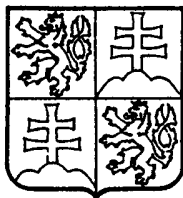


ČESKÁ A SLOVENSKÁ
FEDERATIVNÍ
REPUBLIKA
(19)



FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

ZVEŘEJNĚNÁ PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(12)

(21) 04052-91.0

(13) A3

(22) 23.12.91

(32) 28.12.89

(31) 89/8917304

(33) FR

(40) 15.04.92

5(51) C 07 D 403/12,
A 61 K 31/505
//(C 07 D 403/12,
295:12,
239:42)

(71) SYNTHELABO, Paris, FR

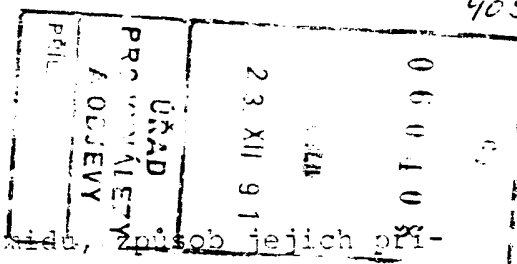
(72) George Pascal, St.Arnoult En Yvelines, FR
Manoury Philippe, Verrieres Le Buisson, FR
Froissant Jacques, Morée, FR
Merly Jean-Pierre, Sceaux, FR

(54) Deriváty 2-aminopyrimidin-4-karboxamidu, způsob
jejich přípravy a jejich použití v terapii

(57) Sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém n znamená
číslo 2, 3, 4 nebo 5, p znamená číslo 0 nebo 1,
R₁ znamená atom vodíku nebo methylovou skupinu a
X₁ znamená jeden nebo několik atomů nebo skupin
zvolených z množiny zahrnující atom vodíku, atom
fluoru, atom chloru, methoxy-skupinu,
isopropylovou skupinu a cyklopropylovou skupinu,
ve stavu volných bází nebo adiční soli s
kyselinami. Vynález zahrnuje i způsob přípravy
uvedených sloučenin a léčivo, které tyto
sloučeniny obsahuje.

JUDr. J. TRAPLOVÁ A PARTNEŘI
ADVOKÁTNÍ A PATENTOVÁ KANCELÁŘ
170 00 Praha 7, U průhonu 36

- 1 -



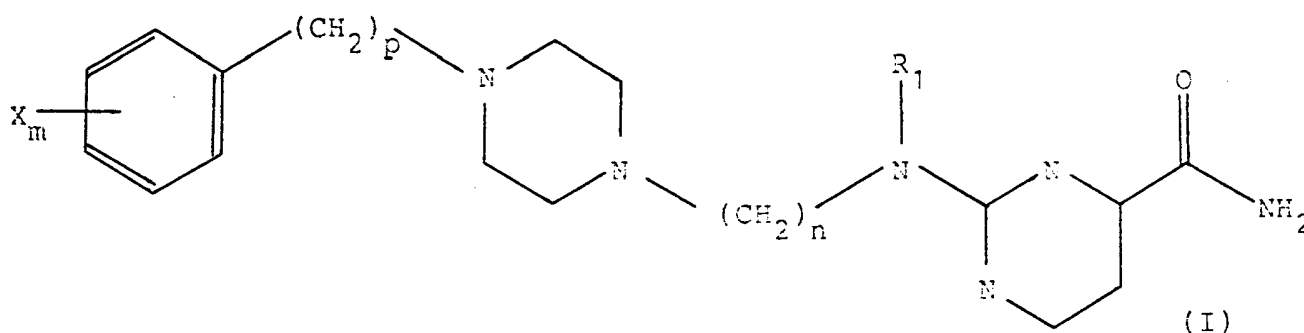
Deriváty 2-aminopyrimidin-4-karboxamidu, způsob jejich přípravy a jejich použití v terapii

Oblast techniky

Vynález se týká derivátů 2-aminopyrimidin-4-karboxamidu, způsobu jejich přípravy a jejich terapeutického použití.

Podstata vynálezu

Předmětem vynálezu jsou sloučeniny obecného vzorce I



ve kterém

- n znamená 2, 3, 4 nebo 5,
- p znamená 0 nebo 1,
- R₁ znamená atom vodíku nebo methylovou skupinu a
- X_m znamená jeden nebo několik atomů nebo skupin zvolených z množiny zahrnující atom vodíku, atom fluoru, atom chloru, methoxy-skupinu, isopropylovou skupinu a cyklopropylovou skupinu.

Tyto sloučeniny se mohou vyskytovat ve stavu volných bází nebo ve stavu adičních solí s kyselinami.

Sloučeniny obecného vzorce I mohou být připraveny způsobem podle vynálezu, který je schematicky znázorněn na dále uvedeném reakčním schématu 1.

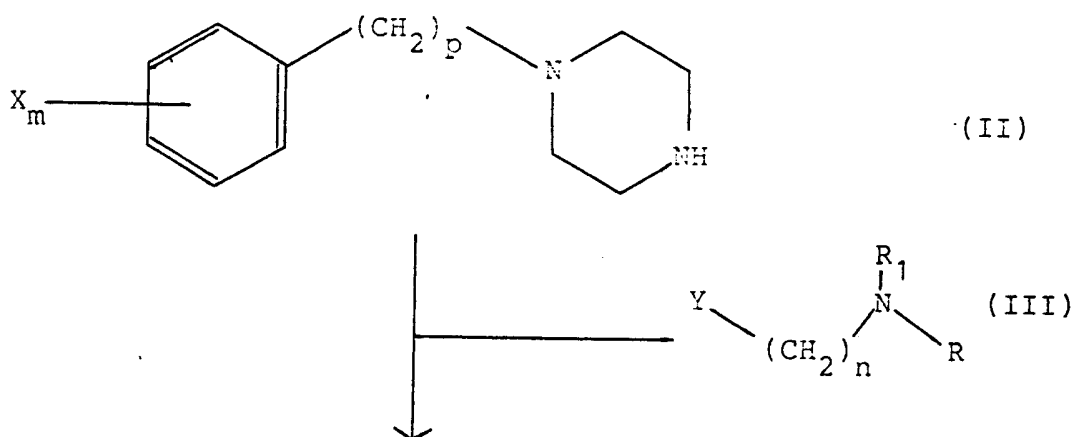
Případně substituovaný piperazin obecného vzorce II (ve kterém X_m a p mají výše uvedený význam) se uvede v reakci s halogenovaným reakčním činidlem obecného vzorce III (ve kte-

