



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

228126
(11) (B2)

(51) Int. Cl.³
C 07 C 87/28

(22) Přihlášeno 09 04 79

(21) (PV 1932-80)

(32) (31) (33) Právo přednosti od 10 04 78
(14 033/78) Velká Británie

(40) Zveřejněno 15 09 83

(45) Vydáno 15 07 86

(72)

Autor vynálezu

OLSSON OTTO AGNE TORSTEN, LUND, PERSSON NILS HENRY ALFONS,
DALBY, SVENSSON LEIF AKE, LUND, WALDECK CARL BERTIL,
WETTERLIN KJELL INGVAR LEOPOLD, SANDBY (Švédsko)

(73)

Majitel patentu

AKTIEBOLAGET DRACO, LUND (Švédsko)

(54) Způsob výroby nových derivátů 1-(4-hydroxyfenyl)-2-aminoethanolu

1

Vynález se týká způsobu výroby nových sloučenin, které jsou účinné při léčbě reverzibilních obstrukčních plicních stavů různého původu, zejména astmatických stavů, které však vykazují snížený kardiostimulační a snížený tremorogenní účinek.

Sympatomimetické aminy se všeobecně používají jako bronchodilatační prostředky při léčbě reverzibilních obstrukčních plicních stavů, například astmatu. Sympatomimetické aminy, například adrenalin a iso-adrenalin, mají však nežádoucí kardiostimulační účinek. Dostupná bronchodilatační činidla, například terbutalin jsou broncho-selektivní, což znamená, že mají menší kardiostimulační účinek v poměru ke svému bronchodilatačnímu účinku, mají však ještě často nežádoucí vedlejší tremorogenní účinek, což může přirozeně velice škodit pacientovi.

Tremorogenní účinky β -stimulačních látek jsou diskutovány například Marsdenem se spol., Clin. Sci. 1967, **33**, 53 až 65 a Marsdenem a Medowsem, J. Physiol. 1970, **207**, 429 až 448.

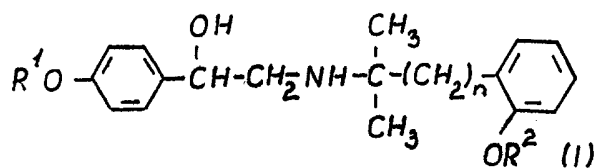
Existuje tudíž potřeba bronchospasmoly-

2

tických činidel s výrazným bronchodilatačním účinkem, zejména při orální aplikaci, zároveň s nízkým kardiostimulačním efektem a nízkým tremorogenním účinkem.

Vynález se týká způsobu výroby nových sloučenin, které mají výraznou bronchodilatační aktivitu, zatímco mají nízkou kardiostimulační aktivitu a nízký tremorogenní účinek. Bylo prokázáno, že sloučeniny podle vynálezu mají rovněž účinek blokující α -receptory a vynález se týká rovněž jejich použití jako činidel blokujících α -receptory u savců, včetně lidí. Léčiva kombinující vlastnosti blokující α -adrenoreceptor a β -adrenoreceptor mohou být vhodná při léčbě specifických chorob, například astmatu [Aggerbeck se spol. Br. J. Pharma. (1979) **65**, 155 až 159, Nousiainen se spol., Pharmacology (1977) **15**, 469 až 477]. Další vlastností sloučenin vyrobených podle vynálezu je, že jsou účinné k vyvolávání relaxace lidské dělohy.

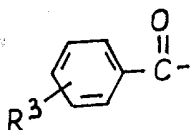
Tento vynález poskytuje způsob výroby nových derivátů 1-(4-hydroxyfenyl)-2-aminoethanolu obecného vzorce I



a jejich terapeuticky použitelných solí; v uvedeném obecném vzorci I

n značí čísla 1, 2 nebo 3,

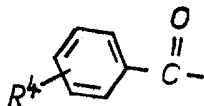
R^1 značí atom vodíku, alifatické acylové skupiny obsahující 2 až 5 atomů uhlíku a nesubstituovanou nebo substituovanou benzoylovou skupinu obecného vzorce



kde

R^3 značí atom vodíku nebo methylovou skupinu, a

R^2 značí atom vodíku, alifatické alkylskupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, benzyl, alifatické acylskupiny obsahující 2 až 5 atomů uhlíku a nesubstituovanou nebo substituovanou benzoylovou skupinu obecného vzorce



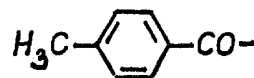
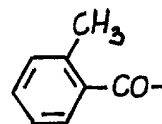
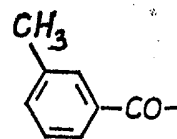
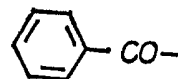
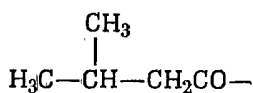
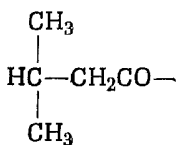
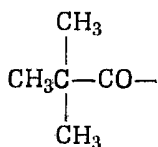
kde

R^4 značí atom vodíku nebo methylovou skupinu.

Zbytky R^3 a R^4 mohou substituovat kteroukoli z poloh 2, 3 a 4 na fenylovém kruhu.

Ilustrativními příklady zbytků R^1 a R^2 jsou:

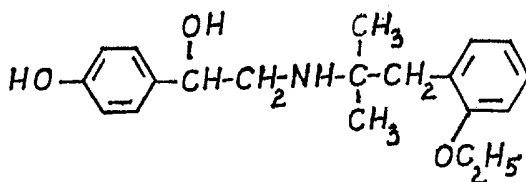
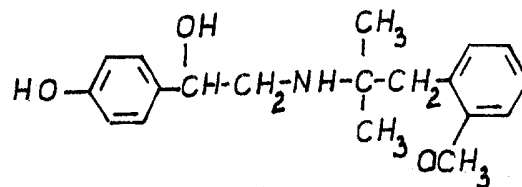
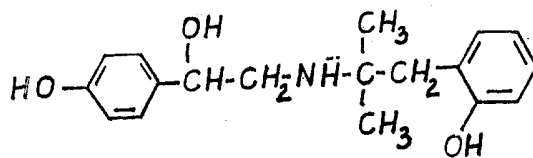
atom vodíku, acylové skupiny (R^1 a R^2)
 H , $\text{CH}_3\text{CO}-$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CO}-$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}-$,
 $\text{HC}(\text{CH}_3)_2\text{CO}-$, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{CO}-$,

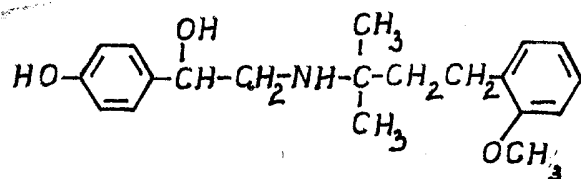
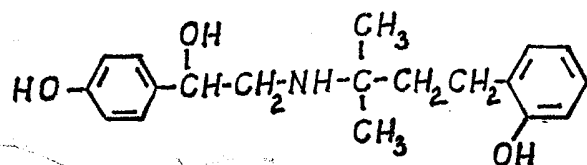
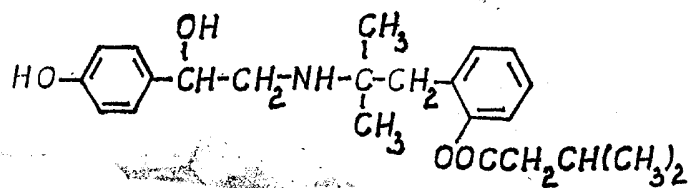
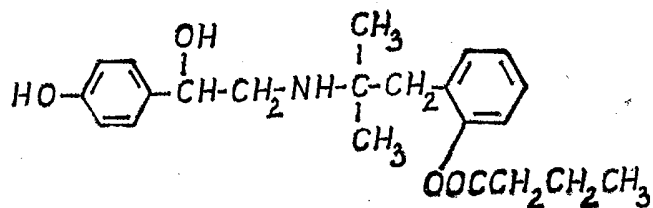
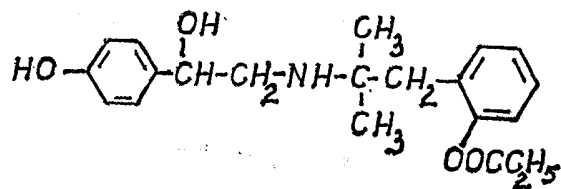
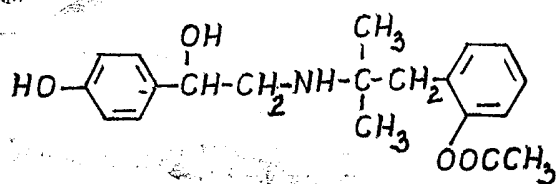
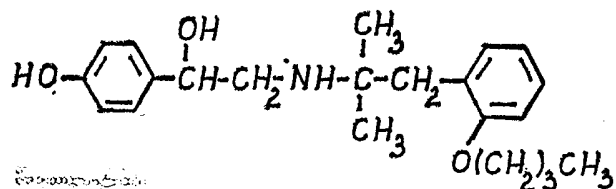
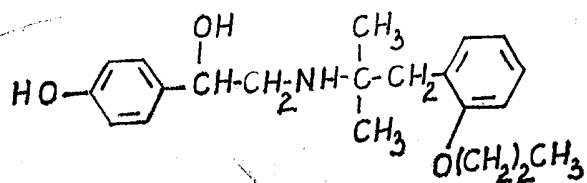


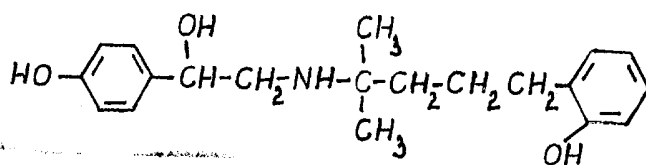
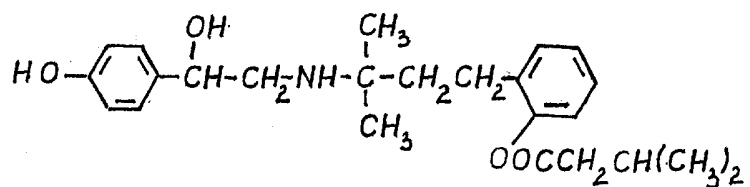
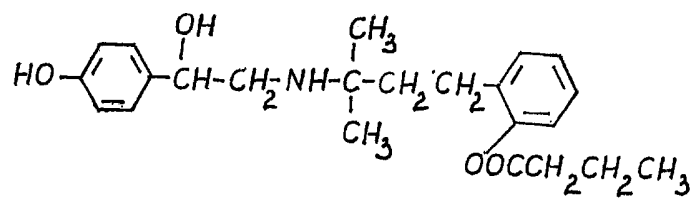
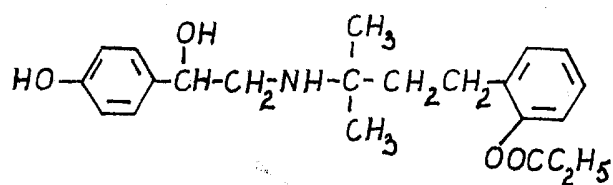
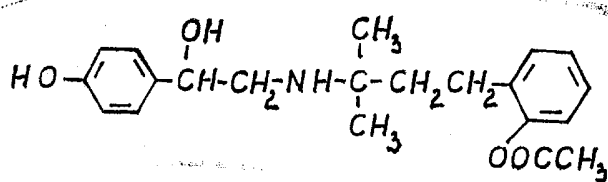
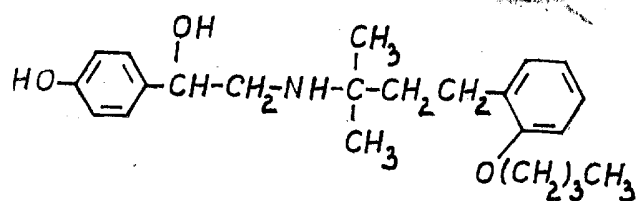
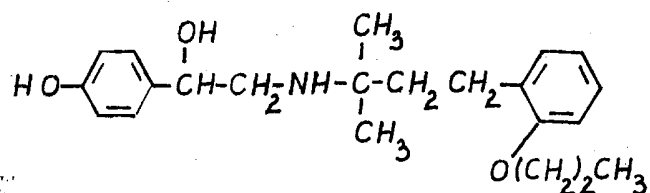
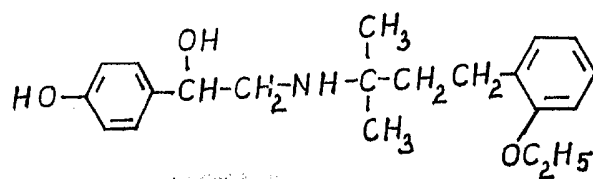
Alkylové skupiny (pouze R^2):

