



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

207697

(11) (B2)

(51) Int. Cl.³

C 07 D 207/02
C 07 C 91/10

- (22) Přihlášeno 19 01 79
(21) (PV 9051-79)
(32) (31)(33) Právo přednosti od 20 01 78
(19450 A/78) a od 05 12 78 (30534 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)

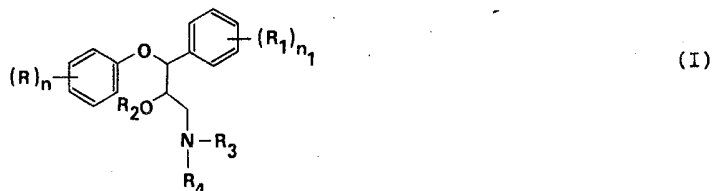
(73) Majitel patentu

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

(54) Způsob výroby substituovaných propanolaminových
a morfolinových derivátů

1

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



ve kterém

n a n₁ značí jednotlivě číslo 1, 2 nebo 3,

R a R¹, které mohou být stejné nebo rozdílné, značí jednotlivě atom vodíku, atom halogenu, halogenalkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, hydroxylovou skupinu, alkoxy skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, popřípadě substituovanou alespoň jedním substituentem vybraným ze skupiny zahrnující hydroxyskupinu, alkoxy skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, skupinu $-N \begin{smallmatrix} R_5 \\ R_6 \end{smallmatrix}$ a skupinu $-CO-N \begin{smallmatrix} R_5 \\ R_6 \end{smallmatrix}$, v nichž R₅ a R₆ značí jednotlivě atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, aryl-(C₁-C₆)alkylovou skupinu, popřípadě alespoň jedním substituentem vybraným ze skupiny zahrnující hydroxyskupinu, alkoxy skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, skupinu $-N \begin{smallmatrix} R_5 \\ R_6 \end{smallmatrix}$ a skupinu $-CO-N \begin{smallmatrix} R_5 \\ R_6 \end{smallmatrix}$, v nichž R₅ a R₆ mají shora uvedený význam, aryl-(C₁-C₆)alkoxy skupinu, popřípadě substituovanou alespoň jedním

substituentem vybraným ze skupiny zahrnující hydroxyskupinu, alkoxy skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, skupinu $-N \begin{smallmatrix} R_5 \\ R_6 \end{smallmatrix}$ a skupinu $-CO-N \begin{smallmatrix} R_5 \\ R_6 \end{smallmatrix}$, v nichž R_5 a R_6 mají shora uvedený význam, nitro skupinu, skupinu obecného vzorce $-N \begin{smallmatrix} R_5 \\ R_6 \end{smallmatrix}$, 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, alkoxy skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, skupinou $-N \begin{smallmatrix} R_5 \\ R_6 \end{smallmatrix}$ nebo $-CO-N \begin{smallmatrix} R_5 \\ R_6 \end{smallmatrix}$, v nichž R_5 a R_6 má 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, alkoxy skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, skupinou $-N \begin{smallmatrix} R_5 \\ R_6 \end{smallmatrix}$ nebo $-CO-N \begin{smallmatrix} R_5 \\ R_6 \end{smallmatrix}$, v nichž R_5 a R_6 má shora uvedený význam, alkenylovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku, alkinylou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku, aryl- (C_1-C_4) alkylovou skupinu, popřípadě substituovanou v arylu alespoň jedním alkylem s 1 až 6 atomy uhlíku, atomem halogenalkylem s 1 až 6 atomy uhlíku, hydroxyskupinou, alkoxy skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku nebo skupinou $-N \begin{smallmatrix} R_5 \\ R_6 \end{smallmatrix}$, 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, alkoxy skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku nebo skupinou $-N \begin{smallmatrix} R_5 \\ R_6 \end{smallmatrix}$, 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 nenasyčený 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.

Ve sloučeninách obecného vzorce I mohou mít alkylové, alkenylové, alkinyllové 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, alkoxy skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku nebo skupinami obecných vzorců $-N \begin{smallmatrix} R_5 \\ R_6 \end{smallmatrix}$ nebo $-CON \begin{smallmatrix} R_5 \\ R_6 \end{smallmatrix}$, 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, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku anebo skupiny vzorců $-N \begin{smallmatrix} R_5 \\ R_6 \end{smallmatrix}$ a $-CON \begin{smallmatrix} R_5 \\ R_6 \end{smallmatrix}$, 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-(C₁-C₆)alkylové, aryl-(C₁-C₄)alkylové a aryl-(C₁-C₆)alkoxylové skupiny jsou s výhodou takové skupiny, jejichž arylový zbytek je 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 $-N \begin{smallmatrix} R_5 \\ R_6 \end{smallmatrix}$, ve kterém R₅ a R₆ 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 $-N \begin{smallmatrix} R_5 \\ R_6 \end{smallmatrix}$, ve kterém R₅ a R₆ 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-(C₁-C₆)alkylová nebo aryl-(C₁-C₄)alkylová skupina značí výhodně benzylovou nebo fenetylovou skupinu.

Aryl-(C₁-C₆)alkoxyskupina značí výhodně benzyloxyskupinu.

Ve skupině obecného vzorce $-N \begin{smallmatrix} R_5 \\ R_6 \end{smallmatrix}$ značí R₅ a R₆ nezávisle na sobě atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, zvláště metylovou, etylovou nebo isopropylovou skupinu.

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

V případě, že skupiny R₃ a R₄ 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-pyrrolidinový, N-metylpiperazinylový nebo N-fenylpiperazinylový zbytek.

Když dvě sousedící skupiny R, nebo dvě sousedící skupiny R₁, tvoří skupinu -O-CH₂-O-, je to s výhodou 3,4-metyléndioxyskupina.

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 dia-

stereoisomery i jejich směsi, a rovněž zmíněné jednotlivé enantiomery, jsou zahrnuty v rozsahu tohoto vynálezu.

Jako příklad farmaceuticky vhodných solí 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 $\text{-N} \begin{matrix} \text{R}_3 \\ \text{R}_4 \end{matrix}$ 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 čísla 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 $\text{-O-CH}_2\text{-O-}$, 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, čísla 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 $\text{-O-CH}_2\text{-O-}$, R_2 a R_4 tvoří společně zbytek $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$ a R_3 značí atom vodíku, metylovou skupinu nebo isopropylovou skupinu, a rovněž jejich farmaceuticky vhodné soli.

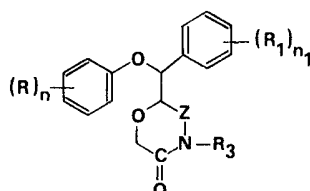
Jako příklad výhodných sloučenin podle vynálezu lze uvést následující sloučeniny:

2-(alfa-fenoxybenzyl)morfolin;
2-(alfa-/2-metoxyfenoxy/benzyl)morfolin;
2-(alfa-/3-metoxyfenoxy/benzyl)morfolin;
2-(alfa-/4-metoxyfenoxy/benzyl)morfolin;
2-(alfa-/2-etoxifyfenoxy/benzyl)morfolin;
2-(alfa-/4-chlorfenoxy/benzyl)morfolin;
2-(alfa-/3,4-metyléndioxyfenoxy/benzyl)morfolin;
2-(alfa-/2-metoxyfenoxy/-2-metoxybenzyl)morfolin;
2-(alfa-/2-etoxifyfenoxy/-2-metoxybenzyl)morfolin;
2-(alfa-/2-etoxifyfenoxy/-4-etoxifybenzyl)morfolin;
2-(alfa-/4-chlorfenoxy/-4-etoxifybenzyl)morfolin;
2-(alfa-/2-metoxyfenoxy/-4-etoxifybenzyl)morfolin;
2-(alfa-/2-metoxyfenoxy/-2-chlorbenzyl)morfolin;
2-(alfa-/2-etoxifyfenoxy/-2-chlorbenzyl)morfolin;
2-(alfa-/2-metoxyfenoxy/-3-chlorbenzyl)morfolin;
2-(alfa-/2-etoxifyfenoxy/-3-chlorbenzyl)morfolin;
2-(alfa-/2-etoxifyfenoxy/-4-chlorbenzyl)morfolin;
2-(alfa-/2-metoxyfenoxy/-4-chlorbenzyl)morfolin;
2-(alfa-/2-metoxyfenoxy/-4-trifluormetylbenezyl)morfolin;
2-(alfa-/4-etoxifyfenoxy/-4-trifluormetylbenezyl)morfolin;
2-(alfa-/2-metoxyfenoxy/-3,4-dichlorbenzyl)morfolin;
2-(alfa-/2-etoxifyfenoxy/-3,4-dichlorbenzyl)morfolin;
4-metyl-2-(alfa-/2-metoxyfenoxy/benzyl)morfolin;
4-metyl-2-(alfa-/2-etoxifyfenoxy/benzyl)morfolin;
4-metyl-2-(alfa-/2-metoxyfenoxy/-3-chlorbenzyl)morfolin;
4-metyl-2-(alfa-/2-etoxifyfenoxy/-3-chlorbenzyl)morfolin;