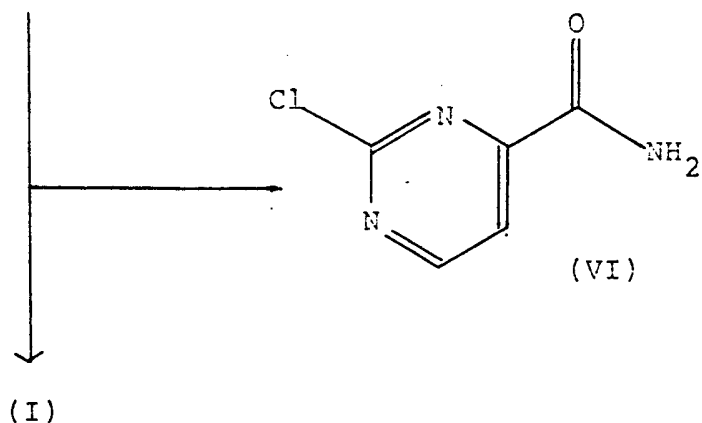
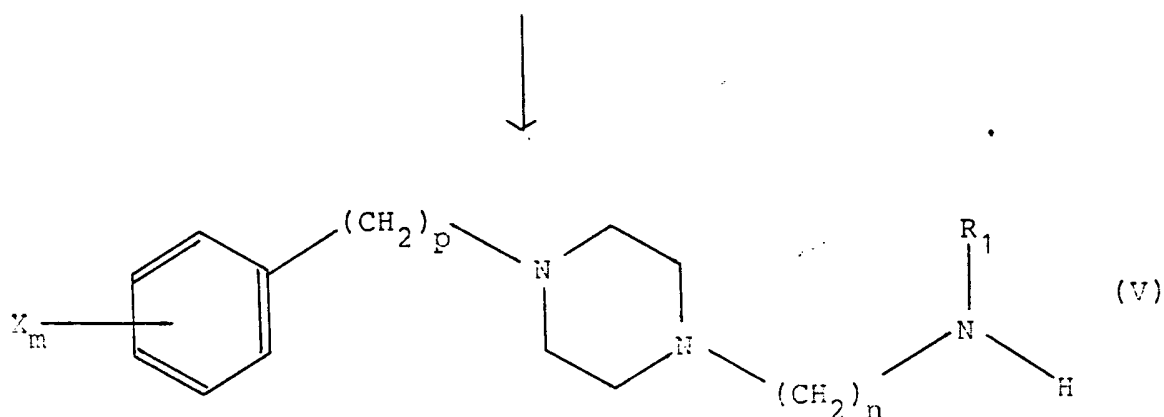
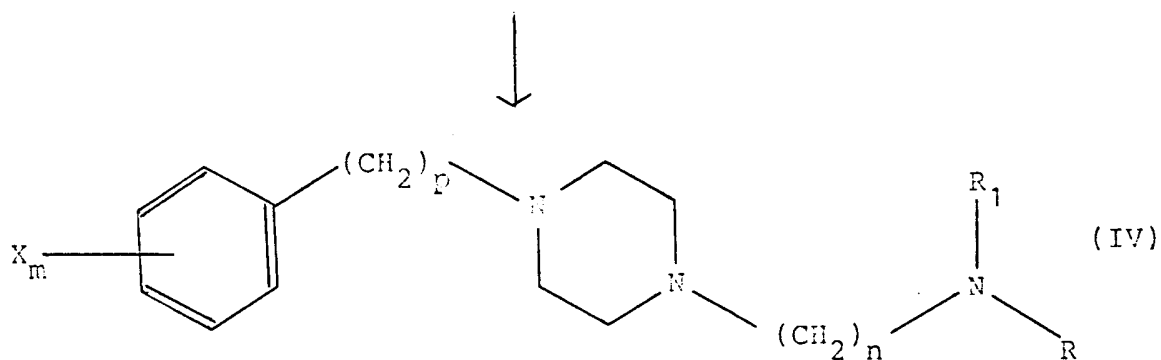
rém Y znamená atom halogenu, n má výše uvedený význam a buď R_1 má výše uvedený význam a R znamená ochrannou skupinu aminové funkce, například trifenylmethylovou skupinu, nebo R_1 a R dohromady tvoří ochrannou skupinu, jakou je ftalimidová skupina, jak je to popsáno v J. Med. Chem. (1988), 31(10), 1968-1971, J. Med. Chem., (1989), 32(8), 1921-1926 a v Chem. Pharm. Bull (1989), 37(1), 100-105. Reakce se provádí v aprotickém rozpouštědle, jakým je dimethylformamid, v přítomnosti báze, kterou je buď organická báze, jakou je triethylamin, nebo minerální báze, jakou je uhličitan draselný, při teplotě 40 až 80 °C.

Získá se piperazin obecného vzorce IV, u kterého se potom provede odstranění ochranné skupiny z koncové alkylaminové funkce: v případě, že R znamená trifenylmethylovou skupinu, působí se plyným chlorovodíkem v alifatickém alkoholu, například v methanolu, při teplotě 0 až 60 °C; v případě, že R a R_1 dohromady tvoří ftalimidovou skupinu, postupuje se způsobem, který je analogický se způsobem popsaným ve výše citované literatuře, přičemž se například působí hydrazinem.

Tímto způsobem se získá amin obecného vzorce V, který se uvede v reakci s 2-chlorpyrimidin-4-karboxamidem obecného vzorce VI v aprotickém rozpouštědle, například v dimethylformamidu, v přítomnosti báze, například v přítomnosti uhličitanu draselného, při teplotě 20 až 40 °C za vzniku derivátu 2-aminopyrimidin-4-karboxamidu obecného vzorce I.

