



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

203970

(11) (B2)

(22) Přihlášeno 20 02 74
(21) (PV 1252-74)
(32) (31) (33) Právo přednosti od 20 02 73
(2444/73) Švýcarsko a od 23 01 74
(193/74) Finsko
(40) Zveřejněno 30 06 80
(45) Vydáno 15 10 83

man
(51) Int. Cl.³ 213/60
C 07 D 239/00
C 07 D 239/44



(72)
Autor vynálezu

FREI JÖRG dr., SCHÖNENBUCH,
JAEGGI KNUT A. dr., BASILEJ,
OSTERMAYER FRANZ dr., RIEHEN a
SCHRÖTER HERBERT dr., FÜLLINS DORF (Švýcarsko)

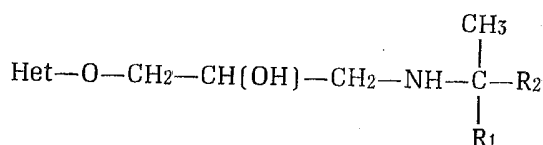
(73)
Majitel patentu

CIBA-GEIGY AG, BASILEJ (Švýcarsko)

(54) Způsob výroby nových heterocyklyloxyhydroxyaminopropanů

1

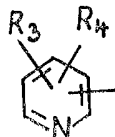
Vynález se týká způsobu výroby nových heterocyklyloxyhydroxyaminopropanů obecného vzorce I,



v němž znamená

R₁ vodík nebo methylovou skupinu,
R₂ nižší alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku nebo popřípadě nižšími alkylovými skupinami nebo nižšími alkoxykupinami vždy s 1 až 7 atomy uhlíku, trifluormethylovou skupinou nebo halogenem substituovanou fenyl(nižší)alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku v nižším alkylovém zbytku, a

Het pyridylový zbytek vzorce



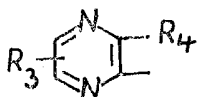
2

nebo jeho N-oxidy,
příčemž

R₃ znamená halogen, kyanoskupinu, nitroskupinu, nižší alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku, nižší alkoxykupinu s 1 až 7 atomy uhlíku, popřípadě halogenem, trifluormethylovou skupinou, nižší alkylovou skupinou s 1 až 7 atomy uhlíku, nižší alkenylovou skupinou s 2 až 7 atomy uhlíku, nižší alkoxykupinou s 2 až 8 atomy uhlíku, nižší alkoxykupinou s 1 až 7 atomy uhlíku nebo nižší alkenyloxyskupinou s 2 až 7 atomy uhlíku substituovanou fenylovou skupinu, nižší alkylaminokarbamoylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku v nižší alkylové části, nižší alkoxykarbonylamino(nižší)alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku vždy v nižší alkoxylové a nižší alkylové části,

R₄ znamená vodík, nižší alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku, hydroxy(nižší)alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku, nižší alkylkarbamoylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku v nižší alkylové části nebo nižší alkoxykarbonylamino(nižší)alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku vždy v nižší alkoxylové a nižší alkylové části, nebo

Het znamená pyrazinylovou skupinu vzorce

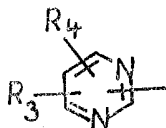


kde

R₃ znamená vodík nebo nižší alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku,

R₄ znamená vodík, halogen, nižší alkenyloxyskupinu s 2 až 7 atomy uhlíku, nižší alkoxy(nižší)alkoxy skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku v každé nižší alkoxylové části, nižší alkylthioskupinu s 1 až 7 atomy uhlíku, popřípadě halogenem, trifluormethylou skupinou, nižší alkylovou skupinou nebo nižší alkoxy skupinou vždy s 1 až 7 atomy uhlíku v nižších zbytcích substituované fenylthioskupinu nebo morfolinoskupinu, nebo

Het znamená pyrimidinovou skupinu vzorce



kde

R₃ znamená vodík, nižší alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku, hydroxyskupinu, nižší alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku v nižším alkoxylo, nižší alkenyloxyskupinu s 2 až 7 atomy uhlíku, nižší alkylkarbamoylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku v nižší alkylové části, nižší alkoxy(nižší)alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku v nižší alkoxylové a nižší alkylové části nebo nižší alkylthio(nižší)alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku v každé z nižších alkylových částí,

R₄ znamená vodík nebo di(nižší) alkylaminoskupinu s 1 až 7 atomy uhlíku v každé z nižších alkylových částí, nebo

Het znamená pyridazinylovou skupinu vzorce



kde

R₃ znamená vodík, halogen, nižší alkoxy skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku nebo morfolinoskupinu, jakož i jejich solí, zejména jejich terapeuticky použitelných adičních solí s kyselinami.

Nové sloučeniny mají cenné farmakologické vlastnosti. Hlavní účinek **substituovaných pyridinů, pyrazinů a pyrimidinů** spočívá v **blokáde** adrenergických β -receptorů, která se dá prokázat jako inhibiční účinek vůči výsledkům působení známých stimulatorů β -receptorů v různých orgá-

nech: potlačením tachykardie vyvolané isoproterenolem na izolovaném srdečním svazu morčete a relaxace vyvolané isoproterenolem na izolované průdušnici morčete při koncentracích od 0,001 do 3 $\mu\text{g/ml}$, potlačením tachykardie a vasodilatace vyvolané isoproterenolem na narkotizované kočce při intravenózním podání dávky 0,01 až 30 mg/kg i. v. Uvedené sloučeniny patří buď do skupiny nekardioselektivních blokátorů β -receptorů, tzn., že blokují β -receptory cév, popřípadě průdušnice v podobných nebo dokonce v nižších dávkách, popřípadě koncentracích než β -receptory srdce, nebo patří do skupiny tzv. **kardioselektivních** blokátorů β -receptorů, tzn., že blokují β -receptory srdce již v rozmezí dávek, popřípadě koncentrací, které ještě nezpůsobuje žádnou blokádu β -receptorů cév, popřípadě průdušnice. Jako přídatnou vlastnost má část těchto sloučenin tzv. „Intrinsic sympathomimetic activity (ISA)“, tzn., že tyto sloučeniny vedle β -blokády = hlavní účinek] způsobují parciální β -stimulaci.

Hlavní účinek **nesubstituovaného pyrazinu a pyrimidinu** spočívá ve stimulaci adrenergických β -receptorů, která se dá například na srdci prokázat jako pozitivně inotropní a pozitivně chronotropní účinek. Uvedené sloučeniny zvyšují na izolovaných předních komorách srdce srdeční frekvenci a myokardiální intenzitu smrštění v koncentracích od 0,01 do 1 $\mu\text{g/ml}$ a na narkotizované kočce při intravenózním podání od 0,001 do 0,1 mg/kg i. v. V koncentracích, které jsou zřetelně vyšší, než ty, které jsou nutné pro β -stimulaci, vykazují tyto sloučeniny také schopnost blokovat β -receptory. 2-(2'-Hydroxy-3'-isopropylaminopropoxy)pyrimidin a 2-(2'-hydroxy-3'-isopropylaminopropoxy)pyrazin se však kvantitativně zřetelně liší od známých stimulatorů β -receptorů tím, že na narkotizované kočce snižují arteriální krevní tlak teprve v dávce 1 mg/kg i. v., tedy v rozmezí dávek, které jsou podstatně nižší než ty, které jsou potřebné pro zvýšení myokardiální intenzity smrštění a srdeční frekvence. Na izolované průdušnici morčete nevylučují sloučeniny v koncentraci 10 $\mu\text{g/ml}$ již žádný relaxační účinek. Na základě této vlastnosti se mohou tyto sloučeniny označit jako **kardioselektivní** stimulatory β -receptorů.

Nové sloučeniny se mohou tudíž používat k ošetřování nemocí srdečního a oběhového systému.

Blokátory β -receptorů se mohou používat například k léčení anginy srdeční (Angina pectoris), hypertonie a poruchy srdečního rytmu. **Kardioselektivní přípravky** mají oproti nekardioselektivním přípravkům výhodu v tom, že v dávkách, které jsou nutné pro blokádu β -receptorů srdce, není ještě nutno očekávat blokádu β -receptorů jiných orgánů. Riziko nežádoucích vedlejších účinků, jako například křeče

svalstva průdušek, je tudíž velmi malé. Na rozdíl od kardioselektivních přípravků blokují nekardioselektivní přípravky buď β -receptory všech orgánů přibližně stejně silně, nebo výhodně v určitých orgánech (jako například v cévách).

Stimulátory β -receptorů se mohou používat jako kardiotonika k léčení slabosti srdečního svalu (samotné nebo v kombinaci s jinými preparáty, jako jsou například srdeční glykosidy). Oproti známým stimulátorům β -receptorů mají tyto sloučeniny následující výhody: na základě farmakologicky prokázané kardioselektivity lze očekávat, že se zvýší myokardiální intenzita smrštění, aniž současně dojde k nežádoucímu poklesu krevního tlaku. Dále nutno počítat jen s nepodstatným zvýšením srdeční frekvence, neboť odpadá reflektorická tachykardie, vyskytující se jako důsledek poklesu krevního tlaku.

Dále se mohou nové sloučeniny používat také jako cenné mezi produkty pro výrobu dalších užitečných látek, zejména farmaceuticky účinných sloučenin.

V části předcházející a v části následující se nižším zbytkem rozumí zejména takový zbytek s 1 až 7 atomy uhlíku, především s 1 až 4 atomy uhlíku.

Nižšími alkylovými zbytky s 1 až 7 atomy uhlíku, především s 1 až 4 atomy uhlíku, jsou například zbytek methylový, ethylový, n-propylový, isopropylový nebo nerozvětvený nebo na libovolném místě vázaný nebo rozvětvený zbytek butylový, pentylový, hexylový nebo heptylový.

Popřípadě substituovanými fenylní(nížejší)-alkylovými zbytky jsou nižší alkylové zbytky s 1 až 7 atomy uhlíku, především s 1 až 4 atomy uhlíku, které jsou v libovolném místě substituovány popřípadě substituovanými fenylovými skupinami. Jako substituenty fenylového zbytku přicházejí v úvahu především nižší alkylové skupiny, nižší alkoxykupiny, trifluormethyllová skupina a atomy halogenu. Jako příklady lze uvést 3-fenyl-n-propyl, a především benzyl a 2-fenylethyl.

Hydroxy(nížejší)alkylový zbytek má v nižší alkylové části výhodně 1 až 7 atomů uhlíku především 1 až 4 atomy uhlíku, a je jím například 3-hydroxypropyl, 2-hydroxypropyl, 1-methyl-2-hydroxyethyl nebo nerozvětvený nebo v libovolném místě vázaný nebo rozvětvený hydroxybutyl, hydroxypentyl, hydroxyhexyl, hydroxyheptyl a především hydroxymethyl a 2-hydroxyethyl.

Nižší alkenylový zbytek má výhodně 2 až 7 atomů uhlíku a především 2 až 4 atomy uhlíku, jako je vinyl, 2-methylvinyl, methallyl a zejména allyl.

Vhodnými substituenty popřípadě substituovaného fenylového zbytku jsou halogen, trifluormethyl, nižší alkyl, nižší alkenyl, nižší alkoxyethyl, nižší alkoxykupina a nižší alkenyloxykupina. Popřípadě substituovaným fenylem je tudíž především fenylní,

chlorfenyl, bromfenyl, trifluormethylfenyl, tolyl, methoxymethylfenyl, methoxyfenyl, ethoxyfenyl a allyloxyfenyl.

Nižší alkoxykupiny obsahují výhodně 1 až 7 atomů uhlíku, především 1 až 4 atomy uhlíku, jako je například ethoxykupina, propoxykupina, isopropoxykupina, přímá nebo rozvětvená, na libovolném místě vázaná butyloxykupina, pentyloxykupina, hexyloxykupina nebo heptyloxykupina nebo především methoxykupina.

Nižší alkoxy(nížejší)alkylová skupina obsahuje v nižší alkylové části nižší alkoxykupiny výhodně s 1 až 7 atomy uhlíku, především s 1 až 4 atomy uhlíku, jako je isopropyl- nebo n-propyl, přímý nebo rozvětvený, v libovolné poloze vázaný butyl, pentyl, hexyl nebo heptyl, zejména ethyl, a především methyl. Nižší alkylová část nesoucí nižší alkoxylovou část má výhodně 1 až 7 atomů uhlíku, především 1 až 4 atomy uhlíku. Tak například je nižší alkoxy (nížejší)alkylovou skupinou skupina methoxymethyllová, 2-ethoxyethyllová, 3-methoxy-n-propylová, 3-ethoxy-n-propylová, 4-methoxy-n-butylová nebo především 2-methoxyethyllová a ethoxymethyllová.

Nižšími alkenyloxykupinami jsou skupiny výhodně s 2 až 7 atomy uhlíku, zejména se 3 nebo 4 atomy uhlíku, jako je methallyloxykupina nebo především allyloxykupina.

Nižší alkoxy(nížejší)alkoxykupina má v nižších alkylových částech vždy 1 až 7 atomů uhlíku, především 1 až 4 atomy uhlíku, a její například methoxymethoxykupina, ethoxymethoxykupina, 2-methoxyethoxykupina, 4-methoxy-n-butoxykupina, a zejména 3-methoxy-n-propoxykupina.

Nižšími alkylthioskupinami jsou skupiny výhodně s 1 až 7 atomy uhlíku, především s 1 až 4 atomy uhlíku, jako je například ethylthioskupina, n-propylthioskupina, n-butylythioskupina, isopropylthioskupina, nebo zejména methylthioskupina.

