



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 57737

(13) C2

(51) 7 C07D209/88

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ КАРВЕДИЛОЛУ ТА ПРОМІЖНІ СПОЛУКИ

1

(21) 98116157

(22) 23 11 1998

(24) 15 07 2003

(31) P 97 02209

(32) 24 11 1997

(33) HU

(31) P 98 02180

(32) 01 10 1998

(33) HU

(46) 15 07 2003, Бюл. №7, 2003 р.

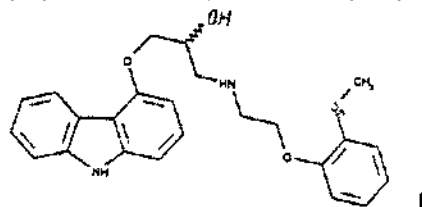
(72) Раткай Золтан, HU, Баркоцї Йожєф, HU, Шімїг
Дьюпа, HU, Грегор Тамаш, HU, Донат Вєрецкеї
Дьїорды, HU, Немєт Норберт, HU, Надь Калман,
HU, Чєлєньяк Юдїт, HU, Сабо Тїбор, HU, Балаж
Ласло, HU, Доман Імре, HU, Грефф Золтан, HU,
Котай Надь Пєтер, HU, Шєрєш Пєтер, HU

(73) ЕГШ ДЬІОДЬСЕРДЬЯР РТ, HU

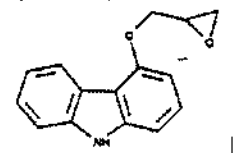
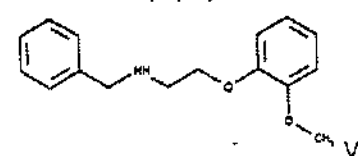
(56) DE 2815926, 18 10 1979

DE 33119027, 29 11 1984

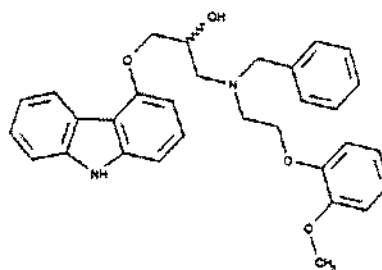
(57) 1 Спосїб одержання сполуки формули

II оптично активних R або S енантімерів, сумїш
цих енантімерів і їх фармацевтично прийнятних
солей приєднання кислот, який відрізняється
тим, що

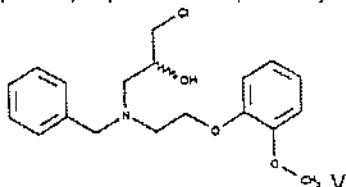
а) 4-оксиранїлметокси-9H-карбазол формули

або його R або S енантімери реагують із вторин-
ним аміном формули

2

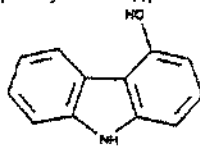
у протонному органічному розчиннику, і отриманий
бензилкарведилол формули

VIII

дебензилують шляхом каталітичного підрування,
абоb) вторинний амін формули V реагує з епіхлоргїд-
рином, отримана хлорсполука формули

VI

реагує з 4-гідроксї-9H-карбазол формули



VII

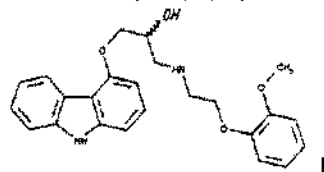
і отриманий бензилкарведилол формули VIII де-
бензилують шляхом каталітичного підрування,
і, при необхідності, отриманий продукт реагує з
неорганічною або органічною кислотою для одер-
жання його фармацевтично прийнятної солї при-
єднання кислот2 Спосїб за п 1, який відрізняється тим, що бен-
зилкарведилол формули VIII перед реакцією де-
бензилювання не виділяють із реакційної сумїшї, у
якій він був отриманий3 R-(+)-1-/N-бензил-2-(2-
метоксїфєноксї)етїламін/-3-(9H-карбазол-4-
їлоксї)-2-пропанол і його солї приєднання кислот
4 S-(-)-1-/N-бензил-2-(2-метоксїфєноксї)етїламін/-
3-(9H-карбазол-4-їлоксї)-2-пропанол і його солї
приєднання кислот

(13) C2

(11) 57737

(19) UA

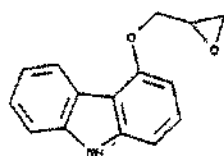
Даний винахід стосується нового способу одержання сполуки формули



його оптично активних R або S енантіомерів, сумішей цих енантіомерів і їх фармацевтичне призначення солей приєднання кислот

