



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

244661

(11) (83)

(51) Int. Cl.⁴

C 07 C 93/14

- (22) Přihlášeno 16 06 81
(21) PV 4492-81
(32) (31)(33) Právo přednosti od 23 06 80
(P 30 23 369.3) Německá spolková republika
(40) Zveřejněno 17 09 85
(45) Vydáno 15 04 88

- (72) Autor vynálezu WIEDEMANN FRITZ dr., WEINHEIM-LÜTZELSACHSEN, KAMPE WOLFGANG dr.,
HEDDESHEIM, DIETMANN KARL prof. dr., MANNHEIM, SPONER GISEBERT dr.,
(73) Majitel patentu LAUDENBACH (NSR)
BOEHRINGER MANNHEIM GmbH, MANNHEIM (NSR)

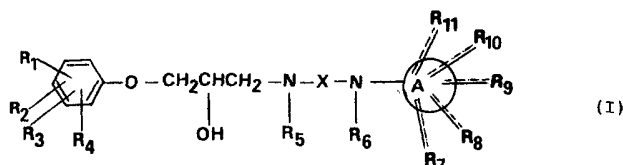
(54) Způsob výroby aryloxypropanolaminů

1

Vynález se týká aryloxypropanolaminů níže uvedeného obecného vzorce I, způsobu jejich výroby a léčiv k léčbě a profylaxi srdečních chorob a chorob oběhového systému, obsahujících shora uvedené sloučeniny jako účinné látky.

Na rozdíl od podobných sloučenin, jaké jsou chráněny v DOS š. 28 19 629 a 28 44 497, je možno při použití sloučenin obecného vzorce I docílit překvapivého zlepšení účinnosti.

Vynález popisuje nové aryloxypropanolaminy obecného vzorce I



ve kterém

každý ze symbolů R_1 , R_2 , R_3 a R_4 , které mohou být stejné nebo rozdílné, znamená atom vodíku, kyanoskupinu, atom halogenu, hydroxylovou skupinu, alkoxykupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, nebo fenylalkoxykupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části,

každý ze symbolů R_5 a R_6 , které mohou být stejné nebo rozdílné, znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,

X představuje přímý nebo rozvětvený alkylenový řetězec se 2 až 6 atomy uhlíku,

A znamená mono-, bi- nebo tricyklický heteroaromatický zbytek odvozený od thiofenu, isoxazolu, pyrazolu, pyridinu, pyrimidinu, pyridazinu, indolu, benzoxazolu, benz-

thiadiazolu, benzimidazolu, indazolu, benztriazolu, chinolinu, isochinolinu, chinazolinu, chinoxalinu, akridinu, triazolu, pyrazolo[3,4-b]pyridinu, pyrazolo[3,4-d]pyrimidinu a purinu nebo od sloučeniny vzniklé kombinací těchto látek, jakož i odpovídající hydroheteroaromatický zbytek odvozený od těchto sloučenin, přičemž tento zbytek může být napojen na řetězec



prostřednictvím uhlíkového atomu v kruhu nebo také dusíkového atomu v kruhu příslušného heterocyklu, nebo v případě, že alespoň jeden ze symbolů R_1 , R_2 , R_3 a R_4 nepředstavuje atom vodíku, znamená A rovněž fenylový zbytek, a

každý ze symbolů R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} a R_{11} , které mohou být stejné nebo rozdílné, představuje jednovazný nebo dvojevazný substituent vybraný ze skupiny zahrnující atom vodíku, atomy halogenů, aminoskupinu, alkylaminoskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, alkokyskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, kyanoskupinu, hydroxymethylovou skupinu, alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, fenylovou skupinu, kyslík a síru, jakož i jejich farmakologicky snášitelné soli.

Protože sloučeniny obecného vzorce I obsahují asymetrické atomy uhlíku, spadají do rozsahu vynálezu rovněž příslušné opticky aktivní formy a racemické směsi těchto sloučenin.

Hydroheteroaromatickými zbytky ve významu symbolu A ve smyslu tohoto vynálezu jsou partiálně hydrogenované deriváty bi- a tricyklických heterocyklů, například indolin, ne však úplně hydrogenované monocyklické heterocykly, jako piperidin.

Přerušované čáry mezi symboly R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} a R_{11} na jedné straně a kruhem A na straně druhé znamenají vždy druhou vazbu v případě, že R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} nebo R_{11} představuje dvojevazný substituent jako kyslík nebo síru.

Alkylovými skupinami ve významu symbolů R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} a R_{11} nebo alkylovými částmi alkokyskupin, fenyalkoxyskupin a alkylaminoskupin, se míní přímé nebo rozvětvené alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, výhodně s 1 až 4 atomy uhlíku, jako například skupina methylová, ethylová, propylová, isopropylová, butylová, isobutylová, sek.butylová, terc.butylová, n-pentylová nebo n-hexylová. Zvláště výhodné jsou skupiny methylová, ethylová, propylová, isopropylová a butylová.

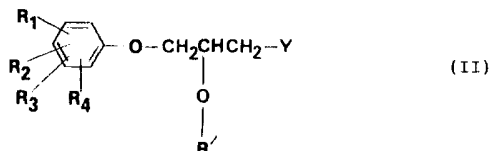
Halogeny se ve smyslu tohoto vynálezu míní fluor, chlor, brom a jod, zejména fluor, chlor a brom.

Alkylenovými řetězci ve významu symbolu X se míní přímé nebo rozvětvené řetězce se 2 až 6 atomy uhlíku, s výhodou se 2 až 4 atomy uhlíku. Zvláště výhodné jsou v daném ohledu ethylenová a propylenová skupina.

Pro odborníka je pochopitelné, že v případech, kdy zbytek A představuje seskupení, které nemůže být substituováno více než 3 nebo 4 zbytky R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} a R_{11} , musí jeden nebo dva ze substituentů R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} a R_{11} odpadnout.

Předmětem vynálezu je způsob výroby sloučenin shora uvedeného obecného vzorce I.

Tyto sloučeniny se připravují tak, že se o sobě známým způsobem sloučenina obecného vzorce II



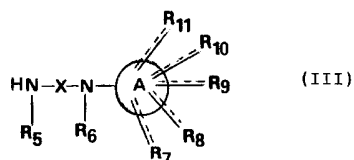
ve kterém

R_1 , R_2 , R_3 a R_4 mají shora uvedený význam,

R' představuje atom vodíku nebo chránicí skupinu a

Y znamená reaktivní skupinu, nebo

R' a Y společně znamenají valenční čáru, nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce III



ve kterém

R_5 , X , R_6 , A , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} a R_{11} mají shora uvedený význam, a popřípadě přítomné chránicí skupiny s odštěpí hydrolýzou nebo hydrogenolýzou, načež se popřípadě získané sloučeniny obecného vzorce I o sobě známým způsobem převedou na jiné sloučeniny obecného vzorce I, nebo/a se

racemická směs sloučenin obecného vzorce I popřípadě o sobě známým způsobem rozštěpí na opticky aktivní formy, nebo/a se

výsledný aryloxypropanolamin popřípadě reakcí s anorganickou nebo organickou kyselinou převede na farmakologicky nezávadnou sůl.

Reaktivními zbytky Y ve sloučeninách obecného vzorce II jsou zejména zbytky kyselin, například halogenovodíkových kyselin a sulfonových kyselin. Zvláště výhodné jsou chloridové, bromidové, mesyloxylové a tosyloxylové zbytky.

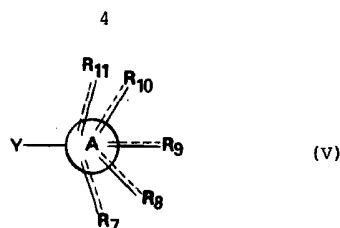
Reakci podle vynálezu je možno uskutečnit popřípadě za použití inertního rozpouštědla při teplotě místnosti nebo za mírného zahřevu, přičemž se s výhodou používá aminokomponenta obecného vzorce III v nadbytku.

Jako chránicí skupiny je možno používat acylové skupiny, s výhodou skupinu acetylovou a benzoylovou, ale také tetrahydropyranylovou a benzylovou chránicí skupinu. Odstraňování těchto chránicích skupin se provádí způsobem známým z literatury, a to hydrolýzou nebo hydrogenolýzou.

Halogenhydriny, popřípadě 2,3-epoxypropoxyderiváty odpovídající obecnému vzorci II, je možno vyrábět známým způsobem reakcí příslušného fenolu s reaktivní C_3 -komponentou v přítomnosti báze ve vodném nebo aprotickém prostředí, například reakcí fenolu s epichlorhydrinem nebo epibromhydrinem ve vodném louhu sodném nebo v dimethylformamidu či dimethylsulfoxidu v přítomnosti natriumhydridu.

N-aryl- a N-heteroaryl-alkylendiaminy odpovídající obecnému vzorci III je možno připravit aminoalkylací, například reakcí anilinu nebo aminoheterocyklu s ftalimidoalkylhalogenidem v přítomnosti báze, načež se sloučeniny obecného vzorce III získají o sobě známým způsobem hydrazinolýzou.

V případě, že symbol A v obecném vzorci III představuje heterocyklus, je možno rovněž reaktivní sloučeninu obecného vzorce V



ve kterém

A, R₇, R₈, R₉, R₁₀ a R₁₁ mají shora uvedený význam a

Y představuje reaktivní skupinu, podrobit reakci s alkylendiaminem, například podrobit reakci halogen- nebo methylmerkaptopyrimidin s alkylendiaminem, který se zpravidla nasazuje k reakci v nadbytku.

Sloučeniny obecného vzorce III, ve kterém A znamená indazolylový zbytek, je možno získat rovněž Bucherer-Lepetitovou reakcí, například varem 4-hydroxy- nebo 4-aminoindazolu s nadbytkem alkylendiaminsulfitu ve vodě.

Nové sloučeniny obecného vzorce III, ve kterém A znamená mono-, bi- nebo tricyklický heteroaromatický nebo hydroheteroaromatický zbytek, představují cenné meziprodukty pro přípravu látek působících na srdce a krevní oběh, například sloučenin obecného vzorce I.

Vynález proto zahrnuje i zde používané nové N-heteroaryl-alkylendiaminy obecného vzorce III, jakož i výše popsany způsob jejich výroby.

K převádění sloučenin obecného vzorce I na farmakologicky nezávadné soli se tyto sloučeniny, s výhodou v organickém rozpouštědle, podrobí reakci s ekvivalentním množstvím anorganické nebo organické kyseliny, například kyseliny chlorovodíkové, kyseliny bromovodíkové, kyseliny fosforečné, kyseliny sírové, kyseliny octové, kyseliny citronové, kyseliny maleinové nebo kyseliny benzoové.

Racemické směsi sloučenin obecného vzorce I je možno o sobě známým způsobem štěpit přes diastereomerní soli na individuální opticky aktivní formy. K štěpení racemátů je možno používat například kyselinu vinnou, kyselinu jablečnou, kyselinu kafrovou nebo kafrsulfonovou.

Sloučeniny obecného vzorce I a jejich farmakologicky snášitelné soli vykazují cenné účinky na srdce a oběhový systém, zejména kardiotonické nebo/a beta-blokující účinky. Popisované látky se proto hodí k léčbě a profylaxi chorob srdce a oběhového systému.

V následující části je popsáno provedení a výsledky testu účinnosti sloučenin podle vynálezu v porovnání se známými srovnávacími látkami.

Test se provádí na nečistokrevných psech obojího pohlaví, jimž byl za aseptických podmínek zaveden katetr do arteria a vena femoralis a myokardem do levé komory. Nejdříve za 10 dnů po této operaci, kdy zvířata jsou opět v klinicky zdravém stavu, se začne s pokusem.