Reakční schema 1



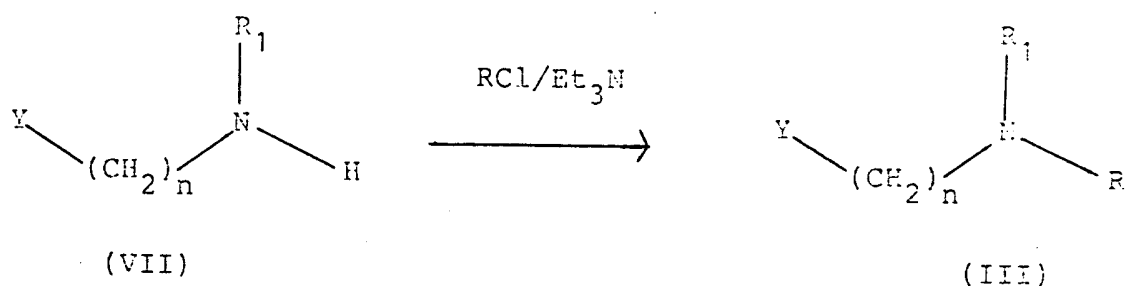


Některé sloučeniny obecného vzorce V, ve kterém p znamená 0, jsou popsány v patentech DE 2143730, DE 2314114, DE 3524635, US 3398151 a US 4748240.

Halogenované reakční činidlo obecného vzorce III je buď komerčně dostupné v případě, kdy R_1 a R tvoří dohromady ftalimidovou skupinu, nebo v případě, kdy R_1 znamená atom vodíku nebo methylovou skupinu, může být připraveno podle následujícího reakčního schématu 2, podle kterého se ω -halogen-

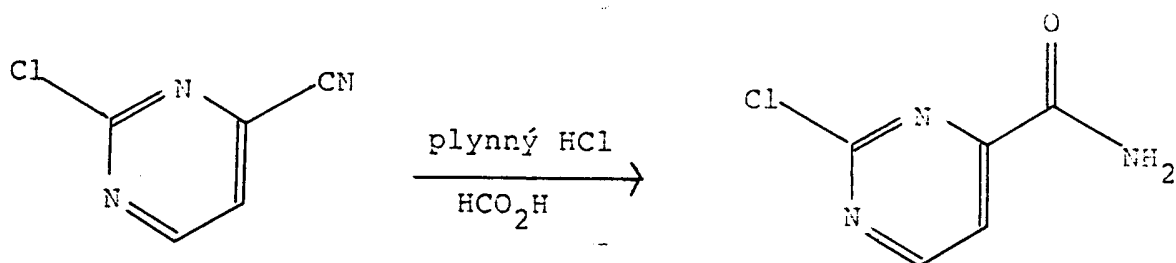
alkylamin obecného vzorce VII uveďte v reakci se sloučeninou obecného vzorce RCl, zejména s tritylchloridem, v inertením halogenovaném rozpouštědle, jakým je dichlormethan, v přítomnosti organické báze, jakou je triethylamin, při teplotě 20 až 30 °C.

Reakční schema 2



2-Chlorpyrimidin-4-karboxamid obecného vzorce VI může být připraven podle následujícího reakčního schématu 3, podle kterého se na 2-chlorpyrimidin-4-karbonitril obecného vzorce VIII působí plynným chlorovodíkem v kyselině mravenčí. 2-Chlorpyrimidin-4-karbonitril se připraví postupem, popsáným v J.Het. Chem. (1964), 1, 130-133.

Reakční schema 3



V následující části popisu bude vynález objasněn pomocí konkrétních příkladů jeho provedení. Tyto příklady mají pouze ilustrativní charakter a nikterak neomezují rozsah vynálezu, který je definován formulací patentových nároků. V těchto příkladech se detailně popisuje příprava několika slou-

čenin podle vynálezu. Čísla, uvedená v závorkách v záhlaví těchto příkladů, odpovídají číslům sloučenin uvedeným v dále zařazené tabulce. Chemické struktury připravených sloučenin byly potvrzeny výsledky elementární mikroanalýzy a infračervenými a nukleárními magnetickorezonančními spektry.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

(sloučenina č.5)

2-//2-/4-(2-Methoxyfenyl)piperazin-1-yl/ethyl/amino/pyrimidin-4-karboxamidfumarát

Stupeň a

2-Brom-N-(trifenylmethyl)ethanamin

Do baňky o obsahu 2 litrů udržované pod atmosférou dusíku se zavede 272,1 g (976 mmolů) trifenylchlormethanu, 800 ml dichlormethanu a 200 g (976 mmolů) 2-bromethanamin-hydrobromidu. Směs se míchá a za míchání se k ní po kapkách přidá 300 ml triethylaminu, načež se v míchání pokračuje po dobu 48 hodin. Vyloučený triethylaminhydrochlorid se oddělí, k filtrátu se přidá voda, organická fáze se oddělí, promyje vodou, vysuší nad síranem sodným a zbaví rozpouštědla odpařením. Získá se olej, který se přečistí chromatograficky na sloupci silikagelu.

Po rekrystalizaci ze směsi dichlormethanu a cyklohexanu se získá 273,17 g pevného bílého produktu.
Teplota tání: 108 až 109 °C.

Stupeň b

2-/4-(2-Methoxyfenyl)piperazin-1-yl/-N-(trifenylmethyl)ethanamin

Do baňky o obsahu 500 ml, vybavené chladičem a udržované pod atmosférou dusíku, se zavede 10 g (27,3 mmolu) 2-brom-

N-(trifenylmethyl)ethanaminu, 200 ml acetonitrilu, 5,15 g (27,3 mmolu) 1-(2-methoxyfenyl)piperazinu, 5,6 g bezvodého uhličitanu draselného, několik zrnek jodidu sodného a 1 ml dimethylformamidu. Tato směs se zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem po dobu 15 hodin, načež se odpaří rozpouštědla, ke zbytku se přidá voda a dichlormethan, organická fáze se oddělí, promyje vodou, vysuší nad síranem sodným a zbaví rozpouštědla odpařením. Získá se viskózní olej, který se přečistí chromatograficky na sloupci silikagelu, přičemž se jako eluční soustava použije směs ethylacetátu a dichlormethanu. Izoluje se 9,24 g produktu.