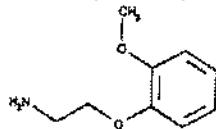
Сполука формули I відома за назвою карведипол, що використовується в якості піків які мають антигіпертензивну, бета-адреноблокуючу і судиннорозширюючу дію. Її хімічна назва 1-(9H-карбазол-4-ілокси)-3-[(2-метоксифенокси)етил/амін]-2-пропанол

Спосіб одержання карведиполу відомий із патентної публікації DE-OS No 28 15 926, а спосіб одержання R і S енантіомерів описаний у патентній публікації DE-OS No 33 19 027. Відповідно до відомого способу, 4-(оксиранілметокси)-9H-карбазол формули



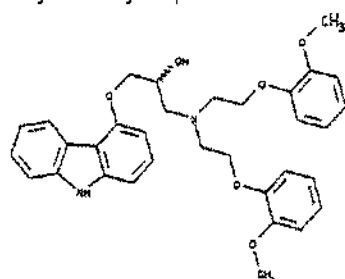
II

або його R або S енантіомери реагують із 2-(2-метоксифенокси)етиламіном формули



III

з одержанням сполуки формули I, вихід якої становить від 39 до 42%. Недоліком відомого способу є те, що одночасно з одержанням карведиполу також утвориться біс-сполука формули



IV

в результаті реакції двох молярних еквівалентів 4-(оксиранілметокси)-9H-карбазолу формули II та одного молярного еквіваленту 2-(2-метоксифенокси)етиламіну формули III

Уникнути цієї побічної реакції не можна, і біс-сполука формули IV утвориться в кількості, порівнянній із кількістю карведиполу. Отже, даний спосіб є не економічним

Інші можливості одержання карведиполу описані в патентній публікації DE-OS No 28 15 926. Відповідно до цих способів, 4-(3-аміно-

гідроксипропокси)-9H-карбазол може реагувати з

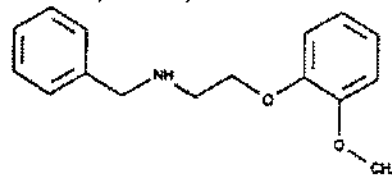
а) 2-(2-метоксифенокси)етил галідом або сульфонатом,

б) 2-(2-метоксифенокси)ацетальдегідом із наступним каталітичним підруванням,

с) 2-(2-метоксифенокси)ацетилхлоридом із наступним відновленням отриманого кислотного аміду комплексним гідридом металу

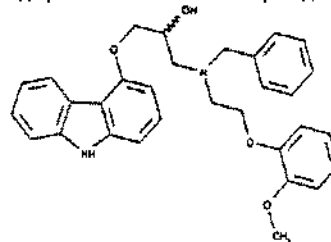
Жодний із способів від а) до с) не підходить для економічного одержання карведиполу. Для кожного способу необхідна стадія очищення продукту за допомогою колонкової хроматографії, що робить одержання вихідної сполуки не економічним. У реакції за способом а) також утворюється біс-сполука формули IV. В реакції за способом б) вихід становить 41%, у той час як за способом с) - максимум 24%. У реакції за способом с) використання комплексного гідриду металу, практично гідриду літію і алюмінію, також є недоліком, оскільки ця реакція супроводжується підвищеною небезпекою заpalення. Дана реакція вимагає особливих умов - навіть сліди вологи повинні бути видалені.

Взагалі, можна уникнути утворення біс-сполуки формули IV, якщо використовувати замість первинного аміну формули III вторинний амін, що є похідним первинного аміну формули III, який містить захисну групу. Таким вторинним аміном є, наприклад, N-(2-(2-метоксифенокси)етил)бензиламін формули



V

У Прикладі 5 патентної публікації DE OS No 28 15 926 4-(оксиранілметокси)-9H-карбазол формули II реагує з вторинним аміном формули V з одержанням бензил-карведиполу формули



VIII

який можна виділити тільки завдяки очищенню за допомогою колонкової хроматографії. Така процедура є не економічною для виробництва в промисловому об'ємі. Реакцію сполук формул I і V здійснювали в диметилловому ефірі етиленгліколю.

Приклад 5 із DE OS No 28 15 926 був відтворений чотири рази. Як показано в Прикладі Порівняння No 1 вихід продукту був 60%, причому температура плавлення забрудненого продукту була 92°C, що значно нижче значення, зазначеного в Прикладі 5 (97-99°C). Було неможливо одержати продукт у кристалічному виді без очищення за допомогою колонкової хроматографії, таким чином,

не можна виключити цю стадію очищення. Це є суттєвим недоліком для застосування в промисловості. Тому що збільшення об'єму виробництва продукту за даним відомим способом супроводжується зниженням як виходу, так і якості продукту, зазначений спосіб не придатний для застосування в промисловості.