4-metyl-2-(alfa-/2-etoxyfenoxy/-4-chlorbenzyl)morfolin;
 4-metyl-2-(alfa-/2-metoxyfenoxy/-4-chlorbenzyl)morfolin;
 4-metyl-2-(alfa-/2-metoxyfenoxy/-4-trifluormetylbenzyl)morfolin;
 4-metyl-2-(alfa-/2-etoxyfenoxy/-4-trifluormetylbenzyl)morfolin;
 4-isopropyl-2-(alfa-/2-metoxyfenoxy/benzyl)morfolin;
 4-isopropyl-2-(alfa-/2-etoxyfenoxy/benzyl)morfolin;
 4-isopropyl-2-(alfa-/2-metoxyfenoxy/-3-chlorbenzyl)morfolin;
 4-isopropyl-2-(alfa-/2-etoxyfenoxy/-3-chlorbenzyl)morfolin;
 4-isopropyl-2-(alfa-/2-etoxyfenoxy/-4-chlorbenzyl)morfolin;
 4-isopropyl-2-(alfa-/2-metoxyfenoxy/-4-chlorbenzyl)morfolin;
 4-isopropyl-2-(alfa-/2-metoxyfenoxy/-4-trifluormetylbenzyl)morfolin;
 4-isopropyl-2-(alfa-/2-etoxyfenoxy/-4-trifluormetylbenzyl)morfolin;
 N-metyl-2-hydroxy-3-fenoxy-3-fenylpropylamin;
 N-metyl-2-hydroxy-3-(2-metoxyfenoxy)-3-fenylpropylamin;
 N-metyl-2-hydroxy-3-(2-etoxyfenoxy)-3-fenylpropylamin;
 N-metyl-2-hydroxy-3-(4-chlorfenoxy)-3-fenylpropylamin;
 N-metyl-2-hydroxy-3-(3,4-metyléndioxyfenoxy)-3-fenylpropylamin;
 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-(2-metoxyfenoxy)-3-(3-chlorfenyl)propylamin;
 N-metyl-2-hydroxy-3-(2-etoxyfenoxy)-3-(3-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-(2-metoxyfenoxy)-3-(4-trifluormetylfenyl)propylamin;
 N-metyl-2-hydroxy-3-(2-etoxyfenoxy)-3-(4-trifluormetylfenyl)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;
 N-metyl-2-metoxy-3-fenoxy-3-fenylpropylamin;
 N-metyl-2-metoxy-3-(2-metoxyfenoxy)-3-fenylpropylamin;
 N-metyl-2-metoxy-3-(2-etoxyfenoxy)-3-fenylpropylamin;
 N-metyl-2-metoxy-3-(4-chlorfenoxy)-3-fenylpropylamin;
 N-metyl-2-metoxy-3-(3,4-metyléndioxyfenoxy)-3-fenylpropylamin;
 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-(2-metoxyfenoxy)-3-(3-chlorfenyl)propylamin;
 N-metyl-2-metoxy-3-(2-etoxyfenoxy)-3-(3-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-(2-metoxyfenoxy)-3-(4-trifluormetylfenyl)propylamin;
 N-metyl-2-metoxy-3-(2-etoxyfenoxy)-3-(4-trifluormetylfenyl)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,

a rovněž jejich farmaceuticky vhodné soli.

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



(VI)

ve kterém n , n_1 , R , R_1 a R_3 mají shora uvedený význam, a Z značí skupinu $>\text{CH}_2$ nebo $>\text{C}=\text{O}$, zredukuje na sloučeninu obecného vzorce I, ve kterém R_2 a R_4 tvoří společně skupinu $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ a n , n_1 , R , R_1 , R_3 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.

Redukci sloučenin obecného vzorce VI lze provádět například za použití postupu popsaného v časopise J. Med. Chem. 19, 41 (1976), zvláště v případě, že Z ve sloučenině obecného vzorce VI značí skupinu $>\text{C}=\text{O}$.

V případě, že ve sloučeninách shora uvedeného obecného vzorce VI 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 reakčních podmínek.

Tak například lze redukci sloučeniny obecného vzorce VI, obsahující v molekule atomy halogenu nebo nitroskupiny, provést selektivně vzhledem k těmto skupinám tak, že se například 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 VI, 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 například tak, že se vhodná sloučenina obecného vzorce I převede na žádanou jinou sloučeninu obecného vzorce I.

Stejně úvahy se hodí i na jiné redukční postupy popsané tímto vynálezem, ať se týkají přípravy konečných sloučenin nebo přípravy meziproductů.

Jak eventuální převádění sloučenin obecného vzorce I na jinou sloučeninu obecného vzorce I, tak eventuální přípravu 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 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, 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, 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* **2**, 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 metyl-alkoholu, v glykolu, například v etylén- nebo propylenglykolu, v benzenu nebo v dimethylformamidu, nebo ve směsích uvedených rozpouštědel, v přítomnosti akceptoru kyseliny, jako například triethylaminu, 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.*, 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 přebytku draselného, při teplotě v rozmezí od asi 0 do 5 °C, a získaný ester kyseliny karbamové se redukuje přebytkem 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 Houben-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 benzylochlořidem 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-hliníovým 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 dimethylformamidu. 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 alkoxy skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo aryl-(C_1 - C_6)alkoxy skupinu.

Sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R_2 značí alkoxy skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo aryl-(C_1 - C_6)alkoxy skupinu, 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 metoxy skupinu, se dá deéterifikovat působením hydrochloridu pyridinu nebo bromidu boritého, nebo působením etanthiolátu draselného v dimethylformamidu při 100 až 130 °C, jako je popsáno například v časopisu J. Med. Chem. 20 (1), 165 (1977). Provádějí-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 R₁ značí aminoskupinu, lze převádět na odpovídající sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém jeden ze substituentů R a R₁ 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.

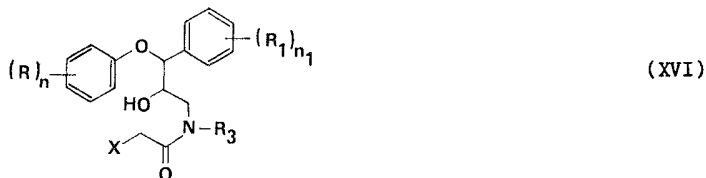
Tak například lze sůl sloučeniny obecného vzorce I s kyselinou chlorovodíkovou připravit působením bezvodého plynného chlorovodíku nebo bezvodého alkoholického roztoku chlorovodíku na roztok látky ve vhodném bezvodém rozpouštědle, například v dietyléteru, benzenu nebo v etylalkoholu, a izolací vzniklého 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, metylénchloridu, etyléteru nebo jejich směsí jako elučních činidel, anebo je lze dělit vysokotlakou kapalinou 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 stadiu výchozích látek nebo příslušných meziproduktů.

