

FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

(21) PV 389 - 89,Z
(22) Přihlášeno 20 01 89
(30) Právo přednosti od 21 01 88 GB
(8801306

(40) Zveřejněno 12 07 90
(45) Vydáno 03.01.92

(11)

·(13) · B2

(51) Int. Cl.⁵
C 07 C 235/18

(72) Autor vynálezu

CAULKETT PETER WILLIAM RODNEY, MACCLESFIELD
COOPER MICHAEL JOHN, CONGLETON
EAKIN MURDOCH ALLAN,
JONES GERAIN'T, MACCLESFIELD (GB)

(73) Majitel patentu

IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES PLC, LONDON
(GB)

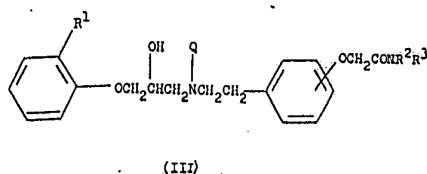
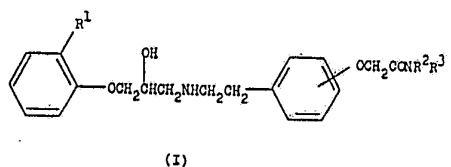
(54)

Způsob výroby fenoxycetamidoderivátů

(57) Způsob výroby sloučenin obecného vzor-
ce I, kde R^1 je vodík, fluor nebo chlor,
 R^2 je vodík, popřípadě substituovaný
 C_{1-6} -alkyl nebo C_{3-6} -alkenyl, dále

C₃₋₆-alkynyl, C₃₋₆-cykloalkyl nebo popřípadě substituovaný fenyl a R³ je vodík, C₁₋₆-alkyl nebo zbytek -OR⁴ je vodík, popřípadě substituovaný C₁₋₆-alkyl, popřípadě substituovaný C₃₋₆-alkenyl, C₃₋₆-alkinyl, fenyl, nftyl, fenyl-C₁₋₄ nebo nftyl-C₁₋₄-alkyl nebo R² a R³ společně tvo-

ří C₄₋₇-methylenový řetězec, v němž může být jedna methylenová skupina nahrazena kyslíkem nebo sírou nebo/a dvě sousedící methylenové skupiny mohou být nahrazeny dvěma uhlíkovými atomy nakondenzovaného, popřípadě substituovaného benzenového kruhu, nebo R² a R⁴ společně tvoří C₃₋₄-methylenový řetězec, a jejich farmaceuticky upotřebitelných edičních solí a kyselinami, spočívající v tom, že se sloučeniny obecného vzorce III, kde Q je chránící skupina, odštěpí tato chránící skupina, a výsledný produkt se popřípadě převede na sůl. Vyráběné sloučeniny je možno používat k léčbě obezity a příbuzných stavů.

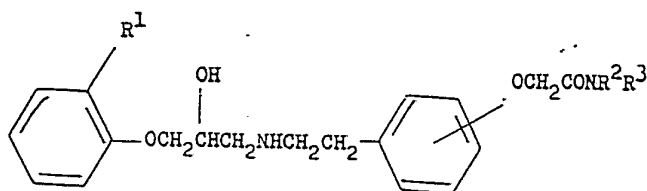


Vynález se týká 2-(2-hydroxy-3-fenoxy-propylamino)ethylfenoxymethylderivátů, zejména pak těchto sloučenin obsahujících amidoskupinu. Dále vynález popisuje způsob výroby těchto látek, který je vlastním předmětem vynálezu, a kromě toho pak mezi-produkty pro výrobu shora popsaných sloučenin, použití těchto látek k léčbě a farmaceutické prostředky obsahující výše zmíněné sloučeniny jako účinné látky. Aplikace sloučenin podle vynálezu teplokrevným živočichům vyvolává termogenní účinek, tj. stimuluje termogenezu a popisované sloučeniny lze používat například k léčbě obezity a příbuzných stavů, jako obezity při diabetu vzniklém v dospělosti.

Ve zveřejněné evropské patentové přihlášce č. 140243 je popsána řada derivátů fenoxycetové kyseliny o nichž je uváděno, že je lze používat při léčbě obezity. Nyní bylo neočekávatelně zjištěno, že amidy podle vynálezu mají výrazné termogenní vlastnosti v dávkách způsobujících relativně malou simulaci srdeční činnosti nebo/a jiné vedlejší účinky. Je známo, že selektivita termogenního účinku je důležitým požadavkem kladeným na terapeutickou látku použitelnou k léčbě například obezity a příbuzných stavů.

Dalším důležitým požadavkem kladeným na použitelné terapeutické činidlo je jeho dostatečná biologická dostupnost, zejména po orální aplikaci. Sloučeniny podle vynálezu jsou výhodné v tom, že mají vhodnou dobu účinku a zejména pak, že po orální aplikaci ve formě vhodného farmaceutického prostředku jsou ve střevě (z něhož se absorbují do krve) stabilní, což umožňuje dosažení vyšších koncentrací těchto sloučenin v krvi. Je pochopitelné, že čím vyšší je biologická dostupnost nebo/a doba účinku, tím nižší je nutnost častější aplikace a možnost vzniku nežádoucích vedlejších účinků.

V souladu s tím popisuje vynález sloučeniny obecného vzorce I



(I)

ve kterém

R^1 představuje atom vodíku, fluoru nebo chloru,

R^2 znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo alkenylovou skupinu se 3 až 6 atomy uhlíku, kteréžto skupiny jsou popřípadě substituovány hydroxylovou skupinou, alkoxy skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, fenoxyskupinou, karbamoylovou skupinou, alkylkarbamoylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, dialkylkarbamoylovou skupinou obsahující v každé části 1 až 6 atomů uhlíku, pyridylovou skupinou, fenyllovou skupinou nebo chlorfenylovou skupinou, nebo znamená alkenylovou skupinu se 3 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu se 3 až 5 atomy uhlíku nebo fenyllovou skupinu popřípadě substituovanou halogenem, alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, trifluormethylovou skupinou, kyanoskupinou nebo nitroskupinou a

R^3 představuje atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo skupinu $-OR^4$, kde R^4 znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku popřípadě sub-

stituoovanou hydroxyskupinou nebo alkoxyskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu se 3 až 6 atomy uhlíku popřípadě substituovanou hydroxyskupinou nebo alkoxyskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, nebo alkenylovou skupinu se 3 až 6 atomy uhlíku, fenylovou skupinu, naftylovou skupinu, fenylalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části nebo naftylalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, nebo

R^2 a R^3 společně tvoří řetězec methylenových skupin obsahující 4 až 7 atomů uhlíku, v němž jedna methylenová skupina může být popřípadě nahrazena kyslíkem nebo sírou, jež se nacházejí v poloze oddělené od dusíkového atomu seskupení $-NR^2R^3$ nejméně dvěma uhlíkovými atomy, přičemž dvě sousedící methylenové skupiny mohou být popřípadě nahrazeny dvěma uhlíkovými atomy benzenového kruhu nakondenzovaného na shora definovaný řetězec methylenových skupin, kterýžto benzenový kruh je popřípadě substituován halogenem, alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxyskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, trifluormethylovou skupinou, kyanoskupinou nebo nitroskupinou, nebo

R^2 a R^4 společně tvoří řetězec methylenových skupin obsahující 3 až 4 atomy uhlíku, a jejich farmaceuticky upotřebitelné soli.

Podle jednoho provedení se vyrábějí sloučeniny, v nichž R^1 a R^3 mají shora uvedený význam a R^2 znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo alkenylovou skupinu se 3 až 6 atomy uhlíku, kteréžto skupiny jsou popřípadě substituovány hydroxylovou skupinou, alkoxyskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, fenoxyskupinou, karbamoylovou skupinou, fenylovou skupinou nebo chlorfenylovou skupinou, nebo R^2 znamená alkenylovou skupinu se 3 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu se 3 až 5 atomy uhlíku nebo fenylovou skupinu popřípadě substituovanou halogenem, alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxyskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, trichlormethylovou skupinou, kyanoskupinou nebo nitroskupinou, nebo je R^2 spojen s R^3 nebo R^4 jak je výše definováno.

R^1 představuje atom vodíku, chloru nebo fluoru, s výhodou atom vodíku.

Substituent $-OCH_2CONR^2R^3$ ve sloučeninách obecného vzorce I se obecně nachází na fenylovém kruhu v meta- nebo para-poloze vzhledem k fenoxypopylaminoethylovému substituentu. S výhodou se zmíněné substituenty nacházejí v para-poloze.

Podle dalšího provedení se vyrábějí sloučeniny, v nichž R^2 představuje alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, například skupinu methylovou, ethylovou, isopropylovou, n-propylovou, butylovou, pentylovou nebo hexylovou, nebo představuje alkenylovou skupinu se 3 až 6 atomy uhlíku, například skupinu allylovou. Případnými substituenty alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku nebo alkenylové skupiny se 3 až 6 atomy uhlíku ve významu symbolu R^2 mohou být hydroxylová skupina, alkoxyskupina s 1 až 4 atomy uhlíku, například methoxyskupina nebo ethoxyskupina a fenylová skupina. Mezi další případné substituenty alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku nebo alkenylové skupiny se 3 až 6 atomy uhlíku ve významu symbolu R^2 náleží karbamoylová skupina, alkylkarbamoylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, například skupina methylkarbamoylová, dialkylkarbamoylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku v každé alkylové části, například skupina dimethylkarbamoylová, a pyridylová skupina.

Jako příklad alkenylové skupiny se 3 až 6 atomy uhlíku ve významu symbolu R^2 se uvádí propinylová skupina.

Symbol R^2 může rovněž znamenat cykloalkylovou skupinu se 3 až 5 atomy uhlíku, například skupinu cyklopropylovou, cyklobutylovou nebo cyklopentylovou.

Případnými substituenty fenolové skupiny ve významu symbolu R^2 jsou atomy halogenů, například bromu, chloru a fluoru, alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, například metylová a ethylová skupina, alkoxy skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, například methoxy skupina a ethoxy skupina, trifluormetylová skupina, kyanoskupina a nitro skupina.

Podle jednoho provedení se vyrábějí sloučeniny, v nichž R^3 znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, například skupinu metylovou nebo ethylovou.

Podle dalšího provedení představuje R^3 zbytek $-OR^4$, v kterémžto případě se tedy jedná o příslušnou hydroxamovou kyselinu nebo o její derivát. Symbol R^4 s výhodou znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku popřípadě substituovanou hydroxy skupinou nebo alkoxy skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, například skupinu metylovou, ethylovou, propylovou, butylovou, 2-hydroxyethylovou, 3-hydroxypropylovou, 2-methoxyethylovou nebo 2-ethoxyethylovou, nebo R^4 znamená alkenylovou skupinu se 3 až 6 atomy uhlíku popřípadě substituovanou hydroxy skupinou nebo alkoxy skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, například skupinu allylovou, nebo alkinylovou skupinu se 3 až 6 atomy uhlíku, například skupinu propinylovou. Symbol R^4 zejména představuje atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku.

