 11 87

(45) Vydáno 15 05 89

(51) Int. Cl.⁴
C 07 C 93/06

(72)

Autor vynálezu

ZÖLSS GERHARD dr., PFARRHOFER GERHARD, LINEC (Rakousko)

(73)

Majitel patentu

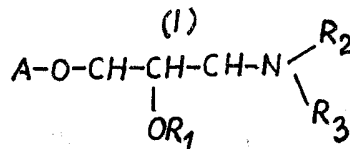
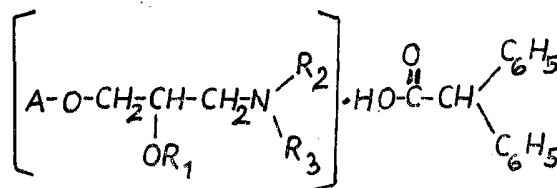
RORER INTERNATIONAL (OVERSEAS) INC., FORT WASHINGTON, PA
(Sp. st. a.)

(54) Způsob výroby nových solí aryloxypropanolaminu s kyselinou difenyloctovou

1

Řešení se týká způsobu výroby nových solí aryloxypropanolaminu s kyselinou difenyloctovou obecného vzorce I, v němž jednotlivé substituenty mají význam, uvedený v definici předmětu vynálezu tak, že se uvede do reakce aryloxypropanolamin obecného vzorce VI, kde jednotlivé substituenty mají význam, uvedený v definici, v rozpouštědle, inertním k reakčním složkám nebo ve směsi těchto rozpouštědel při teplotě místnosti až teplotě varu rozpouštědla nebo složky rozpouštědla s nejnižší teplotou varu, s alespoň malým přebytkem kyseliny difenyloctové, difenylacetát obecného vzorce I, který se vyloučí při teplotě místnosti nebo s výhodou při nižší teplotě, se z reakční směsi oddělí a popřípadě se nechá překrystalovat z organického rozpouštědla.

2



(VI)

Vynález se týká způsobu výroby nových krystalických solí aryloxypropanolaminu s kyselinou difenylactovou. Tyto soli je možno užít k výrobě chemicky čistých aryloxypropanolaminu nebo jejich solí, přijatelných z farmaceutického hlediska.

Velká skupina různých substituovaných 1-aryloxy-3-amino-2-propanolů a jejich solí, přijatelných z farmaceutického hlediska má zajímavé farmakologické vlastnosti a našla své uplatnění v lékařství. Sloučeniny z této skupiny je možno užít v různých indikacích, zejména běží o blokátory β -receptorů. Příkladem těchto vysoce účinných látek mohou být N'-[3-acetyl-4-[3-[(1,1-dimethylethyl)amino]-2-hydroxypropoxy]-fenyl]-N,N-diethylmočovina (Celiprolol), 1-[4-(2-methoxyethyl)fenoxyl]-3-[(1-methylethyl)amino]-2-propanol (Metoprolol) nebo 1-[(1-methylethyl)amino]-3-(1-naftyl)oxy]-2-propanol (Propranolol).

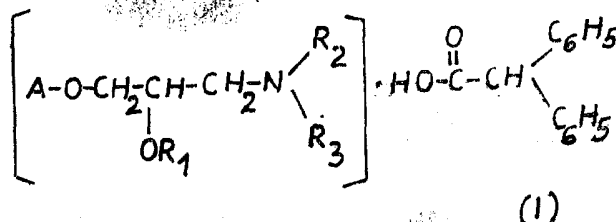
Pro výrobu aryloxypropanolaminu byly navrženy různé postupy, pro Celiprolol jde například o NSR patentový spis č. 2 458 624, rakouský patentový spis č. 335 456 nebo 335 464.

Na čistotu aryloxypropanolaminu se vzhledem k jejich lékařskému použití kladou vysoké nároky. Zejména nesmí být tyto látky znečištěny vedlejšími produkty, vznikajícími při výrobě těchto sloučenin, nebo mohou obsahovat jen velmi malé stopy těchto ve-

dlejších produktů. Při technickém provedení známých způsobů výroby 1-aryloxy-3-amino-2-propanolů například reakcí odpovídajícího 1-aryloxy-2,3-epoxypropanu nebo 1-aryloxy-3-[snadno odštěpitelná skupina]-2-propanolu s aminem, nesoucí žádaný substituent vznikají surové produkty, které obsahují nečistoty, jejichž odstranění naráží na velké obtíže, jak bylo popsáno například v publikaci A. F. Growther a další, J. Med. Chem. 1971, sv. 14, č. 6, str. 511 až 513. Bylo by tedy žádoucí navrhnout nový a technicky snadno proveditelný způsob čištění aryloxypropanolaminu, který by vedl zejména k úplnému odstranění větších množství nečistot a vedlejších produktů, vznikajících při výrobě, postup by měl být jednoduchý a snadno proveditelný.

Nyní bylo neočekávaně zjištěno, že aryloxypropanolamin tvoří s kyselinou difenylactovou nové, dobře krystalické soli, které je možno užít k vyloučení aryloxypropanolaminu krystalickou cestou z roztoků, z nichž byly vyrobeny a tím získat velmi čisté výsledné produkty. Ze vzniklých difenylacetátů je možno získat aryloxypropanolamin s vysokou čistotou jednoduchým způsobem nebo je možno je převést na soli, přijatelné z farmaceutického hlediska.

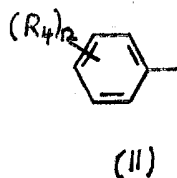
Předmětem vynálezu je tedy způsob výroby nových solí aryloxypropanolaminu s kyselinou difenylactovou obecného vzorce I



kde

A znamená

a) substituovaný fenylový zbytek obecného vzorce II

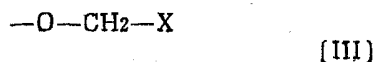


kde

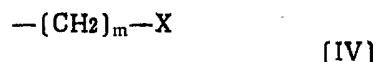
n znamená celé číslo 1 až 4,

R₄, stejné nebo různé, znamenají nezávisle na sobě methyl, alkenyl o 2 až 3 atomech uhlíku, cykloalkyl o 5 nebo 6 atomech uhlíku, methoxyskupinu, alkenoxyskupinu o 2 nebo 3 atomech uhlíku, cyklopropylmethoxyethylovou skupinu, tetrahydrofuranylmetoxyskupinu, alkoxyethylovou skupinu o 1

nebo 2 atomech uhlíku v alkoxylové části, acetylovou skupinu, atom chloru, hydroxyskupinu, kyanoskupinu, karbonamidoskupinu, o 1 až 3 atomech uhlíku, acetoxyskupinu, nebo zbytky obecného vzorce III



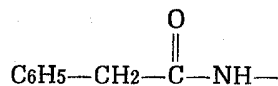
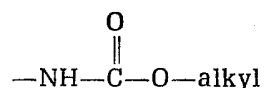
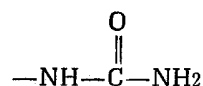
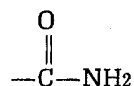
nebo



kde

X znamená karbamoyl, alkylkarbamoyl o 1 až 3 atomech uhlíku, ureidoskupinu, N'-alkylureidoskupinu o 1 až 3 atomech uhlíku, N'-cykloalkylureidoskupinu o 5 až 6 atomech uhlíku, N',N'-dialkylureidoskupinu o 1 až 3 atomech uhlíku nebo alkoxykarbo-

[V]

$$\text{A}-\text{O}-\text{CH}_2-\underset{\text{OR}_1}{\text{CH}}-\text{CH}_2-\underset{\text{R}_3}{\overset{\text{R}_2}{\text{N}}} \quad \text{[VI]}$$


Vzhledem ke své velké tendenci ke krystalizaci a ke svému vyjádřenému účinku na čištění výsledného produktu jsou zejména vhodné nové soli obecného vzorce I, získané z následujících aryloxypropanolaminů:

- N'-[3-acetyl-4-[3-(/1,1-dimethylethyl/-amino)-2-hydroxypropoxy]fenyl]-
-N,N-diethylmočovina
(Celiprolol)
- 1-[(1-methylethyl)amino]-3-
[1-naftlyoxy]-2-propanol
(Propranolol)
- 1-(2,3-dimethylfenoxy)-3-
-[(1,1-dimethylethyl)amino]-
-2-propanol
(Xibenol)
- 1-[4-(2-methoxyfenyl)-
-piperazin-1-yl]-3-[(3,4,5-trimethoxy)-
fenoxy]-2-propanol
(Enciprazin)
- 1-(2,5-dichlorfenoxy)-3-
-[(1,1-dimethylethyl)amino]-
-2-propanol
(Cloranolol)
- 1-(2-chlor-5-methylfenoxy)-3-
-[(1,1-dimethylethyl)amino]-
-2-propanol
(Bupranolol)
- 1-[4-(2-methoxyethyl)fenoxy]-3-
-[(1-methylethyl)amino]-
-2-propanol
(Metoprolol)
- 4-[2-hydroxy-3-(/1-methylethyl/-
amino)propoxy]fenylacetamid
(Atenolol)
- N-[3-acetyl-4-[2-hydroxy-3-
-(/1-methylethyl/amino)propoxy]-
fenyl]acetamid
(Diacetolol)
- 1-[(1-methylethyl)amino]-3-
-[2-(2-propenyl)oxy]fenoxy]-
-2-propanol
(Oxprenolol)
- 1-[(1,1-dimethylethyl)amino]-3-
-[2-(/tetrahydro-2-furanyl/methoxy)-
fenoxy]-2-propanol
(Bufetolol)
- 1-(3-methylfenoxy)-3-[(2-
-/3,4-dimethoxyfenyl/ethyl)amino]-
-2-propanol
(Bevantolol)
- 2-[3-(/1,1-dimethylethyl/amino)-
-2-hydroxypropoxy]benzonitril
(Bunitrolol)
- N-[3-acetyl-4-[2-hydroxy-3-
-(/1-methylethyl/amino)propoxy]-
fenyl]butyramid
(Acebutolol)