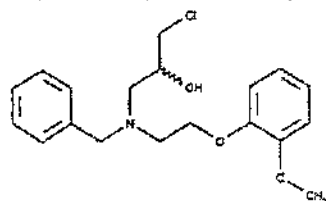
Спосіб, описаний у Прикладі 5 DE OS No 28 15 928 був модифікований шляхом використання замість диметилового ефіру етиленгліколю етилацетату або діоксану як показано в Прикладах Порівняння №2 і 3. Навіть після 28 годин реакції біля половини вихідної сполуки залишилося таким, що "не прореагувало в діоксані, а в етилацетаті реакція практично не пройшла зовсім".

Метою даного винаходу було розробити економічний спосіб одержання карведилолу формули I

Зазначена мета була досягнута в результаті створення способу за даним винаходом, в якому

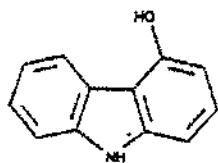
а) 4-оксиранілметокси-9Н-карбазол формули II або його S або R енантіомери реагують із вторинним аміном формули V у протонному органічному розчиннику, потім отриманий бензил-карведилол формули VIII дебензилують шляхом каталітичного гідронування, або

б) вторинний амін формули V реагує з епіхлоргідринном, отримана сполука формули



VI

реагує з 4-гідрокси-9Н-карбазолом формули



VII

і отриманий бензил-карведилол формули VIII дебензилують шляхом каталітичного гідронування,

і, при необхідності, отриманий продукт реагує з неорганічною або органічною кислотою для одержання його фармацевтично прийнятної солі приєднання кислоти.

Відповідно до способу а) даного винаходу в якості протонного розчинника використовується переважно C_{1-4} алканол, у першу чергу етанол або ізопропанол, і реакцію здійснюють при температурі від 0 до 120°C, переважно при температурі кипіння реакційної суміші.

Як у способі а), так і в способі б) вторинний амін формули V використовується у виді масла, тобто у виді сполуки, в якій відсутня кристалізаційна вода, або переважно у виді сполуки, в якій присутня кристалізаційна вода.

Відповідно до способу б) даного винаходу реакцію вторинного аміну формули V із епіхлоргідринном здійснюють без розчинника або з розчинником при температурі 150°C. Розчинником може бути органічний розчинник протонної, дипольної апротонної або неполярної природи. Реакцію краще

здійснювати без розчинника, у цьому випадку використовують необхідний надлишок епіхлоргідрину, а реакцію здійснюють при температурі від 30 до 80°C.

Хлор-сполука формули VI реагує з 4-гідрокси-9Н-карбазолом формули VII в органічному розчиннику дипольної апротонної або неполярної природи при температурі 150°C. Кращим розчинником є ацетонітрил, а реакцію здійснюють при температурі кипіння реакційної суміші.

Як у способі а), так і в способі б) даного винаходу отриманий бензил-карведилол формули VIII або спочатку виділяють, а потім дебензилують, або, що краще, не виділяють з реакційної суміші, у якій він був отриманий, перед реакцією дебензилювання. Дебензилювання здійснюють шляхом каталітичного гідронування, способом, відомим для видалення бензильної групи.

Краще, в якості каталізатора використовують падацій на вугіллі. Для дебензилювання бензил-карведилолу каталізатор можна використовувати декілька разів без регенерації. Краще, гідронування здійснюють із використанням гідрату гідразину.

Оптично активні енантіомери бензил-карведилолу формули VIII одержують способом за даним винаходом, тобто

R-(+)-1-N-бензил-2-(2-метоксифенокси)етиламіні-3-(9Н-карбазол-4-ілокси)-2-пропанол і S-(-)-1-N-бензил-2-(2-метоксифенокси)етиламіні-3-(9Н-карбазол-4-ілокси)-2-пропанол є новими сполуками. Винахід включає ці сполуки і їх фармацевтичне прийнятні солі приєднання кислот.

R і S енантіомери 4-оксиранілметокси-9Н-карбазолу формули II одержують за способом, відомим із патентної публікації DE OS No 33 19 027. Вторинний амін формули V одержують за методом Аугстейна (Augstein) /J Med Chem, 8 356-367 (1965)/ чи за способом, описаним в даному описі.

