



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

239948

(11) (B2)

(51) Int. Cl.⁴

C 07 C 127/00
C 07 D 295/20
C 07 D 295/14

(22) Přihlášeno 16 12 82
(21) PV 8725-83
(32) (31)(33) Právo přednosti od 17 12 81
(81 07574-9) Švédsko

(40) Zveřejněno 14 02 85

(45) Vydáno 15 05 87

(72) Autor vynálezu

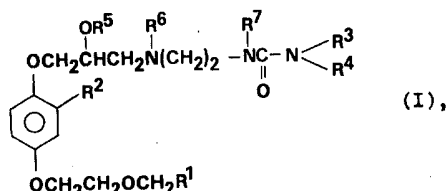
GUSTAFSSON BILL BENJAMIN RUDOLF, BOLLEBYGD;
HEDBERG SVEN ANDERS, GRÄBO; LUNDGREN BO TORSTEN, FRILLESÅS
(Švédsko)

(73) Majitel patentu

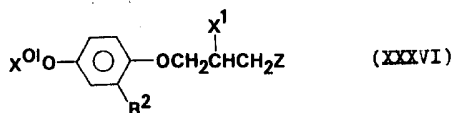
AKTIEBOLAGET HÄSLE, MÖLNDAL (Švédsko)

(54) Způsob výroby substituovaných N-karboxamidoalkyl-fenoxypromanolinů

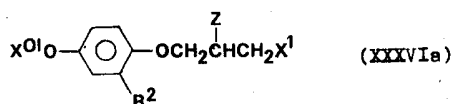
Popsaný způsob výroby substituovaných
N-karboxamidoalkyl-fenoxypromanolinů
obecného vzorce I



a jejich čistých isomerů, optických anti-
podů, jakož i jejich farmaceutických
přijatelných solí,
spočívá v tom, že se sloučenina obecného
vzorce XXXVI



nebo obecného vzorce XXXVIa



nechá reagovat



načež podle potřeby se zbytky na hydroxy-
skupinách a/nebo atomech dusíku odštěpí
a popřípadě se nenasycené C-C vazby na-
sytlí, sloučenina se acyluje nebo alkyluje,
a jestliže je žádoucí, substituenty se
zavedou nebo odštěpí a/nebo získaná iso-
merní a/nebo získaný racemát se rozdělí
a/nebo se získaná sloučenina převede na
své farmaceuticky přijatelné soli nebo
na svoji volnou bázi.

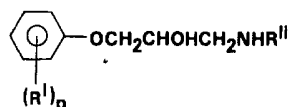
Vyráběné nové sloučeniny se mohou
používat při ošetřování všech indikací,
kde se používají β-adrenoceptorové bloká-
tory.

Tento vynález se týká nových sloučenin, které mají účinek blokující β -receptory a jsou účinné pro ošetřování chorob srdce, jako hypertenze a anginy pectoris, způsobu jejich výroby a farmaceutických prostředků, které tyto sloučeniny obsahují. Uvedeno obecně, nové sloučeniny se mohou používat při ošetřování indikací, kde se používají β -adrenoceptorové blokátory.

Předmětem tohoto vynálezu je získání nových sloučenin s účinkem blokujícím β -adrenoceptory, které se vyznačují zřetelně selektivní příbuzností pro β_1 -adrenoceptory a určitým stupněm vnitřního působení na srdeční β -adrenoceptory. Kardi selektivní parciální agonistický účinek v kombinaci β -blokujícím účinkem chránícím srdce je považován za terapeuticky výhodný v situacích předvídaného selhání srdce. Úroveň kardiostimulačního účinku rovná 10 až 40 % úrovně, která se může dosáhnout při maximální stimulaci isoprenalinem, je považována za vhodnou pro indikace přicházející v úvahu.

Dále se požaduje trvání účinku alespoň 2 až 3 hodiny a dobrá snášitelnost při orálním podání.

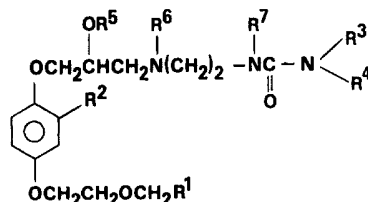
Je známo, že řady sloučenin obecného vzorce



kde

skupiny R^{I} , R^{II} a celé číslo p se mohou široce měnit, které mají účinek blokující β -adrenoceptory, lze používat k ošetření anginy pectoris, srdeční arytmie, hypertenze, glaukumu a podobně.

Nyní byly objeveny sloučeniny obecného vzorce I



kde

- R^1 znamená vodík, přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu obsahující 1 až 5 atomů uhlíku nebo cykloalkylovou skupinu obsahující 3 až 6 atomů uhlíku,
 R^2 znamená vodík nebo brom,
 R^3 a R^4 které jsou stejné nebo rozdílné, značí vždy alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxyalkylovou skupinu obsahující celkem 2 až 4 atomy uhlíku nebo R^3 a R^4 dohromady značí atom vodíku nebo R^3 a R^4 dohromady se sousedícím atomem dusíku tvoří morfolinoskupinu,
 R^5 jsou stejné nebo rozdílné a
 R^6 a R^7 jsou stejné nebo rozdílné a
 R^8 znamená vodík nebo skupinu vzorce R^8CO ,

v němž

R^8 je přímá nebo rozvětvená alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, jako je metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, sek.-butyl nebo terc.-butyl, nebo fenyl nebo 2,6-di-metylfenyl,

R^6 znamená skupinu R^5 vymezenou výše nebo skupinu vzorce R^9CO nebo $R^8COOCH-$, R^{10}

v němž

R^9 znamená skupinu vzorce $-CH_2CH_2COOR^8$ nebo $-CH_2CH_2CH_2OCOR^8$,

v němž

R^8 má význam vymezený výše a

R^{10} znamená vodík, metyl nebo etyl a

R^7 znamená skupinu R^6 vymezenou výše

nebo

R^3 znamená vodík, R^4 znamená metyl, R^1 znamená isopropyl, R^2 znamená vodík a R^5 , R^6 a R^7 znamenají vždy vodík,

nebo

R^3 znamená vodík, R^4 znamená metyl, R^1 znamená etyl, R^2 znamená vodík a R^5 , R^6 a R^7 znamenají vždy vodík,

nebo

R^3 znamená vodík, R^4 znamená 2-metoxyetyl, R^1 znamená isopropyl, R^2 znamená vodík a R^5 , R^6 a R^7 znamenají vždy vodík,

nebo

R^3 znamená vodík, R^4 znamená metyl, R^1 znamená vodík, R^2 znamená vodík a R^5 , R^6 a R^7 znamenají vždy vodík,

a jejich farmaceuticky přijatelné adiční soli, které jsou účinnými β_1 -selektivními adrenoceptorovými blokátory a mají požadovaný stupeň vnitřního působení.

Alkyl R^1 má až 5 atomů uhlíku a může mít přímý nebo rozvětvený řetězec. Tak alkyl R^1 může být například metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl nebo isobutyl nebo n-pentyl.

Cykloalkyl R^1 má 3 až 6 atomů uhlíku a může jít například o cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl nebo cyklohexyl.

Alkyly R^3 a R^4 značí vždy alkylovou skupinu s až 4 atomy uhlíku. Alkylové skupiny mohou mít přímý řetězec nebo mohou být rozvětvené. Tak alkylem R^3 nebo R^4 může být například metyl, etyl nebo n-propyl.

Alkoxyalkylem R^3 a R^4 může být vždy alkoxyalkylová skupina obsahující až 3 atomy uhlíku v každé alkylové části, kde alkylové části mohou být přímé nebo rozvětvené. Alkoxyalkyl R^3 a R^4 tak může vždy znamenat například metoxyetyl, metoxypropyl nebo etoxyetyl.

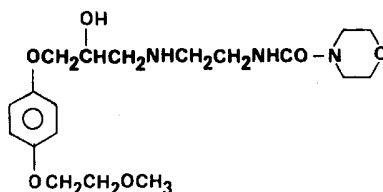
R^3 a R^4 v obecném vzorci I s výhodou mají jiný význam než alkoxyethyl, když tyto skupiny jsou snadno odštěpitelné a substituované vodíkem. Avšak jestliže nastane takové odštěpení, vytvoří se jiné sloučeniny podle vynálezu.

Proto výhodné provedení vynálezu se týká sloučenin obecného vzorce I, kde R^1 znamená vodík, etyl, isopropyl nebo cyklopropyl a R^2 s výhodou značí atom vodíku.

Výhodné sloučeniny podle vynálezu jsou ty sloučeniny obecného vzorce I, kde R^1 se zvolí ze souboru obsahujícího vodík, etyl, isopropyl a cyklopropyl, R^2 znamená vodík a $-NR^3R^4$ značí N,N-dimethylaminoskupinu nebo morfolinoskupinu a dále ty sloučeniny obecného vzorce I, kde R^1 se zvolí ze souboru obsahujícího vodík, etyl, isopropyl a cyklopropyl, R^2 znamená vodík a $-NR^3R^4$ značí skupinu vybranou ze souboru zahrnujícího N-metoxetyl-, N-metylamino-, N,N-dimetoxyethylamino-, N-metyl-N-ethylamino- a N,N-diethylaminoskupinu a R^5 , R^6 a R^7 mají výše uvedený význam.