- 1-[(1,1-dimethylethyl)amino]-3-
-[4-(morfolinyl)-2,1,3-thiadiazol-
-5-yl]-2-propanol
(Trimolol)
- N-[2-[(3-/2-kyanofenoxy/-
-2-hydroxy-propyl)amino]ethyl]-2-
-[4-hydroxyfenyl]acetamid
(Epanolol)
- 2-[2-hydroxy-3-[(2-/1H/-
-indol-3-yl-1,1-dimethylethyl)amino]-
propoxy]benzonitril
(Bucindolol)
- 5-[3-(/1,1-dimethylethyl/amino)-
-2-hydroxy-propoxy]-3,4-dihydro-1-
-(2H)-naftalinon
(Bunolol)
- 2-[3-(/1,1-dimethylpropyl/amino)-
-2-hydroxy-propoxy]benzonitril
(Penitolol)
- 1-(2,4-dichlorfenoxy)-3-
-[3,4-dimethoxy- β -fenylethylamino]-
-2-propanol
- 4-[2-hydroxy-3-(/1-methyl-3-fenylpropyl/-
amino)propoxy]fenylacetamid
- N-[2-[3-/2-kyanofenoxy-2-hydroxy-
-propyl/amino]ethyl]-N'-
-fenylmočovina.

Při provádění způsobu podle vynálezu je možno získat soli obecného vzorce I, například přímou reakcí roztoku aryloxypropanolaminu obecného vzorce VI a kyseliny difenylactové ve vhodném rozpouštědle. Tímto rozpouštědlem může být například alifatický alkohol jako methanol, ethanol, propanol, isopropanol, butanol apod., dále chlorované uhlovodíky jako methylenchlorid, chloroform, tetrachlormethan apod., amidy alifatických karboxylových kyselin, estery karboxylových kyselin nebo jejich nitrily, například dimethylformamid, dimethylacetamid, ethylacetát, acetonitril apod., dále alifatické ketony jako aceton, methylethylketon apod. Užit je možno také směsi těchto rozpouštědel nebo jejich směsi s vodou. Zvláště výhodným rozpouštědlem při provádění způsobu podle vynálezu je aceton.

Ve svrchu uvedeném rozmezí je možno volit reakční teplotu libovolně, způsob podle vynálezu však s výhodou probíhá při teplotě místností nebo teplotě, která leží těsně nad touto nebo pod touto teplotou.

Soli obecného vzorce I, v němž jednotlivé substituenty mají svrchu uvedený význam, je možno získat také podvojnou záměnou, například reakcí odpovídajících solí aryloxypropanolaminu obecného vzorce VI například hydrogenhalogenidů, s výhodou hyd-

rochloridu nebo sulfátu s vhodnou solí kyseliny difenylacetové, například solí s alkalickým kovem, s výhodou sodnou nebo amonnou solí. V tomto případě se výchozí látka rozpustí ve vhodném rozpouštědle a přidá se roztok druhé výchozí látky. Je zapotřebí, aby obě soli byly velmi rozdílné, pokud jde o rozpustnost, jako vedlejší produkt tak vzniká anorganická sůl, například chlorid sodný, který je možno snadno oddělit od poměrně nerozpustné soli obecného vzorce I. Vhodným rozpouštědlem pro toto použití je například voda, nižší alifatické alkoholy, například methanol, ethanol nebo alifatické ketony, jako aceton, methylethylketon, amidy nebo nitrily karboxylových kyselin, například dimethylformamid, dimethylacetamid, acetonitril, směsi těchto rozpouštědel nebo směsi uvedených rozpouštědel s vodou.

Difenylacetáty obecného vzorce I, které je možno získat způsobem podle vynálezu mají vysoce výjimečnou tendenci ke krystalizaci a vylučují se z roztoků aryloxypropanolaminu, který obsahuje nečistoty a/nebo vedlejší produkty organické nebo anorganické povahy v čisté formě, aniž by docházelo k tvorbě směsných krystalů s příměsí cizorodých látek. Tyto soli se tedy zvláště dobře hodí k oddělení aryloxypropanolaminu v krystalické formě s vysokou čistotou z roztoků surového produktu, v němž zůstanou nečistoty a vedlejší produkty v rozpuštěném stavu.

Difenylacetáty obecného vzorce I se získají po oddělení z reakční směsi většinou v tak čisté formě, že další čisticí stupně, například překrystalování nebo srážení již nejsou nutné. Ve výjimečných případech, v nichž difenylacetáty nejsou v čistotě, která je nutná pro jejich další použití k výrobě aryloxypropanolaminů nebo solí, přijatelných z farmaceutického hlediska, je možno tyto výsledné produkty ještě dále čistit jednoduchým způsobem, například překrystalováním z organického rozpouštědla. Z rozpouštědel vhodných k tomuto účelu je možno uvést například nižší alifatické alkoholy jako methanol, ethanol, propanol, isopropanol, butanol apod., dále alifatické ketony, například aceton, methylethylketon a podobně, estery karboxylových kyselin, nebo jejich nitrily, například ethylacetát, acetonitril a podobně.

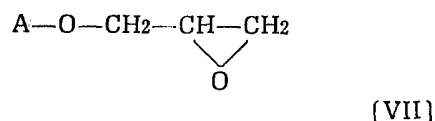
Není také nutné při výrobě difenylacetátů obecného vzorce I užít výchozí aryloxypropanolaminu obecného vzorce VI v čisté formě

Zvláštní výhoda solí, získaných způsobem podle vynálezu spočívá v tom, že tyto soli se získávají v čisté formě i v tom případě, že se k jejich výrobě užije surový aryloxypropanolamin tak, jak k tomu obvykle dochází při syntéze této látky po oddělení z reakční směsi bez dalšího čištění. Další výhoda způsobu podle vynálezu spočívá v tom, že je možno získat čisté krystalické soli o-

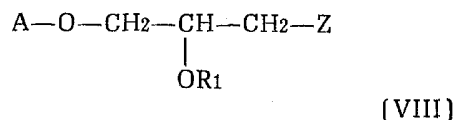
becného vzorce I, i z olejovitých surových produktů, jejichž krystalizace není možná, i v tomto případě se získají výsledné látky s vysokým výtěžkem a s vysokou čistotou.

Tímto způsobem je možno vyrobit výchozí aryloxypropanolamin a uskutečnit jeho přeměnu na difenylacetát obecného vzorce I v téže reakční směsi, v níž se volný aryloxypropanolamin bezprostředně po získání převede na svou sůl přidáním kyseliny difenylacetové.

Soli, získané způsobem podle vynálezu je zvláště dobře možno užít k čištění surových produktů, a to aryloxypropanolaminu, které se získávají reakcí 1-aryloxy-2,3-epoxypropanu obecného vzorce VII

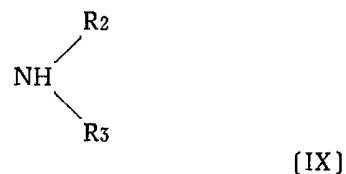


kde A má svrchu uvedený význam, nebo reakcí sloučeniny obecného vzorce VIII



kde

R₁ má svrchu uvedený význam a Z znamená snadno odštěpitelnou skupinu, s aminem obecného vzorce IX



kde

R₂ a R₃ mají svrchu uvedený význam. Reakce tohoto typu jsou popsány například v NSR patentovém spisu č. 2 458 624, v DOS 3 039 848 nebo v publikaci J. Med. Chem. 1971, sv. 14, č. 6, str. 511 až 513.

Svrchu uvedená reakce znamená jednoduchý, hospodárný a často užívaný postup pro výrobu aryloxypropanolaminu. Zvláště při výrobě 1-aryloxy-3-amino-2-propanolů s koncovou sekundární aminoskupinou, která obvykle převažuje vzhledem k léčebnému významu sloučenin, které ji obsahují a kterou je možno získat reakcí sloučeniny VII nebo VIII s primárním aminem obecného vzorce IX se vytvářejí terciární aminy s dvěma aryloxypropanolovými zbytky jako nežádoucí vedlejší produkt ve větším množství. Čištění výsledných surových produktů při použití tohoto typu syntézy představovalo při použití dosud známých postupů zvláště velké obtíže.