Карведилол дуже високої чистоти з виходом біля 80% одержують відповідно до способу за даним винаходом. У даному способі не утвориться біс-сполуки формули IV.

Бензил-карведилол формули VIII утворюється дуже високої чистоти, отже, не потрібно його очищення і реакцію дебензилювання можна здійснювати в тій реакційній суміші, у якій він був отриманий.

Наведені вище дані свідчать про те, що спосіб за даним винаходом є економічним та простим у виконанні.

Фахівці навряд чи могли очікувати, що за способом а) даного винаходу при використанні протонного органічного розчинника в результаті реакції 4-оксиранілметокси-9Н-карбазолу формули II і вторинного аміну формули V буде отриманий бензил-карведилол формули VIII у добре кристалізованому чистому виді, із виходом більш 90% без спеціальної процедури очищення, тому що виходячи з Прикладів Порівняння можна припустити зворотне.

Далі даний винахід пояснюється наступними Прикладами.

Одержання вихідних сполук. Одержання сполуки формули V

Дигидрат N-/2-(2-метоксифенокси)етил/бензиламіну

До 131см³ (128,64г, 1,2 моль) бензиламіну, нагрітого до 80°C, додають 89,33г (0,3 моль) 1-(2-брометокси)-2-метоксибензолу протягом 25 хвилин із такою швидкістю, щоб температура реакційної суміші була від 95 до 105°C. Після цього реакційну суміш перемішують при температурі від 95 до 105°C протягом 2 годин, отриману суспензію охолоджують крижаною водою до 25°C і додають протягом 5 хвилин до 1000см³ 10%-ої соляної кислоти, охолодженої крижаною водою, звертаючи увагу на те, щоб температура суміші не перевищила 50°C.

Отриманий розчин охолоджували крижаною водою. Через 5-10 хвилин гідро хлорид продукту осаджувався у виді кристалів. Суспензію кристалів перемішували при 5-10°C протягом 0,5 години, фільтрували і промивали водою. Неочищений гідрохлорид перекристалізували з 400см³ води, фільтрували і промивали водою.

У такий спосіб було отримано 71,9г (81,6%) гідрохлориду названої сполуки з температурою плавлення 148-150°C.

Гідрохлорид суспендували, суспензію нагрівали до розчинення кристалів і потім до теплої розчину додавали по краплях 100см³ 10%-ого водяного розчину гідроокису натрію. Розчин охолоджували до температури 5-10°C крижаною водою, кристали відфільтровували, промивали 100см³ крижаної води і сушили на повітрі при кімнатній температурі.

У такий спосіб було отримано 43,1г (48,9%) названої сполуки з температурою плавлення 53-55°C. Продукт містив кристалізаційну воду (C₁₆H₁₉NO₂ · 2H₂O).

Одержання сполуки формули VI

1-[бензил-/2-(2-метоксифенокси)етил/амін]-3-хлор-2-пропанолу

10,3г (40 ммоль) N-/2-(2-метоксифенокси)етил/бензиламіну розчиняли в 16см³ епіхлоргідрину, отриманий розчин перемішували при 55-60°C протягом 3 годин. Реакційну суміш упарювали при зниженому тиску, додавали 20см³ толуолу, упарювали і ще раз повторювали дану процедуру.

У такий спосіб було отримано 13,8г (99%) названої сполуки у виді маслянистого осаду.

Приклад 1

1-/N-бензил-2-(2-метоксифенокси)етиламін/-3-(9Н-карбазол-4-ілокси)-2-пропанол

До 20см³ етанолу додавали 2,7г (10,5 ммоль) N-/2-(2-метоксифенокси)етил/бензиламіну і 1,92г (8,0 ммоль) 4-оксиранілметокси-9Н-карбазолу, реакційну суміш кип'ятили 5 годин при перемішуванні, охолоджували, і ще перемішували 16 годин при кімнатній температурі. Кристали відфільтровували, промивали один раз 10см³ етанолу, один раз 15см³ діізопропілового ефіру і сушили під лампою інфрачервоного випромінювання.

У такий спосіб було отримано 3,44г (86,3%) названої сполуки у виді білих кристалів із температурою плавлення 93-95°C.

Приклад 2

1-/N-бензил-2-(2-метоксифенокси)етиламін/-3-(9Н-карбазол-4-ілокси)-2-пропанол

До 25см³ ізопропанолу додавали 3,85г (13,1 ммоль) N-/2-(2-метоксифенокси)етил/бензиламіну і 2,4г (10,0 ммоль) 4-оксиранілметокси-9Н-карбазолу, реакційну суміш кип'ятили 5 годин при перемішуванні, охолоджували, і ще перемішували 15 хвилин при кімнатній температурі. Кристали відфільтровували, промивали один раз 4см³ пропанолу, два рази по 2см³ діізопропілового ефіру і сушили під лампою інфрачервоного випромінювання.