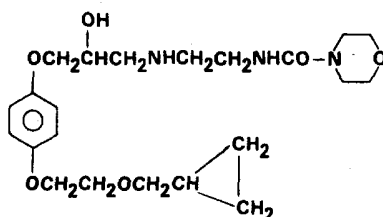
Výhodné sloučeniny podle vynálezu jsou zvláště:

N-[2-//2-hydroxy-3-(4-(2-metoxyetoxy)fenoxy)propyl/amino/etyl]-4-morfolinkerboxamid obecného vzorce LI



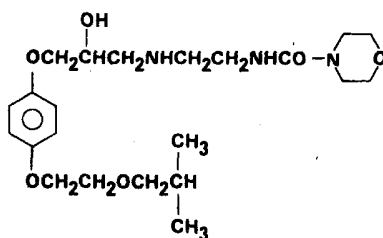
(LI),

N-[2-//2-hydroxy-3-(4-(2-cyklopropylmetoxyetoxy)fenoxy)propyl/amino/etyl]-4-morfolinkerboxamid obecného vzorce LII



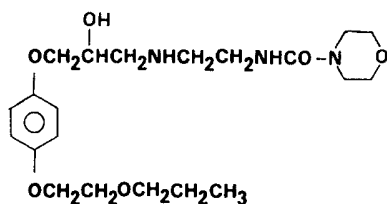
(LII),

N-[2-//2-hydroxy-3-4-(3-(2-metylpropoxy)etoxi)fenoxi/propyl/amino/etyl]-4-morfolinkerboxamid obecného vzorce LIII



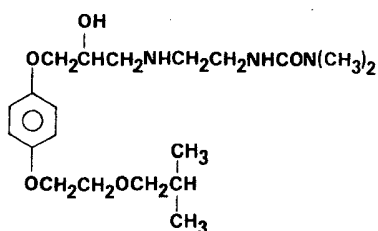
(LIII),

N-(2-(2-hydroxy-3-(4-(2-propoxyetoxy)fenoxy)propyl/amino/etyl)-4-morfolinkarboxamid
obecného vzorce LIV



(LIV),

N,N-dimetyl-N'-(2-(2-hydroxy-3-(4-(2-(2-metylpropoxy)etoxy)fenoxy)propyl/amino/etyl)-mo-
čovina obecného vzorce LVI



(LVI),

Další specifické sloučeniny podle vynálezu jsou:

N-(2-(2-hydroxy-3-(4-(2-etoxyetoxy)fenoxy)propyl/amino/etyl)-4-morfolinkarboxamid,

N-(2-(2-hydroxy-3-(4-(2-cyklobutylmetoxyetoxy)fenoxy)propyl/amino/etyl)-4-morfolinkarbox-
amid,

N-(2-(2-hydroxy-3-(4-(2-(2,2-dimetylpropoxy)etoxy)fenoxy)propyl/amino/etyl)-4-morfolin-
karboxamid,

N-(2-(2-hydroxy-3-(2-brom-4-(2-etoxyetoxy)fenoxy)propyl/amino/etyl)-4-morfolinkarboxa-
mid,

2-(2-hydroxy-3-(4-(2-propoxyetoxy)fenoxy)propyl/amino/etyl)močovina,

N,N-dimetyl-N'-(2-(2-hydroxy-3-(4-(2-cyklopropylmetoxyetoxy)fenoxy)propyl/amino/etyl)-mo-
čovina,

N-(2-(2-hydroxy-3-(4-(2-(2-metylpeopoxy)etoxy)fenoxy)propyl/amino)-N'-2-metoxyetyl-N'-
-metylmočovina,

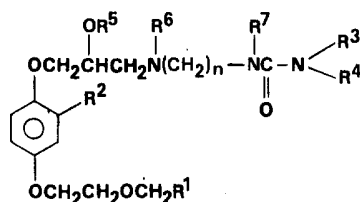
N,N-dietyl-N'-(2-(2-hydroxy-3-(4-(2-metoxyetoxy)fenoxy)propyl/amino/etyl)močovina a

N,N-di(2-metoxyetyl)-N'-(2-(2-hydroxy-3-(4-(2-metoxyetoxy)fenoxy)propyl/amino/etyl)-mo-
čovina.

Vynález bere v úvahu, že sloučenina strukturně odvozená od obecného vzorce I, po podání živému organismu se může převést na sloučeninu obecného vzorce I a v této strukturální formě projevuje svůj účinek.

Tak sloučenina odvozená od obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelná sůl, kde R^1 , R^2 , n , R^3 a R^4 mají význam uvedený v bodě 1 předmětu vynálezu, v kteréžto sloučenině hydroxyskupina ve fenoxypropanolaminovém řetězci je acylována odštěpitelným neškodným acylovým zbytkem a/nebo atom dusíku ve fenoxypropanolaminovém řetězci a/nebo monoalkylovaný dusík na amidu je acylován nebo alkylován odštěpitelným neškodným acylovým nebo acyloxyalkylovým zbytkem, může být po podání živému organismu desacylována a/nebo dealkylována na sloučeninu obecného vzorce I.

Takové prodrogy neboli bioprekursory sloučenin obecného vzorce I jsou jednotlivé sloučeniny obecného vzorce



kde

R^5 , R^6 a R^7 jsou stejné nebo rozdílné a
 R^5 znamená atom vodíku nebo skupinu vzorce R^8CO ,

ve které

R^8 znamená alifatickou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, která má přímý nebo rozvětvený řetězec, jako metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, sek.butyl nebo terc.butyl, nebo aromatickou skupinu, jako fenyl nebo substituovaný fenyl, například 2,6-dimetylfenyl,

R^6 je skupina R^5 vymezená výše nebo znamená skupinu R^9CO nebo $R^8COOCH-$,
 R^{10}

ve které

R^9 značí skupinu $-CH_2CH_2COOR^8$ nebo $-CH_2CH_2CH_2OCOR^8$,

R^8 má význam uvedený výše a

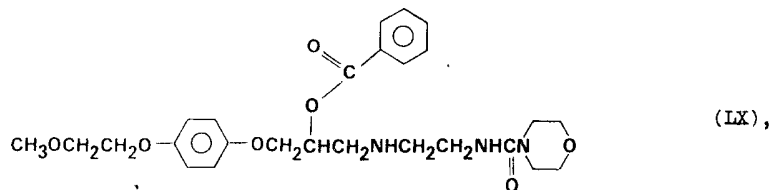
R^{10} znamená vodík, metyl nebo etyl a

R^7 znamená skupinu R^6 vymezenou výše,

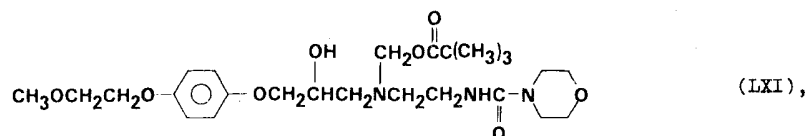
s podmínkou, že alespoň jeden ze substituentů R^5 , R^6 a R^7 má jiný význam než vodík, a jejich farmaceuticky přijatelné soli.

Specifické sloučeniny uvažované jako prodrogy sloučenin obecného vzorce I jsou:

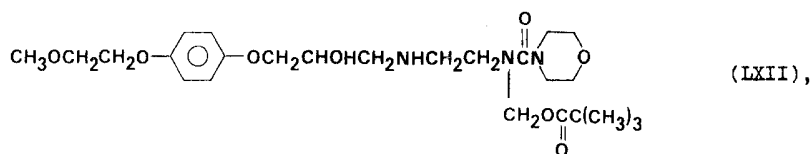
N-(2-//2-benzoyloxy-3-(4-(2-metoxyetoxy)fenoxy)propyl/-amino/etyl/-4-morfolinkarboxamid
vzorce LX



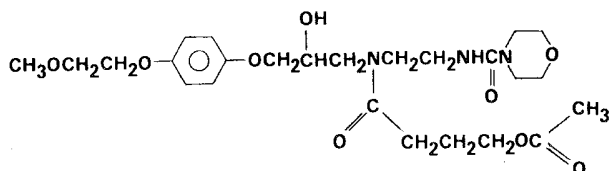
N-(2-//2-hydroxy-3-(4-(2-metoxyetoxy)fenoxy)propyl-(2,2-dimetylpropanoyloxymetyl)amino/-etyl/-4-morfolinkarboxamid vzorce LXI



N-(2-//2-hydroxy-3-(4-(2-metoxyetoxy)fenoxy)propyl/-amino/etyl/-N-(2,2-dimetylpropanoyloxy-metyl)-4-morfolinkarboxamid vzorce LXII

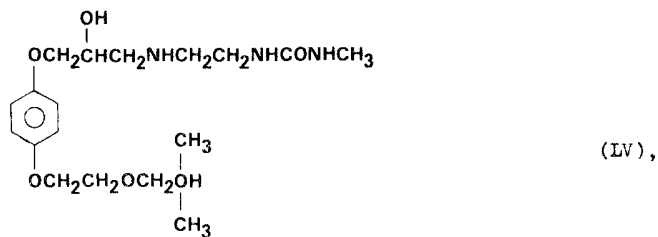


N-(2-//2-hydroxy-3-(4-(2-metoxyetoxy)fenoxy)propyl/-(4-(etanoyloxy)butanoyl)amino/etyl/-4-morfolinkarboxamid vzorce LXIII

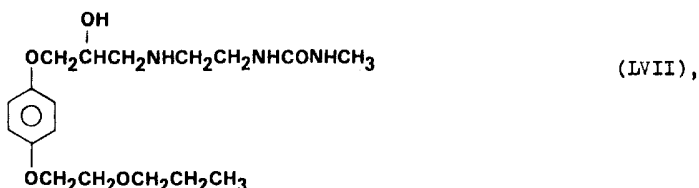


Bylo shledáno, že kromě sloučenin obecného vzorce I uvedených výše jsou k podobným účelům, jako sloučeniny obecného vzorce I vhodné tyto dále uvedené sloučeniny:

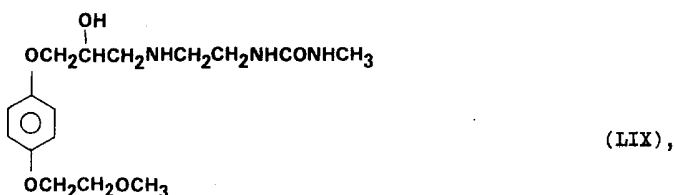
N-(2-//2-hydroxy-3-/4-(2-(2-metylpropoxy)etoxy)fenoxy/propyl/amino/etyl/-N'-metylmočovina obecného vzorce LV



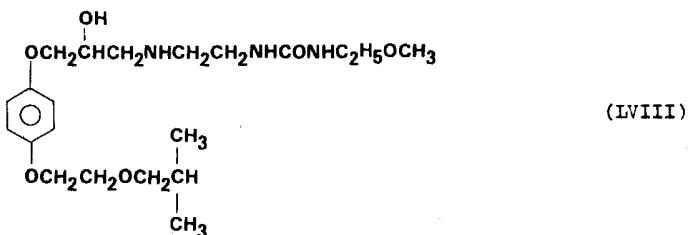
N-(2-//2-hydroxy-3-(4-(2-propoxyetoxy)fenoxy)propyl/amino/etyl)-N'-metylmočovina obecného vzorce LVII



N-(2-//2-hydroxy-3-(4-(2-metoxyetoxy)fenoxy)propyl/amino/etyl)-N'-metylmočovina obecného vzorce LIX



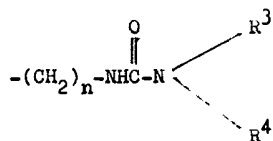
N-(2-//2-hydroxy-3-4-(2-(2-metylpropoxy)etoxy)fenoxy/propyl/amino/etyl)-N'-2-metoxyetylmočovina obecného vzorce LVIII



Sloučeniny podle vynálezu se mohou používat k ošetření uvedenému výše. Tyto sloučeniny se však také mohou použít jako meziprodukty pro výrobu jiných farmaceuticky hodnotných sloučenin.

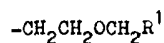
K přípravě terapeuticky přijatelných solí sloučenin se mohou použít kyseliny tvořící soli. Takovými kyselinami jsou kyseliny halogenovodíkové, kyselina sírová, kyselina fosforečná, kyselina dusičná, kyselina chloristá, alifatické, alicyklické, aromatické nebo heterocyklické karboxylové nebo sulfonové kyseliny, jako kyselina mravenčí, kyselina octová, kyselina propionová, kyselina jantarová, kyselina glykolová, kyselina mléčná, kyselina jablečná, kyselina vinná, kyselina citronová, kyselina askorbová, kyselina maleinová, kyselina hydroxymaleinová nebo kyselina pyrohroznová, kyselina fenylactová, kyselina benzoová, kyselina p-aminobenzoová, kyselina entranilová, kyselina p-hydroxybenzoová, kyselina salicylová nebo kyselina p-aminosalicylová, kyselina pamoová, kyselina metansulfonová, kyselina etansulfonová, kyselina hydroxyetansulfonová, kyselina etylen-sulfonová, kyselina halogenbenzensulfonová, kyselina toluensulfonová, kyselina naftylsulfonová nebo kyselina sulfenilová, metionin, tryptopen, lysin nebo arginin.

Dále se vysvětluje, že část obecného vzorce I



je označována jako R^N

a část obecného vzorce I

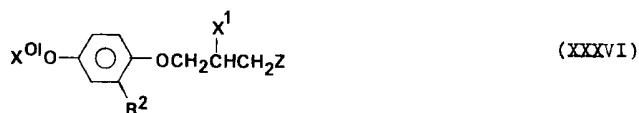


je označována jako R^O . Ve skupinách R^N a R^O skupiny

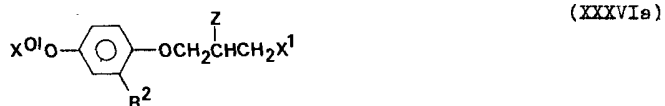
R^1 , R^3 a R^4 mají význam vymezený v souvislosti se zvláštními vzorci a pokud není uvedeno jinak,

R^2 má význam definovaný v souvislosti se zvláštními vzorci.

Nové sloučeniny obecného vzorce I se vyrábějí způsobem podle vynálezu tak, že se sloučenina obecného vzorce XXXVI



nebo obecného vzorce XXXVIa



kde

R^2 má výše uvedený význam,
 X^1 značí hydroxyskupinu,
 Z znamená hydroxyskupinu nebo reaktivní esterifikovanou hydroxyskupinu nebo
 X^1 a Z dohromady tvoří epoxyskupinu a
 X^O znamená R^O nebo skupinu obsahující slespoň jednu nenasycenou C-C vazbu,
 která se může převést na skupinu R^O nasycením,

nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce III

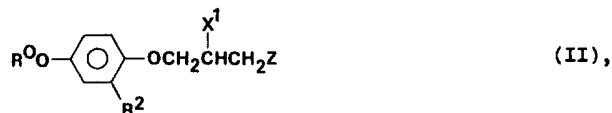


kde

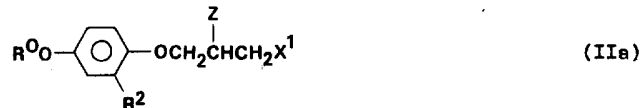
R^N má výše uvedený význam,

příčemž hydroxyskupina X^1 v obecném vzorci XXXVI nebo jeden nebo několik atomů dusíku nebo hydroxyskupina ve sloučenině obecného vzorce III může mít připojený odštěpitelný zbytek, načež se podle potřeby zbytek nebo zbytky na jedné nebo více hydroxyskupinách a/nebo jednom nebo více atomech dusíku odštěpí a popřípadě se nenasycené C-C vazby ve skupině X^{OI} nasytí, ze vzniku sloučeniny podle vynálezu, přičemž k získání sloučeniny, ve které alespoň jeden ze substituentů R^5 , R^6 a R^7 má jiný význam než vodík, sloučenina vyrobená výše uvedeným způsobem se acyluje nebo alkyluje, nebo se výchozí materiál pro tento způsob acyluje nebo alkyluje a potom se provedou zbývající opatření způsobu uvedená výše, a jestliže je to žádoucí, substituenty se zavedou, odštěpí nebo nechají reagovat na sloučeninu vymezenou jako konečný produkt nebo se získaná sloučenina převede na jiný konečný produkt a/nebo se získaná isomerní směs rozdělí na čisté isomery a/nebo se získaný racemát rozdělí na optické antipody a/nebo se získaná volná báze převede na své farmaceuticky přijatelné soli nebo se získaná sůl převede na svou volnou bázi.

Při zvláštních provedeních způsobu podle tohoto vynálezu se s výhodou postupuje tak, že se sloučenina obecného vzorce II



nebo obecného vzorce IIa



kde

R^0 a R^2 mají výše uvedený význam,
 X^1 značí hydroxyskupinu,
 Z znamená hydroxyskupinu nebo reaktivní esterifikovenou hydroxyskupinu
 nebo
 X^1 a Z dohromady tvoří epoxyskupinu,

se nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce III



kde

R^N má výše uvedený význam.

Když Z znamená reaktivní esterifikovanou hydroxyskupinu, jde zvláště o hydroxyskupinu esterifikovanou silnou anorganickou nebo organickou kyselinou, s výhodou kyselinou halogenovodíkovou, jako je kyselina chlorovodíková, kyselina bromovodíková nebo kyselina jodovodíková, dále kyselinou sírovou nebo silnou organickou sulfonovou kyselinou, jako je kyselina metansulfonová, kyselina trifluormetansulfonová, kyselina benzensulfonová, kyselina 4-brombenzensulfonová nebo kyselina 4-toluensulfonová, Z s výhodou znamená chlor, brom, jod, metansulfonyl, trifluormetansulfonyl nebo 4-toluensulfonyl.

Při použití reaktivního esteru jako výchozí látky se reakce s výhodou provádí v přítomnosti báze kondenzačního prostředku a/nebo přebytku aminu. Vhodné báze kondenzační prostředky jsou například hydroxidy alkalických kovů, jako hydroxid sodný nebo hydroxid draselný, uhličitany alkalických kovů, jako uhličen draselný a alkoxidy alkalických kovů, jako alkoxid sodný, etoxid draselný nebo terc.butoxid draselný.

Uzavření kruhu na epoxidu se může provádět jako intermediární reakce za použití sloučeniny obecného vzorce II nebo obecného vzorce IIa, kde Z znamená reaktivní esterifikovanou hydroxyskupinu. Když jak Z, tak X^1 značí hydroxyskupinu, reakce se provádí v přítomnosti kovového katalyzátoru, jako Raneyova niklu. Reakce se s výhodou provádí v rozpouštědle, kterým je například alkanol s 1 až 4 atomy uhlíku, při reflexu reakčních složek v rozpouštědle po dobu dostatečně dlouhou k získání požadované sloučeniny, obvykle během 3 až 24 hodin.

Ze sloučeniny obecného vzorce I uvedené výše a získané způsobem podle vynálezu, kde na jeden nebo několik atomů dusíku a/nebo hydroxyskupinu je připojen odštěpitelný zbytek, se může tento zbytek odštěpit.

Odštěpitelné zbytky jsou zvláště zbytky, které jsou odštěpitelné solvolýzou, redukcí, pyrolýzou nebo fermentací.

Zbytky odštěpitelné hydrolýzou jsou například acylové zbytky, které jsou-li přítomny, také mohou být funkčně pozměněné karboxyskupiny, například oxykarbonylové zbytky, jako alkoxykarbonylové zbytky, například terc.butoxykarbonylový zbytek nebo etoxykarbonylový zbytek, aralkoxykarbonylové zbytky, jako fenyl (nižší alkoxy)karbonylové zbytky, například karbobenzoyloxylový zbytek, halogenkarbonylový zbytek, například chlorkarbonylový zbytek a karbamoylové skupiny. Arylsulfonylové zbytky, jako toluensulfonylové nebo brombenzensulfonylové zbytky a popřípadě halogenované, například popřípadě fluorované nižší alkanoylové zbytky, jako formylový zbytek, acetylový nebo trifluoracetylové zbytky nebo benzylový zbytek nebo kyslíková skupina nebo silylové zbytky, jako trimetylsilylový zbytek jsou zbytky odštěpitelné hydrolýzou.

