

# PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

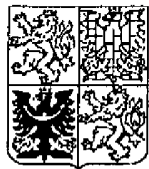
zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

**446-97**

(19)

ČESKÁ  
REPUBLIKA



ÚŘAD  
PRŮMYSLOVÉHO  
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **13. 02. 97**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **28.02.96**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **96/012416**

(33) Země priority: **US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **15. 10. 97**  
(Věstník č. 10/97)

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.<sup>6</sup>:

**C 07 D 207/30**  
**C 07 D 233/54**  
**C 07 D 257/04**  
**C 07 D 277/20**  
**C 07 D 333/02**  
**A 61 K 31/41**  
**A 61 K 31/38**

(71) Přihlašovatel:

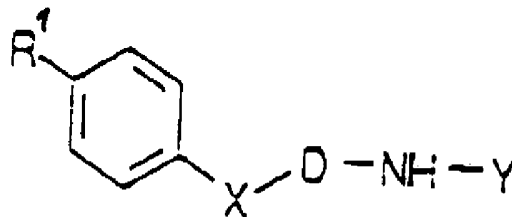
AMERICAN CYANAMID COMPANY, Madison,  
NJ, US;

(72) Původce:

Tomcufcik Andrew Stephen, Old Tappan,  
NJ, US;  
Hinson Joseph William, Princeton, NJ, US;

(74) Zástupce:

Korejzová Zdeňka JUDr., Břehová 1, Praha  
1, 11000;



(54) Název přihlášky vynálezu:

**Karboxamidové, sulfonamidové a fosfony-  
lamidové deriváty, způsob jejich výroby a  
farmaceutický prostředek s jejich obsa-  
hem**

(I)

(57) Anotace:

Antiarytmické látky obecného vzorce I, v němž jednotlivé symboly mají specifický význam, je možno ve formě farmaceutických prostředků, které rovněž tvoří součást řešení, použít k léčení arytmii, zejména arytmii srdečních komor u savců. Způsob výroby těchto účinných látek.

|                                     |            |
|-------------------------------------|------------|
| č.j.                                | 29258      |
| DOŠLO                               | 16. IV. 97 |
| URAD<br>PRŮMYŠLOVÉHO<br>VLASTNICTVÍ | PŘÍL.      |

## Antiarytmické látky

### Oblast techniky

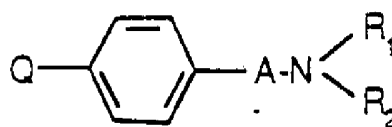
Vynález se týká antiarytmických látek, jde o nové substituované omega/fenoxy, fenylthio, fenylsulfinyl nebo fenylsulfonyl//alkyl, alkenyl nebo alkinyl/aminkarboxamidy, -sulfonamidy nebo -fosfonylamidy.

### Dosavadní stav techniky

Antiarytmické látky je možno rozdělit do čtyř skupin, a to blokátory sodíkových kanálů-skupina I, blokátory vápníkových kanálů-skupina II, blokátory draslíkových kanálů-skupina III a beta-adrenergní blokátory-skupina IV podle schopnosti těchto látek vyvolávat definovatelný farmakologický účinek. Sloučeniny podle vynálezu způsobují prodloužení repolarizace a refrakterní fáze, což odpovídá antiarytmickému účinku sloučeniny ze skupiny III. Je známo, že elektrofyziálním mechanismem pro prodloužení repolarizace je blokáda přes draslíkové kanály v srdci. Na druhé straně antiarytmické látky ze skupiny I působí blokádou sodíkových kanálů. V Purkyňových vlákních psů a na preparátech papilárních svalů se projevuje účinek látek ze skupiny III, například chinidinu prodloužením akčního potenciálu APD. Prodloužení APD a efektivní refrakterní periody ERP je možno pozorovat také u jiných látek ze skupiny III, jako je d-sotalol (N-/4-/1-hydroxy-2-/(1-methylethyl)-amino/ethyl/fenyl/methansulfonamid), dofetilid (4'-(2-/methyl-/4-(methysulfonylamino)fenethyl/amino/ethoxy)-methansulfonanilid) a E-4031, (1-/2-(2-methylpyridin-6-yl)-ethyl-/4-(4-methansulfonylaminobenzoyl)piperidin), tyto látky měly při klinických zkouškách farmakologické účinky. Vzestup APD v srdečním svalu se tedy stal standardní zkouškou in vitro pro sloučeniny ze skupiny III.

Účinnost antiarytmických látek ze skupiny III je velmi vhodná pro léčení komorové arytmie a pro prevenci náhlé srdeční smrti. V poslední době popisuje účinnost těchto látek řada souhrnných publikací, například Gibson a Kersten, Drug. Dev. Res., 1990, 19: 173 - 185, Carmeliet, Fundam. Clin. Pharmacol., 1993, 7: 19 - 28, Harrison a Bottorff, Advances in Pharmacology, 1992, 23, 179 - 215, a Cimini a Gibson, Ann. Reports in Medicinal Chem., 1992, 27: 89 - 98.

Racemický sotalol je strukturním prototypem antiarytmické látky, jejíž farmakologická účinnost se projevuje blokádou určité skupiny draslíkových kanálů. Jde o fenethanolamidový derivát, obsahující methylsulfonamidovou skupinu. Byly již uskutečněny strukturní variace této látky prodloužením řetězce pomocí uhlíku nebo kyslíku nebo přidáním další arylové skupiny, například 4-fenoxyimidazolové skupiny. Přítomnost bazické aminoskupiny v původním fenetyllovém řetězci však zůstala zachována. Obecný model pro tuto skupinu sloučenin je podle Prog. Med. Chem., 1992, 29, 65 možno vyjádřit strukturou vzorce A



(A)

kde

Q znamená skupinu, odnímající elektrony,

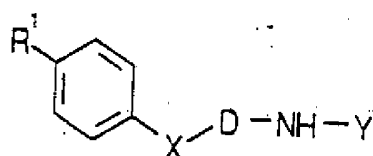
A znamená spojovací řetězec mezi arylovou skupinou a atomem dusíku o 1 až 4 atomech a

R<sub>1</sub> a R<sub>2</sub> znamenají atom vodíku, alkyl, arylalkyl nebo heteroarylalkyl.

Nyní bylo zjištěno, že je možno zlepšit účinnost těchto látek změnou uvedené struktury v tom smyslu, že se na atom dusíku naváže karbonylová, sulfonylová nebo fosforylová skupina. Uvedené substituenty mění fyzikálně-chemické vlastnosti dusíkového atomu tak, že sloučenina nabývá neutrální nebo kyselé povahy. Získá se skupina látek s velmi dobrým účinkem.

### Podstata vynálezu

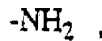
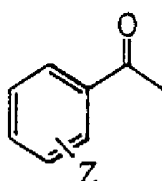
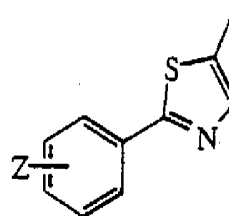
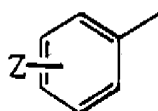
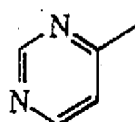
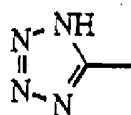
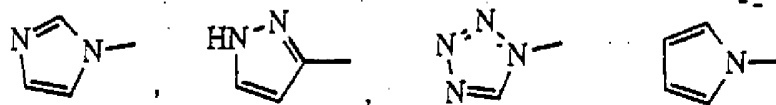
Podstatu vynálezu tvoří antiarytmické látky obecného vzorce I



(I)

kde

R<sup>1</sup> znamená skupinu

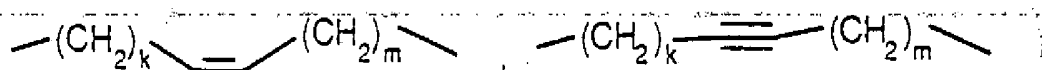
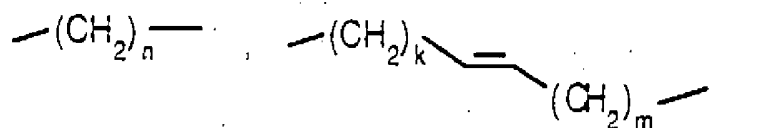


-CN , -CSNH<sub>2</sub>,

R<sup>3</sup> znamená alkyl s přímým řetězcem o 1 až 3 atomech uhlíku,

X znamená O, S, SO nebo SO<sub>2</sub>,

D znamená některou ze skupin

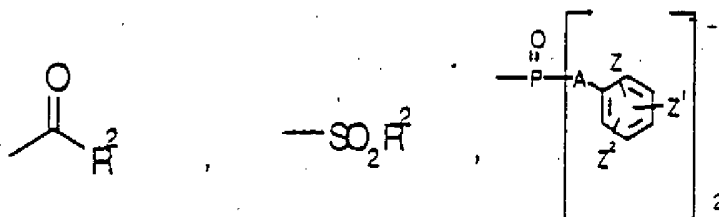


n znamená celé číslo 3 až 10,

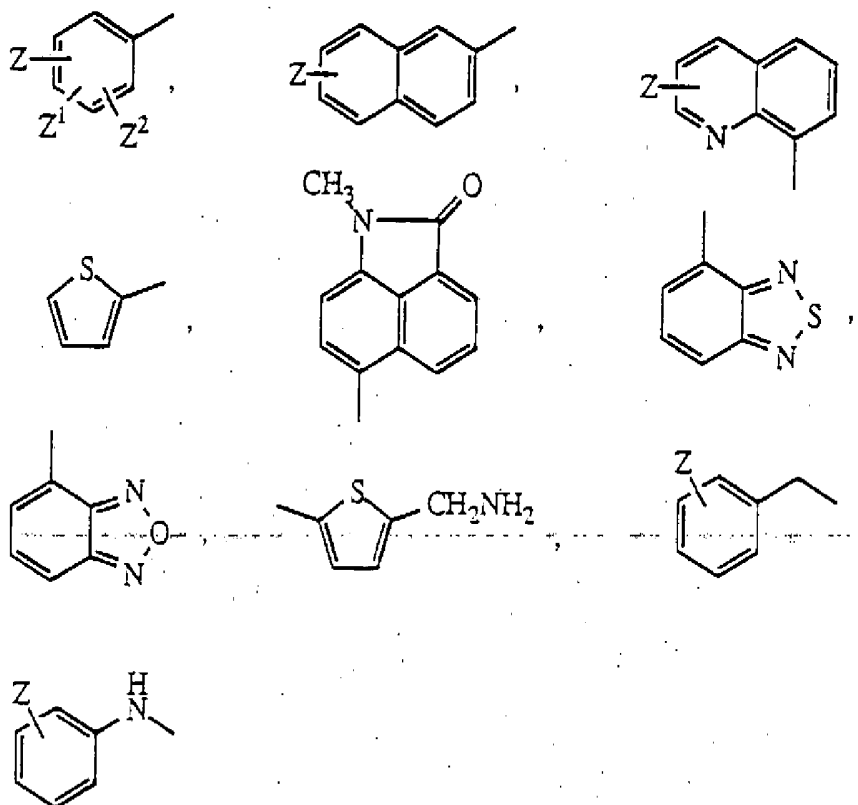
k znamená celé číslo 1 až 4,

m znamená celé číslo 1 až 4,

Y znamená některou ze skupin



$R^2$  znamená některou ze skupin



nebo alkyl s přímým nebo rozvětveným řetězcem o 1 až 8 atomech uhlíku,

$Z$ ,  $Z^1$  a  $Z^2$  se nezávisle volí ze skupiny vodík, alkyl s přímým nebo rozvětveným řetězcem o 1 až 4 atomech uhlíku,  $-CF_3$ ,  $-NO_2$ ,  $-NHCOR^3$ ,  $-OR^4$ ,  $-CN$ - atom chloru, bromu, fluoru nebo jodu,

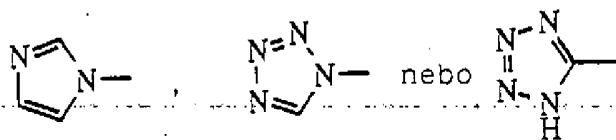
$R^4$  znamená alkyl s přímým nebo rozvětveným řetězcem o 1 až 4 atomech uhlíku a

$A$  znamená atom kyslíku nebo chemickou vazbu,

jakož i farmaceuticky přijatelné soli těchto sloučenin.

Farmaceuticky přijatelné soli sloučenin podle vynálezu jsou soli sloučenin s bazickým atomem dusíku a farmaceuticky přijatelnou kyselinou, například anorganickou kyselinou, jako kyselinou chlorovodíkovou, bromovodíkovou, sírovou nebo fosforečnou nebo organickou kyselinou, jako kyselinou octovou, citronovou, maleinovou, fumarovou, vinnou, jantarovou, methansulfonovou nebo benzoovou.

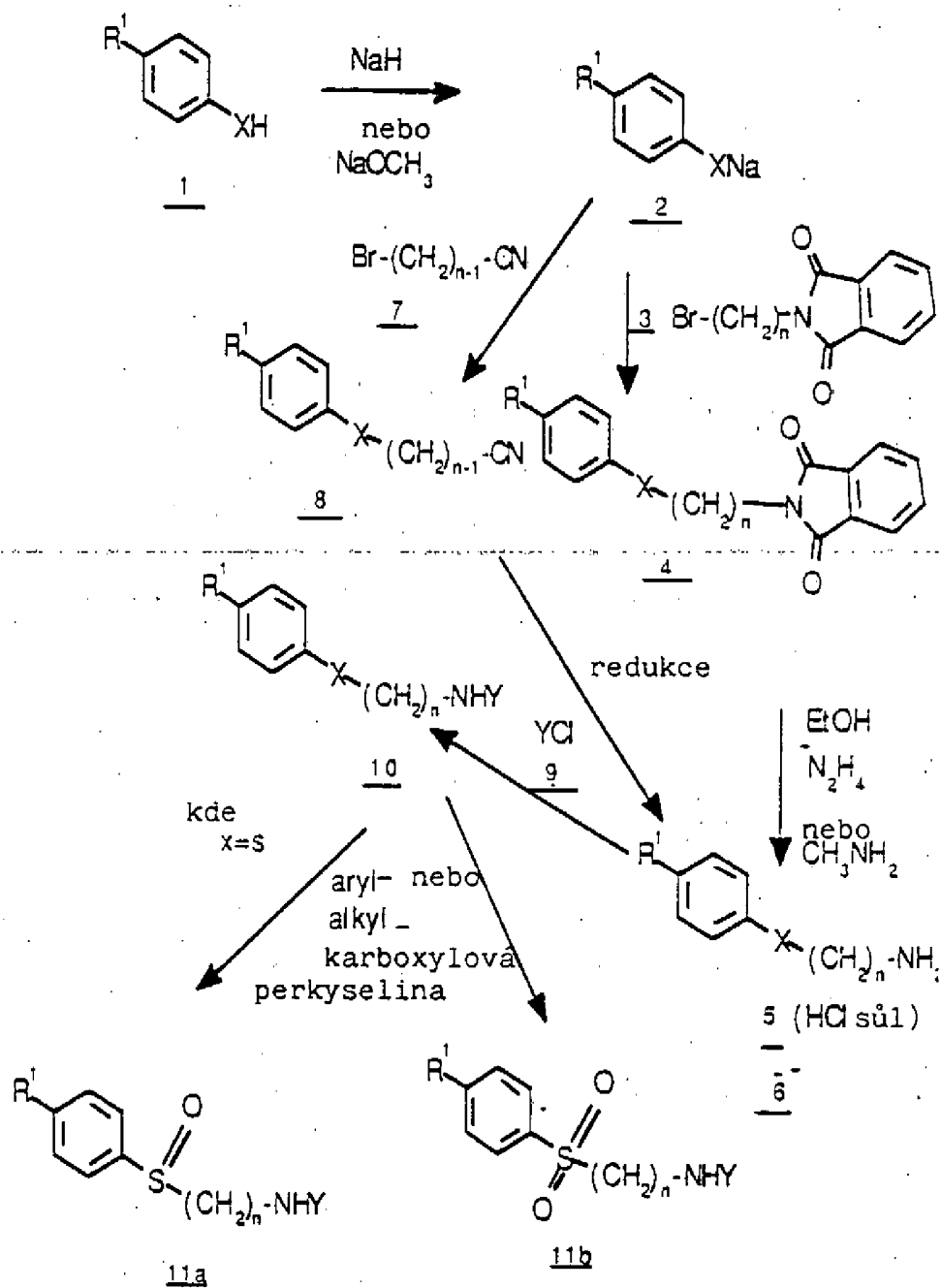
Ze sloučenin obecného vzorce I jsou zvláště výhodné ty sloučeniny, v nichž  $R^1$  znamená některou ze skupin



X znamená atom kyslíku a Y znamená skupinu  $SO_2R^2$ .

Nové sloučeniny podle vynálezu je možno snadno připravit podle následujících reakčních schemat. V těchto schematech mají obecné symboly svrchu uvedený význam, není-li výslovně uvedeno jinak.

S C H E M A I



Sloučeniny obecného vzorce I, v němž D znamená  $-(\text{CH}_2)_n-$  je možno připravit podle schematu I tak, že se rozpustí base, například methoxid sodíku v nižším alkanolu a přidá se sloučenina vzorce 1, nebo se tato látka rozpustí v N,N-dimethylformamidu a přidá se hydrid sodíku

za vzniku sloučeniny vzorce 2. Tato látka se pak nechá reagovat s 2-(omega-bromalkyl)derivátem 1H-isoindol-1,3(2H)-dionu vzorce 3 v nižším alkanolu, směs se míchá při teplotě místnosti až teplotě varu rozpouštědla pod zpětným chladičem 12 až 16 hodin za vzniku meziproduktu vzorce 4. Tato látka se izoluje zchlazením, oddělením pevné látky, jejím promytím vodou a usušením. Je také možno nechat sloučeninu vzorce 2 reagovat se sloučeninou vzorce 3 v N,N-dimethylformamidu při teplotě místnosti až teplotě 95 °C na parní lázni, produkt vzorce IV se pak izoluje tak, že se směs zředí 5 až 10 objemy vody a produkt se odfiltruje nebo se N,N-dimethylformamid odpaří za sníženého tlaku a odparek se oddělí. Sloučeninu vzorce 4 je možno převést na volný amin vzorce 6 nebo jeho sůl vzorce 5 tak, že se sloučenina vzorce 4 rozpustí nebo uvede do suspenze v ethanolu při teplotě varu pod zpětným chladičem v přítomnosti hydrazinu nebo monomethylaminu 12 až 18 hodin, nerozpustný podíl se po zchlazení oddělí. Sraženina se pak promyje 2 až 5 ekvivalenty 1N HCl a filtrát se uchová. Pak se filtrát odpaří do sucha a odparek se uvede do suspenze v 1N vodném roztoku HCl. Nerozpustný podíl se odfiltruje. 1N HCl-roztoky se spojí za vzniku hydrochloridu vzorce 5 po odpaření roztoku. Filtrát je také možno alkalizovat hydroxidem sodným, zchladit na 0 °C a volnou bazi vzorce 6 odfiltrovat. Mimo to je možno reakcí sloučenin vzorce 2 a 7, kde n. znamená celé číslo 3 až 10 za podmínek, obdobných jako svrchu získat sloučeninu vzorce 8. Redukcí této látky při použití vodíku a kovového katalyzátoru, například 10% paladia na aktivním uhlí nebo komplexního hydridu kovu, například lithiualuminiumhydridu se pak po izolaci získá sloučenina vzorce 6.

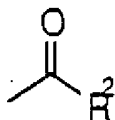
Hydrochlorid vzorce 5 se smísí s vodou a přidají se 2,5 ekvivalentu hydroxidu sodného. Sulfonylchlorid vzorce

9, v němž Y znamená  $-\text{SO}_2\text{R}^2$ , se rozpustí v etherovém rozpouštědle, například diethyletheru a roztok se po kapkách přidá ke sloučenině vzorce 6. Směs se míchá 2 až 16 hodin, sraženina se oddělí, promyje se vodou a etherem, usuší a nechá krystalizovat za vzniku sloučeniny vzorce 10, v němž Y znamená  $-\text{SO}_2\text{R}^2$ .