Sloučeniny obecného vzorce VI, ve kterém Z značí skupinu $>CH_2$, lze připravovat například cyklizací sloučenin obecného vzorce XVI

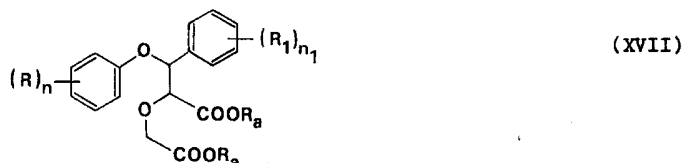


ve kterém R, R₁, n, n₁, R₃ a X mají shora uvedený význam. Cyklizace se provádí vařením s rozpouštědlem schopným tvořit azeotropní směs vodou, například s toluenem, v přítomnosti kyselého katalyzátoru, například kyseliny p-toluensulfonové nebo fluoridu boritého a/nebo v přítomnosti dehydratačního činidla, například bezvodého síranu měďnatého. Nebo se cyklizace provádí působením báze, například působením terciárního butylalkoholu, nebo působením hydridu sodného v prostředí dimethylformamidu, dimethylsulfoxidu nebo dimethylacetamidu, nebo působením butyllithia nebo diisopropylemin-lithia nebo podobných činidel v prostředí tetrahydrofuranu nebo alifatického éteru, například dietyléteru, nebo působením amidu sodného nebo amidu draselného v prostředí kapalného amoniaku, za použití známých postupů organické chemie.

V případě, že ve sloučenině obecného vzorce XVI jeden nebo více substituentů R a R₁ značí hydroxylové skupiny, je vhodné, za účelem zamezení účasti těchto aromatických hydroxylových skupin při zmíněné cyklizační reakci, použít bázi v množství dostatečném k převedení všech přítomných hydroxylových skupin na příslušné soli: reaktivita alkoholických hydroxylových skupin ve formě solí je vyšší než reaktivita fenolických hydroxylových skupin

převedených na soli, a proto nemohou posléze uvedené fenolické skupiny v této formě interferovat při reakci.

Sloučeniny obecného vzorce VI, ve kterém Z značí skupinu >C=O , lze získat například tak, že se sloučenina obecného vzorce XVII



ve kterém R, R₁, n a n₁ mají shora uvedený význam a každá jednotlivá skupina R_a, které mohou být stejné nebo rozdílné, značí alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, výhodně metylovou nebo etylovou skupinu, uvede do reakce s aminem obecného vzorce R₃-NH₂, ve kterém R₃ má shora uvedený význam. Reakce se s výhodou provádí pod tlakem, ve vhodném rozpouštědle, jako v alifatickém alkoholu s 1 až 6 atomy uhlíku, například v etylalkoholu, při teplotě v rozmezí od asi 50 do asi 150 °C. Provede-li se reakce za kontrolované teploty, reakční doby a stechiometrických podmínek, získá se sloučenina obecného vzorce XVII, ve kterém jedna ze skupin -COOR_a je nahrazena skupinou -CONHR₃, ze které se dá připravit sloučenina obecného vzorce VI buď zahříváním k varu v prostředí kyseliny octové, nebo působením silné báze, například hydridu sodného, ve vhodném rozpouštědle, například v dimethylformamidu nebo dimethylsulfoxidu.

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 ovlivňování stahů víček a hypothermie vyvolané reserpinem.

Reserpin byl podáván andoperitoneálně 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 amitriptylinem jako známou antidepresivní drogou. Antidepresivní účinnost byla vyhodnocována na základě prevence reserpinem vyvolaného blefarospasmu a hypotermie.

T a b u l k a

Antireserpinový účinek na myších (SCF/4 testy) ED₅₀ mg/kg/os

Sloučenina	Blefarospasmus	Hypotermie
N-metyl-2-hydroxy-3-(2-metoxyfenoxy)-3-fenylpropylamin-hydrochlorid	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; kypřicí 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 orální podávání, sterilní roztoky pro injekční aplikaci nebo čípky, lze vyrábět známými metodami.

V následujících příkladech jsou používány tyto zkratky:

THF = tetrahydrofuran,
DMF = dimethylformamid,
DMA = dimethylacetamid,
MCPBA = kyselina n-chlorperbenzoová a
diglym = dimetyléter dietylénglykolu.

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 neomezuje.

P ř í k l a d 1

K roztoku 2-hydroxy-3-(3,4-metyléndioxyfenoxi)-3-fenylpropylaminu (2,87 g) v chloroformu (28 ml) se za intenzivního 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-metyléndioxyfenoxi)-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-metyléndioxyfenoxi)-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-metoxifenoxi)-3-fenylpropylamin, hydrochlorid, t. t. 94 až 112 °C;
 N-metyl-2-hydroxy-3-(3-metoxifenoxi)-3-fenylpropylamin;
 N-metyl-2-hydroxy-3-(4-metoxifenoxi)-3-fenylpropylamin;
 N-metyl-2-hydroxy-3-(2-etoxyfenoxi)-3-fenylpropylamin, hydrochlorid, t. t. 125 až 145 °C;
 N-metyl-2-hydroxy-3-(4-etoxyfenoxi)-3-fenylpropylamin;
 N-metyl-2-hydroxy-3-(2-chlorfenoxi)-3-fenylpropylamin, hydrochlorid, t. t. 129 až 147 °C;
 N-metyl-2-hydroxy-3-(4-chlorfenoxi)-3-fenylpropylamin;
 N-metyl-2-hydroxy-3-(4-trifluormetylfenoxi)-3-fenylpropylamin;
 N-metyl-2-hydroxy-3-fenoxy-3-(2-metoxifenyl)propylamin;
 N-metyl-2-hydroxy-3-(2-metoxifenoxi)-3-(2-metoxifenyl)propylamin;
 N-metyl-2-hydroxy-3-(2-etoxyfenoxi)-3-(2-metoxifenyl)propylamin;
 N-metyl-2-hydroxy-3-fenoxy-3-(4-etoxyfenyl)propylamin;
 N-metyl-2-hydroxy-3-(2-metoxifenoxi)-3-(4-etoxyfenyl)propylamin;
 N-metyl-2-hydroxy-3-(4-metoxifenoxi)-3-(4-etoxyfenyl)propylamin;
 N-metyl-2-hydroxy-3-(2-etoxyfenoxi)-3-(4-etoxyfenyl)propylamin;
 N-metyl-2-hydroxy-3-(4-etoxyfenoxi)-3-(4-etoxyfenyl)propylamin;
 N-metyl-2-hydroxy-3-(2-trifluormetylfenoxi)-3-(4-etoxyfenyl)propylamin;
 N-metyl-2-hydroxy-3-(4-trifluormetylfenoxi)-3-(4-etoxyfenyl)propylamin;
 N-metyl-2-hydroxy-3-fenoxy-3-(2-chlorfenyl)propylamin;
 N-metyl-2-hydroxy-3-(2-metoxifenoxi)-3-(2-chlorfenyl)propylamin;
 N-metyl-2-hydroxy-3-(2-etoxyfenoxi)-3-(2-chlorfenyl)propylamin;
 N-metyl-2-hydroxy-3-fenoxy-3-(3-chlorfenyl)propylamin;
 N-metyl-2-hydroxy-3-(2-metoxifenoxi)-3-(3-chlorfenyl)propylamin, hydrochlorid, t. t. 128 až 145 °C;
 N-metyl-2-hydroxy-3-(2-etoxyfenoxi)-3-(3-chlorfenyl)propylamin, hydrochlorid, t. t. 110 až 127 °C;
 N-metyl-2-hydroxy-3-fenoxy-3-(4-chlorfenyl)propylamin;
 N-metyl-2-hydroxy-3-(2-metoxifenoxi)-3-(4-chlorfenyl)propylamin;
 N-metyl-2-hydroxy-3-(2-etoxyfenoxi)-3-(4-chlorfenyl)propylamin;
 N-metyl-2-hydroxy-3-fenoxy-3-(4-trifluormetylfenyl)propylamin;
 N-metyl-2-hydroxy-3-(2-metoxifenoxi)-3-(4-trifluormetylfenyl)propylamin;
 N-metyl-2-hydroxy-3-(4-metoxifenoxi)-3-(4-trifluormetylfenyl)propylamin;
 N-metyl-2-hydroxy-3-(2-etoxyfenoxi)-3-(4-trifluormetylfenyl)propylamin;
 N-metyl-2-hydroxy-3-(4-etoxyfenoxi)-3-(4-trifluormetylfenyl)propylamin;
 N-metyl-2-hydroxy-3-fenoxy-3-(3,4-dichlorfenyl)propylamin;
 N-metyl-2-hydroxy-3-(2-metoxifenoxi)-3-(3,4-dichlorfenyl)propylamin;
 N-metyl-2-hydroxy-3-(2-etoxyfenoxi)-3-(3,4-dichlorfenyl)propylamin.