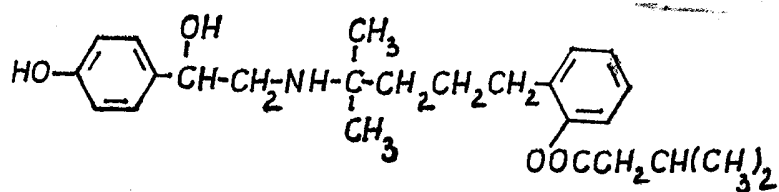
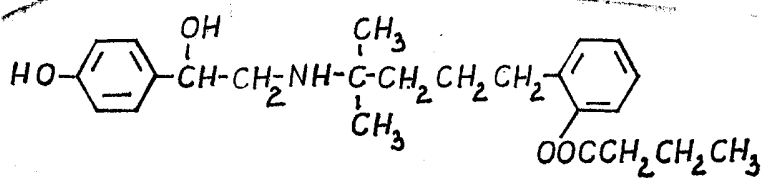
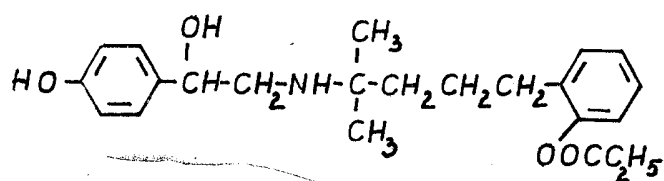
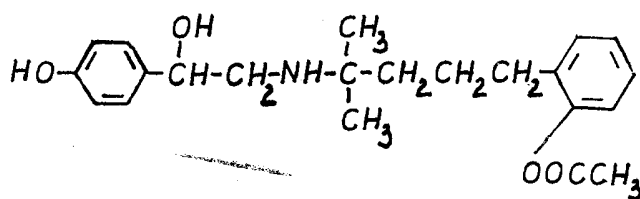
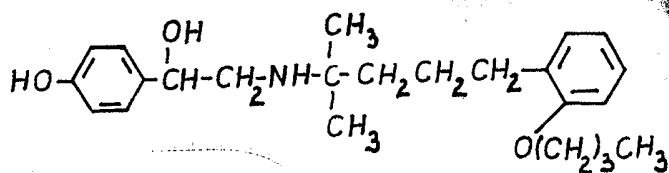
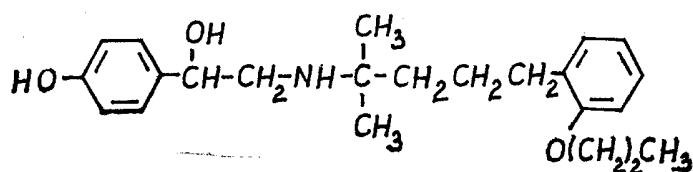
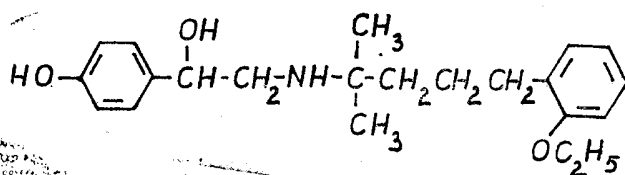
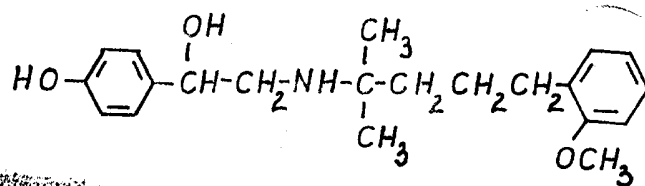
$-\text{CH}_3$, $-\text{C}_2\text{H}_5$, $n\text{-C}_3\text{H}_7$, $i\text{-C}_3\text{H}_7$, $n\text{-C}_4\text{H}_9$, sek-
 $\text{-C}_4\text{H}_9$, $\text{iso-C}_4\text{H}_9$.

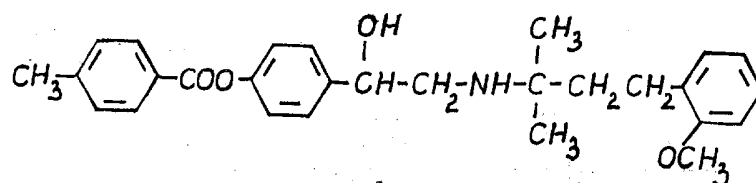
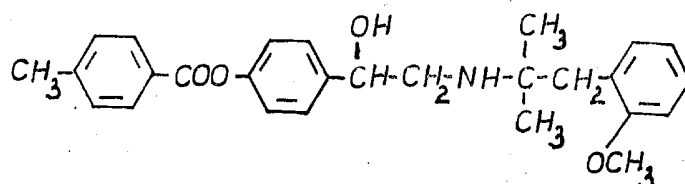
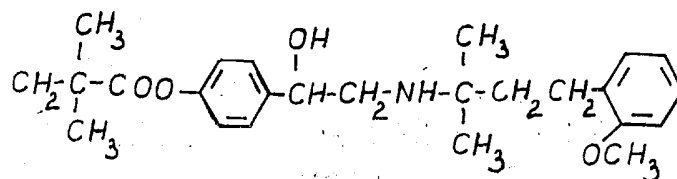
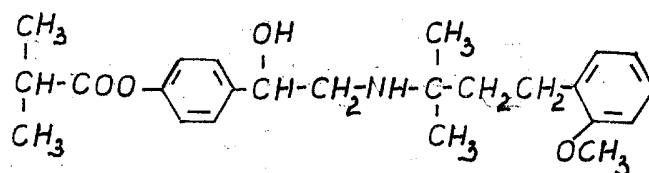
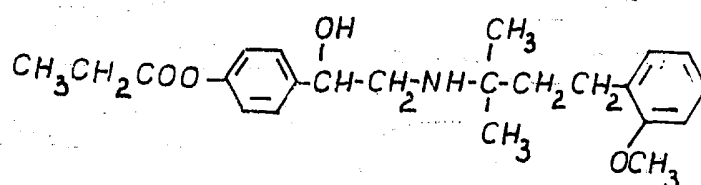
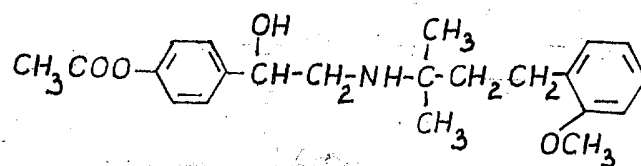
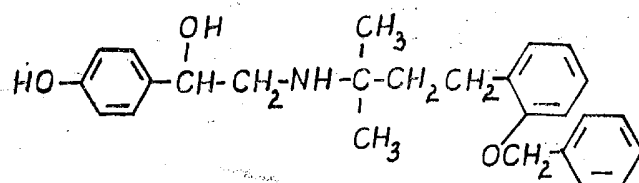
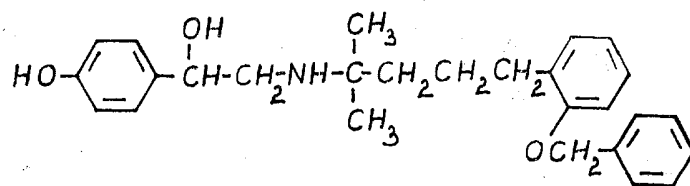
Ilustrativními příklady sloučenin podle vynálezu jsou:

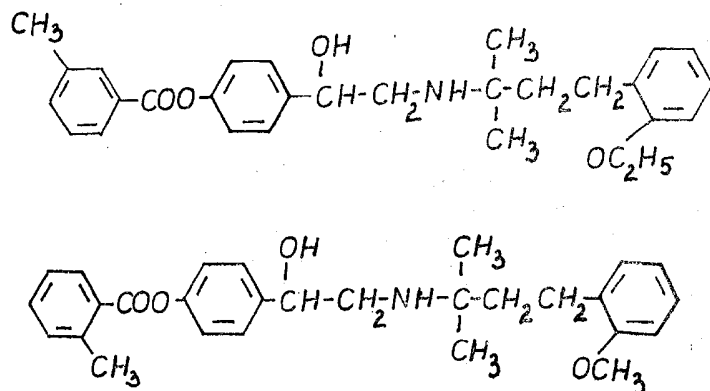






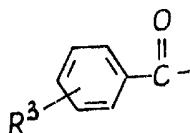






Příklady výhodných skupin u sloučenin obecného vzorce I jsou udány níže:

1. Sloučeniny, kde R^1 značí atom vodíku.
2. Sloučeniny, kde R^2 značí alifatickou acylskupinu obsahující 2 až 5 atomů uhlíku.
3. Sloučeniny, kde n značí 2 (dvě).
4. Sloučeniny, kde n značí 1 (jedna).
5. Sloučeniny, kde R^2 značí alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku.
6. Sloučeniny, kde n značí 2 (dvě), R^1 značí atom vodíku a R^2 značí alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku.
7. Sloučeniny, kde n značí 2, R^1 značí alifatickou acylskupinu obsahující 2 až 5 atomů uhlíku nebo nesubstituovanou nebo substituovanou benzoylskupinu obecného vzorce



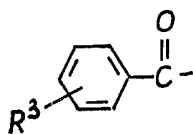
ve kterém

R^3 značí atom vodíku nebo methylovou skupinu a

R^2 značí alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku.

8. Sloučeniny, kde n značí 1 (jedna), R^1 značí atom vodíku a R^2 značí alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku.

9. Sloučeniny, kde n značí 1, R^1 značí alifatickou acylskupinu obsahující 2 až 5 atomů uhlíku nebo nesubstituovanou nebo substituovanou benzoylovou skupinu obecného vzorce

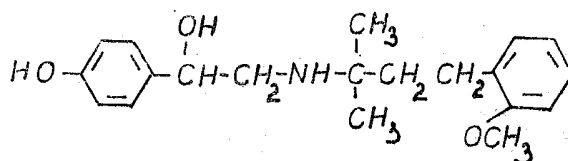


ve kterém

R^3 značí atom vodíku nebo methylovou

skupinu a R^2 značí alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku.

Výhodnou sloučeninou podle vynálezu je



Protože sloučeniny podle vynálezu obecného vzorce I obsahují nejméně jeden asymetrický atom uhlíku, zahrnuje vynález rovněž všechny možné opticky aktivní formy a racemické směsi sloučenin. Racemickou směs lze štěpit obvyklými způsoby, například tvorbou soli s opticky aktivní kyselinou, následovanou frakční krystalizací.

V klinické praxi sloučeniny budou podávány obvykle orálně, injekčně nebo inhalačně ve formě farmaceutického přípravku obsahujícího aktivní složku ve formě původní sloučeniny, nebo popřípadě ve formě farmaceuticky přijatelné soli spolu s farmaceuticky přijatelným nosičem, kterým může být pevné, polopevné nebo tekuté zředovací nebo stravitelné kapsle a takové přípravky jsou dalším znakem vynálezu.

Sloučeniny může být použito i bez nosičového materiálu. Jako příklady farmaceutických přípravků lze uvést tablety, kapky, aerosol pro inhalaci atd. Účinná látka je obsažena obvykle mezi 0,05 a 99 nebo mezi 0,1 a 99 hmotnostními procenty v přípravku, například mezi 0,5 a 20 hmotnostními procenty u přípravků určených pro injekční použití a mezi 0,1 a 50 hmotnostními procenty u přípravků určených k orální aplikaci.

Nové sloučeniny vyrobené podle vynálezu lze podávat ve formě soli s fyziologicky přijatelnými kyselinami. Vhodnými kyselinami, kterých lze používat, mohou být například kyselina chlorovodíková, bromovodíková, sírová, fumarová, citrónová, vinná, maleinová nebo jantarová.

Farmaceutické přípravky, obsahující jako účinnou složku alespoň jednu sloučeninu vyrobenou podle vynálezu spolu s farmaceutickým nosičem, mohou být určeny k

orálnímu, bronchiálnímu, rektálnímu nebo parenterálnímu podáváníí.

Pro výrobu farmaceutických přípravků ve formě dávkových jednotek k orální aplikaci, obsahujících sloučeninu podle vynálezu ve formě volné báze nebo její farmaceuticky přijatelné soli, lze účinnou složku smíchat s pevným, práškovitým nosičem, například laktózou, sacharózou, sorbitolem, mannitolem, škrobem, například bramborovým škrobem, kukuřičným škrobem nebo amylopektinem, derivátem celulózy nebo želatinou, a mohou obsahovat rovněž kluzné látky, například stearát hořečnatý nebo vápenatý nebo Carbowax nebo jiné polyethylen-glykolové vosky, a lze je lisovat do formy tablet nebo jader pro dražé. Požadují-li se dražé, jádra mohou být potahována, například koncentrovanými roztoky cukru, které mohou obsahovat arabskou gumu, talek a/nebo kysličník titaničitý nebo popřípadě lakem rozpuštěným ve snadno těkavých organických rozpouštědlech nebo směsích organických rozpouštědel. K těmto potahovým látkám lze přidávat barviva. Při výrobě měkkých želatinových tobolek (perlickovitých uzavřených kapslí), sestávajících ze želatiny a například glycerolu, nebo podobných uzavřených kapslí, lze účinnou látku míchat s Carbowaxem. Tvrdé želatinové kapsle mohou obsahovat granuláty aktivní látky s pevnými práškovitými nosiči, například laktózou, sacharózou, sorbitem, mannitem, škroby (například bramborovým škrobem, kukuřičným škrobem nebo amylopektinem), deriváty celulózy nebo želatinou a mohou obsahovat rovněž stearát hořečnatý nebo kyselinu stearovou.