Pro zjednodušení čisticího postupu bylo

navrhováno potlačit konkurenční reakci, při níž se tvoří vedlejší produkty ve formě terciárního aminu použitím velkého přebytku aminu, a to až desetinásobného přebytku nebo použití aminu, které obsahovaly lehce odštěpitelnou ochrannou skupinu. Tyto postupy je nyní možno opustit, obě metody jsou totiž spojeny s podstatnými nevýhodami a nevylučují nutnost dalších čistících postupů pro získání výsledných produktů, které by měly dostatečně vysokou čistotu pro lékařské použití. Mimoto je možno amin, který byl použit v přebytku, získat zpět pouze s odpovídajícími ztrátami, přičemž tento pracovní postup vyžaduje zředění reakční směsi a tím i použití většího prostoru a delší dobu. V těch případech, kdy amin použitých přebytků není těkavý, je tento způsob téměř nepoužitelný.

Při použití aminu, opatřeného ochrannou skupinou, je opět nutno použít mnohastupňový způsob výroby aryloxypropanolaminu a ještě další stupeň k odstranění uvedené ochranné skupiny, takže i tento postup není snadné užít při výrobě výsledných produktů v technickém měřítku.

Překvapující výhoda způsobu podle vynálezu při použití solí obecného vzorce I spočívá v tom, že je tyto soli možno získat z reakční směsi, která kromě terciárních aminů a/nebo jiných nečistot obsahuje pouze 60 % požadovaného aryloxypropanolaminu, a to ve velmi čisté formě, přičemž dochází k takovému čištění původního surového produktu, kterého je možno jen velmi nesehnout při použití známých čistících postupů. Tímto způsobem je možno provádět svrchu uvedený postup pro výrobu aryloxypropanolaminu hospodárně při použití ekvivalentního množství aminu nebo jen malého přebytku, aniž by při tomto postupu činilo čištění takto získaného surového produktu nežádoucí obtíže.

Vzorky solí obecného vzorce I, které byly získány jako surové produkty z aryloxypropanolaminu obecného vzorce VI, mají výjimečně vysokou čistotu. Vzorky byly podrobeny sledování pomocí chromatografických metod, například chromatografií na tenké vrstvě nebo vysokotlakou kapalinovou chromatografií, dále byla stanovena teplota tání a byly užity i spektroskopické metody ke zjištění vedlejších produktů nebo nečistot. Při všech těchto postupech nebyly zjištěny žádné nečistoty nebo vedlejší produkty nebo bylo zjištěno jen velmi malé množství těchto látek, které neovlivňovalo další použití solí obecného vzorce I pro výrobu farmaceutických prostředků pro použití v lékařství.

Difenylacetáty obecného vzorce I, získané způsobem podle vynálezu je možno opět rozložit a tím získat aryloxypropanolaminy v čisté formě nebo jejich adiční soli s kyselinami, přijatelné z farmaceutického hlediska.

Získané čisté soli obecného vzorce I je

tedy možno použít k výrobě čistých aryloxypropanolaminů obecného vzorce VI nebo jejich solí, přijatelných z farmaceutického hlediska s požadovanou čistotou.

Aryloxypropanolamin obecného vzorce VI je možno získat z difenylacetátu obecného vzorce I známým způsobem přidáním zásady a takto získaný produkt je pak popřípadě možno převádět na adiční soli s kyselinami, přijatelné z farmaceutického hlediska. Postupuje se například tak, že se difenylacetát rozpustí v organickém, s vodou nemísitelném rozpouštědle a takto získaný roztok se smísí se zředěným vodným roztokem zásady, například hydroxidu sodného, hydroxidu draselného a podobně. Organickou fází je možno oddělit, vysušit a odpařit ve vakuu, čímž se získá čistý aryloxypropanolamin. Zásaditě reagující sloučeniny obecného vzorce VI je možno převést na soli, použitelné z farmaceutického hlediska, zejména na adiční soli s kyselinami tak, jak je popsáno například v publikaci J. Pharm. Sci. 66, 1 až 16. K tvorbě solí jsou vhodné zejména silné anorganické kyseliny, například kyseliny chlorovodíkové, bromovodíkové, jodovodíkové, fluorovodíkové, sírové, fosforečné, dusičné nebo chloristé, dále alifatické, alicyklické, aromatické nebo heterocyklické karboxylové nebo sulfonylové kyseliny, například kyseliny mravenčí, octové, propionové, jantarové, fumarové, maleinové, glykolové, mléčné, jablečné, benzoové, salicylové, nikotinové, cyklohexylsulfonové, methansulfonové nebo amidosulfonové.

Zvláště snadno a jednoduchým způsobem je možno převést difenylacetáty obecného vzorce I známým způsobem podvojnou záměnou přímo na adiční soli, přijatelné z farmaceutického hlediska tak, že se difenylacetátový anion nahradí anionem, použitelným z farmaceutického hlediska. Při této reakci se difenylacetát rozpustí nebo uvede do suspenze v organickém rozpouštědle a pak se uvede do reakce s kyselinou, která obsahuje požadovaný anion, s výhodou se silnou anorganickou kyselinou, například kyselinou chlorovodíkovou, bromovodíkovou, jodovodíkovou, fluorovodíkovou, sírovou, fosforečnou, dusičnou, chloristou a podobně.

Při této reakci je podstatné vytvořit dostatečně velký rozdíl mezi rozpustností jednotlivých solí volbou vhodného rozpouštědla, v němž je uvolněná kyselina difenylacetátová dobře rozpustná, kdežto sůl aryloxypropanolaminu s obsahem požadovaného anionu je nesehnout rozpustná, takže se sráží.

Vhodným rozpouštědlem pro toto použití jsou například alifatické ketony, jako aceton, methylethylketon a podobně, alifatické alkoholy, jako propanol, isopropanol, butanol, isobutanol, terc.butanol, amylalkohol a podobně, dále estery karboxylových kyselin nebo nitrily karboxylových kyselin,

jako ethylacetát, butylacetát, acetonitril a další rozpouštědla svrchu uvedeného typu.

Další výhoda způsobu podle vynálezu spočívá v tom, že i v případě opětného získání aryloxypropanolaminu z difenylacetátu obecného vzorce I působením zásady i převedení na jinou sůl svrchu uvedenou podvojnou výměnou se získá volná kyselina difenylacetátová, kterou je možno získat zpět jednoduchým způsobem v téměř kvantitativním výtěžku a pak znovu použít při provádění způsobu podle vynálezu.

Vynález bude osvětlen následujícími příklady. Výtěžky difenylacetátu obecného vzorce I jsou vztaženy na výchozí produkty v závislosti na jejich čistotě.

Příklady 1 až 6

Difenylacetát N'-[3-acetyl-4-[3-
-(/1,1-dimethylethyl/amino)-
2-hydroxypropoxy]fenyl]-
-N,N-diethylmočoviny
(Celiprololu)

A: 3-acetyl-4-(N',N'-diethylureido)fenyl

R1: H

R2: H

R3: 1,1-dimethylethyl

Příklad 1

524,5 g surové N'-[3-acetyl-4-[3-(/1,1-dimethylethyl/amino)-2-hydroxypropoxy]fenyl]-N,N-diethylmočoviny s obsahem vody 4,67 %, získané běžnou syntézou bez dalšího čištění, odpovídající 500 g bezvodého surového produktu se rozpustí ve 3 500 ml acetonu při teplotě 25 °C, zákal se odstraní, roztok se promyje 300 ml acetonu a zfiltruje, filtrát se zchladí na 18 °C a přidá se roztok 282 g kyseliny difenylacetátové s obsahem vody 0,82 % v 1 200 ml acetonu, načež počne krystalizovat difenylacetát použitého surového produktu. K dovršení krystalizace se roztok chladí ještě 4 hodiny studenou vodou, vysrážený krystalický produkt se oddělí filtrací za odsávání, promyje se ještě 1 500 ml acetonu a pak se suší na vzduchu.

Výtěžek: 740 g (94,9 % teoretického množství)

Teplota tání: 140 až 142 °C.

Takto získaný difenylacetát je analyticky čistý a při chromatografii na tenké vrstvě při použití následujících systémů rozpouštědel vytváří jedinou skvrnu:

rozpouštědlo I: benzen, aceton, ledová kyselina octová a voda v objemovém poměru 40 : 50 : 30 : 20

rozpouštědlo II: ethylacetát, ethanol a 2N hydroxid amonný v objemovém poměru 50 : 25 : 20

k vyvíjení chromatogramů se užije ultrafialové světlo.

Příklad 2

10,0 g surového hydrátu N'-[3-acetyl-4-[3-(/1,1-dimethylethyl/amino)-2-hydroxypropoxy]fenyl]-N,N-diethylmočoviny se rozpustí ve 150 ml acetonitrilu a získaný roztok se smísí s roztokem 5,6 g kyseliny difenylacetátové v 50 ml acetonitrilu.

Vysrážený krystalický produkt se nechá stát 5 hodin při teplotě místnosti a pak se oddělí filtrací za odsávání.

Výtěžek: 14,3 g (96,1 % teoretického množství)

Teplota tání: 140 až 142 °C

Získaný difenylacetát je analyticky čistý.

Příklad 3

10,0 g surového hydrátu N'-[3-acetyl-4-[3-(/1,1-dimethylethyl/amino)-2-hydroxypropoxy]fenyl]-N,N-diethylmočoviny se rozpustí ve 40 ml ethanolu a takto získaný roztok se smísí s roztokem 5,6 g kyseliny difenylacetátové ve 40 ml ethanolu, reakční směs se chladí přes noc na teplotu 0 °C a vysrážený krystalický produkt se oddělí filtrací za odsávání.