P ř í k l a d 2

K roztoku N-etoxykarbonyl-2-hydroxy-3-(3,4-metyléndioxyfenoxi)-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 rozpouštěním v metanolu a odfiltrováním nerozpustného podílu. Po oddestilování rozpouštědla z filtrátu se získá 3,1 g N-metyl-N-etoxykarbonyl-2-metoxi-3-(3,4-metyléndioxyfenoxi)-3-fenylpropyl-

aminu ve formě olejovité kapaliny; výtěžek 80,2 %. Získaný olejovitý produkt se rozpustí v 10% metanolicím hydroxidu draselném (44,8 ml) a směs se zahřívá, za míchání, 48 hodin pod zpětným chladičem k varu. Rozpouštědlo se oddestiluje a k odparu se přidá n-propyl-alkohol na původní objem. Roztok se zahřívá dalších 20 hodin k varu pod zpětným chladičem, pak se rozpouštědlo oddestiluje, odparek se vyjme z vody a produkt se vytřepe do dietyléteru. Éterický 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-metoxi-3-(3,4-metyléndioxyfenoxy)-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-metoxi-3-fenoxy-3-fenylpropylamin;
 N-metyl-2-metoxi-3-(2-metoxifenoxy)-3-fenylpropylamin, hydrochlorid, t. t. 115 až 120 °C;
 N-metyl-2-metoxi-3-(3-metoxifenoxy)-3-fenylpropylamin;
 N-metyl-2-metoxi-3-(4-metoxifenoxy)-3-fenylpropylamin;
 N-metyl-2-metoxi-3-(2-etoxyfenoxy)-3-fenylpropylamin, hydrochlorid, t. t. 123 až 137 °C;
 N-metyl-2-metoxi-3-(4-etoxyfenoxy)-3-fenylpropylamin;
 N-metyl-2-metoxi-3-(2-chlorfenoxy)-3-fenylpropylamin, hydrochlorid, t. t. 138 až 155 °C;
 N-metyl-2-metoxi-3-(4-chlorfenoxy)-3-fenylpropylamin;
 N-metyl-2-metoxi-3-(4-trifluormetylfenoxy)-3-fenylpropylamin;
 N-metyl-2-metoxi-3-fenoxy-3-(2-metoxyfenyl)propylamin;
 N-metyl-2-metoxi-3-(2-metoxifenoxy)-3-(2-metoxyfenyl)propylamin;
 N-metyl-2-metoxi-3-(2-etoxyfenoxy)-3-(2-metoxyfenyl)propylamin;
 N-metyl-2-metoxi-3-fenoxy-3-(4-etoxyfenyl)propylamin;
 N-metyl-2-metoxi-3-(2-metoxifenoxy)-3-(4-etoxyfenyl)propylamin;
 N-metyl-2-metoxi-3-(4-metoxifenoxy)-3-(4-etoxyfenyl)propylamin;
 N-metyl-2-metoxi-3-(2-etoxyfenoxy)-3-(4-etoxyfenyl)propylamin;
 N-metyl-2-metoxi-3-(4-etoxyfenoxy)-3-(4-etoxyfenyl)propylamin;
 N-metyl-2-metoxi-3-(2-trifluormetylfenoxy)-3-(4-etoxyfenyl)propylamin;
 N-metyl-2-metoxi-3-(4-trifluormetylfenoxy)-3-(4-etoxyfenyl)propylamin;
 N-metyl-2-metoxi-3-fenoxy-3-(2-chlorfenyl)propylamin;
 N-metyl-2-metoxi-3-(2-metoxifenoxy)-3-(2-chlorfenyl)propylamin;
 N-metyl-2-metoxi-3-(2-etoxyfenoxy)-3-(2-chlorfenyl)propylamin;
 N-metyl-2-metoxi-3-fenoxy-3-(3-chlorfenyl)propylamin;
 N-metyl-2-metoxi-3-(2-metoxifenoxy)-3-(3-chlorfenyl)propylamin, hydrochlorid, t. t. 115 až 140 °C;
 N-metyl-2-metoxi-3-(2-etoxyfenoxy)-3-(3-chlorfenyl)propylamin, hydrochlorid, t. t. 108 až 135 °C;
 N-metyl-2-metoxi-3-fenoxy-3-(4-chlorfenyl)propylamin;
 N-metyl-2-metoxi-3-(2-metoxifenoxy)-3-(4-chlorfenyl)propylamin;
 N-metyl-2-metoxi-3-(2-etoxyfenoxy)-3-(4-chlorfenyl)propylamin;
 N-metyl-2-metoxi-3-fenoxy-3-(4-trifluormetylfenyl)propylamin;
 N-metyl-2-metoxi-3-(2-metoxifenoxy)-3-(4-trifluormetylfenyl)propylamin;
 N-metyl-2-metoxi-3-(4-metoxifenoxy)-3-(4-trifluormetylfenyl)propylamin;
 N-metyl-2-metoxi-3-(2-etoxyfenoxy)-3-(4-trifluormetylfenyl)propylamin;
 N-metyl-2-metoxi-3-(4-etoxyfenoxy)-3-(4-trifluormetylfenyl)propylamin;
 N-metyl-2-metoxi-3-fenoxy-3-(3,4-dichlorfenyl)propylamin;
 N-metyl-2-metoxi-3-(2-metoxifenoxy)-3-(3,4-dichlorfenyl)propylamin;
 N-metyl-2-metoxi-3-(2-etoxyfenoxy)-3-(3,4-dichlorfenyl)propylamin.

P ř í k l a d 3

K roztoku 2-(alfa-/2-metoxyfenoxy/-4-chlorbenzyl)morfolinu (11,6 g) v benzenu (100 ml) se přidá triethylamin (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-fenoxymethyl)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. (CHCl₃) v N-CH₃ 2 805 cm⁻¹, v aromat. étery 1 255 cm⁻¹, v 1,2 substit. fenyl 750 cm⁻¹;

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

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

I. Č. (CHCl₃) v N-CH₃ 2 805 cm⁻¹, v aromat. étery 1 250 cm⁻¹, v monosubstit. fenyl 695 cm⁻¹;

4-metyl-2-(alfa-/4-chlorfenoxy/benzyl)morfolin;

4-metyl-2-(alfa-/4-trifluormetylfenoxymethyl)morfolin;

4-metyl-2-(alfa-/3,4-metyléndioxyfenoxymethyl)morfolin;

4-metyl-2-(alfa-fenoxymethyl-2-metoxymethyl)morfolin;

4-metyl-2-(alfa-/2-metoxyfenoxymethyl-2-metoxymethyl)morfolin;

4-metyl-2-(alfa-/2-etoxyfenoxymethyl-2-metoxymethyl)morfolin;

4-metyl-2-(alfa-fenoxymethyl-4-etoxybenzyl)morfolin;

4-metyl-2-(alfa-/2-etoxyfenoxymethyl-4-etoxybenzyl)morfolin;

4-metyl-2-(alfa-/4-etoxyfenoxymethyl-4-etoxybenzyl)morfolin;

4-metyl-2-(alfa-/4-trifluormetylfenoxymethyl-4-etoxybenzyl)morfolin;

4-metyl-2-(alfa-/4-chlorfenoxymethyl-4-etoxybenzyl)morfolin;

4-metyl-2-(alfa-/2-metoxyfenoxymethyl-4-etoxybenzyl)morfolin;

4-metyl-2-(alfa-/4-metoxyfenoxymethyl-4-etoxybenzyl)morfolin;

