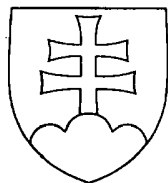


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA VYNÁLEZU

- (22) Dátum podania: 06.02.97
(31) Číslo prioritnej prihlášky: 60/012 416
(32) Dátum priority: 28.02.96
(33) Krajina priority: US
(40) Dátum zverejnenia: 08.10.97
(86) Číslo PCT:

(21) Číslo dokumentu:

180-97

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl.⁶:

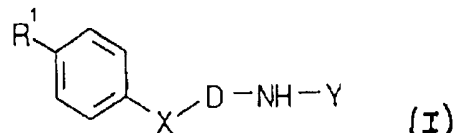
C 07D 207/32,
C 07D 231/12,
C 07D 233/56,
C 07D 239/24,
C 07D 257/04,
A 61K 31/41,
A 61K 31/415

(71) Prihlasovateľ: American Cyanamid Company, Madison, NJ, US;

(72) Pôvodca vynálezu: Tomcufcik Andrew Stephen, Old Tappan, NJ, US;
Hinson Joseph William, Princeton, NJ, US;

(54) Názov prihlášky vynálezu: **Substituované omega [fenoxy, fenyltio, fenylsulfinyl, fenylsulfonyl] [alkyl, alkenyl alebo alkinyl]aminokarboxamidy, sulfónamidy a fosfonylamidy, farmaceutický prípravok s ich obsahom, spôsob ich výroby a ich použitie**

(57) Anotácia:
Substituované ω-[fenoxy, fenyltio, fenylsulfinyl, fenylsulfonyl] [alkyl, alkenyl alebo alkinyl]amínkarboxamidy, sulfamidy a fosfonylamidy všeobecného vzorca (I), ktoré sú užitočné ako antiarytmické činidlá.



Nové ω substituované [fenoxy, fenyltio, fenylsulfinyl, fenylsulfonyl] [alkyl, alkenyl alebo alkynyl]aminokarboxamidy, sulfónamidy a fosfonylamidy, farmaceutický prípravok s ich obsahom, spôsob ich výroby a ich použitie

Oblasť techniky

Vynález sa týka nových substituovaných ω [fenoxy, fenyltio, fenylsulfinyl, fenylsulfonyl] [alkyl, alkenyl alebo alkynyl]aminokarboxamidov, sulfamidov a fosfonylamidov, ktoré sú užitočné ako antiarytmické činidlá.

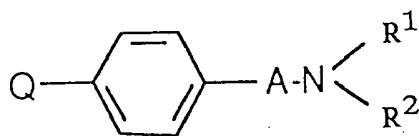
Doterajší stav techniky

Antiarytmické reagenty sa triedia do jednej zo štyroch kategórií, blokátory sodíkového kanála (Trieda I), blokátory vápnikového kanála (Trieda II), blokátory draslíkového kanála (Trieda III) a β -adrenergické blokátory (Trieda IV) na základe ich schopnosti vykazovať jasne definovateľné farmakologické pôsobenie. Látky obsiahnuté v tomto vynáleze spôsobujú homogénne predĺženie repolarizácie a refraktérnosti, čo je znakom antiarytmickej aktivity pre Triedu III. Elektrofyzikálny mechanizmus, ktorý je podkladom predĺženia repolarizácie, je známy ako blokáda prúdov cez kardiálne draslíkové kanály. Naproti tomu antiarytmické reagenty Triedy I sprostredkujú svoj farmakologický účinok cez blokádu sodíkových kanálov. V psích Purkyněho vláknach a preparátoch papilárnych svalov sa prejavuje antiarytmické pôsobenie Triedy III chinidínu predĺžením trvania akčného potenciálu (APD). Predĺženie APD a účinnej refraktérnej fázy (ERP) sa tiež ukázalo s inými anti-arytmickými činidlami Triedy III, ako napríklad d-sotalolom (N-[4-[1-hydroxy-2-[(1-metyletyl)-amino]etyl]fenyl]metánsulfónamid), dofetilidom (4'-(2-[metyl[4-(metylsulfonylamino)-fenetyl]-amino]etoxy)metánsulfónanilid) a E-4031 (1-[2-(2-metylpyridin-6-yl)-etyl]-4-(metánsulfonylamino-benzoyl)-piperidín, ktoré preukázali farmakologické účinky pri klinických testoch. Vzrast APD v srdcovom

svale sa tak stal in vitro štandardnou mierou pre predpokladané antiarytmické činidlá Triedy III.

Antiarytmická aktivita Triedy III je preukázaná ako životaschopná terapeutická stratégia na zvládnutie ventrikulárnych arythmií a na prevenciu náhlej kardiálnej smrti. Niektoré nedávne prehľady činidiel Triedy III zahŕňujú: Gibson a Kersten, Drug Dev. Res., 1990, 19: 173 až 185; Carmeliet, Fundam. Clin. Pharmacol. 1993, 7: 19 až 28; Harrison a Bortorff, Advances in Pharmacology, 1992, 23: 179 až 215; Cimini a Gibson, Ann. Reports in Medical Chem., 1992, 27: 89 až 98.

Racemický sotalol je štrukturálnym prototypom antiarytmického liečiva, ktorého farmakologická aktivita bráni blokáde podtriedy oneskoreného usmerňovača draslíkových kanálov. Sotalol je fenetanolamínový derivát obsahujúci metylsulfónamidovú skupinu. Dosiahli sa štrukturálne variácie tejto látky, v ktorých je predĺženie reťazca buď uhľíkovými alebo kyslíkovými atómami, alebo pridaním druhej arylovej skupiny, ako je napríklad 4-fenoxyimidazol. Avšak prítomnosť bázeickej amínovej skupiny v pôvodnom fenetylovom reťazci sa zachovala. Všeobecný farmakofórový model pre túto triedu látok je definovaný a zovšeobecnená štruktúra je navrhnutá (Prog. Med. Chem. 1992, 29, 65) v spojení so štrukturálnymi variáciami látky:



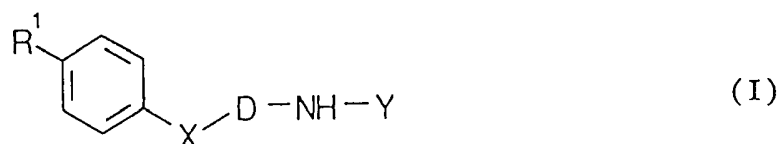
kde Q je elektrónodonorná skupina, A je jednoatómové až štvoratómové spojenie medzi arylovou skupinou a dusíkovým atómom a R^1 a R^2 sú vybrané z vodíka, alkylovej, arylalkylovej alebo heteroalkylovej skupiny.

Tento vynález je odchýlkou od všeobecnej štruktúry I, v ktorej karbonylová, sulfonylová alebo fosforylová sku-

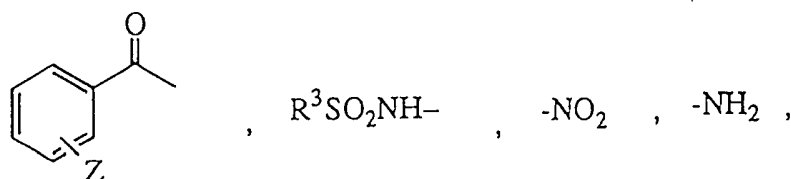
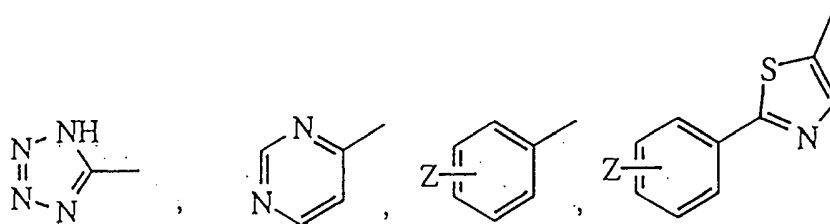
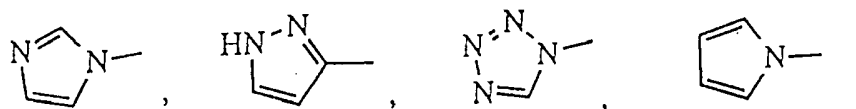
pina je pripojená na dusíkový (NH) atóm. Tieto substituenty menia fyzikálnochemické charakteristiky dusíkového atómu (a preto farmakofóru) od takého, ktorý je zásaditý, ako v štruktúre I, k takému, ktorý má buď neutrálne alebo kyslé vlastnosti. Tento nový smer od všeobecného farmakofóru, definuje sériu látok, ktoré majú významnú aktivitu pri postupe predlžovania akčného potenciálu, čo je príznakom antiarytmickej aktivity.

Podstata vynálezu

Tento vynález sa týka nových derivátov vybraných z derivátov so všeobecným vzorcom I:



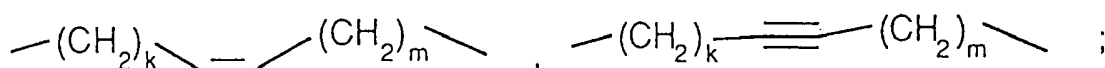
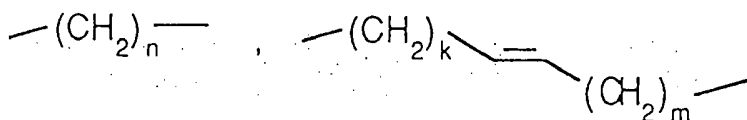
kde R^1 je



R^3 je C_1 - C_3 alkyl s priamym reťazcom;

X je O, S, SO alebo SO_2 ;

D je

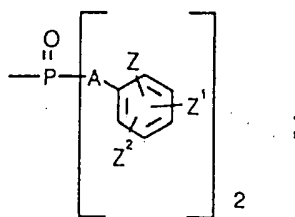
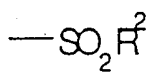
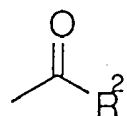


n je celé číslo od 3 do 10;

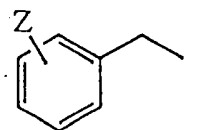
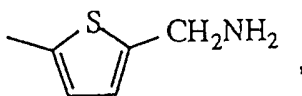
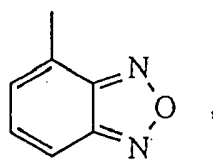
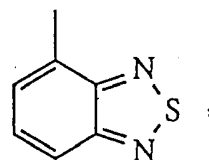
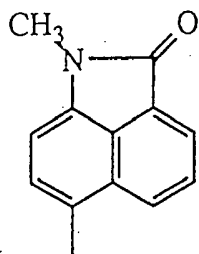
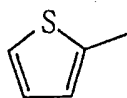
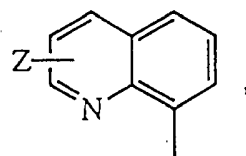
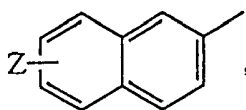
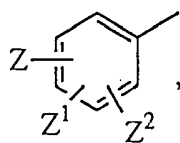
k je celé číslo od 1 do 4;

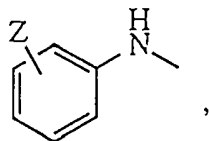
m je celé číslo od 1 do 4;

Y je



R^2 je

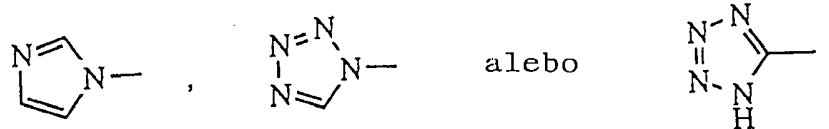




alebo C_1 - C_8 alkyl s priamym alebo rozvetveným reťazcom;
 Z , Z^1 a Z^2 sú nezávisle vybrané z H, C_1 - C_4 priameho alebo rozvetveného alkylu, $-CF_3$, $-NO_2$, $-NHCOR^3$, $-OR^4$, $-CN$, Cl, Br, F alebo I;
 R^4 je C_1 - C_4 priamy alebo rozvetvený alkyl; a
A je kyslík alebo väzba;
alebo ich farmaceuticky prijateľných solí.

Farmaceuticky prijateľná soľ je adičná soľ tvorená medzi látkou podľa tohto vynálezu, ktorá má zásaditý dusík a farmaceuticky prijateľnou kyselinou, ako je jedna z anorganických kyselín: chlorovodíkovej, bromovodíkovej, sírovej alebo fosforečnej, alebo organická kyselina, ako je napríklad kyselina octová, citrónová, maleínová, fumárová, vínna, jantárová, metánsulfónová alebo benzoová.

V skupine látok definovanej pomocou Vzorca I, sú najvhodnejšie tie, kde R^1 je

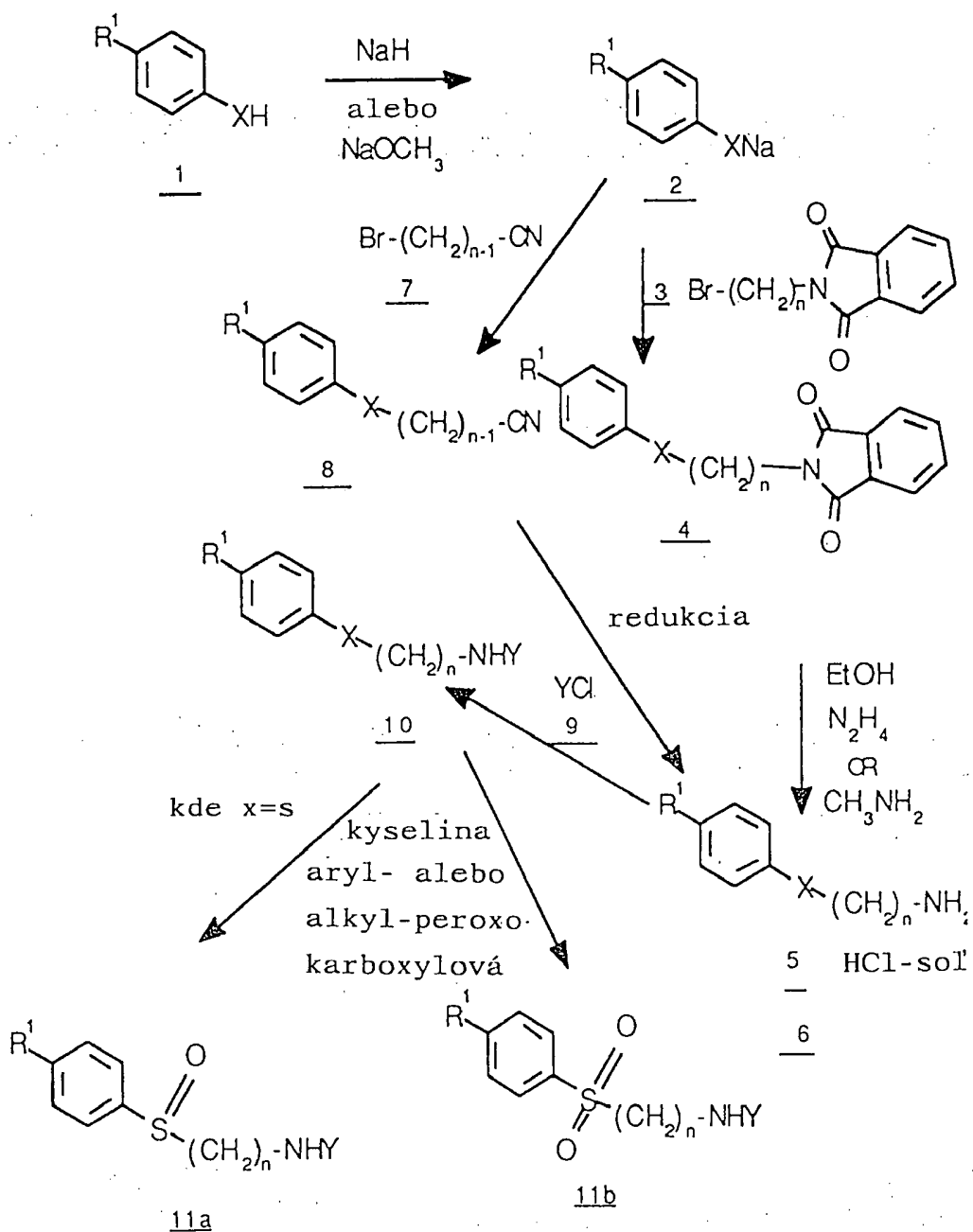


X je O a Y je SO_2R^2 .

Podrobný opis vynálezu

Nové látky podľa tohto vynálezu sa môžu ľahko pripraviť podľa nasledujúcich reakčných schém. Ak to nie je uvedené inak, sú všetky premenné také, ako je definované skôr.

Schéma I



Látky so vzorcom I, kde D je $-(CH_2)_n-$ sa môžu pripraviť tak, ako je opísané na Schéme I rozpustením zásady, ako je napríklad metoxid, v nižšom alkanolovom rozpúšťadle a pridaním **1**, alebo rozpustením **1** v N,N-dimetylformamide a opracovaním s hydridom sodným, čím sa poskytne **2**. Reakcia **2** s 2-(ω -brómalkyl) derivátom 1H-izoindol-1,3(2H-diónu **3**

v nízkoalkanolovom rozpúšťadle nasledovaná premiešavaním od laboratórnej teploty po teplotu refluxu rozpúšťadla počas 12 až 16 hodín, poskytne medziprodukt 4. Produkt sa izoluje ochladením, oddelením tuhej látky, premytím tuhej látky vodou a vysušením. Alternatívne reakcia 2 s 3 v N,N-dimetylformamide pri laboratórnej teplote alebo pri laboratórnej teplote medzi laboratórnou teplotou a 95 °C na parnom kúpeli poskytne 4, ktorý sa izoluje zriedením s 5 až 10 objemami vody a oddelením produktu filtráciou alebo odparením N,N-dimetylformamidu pri zníženom tlaku a oddelením zvyšku filtráciou. Konverzia 4 na voľný amín 6 alebo amínovú soľ 5 sa uskutoční rozpustením alebo suspendovaním 4 v refluxujúcom etanole, ktorý obsahuje buď hydrazín alebo monometylamín počas 12 až 18 hodín, ochladením a oddelením nerozpustnej zrazeniny. Zrazenina sa premyje s 2 až 5 ekvivalentami 1 mol/l HCl a filtrát sa zachová. Etanолоvý filtrát sa koncentruje do sucha a zvyšok sa suspenduje v roztoku 1 mol/l HCl. Nerozpustné látky sa odstránia filtráciou. Spojené HCl roztoky sa odparia, čím sa získa HCl-soľ 5. Alternatívne sa môže filtrát upraviť na alkalickú reakciu s NaOH, ochladiť na 0 °C a voľná zásada sa oddelí filtráciou. Okrem toho reakcia 2 s 7, kde n je 3 až 10, za použitia podmienok podobných na podmienky použité v reakcii 2 a 3, poskytne 8. Redukcia 8 za použitia buď vodíka a kovového katalyzátora, ako je napríklad 10 % hmotnostných paládia na uhlí, alebo komplexného hydridu kovu, ako je napríklad hydrid hlinitolítny, po izolácii poskytne 6.

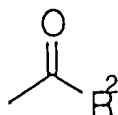
Do vody sa pridá hydrochloridová soľ 5 a pridá sa 2,5 ekvivalentu hydroxidu sodného. Sulfonylchlorid 9, kde Y je $-\text{SO}_2\text{R}^2$ sa rozpustí v éterovom rozpúšťadle, ako je napríklad dietyléter, a po kvapkách sa pridá k 6. Po premiešavaní počas 2 až 16 hodín sa zrazenina oddelí, premyje vodou a éterom, vysuší a kryštalizuje, čím poskytne 10, kde Y je $-\text{SO}_2\text{R}^2$.

Alternatívne sa 6 rozpustí v pyridíne a pridá sa mierny molový prebytok 9, kde Y je $-\text{SO}_2\text{R}^2$. Reakčná zmes sa premiešava pri teplote medzi laboratórnou teplotou a teplotou par-

ného kúpeľa počas 8 až 16 hodín. Pyridín sa odstráni za zníženého tlaku a zvyšok sa premyje vodou, vysuší a kryštalizuje, čím poskytne 10.

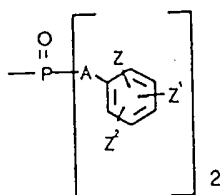
Okrem toho, 6 sa rozpustí v dichlórmétáne obsahujúcom prebytok trietylaminu alebo diizopropyletylamínu, po čom nasleduje prídavok 9, kde Y je $-\text{SO}_2\text{R}^2$. Reakčná zmes sa premiešava pri laboratórnej teplote alebo medzi laboratórnou teplotou a teplotou refluxu rozpúšťadla počas 2 až 18 hodín. Rozpúšťadlo sa skoncentruje za zníženého tlaku a zvyšok sa premyje vodou, vysuší a kryštalizuje, čím poskytne 10, kde Y je $-\text{SO}_2\text{R}^2$.

Okrem toho, reaguje 5 alebo 6 s 9, kde Y je



čím poskytne 10, za použitia podmienok na prípravu 10, kde Y je $-\text{SO}_2\text{R}^2$.

Ďalej, reaguje 5 alebo 6 s 9, kde Y je



a A je kyslík alebo väzba, čím poskytne 10, za použitia podmienok na prípravu 10, kde Y je $-\text{SO}_2\text{R}^2$.