Nižší alkylthio(nížejší)alkylová skupina má v nižších alkylových částech vždy 1 až 7 atomů uhlíku, především 1 až 4 atomy uhlíku, a je jí například methylthiomethyl, ethylthiomethyl, 3-methylthiopropyl, 4-methylthiobutyl a zejména 2-methylthioethyl, 2-ethylthioethyl nebo 2-(n-propylthio)ethyl.

Di(nížejší)alkylaminoskupiny jsou představovány skupinami výhodně s 1 až 7 atomy uhlíku, zejména s 1 až 4 atomy uhlíku v každé z nižších alkylových částí. Oba nižší alkylové zbytky jsou vzájemně nezávislé a tvoří společně s atomem dusíku zbytky jako je například dimethylaminoskupina, methylethylaminoskupina, diethylaminoskupina, dipropylaminoskupina, dibutylaminoskupina, nebo zejména dimethylaminoskupina.

Nižší alkoxykarbonylaminoskupina má v nižší alkylové části nižší alkoxykupiny výhodně s 1 až 7 atomy uhlíku, a především s 1 až 4 atomy uhlíku, a je jí například n-

-propoxykarbonylamínoskupina, n-butoxykarbonylamínoskupina, isopropoxykarbonylamínoskupina, terc.butoxykarbonylamínoskupina, a především methoxykarbonylamínoskupina a ethoxykarbonylamínoskupina. Jako příklad acylamino(nižší)alkylových zbytků jsou tudíž především methoxykarbonylamínomethyl, ethoxykarbonylamínomethyl, 2-methoxykarbonylamínomethyl a 2-ethoxykarbonylamínomethyl.

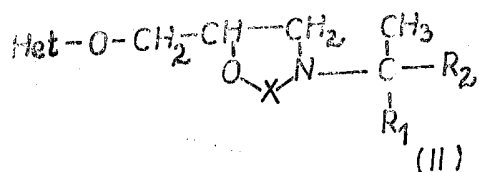
Popřípadě substituovanou fenylthioskupinou je například fenylthioskupina nebo halogenem, trifluormethylem, nižším alkylem nebo nižší alkoxykupinou substituovaná fenylthioskupina je jí tudíž především fenylthioskupina, chlorfenylthioskupina, bromfenylthioskupina, trifluormethylfenylthioskupina, methylfenylthioskupina, methoxyfenylthioskupina, nebo ethoxyfenylthioskupina.

Nižší alkoxykarbonylovou skupinou je skupina, která má v nižší alkylové části výhodně 1 až 7 atomů uhlíku a především 1 až 4 atomy uhlíku, a je představována především methoxykarbonylovou skupinou a ethoxykarbonylovou skupinou.

Halogenem je fluor, brom a zcela zvláště chlor.

N-(nižší)alkylaminokarbonylová skupina má výhodně 1 až 7 atomů uhlíku v nižší alkylové části, především 1 až 4 atomy uhlíku a je jí tudíž především methylaminokarbonylová skupina, ethylaminokarbonylová skupina, n-propylaminokarbonylová skupina, n-butylaminokarbonylová skupina, terc.-butylaminokarbonylová skupina nebo N-hexylaminokarbonylová skupina.

Podle vynálezu se nové sloučeniny vyrábějí o sobě známým způsobem tím, že se hydrolyzuje sloučenina obecného vzorce II,



v němž

Het má shora uvedený význam,

X znamená popřípadě nižší alkylovou skupinou s 1 až 7 atomy uhlíku nebo fenyllovou skupinou substituovanou methylenovou skupinou, dále znamená karbonylovou skupinu nebo thiokarbonylovou skupinu, nebo sůl takové sloučeniny.

Symbol X v obecném vzorci II znamená především substituovanou methylenovou skupinu. Jako substituenty methylenové skupiny přicházejí v úvahu libovolné organické zbytky, přičemž pro hydrolytické odštěpení nehraje žádnou roli, který druh substituentu je na methylenovém zbytku přítomen. Jako substituenty methylenové skupiny přicházejí v úvahu především nižší alkylový zbytek nebo fenyllový zbytek.

Hydrolyza se provádí obvyklým způsobem, například v přítomnosti hydrolyzačních činidel, například v přítomnosti kyselých činidel, jako například vodných minerálních kyselin, jako je kyselina sírová nebo kyselina halogenovodíková, nebo v přítomnosti bazických činidel, například hydroxidů alkalických kovů, jako je hydroxid sodný.

Výchozí látky vzorce II se mohou používat také ve formě svých solí.

Podle reakčních podmínek a výchozích látek se konečné produkty a jejich N-oxidy získají ve volné formě nebo ve formě svých adičních solí s kyselinami, které rovněž spadají do rozsahu tohoto vynálezu. Tak se mohou získat například zásadité, neutrální nebo smíšené soli, popřípadě také jejich hemihydráty, monohydráty, seskvihydráty nebo polyhydráty. Adiční soli nových sloučenin s kyselinami nebo jejich N-oxidů se mohou převádět o sobě známým způsobem na volnou sloučeninu, například působením bazických činidel, jako alkálií nebo iontoměničů. Na druhé straně mohou získané volné báze nebo jejich N-oxidy tvořit soli s organickými nebo anorganickými kyselinami. Pro přípravu adičních solí s kyselinami se používá zejména takových kyselin, které jsou vhodné pro tvorbu terapeuticky použitelných solí. Jako takové kyseliny lze uvést například: kyseliny halogenovodíkové, sírové, fosforečné, kyselinu dusičnou, chloristou, alifatické, alicyklické, aromatické nebo heterocyklické karboxylové nebo sulfonové kyseliny, jako je kyselina mravenčí, octová, propionová, jantarová, glykolová, mléčná, jablečná, vinná, citrónová, askorbová, maleinová, fumarová nebo pyrohroznová; dále kyselina fenylacetová, benzoová, anthranilová, p-hydroxybenzoová, salicylová, embonová, methansulfonová, ethansulfonová, hydroxyethansulfonová, ethylensulfonová; halogenbenzensulfonová, toluensulfonová, naftalensulfonová, sulfanilová nebo cyklohexylaminsulfonová.

Tyto nebo jiné soli nových sloučenin, jako například pikráty nebo chloristany, mohou sloužit také k čištění získaných volnýchází tím, že se volné báze převedou na soli, ty se oddělí a ze solí se opět uvolní báze. V důsledku úzkého vztahu mezi novými sloučeninami ve volné formě a ve formě jejich solí je v části přecházející i v části následující rozumět pod volnými sloučeninami podle smyslu a účelu popřípadě také odpovídající soli.

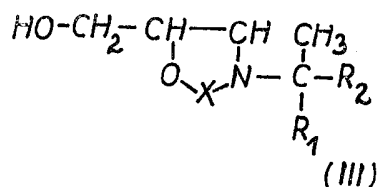
Nové sloučeniny se mohou podle zvolených výchozích látek a podle pracovních postupů získávat ve formě optických antipodů nebo racematů, nebo, pokud obsahují alespoň dva asymetrické atomy uhlíku, také ve formě směsi isomerů (racemické směsi).

Získané směsi isomerů (racemické směsi) se mohou na základě fyzikálněchemických rozdílů jednotlivých složek rozdělit na oba

Získané racemáty se dají o sobě známými metodami, například překrystalováním z opticky aktivních rozpouštědel, pomocí mikroorganismů nebo reakcí s opticky aktivní kyselinou, která tvoří s racemickou sloučeninou soli a rozdělením takto získaných solí, například na základě jejich rozdílných rozpustností, rozložit na diastereomery, ze kterých se mohou působením vhodných činidel uvolnit antipody. Zvláště upotřebitelnými opticky aktivními kyselinami jsou například D- a L-formy kyseliny vinné, di-o-toluylovinné, jablečné, mandlové, kafrsulfonyové, glutaminové, asparagové nebo chininové. Výhodně se izoluje účinnější z obou antipodů.

Pro provádění reakcí podle vynálezu se používá účelně takových výchozích látek, které vedou ke skupinám reakčních produktů zmíněným shora, a zejména pak ke speciálně popsaným nebo zvláště zdůrazněným konečným látkám.

Výchozí látky se mohou získat o sobě známými metodami tím, že se například (R₅)(R₄)-2-halogenpyridin nebo (R₃)(R₄)-halogenpyrazin nebo (R₃)-halogenpyridazin nebo (R₃)(R₄)-halogenpyrimidin nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce III



v nichž

R_1, R_2, R_3, R_4 a X mají shora uvedené významy.

Výchozí látky mohou být přítomny také ve formě optických antipodů.

Nové sloučeniny nebo jejich N-oxidy se mohou používat jako léčiva, například ve formě farmaceutických přípravků, které tyto sloučeniny samotné nebo ve formě svých solí obsahují ve směsi s farmaceutickým, organickým nebo anorganickým, pevným nebo kapalným nosičem, který je vhodný například pro enterální nebo parenterální aplikaci. Pro výrobu takovýchto přípravků přicházejí v úvahu takové látky, které s novými sloučeninami nereagují, jako je například voda, želatina, laktóza, škrob, stearan hořečnatý, mastek, rostlinné oleje, benzylalkoholy, arabská guma, polyalkylenglykoly, vazelina, cholesterol nebo jiné známé nosiče léčiv. Farmaceutické přípravky se mohou používat například ve formě tablet, dražé, kapslí, čípků, mastí, krému nebo v tekuté formě ve formě roztoků (například elixíru nebo sirupu), suspenzí nebo

emulzí. Tyto přípravky se popřípadě sterilizují nebo/a obsahují pomocné látky, jako látky konzervační, stabilizátory, smáčedla nebo emulgátory, soli k ovlivňování osmotického tlaku nebo pufrů. Mohou obsahovat také ještě jiné terapeuticky cenné látky. Ty přípravky, které se mohou používat také ve veterinární medicíně, se získávají obvyklými metodami.

Denní dávka činí asi 40 až 150 mg, v případě teplokrevných o asi 75 kg tělesné hmotnosti.

Následující příklad vynález objasňují, aniž ho nějakým způsobem omezují. Teploty jsou udávány ve stupních Celsia.

Příklad 1

a) K suspenzi 0,5 g hydridu sodného ve 40 ml ethylenglykoldimethyletheru se přidá 4,9 g 5-hydroxymethyl-3-isopropyl-2-fenyloxazolidinu. Reakční směs se míchá 2 hodiny při teplotě 40 až 50°, potom se přidá 2,9 g 2-chlor-6-methoxyppyridinu a reakční směs se zahřívá 14 hodin k varu pod zpětným chladičem. Takto získaný roztok 2-(3'-isopropyl-2'-fenyloxazolidin-5'-yl)methoxy-6-methoxyppyridinu se hydrolyzuje 20 ml 2N kyseliny chlorovodíkové po dobu 2 hodin za stání při teplotě místnosti. Potom se roztok odpaří ve vakuu a zbytek se rozdělí mezi 30 ml vody a 50 ml etheru. Vodná fáze se silně zalkalizuje koncentrovaným hydroxidem sodným a třikrát se extrahuje vždy 100 ml ethylacetátu. Po vysušení a odpaření se získá 2-(3'-isopropylamino-2'-hydroxypropoxy)-6-methoxyppyridin, jehož neutrální fumarát taje při 140 až 141° (po překrystalování ze směsi methanolu a acetonu).

Příklad 2

10,7 g 2-chlor-3-morfolinyl-5-methylpyrazinu a 16,6 g 2-fenyl-3-isopropyl-5-hydroxymethyloxazolidinu se rozpustí ve 130 ml hexamethyltriamidu kyseliny fosforečné. Do tohoto roztoku se za míchání při teplotě 0 až 5° přidá během 30 minut 3,6 g 50% suspenze hydridu sodného v parafinovém oleji. Potom se reakční směs míchá 1 hodinu při 0 až 5° a 24 hodin při teplotě místnosti. Potom se reakční směs vylije na 500 ml ledové vody a vytřepe se do etheru. Etherické extrakty se promyjí vodou a odpaří se ve vakuu vodní vývěvy. Zbytek se vyjme 200 ml 1N kyseliny sírové a míchá se 15 hodin při teplotě místnosti. Potom se reakční směs protřepává s etherem. Kyselá vodná fáze se zalkalizuje koncentrovaným hydroxidem sodným a potom se protřepává s etherem. Etherické extrakty se promyjí vodou, vysuší se síranem sodným a odpaří se ve vakuu vodní vývěvy. Zbytek krystaluje ze směsi etheru a pentanu. Takto se získá 2-(3'-isopropylamino-2'-hydro-

xypropoxy)-3-morfolinyl-5-methylpyrazin o teplotě tání 77 až 78°.

Působením kyseliny fumarové připravený hydrogenfumarát krystaluje ze směsi methanolu a etheru, teplota tání 183 až 184°.

2-Chlor-3-morfolinyl-5-methylpyrazin, používaný jako výchozí látka, se může vyrobit následujícím způsobem:

16,3 g 2,3-dichlor-5-methylpyrazinu a 100 ml morfolinu se zahřívá 6 hodin na 100°. Potom se reakční směs zředí 200 ml etheru a znovu se směs protřepává s vodou. Etherická fáze se vysuší síranem sodným a odpaří se ve vakuu vodní vývěvy. Zbytek se destiluje ve vakuu vodní vývěvy. Takto se získá 2-chlor-3-morfolinyl-5-methylpyrazin o teplotě varu 166 až 167°/2000 Pa.

Příklad 3

Analogickým způsobem, jako je popsán v příkladu 2, se 8,5 g 2-chlor-3-allyloxypyrazinu získá 2-(3'-isopropylamino-2'-hydroxypropoxy)-2-allyloxypyrazin.