Je také možno sloučeninu vzorce 6 rozpustit v pyridinu a přidat mírný molární přebytek sloučeniny vzorce 9, v němž Y znamená  $-\text{SO}_2\text{R}^2$ . Reakční směs se míchá při teplotě místnosti nebo při teplotě parní lázně 8 až 16 hodin. Pak se pyridin odpaří za sníženého tlaku a odparek se promyje vodou, usuší a nechá krystalizovat za vzniku produktu 10.

Je také možno sloučeninu vzorce 6 rozpustit v dichlormethanu, který obsahuje přebytek triethylaminu nebo N,N-diisopropylethylaminu a pak přidat sloučeninu vzorce 9, v němž Y znamená  $-\text{SO}_2\text{R}^2$ . Reakční směs se míchá při teplotě místnosti až teplotě varu pod zpětným chladičem 2 až 18 hodin. Pak se rozpouštědlo odpaří za sníženého tlaku, odparek se promyje vodou, usuší a nechá krystalizovat za vzniku produktu vzorce 10, v němž Y znamená  $-\text{SO}_2\text{R}^2$ .

Je také možno sloučeninu vzorce 5 nebo 6 nechat reagovat se sloučeninou vzorce 9, v němž Y znamená



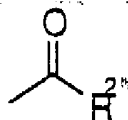
a získat tak produkt vzorce 10 za podmínek, které byly svrchu uvedeny pro reakci v případě, že Y je  $-\text{SO}_2\text{R}^2$ .

9, v němž Y znamená  $-\text{SO}_2\text{R}^2$  se rozpustí v etherovém rozpouštědle, například diethyletheru a roztok se po kapkách přidá ke sloučenině vzorce 6. Směs se míchá 2 až 16 hodin, sraženina se oddělí, promyje se vodou a etherem, usuší a nechá krystalizovat za vzniku sloučeniny vzorce 10, v němž Y znamená  $-\text{SO}_2\text{R}^2$ .

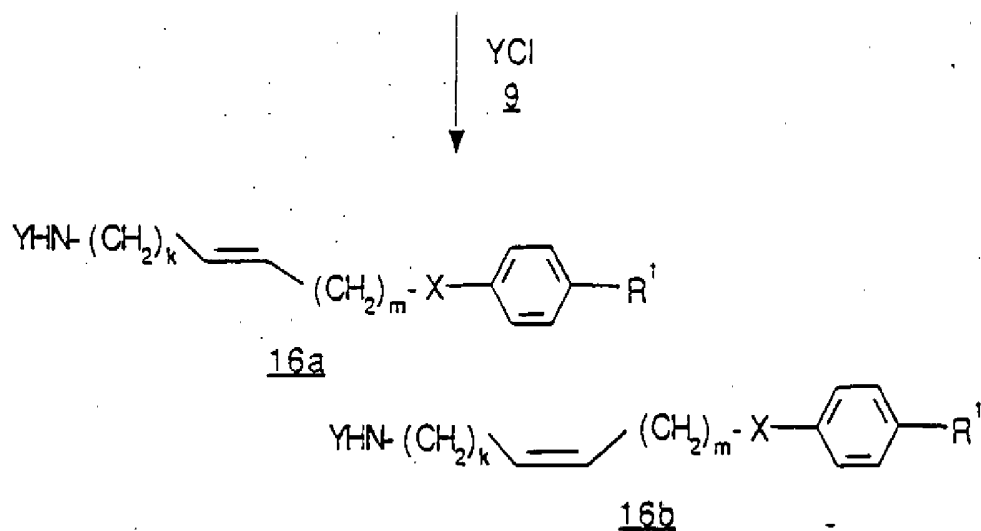
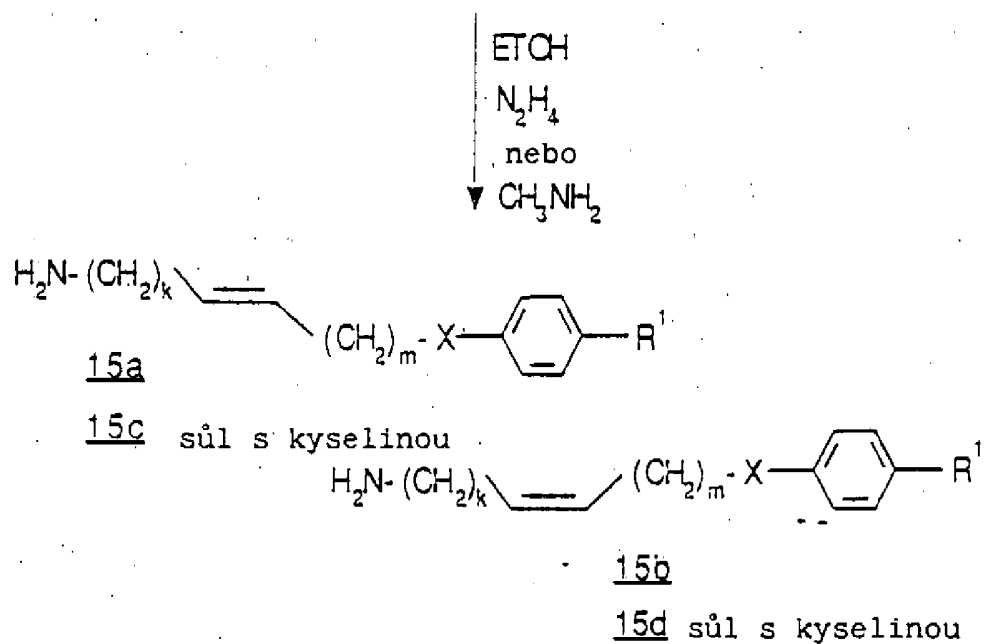
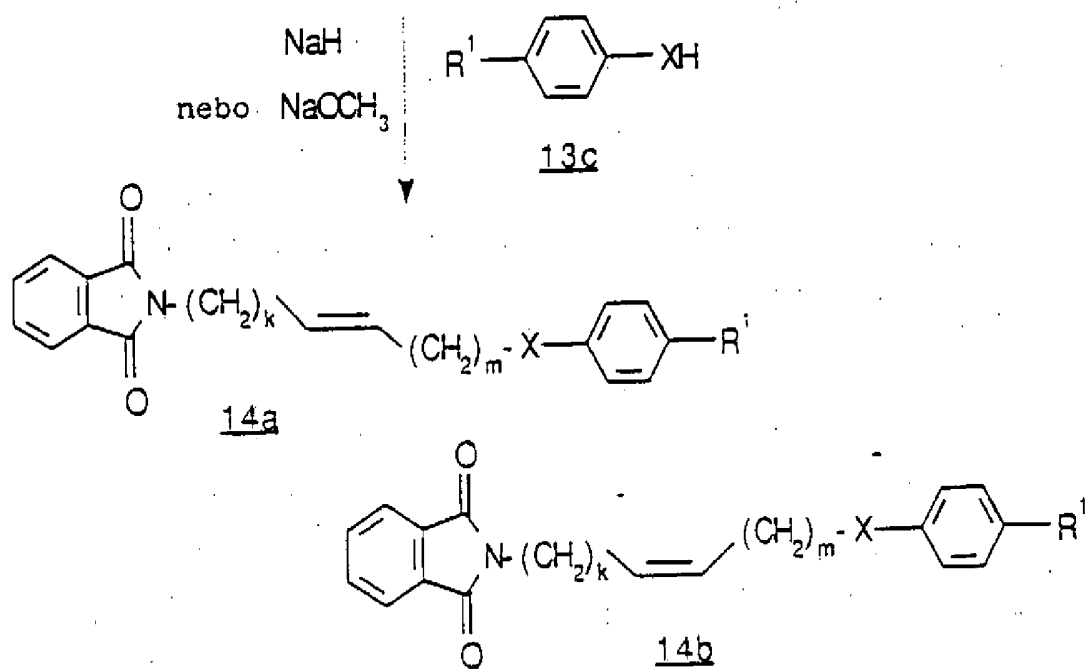
Je také možno sloučeninu vzorce 6 rozpustit v pyridinu a přidat mírný molární přebytek sloučeniny vzorce 9, v němž Y znamená  $-\text{SO}_2\text{R}^2$ . Reakční směs se míchá při teplotě místnosti nebo při teplotě parní lázně 8 až 16 hodin. Pak se pyridin odpaří za sníženého tlaku a odparek se promyje vodou, usuší a nechá krystalizovat za vzniku produktu 10.

Je také možno sloučeninu vzorce 6 rozpustit v dichlormethanu, který obsahuje přebytek triethylaminu nebo N,N-diisopropylethylaminu a pak přidat sloučeninu vzorce 9, v němž Y znamená  $-\text{SO}_2\text{R}^2$ . Reakční směs se míchá při teplotě místnosti až teplotě varu pod zpětným chladičem 2 až 18 hodin. Pak se rozpouštědlo odpaří za sníženého tlaku, odparek se promyje vodou, usuší a nechá krystalizovat za vzniku produktu vzorce 10, v němž Y znamená  $-\text{SO}_2\text{R}^2$ .

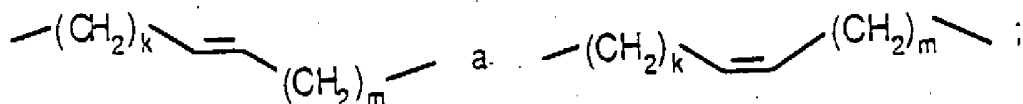
Je také možno sloučeninu vzorce 5 nebo 6 nechat reagovat se sloučeninou vzorce 9, v němž Y znamená



a získat tak produkt vzorce 10 za podmínek, které byly svrchu uvedeny pro reakci v případě, že Y je  $-\text{SO}_2\text{R}^2$ .



Sloučeniny obecného vzorce I, v němž D znamená

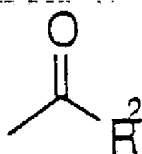


je možno připravit podle schematu II reakcí olefinů 12a a 12b, kde W znamená atom bromu nebo chloru s draselnou solí 1H-isoindol-1,3(2H)-dionu v N,N-dimethylformamidu při teplotě místnosti až teplotě varu rozpouštědla pod zpětným chladičem po dobu 12 až 16 hodin za vzniku meziproduktů 13a a 13b. Produkt 13c se zpracovává působením hydridu sodíku nebo methoxidu sodíku v N,N-dimethylformamidu s následnou reakcí se sloučeninami 13a a 13b, čímž se získají sloučeniny 14a a 14b. Tyto látky se nechají reagovat s hydrazinem nebo monomethylaminem ve vroucím ethanolu pod zpětným chladičem, čímž se získají volné aminy 15a a 15b nebo jejich adiční soli s kyselinami, jako hydrochloridy, hydrojodidy, hydrobromidy, fosfáty, dusičnany nebo sulfáty 15c a 15d. Sulfonylchlorid vzorce 9, v němž Y znamená  $-\text{SO}_2\text{R}^2$  se rozpustí v etherovém rozpouštědle, jako diethyletheru a roztok se po kapkách přidá ke sloučeninám 15a a 15b. Směs se míchá 2 až 16 hodin, sraženina se oddělí, promyje se vodou a etherem, usuší a nechá krystalizovat za vzniku sloučenin 16a a 16b, v nichž Y znamená  $-\text{SO}_2\text{R}^2$ .

Sloučenina 15c a 15d je také možno rozpustit v pyridinu a přidat malý molární přebytek sloučeniny 9, v níž Y znamená  $-\text{SO}_2\text{R}^2$ . Reakční směs se míchá při teplotě místnosti až teplotě varu rozpouštědla pod zpětným chladičem 8 až 16 hodin. Pyridin se odpaří za sníženého tlaku a odparek se promyje vodou, usuší a nechá krystalizovat, čímž se získají sloučeniny 16a a 16b.

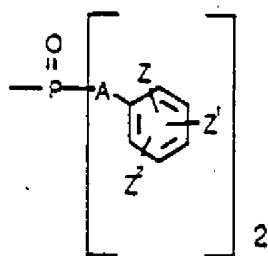
Je také možno rozpustit sloučeniny 15c a 15d v dichlormethanu, který obsahuje přebytek triethylaminu nebo N,N-diisopropylethylaminu a pak přidat sloučeninu 9, v níž Y znamená  $-\text{SO}_2\text{R}^2$ . Reakční směs se míchá při teplotě místnosti až teplotě varu rozpouštědla pod zpětným chladičem 2 až 18 hodin. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku a odparek se promyje vodou, usuší a nechá krystalizovat, získají se sloučeniny 16a a 16b, v nichž Y znamená  $-\text{SO}_2\text{R}^2$ .

Je také možno nechat sloučeniny 15a, 16b, 15c nebo 15d reagovat se sloučeninou vzorce 9, kde Y znamená



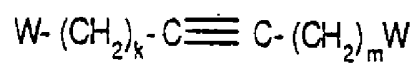
a  $\text{R}^2$  má svrchu uvedený význam, čímž se za svrchu uvedených podmínek získají sloučeniny 16a a 16b.

Mimoto je možno nechat reagovat sloučeniny 15a, 15b, 15c nebo 15d se sloučeninou vzorce 9, v níž Y znamená



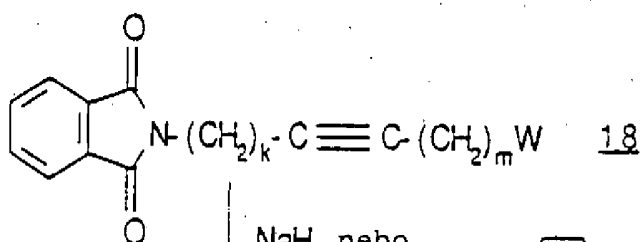
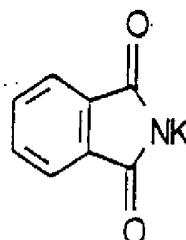
čímž se za podmínek, uvedených pro výrobu sloučeniny 10 získají sloučeniny 16a a 16b.

S C H E M A III



17

W = Br nebo Cl

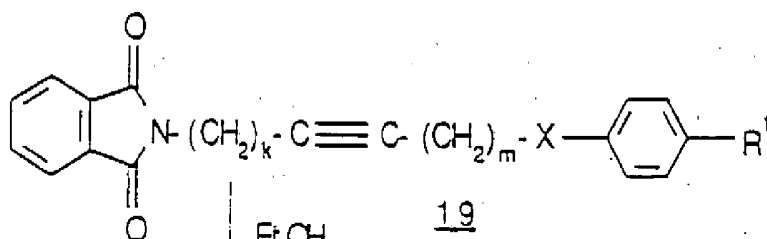


18

NaH nebo  
NaOCH<sub>3</sub>

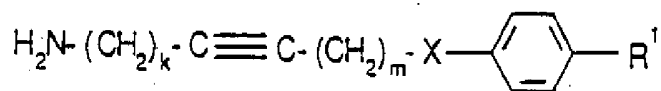


13c



19

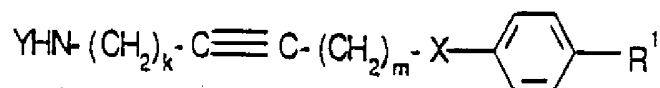
EtOH  
N<sub>2</sub>H<sub>4</sub> nebo CH<sub>3</sub>NH<sub>2</sub>



YCl  
9

20

21 sůl s kyselinou



22

Sloučeniny vzorce I, v němž D znamená



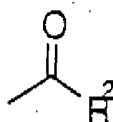
je možno připravit podle schematu III reakcí alkinu vzorce 17, v němž W znamená Br nebo Cl a k a m mají svrchu uvedený význam s draselnou solí 1H isoindol-1,3-(2H)-dionu v N,N-dimethylformamidu při teplotě místnosti za vzniku meziproduktu 18. Zpracováním sloučeniny 13c hydridem sodíku nebo methoxidem sodíku v N,N-dimethylformamidu s následnou reakcí s meziproduktem 18 se získá sloučenina 19. Tato látka se nechá reagovat s hydrazinem nebo monomethylaminem ve vroucím ethanolu pod zpětným chladičem, čímž se získá volný amin 20 nebo jeho adiční sůl 21 s kyselinou, například kyselinou chlorovodíkovou, bromovodíkovou, jodovodíkovou, fosforečnou, dusičnou nebo sírovou. Sulfonylchlorid vzorce 9, v němž Y znamená  $-\text{SO}_2\text{R}^2$  se rozpustí v etheru a přidá se ke sloučenině 20. Směs se míchá 2 až 16 hodin, pak se sraženina oddělí, promyje se vodou a etherem, usuší a nechá krystalizovat, čímž se získá produkt 22, v němž Y znamená  $-\text{SO}_2\text{R}^2$ .

Je také možno rozpustit sloučeninu 20 v pyridinu a přidat malý molární přebytek sloučeniny vzorce 9, v němž Y znamená  $-\text{SO}_2\text{R}^2$ . Reakční směs se míchá při teplotě místnosti až teplotě varu rozpouštědla pod zpětným chladičem 8 až 16 hodin. Pak se pyridin odpaří za sníženého tlaku, odparek se promyje vodou, usuší a nechá krystalizovat za vzniku produktu 22.

Je také možno postupovat tak, že se sloučenina 21 rozpustí v dichlormethanu, který obsahuje přebytek triethylaminu nebo N,N-diisopropylethylaminu a pak se přidá slou-

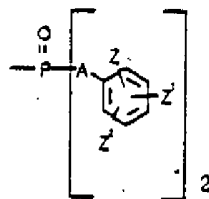
čenina 9, v níž Y znamená  $-\text{SO}_2\text{R}^2$ . Reakční směs se míchá při teplotě místnosti až teplotě varu rozpouštědla pod zpětným chladičem 2 až 18 hodin. Pak se rozpouštědlo odpaří za sníženého tlaku a odparek se promyje vodou, usuší a nechá krystalizovat za vzniku produktu 22, v němž Y znamená  $-\text{SO}_2\text{R}^2$ .

Je také možno nechat reagovat sloučeninu 20 nebo 21 se sloučeninou vzorce 9, v němž Y znamená



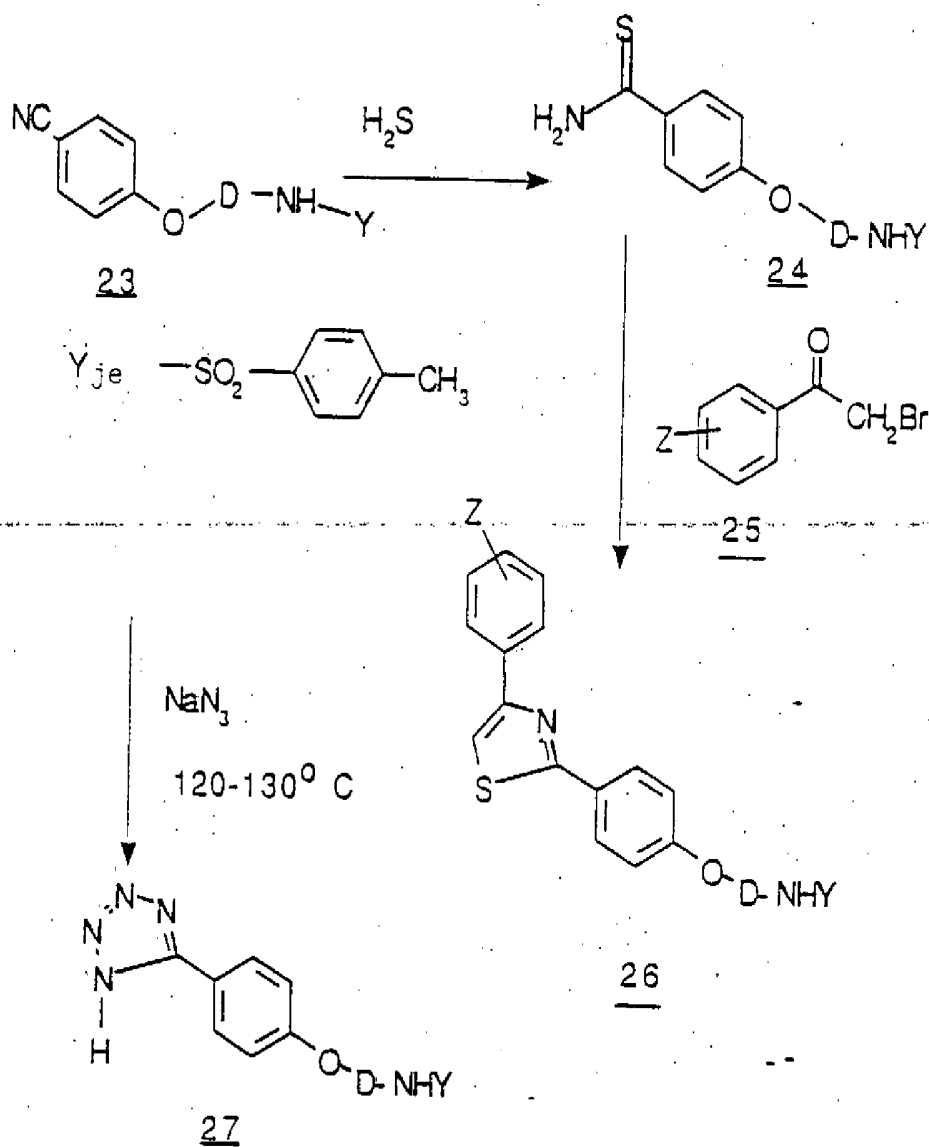
čímž se za podmínek pro výrobu sloučeniny vzorce 10, v níž Y znamená skupinu  $-\text{SO}_2\text{R}^2$ , získá produkt vzorce 22.