Oxidácia 10, kde X je S, s jedným ekvivalentom kyseliny aryl- alebo alkyl-peroxokarboxylovej tvorí sulfoxid 11a alebo sulfón 11b, ak je prítomný prebytok oxidačného činidla.

Schéma II

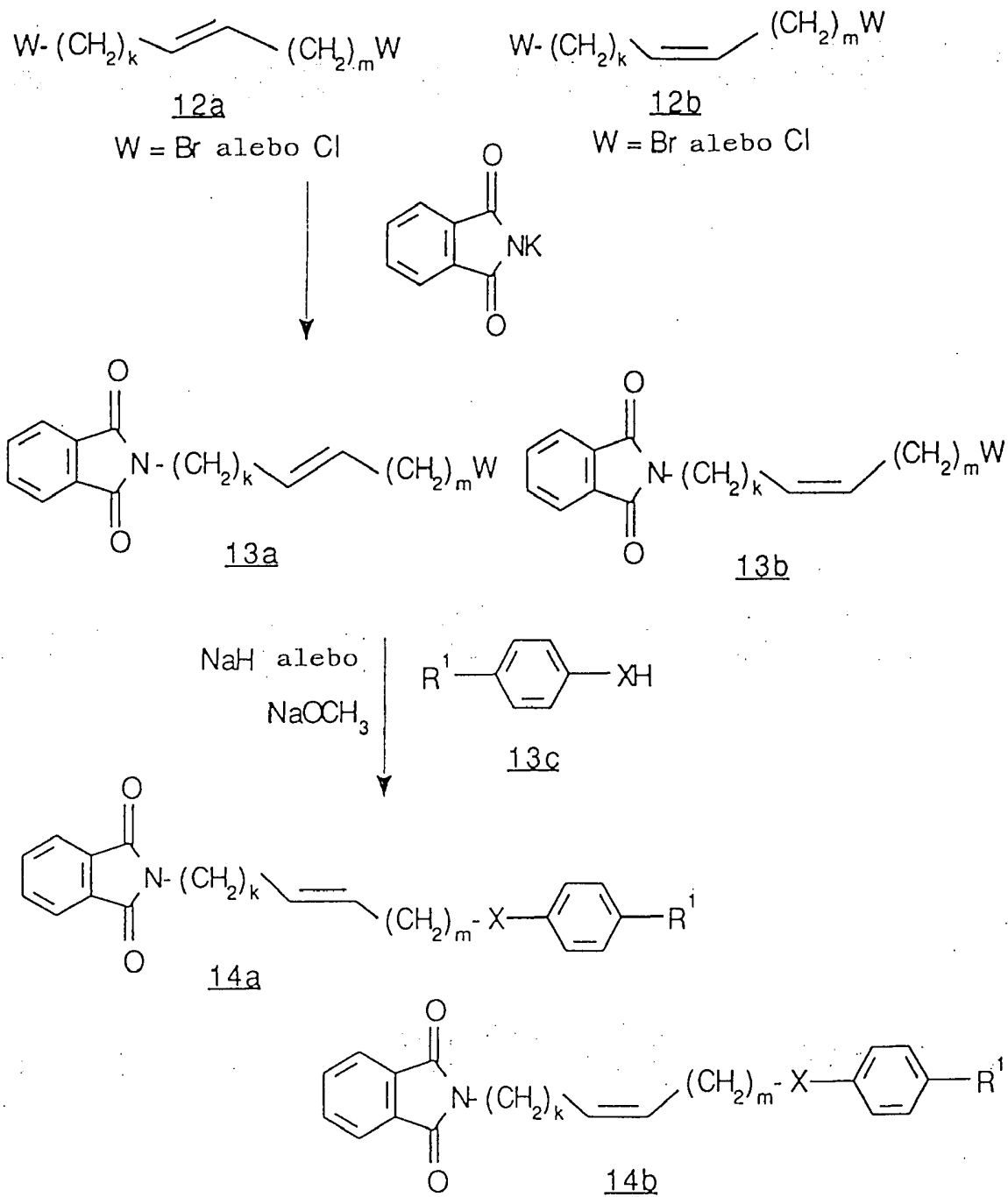
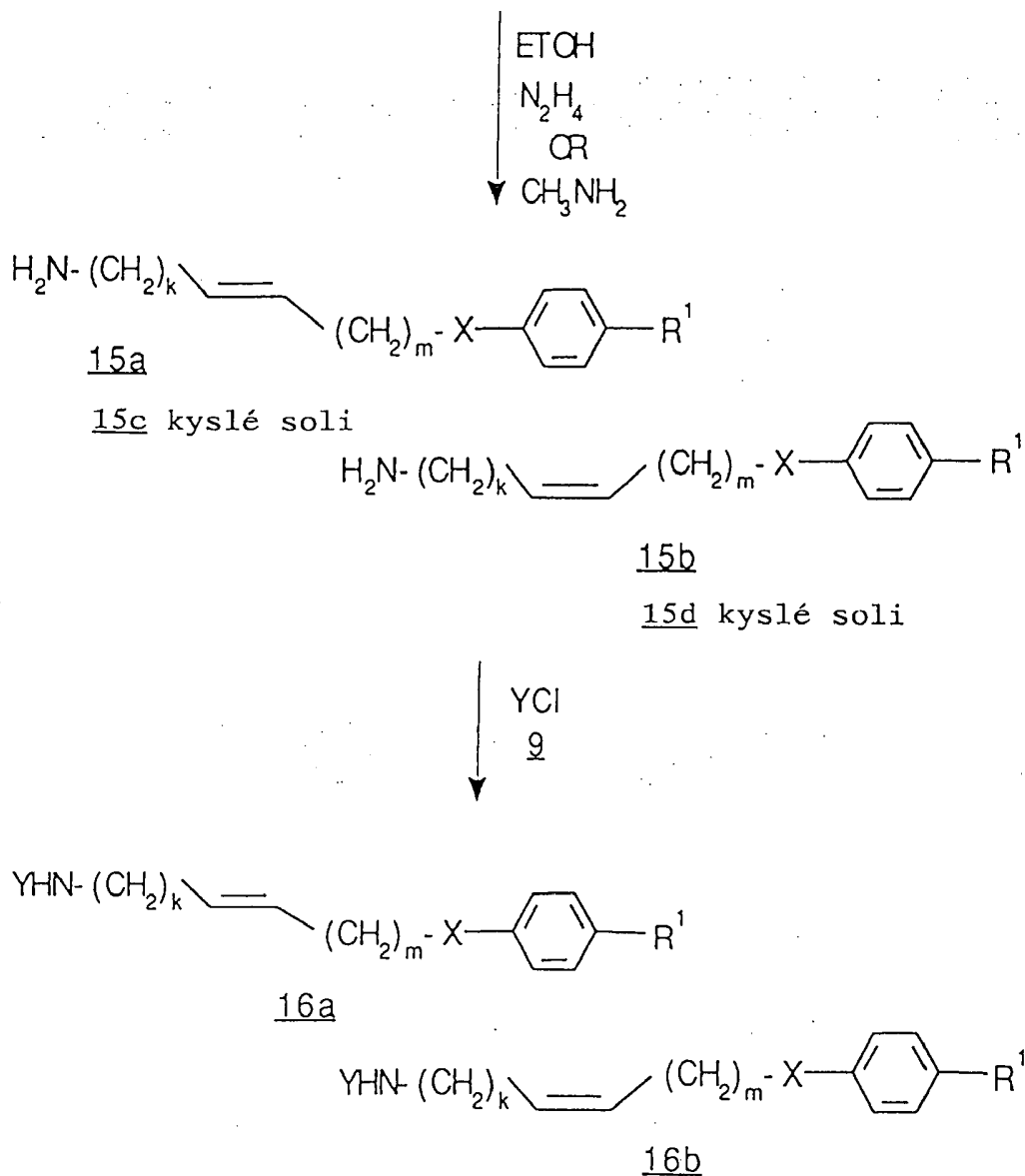
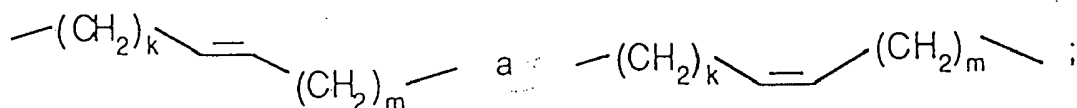


Schéma II (pokračovanie)



Látky so Vzorcom I, kde D je



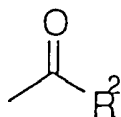
sa pripravia tak, ako je opísané na Schéme II reakciou olefínov 12a a 12b, kde V je Br alebo Cl, s draselnou soľou 1H-izoindol-1,3(2H)-diónu v N,N-dimetylformamide pri labora-

tórnej teplote alebo pri teplote medzi laboratórnou teplotou a teplotou refluxu rozpúšťadla počas 12 až 16 hodín, čím sa poskytnú medziprodukty 13a a 13b. Opracovanie 13c s hydridom sodným alebo metoxidom sodným v N,N-dimetylformamide nasledované reakciou s 13a a 13b poskytne 14a a 14b. Reakcia 14a a 14b s hydrazínom alebo monometylamínom v refluxujúcom etanole poskytuje voľné amíny 15a a 15b alebo kyslé adičné soli, ako sú napríklad hydrochlorid, hydrobromid, hydrojodid, fosforečnan, dusičnan alebo síran 15c a 15d. Sulfonylchlorid 9, kde Y je $-\text{SO}_2\text{R}^2$ sa rozpustí v éterovom rozpúšťadle, ako je napríklad dietyléter, a pridá sa po kvapkách do 15a a 15b. Po premiešavaní počas 2 až 16 hodín s zrazenina oddeľí, premyje sa vodou, éterom, vysuší sa a kryštalizuje, čím poskytne 16a a 16b, kde Y je $-\text{SO}_2\text{R}^2$.

Alternatívne sa 15c a 15d rozpustí v pyridíne a pridá sa mierny molový prebytok 9, kde Y je $-\text{SO}_2\text{R}^2$. Reakčná zmes sa premiešava pri teplote medzi laboratórnou teplotou a teplotou parného kúpeľa počas 8 až 16 hodín. Pyridín sa odstráni za zníženého tlaku a zvyšok sa premyje vodou, vysuší a kryštalizuje, čím poskytne 16a a 16b.

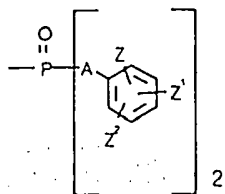
Okrem toho sa 15c a 15d rozpustí v dichlórmetáne obsahujúcom prebytok trietylaminu alebo N,N-diizopropyletylaminu, po čom nasleduje prídavok 9, kde Y je $-\text{SO}_2\text{R}^2$. Reakčná zmes sa premiešava pri laboratórnej teplote alebo medzi laboratórnou teplotou a teplotou refluxu rozpúšťadla počas 2 až 18 hodín. Rozpúšťadlo sa skoncentruje za zníženého tlaku a zvyšok sa premyje vodou, vysuší a kryštalizuje, čím poskytne 16a a 16b, kde Y je $-\text{SO}_2\text{R}^2$.

Okrem toho, reaguje 15a, 15b, 15c alebo 15d s 9, kde Y je



a R^2 je také, ako je definované vyššie, čím poskytne 16a a 16b, za použitia podmienok na prípravu 10, kde Y je $-\text{SO}_2\text{R}^2$.

Ďalej, reaguje 15a, 15b, 15c alebo 15d s 9, kde Y je



čím poskytne 16a a 16b, za použitia podmienok opísaných na prípravu 10, kde Y je $-\text{SO}_2\text{R}^2$.

Schéma III

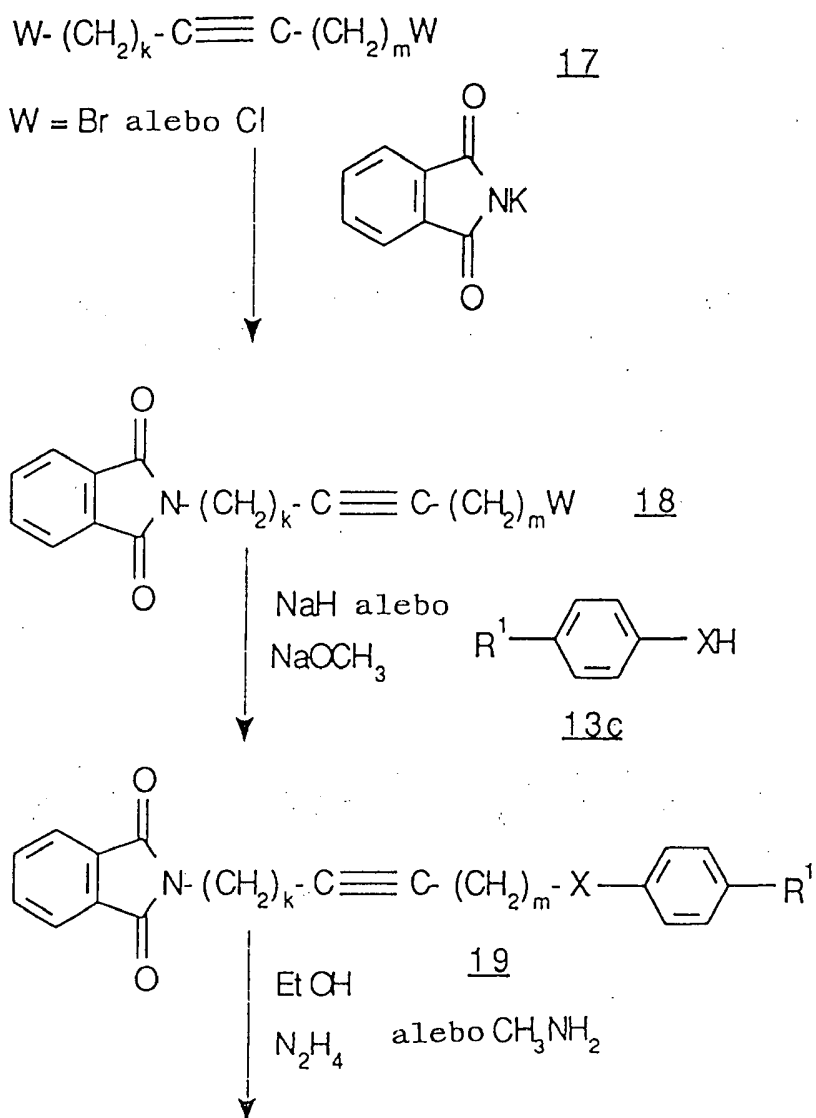
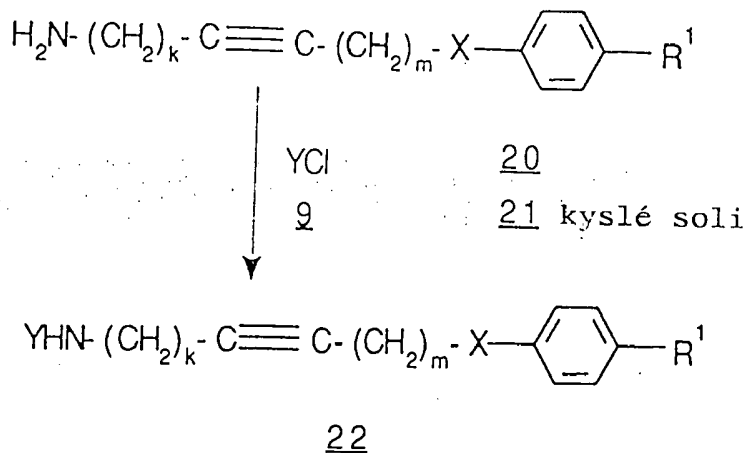
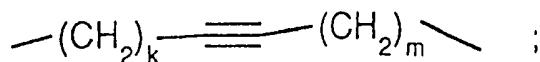


Schéma III (pokračovanie)



Látky so Vzorcom I, kde D je



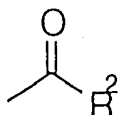
sa môžu pripraviť tak, ako je opísané na Schéme III reakciou alkínu 17, kde W je Br alebo Cl a k a m sú podľa vyššie uvedenej definície, s draselnou soľou 1H-izoindol-1,3(2H)-diónu v N,N-dimetylformamide pri laboratórnej teplote, čím poskytnú medziprodukt 18. Opracovanie 13c s hydridom sodným alebo metoxidom sodným v N,N-dimetylformamide nasledované reakciou s 18 poskytnú 19. Reakcia 19 s hydrazínom alebo monometylamínom v refluxujúcom etanole poskytuje voľný amín 20 alebo kyslú adičnú soľ 21, ako napríklad hydrochlorid, hydrobromid, hydrojodid, fosforečnan, dusičnan alebo síran. Sulfonylchlorid 9, kde Y je $-\text{SO}_2\text{R}^2$ sa rozpustí v éteri a pridá sa po kvapkách do 20. Po premiešavaní počas 2 až 16 hodín s zrazenina oddelí, premyje sa vodou, éterom, vysuší sa a kryštalizuje, čím poskytnú 22, kde Y je $-\text{SO}_2\text{R}^2$.

Alternatívne sa 20 rozpustí v pyridíne a pridá sa mierne molový prebytok 9, kde Y je $-\text{SO}_2\text{R}^2$. Reakčná zmes sa premiešava pri teplote medzi laboratórnou teplotou a teplotou parného kúpeľa počas 8 až 16 hodín. Pyridín sa odstráni za zníženého tlaku a zvyšok sa premyje vodou, vysuší a kryštalizuje, čím poskytnú 22.

Okrem toho sa 21 rozpustí v dichlórmetáne obsahujúcim prebytok trietylamínu alebo N,N-diizopropyletylamínu, po čom

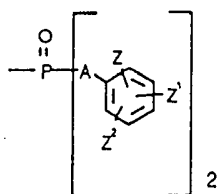
nasleduje prídavok 9, kde Y je $-\text{SO}_2\text{R}^2$. Reakčná zmes sa premiešava pri laboratórnej teplote alebo medzi laboratórnou teplotou a teplotou refluxu rozpúšťadla počas 2 až 18 hodín. Rozpúšťadlo sa skoncentruje za zníženého tlaku a zvyšok sa premyje vodou, vysuší a kryštalizuje, čím poskytne 22, kde Y je $-\text{SO}_2\text{R}^2$.

Okrem toho, reaguje 20 alebo 21 s 9, kde Y je



čím poskytne 22, za použitia podmienok na prípravu 10, kde Y je $-\text{SO}_2\text{R}^2$.

Ďalej, reaguje 20 alebo 21 s 9, kde Y je



čím poskytne 22, za použitia podmienok na prípravu 10, kde Y je $-\text{SO}_2\text{R}^2$.

Schéma IV

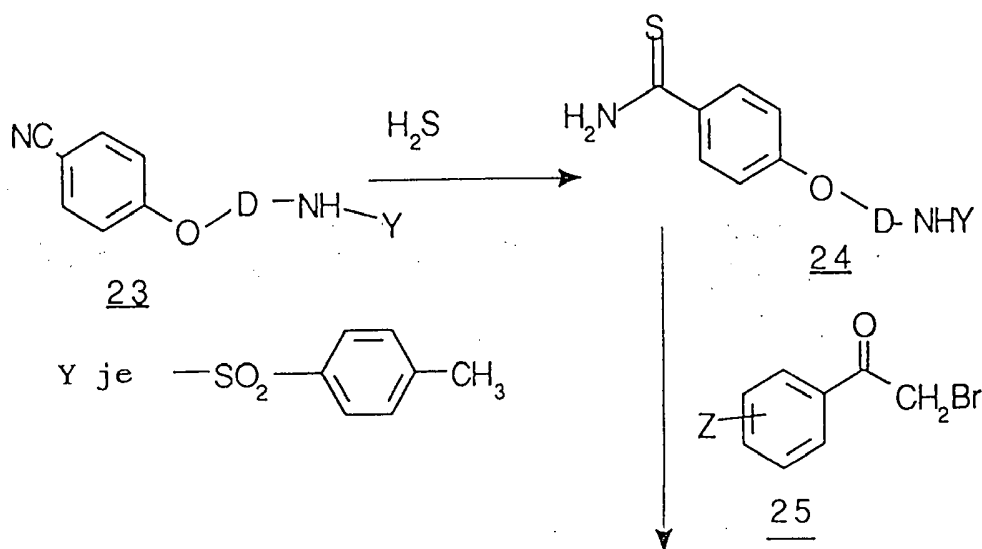
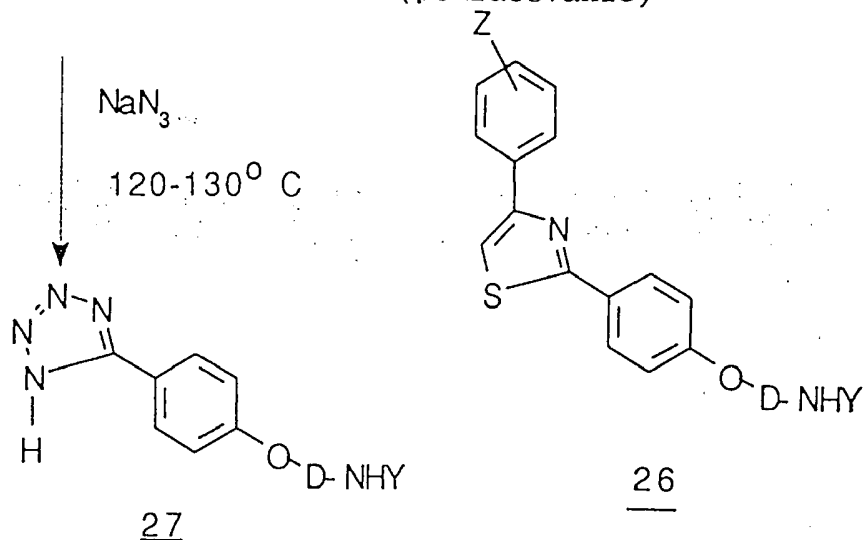
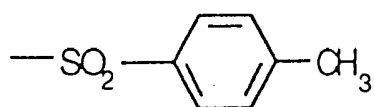


Schéma IV (pokračovanie)

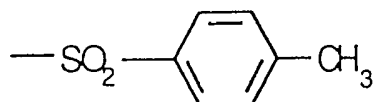


S odkazom na Schému IV, reaguje sulfónamid 23 pripravený podľa schémy I, II a II, kde Y je



so sulfánom, čím poskytne produkt 24. Reakcia 24 s α -bróm-acetofenónom 25 poskytne tiazol 26.