Podle ještě dalšího provedení tvoří R^2 a R^3 společně řetězec methylenových skupin obsahující 4 až 7 atomů uhlíku, který společně s dusíkovým atomem, na který jsou tyto symboly navázány, tvoří pěti- až osmičlenný heterocyklický kruh. Jedna methylenová skupina v tomto řetězci může být popřípadě nahrazena kyslíkem nebo sírou. Tak může seskupení $-NR^2R^3$ představovat například pyrrolidinoskupinu, piperidinoskupinu, hexahydroazepinoskupinu, morfolinoskupinu nebo thiamorfolinoskupinu. Libovolné dvě sousedící methylenové skupiny tohoto řetězce mohou být popřípadě nahrazeny dvěma uhlíkovými atomy benzenového kruhu nakondenzovaného na tento řetězec, přičemž tento benzenový kruh může být popřípadě substituován halogenem, například chlorem, fluorem nebo bromem, alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, například skupinou metylovou, ethylovou nebo propylovou, alkoxy skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, například methoxy skupinou nebo ethoxy skupinou, trifluormetylovou skupinou, kyanoskupinou nebo nitroskupinou.

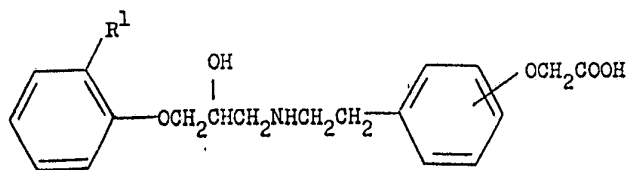
V souladu s dalším provedením představují R^2 společně s R^4 řetězec methylenových skupin obsahující 3 až 4 uhlíkové atomy, který tedy tvoří s atomy $-N-O-$ isoxazolidinový nebo tetrahydroisoxazinový zbytek.

Výhodnou skupinu sloučenin podle vynálezu tvoří ty látky obecného vzorce I, v němž R^1 znamená atom vodíku, fenoxypyrpylaminoethylová skupina a zbytek $-OCH_2CONR^2R^3$ jsou vzájemně v para-poloze a seskupení $-NR^2R^3$ představuje alkylaminoskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku popřípadě substituovanou alkoxy skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo karbamoylovou skupinou, dialkylaminoskupinu obsahující v každé alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku, piperidinoskupinu nebo morfolinoskupinu.

Zvlášť výhodnou skupinu sloučenin podle vynálezu tvoří látky obecného vzorce I, ve kterém R^1 představuje atom vodíku, fenoxypyrpylaminoethylový substituent a zbytek $-OCH_2CONR^2R^3$ jsou vzájemně v para-poloze a seskupení $-NR^2R^3$ představuje methylaminoskupinu, ethylaminoskupinu, dimethylaminoskupinu, diethylaminoskupinu, 3-methoxypropylaminoskupinu, 3-ethoxypropylaminoskupinu, 2-methoxyethylaminoskupinu, 2-ethoxyethylaminoskupinu, methylethylaminoskupinu a piperidinoskupinu.

Bez snahy o vytváření nějaké teorie se má za to, že sloučeniny obecného vzorce I po podání teplokrevnému živočichovi alespoň zčásti přecházejí na sloučeniny odpovídající obecnému vzorci I, v němž je však seskupení $-\text{CONR}^2\text{R}^3$ nahrazeno skupinou $-\text{COOH}$. Tyto sloučeniny mají výrazné thermogenní vlastnosti a selektivní účinek. Tyto sloučeniny jsou nové a lze je podávat teplokrevným živočichům ve formě příslušných farmaceutických prostředků, s výhodou se však vytvářejí in viro ze sloučenin obecného vzorce I.

Vynález tedy popisuje rovněž tyto kyseliny, které je možno znázornit obecným vzorcem II



(II)

ve kterém

R^1 představuje atom vodíku, chloru nebo fluoru, a jejich farmaceuticky upotřebitelné soli.

Jak již bylo řečeno výše, je možno sloučeniny obecného vzorce II používat stejným způsobem jako sloučeniny obecného vzorce I.

S výhodou představuje R^1 atom vodíku a fenoxypropylaminoethylový substituent a seskupení $-\text{OCH}_2\text{COOH}$ jsou vzájemně v para-poloze.

Sloučeniny obecného vzorce I mají bázičkový charakter a lze je izolovat a používat buď ve formě volných bází nebo ve formě farmaceuticky upotřebitelných adičních solí s kyselinami. Sloučeniny obecného vzorce II jsou amfoterní a lze je používat ve formě obojetného iontu nebo ve formě farmaceuticky upotřebitelné adiční soli s kyselinou nebo soli s bází poskytující farmaceuticky upotřebitelný kationt. Jako zvlášť vhodné příklady solí s farmaceuticky upotřebitelnými kyselinami lze uvést soli s anorganickými kyselinami, jako hydrohalogenidy (zejména hydrochloridy nebo hydrobromidy), sulfáty a fosfáty, a soli s organickými kyselinami, jako sukcináty, citráty, laktáty, tetráty, oxaláty a soli s kyselými polymery rozpustnými ve vodě. Jako příklady vhodných solí s bázemi poskytujícími farmaceuticky upotřebitelný kationt lze uvést soli s alkalickými kovy a kovy alkalických zemin, jako soli sodné, draselné, vápenaté a hořečnaté, dále soli amonné a soli s vhodnými organickými bázemi, jako s triethanolaminem.

Sloučeniny obecného vzorce I obsahují jeden nebo několik asymetrických atomů uhlíku a sloučeniny obecného vzorce II obsahují jeden asymetrický atom uhlíku. Zmíněné látky mohou existovat ve formě opticky aktivních enantiomerů nebo opticky inaktivních racemátů. Vynález zahrnuje všechny enantiomery, racemáty nebo/e (jsou-li přítomny dva nebo více asymetrických atomů uhlíku) diastereomery, které při aplikaci teplokrevným živočichům v terapeutickém množství mají thermogenní účinek. V tomto oboru chemie je dobře známo jak lze připravit individuální enantiomery, například rozštěpením racemátů nebo stereospecifickou syntézou, a jak lze stanovit jejich thermo-

genní vlastnosti, například za použití níže popsaných standardních testů. Výhodné jsou sloučeniny podle vynálezu v levotočivé opticky aktivní formě (-), která odpovídá absolutní konfiguraci (S) podle Cahn-Prelog-Ingoldova pravidla.

Pro použití k terapeutickým účelům, zejména k léčbě obezity, se sloučeniny podle vynálezu nebo jejich farmaceuticky upotřebitelné soli podávají teplokrevným živočichům, včetně člověka, obvykle ve formě farmaceutických prostředků připravovaných v souladu se standardní farmaceutickou praxí.

Vynález tedy rovněž popisuje farmaceutický prostředek obsahující sloučeninu obecného vzorce I nebo II nebo její farmaceuticky upotřebitelnou sůl a farmaceuticky upotřebitelný nosič.

Farmaceutické prostředky podle vynálezu je možno aplikovat standardním způsobem, například orálně nebo parenterálně. K těmto účelům je možno známým způsobem vyrábět vhodné lékové formy, jako tablety, kapsle, pilulky, prášky, vodné či olejové roztoky nebo suspenze, emulze a sterilní injekční vodné či olejové roztoky nebo suspenze.

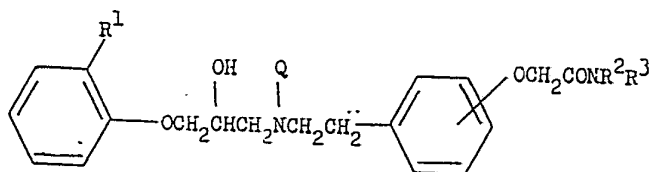
Obecně jsou výhodné prostředky k orální aplikaci.

Popisované prostředky je možno vyrábět za použití standardních postupů a standardních nosných a pomocných látek známých v daném oboru. Jednotková dávkovací forma, jako tableta nebo kapsle, obvykle obsahuje například 0,1 až 250 mg účinné látky. Vyráběné prostředky mohou rovněž obsahovat jiné účinné látky používané při léčbě obezity a příbuzných stavů, například látky potlačující chuť k jídlu, vitamíny a hypoglykemická činidla.

V souladu s výhodným provedením je možno sloučeniny obecných vzorců I a II upravovat pro orální podání a prostředky se zpomaleným uvolňováním účinné látky, jako jsou například tablety obsahující nerozpustné nebo botnající polymerní plnidlo, nebo kuličky opatřené vhodným povlakem. V tomto případě se tedy sloučeniny obecných vzorců I a II dostávají do střeva v nezměněném stavu, ve střevě se z prostředku uvolní a dostávají se do krve. Prostředky se zpomaleným uvolňováním prodlužují dobu účinku sloučenin podle vynálezu.

Při použití k vyvolání thermogenních účinků u teplokrevných živočichů, včetně člověka, se sloučeniny obecného vzorce I nebo II, nebo jejich farmaceuticky upotřebitelné soli, obecně aplikují v denní dávce od 0,002 do 20 mg/kg, s výhodou od 0,02 do 10 mg/kg, přičemž tuto celkovou denní dávku je možno podávat jednorázově nebo v několika dílčích dávkách. Je pochopitelné, že dávkování bude rozdílné tak, jak to bude pro daný případ vhodné, a to v závislosti na závažnosti léčeného onemocnění, na věku a pohlaví pacienta a podle známých lékařských zásad.

Jak již bylo řečeno výše, je předmětem vynálezu způsob výroby sloučenin obecného vzorce I a jejich farmaceuticky upotřebitelných solí, vyznačující se tím, že se ze sloučeniny obecného vzorce III



(III)

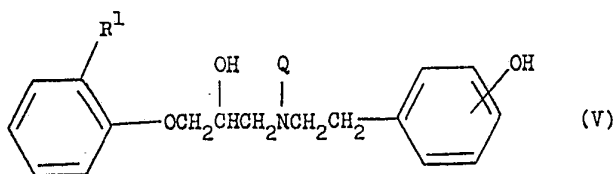
ve kterém

R^1 , R^2 a R^3 mají shora uvedený význam a
Q znamená chránicí skupinu,

odštěpí chránicí skupina, a výsledný produkt se popřípadě převede na svoji farmaceuticky upotřebitelnou sůl.

Chránicí skupinu ze sloučeniny obecného vzorce III je možno odštěpit obvyklým způsobem, například hydrogenolýzou. Mezi vhodné chránicí skupiny Q odštěpitelné hydrogenolýzou náleží skupina benzylová, 4-methoxybenzylová a 3,4-dimethoxybenzylová. Hydrogenace se účelně provádí za tlaku v rozmezí od 0,1 do 3,0 MPa v přítomnosti paladiového katalyzátoru, jako paladia na uhlí, v prakticky inertním rozpouštědle, například v alkanolu s 1 až 4 atomy uhlíku (jako methanolu, ethanolu, isopropanolu nebo terc. butanolu) nebo v alkanové kyselině s 1 až 4 atomy uhlíku (jako v kyselině octové) za nijak extrémní teploty, například při teplotě od 10 do 80 °C, účelně při teplotě místnosti.

Sloučeniny obecného vzorce III je možno připravit například reakcí sloučeniny obecného vzorce IV se sloučeninou obecného vzorce V



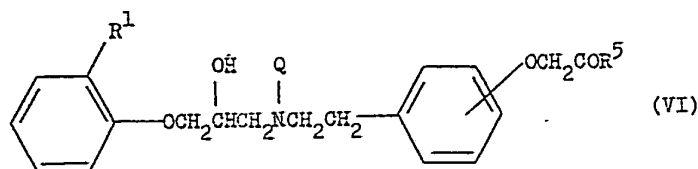
v nichž

X znamená odštěpitelnou skupinu,
Q představuje chránicí skupinu, například skupinu benzylovou, 4-methoxybenzylovou nebo 3,4-dimethoxybenzylovou a
 R^1 , R^2 a R^3 mají shora uvedený význam.