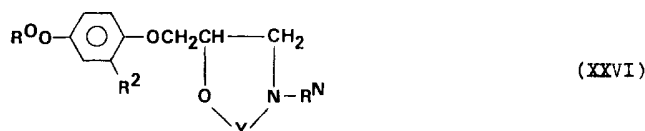
Ze zbytků zmíněných výše, které jsou na hydroxyskupinách a které jsou odštěpitelné hydrolýzou, se s výhodou používají hydroxy- nebo alkoxykarbonylové nebo alkoxykarbonylové zbytky a nižší alkanolylové zbytky nebo zbytek benzoylový.

Vedle výše uvedených zbytků mohou se také použít zbytky vázané dvojnou vazbou, které jsou odštěpitelné z aminoskupiny hydrolýzou, například alkylidenový nebo benzyldenový zbytek nebo fosforylidenová skupina, jako trifenylfosforylidenová skupina, přičemž atom dusíku potom získá kladný náboj.

Zbytky odštěpitelné z aminoskupiny hydrolýzou jsou kromě toho divalentní zbytky, jako substituovaný metylen. Jako substituenty metylenových zbytků se mohou použít libovolné organické zbytky, které se neúčastní hydrolýzy, když sloučeniny je substituovaný metylenovým zbytkem. Jako substituent metylenu se mohou použít například alifatické nebo aromatické zbytky, jako alkyly uvedené výše nebo arily, například fenyl nebo pyridyl.

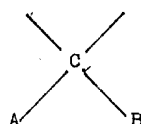
Hydrolyza se může provádět běžným způsobem, účelně v bázičném nebo s výhodou v kyselém prostředí.

Sloučeniny se zbytky odštěpitelnými hydrolyzou jsou také sloučeniny obecného vzorce XXVI



kde

R^1 , R^2 a R^N mají výše uvedený význam,
Y značí karbonyl, tiokarbonyl nebo zbytek vzorce



v němž

A a B znamenají vždy vodík, alkyl, alkylaryl nebo aryl.

Hydrolyza se provádí obvyklým způsobem, například v přítomnosti hydrolyzačního prostředku, například v přítomnosti kyselé látky, jako například zředěných minerálních kyselin, jako kyseliny sírové nebo kyseliny halogenovodíkové, nebo v přítomnosti bázičských kovů, jako hydroxidu sodného. Hydroxy- nebo alkoxykarbonylové zbytky, arylsulfonylové zbytky a kyanoskupiny se mohou vhodným postupem odštěpit pomocí kyselých látek, jako působením kyseliny halogenovodíkové, s výhodou kyseliny bromovodíkové. Odštěpení se účelně může provést za použití zředěné kyseliny bromovodíkové, která je popřípadě ve směsi s kyselinou octovou. Kyanoskupiny se s výhodou odštěpují pomocí kyseliny bromovodíkové za zvýšené teploty, jako ve vroucí kyselině bromovodíkové "bromkyanovou metodou" (von Braun). terc. Butoxykarbonylový zbytek se může dále odštěpit například za bezvodých podmínek zpracováním s vhodnou kyselinou, jako kyselinou trifluoroctovou. Kyselé látky se s výhodou používají při hydrolyze sloučenin obecného vzorce XXVI.

Zbytky odštěpitelné amonolýzou jsou zvláště halogenkarbonylové zbytky, jako zbytek chlorkarbonylový. Amonolýza se může provádět běžným postupem například pomocí aminu obsahujícího alespoň jeden vodík vázaný na atom dusíku, jako je mono(nižší alkyl)amin nebo di(nižší alkyl)amin, například metylemin nebo dimetylemin, nebo zvláště amoniaku, s výhodou za zvýšené teploty. Místo amoniaku se může použít činidla, které poskytuje amoniak, jako hexametylentetraminu.

Zbytky odštěpitelné redukcí jsou například α -aralkenonové zbytky, jako benzylový zbytek nebo α -aralkoxykarbonylové zbytky, jako benzyloxykarbonylový zbytek, které se mohou odštěpit obvyklým způsobem hydrogenolýzou, zvláště katalyticky aktivovaným vodíkem, například vodíkem v přítomnosti hydrogenačních katalyzátorů, například Raneyova niklu nebo elektrochemickou redukcí. Další zbytky odštěpitelné hydrogenolýzou jsou 2-halogenalkoxykarbonylové zbytky, jako 2,2,2-trichloretoxykarbonylové zbytky nebo 2-jodetoxy- nebo 2,2,2-tribrometoxykarbonylové zbytky, které se mohou odštěpit běžným způsobem, účelně redukcí pomocí kovu (tek zvaným nascentním vodíkem).

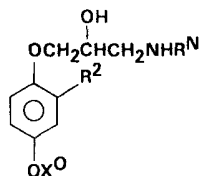
Nascentní vodík se může získat působením kovu nebo kovových slitin, jako amalgamu na sloučeniny uvolňující vodík, jako karboxylové kyseliny, alkoholy nebo vodu, přičemž se může použít zvláště zinek nebo jeho slitiny společně s kyselinou octovou. Hydrogenolýza 2-halogenalkoxakarbonylových zbytků se může dále provádět za použití chromu nebo sloučenin dvojmochného chromu, jako chloridu chromnatého nebo octanu chromnatého.

Zbytkem odštěpitelným redukcí může být také arylsulfonylová skupina, jako toluen-sulfonylová skupina, která se obvykle může odštěpit elektrochemicky nebo redukcí nascentním vodíkem, například pomocí alkalického kovu, jako litie nebo sodíku v kapalném amoniaku a účelně se může odštěpit od atomu dusíku. Při provádění redukce je zapotřebí pečovat, aby se nepůsobilo na jiné redukovatelné skupiny.

Zbytky odštěpitelné pyrolýzou, zvláště zbytky odštěpitelné z atomu dusíku, jsou v právě probíraných případech substituované a účelně nesubstituované karbamoylové skupiny. Vhodné substituenty jsou například nižší alkyl nebo aryl (nižší alkyl), jako je metyl nebo benzyl, nebo aryl, jako je fenyl. Pyrolýza se provádí běžným způsobem, přičemž je třeba dávat pozor na ostatní skupiny citlivé na teplo.

Zbytky odštěpitelné fermentací, zvláště zbytky odštěpitelné z atomu dusíku jsou substituované, avšak s výhodou nesubstituované karbamoylové skupiny. Vhodnými substituenty jsou například nižší alkyl nebo aryl (nižší alkyl), jako je metyl nebo benzyl, nebo aryl, jako je fenyl. Fermentace se provádí běžným způsobem, například pomocí enzymu uroázy nebo sojového extraktu za teploty asi 20 °C nebo teploty mírně zvýšené.

Podle vynálezu získaná sloučenina obecného vzorce XXVII



(XXVII)

kde

R^2 a R^N mají výše uvedený význam,
 X^0 znamená skupinu s jednou nebo několika nenasycenými C-C vazbami, převeditelnou na skupinu R^0 nasycením každé nenasycené vazby, se může také převést na nasycenou sloučeninu.

V závislosti na podmínkách způsobu a výchozí látce se konečný produkt získá buď ve volné formě nebo ve formě své adiční soli s kyselinou, přičemž tyto kyseliny spadejí také do rozsahu vynálezu. Tak například se mohou získat bážické, neutrální nebo smíšené soli, stejně jako hemiamino-, seskvi- nebo polyhydráty. Adiční soli nových sloučenin s kyselinami se mohou o sobě známým způsobem převést na volné sloučeniny ze použití například bážických látek, jako alkalí nebo iontoměničových pryskyřic. Naproti tomu získané volné báze mohou tvořit soli s organickými nebo anorganickými kyselinami. Při výrobě adičních solí s kyselinami se jako kyseliny s výhodou používají takové kyseliny, které tvoří vhodné farmaceuticky přijatelné soli. Příklady těchto kyselin jsou uvedeny výše.

Tyto nebo jiné soli nových sloučenin, jako pikráty, mohou sloužit jako prostředky k čištění získaných volných báží tím, že se volné báze převedou na své soli, které se oddělí a báze se potom ze solí opět uvolní.

Pro úzký vztah mezi novými sloučeninami ve volné formě a ve formě svých solí je třeba ve výše uvedeném i následujícím textu rozumět, pokud je to možné a není uvedeno jinak, že při zmínce o volné sloučenině se má vzít zřetel také na příslušné soli.

Vynález se také týká určitého provedení způsobu, při kterém se vychází z libovolné sloučeniny získané jako meziprodukt při kterémkoli stupni postupu a provádějí se chybějící stupně, nebo se postup přerušuje v kterémkoli stupni, při kterém se tvoří výchozí materiál za reakčních podmínek nebo při kterém jsou možné reakční složky ve formě svých solí.

Tak aldehyd obecného vzorce XXXIV



kde

R^0 a R^2 mají výše uvedený význam,

může reagovat s aminem obecného vzorce III

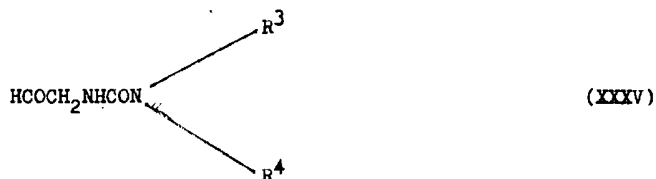


kde

R^N má výše uvedený význam,

v přítomnosti vhodného redukčního prostředku, jako je uvedeno výše. Přitom se sloučenina obecného vzorce XXVIII získá jako meziprodukt, který se redukuje podle vynálezu.

