



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

214759

(11) (B2)

(51) Int. Cl.³
C 07 D 401/12

[22] Přihlášeno 13 10 80
[21] (PV 6922-80)
[32] [31] [33] Právo přednosti od 13 10 79
(P 29 41 597.2)
Německá spolková republika
[40] Zveřejněno 31 08 81
[45] Vydáno 15 09 84

[72]
Autor vynálezu

FRICKEL FRITZ-FRIEDER dr., DEIDESHEIM, FRANKE ALBRECHT dr.,
WACHENHEIM, VON PHILIPSBORN GERDA dr., WEINHEIM, MUELLER
CLAUS D. dr., VIERNHEIM, LENKE DIETER dr., LUDWIGSHAFEN (NSR)

[73]
Majitel patentu

BASF AKTIENGESELLSCHAFT, LUDWIGSHAFEN (NSR)

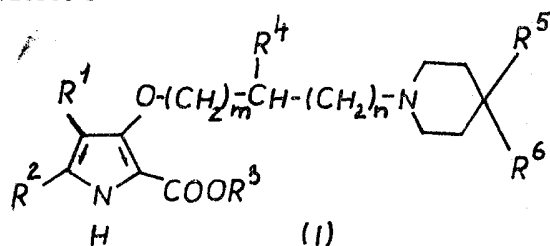
(54) Způsob výroby piperidinderivátů esterů 4,5-dialkyl-3-hydroxypyrrol-2-karboxylové kyseliny

1

Vynález se týká způsobu výroby substituovaných piperidinalkyletherů esterů 4,5-dialkyl-3-hydroxy-2-pyrrol-2-karboxylové kyseliny a jejich fyziologicky použitelných adičních solí s kyselinami. Vynález se dále týká farmaceutických přípravků, které obsahují tyto sloučeniny a které se mohou používat k léčení poruch srdečního rytmu.

V DOS 26 30 152 se popisují například deriváty 1-fenoxy-2-propanolu obsahující zbytek 4-(2-pyridyl)piperidin-4-olu, které mají antiarytmické vlastnosti. Odborníkovi je známo, že dosud používané prostředky k potírání poruch srdečního rytmu nejsou vždy uspokojivé a že tyto prostředky mají často velmi úzký terapeutický rozsah.

Nyní bylo zjištěno, že sloučeniny obecného vzorce I



v němž

R¹ a R² jsou stejné nebo rozdílné a znamenají alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlí-

2

ku, aralkylovou skupinu se 7 až 9 atomy uhlíku, nebo R¹ a R² tvoří společně s oběma atomy uhlíku, na které jsou vázány 6-členný kruh se 4 methylenovými skupinami a R³ znamená alkylenovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,

R⁴ a R⁵ znamenají atom vodíku nebo hydroxylovou skupinu a

R⁶ znamená pyridylový nebo fenylový zbytek, který je popřípadě jednou až dvakrát substituován trifluormethylovou skupinou, a m a n znamenají celá čísla od 1 do 5 a součet m + n nepřevyšuje hodnotu 6, a jestliže R⁴ znamená atom vodíku, může navíc m nebo n znamenat také O, a jejich fyziologicky použitelné adiční soli s kyselinami mají cenné farmakologické vlastnosti.

Alkylovými a arylalkylovými skupinami ve významu symbolů R¹ a R² jsou například skupina methylová, ethylová, propylová, butylová nebo benzylová.

Jestliže R¹ a R² společně s oběma atomy uhlíku tvoří kruh, pak se jedná o systém 4,5,6,7-tetrahydroindolu.

Ve významu symbolu R³ přicházejí v úvahu například skupina methylová, ethylová, propylová, isopropylová, butylová, pentylová nebo hexylová.

Symbol R⁶ znamená zbytek pyridylový, zejména zbytek α-pyridylový, nebo fenylový.

U zbytků substituovaných atomy halogenu, zejména atomy fluoru, chloru nebo bromu, nebo trifluormethylovým zbytkem, se jedná například o 4-fluor, 4-chlor, 3-fluor, 3-chlor nebo 3-trifluormethylové zbytky.

Jako piperidinoalkylové zbytky, kterými je etherifikován 3-hydroxypyrol, přicházejí v úvahu 3-piperidino-2-hydroxypropoxyskupiny, 4-piperidinobutoxyskupiny, 2-piperidinoethoxyskupiny nebo 3-piperidinopropoxyskupiny, tj. že m a n znamenají 1 nebo m znamená 1 a n znamená 2, a jestliže R⁴ znamená atom vodíku, znamená navíc m 1 a n 0.