Mimoto je možno nechat reagovat sloučeniny 20 nebo 21 se sloučeninou vzorce 9, v němž Y znamená

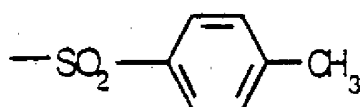


za vzniku sloučeniny 22 při použití podmínek, popsanych pro výrobu sloučeniny vzorce 10, v němž Y znamená skupinu  $-\text{SO}_2\text{R}^2$ .

S C H E M A IV

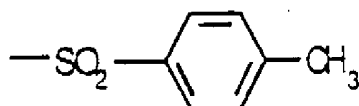


Podle schématu IV se nechá reagovat sulfonamid vzor-  
ce 23, připravený ve schématech I, II a III, v němž Y zna-  
mená skupinu



se sirovodíkem za vzniku produktu vzorce 24. Reakcí této látky s alfa-bromacetofenonem vzorce 25 se získá thiazol vzorce 26.

Reakcí sloučeniny 23, v níž Y znamená skupinu



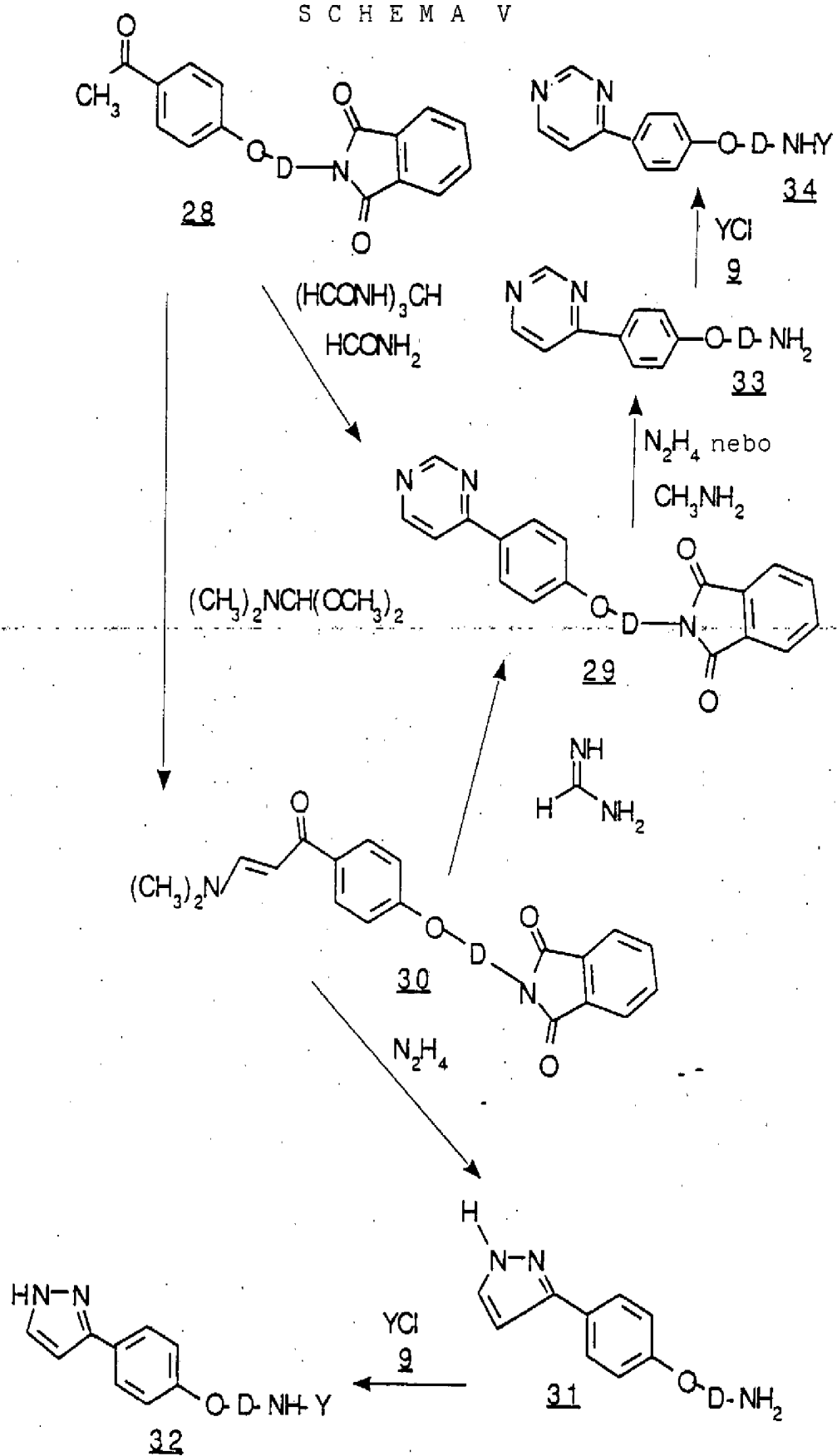
s azidem sodíku v N,N-dimethylformamidu při teplotě 120 až 130 °C v přítomnosti chloridu amonného se získá tetrazol vzorce 27.

Jak je znázorněno v následujícím schematu V, je možno sloučeninu vzorce 28, připravenou ve schématech I, II a III nechat reagovat s tris(formamido)methanem a formamidem při teplotě 160 až 165 °C za vzniku pyrimidinu vzorce 29. Mimoto je možno reakcí sloučeniny 28 s dimethylformamidimethylacetalem získat enamín vzorce 30. Na tuto látku je možno působit hydrazinem ve vroucím ethanolu pod zpětným chladičem za vzniku pyrazolu vzorce 31 nebo je možno působením formamidinu získat sloučeninu 29.

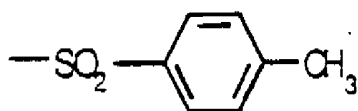
Reakcí sloučeniny vzorce 31 se sloučeninou vzorce 9 je možno připravit produkt vzorce 32.

Rozštěpením sloučeniny vzorce 29 působením hydrazinu nebo dimethylaminu se získá amin vzorce 33. Reakcí této látky se sloučeninou vzorce 9 se získá produkt vzorce 34.

S C H E M A V

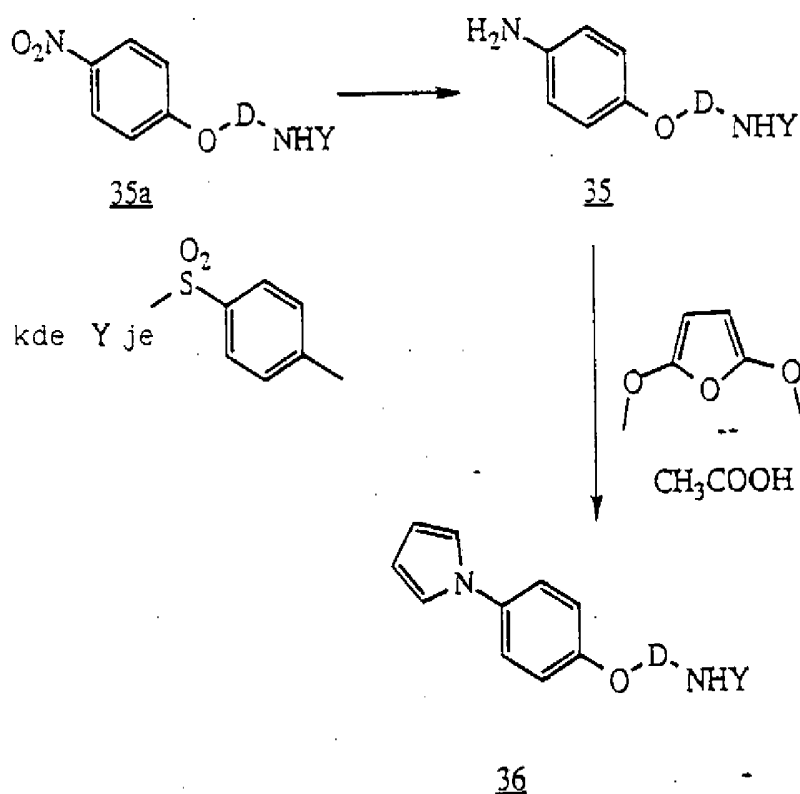


Jak je zřejmé ze schematu VI, je možno redukovat benzensulfonamid vzorce 35a, připravený ve schemech I, II a III, v němž Y znamená



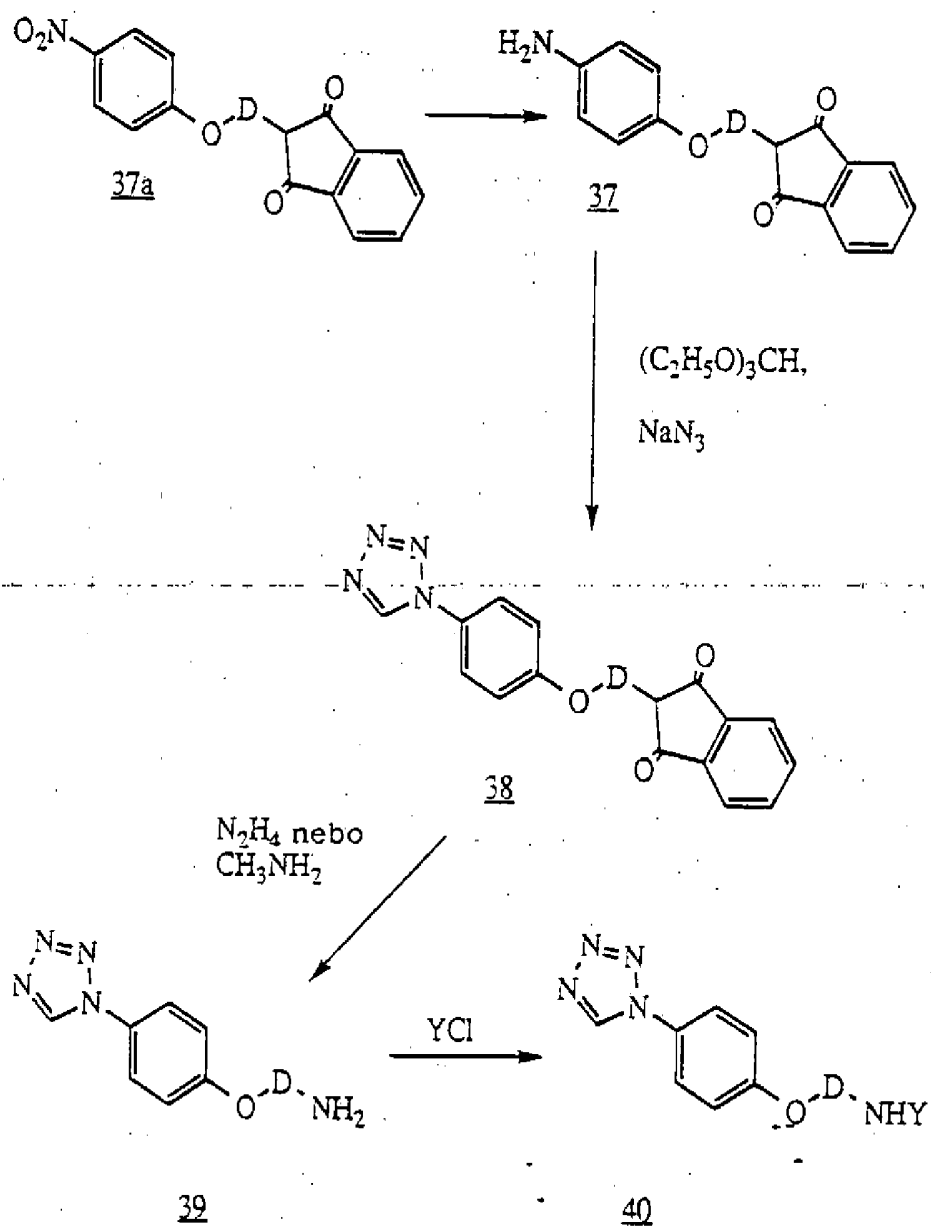
na benzensulfonamid vzorce 35, který se nechá reagovat s 2,5-dimethoxytetrahydrofuranem v kyselině octové za vzniku pyrrolového derivátu vzorce 36.

# S C H E M A VI



Jak je ze schematu zřejmé, že se sloučenina 37a redukuje na sloučeninu 37, která se pak nechá reagovat s triethylorthomravenčanem v přítomnosti azidu sodíku za vzniku tetrazolu vzorce 38.

S C H E M A VII.



Sloučenina vzorce 38 se rozštěpí hydrazinem nebo methylaminem za vzniku aminu vzorce 39. Jeho reakcí se sloučeninou vzorce  $\text{YCl}$ , kde Y má svrchu uvedený význam, se získá produkt vzorce 40.

Praktické provedení vynálezu bude osvětleno následujícími příklady.

### Příklady provedení vynálezu

#### Příklad 1

2-[4-[4-(1H-Imidazol-1-yl)fenoxy]butyl]-1H-isoindol-  
-1,3(2H)-dion

Do roztoku 4,0 g metoxidu sodného ve 100 ml dimetylformamidu se přidá 10,0 g 4-(1H-(imidazol-1-yl)fenolu. Po několika minutách se přidá 18,2 g 2-(4-brombutyl)-1H-isoindol-1,3(2H)-dionu a vzniklá reakční směs se 16 hodin míchá a zahřívá v parní lázni. Přidáním 2 l studené vody vznikne sraženina, která se oddělí, promyje se 1 l studené vody a suší se. Krystalizací ze směsi metylenchloridu a hexanu vznikne 14,7 g pevné látky o teplotě tání 105-107°C.

#### Příklad 2

4-[4-(1H-Imidazol-1-yl)fenoxy]butanamin

Do roztoku 13,0 g 2-[4-[4-(1H-imidazol-1-yl)fenoxy]butyl]-1H-isoindol-1,3(2H)-dionu (příklad 1) ve 250 ml etanolu zahříváného pod refluxem se přidá 1,6 ml benzvodého hydrazinu. Vzniklá reakční směs se 16 hodin míchá a zahřívá pod refluxem, a pak se suší dosucha ve vakuu. Vzniklý zbytek se smíchá s 200 ml etanolu a 25 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové. Reakční směs se 2 hodiny míchá pod refluxem, horká směs se filtruje a sraženina se promyje 100 ml horké vody. Sloučené

filtráty se suší dosucha ve vakuu za vzniku 8,4 g dihydrochloridu výsledné sloučeniny o teplotě tání 195-200°C.

Výsledná sloučenina se získá z dihydrochloridu jeho rozpuštěním ve vodě. Na roztok se působí přebytkem 10N roztoku hydroxidu sodného a extrahuje se dichlormetanem. Po sušení a odstranění dichlormetanu vznikne výsledná sloučenina jako pevná látka o nízké teplotě tání.

### Příklad 3

4-(t-Butyl)-N-[4-[4-(1H-imidazol-1-yl)fenoxy]butyl]-benzensulfonamid

Do roztoku 3,0 g 4-[4-(1H-imidazol-1-yl)fenoxy]butan-aminidihydrochloridu (příklad 2) ve 100 ml vody se za stálého míchání postupně přidá 3,5 ml 10N roztoku hydroxidu sodného a roztok 2,6 g 4-(t-butyl)benzen-sulfonylchloridu ve 100 ml dietyleru. Reakční směs se 4 hodiny míchá při teplotě místnosti, sraženina se oddělí, promyje se 50 ml vody a 50 ml dietyleru a suší se na vzduchu. Krystalizací z vodného 50% roztoku etanolu. Vznikne 2,6 g výsledné sloučeniny o teplotě tání 138-140°C.

Příklad 4

4-Brom-N-[4-[4-(1H-imidazol-1-yl)fenoxy]butyl]-  
benzensulfonamid

Výsledná sloučenina se připraví podle postupu uvedeného  
v přípravě příkladu 3 za použití 3,0 g 4-brombenzen-  
sulfonylchloridu. Vznikne 0,6 g výsledné sloučeniny  
jako bílé pevné látky o teplotě tání 134-136°C.

Příklad 5

4-Chlor-[4-[4-(1H-imidazol-1-yl)fenoxy]butyl]-  
benzensulfonamid

Výsledná sloučenina se připraví podle postupu uvedeného  
v přípravě příkladu 3 za použití 2,4 g 4-chlorbenzen-  
sulfonylchloridu. Vznikne 1,6 g výsledné sloučeniny  
jako bílé pevné látky o teplotě tání 122-123°C.

Příklad 6

N-[4-[4-(1H-Imidazol-1-yl)fenoxy]butyl]-2-naftalen-  
sulfonamid

Výsledná sloučenina se připraví podle postupu uvedeného  
v přípravě příkladu 3 za použití 2,6 g 2-naftalen-  
sulfonylchloridu. Vznikne 1,9 g výsledné sloučeniny  
jako bílé pevné látky o teplotě tání 157-158°C.

Příklad 7

4-Metyl-N-[4-[4-(1H-imidazol-1-yl)fenoxy]butyl]-  
benzensulfonamid

Výsledná sloučenina se připraví podle postupu uvedeného  
v přípravě příkladu 3 za použití 2,2 g 4-metylbenzen-  
sulfonylchloridu. Vznikne 0,8 g výsledné sloučeniny  
jako bílé pevné látky o teplotě tání 96-98°C.

Příklad 8

4-Jod-N-[4-[4-(1H-imidazol-1-yl)fenoxy]butyl]-  
benzensulfonamid

Výsledná sloučenina se připraví podle postupu uvedeného  
v přípravě příkladu 3 za použití 3,0 g 4-jodbenzen-  
sulfonylchloridu. Vznikne 3,2 g výsledné sloučeniny  
jako bílé pevné látky o teplotě tání 150-152°C.

Příklad 9

N-[4-[4-(1H-Imidazol-1-yl)fenoxy]butyl]benzen-  
-metansulfonamid

Výsledná sloučenina se připraví podle postupu uvedeného  
v přípravě příkladu 3 za použití 2,1 g benzenmetan-  
sulfonylchloridu. Vznikne 0,3 g výsledné sloučeniny  
jako bílé pevné látky o teplotě tání 123-124°C.

#### Příklad 10

N-[4-[4-(1H-Imidazol-1-yl)fenoxy]butyl]-8-chinolin-sulfonamid

Výsledná sloučenina se připraví podle postupu uvedeného v přípravě příkladu 3 za použití 2,4 g 8-chinolin-sulfonylchloridu. Vznikne 1,8 g výsledné sloučeniny jako bílé pevné látky o teplotě tání 131-133°C.

#### Příklad 11

N-[4-[4-(1H-Imidazol-1-yl)fenoxy]butyl]-2-thiofen-sulfonamid

Výsledná sloučenina se připraví podle postupu uvedeného v přípravě příkladu 3 za použití 2,0 g 2-thiofen-sulfonylchloridu. Vznikne 1,9 g výsledné sloučeniny jako bílé pevné látky o teplotě tání 121-122°C.

