

# PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 35 odst. 1 zákona č. 84/1972 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

**1981-4046**

(19)  
ČESKOSLOVENSKÁ  
SOCIALISTICKÁ  
REPUBLIKA

ÚŘAD PRO  
VYNÁLEZY  
A OBJEVY

(22) Přihlášeno: **01.06.1981**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **02.06.1980**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1980/8004088**

(33) Země priority: **SE**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **12.10.1990**  
(Věstník č. 10/1990)

(51) Int. Cl.:

**C 07 C 217/18**

(71) Přihlašovatel:

E.I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY, Wilmington, DE, US

(72) Původce:

Carlsson Enar Ingemar, Västra Prölunda, SE

Gustafsson Bill Benjamin Rudolf, Bollebygd, SE

Lundgren Bo Torsten, Frillesas, SE

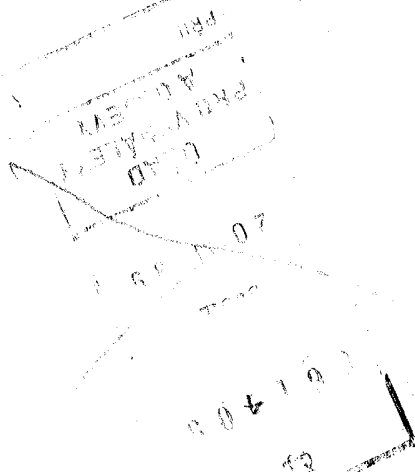
(54) Název přihlášky vynálezu:

**Způsob výroby derivátů alkylesterů kyseliny N-(3-fenoxy-2-hydroxypropyl)-3-aminopropanové**

CS 1981-4046

ADVOKÁTNÍ PORADNA Č. 10  
PRAHA 1, ŽITNA 28

TSK



Int. Cl.<sup>5</sup> C 07 C 217/18

Autor vynálezu CARLSSON ENAR INGEMAR, VÄSTRA PRÖLUNDA,  
GUSTAFSSON BILL BENJAMIN RUDOLF, BOLLEBYGD,  
LUNDGREN BO TORSTEN, FRILLESÅS  
(SE)

Majitel patentu E.I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY,  
WILMINGTON, DELAWARE (US)

~~Název vynálezu~~ Způsob výroby derivátů alkylesterů kyseliny N-(3-fenoxy-2-hydroxypropyl)-3-aminopropanové

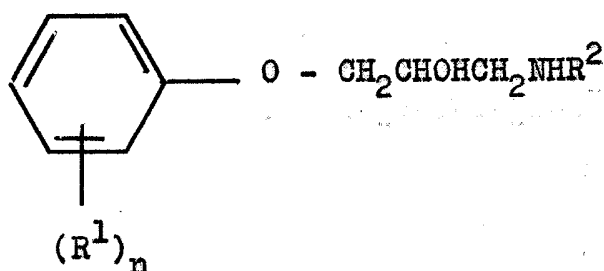
Přihlášeno 01 06 81 PV 4046-81  
Právo přednosti od 02 06 80 (80 04088-4)  
SE

Vynález se týká nových sloučenin s cennými vlastnostmi při léčbě akutního infarktu myokardu a při léčbě pacientů po různých chirurgických zákrocích, provázených bloádou  $\beta$ -receptorové aktivity, způsobu jejich výroby, farmaceutických přípravků obsahujících uvedené sloučeniny a způsobu léčby akutního infarktu myokardu.

Cílem tohoto vynálezu je získat nové sloučeniny s aktivitou blokující  $\beta$ -adrenoreceptory a s tak krátkým biologickým poločasem, že stupeň blokády  $\beta$ -adrenoreceptorů lze snadno kontrolovat pomocí rychlosti parenterálního podávání. Takových sloučenin lze použít ve zranitelné fázi akutního infarktu myokardu za účelem zmenšení velikosti infarktu a rovněž prevence arytmií. Sloučenin lze použít rovněž jako antiarytmik během různých chirurgických zásahů.

Obecně nových sloučenin lze použít při léčbě všech indikací, kdy se používá blokátorů  $\beta$ -receptorů s omezením, že jich lze použít jenom formou intravenózního a lokálního podání.

Sloučeniny obecné struktury



kde

n

$\text{R}^1$

značí celé číslo 1 až 3 a

je kromě jiného kterýkoliv substituent<sup>2/</sup> alkylové, alkenylové, alkinylové, alkoxylové, alkenyloxylové, alkinyloxylové, halogenové, nitro-, kyano-, alkoxyalkylové, alkoxy-alkoxylové, aminoalkylaminové skupiny, případně substituované jednou nebo dvěma alkylovými skupinami, aminokarbonylaminoalkylová skupina, případně

substituovaná jednou nebo dvěma alkylovými skupinami, arylová, aralkylová, aralkoxylová a aroylová skupina a

R<sup>2</sup>

značí přímou nebo <sup>roz</sup>větvenou alkylovou nebo hydroxyalkylovou, cykloalkylovou nebo fenylalkylovou nebo fenoxalkylovou skupinu, substituovanou případně alkylovou, alkoxylovou, hydroxylovou, kyanovou, kyanmethylovou, hydroxymethylovou nebo trifluormethylovou skupinou,

jsou známa, <sup>2</sup> ~~že~~ mají aktivitu blokující  $\beta$ -adrenoreceptory, protože se jich užívá při léčbě anginy pectoris, srdečních arytmií, hypertenze a glaukomu.

Existují dále četné indikace, že léčba blokátory  $\beta$ -adrenoreceptorů v raném stadiu akutního infarktu myokardu může snížit rozsah infarktu (například Waagstein se sp. 1977, v "Acute and long term medical management of myocardial ischaemia", Vydavatelství: A. Hjalmarsson a L.

Wilhemsen, Lindgren Sonet AB, Molndal, str. 346 až 357) a pravděpodobně zabráňuje rovněž arytmiím.

Avšak ačkoliv první pokus použití blokátorů  $\beta$ -adrenoreceptorů se datuje již před 15 roky, léčba byla provázena některými pochybnostmi v důsledku varovných zpráv o vedlejších účincích (viz P. J. Snow: Effectes of propranolol in myocardial infarction, Lancet 2: 351 až 353, 1965) a je zřejmé, že léčba blokátory  $\beta$ -adrenoreceptorů může být nebezpečná u pacientů s nízkým srdečním objemem, u těžkých srdečních selhání a poruch vodivosti. Dnes jsou při výběru pacientů pro léčbu blokátory  $\beta$ -adrenoreceptorů během akutní fáze infarktu myokardu sledována velice přísná kritéria. A dokonce i potom někteří pacienti s infarktem myokardu nesnášejí blokátory  $\beta$ -receptorů.

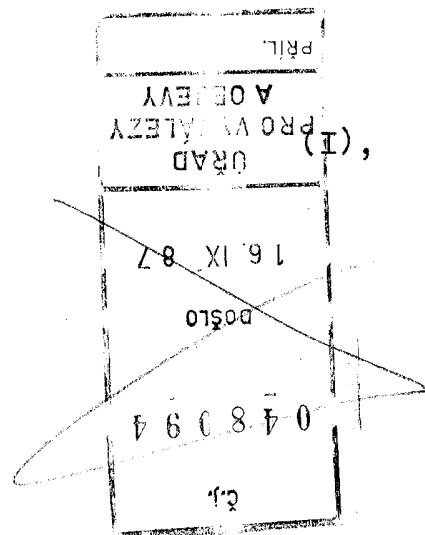
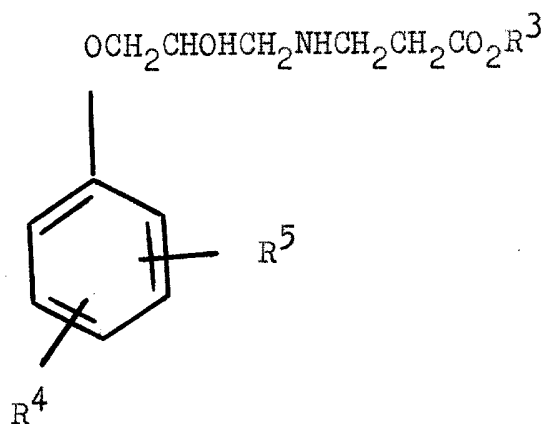
V souvislosti s tím by velkou výhodou představovaly krátkodobě působící blokátory  $\beta$ -receptorů, které by mohly být podávány formou kontinuální intravenózní infuze.