Ve sloučeninách obecného vzorce IV znamená X například chlor, jod, brom, methansulfonyloxyskupinu nebo p-toluensulfonyloxyskupinu. Reakce mezi sloučeninami obecných vzorců IV a V se účelně provádí v přítomnosti báze, například anorganické báze, jako uhličitanu alkalického kovu nebo octanu alkalického kovu (například uhličitanu draselného nebo octanu sodného), nebo hydridu alkalického kovu (například natriumhydridu), při teplotě v rozmezí například 10 až 120 °C. Účelně je možno pracovat v přítomnosti vhodného rozpouštědla nebo ředidla, například acetonu, methylethylketonu, 2-propanolu, 1,2-dimethoxyethanu nebo terc.butyl-methyletheru. K omezení vedlejších reakcí na minimum lze rovněž postupovat tak, že se fenol obecného vzorce V nejprve podrobí reakci

s vhodnou bází, například terc.butoxidem draselným, za vzniku odpovídající soli, která se pak přidá k alkylačnímu činidlu obecného vzorce $XCH_2CONR^2R^3$.

Alternativně je možno sloučeninu obecného vzorce IV



ve kterém

R^1 a R^5 mají shora uvedený význam a
Q znamená chránicí skupinu,

podrobit reakci se sloučeninou obecného vzorce VII



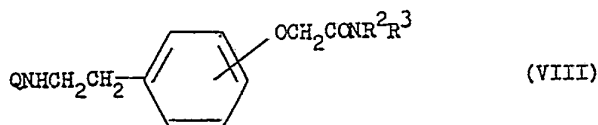
ve kterém

R^2 a R^3 mají shora uvedený význam.

Reakce mezi sloučeninami obecných vzorců VI a VII se obvykle provádí ve vhodném, v podstatě inertním rozpouštědle, například v alkoholu s 1 až 4 atomy uhlíku, jako methanolu nebo ethanolu, při nížak extrémní teplotě, například při teplotě v rozmezí od 0 do 80 °C. V případě použití těžkého aminu se reakce popřípadě provádí v tlakové nádobě. Výchozí látka obecného vzorce VI se účelně používá v nadbytku.

Zvláště vhodným zbytkem se významu symbolu R^5 je alkoxykupina s 1 až 6 atomy uhlíku, například methoxykupina a ethoxykupina, dále fenoxyskupina a benzyloxykupina. S výhodou představuje R^5 methoxykupinu nebo ethoxykupinu.

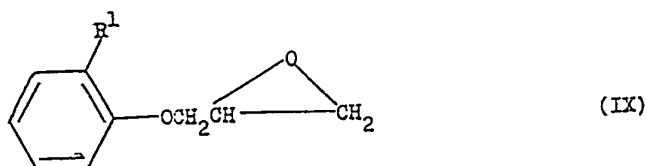
Podle další alternativy je možno sloučeniny obecného vzorce III připravit reakcí sloučeniny obecného vzorce VIII



ve kterém

Q, R^2 a R^3 mají shora uvedený význam,

se sloučeninou obecného vzorce IX

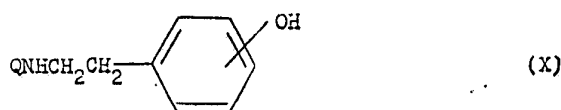


ve kterém

R^1 má shora uvedený význam.

Reakce se obvykle provádí ve vhodném rozpouštědle, například v alkoholu, jako ethanolu nebo 2-propanolu, při teplotě v rozmezí například od 10 do 110 °C, účelně za varu reakční směsi nebo při teplotě blízké varu. Epoxidy obecného vzorce IX jsou o sobě známy a lze je připravit reakcí fenolu, o-chlorfenolu nebo o-fluorfenolu s epichlorhydrinem nebo epibromhydrinem v přítomnosti vhodné báze, jako hydroxidu alkaliálního kovu, piperidinu, morfolinu nebo N-methylmorfolinu, ve vhodném rozpouštědle nebo ředidle, jako v methanolu, ethanolu nebo 2-propanolu, účelně za varu reakční směsi nebo při teplotě blízké varu.

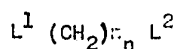
Sloučeniny obecných vzorců V a VIII se účelně připravují reakcí sloučeniny obecného vzorce X



ve kterém

Q představuje vhodnou chránicí skupinu, jako skupinu benzylovou, se sloučeninou obecného vzorce IX, resp. IV za vhodných reakčních podmínek. Jedním z příkladů sloučenin obecného vzorce X je N-benzyltyramin, který se snadno připraví reduktivní aminací benzaldehydu tyraminem.

Dále je možno sloučeniny obecného vzorce III, v němž R^3 představuje zbytek OR^4 , v němž R^4 má jiný význam než vodík, připravit reakcí sloučeniny obecného vzorce III, v němž R^3 představuje skupinu $-OH$, s alkylačním nebo arylačním činidlem za vhodných reakčních podmínek. Tak například O-alkylace se obvykle uskutečňuje v přítomnosti alkylačního činidla a zhruba 1 ekvivalentu báze. Znamená-li R^2 atom vodíku, provádí se O,N-dialkylace v přítomnosti alkylačního činidla a zhruba 2 ekvivalentů vhodné báze. Sloučeninu obecného vzorce III, v němž R^2 a R^4 společně tvoří řetězec methylenových skupin obsahující 3 až 4 atomy uhlíku, lze konkrétně připravit alkylací sloučeniny obecného vzorce III, v němž seskupení $-NR^2R^3$ představuje zbytek $-NHOH$, sloučeninou obecného vzorce



ve kterém

n má hodnotu 3 nebo 4 a

L^1 a L^2 představují odštěpitelné skupiny.

Podrobnosti přípravy určitých N-benzylderivátů lze rovněž nalézt ve zveřejněných evropských přihláškách č. 140243 a 210849.

Sloučeniny obecného vzorce II je možno připravovat metodami analogickými metodám popsaným pro přípravu sloučenin obecného vzorce I za použití standardních chránicích skupin tam, kde je to účelné nebo potřebné.

Farmaceuticky upotřebitelné soli je možno připravit obvyklou reakcí sloučeniny obecného vzorce I s vhodnou kyselinou. Sól s halogenovodíkovou kyselinou lze účelně rovněž získat hydrogenací volné báze spolu se stechiometrickým množstvím odpovídajícího benzylohalogenidu.

Vynález ilustrují následující biologické testy a příklady.

Thermogenní účinky sloučenin obecných vzorců I a II je možno doložit následujícími standardními testy :

(a) Ke zvýšení thermogenní schopnosti se pokusné krysy adaptují na chlad tak, že se na 10 dnů umístí do chladného prostředí (4°C). Zvířata se pak přemístí do teplotně neutrálního prostředí (29°C) a po 3 hodinách se u nich změří vnitřní teplota ke zjištění základní hodnoty, načež se krysám subkutánně nebo orálně aplikuje testovaná sloučenina ve formě roztoku či suspenze v 0,45% (hmotnost/objem) chloridu sodném s obsahem 0,25 % (hmotnost/objem) preparátu Polysorbate 80. Po jedné hodině se pak znovu změří vnitřní teplota. Při tomto testu se pokládají za výrazně aktivní ty sloučeniny, které způsobují statisticky významné zvýšení vnitřní teploty o cca $0,3^{\circ}\text{C}$ (nebo více), a to v dávce 15 mg/kg (subkutánně) nebo v dávce nižší. Shora uvedený test slouží jako model pro sníženou thermogenesi, k níž dochází během zachovávání diety nebo hladovění.

(b) K zvýšení thermogenní schopnosti se krysy adaptují na chlad čtyřdenním pobytem v prostředí o teplotě 4°C , načež se na 2 dny umístí do prostředí o teplotě 23°C . Následující den se pak postupem popsaným v odstavci (a) subkutánně nebo orálně podá testovaná sloučenina. Po 1 hodině se zvířata usmrtí a vyjme se polštářek hnědý tukovitý té tkáně mezi lopatkami (BAT). Diferenciálním odštědřením se připraví mitochondrie BAT a stanoví se vazba GDP (viz Hollaway a spol., International Journal of Obesity, 1984, 8, 295) jako měřítko thermogenní aktivity. U každého testu se provádí kontrolní pokus, při němž se zvířatům podává pouze nosné prostředí sloužící pro přípravu roztoku nebo suspenze, a pozitivní kontrolní pokus, při němž se zvířatům podává isoprenalin (ve formě sulfátu) v dávce 1 mg/kg. Testované sloučeniny se běžně podávají v dávkách 0,1, 0,3, 1,0, 3,0 a 10 mg/kg a zjištěné výsledky se vyjadřují jako zlomky účinku na vazbu GDP vyvolaného isoprenalinem. Z výsledků se za pomoci lineární regresní analýzy vypočítá dávka ED_{50} , což je dávka potřebná k vyvolání účinku odpovídajícího 50% účinku isoprenalinu. Při tomto testu se sloučeniny pokládají za účinné v případě, že způsobují výrazné zvýšení vazby GDP v porovnání s kontrolním pokusem. Tento test slouží k důkazu, že thermogenní efekty pozorované v testu (a) jsou zprostředkovány zvýšením účinku na BAT a ne nějakým nespecifickým nebo toxickým mechanismem.

(c) Krysy se 2 týdny adaptují na teplotně neutrální okolí (29°C), aby se snížila jejich schopnost thermogenese bez třesu, zprostředkované BAT. Během posledních 3 dnů se zvířata zvykají na zařízení k měření srdeční frekvence neinvazivním způsobem, za použití elektrod umístěných na spodní straně tlapy, spojených s ECG-integrátorem umožňujícím kontinuální odečet srdeční frekvence. Testovaná sloučenina se aplikuje subkutánně v dávce ED_{50} vypočítané v testu (b) a po 15 - 30 minutách se zjistí srdeční frekvence. Celý postup se pak opakuje v následujících testech za použití zvyšujících se násobků dávky ED_{50} vypočítané v testu (b) tak dlouho, až srdeční frekvence dosáhne nebo přestoupí 500 tepů za minutu. Tento postup umožní výpočet dávky nutné k vyvolání srdeční frekvence ve výši 500 tepů za minutu (dávka D_{500}).

Poměr dávky D_{500} k dávce ED_{50} z testu (b) je znám jako index selektivity (SI) a představuje měřítko selektivity dané sloučeniny pro BAT oproti kardiovaskulárnímu systému. Testované sloučeniny se pokládají za významně selektivní v případě, že mají SI vyšší než 1. Neselektivní sloučeniny mají SI nižší než 1 (například isoprenalin má

SI = 0,06).

(d) K zvýšení thermogenní schopnosti se krysy adaptují na chlad čtyřdenním pobytem v prostředí o teplotě 4 °C, načež se na dva dny umístí do prostředí o teplotě 23 °C. Následující den se změří basální metabolismus pokusných zvířat za použití aparátu měřícího spotřebu kyslíku (s uzavřeným okruhem), obdobného typu, jaký popsali Arundel a spol., J. Appl. Physiol. Respirat. Environ. Exercise Physiol., 1984, 57 (5) 1591 - 1593. Krysám se pak podá orálně nebo subkutánně testovaná látka v množství cca 10 mg/kg v roztoku nebo suspenzi v 0,45% (hmotnost/objem) vodném chloridu sodném obsahujícím 0,25 % (hmotnost/objem) preparátu Polysorbate 80. Nejméně za 1 hodinu po podání se pak opět změří metabolismus. Testované látky se v tomto testu považují za účinné v případě, že v porovnání s kontrolními zvířaty, jimiž bylo podáno pouze nosné prostředí, výrazně zvyšují metabolismus (Studentův test t ; p je menší než 0,5).