Okrem toho, reakcia 32, kde Y je



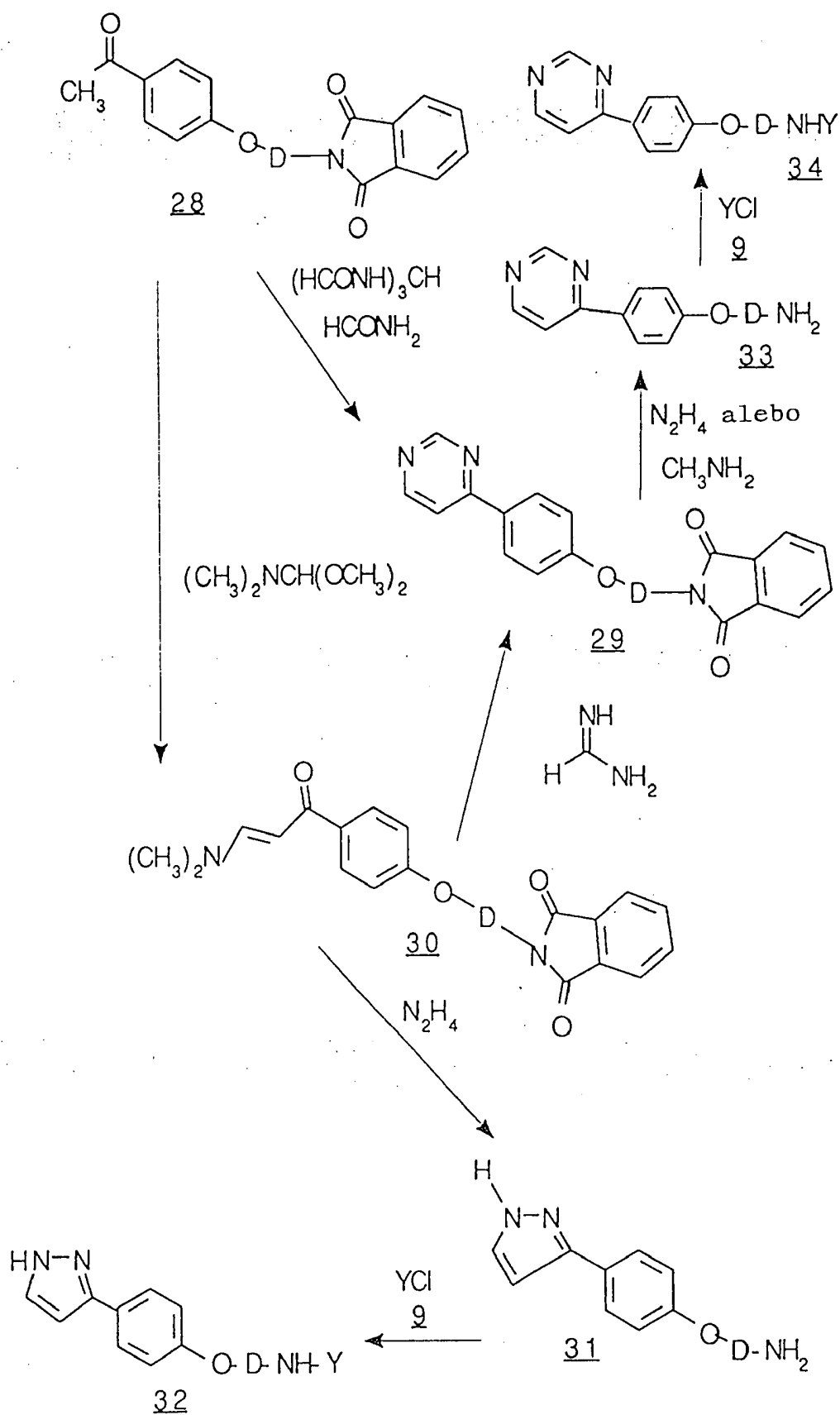
s azidom sodným v N,N-dimetylformamide pri 120 až 130 °C v prítomnosti chloridu amónneho poskytne tetrazol 27.

Ako je uvedené na Schéme V, 28 pripravená podľa Schém I, II a III reaguje s tris(formamido)metánom a formamidom pri 160 až 165 °C, čím poskytne pyrimidín 29. Okrem toho reakcia 28 s dimetylformamid-dimetylacetáлом poskytuje eneaminón 30. Reakčný produkt 30 sa opracuje s hydrazínom v refluxujúcom etanole, čím poskytne pyrazol 31 alebo s formamidínom, čím poskytne 29.

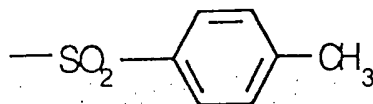
Reakcia 31 s 9 poskytne 32.

Štiepenie 29 hydrazínom alebo dimetylamínom poskytne amín 33. Reakcia 33 s 9 poskytne 34.

Schéma V

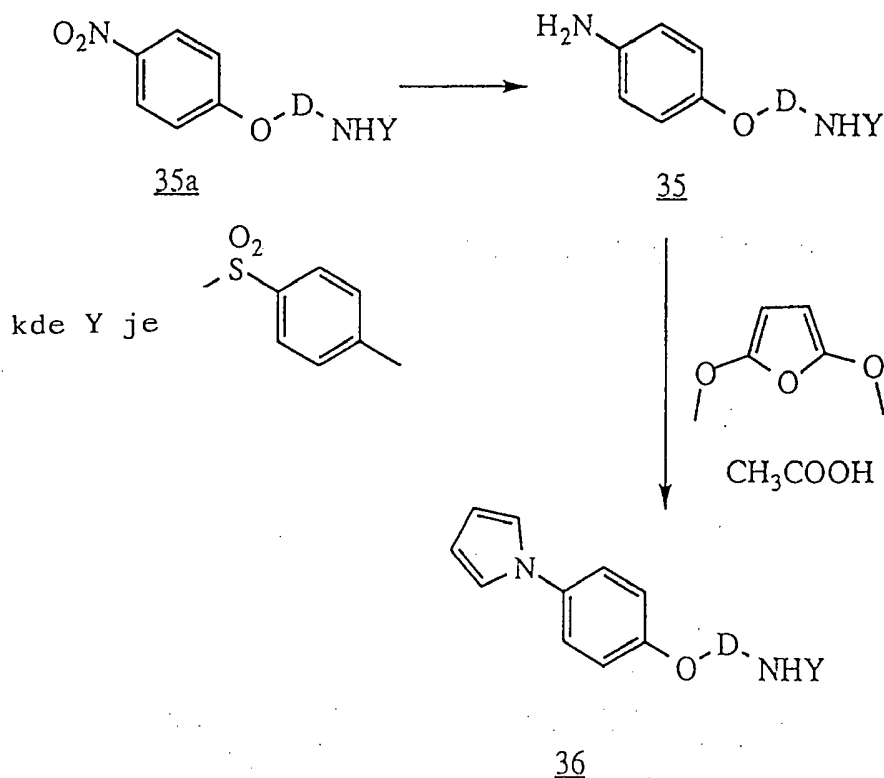


Ako je uvedené na Schéme VI, benzénsulfónamid 35a, pripravený podľa Schém I, II a III, kde Y je



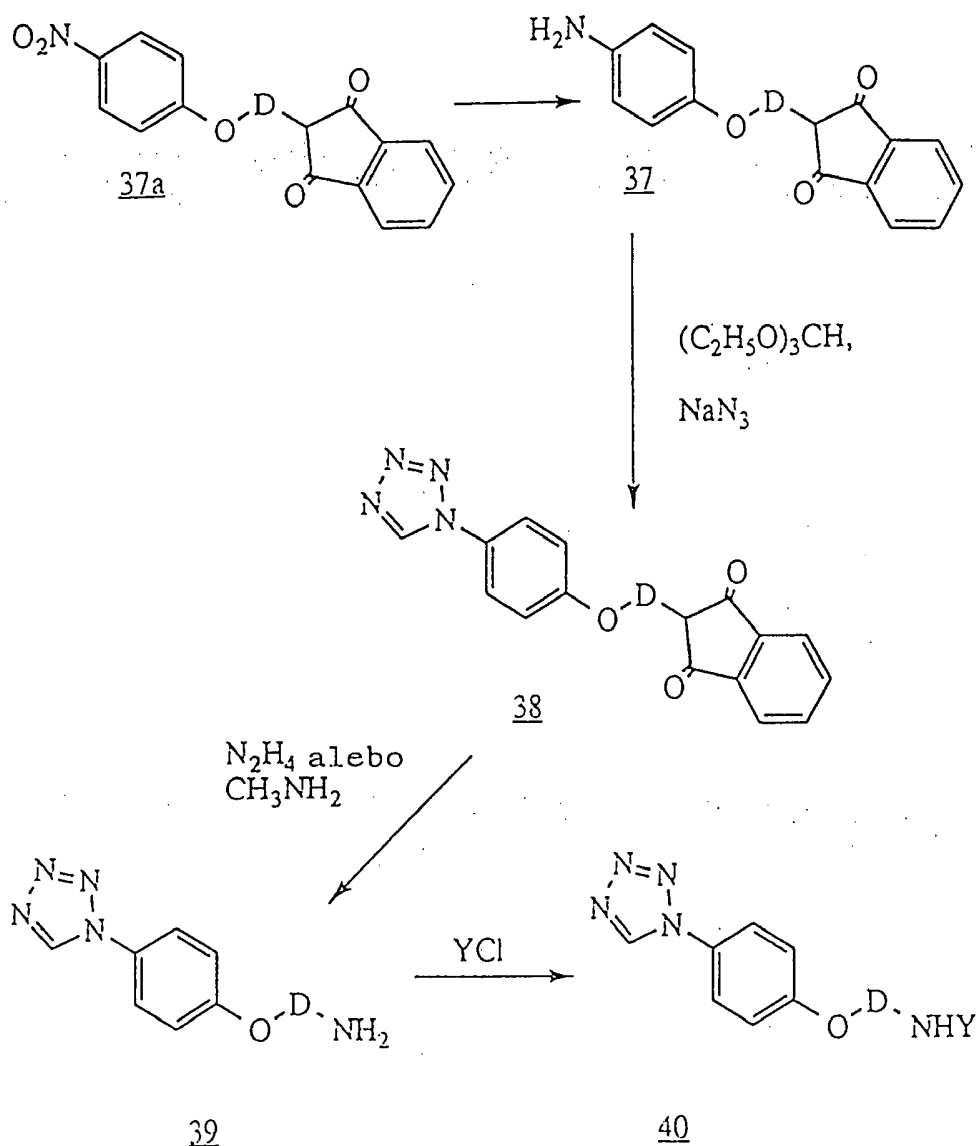
sa redukuje na benzénsulfónamid 35, ktorý reaguje s 2,5-dimetoxytetrahydrofuranom v kyseline octovej, čím poskytne pyrolovú látku 36.

Schéma VI



Ako je uvedené na Schéme VII sa 37a pripravený podľa Schém I, II a III redukuje na 37, ktorý potom reaguje s trietylortoformiátom v prítomnosti azidu sodného, čím poskytne tetrazol 38.

Schéma VII



Štiepenie 38 hydrazínom alebo metylamínom poskytne amín 39. Reakcia 39 s YCl , kde Y je podľa predchádzajúcej definície, poskytne látku so vzorcom 40.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Vynález bude opísaný do väčších detailov v spojení s nasledujúcimi špecifickými príkladmi, ktoré sú včlenené pre účely ilustrácie. Použité činidlá a medziprodukty sú buď komerčne dostupné alebo sa môžu syntetizovať štandardnými postupmi z literatúry odborníkmi z oblasti organickej syntézy.

Príklad 1

2-[4-[4-(1H-imidazol-1-yl)fenoxy]butyl]-1H-izoindol-1,3(2H)-dión

K roztoku 4,0 g metoxidu sodného v 100 ml dimetylformidu sa pridalo 10,0 g 4-(1H-(imidazol-1-yl)fenolu. Po niekoľkých minútach sa pridalo 18,2 g 2-(4-brómbutyl)-1H-izoindol-1,3(2H)-diónu, a reakčná zmes sa premiešaval a zahrievala na parnom kúpeli počas 16 hodín. Pridanie do dvoch litrov studenej vody poskytlo zrazeninu, ktorá sa oddelila, premyla jedným litrom studenej vody a vysušila. Rekryštalizácia zo zmesi dichlórmetán-hexán poskytne 14,7 g tuhej látky, ktorá sa topí pri 105 až 107 °C.

Príklad 2

4-[4-(1H-imidazol-1-yl)fenoxy]butánamín

K roztoku 13,0 g 2-[4-[4-(1H-imidazol-1-yl)fenoxy]butyl]-1H-izoindol-1,3(2H)-diónu (Príklad 1) v 250 ml refluxujúceho etanolu sa pridal 1,6 ml podiel bezvodého hydrazínu. Zmes sa premiešavala pod refluxom počas 16 hodín a odparila sa do sucha za vákua. Zvyšok sa zmiešal s 200 ml etanolu a 25 ml koncentrovanej kyseliny chlorovodíkovej a zmes sa premiešavala pod refluxom počas dvoch hodín. Horúca reakčná zmes sa prefiltrovala a zrazenina sa potom premyla so 100 ml horúcej vody. Spojené filtráty sa odparili do sucha za vákua, čím zanechali 8,4 g dihydrochloridovej soli látka z názvu tohto príkladu, t.t. 195 °C až 200 °C.

Látka z názvu tohto príkladu sa získala rozpustením vyššie uvedenej hydrochloridovej soli v H₂O, opracovaním s prebytkom 10 mol/l NaOH a extrakciou dichlórmetánom. Po usušení a odstránení dichlórmetánu sa získala zásada ako látka s nízkou teplotou topenia.

Príklad 3

4-(terc.butyl)-N-[4-[4-(1H-imidazol-1-yl)fenoxy]butyl]benzénsulfónamid

Roztok 3,0 g dihydrochloridu [4-[4-(1H-imidazol-1-yl)-fenoxy]butánamínu (Príklad 2) sa rozpustil v 100 ml H₂O a za premiešavania sa pridalo 3,5 ml 10 mol/l NaOH a potom 2,6 g 4-(terc.butyl)benzénsulfonylchloridu v 100 ml dietyléteru. Zmes sa premiešavala pri laboratórnej teplote počas 4 hodín. Zrazenina sa oddelila, premyla s 50 ml vody a 50 ml dietyléteru a vysušila sa na vzduchu. Rekryštalizácia z 50 % hmotnostných vodného roztoku etanolu poskytuje 2,6 g látky z názvu tohto príkladu, t.t. 138 až 140 °C.

Príklad 4

4-bróm-N-[4-[4-(1H-imidazol-1-yl)fenoxy]butyl]benzénsulfónamid

Použitím postupu z Príkladu 3, za použitia 3,0 g 4-brómbenzénsulfonylchloridu sa získalo 0,6 g požadovaného produktu ako bielej tuhej látky, t.t. 134 až 136 °C.

Príklad 5

4-chlór-N-[4-[4-(1H-imidazol-1-yl)fenoxy]butyl]benzénsulfónamid

Opakoval sa postup z Príkladu 3 za použitia 2,4 g 4-chlórbenzénsulfonylchloridu. Získal sa výťažok 1,6 g požadovanej látky ako bielej tuhej látky, t.t. 122 až 123 °C.

Príklad 6

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

Použil sa postup z Príkladu 3 za použitia 2,6 g 2-naftalénsulfonylchloridu. Získal sa výťažok 1,9 g látky z názvu tohto príkladu ako bielej tuhej látky, t.t. 157 až 158 °C.

Príklad 7

4-metyl-N-[4-[4-(1H-imidazol-1-yl)fenoxy]butyl]benzénsulfónamid

Opakoval sa postup z Príkladu 3 za použitia 2,2 g 4-metylbenzénsulfonylchloridu. Získalo sa 0,8 g požadovanej látky ako bielej tuhej látky, t.t. 96 až 98 °C.

Príklad 8

4-jód-N-[4-[4-(1H-imidazol-1-yl)fenoxyl]butyl]benzénsulfónamid

Použil sa postup z Príkladu 3 za použitia 3,0 g 4-jódbenzénsulfonylchloridu. Získalo sa 3,2 g požadovanej látky ako bielej tuhej látky, t.t. 150 až 152 °C.

Príklad 9

N-[4-[4-(1H-imidazol-1-yl)fenoxyl]butyl]benzénmetánsulfónamid

Opakoval sa postup z Príkladu 3 za použitia 2,1 g benzénmetánsulfonylchloridu. Získalo sa 0,3 g látky z názvu tohto príkladu ako bielej tuhej látky, t.t. 123 až 124 °C.

Príklad 10

N-[4-[4-(1H-imidazol-1-yl)fenoxyl]butyl]-8-chinolínsulfónamid

Využitím postupu z Príkladu 3 a za použitia 2,4 g 8-chinolínsulfonylchloridu. Získalo sa 1,8 g požadovanej látky ako bielej tuhej látky, t.t. 131 až 133 °C.

Príklad 11

N-[4-[4-(1H-imidazol-1-yl)fenoxyl]butyl]-2-tiofénsulfónamid

Látka z názvu tohto príkladu sa pripravila podľa postupu z Príkladu 3 a za použitia 2,0 g 2-tiofénsulfonylchloridu. Získalo sa 1,9 g požadovanej látky ako bielej tuhej látky, t.t. 121 až 122 °C.

Príklad 12

N-[4-[4-(1H-imidazol-1-yl)fenoxyl]butyl]-1,2-dihydro-1-metyl-2-oxobenz[cd]indol-6-sulfónamid

1,2-dihydro-1-metyl-2-oxobenz[cd]indol sa rozpustil v kyseline chlórsulfónovej pri laboratórnej teplote. Po jedenástich hodinách pri laboratórnej teplote sa roztok pridal do rozdrveného ľadu, pričom sa vyzrážal 6-sulfonylchlorid. Táto tuhá látka sa oddelila, premyla sa vodou a vysušila sa za vákua pri laboratórnej teplote.

Roztok 2,8 g vyššie uvedeného sulfonylchloridu v 200 ml dichlórmetánu sa pridal ku premiešavanej zmesi 3,0 g dihydrochloridu [4-[4-(1H-imidazol-1-yl)fenoxy]butánamínu (Príklad 2) a 3,5 ml 10 mol/l NaOH. Po 6 hodinách sa dichlórmetánová vrstva oddelila, premyla sa vodou a vysušila sa nad Na₂SO₄. Prídavok rovnakého objemu hexánu poskytol žltú zrazeninu, ktorá sa čistí rekryštalizáciou z etanolu; výťažok 0,8 g; t.t. 177 až 179 °C.

Príklad 13

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

Opakoval sa postup z Príkladu 3 za použitia 2,6 g 2,5-dichlórbenzénsulfonylchloridu. Požadovaná látka sa získala ako biela tuhá látka, t.t. 144 až 146 °C; výťažok 1,5 g.

Príklad 14

4-trifluórmetyl-N-[4-[4-(1H-imidazol-1-yl)fenoxy]butyl]benzénsulfónamid

Látka z názvu tohto príkladu sa pripravila podľa postupu z Príkladu 3 za použitia 0,01 molu 4-trifluórmetylbenzénsulfonylchloridu. Požadovaná látka sa získala ako tuhá látka, t.t. 119 až 120 °C; výťažok 1,0 g.

Príklad 15

4-nitro-N-[4-[4-(1H-imidazol-1-yl)fenoxy]butyl]benzénsulfónamid

Látka z názvu tohto príkladu sa pripravila spôsobom

podľa Príkladu 3 za použitia 2,4 g 4-nitrobenzénsulfonylchloridu. Požadovaná látka sa získala v 0,5 g výťažku ako tuhá látka, t.t. 156 až 157 °C.

Príklad 16

4-acetamido-N-[4-[4-(1H-imidazol-1-yl)fenoxy]butyl]benzénsulfónamid

Látka z názvu tohto príkladu sa pripravila podľa postupu z Príkladu 3 za použitia 4-acetamidobenzénsulfonylchloridu. Požadovaný produkt sa získal ako tuhá látka, t.t. 101 až 103 °C; výťažok 1,9 g.