Z něho se působením kyseliny fumarové připraví fumarát, který krystaluje ze směsi methanolu a acetonu. Teplota tání 149 až 150°.

Příklad 4

Roztok 31 g surového 3-terc.butyl-5-(3-kyanpyridin-2-yloxymethyl)-2-fenyloxazolidinu v 50 ml 2N roztoku kyseliny chlorovodíkové se ponechá 3 až 4 hodiny při 20 až 30°. Potom se směs extrahuje 100 ml etheru a vodná fáze se zalkalizuje 30 ml koncentrovaného roztoku hydroxidu sodného. Vyloučený olej se extrahuje ethylacetátem a rozpouštědlo se potom odpaří, načež se získá 1-terc.butylamino-3-(3-kyanpyridin-2-yloxy)-2-propanol. Tvoří se neutrální fumarát, který po překrystalování ze směsi methanolu, dioxanu a vody taje při 228 až 230°.

Výchozí látka se vyrobit následujícím způsobem:

K roztoku 24,4 g 3-terc.butyl-5-hydroxymethyl-2-fenyloxazolidinu ve 100 ml dimethylformamidu se po částech přidá 4,2 g suspenze hydridu sodného. Reakční směs se míchá 1 hodinu při 40°, ochladí se na 20° a potom se v 3 částech přidá 12,0 g nitrilu 2-chlornikotinové kyseliny. Reakční směs se přitom zahřívá na 60°. Směs se míchá 2 až 3 hodiny, odpaří se ve vakuu, přidá se k ní 30 ml vody a provede se extrakce 200 ml etheru. Odpařením etherického roztoku získaný surový 3-terc.butyl-5-(3-kyanpyridin-2-yloxymethyl)-2-fenyloxazolidin se dále používá v surovém stavu.

Příklad 5

7,4 g 2-(3'-isopropyl-2'-fenyloxazolidin-5'-yl)methoxy-4-fenylpyridinu se analogicky jako v příkladu 4 hydrolyzuje a získá se

2-(3'-isopropylamino-2'-hydroxypropoxy)-4-fenylpyridin, jehož neutrální fumarát taje při 171 až 173° (po překrystalování ze směsi methanolu a acetonu).

Příklad 6

6,8 g surového 2-(3'-isopropyl-2'-fenyloxazolidin-5'-yl)methoxy-5-nitropyridinu se analogicky jako v příkladu 4 hydrolyzuje, načež se nasyceným roztokem uhličitanu sodného upraví hodnota pH na 9 a produkt se dále izoluje jako v příkladu 4. Získá se 2-(3'-isopropylamino-2'-hydroxypropoxy)-5-nitropyridin o teplotě tání 117 až 123° po překrystalování z isopropylalkoholu).

Příklad 7

40 g surového 2-(3'-isopropyl-2'-fenyloxazolidin-5'-yl)methoxy-3-methylpyridinu, rozpuštěného ve 150 ml ethanolu, se hydrolyzuje působením 30 ml 6N kyseliny chlorovodíkové po dobu 3 hodin při teplotě 20°, reakční směs se zpracuje analogicky jako v příkladu 4. Takto se získá 2-(3'-isopropylamino-2'-hydroxypropoxy)-3-methylpyridin, která destiluje v límcové baňce při 130 až 140°/4 Pa a jeho fumarát taje při 153 až 155° (po překrystalování ze směsi methanolu a acetonu).

Příklad 8

22 g 2-(3'-isopropyl-2'-fenyloxazolidin-5'-yl)methoxy-5-methylaminokarbonylpyridinu se rozpustí ve 200 ml ethanolu a hydrolyzuje se působením 30 ml 6N kyseliny chlorovodíkové po dobu 3 až 4 hodin při teplotě 20°. Reakční směs se zpracuje analogicky jako v příkladu 4. Takto se získá 2-(3'-isopropylamino-2'-hydroxypropoxy)-5-methylaminokarbonylpyridin o teplotě tání 118 až 120°.

Příklad 9

4,2 g 55% disperze hydridu sodného se předloží do 150 ml dimethoxyethanu a za míchání a za zavádění dusíku se přikape roztok 24,3 g 2-fenyl-3-isopropyl-5-hydroxymethyloxazolidinu v 50 ml dimethoxyethanu. Reakční směs se míchá 1,5 hodiny při teplotě 45°. Po přidání 19,96 g 3-chlor-6-morfolinopyridiazinu se reakční směs zahřívá po dobu 24 hodin k varu pod zpětným chladičem, potom se při 20° okyselí 15% kyselinou chlorovodíkovou a míchá se 2 hodiny. Při 40° se dimethoxyethan odpaří ve vakuu a zbytek se extrahuje etherem. Kyselá fáze se zalkalizuje 5N hydroxidem sodným a provede se extrakce chloroformem. Extrakt se promyje nasyceným roztokem chloridu sodného, zfiltruje se přes vatku a filtrát se odpaří ve vakuu. Zbytek se čistí chromatografickým na silikagelu

(eluční činidlo: směs chloroformu a methanolu 9 : 1).

Po překrystalování ze směsi methylenchloridu a etheru taje získaný 3-(3'-isopropylamino-2'-hydroxypropoxy)-6-morfolinopyridiazin při 112 až 113°.

Příklad 10

12,5 g 2-(3'-isopropyl-2'-fenyloxazolidin-5'-yl)methoxypyrimidinu se rozpustí v 60 ml 1N roztoku kyseliny sírové. Reakční roztok se zahřívá 1 hodinu k varu, ochladí se, vyloučený benzaldehyd se extrahuje etherem, oddělená vodná fáze se smísí s roztokem hydroxidu barnatého v množství potřebném k neutralizaci kyseliny sírové a směs se zfiltruje. Filtrát se odpaří ve vakuu. Získaný olej se destiluje v límcové baňce. Po nepatrném množství předkapu se získá ve formě bezbarvého olejovitého destilátu 2-(3'-isopropylamino-2'-hydroxypropoxy)pyridimin při teplotě 140°/6,7 Pa. Odpovídající hydrogenoxalát taje při 181 až 182° (z acetonu).

Výchozí látka se vyrobí následujícím způsobem:

K suspenzi 1,2 g hydridu sodného v 50 ml dimethoxyethanu se přidá 11,0 g 2-fenyl-3-isopropyl-5-hydroxymethyloxazolidinu a směs se míchá 2 hodiny při teplotě místnosti. Potom se přidá 5,7 g 2-chlorpyrimidinu, rozpuštěného ve 20 ml dimethoxyethanu. Směs se míchá ještě 2 hodiny při teplotě místnosti a potom se zahřívá 17 hodin k varu. Potom se směs zfiltruje za účelem odstranění vyloučené anorganické soli. Filtrát se odpaří ve vakuu a zbylý 2-(3'-isopropyl-2'-fenyloxazolidin-5'-yl)methoxypyrimidin se izoluje ve formě oleje.

Příklad 11

Analogickým způsobem jako je popsán v příkladech 4 až 10 se dá vyrobit následující sloučenina:

[3-(3'-Isopropylamino-2'-hydroxypropoxy)-2-(n-butylaminokarbonyl)]pyridin, teplota tání 65 až 67°.

Příklad 12

Analogickým způsobem, jako je popsán v příkladech 9 až 10, se dají vyrobit následující sloučeniny:

1) 3-(3'-isopropylamino-2'-hydroxypropoxy)-6-methoxypyridiazin, teplota tání 115 až 116°,

2) 3-(3'-isopropylamino-2'-hydroxypropoxy)-6-chlorpyridiazin, teplota tání 98 až 99°,

3) 3-(3'-isopropylamino-2'-hydroxypropoxy)pyridiazin, teplota tání 91 až 93°.

Příklad 13

40 g surového 2-[(3'-terc.butyl-2'-fenyloxazolidin-5'-yl)methoxy]-3-ethoxy-6-methylpyridinu se rozpustí ve 150 ml 2N kyseliny sírové a roztok se míchá 2 hodiny při teplotě 20 až 30°. Potom se roztok extrahuje 50 ml etheru, vodná fáze se oddělí a zalkalizuje se koncentrovaným roztokem hydroxidu sodného. Extrakce alkalické fáze methylenchloridem a odpaření rozpouštědla skýtá 25 g žlutého oleje, který se destiluje v límcové baňce při 110 až 115°/2,7 Pa. Takto získaný 3-ethoxy-2-(3'-terc.butylamino-2'-hydroxypropoxy)-6-methylpyridin skýtá s polovinou ekvivalentního množství fumarové kyseliny neutrální fumarát o teplotě tání 169 až 170° (ze směsi methanolu a acetonu).

Výchozí látka se může vyrobit následujícím způsobem:

K roztoku 17,1 g 3-ethoxy-2-chlor-6-methylpyridinu a 25,8 g 5-hydroxymethyl-3-terc.butyl-2-fenyloxazolidinu ve 300 ml anhydridu hexamethylfosforečné kyseliny se během 1 1/2 hodiny při teplotě 0 až 5° přidá 4,8 g 55% disperze hydridu sodného (po částech). Reakční směs se potom míchá 2 hodiny při teplotě 20 až 30° a 16 hodin při teplotě 70°, potom se vylije do ledové vody a extrahuje se pomocí asi 500 ml etheru 2-[(3'-terc.butyl-2'-fenyloxazolidin-5'-yl)methoxy]-3-ethoxy-6-methylpyridin. Surový produkt, který zbude po odpaření etheru, se používá dále jako takový.

Příklad 14

K roztoku 34 g 2-(3'-isopropyl-2'-fenyloxazolidin-5'-yl)methoxy-4-methylpyridinu ve 200 ml ethanolu se přidá 60 ml 4N kyseliny chlorovodíkové a reakční směs se ponechá přes noc v klidu při teplotě místnosti. Rozpouštědlo se odpaří ve vakuu a zbytek se rozpustí v asi 200 ml vody. Tento roztok se extrahuje 100 ml etheru. Vodná fáze se oddělí, silně se zalkalizuje koncentrovaným roztokem hydroxidu draselného a extrahuje se methylenchloridem. Po vysušení a odpaření rozpouštědla se získá tmavý olej, který se destiluje v límcové baňce při 120 až 130°/13,3 Pa. Takto získaný 2-(3'-isopropylamino-2'-hydroxypropoxy)-4-methylenpyridin se smísí s polovinou ekvivalentního množství kyseliny fumarové rozpuštěné v methanolu, získaný roztok se odpaří ve vakuu a potom se přidá aceton. Takto vykřystaluje neutrální fumarát o teplotě tání 136—139°.

Výchozí látka se vyrobí následujícím způsobem:

K roztoku 27,5 g 5-hydroxymethyl-3-isopropyl-2-fenyloxazolidinu ve 100 ml dimethylformamidu se při teplotě 20 až 40° opatrně po částech přidá 4,8 g 55% disperze hydridu sodného a po ukončení pění se směs míchá ještě 1 až 2 hodiny při teplo-

tě 40°. Potom se přidá 12,7 g 2-chlor-4-methylpyridinu a reakční směs se míchá 2 hodiny při teplotě 80°. Po odpaření rozpouštědla ve vakuu se zbytek vyjme etherem, roztok se promyje vodou a etherický roztok se vysuší síranem hořečnatým a odpaří se ve vakuu. Takto se získá surový 2-[3'-isopropyl-2'-fenyloxazolidin-5'-yl]methoxy-4-methylpyridin.

Příklad 15

K roztoku 40 g 2-(3'-isopropyl-2'-fenyloxazolidin-5'-yl)methoxy-5-methylpyridinu ve 200 ml ethanolu se přidá 60 ml 4N kyseliny chlorovodíkové a reakční směs se ponechá v klidu přes noc. Rozpouštědlo se odpaří ve vakuu a zbytek se rozpustí v asi 200 ml vody. Vodný roztok se extrahuje 100 ml etheru. Vodná fáze se oddělí, silně se zalkalizuje koncentrovaným hydroxidem draselným a provede se extrakce methylenchloridem. Po vysušení a odpaření rozpouštědla se získá tmavý olej, který se destiluje v límcové baňce při 120 až 130°/13,3 Pa. Takto získaný 2-(3'-isopropylamino-2'-hydroxypropoxy)-5-methylpyridin krystaluje a má teplotu tání 62 až 67°. K tomuto produktu se přidá polovina ekvivalentního množství kyseliny fumarové rozpuštěné v methanolu, roztok se odpaří ve vakuu a přidá se aceton. Takto vykřystaluje neutrální fumarát o teplotě tání 149 až 151°.

Příklad 16

K roztoku 35 g 2-(3'-isopropyl-2'-fenyloxazolidin-5'-yl)methoxy-6-methylpyridinu ve 200 ml ethanolu se přidá 60 ml 4N kyseliny chlorovodíkové a reakční směs se ponechá 1 hodinu v klidu při teplotě místnosti. Rozpouštědlo se odpaří ve vakuu a zbytek se rozpustí v asi 200 ml vody. Tento roztok se extrahuje 100 ml etheru. Vodná fáze se oddělí, silně se zalkalizuje koncentrovaným roztokem hydroxidu draselného a provede se extrakce methylenchloridem. Po vysušení a odpaření rozpouštědla se získá tmavý olej, který se destiluje v límcové baňce při 130°/5,3 Pa. K takto získanému 2-(3'-isopropylamino-2'-hydroxypropoxy)-6-methylpyridinu se přidá polovina ekvivalentního množství kyseliny fumarové rozpuštěné v methanolu, získaný roztok se odpaří ve vakuu a přidá se aceton. Takto vykřystaluje neutrální fumarát o teplotě tání 164 až 165°.