Ve shora uvedených testech vykazují sloučeniny vzorce I řádově následující účinky bez zřetelných známek toxicity:

test (a): zvýšení vnitřní teploty o cca 0,5 °C (nebo více) po subkutánní aplikaci dávky nižší než 15 mg/kg;

test (b): ED₅₀ (subkutánní podání) pro vazbu GDP v mitochondriích BAT v rozmezí od 0,01 do 10 mg/kg a

test (c): SI vyšší než 50.

Pro ilustraci jsou v následujícím přehledu uvedeny účinky, jaké ve shora popsanych testech byly zjištěny pro sloučeninu z příkladu 24.

(a) + 1,35 °C při subkutánním podání v dávce 10 mg/kg;

(b) ED₅₀ (orální podání): 0,39 mg/kg;

(c) D₅₀₀: > 38,6 mg/kg (orální podání);

SI : > 100 (orální podání).

Vynález ilustrují následující příklady provedení, jimiž se však rozsah vynálezu v žádném směru neomezuje. V těchto příkladech, pokud není uvedeno jinak,

a) se NMR spektra měří při 200 MHz v kombinaci perdeuterodimethylsulfoxidu a perdeuteriooctové kyseliny jako rozpouštědla, za použití tetramethylsilanu jako vnitřního standardu, přičemž chemické posuny pro jednotlivé protony oproti tetramethylsilanu se vyjadřují v hodnotách δ (ppm) s tím, že k popisu tvaru signálu se používají obvyklé zkratky;

b) mají všechny krystalické finální produkty uspokojivé mikroanalýzy;

c) se chromatografie provádějí na silikagelu (Merck Kieselgel, srt 7734);

d) se roztoky okyselují na nižší pH podle vlhkého indikátorového papírku.

P ř í k l a d 1

K roztoku 2,4 g N-(4-[2-(N-benzyl-N-(2-hydroxy-3-fenoxypropyl)amino)ethyl]fenoxy-cetyl)isoxazolidinu ve 250 ml ethylacetátu se přidá 0,4 g 10% paladia na uhlí a výsledná suspenze se energicky míchá ve vodíkové atmosféře při teplotě místnosti a za normálního tlaku až do vymizení výchozího materiálu (podle chromatografie na tenké

vrstvě), což trvá dva dny. Reakční směs se zředí 40 ml dichlormethanu, 15 minut se odbarvuje aktivním uhlím a pak se zfiltruje přes vrstvu křemelinu. Křemelina se promyje 200 ml směsí stejných dílů ethylacetátu a dichlormethanu, filtrát se spojí s promývacími kapalinami a odpaří se ve vakuu. Na zbytek se v dichlormethanu působí chlorovodíkem. Vzniklý hydrochlorid poskytna po krystalizaci z ethanolu N-(4-[2-(2-hydroxy-3-fenoxypropylamino)ethyl]fenoxyacetyl)isoxazolidin ve formě bezbarvých hranolkovitých krystalků o teplotě tání 144 až 146 °C.

Mikroanalýza: pro $C_{22}H_{28}N_2O_5 \cdot HCl$

vypočteno 60,5 % C, 6,7 % H, 6,4 % N, 8,1 % Cl;

nalezeno 60,8 % C, 6,7 % H, 6,4 % N, 8,3 % Cl.

NMR: 2,28 (kvintet, 2H, $-CH_2CH_2CH_2-$), 2,85 - 3,25 (m, 6H, $CH_2NCH_2CH_2Ar$), 3,63 (t, 2H, $ONCH_2$), 4,02 (m, 4H, $NOCH_2$ a OCH_2), 4,26 (m, 1H, $CHOH$), 4,83 (s, OCH_2CO) a 6,8 - 7,4 (m, 9H, Ar).

Hmotové spektrum: $m/e = 401 (MH)^+$.

Potřebný výchozí materiál chráněný benzylovou skupinou se připraví následujícím způsobem.

K míchanému roztoku 3,77 g 4-[2-(N-benzyl-N-(2-hydroxy-3-fenoxypropyl)amino)ethyl]fenolu ve 40 ml suchého N,N-dimethylformamidu se přidá 0,6 g 50% (hmotnost/hmotnost) disperze natriumhydridu v minerálním oleji a v míchání se pokračuje až do úplného rozpuštění všech pevných složek (zhruba 1 hodinu). Ke směsi se pak přidá 1,5 g N-chloracetylisoxazolidinu rozpuštěného v 5 ml N,N-dimethylformamidu, reakční směs se 3 hodiny míchá, pak se vylíje do vody a třikrát se extrahuje ethylacetátem. Spojené extrakty se promyjí dvakrát vodou a pak roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří se. Získá se 4,7 g světle zlatě zbarveného oleje, který po vyčištění chromatografií na sloupci silikagelu, za použití ethylacetátu jako elučního činidla, poskytna N-(4-[2-(N-benzyl-N-(2-hydroxy-3-fenoxypropyl)amino)ethyl]fenoxyacetyl)-isoxazolidin ve formě bezbarvého oleje.

NMR: 2,27 (kvintet, 2H, $-CH_2CH_2CH_2-$), 2,8 - 3,2 (m, 6H, $CH_2NCH_2CH_2Ar$), 3,62 (t, 2H, $O-NCH_2$), 3,8 - 4,1 (m, 4H, $NOCH_2$ a OCH_2), 4,22 (m, 3H, $NCHPh$ a $CHOH$), 4,78 (s, 2H, OCH_2CO) a 6,7 - 7,6 (m, 14H, Ar).

Hmotové spektrum (chemická ionizace): $m/e = 491 (M+H)^+$;
pro $C_{29}H_{34}H_2O_5$ vypočteno M^+ 490.

N-chloracetylisoxazolidin se připraví následujícím způsobem.

K míchané suspenzi 11,0 g se jemně rozpráškováného isoxazolidin-hydrochloridu (H. King, J. Chem. Soc. 433, 1942) ve 200 ml suchého etheru se při teplotě 0 °C přidá 28,0 ml triethylaminu a roztok 8,0 ml chloracetylchloridu v 50 ml etheru. Reakční směs se ještě 4 hodiny míchá, přičemž se její teplota nechá vystoupit na teplotu místnosti. Vysrážený triethylamin-hydroxchlorid se odfiltruje přes vrstvu křemelinu, která se pak důkladně promyje etherem. Ze spojených etherových roztoků se po odpaření získá 11,5 g olejovitého N-chloracetyl isoxazolidinu.

NMR (deuteriochloroform): 2,38 (kvintet, 2H, CH_2), 3,78 (t, 2H, NCH_2), 4,05 (t, 2H, OCH_2) a 4,22 (s, 2H, ClCH_2CO).

P ř í k l a d 2

Analogickým postupem jako v příkladu 1, ale za použití N-chloracetyltetrahydroisoxazinu jako výchozího materiálu, se získá N-(4-[2-(2-hydroxy-3-fenoxypropylamino)ethyl]fenoxyacetyl)tetrahydroisoxazin ve formě bezbarvých krystalů o teplotě tání 128 až 134 °C.

Mikroanalýza: pro $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_5 \cdot \text{HCl}$

vypočteno 61,3 % C, 6,9 % H, 6,2 % N, 7,9 % Cl;

nalezeno 61,5 % C, 6,9 % H, 6,1 % N, 8,2 % Cl.

NMR: 1,6 - 1,9 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2,85 - 3,25 (m, 6H, $\text{CH}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{Ar}$), 3,68 (t, 2H, ONCH_2), 4,02 (m, 4H, NOCH_2 a OCH_2), 4,27 (m, 1H, CHOH), 4,84 (s, 2H, OCH_2CO) a 6,8 - 7,4 (m, 9H, ArH).

Hmotové spektrum: $m/e = 415 (\text{MH})^+$.

Potřebný výchozí N-chloracetyltetrahydroisoxazin se připraví z tetrahydroisoxazin-hydrochloridu (H. King, J. Chem. Soc., 433, 1942) analogickým postupem jako v příkladu 1, přičemž rezultuje ve formě oleje.

NMR (deuteriochloroform): 1,80 (m, 4H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 3,75 (t, 2H, NCH_2), 3,98 (m, 2H, OCH_2) a 4,15 (s, 2H, ClCH_2CO).

P ř í k l a d 3

Směs 3,0 g -4-[2-(N-benzyl-N-(2-hydroxy-3-fenoxypropyl)amino)ethyl]fenoxyoctové kyseliny, 2,25 g hydroxybenzotriazolu, 1,9 g dicyklohexylakrbodiimidu a 1,0 g 3-methoxypropylaminu ve 25 ml dimethylformamidu se 16 hodin míchá při teplotě místnosti, načež se k ní přidá 50 ml etheru a vzniklá dicyklohexylmočovina se odfiltruje. Fáltrát se odpaří ze sníženého tlaku, ke zbytku se přidá toluen a těkavé podíly se znovu odpaří. Tento postup se opakuje dvakrát. Získá se 4,8 g hustého oleje, který se vyčistí chromatografií na 260 g silikagelu (K 60), za použití 2% methanolu v dichlormethanu jako elučního činidla. Tímto způsobem se získá 2,8 g N-3-methoxypropyl-4-[2-(N-benzyl-N-(2-hydroxy-3-fenoxypropyl)amino)ethyl]fenoxyacetamidu kontaminovaného dicyklohexylmočovinou.

NMR: 1,66 (kvintet, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2,60 - 2,86 (m, 6H, $\text{CHOHCH}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2$), 3,14 - 3,26 (m, 5H, CONHCH_2 a CH_3), 3,30 (t, 2H, CH_2OCH_3), 3,72 - 4,06 (m, 5H, OCH_2CHOH a CH_2Ph), 4,37 (s, 2H, OCH_2CO), 6,77 - 7,40 (., 14H, aromatické protony).

2,7 g N-3-methoxypropyl-4-[2-(N-benzyl-N-(2-hydroxy-3-fenoxypropyl)amino)ethyl]-fenoxyacetaminu se rozpustí ve 130 ml methanolu, roztok se okyselí na pH 3 etherickým roztokem chlorovodíku, přidá se 440 mg 10% paladie na uhlí a směs se ve vodíkové

atmosféře 4 hodiny míchá. Reakční směs se zfiltruje přes vrstvu křemelinu a filtrát se odpaří. Surový produkt se vysuší chromatografií na 55 g silikagelu (K60), za použití 10% methanolu v dichlormethanu jako elučního činidla. Vyčištěný produkt se rozpustí v dichlormethanu, hodnota pH se etherickým chlorovodíkem upraví na 3, rozpouštědlo se odpaří, odparek se rozpustí v dichlormethanu a roztok se znovu odpaří. Zbytek o hmotnosti 1,4 g se překrystalizuje z 50 ml methylacetátu a 15 ml methanolu, čímž se získá 0,75 g N-3-methoxypropyl-4-[2-(2-hydroxy-3-fenoxypropylamino)ethyl]-fenoxyacetamidu o teplotě tání 167 až 169 °C. Údaje NMR spektra odpovídají údajům uvedeným v příkladu 11.

Výchozí materiál se připraví následujícím způsobem.

3,1 g methyl-4-[2-(N-benzyl-N-(2-hydroxy-3-fenoxypropyl)amino)ethyl] fenoxyacetátu se rozpustí ve 100 ml methanolu a přidá se roztok 0,5 g hydroxidu sodného ve 3 ml vody. Směs se 30 minut zahřívá k varu pod zpětným chladičem, pak se rozpouštědlo odpaří, odparek se rozpustí v 50 ml vody a roztok se extrahuje 50 ml etheru. Vodný roztok se 2N kyselinou chlorovodíkovou okyslí na pH 2 a produkt se extrahuje čtyřikrát vždy 100 ml ethylacetátu. Extrakt se odpaří a zbytek se vysuší destilací a toluenem. Získá se 3,0 g 4-[2-(N-benzyl-N-(2-hydroxy-3-fenoxypropyl)amino)ethyl] fenoxyoctové kyseliny.