Príklad 17

4-metoxy-N-[4-[4-(1H-imidazol-1-yl)fenoxy]butyl]benzénsulfónamid

Látka z názvu tohto príkladu sa pripravila podľa postupu z Príkladu 3 za použitia 0,011 molu 4-metoxybenzénsulfonylchloridu. Požadovaný produkt sa získal ako tuhá látka, t.t. 106 až 107 °C; výťažok 1,6 g.

Príklad 18

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

Opakoval sa postup z Príkladu 3 za použitia 2,3 g oktánsulfonylchloridu. Požadovaná látka sa získala ako biela tuhá látka, t.t. 99 až 100 °C; výťažok 2,0 g.

Príklad 19

2,4,6-trimetyl-N-[4-[4-(1H-imidazol-1-yl)fenoxy]butyl]benzénsulfónamid

Látka z názvu tohto príkladu sa pripravila postupom podľa Príkladu 3 za použitia 2,4 g 2,4,6-trimetylbenzénsulfonylchloridu. Požadovaná látka sa oddelila ako tuhá látka, t.t. 130 až 131 °C; výťažok 0,8 g.

Príklad 20

N-[4-[4-(1H-imidazol-1-yl)fenoxyl]butyl]-2,1,3-benzotiadiazol-4-sulfónamid

Látka z názvu tohto príkladu sa pripravila postupom podľa Príkladu 3 za použitia 2,6 g 2,1,3-benzotiadiazol-4-sulfonylchloridu. Požadovaná látka sa získala ako tuhá látka, t.t. 112 až 114 °C; výťažok 0,8 g.

Príklad 21

4-kyano-N-[4-[4-(1H-imidazol-1-yl)fenoxyl]butyl]benzénsulfónamid

Látka z názvu tohto príkladu sa pripravila postupom podľa Príkladu 3 za použitia 2,2 g 4-kyanobenzénsulfonylchloridu. Požadovaná látka sa získala ako tuhá látka, t.t. 148 až 149 °C; výťažok 2,0 g.

Príklad 22

4-butoxy-N-[4-[4-(1H-imidazol-1-yl)fenoxyl]butyl]benzénsulfónamid

Látka z názvu tohto príkladu sa pripravila postupom podľa Príkladu 3 za použitia 2,8 g 4-butoxybenzénsulfonylchloridu. Požadovaná látka sa oddelila ako tuhá látka, t.t. 103 až 105 °C; výťažok 1,5 g.

Príklad 23

N-[4-[4-(1H-imidazol-1-yl)fenoxyl]butyl]benzénsulfónamid

Látka z názvu tohto príkladu sa pripravila postupom podľa Príkladu 3 za použitia 1,4 ml benzénsulfonylchloridu. Požadovaná látka sa oddelila ako tuhá látka, t.t. 110 až 111 °C; výťažok 1,5 g.

Príklad 24

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

Látka z názvu tohto príkladu sa pripravila postupom podľa Príkladu 3 za použitia 2,0 g 2,1,3-benzoxadiazol-4-sulfonylchloridu. Požadovaná látka sa oddelila ako tuhá látka, t.t. 125 až 126 °C; výťažok 1,0 g.

Príklad 25

5-aminometyl-N-[4-[4-(1H-imidazol-1-yl)fenoxy]butyl]-2-tiofénsulfónamid

Roztok 3,0 g 5-benzoylaminometyl-2-tiofénsulfonylchloridu v 100 ml dichlórmetánu sa pridal do premiešavanej zmesi 3,0 g dihydrochloridu [4-[4-(1H-imidazol-1-yl)fenoxy]butánamínu (Príklad 2) a 3,5 ml 10 mol/l NaOH v 100 ml vody. Zmes sa premiešavala pri laboratórnej teplote počas 3 hodín, pričom sa tvorila lepkavá zrazenina. Zrazenina sa zmiešala so 100 ml koncentrovanej HCl a zmes sa premiešavala pod refluxom počas 12 hodín, pričom vznikol roztok. Roztok sa odparil do sucha za vákua a dihydrochloridová soľ látky z názvu tohto príkladu sa rekryštalizovala z vodného roztoku etanolu t.t. 230 až 232 °C (rozklad); výťažok 0,5 g.

Príklad 26

2-[5-[4-(1H-imidazol-1-yl)fenoxy]pentyl]-1H-izoindol-1,3-(2H)-dión

Látka z názvu tohto príkladu sa pripravila v podstate podľa postupu z Príkladu 1 nahradením 4-brómbutylového medziproduktu 2-(5-brómbutyl)-1H-izoindol-1,3-(2H)-diónom. Rekryštalizácia a oddelenie tuhej látky zo zmesi dichlórmetán-hexán poskytne požadovaný produkt, t.t. 105 až 106 °C.

Príklad 27

5-[4-(1H-imidazol-1-yl)fenoxy]pentánamín

2-[5-[4-(1H-imidazol-1-yl)-fenoxy]pentyl]-1H-izoindol-1,3-(2H)-dión (Príklad 26) sa štiepil hydrazínom v refluxujúcom etanole podľa postupu z Príkladu 2. Surová hydrochloridová soľ sa rozpustila v 20 dieloch vody, alkalizovala sa s 10 mol/l NaOH a zmes sa extrahovala s 30 dielmi dichlórmetánu. Po vysušení s Na_2SO_4 sa dichlórmetán odstránil za vákua, čím poskytol požadovanú látku ako číry olej, so správnou molekulovou hmotnosťou, ako sa určilo pomocou hmotnostnej spektrometrie.

Príklad 28

4-bróm-N-[5-[4-(1H-imidazol-1-yl)fenoxy]pentyl]benzénsulfónamid

5-[4-(1H-imidazol-1-yl)fenoxy]pentánamín (Príklad 27) sa konvertoval na látku z názvu tohto príkladu postupom z Príkladu 4, čím poskytol požadovanú látku ako tuhú látku, t.t. 137 až 138 °C.

Príklad 29

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

Požadovaný produkt sa získal za použitia 5-[4-(1H-imidazol-1-yl)fenoxy]pentánamínu (Príklad 27) a hexánsulfonylchloridu podľa postupu z Príkladu 3, ktorý poskytne látku z názvu tohto príkladu ako tuhú látku.

Príklad 30

(E)-2-[4-[4-(1H-imidazol-1-yl)fenoxy]-2-butén-1-yl]-1H-izoindol-1,3(2H)-dión

(E)-1,4-dichlór-2-butén a ftalimid draselný sa pridali do dimetylformamidu a zmes sa premiešavala pri laboratórnej teplote počas 18 hodín. Reakčná zmes sa odparila do sucha za vákua. Zvyšok sa trepal so studenou vodou, čím sa vyzrážal (E)-2-(4-chlór-2-butén-1-yl)-1H-izoindol-1,3(2H)-dión, ktorý sa čistil rekryštalizáciou z hexánu; t.t. 100 až 101 °C.

Roztok 16,0 g 4-(1H-imidazol-1-yl)fenolu v 250 ml dimetylformamidu sa opracoval so 4,2 g 60 % hmotnostných NaH. K suspenzii sodnej soli sa pridalo 23,5 g (E)-2-(4-chlór-2-butén-1-yl)-1H-izoindol-1,3(2H)-diónu a reakčná zmes sa zahrievala na parnom kúpeli počas 16 hodín. Dimetylformamid sa odstránil za vákua a zvyšok sa premiešaval s 250 ml vody. Nerozpustné látky sa oddelili, premyli vodou a vysušili. Rekryštalizácia z etanolu poskytne požadovaný produkt ako tuhú látku, t.t. 170 až 171 °C.

Príklad 31

(E)-4-[4-(1H-imidazol-1-yl)fenoxy]-2-butén-1-amín

Roztok 26,2 g (E)-2-[4-[4-(1H-imidazol-1-yl)fenoxy]-2-butén-1-yl]-1H-izoindol-1,3(2H)-diónu (Príklad 30) v 1 litri etanolu sa opracoval s 5 ml bezvodého hydrazínu a zmes sa premiešavala pod refluxom počas 18 hodín. K reakčnej zmesi sa pridalo 25 ml koncentrovanej HCl a zmes sa ochladila na laboratórnu teplotu. Zrazenina sa oddelila a premyla s dvoma podielmi 300 ml vody. Filtrát a premývacie vody sa spojili a odparili do sucha za vákua. Tuhá látka sa opracovala s 25 ml 10 mol/l NaOH, zmes sa nasýtila s tuhým K_2CO_3 a potom sa extrahovala s 500 ml dichlórmetánu. Odstránenie dichlórmetánu za vákua zanechá viskózný olej, ktorý tuhne pri laboratórnej teplote. Podiel sa čistil rekryštalizáciou z hexánu a vysušil; t.t. 81 až 83 °C, výtazok 0,5 g.

Príklad 32

(E)-4-metyl-N-[4-[4-(1H-imidazol-1-yl)fenoxy]-2-butén-1-yl]-benzénsulfónamid

Suspenzia 3,4 g (E)-4-[4-(1H-imidazol-1-yl)fenoxy]-2-butén-1-amínu (Príklad 31) v 300 ml dietyléteru a 5 ml trietylaminu sa opracovala s roztokom 3,0 g 4-metyltoleúnsulfonylchloridu v 100 ml dietyléteru. Zmes sa premiešavala pri laboratórnej teplote počas 12 hodín, refluxovala sa počas dvoch hodín a horúca sa prefiltrovala. Zrazenina sa premyla

s 50 ml H₂O a 100 ml éteru a vysušila sa na vzduchu. Rekryštalizácia z etanolu poskytne čistú látku z názvu tohto príkladu, t.t. 140 až 142 °C, výťažok 2,4 g.

Príklad 33

2-[4-(4-nitrofenoxy)butyl]-1H-izoindol-1,3(2H)-dión

Roztok 14,0 g 4-nitrofenolu v 250 ml dimetylformamidu sa opracoval so 6,0 g metoxidu sodného. Po 15 minútach sa pridalo 28,2 g 2-(4-brómbutyl)-1H-izoindol-1,3(2H)-diónu, a zmes sa potom premiešavala pri laboratórnej teplote počas 16 hodín. Reakčná zmes sa zriedila 1500 ml studenej vody, vyzrážaná tuhá látka sa oddelila, premyla sa vodou a vysušila. Rekryštalizácia z etanolu poskytla požadovanú látku, t.t. 112 až 114 °C.

Príklad 34

4-(4-nitrofenoxy)butánamín

Suspenzia 62,6 g 2-[4-(4-nitrofenoxy)butyl]-1H-izoindol-1,3(2H)-dión (Príklad 33) v jednom litri etanolu sa opracovala so 6,5 ml hydrazínu a zmes sa premiešavala pod refluxom počas 18 hodín. Po ochladení pri laboratórnej teplote sa zrazenina oddelila, premyla s 250 ml horúcej 2,5 mol/l HCl a 200 ml horúcej H₂O. Spojené premývacie kyseliny a vody sa odparili do sucha, čím sa získala hydrochloridová soľ látky z názvu tohto príkladu. Hmotnostná spektrometria ukazuje prítomnosť látky z názvu tohto príkladu. Táto látka sa používala priamo bez ďalšieho čistenia.

Príklad 35

4-metyl-N-[4-(4-nitrofenoxy)butyl]benzénsulfónamid

Roztok 8,8 g hydrochloridu 4-(4-nitrofenoxy)butánamínu (Príklad 34) v 200 ml vody sa opracoval postupne s 9 ml 10 mol/l NaOH a roztok 7,5 g 4-metylbenzénsulfonylchloridu v 200 ml dietyléteru. Reakčná zmes sa premiešavala pri labo-

ratórnej teplote počas 3 hodín, zrazenina sa oddelila, premyla sa vodou a dietyléterom a vysušila sa na vzduchu. Rekryštalizácia z vodného roztoku 50 % hmotnostných etanolu poskytne požadovaný produkt ako tuhú látku, t.t. 87 až 88 °C; výťažok 1,2 g.

Príklad 36

4-metyl-N-[4-(4-aminofenoxy)butyl]benzénsulfónamid

5,0 g 4-metyl-N-[4-(4-nitrofenoxi)butyl]benzénsulfónamidu (Príklad 35) sa rozpustil v 500 ml etanolu, pridalo sa 1,5 ml bezvodého hydrazínu a 500 mg 10 % hmotnostných paládia na uhlíku, a zmes sa potom premiešavala pod refluxom počas štyroch hodín. Reakčná zmes sa za horúca prefiltrovala. Ochladenie filtrátu na laboratórnu teplotu vytvorí zrazeninu, ktorá sa oddelí. Filtrát sa znova zahrial do varu a použil sa na reextrakciu paládium-uhlíkového zvyšku a po filtrácii sa ochladil na laboratórnu teplotu, pričom sa zrazenina oddelila. Proces sa opakoval, kým sa neprestala pri ochladení na laboratórnu teplotu tvoriť zrazenina. Po vysušení pri 60 °C za vákua spojené zrazeniny vážili 3,3 g; 176 °C až 178 °C.

Príklad 37

2-[4-(4-aminofenoxy)butyl]-1H-izoindol-1,3(2H)-dión

Suspénzia 6,8 g 2-[4-(4-nitro-fenoxy)butyl]-1H-izoindol-1,3(2H)-diónu (Príklad 33) v 200 ml etanolu sa opracoval s 500 mg 10 % hmotnostných paládia na uhlíku a redukoval sa v Parrovom hydrogenerátore. Po filtrácii poskytne skoncentrovanie filtrátu požadovaný produkt, t.t. 119 až 121 °C, výťažok 4,3 g.

Príklad 38

2-[4-[4-(1H-tetrazol-1-yl)fenoxy]butyl]-1H-izoindol-1,3(2H)-dión

K roztoku 17,7 g 2-[4-(4-aminofenoxy)butyl]-1H-izoin-
dol-1,3(2H)diónu (Príklad 37) v zmesi 250 ml kyseliny octo-
vej a 80 ml trietylortoformiátu sa pridalo 7,0 g azidu sod-
ného a zmes sa potom premiešavala a zahrievala na parnom kú-
peli počas 4 hodín. Skoncentrovanie do sucha za vákua za-
nechá zvyšok, ktorý sa rozotrel s 250 ml vody. Nerozpustné
látky sa oddelili, premyli vodou a vysušili. Rekryštalizácia
z etanolu poskytuje látku z názvu tohto príkladu. t.t. 143
až 145 °C.

Príklad 39

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

Suspenzia 19,4 g 2-[4-[4-(1H-tetrazol-1-yl)fenoxy]bu-
tyl]-1H-izoinol-1,3(2H)-diónu (Príklad 38) v 400 ml vriace-
ho etanolu sa opracovala s 3 ml bezvodého hydrazínu a zmes
sa premiešavala pod refluxom počas 16 hodín. Zrazenina odde-
lila, premyla s 200 ml horúcej 1,5 mol/l HCl a 50 ml H₂O.
Spojené etanolové, kyslé chlorovodíkové a vodné filtráty sa
odparili do sucha, čím sa získala hydrochloridová soľ látky
z názvu tohto príkladu. Podiel soli sa rekryštalizoval z ho-
rúceho etanolu, t.t. 197 až 198 °C (rozklad).

Príklad 40

4-bróm-N-[4-[4-(1H-tetrazol-1-yl)fenoxy]butyl]benzénsulfón-
amid

Roztok 2,7 g hydrochloridu 4-[4-(1H-tetrazol-1-yl)feno-
xy]butánamínu (Príklad 39) v 100 ml vody sa opracoval pos-
tupne s 3,5 ml 10 mol/l NaOH a roztokom 2,7 g 4-brómbenzén-
sulfonylchloridu v 100 ml dietyléteru. Zmes sa premiešavala
pri laboratórnej teplote počas 1,5 hodiny, zrazenina sa od-
delila, premyla dietyléterom a vodou a vysušila sa na vzdu-
chu. Rekryštalizácia z etanolu poskytuje čistú látku, t.t.
109 až 110 °C; výťažok 1,6 g.

Príklad 41

4-metyl-N-[4-[4-(1H-tetrazol-1-yl)fenoxy]butyl]benzénsulfónamid

Látka z názvu tohto príkladu sa pripravila v podstate podľa postupu z Príkladu 40 nahradením 4-brómbenzénsulfonylchloridu 4-metylbenzénsulfonylchloridom. Požadovaná látka a oddelila ako tuhá látka, t.t. 127 až 128 °C.

Príklad 42

2-[4-(4-acetylfenoxy)butyl]-1H-izoindol-1,3(2H)-dión

Predmetná látka sa pripravila v podstate podľa postupu z Príkladu 33 nahradením 4-nitrofenolu (4-hydroxyfenyl)-etanónom. Rekryštalizácia oddelenej tuhej látky z etanolu poskytne požadovaný produkt, t.t. 112 až 114 °C.

Príklad 43

1-[4-(4-aminobutoxy)fenyl]etanón

Suspenzia 13,5 g 2-[4-(4-acetylfenoxy)butyl]-1H-izoindol-1,3(2H)-diónu v 500 ml etanolu sa opracovala s 1,4 ml bezvodého hydrazínu a zmes sa refluxovala počas 9 hodín. Po ochladení na laboratórnu teplotu sa zrazenina oddelila. Skoncentrovanie filtrátu poskytne surovú látku z názvu tohto príkladu, ktorý sa použil priamo pre ďalšiu syntézu.

Príklad 44

1-[4-[4-(4-brómbenzén-sulfónamido)butoxy]fenyl]etanón

Požadovaný produkt sa pripravil použitím podmienok z Príkladu 40, za použitia 1-[4-(4-aminobutoxy)fenyl]-etanónu namiesto 4-[4-(1H-tetrazol-1-yl)-fenoxy]butánamínu; t.t. 129 až 130 °C.

Príklad 45

2-[4-[4-(pyrimidin-4-yl)fenoxy]butyl]-1H-izoindol-1,3(2H)-dión

Zmes 10,0 g 2-[4-(4-acetyl-fenoxy)butyl]-1H-izoindol-1,3-(2H)-diónu (Príklad 42) 10,0 g tris(formamido)metánu a 20 ml formamidu sa spojili a zmes sa premiešavala a zahrievala na 160 až 165 °C počas 8 hodín. Po zriedení so 100 ml vody sa zmes alkalizovala s 10 mol/l NaOH, zrazenina sa oddelila, premyla sa vodou a vysušila sa na vzduchu. Rekryštalizácia z etanolu poskytuje čistú látku, t.t. 100 až 102 °C; výťažok 5,0 g.

Príklad 46

4-[4-(pyrimidin-4-yl)fenoxy]butánamín

Suspenzia 4,6 g 2-[4-[4-(pyrimidin-4-yl)fenoxy]butyl]-1H-izoindol-1,3(2H)-diónu (Príklad 45) v 200 ml vriaceho etanolu sa opracoval s 0,8 ml bezvodého hydrazínu a zmes sa potom refluxovala počas 9 hodín. Horúca suspenzia sa prefiltravala. Zrazenina sa premyla 125 ml 1,5 mol/l HCl. Spojené HCl a etanolicke filtráty sa odparili do sucha za vákua, čím sa získala hydrochloridová soľ látky z názvu tohto príkladu. Hmotnostná spektrometria ukazuje, že zvyšok je látka z názvu tohto príkladu a soľ sa použila pre syntézu bez ďalšieho čistenia, t.t. 208 až 210 °C (rozklad).

Príklad 47

4-bróm-N-[4-[4-(pyrimidin-4-yl)fenoxy]butyl]benzénsulfónamid

Predmetná látka sa pripravila v podstate podľa postupu z Príkladu 4, nahradením hydrochloridu [4-[4-(1H-imidazol-1-yl)fenoxy]butánamínu hydrochloridom 4-[4-(pyrimidin-4-yl)-fenoxy]butánamínom. Požadovaná látka sa získala ako tuhá látka po rekryštalizácii z vodného roztoku 50 % hmotnostných etanolu, t.t. 131 až 133 °C.

Príklad 48

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

Roztok 25 g 2-[4-(4-acetylfenoxy)butyl]-1H-izoindol-1,3(2H)-diónu (Príklad 42) a 25 ml dimetylformamid-dimetylacetátu v 50 ml dioxánu sa zahrieva na parnom kúpeli počas 16 hodín. Prchavé zložky sa odstránili za vákua, získala sa lepkavá červeno-hnedá tuhá látka. Podiel sa rekryštalizoval zo zmesi dichlórmetán/hexán; t.t. 109 až 111 °C.

Príklad 49

4-[4-(1H-pyrazol-3-yl)fenoxy]butánamín

Suspenzia 21,2 g (E)-2-[4-[4-[3-(dimetylamino)-1-oxo-2-propenyl]fenoxy]butyl]-1H-izoindol-1,3(2H)-diónu (Príklad 48) v 300 ml vriaceho etanolu sa opracoval so 6 ml bezvodého hydrazínu. Suspenzia rýchlo hustne, čo vynucuje prídanie ďalších 200 ml etanolu, aby sa umožnilo premiešavanie. Počas premiešavania sa potom pridalo 35 ml koncentrovanej HCl, zmes sa refluxovala ďalšiu hodinu a za horúca sa prefiltrovala. Nerozpustné látky sa premyli s 200 ml vriacej vody. Spojené filtráty sa odparili do sucha za vákua, čím zostala hydrochloridová soľ látky z názvu tohto príkladu, ako je ukázané pomocou hmotnostnej spektrometrie. Produkt sa použil pre syntézu bez ďalšieho čistenia.