Dávkovací jednotky pro rektální aplikaci mohou být ve formě čípků obsahujících aktivní látku ve směsi s neutrální tukovou bází nebo želatinových rektálních kapslí, obsahujících aktivní látku ve směsi s Carbowaxem nebo jinými polyethylen-glykolovými vosky. Jednotlivá dávková jednotka obsahuje s výhodou 0,5 až 50 mg účinné složky.

Tekuté přípravky pro orální aplikaci mohou být ve formě sirupů, suspenzí nebo emulzí, obsahujících například asi od 0,1 až do 20 hmotnostních procent účinné látky a je-li to žádoucí, i takové pomocné látky jako jsou stabilizační činidla, suspenzní činidla, disperzní činidla, aromatizační prostředky a/nebo sladidla.

Tekuté přípravky pro rektální aplikaci mohou být ve formě vodných roztoků obsahujících asi od 0,1 do 2 hmotnostních procent účinné látky a rovněž, je-li to žádoucí, stabilizační činidla a/nebo pufrovací činidla.

Nosič pro parenterální injekční aplikaci může představovat sterilní parenterálně přijatelnou kapalinu, například bezpyrogenní vodu nebo vodný roztok polyvinylpyrrolidonu, nebo parenterálně přijatelný olej, například podzemnicový olej a popřípadě stabilizační činidla a/nebo pufry. Dávkovací

jednotky roztoku mohou být výhodně uzavřeny v ampulích, přičemž jednotlivá dávkovací jednotka obsahuje s výhodou od 0,05 až do 5 mg aktivní složky.

K aplikaci do bronchů jsou přípravky upraveny s výhodou do formy rozprašovaných roztoků nebo suspenzí. Roztok nebo suspenze obsahuje s výhodou od 0,1 až do 10 hmotnostních procent aktivní složky.

Dávka, ve které lze podávat aktivní složky, se může pohybovat v širokém rozmezí a bude závislá na různých faktorech, například na individuálních požadavcích jednotlivého pacienta. Vhodná orální dávka se může pohybovat od 0,5 do 10 mg denně.

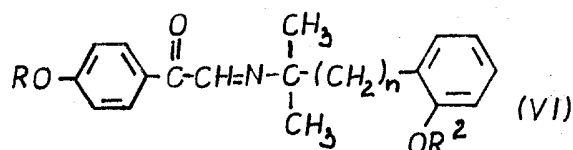
Při léčení dávkováním aerosolu vhodná dávkovací jednotka může obsahovat od 0,05 do 0,5 mg aktivní složky. Při každém ošetření mohou být podány jedna nebo dvě takové dávkovací jednotky.

Farmaceutické přípravky obsahující aktivní složky mohou být vhodně formulovány tak, aby byly k dispozici dávky v uvedených rozmezích jako jednotlivé dávky nebo jako násobné dávky.

Sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R^1 a R^2 značí alifatické acylskupiny nebo nesubstituované nebo substituované benzylskupiny, vykazují stejně rychlý nástup jako příslušné sloučeniny, ve kterých R^1 a/nebo R^2 značí atom vodíku, avšak mají prolongovaný farmakologický účinek. To je patrně způsobeno lepší absorpcí následovanou hydrolyzou esterové vazby v organismu. Sloučeniny, ve kterých R^1 a R^2 značí alifatické acylové skupiny nebo nesubstituované nebo substituované benzoylové skupiny, působí takto jako základní části molekuly léčiv (tzv. „prodrugs“) pro příslušné sloučeniny, ve kterých R^1 a/nebo R^2 značí atom vodíku.

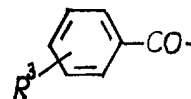
Nové sloučeniny podle vynálezu se vyrábějí známými způsoby, například dále uvedenými způsoby B nebo A (tento není předmětem přítomného vynálezu):

B. redukcí derivátu iminoketonu obecného vzorce VI



ve kterém

R značí vodík, alifatickou acylovou skupinu o 2 až 5 atomech uhlíku, nesubstituovanou nebo substituovanou benzoylovou skupinu obecného vzorce



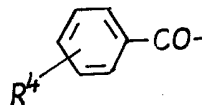
kde

R^3 značí vodík nebo methylovou skupinu, nebo značí skupinu chránící hydroxyl, například alkylovou skupinu o 1 až 5 atomech uhlíku nebo mono- nebo bicyklickou aralkylovou skupinu o nejvýše 11 atomech uhlíku, například benzylovou nebo naftylmethylovou skupinu,

n značí čísla 1, 2 nebo 3,

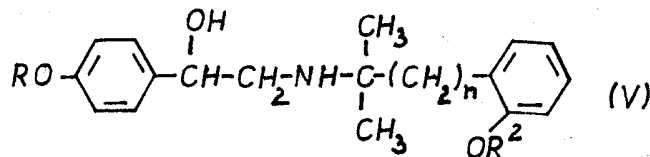
R^2 značí vodík, alifatickou alkylovou skupinu o 1 až 4 atomech uhlíku, benzylovou skupinu, alifatickou acylovou skupinu o 2 až 5 atomech uhlíku nebo nesubstituovanou

nebo substituovanou benzoylovou skupinu obecného vzorce



kde

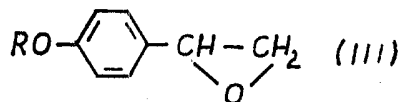
R^4 značí atom vodíku nebo methylovou skupinu, za vzniku derivátu 1-(4-hydroxyfenyl)-2-aminoethanolu obecného vzorce V



ve kterém

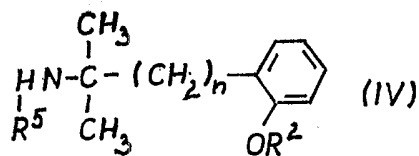
R a R^2 mají výše udaný význam, načež, je-li to žádoucí, se chránicí skupina R odstraní nebo

A. reakcí sloučeniny obecného vzorce III



ve kterém

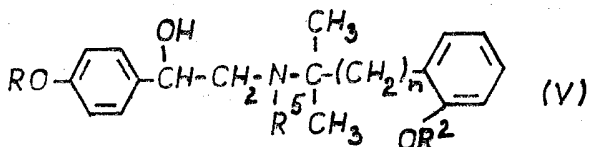
R má výše udaný význam, se sloučeninou obecného vzorce IV



ve kterém

R a n mají výše udané významy a

R^5 značí vodík nebo N-chránicí skupinu, například benzylovou skupinu, za vzniku derivátu 1-(4-hydroxyfenyl)-2-aminoethanolu obecného vzorce V



ve kterém

R , R^2 a R^5 mají výše udané významy, načež, je-li to žádoucí, se chránicí skupiny R a R^5 odstraní; poté se, je-li to žádoucí, sloučenina obecného vzorce I takto získaná převádí ve farmaceuticky upotřebitelnou sůl a/nebo se štěpí na své optické isomery.

Výchozí materiály použité ve způsobech B a A uvedených výše, jsou známými sloučeninami, které lze vyrábět známým způsobem.

Následující příklady ilustrují vynález.

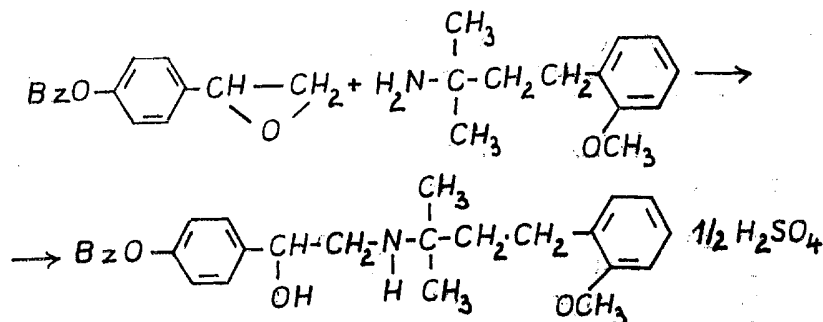
Příklady provedení

Příklad 1

Způsob A:

Příprava hydrochloridu 1-(4-hydroxyfenyl)-2-[1,1-dimethyl-3-(2-methoxyfenyl)propylamino]ethanolu

a) Příprava síranu 1-(4-benzyloxyfenyl)-2-[(1,1-dimethoxyfenylpropylamino)ethanolu



Roztok 3,5 g (0,018 mol) 1,1-dimethyl-3-(2-methoxyfenyl)propylaminu a 3,8 g (0,017 mol) 4-benzylloxystyrenoxidu ve 150 ml n-propanolu byl zahříván k varu pod zpětným chladičem po dobu dvou dní. Reakční směs byla odpařena ve vakuu k suchu a zbytek byl rozpuštěn v ethanolu. Po neutralizaci roztokem koncentrované kyseliny sírové v ethanolu vznikla krystalická sraženina. Po dvou překrystalováních z isopropylalkoholu a nakonec z ethanolu bylo získáno 0,9 g látky uvedené v úvodu.

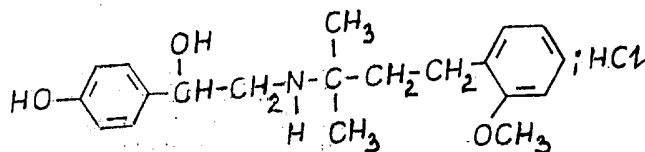
Síran (vypočteno): 100 %
Síran (nalezeno): 101 %

Data NMR: COCl_3 δ (ppm):

1,15 (6H, s),
1,60 (2H, m),
2,60 (2H + 2H, m),
3,75 (3H, s),
4,55 (1H, q),
5,07 (2H, s),
7,10 (4H + 4H + 5H, m).

Tato sloučenina byla hydrogenována níže popsaným způsobem: b).

b) Příprava hydrochloridu 1-(4-hydroxyfenyl)-2-[1,1-dimethyl-3-(2-methoxyfenyl)-propylamino]ethanolu



Roztok 3,1 g 1-(4-benzyloxyfenyl)-2-[1,1-dimethyl-3-(2-methoxyfenyl)propylamino]-ethanolu ve 40 ml isopropylalkoholu byl hydrogenován v přítomnosti 0,05 g 10% Pd/C za atmosférického tlaku a při teplotě místnosti. Když bylo spotřebováno vypočtené množství vodíku, byl přidán 1 g benzylchloridu spolu s čerstvým katalyzátorem. V hydrogenaci bylo pokračováno, až ustala spotřeba vodíku. Katalyzátor byl odfiltrován a filtrát byl zahuštěn ve vakuu. Po přidání ethyletheru vykristaloval hydrochlorid tituluji sloučeniny.

Výtěžek: 2,5 g

Cl (vypočteno): 9,7 %
Cl (nalezeno): 9,7 %

Data NMR: δ (ppm):
1,55 {6H, s},
1,90 {2H, m},

2,77 (2H, m),
3,20 (2H, m),
3,85 (3H, s),
4,85 (DOH),
5,05 (1H, m),
7,32 (8H, m).

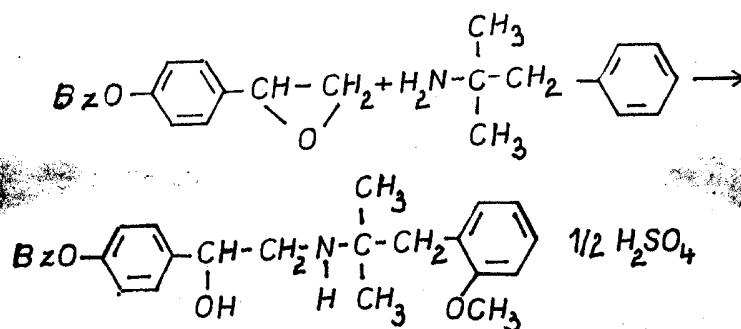
Hmotové spektrum: $[M-18] \ m/e = 311$
di-TMS-derivát $M^+ \ m/e = 473 \ [M-15] =$
 $= 458$

Příklad 2

Způsob A:

Příprava síranu 1-(4-hydroxyfenyl)-2-[1,1-dimethyl-2-(2-methoxyfenyl)ethylamino]-ethanolu

a) Příprava síranu 1-(4-benzyloxyfenyl)-2-[1,1-dimethyl-2-(2-methoxyfenyl)-ethylamino]ethanolu

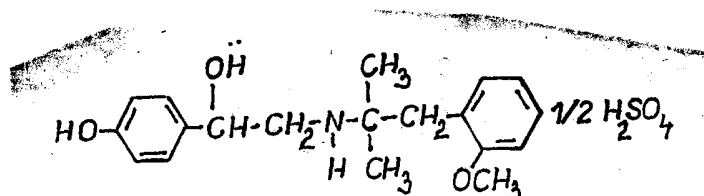


Roztok 7,2 g (0,04 mol) 1,1-dimethyl-2-(2-methoxyfenyl)ethylaminu a 9,1 g (0,04 mol) 4-benzyloxystyrenoxidu ve 120 ml ethanolu byl zahříván k varu pod zpětným chladičem po dobu 20 hodin. Po odpaření k suchu byl zbytek rozpuštěn v etheru a neutralizován 2 N kyselinou sírovou. Vzniklá sraženina byla odfiltrována a promyta vodou a etherem, překrystalována z ethanolu.