NMR: 2,83 - 3,20 (m, 6H, $\text{CHOCH}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2$), 3,90 (m, 2H, OCH_2CHOH), 4,12 - 4,28 (m, 3H, CHOH a $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 4,60 (s, 2H, OCH_2CO), 6,76 - 7,56 (m, 14H, aromatické protony).

Produkt je kontaminován stopami toluenu.

P ř í k l a d 4

K roztoku 6,0 g N-3-methoxypropyl-4-[2-(N-benzyl-N-(2S-hydroxy-3-fenoxypropyl)amino)ethyl]fenoxyacetamidu ve 100 ml methanu se přidá 0,5 g 10% paladia na uhlí jako katalyzátoru a směs se ve vodíkové atmosféře přes noc hydrogenuje. Reakční směs se v argonové atmosféře zfiltruje přes vrstvu křemelinu a filtrát se odpaří za sníženého tlaku k suchu. Získá se 4,5 g bezbarvého pevného materiálu, který se rozpustí v methanolu a roztok se přidáním nasyceného etherového roztoku chlorovodíku okyslí na pH nižší než 3. Směs se za sníženého tlaku odpaří k suchu, odparek se rozpustí v methanolu a roztok se znovu odpaří za sníženého tlaku. Tento postup se opakuje ještě jednou, čímž se získá 4,4 g N-(3-methoxypropyl)-4-[2-(2S-hydroxy-3-fenoxypropylamino)ethyl]fenoxyacetamid-hydrochloridu ve formě destičkovitých krystalů o teplotě tání 168 až 169 °C a optické rotaci $[\alpha]_D = -15,3^\circ$ ($c = 1$, methanol). NMR spektrum produktu je identické se spektrem produktu v příkladu 11.

Výchozí materiál se připraví následujícím způsobem.

Roztok 2,45 g (S)-fenylglycidyletheru a 5,28 g N-3-methoxypropyl-4-[2-(N-benzylamino)ethyl]fenoxyacetamidu ve 30 ml isopropanolu se 4 dny míchá při teplotě místnosti. Reakční směs se odpaří za sníženého tlaku, odparek se rozpustí v toluenu a roztok se znovu odpaří. Tento postup se opakuje třikrát, čímž se získá 8,7 g téměř bezbarvého olejovitého produktu, který chromatografií na silikagelu za použití gradientové eluce 1 - 5% methanolem v dichlormethanu poskytne 6,5 g N-3-methoxypropyl-4-[2-(N-benzyl-N-(2S-hydroxy-3-fenoxypropyl)amino)ethyl]fenoxyacetamidu ve formě bezbarvého oleje.

N-3-methoxypropyl-4- [2-(N-benzylamino)ethyl] fenoxycetamid se připraví tak, že se 10 g methyl-4- [2-(N-benzylamino)ethyl] fenoxycetát-hydrochloridu nechá reagovat s nadbytkem 3-methoxypropylaminu (15 ml) v 75 ml methanolu. Původní suspenze se mícháním při teplotě místnosti rozpustí a reakční směs se ještě přes noc míchá. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku a bezbarvý olejovitý zbytek se roztrépe mezi ethylacetát a vodu. Organická fáze se oddělí, promyje se nejprve třikrát vodou, pak jednou roztokem chloridu sodného a vysuší se síranem hořečnatým. Po odpaření za sníženého tlaku se získá 10,5 g N-3-methoxypropyl-4- [2-(N-benzylamino)ethyl] fenoxycetamidu ve formě bezbarvého oleje.

P ř í k l a d 5

Analogickým postupem jako v příkladu 4 se 1,8 g N-3-ethoxypropyl-4- [2-(N-benzyl-N-(2-hydroxy-3-fenoxypopyl)amino)ethyl] fenoxycetamidu hydrogenuje ve 100 ml 2-propanolu za vzniku 1,5 g bezbarvého pevného materiálu, který po překrystalování z 2-propanolu poskytne 1,05 g N-3-ethoxypropyl-4- [2-(2-hydroxy-3-fenoxypopylamino)-ethyl] fenoxycetamid-hydrochloridu ve formě bezbarvé pevné látky o teplotě tání 166 až 168 °C.

NMR: 1,13 (t, 3H, CH₃), 1,72 (kvintet, 2H, CH₂CH₂CH₂), 2,95 - 3,10 (m, 2H, CH₂C₆H₄), 3,10 - 3,5 (m, 10H, CH₂NHCH₂ a NHCH₂CH₂CH₂OCH₂), 3,95 - 4,12 (m, 2H, OCH₂CHOH), 4,23 - 4,38 (m, 1H, CHOH), 4,50 (s, 2H, OCH₂CO), 6,85 - 7,05 (m, 5H, aromatické protony), 7,15 - 7,40 (m, 4H, aromatické protony).

Výchozí N-3-ethoxypropyl-4- [2-(N-benzyl-N-(2-hydroxy-3-fenoxypopyl)amino)ethyl] fenoxycetamid se připraví analogickým postupem jako v příkladu 4 reakcí 1,0 g 3-ethoxypropylaminu s 1,7 g methyl-4- [2-(N-benzylamino)ethyl] fenoxycetamidhydrochloridu v 50 ml methanolu, čímž se získá bezbarvý olejovitý N-3-ethoxypropyl-4- [2-(N-benzylamino)ethyl] fenoxycetamid, který se analogickým postupem jako v příkladu 4 podrobí reakci s fenylglycidyletherem za vzniku žádané sloučeniny.

P ř í k l a d 6

Analogickým postupem jako v příkladu 5 se 2-methoxyethylamin podrobí reakci s methyl-4- [2-(N-benzylamino)ethyl] fenoxycetát-hydrochloridem za vzniku N-2-methoxyethyl-4- [2-(N-benzylamino)ethyl] fenoxycetamidu, který se nechá reagovat s fenylglycidyletherem za vzniku N-2-methoxyethyl-4- [2-(N-benzyl-N-(2-hydroxy-3-fenoxypopyl)amino)ethyl] fenoxycetamidu, jenž hydrogenací prováděnou analogicky jako v příkladu 5 poskytne N-2-methoxyethyl-4- [2-(2-hydroxy-3-fenoxypopylamino)ethyl] fenoxycetamid. Produkt krystaluje z methanolu ve formě bezbarvé pevné látky o teplotě tání 168 až 170 °C.

NMR: 2,92 - 3,06 (m, 2H, CH₂C₆H₄), 3,06 - 3,45 (m, 8H, CH₂NHCH₂ a CH₂CH₂O), 3,26 (s, 3H, OCH₃), 4,02 (m, 2H, OCH₂CHOH), 4,28 (m, 1H, CHOH), 4,48 (s, 2H, OCH₂CO), 6,90 - 7,02 (m, 5H, aromatické protony), 7,16 - 7,36 (m, 4H, aromatické protony).

P ř í k l a d 7

Analogickým způsobem jako v příkladu 5 se N-ethyl-N-methylamin nechá reagovat s methyl-4- [2-(N-benzylamino)ethyl] fenoxycetát-hydrochloridem za vzniku N-ethyl-N-methyl-4- [2-(N-benzylamino)ethyl] fenoxycetaminu, který se podrobí reakci s fenylglycidyletherem za vzniku N-ethyl-N-methyl-4- [2-(N-benzyl-N-(2-hydroxy-3-fenoxypopyl)amino)ethyl] fenoxycetaminu.

pyl)amino)ethyl] fenoxycetamid, jenž hydrogenací prováděnou analogickým způsobem jako v příkladu 5 poskytne methyl-4- [2-(2-hydroxy-3-fenoxypopylamino)ethyl] fenoxycetamid. Produkt krystaluje z 2-propanolu ve formě bezbarvé pevné látky o teplotě tání 117 až 119 °C.

NMR: 1,07 - 1,18 (dt, bráněné rotamery, 3H, CH_2CH_3), 2,88 - 3,00 (ds, bráněné rotamery, 3H, NCH_3), 2,95 - 3,10 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4$), 3,10 - 3,46 (m, 6H, CH_2NHCH_2 a NCH_2CH_3), 4,03 (m, 2H, OCH_2CHOH), 4,34 (m, 1H, CHOH), 4,75 - 4,77 (d, bráněné rotamery, 2H, OCH_2CO), 6,85 - 7,03 (m, 5H, aromatické protony), 7,15 - 7,37 (m, aromatické protony).

P ř í k l a d 8

Roztok 6,0 g methyl-4- [2-(N-benzyl-N-(2-hydroxy-3-fenoxypopylamino)ethyl]-fenoxycetátu a 16 ml piperidinu v 60 ml methanolu se nechá 4 dny stát při teplotě místnosti, načež se rozpouštědlo a nadbytek reakčního činidla odpaří za sníženého tlaku. K zbytku se přidá toluen a těkavé podíly se odpaří. Tento postup se opakuje ještě dvakrát. Surový meziprodukt o hmotnosti 8,0 g se vyčistí chromatografií na 210 g silikagelu (K60) za použití směsi methanolu a dichlormethanu se stoupající polaritou (od 1 % do 2 % methanolu). Získá se 6,2 g N-(4- [2-(N-benzyl-N-(2-hydroxy-3-fenoxypopylamino)ethyl] fenoxycetyl)piperidinu ve formě pryskyřičnaté látky. Celé toto množství vyčištěného meziproduktu se debenzyluje analogickým postupem jako v příkladu 23, čímž se získá 5,1 g bezbarvého pevného materiálu, který po překrystalování z 2-propanolu poskytne 3,7 g N-(4- [2-hydroxy-3-fenoxypopylamino)ethyl] fenoxycetyl)piperidin-hydrochloridu o teplotě tání 139 až 141 °C.

NMR: 1,40 - 1,70 (m, 6H, $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2$), 3,90 - 3,10 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4$), 3,10 - 3,35 (m, 4H, CH_2NHCH_2), 3,35 - 3,55 (m, 4H, CH_2NCH_2), 4,03 (m, 2H, PhOCH_2), 4,30 (m, 1H, CHOH), 4,75 (s, 2H, OCH_2CO), 6,85 - 7,05 (m, 5H, aromatické protony), 7,15 - 7,38 (m, 4H, aromatické protony).

Mikroanalýza: pro $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_4 \cdot \text{HCl}$

vypočteno 64,2 % C, 7,4 % H, 6,2 % N, 7,9 % Cl;

nalezeno 64,2 % C, 7,4 % H, 5,8 % N, 7,7 % Cl.

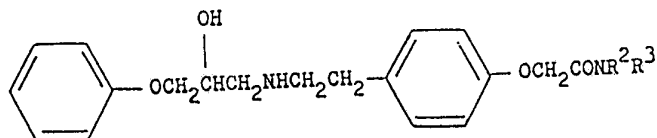
Výchozí materiál se připraví následujícím způsobem.

K roztoku 4,5 g terc.butoxidu draselného v 80 ml dimethoxyethanu se přidá 9,08 g N-benzyltyraminu, k výslednému čirému roztoku se přidá 6,2 g methyl-bromacetátu, směs se přes noc míchá, pak se zředí 250 ml etheru a promyje se dvakrát vždy 25 ml vody. Etherický roztok se vysuší sírenem hořečnatým a odpaří se, čímž se získá 15,0 g olejovitého methyl-4- [2-(benzylamino)ethyl] fenoxycetátu, který se rozpustí v iso-propanolu a přidá se k němu 7,5 g fenylglycidyletheru. Reakční roztok se 1 hodinu zahřívá k varu pod zpětným chladičem, pak se odpaří, zbytek se rozpustí v toluenu a těkavé podíly se odpaří. Odparek se vyčistí chromatografií na 220 g silikagelu (K60) za použití 1% methanolu v dichlormethanu jako elučního činidla. Získá se 9,5 g methyl-4- [2-(N-benzyl-N-(2-hydroxy-3-fenoxypopylamino)ethyl] fenoxycetátu ve formě oleje.