Výtěžek: 7,1 g (47,7 % teoretického množství)

Teplota tání: 140 až 142 °C

Získaný difenylacetát je analyticky čistý.

Příklad 4

2,0 g surového hydrátu N'-[3-acetyl-4-[3-(/1,1-dimethylethyl/amino)-2-hydroxypropoxy]fenyl]-N,N-diethylmočoviny se rozpustí v 50 ml ethylacetátu a k získanému roztoku se přidá 1,12 g kyseliny difenylacetátové a vytvořený krystalický produkt se po 1 hodině stání při teplotě místnosti oddělí filtrací za odsávání.

Výtěžek: 2,87 g (96,4 % teoretického množství)

Teplota tání: 140 až 142 °C

Získaný difenylacetát je analyticky čistý.

Příklad 5

2,0 g surového hydrátu N'-[3-acetyl-4-[3-(/1,1-dimethylethyl/amino)-2-hydroxypropoxy]fenyl]-N,N-diethylmočoviny se rozpustí v 5,0 ml methanolu, přidá se 1,12 g kyseliny difenylacetátové, čirý roztok se smísí s 5 ml vody a vysrážený krystalický produkt se po 2 hodinách stání při teplotě místnosti oddělí filtrací za odsávání.

Výtěžek: 2,4 g (80,6 % teoretického množství)

Teplota tání: 140 až 142 °C

Získaný difenylacetát je analyticky čistý.

Příklad 6

2,0 g surového hydrátu N'-[3-acetyl-4-[3-(1,1-dimethylethyl/amino)-2-hydroxypropoxy]fenyl]-N,N-diethylmočoviny se rozpustí ve 20 ml n-butanolu, přidá se 1,12 g kyseliny difenylctové a vzniklý krystalický produkt se nechá stát přes noc při teplotě místnosti a pak se oddělí filtrací za odsávání.

Výtěžek: 2,5 g (83,9 % teoretického množství)

Teplota tání: 140 až 142 °C

Získaný difenylacetát je analyticky čistý.

Dále bude popsán způsob výroby surových produktů, užitých jako výchozí látky při provádění způsobu podle vynálezu:

Varianta A:

365,4 g, 4,99 molu terc.butylaminu se smísí s 261,8 ml vody a směs se zchladí na teplotu místnosti. Pak se přidá 750 g 2,45 molu N'-[3-acetyl-4-[2,3-epoxypropoxy]-fenyl]-N,N-diethylmočoviny a reakční směs se míchá 8 hodin při teplotě 24 až 27 °C.

Pak se reakční směs smísí se 750 ml acetonu a při teplotě nejvýše 25 °C se pomalu přidá 1500 ml vody, směs se naočkuje, nechá se stát přes noc při teplotě 3 °C a vysrážená volná báze se oddělí odstředěním. Surový produkt se smísí s 200 ml acetonu a 1800 ml vody, směs se odstředí a výsledný produkt se usuší na vzduchu.

Tímto způsobem se ve výtěžku 92,7 % teoretického množství získá 902,2 g N'-[3-acetyl-4-[3-(1,1-dimethylethyl/amino)-2-hydroxypropoxy]fenyl]-N,N-dimethylmočovina ve formě hydrátu.

Tento produkt je jednotný při chromatografii na tenké vrstvě, kromě hlavních skvrn je možno pozorovat ještě celou řadu skvrn s větší nebo menší hodnotou R_f, tyto skvrny náleží přítomným nečistotám.

Varianta B:

1,0 g 0,0026 molu N'-[3-acetyl-4-[3-brom-2-hydroxypropoxy]fenyl]-N,N-diethylmočoviny se smísí se směsí 0,825 ml, 0,0078 molu terc.butylaminu a 0,42 ml vody a směs se míchá 30 hodin při teplotě místnosti. Pak se reakční směs odpaří ve vakuu, přidá se voda a směs se extrahuje chloroformem. Po vysušení síranem sodným se chloroformový roztok destiluje ve vakuu. Surový produkt, získaný jako odparek je N'-[3-acetyl-4-[3-(1,1-dimethylethyl/amino)-

-2-hydroxypropoxy]fenyl]-N,N-diethylmočovina, kterou je možno užít bez dalšího čištění pro výrobu difenylacetátu podle příkladů 1 až 6.

Varianta C:

1,0 g, 0,0029 molu N'-[3-acetyl-4-[3-chlor-2-hydroxypropoxy]fenyl]-N,N-diethylmočoviny se uvede do reakce se směsí 0,924 mililitru, 0,0087 molu terc.butylaminu a 0,46 mililitru vody na 13 dní při teplotě místnosti. Zpracování směsi probíhá jako ve variantě B, získaný odparek se užije jako surový produkt pro výrobu difenylacetátu podle příkladů 1 až 6.

Varianta D:

2,0 g, 0,0042 molu N'-[3-acetyl-4-[3-tosyloxy-2-hydroxypropoxy]fenyl]-N,N-diethylmočoviny se uvede do reakce se směsí 1,0 ml, 0,0095 molu terc.butylaminu a 1,0 mililitru vody na 18 hodin při teplotě místnosti. Reakční směs se smísí s chloroformem, dvakrát se promyje vodou, organická fáze se vysuší síranem sodným a destiluje. Získaný odparek se užije jako surový produkt pro výrobu difenylacetátu způsobem podle příkladů 1 až 6.

Příklad 7

1-[(1-methylethyl)amino]-3-[1-naftyloxy]-2-propanol
(Propranolol)-difenylacetát

A: 1-naftyl

R₁: H

R₂: H

R₃: 1-methylethyl

6,44 g, surového 1-[(1-methylethyl)amino]-3-[1-naftyloxy]-2-propanolu se smísí s 25 ml acetonu při teplotě 45 °C a pak se přidá 5,27 g kyseliny difenylctové, předem rozpuštěné za tepla v 10 ml acetonu a výsledná reakční směs se zchladí. Směs se nechá stát v chladnu, vysrážené krystaly se oddělí filtrací za odsávání, promyje se acetonem a usuší.

Tímto způsobem se ve výtěžku 78,97 % teoretického množství, vztaženo na původní 1-[1-naftoxy]-2,3-epoxypropan, 9,3 g výsledného produktu. Tento difenylacetát vytváří při chromatografii na tenké vrstvě jednotnou skvrnu.

Teplota tání: 146 až 148,5 °C.

Výroba surového produktu, užitého jako výchozí látka

2,55 ml 0,0297 molu (1-methylethyl)aminu se smísí s 1,25 ml vody a pak se přidá 5 g, 0,249 molu 1-(1-naftyloxy)-2,3-epoxypropa-

nu a reakční směs se nechá stát 23 hodin při teplotě místnosti.

Reakční produkt se extrahuje chloroformem, protřepe se s vodou, organická fáze se oddělí a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu.

Tímto způsobem se získá 6,44 g, 1-[[1-methylethyl]amino]-3-(1-naftyloxy)-2-propanolu jako krystalický difenylacetát.

Příklad 8

1-[4-(2-methoxyfenyl)-piperazin-1-yl]-3-[(3,4,5-trimethoxy)fenoxy]-2-propanol
(Enciprazin)-difenylacetát

A: 3,4,5-trimethoxyfenyl

R₁: atom vodíku

R₂ a R₃ tvoří společně s atomem dusíku, na něž jsou vázány 4-(2-methoxyfenyl)-piperazin-1-yl

7,3 g surového 1-[4-(2-methoxyfenyl)piperazin-1-yl]-3-[(3,4,5-trimethoxy)fenoxy]-2-propanolu se rozpustí ve 35 ml acetonu, načež se přidá roztok 3,6 g kyseliny difenylactové v 10 ml acetonu a vysrážený krystalický produkt se po pěti hodinovém stání při teplotě 0 °C oddělí.

Výtěžek: 8,5 g (77,19 % teoretického množství).

Teplota tání: 119 až 120,5 °C.

Při chromatografii na tenké vrstvě v různých systémech má tento difenylacetát vždy jednotnou skvrnu.

Stacionární fáze: silikagel HF₆₀

Mobilní fáze I: směs benzenu, methanolu a acetonu v objemovém poměru 50 : 5 : 25
mobilní fáze II: směs benzenu a methanolu v objemovém poměru 25 : 50.

Vyvíjení chromatogramů ultrafialovým světlem

Výroba výchozího surového produktu:

4,7 g 0,196 molu 1-(3,4,5-trimethoxy)fenoxy-2,3-epoxypropanu se 4 hodiny uvádí do reakce při teplotě místnosti ve směsi 1,9 mililitru vody a 1,9 ml ethanolu s 3,95 g 1-(2-methoxy)-fenylpiperazinu (0,0223 molu). Pak se roztok odpaří ve vakuu, odparek se smísí s diethyletherem a vysrážený produkt se nechá stát přes noc v reakční směsi a pak se oddělí filtrací za odsávání.

Tímto způsobem se ve výtěžku 90,61 % teoretického množství získá 7,4 g surového 1-[4-(2-methoxyfenyl)-piperazin-1-yl]-3-[(3,4,5-trimethoxy)fenoxy]-2-propanolu.