Výtěžek: 4,4 g.

Získaný produkt byl použit přímo ve stupni b).

b) Příprava síranu 1-(4-hydroxyfenyl)-2-[1,1-dimethyl-2-(2-methoxyfenyl)ethylamino]ethanolu



Roztok 2 g síranu 1-(4-benzyloxyfenyl)-2-[1,1-dimethyl-2-(2-methoxyfenyl)ethylamino]ethanolu v 50 ml methanolu byl hydrogenován v přítomnosti 0,5 g 10% Pd/C za atmosférického tlaku a při teplotě místnosti. Když bylo spotřebováno vypočtené množství vodíku, byl katalyzátor odfiltrován a filtrát odpařen. Zbytek byl překrystalován z ethanolu.

4,25 (1H, m),
6,50 (8H, m).

Hmotové spektrum:

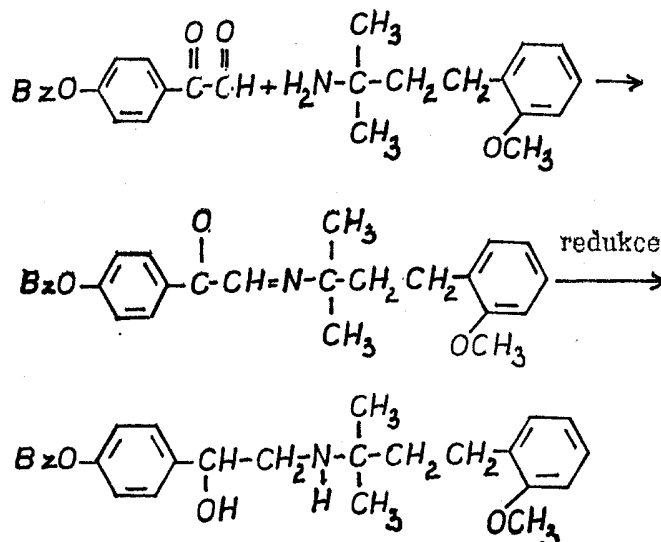
TMS der.: $M^+ m/e = 460 (M-15) m/e = 445$.

Příklad 3

Způsob B:

Příprava 1-(4-hydroxyfenyl)-2-[1,1-dimethyl-3-(2-methoxyfenyl)propylamino]ethanolu

a) Příprava 1-(4-benzyloxyfenyl)-2-[1,1-dimethyl-3-(2-methoxyfenyl)propylamino]ethanolu



Výtěžek: 1,5 g, SO_4^{2-} 100,5 %

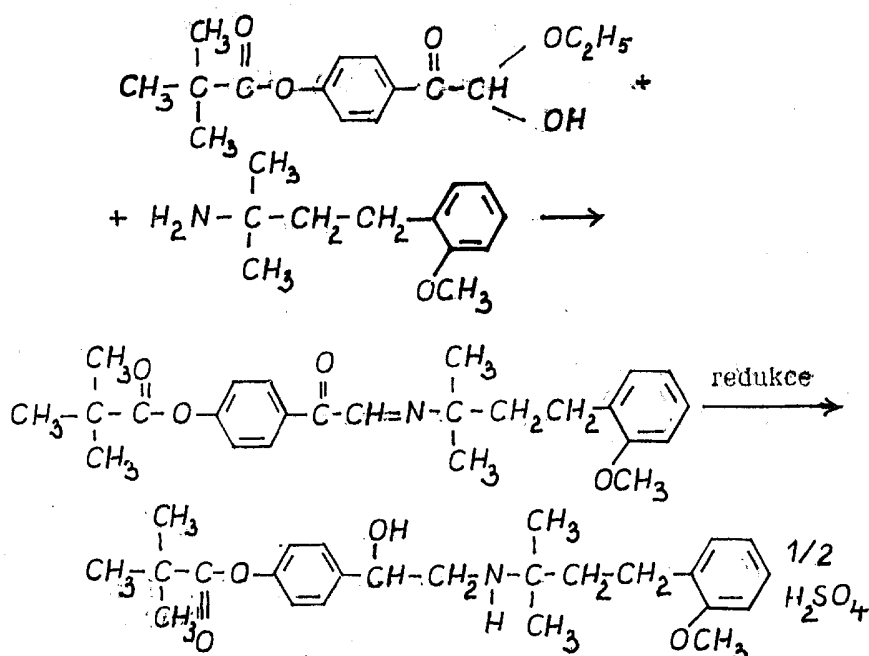
Data NMR: (DMSO- d_6) δ (ppm):

0,65 (6H, s),
1,92 (DMSO),
2,42 (4H, m),
3,10 (3H, s),

Roztok 3,0 g (0,0155 mol) 1,1-dimethyl-3-(2-methoxyfenyl)propylaminu a 4,0 g (0,0155 mol) 4-benzyloxyfenylglyoxalu ve 40,0 ml ethanolu se zahřívá k varu pod zpětným chladičem po dobu 1 hodiny a potom se míchá po dobu 20 hodin při teplotě místnosti. Meziprodukt, iminoketon, se potom přímo redukuje přidáním 1,5 g borohydridu sodného a roztok se míchá další hodinu. Po odpaření reakční směsi ve vakuu k suchu se zbytek rozdělí mezi ether a vodu. Etherová fáze byla promyta vodou, vysušena nad síranem hořečnatým a odpařena. Krystalický zbytek byl překrystalován z ethanolu.

Výtěžek: 3,1 g.

Data NMR pro intermediární iminoketon: (CDCl₃) δ (ppm):
1,25 (6H, s),
1,82 (2H, m),



Roztok 2 g 1,1-dimethyl-3-(2-methoxyfenyl)propylaminu a 2,9 g monoethylacetalu 4-pivaloyloxyfenylglyoxalu ve 100 ml ethanolu se zahřívá k varu pod zpětným chladičem po dobu 2 hodin a potom se nechá stát při teplotě místnosti po dobu 20 hodin.

K tomuto roztoku se uvádí pomocí proudu dusíku diboran (B₂H₆) připravený z 23 mililitrů borotrifluoridetherátu a 3,4 g borohydridu sodného ve 110 ml diglynu. Když je reakce skončena, přidá se opatrně voda a reakční směs se odpaří do sucha. Zbytek se extrahuje etherem, potom se promyje vodou, vysuší a odpaří. Zbytek se rozpustí v ethanolu a neutralizuje ethanolickým roztokem kyseliny sírové. Krystalický zbytek získaný po odpaření se překrystaluje z ethanolu.

2,60 (2H, m),
3,75 (3H, s),
5,10 (2H, s),
7,18 (11H, m),
8,10 (2H, d),
8,35 (1H, s).

b) Příprava 1-(4-hydroxyfenyl)-2-[1,1-dimethyl-3-(2-methoxyfenyl)propylamino]-ethanolu

Sloučenina získaná ve stupni a) byla hydrogenována stejným způsobem jako v příkladu 1b) za vzniku titulní sloučeniny.

Příklad 4

Způsob B:
Příprava síranu 1-[4-pivaloyloxyfenyl]-2-[1,1-dimethyl-3-(2-methoxyfenyl)-propylamino]ethanolu

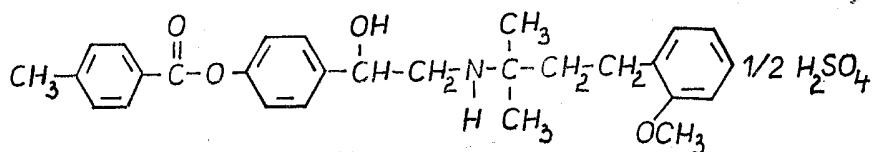
Výtěžek: 1,6 g 100% neutrálního síranu

Data NMR: (CDCl₃, CF₃COOH) δ (ppm):
1,40 (9H, s),
1,52 (6H, s),
2,00 (2H, m),
2,90 (2H, m),
3,25 (2H, m),
3,90 (3H, s),
5,25 (1H, m),
7,18 (8H, m).

Příklad 5

Způsob B:
Příprava síranu 1-(4-methylbenzoyloxy)fe-

nyl-2-[1,1-dimethyl-3-(2-methoxyfenyl)propylamino]ethanolu



Titulní sloučenina byla připravena stejně jak je to popsáno v příkladu 4 pro síran 1-(4-pivaloyloxyfenyl)-2-[1,1-dimethyl-3-(2-methoxyfenyl)propylamino]ethanolu z 6,0 g 1,1-dimethyl-3-(2-methoxyfenyl)propylaminu a 9,8 g monoethylacetalu 4-(4-methylbenzyloxy)fenylglyoxalu ve 200 ml ethanolu.

Překrystalováno z isopropylalkoholu.

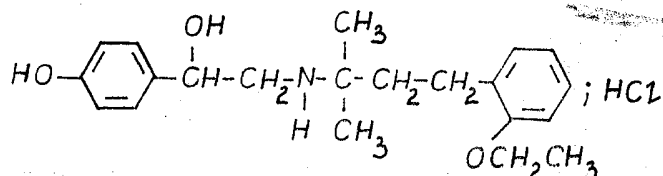
Výtěžek: 1,3 g 99,4 % neutrálního síranu

Data NMR: (CDCl₃ + CF₃COOH) δ (ppm):
1,52 (6H, s),

2,02 (2H, m),
2,50 (3H, s),
2,75 (2H, m),
3,15 (2H, m),
3,85 (3H, s),
5,25 (1G, m),
7,20 (12H, m).

Příklad 6

Příprava hydrochloridu 1-(4-hydroxyfenyl)-2-[1,1-dimethyl-3-(2-ethoxyfenyl)propylamino]ethanolu



Titulní sloučenina byla připravena z 1-(4-benzyloxyfenyl)-2-[1,1-dimethyl-3-(2-ethoxyfenyl)propylamino]ethanolu stejným způsobem jak je to popsáno v příkladu 1b).

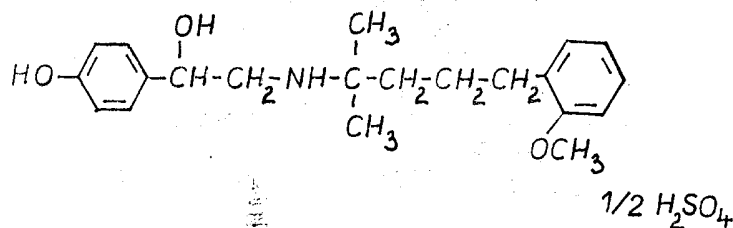
Výtěžek: 15 %,
Cl (vypočteno): 9,0 %,
Cl (nalezeno): 9,0 %.

NMR (DMSO-d₆) δ (ppm):
1,1 (3H, t),
1,15 (6H, s),

1,7 (2H, m),
2,2 (DMSO),
2,9 (2H, m),
3,9 (2H, q),
4,8 (1H, m),
7,0 (8H, m).

Příklad 7

Příprava síranu 1-(4-hydroxyfenyl)-2-[1,1-dimethyl-4-(2-methoxyfenyl)butylamino]ethanolu



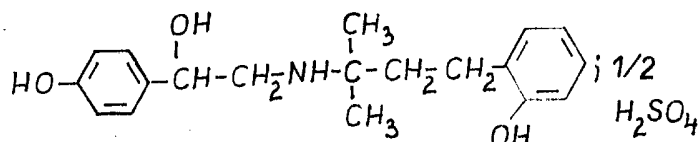
Titulní sloučenina byla připravena z 2,6 g síranu 1-(4-benzyloxyfenyl)-2-[1,1-dimethyl-4-(2-methoxyfenyl)butylamino]ethanolu stejně jak je to popsáno v příkladu 1b).

Výtěžek: 1,7 g
síran (vypočteno): 100 %
síran (nalezeno): 100 %

CIMS (NH₃) NH⁺ 344
HPLC: 98,6 %.

Příklad 8

Příprava síranu 1-(4-hydroxyfenyl)-2-[1,1-dimethyl-3-(2-hydroxyfenyl)propylamino]ethanolu



Titulní sloučenina byla připravena z 1,9 g síranu 1-(4-benzyloxyfenyl)-2-[1,1-dimethyl-3-(2-hydroxyfenyl)propylamino]ethanolu stejným způsobem jako v příkladu 1b).