Zvláště výhodné jsou sloučeniny obecného vzorce I, v němž R¹ znamená alkylový zbytek s 1 až 4 atomy uhlíku, zejména methylový zbytek, R² znamená methylový zbytek, R³ znamená methylový nebo ethylový zbytek, R⁴ znamená atom vodíku nebo hydroxyskupinu, R⁵ znamená hydroxyskupinu a R⁶ znamená α -pyridylový nebo fenylový kruh, který je popřípadě substituován atomem fluoru, v chloru nebo bromu, přičemž m a n znamenají 1 nebo 2 nebo jestliže R⁴ znamená atom vodíku, znamená navíc m 1 a n 0, a jejich fyziologicky použitelné soli s kyselinami.

V rámci této skupiny jsou zvláště výhodné sloučeniny, ve kterých m znamená 1 a n znamená 1 nebo 2 a jestliže R⁴ znamená vodík, m znamená 1 a n znamená 0.

Odpovídajícím způsobem lze jako příklady sloučenin obecného vzorce I podle vynálezu uvést následující sloučeniny:

ethylester 3-[2-hydroxy-3-(4-fenyl-4-hydroxypiperidino)propoxy]-4,5-dimethylpyrrol-2-karboxylové kyseliny,

methylester 3-[2-hydroxy-3-(4-fenyl-4-hydroxypiperidino)propoxy]-4,5-dimethylpyrrol-2-karboxylové kyseliny,

butylester 3-[2-hydroxy-3-(4-fenyl-4-hydroxypiperidino)propoxy]-4,5-dimethylpyrrol-2-karboxylové kyseliny,

ethylester 3-[2-hydroxy-3-(4-fenyl-4-hydroxypiperidino)propoxy]-4-butyl-5-methylpyrrol-2-karboxylové kyseliny,

ethylester 3-[2-hydroxy-3-(4-fenyl-4-hydroxypiperidino)propoxy]-4-ethyl-5-methylpyrrol-2-karboxylové kyseliny,

methylester 3-[2-hydroxy-3-(4-fenyl-4-hydroxypiperidino)propoxy]-4-ethyl-5-methylpyrrol-2-karboxylové kyseliny,

methylester 3-[2-hydroxy-3-(4-(p-chlorfenyl)-4-hydroxypiperidino)propoxy]-4,5-dimethylpyrrol-2-karboxylové kyseliny,

ethylester 3-[2-hydroxy-3-(4-(p-chlorfenyl)-4-hydroxypiperidino)propoxy]-4,5-dimethylpyrrol-2-karboxylové kyseliny,

methylester 3-[2-hydroxy-3-(4-(p-fluorfenyl)-4-hydroxypiperidino)propoxy]-4,5-dimethylpyrrol-2-karboxylové kyseliny,

methylester 3-[2-hydroxy-3-(4-(m-trifluormethylfenyl)-4-hydroxypiperidino)propoxy]-4,5-dimethylpyrrol-2-karboxylové kyseliny,

ethylester 3-[2-hydroxy-3-(4-(m-trifluormethylfenyl)-4-hydroxypiperidino)propoxy]-4,5-dimethylpyrrol-2-karboxylové kyseliny,

methylester 3-[2-hydroxy-3-(4-fenylpiperidino)propoxy]-4,5-dimethylpyrrol-2-karboxylové kyseliny,

ethylester 3-[2-hydroxy-3-(4-fenylpiperidino)propoxy]-4,5-dimethylpyrrol-2-karboxylové kyseliny,

ethylester 3-[2-hydroxy-3-(4-fenyl-4-hydroxypiperidino)propoxy]-4-benzyl-5-methylpyrrol-2-karboxylové kyseliny,

methylester 3-[2-hydroxy-3-(4-fenyl-4-hydroxypiperidino)propoxy]-4,5,6,7-tetrahydro-2-indolkarboxylové kyseliny,

ethylester 3-[2-hydroxy-3-(4-fenyl-4-hydroxypiperidino)propoxy]-4,5,6,7-tetrahydro-2-indolkarboxylové kyseliny,