Během pokusu, při němž se zvířata udržují v bdělém stavu, se průběžně snímá arteriální krevní tlak prostřednictvím katetru a elektromechanického převaděče tlaku. Kromě toho se pomocí manometru, který byl zaveden do ventrikulárního katetru a posunut do srdce, průběžně měří tlak v levé komoře a z něho se určí derivace podle času dp/dt_{max} . Srdceční frekvence (f_{cor}) se zjistí spočtením srdečních tepů při rychlém posunu papíru v určitých časových úsecích.

Testované látky se podávají infusí v dávce 0,25 $\mu g/kg/min$ po dobu 60 minut, načež následuje třicetiminutové sledování. V případě některých látek se dávky zdesetinásobí nebo se injikují déle v logaritmickém stupňování, aby se docílilo co největšího odstupů dávek.

Z logaritmu dávky podané v určitém čase a účinku na $dp/dt_{\max}$, popřípadě frekvenci (f_{cor}) se vypočte lineární regrese. Z ní pak lze vypočítat dávky $DE_{+30\%}$ a $DE_{+50\%}$ ($\mu\text{g/kg}$), které zvyšují výchozí hodnoty $dp/dt_{\max}$, popřípadě f_{cor} o 30 %, popřípadě o 50 % (příklad viz v tabulce 1).

Výsledky dosažené při aplikaci srovnávacích látek a sloučenin podle vynálezu jsou shrnuty v tabulce 2. Z těchto výsledků vyplývá, že srovnávací látka A, tj. 1-fenoxy-3-[2-(2,6-dimethylfenylamino)ethylamino]propan-2-ol (příklad 7 DOS č. 28 44 497) má sice dobrý kardi-tonický účinek (vzestup $dp/dt_{\max}$), ve stejné dávce však rovněž zvyšuje frekvenci, což je v zásadě nežádoucí jev, protože v takovémto případě je srdce silně zatěžováno.

Jako míra účinnosti testovaných látek se nejdříve hledá dávka, která zvyšuje sílu srdeč-ního stahu ($dp/dt_{\max}$) a srdeční frekvenci (f_{cor}) o 30, resp. 50 %. Pokud se vydělí hodnoty $ED_{+30\%} f_{\text{cor}}$ hodnotami $ED_{+30\%} dp/dt$, jsou zvlášť cenné ty látky, které mají tento podíl vy-soký, protože u těchto látek v určité dávce je zvýšení síly srdečního stahu větší než zvýše-ní srdeční frekvence.

Čím je tedy shora uvedený podíl vyšší, tím lepší je příslušná sloučenina. Naproti tomu však obecně nelze pokládat nízké dávky za kritérium zvlášť příznivého účinku - záleží totiž na poměru účinku na srdeční frekvenci ke kontraktilitě.

Srovnávací látka B, tj. 1-fenoxy-3-[2-(1,3-dimethylpyrimidin-2,4-dion-6-ylamino)ethyl-amino]propan-2-ol (příklad 1 z DOS č. 28 19 629) nevykazuje žádný kardi-tonický účinek.

T a b u l k a 1

test kardiotonického účinku na bdících psech											
$\bar{p}_a$	= střední arteriální krevní tlak (mm Hg)										
f_{cor}	= srdeční frekvence (tepy/min)										
dp/dt	= rychlost vzestupu tlaku v levé komoře (mm Hg/s)										
$DE_{+30\%}$, popř. $DE_{+50\%}$	= dávka způsobující zvýšení výchozích hodnot o 30 % resp. 50 % ($\mu g/kg$)										
sloučenina	měřená veličina	výchozí hodnota	počet minut od začátku infuse						$DE_{+30\%}$	$DE_{+50\%}$	regresní rovnice
			dávka	testované	látky						
			5	10	15	30	45	60			
			1,25	2,5	3,75	7,5	11,25	15,0			
A ^{x)}	$\bar{p}_a$	96	97	99	98	98	105	105			
	f_{cor}	92	93	115	108	123	141	149	4,5	10,9	$y=53 \log x + 95,5$
	dp/dt	2,15	2,05	2,48	2,60	2,90	3,68	3,48	4,4	8,8	$y=67 \log x + 86,5$
I	$\bar{p}_a$	98	97	106	100	105	106	102			
	f_{cor}	55	57	77	63	65	85	103	3,81	8,55	$y=57 \log x + 96,9$
	dp/dt	2,30	3,20	3,30	3,40	3,80	4,40	4,80	1,55	2,74	$y=81 \log x + 114,4$

Legenda:

^{x)} 1-fenoxy-3-[2-(2,6-dimethylfenylamino)ethylamino]propan-2-ol (příklad 7 z DOS č. 28 44 497)

V následující tabulce 2 jsou uvedeny hodnoty pro další sloučeniny, získané analogickým způsobem jako hodnoty v tabulce 1.

T a b u l k a 2

sloučenina	DE ₊₃₀ % (μg/kg)		$\frac{f_{cor}}{dp/dt}$	DE ₊₅₀ % (μg/kg)		$\frac{f_{cor}}{dp/dt}$
	dp/dt	f _{cor}		dp/dt	f _{cor}	
A ^{x)}	4,4	4,5	1,0	8,8	10,9	1,2
B ^{xx)}	>150	>150	-	>150	>150	-
I	1,55	3,81	2,46	2,74	8,55	3,15
II	22,6	>150	>6,6	47,1	>150	>3,2
III	45,4	311	6,9	155	669	4,3
IV	21,2	70,8	3,3	85,1	742	8,7
V	9,7	18,7	1,9	36,8	75,5	2,1
VI	236	2 734	11,6	589	8 979	15,2
VII	72,7	160	2,20	110	348	3,16
VIII	27,7	82,8	2,99	39,0	135	3,46

Legenda:

^{x)} 1-fenoxy-3-[2-(2,6-dimethylfenylamino)ethylamino]propan-2-ol (příklad 7 z DOS č. 28 44 497)

^{xx)} 1-fenoxy-3-[2-(1,3-dimethylpyrimidin-2,4-dion-6-ylamino)ethylamino]propan-2-ol (příklad 1 z DOS č. 28 19 629).

Ve shora uvedených tabulkách 1 a 2 se sloučeniny podle vynálezu označují římskými čísly s následujícími významy:

- I = 1-(4-hydroxyfenoxy)-3-[2-(1,3,5-trimethylpyrimidin-2,4-dion-6-ylamino)ethylamino]-propan-2-ol
 II = 1-fenoxy-3-[3-(1,3,5-trimethylpyrimidin-2,4-dion-6-ylamino)propylamino]propan-2-ol
 III = 1-(4-fluorofenoxy)-3-[2-(1,3,5-trimethylpyrimidin-2,4-dion-6-ylamino)ethylamino]-propan-2-ol
 IV = 1-fenoxy-3-[2-(5-methylindazol-4-ylamino)ethylamino]propan-2-ol-benzoát
 V = 1-fenoxy-3-[2-(1,2,3,4-trimethyl-5-pyrazolon-3-ylamino)ethylamino]propan-2-ol
 VI = 1-fenoxy-3-[2-(3-methylchinoxalin-2-ylamino)ethylamino]propan-2-ol
 VII = 1-fenoxy-3-[2-(1,3,5-trimethylpyrimidin-2,4-dion-6-ylamino)ethyl-N-methylamino]-propan-2-ol
 VIII = 1-(4-hydroxyfenoxy)-3-[3-(2,6-dimethylfenylamino)propylamino]propan-2-ol

Vynález popisuje rovněž léčiva obsahující sloučeniny obecného vzorce I.

K přípravě lékových forem se sloučeniny obecného vzorce I o sobě známým způsobem mísí s vhodnými farmaceutickými nosnými látkami, aromatickými přísadami, chuťovými přísadami a barvivý, a zpracují se například na tablety nebo dražé, nebo se za přídavku příslušných pomocných látek suspendují nebo rozpouštějí ve vodě nebo v oleji, například v olivovém oleji.

Nové látky obecného vzorce I podle vynálezu a jejich soli je možno aplikovat v kapalně nebo pevné formě, enterálně nebo parenterálně. Jako injekční prostředí přichází s výhodou v úvahu voda obsahující přísady obvyklé u injekčních roztoků, jako stabilizační činidla, látky usnadňující rozpouštění nebo pufrý.

Takovýmto přísadami jsou například tartrátové a citrátové pufrý, ethanol, komplexotvorné látky (jako ethylendiamintetraoctová kyselina a její netoxické soli), vysokomolekulární polymery (jako kapalný polyethylenoxid) k regulaci viskozity. Pevnými nosnými látkami jsou například škroby, laktóza, mannit, methylcelulóza, mastek, vysocedisperzní kyselina

křemičitá, mastné kyseliny s vyšší molekulovou hmotností (jako kyselina stearová), želatina, agar-agar, fosforečnan vápenatý, stearát hořečnatý, živočišné a rostlinné tuky a pevné vysokomolekulární polymery (jako polyethylenglykoly). Prostředky vhodné k orální aplikaci mohou popřípadě obsahovat chuťové přísady a sladidla.

Vynález blíže objasňují následující příklady provedení. Tyto příklady dokládají některé z četných možných variant, které je možno použít k syntéze sloučenin podle vynálezu, v žádném směru však rozsah vynálezu neomezuje.

P ř í k l a d 1

1-fenoxy-3-[2-(1,2,4-trimethyl-5-pyrazolon-3-ylamino)ethylamino]propan-2-ol-oxalát

3,8 g fenyl-glycidetheru se spolu s 8,8 g 3-(2-aminoethylamino)-1,2,4-trimethyl-5-pyrazolonu 22 hodiny míchá při teplotě 70 °C. Reakční produkt se rozpustí v methylenchloridu a vyčistí se chromatografií na sloupci silikagelu za použití směsi methylenchloridu a methanolu (9:1) a methylenchloridu, methanolu a triethylaminu (20:2:1) jako elučních činidel.

Výtěžek olejovitého produktu činí 5,2 g (61 % teorie).

Z ethylacetátu se přidáním ekvivalentního množství kyseliny šťavelové vysráží příslušný oxalát, který se překrystaluje z ethanolu za použití aktivního uhlí. Produkt ve formě bezbarvých krystalů taje za rozkladu při 141 až 142 °C.

3-(2-aminoethylamino)-1,2,4-trimethyl-5-pyrazolon, používaný jako výchozí materiál, se připraví následujícím postupem.

Diethylester methylmalonové kyseliny a N,N'-dimethylhydrazin se v přítomnosti methoxidu sodného v methanolu 170 hodin zahřívají v dusíkové atmosféře k varu pod zpětným chladičem. Získá se 3-hydroxy-1,2,4-trimethyl-5-pyrazolon ve formě bezbarvých krystalů tajících po krystalizaci z ethylacetátu při 87 až 89 °C.

Z výše uvedené sloučeniny se reakcí s oxychloridem fosforečným (var pod zpětným chladičem po dobu 3,5 hodiny) přes 3,5-dichlor-1,2,4-trimethylpyrazoliovou sůl s následujícím rozkladem ve vodném louhu sodném a po extrakci methylenchloridem získá 3-chlor-1,2,4-trimethyl-5-pyrazolon o teplotě tání 37 až 38 °C.

Tento produkt se nechá 22 hodiny za varu pod zpětným chladičem reagovat s patnáctinásobným nadbytkem ethylendiaminu. K zpracování se reakční směs odpaří, zbaví se solí rozpouštěním v methanolu a chromatografií roztoku na iontoměniči IRA-400 (OH-cyklus) a produkt se vyčistí chromatografií na silikagelu za použití směsi methylenchloridu a amoniakálního methanolu (8:2) jako elučního činidla.

Ve výtěžku 81 % teorie se ve formě nažloutlého oleje získá 3-(2-aminoethylamino)-1,2,4-trimethyl-5-pyrazolon.