Příklad 17

K roztoku 40 g 2-(3'-isopropyl-2'-fenyloxazolidin-5'-yl)methoxy-3-ethoxy-pyridinu ve 200 ml ethanolu se přidá 60 ml 4N kyseliny chlorovodíkové a reakční směs se ponechá v klidu při teplotě místnosti přes noc. Rozpouštědlo se odpaří ve vakuu a zbytek se rozpustí v asi 200 ml vody. Ten-

to roztok se extrahuje 100 ml etheru. Vodná fáze se oddělí, silně se zalkalizuje koncentrovaným roztokem hydroxidu draselného a extrahuje se ethylacetátem. Po vysušení a odpaření rozpouštědla se získá tmavý olej, který se destiluje v límcové baňce při 130 až 140°/4 Pa. Takto získaný 2-(3'-isopropylamino-2'-hydroxypropoxy)-3-ethoxy-pyridin se smísí s polovinou ekvivalentního množství kyseliny fumarové rozpuštěné v methanolu, získaný roztok se odpaří ve vakuu a přidá se methylethylketon. Vykřystaluje neutrální fumarát o teplotě tání 142 až 144°.

Příklad 18

Roztok 30 g 2-(3'-isopropyl-2'-fenyloxazolidin-5'-yl)methoxy-3-chlor-5-(methylaminokarbonyl)pyridinu ve 260 ml 2N kyseliny sírové se míchá 4 hodiny při teplotě místnosti. Tento roztok se extrahuje 100 ml etheru. Vodná fáze se oddělí, silně se zalkalizuje koncentrovaným roztokem hydroxidu draselného a extrahuje se ethylacetátem. Po vysušení a odpaření rozpouštědla se získá tmavý olej, který krystaluje z etheru. Takto získaný 2-(3'-isopropylamino-2'-hydroxypropoxy)-3-chlor-5-(methylaminokarbonyl)pyridin taje při 130 až 132°. Přidá-li se k tomuto produktu polovina ekvivalentního množství kyseliny fumarové rozpuštěné v methanolu a získaný roztok se odpaří ve vakuu, pak přidavkem acetonu vykřystaluje neutrální fumarát o teplotě tání 133 až 136°.

Výchozí látka se vyrobí následujícím způsobem:

a) Za míchání a chlazení se do roztoku 16,0 g 2,3-dichlor-5-methylaminokarbonylpyridinu a 18,5 g 5-hydroxymethyl-3-isopropyl-2-fenyloxazolidinu ve 250 ml hexamethyltriimidu kyseliny fosforečné během 1 hodiny přidá 4,25 g 55% disperze hydridu sodného. Reakční směs se míchá přes noc při teplotě místnosti, potom se vylije na 250 ml ledové vody a třikrát se extrahuje vždy 200 ml etheru. Spojené etherické extrakty se odpaří a skýtají surový 2-(3'-isopropyl-2'-fenyloxazolidin-5'-yl)methoxy-3-chlor-5-methylaminokarbonylpyridin.

Výchozí látka se dá získat přes následující stupně:

b) K suspenzi 210 g 2-hydroxypyridin-5-karboxylové kyseliny v 1,5 litru koncentrované kyseliny chlorovodíkové se při teplotě 80 až 85° přikape roztok 63 g chlorečnanu draselného v 750 ml vody. Během přikapávání vznikne žlutý roztok, ze kterého se pozvolna znovu vylučují krystaly. Po přikapání (1,5 až 2 hodiny) se reakční směs ochladí na ledové lázni a vykřystalovaná 2-hydroxy-3-chlorpyridin-5-karboxylová ky-

selina (teplota tání 318 až 322°) se odfiltruje.

c) K suspenzi 108 g chloridu fosforečného v 300 ml toluenu se za míchání během asi 30 minut přidá 45 g 2-hydroxy-3-chlorpyridin-5-karboxylové kyseliny. Reakční směs se vaří 2 hodiny pod zpětným chladičem a potom se důkladně odpaří na rotační odparce ve vakuu, nakonec při teplotě lázně 70 až 80°. Takto získaný surový chlorid 5,6-dichlornikotinové kyseliny se dále používá v surovém stavu.

d) K roztoku 50 g methyaminu ve 250 ml ethanolu se za míchání a chlazení při teplotě 10 až 15° přikape roztok 30 g surového chloridu 5,6-dichlornikotinové kyseliny ve 150 ml chloroformu. Tato reakční směs se míchá ještě 2 hodiny při teplotě 20 až 30° a potom se odpaří ve vakuu. Odparek se vyjme ethylacetátem, ethylacetátový roztok se promyje 2N roztokem uhlíčitanu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří se. Zbytek se překrystaluje ze směsi ethanolu a etheru. Takto získaný 2,3-dichlor-5-methylaminokarbonylpyridin taje při 134 až 138°.

Příklad 19

Roztok 32 g 2-(3'-isopropyl-2'-fenyloxazolidin-5'-yl)methoxy-3-chlor-5-n-hexylaminokarbonylpyridinu ve 260 ml 2N kyseliny sírové se míchá 4 hodiny při teplotě místnosti. Tento roztok se extrahuje 100 ml etheru. Vodná fáze se oddělí, silně se zalkalizuje koncentrovaným roztokem hydroxidu draselného a poté se provede extrakce ethylacetátem. Po vysušení a odpaření rozpouštědla se získá tmavý olej, který krystaluje z etheru. Takto získaný 2-(3'-isopropylamino-2'-hydroxypropoxy-3-chlor-5-n-hexylaminokarbonylpyridin taje při 131 až 132°. K tomuto produktu se přidá polovina ekvivalentního množství kyseliny fumarové rozpouštěné v methanolu, získaný roztok se odpaří ve vakuu a ke zbytku se přidá aceton. Takto vykristaluje neutrální fumarát o teplotě tání 170 až 172°.

Výchozí látka se vyrobí následujícím způsobem:

a) Analogickým postupem, jako je popsán v příkladu 18a, se za použití 15,6 g 2,3-dichlor-5-n-hexylaminokarbonylpyridinu, 13,6 g 5-hydroxymethyl-3-isopropyl-2-fenyloxazolidinu a 3,15 g 55% disperze hydridu sodného v oleji ve 250 ml hexamethyltri- amidu kyseliny fosforečné vyrobí 2-(3'-isopropyl-2'-fenyloxazolidin-5'-yl)methoxy-3-chlor-5-n-hexylaminokarbonylpyridin.

Výchozí látka se může vyrobit analogicky jako v příkladu 18d.

b) Za použití 30 g n-hexylaminu se vyrobí 2,3-dichlor-5-n-hexylaminokarbonylpyridin, který po překrystalování ze směsi etheru a n-hexanu taje při 87 až 89°.

Příklad 20

Roztok 28 g 2-(3'-isopropyl-2'-fenyloxazolidin-5'-yl)methoxy-5-kyanopyridinu ve 260 ml 2N kyseliny sírové se ponechá v klidu při teplotě místnosti po dobu 4 hodin. Tento roztok se extrahuje 100 ml etheru. Vodná fáze se oddělí, silně se zalkalizuje koncentrovaným roztokem hydroxidu draselného a poté se extrahuje methylenchloridem. Po vysušení a odpaření rozpouštědla se získá tmavý olej, který vykristaluje ze směsi methylenchloridu a etheru. Takto získaný 2-(3'-isopropylamino-2'-hydroxypropoxy)-5-kyanopyridin taje při 124 až 126°.

Příklad 21

Roztok 25 g surového 2-(3'-isopropyl-2'-fenyloxazolidin-5'-yl)methoxy-5-(2'-aminoethyl)pyridinu ve 150 ml 4N kyseliny sírové se nechá zreagovat analogicky jako v příkladu 35 a odpovídajícím způsobem se také zpracuje. Takto se získá surový 5-(2'-aminoethyl)-2-(3'-isopropylamino-2'-hydroxypropoxy)pyridin o čistotě dostačující pro další reakce. Čistý produkt se získá destilací v límcové baňce při 140 až 150°/0,7 Pa.

Výchozí látka se vyrobí následujícím způsobem:

a) K roztoku 46,8 g 5-hydroxymethyl-3-isopropyl-2-fenyloxazolidinu ve 300 ml 1,2-dimethoxyethanu se při teplotě 20 až 40° opatrně po částech přidá 6,1 g 55% disperze hydridu sodného a po ukončení pění se směs ještě 1 až 2 hodiny míchá při teplotě 40°. Potom se přidá 11,0 g 5-(2'-aminoethyl)-2-chlorpyridinu a reakční směs se míchá 18 hodin při teplotě 80°. Po odpaření rozpouštědla ve vakuu se odparek vyjme etherem, etherický roztok se promyje vodou, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří se ve vakuu. Takto se získá surový 2-(3'-isopropyl-2'-fenyloxazolidin-5'-yl)methoxy-5-(2'-aminoethyl)pyridin.

b) Výchozí látka se dá vyrobit následujícím způsobem:

K roztoku 30,4 g (6-chlor-3-pyridin)-acetonitrilu v 90 ml methanolu se po přidání asi 10 g suspenze Raneyova niklu přikape při teplotě 50 až 60° roztok 7,6 g natriumborhydridu v 25 ml 8N roztoku hydroxidu sodného. Chlazením se teplota udržuje při 50 až 60°. Po přikapání se reakční směs míchá ještě dalších 20 minut při teplotě asi 50°. Potom se reakční směs ochladí, nikl se odfiltruje a filtrát se odpaří ve vakuu.

Zbýlý tmavě červený olej se míchá s 15 g pevného hydroxidu draselného 1 hodinu a vzniklá suspenze se extrahuje celkem 200 ml dichlormethanu. Po vysušení a odpaření rozpouštědla se získá olej, ze kterého se destilací ve vysokém vakuu izoluje ve

formě bezbarvého oleje 5-(2'-aminoethyl)-2-chlorpyridin při 76 až 80°/2,7 Pa.

Příklad 22

K roztoku 24 g 2-(3'-terc.butyl-2'-fenyloxazolidin-5'-yl)methoxy-3-ethoxypyridinu ve 100 ml ethanolu se přidá 60 ml 4N kyseliny chlorovodíkové a reakční směs se ponechá v klidu 2 hodiny při teplotě místnosti. Rozpouštědlo se odpaří ve vakuu a zbytek se rozpustí v asi 100 ml vody. Tento roztok se extrahuje 100 ml etheru. Vodná fáze se oddělí, zalkalizuje se silně koncentrovaným roztokem hydroxidu draselného a provede se extrakce etherem. Po vysušení a odpaření rozpouštědla se získá tmavý olej, který se destiluje v límcové baňce při 130°/4 Pa. Takto získaný 2-(3'-terc.butylamino-2'-hydroxypropoxy)-3-ethoxypyridin se uvede v reakci s polovinou ekvivalentního množství kyseliny fumarové rozpuštěné v methanolu, získaný roztok se odpaří ve vakuu a k odparku se přidá butanon. Vykřystaluje neutrální fumarát o teplotě tání 170 až 172°. Přeměna krystalů při 161–163°.

Příklad 23

5,2 g 2-[(3'-isopropylloxazolidin-2'-on-5'-yl)methoxy]-4-fenylpyridinu se vaří ve směsi 70 ml ethanolu a 20 ml 2N roztoku hydroxidu sodného 16 hodin pod zpětným chladičem. Potom se reakční směs odpaří ve vakuu a zbytek se rozdělí mezi 100 ml etheru a 20 ml vody. Organická fáze se oddělí a extrahuje se 40 ml 2N kyseliny chlorovodíkové. Kyselý extrakt se zalkalizuje koncentrovaným roztokem hydroxidu sodného a vyloučený olej se extrahuje etherem. Takto izolovaný 2-(2'-hydroxy-3'-isopropylaminopropoxy)-4-fenylpyridin tvoří neutrální fumarát o teplotě tání 171 až 173°.

Příklad 24

K roztoku 48 g 2-(3'-isopropyl-2'-fenyloxazolidin-5'-yl)methoxy-3-chlorpyridinu ve 200 ml ethanolu se přidá 60 ml 4N kyseliny chlorovodíkové a reakční směs se ponechá v klidu 3 hodiny při teplotě místnosti. Rozpouštědlo se rozpustí ve vakuu a zbytek se rozpustí v asi 200 ml vody. Tento roztok se extrahuje 100 ml etheru. Vodná fáze se oddělí, silně se zalkalizuje koncentrovaným roztokem hydroxidu draselného a provede se extrakce methylenchloridem. Po vysušení a odpaření rozpouštědla se získá olej, z něhož se přidáním roztoku kyseliny chlorovodíkové v methanolu až do pH 2 až 3 izoluje ve formě hydrochloridu 2-(3'-isopropylamino-2'-hydroxypropoxy)-3-chlorpyridin. Tento produkt taje po překrystalování ze směsi methanolu a acetonu při 167 až 169°.

Příklad 25

K roztoku asi 35 g 4-(3'-isopropyl-2'-fenyloxazolidin-5'-yl)methoxy-3-methylpyridinu ve 100 ml ethanolu se přidá 60 ml 4N kyseliny chlorovodíkové a reakční směs se ponechá 2 hodiny v klidu při teplotě místnosti. Rozpouštědlo se odpaří ve vakuu a zbytek se rozpustí v asi 100 ml vody. Tento roztok se extrahuje 100 ml etheru. Vodná fáze se oddělí, silně se zalkalizuje koncentrovaným roztokem hydroxidu draselného a extrahuje se methylenchloridem. Po vysušení a odpaření rozpouštědla se získá žlutý olej, který se destiluje v límcové baňce při 145°/2,7 Pa. Takto získaný 4-(3'-isopropylamino-2'-hydroxypropoxy)-3-methylpyridin se nechá reagovat s ekvivalentním množstvím kyseliny fumarové rozpuštěné v methanolu. Získaný roztok se odpaří ve vakuu a ke zbytku se přidá isopropylalkohol. Vykřystaluje kyselý fumarát, který má teplotu tání 167 až 169°.