#### Příklad 12

N-[4-[4-(1H-Imidazol-1-yl)fenoxy]butyl]-1,2-dihydro-1-metyl-2-oxobenz[cd]indol-6-sulfonamid

Při teplotě místnosti se rozpustí 1,2-dihydro-1-metyl-2-oxobenz[cd]indol v kyselině chlorsulfonové. Po 18 hodinách při teplotě místnosti se roztok přidá do drceného ledu za vzniku 6-sulfonylchloridu jako sraženiny. Pevný podíl se oddělí, promyje se vodou a suší se

ve vakuu za teploty místnosti.

Do míchané směsi 3,0 g 4-[4-(1H-imidazol-1-yl)fenoxy]-butanamindihydrochloridu (příklad 2) a 3,5 ml 10N roztoku hydroxidu sodného se přidá roztok 2,8 g shora připraveného sulfonylchloridu ve 200 ml dichlormetanu. Po 6 hodinách se dichlormetanový podíl oddělí, promyje se vodou a suší se nad síranem sodným. Přidáním stejného objemu hexanu vznikne žlutá sraženina, která se čistí krystalizací z etanolu za vzniku 0,8 g výsledné sloučeniny o teplotě tání 177-179°C.

#### Příklad 13

2,5-Dichlor-N-[4-[4-(1H-imidazol-1-yl)fenoxy]butyl]-benzensulfonamid

Výsledná sloučenina se připraví podle postupu uvedeného v přípravě příkladu 3 za použití 2,6 g 2,5-dichlor-benzensulfonylchloridu. Vznikne 1,5 g výsledné sloučeniny jako bílé pevné látky o teplotě tání 144-146°C.

#### Příklad 14

4-Trifluormetyl-N-[4-[4-(1H-imidazol-1-yl)fenoxy]butyl]-benzensulfonamid

Výsledná sloučenina se připraví podle postupu uvedeného v přípravě příkladu 3 za použití 0,01 mol 4-trifluormetylbenzensulfonylchloridu. Vznikne 1,0 g výsledné

sloučeniny jako bílé pevné látky o teplotě tání 119-120°C s výtěžkem 1,0 g.

#### Příklad 15

4-Nitro-N-[4-[4-(1H-imidazol-1-yl)fenoxy]butyl]-benzensulfonamid

Výsledná sloučenina se připraví podle postupu uvedeného v přípravě příkladu 3 za použití 2,4 g 4-nitrobenzen-sulfonylchloridu. Vznikne 0,5 g výsledné sloučeniny jako bílé pevné látky o teplotě tání 156-157°C.

#### Příklad 16

4-Acetamido-N-[4-[4-(1H-imidazol-1-yl)fenoxy]butyl]-benzensulfonamid

Výsledná sloučenina se připraví podle postupu uvedeného v přípravě příkladu 3 za použití 4-acetamidobenzen-sulfonylchloridu. Vznikne 1,9 g výsledné sloučeniny jako bílé pevné látky o teplotě tání 101-103°C.

#### Příklad 17

4-Metoxy-[4-[4-(1H-imidazol-1-yl)fenoxy]butyl]-benzensulfonamid

Výsledná sloučenina se připraví podle postupu uvedeného v přípravě příkladu 3 za použití 0,011 mol 4-metoxymethylbenzensulfonfylchloridu. Vznikne 1,6 g výsledné sloučeniny jako bílé pevné látky o teplotě tání 106-107°C.

#### Příklad 18

N-[4-[4-(1H-Imidazol-1-yl)fenoxymethyl]butyl]-1-oktansulfonamid

Výsledná sloučenina se připraví podle postupu uvedeného v přípravě příkladu 3 za použití 2,3 g oktansulfonfylchloridu. Vzniknou 2,0 g výsledné sloučeniny jako pevné látky o teplotě tání 99-100°C.

#### Příklad 19

2,4,6-Trimethyl-N-[4-[4-(1H-imidazol-1-yl)fenoxymethyl]butyl]-benzensulfonamid

Výsledná sloučenina se připraví podle postupu uvedeného v přípravě příkladu 3 za použití 2,4 g 2,4,6-trimethylbenzensulfonfylchloridu. Vznikne 0,8 g výsledné sloučeniny jako pevné látky o teplotě tání 130-131°C.

#### Příklad 20

N-[4-[4-(1H-Imidazol-1-yl)fenoxymethyl]butyl]-2,1,3-benzothiadiazol-4-sulfonamid

Výsledná sloučenina se připraví podle postupu uvedeného v přípravě příkladu 3 za použití 2,6 g 2,1,3-benzothiadiazol-4-sulfonylchloridu. Vznikne 0,8 g výsledné sloučeniny jako pevné látky o teplotě tání 112-114°C.

#### Příklad 21

4-Kyano-N-[4-[4-(1H-imidazol-1-yl)fenoxy]butyl]-benzensulfonamid

Výsledná sloučenina se připraví podle postupu uvedeného v přípravě příkladu 3 za použití 2,2 g 4-kyanobenzen-sulfonylchloridu. Vzniknou 2,0 g výsledné sloučeniny jako bílé pevné látky o teplotě tání 148-149°C.

#### Příklad 22

4-Butoxy-N-[4-[4-(1H-imidazol-1-yl)fenoxy]butyl]-benzensulfonamid

Výsledná sloučenina se připraví podle postupu uvedeného v přípravě příkladu 3 za použití 2,8 g 4-butoxybenzen-sulfonylchloridu. Vznikne 1,5 g výsledné sloučeniny jako bílé pevné látky o teplotě tání 103-105°C.

#### Příklad 23

N-[4-[4-(1H-Imidazol-1-yl)fenoxy]butyl]-benzensulfonamid

Výsledná sloučenina se připraví podle postupu uvedeného v přípravě příkladu 3 za použití 1,4 ml benzensulfonylchloridu. Vznikne 1,5 g výsledné sloučeniny jako pevné látky o teplotě tání 110-111°C.

#### Příklad 24

N-[4-[4-(1H-Imidazol-1-yl)fenoxy]butyl]-2,1,3-benzoxadiazol-4-sulfonamid

Výsledná sloučenina se připraví podle postupu uvedeného v přípravě příkladu 3 za použití 2,0 g 2,1,3-benzoxadiazol-4-sulfonylchloridu. Vznikne 1,0 g výsledné sloučeniny jako bílé pevné látky o teplotě tání 125-126°C.

#### Příklad 25

5-Aminometyl-N-[4-[4-(1H-imidazol-1-yl)fenoxy]butyl]-2-thiofensulfonamid

Do míchané směsi 3,0 g 4-[4-(1H-imidazol-1-yl)fenoxy]butanamin dihydrochloridu (příklad 2) a 3,5 ml 10N roztoku hydroxidu sodného ve 100 ml vody se přidá roztok 3,0 g 5-benzoylaminometyl-2-thiofensulfonylchloridu ve 100 ml dichlormetanu. Vzniklá reakční směs se 3 hodiny míchá při teplotě místnosti za vzniku lepkavé sraženiny, která se smísí se 100 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové a směs se 12 hodin zahřívá

pod refluxem za vzniku roztoku. Po sušení dosucha ve vakuu vznikne dihydrochlorid výsledné sloučeniny, který se čistí krystalizací z vodného roztoku etanolu. Vznikne 0,5 g výsledné sloučeniny o teplotě tání 230-232°C (za rozkladu).

#### Příklad 26

2-[5-[4-(1H-Imidazol-1-yl)fenoxy]pentyl]-1H-isoindol-1,3-(2H)-dion

Výsledná sloučenina se připraví podle postupu uvedeného v příkladě 1, kde namísto 4-brombutylového meziproductu se použije 2-(5-brompentyl)-1H-isoindol-1,3(2H)-dion. Krystalizací ze směsi dichlormetanu a hexanu vznikne pevná látka o teplotě tání 105-106°C.

#### Příklad 27

5-[4-(1H-Imidazol-1-yl)fenoxy]pentanamin

Podle postupu uvedeného v příkladě 2 se rozštěpí 2-[5-[4-(1H-imidazol-1-yl)fenoxy]butyl]-1H-isoindol-1,3-(2H)-dion (příklad 26) hydrazinem v etanolu zahříváném pod refluxem. Surový hydrochlorid se rozpustí ve 20 dílech vody, přivede se na zásadité pH přidáním 10N roztoku hydroxidu sodného a reakční směs se extrahuje 30 díly dichlormetanu. Po sušení nad síranem sodným se dichlormetan odstraní ve vakuu za vzniku čirého oleje.

Molekulová hmotnost se určí hmotovou spektrometrií.

#### Příklad 28

4-Brom-N-[5-[4-(1H-imidazol-1-yl)fenoxy]pentyl]-  
benzensulfonamid

Výsledná sloučenina se připraví podle postupu uvedeného  
v příkladě 4 za použití 5-[4-(1H-imidazol-1-yl)-  
fenoxy]pentanaminu (příklad 27). Vznikne pevná látka o  
teplotě tání 137-138°C.

#### Příklad 29

N-[5-[4-(1H-Imidazol-1-yl)fenoxy]pentyl]hexansulfonamid

Výsledná sloučenina se připraví podle postupu uvedeného  
v příkladě 3 za použití 5-[4-(1H-imidazol-1-yl)fen-  
oxy]pentanaminu (příklad 27) a hexansulfonylchloridu.  
Vznikne pevná látka výsledné sloučeniny.

#### Příklad 30

(E)-2-[4-[4-(1H-Imidazol-1-yl)fenoxy]-2-buten-1-yl]-  
-1H-isoindol-1,3(2H)-dion

Do dimetylformamidu se přidá (E)-1,4-dichlor-2-buten a  
ftalimid draselný. Vzniklá reakční směs se 18 hodin  
míchá při teplotě místnosti, a pak se suší ve vakuu

dosucha. Vzniklý zbytek se roztřepá se studenou vodou za vzniku (E)-2-(4-chlor-2-buten-1-yl)-1H-isoindol-1,3(2H)-dionu jako sraženiny, která se čistí krystalizací z hexanu. Vytvoří se sloučenina o teplotě tání 100-101°C.

Do roztoku 16,0 g 4-(1H-imidazol-1-yl)fenolu ve 250 ml dimethylformamidu se působí 4,2 g 60% roztokem hydridu sodného. Do suspenze sodného soli se přidá 23,5 g (E)-2-[4-chlor-2-buten-1-yl)-1H-isoindol-1,3(2H)dionu, reakční směs se 16 hodin míchá a zahřívá v parní lázni a dimethylformamid se odstraní ve vakuu. Vzniklý zbytek se míchá s 250 ml vody, nerozpustný podíl se oddělí, promyje se vodou a suší. Krystalizací z etanolu vznikne pevná látka výsledné sloučeniny o teplotě tání 170-171°C.

#### Příklad 31

(E)-4-[4-(1H-Imidazol-1-yl)fenoxy]-2-buten-1-amin

Do roztoku 26,2 g (E)-2-[4-[4-(1H-imidazol-1-yl)-fenoxy]-2-buten-1-yl]-1H-isoindol-1,3(2H)-dionu

(příklad 30) v 1 l etanolu se přidá 5 ml benzvodého hydrazinu a vzniklá reakční směs se 18 hodin zahřívá pod refluxem. Do směsi se přidá 25 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové, směs se zchladí na teplotu místnosti a oddělí se sraženina. Po promytí dvakrát 300 ml vody se filtrát a vodné promývací podíly sloučí a suší dosucha ve vakuu. Na pevný podíl se působí 25 ml

10N roztoku hydroxidu sodného, směs se nasytí pevným uhličitanem draselným a extrahuje se 500 ml dichlormetanu. Odstraněním dichlormetanu ve vakuu vznikne viskózní olej, který při teplotě místnosti tuhne. Část se čistí krystalizací z hexanu a suší za vzniku 0,5 g výsledné sloučeniny o teplotě tání 81-83°C.

#### Příklad 32

(E)-4-Metyl-N-[4-[4-(1H-imidazol-1-yl)fenoxy]-2-butyl]benzensulfonamid

Na suspenzi 3,4 g (E)-4-[4-(1H-imidazol-1-yl)fenoxy]-2-butyl-aminu (příklad 31) ve 300 ml dietyleru a 5 ml triethylaminu se působí roztokem 3,0 g 4-metyltoluen-sulfonylchloridu ve 100 ml dietyleru. Reakční směs se 12 hodin míchá při teplotě místnosti, refluxuje se dvě hodiny a ještě horká se filtruje. Vzniklá sraženina se promyje 50 ml vody a 100 ml eteru a suší se na vzduchu. Krystalizací z etanolu vznikne 2,4 g čisté výsledné sloučeniny o teplotě tání 140-142°C.

#### Příklad 33

2-[4-(4-Nitrofenoxy)butyl]-1H-isoindol-1,3(2H)-dion

Na roztok 14,0 g 4-nitrofenolu ve 250 ml dimethylformamidu se působí 6,0 g metoxidu sodného. Po 15

minutách se přidá 28,2 g 2-(4-brombutyl)-1H-isoindol-1,3(2H)-dionu a reakční směs se 16 hodin míchá při teplotě místnosti. Po zředění 1500 ml studené vody se oddělí sraženina jako pevná látka, promyje se vodou a suší. Krystalizací z etanolu vznikne výsledná sloučenina o teplotě tání 112-114°C.

#### Příklad 34

##### 4-[4-Nitrofenoxy]butanamin

Na suspenzi 62,6 g 2-[4-(4-nitrofenoxy)butyl]-1H-isoindol-1,3(2H)-dionu (příklad 33) v 1 l etanolu se působí 6,5 ml hydrazinu a vzniklá reakční směs se 18 hodin míchá a zahřívá pod refluxem. Po zchlazení na teplotu místnosti se oddělí sraženina, která se promyje 250 ml horkého 2,5 N roztoku kyseliny chlorovodíkové a 200 ml horké vody. Sloučené kyselé a vodné promývací podíly se suší dosucha za vzniku hydrochloridu výsledné sloučeniny. Hmotová spektrometrie prokáže přítomnost výsledné sloučeniny, která se v následující syntéze použije bez dalšího čištění.

#### Příklad 35

##### 4-Metyl-N-[4-(4-nitrofenoxy)butyl]benzensulfonamid

Na roztok 8,8 g 4-(4-nitrofenoxy)butanaminhydrochloridu

(příklad 34) ve 200 ml vody se působí postupně 9 ml 10N roztoku hydroxidu sodného a roztokem 7,5 g 4-metylbenzensulfonylchloridu ve 200 ml dietyleteru. Reakční směs se 3 hodiny míchá při teplotě místnosti, sraženina se oddělí, promyje se vodou a dietyleterem a suší se na vzduchu. Krystalizací z 50% vodného roztoku etanolu vznikne 1,2 g pevné látky výsledné sloučeniny o teplotě tání 87-88°C.

#### Příklad 36

4-Metyl-N-[4-(4-aminofenoxy)butyl]benzensulfonamid

V 500 ml etanolu se rozpustí 5,0 g 4-metyl-N-[4-(4-nitrofenoxy)butyl]benzensulfonamidu (příklad 35) a přidá se 1,5 ml bezvodého hydrazinu a 500 mg 10% roztoku paladia na aktivním uhlí. Reakční směs 4 hodiny míchá pod refluxem, horká směs se filtruje a filtrát se zchladí na teplotu místnosti. Vznikne sraženina, která se oddělí, znovu se zahřeje na teplotu varu a užije se ke zpětné extrakci paladia na aktivním uhlí. Filtrací a zchlazením na teplotu místnosti se sraženina oddělí a celý postup se opakuje dokud se tvoří sraženina při zchlazení na teplotu místnosti. Sraženina se suší při teplotě 60°C ve vakuu za vzniku 3,3 g výsledné sloučeniny o teplotě místnosti 176-178°C.

#### Příklad 37

2-[4-(4-aminofenoxy)butyl]-1H-isoindol-1,3(2H)-dion

Na suspenzi 6,8 g 2-[4-[4-nitrofenoxyl]butyl]-1H-isoindol-1,3(2H)-dion (příklad 33) ve 200 ml etanolu se působí 500 mg 10% roztoku paladia na aktivním uhlí a redukuje se v Parrově hydrogenačním zařízení. Po filtraci a zahuštění filtrátu vznikne 4,3 g výsledné sloučeniny o teplotě tání 119-121°C.

#### Příklad 38

2-[4-[4-(1H-Tetrazol-1-yl)fenoxyl]butyl]-1H-isoindol-1,3(2H)-dion

Do roztoku 17,7 g 2-[4-(4-aminofenoxy)butyl]-1H-isoindol-1,3(2H)-dionu (příklad 37) ve směsi 250 ml kyseliny octové a 80 ml trietylortomravenčanu se přidá 7,0 g azidu sodného a vzniklá reakční směs se 4 hodiny míchá a zahřívá v parní lázni. Zahuštěním dosucha ve vakuu vznikne zbytek, který se rozetře se 250 ml vody. Nerozpustný podíl se oddělí, promyje se vodou a suší se. Krystalizací z etanolu vznikne výsledná sloučenina o teplotě tání 143-145°C.

#### Příklad 39

4-[4-(1H-tetrazol-1-yl)fenoxy]butanamin

Na suspenzi 19,4 g 2-[4-[4-(1H-tetrazol-1-yl)fenoxy]-butyl]-1H-isoindol-1,3(2H)-dionu (příklad 38) ve 400 ml vroucího etanolu se působí 3 ml bezvodého hydrazinu a vzniklá reakční směs se za stálého míchání 16 hodin refluxuje. Sebere se vytvořená sraženina, která se promyje 200 ml horkého 1,5N roztoku kyseliny chlorovodíkové a 50 ml vody. Sloučený etanol s kyselinou chlorovodíkovou a vodným filtrátem se suší dosucha ve vakuu za vzniku hydrochloridu výsledné sloučeniny, jehož část se nechá krystalizovat z horkého etanolu za vzniku sloučeniny o teplotě tání 197-198°C (za rozkladu).

#### Příklad 40

4-Brom-N-[4-[4-(1H-tetrazol-1-yl)fenoxy]butyl]-benzensulfonamid

Na roztok 2,7 g 4-[4-(1H-tetrazol-1-yl)fenoxy]butanamin hydrochloridu (příklad 39) ve 100 ml vody se postupně působí 3,5 ml 10N roztoku hydroxidu sodného a roztokem 2,7 g 4-brombenzensulfonylchloridu ve 100 ml dietyleteru. Vzniklá reakční směs se míchá 1,5 hodiny při teplotě místnosti, sraženina se oddělí, promyje se dietyleterem a vodou a na vzduchu se suší. Krystalizací z etanolu vznikne 1,6 g čisté sloučeniny o teplotě tání 109-110°C.

Příklad 41

4-Metyl-N-[4-[4-(1H-tetrazol-1-yl)fenoxy]butyl]-  
benzensulfonamid

Výsledná sloučenina se připraví podle postupu uvedeného  
v příkladě 40 za použití 4-metylbenzensulfonylchloridu  
namísto 4-brombenzensulfonylchloridu. Vznikne pevná  
látka výsledné sloučeniny o teplotě tání 127-128°C.

Příklad 42

2-[4-(4-Acetylfenoxy)butyl]-1H-isoindol-1,3(2H)-dion

Výsledná sloučenina se připraví podle postupu uvedeného  
v příkladě 33, kde namísto 4-nitrofenolu se použije  
1-(4-hydroxyfenyl)etanon. Krystalizací z etanolu  
vznikne pevná látka výsledné sloučeniny o teplotě tání  
112-114°C.

Příklad 43

1-[4-(4-Aminobutoxy)fenyl]etanon

Na suspenzi 13,5 g 2-[4-(4-acetylfenoxy)butyl]-1H-  
-isoindol-1,3(2H)-dionu v 500 ml etanolu se působí 1,4  
ml bezvodého hydrazinu a vzniklá reakční směs se 9  
hodin míchá a refluxuje. Po zchlazení na teplotu  
místnosti se oddělí sraženina a filtrát se zahustí za

vzniku surové výsledné sloučeniny, která se bez dalšího čištění použije v následující syntéze.

#### Příklad 44

1-[4-[4-(4-Brombenzensulfonamido)butoxy]fenyl]etanon

Výsledná sloučenina se připraví podle postupu uvedeného v příkladě 40 za použití 1-[4-(4-aminobutoxy)fenyl]-etanonu namísto 4-[4-(1H-tetrazol-1-yl)fenoxy]butan-aminu. Vznikne sloučenina o teplotě tání 129-130°C.