Stupeň c)

2-/4-(2-Methoxyfenyl)piperazin-1-yl/ethanamintrihydrochlorid

Ke sloučenině z předcházející stupně se přidá 400 ml methanolu, načež se po homogenizaci nechá roztokem probublatvat po dobu 10 minut plynný chlorovodík. Vyloučená sraženina se odfiltruje, promyje methanolem a vysuší za vakua. Získá se 5,33 g pevného bílého produktu.

Stupeň d

2-//2-/4-(2-Methoxyfenyl)piperazin-1-yl/ethyl/amino/pyrimidin-4-karboxamidfumarát

Do baňky o obsahu 500 ml, vybavené chladičem a udržované pod atmosférou dusíku, se zavede 5,33 g (15,36 mmolu) 2-/4-(2-methoxyfenyl)piperazin-1-yl/ethanamintrihydrochloridu, 2,44 g (15,36 mmolu) 2-chlorpyrimidin-4-karboxamidu, 200 ml acetonitrilu a 12 ml triethylaminu. Tato směs se zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem po dobu 12 hodin, načež se nechá vychladnout, rozpouštědlo se odpaří, ke zbytku se přidá voda a dichlormethan, organická fáze se oddělí, promyje vodou, vysuší nad síranem sodným, zbaví rozpouštědla a zbytek se vyjme ethylacetátem. Nečistoty se oddělí filtrací a filtrát se odpaří. Získá se 1,86 g pevného produktu. Teplota tání: 185 až 187 °C (za rozkladu).

1,85 g (5,19 mmolu) tohoto produktu se zavede do baňky o obsahu 1 l, načež se k obsahu baňky přidá 0,602 g (5,19 mmolu) kyseliny fumarové a vše se rozpustí v horkém methanolu. Roztok se zfiltruje, filtrát se zahustí a nechá vychladnout. Vyloučená sraženina se odfiltruje a rekrystalizuje z methanolu, načež se vysuší za vakua. Nakonec se izoluje 1,58 g fumarátu.

Teplota tání: 224 až 225 °C.

Příklad 2

(sloučenina č.11)

2-//2-/4-(2-Cyklopropylfenyl)piperazin-1-yl/ethyl/methylamino/pyrimidin-4-karboxamidfumarát

Stupeň a

2-Chlor-N-methyl-N-(trifenylmethyl)ethanamin

Do baňky o obsahu 2 l se zavede 138,95 g (1,85 molu) 2-(methylamino)ethanolu a 500 ml dichlormethanu, načež se směs nechá po dobu dvakrát pěti minut s intervalem 30 minut probublávat plynným chlorovodíkem. Roztok se potom částečně zahustí, načež se k němu pomalu v průběhu jedné hodiny a 30 minut přidá 145 ml (1,98 molu) thionylchloridu. Reakční směs se míchá po dobu 10 hodin při okolní teplotě, načež se zahřívá na teplotu 50 °C po dobu dvou hodin. Směs se nechá vychladnout, rozpouštědlo se odpaří, zbytek se dvakrát vyjme toluenem, který se odpaří. Zbytek se promyje směsí diethyletheru a pentanu a vysuší za vakua v přítomnosti oxidu fosforečného. Získá se 230,18 g 2-chlor-N-methylethanaminhydrochloridu. 46,17 g tohoto produktu (355,1 mmolu) se zavede do baňky o obsahu 1 l, vybavené ampulí s bromem a uspořádané pod atmosférou dusíku, načež se k obsahu baňky přidá 100 g (358,7 mmolu) trifenylchlormethanu a 400 ml dichlormethanu, načež se směs pomalu přidá 100 ml triethylaminu. Směs se míchá po dobu dvou dnů, načež se k ní přidá voda, organická fá-

ze se oddělí, promyje vodou, vysuší nad síranem sodným a zbaví rozpouštědla odpařením. Zbytek se přečistí chromatograficky na sloupci silikagelu, přičemž se jako eluční soustava použije směs dichlormethanu a cyklohexanu. Po rekrystalizaci z cyklohexanu se získá 79 g požadované sloučeniny. Teplota tání: 161 až 163 °C.

Stupeň b

2-/4-(2-Cyklopropylfenyl)piperazin-1-yl/-N-methylethanamin-trihydrochlorid

Do baňky o obsahu 500 ml, vybavené chladičem a uspořádané pod atmosférou dusíku, se zavede 9,0 g (44,4 mmolu) 1-(2-cyklopropylfenyl)piperazinu, 200 ml dimethylformamidu, 15 g (44,4 mmolu) 2-chlor-N-methyl-N-(trifenylmethyl)ethanaminu a 9 g uhličitanu draselného a směs se zahřívá třikrát po dobu 6 hodin na teplotu 96 °C. Rozpouštědlo se odpaří, zbytek se vyjme vodou a dichlormethanem, organická fáze se oddělí, promyje vodou, vysuší nad síranem sodným a zbaví rozpouštědla odpařením. Získá se 4,17 g 2-/4-(2-cyklopropylfenyl)piperazin-1-yl/-N-(trifenylmethyl)ethanamin ve formě oleje, který se rozpustí ve 200 ml methanolu, načež se získaným roztokem probublává po dobu 10 minut plynný chlorovodík. Směs se potom zahustí, načež se ponechá dva dny stát. Vyloučená sraženina se oddělí filtrací. Získá se 2,94 g požadované sloučeniny.

Stupeň c

2-//2-/4-(2-Cyklopropylfenyl)piperazin-1-yl/ethyl/methylamino/pyrimidin-4-karboxamidfumarát

Do baňky o obsahu 500 ml, vybavené chladičem a uspořádané pod atmosférou dusíku, se zavede 2,7 g (7,31 mmolu) 2-/4-(2-cyklopropylfenyl)piperazin-1-yl/-N-methylaminu, 1,15 g (7,31 mmolu) 2-chlorpyrimidin-4-karboxamidu, 8 g uhličitanu draselného a 200 ml acetonitrilu a tato směs se zahřívá na

teplotu varu pod zpětným chladičem po dobu 12 hodin. Reakční směs se potom nechá vychladnout, rozpouštědlo se odpaří, zbytek se vyjme vodou a dichlormethanem, organická fáze se oddělí, promyje vodou, vysuší nad síranem sodným a zbaví rozpouštědla odpařením, načež se získaný zbytek přečistí chromatograficky na sloupci silikagelu. Po rekrystalizaci se získá 2,223 g požadované sloučeniny ve formě volné báze. Teplota tání: 162,5 až 163,5 °C.