Stupeň  $\beta$ -blokady by potom mohl být snadno kontrolován změnami v rychlosti infuze. Dále, jestliže  $\beta$ -blokada není pacientem snášena, infuze by mohla být přerušena a účinek potom během několika minut by zmizel v důsledku krátkého poločasu léčiva.

Krátkodobě působící blokátory  $\beta$ -adrenoreceptorů by byly velice výhodné v anesteziologii a v jednotkách intenzivní péče. Arytmie jsou například obvyklé při intubaci a laryngoskopii. Je známo, že tyto arytmie lze léčit blokátory  $\beta$ -adrenoreceptorů. Nyní dostupné blokátory  $\beta$ -adrenoreceptorů však působí dlouhodobě, blokáda trvá déle, než je zapotřebí.

<sup>S</sup>  
~~p~~Para-substituované 3-fenoxy-  
-1-alkoxykarbonyl-alkylamino-2-propano<sup>ly</sup>~~ly~~ podle vynálezu představují všechny krátkodobě působící selektivní  $\beta_1$ -blokátory, kterých lze použít ve výše uvedených indikacích. Tyto sloučeniny by měly být podávány formou intravenózní infuze rychlostí 0,1 až 10  $\mu\text{mol/kg}$  tělesné hmotnosti za minutu.

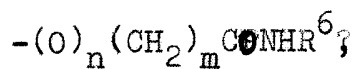
Bylo nalezeno, že sloučeniny obecného vzor-  
ce I



ve kterém

$\text{R}^3$  znamená alkylovou skupinu až se 7 atomy  
uhlíku,

$\text{R}^4$  a  $\text{R}^5$  značí jednotlivě atom vodíku, alkylovou sku-  
pinu až se 4 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu  
až se 4 atomy uhlíku, alkoxy skupinu až se  
4 atomy uhlíku, kyanoskupinu, skupinu vzorce

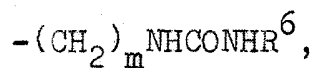


ve kterém

$R^6$  znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu až se 7 atomy uhlíku,

$m$  představuje číslo 1, 2 nebo 3,  
 $n$  představuje číslo 0 nebo 1,

nebo skupinu vzorce



ve kterém

$R^6$  a  $m$  mají výše uvedené významy,

příčemž <sup>alespoň</sup> jeden ze symbolů  $R^4$  a  $R^5$  má jiný význam, než je atom vodíku,

jakož i jejich terapeuticky přijatelné soli, představují významné krátkodobě působící  $\beta_1$ -selektivní blokátory adrenoreceptorů.

Předmětem tohoto vynálezu je způsob výroby těchto sloučenin obecného vzorce I.

Alkylová skupina  $R^3$  má až 7 atomů uhlíku, s výhodou až 5 atomů uhlíku, ~~kte~~<sup>to</sup> ~~alkylová skupina~~<sup>λ</sup> může být přímá nebo <sup>roz</sup>větvená. Alkylovou skupinou  $R^3$  může být tedy methylová, ethylová, n-propylová, isopropylová, n-butylová, isobutylová nebo n-pentylová skupina.

Alkylové skupiny  $R^4$  a  $R^5$  jsou nižší alkylové skupiny až se 4 atomy uhlíku. Alkylové skupiny  $R^4$  a  $R^5$  jsou například methylové, ethylové, n-propylové, isopropylové nebo terc.butylové skupiny.

Alkenylové skupiny  $R^4$  a  $R^5$  jsou nižší alkenylové skupiny až se 4 atomy uhlíku. Alkenylové skupiny  $R^4$  a  $R^5$  jsou například allylová skupina.

Alkoxylové skupiny  $R^4$  a  $R^5$  jsou nižší alkoxylové skupiny až se 4 atomy uhlíku. Alkoxylové skupiny  $R^4$  a  $R^5$  jsou například methoxylová, ethoxylová nebo isopropoxylová skupina.

Alkylová skupina  $R^6$  odpovídá alkylové skupině  $R^3$ .

Specifickými sloučeninami podle vynálezu jsou:

1. Ethylester kyseliny N-[3-(2-kyanofenoxy)-2-hydroxypropyl]-3-aminopropanové,
2. Ethylester kyseliny N-[3-(2-N'-methylkarbamoyl-methoxyfenoxy)-2-hydroxypropyl]-3-aminopropanové,
3. Ethylester kyseliny N-[3-(3-kyanofenoxy)-2-hydroxypropyl]-3-aminopropanové,
4. Ethylester kyseliny N-[3-/4-(2-N'-isopropylureido)ethylfenoxy/hydroxypropyl]-3-aminopropanové,
5. Ethylester kyseliny N-[3-(3-methylfenoxy)-2-hydroxypropyl]-3-aminopropanové,
6. Ethylester kyseliny N-[3-(2-allyl-4-karbamoyl-methylfenoxy)-2-hydroxypropyl]-2-aminopropanové,
7. Ethylester kyseliny N-[3-(2-kyano-4-methoxyfenoxy)-2-hydroxypropyl]-3-aminopropanové,

8. Ethylester kyseliny N-[3-(3-methoxyfenoxy)-2-hydroxypropyl]-3-aminopropanové,
9. Ethylester kyseliny N-[3-(2,3-dimethylfenoxy)-2-hydroxypropyl]-3-aminopropanové,
10. Propylester kyseliny N-[3-(2-kyanofenoxy)-2-hydroxypropyl]-3-aminopropanové,
11. Pentylester kyseliny N-[3-(2-kyanofenoxy)-2-hydroxypropyl]-3-aminopropanové.

Těchto nových sloučenin lze používat při léčbě akutních infarktů myokardů a arytmií. Lze jich použít rovněž jako meziproduktů při přípravě jiných cenných farmaceutických sloučenin.

Při přípravě terapeuticky přijatelných solí těchto sloučenin lze používat kyselin vytvářejících soli. Jsou to kyseliny halogenvodíkové, kyselina sírová, kyselina fosforečná, kyselina dusičná, kyselina chloristá, alifatické,

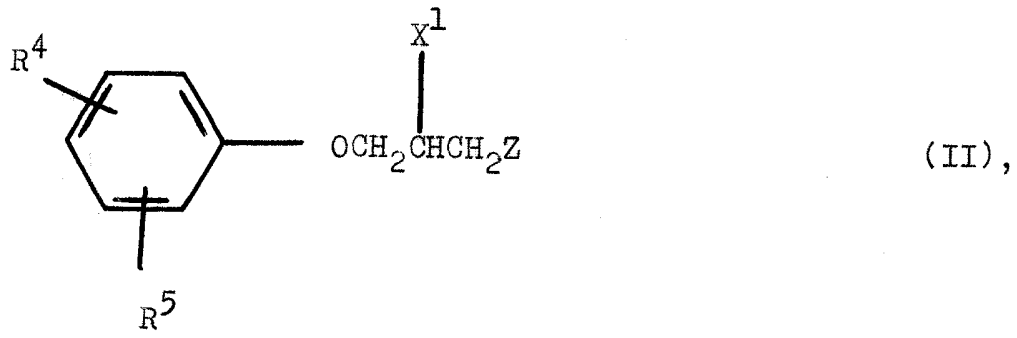
alicyklické, aromatické nebo heterocyklické karboxylové nebo sulfonové kyseliny, například kyselina mravenčí, octová, propionová, jantarová, glykolová, mléčná, jablečná, vinná, citronová, askorbová, maleinová, hydroxymaleinová nebo pyrohroznová ~~kyselina~~, fenylacetová, benzoová, p-aminobenzoová, anthranilová, p-hydroxybenzoová, salicylová nebo p-aminosalicylová kyselina, embonová, methansulfonová, ethansulfonová, hydroxyethansulfonová, ethyl<sup>y</sup>thensulfonová, halogenbenzensulfonová, toluensulfonová, naftylsulfonová nebo sulfanilová, ~~kyselina~~, methionin, tryptofan, lyzin nebo arginin.

Látky jsou určeny k parenterální aplikaci pro akutní a chráněnou léčbu výše uvedených kardiovaskulárních chorob.