#### Příklad 45

2-[4-[4-(Pyrimidin-4-yl)fenoxy]butyl]-1H-isoindol-1,3(2H)-dion

Směs 10,0 g 2-[4-(4-acetylfenoxyl)butyl]-1H-isoindol-1,3(2H)-dionu (příklad 42), 10,0 g tris(formamido)-metanu a 20 ml formamidu se 8 hodin míchá a zahřívá na teplotu 160-165°C. Reakční směs se pak zředí 100 ml vody, přidáním 10 N roztoku hydroxidu sodného se přivede na zásadité pH za vzniku sraženiny, která se oddělí. Po promytí vodou a sušení vzduchem vznikne zbytek, který se nechá krystalizovat z etanolu za vzniku 5,0 g čisté výsledné sloučeniny o teplotě tání 100-102°C.

#### Příklad 46

##### 4-[4-(Pyrimidin-4-yl)fenoxy]butanamin

Na suspenzi 4,6 g 2-[4-[4-(pyrimidin-4-yl)fenoxy]-butyl]-1H-isoindol-1,3(2H)-dionu (příklad 45) ve 200 ml vroucího etanolu se působí 0,8 ml bezvodého hydrazinu a vzniklá reakční směs se 9 hodin zahřívá pod refluxem. Horká suspenze se filtruje a oddělená sraženina se promyje 125 ml 1,5 N roztoku kyseliny chlorovodíkové. Sloučené chlorovodíkové a etanolové filtráty se ve vakuu suší dosucha za vzniku hydrochloridu výsledné sloučeniny o teplotě tání 208-210°C (za rozkladu), který se bez dalšího čištění použije v dalším postupu syntézy. Hmotová spektrometrie prokáže přítomnost výsledné sloučeniny.

#### Příklad 47

##### 4-Brom-N-4-[4-(pyrimidin-4-yl)fenoxy]butyl]-benzensulfonamid

Výsledná sloučenina se připraví podle postupu uvedeného v přípravě příkladu 4, kde namísto 4-[4-(1H-imidazol-1-yl)fenoxy]butanaminhydrochloridu se použije 4-[4-(pyrimidin-4-yl)fenoxy]butanaminhydrochlorid (příklad 46). Po krystalizaci z 50% vodného roztoku etanolu vznikne pevná látka výsledné sloučeniny o teplotě tání 131-133°C.

#### Příklad 48

(E)-2-[4-[4-[3-(dimetylamino)-1-oxo-2-propenyl]-fenoxy]butyl]-1H-isoindol-1,3(2H)-dion

V parní lázni se 16 hodin zahřívá roztok 25 g 2-[4-(4-acetylfenoxy)butyl]-1H-isoindol-1,3(2H)-dionu (příklad 42) a 25 ml dimetylformamiddimetylacetalu v 50 ml di-oxanu. Podíl těkavých látek se odstraní ve vakuu za vzniku lepkavé červenohnědé pevné látky. Výsledná sloučenina o teplotě tání 109-111°C vznikne krystalizací ze směsi dichlormetanu a hexanu.

#### Příklad 49

4-[4-(1H-Pyrazol-3-yl)fenoxy]butanamin

Do suspenze 21,2 g (E)-2-[4-[4-[3-(dimetylamino)-1-oxo-2-propenyl]fenoxy]butyl]-1H-isoindol-1,3(2H)-dionu (příklad 48) ve 300 ml vroucího etanolu se přidá 6 ml bezvodého hydrazinu. Rychle se vytvoří suspenze. Pro zachování stálého míchání je třeba přidat 200 ml etanolu. Za stálého míchání se přidá 35 ml kyseliny chlorovodíkové, směs se pod refluxem zahřívá další hodinu a horká se filtruje. Nerozpustný podíl se promyje 200 ml vroucí vody. Sloučené filtráty se suší ve vakuu dosucha za vzniku hydrochloridu výsledné sloučeniny, která se prokáže hmotovou spektrometrií. Vzniklá sloučenina se použije v dalším postupu syntézy bez dalšího čištění.

Příklad 50

4-Brom-N-[4-[4-(1H-pyrazol-3-yl)fenoxy]butyl]-  
benzensulfonamid

Výsledná sloučenina se připraví podle postupu uvedeného  
v přípravě příkladu 40, kde namísto 4-[4-(1H-tetrazol-  
-1-yl)fenoxy]butanaminhydrochloridu se použije 4-[4-  
-(1H-pyrazol-3-yl)fenoxy]butanaminhydrochlorid (příklad  
49). Po krystalizaci z 50% vodného roztoku etanolu  
vznikne sloučenina o teplotě tání 157-158°C.

Příklad 51

2-[4-(4-Kyanofenoxybutyl)-1H-isoindol-1,3(2H)-dion

Výsledná sloučenina se připraví podle postupu uvedeného  
v přípravě příkladu 33 za použití 4-hydroxybenzitrilu  
namísto 4-nitrofenolu. Vznikne pevná látka výsledné  
sloučeniny o teplotě tání 129-130°C.

Příklad 52

4-(4-Aminobutoxy)benzonitril

Do suspenze 48,0 g 2-[4-(4-kyanofenoxybutyl)-1H-  
-isoindol-1,3(2H)-dionu (příklad 51) v 1 l etanolu  
zahříváného pod refluxem se přidá 10 ml bezvodého  
hydrazinu. Vzniklá reakční směs se 14 hodin míchá a  
zahřívá pod refluxem, zchladí se na teplotu místnosti a

sraženina se oddělí filtrací. Po promytí 100 ml etanolu se etanolvé filtráty sloučí a suší se dosucha ve vakuu. Vzniklý olej se rozpustí ve 100 ml etanolu obsahujícího 15 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové a zahuštěním roztoku ve vakuu vznikne surový hydrochlorid výsledné sloučeniny, který se čistí krystalizací z etanolu za vzniku 7,2 g sloučeniny o teplotě tání 144-145°C.

#### Příklad 53

4-Metyl-N-[4-(4-kyanofenyloxy)butyl]benzensulfonamid

Do roztoku 3,4 g 4-(4-aminobutoxy)benzonitrilhydrochloridu (příklad 52) ve 100 ml vody se postupně přidá 3,5 ml 10N roztoku hydroxidu sodného a roztok 3,5 g 4-metylfenylsulfonylchloridu ve 100 ml dietyleteru. Vzniklá reakční směs se 2 hodiny míchá při teplotě místnosti za vzniku sraženiny, která se oddělí a promyje vodou a dietyleterem. Po sušení se vzniklý zbytek čistí krystalizací z 50% vodného roztoku etanolu. Vznikne 3,5 g výsledné sloučeniny o teplotě tání 107-108°C.

#### Příklad 54

4-Metyl-N-[4-[4-(1H-tetrazol-5-yl)fenoxy]butyl]-benzensulfonamid

V olejové lázni o teplotě 120-130°C se 16 hodin míchá směs 3,4 g 4-metyl-N-[4-(4-kyanofenoxy)butyl]benzen-sulfonamidu (příklad 53), 1,3 g azidu sodného, 1,5 g chloridu amonného a 25 ml dimetylformamidu. Do vzniklé reakční směsi se přidá 200 ml vody a vzniklý roztok se okyselí na pH 4-5 přidáním kyseliny octové. Vzniklá sraženina se sebere filtrací, promyje se vodou, suší se a čistí krystalizací z vroucího etanolu. Po zchlazení vzniknou 2,4 g čisté výsledné sloučeniny o teplotě tání 180-182°C.

#### Příklad 55

4-Metyl-N-[4-(4-thiokarbamylfenoxy)butyl]-  
benzensulfonamid

Roztok 3,5 g 4-metyl-N-[4-(4-kyanofenoxy)butyl]-benzensulfonamidu (příklad 53) ve směsi 30 ml pyridinu a 5 ml triethylaminu se nechá 30 minut probublávat pomalým proudem sirovodíku, a pak se umístí do zátkou uzavřené nádoby. Po 7 dnech se těkavý podíl odstraní ve vakuu a vzniklý olejovitý zbytek se nechá krystalizovat z 50% vodného roztoku etanolu za vzniku 3,0 g žlutých krystalů čisté výsledné sloučeniny o teplotě tání 140-141°C.

#### Příklad 56

N-Dimetylaminometyliden-4-[(4-metylfenylsulfonamido)-  
butyloxy]thiobenzamid

Do 30 ml dimetylformamiddimetylacetalu se přidá 3,6 g 4-metyl-N-[4-(4-thiokarbamylfenoxy)butyl]benzen-sulfonamidu (příklad 55) a vzniklá reakční směs se 1 hodinu míchá při teplotě místnosti. Sraženina se oddělí, promyje se dietylerem a suší se ve vakuu při teplotě 40°C. Vznikne 3,9 g výsledné sloučeniny o teplotě tání 115-117°C.

#### Příklad 57

4-Metyl-N-[4-[4-[(4-chlorfenyl)thiazol-2-yl]-  
fenoxy]butyl]benzensulfonamid

Roztok 1,5 g 2-brom-1-(4-chlorfenyl)etanonu a 2,5 g 4-metyl-N-[4-(4-thiokarbamylfenoxy)butyl]benzen-sulfonamidu (příklad 55) ve 100 ml etanolu se 17 hodin míchá pod refluxem. Zchlazením roztoku vznikne sraženina, která se sebere, promyje se etanolem a suší. Vzniklý zbytek se během 30 minut uvede do suspenze ve 200 ml nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Nerozpustný podíl se oddělí, promyje se vodou a suší se. Po čištění krystalizací z etanolu vznikne 2,2 g čisté výsledné sloučeniny o teplotě tání 158-159°C.

#### Příklad 58

2-[4-(4-Fenylfenoxy)butyl]-1H-isoindol-1,3(2H)-dion

Výsledná sloučenina se připraví podle postupu uvedeného v přípravě příkladu 33 za použití 4-fenylfenolu namísto 4-nitrofenolu. Vznikne pevná látka výsledné sloučeniny o teplotě tání 110-111°C.

#### Příklad 59

4-(4-Fenylfenoxy)butanamin

Výsledná sloučenina se připraví podle postupu uvedeného v přípravě příkladu 34 za použití 2-[4-(4-fenylfenoxy)-butyl]-1H-isoindol-1,3(2H)-dionu (příklad 58) namísto 2-[4-(4-nitrofenoxy)butyl]-1H-isoindol-1,3(2H)-dionu. Vznikne surový hydrochlorid, jehož očekávaná molekulová hmotnost se ověří hmotovou spektrometrií a který se bez dalšího čištění použije v dalším postupu syntézy.

#### Příklad 60

4-Metyl-N-[4-(4-(fenylfenoxy)butyl)benzensulfonamid

Výsledná sloučenina se připraví podle postupu uvedeného v přípravě příkladu 35 za použití 4-(4-fenylfenoxy)-butanaminhydrochloridu (příklad 59) namísto 4-[4-nitrofenoxy]butanaminhydrochloridu. Po krystalizaci z 50%

vodného roztoku etanolu vznikne pevná látka čisté  
sloučeniny o teplotě tání 119-120°C.

#### Příklad 61

2-[4-(4-Fenylkarbonylfenoxy)butyl]-1H-isoindol-  
-1,3(2H)-dion

Výsledná sloučenina se připraví podle postupu uvedeného  
v přípravě příkladu 33. za použití (4-hydroxyfenyl)-  
fenylmetanonu namísto 4-nitrofenolu. Krystalizací  
surového produktu z metanolu vzniknou bílé krystaly  
sloučeniny o teplotě tání 53-55°C.

#### Příklad 62

4-(4-Fenylkarbonylfenoxy)butanamin

Hydrochlorid výsledné sloučeniny se připraví podle  
postupu uvedeného v přípravě příkladu 34 za použití  
2-[4-(4-fenylkarbonylfenoxy)butyl]-1H-isoindol-1,3(2H)-  
dionu (příklad 61) namísto 2-[4-(4-nitrofenoxy)butyl]-  
-1H-isoindol-1,3(2H)-dionu. Vznikne pevná látka o  
teplotě tání 188-190°C.

#### Příklad 63

4-Brom-N-[4-(4-(fenylkarbonylfenoxy)butyl)benzen-  
sulfonamid

Do roztoku 2,0 g 4-(4-fenylkarbonylfenoxy)butanaminhydrochloridu (příklad 62) ve směsi 40 ml pyridinu a 3 ml triethylaminu se přidají 2,0 g 4-brombenzensulfonylchloridu. Vzniklá reakční směs se 18 hodin míchá při teplotě místnosti, jednu hodinu se zahřívá v parní lázni, a pak se přidá 250 ml vody. Zchlazením na teplotu 0°C vznikne olej, který se rozpustí ve 100 ml dichlormetanu. Přidáním 150 ml hexanu a následným zahuštěním v parní lázni vznikne kalná směs, která se zchladí na teplotu -10°C. Vytvoří se sraženina jako olejovitá pevná látka a v supernatantu vzniknou jemné bílé krystaly, které se opatrně oddělí a suší. Vytvoří se 0,2 g výsledné sloučeniny o teplotě tání 71-73°C.

#### Příklad 64

3-Chlor-N-[4-(4-(fenylkarbonylfenoxy)butyl)benzen-sulfonamid

Výsledná sloučenina se připraví podle postupu uvedeného v přípravě příkladu 53 za použití 3-chlorfenylsulfonylchloridu namísto 4-metylfenylsulfonylchloridu. Vznikne výsledná sloučenina.

#### Příklad 65

2-[10-[4-(1H-Imidazol-1-yl)fenoxy]decyl]-1H-isoindol-1,3(2H)-dion

Výsledná sloučenina se připraví podle postupu uvedeného v přípravě příkladu 1 za použití

2-(10-bromdecyl)-1H-isoindol-1,3(2H)-dionu namísto 2-(4-brombutyl)-1H-isoindol-1,3(2H)-dionu. Po krystalizaci ze směsi dichlormetanu a hexanu vznikne výsledná sloučenina o teplotě tání 90-91°C.

#### Příklad 66

10-[4-(1H-Imidazol-1-yl)fenoxy]dekanamin

Působením roztokem hydrazinu v-etanolu-zahříváním pod refluxem na 2-[10-[4-(1H-imidazol-1-yl)fenoxy]-decyl]-1H-isoindol-1,3(2H)-dion (příklad 65) vzniknou volné aminoderiváty. Působením roztoku koncentrované kyseliny chlorovodíkové v etanolu se z části těchto derivátů vytvoří jejich dihydrochlorid jako požadovaná sloučenina o teplotě tání 190-192°C. Volné baze se získají působením přebytkem 10N roztoku hydroxidu sodného.

#### Příklad 67

N-[10-[4-(1H-Imidazol-1-yl)fenoxy]decyl]-2-naftalen-sulfonamid

Do míchané suspenze 2,5 g 10-[4-(1H-imidazol-1-yl)-fenoxy]dekanaminu (příklad 66) ve 250 ml dietyleteru a 3 ml triethylaminu se přidají 2,0 g 2-naftalensulfonyl-

chloridu. Vzniklá reakční směs se 72 hodin míchají při teplotě místnosti, a pak se přidá 50 ml vody. Rozpouštědlo se dekantuje, čímž se vytvoří viskózní pevná látka, která se rozpustí ve 100 ml 50% vodného roztoku etanolu. Opatrným zahuštěním v mírném proudě vzduchu vznikne krystalická pevná látka, která se promyje vodou a suší se ve vakuu za teploty místnosti. Vytvoří se 0,2 g pevné látky o teplotě tání 112-115°C.

#### Příklad 68

4-Metyl-N-[4-(4-metansulfonamido)fenyloxy]butyl]-benzensulfonamid.

Do míchaného roztoku 3,2 g 4-metyl-N-[4-(4-amino-fenyloxy]butyl]benzensulfonamidu (příklad 36) v 50 ml pyridinu se přidá 1,5 g metansulfonylchloridu. Reakční směs se 4 hodiny míchá a zahřívá v parní lázni, a pak se suší dosucha. Vzniklý zbytek se míchá s 50 ml vody a okyselí se na pH < 2 přidáním koncentrované kyseliny chlorovodíkové. Vzniklá sraženina se oddělí, promyje se vodou a suší se na vzduchu. Krystalizací z 50% vodného roztoku etanolu a následným zchlazením na teplotu -10°C vzniknou 2,0 g výsledné sloučeniny o teplotě tání 121-122°C. Zahuštěním matečného louhu vzniknou další 0,4 g výsledné sloučeniny.

#### Příklad 69

2-[4-(4-Acetamido)fenylthio]butyl-1H-isoindol-1,3-  
-(2H)-dion

Do roztoku 5,6 g 95% roztoku metoxidu sodného ve 400 ml etanolu se přidá 16,7 g 4-acetamidobenzenthionu a vzniklá reakční směs se 15 minut míchá při teplotě místnosti. Po přidání 28,2 g 2-(4-brombutyl)-1H-isoindol-1,3(2H)-dionu se reakční směs 6 hodin míchá a zahřívá pod refluxem. Přidá se 100 ml vody a vzniklý roztok se zahustí na 250 ml a přes noc se míchá při teplotě místnosti. Vzniklá sraženina se oddělí, promyje se vodou a suší se na vzduchu. Krystalizací z 50% vodného roztoku etanolu vznikne 33,0 g výsledné sloučeniny o teplotě tání 113-114°C.

#### Příklad 70

4-[4-(Acetamido)fenylthio]butanamin

Do roztoku 26,0 g 2-[4-(4-acetamidofenylthio)butyl]-1H-isoindol-1,3(2H)-dionu (příklad 69) v 500 ml vroucího etanolu se přidají 4 ml bezvodého hydrazinu a zahřívání pod refluxem pokračuje 20 hodin. Po zchlazení na teplotu místnosti se vytvořená sraženina oddělí, promyje se 100 ml etanolu a etanolový filtrát se suší ve vakuu dosucha. Vznikne viskózní olejovitý zbytek, který se roztřepe s 200 ml 1N roztoku kyseliny chlorovodíkové,

nerozpustný podíl se oddělí filtrací a filtrát se přivede na bazické pH přidáním 10N roztoku hydroxidu sodného. Vytvoří se olej, který zchlazením na teplotu 0°C krystalizuje. Krystaly se seberou, promyjí se studenou vodou a suší se vzduchem za vzniku 13,3 g produktu. Molekulární hmotnost tohoto produktu měřená hmotovou spektrometrií je 238, což odpovídá požadovanému 4-[4-(acetamido)fenylthio]butanaminu. Působením roztoku koncentrovaného hydrochloridu v etanolu vznikne hydrochlorid výsledné sloučeniny o teplotě tání 167-169°C.

#### Příklad 71

4-Metyl-N-[4-[4-(acetamido)fenylthio]butyl]benzen-sulfonamid

Do roztoku 7,2 g 4-[4-(acetamido)fenylthio]butanaminu (příklad 70) ve 100 ml dichlormetanu a 8 ml triethylaminu se přidá 6,2 g 4-metylbenzensulfonylchloridu. Vzniklá reakční směs se 6 hodin míchá pod refluxem, rozpouštědlo se odstraní ve vakuu a zbytek se rozetře s dvakrát 100 ml vody. Nerozpustný podíl se nechá krystalizovat z vodného roztoku etanolu. Nejprve vznikne sraženina jako olej, který stáním krystalizuje za vzniku 6,6 g výsledné sloučeniny o teplotě tání 104-105°C.

#### Příklad 72

4-Metyl-N-[4-(4-aminofenylthio)butyl]benzensulfonamid

Směs 5,3 g 4-metyl-N-[4-(4-acetamidofenylthio)butyl]-benzensulfonamidu (příklad 71), 25 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové a 100 ml etanolu se sloučí a 20 hodin se pod refluxem míchá. Po sušení dosucha ve vakuu vznikne zbytek, který se roztřepe s 200 ml vody a přidáním 10N roztoku hydroxidu sodného se roztok přivede na bazické pH >14. Sraženina se oddělí, promyje se vodou a suší se za vzniku 2,8 g výsledné sloučeniny o teplotě tání 140-142°C.