Příklad 9

1-(2,5-dichlorfenoxy)-3-

-[[1,1-dimethylethyl]amino]-2-propanol
(Cloranolol)-difenylacetát

A: 2,5-dichlorfenyl

R₁: atom vodíku

R₂: atom vodíku

R₃: 1,1-dimethylethyl

8,55 g surového 1-(2,5-dichlorfenoxy)-3-[[1,1-dimethylethyl]amino]-2-propanolu v olejovité formě se rozpustí v 10 ml acetonu, roztok se smísí s roztokem 6,2 g kyseliny difenylactové ve 25 ml acetonu, a vysrážený krystalický produkt se po 2 hodinách stání při teplotě místnosti odfiltruje za odsávání.

Výtěžek: 12,4 g (86,8 % teoretického množství).

Teplota tání: 155 až 156,5 °C.

Difenylacetát vytváří při chromatografii na tenké vrstvě v různých systémech jednotnou skvrnu.

Stacionární fáze: silikagel HF₆₀

Mobilní fáze I: směs benzenu, acetonu, methanolu a vody v objemovém poměru 40 : 50 : 30 : 20

mobilní fáze II: směs benzenu, methanolu a hydroxidu amonného v objemovém poměru 50 : 12,5 : 0,1.

Výroba surového výchozího produktu:

6,2 g 0,0283 molu 1-(2,5-dichlor)fenoxy-2,3-epoxypropanu se uvede do reakce ve směsi 6 ml, 0,057 molu [1,1-dimethylethyl]aminu a 3 ml vody na dobu 24 hodin při teplotě místnosti.

Pak se reakční směs odpaří ve vakuu, odparek se rozpustí v methylenchloridu, organická fáze se promyje vodou, vysuší se síranem sodným a rozpouštědlo se oddestiluje.

Tímto způsobem se získá 8,55 g surového 1-(2,5-dichlorfenoxy)-3-[[1,1-dimethylethyl]amino]-2-propanolu v olejovité formě.

Příklad 10

1-(2,3-dimethylfenoxy)-3-[[1,1-dimethylethyl]amino]-2-propanol
(Xibenolol)-difenylacetát

A: 2,3-dimethylfenyl

R₁: atom vodíku

R₂: atom vodíku

R₃: 1,1-dimethylethyl

1,6 g surového 1-(2,3-dimethylfenoxy)-3-[[1,1-dimethylethyl]amino]-2-propanolu ve formě olejovitého, nekrystalovatelného produktu se rozpustí v 5 ml acetonu a smísí se

roztokem 1,35 g kyseliny difenyloctové v 5 mililitrech acetonu. Vysrážený krystalický produkt se nechá 1 hodinu stát při teplotě místnosti a pak se oddělí filtrací za odsávání.

Výtěžek: 2,5 g (84,7 % teoretického množství)

Teplota tání: 148 až 150 °C

Difenylacetát má při chromatografii na tenké vrstvě v různých systémech jednotnou skvrnu.

Užije se stejné stacionární fáze a stejného systému rozpouštědel jako v příkladu 9.

Chromatogramy se vyvíjí tak, že se použité DC-plotny postříkují jednoprocenním roztokem jodu v ethanolu.

Výroba surového produktu, užitého jako výchozí látka při svrchu uvedené reakci:

1,2 g, 1-{2,3-dimethyl}-fenoxy-2,3-epoxypropanu se uvede do reakce se směsí 1,4 mililitru 0,013 molu (1,1-dimethylethyl)aminu a 0,7 ml vody. Reakční směs se odpaří ve vakuu do sucha, získaný odparek se smísí s methylenchloridem, roztok se promyje vodou, organická fáze se vysuší a pak se oddestiluje do sucha.

Tímto způsobem se získá celkem 1,69 g surového produktu, kterým je 1-{2,3-dimethylfenoxy}-3-[(1,1-dimethylethyl)amino]-2-propanolu ve formě olejovité kapaliny.

Příklad 11

1-{2-kyano}-fenoxy-3-
-[(1,1-dimethylpropyl)amino]-
-2-propanol
(Penitrolol)-difenylacetát

A: 2-kyanofenyl
R₁: atom vodíku
R₂: atom vodíku
R₃: 1,1-dimethylpropyl

1,87 g surového 1-{2-kyano}fenoxy-3-[(1,1-dimethylpropyl)amino]-2-propanolu ve formě olejovitého, nekrytalizovatelného produktu se rozpustí v 5 ml acetonu, přidá se roztok 1,5 g kyseliny difenyloctové ve 3 ml acetonu a vysrážený krystalický produkt se nechá stát 1,5 hodiny při teplotě místnosti a pak se oddělí.

Tímto způsobem se ve výtěžku 76,8 % teoretického množství, vztaženo na výchozí 1-{2-kyano}-fenoxy-2,3-epoxypropan získá celkem 2,6 g výsledného produktu.

Při kontrole čistoty produktu chromatografií na tenké vrstvě se v různých systémech získá jediná skvrna.

Stacionární fáze: silikagel HF₆₀
Mobilní fáze: směs benzenu, acetonu, ledo-

vé kyseliny octové a vody v objemovém poměru 40 : 50 : 30 : 20
Vyvíjení 1% roztokem jodu v ethanolu.

Způsob výroby výchozího materiálu

1,25 g, 0,0071 molu 1-{2-kyano}fenoxy-2,3-propanu se uvede do reakce se směsí 1,24 g 0,014 molu (1,1-dimethylpropyl)aminu a 0,8 ml vody na 22 hodin při teplotě místnosti. Reakční směs se odpaří ve vakuu, získaný odparek se smísí s chloroformem, vzniklý roztok se promyje vodou, organická fáze se vysuší a rozpouštědlo se odstraní destilací ve vakuu.

Tímto způsobem se získá 1,87 g surového 1-{2-kyano}fenoxy-3-[(1,1-dimethylpropyl)amino]-2-propanolu ve formě olejovité kapaliny.

Analogickým způsobem jako ve svrchu uvedených příkladech 1 až 11 je možno ze surových aryloxypropanolaminů získat nové soli obecného vzorce I, uvedené v následujících příkladech a prokázat velkou čistotu těchto solí.

Příklad 12

N-{3-acetyl-4-[2-hydroxy-3-
-(1-methylethyl)amino]propoxy]-
fenyl}butyramid
(Acebutolol)-difenylacetát

A: 2-acetyl-4-butyramido-fenyl
R₁: H
R₂: H
R₃: 1-methylethyl
Teplota tání: 108 až 110 °C
Výtěžek: 97,2 % teoretického množství.

Příklad 13

1-[(1-methylethyl)amino]-3-
-[2-(2-propenyl)fenoxy]-2-propanol
(Alprenolol)-difenylacetát

A: 2-(2-propenyl)fenyl
R₁: H
R₂: H
R₃: 1-methylethyl
Teplota tání: 91 až 94 °C
Výtěžek: 75,67 % teoretického množství.

Příklad 14

4-[2-hydroxy-3-[(1-methylethyl)amino]-
propoxy]fenylacetamid
(Atenolol)-difenylacetát

A: 4-karbamoylmethyl-fenyl
R₁: H
R₂: H
R₃: 1-methylethyl
Teplota tání: 72 až 74,5 °C
Výtěžek: 97,5 % teoretického množství.

Příklad 15

1-(3-methylfenoxy)-3-
-[2-(3,4-dimethoxyfenyl)ethyl]-
amino-2-propanol
(Bevantolol)-difenylacetát

A: 3-methylfenyl

R₁: H

R₂: H

R₃: 2-(3,4-dimethoxyfenyl)ethyl

Teplota tání: 146 až 148 °C

Výtěžek: 40,61 % teoretického množství

Příklad 16

2-[2-hydroxy-3-[(2-1H/-
indol-3-yl)-1,1-dimethylethyl]-
amino]propoxy]benzonitril
(Bucindolol)-difenylacetát

A: 2-kyanofenyl

R₁: H

R₂: H

R₃: 2-[(1H)indol-3-yl]-1,1-dimethylethyl

Teplota tání: 138 až 140 °C

Výtěžek: 56,96 % teoretického množství

Příklad 17

1-[(1,1-dimethylethyl)amino]-3-
-[2-[(tetrahydro-2-furanyl)methoxy]-
fenoxy]-2-propanol
(Bufetolol)-difenylacetát

A: 2-[(tetrahydro-2-furanyl)methoxy]fenyl

R₁: H

R₂: H

R₃: 1,1-dimethylethyl

Teplota tání: 125 až 127 °C

Výtěžek: 66,26 % teoretického množství

Příklad 18

2-[3-[(1,1-dimethylethyl)amino]-
-2-hydroxypropoxy]benzonitril
(Bunitrolol)-difenylacetát

A: 2-kyanofenyl

R₁: H

R₂: H

R₃: 1,1-dimethylethyl

Teplota tání: 150 až 152 °C

Výtěžek: 75,94 % teoretického množství

Příklad 19

5-[3-[(1,1-dimethylethyl)-
amino]-2-hydroxypropoxy]-
-3,4-dihydro-1-(2H)-naftalinon
(Bunolol)-difenylacetát