butylester 3-[2-hydroxy-3-(4-fenyl-4-hydroxypiperidino)propoxy]-4,5,6,7-tetrahydro-2-indolkarboxylové kyseliny,

ethylester 3-[2-hydroxy-3-(4-(m-trifluormethylfenyl)-4-hydroxypiperidino)propoxy]-

ethylester 3-[2-hydroxy-3-(4-(p-fluorfenyl)-4-hydroxypiperidino)propoxy]-4,5-dimethylpyrrol-2-karboxylové kyseliny,
no)ethoxy]-4,5-dimethylpyrrol-2-karboxylové kyseliny,

ethylester 3-[2-hydroxy-3-(4- α -pyridyl-4-hydroxypiperidino)propoxy]-4,5-dimethylpyrrol-2-karboxylové kyseliny,

ethylester 3-[3-(4- α -pyridyl-4-hydroxypiperidino)propoxy]-4,5-dimethylpyrrol-2-karboxylové kyseliny,

methylester 3-[3-(4- α -pyridyl-4-hydroxypiperidino)propoxy]-4,5-dimethylpyrrol-2-karboxylové kyseliny,

methylester 3-[2-hydroxy-3-(4- α -pyridyl-4-hydroxypiperidino)propoxy]-4-ethyl-5-methylpyrrol-2-karboxylové kyseliny,

ethylester 3-[2-hydroxy-3-(4- α -pyridyl-4-hydroxypiperidino)propoxy]-4-ethyl-5-methylpyrrol-2-karboxylové kyseliny,
-4,5,6,7-tetrahydro-2-indolkarboxylové kyseliny,

ethylester 3-[2-hydroxy-3-(4-(p-fluorfenyl)-4-hydroxypiperidino)propoxy]-4,5,6,7-tetrahydro-2-indolkarboxylové kyseliny,

ethylester 3-[2-hydroxy-3-(4-(p-chlorfenyl)-4-hydroxypiperidino)propoxy]-4,5,6,7-tetrahydro-2-indolkarboxylové kyseliny,

methylester 3-[2-(4-fenyl-4-hydroxypiperidino)ethoxy]-4,5-dimethylpyrrol-2-karboxylové kyseliny,

ethylester 3-[2-(4-fenyl-4-hydroxypiperidino)ethoxy]-4,5-dimethylpyrrol-2-karboxylové kyseliny,

ethylester 3-[2-hydroxy-3-(4-fenylpiperidino)propoxy]-4-ethyl-5-methylpyrrol-2-karboxylové kyseliny,

butylester 3-[2-(4-fenyl-4-hydroxypiperidino)ethoxy]-4,5-dimethylpyrrol-2-karboxylové kyseliny,

ethylester 3-[2-(4-fenylpiperidino)ethoxy]-4,5-dimethylpyrrol-2-karboxylové kyseliny,

methylester 3-[3-(4-fenyl-4-hydroxypiperidino)propoxy]-4,5-dimethylpyrrol-2-karboxylové kyseliny,

ethylester 3-[3-(4-fenyl-4-hydroxypiperidino)propoxy]-4,5-dimethylpyrrol-2-karboxylové kyseliny,

propylester 3-[3-(4-fenyl-4-hydroxypiperidino)propoxy]-4,5-dimethylpyrrol-2-karboxylové kyseliny,

butylester 3-[3-(4-fenyl-4-hydroxypiperidino)propoxy]-4,5-dimethylpyrrol-2-karboxylové kyseliny,

methylester 3-[4-(4-fenyl-4-hydroxypiperidino)butoxy]-4,5-dimethylpyrrol-2-karboxylové kyseliny,

ethylester 3-[4-(4-fenyl-4-hydroxypiperidino)butoxy]-4,5-dimethylpyrrol-2-karboxylové kyseliny,

butylester 3-[4-(4-fenyl-4-hydroxypiperidino)butoxy]-4,5-dimethylpyrrol-2-karboxylové kyseliny,

ethylester 3-[3-(4-fenylpiperidino)propoxy]-4,5-dimethylpyrrol-2-karboxylové kyseliny,

ethylester 3-[4-(4-fenylpiperidino)butoxy]-4,5-dimethylpyrrol-2-karboxylové kyseliny,

ethylester 3-[5-(4-fenyl-4-hydroxypiperidino)pentoxy]-4,5-dimethylpyrrol-2-karboxylové kyseliny,