NMR: 2,55 - 2,85 (m, 6H, $\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2$), 3,65 - 4,05 (m, 8H, $\text{PhOCH}_2\text{CHOH}$ a PhCH_2 a OCH_3), 4,67 (s, 2H, OCH_2CO), 6,73 - 7,40 (m, 14H, aromatické protony).

Příklady 9 až 16

Analogickým postupem jako v příkladu 8 se za použití vždy příslušného aminu připraví níže uvedené sloučeniny, které byly ve všech případech izolovány ve formě hydrochloridů.



příklad číslo	R^2	R^3	teplota tání ($^{\circ}\text{C}$)	krystalizační rozpouštědlo
9	$-\text{CH}_3$	H	208 - 210	methanol/methylacetát
10	$-\text{C}_2\text{H}_5$	H	202 - 204	methanol/methylacetát
11	$-(\text{CH}_2)_3\text{OCH}_3$	H	167 - 169	methanol/methylacetát
12	-cyklopropyl	H	198 - 200	methanol
13	$-(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$	H	196 - 198	methanol/ether
14	$-\text{CH}_3$	CH_3	130 - 132	methanol/ether
15	$-(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$	H	195 - 197	methanol/ether
16	$-\text{CH}_2\text{CONH}_2$	H	209 - 211	methanol

Příklad 9

NMR: 2,64 (s, 3H, CH_3), 2,85 - 3,00 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4$), 3,00 - 3,25 (m, 4H, CH_2NHCH_2), 3,96 (m, 2H, OCH_2CHOH), 4,19 (m, 1H, CHOH), 4,40 (s, 2H, OCH_2CO), 6,84 - 6,96 (m, 5H, aromatické protony), 7,0 - 7,33 (m, 4H, aromatické protony).

Příklad 10

NMR: 1,05 (t, 3H, CH_2CH_3), 2,88 - 3,05 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4$), 3,05 - 3,30 (m, 6H, CH_2NHCH_2 a NHCH_2CH_3), 4,00 (m, 2H, OCH_2CHOH), 4,23 (m, 1H, CHOH), 4,45 (s, 2H, OCH_2CO), 6,88 - 7,02 (m, 5H, aromatické protony), 7,15 - 7,38 (m, 4H, aromatické protony).

Příklad 11

NMR: 1,65 (q, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2,82 - 3,00 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4$), 3,00 - 3,34 (m, 8H, CH_2NHCH_2 a $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 3,15 (s, 3H, CH_3), 3,95 (m, 2H, OCH_2CHOH), 4,18 (m, 1H, CHOH), 4,40 (s, 2H, OCH_2CO), 6,84 - 6,96 (m, 5H, aromatické protony), 7,10 - 7,33 (m, 4H, aromatické protony).

Příklad 12

NMR: 0,45 - 0,71 (m, 4H, CHCH_2CH_2), 2,68 (m, 1H, NHCH_2), 2,87 - 3,04 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4$), 3,04 - 3,30 (m, 4H, CH_2NHCH_2), 3,98 (m, 2H, OCH_2CHOH), 4,22 (m, 1H, CHOH), 4,42 (s, 2H, OCH_2CO), 6,85 - 7,05 (m, 5H, aromatické protony), 7,15 - 7,38 (m, 4H, aromatické protony).

Příklad 13

NMR: 0,86 (t, 3H, CH_3), 1,15 - 1,35 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,35 - 1,55 (kvintet, 2H, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2,85 - 3,05 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4$), 3,05 - 3,30 (m, 6H, CH_2NHCH_2 a CONCH_2), 4,00 (m, 2H, OCH_2CHOH), 4,20 (m, 1H, CHOH), 4,45 (s, 2H, OCH_2CO), 6,88 - 7,02 (m, 5H, aromatické protony), 7,15 - 7,35 (m, 4H, aromatické protony).

Příklad 14

NMR: 2,85 (s, 3H, N-CH_3), 3,0 (s, 3H, N-CH_3), 2,85 - 3,30 (m, 6H, $\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2$), 3,98 (m, 2H, OCH_2CHOH), 4,22 (m, 1H, CHOH), 4,75 (s, 2H, OCH_2CO), 6,84 - 7,04 (m, 5H, aromatické protony), 7,10 - 7,38 (m, 4H, aromatické protony).

Příklad 15

NMR: 0,86 (t, 3H, CH_3), 1,25 (s, 6H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,45 (kvintet, 2H, $\text{CONHCH}_2\text{CH}_2$), 2,85 - 3,03 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4$), 3,03 - 3,30 (m, 6H, CH_2NHCH_2 a CONHCH_2), 3,98 (m, 2H, CH_2CHOH), 4,24 (m, 1H, CHOH), 4,45 (s, 2H, OCH_2CO), 6,86 - 7,03 (m, 5H, aromatické protony), 7,14 - 7,40 (m, 4H, aromatické protony).

Příklad 16

NMR: 2,85 - 3,05 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4$), 3,05 - 3,30 (m, 4H, CH_2NHCH_2), 3,75 (s, 2H, NHCH_2CO), 3,98 (m, 2H, OCH_2CHOH), 4,22 (m, 1H, CHOH), 4,53 (s, 2H, OCH_2CO), 6,88 - 7,04 (m, 5H, aromatické protony), 7,15 - 7,38 (m, 4H, aromatické protony).

P ř í k l a d 17

K roztoku 1,57 g terc.butoxidu draselného ve 100 ml dimethoxyethanu se za míchání přidá 5,1 g 4- [2-(N-benzyl-N-(2-hydroxy-3-fenoxypropyl)amino)ethyl] fenolu, k výslednému roztoku se přidá 2,1 g N,N-dimethylchloracetamidu a směs se 2 hodiny míchá. Reakční směs se zředí 300 ml etheru, promyje se dvakrát vždy 20 ml roztoku chloridu sodného, organický roztok se vysuší síranem hořečnatým a odpaří se za sníženého tlaku. Získá se 12,5 g surového meziproductu, který se čistí chromatografií na 225 g silikagelu (K60) za použití gradientové eluce směsí methanolu a dichlor-methanu obsahujícími od 1 do 3 % methanolu. Tímto způsobem se získá 6,6 g pryskyřičnatého N,N-diethyl-4- [2-(N-benzyl-N-(2hydroxy-3-fenoxypropyl)amino)ethyl]fenoxyacetamidu, který se rozpustí ve 400 ml methanolu a po přidání 380 mg 10% paládie na uhlí jako katalyzátoru se 4 hodiny míchá ve vodíkové atmosféře. Katalyzátor se

odfiltruje přes křemelinu a filtrát se odpaří, čímž se získá 5,0 g produktu ve formě bezbarvého oleje, který se rozpustí ve 300 ml dichlormethanu a etherickým chlorovodíkem se okyslí na pH 3. Rozpouštědlo se odpaří a nahradí se čerstvým dichlormethanem, který se rovněž odpaří. Prýskvičnatý odparek se rozpustí v methylacetátu, z něhož vykřystaluje 4,49 g N,N-diethyl-4-[2-(2-hydroxy-3-fenoxypropylamino)ethyl] fenoxyacetamid-hydrochloridu o teplotě tání 113 až 115 °C.

NMR: 1,05 (t, 3H, CH₃), 1,15 (t, 3H, CH₃), 2,90 - 3,08 (m, 2H, CH₂C₆H₄), 3,08 - 3,45 (m, 8H, CH₂NCH₂ a CH₂NHCH₂), 4,0 (m, 2H, PhOCH₂), 4,25 (m, 1H, CHOH), 4,75 (s, 2H, OCH₂CO), 6,85 - 7,05 (m, 5H, aromatické protony), 7,25 - 7,4 (m, 4H, aromatické protony).

Mikroanalýza: C₂₃H₃₂N₂O₄·HCl

vypočteno 63,2 % C, 7,6 % H, 6,4 % N, 8,1 % Cl;

nalezeno 62,9 % C, 7,6 % H, 6,1 % N, 8,3 % Cl.

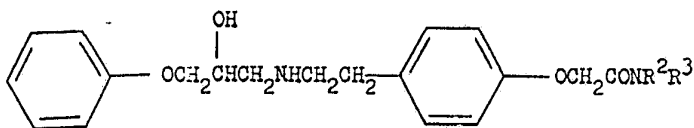
Výchozí materiál se připraví následujícím způsobem.

Směs 8,0 g fenylglycidyletheru, 13,0 N-benzyltyramin-hydrochloridu a 7,5 ml triethylaminu ve 200 ml isopropanolu se 3 hodiny zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Rozpouštědlo se odpaří, k odparku se přidá toluen a těkavé podíly se znovu odpaří. Zbytek se čistí chromatografií na 300 g silikagelu (K60) za použití gradientové eluce směsí methanolu a dichlormethanu s obsahem od 1 do 2 % methanolu. Tímto způsobem se získá 16,5 g olejovitého 4-[2-(N-benzyl-N-(2-hydroxy-3-fenoxypropylamino)ethyl] fenolu, který pomalu zkrystaluje na pevný produkt o teplotě tání 103 až 105 °C.

NMR: 2,55 - 2,85 (m, 6H, CHCH₂NHCH₂CH₂), 3,65 - 4,05 (m, 5H, PhOCH₂CHOH a PhCH₂), 6,65 - 7,4 (m, 14H, aromatické protony).

P ř í k l a d y 18 a 19

Postupem analogickým postupu popsanému v příkladu 17 se za použití příslušných intermediárních chloracetamidů získají následující sloučeniny, které se v obou případech izolují ve formě hydrochloridů.



Příklad číslo	R ²	R ³	teplota tání (° C)	krytalizační rozpouštědlo
18	-(CH ₂) ₂ OCH ₃	-CH ₃	92 - 94	methylacetát
19	-CH ₂ CO(CH ₃) ₂	H	145 - 147	propan-2-ol

Příklad 18

NMR: 2,85 - 3,55 (m, 16H, $\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2$ a zdvojené signály pro $\text{CH}_3\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$; bráněné rotamery), 4,00 (m, 2H OCH_2CHOH), 4,26 (m, 1H, CHOH), 4,76 - 4,83 (ds, 2H, OCH_2CO ; bráněné rotamery), 6,83 - 7,03 (m, 5H, aromatické protony), 7,14 - 7,37 (m, 4H, aromatické protony).

Příklad 19

NMR: 2,88 (s, 3H, CH_3), 2,98 (s, 3H, CH_3), 2,90 - 3,26 (m, 6H, $\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2$), 4,02 (m, 2H, OCH_2CHOH), 4,06 (s, 2H, NCH_2CO), 4,28 (m, 1H, CHOH), 4,56 (s, 2H, OCH_2CO), 6,90 - 7,04 (m, 5H, aromatické protony), 7,18 - 7,38 (m, 4H, aromatické protony).

Chloracetamid potřebný pro práci postupem podle příkladu 18 se připraví následovně.

K 1,35 g chloracetylchloridu v 50 ml dichlormethanu se za míchání a chlazení ledem během 20 minut přidá roztok 1,067 g N-methyl-N-(2-methoxyethyl)aminu a 1,8 ml triethylaminu v dichlormethanu. Reakční směs se ještě 30 minut míchá, pak se promyje jednou 20 ml a dvakrát vždy 15 ml vody, vysuší se síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Získá se 1,8 g N-(2-methoxyethyl)-N-chloracetamidu ve formě hnědě zbarveného oleje.