A: 5,6,7,8-tetrahydro-5-oxo-1-naftyl

R₁: H

R₂: H

R₃: 1,1-dimethylethyl

Teplota tání: 170 až 172 °C

Výtěžek: 75,25 % teoretického množství

Příklad 20

1-(2-chlor-5-methylfenoxy)-3-
-[(1,1-dimethylethyl)amino]-
-2-propanol
(Bupranolol)-difenylacetát

A: 2-chlor-5-methylfenyl

R₁: H

R₂: H

R₃: 1,1-dimethylethyl

Teplota tání: 147 až 149 °C

Výtěžek: 60,84 % teoretického množství

Příklad 21

1-(9H-karbazol-4-yloxy)-3-
-[(1-methylethyl)amino]-2-propanol
(Carazolol)-difenylacetát

A: 9H-karbazol-4-yl

R₁: H

R₂: H

R₃: 1-methylethyl

Teplota tání: 148 až 150 °C

Výtěžek: 62,5 % teoretického množství

Příklad 22

1-(2-hydroxychinolin-5-yloxy)-3-
-[(1-methylethyl)amino]-2-propanol
(Carteolol)-difenylacetát

A: 2-hydroxychinolin-5-yl

R₁: H

R₂: H

R₃: 1-methylethyl

Teplota tání: 193 až 195 °C

Výtěžek: 63,16 % teoretického množství

Příklad 23

2-[2-[3-[(1,1-dimethylethyl)amino]-
-2-hydroxypropoxy]fenoxy]-
-N-methylacetamid
(Cetamolol)-difenylacetát

A: 2-[(methylkarbamoyl)methoxy]fenyl

R₁: H

R₂: H

R₃: 1,1-dimethylethyl

Teplota tání: 146 až 149 °C

Výtěžek: 92,55 % teoretického množství

Příklad 24

N-[3-acetyl-4-[2-hydroxy-3-
-[(1-methylethyl)amino]propoxy]-
fenyl]acetamid
(Diacetolol)-difenylacetát

A: 2-acetyl-4-acetamidofenyl

R₁: H

R₂: H
 R₃: 1-methylethyl
 Teplota tání: 143 až 145,5 °C
 Výtěžek: 84,74 % teoretického množství.

Příklad 25

N-[2-[(3-/2-kyanofenoxy/-
 -2-hydroxy-propyl)amino]ethyl]-
 -2-(4-hydroxyfenyl)acetamid
 (Epanolol)-difenylacetát

A: 2-kyanofenyl
 R₁: H
 R₂: H
 R₃: 2-[(4-hydroxyfenyl)acetamino]ethyl-
 Teplota tání: 170 až 172 °C
 Výtěžek: 58,8 % teoretického množství.

Příklad 26

1-[(1H-inden-4-yloxy)-3-
 -[(1-methylethyl)amino]-2-propanol
 (Indenolol)-difenylacetát

A: (1H)-inden-4-yl
 R₁: H
 R₂: H
 R₃: 1-methylethyl
 Teplota tání: 129 až 130 °C
 Výtěžek: 86,02 % teoretického množství.

Příklad 27

4-[2-hydroxy-3-[(1-methylethyl)-
 amino]propoxy]-2,3,6-
 -trimethylfenol-1-acetát
 (Metipranol)-difenylacetát

A: 4-acetoxy-2,3,6-trimethylfenyl
 R₁: H
 R₂: H
 R₃: 1-methylethyl
 Teplota tání: 109 až 112 °C
 Výtěžek: 59,7 % teoretického množství.

Příklad 28

1-[(1-methylethyl)amino]-3-
 -[(2-methyl-1H-indol-4-yl)oxy]-
 -2-propanol
 (Mepindolol)-difenylacetát

A: 2-methyl-1H-indol-4-yl
 R₁: H
 R₂: H
 R₃: 1-methylethyl
 Teplota tání: 162 až 165 °C
 Výtěžek: 91,5 % teoretického množství.

Příklad 29

1-[2-methoxyfenoxy]-3-
 -[(1-methylethyl)amino]-2-propanol
 (Moprolol)-difenylacetát

A: 2-methoxyfenyl

R₁: H
 R₂: H
 R₃: 1-methylethyl
 Teplota tání: 118 až 119 °C
 Výtěžek: 74,1 % teoretického množství.

Příklad 30

1-[4-(2-methoxyethyl)fenoxy]-3-
 -[(1-methylethyl)amino]-2-propanol
 (Metoprolol)-difenylacetát

A: 4-(2-methoxyethyl)fenyl
 R₁: H
 R₂: H
 R₃: 1-methylethyl
 Teplota tání: 99 až 100 °C
 Výtěžek: 95,3 % teoretického množství.

Příklad 31

5-[3-[(1,1-dimethylethyl)amino]-
 -2-hydroxypropoxy]-1,2,3,4-
 -tetrahydro-2,3-naftalindol
 (Nadolol)-difenylacetát

A: 5,6,7,8-tetrahydro-6,7-dihydro-1-naftyl
 R₁: H
 R₂: H
 R₃: 1,1-dimethylethyl
 Teplota tání: 145 až 148 °C
 Výtěžek: 69,3 % teoretického množství.

Příklad 32

1-[(1-methylethyl)amino]-3-
 -[2-(2-propenyloxy)fenoxy]-2-propanol
 (Oxprenolol)-difenylacetát

A: 2-(2-propenyloxy)fenyl
 R₁: H
 R₂: H
 R₃: 1-methylethyl
 Teplota tání: 96 až 97,5 °C
 Výtěžek: 94,4 % teoretického množství.

Příklad 33

N-(1-methylethyl)-N'-
 -(2-[4-[3-[(1-methylethyl)amino]-
 -2-hydroxypropoxy]fenyl]-ethyl)-
 močovina
 (Pafenolol)-difenylacetát

A: 4-[2-[N'-(1-methylethyl)ureido]ethyl]fe-
 nyl
 R₁: H
 R₂: H
 R₃: 1-methylethyl
 Teplota tání: 85 až 89 °C
 Výtěžek: 97,0 % teoretického množství.

Příklad 34

N-(2-[4-[3-[(1-methylethyl)amino]-
 -2-hydroxy-propoxy]fenyl]ethyl)-

methylkarbamát
(Pamatolol)-difenylacetát

A: 4-[2-[(methoxykarbonyl)amino]ethyl]fenyl
R1: H
R2: H
R3: 1-methylethyl
Teplota tání: 94 až 96 °C
Výtěžek: 49,5 % teoretického množství.

Příklad 35

1-(2-cyklopentylfenoxy)-3-
-[(1,1-dimethylethyl)amino]-
-2-propanol
(Penbutolol)-difenylacetát

A: 2-cyklopentylfenyl
R1: H
R2: H
R3: 1,1-dimethylethyl
Teplota tání: 103 až 105 °C
Výtěžek: 68,6 % teoretického množství.

Příklad 36

1-(1H-indol-4-yloxy)-3-
-[(1-methylethyl)amino]-2-propanol
(Pindolol)-difenylacetát

A: 1H-indol-4-yl
R1: H
R2: H
R3: 1-methylethyl
Teplota tání: 128 až 131 °C
Výtěžek: 54,35 % teoretického množství.

Příklad 37

N-[4-[2-hydroxy-3-[(1-methylethyl)-
amino]propoxy]fenyl]acetamid
(Pracrolol)-difenylacetát

A: 4-acetamidofenyl
R1: H
R2: H
R3: 1-methylethyl
Teplota tání: 86 až 91 °C
Výtěžek: 93,5 % teoretického množství.

Příklad 38

N-cyklohexyl-N'-[4-[3-
-[(1,1-dimethylethyl)amino]-
-2-hydroxypropoxy]fenyl]močovina
(Talinolol)-difenylacetát

A: 4-(N'-cyklohexylureido)fenyl
R1: H
R2: H
R3: 1,1-dimethylethyl
Teplota tání: 174 až 177 °C
Výtěžek: 89,2 % teoretického množství.

Příklad 39

1-[(1,1-dimethylethyl)amino]-3-
-[(4-morfolinyl-2,1,3-thiadiazol-5-yl)-
oxy]-2-propanol
(Timolol)-difenylacetát

A: 4-morfolinyl-2,1,3-thiadiazol-5-yl
R1: H
R2: H
R3: 1,1-dimethylethyl
Teplota tání: 131 až 132 °C
Výtěžek: 87,5 % teoretického množství.

Příklad 40

1-(3-methylfenoxy)-3-[(1-methylethyl)-
amino]-2-propanol
(Toliprolol)-difenylacetát

A: 3-methylfenyl
R1: H
R2: H
R3: 1-methylethyl
Teplota tání: 90 až 92 °C
Výtěžek: 68,96 % teoretického množství.

Příklad 41

N-[2-[(3-/4-hydroxyfenoxy/-
-2-hydroxypropyl)amino]ethyl]-
N'-3'-oxapentamethylenmočovina
(Xamoterol)-difenylacetát

A: 4-hydroxyfenyl
R1: H
R2: H
R3: 2-[N'-[3'-oxapentamethylen]ureido]ethyl
Teplota tání: 140 až 142 °C
Výtěžek: 86,2 % teoretického množství.