Fumarát se připraví přidáním 0,678 g (5,84 mmolu) kyseliny fumarové a potom methanolu při teplotě 30 °C až k dosažení úplného rozpuštění pevného podílu. Směs se zfiltruje, filtrát se zahustí a nechá vychladnout. Vyloučená sraženina se oddělí filtrací, promyje methanolem a potom diethyletherem a rekrystalizuje z methanolu. Nakonec se izoluje 1,67 g fumarátu. Teplota tání: 177 až 180 °C.

Příklad 3

(sloučenina č.14)

2-//3-/4-(3-Chlorfenyl)piperazin-1-yl/propyl/amino/pyrimidin-4-karboxamidfumarát

Stupeň a

2-Chlorpyrimidin-4-karboxamid

Do baňky o obsahu 1 litru, vybavené magnetickým míchadlem a obsahující 131,9 g (946 mmolu) 2-chlorpyrimidin-4-karbonitrilu, se zavede 338 g 98% kyseliny mravenčí a směs se nechá procházet po dobu jedné hodiny a 30 minut mírný proud plynného chlorovodíku. Reakční směs se potom nechá přes noc v klidu, pevný podíl se izoluje na skleněné fritě a přečistí rekrystalizací s filtrací za tepla ze směsi nitromethanu a ethylacetátu. Tímto způsobem se po vysušení za vakua a tepla izoluje ve třech sledech 107,03 g pevného šedého produktu. Teplota tání: 152,5 až 154 °C.

Stupeň b

3-Brom-N-(trifenylmethyl)propanamin

Ke 153,3 g (0,7 molu) 3-brompropylaminhydrobromidu v roztoku ve 200 ml dichlormethanu se přidá 139,5 (0,5 molu) chlortrifenylnmethanu v roztoku ve 200 ml dichlormethanu. Potom se pomalu v průběhu 3 hodin přidá 132,0 g, tj. 180,8 ml (1,3 molu) triethylaminu. Získá se heterogenní bělavá směs, která se míchá po dobu 14 hodin. Směs se nalije do vody, organická fáze se oddělí, promyje vodou, vysuší a zbaví rozpouštědla odpařením, přičemž se získá 220,5 g olejovitého produktu. Zbytek se vyjme směsí cyklohexanu a toluenu v objemovém poměru 1:1 a nerozpuštěný podíl se oddělí dekantací. Objem organické fáze se redukuje na polovinu, načež se k ní pomalu přidá petrolether. Rozetřením se získá 111,2 g bílého pevného produktu.

Teplota tání: 100 až 102,5 °C.

Stupeň c

3-/4-(3-Chlorfenyl)piperazin-1-yl/-N-(trifenylmethyl)propanamin

Směs 5,9 g (30 mmolů) 1-(3-chlorfenyl)piperazinu, 12,55 g (33 mmolů) 3-brom-N-(trifenylmethyl)propanaminu, 6,2 g (45 mmolů) uhličitanu draselného a 60 ml dimethylformamidu se za míchání a pod atmosférou argonu zahřívá na teplotu 90 °C po dobu 6,5 hodiny. Reakční směs se potom nalije do studené vody a extrahuje ethylacetátem. Organická fáze se oddělí, promyje vodou, vysuší a zbaví rozpouštědla odpařením. Získá se 15,7 g olejovitého zbytku, který se přečistí chromatograficky na sloupci silikagelu, přičemž se jako eluční soustava použije směs dichlormethanu a methanolu v objemovém poměru 99:1, přičemž se z příslušné frakce eluátu získá 11,8 g světležlutého oleje.

Stupeň d

3-/4-(3-Chlorfenyl)piperazin-1-yl/propanamin

Baňkou obsahující 11,2 g (22,6 mmolů) 3-/4-(3-chlorfenyl)piperazin-1-yl/-N-(trifenylmethyl)propanaminu a 300 ml methanolu se nechá po dobu 10 minut procházet plynný chlorovodík, přičemž se obsah baňky chladí na ledové lázni. Reakční směs se potom nechá ohřát na okolní teplotu, načež se zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem po dobu 5,5 hodiny. Objem roztoku se redukuje na polovinu a roztok se nechá vychladnout. Vyloučený pevný podíl se odfiltruje, načež se na něj působí vodou a amoniakem a potom se extrahuje rezultující směs ethylacetátem, organická fáze se promyje vodou, vysuší a zbaví rozpouštědla odpařením. Získá se 3,9 g světležlutého oleje.

Stupeň e

2-//3-/4-(3-Chlorfenyl)piperazin-1-yl/propyl/amino/pyrimidin-4-karboxamidfumarát

Do baňky o obsahu 100 ml se pod atmosférou dusíku zavede 3,9 g (15,4 mmolů) 3-/4-(3-chlorfenyl)piperazin-1-yl/-propanaminu, 2,42 g (15,4 mmolů) 2-chlorpyrimidin-4-karboxamidu, 70 ml dimethylformamidu a katalytické množství jodidu sodného. Přidá se ještě 2,34 g (16,9 mmolů) uhličitanu draselného a získaná směs se míchá při okolní teplotě po dobu 19 hodin. Ke směsi se potom přidá voda, načež se extrahuje ethylacetátem a organická fáze se promyje vodou, vysuší a zbaví rozpouštědla odpařením. Získá se oranžový olej, který se rozetře v ethylacetátu. Po filtraci a vysušení se izoluje 2,2 g pevného bílého produktu.