P ř í k l a d 2

1-fenoxy-3-[2-(1,3,5-trimethylpyrazol-4-ylamino)ethylamino]propan-2-ol

3,8 g fenyl-glycidetheru se spolu s 8,4 g 4-(2-aminoethylamino)-1,3,5-trimethylpyrazolu nechá 48 hodin stát při teplotě místnosti. Reakční produkt se rozpustí v methylenchloridu, roztok se vytřepe vodou a po vysušení se vyčistí chromatografií na silikagelu za použití směsi methylenchloridu a amoniakálního methanolu (92:8) jako elučního činidla. Po odpaření čistých frakcí se získá 4,7 g (59 % teorie) olejovitého materiálu.

Shora připravený olejovitý materiál se rozpustí v ethylacetátu, k roztoku se přidá 1,7 g kyseliny fumarové, zpočátku mazlavá sraženina se nejprve trituruje s isopropanolem a pak se překrystaluje z ethanolu. Získá se produkt ve formě bezbarvých krystalů tajících za rozkladu při 124 °C.

4-(2-aminoethylamino)-1,3,5-trimethylpyrazol, používaný jako výchozí materiál, je možno připravit následujícím způsobem.

4-amino-1,3,5-trimethylpyrazol se v acetonitrilu nechá 16 hodin reagovat za varu pod zpětným chladičem s N-(2-bromethyl)ftalimidem. V dobrém výtěžku se získá 4-(2-ftalimidoethylamino)-1,3,5-pyrazol ve formě nažloutlých krystalů tajících po krystalizaci z ethanolu při 122 až 123 °C. Tento produkt poskytne hydrazinolýzou 4-(2-aminoethylamino)-1,3,5-trimethylpyrazol ve formě oleje.

P ř í k l a d 3

1-fenoxy-3-[2-(2,4,5-trimethylpyrimidin-6-ylamino)ethylamino]propan-2-ol

3,0 g fenyl-glycidetheru a 7,2 g 4-(2-aminoethylamino)2,5,6-trimethylpyrimidinu se v 5 ml isopropanolu 20 hodin míchá při teplotě 60 až 70 °C. Reakční směs se pak rozdělí chromatografií na sloupci silikagelu za použití směsi methylenchloridu, methanolu a triethylaminu (20:2:1) jako elučního činidla.

Po překrystalování z ethylacetátu za použití bělicí hlínky a aktivního uhlí se získá 2,9 g (44 % teorie) bezbarvých krystalů o teplotě tání 119 až 121 °C.

4-(2-aminoethylamino)2,5,6-trimethylpyrimidin (bezbarvé krystaly tající po krystalizaci z ethylacetátu při 109 až 111 °C) je možno získat v dobrém výtěžku čtyřicetiosmihodinovou reakcí 4-chlor-2,5,6-trimethylpyrimidinu s patnáctinásobným nadbytkem ethylendiaminu při teplotě místnosti.

P ř í k l a d 4

1-fenoxy-3-[2-(3-methyl-2-pyridylamino)ethylamino]propan-2-ol

Sloučenina uvedená v názvu se připraví analogickým postupem jako v příkladu 3 z fenyl-glycidetheru a 2-(2-aminoethylamino)-3-methylpyridinu. Produkt rezultuje ve výtěžku 33 % teorie ve formě bezbarvých krystalů tajících po krystalizaci z ethylacetátu při 80 až 81 °C.

2-(2-aminoethylamino)-3-methylpyridin, používaný jako výchozí materiál, se připraví z 2-brom-3-methylpyridinu a patnáctinásobného nadbytku ethylendiaminu (20 hodin trvajících var pod zpětným chladičem), a vyčistí se destilací. Ve výtěžku 65 % teorie se získá bezbarvý olejovitý produkt o teplotě varu 81 až 83 °C/1,3 Pa.

P ř í k l a d 5

1-fenoxy-3-[2-(1,3,5-trimethylpyrimidin-2,4-dion-6-ylamino)ethylamino]propan-2-ol

3,4 g fenyl-glycidetheru a 9,6 g 4-(2-aminoethylamino)-1,3,5-trimethylpyrimidin-2,6-(1H,3H)-dionu se při teplotě 70 °C cca 24 hodiny míchá. Reakční produkt se rozpustí v methanolu a směs se rozdělí sloupcovou chromatografií za použití slabě kyselého katexu Amberlite CG 50 II pract. (Serva). Sloupec se předem upraví cca 1,5 litru 0,1M methanolickeho roztoku triethylamoniumacetátu. Jako eluční činidlo se používá 0,1M methanolickeho roztok triethylamoniumacetátu. Frakce obsahující čistou látku se odpaří, odparek se zalkalizuje 2N louhem sodným, extrahuje se methylenchloridem, extrakt se vysuší a odpaří se.

Zbýlý světlý olej zkrystaluje po trituraci s etherem. Po překrystalování z ethylacetátu se získá 3,6 g (44 % teorie) bezbarvého krystalického produktu o teplotě tání 104 až 106 °C.

4-(2-aminoethylamino)-1,3,5-trimethylpyrimidin-2,6(1H,3H)-dion, používaný jako výchozí materiál, je možno připravit následujícím postupem.

Do 120 ml ethylendiaminu se při teplotě 10 až 15 °C po malých dávkách vnese 22,6 g 4-chlor-1,3,5-trimethylpyrimidin-2,6(1H,3H)-dionu, směs se ještě 2 hodiny míchá při teplotě místnosti, načež se šetrně odpaří na rotační odparce při teplotě lázně nižší než 35 až 40 °C. Produkt se rozpustí ve 100 ml methanolu a nechá se projít sloupcem iontoměniče Amberlite IRA-400 (OH-cyklus).

Po šetrném odpaření eluátu a trituraci odparku s etherem se ve výtěžku 18,8 g (74 % teorie) získá produkt ve formě bezbarvých krystalů tajících při 81 až 82 °C.

P ř í k l a d 6

1-(4-propoxyfenoxy)-3-[2-(1,3,5-trimethylpyrimidin-2,4-dion-6-ylamino)ethylamino]propan-2-ol

Sloučenina uvedená v názvu se připraví analogickým postupem jako v příkladu 5 reakcí 4-propoxyfenyl-glycidetheru s 4-(2-aminoethylamino)-1,3,5-trimethylpyrimidin-2,6(1H,3H)-dionem. Žádaný produkt rezultuje ve výtěžku 32 % teorie ve formě bezbarvých krystalů tajících po krystalizaci z methanolu při 121 až 123 °C.

P ř í k l a d 7

1-(4-benzyloxyfenoxy)-3-[2-(2,6-dimethylfenylamino)ethylamino]propan-2-ol

5,12 g 4-benzyloxyfenyl-glycidetheru a 6,56 g N-(2,6-dimethylfenyl)ethylendiaminu se za míchání 20 hodin zahřívá na 70 °C. Zpracování reakčního produktu se provádí postupem popsaným v příkladu 5 chromatografií na iontoměniči Amberlite CG 50 II pract. (Serva).

Výtěžek produktu, rezultujícího ve formě světlého viskózního oleje, činí 6,8 g (81 % teorie).

P ř í k l a d 8

1-(4-propoxyfenoxy)-3-[2-(2,6-dimethylfenylamino)ethylamino]propan-2-ol

4,15 g 4-propoxyfenyl-glycidetheru a 6,6 g N-(2,6-dimethylfenyl)ethylendiaminu se nechá 3 dny stát při teplotě místnosti, načež se reakční směs rozdělí postupem popsaným v příkladu 5 chromatografií na iontoměniči.

Výtěžek produktu, rezultujícího ve formě bezbarvých krystalů o teplotě tání 51 až 54 °C, činí 4,3 g (58 % teorie). Neutrální fumarát taje po krystalizaci z ethanolu při 168 až 169 °C.

P ř í k l a d 9

1-(3,4-dimethoxyfenoxy)-3-[2-(1,3,5-trimethylpyrimidin-2,4-dion-6-ylamino)ethylamino]-propan-2-ol

4,2 g 3,4-dimethoxyfenyl-glycidetheru a 8,5 g 4-(2-aminoethylamino)-1,3,5-trimethylpyrimidin-2,6(1H,3H)-dionu se spolu s 5 ml dimethylformamidu nechá 48 hodin stát při teplotě místnosti.

Reakční produkt se rozpustí v methylenchloridu, roztok se pětkrát vytřepe vodou, organická fáze se extrahuje 1N kyselinou octovou, vodná fáze se zalkalizuje přidávkem zředěného louhu sodného a extrahuje se methylenchloridem. Po vysušení se provede chromatografie na silikagelu za použití směsi methylenchloridu, methanolu a amoniakálního methanolu (nasyceného) v poměru 20 : 1 : 1 jako elučního činidla.

Frakce obsahující čistý produkt se spojí, odpaří se a odparek se překrystaluje z ethylacetátu. Výtěžek produktu, rezultujícího ve formě bezbarvých krystalů o teplotě tání 103 až 104 °C, činí 2,0 g (24 % teorie).

P ř í k l a d 10

Analogickým postupem jako v příkladu 9 se získají:

a) 1-(4-methoxyfenoxy)-3-[2-(1,3,5-trimethylpyrimidin-2,4-dion-6-ylamino)ethylamino]-propan-2-ol

Produkt rezultující ve výtěžku 29 % teorie a tající po krystalizaci z ethylacetátu při 115 až 117 °C se připraví z 4-methoxyfenyl-glycidetheru a 4-(2-aminoethylamino)-1,3,5-trimethylpyrimidin-1,6(1H,3H)-dionu.

b) 1-(4-benzyloxyfenoxy)-3-[2-(1,3,5-trimethylpyrimidin-2,4-dion-6-ylamino)ethylamino]-propan-2-ol

Produkt rezultující ve výtěžku 30 % teorie ve formě bezbarvého oleje se připraví z 4-benzyloxyfenyl-glycidetheru a 4-(2-aminoethylamino)-1,3,5-trimethylpyrimidin-2,6(1H,3H)-dionu.

3) 1-(3,4-dibenzyloxyfenoxy)-3-[2-(1,3,5-trimethylpyrimidin-2,4-dion-6-ylamino)ethylamino]propan-2-ol

Produkt rezultující ve výtěžku 32 % teorie ve formě bezbarvého oleje se připraví z 3,4-dibenzyloxyfenyl-glycidetheru a 4-(2-aminoethylamino)-1,3,5-trimethylpyrimidin-2,6(1H,3H)-dionu.

P ř í k l a d 11

Neutrální fumarát 1-fenoxy-3-[3-(1,3,5-trimethylpyrimidin-2,4-dion-6-ylamino)propylamino]propan-2-olu

3,8 g fenyl-glycidetheru se spolu s 10 g 4-(3-aminopropylamino)-1,3,5-trimethylpyrimidin-2,6(1H,3H)-dionu 20 hodin nechá stát při teplotě místnosti, načež se reakční produkt chromatografuje na silikagelu za použití směsi methylenchloridu a amoniakálního methanolu (9 : 1) jako elučního činidla. Po odpaření čistých frakcí se získá 5,5 g olejovitého zbytku, k němuž se v ethylacetátu přidá 1,7 g kyseliny fumarové a vzniklá sůl se překrystaluje z ethanolu.

Výtěžek produktu, rezultujícího ve formě bezbarvých krystalů o teplotě tání 132 až 133 °C, činí 2,5 g (23 % teorie).

4-(3-aminopropylamino)-1,3,5-trimethylpyrimidin-2,6(1H,3H)-dion ve formě bezbarvého oleje, používaný jako výchozí materiál, je možno získat v dobrém výtěžku reakcí 4-chlor-1,3,5-trimethylpyrimidin-2,6(1H,3H)-dionu s patnáctinásobným nadbytkem 1,3-diaminopropanu při teplotě 10 až 15 °C, a šetrným zpracováním reakčního produktu.