#### Příklad 73

4-Metyl-N-[4-(4-metansulfonamidofenylthio)butyl]-benzensulfonamid

Do roztoku 2,4 g 4-metyl-N-[4-(4-aminofenylthio)butyl]-benzensulfonamidu (příklad 72) v 50 ml pyridinu se přidá 1,05 g metansulfonylchloridu. Reakční roztok se 6 hodin míchá a zahřívá v parní lázni, a pak se pyridin odstraní ve vakuu. Vzniklý zbytek se roztřepe se 100 ml vody a okyselí se na pH < 2 přidáním koncentrované kyseliny chlorovodíkové. Vzniklá sraženina se oddělí, promyje se vodou a suší se na vzduchu. Krystalizací z 50% vodného roztoku etanolu a následným sušením vznikne 1,2 g zářivě bílých krystalů výsledné sloučeniny o teplotě tání 95-96°C.

#### Příklad 74

4-Metyl-N-[4-(4-acetamidofenylsulfonyl)butyl]benzen-sulfonamid

Roztok 2,0 g 4-metyl-N-[4-(4-acetamidofenylthio)-butyl]benzensulfonamidu (příklad 71) ve 100 ml kyseliny octové se zahřívá na teplotu 90-95°C. Po přidání 10 ml 30% roztoku peroxidu vodíku se směs 16 hodin míchá a zahřívá v parní lázni. Zředěním 300 ml studené vody vznikne olejovitá sraženina, která se sebere na filtraci vrstvou infusiorové hlínky. Extrakcí filtrační vrstvy 250 ml vroucího acetonu a následný zahuštěním ve vakuu vznikne olejovitý zbytek, který se nechá krystalizovat z 50% vodného roztoku etanolu za vzniku 0,3 g vsýeldné sloučeniny o teplotě tání 93-95°C.

#### Příklad 75

4-Metyl-N-[4-[4-(pyrol-1-yl)fenyloxy]butyl]benzen-sulfonamid

Směs 3,2 g 4-metyl-N-[4-(4-aminofenyloxy)butyl]benzen-sulfonamidu (příklad 36), 1,5 g 2,5-dimetoxytetrahydrofuranu a 50 ml kyseliny octové se 16 hodin zahřívá a míchá v parní lázni. Reakční směs se suší ve vakuu dosucha a vzniklý zbytek se roztřepe se 150 ml dichlormetanu a 150 ml nasyceného roztoku uhličitanu sodného. Dichlormetanový podíl se oddělí, suší se nad síranem

sodným a zředí se 100 ml hexanu. Vzniklý roztok se zahustí za vzniku kalného roztoku, který se dále zchladí na teplotu  $-10^{\circ}\text{C}$ . Vytvořená sraženina se oddělí, promyje se hexanem a suší se vzduchem. Vznikne 0,2 g výsledné sloučeniny o teplotě tání  $124-126^{\circ}\text{C}$ .

#### Příklad 76

4-Chlor-N-[4-[4-(1H-imidazol-1-yl) fenyloxy]butyl]-benzamid

Na roztok 2,8 g 4-[4-(1H-imidazol-1-yl)-fenoxy]-butylaminhydrochloridu (příklad 2) v 50 ml vody se působí postupně 4 ml 10N roztoku hydroxidu sodného a roztokem 2,0 g 4-chlorbenzoylchloridu ve 100 ml dietyleteru. Vzniklá reakční směs se 3 hodiny míchá při teplotě místnosti za vzniku sraženiny, která se sebere, promyje se dietyleterem a vodou a suší se na vzduchu. Vzniklý zbytek se nechá krystalizovat z 33% vodného roztoku etanolu za vzniku 1,3 g výsledné sloučeniny o teplotě tání  $138-139^{\circ}\text{C}$ .

#### Příklad 77

4-Brom-N-[4-[4-(1H-imidazol-1-yl) fenoxy]butyl]-benzamid

Výsledná sloučenina se připraví podle postupu uvedeného v přípravě příkladu 76 za použití 4-brombenzoylchloridu

namísto 4-chlorbenzoylchloridu. Vznikne výsledná sloučenina o teplotě tání 140-141°C.

#### Příklad 78

2-Brom-N-[4-[4-(1H-imidazol-1-yl)fenoxy]butyl]-benzamid

Výsledná sloučenina se připraví podle postupu uvedeného v přípravě příkladu 76 za použití 2-brombenzoylchloridu namísto 4-chlorbenzoylchloridu. Krystalizací z 50% vodného roztoku metanolu vznikne výsledná sloučenina o teplotě tání 138-139°C.

#### Příklad 79

N-[4-[4-(1H-Imidazol-1-yl)fenoxy]butyl]benzamid

Výsledná sloučenina se připraví podle postupu uvedeného v přípravě příkladu 76 za použití benzoylchloridu namísto 4-chlorbenzoylchloridu. Krystalizací z 33% vodného roztoku etanolu vznikne výsledná sloučenina o teplotě tání 117-118°C.

#### Příklad 80

4-Metyl-N-[4-[4-(1H-imidazol-1-yl)fenoxy]butyl]-benzamid

Na 4-[4-(1H-imidazol-1-yl)fenoxy]butanamindihydrochlorid (příklad 2) se působí 10N roztokem hydroxidu sodného za vzniku pH směsi >12. Vytvořený olej se extrahuje dichlormetanem a odstraněním dichlormetanu ve vakuu vznikne 4-[4-(1H-imidazol-1-yl)fenoxy]butanamin jako viskózní olej, který se bez čištění použije v dalším postupu syntézy. Na roztok 2,3 g 4-[4-(1H-imidazol-1-yl)fenoxy]butanaminu ve 25 ml pyridinu se působí 1,8 g 4-metylbenzoylchloridu. Reakční směs se zahřívá v parní lázni 1 hodinu, přidá se 400 ml vody za vzniku sraženiny jako viskózního oleje. Vodný podíl se dekantuje a roztok oleje ve 200 ml horkého 50% vodného roztoku metanolu se zchladí na teplotu -10°C za vzniku lepkavé sraženiny. V supernatantu obsahujícím rozpouštědlo se vytvoří krystalická sraženina. Krystaly se opatrně oddělí, promyjí se studenou vodou a suší se ve vakuu při teplotě místnosti za vzniku 0,7 g výsledné sloučeniny o teplotě tání 128-130°C.

#### Příklad 81

4-Metoxy-N-[4-[4-(1H-imidazol-1-yl)fenoxy]butyl]-benzamid

Na roztok 2,3 g 4-[4-(1H-imidazol-1-yl)fenoxy]butanaminu (příklad 2) v 50 ml dichlormetanu a 2 ml pyridinu se působí 2,0 g 4-metoxybenzoylchloridu. Reakční směs se nechá 18 hodin stát při teplotě místnosti, a pak se 1 hodinu zahřívá pod refluxem. Podíl těkavých látek se odstraní ve vakuu a vzniklý zbytek se rozdělí do 100 ml

dichlormetanu a 100 ml vody. Dichlormetanový podíl se suší nad síranem sodným a zahřeje se k mírnému varu. Přidá se hexan a zkalená reakční směs se zchladí na teplotu  $-10^{\circ}\text{C}$ . Vznikne lepkavá sraženina a v supernatantu krystaly, které se seberou, promyjí se hexanem a suší se ve vakuu při teplotě místnosti. Vznikne 0,4 g výsledné sloučeniny o teplotě tání  $125-126^{\circ}\text{C}$ .

#### Příklad 82

N-[4-[4-(1H-Imidazol-1-yl)fenoxy]butyl]-1-naftalen-karboxamid

Výsledná sloučenina se připraví podle postupu uvedeného v přípravě příkladu 81 za použití 1-naftoylchloridu namísto 4-metoxybenzoylchloridu. Odstraněním těkavého podílu vznikne zbytek, na který se působí 100 ml 1N roztoku hydroxidu sodného a 100 ml dietyleteru. Vzniklá reakční směs se přes noc chladí na teplotu  $0^{\circ}\text{C}$ , sraženina se oddělí a nechá se krystalizovat z 50% vodného roztoku etanolu a krystaly se suší. Vznikne sloučenina o teplotě tání  $157-159^{\circ}\text{C}$ .

#### Příklad 83

4-Fluor-N-[4-[4-(1H-imidazol-1-yl)fenoxy]butyl]-benzamid

Výsledná sloučenina se připraví podle postupu uvedeného

v přípravě příkladu 81 za použití 4-fluorbenzoylchloridu namísto 4-metoxybenzoylchloridu. Vznikne surový produkt, který se nechá krystalizovat z dietyleru a suší se za vzniku výsledné sloučeniny o teplotě tání 122-123°C.

#### Příklad 84

4-Jod-N-[4-[4-(1H-imidazol-1-yl)fenoxy]butyl]benzamid

Výsledná sloučenina se připraví podle postupu uvedeného v přípravě příkladu 76 za použití 4-jodbenzoylchloridu namísto 4-chlorbenzoylchloridu. Čistá sloučenina o teplotě tání 143-145°C se získá krystalizací z 50% vodného roztoku etanolu.

#### Příklad 85

N-(4-Bromfenyl)-N'-[4-[4-(1H-imidazol-1-yl)fenoxy]butyl]močovina

Po smísení roztoků 1,6 g 4-[(4-(imidazol-1-yl)fenoxy)butaminu (příklad 2) ve 400 ml dietyleru a 1,4 g 4-bromfenylisokyanátu ve 100 ml dietyleru vznikne okamžitě bílá sraženina, která se po 30 minutách sebere, promyje se dietylerem a suší se za vzniku 1,7 g výsledné sloučeniny o teplotě tání 157-159°C.

#### Příklad 86

4-Brom-N-[5-[4-(1H-imidazol-1-yl)fenoxy]pentyl]benzamid

Do roztoku 2,9 g 5-[4-(1H-imidazol-1-yl)fenoxy]pentan-aminu (příklad 27) ve 150 ml dichlormetanu se přidá 100 ml 1N roztoku hydroxidu sodného a za energického míchání se přidá 2,8 g 4-brombenzoylchloridu. Vzniklá reakční směs se 20 hodin míchá při teplotě místnosti, dichlormetanový podíl se oddělí a suší se nad síranem sodným. Dichlormetanový roztok se zředí 200 ml hexanu a roztok se zahustí ke zkalení. Zchlazením reakční směsi na teplotu místnosti vznikne 1,4 g bílých krystalů výsledné sloučeniny o teplotě tání 150-151°C.

#### Příklad 87

O,O'-Difenyl-N-[4-[4-(1H-imidazol-1-yl)fenyloxy]-butyl]fosforamid

Do míchaného roztoku 3,0 g [4-[4-(1H-imidazol-1-yl)fenoxy]butaminhydrochloridu (příklad 2) ve 100 ml vody se přidá 3,3 ml 10 N roztoku hydroxidu sodného a po přidání roztoku 2,9 g O,O'-difenylfosforylchloridu ve 100 ml dietyleteru se reakční směs 6 hodin míchá při teplotě místnosti. V proudu vzduchu se odstraní dietyleter a vzniklá viskózní pevná látka ve vodném podílu se zchladí na teplotu 0°C. Voda se dekantuje a pevná látka se rozpustí ve 100 ml

etylacetátu. Vytvořený roztok se suší nad síranem

sodným. Etylacetátový roztok se zchladí na teplotu 0°C a zředí se 300 ml hexanu. Zchlazením na teplotu -10°C se vytvoří sraženina, která se promyje hexanem a suší se při teplotě 40°C ve vakuu za vzniku 1,5 g výsledné sloučeniny o teplotě tání 110-112°C.

#### Příklad 88

P,P'-Difenyl-N-[4-[4-(1H-imidazol-1-yl)fenoxy]-butyl]fosfinamid

Směs obsahující 3,0 g 4-[(4-(1H-imidazol-1-yl)fenoxy]-butamindihydrochloridu (příklad 2) se rozetře s 3,5 ml 10N roztoku hydroxidu sodného. Do reakční směsi se přidá 150 ml metylenchloridu, a následně 20 g síranu sodného. Po 25 minutách míchání se pevný podíl oddělí filtrací a do filtrátu se během míchání přidají 3 ml triethylaminu, a následně 2 ml difenylfosfinchloridu. Reakční směs se 2 hodiny míchá při teplotě místnosti, promyje se 100 ml vody a suší se nad síranem sodným. Odstraněním metylenchloridu ve vakuu vznikne viskózní olej, který po přidání 25 ml dietyleru za stálého míchání krystalizuje. Sraženina se oddělí, promyje se 75 ml dietyleru a suší se ve vakuu při teplotě místnosti. Vznikne sloučenina o teplotě tání 106-107°C.

#### Příklad 89

N-[4-[4-(1H-Tetrazol-1-yl)fenoxy]butyl]-2,1,3-benzothiadiazol-4-sulfonamid

Do úplného vymizení pevného podílu se míchá směs 0,9 g 4-[4-(1H-tetrazol-1-yl)fenoxy]butanaminhydrochloridu (příklad 39) a 1 ml 10N roztoku hydroxidu sodného. Vzniklá suspenze se po přidání 150 ml dichlormetanu a 7 g bezvodého síranu sodného míchá 30 minut. Nerozpustný podíl se oddělí filtrací, do filtrátu se přidá postupně 1,5 ml triethylaminu a roztok 0,93 g 2,1,3-benzothiadiazol-4-sulfonylchloridu ve 25 ml dichlormetanu. Vzniklá reakční směs se 16 hodin míchá při teplotě místnosti, promyje se stejným objemem vody a suší se nad bezvodým síranem sodným. Dichlormetan se odstraní ve vakuu za vzniku žluté pevné látky, která se dále čistí krystalizací ze směsi dichlormetanu a dietyléteru. Vznikne 0,7 g čisté výsledné sloučeniny o teplotě tání 142-143°C.

#### Příklad 90

3-Brom-[4-[4-(1H-imidazol-1-yl)fenoxy]butyl]benzamid

Výsledná sloučenina se připraví podle postupu uvedeného v přípravě příkladu 76 za použití 3-brombenzoylchloridu namísto 4-chlorbenzoylchloridu. Krystalizací z metanolu vznikne výsledná sloučenina o teplotě tání 89-91°C.

Příklad 91

2-[3-[4-(1H-Imidazol-1-yl)fenoxy]propyl]-1H-isoindol-  
-1,3(2H)-dion

Do 100 ml absolutního etylalkoholu se přidá 1,01 g sodíku, směs se 30 minut míchá, a pak se přidá 10,7 g N-(3-brompropyl)ftalimidu. Reakční směs se 4 hodiny refluxuje, zchladí se na teplotu místnosti, přidá se metylenchlorid a nerozpustný podíl se odstraní filtra-  
cí. Filtrát se suší na síranem hořečnatým a odpařuje se ve vakuu za vzniku 13,5 g zbytku, který se čistí krystalizací z etylalkoholu za vzniku žlutohnědé pevné látky výsledné sloučeniny o teplotě tání 113-117°C.

Příklad 92

3-[4-(1H-Imidazol-1-yl)fenoxy]propanamin

Směs 17,0 g 2-[3-[4-(1H-imidazol-1-yl)fenoxy]propyl]-  
-1H-isoindol-1,3(2H)-dionu (příklad 91) a 2,8 ml hydrazinhydrátu ve 150 ml etylalkoholu se 3 hodiny refluxuje. Po zchlazení reakční směsi se přidá 225 ml 3N roztoku kyseliny chlorovodíkové. Směs se zahřívá pod refluxem 2 hodiny, a pak se nechá stát 18 hodin při teplotě místnosti. Reakční směs se filtruje a filtrát se odpaří ve vakuu za vzniku zbytku, který se promyje etylalkoholem a eterem a suší se ve vakuové peci za vzniku 12,0 g dihydrochloridu výsledné sloučeniny jako

žlutohnědé pevné látky o teplotě tání 208-220°C.

#### Příklad 93

4-Brom-N-[3-[4-(1H-imidazol-1-yl)fenoxy]propyl]-benzamid

Do směsi 2,04 g 3-[4-(1H-imidazol-1-yl)fenoxy]propanamindihydrochloridu (příklad 92) v 70 ml metylenchloridu se postupně přidá 21 ml 1N roztoku hydroxidu sodného a 1,54 g 4-brombenzoylchloridu. Reakční směs se 18 hodin míchá při teplotě místnosti, přidá se další metylenchlorid a 5 ml 1N roztoku hydroxidu sodného a organický podíl se oddělí. Po promytí vodou a filtraci se organický podíl odpaří ve vakuu za vzniku zbytku, který se promyje eterem a suší se. Vznikne 1,3 g špinavě bílé pevné látky výsledné sloučeniny o teplotě tání 183-185°C.

#### Příklad 94

N-[4-[3-(1,3-Dihydro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-yl)-propoxy]fenyl]acetamid

Do roztoku 15,1 g 4-acetamidofenolu ve 150 ml N,N-dimethylformamidu se přidá 4,0 g 60% disperze hydridu sodného v minerálním oleji. Reakční směs se míchá do ukončení vývoje plynu, přidá se 26,8 g N-(3-brompropyl)ftalimidu a reakční směs se 16 hodin míchá a zahřívá v

parní lázni. Do 1 litru studené vody se vlije reakční směs, vytvoří se pevná látka, která se oddělí, promyje

se 1 l studené vody a pevná látka se suší ve vakuu.

Krystalizací 5 g tohoto produktu z 25 ml etanolu

vznikne 1,5 g pevné látky o teplotě tání 155-157°C.

Krystalizací zbylé části produktu z etanolu vznikne

23,4 g pevné látky o teplotě tání 154-156°C.

#### Příklad 95

2-[3-(4-Aminofenoxy)propyl]-1H-isoindol-1,3(2H)-dion

Na roztok 10,0 g N-[4-[3-(1,3-dihydro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-yl)propoxy]fenyl]acetamidu (příklad 94) v 500 ml etanolu se působí 100 ml kyseliny chlorovodíkové. Reakční směs se zahřívá pod refluxem 8 hodin, a pak se nechá stát 18 hodin při teplotě místnosti. Po oddělení sraženiny a jejím promytí 50 ml etanolu se produkt suší za vzniku 8,6 g pevné látky jako hydrochloridu výsledné sloučeniny. Její 1,5 g část se nechá krystalizovat ze směsi etanolu a vody za vzniku 1,2 g hydrochloridu výsledné sloučeniny o teplotě tání 250-260°C.

#### Příklad 96

N-[4-[3-(1,3-Dihydro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-yl)-

propoxy]fenyl]metansulfonamid

Do 100 ml pyridinu, 2,2 ml 10N roztoku hydroxidu

sodného a 2,5 g metansulfonylchloridu se přidá 7,0 g část 2-[3-(4-aminofenoxy)propyl]-1H-isoindol-1,3(2H)-dion-monochloridu (příklad 95). Reakční směs se 6 hodin míchá při teplotě místnosti a 1 hodinu v parní lázni. Po vlití reakční směsi do 900 ml studené vody a skladování 18 hodin při teplotě 0°C se vzniklá sraženina oddělí, promyje se 200 ml vody a suší se za vzniku 6,5 g pevné látky. Její 1,0 g část se nechá krystalizovat ze 100 ml vařícího etanolu, který obsahuje aktivní uhlík. Vznikne 0,6 g pevné látky výsledné sloučeniny o teplotě tání 176-178°C.

#### Příklad 97

3-[4-(Metansulfonylamino)fenoxy]propanamin

Na suspenzi 5,5 g N-[4-[3-(1,3-dihydro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-yl)propoxy]fenyl]metansulfonamidu (příklad 96) ve 200 ml etanolu se působí 1,5 ml hydrazinhydrátu a vzniklá reakční směs se 6 hodin míchá a zahřívá pod refluxem. Po 1 hodině se vytvoří sraženina a po 6 hodinách se přidá 5 ml kyseliny chlorovodíkové. Směs se refluxuje 1 hodinu a nechá se 18 hodin stát při teplotě místnosti. Po oddělení sraženiny a míchání s 50 ml horké vody se nerozpustný podíl promyje 50 ml vody.

Sloučené vodné promývací podíly se odpaří ve vakuu za vzniku suchého zbytku, který se rozpustí ve 100 ml nasyceného uhličitanu sodného. Na roztok se působí

aktivním uhlíkem, filtruje se a filtrát se okyselí kyselinou octovou. Po zahuštění ve vakuu na 100 ml se vzniklá sraženina oddělí, promyje se 25 ml studené vody a suší se za vzniku pevné látky o teplotě tání 200°C.

#### Příklad 98

4-Brom-N-[3-[4-(metylsulfonylamino)fenoxy]propyl]-benzamid.