Chloracetamid potřebný pro práci postupem podle příkladu 19 se připraví následovně.

K roztoku 1,7 g chloracetylchloridu v dichlormethanu se za míchání a chlazení ledem během 20 minut přidá roztok 1,8 g N,N-dimethylglycinamidu a 2,2 ml triethylaminu ve 20 ml dichlormethanu. Reakční směs se ještě 30 minut míchá, pak se promyje dvakrát vždy 10 ml vody, vysuší se síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Získá se 2,0 g N,N-dimethyl-chloracetylglycinamidu ve formě hnědého oleje, který se používá přímo, bez dalšího čištění.

P ř í k l á d 20

K disperzi natriumhydridu v minerálním oleji (60% disperze; 0,25 g) v 60 ml dimethylformamidu se za míchání přidá 1,93 g 4-[2-(N-benzyl-N-(2-hydroxy-3-fenoxypropyl)amino)ethyl] fenolu, po 30 minutách pak 0,9 g N,N-di-n-propylchloracetamidu a směs se 20 hodin míchá. Reakční směs se zředí 100 ml vody a produkt se extrahuje jednou 100 ml a pak třikrát vždy 50 ml etheru. Extrakty se vysuší síranem hořečnatým a odpaří se. Získá se 3,6 g nahnědlého olejovitého materiálu, který po vyčištění chromatografií na silikagelu (K60), za použití 1% methanolu v dichlormethanu jako elučního činidla, poskytne 1,9 g N,N-di-n-propyl-4-[2-(N-benzyl-N-(2-hydroxy-3-fenoxypropyl)amino)ethyl] fenoxycetamidu ve formě pryskyřice.

Shora připravený pryskyřičnatý produkt se debenzyluje analogickým způsobem jako v příkladu 17, čímž se získá 1,3 g surového materiálu, který se rozpustí v dichlormethanu a etherickým chlorovodíkem se okyslí na pH 3. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku a nahradí se čerstvým dichlormethanem, který se rovněž odpaří. Zbytek se rozpustí v methylacetátu, z něhož vykrystaluje N,N-di-n-propyl-4-[2-(2-hydro-

xy-3-fenoxypropylamino)ethyl] fenoxyacetamid-hydrochlorid ve formě bezbarvé pevné látky o teplotě tání 104 až 107 °C.

NMR: 0,8 - 1,8 (m, 6H, 2 x CH₃), 1,4 - 1,7 (m, 4H, 2 x CH₂CH₃), 2,9 - 3,4 (m, 10H, CH₂NHCH₂CH₂ a CH₂NCH₂), 3,95 - 4,1 (m, 2H, PhOCH₂), 4,28 (m, 1H, CHOH), 4,75 (s, 2H, OCH₂CO), 6,8 - 7,4 (m, 9H, aromatické protony).

Mikroanalýza: pro C₂₅H₃₆N₂O₄·HCl

vypočteno 64,6 % C, 8,0 % H, 6,0 % N, 7,6 % Cl;

nalezeno 64,3 % C, 8,1 % H, 5,9 % N, 7,4 % Cl.

P ř í k l a d 21

1,0 g N-methyl-N-propargyl-4-[2-(N-benzyl-N-(2-hydroxy-3-fenoxypropyl)amino)-ethyl] fenoxyacetamidu se rozpustí v 70 ml 2-propanolu, přidá se 0,2 g 10% paladia na uhlí jako katalyzátoru a směs se přes noc hydrogenuje ve vodíkové atmosféře. Katalyzátor se odfiltruje přes vrstvu křemelinu a filtrát se odpaří za sníženého tlaku. Olejovitý odparek se rozpustí v 70 ml dichlormethanu a hodnota pH se nasyceným roztokem chlorovodíku v etheru upraví na 3 (podle vlhkého indikátorového papírku). Rozpouštědlo se odpaří a tento postup se opakuje jak je popsáno v příkladu 20. Finální olejovitý zbytek o hmotnosti 0,9 g se suspenduje v minimálním množství 2-propanolu, z něhož vykristaluje žádaný produkt. Po přidání malého množství methylacetátu se pevný produkt odfiltruje a vysuší se na vzduchu. Získá se 0,3 g N-methyl-N-propargyl-4-[2-(2-hydroxy-3-fenoxypropylamino)ethyl] fenoxyacetamidhydrochloridu o teplotě tání 105 až 107 °C.

NMR: 0,73 - 0,92 (m, 3H, bráněné rotamery CH₂CH₃), 1,35 - 1,67 (m, 2H, bráněné rotamery), NCH₂CH₂CH₃), 2,80 a 2,96 (ds, 3H, bráněné rotamery, NCH₃), 2,84 - 3,02 (m, 2H, CH₂C₆H₄), 3,02 - 3,30 (m, 4H, CH₂NHCH₂), 3,98 (m, 2H, OCH₂CHOH), 4,20 (m, 1H, CHOH), 4,74 (s, 2H, OCH₂CO), 6,80 - 6,98 (m, 5H, aromatické protony), 7,10 - 7,34 (m, 4H, aromatické protony).

Výchozí materiál se připraví následujícím způsobem.

Pracuje se způsobem analogickým postupu popsanému v příkladu 8 s tím rozdílem, že se namísto piperidinu použije N-methyl-N-propargylamin a reakce se provádí 4 týdny při teplotě místnosti. Po izolaci chromatografií na silikagelu (K60), za použití gradientové eluce směsmi ethylacetátu v dichlormethanu obsahujícími od 10 do 22 % ethylacetátu jako elučního činidla, se získá olejovitý N-methyl-N-propargyl-4-[2-(N-benzyl-N-(2-hydroxy-3-fenoxypropyl)amino)ethyl] fenoxyacetamid. Při chromatografii na tenké vrstvě silikagelu v 10% ethylacetátu v dichlormethanu dává produkt jedinou skvrnu o R_f 0,35.

P ř í k l a d 22

K roztoku 0,95 g O,N-dimethyl-4-[2-(N-benzyl-N-(2-hydroxy-3-fenoxypropyl)amino)-ethyl] fenoxyacetohydroxamátu ve 100 ml ethylacetátu se přidají 4 kapky benzylchloridu a 0,56 g 5% paladia na uhlí. Výsledná suspenze se ve vodíkové atmosféře při tep-

lotě místnosti a za normálního tlaku energicky míchá až do vymizení výchozího materiálu (podle chromatografie na tenké vrstvě). K reakční směsi se přidá aktivní uhlí, výsledná směs se nechá 0,5 hodiny stát a pak se zfiltruje přes vrstvu křemeliny. Křemelina se promyje 100 ml směsí stejných dílů ethylacetátu a methanolu, filtrát se spojí s promývacími kapalinami a odpaří se ve vakuu. Na bílý pevný zbytek se působí nadbytkem chlorovodíku ve směsi ethylacetátu a dichlormethanu. Takto získaný hydrochlorid poskytne po krystalizaci z acetonu 0,25 g 0,N-dimethyl-4- [2-(2-hydroxy-3-fenoxypropylamino)ethyl] fenoxycetohydroxamát hydrochloridu ve formě bezbarvých krystalů o teplotě tání 139 až 141 °C.

Mikroanalýza: pro $C_{21}H_{26}N_2O_5 \cdot HCl$

vypočteno 59,4 % C, 6,9 % H, 6,6 % N, 8,3 % Cl;

nalezeno 59,4 % C, 6,9 % H, 6,5 % N, 8,2 % Cl.

NMR: 2,9 - 3,3 (komplex, 6H, $\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{-Ar}$), 3,1 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{N-}$), 3,75 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{O-}$), 4,0 (m, 2H, $-\text{OCH}_2\text{CH}$), 4,3 (m, 1H, $-\text{CHOH}$), 4,9 (s, 2H, $-\text{OCH}_2\text{CO-}$), 6,8 - 7,3 (komplex, 9H, aromatické protony).

Hmotové spektrum: $m/e = 389 \text{ (MH)}^+$.

Potřebná výchozí látka chráněná benzylovou skupinou se připraví následujícím způsobem.

K míchanému roztoku 2,0 g 4-[2-(N-benzyl-N-(2-hydroxy-3-fenoxypropyl)amino)ethyl] fenoxycetohydroxamové kyseliny v 50 ml suchého N,N-dimethylformamidu se přidá 0,44 g 50% (hmotnost/hmotnost) disperze natriumhydridu v minerálním oleji a v míchání se pokračuje až do úplného rozpuštění všech pevných podílů, což trvá zhruba 0,5 hodiny. Po přidání 0,56 ml methyljodidu se reakční směs míchá ještě 2 hodiny, načež se vylíje do 300 ml vody a extrahuje se čtyřikrát vždy 50 ml ethylacetátu. Spojené extrakty se promyjí vodou a roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří se. Získá se 2,6 g žlutého olejovitého zbytku, který po vyčištění chromatografií na sloupci 150 g silikagelu za použití gradientové eluce směsí ethylacetátu a dichlormethanu (od 1 : 19 objem/objem do 1 : 4 objem/objem) poskytne 1,05 g 0,N-dimethyl-4- [2-(N-benzyl-N-(2-hydroxy-3-fenoxypropyl)amino)ethyl] fenoxycetohydroxamátu ve formě světle žlutého oleje.

NMR: 2,6 - 2,9 (komplex, 6H, $-\text{CH}_2\text{N-CH}_2\text{CH}_2\text{Ar}$), 2,75 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{N-}$), 3,75 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{O-}$), 3,8 - 4,1 (komplex, 5H, NCH_2Ph , $\text{PhOCH}_2\text{CHOH}$), 4,8 (s, 2H, OCH_2C), 6,7 - 7,4 (komplex, 14H, aromatické protony).

Potřebná výchozí hydroxanová kyselina chráněná benzylovou skupinou se připraví reakcí methyl-4- [2-(N-benzyl-N-(2-hydroxy-3-fenoxypropyl)amino)ethyl] fenoxycetátu s hydroxylamin-hydrochloridem a hydroxidem draselným. Tímto způsobem se získá 4- [2-(N-benzyl-N-(2-hydroxy-3-fenoxypropyl)amino)ethyl] fenoxycetohydroxanová kyselina ve formě bezbarvé pevné látky.

Mikroanalýza: pro $C_{26}H_{30}N_2O_5 \cdot 0,25 \text{ H}_2\text{O}$

vypočteno 68,6 % C, 6,7 % H, 6,2 % N, 1,0 % H_2O ;

nalezeno 68,7 % C, 6,7 % H, 5,9 % N, 1,1 % H_2O .

NMR: 2,6 - 2,9 (komplex, 6H, $\text{CH}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{Ar}$), 3,7 - 4,1 (komplex, 5H, $-\text{OCH}_2\text{CHOH-}$ a NCH_2Ph), 4,4 (s, 2H, $-\text{OCH}_2\text{CO-}$), 6,8 - 7,4 (komplex, 14H, aromatické protony).

Hmotové spektrum: $m/e = 451 \text{ (MH)}^+$.

P ř í k l a d 23

Roztok 1,1 g O-isopropyl-4-[2-(N-benzyl-N-(2-hydroxy-3-fenoxypropyl)amino)-ethyl] fenoxycetohydroxamátu ve 150 ml ethylacetátu se debenzyluje analogickým způsobem jako v příkladu 22. Produkt se izoluje jako volná báze, z níž se po reakci s chlorovodíkem a krystalizaci z 2-propanolu získá 0,34 g O-isopropyl-4-[2-(2-hydroxy-3-fenoxypropylamino)-ethyl] fenoxycetohydroxamát-hydrochloridu o teplotě tání 168 až 169 °C.