Fumarát se připraví rozpuštěním tohoto produktu ve 100 ml ethanolu a přidáním 0,68 g kyseliny fumarové v roztoku ve 100 ml ethanolu. Směs se zahřeje na teplotu varu pod zpětným chladičem, ethanol se odpaří, olejovitý zbytek se rozetře v ethylacetátu a získaný pevný podíl se rekrystalizuje z ethanolu. Nakonec se izoluje 2,3 g fumarátu.

Teplota tání: 187 až 189 °C.

Příklad 4

(sloučenina č. 12)

2-//3-/4-(2-Cyklopropylfenyl)piperazin-1-yl/propyl/methyl-
amino/pyrimidin-4-karboxamid

Stupeň a

3-/4-(2-Cyklopropylfenyl)piperazin-1-yl/-N-methylpropan-
amin

Postupuje se stejně jako ve stupních a a b příkladu
2, přičemž se vychází z 3-(methylamino)propanolu.

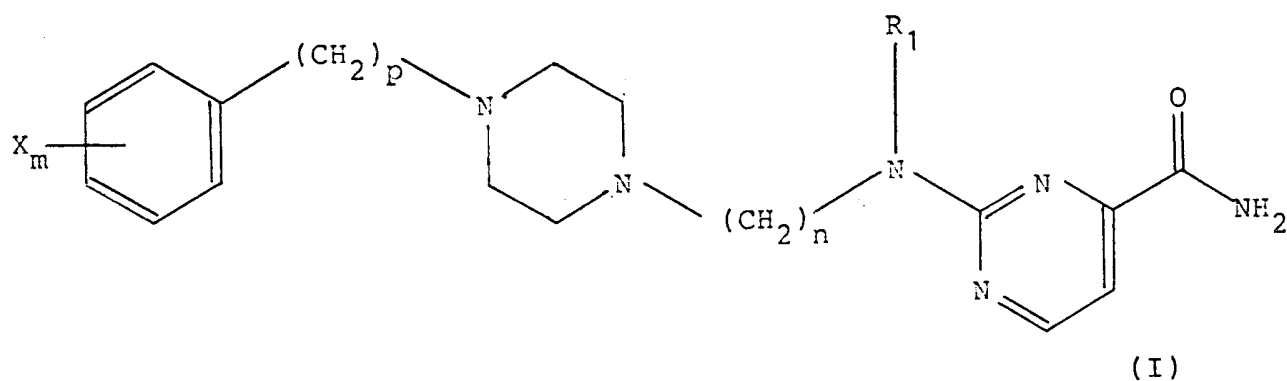
Stupeň b

2-//3-/4-(2-Cyklopropylfenyl)piperazin-1-yl/propyl/methyl-
amino/pyrimidin-4-karboxamid

Do baňky o obsahu 250 ml, vybavené chladičem a trubičkou s náplní chloridu vápenatého, se zavede 1,25 g (4,09 mmolu) 3-/4-(2-cyklopropylfenyl)piperazin-1-yl/-N-methylpropanaminu, 150 ml acetonitrilu, 0,645 g (4,09 mmolu) 2-chlorpyrimidin-4-karboxamidu a 1 g uhličitanu draselného. Tato směs se zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem po dobu 6 hodin, reakční směs se nechá vychladnout na okolní teplotu, částečně se zahustí a přidá se k ní voda a dichlormethan. Organická fáze se oddělí, promyje vodou, vysuší nad síranem sodným a zbaví rozpouštědla odpařením, načež se zbytek chromatografuje na sloupci sílikagelu. Získaný olejovitý produkt se nechá vykrytalizovat z acetonitrilu, krystalický produkt se oddělí filtrací, promyje diethyletherem a vysuší teplem za vakua. Nakonec se izoluje 0,97 g požadované sloučeniny.
Teplota tání: 169,5 až 170,5 °C.

V následující tabulce jsou uvedeny struktury a fyzikální vlastnosti některých sloučenin podle vynálezu.

Tabulka



Č.	X _m	n	p	R ₁	Sůl/báze	Teplota tání(° C)
1	H	3	0	H	fum.	192-193
2	H	2	1	H	2fum.	243-244
3	H	2	1	CH ₃	2fum.	224-225
4	H	3	1	H	2fum	219-220,5
5	2-OCH ₃	2	0	H	fum	224-225
6	2-OCH ₃	3	0	H	1/2fum.	192,5-195
7	2-OCH ₃	2	0	CH ₃	fum.	203-205
8	2-OCH ₃	3	0	CH ₃	báze 2HCl	148,5-150,5 238-240
9	2-cC ₃ H ₅	2	0	H	fum. ⁺	207-210
10	2-cC ₃ H ₅	3	0	H	fum.	196-198
11	2-cC ₃ H ₅	2	0	CH ₃	fum.	177-180
12	2-cC ₃ H ₅	3	0	CH ₃	báze	169,5-170,5

Tabulka (pokračování)

Č.	X _m	n	p	R ₁	Šůl/báze	Teplota tání(° C)
13	3-Cl	2	0	H	fum.	227,5-228,5
14	3-Cl	3	0	H	fum.	187-189
15	3-Cl	4	0	H	báze fum.	136-138 155-160
16	3-Cl	2	0	CH ₃	fum.	207-208
17	3-Cl	3	0	CH ₃	fum.	190-192
18	2-OCH ₃ ,3-Cl	3	0	H	fum.	196-198,5
19	2-OCH ₃ ,5-Cl	3	0	H	fum.	211-212
20	2-OCH ₃ ,5-Cl	2	0	H	fum.	222-223,5
21	2-OCH ₃ ,5-Cl	2	0	CH ₃	fum.	174-175
22	H	3	0	CH ₃	1/2fum	179-180
23	2-Cl	3	0	H	fum.	190-192
24	2,5-(OCH ₃) ₂	3	0	H	fum.	158-160
25	2,4-(OCH ₃) ₂	3	0	H	1/2fum.	169,5-171,5
26	2-iC ₃ H ₇	3	0	H	1/2fum.	215-217,5
27	2-OCH ₃ ,5-F	3	0	H	fum.	202,5-205
28	3-Cl,4-F	3	0	H	fum. ⁺	208-209,5
29	4-F	3	0	H	1/2fum.	185-187,5
30	2,4-(OCH ₃) ₂ ,5-Cl	3	0	H	fum.	177-179,5
31	3-Cl	5	0	H	1/2fum.	148-151

V předcházející tabulce je použito následujících symbolů:

iC₃H₅ znamená isopropylovou skupinu,
cC₃H₅ znamená cyklopropylovou skupinu,
fum. znamená fumarát,
fum.⁺ znamená hemihydratovaný fumarát,
1/1fum. znamená hemifumarát,
2fum znamená difumarát a
2HCl znamená dihydrochlorid.