Výtěžek: 1,4 g.

HPLC analýza 96,8 %
síran (vypočteno): 100 %
síran (nalezeno): 100 %
CIMS (NH₃)MH⁺: 316

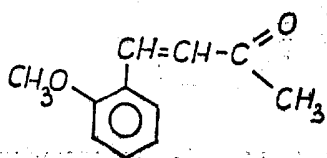
NMR: (CD₃OD + CH₃COOH) δ (ppm):

1,0 (6H, s),
1,5 (2H, m),
2,3 (2H, m),
2,8 (2H, m),
2,95 (CD₃OD),
4,5 (1H, n),
6,8 (8H, m).

Příprava výchozích látek

a) Příprava 1,1-dimethyl-3-(2-methoxyfenyl)-propylaminu používaného při způsobu A a B.

Stupeň 1: 2-methoxybenzalacetofenon



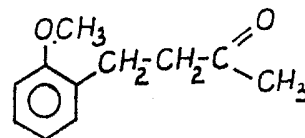
K roztoku 68 g (0,5 mol) o-methoxybenzaldehydu ve 100 ml acetonu se přikape za míchání 12,5 ml 10% roztoku hydroxidu sodného. Teplota se udržuje pod 30 °C a reakční směs se míchá po dobu tří hodin při teplotě místnosti, potom se přidá 2 N kyselina uhlovodíková a roztok se zahřívá k varu pod zpětným chladičem po dobu 1 hodiny. Roztok se potom extrahuje etherem, etherová fáze se promyje vodou, vysuší a odpaří ve vakuu. Zbytek se destiluje.

Výtěžek: 32,4 g t. v.: 124 až 6 °C/2 mm Hg

NMR (CDCl₃) δ (ppm):

2,20 (3H, s),
3,90 (3H, s),
6,75 (1H, d),
7,15 (4H, m),
7,95 (1H, d).

Stupeň 2: 4-(2-methoxyfenyl)butan-2-on



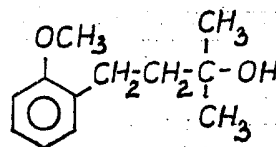
Roztok 32,4 g 2-methoxybenzalacetonu v ethanolu byl hydrogenován v přítomnosti Raneyova niklu za atmosférického tlaku a při teplotě místnosti. Katalyzátor byl odfiltrován a filtrát byl odpařen za vzniku titulní sloučeniny ve formě oleje.

Výtěžek: 28,9 g.

NMR (CDCl₃) δ (ppm):

2,10 (3H, s),
2,90 (4H, m),
3,90 (3H, s),
7,00 (4H, m).

Stupeň 3: 1,1-dimethyl-3-(2-methoxyfenyl)-propanol



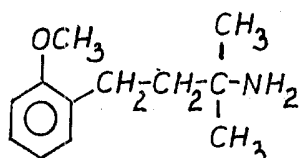
Roztok methylmagnesiumjodidu (0,21 mol) v 50 ml suchého etheru byl přikapán za míchání a chlazení k roztoku 28,9 g (0,16 mol) 4-(2-methoxyfenyl)butan-2-onu ve 30 mililitrech suchého etheru. Po skončeném přidávání se směs míchá po dobu 2 hodin při teplotě místnosti, potom se přidá při teplotě 0 °C voda. Po extrakci etherem se titulní sloučenina získá po odpaření vysušené etherické fáze.

Výtěžek: 28,6 g.

NMR (CDCl₃) δ (ppm):

1,25 (6H, s),
1,75 (2H, m),
7,70 (2H, m),
3,90 (3H, s),
7,00 (4H, m).

Stupeň 4: 1,1-dimethyl-3-(2-methoxyfenyl)-propylamin



K roztoku připravenému přidáním 22,4 ml koncentrované kyseliny sírové ve 20,6 ml kyseliny octové k 8,6 g kyanidu sodného rozpuštěného ve 20,6 ml kyseliny octové, bylo přidáno 28,6 g 1,1-dimethyl-3-(2-methoxyfenyl)propanolu při teplotě 40 až 50 °C. Směs byla potom míchána při teplotě 70 °C po dobu 0,5 hodiny. Reakční baňka byla uzavřena a ponechána při teplotě místnosti po dobu 2 hodin, potom byla směs vlita do 500 mililitrů vody a neutralizována uhlíčitánem draselným. Po extrakci etherem bylo izolováno 29,4 g intermediárního formamidu. Tato sloučenina byla hydrolyzována bez dalšího čištění na titulní sloučeninu varem se 200 ml 5 N hydroxidu sodného po dobu tří hodin. Hydrolyzovaná směs byla destilována s vodní párou a destilát byl extrahován etherem, který po odpaření poskytl titulní sloučeninu ve formě oleje.

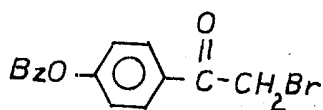
Výtěžek: 14,4 g.

NMR (CDCl₃) δ (ppm):

1,15 (6H, s),
1,52 (2H, m),
2,66 (2H, m),
3,85 (3H, s),
7,08 (4H, m).

b) Příprava 4-benzyloxystyrenoxidu s použitím způsobu A

Stupeň 1: 4-benzyloxy-2'-bromacetofenon



K roztoku 70,5 g (0,31 mol) 4-benzyloxyacetofenonu v 500 ml dioxanu byl přikapán za míchání roztok 15,7 ml bromu ve 400 ml dioxanu. Směs byla míchána při teplotě místnosti po dobu 2 hodin, potom bylo přidáno aktivní uhlí a roztok byl zfiltrován. Filtrát byl odpařen k suchu a pevný zbytek byl překrystalován z ethanolu.

Výtěžek: 73,2 g.

NMR (CDCl₃) δ (ppm):

4,45 (2H, s),
5,15 (2H, s),
7,10 (1H, m),
7,50 (5H, s),
8,07 (1H, m).

Stupeň 2: 4-benzyloxystyren-oxid

Roztok 40 g 4-benzyloxy-2'-bromacetofenonu ve 400 ml dioxanu byl přikapán k roztoku 5 g borohydridu sodného ve 40 ml vody a 400 ml dioxanu při teplotě 0 °C. Směs byla míchána po dobu 20 hodin při teplotě místnosti, potom byl přidán roztok 9 g hydroxidu sodného v 60 ml vody a roztok byl zahřát k varu pod zpětným chladičem a potom ochlazen a odpařen za vakua k suchu. Zbytek byl rozdělen mezi vodu a ether. Etherická fáze byla vysušena a odpařena za vzniku krystalického zbytku: 27,3 g.

NMR (CDCl₃) δ (ppm):

3,00 (2H, m),
3,85 (1H, m),
5,15 (2H, s),
7,15 (9H, m).

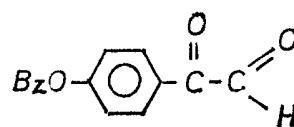
c) Příprava 4-benzyloxyfenylglyoxalu používaného při způsobu B

K roztoku 32 g (0,14 mol) p-benzyloxyacetofenonu ve 200 ml dioxanu bylo přidáno 18 g (0,16 mol) kysličníku seleničitého ve 25 ml vody. Směs byla míchána po dobu 20 hodin při teplotě 90 °C, potom byla zfiltrována a odpařena ve vakuu k suchu. Krystalický zbytek byl suspendován v etheru a zfiltrován.

Výtěžek: 26,5 g.

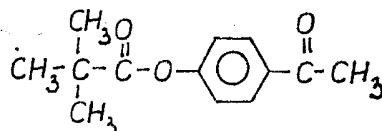
NMR (CDCl₃) δ (ppm):

5,20 (2H, s),
7,10 (2H, m),
7,40 (5H, s),
8,20 (2H, m),
9,65 (1H, s).



d) Příprava 4-monoethylacetalu-4-pivaloyloxyfenylglyoxalu používaného při způsobu C

Stupeň 4: 4-pivaloyloxyacetofenon



K roztoku 20 g (0,15 mol) p-hydroxyacetofenonu ve 200 ml pyridinu se přidá za chlazení a míchání 30 g (0,25 mol) chloridu kyseliny pivalové. Reakční směs se potom mí-

chá při teplotě místnosti po dobu 20 hodin. Po odpaření k suchu se zbytek rozdělí mezi ether a vodu. Etherická fáze se promyje 2 N kyselinou chlorovodíkovou a potom vodou.

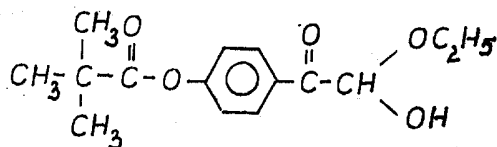
Po odpaření etherické fáze se zbytek překrystaluje z petroletheru (teplota varu 40 až 60 °C).

Výtěžek: 28 g.

NMR (CDCl₃) δ (ppm):

1,40 (9H, s),
2,65 (3H, s),
7,25 (2H, d),
8,10 (2H, d).

Stupeň 2: Monoethylacetal-4-pivaloyloxy-fenylglyoxalu



K roztoku 28 g (0,13 mol) 4-pivaloyloxyacetofenonu ve 200 ml dioxanu byl přidán roztok 16,7 g (0,15 mol) kysličníku seleničitého ve 25 ml vody. Směs byla míchána po dobu 20 hodin při teplotě 90 °C, potom byl roztok zfiltrován a odpařen. Zbytek byl vařen pod zpětným chladičem s ethanolem, který byl potom odpařen. Byl získán načervenalý olej.

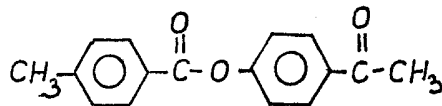
Výtěžek: 10 g.

NMR (CDCl₃) δ (ppm):

1,25 (3H, t),
1,40 (9H, s),
4,00 (3H, m),
5,70 (1H, s),
7,15 (1H, d),
8,18 (1H, d).

c) Příprava monoethylacetalu 4-(4-methylbenzoyloxy)fenylglyoxalu

Stupeň 1: 4-(4-methylbenzoyloxy)acetofenon



byl připraven stejně jak je to popsáno pro 4-pivaloyloxyacetofenon.

Výtěžek: 71 %.

NMR (CDCl₃) δ (ppm):

2,45 (6H, s),

7,35 (4H, m),
8,10 (4H, m).

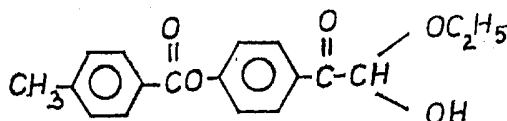
Stupeň 2: Monoethylacetal 4-(4-methylbenzoyloxy)fenylglyoxalu

Byl připraven stejně jako monoethylacetal-4-pivaloyloxyfenylglyoxalu.

Výtěžek: 30 %.

NMR (CDCl₃) δ (ppm):

1,25 (3H, t),
2,45 (3H, s),
3,80 (2H + 1H, m),
7,80 (8H, m).



f) Příprava 1-(4-benzyloxyfenyl)-2-[1,1-dimethyl-3-(2-ethoxyfenyl)propylamino]-ethanolu použitého v příkladu 6

Stupeň 1: 2-ethoxybenzalacetofenon

Titulní sloučenina byla připravena z 2-ethoxybenzaldehydu a acetonu stejně jak je to popsáno výše pro 2-methoxybenzalacetofenon.

Výtěžek: 76 %.

NMR (CDCl₃) δ (ppm):

1,4 (3H, t),
2,2 (3H, s),
4,0 (2H, q),
6,7 (1H, d),
7,2 (4H, m),
7,9 (1H, d).

Stupeň 2: 4-(2-ethoxyfenyl)butan-2-on

Titulní sloučenina byla připravena z 2-ethoxybenzalacetofenonu stejně jak je to popsáno výše u 4-(2-methoxyfenyl)butan-2-onu.

Výtěžek: 68 %. Teplota varu 83 až 86 °C / 0,07 mm Hg.

NMR (CDCl₃) δ (ppm):

1,15 (3H, t),
2,0 (3H, s),
2,7 (4H, m),
3,9 (2H, q),
6,9 (4H, m).

Stupeň 3: 1,1-dimethyl-3-(2-ethoxyfenyl)-propanol

Titulní sloučenina byla připravena ze 4-(2-ethoxyfenyl)butan-2-onu, stejně jak je to

popsáno výše pro 1,1-dimethyl-3-(2-methoxyfenyl)propanol.

Výtěžek: 85 %.

NMR (CDCl_3) δ (ppm):

1,2 (6H, s),
1,3 (3H, t),
1,7 (2H, m),
2,7 (2H, m),
4,0 (2H, q),
7,0 (4H, m).

Stupeň 4: 1,1-dimethyl-3-(2-ethoxyfenyl)-propylamin

Titulní sloučenina byla připravena z 1,1-dimethyl-3-(2-ethoxyfenyl)propanolu stejně jak je to popsáno výše pro 1,1-dimethyl-3-(2-methoxyfenyl)propylamin.