4-metyl-2-(alfa-fenoxymethyl-2-chlorbenzyl)morfolin;

4-metyl-2-(alfa-/2-metoxyfenoxymethyl-2-chlorbenzyl)morfolin;

4-metyl-2-(alfa-/2-etoxyfenoxymethyl-2-chlorbenzyl)morfolin;

4-metyl-2-(alfa-fenoxymethyl-3-chlorbenzyl)morfolin;

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

I. Č. (CHCl₃) v O-CH₃ 2 840 cm⁻¹, v N-CH₃ 2 805 cm⁻¹, v aromat. étery 1 245 cm⁻¹, v 1,2 substit. fenyl 750 cm⁻¹;

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

I. Č. (CHCl₃) v N-CH₃ 2 810 cm⁻¹, v aromat. étery 1 255 cm⁻¹, v 1,2 substit. fenyl 745 cm⁻¹;

4-metyl-2-(alfa-fenoxymethyl-4-chlorbenzyl)morfolin;

4-metyl-2-(alfa-/2-etoxyfenoxymethyl-4-chlorbenzyl)morfolin;

4-metyl-2-(alfa-/4-etoxyfenoxymethyl-4-chlorbenzyl)morfolin;

4-metyl-2-(alfa-/4-metoxyfenoxymethyl-4-chlorbenzyl)morfolin;

4-metyl-2-(alfa-/4-chlorfenoxymethyl-4-chlorbenzyl)morfolin;

4-metyl-2-(alfa-fenoxymethyl-4-trifluormetylbenzyl)morfolin;

4-metyl-2-(alfa-/2-metoxyfenoxymethyl-4-trifluormetylbenzyl)morfolin;

4-metyl-2-(alfa-/4-metoxyfenoxymethyl-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-fenoxi-3,4-dichlorbenzyl)morfolin;
 4-metyl-2-(alfa-/2-metoxyfenoxi/-3,4-dichlorbenzyl)morfolin;
 4-metyl-2-(alfa-/2-etoxyfenoxi/-3,4-dichlorbenzyl)morfolin.

P ř í k l a d 4

K roztoku 2-(alfa-/2-metoxyfenoxi/-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 lithnohlinitého (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-metoxyfenoxi)-4-chlorbenzyl)morfolin ve formě olejovité kapaliny.

Analogickým způsobem se připraví všechny deriváty 4-metylmorfolinu uvedené v příkladu 3.

P ř í k l a d 5

K roztoku 2-(alfa-/2-metoxyfenoxi/-2-chlorbenzyl)morfolin (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 procent) 4-isopropyl-2-(alfa-/2-metoxyfenoxi/-2-chlorbenzyl)morfolinu, hydrochlorid má teplotu tání 200 až 240 °C.

Analogickým způsobem se připraví následující 4-isopropylmorfolinové deriváty:

4-isopropyl-2-(alfa-fenoxibenzyl)morfolin;
 4-isopropyl-2-(alfa-/2-metoxyfenoxi/benzyl)morfolin, hydrochlorid, t. t. 196 až 203 °C;
 4-isopropyl-2-(alfa-/3-metoxyfenoxi/benzyl)morfolin;
 4-isopropyl-2-(alfa-/4-metoxyfenoxi/benzyl)morfolin;
 4-isopropyl-2-(alfa-/2-etoxyfenoxi/benzyl)morfolin;
 4-isopropyl-2-(alfa-/4-etoxyfenoxi/benzyl)morfolin;
 4-isopropyl-2-(alfa-/2-chlorfenoxi/benzyl)morfolin;
 4-isopropyl-2-(alfa-/4-chlorfenoxi/benzyl)morfolin;
 4-isopropyl-2-(alfa-/4-trifluormetylfenoxi/benzyl)morfolin;
 4-isopropyl-2-(alfa-/3,4-metylendioxyfenoxi/benzyl)morfolin;
 4-isopropyl-2-(alfa-/2-metoxyfenoxi/-2-metoxybenzyl)morfolin;
 4-isopropyl-2-(alfa-/2-etoxyfenoxi/-2-metoxybenzyl)morfolin;
 4-isopropyl-2-(alfa-fenoxi-4-etoxybenzyl)morfolin;
 4-isopropyl-2-(alfa-/2-etoxyfenoxi/-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 6

K roztoku 12,3 g 2-(alfa-/2-nitrofenoxy/benzyl)-4-metylmorfolin-5-onu v 350 ml bezvodého THF se pomalu přikape 77 ml molárního roztoku boranu v THF. Směs se zahřívá 6 hodin k varu pod zpětným chladičem, pak se přebytek boranu rozloží přikapáním metanolu při teplotě místnosti, k reakční směsi se pomalu přidá 50 ml 23% kyseliny chlorovodíkové a směs se míchá 1 hodinu při 60 °C. Roztok se zahustí na malý objem, odparek se zředí vodou, roztok se zalkalizuje hydroxidem sodným a produkt se vyjme do metylénchloridu. Po obvyklém zpracování a překrystalizování surového produktu z isopropyléteru se získá 8,1 g (výtěžek 68 %) 2-(alfa-/2-nitrofenoxy/benzyl)-4-metylmorfolinu o teplotě tání 78 až 81 °C.

Infračervené spektrum, $\nu_{\max}$ (v chloroformu): 1 525 cm^{-1} (NO_2).

NMR spektrum, ppm (v deuteriochloroformu): 5,3 (d, H benzylový), 7,4 až 6,8 (s, 9H, aromatické), 2,27 (s, CH_3).

Analogickým způsobem se při vyjití z odpovídajících derivátů morfolin-5-onu připraví sloučeniny uvedené v příkladech 3 a 5, jakož i 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 t. t. 170 až 171 °C;
 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-metyléndioxyfenoxy/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-fenox-4-etoxybenzyl)morfolin;
 2-(alfa-/2-etoxyfenoxy/-4-etoxybenzyl)morfolin;
 2-(alfa-/4-etoxyfenoxy/-4-etoxybenzyl)morfolin;
 2-(alfa-/4-trifluormetylfenox-4-etoxybenzyl)morfolin;
 2-(alfa-/4-chlorfenox-4-etoxybenzyl)morfolin;
 2-(alfa-/2-metoxyfenox-4-etoxybenzyl)morfolin;
 2-(alfa-/4-metoxyfenox-4-etoxybenzyl)morfolin;
 2-(alfa-fenox-2-chlorbenzyl)morfolin;
 2-(alfa-/2-metoxyfenox-2-chlorbenzyl)morfolin, t. t. 80 až 102 °C;
 2-(alfa-/2-etoxyfenox-2-chlorbenzyl)morfolin;
 2-(alfa-fenox-3-chlorbenzyl)morfolin;
 2-(alfa-/2-metoxyfenox-3-chlorbenzyl)morfolin, hydrochlorid, t. t. 155 až 160 °C;
 2-(alfa-/2-etoxyfenox-3-chlorbenzyl)morfolin, hydrochlorid, t. t. 147 až 158 °C;
 2-(alfa-fenox-4-chlorbenzyl)morfolin;
 2-(alfa-/2-etoxyfenox-4-chlorbenzyl)morfolin;
 2-(alfa-/4-etoxyfenox-4-chlorbenzyl)morfolin;
 2-(alfa-/2-metoxyfenox-4-chlorbenzyl)morfolin, hydrochlorid, t. t. 175 až 200 °C;
 2-(alfa-/4-metoxyfenox-4-chlorbenzyl)morfolin;
 2-(alfa-/4-chlorfenox-4-chlorbenzyl)morfolin;
 2-(alfa-fenox-4-trifluormetylbzyl)morfolin;
 2-(alfa-/2-metoxyfenox-4-trifluormetylbzyl)morfolin;
 2-(alfa-/4-metoxyfenox-4-trifluormetylbzyl)morfolin;
 2-(alfa-/2-etoxyfenox-4-trifluormetylbzyl)morfolin;
 2-(alfa-/4-etoxyfenox-4-trifluormetylbzyl)morfolin;
 2-(alfa-/4-chlorfenox-4-trifluormetylbzyl)morfolin;
 2-(alfa-fenox-3,4-dichlorbenzyl)morfolin;
 2-(alfa-/2-metoxyfenox-3,4-dichlorbenzyl)morfolin;
 2-(alfa-/2-etoxyfenox-3,4-dichlorbenzyl)morfolin.