methylester 3-[5-(4-fenyl-4-hydroxypiperidino)pentoxy]-4,5-dimethylpyrrol-2-karboxylové kyseliny,

ethylester 3-[3-(4- α -pyridyl-4-hydroxypiperidino)propoxy]-4-butyl-5-methylpyrrol-2-karboxylové kyseliny,

methylester 3-[2-(4-fenyl-4-hydroxypiperidino)ethoxy]-4-butyl-5-methylpyrrol-2-karboxylové kyseliny,

ethylester 3-[2-(4-fenyl-4-hydroxypiperidino)ethoxy]-4-butyl-5-methylpyrrol-2-karboxylové kyseliny,

methylester 3-[2-(4-(p-fluorfenyl)-4-hydroxypiperidino)ethoxy]-4,5-dimethylpyrrol-2-karboxylové kyseliny,

ethylester 3-[2-(4-(p-fluorfenyl)-4-hydroxypiperidino)ethoxy]-4,5-dimethylpyrrol-2-karboxylové kyseliny,

methylester 3-[2-(4-(p-fluorfenyl)-4-hydroxypiperidino)ethoxy]-4-butyl-5-methylpyrrol-2-karboxylové kyseliny,

ethylester 3-[2-(4-(p-fluorfenyl)-4-hydroxypiperidino)ethoxy]-4-butyl-5-methylpyrrol-2-karboxylové kyseliny,

ethylester 3-[2-hydroxy-3-(4- α -pyridyl-4-hydroxypiperidino)propoxy]-4-butyl-5-methylpyrrol-2-karboxylové kyseliny,

methylester 3-[2-hydroxy-3-(4- α -pyridyl-4-hydroxypiperidino)propoxy]-4-butyl-5-methylpyrrol-2-karboxylové kyseliny,

methylester 3-[2-(4- α -pyridyl-4-hydroxypiperidino)ethoxy]-4,5-dimethylpyrrol-2-karboxylové kyseliny,

ethylester 3-[2-(4- α -pyridyl-4-hydroxypiperidino)ethoxy]-4,5-dimethylpyrrol-2-karboxylové kyseliny,

methylester 3-[2-(4- α -pyridyl-4-hydroxypiperidino)ethoxy]-4-butyl-5-methylpyrrol-2-karboxylové kyseliny,

ethylester 3-[2-(4- α -pyridyl-4-hydroxypiperidino)ethoxy]-4-butyl-5-methylpyrrol-2-karboxylové kyseliny,

methylester 3-[3-(4- α -pyridyl-4-hydroxypiperidino)propoxy]-4-butyl-5-methylpyrrol-2-karboxylové kyseliny,

methylester 3-[4-(4- α -pyridyl-4-hydroxypiperidino)butoxy]-4,5-dimethylpyrrol-2-karboxylové kyseliny,

methylester 3-[4-(4- α -pyridyl-4-hydroxypiperidino)butoxy]-4-butyl-5-methylpyrrol-2-karboxylové kyseliny,

ethylester 3-[4-(4- α -pyridyl-4-hydroxypiperidino)butoxy]-4,5-dimethylpyrrol-2-karboxylové kyseliny,

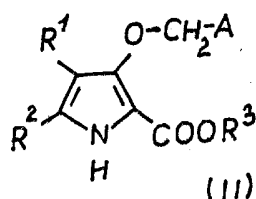
ethylester 3-[4-(4- α -pyridyl-4-hydroxypiperidino)butoxy]-4-butyl-5-methylpyrrol-2-karboxylové kyseliny,

methylester 3-[4-(4-(p-fluorfenyl)-4-hydroxypiperidino)butoxy]-4,5-dimethylpyrrol-2-karboxylové kyseliny,

ethylester 3-[4-(4-(p-fluorfenyl)-4-hydroxypiperidino)butoxy]-4-butyl-5-methylpyrrol-2-karboxylové kyseliny a

ethylester 3-[4-(4-(p-fluorfenyl)-4-hydroxypiperidino)butoxy]-4,5-dimethylpyrrol-2-karboxylové kyseliny.