Výtěžek: 15 %.

NMR (CDCl_3) δ (ppm):

1,0 (6H, s),
1,2 (3H, t),
1,5 (2H, m),
2,6 (2H, m),
3,9 (2H, q),
6,9 (4H, m).

Stupeň 5: 1-(4-benzyloxyfenyl)-2-[1,1-dimethyl-3-(2-ethoxyfenyl)propylamino]-ethanol

Titulní sloučenina byla připravena ze 4-benzyloxyfenylglyoxalu a 1,1-dimethyl-3-(2-ethoxyfenyl)propylaminu, jak je to popsáno v příkladu 3a).

Výtěžek: 15 %.

NMR (CDCl_3) δ (ppm):

1,2 (6H, s),
1,5 (3H, t),
1,7 (2H, m),
2,8 (2H, m),
3,8 (2H, m),
4,1 (2H, q),
4,8 (1H, m),
5,1 (2H, s),
7,2 (13H, m).

g) Příprava 1-(4-benzyloxyfenyl)-2-[1,1-dimethyl-4-(2-methoxyfenyl)butylamino]-ethanolu použitého v příkladu 7

Stupeň 1: Kyselina o-methoxyfenylpropionová

Směs 68 g o-methoxybenzaldehydu, 75 g anhydridu kyseliny octové a 30 g octanu sodného byla zahřívána za míchání na teplotu 150 °C po dobu 1 hodiny a potom po dobu 15 hodin na teplotu 170 až 180 °C. Směs byla potom ochlazená na teplotu 90 °C a vlita do 400 ml vody. Získaná směs byla neutralizována uhličitánem sodným a po-

tom destilována s vodní párou, až se získal čirý roztok, který byl poté za horka zfiltrován. Filtrát byl potom okyselen koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou a sraženina (51,2 g) byla odsáta a promyta vodou. Sraženina byla rozpuštěna ve 300 ml methanolu a hydrogenována při teplotě místnosti a za atmosférického tlaku za přítomnosti 0,4 g Pd/C. Když bylo spotřebováno vypočtené množství vodíku, směs byla zfiltrována a odpařena za vzniku 50,2 g úvodní sloučeniny.

NMR (CDCl_3) δ (ppm):

2,8 (4H, m),
3,8 (3H, s),
7,1 (4H, m),
11,4 (1H, s).

Stupeň 2: o-methoxyfenylpropanol

Roztok 50 g kyseliny o-methoxyfenylpropionové v 500 ml suchého etheru byl přikápan k chlazené a míchané suspenzi 10 g hydridu lithnohlinitého v suchém etheru. Teplota reakční směsi byla potom ponechána vystoupit na teplotu místnosti, potom byla směs neutralizována 20% roztokem vápna sodno-draselného při teplotě 0 °C. Etherická fáze byla odlita a zbytek byl promyt etherem. Spojené etherové fáze byly promyty vodou, vysušeny nad síranem hořečnatým a odpařeny za vzniku titulní sloučeniny.

Výtěžek: 38,2 g.

NMR (CDCl_3) δ (ppm):

1,8 (2H, t),
2,1 (1H, s),
2,7 (2H, t),
3,6 (2H, t),
3,6 (2H, t),
3,8 (3H, s),
7,0 (4H, m).

Stupeň 3: o-methoxyfenylpropylchlorid

K roztoku 38 g o-methoxyfenylpropanolu ve 100 ml trichlorethylenu bylo přikápano 60 ml thionylchloridu. Roztok byl vařen pod zpětným chladičem po dobu tří hodin, potom byl odpařen. Zbytek byl destilován a byla jímána frakce vroucí při 122 až 126 °C/mm Hg.

Výtěžek: 21,6 g.

NMR (CDCl_3) δ (ppm):

2,2 (2H, m),
2,8 (2H, m),
3,5 (2H, m),
3,8 (3H, s),
7,1 (4H, m).

Stupeň 4: 1,1-dimethyl-4-(2-methoxyfenyl)-butanol

Roztok 21,6 g o-methoxyfenylpropylchloridu v 10 ml suchého ethyletheru byl přikápan ke směsi 3,0 g hořčiku v 10 ml suchého etheru. Když byla skončena tvorba Grignardova činidla, byla přidána 7 g acetonu. Reakce probíhala po dobu 2 hodin při teplotě místnosti, potom byla směs ochlazená a přidána voda.

Etherová fáze byla oddělena, promyta vodou, vysušena nad síranem hořečnatým a odpařena za vzniku 20,6 g titulní sloučeniny.

NMR (CDCl_3) δ (ppm):

1,1 (6H, s),
1,4 (4H, m),
2,5 (2H, m),
3,8 (3H, s),
7,0 (4H, m).

Stupeň 5: 1,1-dimethyl-4-(2-methoxyfenyl)-butylamin

Titulní sloučenina byla připravena z 20,5 gramu 1,1-dimethyl-4-(2-methoxyfenyl)butanolu stejně jak je to popsáno výše pro 1,1-dimethyl-3-(2-methoxyfenyl)propylamin.

Výtěžek: 14,1 g báze.

Výtěžek: 2,8 g síranu titulní sloučeniny.

NMR (CDCl_3):

1,1 (6H, s),
1,5 (4H, m),
2,7 (2H, m),
3,8 (3H, s),
7,0 (4H, s).

Stupeň 6: Síran 1-(4-benzoyloxyfenyl)-2-[1,1-dimethyl-4-(2-methoxyfenyl)butylamino]ethanolu

Titulní sloučenina byla připravena ze 2,4 gramů 1,1-dimethyl-4-(2-methoxyfenyl)butylaminu a 3,0 g 4-benzoyloxyfenylglyoxalu, stejně jak to bylo popsáno v příkladu 3a).

Výtěžek: 2,6 g.

NMR ($\text{CDCl}_3 + \text{CF}_3\text{COOH}$) δ (ppm):

1,1 (6H, s),
1,5 (4H, m),
2,5 (2H, m),
2,9 (2H, m),
3,7 (3H, s),
5,0 (2H, s),
5,1 (1H, m),
7,0 (13H, m).

b) Příprava 1-(4-benzoyloxyfenyl)-2-[1,1-dimethyl-3-(2-hydroxyfenyl)propylamino]-ethanolu používaného v příkladu 8

Stupeň 1: 1,1-dimethyl-3-(2-hydroxyfenyl)-propylamin

1,1-dimethyl-3-(2-methoxyfenyl)propylamin, 3,0 g, byl rozpuštěn ve 100 ml 48% kyseliny bromovodíkové a vařen pod zpětným chladičem po dobu 1 hodiny, potom bylo přidáno 50 ml kyseliny bromovodíkové. Směs byla vařena po dobu 15 hodin, potom byla bromovodíková kyselina odpařena ve vakuu. Zbytek byl rozpuštěn ve vodě a vyčeren aktivním uhlím. Vodná fáze byla zalkalizována a amin extrahován do etheru. Odpaření etherové fáze poskytlo olejovitý zbytek.

Výtěžek: 2,1 g.

NMR (D_2O) δ (ppm):

1,15 (6H, s),
1,8 (2H, m),
2,6 (2H, m),
4,8 (DOH),
7,1 (4H, m).

Stupeň 2: Síran 1-(4-benzoyloxyfenyl)-2-[1,1-dimethyl-3-(2-hydroxyfenyl)propylamino]ethanolu

Titulní sloučenina byla připravena z 1,35 gramů 1,1-dimethyl-3-(2-hydroxyfenyl)propylaminu a 2,2 g 4-benzoyloxyfenylglyoxalu, stejně jak je to popsáno v příkladu 3a).

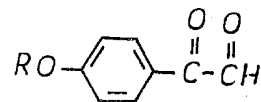
Výtěžek: 1,9 g.

NMR (CD_3OD) δ (ppm):

1,2 (6H, s),
1,6 (2H, m),
2,4 (2H, m),
2,9 (2H, m),
3,1 (CD_3OD),
4,7 (1H, m),
4,8 (2H, s),
6,8 (13H, m).

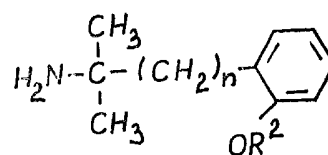
Výchozí látky pro způsob B lze připravit následujícím reakčním schématem:

a) reakcí sloučeniny obecného vzorce



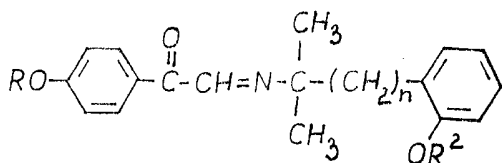
ve kterém

R má význam výše uvedený při způsobu A, se sloučeninou obecného vzorce

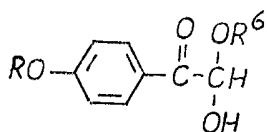


ve kterém

n, **R²** a **R⁵** mají význam výše uvedený při způsobu A, za vzniku sloučeniny obecného vzorce



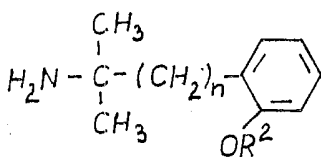
b) reakcí sloučeniny obecného vzorce



ve kterém

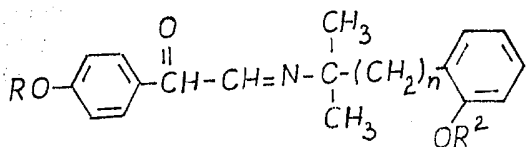
R má význam výše uvedený v A a ve kterém

R⁶ značí atom vodíku nebo alkylovou skupinu obsahující 1 až 5 atomů uhlíku, se sloučeninou obecného vzorce



ve kterém

n a **R²** mají význam uvedený výše při způsobu A, za vzniku sloučeniny obecného vzorce



Následující příklady ilustrují, jak lze sloučeniny podle vynálezu inkorporovat do farmaceutických přípravků:

Příklad 9

Aerosol pro inhalaci

Síran 1-(4-hydroxyfenyl)-2-[1,1-dimethyl-3-(2-methoxyfenyl)propylamino]ethanolu	0,25 g
Myglyol	0,20 g
Fringen 11/12/113/114 do	100 g

Příklad 10

Tablety

Jednotlivá tableta obsahuje:

Síran 1-(4-hydroxyfenyl)-2-[1,1-dimethyl-3-(2-methoxyfenyl)propylamino]ethanolu	2,0 mg
pšeničný škrob	25,0 mg
laktóza	210,0 mg
želatína	1,5 mg
talek	10,0 mg
stearát hořečnatý	1,5 mg

250,0 mg

Příklad 11

Čípky

Jednotlivý čípek obsahuje:

Síran 1-(4-hydroxyfenyl)-2-[1,1-dimethyl-3-(2-methoxyfenyl)propylamino]ethanolu	2,0 mg
askorbylpalmitát	1,0 mg
čípkový základ (Imhausen H) do	2000,0 mg

Příklad 12

Sirup

Síran 1-(4-hydroxyfenyl)-2-[1,1-dimethyl-2-(2-methoxyfenyl)ethylamino]ethanolu	0,020 g
glukózový sirup	30,0 g
cukr	50,0 g
kyselina askorbová	0,1 g
pyrosiřičitan sodný	0,01 g
adetát dvojsodný	0,01 g
pomerančová esence	0,025 g
barvivo	0,015 g
čištěná voda do	100,0 ml

Příklad 13

Injekční roztok

Hydrochlorid 1-(4-hydroxyfenyl)-2-[1,1-dimethyl-3-(2-methoxyfenyl)propylamino]ethanolu	0,200 mg
pyrosiřičitan sodný	0,500 mg
adetát dvojsodný	0,100 mg
chlorid sodný	8,500 mg
sterilní voda pro injekce do	1,00 ml

Příklad 14

Inhalační roztok

Síran 1-(4-hydroxyfenyl)-2-[1,1-dimethyl-3-(2-methoxyfenyl)propylamino]ethanolu	0,25 g
pyrosiřičitan sodný	0,10 g
adetát dvojsodný	0,10 g
chlorid sodný	0,85 g
čištěná voda do	100,0 ml

Příklad 15

Roztok pro rektální podání (rektální ampulky)

Síran 1-(4-hydroxyfenyl)-2-[1,1-dimethyl-3-(2-methoxyfenyl)propylamino]ethanolu	2,0 mg
pyrosiřičitan sodný	1,5 mg
adetát dvojsodný	0,3 mg
sterilní voda do	3,0 ml

Příklad 16

Sublinguální tablety

Hydrochlorid 1-(4-hydroxyfenyl)-2-[1,1-dimethyl-3-(2-methoxyfenyl)propylamino]ethanolu	1,0 mg
laktóza	85,0 mg
agar	5,0 mg
tálek	5,0 mg
	100,0 mg

Příklad 17

Kapky

Síran 1-(4-hydroxyfenyl)-2-[1,1-dimethyl-3-(2-methoxyfenyl)propylamino]ethanolu	0,20 g
kyselina askorbová	1,00 g
pyrosiřičitan sodný	0,10 g
adetát dvojsodný	0,10 g
glukózový sirup	50,00 g
absolutní ethanol	10,00 g
čištěná voda do	100,0 ml

Farmakologické zkoušky

A. Simultánní záznam bronchospasmolytického účinku, tremorogenního účinku a kardiostimulačního účinku

Bronchospasmolytický účinek a tremorogenní účinek byly měřeny simultánně na anestezizovaných kočkách.