Dále se může nechat o sobě známým způsobem reagovat amin obecného vzorce IV uvedeného výše se sloučeninou obecného vzorce XXXV



kde

R^3 a R^4 mají výše uvedený význam,

v přítomnosti vhodného redukčního prostředku, jako je uveden výše, za vzniku sloučeniny obecného vzorce XXIX nebo XXX jako meziprodukt, který se redukuje podle vynálezu.

Pro výrobu sloučenin odvozených od látek vyjádřených obecným vzorcem I, kde hydroxyskupina ve fenoxypropenolaminovém řetězci je acylována odštěpitelným neškodným acylovým zbytkem a/nebo atom dusíku ve fenoxypropenolaminovém řetězci a/nebo monoalkylovaný amidický dusík je acylován nebo alkylován odštěpitelným neškodným acylovým nebo

acyloxysylkylovým zbytkem, sloučenina obecného vzorce I nebo jeden nebo několik prekursorů této sloučeniny, jak jsou vymezeny výše, se acyluje nebo alkyluje a potom, je-li to žádoucí, provedou se zbývající stupně postupu definované výše.

Pro výrobu sloučeniny vyjádřené některým z obecných vzorců LV, LVII, LVIII a LIX se jeden nebo několik prekursorů vymezených výše, které obsahují vhodnou skupinu R^0 a skupinu $-NR^3R^4$, která může být částí R^N , nahrazenou skupinou $-NHCH_3$ nebo skupinou $-NHC_2H_5OCH_3$, podrobí postupu popsanému výše.

Protože nové sloučeniny podle vynálezu mají alespoň jeden asymetrický atom uhlíku, vynález zahrnuje všechny možné isomery sloučenin. Nové sloučeniny tak mohou být přítomny, v závislosti na volbě výchozích látek a způsobu výroby, jako optické antipódy nebo racemát nebo jestliže obsahují alespoň dva asymetrické atomy uhlíku, jako isomerní směs (racemická směs).

Získané isomerní směsi (racemické směsi) se mohou v závislosti na fyzikálně chemických rozdílech složek rozdělit na oba stereoisomerní (diastereomerní) čisté racemáty například chromatograficky a/nebo frakční krystalizací.

Získané racemáty se mohou dělit podle známých metod, například rekrystalizací z opticky aktivního rozpouštědla nebo pomocí mikroorganismů, nebo reakcí s opticky aktivními kyselinami tvořícími soli ze sloučenin a oddělením takto vzniklých solí, například pomocí jejich rozdílné rozpustnosti v diastereometrech, ze kterých se mohou uvolnit antipódy vlivem vhodného činidla.

Účelně použitelné opticky aktivní kyseliny jsou například L- a D-formy kyseliny vinné, kyseliny di-o-tolylvinné, kyseliny jablčné, kyseliny mandlové, kyseliny káfrsulfo-nové nebo kyseliny chinové. Výhodně se izoluje aktivnější část z obou entopódů. Další z obou enantiomerů se může získat asymetrickou redukcí odpovídající ketosloučeniny.

K provádění reakcí podle vynálezu se používají takové vhodné výchozí látky, které vedou ke skupině konečných produktů především zvláště požadovaných a zvláště k jednotlivě popsaným a výhodným konečným produktům.

Výchozí materiály jsou známé nebo jsou-li nové, mohou se získat podle o sobě známých postupů.

Při klinickém použití se sloučeniny podle vynálezu obvykle podávají orálně, rektálně nebo injekcemi ve formě farmaceutických prostředků, které obsahují aktivní složku buď jako volnou bázi nebo jako farmaceuticky přijatelnou netoxickou adiční sůl s kyselinou, například jako hydrochlorid, laktát, acetát, sulfamát nebo podobně, v kombinaci s farmaceutickým nosičem.

Nosičem může být pevné, polopevné nebo kapalně ředidlo nebo kapsle. Vynález se dále týká těchto farmaceutických prostředků. Obvyklé množství účinné sloučeniny hmotnostně je mezi 0,1 a 99 % prostředku, účelně činí hmotnostní obsah 0,5 až 20 % v prostředku pro injekce a v prostředku pro orální podání.

Při přípravě farmaceutických prostředků, které obsahují sloučeniny podle vynálezu ve formě dávkové jednotky pro orální podání, se zvolená sloučenina může smíchat s pevným práškovitým nosičem, jako laktózou, sacharózou, sorbitolem, škrobem, jako bramborovým nebo obilným škrobem, amylopektinem, deriváty celulózy nebo želatinou, stejně jako prostředkem snižujícím tření, jako steátem hořečnatým, steátem vápenatým, polyetylglykolovými vosky nebo podobně a slisovat do tablet. Požaduje-li se potažení tablet, jádra připravená, jak je uvedeno výše, se mohou povléknout koncentrovaným roztokem cukru, přičemž tento roztok může obsahovat například arabskou gumu, želatinu, mastek, oxid titaničitý nebo podobně.

Dále se tablety mohou povlákst jemným lakem rozpuštěným v snadno těkavém organickém rozpouštědle nebo směsi rozpouštědel. Do povlaku se může přidat barvivo za účelem snadného odlišení tablet s rozdílným množstvím aktivních sloučenin nebo s rozdílným množstvím aktivní sloučeniny, která je v tabletě přítomna.

Při přípravě měkkých želatinových kapslí (uzavřených kapslí tvaru perly), které sestávají ze želatiny a například glycerinu nebo při přípravě podobných uzavřených kapslí se účinná látka smíchá s rostlinným olejem. Tvrdé želatinové kapsle mohou obsahovat granulace účinné látky v kombinaci s pevným práškovitým nosičem, jako je laktóza, sacharóza, sorbitol, mannitol, škrob (jako například škrob bremborový, obilný, nebo amylopektin), deriváty celulózy nebo želatina.

Dávkové jednotky pro rektální podání se mohou připravovat ve formě čípků, které obsahují účinnou látku ve směsi s neutrálním tukovým základem nebo se mohou připravovat ve formě želatinových rektálních kapslí, které obsahují aktivní látku ve směsi s rostlinným olejem nebo olejem přefinovým.

Kapaln  prostředky pro or ln  podání mohou být ve formě sirupů nebo suspenzí, nap i-
klad roztoků hmotnostn  obsahujících od asi 0,2 do asi 20 % popsan  u inn  látky, při nemá
zbytek sestává z cukru a směsi etanolu, vody, glycerinu a propylenglykolu. Je-li zapot ebi,
kapaln  prostředky mohou obsahovat barvivo a ochucovadlo, sacharin a karboxymetylcelul zu,
jako zahu ivadlo.

Roztoky pro parenterální podání v injekcích se mohou připravovat jako vodné roztoky farmaceuticky přijatelné soli účinné sloučeniny, které jsou rozpustné ve vodě. Tyto roztoky s výhodou hmotnostně obsahují od asi 0,5 do asi 10 % hmotnostních účinné látky. Roztoky mohou také obsahovat stabilizační prostředky a/nebo pufrů s mohou účelně být k dispozici v ampulích o rozdílných dávkových jednotkách.

Příprava farmaceutických tablet pro perorální použití se provádí podle známých metod.

Denní dávka účinné látky se mění a závisí na typu podání, avšak jako obecné pravidlo je podávat 20 až 500 mg/d při perorálním podání a 10 až 200 mg/d při intravenózním podání.

Dále se ilustruje princip a úprava vynálezu, aniž by se tím vynález omezoval. Teploty jsou udávány ve stupních Celsia.

P r i k l a d 1

Způsob výroby N-(2-//2-hydroxy-3-(4-(2-metoxietoxy)fenoxy)propyl/amino/etyl)-4-morfolinkarboxamidu

4 g 3-/--(2-metoxymetoxy)fenoxyl-1,2-epoxypropanu, 5,8 g sulfátu N-2-aminoethyl-4-morfolinkarboxemidu a 5,8 g uhlíčitenu dreselného se refluxuje v 2-propanolu 2 dny. Směs se filtruje a odpaří ve vakuu. Zbytek se rozpustí v metylenchloridu a promyje vodou. Organická fáze se suší síranem sodným, filtruje a odpaří. Produkt se rekrystalizuje z etylacetátu. Výtěžek činí 2,3 g. Báze má teplotu tání 69 °C. Struktura byla stanovena NMR analýzou a na základě ekvivalentové hmotnosti.

P ř í k l a d 2

Způsob výroby N-(2-//2-hydroxy-3-(4-(2-etoxyetoxy)fenoxy)propyl/amino/etyl)-4-morfolin-karboxemidu .

12,0 g neutrálního sulfátu N-2-aminoetyl-4-morfolinkarboxemidu, 2,16 g hydroxidu sodného a 100 ml absolutního etanolu se refluxuje 1 hodinu. Za pokračujícího reflexu se po malých dávkách přidá 8,6 g 3-/4-(2-etoxyetoxy)fenoxy/-1,2-epoxypropanu v 50 ml absolutního etanolu. Výsledná směs se refluxuje přes noc, filtruje a odpaří. Odparek se rozpustí ve 200 ml etylacetátu a dvakrát extrahuje vodou. Vodná fáze se zpracuje s chloridem sodným a dvakrát extrahuje etylacetátem. Etylacetátová fáze se suší, filtruje a odpaří. Odparek se krystaluje z éteru a rekrystaluje z etylacetátu. Výtěžek činí 1,1 g. Báze má teplotu tání 75 až 77 °C. Struktura byla stanovena za použití NMR analýzy.