Príklad 50

4-bróm-N-[4-[4-(1H-pyrazol-3-yl)fenoxy]butyl]benzénsulfónamid

Látka z názvu tohto príkladu sa pripravila v podstate podľa postupu z Príkladu 40 nahradením hydrochloridu 4-[4-(1H-tetrazol-1-yl)fenoxy]butánamínu hydrochloridom 4-[4-(1H-pyrazol-3-yl)fenoxy]butánamínu (Príklad 49). Výsledná látka sa rekryštalizovala z vodného roztoku 50 % hmotnostných etanolu. t.t. 157 až 158 °C.

Príklad 51

2-[4-(4-kyanofenoxy)butyl]-1H-izoindol-1,3(2H)-dión

Látka z názvu tohto príkladu sa pripravila v podstate podľa postupu z Príkladu 33, nahradením 4-nitrofenolu 4-hydroxybenzonitrilom. Výsledná tuhá látka sa oddelila, t.t. 129 až 130 °C.

Príklad 52

4-(4-aminobutoxy)benzonitril

Suspenzia 48,0 g 2-[4-(4-kyanofenoxy)butyl]-1H-izoindol-1,3(2H)-diónu (Príklad 51) v jednom litri refluxujúceho etanolu sa opracovala s 10 ml bezvodého hydrazínu. Zmes sa premiešavala pod refluxom počas 14 hodín. Po ochladení na laboratórnu teplotu sa zrazenina odfiltrovala a premyla sa so 100 ml etanolu. Etanolové filtráty sa spojili a odparili sa do sucha za vákua. Olej sa rozpustil v 100 ml etanolu obsahujúceho 15 ml koncentrovanej kyseliny chlorovodíkovej. Skoncentrovanie roztoku za vákua poskytuje surovú hydrochloridovú soľ látky z názvu tohto príkladu, ktorá sa čistila rekryštalizáciou z etanolu; t.t. 144 až 145 °C; výťažok 7,2 g.

Príklad 53

4-metyl-N-[4-(4-kyanofenyloxy)butyl]benzénsulfónamid

Roztok 3,4 g hydrochloridu 4-(4-aminobutoxy)benzonitrilu (Príklad 52) v 100 ml vody sa opracoval postupne s 3,5 ml 10 mol/l NaOH a roztokom 3,5 g 4-metylfenylsulfonylchloridu v 100 ml dietyléteru. Zmes sa premiešavala pri laboratórnej teplote počas 2 hodín, pričom sa vytvorila zrazenina. Tuhá látka sa oddelila, premyla dietyléterom a vodou, vysušila sa a rekryštalizovala z vodného roztoku 50 % hmotnostných etanolu; t.t. 107 až 108 °C; výťažok 3,5 g.

Príklad 54

4-metyl-N-[4-[4-(1H-tetrazol-5-yl)fenoxy]butyl]benzénsulfónamid

Zmes 3,4 g 4-metyl-N-[4-(4-kyanofenyloxy)butyl]benzénsulfónamidu (Príklad 53), 1,3 g azidu sodného, 1,5 g chloridu amónneho a 25 ml dimetylformamidu sa premiešavala pri 120 °C až 130 °C (olejový kúpeľ) počas 16 hodín. Reakčná zmes sa pridala do 200 ml vody a výsledný roztok sa potom okyslil na pH 4 až 5 s kyselinou octovou. Zrazenina, ktorá sa vytvorila sa oddelila, premyla vodou, vysušila a rekryštalizovala sa z vriaceho etanolu. Ochladenie poskytuje čistú látku, t.t. 180 až 182 °C; výťažok 2,4 g.

Príklad 55

4-metyl-N-[4-(4-tiokarbamylfenyloxy)butyl]benzénsulfónamid

Roztok 3,5 g 4-metyl-N-[4-(4-kyanofenyloxy)butyl]benzénsulfónamidu (Príklad 53) v zmesi 30 ml pyridínu a 5 ml trietylaminu sa prebublával pomalým prúdom sulfánu počas 30 minút a umiestnil sa do zazátkovanej banky. Po 7 dňoch sa prchavé zložky odstránili za vákua. Olejovitý zvyšok sa rekryštalizoval z vodného roztoku 50 % hmotnostných etanolu, čím poskytol čistú látku ako žlté kryštaly, t.t. 140 až 141 °C; výťažok 3,0 g.

Príklad 56

N-dimetylaminometylidén-4-[(4-metylphenyl-sulfónamido)butyloxy]tiobenzamid

3,6 g 4-metyl-N-[4-(4-tiokarbamyl-fenoxi)butyl]benzénsulfónamidu sa pridalo do 30 ml dimetylformamid-dimetylacetálu a zmes sa premiešavala pri laboratórnej teplote počas jednej hodiny. Zrazenina sa oddelila, premyla dietyléterom a vysušila sa za vákua pri 40 °C. Výťažok látky z názvu tohto príkladu je 3,9 g; t.t. 115 až 117 °C.

Príklad 57

4-metyl-N-[4-[4-[(4-chlórfenyl)thiazol-2-yl]-fenoxy]butyl]-benzénsulfónamid

Roztok 1,5 g 2-bróm-1-(4-chlórfenyl)etanónu a 2,5 g 4-metyl-N-[4-(4-tiokarbamylfenoxy)butyl]benzénsulfónamidu (Príklad 55) v 100 ml etanolu sa premiešaval pod refluxom počas 17 hodín. Ochladenie roztoku poskytuje zrazeninu, ktorá sa oddelila, premyla etanolom a vysušila. Zrazenina sa rozmiešala na kašu v 200 ml nasýteného roztoku NaHCO_3 počas 30 minút. Nerozpustné látky sa oddelili, premyli vodou a vysušili. Rekryštalizácia z etanolu poskytla čistú látku, t.t. 158 až 159 °C; výťažok 2,2 g.

Príklad 58

2-[4-(4-fenylfenoxy)butyl]-1H-izoindol-1,3(2H)-dión

Predmetná látka sa pripravila v podstate podľa postupu z Príkladu 33, nahradením 4-nitrofenolu 4-fenylfenolom. Výsledná tuhá látka sa oddelila, t.t. 110 až 111 °C.

Príklad 59

4-(4-fenylfenoxy)butánamín

Látka z názvu tohto príkladu sa pripravila v podstate podľa postupu z Príkladu 34 nahradením 2-[4-(4-nitrofenoxy)butyl]-1H-izoindol-1,3(2H)diónu s 2-[4-(4-fenylfenoxy)butyl]-1H-izoindol-1,3(2H)-diónom (Príklad 58). Surová izolovaná hydrochloridová soľ mala očakávanú molekulovú hmotnosť, ako sa preukázalo pomocou hmotnostnej spektrometrie a používala sa priamo v ďalšej syntéze.

Príklad 60

4-metyl-N-[4-(4-fenylfenoxy)butyl]benzénsulfónamid

Predmetná látka sa pripravila v podstate podľa postupu z Príkladu 35 nahradením hydrochloridu 4-(4-nitrofenoxy)bu-

tánamínu hydrochloridom 4-(4-fenylfenoxy)butánamínu. Po rekryštalizácii z vodného roztoku 50 % hmotnostných etanolu sa získala čistá látka ako tuhá látka, t.t. 119 až 120 °C.

Príklad 61

2-[4-(4-fenylkarbonylfenoxyl)butyl]-1H-izoindol-1,3(2H)-dión

Predmetná látka sa pripravila v podstate podľa postupu z Príkladu 33, nahradením 4-nitrofenolu (4-hydroxyfenyl)-fenylmetanónom. Rekryštalizácia surového produktu z metanolu poskytuje biele kryštaly, t.t. pri 53 až 55 °C.

Príklad 62

4-(4-fenylkarbonylfenoxyl)butánamín

Látka z názvu tohto príkladu sa pripravila v podstate podľa postupu z Príkladu 34 nahradením 2-[4-(4-nitrofenoxyl)-butyl]-1H-izoindol-1,3(2H)diónu 2-[4-(4-fenylkarbonylfenoxyl)butyl]-1H-izoindol-1,3(2H)-diónom (Príklad 61). Výsledná tuhá látka sa oddelila, t.t. 188 až 190 °C.

Príklad 63

4-bróm-N-[4-(4-fenylkarbonylfenoxyl)butyl]benzénsulfónamid

Ku roztoku 2,0 g hydrochloridu 4-(4-fenylkarbonylfenoxyl)butánamínu (Príklad 62) v zmesi 40 ml pyridínu a 3 ml trietylamínu sa pridali 2,0 g 4-brómbenzénsulfonylchloridu. Reakčná zmes sa premiešavala pri laboratórnej teplote počas 18 hodín, zahrievala sa na parnom kúpeli počas 1 hodiny a potom sa pridala do 250 ml vody. Ochladenie na 0 °C poskytuje olej, sa rozpustil v 100 ml dichlórmetánu. Po prídavku 150 ml hexánu nasleduje skoncentrovanie do vzniku zákalu (parný kúpeľ) a zmes sa ochladila na -10 °C. Olejovitá tuhá látka sa vyzrážala a v supernatante sa vytvorili jemné biele kryštaly. Tieto sa pozorne odseparovali a vysušili; t.t. 71 až 73 °C; výťažok 0,2 g.

Príklad 64

4-chlór-N-[4-(4-fenylkarbonylfenoxy)butyl]benzénsulfónamid

Látka z názvu tohto príkladu sa pripravila v podstate podľa postupu z Príkladu 53 nahradením 4-metylfenylsulfonylchloridu 3-chlórfenylsulfonylchloridom, čím sa získa požadovaný produkt.

Príklad 65

2-[10-[4-(1H-imidazol-1-yl)fenoxy]decyl]-1H-izoindol-1,3(2H)-dión

Látka z názvu tohto príkladu sa pripravila v podstate podľa postupu z Príkladu 1 nahradením brómbutylového medziproduktu s 2-[10-[4-(1H-imidazol-1-yl)fenoxy]decyl]-1H-izoindol-1,3(2H)-diónom. Po rekryštalizácii zo zmesi dichlórmetán-hexán sa požadovaný produkt oddelili, t.t. 90 až 91 °C.

Príklad 66

10-[4-(1H-imidazol-1-yl)fenoxy]dekánamín

2-[10-[4-(1H-imidazol-1-yl)-fenoxy]-decyl]-1H-izoindol-1,3(2H)-dión (Príklad 65) sa konvertoval na voľný amínový derivát opracovaním s hydrazínom v refluxujúcom etanolovom roztoku. Podiel sa konvertuje na svoju dihydrochloridovú soľ opracovaním koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou v etanole, čím sa poskytne požadovaná látka, t.t. 190 až 192 °C. Voľná zásada sa získala opracovaním prebytkom 10 mol/l NaOH.

Príklad 67

N-[10-[4-(1H-imidazol-1-yl)fenoxy]decyl]-2-naftalénsulfónamid

Suspenzia 2,5 g 10-[4-(1H-imidazol-1-yl)fenoxy]dekánamínu (Príklad 66) v 250 ml dietyléteru, ktorá obsahovala 3 ml trietylamínu, sa premiešavala za pridávania 2,0 g 2-naftalénsulfonylchloridu. Reakčná zmes sa premiešavala pri

laboratórnej teplote počas 72 hodín a pridalo sa 50 ml H₂O. Rozpúšťadlá sa dekantovali, čím zostala viskózna tuhá látka. Tuhá látka sa rozpustila v 100 ml vodného roztoku 50 % hmotnostných etanolu. Opatrné skoncentrovanie za jemného prúdu vzduchu poskytuje kryštalickú tuhú látku. Tuhá látka sa oddelila, premyla vodou a vysušila za vákua pri laboratórnej teplote ; t.t. 112 až 115 °C; výťažok 0,2 g.

Príklad 68

4-metyl-N-[4-(4-metánsulfónamidofenyloxy)butyl]benzénsulfónamid

Roztok 3,2 g 4-metyl-N-[4-(4-aminofenoxy)butyl]benzénsulfónamidu (Príklad 36) v 50 ml pyridínu sa premiešaval a opracoval sa 1,5 g metánsulfonylchloridu. Reakčná zmes sa premiešavala a zahrievala na parnom kúpeli počas 4 hodín a potom sa odparila do sucha za vákua. Zvyšok sa premiešaval s 50 ml vody a okyslil sa na pH<2 s koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou. Zrazenina sa oddelila, premyla vodou a vysušila sa na vzduchu. Rekryštalizácia z vodného roztoku 50 % hmotnostných etanolu, po ktorej nasledovalo ochladenie na -10 °C, poskytuje 2,0 g požadovanej látky, t.t. 121 °C až 122 °C. Skoncentrovanie materského lúhu poskytuje dodatočných 0,4 g produktu.

Príklad 69

2-[4-(4-acetamido)fenyltio]butyl-1H-izoindol-1,3(2H)-dión

Ku roztoku 5,6 g metoxidu sodného 95 % hmotnostných v 400 ml etanolu sa pridalo 16,7 g 4-acetamido-benzéntiolu a zmes sa premiešavala pri laboratórnej teplote počas 15 minút pričom sa pridalo 28,2 g 2-(4-brómbutyl)-1H-izoindol-1,3(2H)-diónu. Reakčná zmes sa premiešavala a zahrievala pod refluxom počas 6 hodín a pridalo sa 100 ml vody. Roztok sa skoncentroval na objem asi 250 ml a premiešaval sa pri laboratórnej teplote počas noci. Vzniknutá zrazenina sa oddelila, premyla vodou a vysušila sa na vzduchu. Rekryštalizácia

z vodného roztoku 50 % hmotnostných etanolu poskytne požadovaný produkt; t.t. 113 až 114 °C; výťažok 33,0 g.

Príklad 70

4-[4-(acetamido)fenyltio]butánamín

Ku roztoku 26,0 g 2-[4-(4-acetamido)fenyltio]butyl-1H-izoindol-1,3(2H)-diónu (Príklad 69) v 500 ml vriaceho etanolu sa pridalo 4 ml bezvodého hydrazínu a refluxovanie pokračovalo počas 20 hodín. Po ochladení na laboratórnu teplotu sa vzniknutá zrazenina oddelila a premyla so 100 ml etanolu. Etanolicke filtráty sa odparili do sucha za vákua. Viskózný olejovitý zvyšok sa pretrepával s 200 ml 1 mol/l kyseliny chlorovodíkovej a nerozpustné látky sa odfiltrovali. Filtrát sa alkalizoval pomocou 10 mol/l hydroxidu sodného, čím sa poskytol olej, ktorý sa kryštalizoval, keď sa zmes ochladila na 0 °C. Kryštaly sa oddelili, premyli sa so studenou vodou a vysušili sa na vzduchu; výťažok 13,3 g. Hmotnostná spektroskopia produktu poskytuje molekulovú hmotnosť 238, konzistentnú s očakávanou molekulovou hmotnosťou pre 4-[4-(acetamido)fenyltio]butánamín. Opracovanie s koncentrovaným chlorovodíkom v etanolovom roztoku poskytuje hydrochloridovú soľ, t.t. 167 až 169 °C.

Príklad 71

4-metyl-N-[4-[4-(acetamido)fenyltio]butyl]benzénsulfónamid

Ku roztoku 7,2 g 4-[4-(acetamido)fenyltio]butánamínu (Príklad 70) v 100 ml dichlórmetánu obsahujúcim 8 ml trietylamínu sa pridalo 6,2 g 4-metylbenzénsulfonylchloridu. Zmes sa potom premiešavala pod refluxom počas 6 hodín. Rozpúšťadlá sa odstránili za vákua. Zvyšok sa rozotrel s 2 podielmi 100 ml vody. Rozpustný podiel sa rekryštalizoval z vodného etanolu. Počiatočne sa produkt zrážal ako olej, ale po odstáti sa získali kryštaly, t.t. 104 až 105 °C; výťažok 6,6 g.

Príklad 72

4-metyl-N-[4-(4-aminofenyltio)butyl]benzénsulfónamid

Zmes 5,3 g 4-metyl-N-[4-[4-(acetamido)fenyltio]butyl]-benzénsulfónamidu (Príklad 71), 25 ml koncentrovanej kyseliny chlorovodíkovej a 100 ml etanolu sa spojila a premiešavala sa pod refluxom počas 20 hodín. Reakčná zmes sa odparila do sucha za vákua. Zvyšok sa trepal s 200 ml vody a alkaloizoval sa na pH>14 s 10 mol/l hydroxidom sodným. Výsledná zrazenina sa oddelila, premyla sa vodou a vysušila sa, 140 až 142 °C; výťažok 2,8 g.

Príklad 73

4-metyl-N-[4-(4-metánsulfónamidofenyltio)butyl]benzénsulfónamid

Roztok 2,4 g 4-metyl-N-[4-(4-aminofenyltio)butyl]benzénsulfónamidu (Príklad 72) v 50 ml pyridínu sa opracoval s 1,05 g metán-sulfonylchloridu a roztok sa premiešaval a zahrievan na parnom kúpeli počas 6 hodín. Pyridín sa odstránil za vákua. Zvyšok sa pretrepával so 100 ml vody a zmes sa okyslila pod pH=2 pomocou koncentrovanej kyseliny chlorovodíkovej. Zrazenina sa oddelila, premyla sa vodou a vysušila sa. Rekryštalizácia z vodného roztoku 50 % hmotnostných etanolu poskytuje po vysušení svietivé biele kryštaly, t.t. 95 až 96 °C; výťažok 1,2 g.

Príklad 74

4-metyl-N-[4-(4-acetamidofenylsulfonyl)butyl]benzénsulfónamid

Roztok 2,0 g 4-metyl-N-[4-[4-(acetamido)fenyltio]butyl]benzénsulfónamidu (Príklad 71) v 100 ml kyseliny octovej sa zahrievan na 90 až 95 °C. Po pridání 10 ml roztoku 30 % hmotnostných peroxidu vodíka sa zmes premiešavala pri teplote parného kúpeľa počas 16 hodín. Zriedenie s 300 ml studenej vody vytvorí olejovitú zrazeninu, ktorá sa oddelila na

filtračnej vrstve z infúzoriovej hlínky. Extrakcia filtračnej vrstvy s 250 ml vriaceho acetónu nasledovaná skoncentrovaním do sucha za vákua poskytuje olejovitý zvyšok. Rekryštalizácia z vodného roztoku 50 % hmotnostných etanolu poskytuje požadovanú látku; t.t. 93 až 95 °C; výťažok 0,3 g.

Príklad 75

4-metyl-N-[4-[4-(pyrol-1-yl)fenyloxy]butyl]benzénsulfónamid

Zmes 3,2 g 4-metyl-N-[4-(4-aminofenoxy)butyl]benzénsulfónamidu (Príklad 36), 1,5 g 2,5-dimetoxytetrahydrofuránu a 50 ml kyseliny octovej sa premiešavala a zahrievala na parnom kúpeli počas 16 hodín. Reakčná zmes sa odparila do sucha za vákua. Zvyšok sa pretrepal so 150 ml dichlórmetánu a 150 ml nasýteného roztoku hydrogénuhličitanu sodného. Dichlórmetánová vrstva sa oddelila, vysušila sa nad Na_2SO_4 a zriedila sa so 100 ml hexánu. Roztok sa skoncentroval do vzniku zákalu, potom sa ochladil na -10 °C. Zrazenina, ktorá sa tvorí sa oddelila, premyla hexánom a vysušila na vzduchu; t.t. 124 až 126 °C; výťažok 0,2 g.

Príklad 76

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

Roztok 2,8 g hydrochloridu [4-[4-(1H-imidazol-1-yl)fenyloxy]butylamínu (Príklad 2) v 50 ml vody sa opracoval následne s 4 ml 10 mol/l NaOH a 2,0 g 4-chlórbenzoylchloridu v 100 ml dietyléteru. Premiešavanie pri laboratórnej teplote počas 3 hodín poskytuje zrazeninu, ktorá sa oddelila, premyla dietyléterom a vodou a vysušila sa na vzduchu. Rekryštalizácia z vodného roztoku 33 % hmotnostných etanolu poskytuje požadovaný produkt, t.t. 138 až 139 °C; výťažok 1,3 g.

Príklad 77

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

Látka z názvu tohto príkladu sa pripravila v podstate

podľa postupu z Príkladu 76 nahradením 4-chlórbenzoylchloridu 4-brómbenzoylchloridom; t.t. 140 až 141 °C.

Príklad 78

2-bróm-N-[4-[4-(1H-imidazol-1-yl)fenoxi]butyl]benzamid

Látka z názvu tohto príkladu sa pripravila v podstate podľa postupu z Príkladu 76 nahradením 4-chlórbenzoylchloridu 4-brómbenzoylchloridom. Rekryštalizácia z vodného roztoku 50 % hmotnostných metanolu poskytuje požadovaný produkt, t.t. 138 až 139 °C.

Príklad 79

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

Látka z názvu tohto príkladu sa pripravila v podstate podľa postupu z Príkladu 76 nahradením 4-chlórbenzoylchloridu benzoylchloridom. Po rekryštalizácii z vodného roztoku 33 % hmotnostných etanolu má látka t.t. 117 až 118 °C.