Mikroanalýza: pro $C_{22}H_{30}N_2O_5 \cdot HCl$.

vypočteno 60,2 % C, 7,1 % H, 6,4 % N, 8,1 % Cl;

nalezeno 60,4 % C, 7,1 % H, 6,3 % N, 7,9 % Cl.

NMR: 1,1 - 1,2 (d, 6H, $(CH_3)_2CH-$), 2,9 - 3,3 (komplex, 6H, $CH_2NHCH_2CH_2Ar$), 3,9 - 4,1 (komplex, 3H, $PhOCH_2$ a $-OCH(CH_3)_2$), 4,25 (komplex, 1H, $PhOCH_2CH(OH)-$), 4,5 (s, 2H, $-OCH_2CO-$), 6,9 - 7,4 (komplex, 9H, aromatické protony).

Hmotové spektrum: $m/e = 403 (MH)^+$.

Potřebný výchozí materiál chráněný na dusíku benzylovou skupinou se připravuje analogickým způsobem jako v příkladu 22. Postupuje se tedy tak, že se 2,65 g 4-[2-(N-benzyl-N-(2-hydroxy-3-fenoxypropyl)amino)ethyl] fenoxycetohydroxamové kyseliny ve 25 ml dimethylformamidu nechá postupně reagovat s 0,28 g 50% (hmotnost/hmotnost) disperze natriumhydridu v minerálním oleji a s 0,56 ml 2-propylbromidu. Po standardním zpracování a vyčištění se získá 1,1 g O-isopropyl-4-[2-(N-benzyl-N-(2-hydroxy-3-fenoxypropyl)amino)ethyl] fenoxycetohydroxamátu ve formě bezbarvé pevné látky.

NMR: 1,15 (d, 6H, $(CH_3)_2CH-$), 2,8 - 3,1 (komplex, 6H, $CH_2NHCH_2CH_2Ar$), 3,8 - 4,2 (komplex, 6H, $PhOCH_2CH(OH)-$, NCH_2Ph a $OCH(CH_3)_2$), 4,45 (s, 2H, $-OCH_2CO-$), 6,8 - 7,5 (komplex, 14H, aromatické protony).

P ř í k l a d 24

Roztok 0,65 g O-n-butyl-4-[2-(N-benzyl-N-(2-hydroxy-3-fenoxypropyl)amino)-ethyl] fenoxycetohydroxamátu ve 130 ml ethylacetátu se debenzyluje analogickým způsobem jako v příkladu 22. Žádný produkt se izoluje ve formě volné báze, z níž se reakcí s chlorovodíkem a následující krystalizací z 2-propanolu získá 0,13 g O-n-butyl-4-[2-(2-hydroxy-3-fenoxypropylamino)ethyl] fenoxycetohydroxamát-hydrochloridu o teplotě tání 175 až 177 °C.

Mikroanalýza: pro $C_{23}H_{32}N_2O_5 \cdot HCl$

vypočteno 61,0 % C, 7,3 % H, 6,2 % N, 7,8 % Cl;

nalezeno 60,6 % C, 7,2 % H, 5,8 % N, 7,6 % Cl.

NMR: 0,9 (t, 3H, CH_3CH_2-), 1,3 - 1,6 (komplex, 4H, $CH_3CH_2CH_2CH_2-$), 2,9 - 3,3 (komplex, 6H, $CH_2NHCH_2CH_2Ar$), 3,8 (t, 2H, $-OCH_2$ n-butylového zbytku), 4,0 (m, 2H, $PhOCH_2-$), 4,5 (m, 1H, $CH-OH$), 4,5 (s, 2H, $O-CH_2CO-$), 6,9 - 7,4 (komplex, 9H, aromatické protony).

Hmotové spektrum: $m/e = 417 (MH)^+$.

Potřebný výchozí materiál chráněný na dusíku benzylovou skupinou se získá analogickým způsobem jako v příkladu 22. Postupuje se tedy tak, že se 1,2 g 4-[2-(N-benzyl-N-(2-hydroxy-3-fenoxypropyl)amino)ethyl] fenoxyacetohydroxamové kyseliny ve 25 ml N,N-dimethylformamidu nechá postupně reagovat s 0,14 g 50% (hmotnost/hmotnost) disperze natriumhydridu v minerálním oleji a s 0,3 ml n-butylobromidu. Po standardním zpracování a vyčištění se získá 0,65 g O-n-butyl-4-(2-(N-benzyl-N-(2-hydroxy-3-fenoxypropyl)amino)ethyl] fenoxyacetohydroxamátu ve formě bezbarvé pevné látky.

NMR: 0,9 (t, 3H, CH_3 n-butylového zbytku), 1,3 - 1,6 (komplex, 4H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2,7 - 3,0 (komplex, 6H, $\text{CH}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{Ar}$), 3,8 - 4,1 (komplex, 7H, $\text{PhOCH}_2\text{CH}(\text{OH})$, $-\text{OCH}_2$ n-butylového zbytku a $\text{N}-\text{CH}_2\text{Ph}$), 4,5 (s, 2H, $-\text{OCH}_2\text{CO}-$), 6,8 - 7,5 (komplex, 14H, aromatické protony).

Hmotové spektrum: $m/e = 507 \text{ (MH)}^+$.

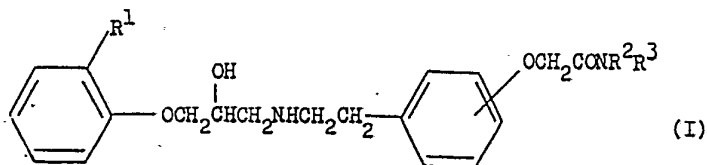
P ř í k l a d 25

Jak již bylo uvedeno výše, je možno za použití standardních technik připravovat vhodné farmaceutické prostředky obsahující jako účinné látky shora definované sloučeniny obecného vzorce I.

Typický prostředek ve formě tablety vhodné pro orální aplikaci teplokrevným živočichům obsahuje jako účinnou složku mikronisovanou nebo/a rozemletou sloučeninu obecného vzorce I nebo její farmaceuticky upotřebitelnou sůl, jako jsou definovány výše (například jak jsou popsány v některém z předcházejících příkladů) a lze jej vyrobit přímým lisováním nebo granulací za vlhka a následujícím lisováním. K výrobě tohoto prostředku se používá mikronisovaná nebo/a rozemletá laktosa obsahující standardní desintegrační činidlo nebo/a kluznou látku.

P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

1. Způsob výroby fenoxyacetamidoderivátů obecného vzorce I



ve kterém

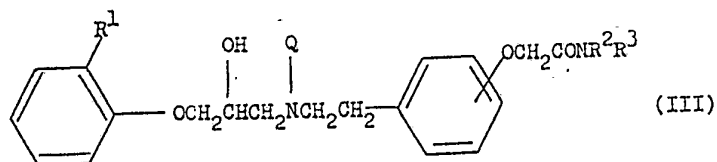
R^1 představuje atom vodíku, fluoru nebo chloru,

R^2 znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo alkenylovou skupinu se 3 až 6 atomy uhlíku, kteréžto skupiny jsou popřípadě substituovány hydroxylovou skupinou, alkoxy skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, fenoxyskupinou, karbamoylovou skupinou, alkylkarbamoylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, dialkylkarbamoylovou skupinou obsahující v každé alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku, pyridylovou skupinou, fenylovou skupinou nebo chlorfenylovou skupinou, nebo znamená alkenylovou skupinu se 3 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu se 3 až 5 atomy uhlíku nebo fenylovou skupinu popřípadě substituovanou halogenem, alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, trifluormethylovou skupinou, kyanoskupinou nebo nitroskupinou a

R^3 představuje atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo skupinu $-OR^4$, kde R^4 znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku popřípadě substituovanou hydroxyskupinou nebo alkoxy skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu se 3 až 6 atomy uhlíku popřípadě substituovanou hydroxyskupinou nebo alkoxy skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, nebo alkenylovou skupinu se 3 až 6 atomy uhlíku, fenylovou skupinu, naftyllovou skupinu, fenylalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části nebo naftylalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, nebo

R^2 a R^3 společně tvoří řetězec methylenových skupin obsahující 4 až 7 atomů uhlíku, v němž jedna methylenová skupina může být popřípadě nahrazena kyslíkem nebo sírou, jež se nacházejí v poloze oddělené od dusíkového atomu seskupení $-NR^2R^3$ nejméně dvěma uhlíkovými atomy, přičemž dvě sousedící methylenové skupiny mohou být popřípadě nahrazeny dvěma uhlíkovými atomy benzenového kruhu nakondenzovaného na shora definovaný řetězec methylenových skupin, kterýžto benzenový kruh je popřípadě substituován halogenem, alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, trifluormethylovou skupinou, kyanoskupinou nebo nitroskupinou, nebo

R^2 a R^4 společně tvoří řetězec methylenových skupin obsahující 3 až 4 atomy uhlíku, a jejich farmaceuticky upotřebitelných adičních solí s kyselinami, vyznačující se tím, že se ze sloučeniny obecného vzorce III



ve kterém

R^1 , R^2 a R^3 mají shora uvedený význam a

Q znamená chránicí skupinu, s výhodou skupinu benzylovou, 4-methoxybenzylovou nebo 3,4-dimethoxybenzylovou,

odštěpí chránicí skupina ve významu symbolu Q, nečež se výsledný produkt popřípadě převede na svoji farmaceuticky upotřebitelnou adiční sůl s kyselinou.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se použijí odpovídající výchozí látky, za vzniku sloučenin shora uvedeného obecného vzorce I, ve kterém

R^1 představuje atom vodíku, fluoru nebo chloru,

R^2 znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo alkenylovou skupinu se 3 až 6 atomy uhlíku, kteréžto skupiny jsou popřípadě substituovány hydroxylovou skupinou, alkoxy skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, fenoxyskupinou, karbamoylovou skupinou, fenyllovou skupinou nebo chlorfenyllovou skupinou, nebo znamená alkinylovou skupinu se 3 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu se 3 až 5 atomy uhlíku nebo fenyllovou skupinu popřípadě substituovanou halogenem, alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, trifluormethyllovou skupinou, kyanoskupinou nebo nitroskupinou a

R^3 představuje atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo skupinu $-OR^4$, kde R^4 znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku popřípadě substituovanou hydroxyskupinou nebo alkoxy skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu se 3 až 6 atomy uhlíku popřípadě substituovanou hydroxyskupinou nebo alkoxy skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, nebo alkinylovou skupinu se 3 až 6 atomy uhlíku, fenyllovou skupinu, naftyllovou skupinu, fenylalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části nebo naftylalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, nebo

R^2 a R^3 společně tvoří řetězec methylenových skupin obsahující 4 až 7 atomů uhlíku, v němž jedna methylenová skupina může být popřípadě nahrazena kyslíkem nebo sírou, jež se nacházejí v poloze oddělené od dusíkového atomu seskupení $-NR^2R^3$ nejméně dvěma uhlíkovými atomy, přičemž dvě sousedící methylenové skupiny mohou být popřípadě nahrazeny dvěma uhlíkovými atomy benzenového kruhu nakondenzovaného na shora definovaný řetězec methylenových skupin, kterýžto benzenový kruh je popřípadě substituován halogenem, alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, trifluormethyllovou skupinou, kyanoskupinou nebo nitroskupinou, nebo

R^2 a R^4 společně tvoří řetězec methylenových skupin obsahující 3 až 4 atomy uhlíku,

a jejich farmaceuticky upotřebitelných adičních solí s kyselinami.