Metoda:

Použitá metoda je popsána podrobně O. A. T. Olssonem, Acta pharmacol, et. toxicol. 34, 103 až 114 (1974).

Kočky o hmotnosti 2,5 až 3,5 kg byly anestezizovány patobarbitalem (mebumalum NPN) nejprve intraperitoneální injekcí (30 mg/kg) a potom kontinuální intravenózní infúzí k udržení konstantní hladiny anestéze během pokusu.

Arteriální krevní tlak se měří Stathamovým snímačem z kanylované arterie carotis. Srdeční frekvence se měří pomocí tachometru sledujícího frekvenci R-vlny elektrokardiogramu.

M. soleus zadní končetiny sestávající převážně z vláken s pomalou kontrakcí se připraví v podstatě podle Bowmena a Seimise,

J. Physiol. 144, 92 až 107 (1958). Sval se uzavírá do komůrky z plastické hmoty potažené pryží „natáček“. Celá končetina je obalena kovovou fólií pokrytou plastickou hmotou k udržení stálé teploty na 35 až 36 stupňů Celsia (kontrolováno termočlánkem na končetině).

Kočka je umístěna na hřbetě na termostaticky kontrolovaném operačním stole a pravá zadní končetina je upevněna, přičemž speciální pozornost je věnována tomu, aby nebyl brzděn krevní průtok. Šlachy se přefixují a napojí na Grassův tenzometr (PT 10C). Isometrické napětí svalu se kalibruje na 50 gramů (klidové napětí) a 500 g (maximální napětí). Na nervu tibialis, blízko m. solens, se umístí bipolární platínová elektroda stíněná plexisklem. Nedokonalé tetanické stahy svalu se vyvolávají pravoúhlými impulsy stimulací nervu za použití Grassova S48 stimulatoru. Trvání pulsu je 0,05 sek. s frekvencí volenou v rozmezí 8 až 12 Hz a napětí mezi 5 až 8 volty. K stimulaci dochází po dobu 1,8 sek. každých 20 sekund.

Trachea je kanylována a provádí se umělé dýchání vzduchem místnosti za použití Braunova respirátoru s konstantním objemem. Frekvence je 15 až 20 za minutu a reziduální objem 8 až 10 ml na kilogram, nebo postačující právě k potlačení spontánních dýchacích pohybů a poskytující asi 150 ml/kg/min. Změna zbytkového objemu po podání stahových činidel je měřena jako přebytek vzduchu z úbytku konstantního objemu při konstantním dýchání. Napětí se stanoví pomocí prahové hodnoty vodního sloupce (60 až 70 mm) a přebytečné dýchání pomocí Grassova objemového snímače napětí PT 5A.

Bronchiální tonus se zvyšuje inhalací histaminového aerosolu vyvíjeného v Rooth-Petersenově nebulizátoru z roztoku obsahujícího 0,1 až 0,3 mg/ml histaminu a doplněného do 5 % glycerolem. Když se vyvolává bronchospasmus, je nebulizátor, napojen na vchod respirátoru. Když přebytek dýchání dosáhl rovnoměrné hladiny, sloučenina zkoušená na bronchorelaxační aktivitu se vstříkne do brachiální vény.

Výsledky zkoušek

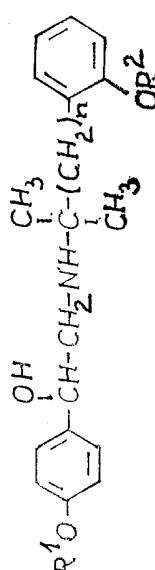
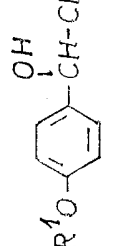
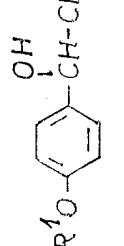
Výsledky zkoušek jsou udány v tabulce 1. Bronchospasmolytický účinek je měřen dávkou, vypočtenou v molech na kg tělesné hmotnosti pokusného zvířete, které způsobuje 30% snížení bronchospasmů vyvolaných histaminem. Tremorogenní účinek se měří dávkou rovněž vypočtenou v molech na kilogram tělesné hmotnosti pokusného zvířete, která způsobuje 30% snížení elektricky vyvolaných stahů m. soleus. Kardiostimulační účinek se měří dávkou vypočtenou v molech na kg tělesné váhy pokusného zvířete, která způsobuje 25% vzrůst srdeční frekvence.

Účinnost sloučenin je udávána v poměru k účinkům terbutalinu, klinicky používaného bronchospasmolytického činidla, které má

selektivní účinek na bronchy a vyvolává velice nízký kardiostimulační účinek.

Tabulka 1

Simultánní záznam bronchospasmolytického, tremorogenního a kardiostimulačního účinku na narkotizované kočky

	R¹	R²	n	kód	Bronchospasmolytický účinek ve vztahu k bronchospasmo- lytickému účinku terbutalinu	Tremorogenní účinek ve vztahu k tremorogennímu účinku terbutalinu	Kardiostimulační účinek ve vztahu ke kardiostimulačnímu účinku terbutalinu
	H	CH₃	2	D 2343	2,9 ± 0,6	0,5 ± 0,1	0,9 ± 0,1
	H	CH₃	1	D 2331	0,12 ± 0,03	0,011 ± 0,004	0,02
	H	C₂H₅	2	D 2388	1,4 ± 0,2	0,8 ± 0,2	1
		CH₃	2	S 2367	0,28 ± 0,07	0,23 ± 0,07	0,16 ± 0,05
		CH₃	2	D 2375	0,25 ± 0,05	0,18 ± 0,03	0,26 ± 0,04
Terbutalin					1	1	1

Poznámky k výsledkům

Z tabulky 1 lze vidět, že zkoušené látky ve srovnání s terbutalínem mají poměrně vyšší bronchospasmolytický účinek než tremorogenní. Ten je prodloužen zejména u látky D 2343 a D 2331. Sloučenina D 2343, která má bronchospasmolytický účinek převyšující 3× bronchospasmolytický účinek terbutalínu, přičemž tremorogenní účinek je jenom 0,5 tremorogenního účinku terbutalínu a kardiostimulační účinek, který nepřevyšuje kardiostimulační účinek terbutalínu, je výhodnou sloučeninou.

B. Bronchospasmolytická účinnost po orálním podání a subkutánním podání

Bronchospasmolytická účinnost sloučeniny podle vynálezu po orálním podání byla zkoušena na morčatech. Byla zkoušena sloučenina podle příkladu 1 označená jako D 2343. Terbutalínu bylo použito jako srovnávací látky.

Způsob:

Bronchospasmolytický účinek byl zkoušen jako inhibiční účinek na bronchokonstrikce indukované histaminem u neanestezovaných morčat.

Pokusná zvířata byla vystavena histaminovému aerosolu vytvářenému pomocí Roth-

-Petersonova nebuligátoru z roztoku 0,3 mg/ml hydrochloridu histaminu.

Byla použita morčata obojího pohlaví, hmotnosti 190 až 250 g, kmene Dunkin-Hertley. Kontrolní zvířata premedikovaná roztokem chloridu sodného začínají po méně než čtyřminutové expozici aerosolu intenzivně a nepravidelně dýchat. Zvířata premedikovaná zkoušenou látkou, odolávající 4 minuty histaminovému aerosolu bez vlivu na dýchání, jsou považována za chráněná. Při studiu s orální aplikací zvířata hladověla po dobu 15 hodin a podáním vody ad libitum, před tím, než byla žaludeční sondou podána látka D 2343 nebo terbutalín.

Při studiu se subkutánní aplikací, byly podávány 3 až 4 různé dávky D 2343 a terbutalínu byly podány 15 minut před působením histaminu za účelem stanovení ED₅₀, která představuje dávku chránící 50 % zvířat po dobu delší 4 minut v histaminovém aerosolu. Každá látka byla podávána 30 až 40 zvířatům.

Při studiu s orální aplikací doba od podání látky k expozici zvířat histaminu byla 30 minut.

Výsledky

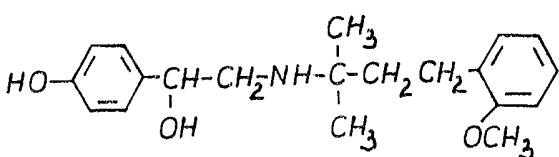
Výsledky zkoušek jsou udány v tabulce 2. Dávky ED₅₀ jsou vypočteny na molekulární bázi v molech na kg tělesné hmotnosti pokusného zvířete.

Tabulka 2

Bronchospasmolytický účinek 1-(4-hydroxyfenyl)-2-[1,1-dimethyl-3-(2-methoxyfenyl)-propyl]ethanolu po orální a subkutánní aplikaci

Zkoušená látka

Dávka chránící 50 % zvířat proti histaminovému aerosolu déle než 4 minuty (ED₅₀) μ moly/kg
subkutánní podání orální podání

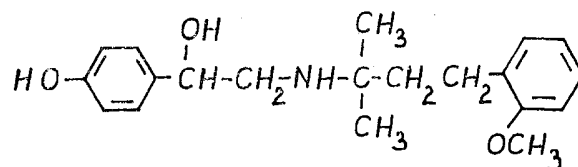
	0,34 $\pm$ 0,06	2,51 $\pm$ 0,39
Terbutalín	0,93 $\pm$ 0,14	5,28 $\pm$ 0,86

Poznámky k výsledkům zkoušek

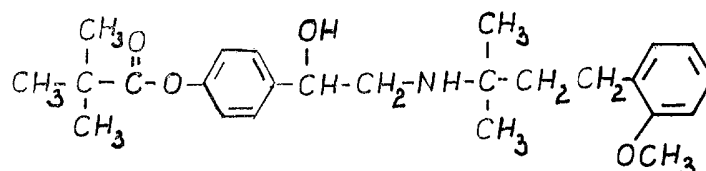
Z tabulky 2 lze vidět, že zkoušená sloučenina podle vynálezu (D 2343) byla po subkutánním podání 2,7× účinnější než terbutalín a po orálním podání 2,1× účinnější než terbutalín.

C. Začátek a trvání bronchospasmolytické účinnosti po orálním podání

Byl zkoušen začátek a trvání bronchospasmolytického účinku sloučenin podle příkladu 1 a příkladu 4. Tyto sloučeniny mají strukturální vzorce



(Sloučenina z příkladu 1)



(sloučenina z příkladu 4)

Způsob

Bronchospasmolytický účinek byl hodnocen jako inhibice bronchokonstrikce indukované histaminem na neanestezovaných morčatech.

Pokusná zvířata byla vystavena histaminovému aerosolu vytvářenému Roth-Peter-sonovým nebulizátorem z roztoku 0,3 mg/ml hydrochloridu histaminu.

Bylo použito morčat obojího pohlaví hmotnosti 160 až 230 g, kmene Dunkin-Hartley. Zvířata premedikovaná roztokem chloridu sodného měla po vystavení aerosolu po do-

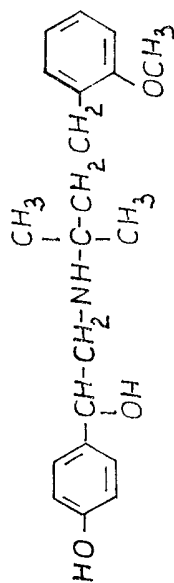
bu méně než 4 minuty intenzivní a nepravidelné dýchání. Zvířata premedikovaná látkou podle vynálezu odolávající histaminovému aerosolu po dobu 4 minut bez vlivu na dýchání jsou uvažována jako chráněná. Zvířata hladověla po dobu 15 hodin, dostávala vodu ad libitum před aplikací zkoušené látky žaludeční sondou. Každá zkoušená látka byla podávána v množství $4 \cdot 10^{-6}$ mol/kg tělesné hmotnosti. Skupiny 8 až 10 zvířat byly zkoušeny v aerosolu po dobu 7, 15, 30, 60 a 120 minut po podání zkoušené látky. Bylo stanoveno procento zvířat, která odolávají aerosolu po dobu 4 minut a 10 minut. Výsledky jsou udány v tabulce 3.