Sloučeniny podle vynálezu byly podrobeny řadě farmakologických testů, které prokázaly použitelnost těchto sloučenin jako látek s terapeutickou účinností.

Antihypertenzní účinnost sloučenin podle vynálezu byla studována na kryse se spontánní hypertenzí. Skupina krysích sameček stáří asi 10 měsíců byla umístěna na 20 minut do klimatisované ohrady s teplotou 28 °C a relativní vlhkostí 60 %, přičemž se měří jejich systolický arteriální tlak a jejich srdeční frekvence (tep) piezoelektrickým snímáním pulsu v úrovni kaudální tepny. Několikrát před podáním testovaných sloučenin se měří stabilita arteriálního tlaku, přičemž se jako referenční hodnoty berou průměry z posledních čtyř měření tlaku a srdeční frekvence.

Potom jsou pokusným zvířatům subkutánně podány roztoky testovaných sloučenin v dávkách 0,03 až 30 mg/kg nebo pouze rozpouštědlo a po 30 minutách, po jedné hodině, po třech hodinách a po pěti hodinách se měří arteriální tlak a srdeční frekvence pokusných zvířat.

Minimální dávky, které snižují arteriální tlak se pohybují od 0,1 do 30 mg/kg.

U sloučenin podle vynálezu byla rovněž studována jejich antagonistická účinnost vůči adrenergickým receptorům typu alfa₁ v úrovni spodní soustavy močového ústrojí. Jejich účinnost in vitro byla studována na izolované králičí močové trubici.

Postupem podle Ueda a kol., Eur.J.Pharmacol., (1984),

se připraví prstence močové trubice dospělého králíka a po senzibilizaci noradrenalinem se stanoví křivka koncentrace-odezva na fenylefedrin v nepřítomnosti a v přítomnosti testované sloučeniny. Míra α_1 -adrenergického antagonismu každé sloučeniny se stanoví výpočtem pA_2 , což je záporný logaritmus molární koncentrace antagonistu, v přítomnosti které musí být koncentrace agonistu zdvojnásobena za účelem vyvolání stejného účinku jako v jeho nepřítomnosti. Hodnoty pA_2 testovaných sloučenin se pohybují asi od 5,5 do 9.

Účinnost in vivo sloučenin podle vynálezu byla studována s ohledem na jejich účinek na uretrální hypertonii indukovanou stimulací hypogastrického nervu u anestezizované kočky.

Dospělí kocouři se anestezizují pentobarbitalem sodným, načež se ošetří metodou, popsanou Theobald-em v J. Auton. Pharmac., (1983), 3, 235-239 za účelem dosažení uretrální hypertonie stimulací sympathických vláken hypogastrického nervu. Potom se zaznamenají kontrakční odezvy močové trubice na elektrickou stimulaci hypogastrického nervu a to před a po intravenózním podání studovaných sloučenin v kumulativních dávkách od 1 do 1000 $\mu\text{g/kg}$.

Míra α_1 -adrenergického antagonismu každé sloučeniny se stanoví vypočtením DL_{50} , což je dávka, která inhibuje 50 % uretrální hypertonie. Dávky DL_{50} sloučenin podle vynálezu se pohybují od 0,01 do 3 mg/kg .

Výsledky uvedených testů ukazují, že některé sloučeniny podle vynálezu vykazují antihypertenzní účinnost. Jinak tyto sloučeniny vykazují in vitro antagonistickou účinnost vůči α_1 -adrenergickým receptorům hladkých svalů spodní soustavy močového ústrojí (močová trubice), stimulovaným α_1 -adrenergickým agonistem (fenylefedrin). In vivo uvedené sloučeniny inhibují uretrální hypertonii indukovanou stimulací sympathických nervů.

Sloučeniny podle vynálezu mohou být tedy použity pro léčení kardiovaskulárních poruch, mezi které patří zejména arteriální hypertenze. Rovněž mohou být použity pro symptoma-

tické léčení nemocí a stavů zahrnujících hyperaktivitu alfa-adrenergického systému v úrovni spodní soustavy močového ústrojí a zejména pro léčení benigní hypertrofie prostaty, dysurie a pollakiurie.

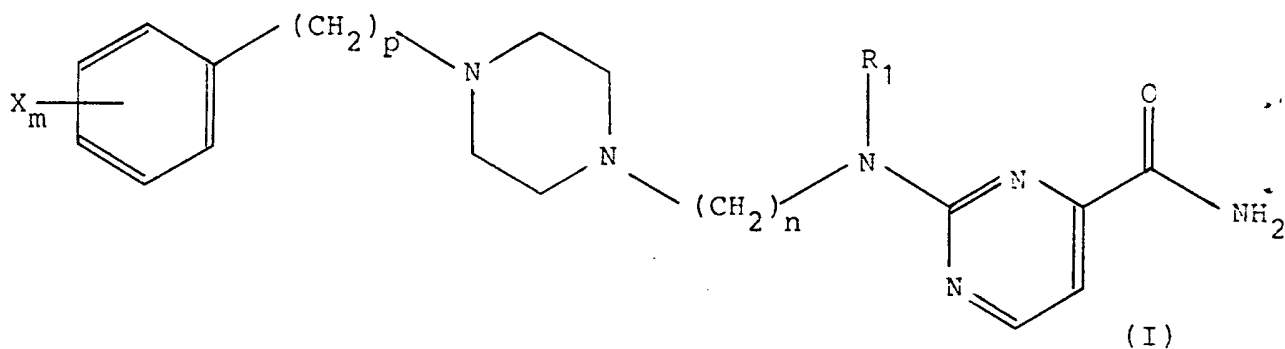
Za tímto účelem mohou být sloučeniny podle vynálezu formulovány do galenických forem, které jsou vhodné pro enterální nebo parenterální podání, a to v kombinaci s farmaceutickými pomocnými látkami, například do forem tablet, dražé, želatinových tobolek, pitných nebo injikovatelných roztoků nebo suspenzí a čípků, přičemž jednotkové dávky těchto forem by měly umožnit denní dávku 0,5 až 100 mg účinné látky.