Byly zkoušeny biologické účinnosti nových sloučenin a různé zkoušky, které byly provedeny budou uvedeny a vysvětleny ~~přílohou~~ dále.

Nové sloučeniny se získávají známými způsoby. <sup>Způsobem podle vynálezu se</sup> Tak například sloučenina obecného vzorce II

48099



ve kterém

$R^4$  a  $R^5$  mají výše uvedené významy a

$X^1$  popřípadě chráněnou znamená hydroxyskupinu a

$Z$  představuje atom chloru, atom bromu nebo atom jodu nebo hydroxyskupinu esterifikovanou silnou anorganickou nebo organickou kyselinou nebo

$X^1$  a  $Z$  tvoří dohromady epoxyskupinu,

~~se~~ uvádí do reakce s aminem obecného vzorce III



ve kterém

$R^3$  má význam uvedený výše a  
aminoskupina je popřípadě chráněna,

a z připravené sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém  $R^3$ ,  $R^4$  a  $R^5$  mají stejný význam, jako je uveden výše, a kterážto sloučenina má odštěpitelný zbytek na dusíkovém atomu aminoskupiny a/nebo má zbytek odštěpitelný z aminoskupiny nebo hydroxyskupiny se popřípadě chránicí skupina nebo skupiny odštěpí solvolýzou, redukcí, pyrolýzou nebo fermentací, a popřípadě získané směsi izomerů se dělí na čisté izomery a/nebo získané racemáty se dělí na optické antipody a/nebo získané volné báze se převádějí v terapeuticky přijatelnou sůl nebo získané soli se převádějí na volné báze.

Hydroxyskupina esterifikovaná silnou anorganickou nebo organickou kyselinou je zejména hydroxyskupina esterifikovaná kyselinou halogenovodíkovou, jako kyselinou chlorovodíkovou, kyselinou bromovodíkovou nebo kyselinou jodovodíkovou, dále kyselinou sírovou nebo silnou organickou kyselinou sulfonovou, například kyselinou benzensulfonovou, kyselinou 4-brombenzensulfonovou nebo kyselinou 4-toluen-sulfonovou, Z je s výhodou atom chloru, atom bromu nebo atom jodu.

48094

Reakce se provádí obvyklým způsobem za použití reaktivního esteru jako výchozí látky. ~~a v tom~~  
~~případě se příprava s výhodou~~ <sup>s</sup> ~~provádí~~ <sup>se pracuje</sup> (v přítomnosti  
bázického kondenzačního činidla a/nebo nadbytku aminu.  
Vhodnými bázickými kondenzačními činidly jsou například  
hydroxidy alkalických kovů, jako je hydroxid sodný nebo  
hydroxid draselný, uhličitany alkalických kovů, například  
uhličitán draselný, a alkohotáty alkalických kovů, jako je například  
methyllát sodný, ethyllát draselný a terc.-butyllát draselný.

Reakce se provádí s výhodou v alkoholu s 1 až 4 atomy uhlíku varem reakčních složek v uvedeném rozpouštědle po dostatečnou dobu, aby vznikla sloučenina obecného vzorce I, obvykle po dobu 1 až 12 hodin. Reakci lze však provádět v přítomnosti nadbytečného množství samotného aminu. Reakce probíhá i v autoklávu.

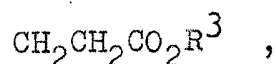
Ze sloučeniny obecného vzorce I uvedeného svrchu, připravené výše popsáním způsobem, ve kterém aminoskupina a/nebo hydroxyskupina jsou chráněny odštěpitelným zbytkem, lze tento zbytek odštěpit.

K odštěpitelným zbytkům patří zejména takové, které jsou odštěpitelné solvolýzou, redukcí, pyrolýzou nebo fermentací.

Při tomto odštěpování zbytku <sup>aminosubstituent</sup> ~~aminosubstituentu~~  
~~aminoskupiny~~

48094

vzorce



kde

$\text{R}^3$  má výše uvedený význam,

lze vytvořit z jiného substituentu ~~z~~ obsahujícího jednu nebo více funkčních skupin takto reagujících za těchto podmínek. Takové funkční skupiny jsou představovány nenasycenou vazbou mezi atomy uhlíku. Při tomto odštěpování lze vytvořit současně  $\text{R}^4$  a/nebo  $\text{R}^5$ .

Zbytky odštěpitelné solvolýzou jsou s výhodou zbytky odštěpitelné hydrolýzou nebo amonolýzou.

Zbytky odštěpitelné hydrolýzou jsou například acylový zbytek, který, je-li přítomen, může být rovněž funkčně obměněnou karboxyskupinou, jako je například oxykarbonylový zbytek, jako alkoxykarbonylový zbytek nebo ethoxykarbonylový zbytek, aralkoxykarbonylový zbytek, například fenyl-(nižší alkoxy)karbonylový zbytek, například karbobenzyloxylový zbytek, halogenkarbonylový zbytek,

26038

například chloruhlíkatý zbytek a karbamoylové skupiny, dále, arylsulfonylový zbytek, například toluensulfonylový nebo brombenzensulfonylový zbytek, případně halogenovaný, například fluorovaný nižší alkanoylový zbytek, například formylový, acetylový, ~~nebo~~ trifluoracetylový, ~~zbytek~~ nebo benzylový zbytek nebo kyanové skupiny nebo silylové skupiny, například trimethylsilylová skupina.

Z výše uvedených zbytků přítomných na hydroxylové skupině, kteréžto zbytky jsou odštěpitelné hydrolyticky, se užívá s výhodou oxykarbonylových zbytků a nižších alkanoylových zbytků nebo benzoylových zbytků.

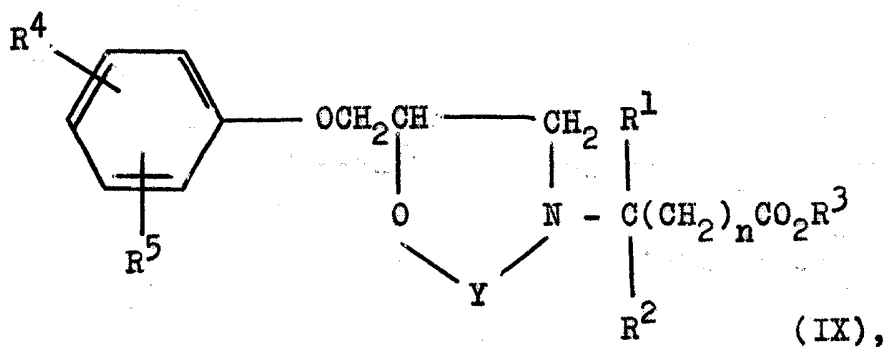
Kromě výše uvedených zbytků se užívají i zbytky s dvojnou vazbou, které jsou odštěpitelné z aminoskupiny hydrolýzou, například alkylidenový nebo benzylidenový zbytek nebo fosforylidenová skupina, například trifenylfosforylidenová skupina, čímž dusíkový atom potom získává kladný náboj.

Zbytky odštěpitelné z aminoskupiny hydrolýzou jsou dále představovány dvoj-

mocnými zbytky typu substituovaných methylenových derivátů. Jako substituentů na methylenových zbytcích lze používat kterékoliv organické zbytky, přičemž při hydrolýze nezáleží na tom, jaká sloučenina je substituentem na methylenovém zbytku. Jako methylenových substituentů lze užívat například alifatických nebo aromatických zbytků, například výše uvedených alkylových zbytků, arylových zbytků, například fenylových nebo pyridylových zbytků. Hydrolýza se provádí obvyklým způsobem, vhodně v bázičném nebo s výhodou v kyselém prostředí.