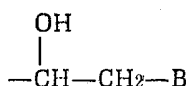
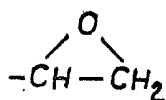
Podle vynálezu se sloučeniny obecného vzorce I vyrábějí tím, že se nechá reagovat alkoxykarbonylpyrrol obecného vzorce II



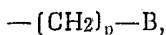
v němž

R^1 , R^2 a R^3 mají významy uvedené pro vzorce I, a

A znamená skupinu vzorce



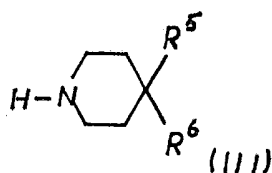
nebo



přičemž

B znamená nukleofugní odštěpitelnou skupinu a

p znamená celé číslo od 2 do 6, s derivátem piperidinu obecného vzorce III



v němž

R^5 a R^6 mají významy uvedené pod vzorcem I, účelně v rozpouštědle a popřípadě v přítomnosti činidla vázajícího kyselinu a

získaná sloučenina se popřípadě převede na fyziologicky použitelnou sůl.

Odštěpující se skupina B je představována výhodně atomem halogenu, zejména chlóru, bromu nebo jodu. Dále přicházejí v úvahu jako nukleofugní odštěpující se skupiny například zbytky aromatických nebo alifatických sulfonových kyselin, jako zbytek p-toluensulfonové kyseliny, p-brombenzensulfonové kyseliny nebo methansulfonové kyseliny.

Reakce se provádějí při teplotách od 10 do 120 °C, tj. při teplotě místnosti nebo při zvýšených teplotách, účelně při teplotách od 50 do 120 °C. Reakce se mohou provádět za atmosférického tlaku nebo v uzavřené nádobě za zvýšeného tlaku popřípadě za zahřívání na uvedený rozsah teplot.

Výchozí látky se mohou nechat reagovat přímo, tj. bez přidání ředidla nebo rozpouštědla. Účelně se však tyto reakce provádějí v přítomnosti inertního ředidla nebo rozpouštědla, například nižšího alkoholu s 1 až 4 atomy uhlíku, jako methanolu, ethanolu nebo propanolu, výhodně isopropanolu nebo ethanolu, nižšího nasyceného dialkyl-etheru, dialkylglykoetheru nebo cyklického etheru, jako diethyletheru, 1,2-dimethoxyethanu, tetrahydrofuranu nebo dioxanu, aromatického uhlovodíku, jako benzenu nebo alkylbenzenu, jako toluenu nebo xylenu, nebo nasyceného alifatického uhlovodíku, jako hexanu, heptanu nebo oktanu, nižšího alifatického ketonu, jako acetonu, methylethylketonu nebo methylisobutylketonu, dialkylformamidu, jako dimethyl- nebo diethylformamidu, nebo dimethylsulfoxidu, nebo v přítomnosti vody nebo ve směsích uvedených rozpouštědel.

Výhodnými rozpouštědly při reakci epoxidu vzorce II, například 1-(2-methoxykarbonyl-4,5-dimethylpyrrol-3-oxy)-2,3-epoxypropanu, 1-(2-ethoxykarbonyl-4,5-dimethylpyrrol-3-oxy)-2,3-epoxypropanu, 1-(2-ethoxykarbonyl-4,5,6,7-tetrahydroindol-3-oxy)-2,3-epoxypropanu, 1-(2-ethoxykarbonyl-5-methyl-4-n-butylpyrrol-3-oxy)-2,3-epoxypropanu s derivátem piperidinu obecného vzorce III jsou nižší alkoholy, zejména isopropanol, přičemž se reakce provádí výhodně při teplotách od 50 do 120 °C a při atmosférickém tlaku.

Při nukleofilních substitucích zbytku B ve sloučenině vzorce II zbytkem $-(CH_2)_p-B$, například 1-(2-ethoxykarbonyl-4,5-dimethylpyrrol-3-oxy)-3-chlorpropanu, 1-(2-methoxykarbonyl-4,5-dimethylpyrrol-3-oxy)-4-chlorbutanu nebo 1-(2-ethoxykarbonyl-4,5,6,7-tetrahydro-2-indol-3-oxy)-3-chlorpropanu, jsou jako rozpouštědla výhodně nižší alifatické ketony, jako aceton, diethylketon, methylisopropylketon nebo methylisobutylketon, cyklické nasycené ethery, zejména tetrahydrofuran nebo dioxan, nebo dialkylformamid, jako dimethylformamid, a teploty od 90 do 180 °C. Popřípadě se reakce pro-

vádí v přítomnosti katalytického množství jodidu sodného ne jodidu draselného.