У такий спосіб було отримано 4,8г (96,3%) названої сполуки у виді білих кристалів із температурою плавлення 94-96°C.

Приклад 3

5-(-)-1-/N-бензил-2-(2-метоксифенокси)етиламін/-3-(9Н-карбазол-4-ілокси)-2-пропанол

До 25см³ ізопропанолу додавали 3,85г (13,1 ммоль) N-/2-(2-метоксифенокси)етил/бензиламіну і 2,4г (10,0 ммоль) S-(+)-4-оксиранілметокси-9Н-карбазолу, реакційну суміш кип'ятили 7 годин при перемішуванні і упарювали при зниженому тиску. При стоянні осад кристалізувався, кристали перемішували з 12см³ діетилового ефіру протягом 0,5 години, відфільтровували і промивали двічі по 10см³ діетилового ефіру. Неочищений продукт перекристалізували з 40см³ діізопропілового ефіру.

У такий спосіб було отримано 3,52г (70,6%) названої сполуки з температурою плавлення 102,5-103,5°C.

$[\alpha]_D^{20} = -9,6^\circ (20^\circ\text{C}, c=1, \text{ оцтова кислота})$

$[\alpha]_{435\text{nm}}^{20} = -14,5^\circ (20^\circ\text{C}, c=1, \text{ оцтова кислота})$

Приклад 4

R-(+)-1-/N-бензил-2-(2-метоксифенокси)етиламін/-3-(9Н-карбазол-4-ілокси)-2-пропанол

До 25см³ ізопропанолу додавали 3,85г (13,1 ммоль) N-/2-(2-метоксифенокси)етил/бензиламіну і 2,4г (10,0 ммоль) R-(-)-4-оксиранілметокси-9Н-карбазолу, реакційну суміш кип'ятили 7 годин при перемішуванні і упарювали при зниженому тиску. Кубовий осад кристалізувався з діізопропілового ефіру, кристали відфільтровували. Неочищений продукт суспендували в 50см³ діізопропілового ефіру, суспензію нагрівали до кипіння, охолоджували та відфільтровували.

У такий спосіб було отримано 4,09г (82,1%) названої сполуки з температурою плавлення 103-104°C.

$[\alpha]_D^{20} = +8,2^\circ (20^\circ\text{C}, c=1, \text{ оцтова кислота})$

$[\alpha]_{435\text{nm}}^{20} = +12,4^\circ (20^\circ\text{C}, c=1, \text{ оцтова кислота})$

Приклад 5

1-/N-бензил-2-(2-метоксифенокси)етиламін/-3-(9Н-карбазол-4-ілокси)-2-пропанол

3,5г (10 ммоль) 1-[бензил-/2-(2-метоксифенокси)етил/амін]-3-хлор-2-пропанолу і 0,92г (5 ммоль) 4-гідрокси-9Н-карбазолу розчиняли в 25см³ діоксану. До отриманого розчину додавали 0,69г (5,0 ммоль) карбонату калію, реакційну суміш кип'ятили 28 годин, потім охолоджували до 25°C. Неорганічну сіль відфільтровували, промивали діоксаном, фільтрат упарювали при зниженому тиску. До 4,6г кубового залишку додавали 25см³ ізопропанолу. Суміш нагрівали до 60°C та охолоджували при перемішуванні. Через 24 годи-

ни кристали відфільтровували і промивали дізопропіловим ефіром

У такий спосіб було отримано 1,79г (71,7 %) названої сполуки у вигляді білих кристалів із температурою плавлення 93-95°C