Sloučeninami štěpitelnými

hydrolyticky jsou rovněž sloučeniny obecného vzorce  
IX



~~klad hydroxidů alkalických kovů, jako hydroxidů  
sedného.~~

Oxykarbonylové zbytky, arylsulfonylové zbytky a kyanoskupiny mohou být štěpeny vhodně pomocí kyselých činidel, například pomocí kyseliny halogenvodíkové, vhodně kyseliny bromovodíkové. Odštěpování lze s výhodou provádět za použití zředěné kyseliny bromovodíkové, případně ve směsi s kyselinou octovou. Kyanové skupiny se odštěpují s výhodou pomocí kyseliny bromovodíkové za vyšší teploty, například v prostředí vroucí kyseliny bromovodíkové pomocí "bromkyanové metody" (v. Braun). Dále, například terc.butyloxykarbonylový zbytek lze odštěpit za bezvodých podmínek působením vhodné kyseliny, například kyseliny trifluoroctové. Pro hydrolýzu sloučenin obecného vzorce IX se používá s výhodou kyselých činidel. Zbytky odštěpitelné amonolýzou jsou zejména halogenkarbonylové zbytky, <sup>jako</sup> a chlorokarbonylové zbytky. Amonolýzu lze provádět obvyklým způsobem, například pomocí aminu obsahujícího alespoň jeden atom vodíku vázaný s atomem dusíku, například mono- nebo nižšího alkylaminu, například methylaminu nebo dimethylaminu nebo zejména amoniaku, s výhodou za

zvýšené teploty. Kromě amoniaku lze používat čidlo, které uvolňuje amoniak, například hexamethylen-tetramin.

Zbytky odštěpitelné pomocí redukce jsou například  $\alpha$ -aralkylový zbytek, například benzylový zbytek nebo  $\alpha$ -aralkoxykarbonylový zbytek, například benzyloxykarbonylový zbytek, který může být štěpen obvyklým způsobem pomocí hydrogenolýzy, zejména katalyticky aktivovaným vodíkem, například vodíkem v přítomnosti hydrogenačního katalyzátoru, například Raneyova niklu. Další zbytky štěpitelné pomocí hydrogenolýzy jsou 2-halogenalkoxykarbonylové zbytky, například 2,2,2-trichlor-ethoxykarbonylové zbytky nebo 2-jodethoxy- nebo 2,2,2-tribromethoxykarbonylové zbytky, které lze odštěpit obvyklým způsobem, vhodně pomocí redukce kovem (takzvaným vodíkem ve stavu zrodu). Vodík ve stavu zrodu lze získat působením kovu nebo kovových slitin, například amalgamu, na sloučeniny, které poskytují vodík, například karboxylové kyseliny, alkoholy nebo voda, kdy lze použít zejména zinku nebo zinkových slitin spolu s kyselinou octovou. Hydrogenolýzu 2-halogenalkoxykarbonylových zbytků lze dále provádět za použití chromu nebo

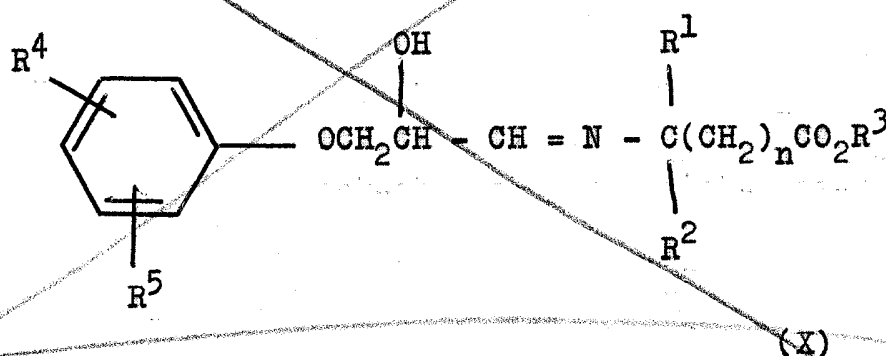
sloučenin chromnatých, například chloridu chromnatého nebo octanu chromnatého.

Zbytkem odštěpitelným redukcí může být rovněž arylsulfonylová skupina, například toluensulfonylová skupina, které lze odštěpit obvyklým způsobem redukcí za použití vodíku ve stavu, zrodu, například pomocí alkalického kovu, například lithia nebo sodíku v kapalném amoniaku a lze je odštěpit vhodně z atomu dusíku. Při provádění redukce je třeba dbát na skutečnost, aby nebyly ovlivněny ostatní redukovatelné skupiny.

Zbytky odštěpitelné pomocí pyrolýzy, zejména zbytky odštěpitelné z atomu dusíku, jsou ve vyskytujících se případech substituované, účelně nesubstituované karbamoylové skupiny. Vhodnými substituenty jsou například nižší alkylové nebo aryl(nižší alkylové) skupiny, například methylové nebo benzylové nebo aryllové skupiny, například fenylové. Pyrolýza se provádí obvyklým způsobem, přičemž je třeba dbát na další termicky citlivé skupiny.

Zbytky odštěpitelnými fermentačně, zejména zbytky odštěpitelné z dusíkového atomu, jsou ve vyskytujících se případech substituované, avšak účelně nesubstituované karbamoylové skupiny. Vhodnými substituenty jsou například nižší alkylové nebo aryl(nižší alkylové) skupiny, například methylové nebo benzylové nebo arylové, jako fenylové skupiny. Fermentace se provádí obvyklým způsobem, například pomocí enzymu ureázy nebo extraktu ze sojových bobů při teplotě asi 20 °C nebo za mírně zvýšené teploty.

~~Dále, Schiffovy báze obecného vzorce X nebo XI~~



~~odstraněny pomocí katalytické hydrogenace. Takovými substituenty jsou atom fluoru, bromu, chloru a jodu. Odštěpení lze uskutečnit rovněž v souvislosti s dříve uvedenými způsoby.~~

V závislosti na podmínkách způsobu a výchozím materiálu konečný produkt se získává buď ve volné formě nebo ve formě své adiční soli s kyselinami, která patří do rozsahu vynálezu. Tak například báze, neutrální nebo směsné soli lze získat i jako hemiaminy, sesqui- nebo polyhydráty. Adiční soli nových sloučenin s kyselinami mohou být známým způsobem přeměněny ve volné sloučeniny například za použití báze, jako alkálií nebo iontoměníčů. Na druhé straně volné získané báze tvoří soli s organickými nebo anorganickými kyselinami. Při přípravě adičních solí s kyselinami se užívá s výhodou takových kyselin, které tvoří vhodné terapeuticky přijatelné soli. Takovými kyselinami jsou například halogenvodíkové kyseliny, kyselina sírová, kyselina fosforečná, kyselina dusičná, kyselina chloristá, alifatické, aromatické nebo heterocyklické karboxylové nebo sulfonové kyseliny, jako kyselina mravenčí, octová, propionová, jantarová, glykolová,

mléčná, jablečná, vinná, citronová, askorbová, maleinová, hydroxymaleinová nebo pyromaleinová, fenylactová, benzoová, p-aminobenzoová, anthranilová, p-hydroxybenzoová, salicylová nebo p-aminosalicylová, embonová, methansulfonová, ethansulfonová, hydroxyethansulfonová, ethylensulfonová, halogenbenzensulfonová, toluensulfonová, naftylsulfonová kyselina nebo sulfanilová kyselina, methionin, tryptofan, lyzin nebo arginin.

Tyto a jiné soli nových sloučenin, například pikráty, mohou sloužit k přečištění sloučenin nebo k získání volných bází, když se volné báze převedou v soli, ty se separují a potom se báze znovu uvolní ze solí. Vzhledem k blízkému vztahu mezi novými sloučeninami ve volné formě a ve formě jejich solí je třeba rozumět z výše a níže uvedeného, že je-li to možné, příslušné soli jsou zahrnuty ve volné sloučenině.

~~Vynález se týká rovněž kteréhokoliv provedení způsobu, při němž se vychází z kterékoliv sloučeniny získané jako meziprodukt v kterémkoliv stupni způsobu a provádí se chybějící stupeň způsobu, nebo způsob se v kterémkoliv stupni~~

Nové sloučeniny mohou být v závislosti na volbě výchozích materiálů a způsobu přípravy přítomny jako optické antipody nebo racemát, nebo když obsahují alespoň dva asymetrické uhlíkové atomy, jako směs izomerů (směs racemátů).

Směs izomerů (směs racemátů), která se získá, může být v důsledku fyzikálně chemických rozdělení rozdělena na složky obou stereoisomerních (diastereomerních) čistých racemátů pomocí chromatografie a/nebo frakční krystalizací.