P ř í k l a d 12

1-fenoxy-3-[2-(1,3,6-trimethylpyrimidin-2,4-dion-5-ylamino)ethylamino]propan-2-ol

2,43 g fenyl-glycidetheru se spolu s 5,15 g 5-(2-aminoethylamino)-1,3,6-trimethylpyrimidin-2,4(1H,3H)-dionu nechá 24 hodiny stát při teplotě místnosti, načež se směs rozdělí chromatografií na silikagelu za použití směsi methylenchloridu a amoniakálního methanolu (95 : 5) jako elučního činidla. Nažloutlý olejovitý materiál zbývající po odpaření čistých frakcí se trituruje s ethylacetátem. Po překrystalování z ethylacetátu se ve výtěžku 2,55 g (43 % teorie) získá bezbarvý krystalický produkt o teplotě tání 92 až 94 °C.

5-(2-aminoethylamino)-1,3,6-trimethylpyrimidin-2,4(1H,3H)-dion, používaný jako výchozí materiál, je možno získat následujícími reakcemi.

1) 5-(2-ftalimidoethylamino)-1,3,6-trimethylpyrimidin-2,4(1H,3H)-dion

24,7 g 5-amino-1,3,6-trimethylpyrimidin-2,4(1H,3H)-dionu, 44,5 g N-(2-bromethyl)ftalimidu a 30,2 g uhlíčitanu draselného se ve 450 ml acetonitrilu 4 dny míchá v autoklávu při teplotě 110 až 130 °C. Anorganické soli se odsají, filtrát se odpaří a odparek se vyčistí chromatografií na silikagelu za použití ethylacetátu jako elučního činidla.

Výtěžek produktu, rezultujícího ve formě bezbarvých krystalů o teplotě tání 178 až 180 °C, činí 13,7 g (27 % teorie).

2) 5-(2-aminoethylamino)-1,3,6-trimethylpyrimidin-2,4(1H,3H)-dion

11,7 g shora uvedeného ftalimidoderivátu se spolu s 1,92 ml hydrazinhydrátu ve 140 ml ethanolu 2 hodiny vaří, načež se směs okyselí a ještě další 1 hodinu se zahřívá. Po ochlazení se ftalhydrazid odsaje, filtrát se odpaří, odparek se rozpustí v methanolu a roztok se zbaví solí na iontoměniči Amberlite IRA-400 (OH-cyklus). K dalšímu čištění se eluát odpaří a odparek se chromatografuje na sloupci silikagelu za použití směsi methylenchloridu a amoniakálního methanolu (9 : 1) jako elučního činidla.

Výtěžek produktu, rezultujícího ve formě nažloutlého oleje, činí 5,2 g (71 % teorie).

P ř í k l a d 13

1-fenoxy-3-[2-(4-indazolylamino)ethylamino]propan-2-ol-benzoát

3,0 g fenyl-glycidetheru a 7,0 g 4-(2-aminoethylamino)indazolu se za záhřevu rozpustí v 7 ml dimethylformamidu, směs se nechá 20 hodin stát při teplotě místnosti, pak se rozpustí v methylenchloridu, roztok se desetkrát vytřepe vodou, vysuší se síranem sodným, vyčeří se přídavkem bělicí hlínky a odpaří se.

Zbytek se rozpustí v ethylacetátu a k roztoku se přidá 3,0 g kyseliny benzoové. Vzniklá sůl se překrystaluje z isopropanolu za přídavku aktivního uhlí a bělicí hlínky.

Výtěžek produktu, rezultujícího ve formě bezbarvých krystalů tajících při 155 až 156 °C, činí 3,9 g (43 % teorie).

4-(2-aminoethylamino)indazol, používaný jako výchozí materiál, je možno získat z 4-hydroxyindazolu a desetinasobného nadbytku ethylendiamin-sulfitu. Reakce se provádí ve vodném roztoku za varu pod zpětným chladičem a trvá 1 hodinu.

Výtěžek produktu, rezultujícího ve formě světle béžových krystalů tajících po krystalizaci z methylenchloridu při 138 až 140 °C, činí 43 % teorie.

P ř í k l a d 14

1-(4-fluorfenoxy)-3-[2-(2,6-dimethylfenylamino)ethylamino]propan-2-ol

3,36 g 4-fluorfenyl-glycidetheru se spolu s 6,6 g N-(2,6-dimethylfenyl)ethylendiaminu nechá 2 dny stát při teplotě místnosti. Směs se rozdělí chromatografií na silikagelu za použití směsi ethylacetátu, methanolu a triethylaminu (100 : 10 : 1) jako elučního činidla. Po odpaření čistých frakcí se získá 5,0 g sloučeniny uvedené v názvu, ve formě viskózního oleje.

Po rozpuštění shora připravené sloučeniny v etheru a přidání 2,5 g kyseliny benzoové se vysráží benzoát, který se překrystaluje z isopropanolu. Výtěžek produktu, rezultujícího ve formě bezbarvých krystalů o teplotě tání 105 až 106 °C, činí 5,2 g (57 % teorie).

P ř í k l a d 15

1-(2,5-dichlorfenoxy)-3-[2-(2,6-dimethylfenylamino)ethylamino]propan-2-ol

Sloučenina uvedená v názvu se připraví analogickým postupem jako v příkladu 14 z 2,5-dichlorfenyl-glycidetheru a N-(2,6-dimethylfenyl)ethylendiaminu, přičemž krystaluje již volná báze.

Výtěžek produktu, rezultujícího ve formě bezbarvých krystalů tajících po krystalizaci ze směsi etheru a ligroinu při 66 až 68 °C, činí 4,2 g (55 % teorie).

P ř í k l a d 16

1-(4-fluorfenoxy)-3-[2-(1,3,5-trimethylpyrimidin-2,4-dion-6-ylamino)ethylamino]propan-2-ol hydrogenfumarát

3,36 g 4-fluorfenyl-glycidetheru a 8,5 g 4-(2-aminoethylamino)-1,3,5-trimethylpyrimidin-2,6(1H,3H)-dionu se rozpustí v 10 ml dimethylformamidu a roztok se nechá 2 dny stát při teplotě místnosti.

Reakční směs se vylíje do 100 ml vody, extrahuje se methylenchloridem, extrakt se vysuší a odpaří se. Viskózní olejovitý zbytek se vyčistí chromatografií na sloupci silikagelu za použití směsi methylenchloridu a methanolu nasyceného amoniakem (20 : 1) jako elučního činidla. Produkt získaný po odpaření čistých frakcí se rozpustí ve 20 ml ethylacetátu a k roztoku se přidá 1,8 g kyseliny fumarové, rozpuštěné v ethanolu.

Vyloučený krystalický materiál se odsaje a překrystaluje se z ethanolu za přídavku 0,9 g kyseliny fumarové a za použití aktivního uhlí.

Produkt, rezultující ve formě bezbarvých krystalů o teplotě tání 163 až 167 °C, činí ve výtěžku 5,2 g (52 % teorie).

P ř í k l a d 17

1-(2-kyanfenoxy)-3-[2-(1,3,5-trimethylpyrimidin-2,4-dion-6-ylamino)ethylamino]propan-2-ol-hydrogenfumarát

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z 2-kyanfenyl-glycidetheru a 4-(2-aminoethylamino)-1,3,5-trimethylpyrimidin-2,6(1H,3H)-dionu. Vlastní reakce a zpracování reakčního produktu se provádí analogickým způsobem jako v příkladu 16.

Výtěžek produktu, rezultujícího ve formě bezbarvých krystalů tajících po překrystalování z ethanolu za přídavku malého množství kyseliny fumarové při 164 až 167 °C, činí 37 % teorie.

P ř í k l a d 18

1-fenoxy-3-[2-(1,3-dimethyl-5-ethylpyrimidin-2,4-dion-6-ylamino)ethylamino]propan-2-ol-hydrogenfumarát

3,3 g fenyl-glycidetheru se smísí s 10 g 4-(2-aminoethylamino)-1,3-dimethyl-5-ethylpyrimidin-2,6(1H,3H)-dionu a směs se nechá 24 hodiny stát při teplotě místnosti. Reakční produkt se rozpustí v methylenchloridu a vyčistí se chromatografií na silikagelu za použití směsi methylenchloridu a methanolu nasyceného amoniakem (9 : 1) jako elučního činidla. Po odpaření čistých frakcí se získá 5,5 g nažloutlého oleje, který se rozpustí v ethylacetátu a k tomuto roztoku se přidá roztok 1,7 g kyseliny fumarové v ethylacetátu. Po vykrystalování se produkt odsaje a překrystaluje se z ethanolu.

Výtěžek produktu, rezultujícího ve formě bezbarvých krystalů tajících za puchýřkovatění při 138 až 139 °C, činí 2,8 g (26 % teorie).

Použitý výchozí materiál je možno získat následujícím způsobem.

4-(2-aminoethylamino)-1,3-dimethyl-5-ethylpyrimidin-2,6(1H,3H)-dion

Do 100 ml ethylendiaminu se za míchání při teplotě 10 až 15 °C po malých dávkách vnese 30 g 4-chlor-1,3-dimethyl-5-ethylpyrimidin-2,6(1H,3H)-dionu. Reakční směs se ještě 2 hodiny míchá při teplotě místnosti, pak se nadbytek ethylendiaminu šetrně odpaří na rotační odparce, odparek se rozpustí v methanolu, zbaví se solí na iontoměniči Amberlite IRA-400 (OH-cyklus), eluát se odpaří a nažloutlý olejovitý zbytek se čistí chromatografií na sloupci silikagelu za použití nejprve směsi methylenchloridu a methanolu (9 : 1) a pak směsi methylenchloridu a methanolu nasyceného amoniakem (9 : 1) jako elučních činidel. Odpařením čistých frakcí se získá 13,2 g (39 % teorie) viskózního bezbarvého produktu.

P ř í k l a d 19

1-fenoxy-3-[2-(1,3-diethyl-5-methylpyrimidin-2,4-dion-6-ylamino)ethylamino]propan-2-ol-hydrogenfumarát

3,8 g fenyl-glycidetheru a 9,8 g 4-(2-aminoethylamino)-5-methyl-1,3-diethylpyrimidin-2,6(1H,3H)-dionu se rozpustí v 10 ml dimethylformamidu, roztok se nechá 24 hodiny stát při teplotě místnosti, načež se vylije do vody. Vodná směs se extrahuje methylenchloridem, extrakt se vysuší a chromatografuje se na silikagelu za použití směsi methylenchloridu a methanolu (9 : 1) jako elučního činidla.

Nažloutlý olejovitý zbytek o hmotnosti 6,8 g, získaný odpařením čistých frakcí, se rozpustí v ethylacetátu a k tomuto roztoku se přidá roztok 2,1 g kyseliny fumarové v ethylacetátu. Vyloučená krystalická sraženina se odsaje a promyje se ethylacetátem.

Výtěžek produktu, rezultujícího ve formě bezbarvých krystalů tajících za tvorby bublinek při 141 až 142 °C, činí 5,4 g (42 % teorie).

P ř í k l a d 20

Neutrální fumarát 1-fenoxy-3-[4-(1,3,5-trimethylpyrimidin-2,4-dion-6-ylamino)butylamino]-propan-2-olu

4,5 g fenyl-glycidetheru a 12,0 g 4-(4-aminobutylamino)-1,3,5-trimethylpyrimidin-2,6-(1H,3H)-dionu se smísí a směs se nechá 48 hodin stát při teplotě místnosti. Směs se chromatograficky zpracuje a produkt se převede na sůl.

Výtěžek produktu, rezultujícího ve formě bezbarvých krystalů tajících za tvorby bublinek při 148 až 150 °C, činí 2,6 g (19 % teorie).