Príklad 80

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

Dihydrochlorid [4-[4-(1H-imidazol-1-yl)fenoxi]-butylamínu (Príklad 2) sa opracoval s 10 mol/l NaOH (pH zmesi >12). Vzniknutý olej sa extrahoval s dichlórmetánom. Odstránenie dichlórmetánu za vákua poskytuje 4-[4-(1H-imidazol-1-yl)fenoxi]butánamín ako viskózný olej, ktorý sa použil priamo pre ďalšiu syntézu. Roztok 2,3 g 4-[4-(1H-imidazol-1-yl)fenoxi]butánamínu v 25 ml pyridínu sa opracoval s 1,8 g 4-metylbenzoylchloridu. Po zahrievaní pri teplote parného kúpeľa počas jednej hodiny sa reakčná zmes pridala do 400 ml vody, pričom sa vyzrážal viskózný olej. Vodná fáza sa dekantovala. Roztok oleja v 200 ml horúceho vodného roztoku 50 % hmotnostných metanolu, po čom nasleduje ochladenie na -10 °C, poskytuje lepkavú zrazeninu, ale v supernatantovom rozpúšťadle sa vyvinula biela kryštalická zrazenina.

Kryštaly sa opatrne oddelili, premyli so studenou H_2O a vysušili sa za vákua pri laboratórnej teplote, t.t. 128 až 130 °C, výťažok 0,7 g.

Príklad 81

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

Roztok 2,3 g [4-[4-(1H-imidazol-1-yl)fenyloxy]butylamínu (Príklad 2) v 50 ml dichlórmétanu, ktorý obsahoval 2 ml pyridínu, sa opracoval s 2,0 g 4-metoxýbenzoylchloridu. Reakčná zmes sa nechala stáť pri laboratórnej teplote počas 18 hodín a potom sa zahrievala pod refluxom počas jednej hodiny. Prchavé látky sa odstránili za vákua. Zvyšok sa rozdelil medzi 100 ml dichlórmétanu a 100 ml vody. Dichlórmétánová vrstva sa vysušila nad Na_2SO_4 a potom sa zahrievala do jemného varu. Potom sa pridal hexán do vzniku zákalu a zmes sa ochladila na -10 °C. To spôsobí lepkavú zrazeninu a vývoj kryštálov v supernatantovom rozpúšťadle. Tieto sa oddelili, premyli hexánom a vysušili sa za vákua pri laboratórnej teplote; 125 až 126 °C; výťažok 0,4 g.

Príklad 82

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

Príprava látky z názvu tohto príkladu sa vykonala v podstate podľa postupu Príkladu 81 nahradením 4-metoxýbenzoylchloridu 1-naftoylchloridom. Po odstránení prchavých látok sa zvyšok opracoval so 100 ml NaOH a 100 ml dietyléteru a zmes sa chladila na 0 °C počas noci. Zrazenina sa oddelila a rekryštalizovala sa z vodného roztoku 50 % hmotnostných etanolu a vysušila sa; t.t. 157 až 159 °C.

Príklad 83

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

Látka z názvu tohto príkladu sa pripravila v podstate podľa postupu Príkladu 81 nahradením 4-metoxýbenzoylchlori-

du 4-fluórbenzoylchloridom. Surový produkt sa rekryštalizoval z dietyléteru a vysušil sa; t.t. 122 až 123 °C.

Príklad 84

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

Látky z názvu tohto príkladu sa pripravila v podstate podľa postupu Príkladu 76 nahradením 4-chlórbenzoylchloridu 4-jódbenzoylchloridom. Čistá látka sa získala po rekryštalizácii z vodného roztoku 50 % hmotnostných etanolu a vysušila sa; t.t. 143 až 145 °C.

Príklad 85

N-(4-brómfenyl)-N'-[4-[4-(1H-imidazol-1-yl)fenoxy]butyl]mocovina

Zmiešali sa roztoky [4-[4-(1H-imidazol-1-yl)fenoxy]butylamínu (Príklad 2) v dietyléteri (1,6 g, v 400 ml) a 4-brómfenylizokyanátu v dietyléteri (1,4 g v 100 ml). Ihneď sa tvorila biela zrazenina. Po 30 minútach sa látka z názvu tohto príkladu oddelila, premyla sa dietyléterom a vysušila sa; t.t. 157 až 159 °C; výťažok 1,7 g.

Príklad 86

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

Roztok 2,9 g 5-[4-(1H-imidazol-1-yl)fenoxy]pentánamínu (Príklad 27) v 150 ml dichlórmétanu a 100 ml 1 mol/l NaOH sa spojili a prudko premiešavali, keď sa pridalo 2,8 g 4-brómbenzoylchloridu. Reakčná zmes sa premiešavala pri laboratórnej teplote počas 20 hodín, dichlórmétánová vrstva a oddelila a vysušila sa nad Na₂SO₄. Dichlórmétánový roztok sa zriedil s 200 ml hexánu a roztok sa skoncentroval do vzniku zákalu. Chladienie zmesi pri laboratórnej teplote poskytuje požadovaný produkt ako biele kryštaly, t.t. 150 až 151 °C; výťažok 1,4 g.

Príklad 87

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

Roztok 3,0 gramov [4-[4-(1H-imidazol-1-yl)fenoxy]butylamínu (Príklad 2) v 100 ml vody sa premiešaval a opracoval s 3,3 ml 10 mol/l hydroxidu sodného. Pridal sa roztok O,O'-difenylfosforylchloridu v 100 ml dietyléteru a zmes sa premiešavala pri laboratórnej teplote počas šiestich hodín. Dietyléter sa odstránil v prúde vzduchu, čím zostala viskózná tuhá látka vo vodnej fáze. Zmes sa ochladila na 0 °C a voda sa dekantovala. Tuhá látka sa rozpustila v 100 ml etylacetátu a roztok sa vysušil nad Na₂SO₄. Etylacetátový roztok sa ochladil na 0 °C a zriedil sa 300 ml hexánu. Ochladenie na -10 °C vedie k tvorbe zrazeniny, ktorá sa oddelila, premyla hexánom a vysušila sa za vákua pri 40 °C, čím poskytla 1,5 g látky z názvu tohto príkladu, t.t. 110 až 112 °C.

Príklad 88

P,P-difenyl-N-[4-[4-(1H-imidazol-1-yl)fenoxy]butyl]fosfínamid

Zmes pozostávajúca z 3,0 g [4-[4-(1H-imidazol-1-yl)fenoxy]butylamínu (Príklad 2) sa rozotrela s 3,5 ml 10 mol/l hydroxidu sodného. Ku zmesi sa pridalo 150 ml dichlórmetánu nasledovaného 20 g síranu sodného. Po premiešavaní počas 25 minút sa tuhé látky odstránili filtráciou. K filtrátu sa za premiešavania pridali 3 ml trietylaminu a potom 2 ml chloridu difenylfosfornanu. Reakčná zmes sa premiešavala pri laboratórnej teplote počas 2 hodín, premyla sa so 100 ml vody a vysušila sa nad síranom sodným. Odstránenie dichlórmetánu za vákua zanechalo viskóznny olej, ktorý kryštalizoval pri premiešavaní s 25 ml dietyléteru. Zrazenina sa oddelila, premyla sa 75 ml dietyléteru a vysušila sa za vákua pri laboratórnej teplote. Teplota topenia je 106 až 107 °C.

Príklad 89

N-[4-[4-(1H-tetrazol-1-yl)fenoxy]butyl]-2,1,3-benzotiodiazol-4-sulfónamid

Zmes pozostávajúca z 0,9 g hydrochloridu 4-[4-(1H-tetrazol-1-yl)fenoxy]butánamínu (Príklad 39) a 1 ml 10 mol/l hydroxidu sodného sa premiešavala, kým nezmizla tuhá látka. Suspenzia sa premiešavala so 150 ml dichlórmetánu a 7 g bezvodého síranu sodného počas 30 minút. Nerozpustné látky sa odstránili filtráciou. Filtrát sa potom opracoval s 1,5 ml trietanolamínu nasledovaného roztokom 0,93 g 2,1,3-benzotiadiazol-4-sulfonylchloridu v 25 ml dichlórmetánu. Reakčná zmes sa premiešavala pri laboratórnej teplote počas 16 hodín. Potom sa premyla s rovnakým objemom vody. Po vysušení s bezvodým Na_2SO_4 sa dichlórmetán odstránil za vákua, čím zanechal žltú tuhú látku. Rekryštalizácia zo zmesi dichlórmetán/dietyléter poskytne 0,7 g čistého produktu, t.t. 142 až 143 °C.

Príklad 90

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

Látka z názvu tohto príkladu sa pripravila podľa postupu Príkladu 76 nahradením 4-chlórbenzoylchloridu 3-brómbenzoylchloridom. Rekryštalizácia z metanolu poskytne požadovaný produkt, t.t. 89 až 91 °C.

Príklad 91

2-[3-[4-(1H-imidazol-1-yl)fenoxy]propyl]-1H-izoindol-1,3(2H)-dión

K 100 ml absolútneho etylalkoholu sa pridalo 1,01 g sodíka, po čom nasledovalo premiešavanie počas 30 minút a pridanie 10,7 g N-(3-brómpropyl)ftalimidu. Po refluxovaní počas 4 hodín sa zmes ochladila na laboratórnu teplotu, pridal sa dichlórmetán a prefiltrovala sa na odstránenie nerozpustných látok. Filtrát sa vysušil (MgSO_4) a odparil sa za

vákua, čím poskytol 13,5 g zvyšku. Vzorka sa kryštalizovala z etylalkoholu, čím poskytla hnedú tuhú látku, t.t. 113 až 117 °C.

Príklad 92.

3-[4-(1H-imidazol-1-yl)fenoxy]propánamín

Zmes 17,0 g 2-[3-[4-(1H-imidazol-1-yl)fenoxy]propyl]-1H-izoindol-1,3(2H)-diónu (Príklad 91) a 2,8 ml hydrazínhyd-
rátu v 150 ml etylalkoholu sa refluxovala počas 3 hodín. Re-
akčná zmes sa ochladila a pridalo sa 225 ml 3 mol/l HCl, po
čom nasledovalo refluxovanie počas 2 hodín a státie pri la-
boratórnej teplote počas 18 hodín. Reakčná zmes sa prefilt-
rovala a filtrát sa odparil za vákua na zvyšok, ktorý sa
premyl etylalkoholom a éterom, vysušil sa vo vákuovej suši-
arni, čím poskytol 12,0 g dihydrochloridovej soli látky
z názvu tohto príkladu ako hnedú tuhú látku, t.t. 208 až
220 °C.

Príklad 93

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

Zmes 2,04 g dihydrochloridu 3-[4-(1H-imidazol-1-yl)fe-
noxy]propánamínu (Príklad 92) v 70 ml dichlórmetánu sa opra-
covala s 21 ml 1 mol/l NaOH, po čom nasledovalo 1,54 g 4-
brómbenzoylchloridu za premiešavania pri laboratórnej teplo-
te počas 18 hodín. Pridal sa ďalší dichlórmetán a 5 ml
1 mol/l NaOH a organická vrstva sa oddelila, premyla vodou
a prefiltrovala sa. Organická vrstva sa odparila za vákua na
zvyšok, ktorý sa premyl éterom a vyvysušil sa, čím poskytol
1,3 g špinavobielej tuhej látky, t.t. 183 až 185 °C.

Príklad 94

N-[4-[3-(1,3-dihydro-1,3-dioxo-2H-izoindol-2-yl)propoxy]fe-
nyl]acetamid

K roztoku 15,1 g 4-acetamidofenolu v 150 ml N,N-dime-

tylformamidu sa pridalo 4,0 g 60 % hmotnostných hydridu sodného v minerálnom oleji, po čom nasledovalo premiešavanie, kým sa neprestal vývoj plynu. Pridal sa 26,8 g podiel N-(3-brómpropyl)ftalimidu a reakčná zmes sa zahrievala na parnom kúpeli počas 16 hodín. Reakčná zmes sa vyliala do 1 litra studenej vody a výsledná tuhá látka sa oddelila a premyla sa 1 litrom studenej vody a tuhá látka sa vákuovo vysušila. 5 g vzorka sa kryštalizovala z 25 ml etanolu, čím poskytla 1,5 g tuhej látky, t.t. 155 až 157 °C. Zostávajúca vzorka sa kryštalizovala z etanolu, čím poskytla 23,4 g tuhej látky, t.t. 154 až 156 °C.

Príklad 95

2-[3-(4-aminofenoxy)propyl]-1H-izoindol-1,3(2H)-dión

Roztok 10,0 g N-[4-[3-(1,3-dihydro-1,3-dioxo-2H-izoindol-2-yl)propoxy]fenyl]acetamidu (Príklad 94) v 500 ml etanolu sa opracovalo so 100 ml HCl a refluxovalo počas 8 hodín a nechalo sa stáť pri laboratórnej teplote počas 18 hodín. Zrazenina sa oddelila, premyla 50 ml etanolu a vysušila sa na vzduchu, čím poskytla 8,6 g tuhej látky ako hydrochloridovej soli. 1,5 g vzorka sa kryštalizovala zo zmesi etanol:voda, čím poskytla 1,2 g HCl soli látky z názvu tohto príkladu, t.t. 250 až 260 °C.

Príklad 96

N-[4-[3-(1,3-dihydro-1,3-dioxo-2H-izoindol-2-yl)propoxy]fenyl]metánsulfónamid

Vzorka 7,0 g monohydrochloridu 2-[3-(4-aminofenoxy)propyl]-1H-izoindol-1,3(2H)-diónu (Príklad 95) sa pridala do 100 ml pyridínu, 2,2 ml 10 mol/l NaOH a 2,5 g metánsulfonylchloridu. Zmes sa premiešavala pri laboratórnej teplote počas 6 hodín a 1 hodinu na parnom kúpeli. Reakčná zmes sa vyliala do 900 ml studenej vody a uložila sa pri 0 °C počas 18 hodín. Zrazenina sa oddelila, premyla sa 200 ml vody a vysušila, čím poskytla 6,5 g tuhej látky. 1,0 g vzorka sa

kryštalizovala zo 100 ml vriaceho etanolu po opracovaní aktívnym uhlím, čím sa poskytlo 0,6 g tuhej látky, t.t. 176 až 178 °C.

Príklad 97

3-[4-(metánsulfonylamino)fenoxy]propánamín

Suspenzia 5,5 g N-[4-[3-(1,3-dihydro-1,3-dioxo-2H-izoindol-2-yl)propoxy]fenyl]metánsulfónamidu v 200 ml etanolu sa opracovala s 1,5 ml hydrazínhydrátu a zmes sa premiešavala a refluxovala počas 6 hodín. Zrazenina sa tvorí za 1 hodinu. Po 6 hodinách sa pridalo 5 ml HCl a zmes sa refluxovala počas 1 hodiny a nechala sa stáť pri laboratórnej teplote počas 18 hodín. Zrazenina sa oddelila, premiešavala sa s 50 ml horúcej vody a nerozpustné látky sa premyli 50 ml vody. Spojené premývacie vody sa odparili za vákua do suchého zvyšku. Zvyšok sa rozpustil v 100 ml nasýteného hydrogénuhličitanu sodného, opracoval sa aktívnym uhlím, prefiltroval a filtrát sa okyslil kyselinou octovou a skoncentroval sa za vákua na 100 ml. Zrazenina sa oddelila, premyla sa 25 ml studenej vody a vysušila sa, čím poskytla tuhú látku, t.t. 200 °C.

Príklad 98

4-bróm-N-[3-[4-(metánsulfonylamino)fenoxy]propyl]benzamid

1,6 g vzorky z Príkladu 97, 3-[4-(metánsulfonylamino)fenoxy]propánamín, sa rozpustilo v 50 ml vody a 3 ml 10 mol/l NaOH. Za premiešavania sa pridala roztok 1,7 g 4-brómbenzoylchloridu v 100 ml dietyléteru. Po premiešavaní počas 5 hodín sa tvorí zrazenina a pridali sa 2 ml kyseliny octovej. Zrazenina sa oddelila, premyla sa 50 ml vody a vysušila sa na vzduchu do zvyšku (A). Filtrát sa odparil na vzduchu na zvyšok (B). Zvyšok A sa kryštalizoval zo zmesi etanol:voda, čím poskytol 1,1 g tuhej látky, t.t. 209 až 210 °C. Zvyšok B sa kryštalizoval zo zmesi etanol:voda, čím poskytol 0,4 g tuhej látky, t.t. 208 až 209 °C.

Príklad 99

4-metyl-N-[4-[4-(1H-imidazol-1-yl)fenoxy]-2-butin-1-yl]benzénsulfónamid

Podľa postupov z Príkladov 30, 31 a 32 a nahradením (E)-1,4-dichlór-2-buténu 1,4-dichlór-2-butiénom v postupe z Príkladu 30 sa získal látka z názvu tohto príkladu.

Farmakológia

1. Test predĺženia trvania akčného potenciálu

Opis

Príprava srdcových svalov:

Samce morčata Hartley (Charles River, NY) vážiace medzi 120 a 160 gramami sa anestetizovali intraperitoneálne Pentalom. Po torakotómii sa vybralo srdce a ihneď sa umiestnilo do okysličeného (100 % O₂) roztoku Tyrodeov-HEPES s nasledujúcim zložením: NaCl 140,0 mmol/l, KCl 4,0 mmol/l, MgCl₂ 1,0 mmol/l, CaCl₂ 1,8 mmol/l, glukóza 10,0 mmol/l a HEPES pH 7,4, 5,0 mmol/l. Tenký (menej ako 1 mm) papilárny sval sa vyreže z pravej komory a upevní sa v 1,5 ml plexisklovej komore (BSC komora, Medical Systems Corp., Greenvale, NY). Komora sa konštantne premývala s rýchlosťou toku 2,5 ml/min. s okysličeným roztokom Tyrodeov-HEPES pri konštantnej teplote 37 °C.

Meranie transmembránových akčných potenciálov

Stimulačná a záznamová elektronika sa zostavila z Digimeter Neurolog modulov (Medical Systems Corp., Greenvale, NY). Izolovaný papilárny sval sa pridržiaval na mieste bipolárnou platínovou stimulačnou elektródou, ktorá sa pripojila na Neurolog NL800 Stimulus Isolation Unit. Pár platínových vlákien sa izoloval teflónom s výnimkou špičiek a medzielektrodová vzdialenosť je menej ako 1 mm. Elektrická stimulácia

svalu sa robí s pulzami 1 milisekundového trvania, ktoré dodáva Neurolog NL510 Pulse Buffer podľa signálov generovaných pomocou jednotiek Neurolog NL304 Period Generator a NL403 Delay-Width. Stimulačný prah sa určil počas experimentov pred premývaním liečivom a intenzita prúdových pulzov sa nastavila na 1,5 násobok prahu. Preparát sa stimuloval pri 0,5 Hz najmenej 1 hodinu na vytvorenie rovnováhy pred tým, ako sa robilo meranie. Transmembránové akčné potenciály sa intracelulárne zaznamenávali pomocou sklenených kapilárnych mikroelektrod naplnených s 3 mol/l KCl (Dagan Corp., Minneapolis, MN), s priemerom špičky $<1\mu\text{m}$ a impedanciou 20 až 50 Megaohmov. Jediné prepichnutie sa udržiavalo počas kontrolnej vzorky a pre premývanie liečivom. Chloridovostrieborná elektróda v kúpeli slúžila ako referenčná elektróda. Signály sa zosilňovali s Neurolog NL102 DC PreAmp a NL106 AC-DC Amplifier a zobrazovali sa na osciloskope Tektronix. Akčné potenciály sa zaznamenali on-line pomocou plotra Hawlett-Packard 7475-A. Signály sa tiež posielali do DATA 6100 Universal Waveform Analyser (Data Precision, Danvers, MA) pre on-line analýzu tvaru vln akčného potenciálu. Experimentálne časovanie signálov, inicializácia DATA 6100, zber analyzovaných údajov z DATA 6100 a kreslenie funkcií bolo riadené zákaznickým softvérom, ktorý pracoval na mikropočítači IBM-AT. Parametre akčného potenciálu počítané pomocou DATA 6100 sú: maximálna rýchlosť stúpania ($\max dV/dT$), amplitúda akčného potenciálu (APA), pokojový membránový potenciál (RMP) a trvanie akčného potenciálu pri repolarizácii 25 % (APD25), 50 % (APD50) a 90 % (APD90).

Táto séria látok spôsobovala najmenej 5 % vzrast predĺženia trvania akčného potenciálu za použitia podmienok opísaných vyššie.

2. Význam údajov

Trieda III anti-arytmických činidiel predlžuje trvanie srdcového akčného potenciálu blokovaním kardiálnych draslíkových kanálov. Toto predĺženie trvania akčného potenciálu

spôsobuje predĺženie refraktérnosti tkaniva, menovite oneskorenie zotavenia tkaniva z nevzrušiteľnosti. Keď opätovný impulz dosiahne neexcitovateľné tkanivo, impulz sa ukončí a arytmia zanikne. Činidlá schopné vyvolania tohto efektu by boli užitočné na prekonanie náhlej smrti v dôsledku ventrikulárnej tachykardie a fibrilácie, najčastejšie smrteľné srdcové poruchy, ktoré zabíjajú takmer pol milióna Američanov ročne.