V 50 ml vody a 3 ml 10N roztoku hydroxidu sodného se rozpustí 1,6 g část výsledné sloučeniny příkladu 97 - 4-[4-(metansulfonylamino)fenoxy]propanaminu. Během míchání se přidá roztok 1,7 g 4-brombenzoylchloridu ve 100 ml dietyleteru a po 5 hodinách míchání se vytvoří sraženina. Přidají se 2 ml kyseliny octové, sraženina se oddělí, promyje se 50 ml vody a suší se na vzduchu za vzniku zbytku A. Po odpaření filtrátu na vzduchu vznikne zbytek B. Zbytek A se čistí krystalizací se směsí etanolu a vody za vzniku 1,1 g pevné látky o teplotě tání 209-210°C. Zbytek B se nechá krystalizovat ze směsi etanolu a vody za vzniku 0,4 g pevné látky o teplotě tání 208-209°C.

## Příklad 99

4-methyl-N-/4-/4-(1H-imidazol-1-yl)fenoxy/-2-butin-1-yl/-  
benzensulfonamid

Výslednou látku je možno získat způsobem podle příkladů 30, 31 a 32 tak, že se užije v příkladu 30 1,4-dichlor-2-butin místo (E)-1,4-dichlor-2-butenu.

## Farmakologická účinnost

### 1. Zkoušky na prodloužení trvání akčního potenciálu

#### Příprava srdečního svalu

Morčecí samci Hartley (Charles River, NY) s hmotností 120 až 160 g se narkotizují intraperitoneálně Pentothalem. Po thorakotomii se srdce vyjme a okamžitě se uloží do Tyrodova roztoku s pufrem HEPES, okysličeného na 100 %, s následujícím složením: NaCl 140,0 mM, KCl 4,0 mM, MgCl<sub>2</sub> 1,0 mM, CaCl<sub>2</sub> 1,8 mM, glukosa 10,0 mM a HEPES o pH 7,4, 5,0 mM. Z pravé komory se vyjme papilární sval s tloušťkou menší než 1 mm a upevní se do komůrky z plexiskla s objemem 1,5 ml (komůrka BSC, Medical Systems Corp., Greenvale, NY). Komůrka se trvale promývá rychlostí 2,5 ml/min okysličeným roztokem (směs Tyrodův roztok a HEPES) při stálé teplotě 37 °C.

#### Měření transmembránových akčních potenciálů

Stimulační a záznamová elektronika byla získána od Digitimer Neurolog modules (Medical Systems Corp., Greenvale, NY). Izolovaný papilární sval je udržován ve své poloze bipolární platinovou stimulační elektrodou, napojenou na stimulační jednotku Neurolog NL8000 Stimulus Isolation Unit.

Pár platinových drátů je izolován teflonem s výjimkou hrotů, vzdálenost mezi elektrodami je menší než 1 mm. Elektrická stimulace svalů se provádí pomocí pulsů s trváním 1 ms z přístroje Neurolog NL510 Pulse Buffer v závislosti na signálech zařízení Neurolog NL304 Period Fenerator a jednotky NL403 Delay-Width. Práh stimulace se stanoví v průběhu pokusů před promýváním roztokem účinné látky, intenzita pulsu se nastaví na hodnotu 1,5-násobku prahové hodnoty. Preparát se alespoň jednu hodinu udržuje na 0,5 Hz pro dosažení rovnovážného stavu před začátkem měření. Transmembránové akční potenciály se zaznamenávají pomocí skleněných kapilárních mikroelektrod, naplněných 3M KCl (Dagan Corp., Minneapolis, MN) s průměrem hrotu menším než 1 mikrometr a s odporem 20 až 50 Mohm. Referenční elektrodou v lázni je elektroda ze směsi stříbra a chloridu stříbrného. Signály se amplifikují v zařízení Neurolog MN102 CD PreAmp a NL106 AC-DC Amplifier a přenášejí se na obrazovku osciloskopu Tektronix 5110. Akční potenciály se pak hodnotí na zařízení Hewlett-Packard 7475-A vynesemím hodnot. Signály se rovněž přivádějí do analyzátoru DATA 6100 (Data Precision, Danvers, MA) pro průběžnou analýzu tvarů vln akčních potenciálů. Časové signály, počátek hodnocení v zařízení DATA 6100, získávání analytických údajů z tohoto zařízení a vynášení jednotlivých funkcí se řídí běžným softwarem na počítači IBM-AT. Parametry akčních potenciálů, které se sledují v zařízení DATA 6100 jsou maximální rychlost  $\max dV/dT$ , amplituda akčního potenciálu APA, zbývající potenciál membrány v klidové fázi RMP a trvání akčního potenciálu při repolarizaci na 25 % APD25, na 50 % APD50 a na 90 % APD90.

Sloučeniny podle vynálezu vyvolávaly nejméně 5% prodloužení trvání akčního potenciálu za svrchu uvedených pokusných podmínek.

## 2. Statistická významnost získaných údajů

Antiarytmické látky skupiny III prodlužují trvání srdečního akčního potenciálu blokováním draslíkových kanálů. Toto prodloužení vyvolává prodloužení refrakterní fáze srdeční tkáně, zejména opožděné zotavení tkáně z časového úseku, v němž není možno tkáň podráždit. V případě, že se v tomto období dostaví impuls, neuplatní se a arytmie zmizí. Látky, které vyvolávají tento účinek je možno využít k prevenci náhlé smrti v důsledku zvýšené frekvence stahů srdečních komor a v důsledku fibrilace, což je nejzávažnější srdeční porucha, na niž umírá téměř půl milionů Američanů ročně.

Uvedené látky ze skupiny III jsou rovněž účinné proti fibrilaci srdečních předsíní, což je rovněž porucha, kterou trpí miliony staších lidí. Jedinečnou vlastností této skupiny látek je skutečnost, že tyto látky příliš neprodlužují srdeční akční potenciál při pomalém srdečním rytmu. Je tedy pravděpodobné, že tyto látky mají menší proarytmickou tendenci, zejména typu, označovaného jako "Torsades de Pointes". Látky, používané v současné době tuto tendenci mají.

Jako blokátory draslíkových kanálů mohou uvedené účinné látky být použity také ke zlepšení paměti při Alzheimerově chorobě, při uvolnění látek pro nervový přenos při depresi a pro uvolnění insulinu u cukrovky.

V následující tabulce jsou pro jednotlivé účinné látky uvedeny hodnoty pro prodloužení akčního potenciálu v % doby trvání při použití koncentrace 10 mikromol v průběhu 60 min.

T a b u l k a I

příklad č.

% trvání akčního potenciálu APD

|    |      |
|----|------|
| 3  | 18.2 |
| 4  | 19.9 |
| 5  | 2.4  |
| 6  | 8    |
| 7  | 35.6 |
| 9  | 11.4 |
| 10 | 23.1 |
| 10 | 16.6 |
| 11 | 16.6 |
| 12 | 12.9 |
| 13 | 9.4  |
| 14 | 13.6 |
| 15 | 28.7 |
| 16 | 7.8  |
| 17 | 18.7 |
| 18 | 11.6 |
| 19 | 6.6  |
| 22 | 14.5 |
| 24 | 7.3  |
| 25 | 4    |
| 28 | 22.2 |
| 32 | 23.4 |
| 36 | 3.2  |
| 40 | 27.6 |
| 41 | 17.5 |
| 44 | 3.4  |
| 47 | 13.3 |
| 50 | 3.5  |
| 53 | 11.2 |
| 67 | 9.1  |
| 68 | 7.4  |
| 76 | -1.3 |
| 77 | 10.1 |
| 78 | 6.7  |
| 83 | 11.5 |
| 84 | 11.3 |
| 86 | 2.5  |
| 87 | 14.3 |
| 90 | 9.6  |
| 93 | 4.3  |
| 98 | 5.3  |

V případech použití k léčebným účelům ve volné formě nebo ve formě farmaceuticky přijatelné soli se sloučeniny podle vynálezu mísí s běžnými farmaceutickými nosiči, jako jsou rozpouštědla, ředidla a podobně. Pro perorální podání je možno použít tablety, kapsle, dispergovatelné prášky, granuláty nebo suspenze, obsahující například 0,05 až 5 % suspenzního činidla, sirupy, obsahující například 10 až 50 % cukru a elixíry například s obsahem 20 až 50 % ethanolu. Pro parenterální podání jsou vhodné sterilní injekční roztoky nebo suspenze, obsahující 0,05 až 5 % suspenzního činidla v isotonickém prostředí. Tyto farmaceutické prostředky mohou obsahovat například 25 až 90 % účinné složky ve směsi s nosičem obvykle 5 až 60 % hmotnostních účinné složky.

Účinná dávka se může měnit v závislosti na použité sloučenině, na způsobu podání a na závažnosti onemocnění. Obvykle je možno dosáhnout uspokojivých výsledků při denní dávce 0,5 až 500 mg/kg hmotnosti, toto množství se s výhodou podává rozděleně na dvě až čtyři dávky denně nebo ve formě prostředku se zpomaleným uvolněním účinné látky. Pro většinu velkých savců se celková denní dávka pohybuje v rozmezí 1 až 100, s výhodou 2 až 80 mg. Lékové formy, vhodné pro vnitřní podání budou obsahovat 0,5 až 500 mg účinné látky ve směsi s pevným nebo kapalným farmaceutickým nosičem. Dávkování je možno upravit tak, aby bylo možno dosáhnout optimálního výsledku. Je například možno podat několik dílčích dávek v průběhu dne nebo je možno dávku v případě možnosti odpovídajícím způsobem snížit.

Jak již bylo uvedeno, je účinné látky možno podávat perorálně, nitrožilně, nitrosvalově nebo podkožně. Z pevných nosičů je možno uvést škrob, laktosu, hydrogenfosforečnan vápenatý, mikrokrystallickou celulosu, sacharosu a kaolin, kapalným nosičem může být sterilní voda,

polyethylenglykoly, neiontová smáčedla a jedlé oleje, jako kukuřičný, arašídový a sezamový olej. Je možno použít běžné pomocné látky, jako jsou látky pro úpravu chuti, barviva, konzervační prostředky a antioxidační činidla, jako vitamin E, kyselinu askorbovou, BHT a BHA.

Výhodné farmaceutické prostředky z hlediska přípravy i podávání jsou pevné prostředky, zvláště tablety a kapsle plněné pevnou směsí nebo kapalinou. Výhodné je orální podání.

Účinné látky je možno podávat také parenterálně nebo intraperitoneálně. Roztoky nebo suspenze těchto účinných látek ve volné formě nebo ve formě farmaceuticky přijatelné soli je možno připravit ve vodě s obsahem smáčedla, například hydroxypropylcelulosu. Disperze je možno připravit také v glycerolu, polyethylenglykolu a ve směsích těchto látek s olejem. Za běžných podmínek skladování obsahují tyto prostředky konzervační činidla k zábraně infekce mikroorganismy.

Farmaceutické injekční formy zahrnují sterilní vodné roztoky nebo disperze a sterilní prášky pro přípravu sterilních injekčních roztoků nebo disperzí. Ve všech případech musí být prostředky sterilní a dostatečně kapalné pro podání injekční stříkačkou. Musí být také stálé při skladování a musí obsahovat konzervační prostředek proti růstu mikroorganismů, jako bakterií nebo plísní. Nosičem může být například voda, ethanol, glycerol, propylenglykol a kapalný polyethylenglykol a vhodné směsi těchto látek a rostlinné oleje.

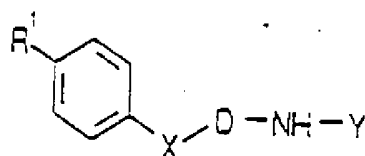
Sloučeniny podle vynálezu jsou zvláště vhodné pro léčení komorové arytmie a k zábraně náhlé srdeční smrti.

Zastupuje:

JUDr. ZDENKA KOREJZOVÁ  
ADVOKÁTKA

# PATENTOVÉ NÁROKY

## 1. Antiarytmické látky obecného vzorce I

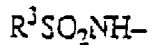
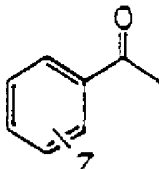
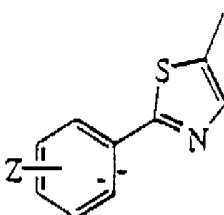
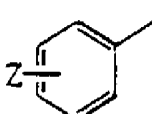
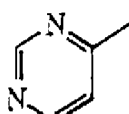
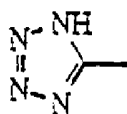
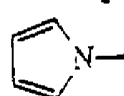
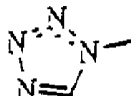
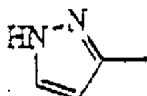
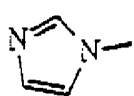


(I)

kde

$\text{R}^1$

znamená skupinu

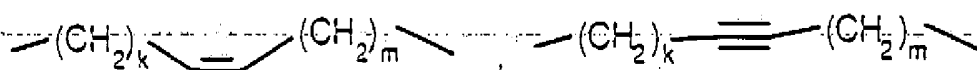
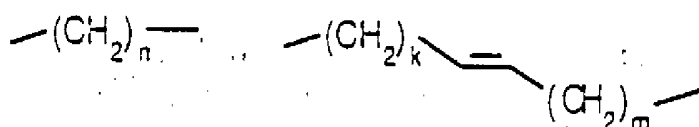


-CN , -CSNH<sub>2</sub>,

R<sup>3</sup> znamená alkyl s přímým řetězcem o 1 až 3 atomech uhlíku,

X znamená O, S, SO nebo SO<sub>2</sub>,

D znamená některou ze skupin

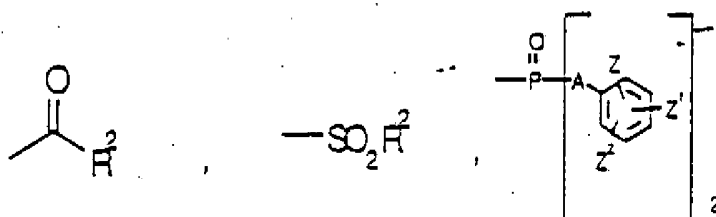


n znamená celé číslo 3 až 10,

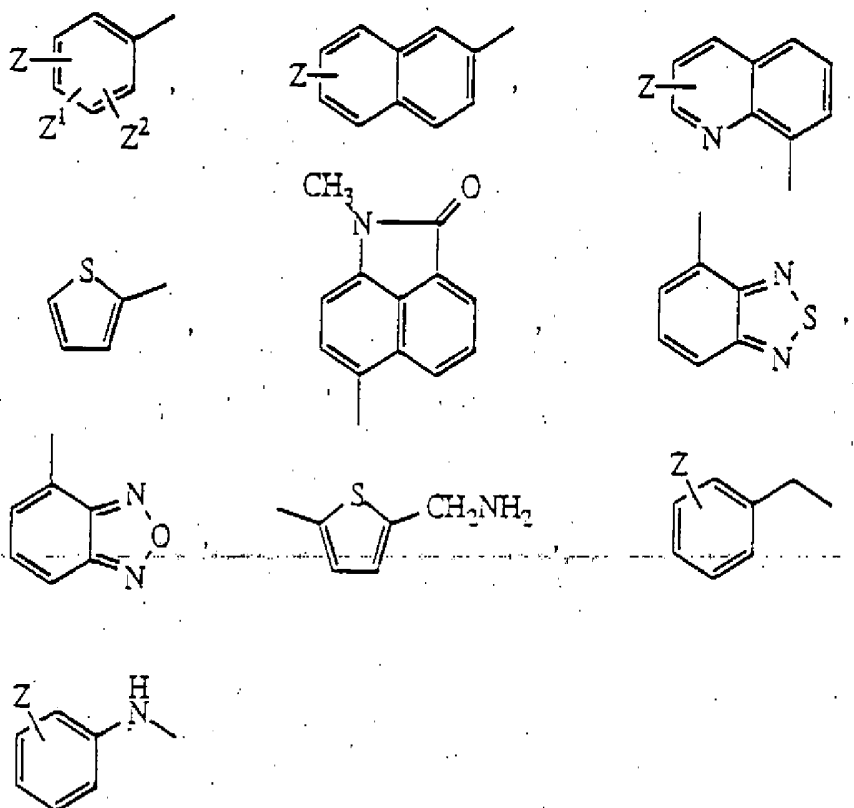
k znamená celé číslo 1 až 4,

m znamená celé číslo 1 až 4,

Y znamená některou ze skupin



$R^2$  znamená některou ze skupin



nebo alkyl s přímým nebo rozvětveným řetězcem o 1 až 8 atomech uhlíku,

$Z$ ,  $Z^1$  a  $Z^2$  se nezávisle volí ze skupiny vodík, alkyl s přímým nebo rozvětveným řetězcem o 1 až 4 atomech uhlíku,  $-CF_3$ ,  $-NO_2$ ,  $-NHCOR^3$ ,  $-OR^4$ ,  $-CN$ - atom chloru, bromu, fluoru nebo jodu,

$R^4$  znamená alkyl s přímým nebo rozvětveným řetězcem o 1 až 4 atomech uhlíku a

$A$  znamená atom kyslíku nebo chemickou vazbu,

jakož i farmaceuticky přijatelné soli těchto sloučenin.

2. Antiarytmické látky obecného vzorce I podle nároku 1, v nichž  $R^1$  znamená 1-imidazolyl nebo 1- nebo 5-tetrazolyl a Y znamená  $SO_2R^2$ .

3. Derivát podle nároku 2, 4-(terc.butyl)-N-/4-  
-/4-(1H-imidazol-1-yl)fenoxy/butyl/benzensulfonamid.

4. Derivát podle nároku 2, 4-methyl-N-/4-/4-(1H-  
imidazol-1-yl)fenoxy/butyl/benzensulfonamid.

5. Derivát podle nároku 2, N-/4-/4-(1H-imidazol-1-  
-yl)fenoxy/butyl/-8-chinolinsulfonamid.

6. Derivát podle nároku 2, N-/4-/4-(1H-imidazol-1-  
-yl)-fenoxy/butyl/-2-thiofensulfonamid.

7. Derivát podle nároku 2, N-/4-/4-(1H-imidazol-1-  
-yl)fenoxy/butyl/-1,2-dihydro-1-methyl-2-oxobenz/cd/indol-  
-6-sulfonamid.

8. Derivát podle nároku 2, 4-nitro-N-/4-/4-(1H-  
-imidazol-1-yl)fenoxy/butyl/benzensulfonamid.

9. Derivát podle nároku 2, 4-methoxy-/4-/4-(1H-  
-imidazol-1-yl)fenoxy/butyl/benzensulfonamid.

10. Derivát podle nároku 2, 4-butoxy-N-/4-/4-(1H-  
-imidazol-1-yl)fenoxy/butyl/benzensulfonamid.

11. Derivát podle nároku 2, 4-brom-N-/5-/4-(1H-  
-imidazol-1-yl)fenoxy/pentyl/benzensulfonamid.

12. Derivát podle nároku 2, N-/4-/4-(1H-imidazol-  
-1-yl)fenoxy/butyl/benzensulfonamid.

13. Derivát podle nároku 2, (E)-4-methyl-N-/4-/4-(1H-imidazol-1-yl)fenoxy/-2-buten-1-yl/benzensulfonamid.

14. Derivát podle nároku 2, 4-brom-N-/4-/4-(1H-tetrazol-1-yl)fenoxy/butyl/benzensulfonamid.

15. Derivát podle nároku 2, 4-methyl-N-/4-/4-(1H-tetrazol-1-yl)fenoxy/butyl/benzensulfonamid.

16. Derivát podle nároku 2, ze skupiny:

4-brom-N-/4-/4-(1H-imidazol-1-yl)fenoxy/butyl/benzensulfonamid,

4-chlor-/4-/4-(1H-imidazol-1-yl)fenoxy/butyl/benzensulfonamid,

N-/4-/4-(1H-imidazol-1-yl)fenoxy/butyl/-2-naftalensulfonamid,

4-jod-N-/4-/4-(1H-imidazol-1-yl)fenoxy/butyl/benzensulfonamid,

N-/4-/4-(1H-imidazol-1-yl)fenoxy/butyl/benzenmethansulfonamid,

2,5-dichlor-N-/4-/4-(1H-imidazol-1-yl)fenoxy/butyl/benzensulfonamid,

4-trifluormethyl-N-/4-/4-(1H-imidazol-1-yl)fenoxy/butyl/-benzensulfonamid,

4-acetamid-N-/4-/4-(1H-imidazol-1-yl)fenoxy/butyl/benzensulfonamid,

N-/4-/4-(1H-imidazol-1-yl)fenoxy/butyl/-1-oktansulfonamid,

2,4,6-trimethyl-N-/4-/4-(1H-imidazol-1-yl)fenoxy/butyl/-benzensulfonamid,

N-/4-/4-(1H-imidazol-1-yl)fenoxy/butyl/-2,1,3-benzothiazol-4-sulfonamid,

4-kyano-N-/4-/4-(1H-imidazol-1-yl)fenoxy/butyl/benzen-sulfonamid,

N-/4-/4-(1H-imidazol-1-yl)fenoxy/butyl/benzensulfonamid,

N-/4-/4-(1H-imidazol-1-yl)fenoxy/butyl/-2,1,3-benzoxadiazol-4-sulfonamid,

5-aminomethyl-N-/4-/4-(1H-imidazol-1-yl)fenoxy/butyl/-2-thiofensulfonamid,

N-/5-/4-(1H-imidazol-1-yl)fenoxy/fenyl/hexansulfonamid,

4-methyl-N-/4-/4-(1H-tetrazol-5-yl)fenoxy/butyl/benzen-sulfonamid,

N-/10-/4-/4-(1H-imidazol-1-yl)fenoxy/decyl/-2-naftalen-sulfonamid a

N-/4-/4-(1H-tetrazol-1-yl)fenoxy/butyl/-2,1,3-benzothiadiazol-4-sulfonamid.