Приклад 6

До 100см³ етанолу додавали 15,4г (52,5 ммоль) N-2-(2-метоксифенокси)етил/бензиламіну, що містить 2 молекули кристалізаційної води та 9,6г (40,0 ммоль) 4-оксиранилметокси-9Н-карбазолу, суспензію нагрівали до кипіння. Отриманий розчин кип'ятили 5 годин при перемішуванні, охолоджували до кімнатної температури і додавали 10,4г катализатора - зволоженого паладію на вугіллі (Вміст води в катализаторі - 50,6%, вміст паладію - 16,2% у розрахунку на сухий катализатор). До суміші, охолодженої холодною водою, додавали по краплях 40см³ (0,806 моль) 98%-ого гідрату підрозину протягом 15 хвилин, потім реакційну суміш перемішували при температурі 25°C протягом 18 годин. Після цього катализатор відфільтровували, промивали тричі по 100см³ етанолу, фільтрат упарювали при зниженому тиску. До кубового залишку додавали 200см³ води і 200см³ 1,2-дихлоретану, суміш перемішували до розчинення осаду, фази розділяли, водяну фазу екстрагували ще 2 рази по 150см³ 1,2-дихлоретану. Органічну фазу сушили і упарювали при зниженому тиску. Кубовий залишок нагрівали з 40см³ етилацетату до кипіння, гарячу суміш фільтрували через паперовий складчастий фільтр, фільтрат охолоджували при перемішуванні. Після випадання кристалів суміш перемішували ще одну годину при 25°C, кристали відфільтровували і промивали три рази по 10см³ холодного етилацетату. Отриманий продукт сушили під лампою інфрачервоного випромінювання.

У такий спосіб було отримано 13,05г (80,0 %) неочищеного продукту у вигляді білих кристалів із температурою плавлення 113-116°C. Неочищений продукт перекристалізовували з 75см³ етилацетату і одержували 12,1г (74,2%) названої сполуки з температурою плавлення 114-116°C.

Приклад 7

1-(9Н-карбазол-4-ілокси)-3-/2-(2-метоксифенокси)етиламін/-2-пропанол

У колбу на 100см³ вмішували 1,99г (4 ммоль) 1-/N-бензил-2-(2-метоксифенокси)етиламін/-3-(9Н-карбазол-4-ілокси)-2-пропанолу, 40см³ етанолу, 4см³ води і 1,0г катализатора - зволоженого паладію на вугіллі з вмістом води - 50,6% і вмістом паладію - 16,2% у розрахунку на сухий катализатор. До суміші додавали по краплях 4см³ (80 ммоль) 98%-ого гідрату підрозину при температурі від 5 до 10°C протягом 10 хвилин, потім реакційну суміш перемішували при температурі 25°C протягом 2 годин. Після цього катализатор відфільтровували, промивали двічі по 20см³ етанолу, фільтрат упарювали при зниженому тиску. До кубового залишку додавали 50см³ води і 50см³ 1,2-дихлоретану, суміш перемішували до розчинення осаду, фази розділяли, водяну фазу екстрагували ще 2 рази по 50см³ 1,2-дихлоретану. Органічну фазу сушили і упарювали при зниженому тиску. Кубовий залишок нагрівали з 9 см етилацетату до кипіння, гарячу суміш фільтрували через паперовий складчастий

фільтр, фільтрат охолоджували при перемішуванні. Після випадання кристалів суміш перемішували ще одну годину при 25°C, кристали відфільтровували і двічі промивали по 1см³ холодного етилацетату. Отриманий продукт сушили під лампою інфрачервоного випромінювання.

У такий спосіб було отримано 1,33г (81,6%) названої сполуки у вигляді білих кристалів із температурою плавлення 114-116°C.

Приклад 8

1-(9Н-карбазол-4-ілокси)-3-/2-(2-метоксифенокси)етиламін/-2-пропанол

До 60см³ етанолу додавали 1,1г (2,2 ммоль) 1-/N-бензил-2-(2-метоксифенокси)етиламін/-3-(9Н-карбазол-4-ілокси)-2-пропанолу і 0,5г катализатора - зволоженого паладію на вугіллі з вмістом води - 50,6% і вмістом паладію - 16,2% у розрахунку на сухий катализатор. Суміш ретельно перемішували в атмосфері водню з тиском 5 бар при кімнатній температурі. Після цього катализатор відфільтровували, промивали двічі по 20см³ етанолу, фільтрат упарювали при зниженому тиску. До кубового залишку додавали 5см³ етилацетату, суміш перемішували 2 години при 25°C, отримані кристали відфільтровували і двічі промивали по 1см³ холодного етилацетату.

Отриманий продукт сушили під лампою інфрачервоного випромінювання.

У такий спосіб було отримано 0,69г (76,6%) названої сполуки у вигляді білих кристалів із температурою плавлення 114-116°C.