Trieda III anti-arytmických činidiel môže byť tiež účinná proti predsieňovej fibrilácii, stavu, ktorý postihuje milióny starších. Jedným unikátnym rysom tejto triedy látok je neprítomnosť prebytočného predĺženia srdcového akčného potenciálu pri pomalom rytme. Toto zistenie ukazuje, že látky by mohli vykazovať menšie proarytmické tendencie, zvlášť typu známeho ako "Torsades de Pointes". Existujúce anti-arytmické činidlá vykazujú túto pro-arytmickú tendenciu.

Ako blokátory draslíkového kanála môžu tieto látky nájsť iné uplatnenie ako látky na zlepšenie pamäti pri Alzheimerovej chorobe, uvoľnení neurotransmitterov pri depresii a uvoľnení inzulínu pri cukrovke.

Tabuľka 1

Príklad č.	% trvania akčného potenciálu (APD) 10 μ mol/l liečiva; 60 min.
3	18,2
4	19,9
5	2,4
6	8
7	35,6
9	11,4
10	23,1
10	16,6
11	16,6
12	12,9
13	9,4
14	13,6
15	28,7
16	7,8
17	18,7
18	11,6
19	6,6
22	14,5
24	7,3
25	4
28	22,2
32	23,4
36	3,2
40	27,6
41	17,5
44	3,4
47	13,3
50	3,5
53	11,2
67	9,1
68	7,4
76	-1,3
77	10,1
78	6,7
83	11,5
84	11,3
86	2,5
87	14,3
90	9,6
93	4,3
98	5,3

Keď sa tieto látky, alebo ak je to aplikovateľné ako farmaceuticky prijateľné soli, používajú na vyššie uvedené účely, môžu sa spájať s jedným alebo viacerými farmaceuticky

prijateľnými nosičmi, napríklad rozpúšťadlami, zriedovadlá a podobne, a môžu sa podávať orálne vo formách, ako sú napríklad tablety, kapsule, dispergovateľné prášky, granule, alebo suspenzie obsahujúce napríklad od asi 0,05 do 5 % hmotnostných suspendujúceho činidla, sirupy obsahujúce napríklad od asi 10 do 50 % hmotnostných cukru, elixíry obsahujúce napríklad od asi 20 do 50 % hmotnostných etanolu a podobne, alebo parenterálne vo forme sterilného injektovateľného roztoku alebo suspenzie obsahujúcej od asi 0,05 do 5 % hmotnostných suspendujúceho činidla v izotonickom prostredí. Takéto farmaceutické prípravky môžu obsahovať, napríklad od asi 25 do asi 90 % hmotnostných aktívnej zložky v spojení s nosičom, obvyklejšie medzi asi 5 % hmotnostných a 60 % hmotnostných.

Účinná dávka použitej aktívnej zložky sa môže meniť v závislosti od konkrétnej použitej látky, spôsobu podávania a závažnosti liečeného stavu. Vo všeobecnosti sa však uspokojivé výsledky získali, ak sa látky podľa tohto vynálezu podávali v dennej dávke od asi 0,5 do asi 500 mg/kg telesnej hmotnosti, voliteľne podávané v delených dávkach dva až štyrikrát denne, alebo vo forme so spomaleným uvoľňovaním. Pre väčšinu veľkých cicavcov je celková denná dávka od asi 1 do 100 mg, výhodne od asi 2 do 80 mg. Dávkové formy vhodné pre interné použitie zahŕňujú od asi 0,5 do 500 mg aktívnej látky v tesnej zmesi s tuhým alebo kvapalným farmaceuticky prijateľným nosičom. Tento dávkový režim sa môže upraviť tak, aby poskytol optimálnu terapeutickú odozvu. Napríklad sa môže niekoľko rozdelených dávok podávať denne alebo sa dávka môže proporcionálne znížiť podľa indikácie požiadavkami terapeutickej situácie.

Tieto aktívne látky sa môžu podávať orálnou ako aj intravenóznou, intramuskulárnou, alebo subkutánnou cestou. Tuhé nosiče zahŕňujú škrob, laktózu, hydrogénfosforečnan vápenatý, mikrokryštalickú celulózu, sacharózu a kaolín, kým kvapalné nosiče zahŕňujú sterilnú vodu, polyetylénglykoly, neiónové povrchovoaktívne látky a jedlé oleje, ako sú kukuričný, podzemnicový a sezamový olej, ako je vhodné pre povahu

aktívnej zložky a konkrétnu formu požadovaného podávania. Obvykle používané adjuvanty na prípravu farmaceutických zmesí sa môžu výhodne zahrnúť, ako napríklad ochucovacie činidlá, farbiace činidlá, konzervačné činidlá a antioxidanty, napríklad vitamín E, kyselina askorbová, BHT a BHA.

Výhodné farmaceutické zmesi z hľadiska ľahkej prípravy a podávania sú tuhé zmesi, zvlášť tablety a kapsule plnené tuhú látkou alebo kvapalinou. Výhodné je orálne podávanie týchto látok.

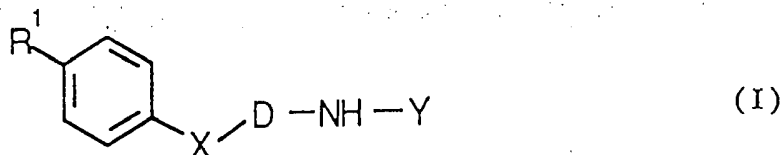
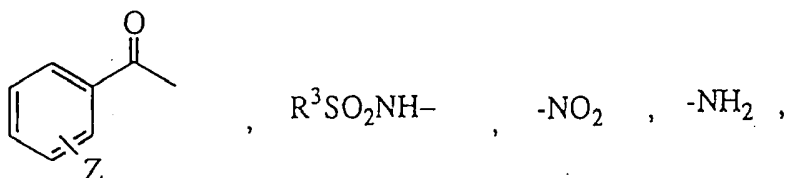
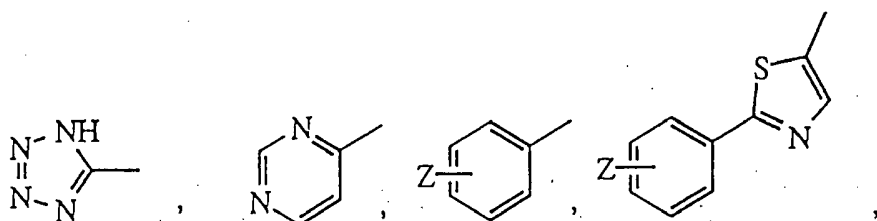
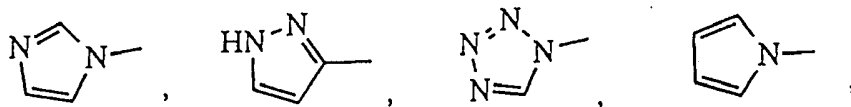
Tieto aktívne látky sa tiež môžu podávať parenterálne alebo intraperitoneálne. Roztoky alebo suspenzie týchto aktívnych látok ako voľných zásad alebo farmaceuticky prijateľných solí sa môžu pripraviť vo vode vhodne zmiešané s povrchovoaktívnou látkou, ako je napríklad hydroxy-propylcelulóza. Disperzie sa tiež môžu pripraviť v glycerole, kvapalných polyetylén glykoloch a ich zmesiach v olejoch. Za obvyčajných podmienok uskladnenia a použitia obsahujú tieto prípravky konzervačné látky na zabránenie rastu mikroorganizmov.

Farmaceutické formy vhodné na injektovateľné použitie zahŕňujú sterilné vodné roztoky alebo disperzie a sterilné prášky pre pohotovostnú prípravu sterilných injektovateľných roztokov alebo disperzií. Vo všetkých prípadoch musí byť forma sterilná a musí byť tekutá v takom rozsahu, aby bola aplikovateľná striekačkou. Musí byť stabilná za podmienok výroby a uskladnenia a musí byť chránená pred kontaminačným pôsobením mikroorganizmov, ako sú napríklad baktérie a huby. Nosičom môže byť rozpúšťadlo alebo disperzné prostredie obsahujúce napríklad vodu, etanol, polyol (napríklad glycerol, propylén glykol a kvapalný polyetylén glykol), ich vhodné zmesi a rastlinné oleje.

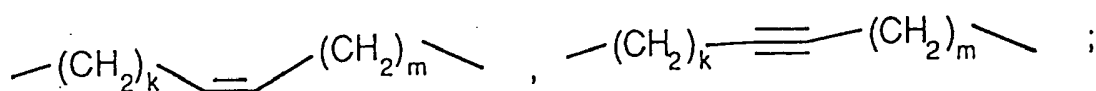
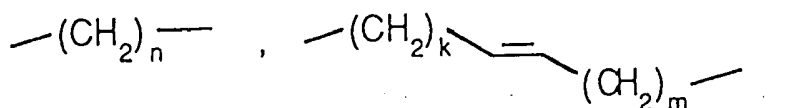
Konkrétne sú antiarytmické látky podľa tohto vynálezu terapeuticky užitočné na liečenie a ako životaschopná terapeutická stratégia pre zvládnutie ventrikulárnych arytmií a prevenciu náhlej srdcovej smrti.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Látka vybratá z látok so všeobecným vzorcom I:

kde R^1 je R^3 je C_1 - C_3 alkyl s priamym reťazcom;X je O, S, SO alebo SO_2 ;

D je

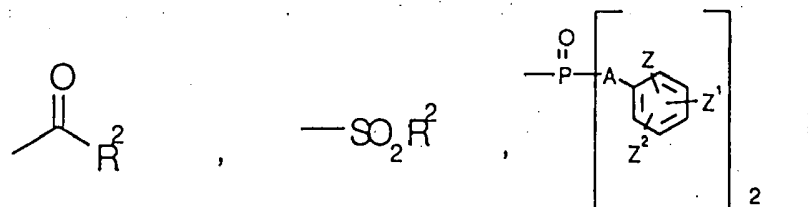


n je celé číslo od 3 do 10;

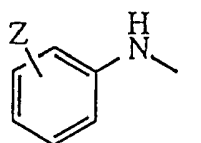
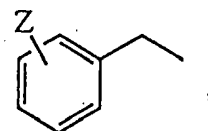
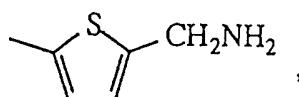
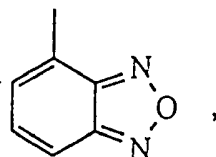
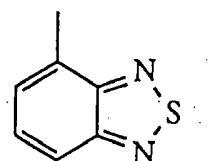
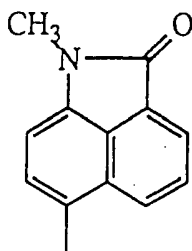
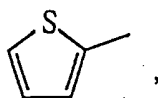
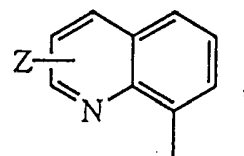
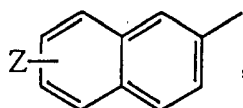
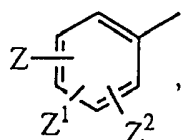
k je celé číslo od 1 do 4;

m je celé číslo od 1 do 4;

Y je

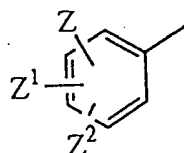


R^2 je



alebo C_1 - C_8 alkyl s priamym alebo rozvetveným reťazcom;

Z, Z^1 a Z^2 sú nezávisle vybrané z H, C_1 - C_4 priameho alebo rozvetveného alkylu, $-\text{CF}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NHCOR}^3$, $-\text{OR}^4$, $-\text{CN}$, Cl, Br, F alebo I; s výhradou, že keď R^1 je 1-imidazolyl, X je kyslík, D je $-(\text{CH}_2)_4-$, Y je $-\text{COR}^2$ a R^2 je



a dva z Z , Z^1 a Z^2 sú H, potom zostávajúci substituent Z , Z^1 a Z^2 nemôže byť Cl v polohe 4;

R^4 je C_1 - C_4 priamy alebo rozvetvený alkyl; a

A je kyslík alebo väzba;

alebo jej farmaceuticky prijateľná soľ.

2. Látka podľa nároku 1, kde R^1 je 1-imidazolyl alebo 5-tetrazolyl a Y je SO_2R^2 .

3. Látka podľa nároku 2, ktorou je 4-(terc.butyl)-N-[4-[4-(1H-imidazol-1-yl)fenoxyl)butyl]benzénsulfónamid.

4. Látka podľa nároku 2, ktorou je 4-metyl-N-[4-[4-(1H-imidazol-1-yl)fenoxyl)butyl]benzénsulfónamid.

5. Látka podľa nároku 2, ktorou je N-[4-[4-(1H-imidazol-1-yl)fenoxyl)butyl]-8-chinolínsulfónamid.

6. Látka podľa nároku 2, ktorou je N-[4-[4-(1H-imidazol-1-yl)fenoxyl)butyl]-2-tiofénsulfónamid.

7. Látka podľa nároku 2, ktorou je N-[4-[4-(1H-imidazol-1-yl)-fenoxyl)butyl]-1,2-dihydro-1-metyl-2-oxobenz[cd]indol-6-sulfónamid.

8. Látka podľa nároku 2, ktorou je 4-nitro-N-[4-[4-(1H-imidazol-1-yl)fenoxyl)butyl]benzénsulfónamid.

9. Látka podľa nároku 2, ktorou je 4-metoxyl-N-[4-[4-(1H-imidazol-1-yl)fenoxyl)butyl]benzénsulfónamid.

10. Látka podľa nároku 2, ktorou je 4-butoxyl-N-[4-[4-(1H-imidazol-1-yl)fenoxyl)butyl]benzénsulfónamid.

11. Látka podľa nároku 2, ktorou je 4-bróm-N-[5-[4-(1H-imidazol-1-yl)fenoxyl)pentyl]benzénsulfónamid.

12. Látka podľa nároku 2, ktorou je N-[4-[4-(1H-imidazol-1-yl)fenoxy]butyl]benzénmetánsulfónamid.

13. Látka podľa nároku 2, ktorou je (E)-4-metyl-N-[4-[4-(1H-imidazol-1-yl)fenoxy]-2-butén-1-yl]benzénsulfónamid.

14. Látka podľa nároku 2, ktorou je 4-bróm-N-[4-[4-(1H-tetrazol-1-yl)fenoxy]butyl]benzénsulfónamid.

15. Látka podľa nároku 2, ktorou je 4-metyl-N-[4-[4-(1H-tetrazol-1-yl)fenoxy]butyl]benzénsulfónamid.

16. Látka podľa nároku 2, ktorá je vybraná z:
4-bróm-N-[4-[4-(1H-imidazol-1-yl)fenoxy]butyl]benzénsulfónamidu,
4-chlór-N-[4-[4-(1H-imidazol-1-yl)fenoxy]butyl]benzénsulfónamidu,
N-[4-[4-(1H-imidazol-1-yl)fenoxy]butyl]-2-naftalénsulfónamidu,
4-jód-N-[4-[4-(1H-imidazol-1-yl)fenoxy]butyl]benzénsulfónamidu,
N-[4-[4-(1H-imidazol-1-yl)fenoxy]butyl]benzénmetánsulfónamidu,
2,5-dichlór-N-[4-[4-(1H-imidazol-1-yl)fenoxy]butyl]benzénsulfónamidu,
4-trifluórmetyl-N-[4-[4-(1H-imidazol-1-yl)fenoxy]butyl]benzénsulfónamidu,
4-acetamiduo-N-[4-[4-(1H-imidazol-1-yl)fenoxy]butyl]benzénsulfónamidu,
N-[4-[4-(1H-imidazol-1-yl)fenoxy]butyl]-1-oktánsulfónamidu,
2,4,6-trimetyl-N-[4-[4-(1H-imidazol-1-yl)fenoxy]butyl]benzénsulfónamidu,
N-[4-[4-(1H-imidazol-1-yl)fenoxy]butyl]-2,1,3-benzotiadiazol-4-sulfónamidu,
4-kyano-N-[4-[4-(1H-imidazol-1-yl)fenoxy]butyl]benzénsulfónamidu,
N-[4-[4-(1H-imidazol-1-yl)fenoxy]butyl]benzénsulfónamidu,

N-[4-[4-(1H-imidazol-1-yl)fenoxy]butyl]-2,1,3-benzoxadiazol-4-sulfónamidu,
5-aminometyl-N-[4-[4-(1H-imidazol-1-yl)fenoxy]butyl]-2-tiofénsulfónamidu,
N-[5-[4-(1H-imidazol-1-yl)fenoxy]pentyl]hexánsulfónamidu,
4-metyl-N-[4-[4-(1H-tetrazol-5-yl)fenoxy]butyl]benzénsulfónamidu,
N-[10-[4-(1H-imidazol-1-yl)fenoxy]decyl]-2-naftalénsulfónamidu a
N-[4-[4-(1H-tetrazol-1-yl)fenoxy]butyl]-2,1,3-benzotiodiazol-4-sulfónamidu.

17. Látka podľa nároku 1, kde R je iné ako 1-imidazolyl alebo 1- alebo 5-tetrazolyl a Y je $-SO_2R^2$.

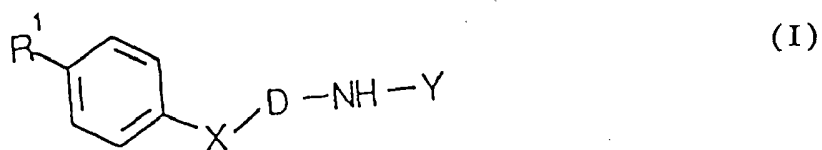
18. Látka podľa nároku 17, ktorá je vybraná z:
4-metyl-N-[4-(4-nitrofenoxy)butyl]benzénsulfónamidu,
4-metyl-N-[4-(4-aminofenoxy)butyl]benzénsulfónamidu,
1-[4-[4-(4-brómbenzén-sulfónamido)butoxy]fenyl]etanón
4-bróm-N-[4-[4-(pyrimidin-4-yl)fenoxy]butyl]benzénsulfónamidu,
4-bróm-N-[4-[4-(1H-pyrazol-3-yl)fenoxy]butyl]benzénsulfónamidu,
4-metyl-N-[4-(4-kyanofenyloxy)butyl]benzénsulfónamidu,
4-metyl-N-[4-(4-tiokarbamylfenyloxy)butyl]benzénsulfónamidu,
N-dimetylaminometylidén-4-[(4-metylphenyl-sulfónamido)butyloxy]tiobenzamidu,
4-metyl-N-[4-[4-[(4-chlórfenyl)tiazol-2-yl]-fenoxy]butyl]benzénsulfónamidu,
4-metyl-N-[4-(4-fenylfenoxy)butyl]benzénsulfónamidu,
4-bróm-N-[4-(4-fenylkarbonylfenoxyl)butyl]benzénsulfónamidu,
3-chlór-N-[4-(4-fenylkarbonylfenoxyl)butyl]benzénsulfónamidu,
4-metyl-N-[4-[4-(acetamido)fenyltio]butyl]benzénsulfónamidu,

4-metyl-N-[4-(4-aminofenyltio)butyl]benzénsulfónamidu,
4-metyl-N-[4-(4-metánsulfónamidofenyltio)butyl]benzénsul-
fónamidu,
4-metyl-N-[4-(4-acetamidofenylsulfonyl)butyl]benzénsul-
fónamidu a
4-metyl-N-[4-[4-(pyrol-1-yl)fenyloxy]butyl]benzénsulfón-
amidu.

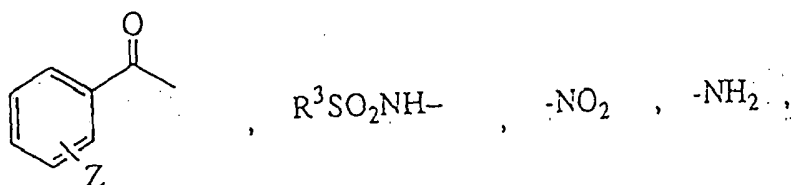
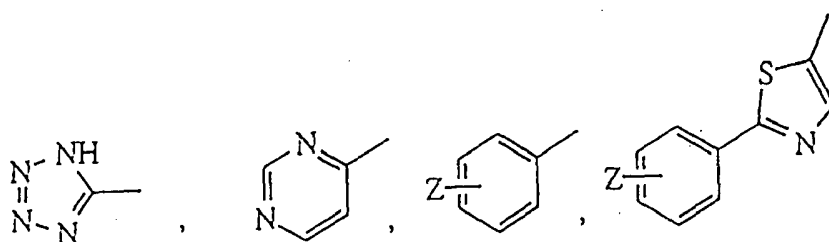
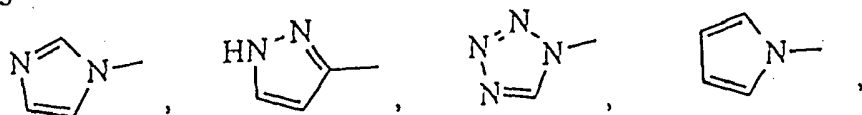
19. Látka podľa nároku 1, kde Y je $-COR^2$ alebo $PO(A-fenyl)_2$, kde A je kyslík alebo väzba.