4-(4-aminobutylamino)-1,3,5-trimethylpyrimidin-2,6(1H,3H)-dion, používaný jako výchozí materiál, se připraví v dobrém výtěžku reakcí 4-chlor-1,3,5-trimethylpyrimidin-2,6(1H,3H)-dionu s nadbytkem 1,4-diaminobutanu (viz příklad 5). Produkt rezultuje ve formě slabě nažloutlého oleje.

P ř í k l a d 21

1-fenoxy-3-[2-(2-methyl-4-hydroxymethylthiofen-3-ylamino)ethylamino]propan-2-ol-oxalát

Směs 0,27 g fenyl-glycidetheru, 0,5 g 3-(2-aminoethylamino)-2-methyl-4-hydroxymethylthiofenu a 2 ml acetonitrilu se 24 hodiny míchá při teplotě 40 °C. Reakční směs se odpaří, zbytek se rozpustí v ethanolu a k tomuto roztoku se přidá ethanolický roztok kyseliny šťavelové. Vykřystalovaný produkt se dvakrát překrystaluje z ethanolu.

Výtěžek produktu, rezultujícího ve formě bezbarvých krystalů o teplotě tání 117 až 120 °C, činí 0,23 g (30 % teorie).

Thiofenový derivát, používaný jako výchozí materiál, je možno získat následujícími reakcemi.

1) 3-amino-2-methyl-4-hydroxymethylthiofen

Sloučenina uvedená v názvu se získá redukcí methylesteru 2-methyl-3-aminothiofen-4-karboxylové kyseliny lithiualuminiuhydridem v etheru. Produkt taje při 70 až 71 °C.

2) 3-(2-ftalimidoethylamino)-2-methyl-4-hydroxymethylthiofen

Sloučenina uvedená v názvu se získá reakcí sloučeniny uvedené výše s N-(2-bromethyl)-ftalimidem v přítomnosti uhličitanu draselného. Reakce se provádí v tavenině při teplotě 100 °C a trvá 7 hodin. Produkt rezultuje ve formě nažloutlých krystalů tajících po krystalizaci z etheru při 96 až 97 °C.

3) 3-(2-aminoethylamino)-2-methyl-4-hydroxymethylthiofen

Sloučenina uvedená v názvu, rezultující ve formě bezbarvého oleje, se získá hydrazinolýzou příslušného 3-(2-ftalimidoethylamino)thiofenového derivátu.

P ř í k l a d 22

1-fenoxy-3-[2-(2-methylchinolin-4-ylamino)ethylamino]propan-2-ol

Roztok 4,4 g fenyl-glycidetheru a 12 g 2-methyl-4-(2-aminoethylamino)chinolinu v 60 ml dimethylformamidu se nechá 48 hodin stát při teplotě místnosti. Reakční produkt se vyjme methylenchloridem, roztok se promyje vodou, vysuší se, vyčistí se chromatografií na sloupci silikagelu za použití směsi methylenchloridu, methanolu a triethylaminu (26 : 3 : 0,6) a překrystaluje se z isopropanolu.

Výtěžek produktu, rezultujícího ve formě bezbarvých krystalů o teplotě tání 151 až 152 °C, činí 3,5 g (34 % teorie).

2-methyl-4-(2-aminoethylamino)chinolin, používaný jako výchozí materiál, se připraví v dobrém výtěžku reakcí 2-methyl-4-chlorchinolinu s nadbytkem ethylendiaminu. Reakcí se provádí 8 hodin za varu pod zpětným chladičem. Surový hydrochlorid taje při 203 až 206 °C. Odsolednění se provádí na iontoměniči.

P ř í k l a d 23

1-fenoxy-3-[2-(4-methoxyisochinolin-1-ylamino)ethylamino]propan-2-ol

5,2 g fenyl-glycidetheru a 15 g 4-methoxy-1-(2-aminoethylamino)isochinolinu se rozpustí v dimethylformamidu a roztok se nechá 72 hodiny stát při teplotě místnosti. Reakční směs se vylije do vody, extrahuje se methylenchloridem, extrakt se vysuší a vyčistí se chromatografii na sloupci silikagelu za použití směsi methylenchloridu, methanolu a triethylaminu (8 : 1 : 0,05) jako elučního činidla.

Odpařením čistých frakcí se získá 5,5 g (44 % teorie) olejovitého materiálu. Z roztoku této báze ve směsi ethylacetátu a ethanolu se po přidání 1,7 g kyseliny fumarové vysráží hydrogenfumarát, který po překrystalování z isoropropanolu poskytne bezbarvé krystaly o teplotě tání 152 až 153 °C.

4-methoxy-1-(2-aminoethylamino)isochinolin, používaný jako výchozí materiál, je možno získat v dobrém výtěžku reakcí 1-chlor-4-methoxyisochinolinu s nadbytkem ethylendiaminu (12 hodin za varu pod zpětným chladičem) a odsolením na iontoměniči (OH-cyklus).

P ř í k l a d 24

1-fenoxy-3-[2-(2-aminochinazolin-4-ylamino)ethylamino]propanol-2-ol

3,32 g fenyl-glycidetheru a 9,0 g 2-amino-4-(2-aminoethylamino)chinazolinu se ve 100 ml isopropanolu 24 hodiny míchá při teplotě 50 °C. Reakční směs se odpaří a odparek se chromatograficky vyčistí jako v příkladu 22.

Získá se 2,0 g (26 % teorie) bezbarvého oleje, který se rozpustí ve směsi ethylacetátu a ethanolu (3 : 1) a k tomuto roztoku se přidá fumarová kyselina, čímž se vysráží příslušný fumarát. Produkt rezultuje ve formě bezbarvých krystalů tajících při 204 až 206 °C.

Chinazolinový derivát, používaný jako výchozí materiál, je možno připravit následujícími reakcemi.

1) 2-chlor-4-(2-aminoethylamino)chinazolin

Sloučenina uvedená v názvu se získá v dobrém výtěžku reakcí 2,4-dichlorchinazolinu s nadbytkem ethylendiaminu při teplotě 8 až 10 °C.

Reakcí této látky s acetanhydridem v methanolu se získá

2) 2-chlor-4-(2-acetamidoethylamino)chinazolin

Ve formě bezbarvých krystalů o teplotě tání 202 až 204 °C, který pak reakcí s kapalným amoniakem v ethanolu (1:2), prováděnou po dobu 48 hodin v autoklávě při teplotě 110 °C, a následujícím odsolením na iontoměniči (OH-cyklus) poskytne

3) 2-amino-4-(2-acetamidoethylamino)chinazolin

Z tohoto meziproductu se zmýdlením (čtyřhodnový var pod zpětným chladičem ve 2N kyselině chlorovodíkové), odsolením na iontoměniči (OH-cyklus) a chromatografickým čištěním na silikagelu získá

4) 2-amino-4-(2-aminoethylamino)chinazolin

ve formě bezbarvých krystalů o teplotě tání 152 až 156 °C.

P ř í k l a d 25

1-fenoxy-3-[2-(4-amino-6,7-dimethoxychinazolin-2-ylamino)ethylamino]propan-2-ol

3,8 g fenyl-glycidetheru a 10 g 2-(2-aminoethylamino)-4-amino-6,7-dimethoxychinazolinu se rozpustí v 5 ml dimethylformamidu a roztok se nechá 48 hodin stát při teplotě místnosti. Reakční směs se vylíje do vody, odsaje se a vyčistí se chromatografií na sloupci silikagelu jako v příkladu 18.

Výtěžek produktu, rezultujícího ve formě bezbarvých krystalů tajících po krystalizaci z isopropanolu při 122 až 124 °C, činí 2,5 g (24 % teorie).

2-(2-aminoethylamino)-4-amino-6,7-dimethoxychinazolin, používaný jako výchozí materiál, jehož benzoát taje po krystalizaci z isopropanolu při 207 až 208 °C, se získá v dobrém výtěžku reakcí 2-chlor-4-amino-6,7-dimethoxychinazolinu s nadbytkem ethylendiaminu (10 hodin při teplotě 100 °C), odsolením na iontoměniči (OH-cyklus) a chromatografickým vyčištěním, jak je uvedeno v příkladu 18.

P ř í k l a d 26

1-fenoxy-3-[2-(3-methylchinoxalin-2-ylamino)ethylamino]propanol-2-ol

5,6 g fenyl-glycidetheru a 15 g 2-(2-aminoethylamino)-3-methylchinoxalinu se rozpustí v malém množství dimethylformamidu a roztok se 32 hodiny zahřívá na 40 °C. Reakční směs se vylíje do vody, extrahuje se methylenchloridem, extrakt se vysuší a vyčistí se chromatografií na silikagelu.

Výtěžek produktu, rezultujícího ve formě viskózního oleje, činí 4,2 g (33 % teorie). Z roztoku této báze v ethylacetátu se přidáním kyseliny fumarové vysráží příslušná sůl, která po překrystalování z ethanolu poskytne hydrát neutrálního fumarátu ve formě bezbarvých krystalů o teplotě tání 152 až 153 °C.

2-(2-aminoethylamino)-3-methylchinoxalin, používaný jako výchozí materiál, se připraví reakcí 2-chlor-3-methylchinoxalinu s patnáctinásobným nadbytkem ethylendiaminu a odsolením na iontoměniči v OH-cyklu. Produkt rezultuje ve formě bezbarvých krystalů tajících po krystalizaci z xylenu při 60 až 61 °C.

P ř í k l a d 27

1-(4-fluorfenoxy)-3-[2-(indazol-4-ylamino)ethylamino]propan-2-ol-benzoát

3,36 g 4-fluorfenyl-glycidoetheru a 7,0 g 4-(2-aminoethylamino)indazolu se rozpustí v 10 ml dimethylformamidu a roztok se nechá 2 dny stát při teplotě místnosti. Reakční směs se vylíje do vody, extrahuje se methylenchloridem, extrakt se vysuší a vyčistí se chromatografií na silikagelu stejným postupem, jaký je popsán v příkladu 18.

Zbytek po odpaření čistých frakcí se vyjme ethylacetátem, k roztoku se přidají 2 g kyseliny benzoové, vyloučený produkt se odsaje a překrystaluje se z isopropanolu za použití aktivního uhlí.

Výtěžek produktu, rezultujícího ve formě bezbarvých krystalů tajících při 157 až 159 °C, činí 5,6 g (60 % teorie).

P ř í k l a d 28

1-fenoxy-3-[3-(indazol-4-ylamino)propylamino]propan-2-ol-benzoát

3,0 g fenyl-glycidetheru a 7,5 g 4-(3-aminopropylamino)indazolu se při 60 °C rozpustí v 10 ml dimethylformamidu, reakční směs se nechá 1 den stát při teplotě místnosti, pak se vylíje do 100 ml vody a extrahuje se methylenchloridem. Extrakt se vysuší a vyčistí se chromatografií na silikagelu, jako je popsáno v příkladu 16.

Po odpaření čistých frakcí se získá 5,3 g (78 % teorie) viskózního zbytku, který se rozpustí v malém množství ethylacetátu a k roztoku se přidají 2 g kyseliny benzoové. Vyloučený produkt se odsaje a překrystaluje se z ethanolu za použití aktivního uhlí.

Výtěžek produktu, rezultujícího ve formě bezbarvých krystalů o teplotě tání 162 až 164 °C, činí 2,8 g (30 % teorie).

Používaný výchozí materiál je možno připravit následujícím způsobem.

4-(3-aminopropylamino)indazol

Do roztoku 74 g 1,3-diaminopropanu ve 150 ml vody se uvádí kysličník siřičitý až do pH 7, pak se přidá 13,4 g 4-hydroxyindazolu a reakční směs se 3 hodiny zahřívá na 100 °C. Přidáním dvojnásobného množství methanolu se vysráží soli, které se odsají. Filtrát se odpaří, olejovitý zbytek se zalkalizuje koncentrovaným amoniakem a extrahuje se methylenchloridem. Po odpaření extraktu se ve výtěžku 7,8 g (41 % teorie) získají šedé krystaly tající při 154 až 163 °C.