Приклад 9

R-(+)-1-(9Н-карбазол-4-ілокси)-3-/2-(2-метоксифенокси)етиламін/-2-пропанол

До 40см³ етанолу додавали 1,99г (4,0 ммоль) K-(+)-1-/N-бензил-2-(2-метоксифенокси)етиламін/-3-(9Н-карбазол-4-ілокси)-2-пропанолу і 1,0г катализатора - зволоженого паладію на вугіллі з вмістом води - 50,6% і вмістом паладію - 16,2% у розрахунку на сухий катализатор. До суміші додавали по краплях 4см³ (80 ммоль) 98%-ного гідрату підрозину при температурі від 20 до 30°C протягом 20 хвилин, потім реакційну суміш перемішували при температурі 25°C протягом 1,5 годин. Після цього катализатор відфільтровували, промивали двічі по 30см³ етанолу, фільтрат упарювали при зниженому тиску. До кубового залишку додавали 80см³ 1,2-дихлорметану, суміш перемішували, фази розділяли, водяну фазу екстрагували ще 2 рази по 80см³ 1,2-дихлорметану. Органічну фазу сушили і упарювали при зниженому тиску. Кубовий залишок нагрівали з 5см³ етилацетату до кипіння, гарячу суміш фільтрували через паперовий складчастий фільтр, фільтрат охолоджували при перемішуванні. Після випадання кристалів суміш перемішували ще 8 годин при 25°C, кристали відфільтровували і двічі промивали по 3см³ холодного етилацетату. Отриманий неочищений продукт перекристалізовували з 8см³ етилацетату.

У такий спосіб було отримано 1,16г (71,2%) названої сполуки у вигляді білих кристалів із температурою плавлення 112-113°C.

$[\alpha]_D^{20} = +17,2^\circ (20^\circ\text{C}, c=1, \text{ оцтова кислота})$

Приклад 10

S-(-)-1-(9Н-карбазол-4-ілокси)-3-/2-(2-метоксифенокси)етиламін/-2-пропанол

До 35см³ етанолу додавали 1,74г (3,5 ммоль) 5-(-)-1-/N-бензил-2-(2-метоксифенокси)етиламін/-3-(9Н-карбазол-4-ілокси)-2-пропанолу і 0,9г катализатора -звложеного паладію на вугіллі з вмістом вологи - 50,6% і вмістом паладію - 16,2% у розрахунку на сухий катализатор. До суміші додавали по краплях 3,5см³ (70 ммоль) 98%-ного гідрату підрозину при температурі від 20 до 30°C протягом 10 хвилин, потім реакційну суміш перемішували при температурі 25°C протягом 1,5 годин. Після цього катализатор відфільтровували, промивали двічі по 30см³ етанолу, фільтрат упарювали при зниженому тиску. До кубового залишку додавали 70см³ води і 70см³ 1,2-дихлорметану суміш перемішували, фази розділяли, водяну фазу екстрагували ще 2 рази по 70см³ 1,2-дихлорметану. Органічну фазу сушили і упарювали при зниженому тиску. Кубовий залишок нагрівали з 5см³ етилацетату до кипіння, гарячу суміш фільтрували через паперовий складчастий фільтр, фільтрат охолоджували при перемішуванні. Після випадання кристалів суміш перемішували ще 2 години при 25°C, кристали відфільтровували і двічі промивали по 2см³ холодного етилацетату. Отриманий неочищений продукт перекристалізовували з 7,5см³ етилацетату.

У такий спосіб було отримано 1,15г (80,7%) названої сполуки у вигляді білих кристалів із температурою плавлення 110-111,5°C

$[\alpha]_D^{20} = +18,1^\circ$ (20°C, c=1, оцтова кислота)

Приклад 11

1-/N-бензил-2-(2-метоксифенокси)етиламін/-3-(9Н-карбазол-4-ілокси)-2-пропанол

41,2г (160 ммоль) N-/2-(2-метоксифенокси)етил/бензиламіну розчиняли в 64см³ епіхлоргідрину, отриманий розчин перемішували при 55-60°C протягом 3,5 годин. Потім реакційну суміш упарювали при зниженому тиску, до кубового залишку додавали 20см³ толуолу, упарювали і ще раз повторювали дану процедуру. До 56,0г маслянистого кубового залишку додавали 300см³ ацетонітрилу і 14,66г (80 ммоль) 4-гідрокси-9Н-карбазолу. До отриманого розчину додавали 13,45г (160 ммоль) бікарбонату натрію і перемішували при кип'ятінні протягом 20 годин. Суміш охолоджували до 25°C неорганічну сіль відфільтровували і промивали ацетонітрилом. Фільтрат упарювали при зниженому тиску. До 68,8г кубового залишку додавали 160см³ ізопропанолу. Суміш нагрівали до 60°C та охолоджували при перемішуванні. Через 3 години охолоджену крижаною водою густу суспензію фільтрували і промивали 100см³ холодного ізопропанолу і 100см³ діізопропілового ефіру. Продукт сушили під лампою інфрачервоного випромінювання.