Příklad 42

1-(2,4-dichlorfenoxy)-3-
-[(2-(3,4-dimethoxyfenyl)ethyl)-
amino]-2-propanol-difenylacetát

A: 2,4-dichlorfenyl
R1: H
R2: H
R3: 2-(3,4-dimethoxyfenyl)ethyl
Teplota tání: 130 až 132 °C
Výtěžek: 91,13 % teoretického množství.

Příklad 43

4-[2-hydroxy-3-[(1-methyl-3-
-fenylpropyl)amino]propoxy]-
fenylacetamid-difenylacetát

A: 4-karbamoylmethylfenyl
R1: H
R2: H

R3: 1-methyl-3-fenylpropyl
 Teplota tání: 137 až 140 °C
 Výtěžek: 83,85 % teoretického množství.

Příklad 44

4-[3-[(1,1-dimethylethyl)amino]-
 -2-pivaloyloxypropoxy]-
 -9-fluorenon-difenylacetát

A: 9-fluorenon-4-yl
 R1: pivaloyl
 R2: H
 R3: 1,1-dimethylethyl
 Teplota tání: 127 až 128,5 °C
 Výtěžek: 82,9 % teoretického množství.

Příklad 45

N-[2-[(3-/2-kyanofenoxy/-
 -2-hydroxypropyl)amino]ethyl]-
 -N'-fenylmočovina-difenylacetát

A: 2-kyanofenyl
 R1: H
 R2: H
 R3: 2-(N'-fenylureido)ethyl
 Teplota tání: 140 až 143 °C
 Výtěžek: 88,3 % teoretického množství.

Příklad 46

1-(5-hydroxy-naft-1-yloxy)-3-
 -[(1-methylethyl)amino]-2-propanol

A: 5-hydroxy-1-naftyl
 R1: H
 R2: H
 R3: 1-methylethyl
 Teplota tání: 169 až 174 °C
 Výtěžek: 86,46 % teoretického množství.

Příklad 47

1-[4-[(2-cyklopropylmethoxy)ethyl]-
 fenoxi]-3-[(1-methylethyl)amino]-
 -2-propanol
 (Betaxolol)

A: 4-[2-cyklopropylmethoxy)ethyl]fenyl
 R1: H
 R2: H
 R3: 1-methylethyl
 Teplota tání: 68 až 70 °C
 Výtěžek: 78,8 % teoretického množství.

Příklad 48

Postup, prováděný v jediné reakční nádobě

100 g N'-(3-acetyl-4-hydroxy)fenyl-N,N-dimethylmočoviny se uvede v reakci s 80 ml dimethylsulfoxidem a 170 ml epibromhydrinu, v argonové atmosféře se přidá ještě 26,9 gramu hydroxidu draselného o koncentraci 91,5 %, pak se směs míchá 4 hodiny při

teplotě 30 až 32 °C. Po ukončení reakce se přidá 120 ml vody a přebytečný epibromhydrin se podrobí azyotropní destilaci ve vakuu.

Zbytek se zchladí, přidá se 83,7 ml, 0,8 molu (1,1-dimethylethyl)aminu a 83,7 ml vody a směs se míchá přes noc při teplotě 20 až 25 °C. Reakční směs se pak smísí s 50 mililitry acetonu a 20 ml vody a naočkuje. Po počátku krystalizace se po kapkách přidá ještě 230 ml vody a směs se chladí 5 hodin na teplotu 5 °C. Vysrážený krystalický produkt se oddělí filtrací za odsávání, promyje se vodou a usuší se na vzduchu. Jako odparek se získá 145,4 g surového hydrátu N'-(3-acetyl-4-[3-[(1,1-dimethylethyl)-amino]-2-hydroxypropoxy]fenyl)-N,N-diethylmočoviny, který se rozpustí při teplotě 27 °C v 850 ml acetonu, roztok se vyčerá filtrací a přidá se roztok 77,3 g kyseliny difenylacetátové ve 250 ml acetonu, vzniklý difenylacetát se zpočátku bez chlazení a pak za chlazení 4 hodiny na teplotu 0 °C nechá krystalizovat.

Tímto způsobem se získá 192,65 g difenylacetátu N'-(3-acetyl-4-[3-[(1,1-dimethylethyl)amino]-2-hydroxypropoxy]fenyl)-N,N-diethylmočoviny (Celiprololu) ve výtěžku 89,4 % teoretického množství, vztaženo na 145,4 g surového hydrátu N'-(3-acetyl-4-[3-[(1,1-dimethylethyl)amino]-2-hydroxypropoxy]fenyl)-N,N-diethylmočoviny, užitého jako výchozí látka s obsahem vody 4,66 % hmotnosti.

Teplota tání: 140 až 142 °C.

Takto získaný difenylacetát je analyticky čistý a při chromatografii na tenké vrstvě při použití různých systémů rozpouštědel vytváří jednotnou skvrnu.

Příklad 49

N'-(3-acetyl-4-[3-[(1,1-dimethylethyl)-amino]-2-hydroxypropoxy]fenyl)-
 -N,N-diethylmočovina
 (Celiprolol)

5,9 g difenylacetátu, získaného podle příkladů 1 až 6 se za míchání rozpustí v 50 ml chloroformu a 10 ml 5% hydroxidu sodného, chloroformová fáze se oddělí, vysuší se síranem sodným a odpaří ve vakuu, krystalický odparek se za studena digeruje s malým množstvím acetonu a pak se oddělí filtrací za odsávání. Tímto způsobem se získá 3,45 g produktu, který má formu bezbarvých krystalů s teplotou tání 116 až 118 stupňů Celsia a při chromatografii na tenké vrstvě se jeví jako čistý.

Příklad 50

N'-(3-acetyl-4-[3-[(1,1-dimethylethyl)-amino]-2-hydroxypropoxy]fenyl)-

-N,N-dimethylmočovina
(Celiprolol)-hydrochlorid

625 g difenylacetátu, získaného způsobem podle příkladů 1 až 6, se uvede do suspenze v 4700 ml acetonu, přidá se 92,5 ml vody a směs se míchá 15 minut při teplotě místnosti.

Pak se přidá 92,5 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové (41,7 g kyseliny ve 100 ml) za stálého míchání a pak se směs nechá krystalizovat nejprve 30 minut při teplotě místnosti a pak při teplotě $+2^{\circ}\text{C}$.

Vzniklý krystalický produkt se oddělí filtrací za odsávání, promyje se acetonem, znovu se uvede do suspenze v acetonu, hodinu se míchá, znovu se oddělí filtrací za odsávání, znovu se promyje a pak se suší na vzduchu.

Tímto způsobem se ve výtěžku 96,1 % teoretického množství získá celkem 422,15 g čistého hydrochloridu s teplotou tání 198 až 200°C , při chromatografii na tenké vrstvě se produkt jeví jako čistý.

Zpětné získání kyseliny difenylactové:

Acetonový matečný louh se ve vakuu odpaří na objem přibližně 400 ml, přidá se 1200 ml vody, 20 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové, vysrážená kyselina difenylactová se oddělí filtrací za odsávání, promyje se vodou a usuší. Kyselina difenylactová, získaná zpět tímto způsobem je bez dalšího čištění vhodná pro přímé použití k výrobě difenylacetátu.

Výtěžek: 219,0 g (97,7 % teoretického množství).

Příklad 51

1-[(1-methylethyl)amino]-3-
-(1-naftyloxy)-2-propanol
(Propranolol)-hydrochlorid

9,3 g difenylacetátu, získaného podle příkladu 7 se uvede do suspenze v 93 ml acetonu, přidá se 2,48 ml alkoholového roztoku kyseliny chlorovodíkové (29 g kyseliny ve 100 ml) a vyloučený hydrochlorid se nechá 1,5 hodiny stát, pak se oddělí filtrací za odsávání a promyje se acetonem.

Výtěžek: 5,57 g (95,5 % teoretického množství).

Teplota tání: 163 až 165°C .

Při chromatografii na tenké vrstvě v různých systémech vytváří tento hydrochlorid jednotnou skvrnu.

Stacionární fáze: silikagel HF60

Mobilní fáze: směs benzenu, acetonu, ledo-

vé kyseliny octové a vody v objemovém poměru 40 : 50 : 30 : 20.

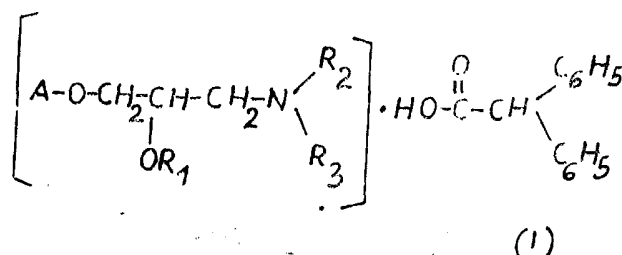
Vyvíjení ultrafialovým světlem nebo postříkem roztokem jodu.