J. Traplová
JUDr. Jarmila Traplová

P A T E N T O V É N Á R O K Y

PRŮVĚRA PŘED PŘÍJEMEM A ORJEVY	ÚŘAD PRŮVĚRY PŘED PŘÍJEMEM A ORJEVY	23 XII 91	060408
---	---	-----------	--------

1. Sloučeniny obecného vzorce I



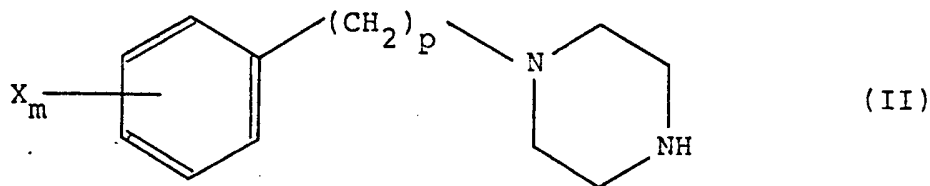
ve kterém

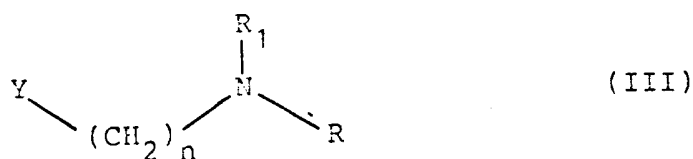
n znamená číslo 2, 3, 4 nebo 5,

p znamená číslo 0 nebo 1,

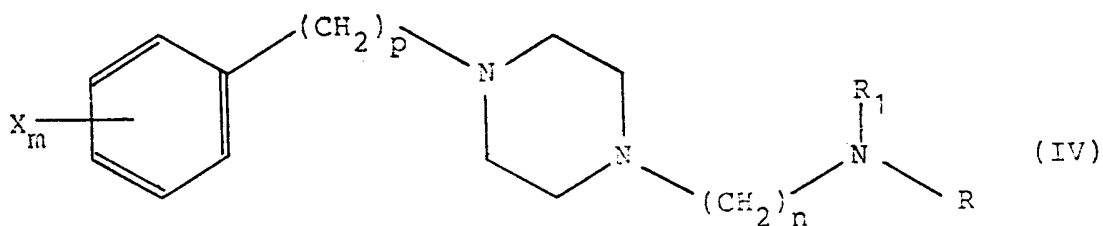
R₁ znamená atom vodíku nebo methylovou skupinu aX_m znamená jeden nebo několik atomů nebo skupin zvolených
z množiny zahrnující atom vodíku, atom fluoru, atom
chloru, methoxy-skupinu, isopropylovou skupinu a
cyklopropylovou skupinu,

ve stavu volných bází nebo adičních solí s kyselinami.

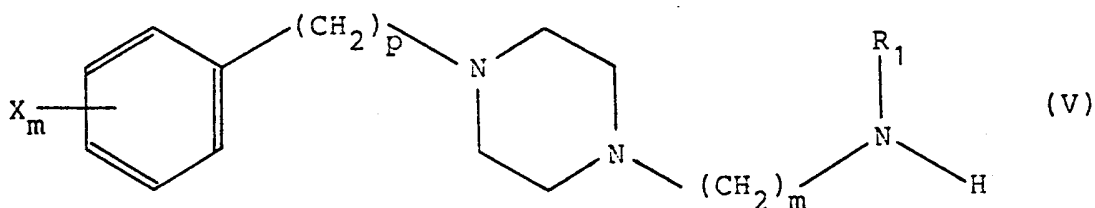
2. Způsob přípravy sloučenin podle nároku 1, v y z n a -
č e n ý t í m , že se sloučenina obecného vzorce IIve které X_m a p mají význam uvedený v nároku 1, uveďte v re-
akci s halogenovaným reakčním činidlem obecného vzorce III



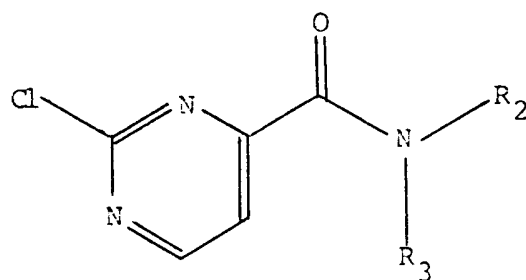
ve kterém Y znamená atom halogenu, n má význam uvedený v nároku 1 a buď R_1 má význam uvedený v nároku 1 a R znamená ochrannou skupinu aminové funkce, například trifenylmethylovou skupinu, nebo R_1 a R tvoří dohromady ochrannou skupinu, jakou je ftalimidová skupina, v aprotickém rozpouštědle v přítomnosti organické nebo minerální báze při teplotě 40 až 80 °C za vzniku sloučeniny obecného vzorce IV



u které se provede odstranění ochranné skupiny z koncové alkylaminové funkce: v případě, kdy R znamená trifenylmethylovou skupinu, působí se plynným chlorovodíkem v alifatickém alkoholu při teplotě 0 až 40 °C, zatímco v případě, kdy R a R_1 dohromady tvoří ftalimidovou skupinu, působí se hydrazinem, přičemž se takto získá sloučenina obecného vzorce V



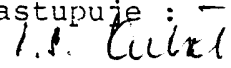
která se uvede v reakci se sloučeninou obecného vzorce VI



(VI)

ve kterém R₂ a R₃ mají význam uvedený v nároku 1, v aprotickém rozpouštědle v přítomnosti báze při teplotě 20 až 80 °C.

3. Léčivo, v y z n a č e n é t í m , že obsahuje sloučeninu obecného vzorce I podle nároku 1.

Zastupuje : 

JUDr. Jarmila Traplová