Budíž uvedeno, že jako výchozí sloučenina vzorce II přichází v úvahu také směs epoxidu s halogenhydridem, vzhledem k tomu, že při technické výrobě výchozích sloučenin vzorce II mohou takovéto směsi podle okolností vznikat.

Při účelném provedení nukleofilní substituce zbytku B používaným derivátem piperidinu se reakce provádí v přítomnosti báze jako činidla vázajícího kyselinu. Výhodnými bázemi jsou hydroxidy, uhličitany, hydrogenuhlčitany a alkoxidy alkalických kovů nebo terciární organický amin, jako pyridin nebo trialkylamin, jako trimethylamin nebo triethylamin. Ze sloučenin alkalických kovů přicházejí v úvahu zejména sloučeniny sodíku nebo draslíku. Přitom se báze používá ve stechiometrickém množství nebo v mírném nadbytku. Popřípadě je účelné používat derivát piperidinu obecného vzorce III používaných k reakci v nadbytku současně jako činidlo, které váže kyselinu.

Úplná konverze závisí na reakční teplotě a obecně je ukončena za 2 až 15 hodin. Reakční produkt se může získávat o sobě známým způsobem, například filtrací nebo oddestilováním ředidla nebo rozpouštědla z reakční směsi. Čištění získané sloučeniny se provádí obvyklým způsobem, například překrystalováním z rozpouštědla, převedením na adiční sloučeninu s kyselinou nebo sloupcovou chromatografií.

Výchozí látky vzorce II se mohou získávat alkylací sloučeniny, která je základem 3-hydroxypyrrolderivátu, například ethylesteru 3-hydroxy-4,5-dimethyl-2-pyrrolkarboxylové kyseliny, ethylesteru 4-butyl-3-hydroxy-5-methyl-2-pyrrolkarboxylové kyseliny nebo ethylesteru 3-hydroxy-4,5,6,7-tetrahydro-2-indolkarboxylové kyseliny, působením epihalogenhydrinu, α,ω -dihalogen-2-propanolu nebo α,ω -dihalogenpropanu. Jako epihalogenhydriny přicházejí v úvahu epichlorhydrin, epibromhydrin a epiodhydrin, jako α,ω -dihalogen-2-propanoly přicházejí v úvahu zejména 1,3-dichlor-2-propanol a 1,3-dibrom-2-propanol a jako α,ω -dihalogenpropány přichází v úvahu zejména 1,3-chlorbrompropan, 1,3-dichlorpropan, 1,3-dibrompropan, 1,2-chlorbromethan nebo 1,4-chlorbrombutan.

Výrobu potřebných esterů hydroxypyrrolkarboxylové kyseliny lze provádět podle údajů Liebigs Annalen der Chemie 1976, str. 384 až 386 nebo se může provádět, jako například v případě methylesteru 3-hydroxy-4,5-dimethyl-2-pyrrolkarboxylové kyseliny, podle postupu popsání v Liebigs Annalen der Chemie, sv. 736, str. 1 až 15 (1970).

Alkylace 2-alkoxykarbonyl-3-hydroxypyrrolů za účelem výroby výchozích látek vzorce II se provádí účelně při teplotách od 50 do 120 °C a za atmosférického tlaku nebo v uzavřené nádobě za zvýšeného tlaku. Tyto reakce se provádějí účelně v inertním ředidle nebo rozpouštědle, například v nižším a-

lifatickém ketonu, jako acetonu, methylethylketonu nebo methylisobutylketonu, nižším alkoholu s 1 až 4 atomy uhlíku, jako methanolu, ethanolu, propanolu nebo butanolu, v nižším alkylacetátu, jako methyl-, ethyl- nebo propylacetátu, dialkylformamidu, jako dimethylformamidu nebo diethylformamidu, nebo dimethylsulfoxidu nebo za použití nadbytku alkylačního činidla jako ředidla nebo rozpouštědla.

Výhodně se tyto reakce provádějí v přítomnosti báze jako činidla vázajícího kyselinu. Vhodnými bázemi jsou uhličitany, hydrogenuhlčitany, hydroxidy nebo alkoxidy alkalických kovů, zejména sodíku a draslíku, bazické oxidy, jako oxid hlinitý nebo oxid vápenatý, organické terciární báze, jako pyridin nebo nižší trialkylaminy, jako trimethylamin nebo triethylamin. Přitom se mohou tyto báze používat v poměru k používanému alkylačnímu činidlu v katalytickém množství nebo ve stechiometrickém množství popřípadě v mírném nadbytku.