Příklad 26

32 g surového 2-[(3'-isopropyl-2'-fenyloxazolidin-5'-yl)methoxy]-3-chlor-5-[(tetrahydropyran-2'-yloxy)methyl]pyridinu se rozpustí ve 250 ml 2N kyseliny sírové, roztok se ponechá 4 hodiny v klidu při teplotě místnosti a potom se extrahuje 100 ml etheru. Vodná fáze se odpaří ve vakuu na objem asi 50 ml, zbytek se zalkalizuje koncentrovaným roztokem hydroxidu sodného a poté se provede trojnásobná extrakce vždy 150 ml methylenchloridu. Methylenchloridové extrakty se vysuší a rozpouštědlo se odpaří a tak se získá 3-chlor-2-(2'-hydroxy-3'-isopropylaminopropoxy)-5-hydroxymethylpyridin, který destiluje v límcové baňce při 170 až 180°/5,3 Pa ve formě bezbarvého oleje a tvoří neutrální fumarát o teplotě tání 205 až 207° (z methanolu).

Výchozí látka se vyrobí následujícím způsobem:

a) 27 g surového 2,3-dichlor-5-[(tetrahydropyran-2'-yloxy)methyl]pyridinu se s 25 g 5-hydroxymethyl-3-isopropyl-2-fenyloxazolidinu a 4,5 g 55% disperze hydridu sodného vaří ve 250 ml 1,2-dimethoxyethanu 16 hodin pod zpětným chladičem a reakční směs se zpracuje obvyklým způsobem. Takto se získá surový 2-[(3'-isopropyl-2'-fenyloxazolidin-5'-yl)methoxy]-3-chlor-5-[(tetrahydropyran-2'-yloxy)methyl]pyridin.

b) Výchozí látka se dá připravit následujícím postupem:

2,3-dichlor-5-hydroxymethylpyridin se známým způsobem převede působením 2,3-dihydropyranu na 2,3-dichlor-5-[(tetrahydropyran-2'-yloxy)methyl]pyridin (teplota varu 115 až 123°/10,6 Pa.

Příklad 27

Roztok 45 g surového 3-methyl-2-[[2-fenyl-3-(4-fenyl-2-butyl)oxazolidin-5-yl]methoxy]pyridinu ve 200 ml ethanolu se hydrolyzuje pomocí 120 ml 4N roztoku kyseliny chlorovodíkové po dobu 3 hodin při teplotě 20° analogicky jako v příkladu 14 a analogickým způsobem se pak také reakční směs zpracuje. Destilací v límcové baňce při 140 až 150°/5,3 Pa se získá 2-[2'-hydroxy-3'-(1-methyl-3-fenylpropylamino)-propoxy]-3-methylpyridin ve formě světle žlutého oleje.

Výchozí látka se může vyrobit následujícím postupem:

a) 31,1 g 2-fenyl-3-(1-fenyl-3-butyl)-5-hydroxymethyloxazolidinu, rozpuštěného ve 150 ml dimethylformamidu, se nechá reagovat s 55% disperzí hydridu sodného v množství 6,5 g a poté s 34,4 g 2-brom-3-methylpyridinu po dobu 18 hodin. Takto se získá surový 3-methyl-3-[[2-fenyl-3-(4-fenyl-3-butyl)oxazolidin-5-yl]methoxy]pyridin.

Příklad 28

Analogickým způsobem, jako je popsán v příkladu 2, se získá 9,4 g (0,05 mol) 2-chlor-3-(2'-methoxyethoxy)pyrazinu 3-(2'-methoxyethoxy)-2-(3'-isopropylamino-2'-hydroxypropyloxy)pyrazin. Fumarát vyrobený z této sloučeniny působením kyseliny fumarové krystaluje ze směsi methanolu a acetonu, teplota tání 120 až 121°.

2-Chlor-3-(2'-methoxyethoxy)pyrazin, používaný jako výchozí látka, se může vyrobit následujícím způsobem:

14,9 g (0,1 mol) 2,3-dichlorpyrazinu a 30 g (0,5 mol) ethylenglykolmonomethyletheru se rozpustí ve 150 ml hexamethyltriimidu kyseliny fosforečné a při teplotě 0 až 5° se po částech přidá 4,8 g (0,1 mol) 55% suspenze hydridu sodného v parafinovém oleji. Potom se reakční směs míchá 15 hodin při teplotě místnosti. Potom se reakční směs vylije na 1 litr ledové vody a protřepává se s etherem. Etherické extrakty se promyjí vodou, vysuší se síranem sodným a odpaří se ve vakuu vodní vývěvy. Získá se 2-chlor-3-(2'-methoxyethoxy)pyrazin o teplotě varu 74°/0,4 Pa, n_D^{22} : 1,5118.

Příklad 29

Směs 0,3 g 3-[[3-isopropylloxazolidin-2-on-5-yl]methoxy]-6-methylpyridin-1-oxidu, 30 ml ethanolu, 1,0 g hydroxidu sodného a 1 ml vody se zahřívá 6 hodin za míchání k varu pod zpětným chladičem. Sraženina se odfiltruje, filtrát se odpaří ve vakuu a rozpustí se v ethylacetátu. Po vysušení a odpaření rozpouštědla se získá olej, který krystaluje z etheru. Po dvou dalších krystalizacích z etheru taje 3-(2'-hydroxy-3'-

-isopropylaminopropoxy)-6-methylpyridin-1-oxid při 87 až 89°.

Výchozí látka se může vyrobit následujícím způsobem:

K roztoku 4,8 g 3-isopropyl-5-[[6-methylpyridin-3-yloxy]methyl]oxazolidin-2-onu v 50 ml dichlormethanu se za míchání během 10 minut přidá roztok 4,1 g m-chlorperbenzoové kyseliny v 30 ml dichlormethanu a směs se ponechá v klidu přes noc při teplotě místnosti. Po zředění 50 ml dichlormethanu se reakční směs extrahuje vždy 20 ml nasyceného roztoku kyselého uhlíčitanu draselného, potom se extrakty vysuší síranem sodným a odpaří se ve vakuu. Krystalický zbytek se překrystaluje ze směsi dichlormethanu a etheru. Takto získaný 3-[[3-isopropylloxazolidin-2-on-5-yl]methoxy]-6-methylpyridin-1-oxid taje při 137 až 139°.

Příklad 30

Analogickým způsobem, jako je popsán v příkladu 2, se získají následující sloučeniny:

a) Z 17,1 g 2-chlor-3-ethylthiopyrazinu se získá 3-ethylthio-2-(3'-terc.butylamino-2'-hydroxypropoxy)pyrazin, jehož hydrochlorid taje po překrystalování ze směsi methanolu a etheru při 147 až 148°.

b) Z 15,6 g 2-chlor-3-methylthiopyrazinu se získá 3-methylthio-2-(3'-terc.butylamino-2'-hydroxypropoxy)pyrazin, jehož neutrální fumarát taje po překrystalování z isopropylalkoholu při 184 až 185°.

c) Z 8,85 g 2-chlor-3-ethylthiopyrazinu se získá 2-(3'-isopropylamino-2'-hydroxypropoxy)-3-ethylthiopyrazin, jehož neutrální fumarát taje po překrystalování ze směsi methanolu a etheru při 158 až 160°.

Příklad 31

1,6 g 5-allyloxy-2-(3'-isopropyl-2'-fenyl-oxazolidin-5'-yl)methoxypyrimidinu se rozpustí v 6 ml 1N roztoku kyseliny chlorovodíkové. Roztok se zahřívá 10 minut k varu, potom se ochladí, vyloučený benzaldehyd se extrahuje etherem a k oddělené vodné fázi se přidají 3 ml 2N roztoku hydroxidu sodného. Báze, která se vyloučí v olejovité formě, se extrahuje ethylacetátem, extrakt se promyje vodou, vysuší se síranem sodným, zfiltruje se a filtrát se odpaří za sníženého tlaku. Získaná olejovitá surová báze se rozpustí v malém množství acetonu a k tomuto roztoku se přidá roztok 0,5 g kyseliny šťavelové ve 2 ml acetonu, načež krystaluje 5-allyloxy-2-(3'-isopropylamino-2'-hydroxypropoxy)pyrimidin-hydrogenoxalát, který se překrystaluje ze směsi methanolu a acetonu. Teplota tání 152 až 153°.

5-Allyloxy-2-(3'-isopropyl-2'-fenyloxazolidin-5'-yl)methoxypyrimidin, který se používá jako výchozí látka, se může vyrobit následujícím způsobem:

K suspenzi 0,13 g hydridu sodného v 5 ml dimethoxyethanu se přidá 1,2 g 2-fenyl-3-isopropyl-5-hydroxymethyloxazolidinu a směs se míchá 2 hodiny při teplotě místnosti. Potom se přidá 1,2 g 5-allyloxy-2-methylsulfonylpyrimidinu, který je rozpuštěn ve 20 ml dimethoxyethanu. Směs se míchá ještě 2 hodiny při teplotě místnosti a potom se zahřívá 10 hodin k varu. Potom se vyloučená anorganická sůl odfiltruje, filtrát se odpaří ve vakuu a zbylý olejovitý 5-allyloxy-2-(3'-isopropyl-2'-fenyloxazolidin-5'-yl)methoxypyrimidin se dále zpracovává bez dalšího čištění.

5-Allyloxy-2-methylsulfonylpyrimidin, který se používá jako výchozí látka, se může získat následujícím způsobem:

4,5 g 5-hydroxy-2-methylthiopyrimidinu, 9,0 g uhlíčitanu draselného a 3,9 g allylbromidu se společně zahřívá v 50 ml acetonu za míchání a pod zpětným chladičem 4,5 hodiny k varu. Anorganické soli se odfiltrují a filtrát se odpaří za sníženého tlaku. Zbylý olej skýtá z petroletheru 5-allyloxy-2-methylthiopyrimidin, teplota tání 41 až 42°.

3,5 g 5-allyloxy-2-methylthiopyrimidinu se rozpustí ve 30 ml ledové kyseliny octové a k tomuto roztoku se přidá 20 ml 20% peroxidu vodíku. Po 46 hodinách při 20° se roztok odpaří za sníženého tlaku při 20°. Odparek skýtá po krystalizaci z etheru 5-allyloxy-2-methylsulfonylpyrimidin, teplota tání 66°.

Příklad 32

44,7 g 2,3-dichlorpyrazinu a 70,5 g 2-fenyl-3-terc.butyl-5-hydroxymethyloxazolidinu se rozpustí ve 300 ml hexamethyltriimidu kyseliny fosforečné. Do tohoto roztoku se při teplotě 0 až 5° za míchání během 1 hodiny přidá 13,1 g 55% suspenze hydridu sodného v parafinu. Potom se reakční směs míchá 15 hodin při teplotě místnosti, potom se vylije na ledovou vodu a provede se extrakce etherem. Spojené extrakty se odpaří ve vakuu vodní vývěvy, olejovitý zbytek se vyjme 300 ml 2N roztoku kyseliny sírové, roztok se míchá 2 hodiny při teplotě místnosti a potom se vytřepe do etheru. Vodná fáze se zalkalizuje koncentrovaným roztokem hydroxidu sodného a extrahuje se směs benzenem a etherem 1 : 1. Extrakty ve směsi benzenem a etherem se promyjí vodou, vysuší se síranem sodným a odpaří se ve vakuu vodní vývěvy. Odparek se překrystaluje ze směsi benzenem a petroletherem. Získá se 3-chlor-2-(3-terc.butylamino-2-hydroxy-1-propyloxy)pyrazin o teplotě tání 105 až 106°.

Příklad 33

5,4 g 2-methylmerkapt-4-(3'-isopropyl-2'-fenyloxazolidin-5'-yl)methoxypyrimidinu se rozpustí v 20 ml 1N roztoku kyseliny chlorovodíkové. Tento roztok se zahřívá 10 minut k varu, potom se ochladí, vyloučený benzaldehyd se extrahuje etherem a k oddělené vodné fázi se přidá 10 ml 2N roztoku hydroxidu sodného. Báze, která se vyloučí v olejovitém stavu se extrahuje ethylacetátem, extrakt se promyje vodou, vysuší se síranem sodným, zfiltruje se a odpaří se za sníženého tlaku. Získaný olej skýtá z tetrachlormethanu krystalický 2-methylmerkapt-4-(6)-(3'-isopropylamino-2'-hydroxypropoxy)pyrimidin o teplotě tání 82 až 83°.

Výchozí látka se vyrobí následujícím způsobem:

a) K suspenzi 3,8 g hydridu sodného ve 40 ml dimethoxyethanu se přidá 35 g 2-fenyl-3-isopropyl-5-hydroxymethyloxazolidinu a směs se míchá 2 hodiny při teplotě místnosti. Potom se přikape 23,5 g 2-methylmerkapt-4-chlorpyrimidinu rozpuštěného v 40 ml dimethoxyethanu. Potom se směs míchá 1 hodinu při teplotě místnosti a potom 4 hodiny za varu pod zpětným chladičem. Potom se odfiltruje vyloučená anorganická sůl, filtrát se odpaří ve vakuu a zbylý olej obsahuje 2-methylmerkapt-4-(3'-isopropyl-2'-fenyloxazolidin-5'-yl)methoxypyrimidin.