Způsobem podle příkladů 47 až 49 byly z odpovídajících difenylacetátů získány ještě následující aryloxypropanolaminy nebo jejich soli, přijatelné z farmaceutického hlediska:

Sloučenina	Teplota tání ($^{\circ}\text{C}$)
Enciprazin-dihydrochlorid	196—197
Cloranolol-hydrochlorid	210—212
Xibenolol	71—72
Acebutolol-hydrochlorid	141—143
Alprenolol-hydrochlorid	107—109
Atenolol	146—148
Bevantolol-hydrochlorid	137—138
Bucindolol-hydrochlorid	185—187
Bufetolol-hydrochlorid	153—157
Bunitrolol-hydrochlorid	163—165
Bunolo-hydrochlorid	225—227
Bupranolol-hydrochlorid	220—222
Carazolol-hydrochlorid	234—235
Carteolol-hydrochlorid	277—278
Cetamolo-hydrochlorid	145—147
Diacetolol	127—130
Indenolol-hydrochlorid	147—148
Metipranol	105—107
Mepindolol	100—102
Meprolol-hydrochlorid	110—112
Metoprolol-hydrochlorid	83
Oxprenolol	78—80
Pafenolol	
Pamatolol-hydrochlorid	106
Penbutolol-hydrochlorid	123—124
Pindolol	171—178
Practolol	134—136
Telinolol	142—144
Timolol-hydrochlorid	161—163
Xamoterol-hemifumarát	168—169
1-(2,4-dichlorfenoxi)-3- -[[2-(3,4-dimethoxyfenyl)- ethyl]amino]-2- -propanolhydrochlorid	151—152
2-[2-hydroxy-3- -[(1-methyl-3-fenylpropyl)- amino]propoxy]- -fenylacetamid	106—108
4-[3-(1,1-dimethylethyl)- amino-2-pivaloyloxypropoxy]- -9-fluorenonhydrochlorid	228—231
N-[2-[(3-/2-kyanofenoxi/- 2-hydroxypropyl)amino]ethyl]- -N'-fenylmočovina	144—145
1-[4-[2-(kyanopropylmethoxy)- ethyl]fenoxi]-3- -[(1-methylethyl)amino]- -2-propanolhydrochlorid	116

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

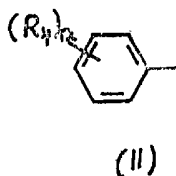
1. Způsob výroby nových solí aryloxypropanolaminu s kyselinou difenylactovou o-
becného vzorce I



kde

A znamená

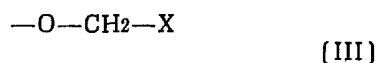
a) substituovaný fenylový zbytek obecné-
ho vzorce II



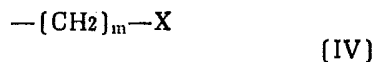
kde

n znamená celé číslo 1 až 4,

R₄, stejné nebo různé, znamenají nezávis-
le na sobě methyl, alkenyl o 2 až 3 atomech uhlíku, cykloalkyl o 5 nebo 6 atomech uhlíku, methoxyskupinu, alkenoxyskupinu o 2 nebo 3 atomech uhlíku, cyklopropylmethoxyethylovou skupinu, tetrahydrofuranylmethoxyskupinu, alkoxyethylovou skupinu o 1 nebo 2 atomech uhlíku v alkoxylové části, acetylovou skupinu, atom chloru, hydroxyskupinu, kyanoskupinu, karbonamidoskupinu, o 1 až 3 atomech uhlíku, acetoxyskupinu, nebo zbytky obecného vzorce III



nebo



kde

X znamená karbamoyl, alkylkarbamoyl o 1 až 3 atomech uhlíku, ureidoskupinu, N'-alkylureidoskupinu o 1 až 3 atomech uhlíku, N'-cykloalkylureidoskupinu o 5 až 6 atomech uhlíku, N',N'-dialkylureidoskupinu o 1 až 3 atomech uhlíku nebo alkoxykarbonylaminoskupinu o 1 až 3 atomech uhlíku a

m znamená 0 nebo celé číslo 1 až 3,

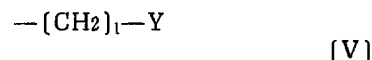
b) 1-naftyl, 5,6,7,8-tetrahydro-5-oxo-1-naftyl, 1H-inden-4-yl, 5,6,7,8-tetrahydro-6,7-dihydroxy-1-naftyl, 9-fluoren-4-yl nebo 5-hydroxy-1-naftyl nebo

c) 1H-indol-4-yl, 2-methyl-1H-indol-4-yl, 2-hydrochinolin-5-yl, 9H-karbazol-4-yl nebo 4-morfolinyl-2,1,3-thiadiazol-5-yl,

R₁ znamená atom vodíku nebo pivaloyl,

R₂ znamená atom vodíku a

R₃ znamená rozvětvený alkylový zbytek o 3 až 6 atomech uhlíku, přímý nebo rozvětvený fenylalkyl o 2 až 4 atomech uhlíku v alkylové části, popřípadě substituovaný jednou nebo dvěma methoxyskupinami, nebo 11-dimethylindolyl, zbytek obecného vzorce V

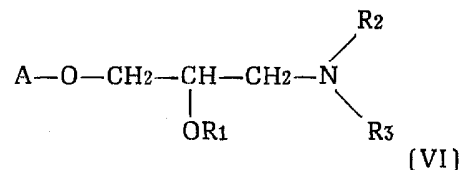


kde

l znamená celé číslo 1 nebo 2 a

Y znamená N'-fenylureidoskupinu, N'-3"-oxanpentamethylureidoskupinu nebo fenylacetylaminoskupinu, substituovanou jednou hydroxyskupinou nebo

R₂ a R₃ tvoří spolu s atomem dusíku, na něž jsou vázány [4-(2-methoxyfenyl)-piperazin-1-yl]ový zbytek, vyznačující se tím, že se uvede v reakci aryloxypropanolamin obecného vzorce VI



kde

A, R₁, R₂ a R₃ mají význam, uvedený v obecném vzorci I,

v rozpouštědle, inertním k reakčním složkám nebo ve směsi těchto rozpouštědel při teplotě místnosti až teplotě varu rozpouštědla nebo složky rozpouštědla s nejnižší teplotou varu, s alespoň malým přebytkem kyseliny difenylactové, difenylacetát obecného vzorce I, který se vyloučí při teplotě místnosti nebo s výhodou při nižší teplotě se z reakční směsi oddělí a popřípadě se nechá překrystalovat z organického rozpouštědla.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se s kyselinou difenylactovou uvede do reakce

- N'-[3-acetyl-4-[3-(/1,1-dimethylethyl/-amino)-2-hydroxypropoxy]fenyl]-N,N-diethylmočovina,
 1-[(1-methylethyl)amino]-3-(1-naftyl oxy)-2-propanol,
 1-(2,3-dimethylfenoxy)-3-(1,1-dimethylethyl)amino-2-propanol,
 1-[4-(2-methoxyfenyl)piperazin-1-yl]-3-[(3,4,5-trimethoxy)fenoxy]-2-propanol,
 1-(2,5-dichlorfenoxy)-3-[(1,1-dimethylethyl)amino]-2-propanol,
 1-(2-chlor-5-methylfenoxy)-3-[(1,1-dimethylethyl)amino]-2-propanol,
 1-[4-(2-methoxyethyl)fenoxy]-3-[(1-methylethyl)amino]-2-propanol,
 4-[2-hydroxy-3-(1-methylethyl)amino]-propoxy-fenylacetamid,
 N-[3-acetyl-4-[2-hydroxy-3-(/1-methylethyl/amino)propoxy]-fenyl]acetamid,
 1-[(1-methylethyl)amino]-3-[2-(2-propenyloxy)fenoxy]-2-propanol,
 1-[(1,1-dimethylethyl)amino]-3-[2-[(tetrahydro-2-furanyl)-methoxy]fenoxy]-2-propanol,
 1-(3-methylfenoxy)-3-

- [[2-(3,4-dimethoxyfenyl)ethyl]-amino]-2-propanol,
 2-[3-[(1,1-dimethylethyl)amino]-2-hydroxypropoxy]benzonitril,
 N-[3-acetyl-4-[2-hydroxy-3-(/1-methylethyl/amino)propoxy]-fenyl]butyramid,
 1-[(1,1-dimethylethyl)amino]-3-[4-(morfolinyl)-2,1,3-thiadiazol-5-yl]-2-propanol,
 N-[2-[(3-/2-kyanofenoxy/-2-hydroxypropyl)amino]ethyl]-2-[4-hydroxyfenyl]acetamid,
 2-[2-hydroxy-3-[(2-/1H/-indol-3-yl-1,1-dimethylethyl)-amino]propoxy]benzonitril,
 1-(2,4-dichlorfenoxy)-3-(3,4-dimethoxy-β-fenylethylamino)-2-propanol,
 4-[2-hydroxy-3-[(1-methyl-3-fenylpropyl)-amino]propoxy]fenylacetamid,
 N-[2-[(3-/2-kyanofenoxy/-2-hydroxypropyl)amino]ethyl]-N'-fenylmočovina,
 5-[3-[(1,1-dimethylethyl)amino]-2-hydroxypropoxy]-3,4-dihydro-1-(2H)-naftalinon nebo
 2-[3-[(1,1-dimethylpropyl)amino]-2-hydroxypropoxy]benzonitril.

3. Způsob podle bodů 1 a 2, vyznačující se tím, že se jako výchozí aryloxypropanolamin vzorce VI užije surový produkt z výroby oddělený z reakční směsi bez dalšího čištění.