P ř í k l a d 3

Způsob výroby N-(2-//2-hydroxy-3-(4-(2-cyklopropylmetoxyetoxy)fenoxy)propyl/amino/etyl)-4-morfolinkarboxemidu

26,2 g hydrochloridu N-2-aminoetyl-4-morfolinkarboxemidu a 5,0 g hydroxidu sodného se refluxuje ve 175 ml etanolu 1 hodinu a poté se přidá 22 g 3-/4-(2-cyklopropylmetoxyetoxy)fenoxy/-1,2-epoxypropanu ve 100 ml etanolu. Výsledná směs se refluxuje 16 hodin, filtruje a odpaří. Odparek se rozpustí ve 300 ml etylacetátu a třikrát promyje vodou. Organická fáze se potom extrahuje 250 ml vody při pH 5 (kyselina chlorovodíková). Vodná fáze se potom zalkalizuje a extrahuje metylenchloridem. Metylenchloridová vrstva se suší sírenem sodným, filtruje a odpaří. Odparek se zpracuje s éterem a rekrystaluje z etylacetátu. Výtěžek činí 8,0 g. Báze má teplotu tání 80 až 81 °C. Struktura byla stanovena za použití NMR analýzy.

P ř í k l a d 4

Způsob výroby N-(2-//2-hydroxy-3-(4-(2-cyklobutylmetoxyetoxy)fenoxy)propyl/amino/etyl)-4-morfolinkarboxemidu

12,0 g neutrálního sulfátu N-2-aminoetyl-4-morfolinkarboxemidu a 2,16 g hydroxidu sodného se refluxuje ve 100 ml etanolu 1 hodinu a potom se přidá 10 g 3-/4-(2-cyklobutylmetoxyetoxy)fenoxy/-1,2-epoxypropanu v 50 ml etanolu. Směs se refluxuje 20 hodin, filtruje a odpaří. Odparek se rozpustí ve 175 ml etylacetátu a dvakrát promyje vodou. Potom se titulní sloučenina krystaluje z etylacetátové fáze. Krystaly se odfiltrují a promyjí éterem. Výtěžek činí 7,1 g. Báze má teplotu tání 91 až 93 °C. Struktura byla stanovena za použití NMR analýzy.

P ř í k l a d 5

N-(2-//2-hydroxy-3-/4-(2-(2-metylpropoxy)-etoxy)fenoxy)propyl/amino/etyl)-4-morfolin-karboxemid se vyrobí podle příkladu 4 za použití výchozích 10,1 g neutrálního sulfátu N-2-aminoetyl-4-morfolinkarboxemidu a 9,3 g 3-/4-/2-metylpropoxy)etoxy/fenox/-1,2-epoxypropanu. Výtěžek činí 3,9 g. Báze má teplotu tání 95 až 96 °C. Struktura byla stanovena za použití NMR analýzy.

P ř í k l a d 6

5,3 g N-[2-[2-hydroxy-3-[4-(2-(2-metyl-2-propenyloxy)etoxy)fenoxy/propyl/(N'-benzyl)amino]etyl]-4-morfolinkarboxemidu se rozpustí ve 150 ml etanolu, přidají se 0,2 g 5% paládie na uhlí jako katalyzátoru a směs se hydrogenuje, pokud se neabsorbuje 500 ml vodíku. Katalyzátor se odfiltruje a filtrát odpaří. Zpracováním odparu a etylacetátem se dostane N-[2-[2-hydroxy-3-/4-(2-(2-metylpropoxy)etoxy)fenoxy/propyl/amino]etyl]-4-morfolinkarboxemid, který má teplotu 95 až 96 °C (báze).

P ř í k l a d 7

Způsob výroby N-[2-[2-hydroxy-3-/4-(2-(2-metylpropoxy)etoxy)fenoxy/propyl/amino]etyl]-N'-metylmočoviny

10,5 g 3-[4-/2-(2-metylpropoxy)etoxy)fenoxy/-1,2-epoxypropanu a 14 g N-2-aminoetyl-N'-metyl a močoviny se refluxuje 40 hodin v isopropanolu. Produkt krystaluje poté, co bylo zahřívání ukončeno. Dále se provede rekrystalizace z isopropanolu. Získá se 8 g připravované sloučeniny. Báze má teplotu tání 121 °C. Struktura byla stanovena za použití NMR analýzy.

P ř í k l a d 8

Způsob výroby N,N-dimetyl-N'-[2-/2-hydroxy-3-/4-(2-(2-metylpropoxy)etoxy/propyl/amino/etyl]čoviny

8 g 3-/4-/2-(2-metylpropoxy)etoxy/fenoxy/-1,2-epoxypropanu a 14 g N-2-aminoetyl-N',N'-dimetylmočoviny se zahřívá na teplotu 60 až 70 °C ve 150 ml isopropanolu přes noc. Směs se odpaří a odparek rozpustí v etylacetátu. Etylacetátová fáze se dvakrát promyje vodou, poté se přidá čerstvá voda a pH sníží na 5 kyselinou chlorovodíkovou. K vodné fázi se potom přidá čerstvý etylacetát a pH vzroste na 9,5. Organická fáze se oddělí, suší a odpaří. Odparek se rekrystaluje z malého množství etylacetátu, Výtěžek činí 3 g. Báze má teplotu tání 75 °C. Struktura byla stanovena za použití NMR analýzy.

P ř í k l a d 9

N-[2-[2-hydroxy-3-/4-(2-(2-propoxy)etoxy)fenoxy/propyl/amino]etyl]-N'-metylmočovina se vyrobí podle příkladu 6. Báze má teplotu tání 105 °C.

P ř í k l a d 10

N-[2-[2-hydroxy-3-/4-(2-(2-metoxi)etoxy)fenoxy/propyl/amino]etyl]-N'-metylmočovina se vyrobí podle příkladu 6. Báze má teplotu tání 116 °C.

P ř í k l a d 11

Hydrochlorid N-/2-/2-hydroxy-3-/4-(2-(2-metylpropoxy)etoxy)fenoxy/propyl/aminoetyl/-N'-2-metoxymetylmočoviny se vyrobí podle příkladu 6. Látka má teplotu tání 105 °C (hydrochlorid).

P ř í k l a d 12

N-[2-[2-hydroxy-3-(4-(2-propoxyetoxy)fenoxy)propyl/amino]etyl]-4-morfolinkarboxemid se vyrobí podle příkladu 3. Báze má teplotu tání 88 °C.

P ř í k l a d 13

N-(2-(2-hydroxy-3-(4-(2-(2,2-dimethylpropoxy)etoxy)fenoxy)propyl/amino)etyl)-4-morfolinkarboxamid se vyrobí podle příkladu 3, s tím rozdílem, že se produkt chromatografuje na oxidu křemičitém. Báze má teplotu tání 90 °C.

P ř í k l a d 14

N-(2-(2-hydroxy-3-(2-brom-4-(2-etoxyetoxy)fenoxy)propyl/amino)etyl)-4-morfolinkarboxamid se vyrobí podle příkladu 3. Báze má teplotu tání 98 °C.

P ř í k l a d 15

2-(2-(2-hydroxy-3-(4-(2-propoxyetoxy)fenoxy)propyl/amino)etyl)močovina se vyrobí podle příkladu 3. Báze má teplotu tání 115 °C.

P ř í k l a d 16

N,N-dimetyl-N'-(2-(2-hydroxy-3-(4-(2-cyklopropylmetoxyetoxy)fenoxy)propyl/amino)etyl)močovina se vyrobí podle příkladu 7. Báze má teplotu tání 86 °C.

P ř í k l a d 17

N-(2-(2-hydroxy-3-(4-(2-methylpropoxy)etoxy)fenoxy)propyl/amino)etyl)-N'-2-metoxyletyl-N'-methylmočovina se vyrobí podle příkladu 7. Báze má teplotu tání 60 až 63 °C.

P ř í k l a d 18

N,N-dietyl-N'-(2-(2-hydroxy-3-(4-(2-metoxyletoxy)fenoxy)propyl/amino)etyl)močovina se vyrobí podle příkladu 7. Látka má teplotu tání 104 °C (1/2 H₂SO₄).

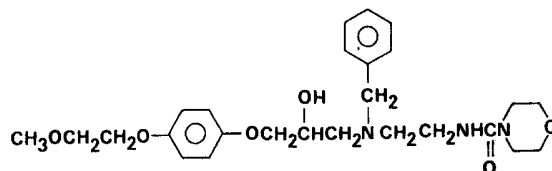
P ř í k l a d 19

N,N-di(2-metoxyletyl)-N'-(2-(2-hydroxy-3-(4-(2-metoxyletoxy)fenoxy)propyl/amino)etyl)močovina se vyrobí podle příkladu 7.

P ř í k l a d 20

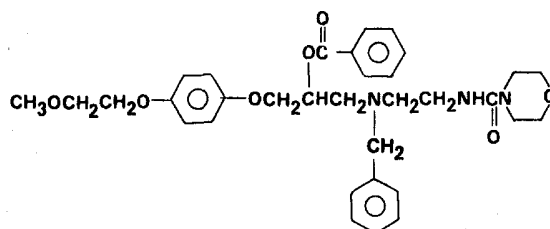
20,0 g N-(2-(2-hydroxy-3-(4-(2-metoxyletoxy)fenoxy)propyl/amino)etyl)-4-morfolinkarboxemidu se míchá s 6,4 ml benzylchloridu, 8,3 g K₂CO₃ s 200 ml CH₃CN a refluxuje 6 hodin. Směs se filtruje ze horka a odpaří ve vakuu. Jako žlutý olej se dostane 25,4 g N-(2-(2-hydroxy-3-(4-(2-metoxyletoxy)fenoxy)propyl/benzylamino)etyl)-4-morfolinkarboxemidu.