Tabulka 3

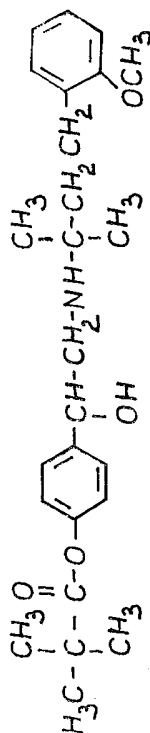
Začátek a trvání bronchospasmolytického účinku při orální aplikaci

Procento zvířat chráněných proti histaminovému aerosolu během 4 min a 10 min v (min)

7		15		30		60		120	
≥ 4 min	≥ 10 min	≥ 4 min	≥ 10 min	≥ 4 min	≥ 10 min	≥ 4 min	≥ 10 min	≥ 4 min	≥ 10 min



(Příklad 1)



(Příklad 4)

Z tabulky 3 je patrné, že obě zkoušené látky mají rychlý nástup.

Trvání účinku sloučeniny podle příkladu 4 bylo znatelně prolongované ve srovnání s trváním účinnosti u sloučeniny z příkladu 1.

D. Zkoušení účinku blokujícího α -receptory

Byl sledován účinek sloučenin podle vynálezu blokující α -receptory. Tento účinek je relevantní při léčbě astmatu. Bylo ukázáno, například Nousiainenem se spol., Pharmacology 15, 469 až 477 [1977], že některé sloučeniny, mající α -blokující účinek, mohou potencovat účinky činidel stimulujících β -receptory, například terbutalinu.

Thymoxamin, látka blokující α -receptory, byl používán jako srovnávací látka.

Způsob:

Bylo použito králíků albínů obojího pohlaví (2 až 3 kg). Bylo vyňato asi 5 cm aorty co nejbližší oblouku aorty, přeneseno na misku s Krebsovým roztokem a spirálně narezáno. Obvykle se z vyňatého kousku cé-

vy získávají 3 preparáty. Každý proužek byl umístěn v lázni pro izolovaný orgán v Krebsově roztoku při teplotě 37 °C a vzdušněm carbogenem. Zatížení preparátu bylo 2 g a změny tlaku byly hodnoceny isometricky na Grassově snímači PRO 3 a polygrafu P5.

Noradrenalin, který je mohutným stimulatorem α -receptorů, vykonává stahový účinek na proužky aorty, když je přidán do lázně. Účinek blokující α -receptory, zkoušené látky se hodnotí přidáním zkoušené látky k lázni orgánu před přidáním noradrenalinu.

Byl použit roztok noradrenalinu v koncentraci vytvářející 70 až 80 % maximálního stahu (0,03 až 0,06 μ g/ml). Zkoušená látka byla přidána k lázni orgánu 10 minut před přidáním noradrenalinu.

Výsledky jsou měřeny jako koncentrace zkoušené látky, která inhibuje stah indukovaný noradrenalinem o 50 % (ED 50).

Výsledky

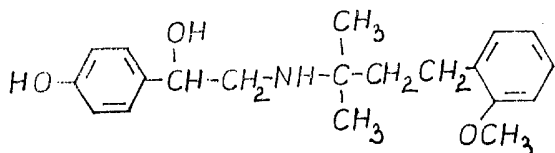
Výsledky zkoušek jsou udány níže v tabulce 4.

Tabulka 4

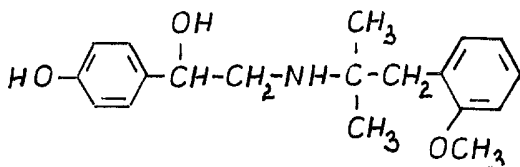
Účinnost sloučenin podle vynálezu blokující α -receptory

Zkoušená látka

Koncentrace inhibující 50 % stahů indukovaných noradrenalinem μ M



$0,6 \pm 0,2$



$0,5 \pm 0,2$

Thymoxamin

$1,5 \pm 0,4$

Hodnoty ED 50 jsou založeny na zkouškách s 6 preparáty získanými od 3 zvířat.

vitro indukované oxytocinem a karbocholem

Poznámky k výsledkům zkoušky

Z tabulky 4 je patrné, že sloučenina D 2343 podle vynálezu má aktivitu blokující α -receptory, která je vyšší než α -blokující účinnost thymoxaminu.

Rovněž bylo ukázáno, že α -blokujícího účinku D 2343 se docílí stejným rozmezím dávky jako jeho β -stimulující účinek. Jak bylo uvedeno dříve, kombinace vlastností blokujících α -adrenoreceptory a stimulujících β -adrenoreceptory mohou být příznivé při léčbě astmatu.

Byl zkoušen relaxační účinek sloučenin podle vynálezu na dělohu. Jako srovnávací látka bylo použito terbutalinu.

Způsob:

Bylo použito samic krys Spragus-Dawley, hmotnosti 150 až 200 g. Estrogenní steroid (Estradurin, Leo), 0,25 mg/100 g, byl podán subkutánně 4 až 6 dní před pokusy, aby vyvolal u zvířat estrus.

Roh dělohy byl otevřen podélně řezem, umístěn v lázni pro izolovaný orgán v Lockeho roztoku při teplotě 33 °C a vzdušněm

E. Inhibiční účinek na stahy dělohy krys in

karbogenem. Stahy preparátu byly vyvolány oxytocinem (Pertocin, Ferring) nebo karbocholem přidaným k lázni 3 minuty po podání zkoušené látky, v dávce vyvolávající 70 až 80 % maxima stahů nebo 0,005 až 0,02 IE/ml oxytocinu a 0,2 až 0,6 $\mu\text{g/ml}$ hydrochloridu karbocholinu. Inhibiční účinek vyvolaný zkoušenou látkou byl eliminován propranololem (1 $\mu\text{g/ml}$ nebo $0,4 \times 10^{-5}$ M, přidaným k lázni 15 minut před zkoušenou látkou).

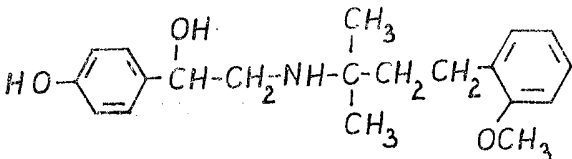
Změny tenze byly zaznamenávány isometricky (snímač FPO 3 a Grassův polygraf P5).

Výsledky

Výsledky jsou udány v tabulce 5. Výsledky jsou udány jako koncentrace zkoušené látky, která redukuje stahy vyvolané oxytocinem nebo karbocholem o 50% (EC 50).

Tabulka 5

Inhalační účinek na stahy vyvolané na děloze krys

Zkoušená látka	Inhibice stahů vyvolaných oxytocinem EC 50 (M)	Inhibice stahů vyvolaných karbocholem EC 50 (M)
	$0,18 \pm 0,06 \times 10^{-81}$	$0,32 \pm 0,08 \times 10^{-82}$
Terbutalin	$2,10 \pm 0,70 \times 10^{-81}$	$2,61 \pm 0,51 \times 10^{-82}$

¹⁾ p = 0,01 Oxytocinová série: 10 preparátů za 6 zvířat

²⁾ p = 0,001 Karbacholová série: 9 preparátů z 5 zvířat

Poznámky k výsledkům zkoušek

Z tabulky 4 je patrné, že sloučenina D 2343 podle vynálezu je účinnější jako činidlo s relaxačním účinkem na dělohu, než terbutalin. Terbutalin byl zkoušen jako činidlo s relaxačním účinkem na dělohu s cílem inhibovat předčasný porod, jak je popsáno například u Anderssona se spol., Acta Obstet. Gynec. Scand. 1974. Výsledky zkoušek z tabulky 5 ukazují, že sloučenina D 2343 podle vynálezu je při použití jako činidlo s relaxačním účinkem na dělohu nejméně stejně účinná jako terbutalin.

Při používání činidla s relaxačním účinkem na dělohu je zejména důležité, aby byla dostupná taková sloučenina, která má sníženou tremorogenní účinnost, protože léčba takových případů se provádí pouze po určitou dobu. Při léčbě terbutalinem bylo nalezeno, že tremorogenní účinek na začátku léčby je následně snížen, jestliže léčba pokračuje po určitou dobu. K takovému potlačení tremorogenního účinku nedochází při vlivu na relaxaci dělohy, v důsledku

krátkého trvání medikace v takových případech. Sloučeniny podle vynálezu představují tudíž v tomto ohledu důležité zlepšení při působení směřujícím k relaxaci lidské dělohy.

E. Akutní toxicita u myší

Byla sledována akutní toxicita sloučeniny D 2343 podle vynálezu.

Bylo použito myších samic (NMRI) o hmotnosti 20 až 25 g. Zkoušené látky byly podávány intravenózně (do ocasní žíly), subkutánně, intraperitoneálně a orálně (žaludeční sondou zvířatům na lačno) v 6 dávkách v log. řadě s 10 nebo více zvířaty zkoušenými na každou dávku, aby byla stanovena LD₅₀.

Po toxických dávkách následovala smrt během prvé hodiny po intravenózní, subkutánní a intraperitoneální aplikaci a během prvních tří hodin po perorální aplikaci. Během dalších 5 dní nebyl pozorován úhyn dalších zvířat. Výsledky jsou udány v tabulce 6.

Tabulka 6

Akutní toxicita sloučeniny D 2343 podle vynálezu

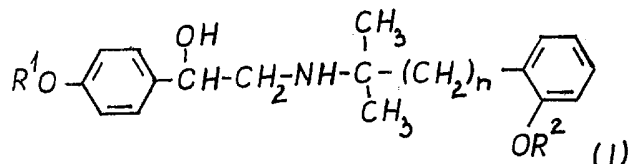
Způsob podání	D 2343 (M = 378,5) mg/kg	LD ₅₀ M/kg ($\times 10^{-5}$)
intravenózní	12 (± 1)	3,5
subkutánní	50 (± 2)	13
intraperitoneální	45 (± 3)	12
perorální	170 (± 8)	45

F. Použití jako činidla blokujícího α -receptoryVlastnosti, spočívající v blokování α -receptorů, u sloučenin podle vynálezu zna-

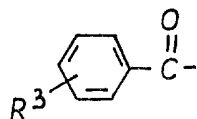
menají, že sloučenin lze užít k léčbě Raynaudovy choroby. Raynaudova choroba je paroxysmální porucha arterií prstů rukou a nohou vyznačující se záchvaty bolesti v nich, přičemž prsty zbledí a potom zmodrají.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

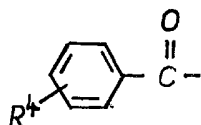
1. Způsob výroby nových derivátů 1-[4-hydroxyfenyl]-2-aminoethanolu obecného vzorce I



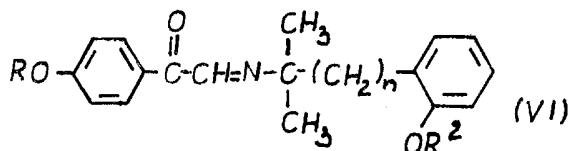
ve kterém

 n značí číslo 1, 2 nebo 3, R^1 značí vodík, alifatickou acylovou skupinu o 2 až 5 atomech uhlíku nebo nesubstituovanou nebo substituovanou benzoylovou skupinu obecného vzorce

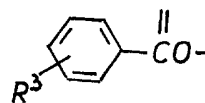
kde

 R^3 značí vodík nebo methylovou skupinu a R^2 značí atom vodíku, alifatickou alkylovou skupinu o 1 až 4 atomech uhlíku, benzyl, alifatickou acylovou skupinu o 2 až 5 atomech uhlíku nebo nesubstituovanou nebo substituovanou benzoylovou skupinu obecného vzorce

kde

 R^4 značí vodík nebo methylovou skupinu, jakož i terapeuticky použitelných solí těchto sloučenin, vyznačující se tím, že se provádí redukce derivátu iminoketonu obecného vzorce VI

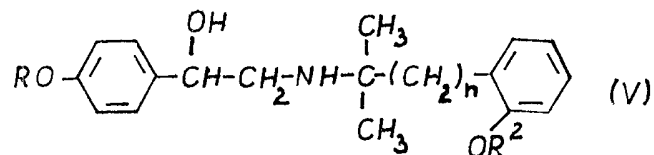
ve kterém

 n a R^2 mají stejný význam jak uvedeno výše u obecného vzorce I a R značí vodík, alifatickou acylovou skupinu o 2 až 5 atomech uhlíku, nesubstituovanou nebo substituovanou benzoylovou skupinu obecného vzorce

kde

R^3 značí vodík nebo methylovou skupinu nebo chránicí skupinu pro hydroxylovou skupinu, například alkylovou skupinu o 1 až 5 atomech uhlíku nebo mono- nebo bi-

cyklickou aralkylovou skupinu o nejvýše 11 atomech uhlíku, například skupinu benzylovou nebo naftylmethylovou, za vzniku derivátu 1-(4-hydroxyfenyl)-2-aminoethanolu obecného vzorce V



ve kterém

R a R^2 mají výše udaný význam, načež, je-li to žádoucí, se chránicí skupina R od-

straní, a potom je-li to žádoucí, se sloučenina obecného vzorce I takto získaná převádí ve farmaceuticky upotřebitelnou sůl a/nebo se dělí ve své optické isomery.