P ř í k l a d 29

1-fenoxy-3-[2-(indazol-5-ylamino)ethylamino]propan-2-ol

3,0 g fenyl-glycidetheru a 7,0 g 5-(2-aminoethylamino)indazolu se krátkým záhřevem na 70 °C rozpustí v 10 ml dimethylformamidu a roztok se nechá 24 hodiny stát při teplotě místnosti. Reakční směs se vytřepe 400 ml směsi methylenchloridu a methanolu (8 : 2) a 200 ml vody, organická fáze se odpaří a odparek se čistí chromatografií na sloupci silikagelu za použití směsi methylenchloridu a methanolu (9 : 1) a směsi methylenchloridu a methanolu nasyceného amoniakem (9 : 1) jako elučních činidel.

Zbytek po odpaření čistých frakcí se v 50 ml ethylacetátu 1 hodinu zahřívá k varu pod zpětným chladičem, po ochlazení se pevný materiál odsaje a překrystaluje se z isopropanolu za použití aktivního uhlí.

Výtěžek produktu, rezultujícího ve formě téměř bezbarvých krystalů slinujících při 137 °C, a tajících při 141 až 144 °C, činí 1,7 g (26 % teorie).

Používaný výchozí materiál je možno připravit následujícím způsobem.

5-(2-aminoethylamino)indazol

Směs 12,0 g 5-aminoindazolu, 146 g ethylendiaminsulfitu, 146 ml vody a 10 ml n-propanolu se 24 hodiny zahřívá za míchání na 100 °C. Po ochlazení se reakční směs zředí 500 ml methanolu, vyloučené soli se odsají, filtrát se odpaří, odparek se zalkalizuje přidávkem koncentrovaného amoniaku, produkt se odsaje a promyje se vodou. Získá se 9,4 g žádaného produktu ve formě krystalů o teplotě tání 150 až 165 °C.

P ř í k l a d 30

1-fenoxy-3-[2-(indazol-7-ylamino)ethylamino]propan-2-ol

3,0 g fenyl-glycidetheru a 7,0 g 7-(2-aminoethylamino)indazolu se ve 20 ml isopropanolu

10 hodin míchá při 70 °C. Reakční směs se odpaří a zbytek se čistí chromatografií na sloupci silikagelu, jak je uvedeno v příkladu 18.

Zbytek po odpaření čistých frakcí se digeruje s ethylacetátem a pak se překrystaluje z ethylacetátu za použití aktivního uhlí a bělicí hlínky.

Výtěžek produktu, rezultujícího ve formě bezbarvých krystalů o teplotě tání 117 až 119 °C, činí 2,3 g (35 % teorie).

7-(2-aminoethylamino)indazol, používaný jako výchozí materiál, se získá tříhodinovou reakcí 7-hydroxyindazolu s nadbytkem ethylendiaminsulfitu ve vodě, při teplotě 110 °C. Produkt rezultuje ve výtěžku 67 % teorie ve formě bezbarvých krystalů tajících po krystalizaci ze směsi ethylacetátu a isopropanolu při 166 až 168 °C.

P ř í k l a d 31

1-fenoxy-3-[2-(5-methylindazol-4-ylamino)ethylamino]propan-2-ol-benzoát

3,0 g fenyl-glycidetheru a 6,0 g 5-methyl-4-(2-aminoethylamino)indazolu se rozpustí ve 12 ml dimethylformamidu a roztok se nechá 2 dny stát při teplotě místnosti. Reakční produkt se vyjme malým množstvím methylenchloridu, roztok se třikrát vytřepe desetinásobným množstvím vody, vysuší se a vyčistí se chromatografií na sloupci silikagelu za použití směsi methylenchloridu, methanolu a triethylaminu (100 : 10 : 1) jako elučního činidla.

Odpařením čistých frakcí se získá 5,2 g tmavého oleje, který se rozpustí v malém množství ethylacetátu a k roztoku se přidá 2,5 g kyseliny benzoové. Produkt se odsaje a překrystaluje se z ethylacetátu za použití aktivního uhlí a bělicí hlínky.

Výtěžek produktu, rezultujícího ve formě bezbarvých krystalů o teplotě tání 97 až 103 °C, činí 3,3 g (36 % teorie).

Používaný výchozí materiál je možno připravit následujícím sledem reakcí:

1) 4-amino-5-methylindazol

Sloučenina uvedená v názvu se získá redukcí 4-nitro-5-methylindazolu vodíkem v přítomnosti paladia na uhlí jako katalyzátoru, v methanolu. Výtěžek produktu, rezultujícího ve formě krystalů tajících při 197 až 200 °C, činí 93 % teorie.

2) 5-methyl-4-(2-aminoethylamino)indazol

Sloučenina uvedená v názvu se získá dvacetičtyřhodinovou reakcí 4-amino-5-methylindazolu s nadbytkem ethylendiaminsulfitu ve směsi stejných dílů ethylenglykolu a vody, při teplotě 110 °C. Produkt taje po krystalizaci z vody při 153 až 155 °C a jeho výtěžek činí 31 % teorie.

P ř í k l a d 32

1-fenoxy-3-[2-(purin-6-ylamino)ethylamino]propan-2-ol

4,5 g fenyl-glycidetheru a 14,2 g 6-(2-aminoethylamino)purinu se ve 100 ml dimethylformamidu 10 hodin míchá při teplotě 50 °C. Reakční produkt se vyjme methylenchloridem, roztok se vytřepe vodou, vysuší se a vyčistí se chromatografií na sloupci silikagelu. Produkt získaný po odpaření čistých frakcí se překrystaluje z ethanolu.

Výtěžek produktu, rezultujícího ve formě bezbarvých krystalů tajících za tvorby bublinek při 169 až 170 °C, činí 2,3 g (23 % teorie).

6-(2-aminoethylamino)purin, používaný jako výchozí materiál, se připraví v dobrém výtěžku reakcí 6-chlorpurinu s nadbytkem ethylendiaminu.

P ř í k l a d 33

1-fenoxy-3-[2-(2-aminopurin-6-ylamino)ethylamino]propan-2-ol

3,5 g fenyl-glycidetheru a 8,7 g 2-amino-6-(2-aminoethylamino)purinu se rozpustí v 50 ml methanolu a roztok se nechá 24 hodiny stát při teplotě místnosti. Methanol se odpaří ve vakuu, zbytek se rozpustí v methylenchloridu a vyčistí se chromatografií na sloupci silikagelu za použití směsi methylenchloridu a methanolu (7 : 3) jako elučního činidla. Zbytek získaný po odpaření čistých frakcí se trituruje s ethanolem a překrystaluje se z této rozpouštědla.

Výtěžek produktu, rezultujícího ve formě bezbarvých krystalů tajících při 169 až 171 °C činí 2,0 g (25 % teorie).

2-amino-6-(2-aminoethylamino)purin, používaný jako výchozí materiál, se získá pětiho-dinovou reakcí za varu pod zpětným chladičem mezi 2-amino-6-chlorpurinem a nadbytkem ethylendiaminu.

Ve výtěžku 91 % teorie se získá surový hydrochlorid tající nad 300 °C. Výtěžek surové báze, rezultující ve formě nažloutlých krystalů tajících za tvorby bublinek při 212 až 214 °C, činí 90 % teorie.

P ř í k l a d 34

1-fenoxy-3-[2-(pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-ylamino)ethylamino]propan-2-ol

3,2 g fenyl-glycidetheru a 5,9 g 4-(2-aminoethylamino)pyrazolo[3,4-d]pyrimidinu se ve 100 ml methanolu míchá nejprve 24 hodiny při teplotě místnosti a pak 5 hodin při teplotě 80 °C. Pevný podíl (0,8 g) se odsaje, filtrát se odpaří, získaný nažloutlý olej se rozpustí ve směsi methylenchloridu a methanolu (9 : 1) a čistí se chromatograficky postupem popsaným v příkladu 33.

Výtěžek produktu, rezultujícího ve formě bezbarvých krystalů tajících po krystalizaci z ethanolu při 142 až 144 °C, činí 1,8 g (26 % teorie).

4-(2-aminoethylamino)pyrazolo[3,4-d]pyrimidin, používaný jako výchozí materiál, se získá reakcí 4-chlorpyrazolo[3,4-d]pyrimidinu s nadbytkem ethylendiaminu při teplotě místnosti. Ve výtěžku 55 % teorie se získá surový produkt tající za tvorby bublinek při 170 až 172 °C.

P ř í k l a d 35

1-fenoxy-3-[2-(5-methyl-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-ylamino)ethylamino]propan-2-ol

3,6 g fenyl-glycidetheru a 9,0 g 5-methyl-7-(2-aminoethylamino)-s-triazolo[1,5-a]pyrimidinu se rozpustí v dimethylsulfoxidu, reakční roztok se nechá 48 hodin stát při teplotě 45 °C, načež se vylije do vody. Směs se extrahuje methylenchloridem, extrakt se vysuší a vyčistí se chromatograficky postupem popsaným v příkladu 19.

Výtěžek produktu, rezultujícího ve formě bezbarvých krystalů tajících po krystalizaci z isopropanolu při 126 až 127 °C, činí 2,0 g (24 % teorie).

P ř í k l a d 36

1-fenoxy-3-[2-(1,2,3,4-tetrahydroakridin-9-ylamino)ethylamino]propan-2-ol

1,5 g fenylglycidetheru a 5,0 g 9-(2-aminoethylamino)-1,2,3,4-tetrahydroakridinu se rozpustí v methanolu a směs se 1 hodinu zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Reakční směs se odpaří a odparek se vyčistí chromatograficky postupem popsáním v příkladu 14.

Výtěžek produktu, rezultujícího ve formě bezbarvých krystalů tajících po krystalizaci z isopropanolu při 99 až 100 °C, činí 1,0 g (26 % teorie).

9-(2-aminoethylamino)-1,2,3,4-tetrahydroakridin, používaný jako výchozí materiál, se získá reakcí 9-chlor-1,2,3,4-tetrahydroakridinu s nadbytkem ethylendiaminu. Reakce se provádí 12 hodin za varu pod zpětným chladičem a produkt se získá ve formě bezbarvého oleje.

P ř í k l a d 37

Neutrální fumarát 1-fenoxy-3-[2-(4-amino-3,5-dimethylpyrimidin-2(3H)-on-6-ylamino)-ethylamino]propan-2-olu

Roztok 3,0 g fenyl-glycidetheru a 8,0 g 2-(4-amino-3,5-dimethylpyrimidin-2(3H)-on-6-ylamino)ethylaminu v ethanolu se nechá 48 hodin stát při teplotě místnosti, pak se odpaří a odparek se chromatograficky čistí na sloupci silikagelu za použití směsi methylenchloridu, methanolu a triethylaminu (10 : 3 : 0,3) jako elučního činidla. Zbytek po odpaření čistých frakcí se rozpustí v ethanolu a k roztoku se přidá kyselina fumarová. Vyloučený fumarát se pak překrystaluje z ethanolu.

Výtěžek produktu, rezultujícího ve formě bezbarvých krystalů o teplotě tání 202 až 203 °C, činí 3,5 g (43 % teorie).

Používaný výchozí materiál je možno připravit následujícím sledem reakcí.

1) 6-amino-4-chlor-1,5-dimethylpyrimidin-2(1H)-on

Roztok 17 g 4,6-dichlor-1,5-dimethylpyrimidin-2(1H)-onu v 500 ml etheru se 96 hodin míchá při teplotě místnosti v atmosféře suchého plynného amoniaku. Reakční směs se odsaje a pevný materiál se opakovaně rozmíchá s vodou.