Příklad 34

Tablety, obsahující 50 mg účinné látky, se připravují obvyklým způsobem o následujícím složení:

složení

2-(3'-terc.butylamino-2'-hydroxypropoxy)-3-morfolinopyrazin	50 mg
pšeničný škrob	59 mg
mléčný cukr	70 mg
koloidní kyselina křemičitá	10 mg
mastek	10 mg
stearan hořečnatý	1 mg
	200 mg

Výroba

2-(3'-Terc.butylamino-2'-hydroxypropoxy)-3-morfolinopyrazin se smísí s částí pšeničného škrobu, s mléčným cukrem a koloidní kyselinou křemičitou a směs se protlačí sítím, přičemž se získá práškovitá směs. Další část pšeničného škrobu se zmazovatí za použití pětinasobného množství vody na vodné lázni a práškovitá směs se prohněte s tímto zmazovatelným škrobem,

a to až do vzniku mírně plastické hmoty.

Plastická hmota se protlačí sítím o šířku asi 3 mm, vysuší se a získaný suchý granulát se znovu proseje sítím. Poté se přimísí zbývající pšeničný škrob, mastek a stearan hořečnatý a ze směsi se lisují tablety o hmotnosti 200 mg opatřené zářezem.

Denní dávka činí 1/2 až 4 tablety, v případě teplokrevných o hmotnosti asi 75 kg tělesné hmotnosti, přičemž odpovídající dávka účinné látky se může aplikovat také ve formě jediné tablety, která má potom odpovídající složení.

Příklad 35

Analogickým způsobem, jako je popsán v příkladu 2, se z 11,1 g (0,05 mol) 2-chlor-3-fenylthiopyrazinu a 13,2 g (0,06 mol) 2-fenyl-3-isopropyl-5-hydroxymethyloxazolidinu získá 3-fenylthio-2-(3'-isopropylamino-2'-hydroxypropyloxy)pyrazin, teplota tání 70 až 71° (ze směsi etheru a petroletheru).

Fumarát vyrobený z této sloučeniny krystaluje z isopropylalkoholu, teplota tání 167 až 169°.

Příklad 36

Analogickým způsobem, jako je popsán v příkladu 2, se z 10,7 g (0,05 mol) 2-chlor-3-morfolinyl-5-methylpyrazinu a 15,5 g (0,05 mol) 2-fenyl-3-(1-fenyl-3-butyl)-5-hydroxymethyloxazolidinu získá 2-[3'-(1-fenyl-3-butylamino)-2'-hydroxypropyloxy]-3-morfolinyl-5-methylpyrazin a z něho působením 2,25 g fumarové kyseliny se získá fumarát krystalující ze směsi methanolu a acetonu o teplotě tání 134 až 136°.

Příklad 37

Analogickým způsobem, jako je popsán v příkladu 2, se z 8,2 g (0,05 mol) 2,3-dichlor-5-methylpyrazinu, 11 g (0,05 mol) 2-fenyl-3-isopropyl-5-hydroxymethyloxazolidinu a 3,4 g 50% suspenze hydridu sodného v parafinovém oleji získá 2-chlor-3-(3'-isopropylamino-2'-hydroxypropyloxy)-5-methylpyrazin, teplota tání 109 až 110°, z benzenu. Fumarát vyrobený z této sloučeniny působením kyseliny fumarové krystaluje ze směsi methanolu a etheru a má teplotu tání 164 až 165°.

Příklad 38

8,5 g 5-[N-hexylkarbamoyl]-2-(3'-isopropyl-2'-fenyloxazolidin-5'-yl)methoxypyrimidinu se rozpustí ve 25 ml 1N kyseliny chlorovodíkové. Roztok se zahřívá 10 minut k varu, potom se ochladí, vyloučený benzaldehyd se extrahuje etherem a k oddělené vodné fázi se přidá 13 ml 2N hydridu sodného. Báze vyloučená ve formě oleje se extrahuje ethylacetátem, extrakt se

promyje vodou, vysuší se síranem sodným, zfiltruje se a odpaří se za sníženého tlaku. Odparek se nechá vykrystalovat z petroletheru. Získá se 5-[N-hexylkarbamoyl]-2-(3-isopropylamino-2'-hydroxypropyloxy)pyrimidin ve formě krystalů (bezbarvých) o teplotě tání 114 až 115°. Hydrogenoxalát této sloučeniny krystaluje z acetonu a také při 149 až 150°.

Výchozí látka se vyrobí následujícím způsobem:

a) 9,7 g 5-[N-hexylkarbamoyl]-2,4(6)-dichlorpyrimidinu se zahřívá ve 100 ml 50% ethanolu s 20 g zinkového prachu za míchání 1 1/2 hodiny k varu. Potom se za horka reakční směs zfiltruje, zbytek na filtru se promyje ethanollem a filtrát se destilací za sníženého tlaku, pokud možno úplně zbaví ethanolu. Olej, který se vyloučí z vodného roztoku, se extrahuje ethylacetátem, extrakt se promyje vodou, vysuší se síranem sodným a odpaří se. Zbýlý olej se chromatografuje na 50 g silikagelu za použití směsi benzenu a etheru (1 : 1) jako elučního činidla. Frakce obsahující produkt se spojí. Po oddestilování rozpouštědla se získá ve formě bezbarvého oleje 5-[N-hexylkarbamoyl]-2-chlorpyrimidin, který z petroletheru skýtá krystaly o teplotě tání 101 až 102°.

b) K suspenzi 0,88 g hydridu sodného ve 20 ml dimethoxyethanu se přidá 8,2 g 2-fenyl-3-isopropyl-5-hydroxymethyloxazolidinu a směs se míchá 2 hodiny při teplotě místnosti. Potom se přikape 9,0 g 5-[N-hexylkarbamoyl]-2-chlorpyrimidinu, který je rozpuštěn ve 30 ml dimethoxyethanu. Směs se míchá 18 hodin při teplotě místnosti. Potom se odfiltruje vyloučená anorganická sůl, filtrát se odpaří ve vakuu a zbylý olej obsahuje 5-[N-hexylkarbamoyl]-2-(3'-isopropyl-2'-fenyloxazolidin-5'-yl)methoxypyrimidin.

Výchozí látka se může vyrobit následujícím způsobem:

c) K roztoku 22,6 g chloridu 2,4(6)-dichlorpyrimidin-5-karboxylové kyseliny ve 150 ml diethyletheru se nechá při -10° za míchání během 1 hodiny přikapat 20,2 g n-hexylaminu a směs se potom další hodinu míchá při 0°. Potom se vyloučená sraženina odfiltruje. Z filtrátu se po oddestilování etheru získá ve formě bezbarvého oleje 5-[N-hexylkarbamoyl]-2,4(6)-dichlorpyrimidin.

Příklad 39

9,0 g 2-dimethylamino-5-ethoxykarbonyl-4(6)-(3'-isopropyl-2'-fenyloxazolidin-5'-yl)methoxypyrimidinu se rozpustí ve 45 ml 1N kyseliny chlorovodíkové. Reakční roztok se zahřívá 10 minut k varu, ochladí se, vyloučený benzaldehyd se extrahuje etherem a

k oddělené vodné fázi se přidá 23 ml 2N hydroxidu sodného. Báze vyloučená ve formě oleje se extrahuje ethylacetátem, získaný extrakt se promyje vodou, vysuší se síranem sodným, zfiltruje se a odpaří se za sníženého tlaku. Získaný olej se rozpustí v malém množství acetonu a k tomuto roztoku se přidá roztok 2,9 g kyseliny šťavelové v acetonu. Získá se 2-dimethylamino-5-ethoxykarbonyl-4(6)-(3'-isopropylamino-2'-hydroxypropoxy)pyrimidinoxalát, který se překrystaluje ze směsi methanolu a acetonu. Teplota tání 155 až 156°.

Výchozí látka se vyrobí následujícím způsobem:

a) K suspenzi 0,53 g hydridu sodného ve 20 ml dimethoxyethanu se přidá 4,8 g 2-fenyl-3-isopropylhydroxymethyloxazolidinu a směs se míchá 2 hodiny při teplotě místnosti. Potom se přikape 5,0 g 2-dimethylamino-4-chlor-5-ethoxykarbonylpyrimidinu rozpuštěného v 30 ml dimethoxyethanu. Potom se směs míchá 18 hodin při teplotě místnosti, nakonec 1 hodinu při teplotě 80°. Potom se odfiltruje vyloučená sůl, filtrát se odpaří ve vakuu a zbylý olej obsahuje 2-dimethylamino-5-ethoxykarbonyl-4-(3'-isopropyl-2'-fenyloxazolidin-5'-yl)-methoxypyrimidin.

Výchozí látka se může vyrobit následujícím způsobem:

b) Suspenze 16 g 2-dimethylamino-4-hydroxy-5-ethoxykarbonylpyrimidinu ve 100 ml oxychloridu fosforečného se zahřívá 1/2 hodiny za míchání k varu, potom se za horka zfiltruje a filtrát se odpaří za sníženého tlaku. K olejovitému zbytku se přidá 200 g ledu. Poté se přidá 200 ml methylenchloridu a přidává se za chlazení ledem 30% roztok hydroxidu sodného tak dlouho, až se dosáhne hodnoty pH 8. Potom se odfiltrují vyloučené anorganické soli a promyjí se methylenchloridem. Organická fáze se promyje vodou, vysuší se síranem sodným a odpaří se. Získá se 2-dimethylamino-4-chlor-5-ethoxykarbonylpyrimidin ve formě nažloutlého oleje, který se může bez čištění dále používat.

Příklad 40

7,0 g 5-(2-methoxyethyl)-2-(3'-isopropyl-2'-fenyloxazolidin-5'-yl)methoxypyrimidinu se rozpustí ve 24 ml 1N kyseliny chlorovodíkové. Roztok se zahřívá 10 minut k varu, potom se ochladí, vyloučený benzaldehyd se extrahuje etherem a k oddělené vodné fázi se přidá 12 ml 2N hydroxidu sodného. Báze vyloučená ve formě oleje se extrahuje ethylacetátem, extrakt se promyje vodou, vysuší se síranem sodným, zfiltruje se a odpaří se za sníženého tlaku. Získaný olej se rozpustí v malém množství isopropylalkoholu a potom se rozpouštědlo pokud možno zcela oddestiluje. Získaný si-

rup se zředí acetonem, načež vykristaluje 5-(2-methoxyethyl)-2-(3'-isopropylamino-2'-hydroxypropoxy)pyrimidinhydrogenfumarát, teplota tání 103 až 104° po překrystalování ze směsi methanolu a acetonu.

Výchozí látka se připraví následujícím způsobem:

a) K suspenzi 0,48 g hydridu sodného v 10 ml dimethoxyethanu se přidá 4,1 g 2-fenyl-3-isopropyl-5-hydroxymethyloxazolidinu a směs se míchá 2 hodiny při teplotě místnosti a potom se přidá 3,4 g 5-(2-methoxyethyl)-2-chlorpyrimidinu, rozpuštěného v 10 ml dimethoxyethanu. Směs se míchá ještě 2 hodiny při teplotě místnosti a potom se zahřívá 3 hodiny k varu. Poté se odfiltruje vyloučená anorganická sůl, filtrát se odpaří ve vakuu a zbylý olej obsahuje 5-(2-methoxyethyl)-2-(3'-isopropyl-2'-fenyloxazolidin-5'-yl)methoxypyrimidin.

Výchozí látka se může vyrobit následujícím způsobem:

b) 6,0 g 5-(2-methylsulfonyloxyethyl)uracilu se suspenduje ve 100 ml absolutního methanolu a suspenze se zahřívá v tlakové nádobě 1 hodinu na 120 až 130°. Po ochlazení na teplotu místnosti se získané krystaly odfiltrují a promyjí se methanolem. Získá se 5-(2-methoxyethyl)uracil o teplotě tání 232 až 234°.

c) Suspenze 10,3 g 5-(2-methoxyethyl)uracilu v 50 ml oxychloridu fosforečného se zahřívá 2 hodiny k varu. Získaný roztok se zbaví destilací za sníženého tlaku nadbytečného oxychloridu fosforečného a získaný olej se vylíje na 200 g ledu. Potom se produkt extrahuje etherem, extrakt se promyje vodou a roztokem kyselého uhlíkatu sodného, vysuší se síranem sodným a odpaří se. Získaný olej se vyjme horkým hexanem, filtrací se zbaví nerozpustných nečistot a destilací za sníženého tlaku se odstraní rozpouštědlo. Získá se 5-(2-methoxyethyl)-2,4(6)-dichlorpyrimidin ve formě bezbarvého oleje, který se může dále používat bez čištění.

d) 8,7 g 5-(2-methoxyethyl)-2,4(6)-dichlorpyrimidinu se zahřívá ve 100 ml 50% ethanolu s 20 g práškového zinku za míchání 1 1/2 hodiny k varu. Potom se směs zfiltruje za horka, zbytek na filtru se promyje ethanolom a filtrát se destilací za sníženého tlaku pokud možno úplně zbaví ethanolu. Olej vyloučený z vodného roztoku se extrahuje ethylacetátem, extrakt se promyje vodou, vysuší se síranem sodným a odpaří se. Zbylý olej se chromatografuje na 50 g silikagelu (60 Merk) za použití směsi benzenu a ethylacetátu (1 : 1) jako elučního činidla. Frakce obsahující reakční produkt se spojí. Po oddestilování rozpouštědla se získá 5-(2-methoxyethyl)-2-chlorpyrimidin ve formě bezbarvého oleje, který z petroletheru poskytuje krystaly o teplotě tání 25 až 26°.