Získané racemáty lze separovat známými způsoby, například pomocí překrystalování z opticky aktivního rozpouštědla, pomocí mikroorganismů nebo reakcí s opticky aktivními kyselinami tvořícími soli sloučeniny a separací takto získaných solí, například pomocí jejich rozdílné rozpustnosti v diastereomery, ze kterých lze uvolnit antipody působením vhodných činidel. Vhodně použitelnými opticky aktivními kyselinami jsou například L- a D-formy kyseliny vinné, di-*o*-tolylvinné, jablečné, mandlové, kafrsulfonové nebo kyseliny chinové. S výhodou se izoluje aktivnější z obou

antipodů. Oba enantiomery lze získat asymetrickou redukcí příslušné keto-sloučeniny.

Výchozí materiály jsou většinou známe a mohou být, pokud jsou nové, získány známým způsobem.

Při klinickém použití se sloučeniny vyrobitelné způsobem podle tohoto vynálezu podávají obvykle injekčně ve formě farmaceutického přípravku, který obsahuje aktivní složku buď jako volnou bázi nebo jako farmaceuticky přijatelné ~~netoxické~~ adiční soli s kyselinami, jako je hydrochlorid, laktát, acetát, sulfamát nebo podobně, v kombinaci s farmaceutickým nosičem.

Zmínky o nových sloučeninách podle vynálezu se vztahují buď k volné aminové bázi nebo adičním solím volné báze s kyselinami, i když nové sloučeniny jsou popsány obecně nebo specificky, s výjimkou, kdy kontext, v němž se takových výrazů používá, například v příkladech, by neodpovídal takovému širokému významu. Nosičem může být tekuté zředovací nebo tobolka. Množství aktivní sloučeniny se obvykle pohybuje mezi 0,1 a 99 hmotnostními % přípravku, výhodně mezi 0,5 a 20 hmotnostními % v přípravku pro injekci.

Roztoky pro parenterální aplikaci injekční formou lze připravit jako vodný roztok rozpustné farmaceuticky přijatelné aktivní sloučeniny, s výhodou v koncentraci asi od 0,5 do 20 hmotnostních %. Tyto roztoky mohou obsahovat rovněž stabilizátory a/nebo pufrы a mohou být vhodně dostupné v ampulích s různými dávkovacími jednotkami.

Rychlost zavádění aktivní látky se mění a je závislá na podávání, ale obecně se podává 1 až 100 mg/min aktivní sloučeniny při intravenózním podání člověku o průměrné hmotnosti.

V následujícím textu jsou ilustrovány principy a použitelnost vynálezu, avšak bez jeho omezení. Teplota je udávána ve stupních Celsia.

P ř í k l a d 1

Příprava ethylesteru kyseliny N-[3-(2-kyanofenoxy)-  
-2-hydroxypropyl]-3-aminopropanové ~~(způsob a)~~

15,36 g hydrochloridu ethylesteru kyseliny 3-aminopropanové a 6,2 g hydroxidu sodného bylo mícháno ve 150 ml absolutního ethanolu do neutrální reakce, po dobu asi 1 hodiny. Za varu bylo přidáno 8,7 g 2-(2,3-epoxypropoxy)benzonitrilu ve 125 ml absolutního ethanolu. Směs byla zahřívána k varu pod zpětným chladičem po dobu 8 hodin a odpařena. Odparek byl rozpuštěn v etheru, promyt dvakrát vodou a extrahován 25 ml 2 N kyseliny chlorovodíkové. Vodná fáze byla extrahována methylenchloridem. Methylenchloridová fáze byla sušena ~~na~~ síranem sodným a odpařena k suchu. Vykřystaloval hydrochlorid ethylesteru kyseliny N-[3-(2-kyanofenoxy)-2-hydroxypropoxy]-3-aminopropanové. ~~¶~~

Výtěžek 5,75 g.

Teplota tání 120 °C (HCl).

Struktura byla určena pomocí NMR-spekter a ekvivalentu hmotnosti.

P ř í k l a d 2

Příprava ethylesteru kyseliny N-[3-N'methylkarbamoylmethoxyfenoxý)-2-hydroxypropyl]-2-aminopropanové

Tato sloučenina byla připravena podle příkladu 1 za použití 14,1 g hydrochloridu ethylesteru kyseliny 3-aminopropanové, 3,68 g hydroxidu sodného a 12 g 2-(2,3-epoxypropoxy)-fenoxý-N-methylacetamidu v isopropylalkoholu jako rozpouštědla. Surový olej byl rozpuštěn v methylenchloridu, promyt třikrát vodou, sušen ~~pad~~ síranem sodným a odpařen. Odparek byl rozpuštěn ve 200 ml ethylacetátu a bylo přidáno 200 ml vody. Hodnota pH byla nastavena na 5,0 2 N kyselinou chlorovodíkovou. Vodná fáze byla oddělena a nastavena na hodnotu pH 9,0 2 N kyselinou chlorovodíkovou a extrahována ethylacetátem, sušena ~~pad~~ síranem sodným, zfiltrována a odpařena. Olejovitý odparek krystaloval po přidání směsi diisopropylether/ether v poměru 4:1. Krystaly byly promyty etherem.

Výtěžek 1,3 g.

Teplota tání 80 °C (báze).

Struktura byla určena pomocí NMR-spekter a ekvivalentu hmotnosti.

### P ř í k l a d 3

Příprava ethylesteru kyseliny N-[3-(3-kyanofenoxy)-2-hydroxypropyl]-3-aminopropanové

Tato sloučenina byla připravována podle příkladu 1 za použití 15,36 g hydrochloridu ethylesteru kyseliny 3-aminopropanové, 8,7 g 3-(2,3-epoxypropoxy)benzonitrilu a 4,0 g hydroxidu sodného. Surový olej byl rozpuštěn ve 200 ml ethylacetátu, promyt dvakrát vodou a extrahován 2 N kyselinou chlorovodíkovou. Hodnota pH vodné fáze byla nastavena na hodnotu 9,5 a roztok byl extrahován ethylacetátem. Ethylacetátová fáze byla sušena síranem hořečnatým, zfiltrována a odpařena. Ethylester kyseliny N-[3-(3-kyanofenoxy)-2-hydroxypropyl]-3-aminopropanové vykryštoval.

Výtěžek 2,0 g.

Teplota tání 95 °C (báze).

Struktura byla určena pomocí NMR-spekter.

P ř í k l a d 4

Příprava ethylesteru kyseliny N-[3-/4-(2-N'-iso-propylureido)ethylfenoxy/-2-hydroxypropyl]-3-aminopropanové

Tato sloučenina byla připravena podle příkladu 1 za použití 14,0<sup>g</sup>/hydrochloridu ethylesteru kyseliny 3-aminopropanové, 11,2 g N-[2-/4-(2,3-epoxypropoxy)fenyl/-ethyl]-N'-isopropylmočoviny a 3,2 g hydroxidu sodného. Surové krystaly byly promyty vodou a rozpuštěny ve směsi 500 ml vody a 25 ml 2 N kyseliny chlorovodíkové. (Nerazpuštěné krystaly byly odfiltrovány). Báze ethylesteru kyseliny N-[3-/4-(2-N'-isopropylureido)ethylfenoxy/-2-hydroxypropyl]-3-aminopropanové byla krystalována zpracováním vodné fáze s 25 ml 2 N hydroxidu sodného. Hydrochlorid ethylesteru kyseliny N-[3-/4-(2-N'-isopropylureido)ethylfenoxy]-2-hydroxypropyl]-3-aminopropanové byl připraven

rozpuštěním v acetonu a přidáním ekvivalentního množství kyseliny chlorovodíkové.

Výtěžek 2,8 g.

Teplota tání 185 °C (HCl).

Struktura byla určena pomocí NMR-spekter.

#### P ř í k l a d 5

Příprava ethylesteru kyseliny N-[3-(2-methylfenoxy)-2-hydroxypropyl]-3-aminopropanové

Tato sloučenina byla připravena podle příkladu 1 za použití 15,36 g hydrochloridu ethylesteru kyseliny 3-aminopropanové, 8,2 g 1,2-epoxy-3-o-tolyloxypropanu a 4,0 g hydroxidu sodného. Surový produkt byl zpracován s 200 ml vody a hodnota pH byla nastavena na 3,0 přidáním 2 N kyseliny chlorovodíkové. Roztok byl dekantován a promyt ethylacetátem. Vodná fáze byla zpracována s hydrogenuhličitanem sodným a produkt byl extrahován ethylacetátem. Ethylacetátová fáze byla su-

šena síranem hořečnatým, zfiltrována a odpařena.