Ze použití NMR se potvrdila struktura:



7,5 g produktu se rozpustí v 15 ml pyridinu a přidá se 1,96 ml benzoylchloridu. Směs se nechá 2 dny za teploty místnosti a odpaří ve vakuu. Odparek o hmotnosti 8,1 g se čistí na sloupci silikagelu. Výtěžek činí 4,2 g a má formu oleje.

Za použití MS a NMR se potvrdila struktura:



4,2 g získaného produktu se rozpustí v 95 % etanolu a zpracuje s aktivním uhlím. Etanolvý roztok se filtruje a hydrogenuje za použití 5% paladia na uhlí, jako katalyzátoru, za tlaku 100 kPa, aby se odštěpila benzylová skupina. Rostok se filtruje, odpaří za sníženého tlaku a krystaluje z ethylecetátu. Získají se 2,0 g N-(2-(2-benzoyloxy-3-(4-(2-methoxyethoxy)phenoxy)propylamino)ethyl)-4-morpholinecarboxamidu. Tato sloučenina má teplotu tání 133 až 134 °C.

Struktura odpovídající vzorci LX uvedenému výše byla potvrzena za použití ^{13}C - a ^1H -NMR analýzy.

Příklad 21

Injekční roztok se připraví tím, že se rozpustí 1 g hydrochloridu N-(2-(2-hydroxy-3-(4-(2-methoxyethoxy)phenoxy)propylamino)ethyl)-4-morpholinecarboxamidu, 0,8 g chloridu sodného a 0,1 g kyseliny askorbové v dostatečném množství destilované vody, aby se dostalo 100 ml roztoku. Tento roztok obsahující 10 mg účinné látky v každém milimetru se pro použití plní do ampulí, které se sterilují.

Příklad 22

Sirup obsahující 2 % (hmotnost/objem) účinné látky se připraví z těchto složek:

Hydrochlorid N-(2-(2-hydroxy-3-(4-(2-methoxyethoxy)phenoxy)propylamino)ethyl)-4-morpholinecarboxamidu	2,0 g
Sacharin	0,6 g
Cukr	30,0 g
Glycerin	5,0 g
Ochucovadlo	0,1 g
Etanol 96 %	10,0 ml
Destilovaná voda	do 100,0 ml

Cukr, sacharin a sůl aminu se rozpustí v 60 g horké vody. Po ochlazení se přidá glycerin a roztok ochucovadla rozpuštěného v etanolu. Ke směsi se potom přidá voda do 100 ml.

P ř í k l a d 23

250 mg hydrochloridu N-2-//2-hydroxy-3-(4-(2-metoxyetoxy)fenoxy)propyl/amino/etyl/-4-morfolinkarboxamidu se smíchá s 175,8 g laktózy, 169,7 g bramborového škrobu a 32 g koloidní kyseliny křemičité. Směs se zvlhčí 10% roztokem želatiny a granuluje sítím o velikosti ok 1,41 mm. Po usušení se přimíchá 160 g bramborového škrobu, 50 g mastku a 5 g stearátu hořečnatého a směs takto získaná se slisuje do 10 000 tablet, které obsahují vždy 25 mg účinné látky. Tablety se prodávají na trhu opatřené zářezem k přelomení, aby bylo možno dosáhnout jiných dávek než 25 mg nebo aby se dosáhly jejich násobky, jsou-li přelomené.

P ř í k l a d 24

Granule se připravují z 250 mg hydrochloridu N-2-//2-hydroxy-3-(4-(2-metoxyetoxy)-fenoxy)propyl/amino/etyl/-4-morfolinkarboxamidu, 175,9 g laktózy a 25 g alkoholického roztoku polyvinylpyrrolidonu. Po usušení se granule smísí s 25 g mastku, 40 g bramborového škrobu a 2,50 g stearátu hořečnatého a slisují do 10 000 vydutých tablet. Tyto tablety se nejprve potáhnou 10% alkoholickým roztokem šelaku a potom vodným roztokem obsahujícím 45 % sacharózy, 5 % arabské gumy, 4 % želatiny a 0,2 % barviva. Mastek a práškový cukr se použije k poprášení po prvních pěti povlečeních. Povlek se potom potáhne 66 % cukrovým sirupem a leští 10% roztokem karnaubského vosku v chloridu uhličitém.

Biologické účinky

Pokus A

Účinek sloučenin podle vynálezu na srdeční a vaskulární β -adrenoceptory se stanovuje za použití experimentálního postupu uvedeného dále.

Kočky obého pohlaví se předem ošetří 5 mg/kg reserpinu, který se i.p. zavede injekcemi 16 hodin před anestezí vyvolanou 30 mg/kg natriumpentobarbitalu. Tracheální kanulou se zajistí umělé dýchání a oba bloudivé nervy se odříznou.

Rychlost srdce se zaznamenává na základě oscilace krevního tlaku. Femorální arterie jedné zadní nohy se kanuluje v obou směrech a krev z proximální části se čerpá konstantní rychlostí toku do vzdálené části arterie. Změna perfuze tlaku ukazuje na změnu periferní vaskulární rezistence.

Stanoví se i.v. dávka isoprenalinu, která zvýší rychlost srdce přibližně o 80 % maximálního účinku isoprenalinu. Tato dávka isoprenalinu vyvolá rozšíření cév v zadní noze, které činí také asi 80% maximální odezvy. Po takto získané kontrolní odezvě se provádějí pokusy v cyklech 30 minut. Každý cyklus začíná intravenózní infuzí některé z testovaných sloučenin, které se podávají 10 min. Po dalších 10 minutách se infuze drogy zastaví a provede kontrola isoprenalinem.

Pro každou dávku testované sloučeniny se stanoví nejvyšší redukce srdce (NR) vyvolané isoprenalinem a odezvy perfuze tlaku (PP), která se vyjádří jako procento blokáže podle vzorce:

$$100 \times \frac{\text{redukce odezvy vyvolané isoprenalinem}}{\text{kontrolní odezva na isoprenalin}}$$

(HR : stahy srdce za minutu, PP : 133 . Pa)

(HR : stahy srdce za minutu, PP : 133 . Pa)

Nejnižší dávka testované sloučeniny činí $0,05 \mu\text{mol/kg}$. Dávka se potom zvyšuje za použití faktoru 4 pro každý cyklus. Procento blokáže rychlosti srdce a odezvy na perfuzi tlaku na isoprenalin se vypočte a zobrazí proti kumulativním dávkám testovaných sloučenin na logaritmické stupnici. Hodnoty ED_{50} vypočtené z těchto křivek ukazují blokující účinky sloučenin.

Pokus B

Vnitřní sympatometrický účinek testovaných sloučenin se hodnotí na reserpinem předem ošetřených (5 mg/kg i.p. 16 hodin před začátkem testu) anestetizovaných (30 mg/kg natriumpentobarbitelu) a vagotonizovaných kočkách oběho pohlaví. Rychlost srdce se zaznamenává pomocí katetru na základě oscilace krevního tlaku v krční tepně.

Po maximální odezvě krevního tlaku na isoprenalin se zkoušejí testované sloučeniny, které se pomalu (během 2 minut) zavádějí formou intravenozních injekcí každých 12 minut se stupňovitě narůstajícími dávkami. Rychlost tlukotu srdce se zaznamenává 5 minut po podání každé dávky testované sloučeniny, dokud se při dalším podání pozoruje vzrůst rychlosti srdce. Nakonec se stanoví maximální odezva na isoprenalin a vnitřní sympatometrický účinek testovaných sloučenin se vyjádří jako procento z maximálního účinku isoprenalinu podle vzorce:

$$100 \times \frac{\text{maximální účinek testované sloučeniny (stahy srdce za minutu)}}{\text{maximální účinek isoprenalinu po podání drog (stahy srdce za minutu)}}$$

Hodnocení účinků testovaných sloučenin podle pokusů A a B je toto:

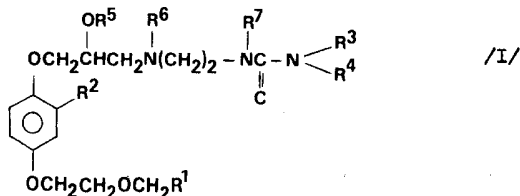
β_1 -Adrenoceptorový blokující účinek (HR) testovaných sloučenin stanovený na anestetizované kočce, vyjádřený jako ED_{50} , je v rozmezí $0,03$ až $0,2 \mu\text{mol/kg}$, zatím co β_2 -adrenoceptorový blokující účinek (PP) je v rozmezí 12 až $50 \mu\text{mol/kg}$ a poměr selektivity $\text{ED}_{50} \text{ PP/ED}_{50} \text{ HR}$ je v rozmezí asi 50 až $1\,000$. Sloučenina z příkladu 5 a zvláště sloučenina z příkladu 3 má vysoký, velmi silný β_1 -selektivní účinek.

Vnitřní sympatometrický účinek zaznamenaný jako pozitivní chromotropní účinek je v rozmezí asi 15 až 35% , obvykle mezi 25 a 35% z maximálního zvýšení rychlosti tlukotu srdce.