Příklad 41

4,9 g 5-methylthiomethyl-2-(3'-isopropyl-2'-fenyloxazolidin-5'-yl)methoxypyrimidinu se rozpustí ve 25 ml 1N kyseliny chlorovodíkové. Roztok se zahřívá 10 minut k varu, potom se ochladí, vyloučený benzaldehyd se extrahuje etherem a k oddělené vodné fázi se přidá 13 ml 2N hydroxidu sodného. Báze vyloučená ve formě oleje se extrahuje ethylacetátem, ethylacetátový extrakt se promyje vodou, vysuší se síranem sodným, zfiltruje se a odpaří se za sníženého tlaku. Získaný olej se rozpustí v malém množství isopropylalkoholu a k tomuto roztoku se přidá roztok 0,7 g kyseliny fumarové v 10 ml isopropylalkoholu, načež vykristaluje 5-methylthiomethyl-2-(3'-isopropylamino-2'-hydroxypropoxy)pyrimidinhydrogenfumarát. Teplota tání 142 až 143° po překrystalování z isopropylalkoholu.

Výchozí látka se připraví následujícím způsobem:

a) K suspenzi 0,33 g hydridu sodného v 10 ml dimethoxyethanu se přidá 3,1 g 2-fenyl-3-isopropyl-5-hydroxymethylloxazolidinu a směs se míchá 2 hodiny při teplotě místnosti. Potom se přidá 2,4 g 5-methylthiomethyl-2-chlorpyrimidinu, rozpouštěného v 10 ml dimethoxyethanu. Směs se míchá ještě 2 hodiny při teplotě místnosti a potom se zahřívá 3 hodiny k varu. Potom se odfiltruje vyloučená anorganická sůl, filtrát se odpaří ve vakuu a zbylý olej obsahuje 5-methylthiomethyl-2-(3'-isopropyl-2'-fenyloxazolidin-5'-yl)methoxypyrimidin.

Výchozí látka se může vyrobit následujícím postupem:

b) Do roztoku 14 g 5-hydroxymethyluracilu v 80 ml kyseliny trifluoroctové se zavádí po dobu 1 hodiny až do nasycení methylmerkaptan, přičemž se teplota udržuje na 25°. Potom se reakční směs ponechá 2 hodiny v klidu, rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku a zbytek se nechá vykristalovat z ledové kyseliny octové. Získá se 5-methylthiomethyluracil ve formě bezbarvých krystalů o teplotě tání 239 až 241°.

c) Suspenze 9,4 g 5-methylthiomethyluracilu ve 100 ml oxychloridu fosforečného se zahřívá za míchání 2 hodiny k varu, potom se směs za horka zfiltruje a filtrát se odpaří za sníženého tlaku. K olejovitému zbytku se přidá 200 g ledu, produkt se extrahuje etherem, extrakt se promyje vodou a roztokem kyselého uhličitanu sodného, vysuší se síranem sodným a odpaří se. Získá se 5-methylthiomethyl-2,4(6)-dichlorpyrimidin ve formě žlutého oleje, který se může používat bez dalšího čištění.

d) 6,6 g 5-methylthiomethyl-2,4(6)-dichlorpyrimidinu se v 60 ml 50% ethanolu zahřívá s 15 g práškového zinku za míchání 1 1/2 hodiny k varu. Potom se směs za horka filtruje, zbytek na filtru se pro-

myje ethanolem a filtrát se destilací za sníženého tlaku pokud možno zbaví zcela ethanolu. Olej, který se vyloučí z vodného roztoku, se extrahuje ethylacetátem, extrakt se promyje vodou, vysuší se síranem sodným a odpaří se. Zbylý olej se chromatografuje na 50 g silikagelu (60 Merck) za použití směsi benzenu a ethylacetátu (1 : 1) jako elučního činidla. Frakce obsahující žádaný produkt se spojí. Po oddestilování rozpouštědla se získá 5-methylthiomethyl-2-chlorpyrimidin, který skýtá z petroletheru krystaly o teplotě tání 56 až 57°.

Příklad 42

20,5 g 5-ethyl-4(6)-(3'-isopropyl-2'-fenyloxazolidin-5'-yl)methoxypyrimidin se rozpustí v 75 ml 1N kyseliny chlorovodíkové. Roztok se zahřívá 10 minut k varu, potom se ochladí, vyloučený benzaldehyd se extrahuje etherem a k oddělené vodné fázi se přidá 38 ml 2N hydroxidu sodného. Báze, která se vyloučí ve formě oleje se extrahuje ethylacetátem, extrakt se promyje vodou, vysuší se síranem sodným, zfiltruje se a filtrát se odpaří za sníženého tlaku. Získaný olej skýtá z cyklohexanu 5-ethyl-4(6)-(3'-isopropylamino-2'-hydroxypropoxy)pyrimidin ve formě bezbarvých krystalů o teplotě tání 56 až 58°. Hydrogenfumarát vyrobený z této sloučeniny v isopropylalkoholu taje při 136 až 137°.

Výchozí látka se vyrobí následujícím způsobem:

a) K suspenzi 1,5 g hydridu sodného ve 20 ml dimethoxyethanu se přidá 13,9 g 2-fenyl-3-isopropyl-5-hydroxymethylloxazolidinu a směs se míchá 2 hodiny při teplotě místnosti. Potom se při 0° přidá 9,0 g 5-ethyl-4(6)-chlorpyrimidinu, rozpouštěného v 50 ml dimethoxyethanu. Potom se reakční směs míchá 18 hodin při teplotě místnosti a pak ještě 1 hodinu při 80°. Vyloučená anorganická sůl se odfiltruje, filtrát se odpaří ve vakuu a zbylý olej obsahuje 5-ethyl-4(6)-(3'-isopropyl-2'-fenyloxazolidin-5'-yl)methoxypyrimidin.

Výchozí látka se může vyrobit následujícím způsobem:

b) K suspenzi 52 g 5-ethyl-4(6)-hydroxy-2-merkaptopyrimidinu v 600 ml vody se při 70 až 80° za míchání během 1 hodiny po částech přidá 140 g Raneyova niklu a potom se směs zahřívá 4 hodiny k varu pod zpětným chladičem. Potom se za horka vyloučený nikl odfiltruje, propláchne se horkou vodou a filtrát se za sníženého tlaku úplně odpaří. Zbylý žlutý olej krystaluje při ochlazení, přičemž se po odfiltrování a po promytí produktu na filtru acetonem a etherem získá 5-ethyl-4-hydroxypyrimidin. Teplota tání 95 až 97° (po jihnání při 87 až 88°).

c) Ke směsi 12,5 ml N,N-diethylanilinu

a 50 ml oxychloridu fosforečného se přidá 10 g 5-ethyl-4(6)-hydroxypyrimidinu a směs se zahřívá za míchání 2 hodiny na 100 až 110°. Potom se nadbytečný oxychlorid fosforečný odstraní destilací za sníženého tlaku a zbytek se vylíje na 100 g ledu. Produkt se extrahuje etherem, etherický extrakt se promyje vodou a roztokem kyselého uhličitanu sodného, vysuší se síranem sodným a odpaří se. Zbylý olej skýtá po destilaci ve vakuu 5-ethyl-4-chlorpyrimidin, teplota varu 95 až 98°/3,333 Pa ve formě bezbarvého oleje.

Příklad 43

33 g surového 2-(3'-terc.butyl-2'-fenyloxazolidin-5'-yl)methoxy-5-kyanpyridinu se míchá se 100 ml 2N kyseliny chlorovodíkové 3 až 4 hodiny při teplotě 20 až 30°. Reakční směs se promyje 100 ml etheru, vodná fáze se zalkalizuje koncentrovaným roztokem hydroxidu sodného a vyloučený olej se dvakrát extrahuje vždy 100 ml ethylacetátu. Po promytí nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušení síranem hořečnatým a odpařením ethylacetátu se získá surový 2-(3'-terc.butylamino-2'-hydroxypropoxy)-5-kyanpyridin, který po překrystalování z malého množství ethylacetátu taje při 132 až 134°. Tvoří neutrální fumarát o teplotě tání 220 až 221°.

Výchozí látka se může vyrobit následujícím způsobem:

K roztoku 33,2 g 3-terc.butyl-5-hydroxymethyl-2-fenyloxazolidinu ve 200 ml 1,2-dimethoxymethanu se při teplotě 20 až 30° za míchání přidá 4,5 g 55% disperze hydridu sodného a potom se směs míchá 2 hodiny při teplotě 40°. K získané suspenzi se přidá 13,0 g 2-chlor-5-kyanpyridinu a reakční směs se potom vaří 12 až 14 hodin za míchání pod zpětným chladičem. Potom se reakční směs odpaří a zbytek se rozdělí mezi 200 ml etheru a 100 ml vody. Etherická fáze se oddělí, promyje se 50 ml vody, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří se, čímž se ve formě oleje získá surový 2-(3'-terc.butyl-2'-fenyloxazolidin-5'-yl)methoxy-5-kyanpyridin.

Příklad 44

Analogickým způsobem, jako je popsán v příkladu 10, se z 5-hydroxy-4(6)-(3'-isopropyl-2'-fenyloxazolidin-5'-yl)methoxypyrimidinu získá 5-hydroxy-4(6)-(3'-isopropylamino-2'-hydroxypropoxy)pyrimidin, jehož kyselý štavelan taje po překrystalování ze směsi methanolu a acetonu při 165 až 166° (za rozkladu).

Příklad 45

Analogickým postupem, jako je popsán v příkladu 2, se z 2-chlorpyrazinu a 2-fenyl-3-isopropyl-5-hydroxymethyloxazolidi-

nu a následující hydrolýzou 2-(3'-isopropyl-2'-fenyloxazolidin-5'-yl)methoxypyrazinu, který byl získán jako meziprodukt, získá 2-(3'-isopropylamino-2'-hydroxypropoxy)pyrazin, jehož fumarát taje po překrystalování z isopropylalkoholu při 136 až 137°.

Příklad 46

Analogickým způsobem, jako je popsán v příkladu 4, se získají následující sloučeniny:

a) Z 3-isopropyl-5-hydroxymethyl-2-fenyloxazolidinu a 2-chlor-5-(2'-methoxykarbonylaminoethyl)pyridinu a následující hydrolýzou 2-(3'-isopropyl-2'-fenyloxazolidin-5'-yl)methoxy-5-methoxykarbonylaminoethylpyridinu, který byl získán jako meziprodukt, se získá 2-(3'-isopropylamino-2'-hydroxypropoxy)-5-(2'-methoxykarbonylaminoethyl)pyridin, který po překrystalování z malého množství butanonu taje při 97 až 99°.

b) Z 2-chlor-5-(2'-n-butoxykarbonylaminoethyl)pyridinu a 3-isopropyl-5-hydroxymethyl-2-fenyloxazolidinu a následující hydrolýzou 2-(3'-isopropyl-2'-fenyloxazolidin-5'-yl)methoxy-5-(2'-n-butoxykarbonylaminoethyl)pyridinu, který byl získán jako meziprodukt, se získá 2-(3'-isopropylamino-2'-hydroxypropoxy)-5-(2'-n-butoxykarbonylaminoethyl)pyridin, který po překrystalování z butanonu taje při 93 až 95°. Neutrální fumarát taje při 145 až 147°.

c) Z 3-isopropyl-5-hydroxymethyl-2-fenyloxazolidinu a 2,3-dichlor-5-(2'-methoxykarbonylaminoethyl)pyridinu a následující hydrolýzou 2-(3'-isopropyl-2'-fenyloxazolidin-5'-yl)methoxy-3-chlor-5-(2'-methoxykarbonylaminoethyl)pyridinu, který byl získán jako meziprodukt, se získá 2-(3'-isopropylamino-2'-hydroxypropoxy)-3-chlor-5-(2'-methoxykarbonylaminoethyl)pyridin, který po překrystalování z etheru taje při 99 až 101°; neutrální fumarát taje po překrystalování z ethanolu při 179 až 180°.

d) Z 3-isopropyl-5-hydroxymethyl-2-fenyloxazolidinu a 2,3-dichlor-5-(2'-ethoxykarbonylaminoethyl)pyridinu a následující hydrolýzou jakožto meziproduktu získaného 2-(3'-isopropyl-2'-fenyloxazolidin-5'-yl)methoxy-3-chlor-5-(2'-ethoxykarbonylaminoethyl)pyridinu se získá 2-(3'-isopropylamino-2'-hydroxypropoxy)-3-chlor-5-(2'-ethoxykarbonylaminoethyl)pyridin, který taje při 120 až 122°; neutrální fumarát taje po překrystalování ze směsi ethanolu a acetonu při 149 až 151°.