20. Látka podľa nároku 19, ktorá je vybraná z:
4-bróm-N-[4-[4-(1H-imidazol-1-yl)fenoxy]butyl]benzamidu,
2-bróm-N-[4-[4-(1H-imidazol-1-yl)fenoxy]butyl]benzamidu,
N-[4-[4-(1H-imidazol-1-yl)fenoxy]butyl]benzamidu,
4-metyl-N-[4-[4-(1H-imidazol-1-yl)fenyloxy]butyl]benzamidu,
4-metoxý-N-[4-[4-(1H-imidazol-1-yl)fenyloxy]butyl]benzamidu,
N-[4-[4-(1H-imidazol-1-yl)fenoxy]butyl]-1-naftalénkarbox-
amidu,
4-fluór-N-[4-[4-(1H-imidazol-1-yl)fenoxy]butyl]benzamidu,
4-jód-N-[4-[4-(1H-imidazol-1-yl)fenoxy]butyl]benzamidu,
N-(4-brómfenyl)-N'-[4-[4-(1H-imidazol-1-yl)fenoxy]butyl]mo-
čovina,
O,O'-difenyl-N-[4-[4-(1H-imidazol-1-yl)fenoxy]butyl]fosfor-
amidu,
P,P-difenyl-N-[4-[4-(1H-imidazol-1-yl)fenoxy]butyl]fosfín-
amidu,
3-bróm-N-[4-[4-(1H-imidazol-1-yl)fenoxy]butyl]benzamidu,
4-bróm-N-[5-[4-(1H-imidazol-1-yl)fenoxy]pentyl]benzamidu,
4-bróm-N-[3-[4-(1H-imidazol-1-yl)fenoxy]propyl]benzamidu a
4-bróm-N-[3-[4-[(metylsulfonyl)amino]fenoxy]propyl]benz-
amidu.

21. Farmaceutický prípravok obsahujúci farmaceutický
priateľný nosič a terapeuticky účinné množstvo látky so
vzorcom



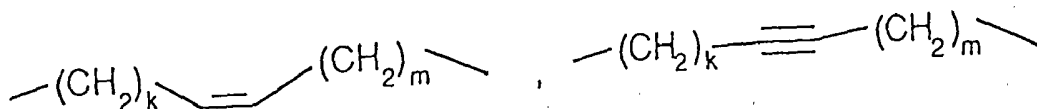
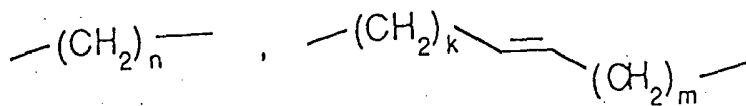
kde R^1 je



R^3 je $\text{C}_1\text{-C}_3$ alkyl s priamym reťazcom;

X je O, S, SO alebo SO_2 ;

D je

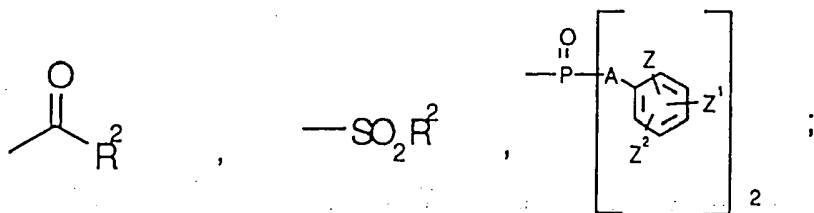


n je celé číslo od 3 do 10;

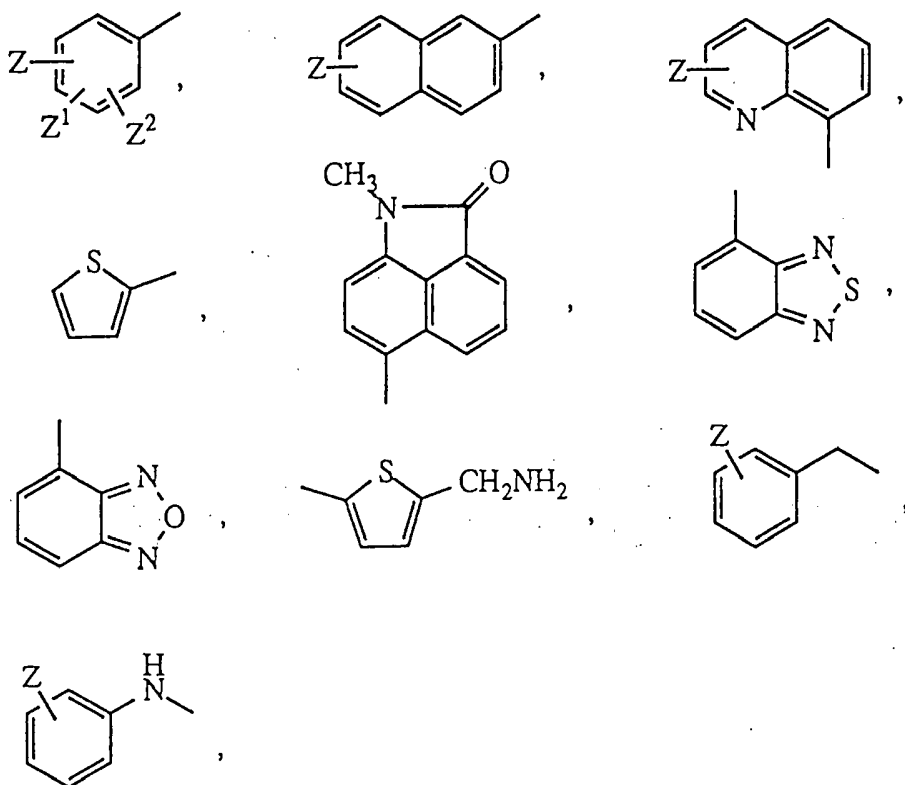
k je celé číslo od 1 do 4;

m je celé číslo od 1 do 4;

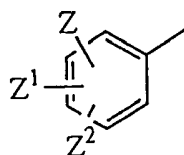
Y je



R² je



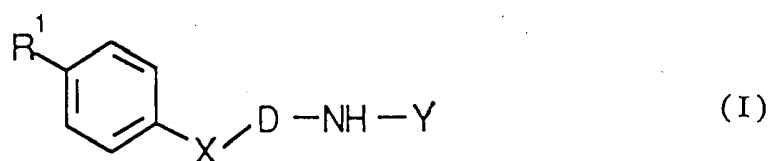
alebo C₁-C₈alkyl s priamym alebo rozvetveným reťazcom;
Z, Z¹ a Z² sú nezávisle vybrané z H, C₁-C₄ priameho alebo rozvetveného alkylu, -CF₃, -NO₂, -NHCOR³, -OR⁴, -CN, Cl, Br, F alebo I; s výhradou, že keď R¹ je 1-imidazolyl, X je kyslík, D je -(CH₂)₄-, Y je -COR² a R² je



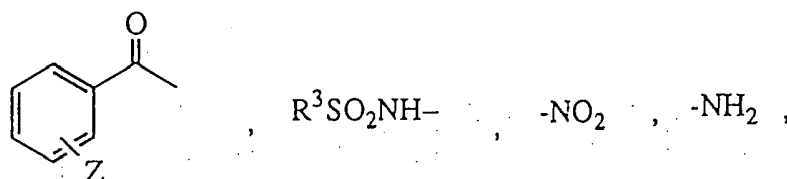
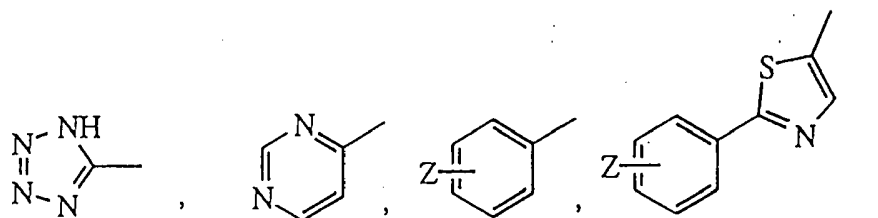
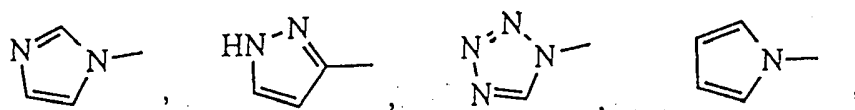
a dva z Z, Z¹ a Z² sú H, potom zostávajúci substituent Z, Z¹ a Z² nemôže byť Cl v polohe 4;
R⁴ je C₁-C₄ priamy alebo rozvetvený alkyl; a

A je kyslík alebo väzba;
alebo jej farmaceuticky prijateľnú soľ.

22. Spôsob liečenia srdcovej arytmie u cicavcov, v y -
z n a č u j ú c i s a t ý m, že zahrnuje podávanie cicav -
com, ktoré majú srdcovú arytmiu, terapeuticky účinného množ -
stva látky so vzorcom



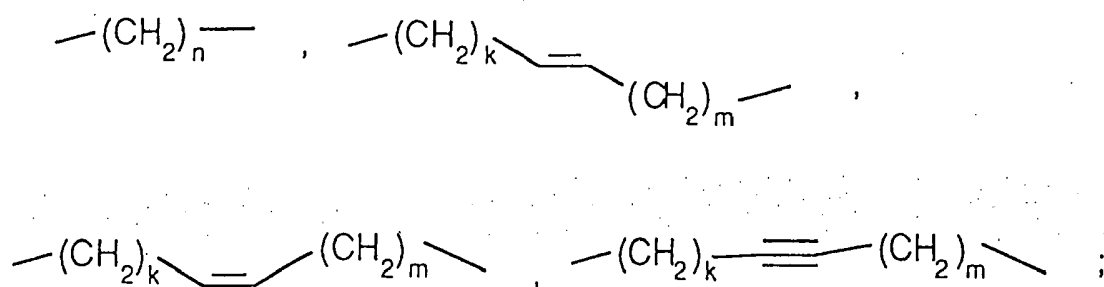
kde R^1 je



R^3 je C_1 - C_3 alkyl s priamym reťazcom;

X je O, S, SO alebo SO_2 ;

D je

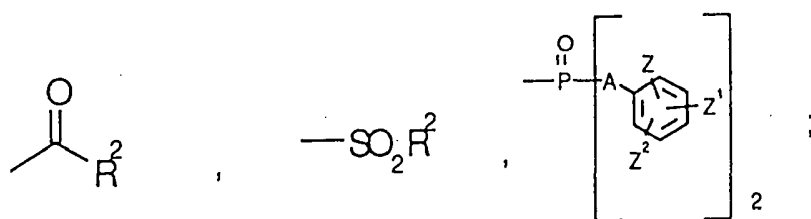


n je celé číslo od 3 do 10;

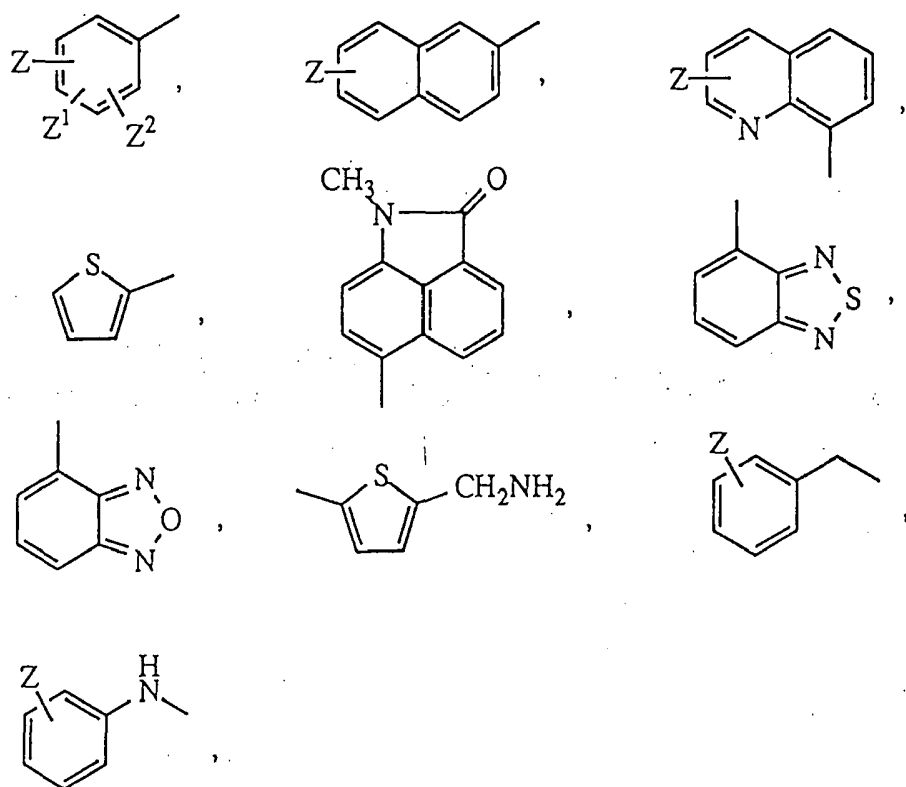
k je celé číslo od 1 do 4;

m je celé číslo od 1 do 4;

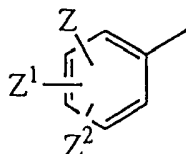
Y je



R² je

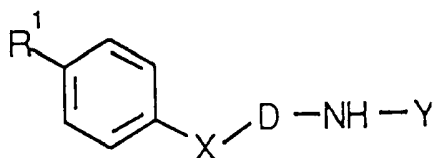


alebo C_1 - C_8 alkyl s priamym alebo rozvetveným reťazcom;
 Z , Z^1 a Z^2 sú nezávisle vybrané z H , C_1 - C_4 priameho alebo rozvetveného alkylu, $-CF_3$, $-NO_2$, $-NHCOR^3$, $-OR^4$, $-CN$, Cl , Br , F alebo I ; s výhradou, že keď R^1 je 1-imidazolyl, X je kyslík, D je $-(CH_2)_4-$, Y je $-COR^2$ a R^2 je



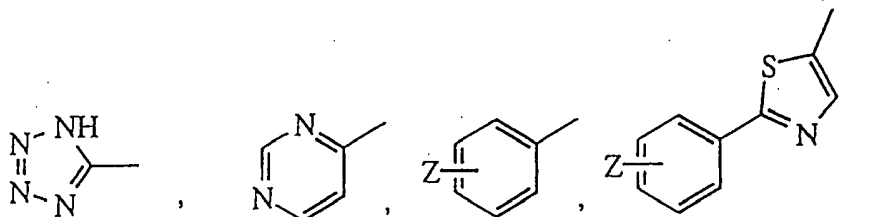
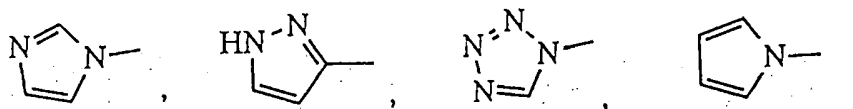
a dva z Z , Z^1 a Z^2 sú H , potom zostávajúci substituent Z , Z^1 a Z^2 nemôže byť Cl v polohe 4;
 R^4 je C_1 - C_4 priamy alebo rozvetvený alkyl; a
 A je kyslík alebo väzba;
alebo jej farmaceuticky prijateľnej soli.

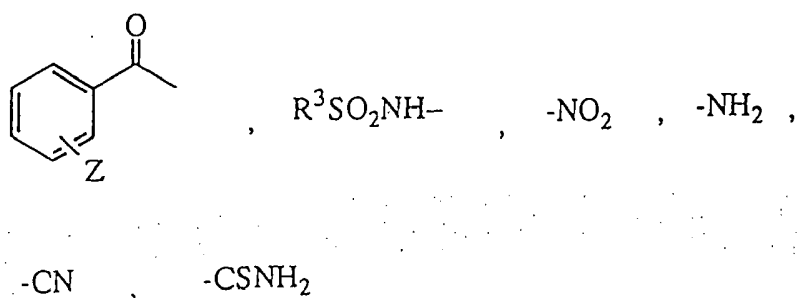
23. Spôsob prípravy látok so vzorcom



(I)

kde R^1 je

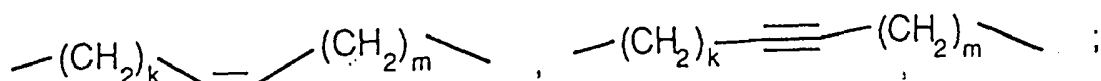
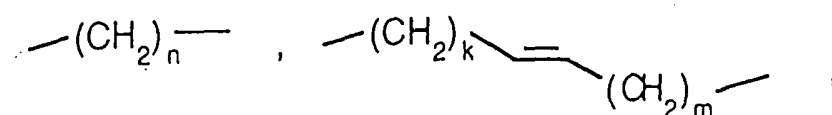




R^3 je C_1 - C_3 alkyl s priamym reťazcom;

X je O, S, SO alebo SO_2 ;

D je

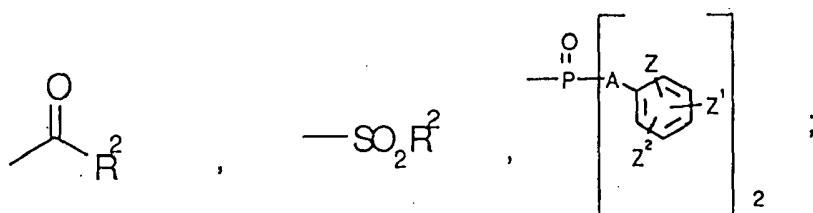


n je celé číslo od 3 do 10;

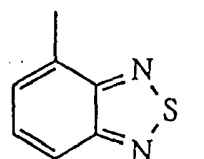
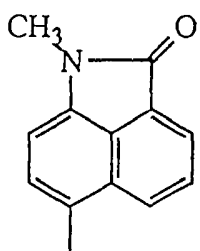
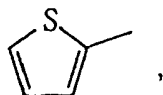
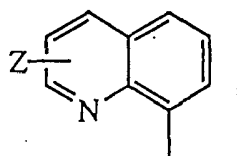
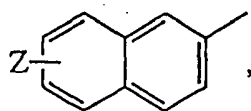
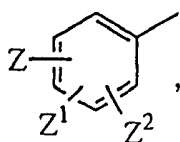
k je celé číslo od 1 do 4;

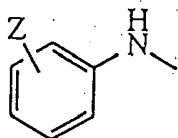
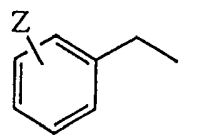
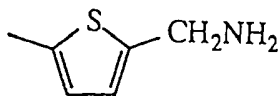
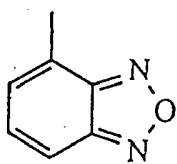
m je celé číslo od 1 do 4;

Y je

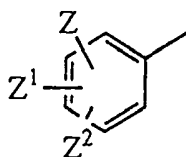


R^2 je





alebo C_1 - C_8 alkyl s priamym alebo rozvetveným reťazcom;
 Z , Z^1 a Z^2 sú nezávisle vybrané z H, C_1 - C_4 priameho alebo rozvetveného alkylu, $-CF_3$, $-NO_2$, $-NHCOR^3$, $-OR^4$, $-CN$, Cl, Br, F alebo I; s výhradou, že keď R^1 je 1-imidazolyl, X je kyslík, D je $-(CH_2)_4-$, Y je $-COR^2$ a R^2 je

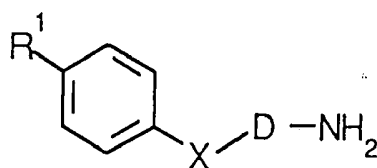


a dva z Z , Z^1 a Z^2 sú H, potom zostávajúci substituent Z , Z^1 a Z^2 nemôže byť Cl v polohe 4;

R^4 je C_1 - C_4 priamy alebo rozvetvený alkyl; a

A je kyslík alebo väzba;

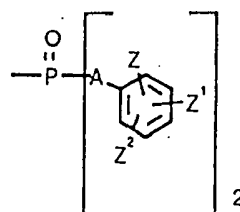
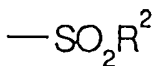
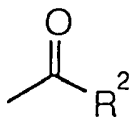
ktorý zahŕňa reagovanie látky so vzorcom:



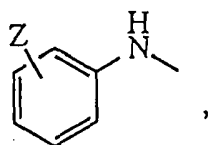
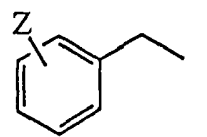
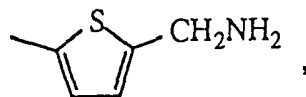
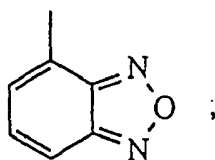
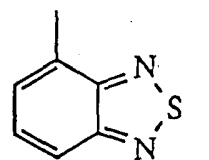
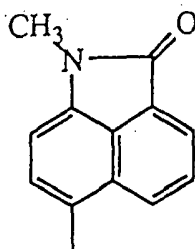
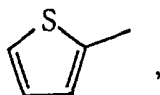
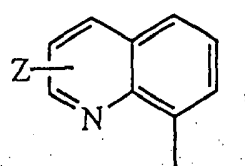
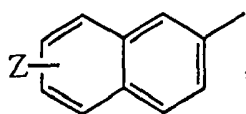
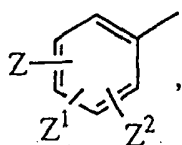
s látkou so vzorcom:

YC1

kde Y je



kde R^2 je



alebo C_1 - C_8 alkyl s priamym alebo rozvetveným reťazcom;
čím sa poskytnú látky so vzorcom I.