Produkt byl překrystalován z diisopropyletheru.

Výtěžek 3,0 g.

Teplota tání 57 °C (báze).

Struktura byla určena pomocí NMR-spekter.

#### P ř í k l a d 6

Příprava ethylesteru kyseliny N-[3-(2-allyl-4-karbamoylmethylfenoxi)-2-hydroxypropyl]-3-aminopropanové

Tato sloučenina byla připravena podle příkladu 1 za použití 10,8 g hydrochloridu ethylesteru kyseliny 3-aminopropanové, 11,6 g 3-allyl-4-(2,3-epoxypropoxy)fenylacetamidu a 2,84 g hydroxidu sodného.

Výtěžek 1,7 g.

Teplota tání 98 °C (báze).

Struktura byla určena pomocí NMR-spekter.

P ř í k l a d 7

Příprava ethylesteru kyseliny N-[3-(2-kyano<sup>-4-</sup>methoxyfenoxy)-2-hydroxypropyl]-3-aminopropanové

Sloučenina byla připravena podle příkladu 1, za použití 6,9 g hydrochloridu ethylesteru kyseliny 3-aminopropanové, 6,0 g 5-methoxy-2-(2,3-epoxypropoxy)benzonitrilu a 1,8 g hydroxidu sodného. Surový olej byl zpracován s etherem a ethylester kyseliny N-[3-(2-kyano-4-methoxyfenoxy)-2-hydroxypropyl]-3-aminopropanové vykristaloval.

Výtěžek 0,9 g.

Teplota tání 76 °C (báze).

Struktura byla určena pomocí NMR-spekter a ekvivalentu hmotnosti.

P ř í k l a d 8

Příprava ethylesteru kyseliny N-[3-(3-methoxyfenoxy)-2-hydroxypropyl]-3-aminopropanové

Tato sloučenina byla připravena podle příkladu 1 za použití 7,6 g hydrochloridu ethylesteru kyseliny 3-aminopropanové, 4,5 g 3-(3-methoxyfenoxy)-1,2-epoxypropanu a 2,0 g hydroxidu sodného. Surový produkt byl promyt 150 ml vody a rozpuštěn ve 100 ml vody a 10 ml 2 N kyseliny chlorovodíkové. Tento roztok byl extrahován ethylacetátem, zpracován hydrogenuhličitanem sodným a extrahován methylenchloridem. Organická vrstva byla oddělena, sušena síranem hořečnatým, zfiltrována a odpařena. Ethylester kyseliny N-[3-(2-kyano-4-methoxyfenoxy)-2-hydroxypropyl]-3-aminopropanové vykrystaloval.

Výtěžek 1,2 g.

Teplota tání 72 °C (báze).

Struktura byla určena pomocí NMR-spekter.

P ř í k l a d 9

Příprava ethylesteru kyseliny N-[3-(2,3-dimethylfenoxy)-2-hydroxypropyl]-3-aminopropanové

Tato sloučenina byla připravena podle příkladu 8 za použití 7,6 g hydrochloridu ethylesteru kyseliny 3-aminopropanové, 4,5 g 3-(2,3-dimethylfenoxy)-1,2-epoxypropanu a 2,0 g hydroxidu sodného. Hydrochlorid ethylesteru kyseliny N-[3-(2,3-dimethylfenoxy)-2-hydroxypropyl]-3-aminopropanové byl připraven rozpouštěním báze v ethylacetátu a zavedením ekvivalentního množství plynného chlořovodíku.

Výtěžek 2,6 g.

Teplota tání 121 °C (HCl).

Struktura byla určena pomocí analýzy NMR-spekter.

10  
~~15~~

P ř í k l a d

~~způsobem~~

2,0 g hydrochloridu vinyl-  
teru kyseliny N-benzyl-N-[3-(2-kyanofenoxy)-2-hy-  
droxypropyl]-3-aminopropanové byly rozpuštěny ve  
100 ml ethanolu. Bylo přidáno 0,3 g 5% paladiového  
katalyzátoru na uhlí a směs byla hydrogenována, až  
bylo spotřebováno 230 ml vodíku. Katalyzátor byl  
odfiltrován a rozpouštědlo odpařeno. Hydrochlorid  
ethylesteru kyseliny N-[3-(2-kyanofenoxy)-2-hydro-  
xypropyl]-3-aminopropanové tál při teplotě 120 °C.

P ř í k l a d

11  
10

~~(způsob h)~~

2,0 g kyseliny N-[3-(2-kyanofenoxy)-2-hydroxypropyl]-3-aminopropanové byly rozpouštěny ve 100 ml ethanolu. Roztok byl syčen plyným chlorovodíkem a zahříván pod zpětným chladičem k varu po dobu 6 hodin. Nadbytečný methanol byl odpařen ve vakuu a zbytek zkrystaloval. Hydrochlorid ethylesteru kyseliny N-[3-(2-kyanofenoxy)-2-hydroxypropyl]-3-aminopropanové tál při teplotě 120 °C.

P ř í k l a d

12  
17

~~(zpracováno)~~

2,0 g methylesteru kyseliny N-[2-kyanofenoxy)-2-hydroxypropyl]-3-aminopropanové byly rozpuštěny ve 100 ml ethanolu. Roztok byl zpracován s plynným chlorovodíkem a zahříván k varu pod zpětným chladičem přes noc. Po odpaření nadbytečného alkoholu byl získán hydrochlorid ethylesteru kyseliny N-[3-(2-kyanofenoxy)-2-hydroxypropyl]-3-aminopropanové.

Teplota tání 120 °C.

P ř í k l a d

13  
~~18~~

Příprava propylesteru kyseliny N-[3-(2-kyanofenoxy)-  
-2-hydroxypropyl]-3-aminopropanové

Tato sloučenina byla připra-  
vena podle příkladu 1 za použití 6,8 g hydrochlo-  
ridu propylesteru kyseliny 3-aminopropanové, 5,5 g  
2-(2,3-epoxypropoxy)benzonitrilu a 1,8 g hydroxidu  
sodného. Surový olej byl zpracován s etherem a  
propylester kyseliny N-[3-(2-kyanofenoxy)-2-hydro-  
xypropyl]-3-aminopropanové vykristaloval.

Výtěžek 1,5 g.

Teplota tání 89 °C (HCl).

Struktura byla určena pomocí NMR-spekter a ekviva-  
lentu hmotnosti.

P ř í k l a d

14

19

Příprava pentylesteru N-[3-(2-kyanofenoxy)-2-hydroxypropyl]-3-aminopropanové

Tato sloučenina byla připravena podle příkladu 1 za použití 6,9 g hydrochloridu pentylesteru kyseliny 3-aminopropanové, 5,5 g 2-(2,3-epoxypropoxy)benzonitrilu a 1,8 g hydroxidu sodného. Surový olej byl zpracován s etherem a vykrystaloval butylester kyseliny N-[3-(2-kyanofenoxy)-2-hydroxypropyl]-3-aminopropanové.

Výtěžek 1,3 g.

Teplota tání 91 °C (HCl).

Struktura byla určena pomocí NMR-spekter a ekvivalentu hmotnosti.

## P ř í k l a d 15

Hydrochlorid ethylesteru kyseliny N-[3-(2-kyanofenoxy)-2-hydroxypropyl]-3-aminopropanové (5 g) byl rozpuštěn ve 20 ml ethanolu. Roztok byl sterilně zfiltrován a naplněn do ampulek.

Tento roztok se ředí před použitím na několikanásobek svého objemu fyziologicky neškodným vodným roztokem.

## P ř í k l a d 16

Hydrochlorid ethylesteru kyseliny N-[3-(2,3-dimethylfenoxy)-2-hydroxypropyl]-3-aminopropanové (10 g) byl rozpuštěn ve 100 ml vody a sterilně zfiltrován. Tento roztok byl naplněn do ampulek, které byly lyofilizovány a zataveny za sterilních podmínek.

Ampulek se používá pro přípravu infuzních roztoků rozpuštěním jejich obsahu ve fyziologicky neškodném vodném roztoku.