У такий спосіб було отримано 31,80г (80,0%) названої сполуки у вигляді білих кристалів із температурою плавлення 94-96°C

Приклад 12

1-/N-бензил-2-(2-метоксифенокси)етиламін/-3-(9Н-карбазол-4-ілокси)-2-пропанол

До 3,5г (10 ммоль) 1-[бензил-/2-(2-метоксифенокси)етил/амін]-3-хлор-2-пропанолу додавали 25см³ тетрагідрофурану і 0,92г (5 ммоль) 4-гідрокси-9Н-карбазолу. До отриманого розчину додавали 0,69г (5,0 ммоль) карбонату

калію, суміш перемішували при кип'ятінні протягом 30 годин, охолоджували до 25°C, неорганічну сіль відфільтровували і промивали тетрагідрофураном. Фільтрат упарювали при зниженому тиску. До 4,5г кубового залишку додавали 20см³ ізопропанолу. Суміш нагрівали до 60°C та охолоджували при перемішуванні. Через 24 години кристали, що випали, відфільтровували, промивали діізопропіловим ефіром і сушили під лампою інфрачервоного випромінювання.

У такий спосіб було отримано 1,3г (52,1%) названої сполуки у вигляді білих кристалів із температурою плавлення 93-95°C

Приклад 13

1-/N-бензил-2-(2-метоксифенокси)етиламін/-3-(9Н-карбазол-4-ілокси)-2-пропанол

До 2450см³ ізопропанолу додавали 385г дигідрату N-/2-(2-метоксифенокси)етил/бензиламіну і 290г 4-оксираніл-метокси-9Н-карбазолу, суміш кип'ятили при перемішуванні протягом 6 годин, охолоджували і перемішували при кімнатній температурі ще 16 годин. Кристалічний продукт відфільтровували, промивали 400см³ пропанолу, потім двічі по 200см³ діізопропілового ефіру і сушили.

У такий спосіб було отримано 469г (94%) названої сполуки у вигляді білих кристалів із температурою плавлення 94-96°C

Приклад Порівняння №1

(Відтворення Прикладу 5 патентної публікації DE OS No 28 15 926)

Суміш 60,4г 4-оксиранілметокси-9Н-карбазолу, 64,8г N-/2-(2-метоксифенокси)етил/бензиламіну і 200мл диметилового ефіру етиленгліколю кип'ятили протягом 24 годин. При охолодженні суміші продукт не випав в осад. Суміш упарювали при зниженому тиску, кубовий залишок не змогли виділити у вигляді кристалів з етанолу, ізопропанолу і ацетону, отже, його перенесли на колонку, заповнену силікагелем. При хроматографії на колонці в якості розчинника використовували 1,2-дихлорметан, суміш, що містить 9 об'ємів 1,2-дихлорметану і 1 об'єм етилацетату, суміш, що містить 7 об'ємів 1,2-дихлорметану і 3 об'єми етилацетату, етилацетат. Фракції, що містили продукт, збирали і упарювали. В результаті одержували 75г (60%) 1-(9Н-карбазол-4-ілокси)-3-/2-(2-метоксифенокси)етиламін/-2-пропанолу з температурою плавлення 92°C

Приклад Порівняння №2

Суміш 1,92г (8 ммоль) 4-оксиранілметокси-9Н-карбазолу, 3,08г (10,5 ммоль) N-/2-(2-метоксифенокси)етил/бензиламіну і 20см³ етилацетату кип'ятили. Після цього продукт виділяли за допомогою ВЕРХ. Після 28 годин реакції реакційна суміш містила тільки 3% бензил-карведилолу практично весь вихідний 4-оксиранілметокси-9Н-карбазол залишився таким, що не прореагував. Характеристики ВЕРХ

Колонка LiChrospher 100RP-18 (5 μm), λ - 254nm,

Ацетонітрил буферний розчин = 1:1,

Швидкість потоку 0,5см³/хв,

Буферний розчин 7,74г ацетату амонію і 10,5см³ оцтової кислоти на 1000см³ водяного розчину,

Час утримування

13

57737

14

N-2-(2-

метоксифенокси)етил/бензиламін

2,0хв

4-оксиранілметокси-9Н-карбазол

4,6хв

Бензил-карведилол

14,1хв

Приклад Порівняння №3

Повторювали процедуру, описану в Прикладі

Порівняння №2, яка відрізнялася тим що в якості розчинника використовували діоксан. Через 28 годин реакції в реакційній суміші було біля 50% вихідного 4-оксиранілметокси-9Н-карбазолу, що було визначено за допомогою ВЕРХ