P ř í k l a d 7

K roztoku 24,7 g N-chloracetyl-N-metyl-2-hydroxy-3-fenyl-3-(2-nitrofenox)propylaminu v 300 ml bezvodého DMF se přidá 3,5 g 50% disperze hydridu sodného v minerálním oleji. Reakční směs se zahřívá, za míchání, 3 hodiny na 50 °C, pak se nechá stát 16 hodin a nalije se do 2 litrů vody. Vyloučená pevná hnědá zbarvená látka se odfiltruje a čistí povařením s 95% etanolem. Získá se 18 g (výtěžek 80 %) 2-(alfa-/2-nitrofenox/benzyl)-4-metylmorfolin-5-onu o teplotě tání 192 až 195 °C.

Infračervené spektrum, $\nu_{\max}$ (nujol): 1 660 cm^{-1} (CON), 1 525 cm^{-1} (NO₂).

Podobným způsobem se připraví deriváty morfolin-5-onu odpovídající sloučeninám uvedeným v příkladech 17, 19 a 20.

P ř í k l a d 8

K roztoku 55 g N-metyl-2-hydroxy-3-fenyl-3-(2-nitrofenox)propylaminhydrochloridu v 770 ml destilované vody se při teplotě místnosti přidá 185 ml 2 N roztoku hydroxidu sodného a 200 ml metylénchloridu a pak se za chlazení na 0 °C pomalu přikape roztok 16,7 ml chloracetylchloridu v 350 ml bezvodého metylénchloridu. Reakční směs se míchá 3 hodiny při teplotě místnosti, pak se organická vrstva oddělí, promyje vodným roztokem hydrogenuhlíkatu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysuší a rozpouštědlo se oddestiluje. Získá se 60 g (výtěžek 97 %) N-chloracetyl-N-metyl-3-fenyl-2-hydroxy-3-(2-nitrofenox)propylaminu.

Infračervené spektrum, $\nu_{\max}$ (v chloroformu): 3 500 cm^{-1} (OH, široký pás), 1 640 cm^{-1} (CON), 1 525 cm^{-1} (NO_2).

Podobně se připraví další analogické meziprodukty potřebné pro přípravu derivátů morfolin-5-onu uvedených v příkladu 34.

P ř í k l a d 9

K roztoku 7 g 2-(alfa-/2-nitrofenoxy/benzyl)-4-metylmorfolin-5-onu ve 200 ml DMF se přidá 5% palladium na aktivním uhlí (0,7 g) a směs se hydrogenuje 0,5 hodiny při tlaku 350 kPa. Katalyzátor se odfiltruje, filtrát se nalije do vody a produkt se vyjme do etylacetátu. Po vysušení a oddestilování rozpouštědla se surový produkt překrystalizuje z etyléteru. Získá se 5,3 g (výtěžek 75,2 %) 2-(alfa-/2-aminofenoxy/benzyl)-4-metylmorfolin-5-onu o teplotě tání 167 až 170 °C.

Infračervené spektrum, $\nu_{\max}$ (nujol): 3 300 cm^{-1} (NH_2), 1 660 cm^{-1} (CON).

P ř í k l a d 10

Ve 32 ml 35% kyseliny sírové se při 0 °C rozpustí 10 g 2-(alfa-/2-aminofenoxy/benzyl)-4-metylmorfolin-5-onu a k roztoku se při uvedené teplotě pomalu přidá roztok 2,76 g dusitanu sodného ve 40 ml vody. Směs se míchá, za chlazení, 20 minut a pak se stále při 0 °C přidá roztok 120 g dusičnanu měďnatého v 1 000 ml vody a 4,2 g kysličníku měďného. Po 5 minutách se produkt za chladu vyextrahuje do etylacetátu, spojené organické podíly se promyjí nasyceným vodným roztokem chloridu sodného do neutrální reakce, vysuší bezvodým síranem sodným a rozpouštědlo se oddestiluje. Získá se žlutě zbarvená olejovitá kapalina, která po přečištění sloupcovou chromatografií na silikagelu, za použití směsi etylacetátu s cyklohexanem 2:1 jako elučního činidla, poskytne 6 g (výtěžek 60 %) 2-(alfa-/2-hydroxyfenoxy/benzyl)-4-metylmorfolin-5-onu.

Infračervené spektrum, $\nu_{\max}$ (chloroform): 3 500 cm^{-1} (OH), 1 660 cm^{-1} (CON).

P ř í k l a d 11

K roztoku 10 g 2-(alfa-/2-hydroxyfenoxy/benzyl)-4-metylmorfolin-5-onu ve 150 ml bezvodého DMF se přidá 4,8 g bezvodého uhlíčitanu draselného a pak se, za míchání, přikape roztok 2,6 ml brometanu ve 20 ml DMF. Směs se zahřívá, za míchání, 4 hodiny na 60 °C, pak se nalije do 1,5 litru vody a produkt se vyjme do etylacetátu. Spojené organické extrakty se promyjí vodou, vysuší bezvodým síranem sodným a rozpouštědlo se oddestiluje. Získá se 8,49 g (výtěžek 78 %) 2-(alfa-/2-etoxyfenoxy/benzyl)-4-metylmorfolin-5-onu.

Infračervené spektrum, $\nu_{\max}$ (nujol): 16 660 cm^{-1} (CON).

P ř í k l a d 12

Roztok 6,8 g 2-(alfa-/2-metoxyfenoxy/benzyl)-4-metylmorfolin-3,5-dionu ve 40 ml bezvodého tetrahydrofuranu se přikape, za míchání, k suspenzi hydridu lithno-hlinitého (1,9 g) ve 35 ml THF a směs se zahřívá, za stálého míchání, 6 hodin k varu pod zpětným chladičem. Reakční směs se ochladí při teplotě 0 až 5 °C se přikape 4,1 ml 23% kyseliny chlorovodíkové a směs se míchá 2 hodiny při teplotě místnosti. Suspendovaná pevná látka se odfiltruje, promyje několikrát THF a ze spojených filtrátů se oddestiluje rozpouštědlo za sníženého

tlaku. Odparek se vyjme do etyléteru a k éterickému roztoku se přidají 4 ml 1% metanolickeho chlorovodíku. Vyloučený amorfni hydrochlorid se promyje nekolikrát čerstvým etyléterem a pak se odfiltruje. Získá se 5,8 g (výtěžek 84 %) hydrochloridu 2-(alfa-/2-metoxymetoxymorfolinu)-4-metylmorfolinu o teplotě tání 67 až 90 °C.

Infračervené spektrum, $\nu_{\max}$ (KBr tableta): 2 700 cm^{-1} (NH^+), 2 815 cm^{-1} (OCH_3).

Analogickým způsobem se připraví všechny sloučeniny uvedené v příkladech 3, 5 a 6, s výjimkou těch, které obsahují atom chloru v molekule.

P ř í k l a d 13

K roztoku 4 g etyl-2-etoxykarbonylmetoxy-3-fenyl-3-(2-metoxymetoxymorfolinu)-4-metylmorfolinu ve 30 ml etanolu se přidá 20 ml 10% etanolického roztoku metylaminu a směs se zahřívá 20 hodin v autoklávu na 150 °C. Reakční směs se ochladí, rozpouštědla se oddestilují za sníženého tlaku a odparek se překrystalizuje z etanolu. Získají se 2,26 g 2-(alfa-/2-metoxymetoxymorfolinu)-4-metylmorfolin-3,5-dionu; výtěžek 64 %.

Infračervené spektrum, $\nu_{\max}$ (v chloroformu): 1 680 cm^{-1} (CONCO), 1 625 cm^{-1} (CONCO).

Analogickým způsobem se připraví i další deriváty morfolin-3,5-dionu potřebné jako výchozí látky pro přípravu sloučenin uvedených v příkladu 12.