## Biologické účinky

Činidla blokující  $\beta$ -adrenoreceptory podle vynálezu byla zkoušena na biologické vlastnosti. Všechny slbučeniny byly zkoušeny na dvou různých ~~ex~~perimentálních modelech, avšak u téhož druhu, se stejnou premedikací a přípravky. Kočkám (samci a samice <sup>o hmotnosti</sup> ~~váží~~ 2,5 až 3,5 kg) byl předem podán reserpin (5 mg/kg tělesné hmotnosti intraperitoneálně) asi 16 hodin před pokusy.

Zvířatům byl předem podán reserpin, aby se eliminovala endogenní sympatetická kontrola srdeční frekvence a tonus vaskulárního hladkého svalu. Kočky byly anestezovány pentobarbitalem (~~4~~ 30 mg/kg tělesné hmotnosti, i. p. podání) s umělým dýcháním vzduchem <sup>u<sup>2</sup></sup> ~~místnosti~~. Na hrdle byla provedena bilaterální vagotomie. Krevní tlak byl získán z kanylované arterie karotis a frekvence srdce byla snímána z kardi tachometru spouštěného oscilacemi krevního tlaku. Femolární arterie jedné zadní nohy byla kanylována oběma směry. Krev odebíraná z proximální části byla čerpána konstantní rychlostí zpět do distální partie

arterie pomocí čerpadla (Watson-Marlow). Byl hodnocen perfúzní tlak (PP). Změny v PP indikovaly změny v periferní vaskulární resistenci nohy.

#### Pokus A

Maximální frekv<sup>en</sup>ce srdce a vasodilatační odpověď na isoprenalin byly stanoveny injekčně/<sup>podanou</sup> nárazovou i. v. dávkou isoprenalinu ( $2,0 \text{ } \mu\text{mol/kg}$ ). Potom byla stanovena rychlost isoprenalinové infúze, která vyvolala odpověď v srdeční frekvenci (za setrvalého stavu), která činila asi 80 % odpovědi max. srdeční frekvence na isoprenalin. Obvykle tato dávka isoprenalinu byla  $0,25 \text{ } \mu\text{mol/kg} \times \text{min}$ . Vasodilatační odpověď na tuto dávku isoprenalinu tvořila rovněž přibližně 80 % maximální hodnoty. Isoprenalinová dávka byla potom podávána formou infúze během period 20 minut v intervalu 20 minut mezi periodami infúze.

Zkoušená látka byla přidávána jako intravenózní nárazová injekce sedm minut po začátku jednotlivé isoprenalinové infúze. Dávka

zkoušené látky byla zvyšována, až bylo docíleno úplné blokády isoprenalinové odpovědi.

Pro každou dávku zkoušené látky byla vynesena maximální redukční křivka odpovědi srdeční frekvence na isoprenalin v procentech blokády podle vzorce:

snížení odpovědi indukované isoprenalinem  
(úderů/min)

---

kontrolní isoprenalinová odpověď (úderů/min)

Potom byla vynesena procenta blokády (pro jednotlivou dávku) proti logaritmu dávky zkoušené látky. Byla interpolována hodnota ED:50 (tj. dávka, která vyvolávala poloviční maximální blokádu).

Polčas v plazmě byl stanoven metodou podle Levyho (R. Nagashima, R. A. O'Reilly, G. Levy: Clin. Pharmacol. Ther. 10, (1969) 22). Byla stanovena doba od maximálního inhibičního efektu jednotlivé dávky až bylo dosaženo 50% ob-

novy a vynesena proti logaritmu dávky látky. Sklon získané křivky byl počítán s lineární regresí. Sklon se rovná  $2303/K_E$ , kde  $K_E$  je rychlostní konstantou pro eliminaci. Plazmový poločas v plazmě ( $t_{1/2}$ ) byl potom počítán podle vztahu  $t_{1/2} = 0,693/K_E$ .

#### Pokus B

Maximální srdeční frekvence a vasodilatační reakce na isoprenalin byly stanoveny injekčně i. v. nárazovou dávkou isoprenalinu ( $2,0 \mu\text{mol/kg}$ ). Byla hodnocena prenalinová dávka, která poskytla odpověď srdeční frekvence, která byla asi 80 % maximální odpovědi. Obvykle byla tato dávka isoprenalinu  $0,4 \mu\text{mol/kg}$ . Vasodilatační odpověď na tuto dávku isoprenalinu činila rovněž asi 80 % procent maximální odpovědi.

Zkoušená sloučenina byla potom podána formou infuze intravenózně ve stoupajících dávkách. Každá dávka byla podána během 12 minut, s intervaly 18 minut mezi dávkami.

Kontrolní dávka isoprenalinu byla podána ve formě injekcí 10 minut po začátku každé infuze zkoušené látky. Dávka zkoušené látky byla zvyšována logaritmicky, až bylo docíleno úplné blokády isoprenalinových odpovědí.

Inhibiční účinek každé dávky zkoušené látky byl vyjádřen jako procento blokády podle vzorce:

$$100 \times \frac{\text{Reakce na isoprenalin před podáním látky} - \text{isoprenalinová odpověď během infuze zkoušené látky}}{\text{Reakce na isoprenalin před podáním látky}}$$

Procento blokády bylo potom vyneseno proti logaritmu dávky blokátoru a hodnota ED:50 byla interpolována (viz vpředu). ED:50 pro blokádu srdeční frekvence a ED:50 pro blokádu vazodilatace by měly potom být porovnány a stanovena selektivita sloučeniny. Vnitřní sympatomimetická aktivita byla hodnocena jako maximální elevace srdeční frekvence během infuze zkoušené látky.

Pokusy dokazují, že sloučeniny podle vynálezu jsou význačnými antagonisty  $\beta$ -adrenoreceptorů s vyšší aktivitou vzhledem k bloádě srdečních  $\beta$ -adrenoreceptorů než vaskulárních  $\beta$ -adrenoreceptorů. Navíc, stanovené poločasy sloučenin v plazmě jsou kratší než 10 minut.

Pokus B

Blokáda isoprenalinem  
indukovaných efektů  
Srdeční frekvence Vasodilatace  
Vypočtený  
poločas v  
plazmě  
t 1/2 min  
ED:50  
umol/kg x min  
ED:50  
umol/kg x min  
Vnitřní sym-  
ptomimetická  
aktivita ISA  
úderů/min

Pokus A

Blokáda isoprenalinem  
indukovaných efektů  
Srdeční frekvence Vasodilatace  
ED:50  
umol/kg  
ED:50  
umol/kg  
t 1/2 min

Sloučenina

| př. | 1       | 2    | 3        | 4    | 5   | 6    | 7    |
|-----|---------|------|----------|------|-----|------|------|
|     | 1,4     | 0,1  | 0,47     | -    | 1,2 | 0,08 | 6,0  |
|     | 0,5     | 0,15 | 1,3      | -    | 1,1 | 1,2  | -    |
|     | 2,8     | 7,2  | -        | -    | 2,9 | 6,0  | 2,2  |
|     | 0,13    | 0,16 | 0,17     | 0,44 | 0,7 | 0,32 | 1,9  |
|     | 1,7     | 0,8  | 14,0     | >6,4 | 1,4 | 1,1  | >6,4 |
|     | + 7 (9) | ± 0  | +32 (36) | ± 0  | ± 0 | ± 0  | ± 0  |

Tabulka - pokračování

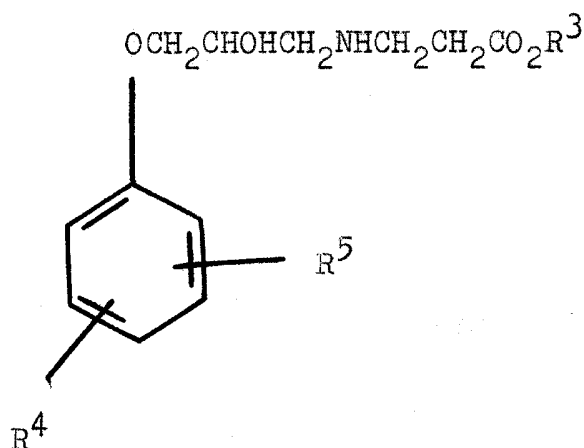
|           |     |      |     |   |   |   |
|-----------|-----|------|-----|---|---|---|
| př. 8     | 2,3 | 0,48 | 2,7 | x | x | x |
| př. 9     | 5,3 | 3,5  | -   | x | x | x |
| př. 18-13 | x   | x    | x   | x | x | x |
| př. 19-14 | x   | x    | x   | x | x | x |

x = nehodnoceno

- = nelze hodnotit

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby derivátů alkylsteroidů,  
kyseliny N-(3-fenoxy-2-hydroxypropyl)-3-aminopropanové  
obecného vzorce I