Výtěžek produktu, rezultujícího ve formě bezbarvých krystalů o teplotě tání 254 až 256 °C, činí 11,1 g (73 % teorie).

2) 2-(4-amino-3,5-dimethylpyrimidin-2(3H)-on-6-ylamino)ethylamin

11,0 g shora připravené sloučeniny se spolu s 58 g ethylendiaminu 4 hodiny zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Nadbytek ethylendiaminu se odpaří ve vakuu, odparek se rozpustí ve vodě a odsolí se na iontoměniči Amberlite IRA 400 (OH-cyklus).

Zbytek získaný po odpaření roztoku zbaveného elektrolytů se trituruje s malým množstvím isopropanolu.

Výtěžek produktu, rezultujícího ve formě bezbarvých krystalů o teplotě tání 186 až 188 °C, činí 8,0 g (64 % teorie).

P ř í k l a d 38

Neutrální fumarát 1-fenoxy-3-[2-(3,5-dimethyl-1-fenylpyrazol-4-ylamino)ethylamino]propan-2-olu

Směs 3,3 g fenyl-glycidetheru a 10 g 4-(2-aminoethylamino)-3,5-dimethyl-1-fenylpyrazolu se nechá 24 hodiny stát při teplotě místnosti, načež se rozdělí chromatografií na sloupci silikagelu za použití směsi methylenchloridu, methanolu a triethylaminu (10 : 0,5 : 0,1) jako elučního činidla. Nažloutlý olej o hmotnosti 6,2 g, získaný po odpaření čistých frakcí, se rozpustí v ethylacetátu a k roztoku se přidá roztok 1,9 g kyseliny fumarové ve směsi ethylacetátu a ethanolu. Vyloučený produkt (3,4 g) se odsaje a překrystaluje se z ethanolu.

Výtěžek produktu, rezultujícího ve formě bezbarvých krystalů o teplotě tání 124 až 125 °C, činí 2,5 g (26 % teorie).

Používaný výchozí materiál je možno připravit následujícím sledem reakcí.

1) 3,5-dimethyl-1-fenyl-4-(2-ftalimidoethylamino)pyrazol

Směs 38,1 g 4-amino-3,5-dimethyl-1-fenylpyrazolu, 77,5 g N-(2-bromethyl)ftalimidu a 42 g uhlíčitane draselného v 600 ml acetonitrilu se za míchání 15 hodin zahřívá k varu. Po ochlazení se nerozpustné podíly odsají, filtrát se odpaří, odparek se rozmíchá s methylenchloridem, pevné podíly se odsají a filtrát se vyčistí chromatografií na sloupci silikagelu za použití nejprve methylenchloridu a pak směsi methylenchloridu a ethylacetátu (6 : 4) jako elučních činidel.

Výtěžek produktu, rezultujícího ve formě nahnědlého oleje, činí 41 g (56 % teorie).

2) 4-(2-aminoethylamino)-3,5-dimethyl-1-fenylpyrazol

Sloučenina uvedená v názvu se získá hydrazinolýzou shora připraveného ftalimidoderivátu.

Výtěžek produktu, rezultujícího ve formě nahnědlého oleje, činí 82 % teorie. Odpovídající benzoát se získá ve formě bezbarvých krystalů tajících po krystalizaci z ethylacetátu při 136 až 138 °C.

P ř í k l a d 39

1-fenoxy-3-[2-(benztriazol-4-ylamino)ethylamino]propan-2-ol-benzoát

0,7 g fenyl-glycidetheru a 1,5 g 4-(2-aminoethylamino)benztriazolu se v 10 ml dimethylformamidu 3 hodiny zahřívá za míchání na 80 °C. Rozpouštědlo se odpaří ve vakuu, zbytek se digeruje se směsí methylenchloridu a methanolu (10 : 1), získaný roztok se vytřepe vodou, vysuší se a vyčistí se chromatografií na sloupci silikagelu za použití směsi methylenchloridu a methanolu nasyceného amoniakem jako elučního činidla (10 : 1). Po odpaření čistých frakcí se získá 0,3 g světlé viskózní hmoty, která se rozpustí v ethylacetátu a k roztoku se přidá 0,2 g kyseliny benzoové.

Vyloučený produkt se odsaje a překrystaluje se z ethylacetátu. Produkt rezultuje ve formě bezbarvých krystalů o teplotě tání 131 až 133 °C.

4-(2-aminoethylamino)benztriazol, používaný jako výchozí materiál, je možno získat následujícím způsobem.

13,3 g silně znečištěného 4-hydroxybenztriazolu se spolu se 146 g ethylandiaminsulfitu ve 146 ml vody 2 hodiny míchá při teplotě 100 až 110 °C. Po ochlazení se k reakční směsi

přidá 500 ml methanolu, vyloučené soli se odsají a provede se odsolení za pomoci iontoměniče Amberlite IRA 400 (OH-cyklus). Eluát se odpaří a ztuhlý odparek se trituruje s malým množstvím koncentrovaného amoniaku. Produkt se odsaje a promyje se malým množstvím vody.

Výtěžek produktu, rezultujícího ve formě béžově zbarvených krystalů o teplotě tání 181 až 183 °C, činí 1,3 g (10 % teorie).

Z ethanolu je možno přidáním kyseliny šťavelové získat seskvioxalát ve formě béžově zbarvených krystalů tajících za rozkladu při 169 až 171 °C.

P ř í k l a d 40

Hydrát neutrálního fumarátu 1-fenoxy-3-(2-pyrimido[4,5-b]indol-4-ylamino)ethylamino - propan-2-olu

1,22 g fenyl-glycidetheru a 3,7 g 1-(2-aminoethylamino)pyrimido[4,5-d]indolu (přípraven reakcí 1-chlorpyrimido[4,5-b]indolu s nadbytkem ethylendiaminu) se ve 20 ml dimethylformamidu 7 hodin míchá při teplotě 50 °C. Reakční směs se odpaří a odparek se vyčistí chromatografií na sloupci silikagelu za použití směsi methylenchloridu, methanolu a triethylaminu (10 : 2 : 0,3) jako elučního činidla. Zbytek po odpaření čistých frakcí se rozpustí ve směsi ethylacetátu a ethanolu a k roztoku se přidá kyselina fumarová. Získaný produkt se překrystaluje z ethanolu.

Výtěžek produktu, rezultujícího ve formě bezbarvých krystalů o teplotě tání 187 až 188 °C, činí 0,3 g (15 % teorie).

P ř í k l a d 41

Neutrální fumarát 1-(4-hydroxyfenoxy)-3-[2-(2,6-dimethylfenylamino)ethylamino]propan-2-olu

6,8 g 1-(4-benzyloxyfenoxy)-3-[2-(2,6-dimethylfenylamino)ethylamino]propan-2-olu se ve 100 ml methanolu hydrogenuje v přítomnosti 1 g 10% paladia na uhlí. Po odsátí katalyzátoru a odpaření filtrátu se získá viskózní materiál, který se ve 300 ml ethylacetátu za horka míchá s kyselinou fumarovou. Vzniklá sůl se překrystaluje z vody za přídavku aktivního uhlí.

Výtěžek produktu, rezultujícího ve formě téměř bezbarvých krystalů o teplotě tání 193 až 195 °C, činí 2,7 g (43 % teorie).

P ř í k l a d 42

Neutrální fumarát 1-(4-hydroxyfenoxy)-3-[2-(1,3,5-trimethylpyrimidin-2,4-dion-6-ylamino)-ethylamino]propan-2-olu

Analogickým postupem jako v příkladu 41 se hydrogenací 1-(4-benzyloxyfenoxy)-3-[2-(1,3,5-trimethylpyrimidin-2,4-dion-6-ylamino)ethylamino]propan-2-olu získá sloučenina uvedená v názvu ve formě bezbarvých krystalů tajících po krystalizaci z vody při 213 až 215 °C.

P ř í k l a d 43

Neutrální oxalát 1-(4-hydroxyfenoxy)-3-[3-(2,6-dimethylfenylamino)propylamino]propan-2-olu

2,5 g 1-(4-benzyloxyfenoxy)-3-[3-(2,6-dimethylfenylamino)propylamino]propan-2-olu se ve 200 ml methanolu hydrogenuje v přítomnosti 0,25 g 10% paladia na uhlí. Po odsátí katalyzátoru a odpaření filtrátu se získá 2,0 g bezbarvého olejovitého materiálu, který

se rozpustí v ethanolu. Po přidání ethanolického roztoku kyseliny šfavelové se vysráží oxalát, který se dvakrát překrystaluje z ethanolu. Výtěžek produktu, rezultujícího ve ve formě bezbarvých krystalů o teplotě tání 198 až 199 °C, činí 1,0 g (45 % teorie).

1-(4-benzyloxyfenoxy)-3-[3-(2,6-dimethylfenylamino)propylamino]propan-2-ol, používaný jako výchozí materiál, je možno připravit následujícími reakcemi.

1) N-(3-ftalimidopropyl)-2,6-dimethylanilin

Směs 50 g N-(3-brompropyl)ftalimidu a 50 g 2,6-dimethylanilinu se 5 hodin míchá při teplotě 100 °C. Po přidání etheru se odsátím izoluje 69 g hydrobromidu tajícího při 226 až 228 °C. Odpovídající báze se uvolní ve vodě přidávkem koncentrovaného amoniaku. Výtěžek produktu, rezultujícího ve formě bezbarvých krystalů o teplotě tání 97 až 98 °C, činí 48 g (83 % teorie).

2) N-(2,6-dimethylfenyl)-1,3-diaminopropan

Hydrazinolýzou shora připravené ftalimidosloučeniny a odstraněním solí pomocí iontoměniče se získá sloučenina uvedená v názvu, ve formě bezbarvého oleje.

3) 1-(4-benzyloxyfenoxy)-3-[3-(2,6-dimethylfenylamino)propylamino]propan-2-ol

4,23 g 4-benzyloxyfenyl-glycidetheru, 5,9 g N-(2,6-dimethylfenyl)-1,3-diaminopropanu a 5 ml isopropanolu se 24 hodiny míchá při teplotě místnosti. Zpracování reakční směsi se provádí chromatografií na silikagelu.

P ř í k l a d 44

1-(3,4-dihydroxyfenoxy)-3-[2-(2,6-dimethylfenylamino)ethylamino]propan-2-ol-benzoát

7,9 g 1-(3,4-dibenzyloxyfenoxy)-3-[2-(2,6-dimethylfenylamino)ethylamino]propan-2-olu se ve 100 ml methanolu hydrogenuje v přítomnosti 0,5 g 10% paladia na uhlí. Po odsátí katalyzátoru a odpaření filtrátu se získaný zbytek rozpustí v ethylacetátu a k roztoku se přidá ethylacetátový roztok 2,5 g kyseliny benzoové, přičemž vykřystaluje příslušný benzoát, který se odsaje a překrystaluje se z ethylacetátu za použití bělicí hlinky.

Výtěžek produktu, rezultujícího ve formě téměř bezbarvých krystalů o teplotě tání 139 až 142 °C, činí 3,3 g (47 % teorie).

Výchozí materiál se připraví následujícím způsobem.

1-(3,4-dibenzyloxyfenoxy)-3-[2-(2,6-dimethylfenylamino)ethylamino]propan-2-ol

Směs 6,6 g N-(2,6-dimethylfenyl)ethylendiaminu a 7,2 g 3,4-dibenzyloxyfenyl-glycidetheru se nechá 2 dny stát při teplotě místnosti. Reakční směs se rozdělí chromatografií na sloupci silikagelu za použití směsi ethylacetátu, methanolu a triethylaminu (100 : 10 : 1) jako elučního činidla.

Po odpaření čistých frakcí se získá 7,9 g (75 % teorie) žádaného produktu ve formě bezbarvého oleje.