P ř í k l a d 14

K roztoku 3,85 g etyl-2-hydroxy-3-fenyl-3-(2-metoxymetoxymorfolinu)-4-metylmorfolinu v 35 ml DMF se přidá 5,34 ml bromoctanu etylnatého a 3,32 g bezvodého uhličitánu draselného a směs se zahřívá, za míchání, 60 hodin na 60 °C. Reakční směs se pak nalije do vody, produkt se vyjme do etylacetátu, spojené organické extrakty se promyjí do neutrální reakce vodou, vysuší a rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku. Odparek poskytne po chromatografii na silikagelu, za použití směsi etylacetátu s cyklohexanem 1:1 jako elučního činidla, 3,35 g (výtěžek 67 %) etyl-2-(etoxykarbonylmetoxy)-3-fenyl-3-(2-metoxymetoxymorfolinu)-4-metylmorfolinu.

Infračervené spektrum, $\nu_{\max}$ (film): 1 815 cm^{-1} (OCH_3), 1 740 cm^{-1} ($\text{C}=\text{O}$).

Podobným způsobem se připraví analogické meziproducty potřebné pro syntézu sloučenin uvedených v příkladu 13.

P ř í k l a d 15

K roztoku 3 g 2-(alfa-/2-aminofenoxymorfolinu)-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 se, 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-dimetylamino-fenoxymorfolinu)-4-metylmorfolinu; výtěžek 74 %.

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

P ř í k l a d 16

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 se směsí etylacetátu s etanolem se získá 5,1 g monohydrochloridu 2-(alfa-/2-aminofenoxy/-benzyl)-4-metylmorfolinu; výtěžek 76 %.

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

P ř í k l a d 17

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 uhličitánu 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-metoxifenoxy/benzyl)-4-metylmorfolinhydrochloridu o teplotě tání 67 až 90 °C (za rozkladu).

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

P ř í k l a d 18

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, $\nu_{\max}$ (KBr tableta): 3 500 cm^{-1} (OH), 2 700 cm^{-1} (NH^+).

P ř í k l a d 19

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

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

Podobným způsobem se připraví sloučeniny uvedené v příkladu 6.

P ř í k l a d 20

Roztok 4-benzyl-2-(alfa-/2-metoxifyenoxy/benzyl)morfolinu (5 g) ve směsi 99% etanolu (150 ml) a 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-metoxifyenoxy/benzyl)morfolinu ve formě čiré olejovité kapaliny; hydrochlorid má teplotu tání 140 až 170 °C.

Analogickým způsobem se připraví morfolinové deriváty uvedené v příkladu 6 a výjimkou těch, které obsahují v molekule atom chloru nebo nistroskupinu.

P ř í k l a d 21

Roztok 4-benzyl-2-(alfa-/2-metoxifyenoxy/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% metanolicným roztokem hydroxidu draselného (70 ml) 2 dny k varu pod zpětným chladičem. Rozpouštědlo se odpaří k suchu a odparek se rozštěpe mezi etyléterem a vodou. 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 oddestilování rozpouštědla za sníženého tlaku se získá 2,4 g (výtěžek 60 %) 2-(alfa-/2-metoxifyenoxy/benzyl)morfolinu ve formě směsi dvou diastereoisomerů; hydrochlorid má t. t. 140 až 170 °C.

Podobným způsobem se připraví všechny sloučeniny uvedené v příkladu 6.

P ř í k l a d 22

K roztoku 1,23 g hydridu lithno-hlinitého v 50 ml dietyléteru se přikape roztok 6,8 g 4-benzyl-(alfa-/2-metoxifyenoxy/benzyl)morfolin-5-onu ve směsi 100 ml bezvodého etyléteru a 30 ml bezvodého tetrahydrofuranu. Reakční směs se míchá dva dny při teplotě místnosti, pak se přebytek redukčního činidla rozloží opatrně malým množstvím vody, přidá se roztok hydroxidu sodného a další voda, a pevná látka se odfiltruje. Podíl na filtru se promyje tetrahydrofuranem, spojené organické filtráty se vysuší bezvodým síranem sodným a rozpouštědla se oddestilují za sníženého tlaku. Získá se 4,9 g (výtěžek 78 %) 4-benzyl-2-(alfa-/2-metoxifyenoxy/benzyl)morfolinu ve formě čiré olejovité kapaliny.

Analogickým způsobem se připraví 4-benzyl-2-(alfa-/2-metoxifyenoxy/benzyl)morfolin a rovněž sloučeniny uvedené v příkladech 3, 5 a 6, s výjimkou těch, které obsahují v molekule atom chloru.

P ř í k l a d 23

K roztoku N-benzylamino-2-hydroxy-3-(2-metoxifyenoxy)-3-fenylpropylaminu (3,5 g) v metylénchloridu (60 ml) se při 0 °C přidá hydroxid sodný (0,6 g) a voda (16 ml) a pak se za chlazení na -50 °C a za míchání přikape roztok chloracetylchloridu (1,1 ml) v metylénchloridu (10 ml). Organický podíl se oddělí, promyje nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysuší bezvodým síranem sodným a rozpouštědlo se oddestiluje. Získá se 4,0 g (výtěžek

93 %) N-benzyl-N-chloracetyl-2-hydroxy-3-(2-metoxyfenoxy)-3-fenylpropylaminu, který je chromatograficky čistý a dá se použít přímo jako takový pro další stupně.

K roztoku 2,5 g posléze uvedeného produktu v dimethylsulfoxidu (10 ml) se přidá 55% hydrid sodný (0,275 g), směs se míchá 1,5 hodiny při teplotě místnosti a pak se nalije do vody. Produkt se vyjme do etylacetátu, spojené organické extrakty se promyjí několikrát vodou, vysuší bezvodým síranem sodným a rozpouštědlo se oddestiluje. Získá se 2,2 g (výtěžek 94 %) 4-benzyl-2-(alfa-/2-metoxyfenoxy/benzyl)morfolin-5-onu.

Podobným způsobem se připraví 4-benzyl-2-(alfa-/2-etoxyfenoxy/benzyl)morfolin-5-on a rovněž další 4-benzylderiváty potřebné pro přípravu sloučenin uvedených v příkladu 6 postupem podle příkladů 20 a 21.

P ř í k l a d 24

a) K roztoku 2-hydroxy-3-(2-metoxyfenoxy)-3-fenylpropylaminu (6 g) v metylénchloridu (70 ml) se přidá roztok hydroxidu sodného (1,3 g) ve vodě (40 ml) a pak se za míchání a chlazení na 0 °C přikape roztok benzoylchloridu (3,6 ml) a metylénchloridu (20 ml). Směs se míchá ještě 30 minut, pak se organická vrstva oddělí a vodný podíl se vytřepe metylénchloridem. Spojené organické extrakty se promyjí nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysuší bezvodým síranem sodným a rozpouštědlo se odpaří k suchu. Získá se 8,1 g (výtěžek 98 %) N-benzoylamino-2-hydroxy-3-(2-metoxyfenoxy)-3-fenylpropylaminu ve formě olejovité kapaliny.

b) K roztoku hydridu lithno-hlinitého (16,3 g) v bezvodém etyléteru (1 000 ml) se přikape roztok olejovitého produktu získaného výše uvedeným postupem a) (8,1 g) v bezvodém éteru (1 500 ml) a směs se zahřívá 12 hodin k varu pod zpětným chladičem. Po obvyklém zpracování reakční směsi a přečištění báze přetřepáním do vodné kyseliny, jejím uvolněním alkalizací a vyjmutím do éteru se po oddestilování rozpouštědla získá 3,5 g (výtěžek 45 %) N-benzyl-2-hydroxy-3-(2-metoxyfenoxy)-3-fenylpropylaminu jako směs diastereoisomerů (bezbarvá olejovitá kapalina).

Analogickým způsobem se připraví N-benzyl-2-hydroxy-3-(2-etoxyfenoxy)-3-fenylpropylamin, a rovněž ostatní N-benzylaminoderiváty potřebné pro přípravu sloučenin podle uvedených v příkladu 23.