Výsledky ukazují, že sloučeniny podle vynálezu jsou β -adrenoceptorové blokující sloučeniny se silnou selektivitou v blokování β_1 -receptorů a stupněm vnitřního sympatometrického účinku na srdeční β -adrenoreceptor, který je vhodný pro ošetřování určitých srdečních chorob.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby substituovaných N-kerboxamidoalkyl-fenoxyprenoleminů obecného vzorce I:



kde

R^1 znamená vodík, přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu obsahující 1 až 5 atomů uhlíku nebo cykloalkylovou skupinu obsahující 3 až 6 atomů uhlíku,
 R^2 znamená vodík nebo brom,
 R^3 a R^4 , které jsou stejné nebo rozdílné, značí vždy alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxyalkylovou skupinu obsahující celkem 2 až 4 atomy uhlíku nebo R^3 a R^4 dohromady značí atom vodíku nebo R^3 a R^4 dohromady se sousedícím atomem dusíku tvoří morfolinoskupinu,
 R^5 , R^6 a R^7 jsou stejné nebo rozdílné a
 R^5 znamená vodík nebo skupinu vzorce R^8CO , v němž R^8 je přímá nebo rozvětvená alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, jako je metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, sek.-butyl nebo terc.-butyl, nebo fenyl nebo 2,6-dimetylfenyl,
 R^6 znamená skupinu R^7 vymezenou výše nebo skupinu vzorce R^9CO nebo $R^8COOCH-$,
 $\begin{array}{c} | \\ R^{10} \end{array}$

v němž R^9 znamená skupinu vzorce $-CH_2CH_2COOR^8$ nebo $-CH_2CH_2CH_2OCOR^8$,

v němž R^8 má význam vymezený výše a
 R^{10} znamená vodík, metyl nebo etyl a
 R^7 znamená skupinu R^6 vymezenou výše

nebo

R^3 znamená vodík, R^4 znamená metyl, R^1 znamená isopropyl, R^2 znamená vodík a R^5 , R^6 a R^7 znamenají vždy vodík,

nebo

R^3 znamená vodík, R^4 znamená metyl, R^1 znamená etyl, R^2 znamená vodík a R^5 , R^6 a R^7 znamenají vždy vodík,

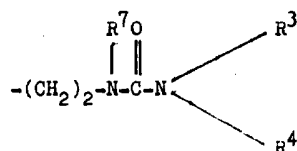
nebo

R^3 znamená vodík, R^4 znamená 2-metoxyetyl, R^1 znamená isopropyl, R^2 znamená vodík a R^5 , R^6 a R^7 znamenají vždy vodík,

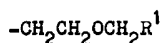
nebo

R^3 znamená vodík, R^4 znamená metyl, R^1 znamená vodík, R^2 znamená vodík a R^5 , R^6 a R^7 znamená vždy vodík,

přičemž dále část obecného vzorce I,



je označována jako R^N a část obecného vzorce I

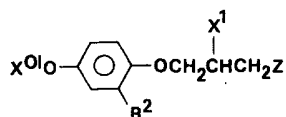


je označována jako R^0 a

R^1 , R^3 a R^4 mají výše uvedený význam a
 R^2 pokud není uvedeno jinak, má význam uvedený výše,

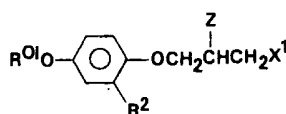
a jejich čistých isomerů, optických antipodů, jakož i jejich farmaceuticky přijatelných solí,

vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce XXXVI



(XXXVI)

nebo obecného vzorce XXXVIa

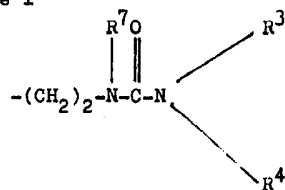


(XXXVIa)

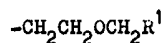
kde

R^2 má výše uvedený význam,
 X^0 značí hydroxyskupinu,
 Z znamená hydroxyskupinu nebo reaktivní esterifikovanou hydroxyskupinu
 nebo

dále část obecného vzorce I



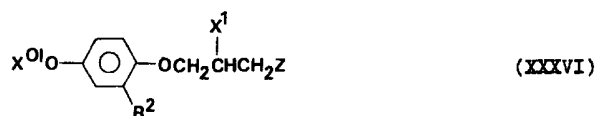
je označována jako R^N a část obecného vzorce I



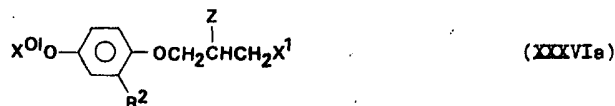
je označována jako R^0 a

R^1 , R^3 a R^4 mají výše uvedený význam a
 R^2 pokud není uvedeno jinak, má význam uvedený výše,

a jejich čistých isomerů, optických antipodů, jakož i jejich farmaceutických přijatelných solí, vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce XXXVI



nebo obecného vzorce XXXVIa



kde

R^2 má výše uvedený význam,
 X^1 značí hydroxyskupinu,
 Z znamená hydroxyskupinu nebo reaktivní esterifikovanou hydroxyskupinu nebo
 X^1 a Z dohromady tvoří epoxyskupinu a
 X^{OI} znamená R^0 nebo skupinu obsahující alespoň jednu nenasycenou C-C vazbu,
 která se může převést na skupinu R^0 nasycením,

nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce III



kde

R^N má výše uvedený význam,

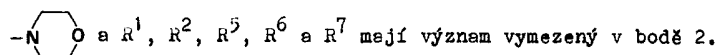
příčemž hydroxyskupina X^1 v obecném vzorci XXXVI nebo alespoň jeden atom dusíku nebo hydroxyskupina ve sloučenině obecného vzorce III má připojený odštěpitelný zbytek, načež podle potřeby se zbytek nebo zbytky alespoň na jedné hydroxyskupině a/nebo alespoň jednom atomu dusíku odštěpí a popřípadě se alespoň jedna nenasycená C-C vazba ve skupině X^{OI} nesyťí za vzniku sloučeniny podle vynálezu,

a jestliže je žádoucí, substituenty se zavedou, odštěpí nebo nechají reagovat na sloučenině vymezenou jako konečný produkt nebo získaná sloučenina se provede na jiný konečný produkt a/nebo získaná isomerní směs se rozdělí na čisté isomery a/nebo získaný racemát rozdělí na optické antipody a/nebo se získaná volná báze převede na své farmaceuticky přijatelné soli nebo získaná sůl se převede na svoji volnou bázi.

3. Způsob podle bodu 2 vyznačující se tím, že se za použití příslušných výchozích látek vyrábí sloučenina nebo sůl obecného vzorce I, kde R^1 znamená vodík, etyl, isopropyl nebo cyklopropyl a R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 a R^7 mají význam vymezený v bodě 2.

4. Způsob podle bodu 2 vyznačující se tím, že se za použití příslušných výchozích látek vyrábí sloučenina nebo sůl obecného vzorce I, kde R^2 znamená vodík a R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 a R^7 mají význam vymezený v bodě 2.

5. Způsob podle bodu 2 vyznačující se tím, že se za použití příslušných výchozích látek vyrábí sloučenina nebo sůl obecného vzorce I, kde $-NR^3R^4$ znamená skupinu $-N(CH_3)_2$ nebo



6. Způsob podle bodu 2 vyznačující se tím, že se za použití příslušných výchozích látek vyrábí sloučenina nebo sůl obecného vzorce I, kde R^1 znamená vodík, etyl, isopropyl nebo cyklopropyl, R^2 znamená vodík, $-NR^3R^4$ znamená N,N-dimethylaminoskupinu nebo morfolinoskupinu a R^5 , R^6 a R^7 znamenají vždy vodík.

7. Způsob podle bodu 6 vyznačující se tím, že se za použití příslušných výchozích látek se vyrábí N-[2-//2-hydroxy-3-(4-(2-metoxyetoxy)fenoxy)propyl/amino/etyl]-4-morfolinkarboxamid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl.

8. Způsob podle bodu 6 vyznačující se tím, že se za použití příslušných výchozích látek se vyrábí N-[2-//2-hydroxy-3-(4-(2-cyklopropylmetoxyetoxy)fenoxy)propyl/amino/etyl]-4-morfolinkarboxamid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl.

9. Způsob podle bodu 6 vyznačující se tím, že se za použití příslušných výchozích látek se vyrábí N-[2-//2-hydroxy-3-4-(2-(2-methylpropoxy)etoxy)fenoxy/propyl/amino]etyl]-4-morfolinkarboxamid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl.

10. Způsob podle bodu 6 vyznačující se tím, že se za použití příslušných výchozích látek vyrábí N-[2-//2-hydroxy-3-(4-(2-propoxyetoxy)fenoxy)propyl/amino/etyl]-4-morfolinkarboxamid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl.

11. Způsob podle bodu 6 vyznačující se tím, že za použití příslušných výchozích látek se vyrábí N,N-dimetyl-N'-[2-[2-hydroxy-3-/4-(2-(2-metylpropoxy)etoxy)fenoxy/-propyl/amino]etyl]močovina nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

12. Způsob podle bodu 1 vyznačující se tím, že se za použití příslušných výchozích látek vyrábí sloučenina nebo sůl obecného vzorce I, kde R^1 znamená vodík, etyl, isopropyl nebo cyklopropyl, R^2 znamená vodík a $-NR^3R^4$ se zvolí ze souboru zahrnujícího N-metoxetyl-, N-metylamino-, N,N-dimetoxetyl-, N-metyl-N-etylamino- a N,N-dietylamino skupinu a R^5 , R^6 a R^7 význam vymezený v bodě 1.

13. Způsob podle bodu 1 vyznačující se tím, že za použití příslušných výchozích látek se vyrábí N-[2-[2-hydroxy-3-/4-(2-(2-metylpropoxy)etoxy)fenoxy/propyl/amino]etyl]-N'-metylmočovina nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

14. Způsob podle bodu 1 vyznačující se tím, že za použití příslušných výchozích látek se vyrábí N-[2-[2-hydroxy-3-(4-(2-propoxyetoxy)fenoxy)propyl/amino]etyl]-N'-metylmočovina nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

15. Způsob podle bodu 1 vyznačující se tím, že za použití příslušných výchozích látek se vyrábí N-[2-[2-hydroxy-3-/4-(2-(2-metylpropoxy)etoxy)fenoxy/propyl/amino]etyl]-N'-2-metoxetylmočovina nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

16. Způsob podle bodu 1 vyznačující se tím, že za použití příslušných výchozích látek se vyrábí N-[2-[2-hydroxy-3-(4-(2-metoxetoxy)fenoxy)propyl/amino]etyl]-N'-metylmočovina nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.