P ř í k l a d 45

Neutrální fumarát 1-(3,4-dihydroxyfenoxy)-3-[2-(1,3,5-trimethylpyrimidin-2,4-dion-6-ylamino)ethylamino]propan-2-olu

10,4 g 1-(3,4-dibenzyloxyfenoxy)-3-[2-(1,3,5-trimethylpyrimidin-2,4-dion-6-ylamino)-ethylamino]propan-2-olu se ve 100 ml methanolu hydrogenuje v přítomnosti 1 g 10% paladia na uhlí. Po odsátí katalyzátoru a odpaření filtrátu se zbytek rozpustí v malém množství ethanolu a k roztoku se přidá ethanolický roztok 1 g kyseliny fumarové. Po vykrystalování se produkt odsaje a překrystaluje se z vodného ethanolu za přídavku 1 g hydrochinonu a za použití aktivního uhlí.

Výtěžek produktu, rezultujícího ve formě téměř bezbarvých krystalů tajících za rozkladu při 195 až 197 °C, činí 3,5 g (43 % teorie).

Používaný výchozí materiál se připraví následujícím způsobem.

1-(3,4-dibenzyloxyfenoxy)-3-[2-(1,3,5-trimethylpyrimidin-2,4-dion-6-ylamino)ethylamino]-propan-2-ol

Roztok 8,5 g 3,4-dibenzyloxyfenyl-glycidetheru a 7,2 g 4-(2-aminoethylamino)-1,3,5-trimethylpyrimidin-2,6(1H,3H)-dionu v 8 ml dimethylformamidu se nechá 2 dny stát při teplotě místnosti.

Reakční směs se rozpustí v methylenchloridu, roztok se vytřepe velkým množstvím vody, vysuší se a vyčistí se chromatografií na silikagelu za použití směsi ethylacetátu, methanolu a methylaminu (100 : 10 : 2) jako elučního činidla.

Produkt rezultuje ve výtěžku 10,4 g (77 % teorie) jako bezbarvý olej.

P ř í k l a d 46

1-(4-hydroxyfenoxy)-3-[2-(indazol-4-ylamino)ethylamino]propan-2-ol

5,0 g 1-(4-benzyloxyfenoxy)-3-[2-(indazol-4-ylamino)ethylamino]propan-2-olu se ve 100 ml methanolu hydrogenuje v přítomnosti 0,5 g 10% paladia na uhlí. Po odsátí se filtrát odpaří a zbytek se trituruje s ethanolem. Pevný materiál se za horka rozpustí v dimethylformamidu, k roztoku se přidá aktivní uhlí, po jeho odfiltrování se přidá dvojnásobný objem vody, produkt se odsaje a promyje se nejprve vodou a pak ethanolem.

Výtěžek produktu, rezultujícího ve formě světle narůžovělých krystalů o teplotě tání 216 až 218 °C, činí 3,0 g (76 % teorie).

1-(4-benzyloxyfenoxy)-3-[2-(indazol-4-ylamino)ethylamino]propan-2-ol, používaný jako výchozí materiál, je možno připravit následujícím způsobem.

5,1 g 4-benzyloxyfenyl-glycidetheru a 7,0 g 4-(2-aminoethylamino)indazolu se rozpustí v 10 ml dimethylformamidu a roztok se nechá 2 dny stát při teplotě místnosti. Reakční produkt se digeruje s 20 ml methanolu, pak se odsaje a promyje se methanolem.

Výtěžek produktu, rezultujícího ve formě bezbarvých krystalů o teplotě tání 151 až 153 °C, činí 5,0 g (53 % teorie).

Analogický způsobem se připraví rovněž následující sloučeniny:

1-fenoxy-3-[2-(1,3-dimethyl-5-nitropyrimidin-2,4-dion-6-ylamino)ethylamino]propan-2-ol, jehož hydrochlorid taje při 156 až 159 °C,

1-fenoxy-3-[2-(3,5-dimethylpyrazol-4-ylamino)ethylamino]propan-2-ol, jehož fumarát taje za rozkladu při 118 až 120 °C (výtěžek 21 % teorie),

1-fenoxy-3-[2-(benzotriazol-4-ylamino)ethylamino]propan-2-ol, jehož benzoát taje při 131 až 133 °C (výtěžek 15 % teorie),

1-fenoxy-3-[2-(4-amino-6,7-dimethoxychinazolin-2-ylamino)ethylamino]propan-2-ol tající při 122 až 124 °C (výtěžek 24 % teorie),

1-fenoxy-3-[2-(pyrimido[4,5-b]indol-4-ylamino)ethylamino]propan-2-ol, jehož fumarát-monohydrát taje při 187 až 188 °C (výtěžek 10 % teorie),

1-fenoxy-3-[2-(1,3-dimethyl-5-n-butylpyrimidin-2,4-dion-6-ylamino)ethylamino]propan-2-ol, jehož seskvihydrogenfumarát slinuje při teplotě 76 °C a taje za tvorby bublin při 78 až 80 °C,

1-fenoxy-3-[2-(1,3-dimethyl-5-fenylpyrimidin-2,4-dion-6-ylamino)ethylamino]propan-2-ol, jehož hydrogenfumarát taje při 181 až 183 °C,

1-fenoxy-3-[2-(1,3-dimethyl-5-kyanpyrimidin-2,4-dion-6-ylamino)ethylamino]propan-2-ol, jehož hydrochlorid taje při 202 až 204 °C,

1-fenoxy-3-[2-(1,3,5-trimethylpyrimidin-2,4-dion-6-ylamino)ethyl-N-methylamino]propan-2-ol, jehož hydrogenfumarát taje při 166 až 167 °C,

olejovitý 1-fenoxy-3-[2-(1,3,5-trimethylpyrimidin-2,4-dion-6-yl-N-methylamino)ethyl-N'-methylamino]propan-2-ol,

1-fenoxy-3-[3-(1,3,5-trimethylpyrimidin-2,4-dion-6-ylamino)-2,2-dimethylpropylamino]-propan-2-ol o teplotě tání 111 až 112 °C,

1-fenoxy-3-[2-(1,3,5-trimethylpyrimidin-4-on-2-thion-6-ylamino)ethylamino]propan-2-ol, jehož hydrogenfumarát taje při 143 až 144 °C,

1-(4-propoxyfenoxy)-3-[2-(1,3-dimethylpyrimidin-4-on-2-thion-6-yl)ethylamino]propan-2-ol o teplotě tání 145 až 147 °C,

1-fenoxy-3-[2-(1,3,5-trimethylpyrimidin-2-on-4-thion-6-ylamino)ethylamino]propan-2-ol, jehož hydrogenfumarát taje při 151 až 153 °C,

1-fenoxy-3-[2-(6-chlorpyridazin-3-ylamino)ethylamino]propan-2-ol o teplotě tání 147 až 149 °C,

1-fenoxy-3-[2-(4-chlor-1,5-dimethylpyrimidin-2(1H)-on-6-ylamino)ethylamino]propan-2-ol, jehož hydrogenfumarát-hemihydrát taje při 179 až 180 °C,

1-fenoxy-3-[2-(benzimidazol-4-ylamino)ethylamino]propan-2-ol, jehož dibenzoát taje při 134 až 135 °C,

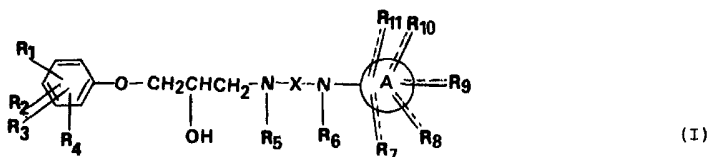
1-fenoxy-3-[2-(benzothiadiazol-3-ylamino)ethylamino]propan-2-ol o teplotě tání 104 až 106 °C,

1-fenoxy-3-[2-(3,5-dimethylisoxazol-4-ylamino)ethylamino]propan-2-ol, jehož tartrát taje při 127 až 129 °C,

1-fenoxy-3-[2-(1H-pyrazolo[3,4-b]pyrid-4-ylamino)ethylamino]propan-2-ol o teplotě tání 165 až 166 °C.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob výroby aryloxypropanolaminů obecného vzorce I



ve kterém

každý ze symbolů R_1 , R_2 , R_3 a R_4 , které mohou být stejné nebo rozdílné, znamená atom vodíku, kyanoskupinu, atom halogenu, hydroxylovou skupinu, alkoxy skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, nebo fenyalkoxy skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části,

každý ze symbolů R_5 a R_6 , které mohou být stejné nebo rozdílné, znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,

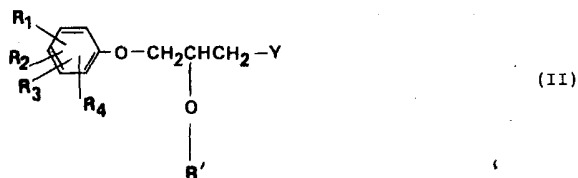
X představuje přímý nebo rozvětvený alkylenový řetězec se 2 až 6 atomy uhlíku, A znamená mono-, bi- nebo tricyklický heteroaromatický zbytek odvozený od thiofenu, isoxazolu, pyrazolu, pyridinu, pyrimidinu, pyridazinu, indolu, benzoxazolu, benzthiadiazolu, benzimidazolu, indazolu, benztriazolu, chinolinu, isochinolinu, chinazolinu, chinoxalinu, akridinu, triazolu, pyrazolo[3,4-b]pyridinu, pyrazolo[3,4-d]pyrimidinu a purinu, nebo od sloučeniny vzniklé kombinací těchto látek, jakož i odpovídající hydroheteroaromatický zbytek odvozený od těchto sloučenin, přičemž tento zbytek může být napojen na řetězec



prostřednictvím uhlíkového atomu v kruhu nebo také dusíkového atomu v kruhu příslušného heterocyklu nebo v případě, že alespoň jeden ze symbolů R_1 , R_2 , R_3 a R_4 nepředstavuje atom vodíku, znamená A rovněž fenylový zbytek, a

každý ze symbolů R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} a R_{11} , které mohou být stejné nebo rozdílné, představuje jednovazný nebo dvojevazný substituent vybraný ze skupiny zahrnující atom vodíku, atomy halogenů, aminoskupinu, alkylaminoskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxy skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, kyanoskupinu, hydroxymethylovou skupinu, alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, fenylovou skupinu, kyslík a síru,

jejich opticky aktivních forem, racemických směsí a farmakologicky snášitelných solí, vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce II



ve kterém

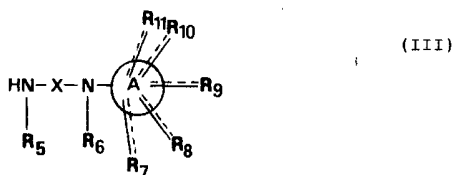
R_1 , R_2 , R_3 a R_4 mají shora uvedený význam,

R' představuje atom vodíku nebo chránicí skupinu, jako acylovou, tetrahydropyranylovou nebo benzylovou skupinu,

Y znamená reaktivní skupinu, jako zbytek kyseliny, s výhodou zbytek chloridový, bromidový, mesyloxylový, tosyloxylový,

nebo R' a Y společně znamenají valenční čáru,

nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce III



ve kterém

R₅, X, R₆, A, R₇, R₈, R₉, R₁₀ a R₁₁ mají shora uvedený význam,

a popřípadě přítomné chránicí skupiny se odštěpí hydrolýzou nebo hydrogenolýzou, načež se popřípadě získané sloučeniny obecného vzorce I v rámci shora uvedených významů obecných symbolů převedou na jiné sloučeniny obecného vzorce I, nebo/a se racemická směs sloučenin obecného vzorce I popřípadě rozštěpí na opticky aktivní formy, nebo/a se výsledný aryloxypropanolamin popřípadě reakcí s anorganickou nebo organickou kyselinou převede na farmakologicky nezávadnou sůl.