17. Deriváty podle nároku 1, v nichž R má význam, odlišný od 1-imidazolylové nebo 1- nebo 5-tetrazolylové skupiny a Y znamená  $-SO_2R^2$ .

18. Deriváty podle nároku 17, ze skupiny:

4-methyl-N-/4-(4-nitrofenoxy)butyl/benzensulfonamid,

4-methyl-N-/4-(4-aminofenoxy)butyl/benzensulfonamid,

1-/4-/4-(4-brombenzensulfonamid)butoxy/fenyl/ethanon,

4-brom-N-/4-/4-(pyrimidin-4-yl)fenoxy/butyl/benzen-sulfonamid,

4-brom-N-/4-/4-(1H-pyrazol-4-yl)fenoxy/butyl/benzensulfonamid,

4-methyl-N-/4-(4-kyanofenyloxy)butyl/benzensulfonamid,

4-methyl-N-/4-(4-thiokarbamylfenoxy)butyl/benzensulfonamid,

N-dimethylaminomethyliden-4-/((4-methylfenylsulfonamid)-  
butyloxy/thiobenzamid,

4-methyl-N-/4-/4-/((4-chlorfenyl)thiazol-2-yl)/fenoxy/-  
butyl/benzensulfonamid,

4-methyl-N-/4-(4-(fenylfenoxy)butyl/benzensulfonamid,

4-brom-N-/4-/((4-fenylkarbonylfenoxi)butyl/benzensulfonamid,

3-chlor-N-/4-/((4-fenylkarbonylfenoxi)butyl/benzensulfonamid,

4-methyl-N-/4-(4-(acetamidofenylthio)butyl/benzensulfonamid,

4-methyl-N-/4-(4-aminofenylthio)butyl/benzensulfonamid,

4-methyl-N-/4-/((4-methansulfonamidfenyl)thio/butyl/-  
benzensulfonamid;

4-methyl-N-/4-(4-acetamidofenylsulfonyl)butyl/benzen-  
sulfonamid a

4-methyl-N-/4-(pyrrol-1-yl)fenyloxy/butyl/benzensulfonamid.

19. Deriváty podle nároku 1, v nichž Y znamená  
-COR<sup>2</sup> nebo PO(A-fenyl)<sub>2</sub>, kde A znamená atom kyslíku nebo  
chemickou vazbu.

20. Deriváty podle nároku 19, ze skupiny:

4-brom-N-/4-/4-(1H-imidazol-1-yl)fen-oxi/butyl/benzamid,

2-brom-N-/4-/4-(1H-imidazol-1-yl)fenoxi/butyl/benzamid,

N-/4-/4-(1H-imidazol-1-yl)fenoxi/butyl/benzamid,

4-methyl-N-/4-/4-(1H-imidazol-1-yl)fenoxi/butyl/benzamid,

4-methoxy-N-/4-/4-(1H-imidazol-1-yl)fenoxy/butyl/benzamid,

N-/4-/4-(1H-imidazol-1-yl)fenoxy/butyl/-1-naftalen-  
karboxamid,

4-fluor-N-/4-/4-(1H-imidazol-1-yl)fenoxy/butyl/benzamid,

4-jod-N-/4-/4-(1H-imidazol-1-yl)fenoxy/butyl/benzamid,

N-(4-bromfenyl)-N'-/4-/4-(1H-imidazol-1-yl)fenoxy/butyl/-  
močovina,

O,O'-difenyl-N-/4-/4-(1H-imidazol-1-yl)fenyloxy/butyl/-  
fosforamid,

P,P-difenyl-N-/4-/4-(1H-imidazol-1-yl)fenoxy/butyl/-  
fosfinamid,

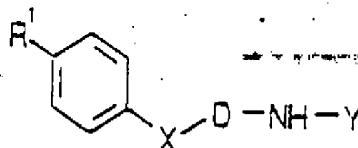
3-brom-N-/4-/4-(1H-imidazol-1-yl)fenoxy/butyl/benzamid,

4-brom-N-/5-/4-(1H-imidazol-1-yl)fenoxy/pentyl/benzamid,

4-brom-N-/3-/4-(1H-imidazol-1-yl)fenoxy/propyl/benzamid,

4-brom-N-/3-/4-((methylsulfonyl)amino)fenoxy/propyl/benzamid.

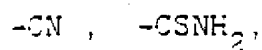
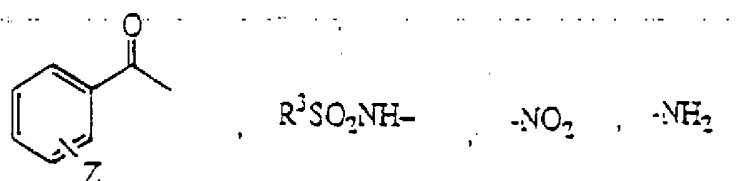
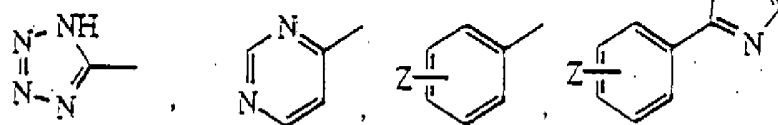
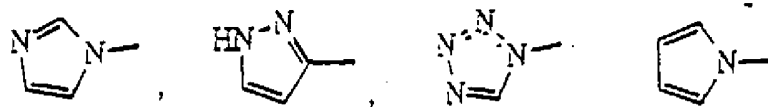
21. Farmaceutický prostředek, v y z n a č u j í -  
c í s e t í m , že obsahuje farmaceutický nosič a účinné  
množství antiarytmické látky obecného vzorce I



(I)

kde

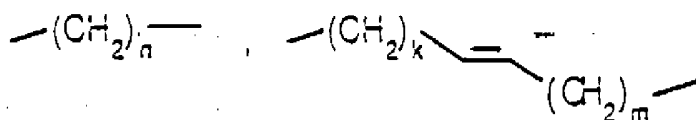
$R^1$  znamená skupinu



$R^3$  znamená alkyl s přímým řetězcem o 1 až 3 atomech uhlíku,

X znamená O, S, SO nebo SO<sub>2</sub>,

D znamená některou ze skupin

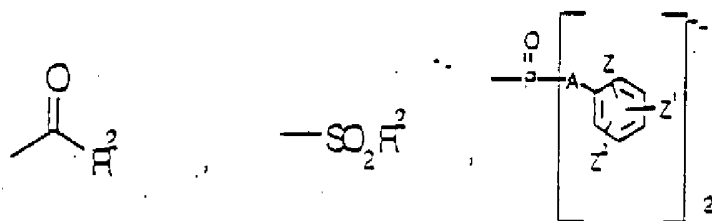


n znamená celé číslo 3 až 10,

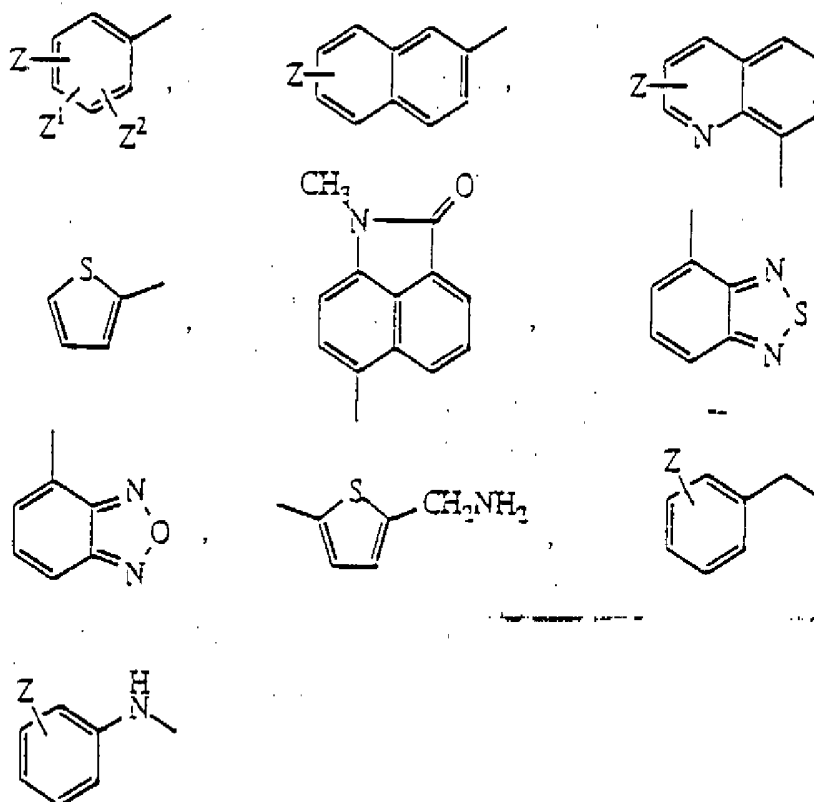
k znamená celé číslo 1 až 4,

m znamená celé číslo 1 až 4,

y znamená některou ze skupin



R<sup>2</sup> znamená některou ze skupin



nebo alkyl s přímým nebo rozvětveným řetězcem o 1 až 8 atomech uhlíku,

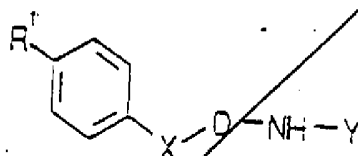
$Z$ ,  $Z^1$  a  $Z^2$  se nezávisle volí ze skupiny vodík, alkyl s  
přímým nebo rozvětveným řetězcem o 1 až 4-atomech  
uhlíku,  $-CF_3$ ,  $-NO_2$ ,  $-NHCOR^3$ ,  $-OR^4$ ,  $-CN$ - atom chloru,  
bromu, fluoru nebo jodu,

$R^4$  znamená alkyl s přímým nebo rozvětveným řetězcem o  
1 až 4 atomech uhlíku a

A znamená atom kyslíku nebo chemickou vazbu,

nebo její farmaceuticky přijatelné soli.

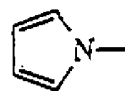
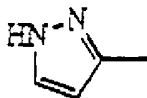
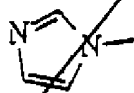
~~(22) způsob léčení srdečních arytmií u savců,  
v y z n a č u j í c í s e t í m , že se savcům s tímto  
onemocněním podává účinné množství antiarytmické látky  
obecného vzorce I~~



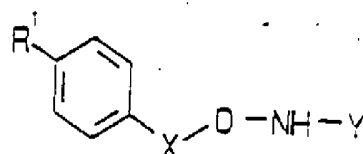
~~(I)~~

kde

$R^1$  znamená skupinu



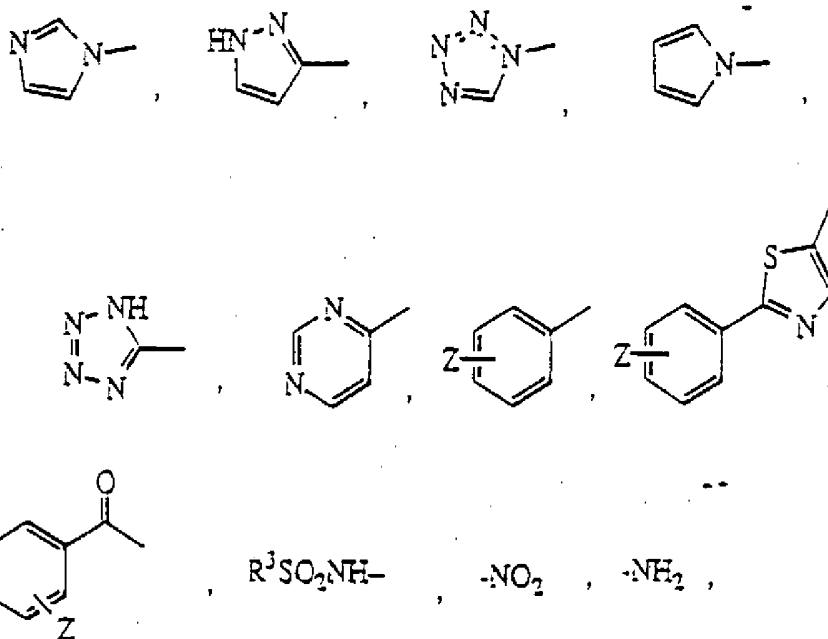
2  
23. Způsob výroby antiarytmických látek obecného vzorce I



(I)

kde

$\text{R}^1$  znamená skupinu

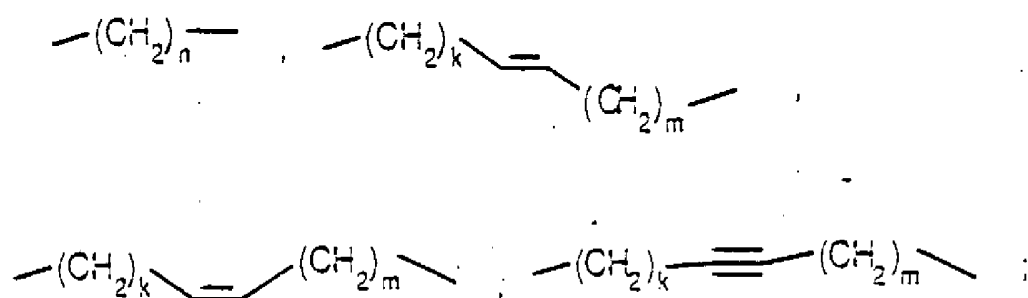


$-\text{CN}$  ,  $-\text{CSNH}_2$  ,

$\text{R}^3$  znamená alkyl s přímým řetězcem o 1 až 3 atomech uhlíku,

X znamená O, S, SO nebo  $\text{SO}_2$ ,

D znamená některou ze skupin

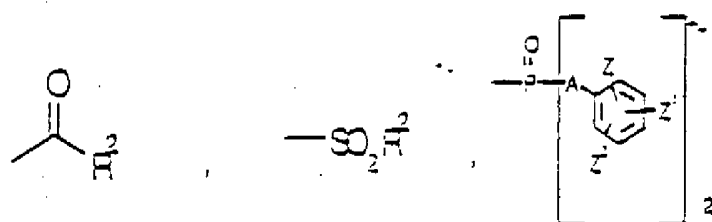


n znamená celé číslo 3 až 10,

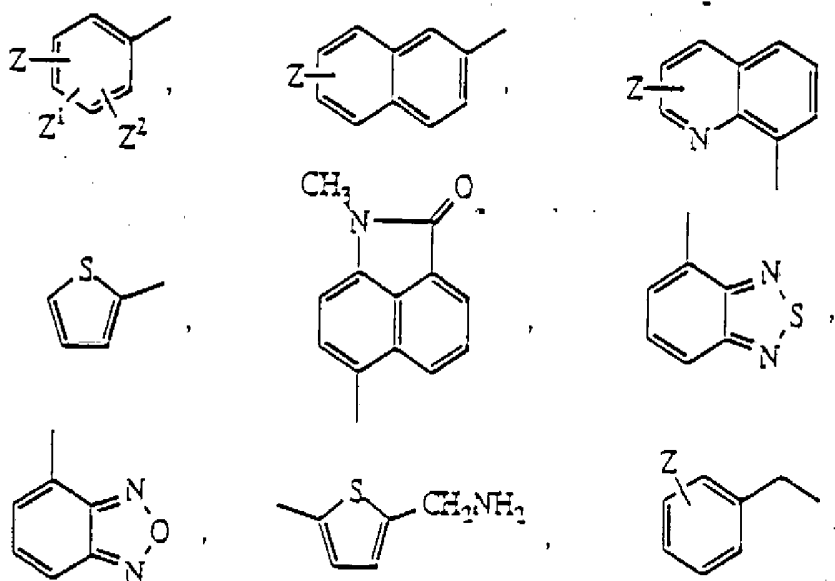
k znamená celé číslo 1 až 4,

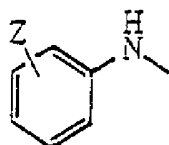
m znamená celé číslo 1 až 4,

Y znamená některou ze skupin



R<sup>2</sup> znamená některou ze skupin





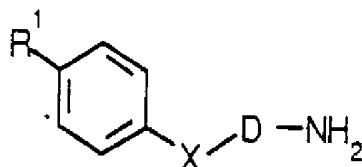
nebo alkyl s přímým nebo rozvětveným řetězcem o 1 až 8 atomech uhlíku,

$Z$ ,  $Z^1$  a  $Z^2$  se nezávisle volí ze skupiny vodík, alkyl s přímým nebo rozvětveným řetězcem o 1 až 4-atomech uhlíku,  $-CF_3$ ,  $-NO_2$ ,  $-NHCOR^3$ ,  $-OR^4$ ,  $-CN$ - atom chloru, bromu, fluoru nebo jodu,

$R^4$  znamená alkyl s přímým nebo rozvětveným řetězcem o 1 až 4 atomech uhlíku a

A znamená atom kyslíku nebo chemickou vazbu,

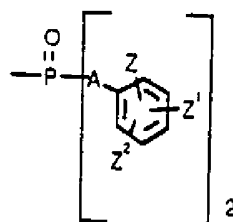
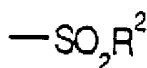
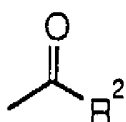
v y z n a č u j í c í s e t í m , že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce



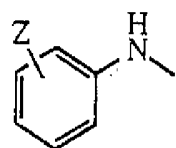
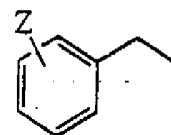
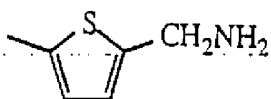
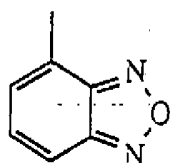
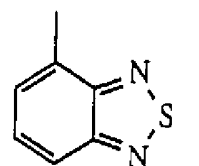
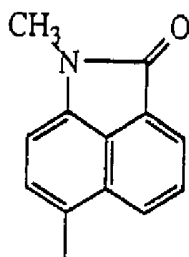
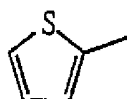
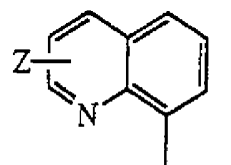
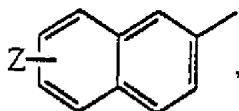
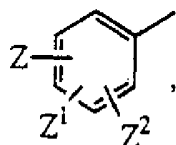
kde  $R^1$  a X a D mají význam, uvedený v nároku 1, se sloučeninou obecného vzorce

YC1

kde Y znamená některou ze skupin



kde  $R^2$  znamená



nebo alkyl s přímým nebo rozvětveným řetězcem o 1 až 8  
atomech uhlíku,

za vzniku sloučenin obecného vzorce I.

Zastupuje:

JUDr. ZDĚNKA KOREJZOVÁ  
ADVOKÁTKA