P ř í k l a d 25

K roztoku 2-(alfa-/2-etoxyfenoxy/benzyl)morfolinu (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 (MeOH): $\lambda_{\max} = 275 \text{ nm}$; $E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 50$.

P ř í k l a d 26

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 o průměru 0,55 mm. V 300 ml horké vody se disperguje 30 g kukuřičného škrobu a získaným mazovatějším škrobem se granulují shora uvedená práškovitá směs. Granulky se vysuší, prosejí sítím 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 27

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

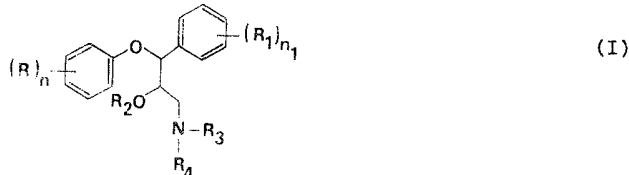
Složení (pro 10 000 tablet):

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

Tablety se připraví způsobem popsaným v příkladu 26.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

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



ve kterém

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

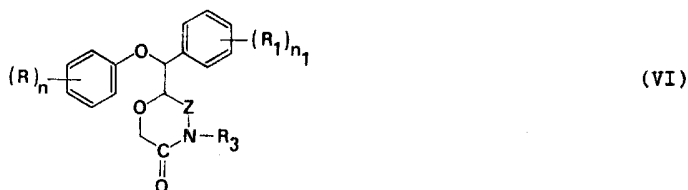
R a R_1 , které mohou být stejné nebo rozdílné, značí jednotlivě atom vodíku, atom halogenu, halogenalkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, hydroxylovou skupinu, alkoxy skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, popřípadě substituovanou alespoň jedním substituentem vybraným ze skupiny zahrnující hydroxyskupinu, alkoxy skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, skupinu $-N \begin{smallmatrix} R_5 \\ R_6 \end{smallmatrix}$ a skupinu $-CO-N \begin{smallmatrix} R_5 \\ R_6 \end{smallmatrix}$, 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 jedním substituentem vybraným ze skupiny zahrnující hydroxyskupinu, alkoxy skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, skupinu $-N \begin{smallmatrix} R_5 \\ R_6 \end{smallmatrix}$ a skupinu $-CO-N \begin{smallmatrix} R_5 \\ R_6 \end{smallmatrix}$, v nichž R_5 a R_6 mají shora uvedený význam, aryl-(C_1 - C_6)alkoxy skupinu, popřípadě substituovanou alespoň jedním substituentem vybraným ze skupiny zahrnující hydroxyskupinu,

alkoxyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, skupinu $-N \begin{smallmatrix} R_5 \\ R_6 \end{smallmatrix}$ a skupinu $-CO-N \begin{smallmatrix} R_5 \\ R_6 \end{smallmatrix}$, nichž R_5 a R_6 mají shora uvedený význam, nitroskupinu, skupinu obecného vzorce $-N \begin{smallmatrix} R_5 \\ R_6 \end{smallmatrix}$, v němž 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, hydroxyskupinu, alkoxyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, skupinou $-N \begin{smallmatrix} R_5 \\ R_6 \end{smallmatrix}$ nebo $-CO-N \begin{smallmatrix} R_5 \\ R_6 \end{smallmatrix}$, v nichž R_5 a R_6 mají shora uvedený význam, nebo aryl-(C_1-C_6)alkylovou skupinu, a

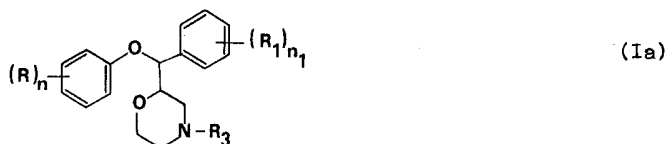
R_3 a R_4 , které mohou být stejné nebo rozdílné, značí jednotlivě atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, popřípadě substituovanou atomem halogenu, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, skupinou $-N \begin{smallmatrix} R_5 \\ R_6 \end{smallmatrix}$ nebo $-CO-N \begin{smallmatrix} R_5 \\ R_6 \end{smallmatrix}$, v nichž R_5 a R_6 mají shora uvedený význam, alkenylovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku, alkinylou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku, aryl-(C_1-C_4)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 $-N \begin{smallmatrix} R_5 \\ R_6 \end{smallmatrix}$, 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 $-N \begin{smallmatrix} R_5 \\ R_6 \end{smallmatrix}$, 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 sloučenina obecného vzorce VI



ve kterém n , n_1 , R , R_1 a R_3 mají shora uvedený význam, a Z značí skupinu $>CH_2$ nebo $>C=O$, redukuje na sloučeninu obecného vzorce I, ve kterém R_2 a R_4 tvoří společně skupinu $-CH_2-CH_2-$ a n , n_1 , R , R_1 a R_3 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

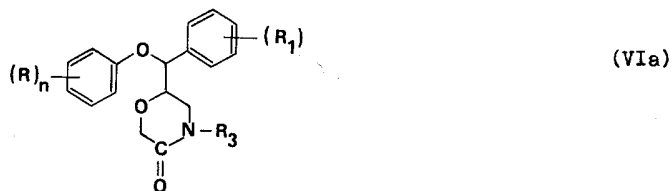


ve kterém

n a n_1 znamená jednotlivě čísla 1, 2 nebo 3,

R a R_1 , které mohou být stejné nebo rozdílné, znamenají jednotlivě atom vodíku, atom halogenu, alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, aryl-(C_1-C_6)alkyl, hydroxyskupinu, alkoxykupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, aryl-(C_1-C_6)alkoxykupinu, nebo dvě R skupiny nebo dvě R_1 skupiny tvoří společně zbytek $-O-CH_2-O-$,

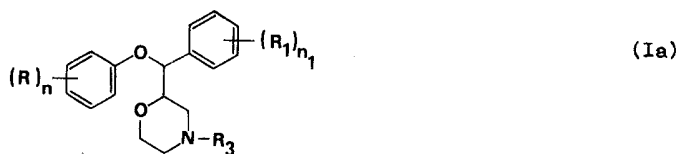
R_3 znamená atom vodíku, alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, alkenyl se 2 až 4 atomy uhlíku, alkinyl se 2 až 4 atomy uhlíku, aryl-(C_1-C_4)alkyl nebo cykloalkyl se 3 až 7 atomy uhlíku, a jejich farmaceuticky vhodných solí, vyznačující se tím, že se redukuje sloučenina obecného vzorce VIa



ve kterém

n , n_1 , R , R_1 a R_3 mají shora uvedený význam, a získaná sloučenina obecného vzorce Ia se popřípadě přemění na jinou sloučeninu obecného vzorce Ia a/nebo se směs isomerů rozštěpí na jednotlivé isomery a/nebo se sloučenina obecného vzorce Ia přemění působením farmaceuticky vhodné kyseliny na její sůl.

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



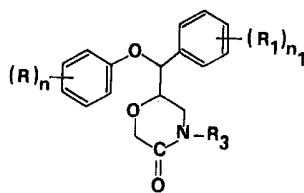
ve kterém

n a n_1 znamenají jednotlivě číslo 1 nebo 2,

R znamená atom vodíku, atom chloru, nebo alkoxykupinu s 1 nebo 2 atomy uhlíku, nebo dvě skupiny R tvoří společně 3,4-metyléndioxykupinu,

R_1 znamená atom vodíku, atom chloru nebo metoxykupinu a

R_3 znamená atom vodíku nebo metylovou nebo isopropylovou skupinu, a jejich farmaceuticky vhodných solí, vyznačující se tím, že se redukuje sloučenina obecného vzorce VIa



(VIa)

ve kterém

n, n₁, R, R₁ a R₃ mají shora uvedený význam, a získaná sloučenina obecného vzorce Ia se popřípadě přemění na jinou sloučeninu obecného vzorce Ia a/nebo se směs isomerů rozštěpí na jednotlivé isomery a/nebo se sloučenina obecného vzorce Ia přemění působením farmaceuticky vhodné kyseliny na její sůl.