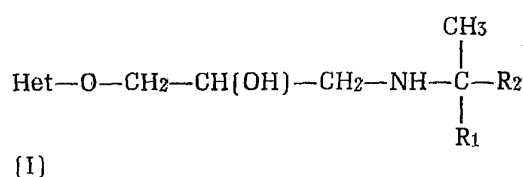
e) Z 3-isopropyl-5-hydroxymethyl-2-fenyloxazolidinu a 2-chlor-5-methoxykarbonylaminoethylpyridinu a následující hydrolýzou, jakožto meziproduktu získaného 2-(3'-

-isopropyl-2'-fenyloxazolidin-5'-yl)methoxy-5-methoxykarbonylaminoethylpyridinu se získá 2-(3'-isopropylamino-2'-hydroxypropoxy)-5-methoxykarbonylaminoethylpyridin, který po překrystalování z etheru taje při 96 až 97°. Neutrální fumarát taje při 138 až 140°.

f) Z 3-isopropyl-5-hydroxymethyl-2-fenyloxazolidinu a 2-chlor-5-n-butoxykarbonyl-

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby nových heterocyklyoxyhydroxyaminopropanů obecného vzorce I,

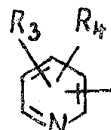


v němž znamená

R₁ vodík nebo methylovou skupinu,

R₂ nižší alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku nebo popřípadě nižšími alkylovými skupinami nebo nižšími alkoxykupinami vždy s 1 až 7 atomy uhlíku, trifluormethylovou skupinou nebo halogenem substituovanou fenylní (nižší) alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku v nižším alkylovém zbytku, a

Het pyridylový zbytek vzorce



nebo jeho N-oxidy, přičemž

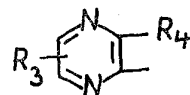
R₃ znamená halogen, kyanoskupinu, nitroskupinu, nižší alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku, nižší alkoxykupinu s 1 až 7 atomy uhlíku, popřípadě halogenem, trifluormethylovou skupinou, nižší alkylovou skupinou s 1 až 7 atomy uhlíku, nižší alkenylovou skupinou s 2 až 7 atomy uhlíku, nižší alkoxy-methylovou skupinou s 2 až 8 atomy uhlíku, nižší alkoxykupinou s 1 až 7 atomy uhlíku nebo nižší alkenyloxyskupinou s 2 až 7 atomy uhlíku substituovanou fenylovou skupinou, nižší alkylaminokarbamoylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku v nižší alkylové části, nižší alkoxykarbonylamino(nižší)alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku vždy v nižší alkoxylové a nižší alkylové části,

R₄ znamená vodík, nižší alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku, hydroxy(nižší)alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku, nižší alkylkarbamoylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku v nižší alkylové části nebo

aminomethylpyridinu a následující hydrolyzou, jakožto meziproductu získaného 2-(3'-isopropyl-2'-fenyloxazolidin-5'-yl)methoxy-5-n-butoxykarbonylaminoethylpyridinu se získá 2-(3'-isopropylamino-2'-hydroxypropoxy)-5-n-butoxykarbonylaminoethylpyridin, který po překrystalování ze směsi dichlormethanu a etheru taje při 85 až 87° (johne od 79°).

nižší alkoxykarbonylamino(nižší)alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku vždy v nižší alkoxylové a nižší alkylové části, nebo

Het znamená pyrazinylovou skupinu vzorce

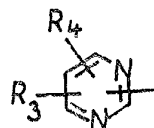


kde

R₃ znamená vodík nebo nižší alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku,

R₄ znamená vodík, halogen, nižší alkenyloxyskupinu se 2 až 7 atomy uhlíku, nižší alkoxy(nižší)alkoxykupinu s 1 až 7 atomy uhlíku v každé nižší alkoxylové části, nižší alkylthioskupinu s 1 až 7 atomy uhlíku, popřípadě halogenem, trifluormethylovou skupinou, nižší alkylovou skupinou nebo nižší alkoxykupinou vždy s 1 až 7 atomy uhlíku v nižších zbytcích substituovanou fenylothioskupinu nebo morfolinoskupinu, nebo

Het znamená pyrimidinylovou skupinu vzorce



kde

R₃ znamená vodík, nižší alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku, hydroxyskupinu, nižší alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku v nižším alkoxyly, nižší alkenyloxyskupinu se 2 až 7 atomy uhlíku, nižší alkylkarbamoylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku v nižší alkylové části, nižší alkoxy(nižší)alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku v nižší alkoxylové a nižší alkylové části nebo nižší alkythio(nižší)alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku v každé z nižších alkylových částí,

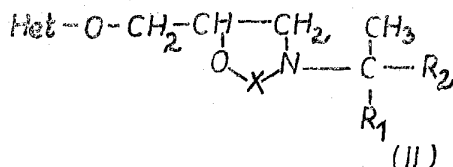
R₄ znamená vodík nebo di(nižší)alkylaminoskupinu s 1 až 7 atomy uhlíku v každé z nižších alkylových částí, nebo

Het znamená pyridazinylovou skupinu vzorce



kde

R₃ znamená vodík, halogen, nižší alkoxy skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku nebo morfolinoskupinu, jakož i jejich solí, vyznačující se tím, že se hydrolyzuje sloučenina obecného vzorce II,

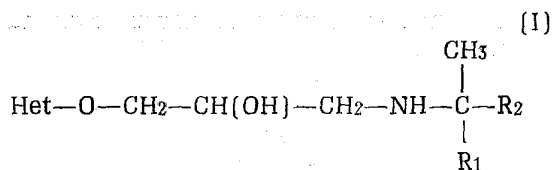


v němž

R₁, R₂, Het a odpovídající symbol R₃ a R₄ mají shora uvedený význam,

X znamená popřípadě nižší alkylovou skupinou s 1 až 7 atomy uhlíku nebo fenylovou skupinou substituovanou methylenovou skupinou, dále znamená karbonylovou skupinu nebo thiokarbonylovou skupinu, nebo sůl takové sloučeniny, načež se získaná sloučenina vzorce I, popřípadě její sůl převede na terapeuticky použitelnou adiční sůl s kyselinou nebo se získaná směs isomerů rozdělí na čisté isomery nebo se získaný racemát rozdělí na optické antipody.

2. Způsob podle bodu 1 k výrobě nových heterocyklyloxyhydroxyaminopropanů obecného vzorce I,



v němž znamená

R₁ vodík nebo methylovou skupinu, R₂ nižší alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku nebo popřípadě nižšími alkylovými skupinami nebo nižšími alkoxy skupinami vždy s 1 až 7 atomy uhlíku, trifluormethylovou skupinou nebo halogenem substituovanou fenylní (nižší) alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku v nižší alkylové zbytku, a

Het pyridylový zbytek vzorce

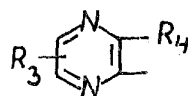


nebo jeho N-oxidy, přičemž

R₃ znamená halogen, kyanoskupinu, nitro skupinu, nižší alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku, nižší alkoxy skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku, popřípadě halogenem, trifluormethylovou skupinou, nižší alkylovou skupinou s 1 až 7 atomy uhlíku, nižší alkenylovou skupinou s 2 až 7 atomy uhlíku, nižší alkoxy methylovou skupinou s 2 až 8 atomy uhlíku, nižší alkoxy skupinou s 1 až 7 atomy uhlíku nebo nižší alkenyloxy skupinou s 2 až 7 atomy uhlíku v nižších zbytcích substituovanou fenylovou skupinu, nižší alkylaminokarbamoylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku v nižší alkylové části, nižší alkoxykarbonylamino (nižší) alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku vždy v nižší alkoxylové a nižší alkylové části,

R₄ znamená vodík, nižší alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku, hydroxy (nižší) alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku, nižší alkylkarbamoylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku v nižší alkylové části nebo nižší alkoxykarbonylamino (nižší) alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku vždy v nižší alkoxylové a nižší alkylové části, nebo

Het znamená pyrazinylovou skupinu vzorce



kde

R₃ znamená vodík nebo nižší alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku,

R₄ znamená vodík, halogen, nižší alkenyloxy skupinu s 2 až 7 atomy uhlíku, nižší alkoxy (nižší) alkoxy skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku v každé nižší alkoxylové části, nižší alkylthioskupinu s 1 až 7 atomy uhlíku, nebo morfolinoskupinu, nebo

Het znamená pyrimidinylovou skupinu vzorce



kde

R₃ znamená vodík, nižší alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku, hydroxy skupinu, nižší alkenyloxy skupinu s 2 až 7 atomy uhlíku, nižší alkoxy (nižší) alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku v nižší alkoxylové a nižší alkylové části,

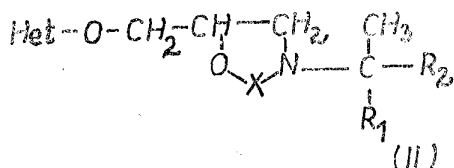
R₄ znamená vodík nebo di (nižší) alkylaminoskupinu s 1 až 7 atomy uhlíku v každé z nižších alkylových částí, nebo

Het znamená pyridazinylovou skupinu vzorce



kde

R₃ znamená vodík, halogen, nižší alkoxy skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku nebo morfolinoskupinu, jakož i jejich solí, vyznačující se tím, že se hydrolyzuje sloučenina obecného vzorce II,



v němž

R₁, R₂, Het a odpovídající symboly R₃ a R₄ mají shora uvedený význam,

X znamená popřípadě nižší alkylovou skupinou s 1 až 7 atomy uhlíku nebo fenylovou skupinou substituovanou methylenovou skupinou, dále znamená karbonylovou skupinu nebo thiokarbonylovou skupinu, nebo sůl takové sloučeniny, načež se získaná sloučenina vzorce I, popřípadě její sůl převede na terapeuticky použitelnou adiční sůl s kyselinou nebo se získaná směs isomerů rozdělí na čisté isomery nebo se získaný racemát rozdělí na optické antipody.

3. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se hydrolyza provádí v přítomnosti kyselých činidel.

4. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se hydrolyza provádí v přítomnosti bazických činidel.

5. Způsob podle bodů 1 a 3, vyznačující se tím, že se hydrolyza provádí v přítomnosti vodných minerálních kyselin.

6. Způsob podle bodů 1 a 3, vyznačující se tím, že se hydrolyza provádí v přítomnosti hydroxidů alkalických kovů.

7. Způsob podle bodu 2, vyznačující se tím, že se hydrolyza provádí v přítomnosti kyselých činidel.

8. Způsob podle bodu 2, vyznačující se tím, že se hydrolyza provádí v přítomnosti bazických činidel.

9. Způsob podle bodů 2 a 7, vyznačující se tím, že se hydrolyza provádí v přítomnosti vodných minerálních kyselin.

10. Způsob podle bodů 2 a 7, vyznačující se tím, že se hydrolyza provádí v přítomnosti hydroxidů alkalických kovů.

11. Způsob podle bodu 2 k výrobě 2-(3'-isopropylamino-2'-hydroxypropoxy)-3-chlorpyridinu, jakož i jeho solí, vyznačující se tím, že se 2-(3'-isopropyl-2'-fenyloxazolidin-5'-yl)methoxy-3-chlorpyridin hydrolyzuje 4N roztokem chlorovodíkové kyseliny a získaná sloučenina se popřípadě převede na terapeuticky použitelnou adiční sůl s kyselinou.

12. Způsob podle bodu 2 k výrobě 2-(3'-isopropylamino-2'-hydroxypropoxy)-3-ethoxypyridinu, jakož i jeho solí, vyznačující se tím, že se 2-(3'-isopropyl-2'-fenyloxazolidin-5'-yl)methoxy-3-ethoxypyridin hydrolyzuje 4N roztokem chlorovodíkové kyseliny a získaná sloučenina se popřípadě převede na terapeuticky použitelnou adiční sůl s kyselinou.

13. Způsob podle bodu 2 k výrobě 2-(3'-terc.butylamino-2'-hydroxypropoxy)-3-ethoxypyridinu, jakož i jeho solí, vyznačující se tím, že se 2-(3'-terc.butyl-2'-fenyloxazolidin-5'-yl)methoxy-3-ethoxypyridin hydrolyzuje 4N roztokem chlorovodíkové kyseliny a získaná sloučenina se popřípadě převede na terapeuticky použitelnou adiční sůl s kyselinou.

14. Způsob podle bodu 2 k výrobě 1-terc.butylamino-3-(3-kyanpyridin-2-yloxy)-2-propanolu, jakož i jeho solí, vyznačující se tím, že se 3-terc.butyl-5-(3-kyanpyridin-2-yloxymethyl)-2-fenyloxazolidin hydrolyzuje 2N roztokem chlorovodíkové kyseliny a získaná sloučenina se popřípadě převede na terapeuticky použitelnou adiční sůl s kyselinou.

15. Způsob podle bodu 2 k výrobě 2-(3'-isopropylamino-2'-hydroxypropoxy)pyrazinu, jakož i jeho solí, vyznačující se tím, že se 2-(3'-isopropyl-2'-fenyloxazolidin-5'-yl)methoxypyrazin hydrolyzuje 1N roztokem kyseliny sírové a získaná sloučenina se popřípadě převede na terapeuticky použitelnou adiční sůl s kyselinou.

16. Způsob podle bodu 2 k výrobě 2-(3'-isopropylamino-2'-hydroxypropoxy)pyrimidinu, jakož i jeho solí, vyznačující se tím, že se 2-(3'-isopropyl-2'-fenyloxazolidin-5'-yl)methoxypyrimidin hydrolyzuje 1N roztokem kyseliny sírové a získaná sloučenina se popřípadě převede na terapeuticky použitelnou adiční sůl s kyselinou.

17. Způsob podle bodu 2 k výrobě 2-(3'-isopropylamino-2'-hydroxypropoxy)-5-(2'-methoxykarbonylaminoethyl)pyridinu, jakož i jeho solí, vyznačující se tím, že se 2-(3'-isopropyl-2'-fenyloxazolidin-5'-yl)methoxy-5-(2'-methoxykarbonylaminoethyl)pyridin hydrolyzuje působením 2N roztoku kyseliny chlorovodíkové a získaná sloučenina se popřípadě převede na terapeuticky použitelnou adiční sůl s kyselinou.

18. Způsob podle bodu 2 k výrobě 2-(3'-isopropylamino-2'-hydroxypropoxy)-3-chlor-5-(2'-ethoxykarbonylaminoethyl)pyridinu, jakož i jeho solí, vyznačující se tím, že se 2-(3'-isopropyl-2'-fenyloxazolidin-5'-yl)methoxy-3-chlor-5-(2'-ethoxykarbonyl-

aminoethyl)pyridin hydrolyzuje působením 2N roztoku kyseliny chlorovodíkové a získaná sloučenina se popřípadě převede na terapeuticky použitelnou adiční sůl s kyselinou.