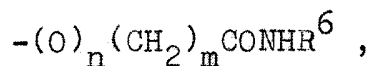
(I),

ve kterém

$\text{R}^3$  znamená alkylovou skupinu až se 7 atomy uhlíku,

$\text{R}^4$  a  $\text{R}^5$  značí jednotlivě atom vodíku, alkylovou skupinu až se 4 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu

až se 4 atomy uhlíku, <sup>kyanoskupinu,</sup>alkoxy skupinu až se 4 atomy uhlíku, skupinu vzorce



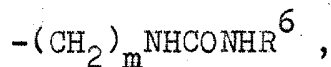
ve kterém

$R^6$  znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu až se 7 atomy uhlíku,

$m$  představuje číslo 1, 2 nebo 3,

$n$  představuje číslo 0 nebo 1,

nebo skupinu vzorce



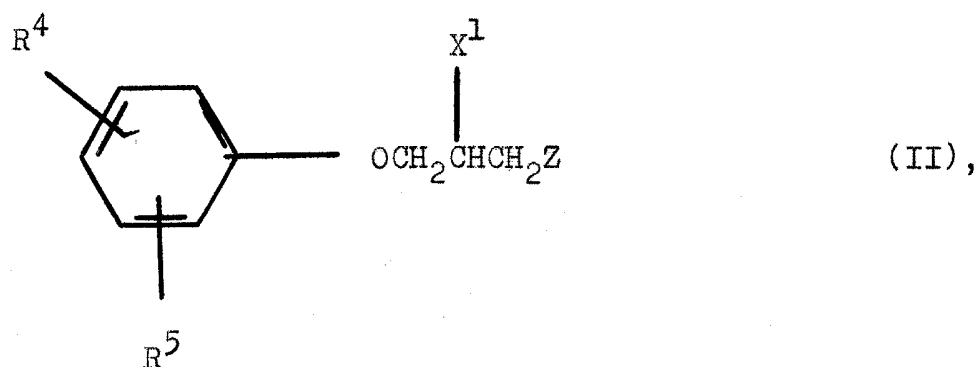
ve kterém

$R^6$  a  $m$  mají výše uvedené významy,

příčemž jeden ze symbolů  $R^4$  a  $R^5$  má jiný význam, než je atom vodíku,

jakož i jejich terapeuticky přijatelných solí,

vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce II



ve kterém

$R^4$  a  $R^5$  mají význam uvedený výše a

$X^1$  popřípadě chraňnou znamená hydroxyskupinu a

$Z$  představuje atom chloru, atom bromu nebo atom jodu nebo hydroxyskupinu esterifikovanou silnou anorganickou nebo organickou kyselinou nebo

$X^1$  a  $Z$  tvoří dohromady epoxyskupinu,

uvádí do reakce s aminem obecného vzorce III



ve kterém

$R^3$  má význam uvedený výše a  
aminoskupina je popřípadě chráněna,

*načež se*

~~nebo z uvedeným způsobem připravené sloučeniny obecného  
vzorce I, ve kterém  $R^3$ ,  $R^4$  a  $R^5$  mají stejný význam  
jako je uveden výše, a kterážto sloučenina má odštěpitelný  
zbytek na dusíkovém atomu aminoskupiny a/nebo má zbytek  
odštěpitelný z aminoskupiny nebo hydroxyskupiny se popří-  
padě chránící skupina nebo skupiny <sup>(případně chránící skupiny)</sup> odštěpí solvolýzou,  
redukci, pyrolýzou nebo fermentací a popřípadě získané  
směsi izomerů se dělí v čisté izomery a/nebo získané ra-  
cemáty se dělí na optické antipody a/nebo získané volné  
báze se převádějí v terapeuticky přijatelnou sůl nebo zís-  
kané soli se převádějí na volné báze.~~

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že  
se vychází z příslušných sloučenin obecných vzorců II a  
III za vzniku ethylesteru kyseliny N-[3-(2-kyanofenoxy)-  
-2-hydroxypropyl]-3-aminopropanové.

3. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že  
se vychází v příslušných slou-

čenin obecných vzorců II a III za vzniku ethylesteru kyseliny N-[3-(2-N'-methylkarbamoylmethoxyfenoxy)-2-hydroxypropyl]-3-aminopropanové.

4. Způsob podle bodu 1 vyznačující se tím, že se vychází z příslušných sloučenin obecných vzorců II a III za vzniku ethylesteru kyseliny N-[3-(3-kyanofenoxy)-2-hydroxypropyl]-3-aminopropanové.

5. Způsob podle bodu 1 vyznačující se tím, že se vychází z příslušných sloučenin obecných vzorců II a III za vzniku ethylesteru kyseliny N-[3-/4-(2-N'-isopropylureidoethyl)-fenoxy/-2-hydroxypropyl]-3-aminopropanové.

6. Způsob podle bodu 1 vyznačující se tím, že se vychází z příslušných sloučenin obecných vzorců II a III za vzniku ethylesteru kyseliny N-[3-(3-methylfenoxy)-2-hydroxypropyl]-3-aminopropanové.

7. Způsob podle bodu 1 vyznačující se tím, že se vychází z příslušných sloučenin

obecných vzorců II a III za vzniku ethylesteru kyseliny N-[3-(2-allyl-4-karbamoylmethylfenoxy)-2-hydroxypropyl]-3-aminopropanové.

8. Způsob podle bodu 1 vyznačující se tím, že se vychází z příslušných sloučenin obecných vzorců II a III za vzniku ethylesteru kyseliny N-[3-(2-kyano-4-methoxyfenoxy)-2-hydroxypropyl]-3-aminopropanové.

9. Způsob podle bodu 1 vyznačující se tím, že se vychází z příslušných sloučenin obecných vzorců II a III za vzniku ethylesteru kyseliny N-[3-(3-methoxyfenoxy)-2-hydroxypropyl]-3-aminopropanové.

10. Způsob podle bodu 1 vyznačující se tím, že se vychází z příslušných sloučenin obecných vzorců II a III za vzniku ethylesteru kyseliny N-[3-(2,3-dimethylfenoxy)-2-hydroxypropyl]-3-aminopropanové.

11. Způsob podle bodu 1 vyznačující se tím, že se vychází z příslušných sloučenin

obecných vzorců II a III za vzniku ~~propyl-~~ esteru kyseliny N-[3-(2-kyanofenoxy)-2-hydroxypropyl]-3-aminopropanové.

12. Způsob podle bodu 1 vyznačující se tím, že se vychází z příslušných sloučenin obecných vzorců II a III za vzniku pentylesteru kyseliny N-[3-(2-kyanofenoxy)-2-hydroxypropyl]-3-aminopropanové.

13. Způsob podle bodu 1 vyznačující se tím, že se vychází z příslušných sloučenin obecných vzorců II a III za vzniku ~~ethyl~~ esteru kyseliny N-[3-(2-kyanofenoxy)-2-hydroxypropyl]-3-aminopropanové.

14. Způsob podle bodu 1 vyznačující se tím, že se vychází z příslušných sloučenin obecných vzorců II a III za vzniku ethylesteru kyseliny N-[3-(3-kyanofenoxy)-2-hydroxypropyl]-3-aminopropanové.

15. Způsob podle bodu 1 vyznačující se tím, že se vychází z příslušných sloučenin

obecných vzorců II a III za vzniku ethylesteru  
kyseliny N-[3-(2-kyano-4-methoxyfenoxy)-2-hydroxy-  
propyl]-3-aminopropanové.

~~16. Způsob podle bodů 2 až 15  
vyznačující se tím, že vzniklé sloučeniny se pře-  
vádějí do formy jejich terapeuticky přijatelných  
solí.~~

~~Zastupuje:~~

~~JUDr. Miloš VŠETEČKA~~

~~52 155/Vš~~

~~(Nová definice - červenec 1983)~~