Výhodně se 2-alkoxykarbonyl-3-hydroxypyrroly uvádějí v reakci s epibromhydridem, 1,3-dibrompropan-2-olem, 1,3-dibrompropanem, 1,4-bromchlorbutanem nebo 1,2-bromchlorethanem v nižším alifatickém ketonu, zejména acetonu nebo methylisobutylketonu, v přítomnosti alespoň jednoho molekulivalentu báze, zejména uhličitanu draselného, vztaženo na alkylační činidlo, při teplotách od 50 do 80 °C.

Dále nutno uvést, že výchozí látky vzorce II s epoxyskupinou nebo se strukturou halogenhydridu se mohou vzájemně přeměnit jednoduchou reakcí kyselina-báze. Tak se nechá 1-(2-ethoxykarbonyl-4,5-dimethylpyrrol-3-oxy)-2,3-epoxypropan převést působením odpovídající halogenovodíkové kyseliny na 1-(2-ethoxykarbonyl-4,5-dimethylpyrrol-3-oxy)-3-halogenpropan-2-ol, přičemž se jako ředidla nebo rozpouštědla používá vedle o sobě obvyklých rozpouštědel výhodně alifatického nebo cykloalifatického etheru, jako diethyletheru, tetrahydrofuranu nebo dioxanu, nebo nižšího alkoholu, jako methanolu, ethanolu nebo propanolu. Na druhé straně se mohou deriváty 1-(2-ethoxykarbonyl-4,5-dimethylpyrrol-3-oxy)-3-halogenpropan-2-olu, zejména 1-(2-ethoxykarbonyl-4,5-dimethylpyrrol-3-oxy)-3-chlorpropan-2-ol a 1-(2-ethoxykarbonyl-4,5-dimethylpyrrol-3-oxy)-3-brompropan-2-ol působením báze, jako hydroxidu, uhličitanu, hydrogenuhlčitanu, alkoxidu nebo hydridu alkalického kovu, terciárního organického aminu, jako pyridinu, piperidinu nebo terciárního alifatického aminu, jako trimethylaminu nebo triethylaminu, přeměnit na 1-(2-ethoxykarbonyl-4,5-dimethylpyrrol-3-oxy)-2,3-epoxypropan.

Tyto reakce se mohou provádět při teplotách místnosti nebo se mohou urychlit nebo dokončit přívodem tepla, například zahříváním na teploty 60 až 120 °C.

Reakce se může provádět za atmosférického tlaku nebo v uzavřené nádobě za zvýše-

ného tlaku, popřípadě za současného zahřívání. Výchozí látky pro tuto přeměnu se mohou předem izolovat nebo se vyrobí v reakční směsi a bez další izolace a čištění se tato reakční směs bezprostředně dále zpracovává.

Sloučeniny obecného vzorce I podle vynálezu, které obsahují v alifatickém postranním řetězci hydroxyskupinu, mají jeden střed chiralit a získávají se jako racemáty, které se mohou známými metodami, například tvorbou diastereomerních solí s opticky aktivními pomocnými kyselinami, jako dibenzoylvinovou kyselinou, kafr-10-sulfonovou kyselinou, ditoluylovinnou kyselinou nebo 3-bromkafr-8-sulfonovou kyselinou, rozdělit na opticky aktivní antipody.

Získané sloučeniny podle vynálezu se popřípadě podle známých způsobů převádějí na adiční sůl s kyselinou za použití fyziologicky snášitelné kyseliny. Jako obvyklé fyziologicky snášitelné organické nebo anorganické kyseliny přicházejí v úvahu chlorovodíková kyselina, bromovodíková kyselina, fosforečná kyselina nebo sírová kyselina a jako organické kyseliny například šťavelová kyselina, maleinová kyselina, fumarová kyselina, mléčná kyselina, vinná kyselina, jablečná kyselina, citrónová kyselina, salicylová kyselina, adipová kyselina nebo benzoová kyselina nebo se mohou tyto soli připravit podle údajů „Fortschritte der Arzenimittelforschung“, sv. 10, str. 224 až 225. Birkhäuser-Verlag, Basel und Stuttgart, 1966 nebo podle údajů „Journal of Pharmaceutical Science“, Vol. 66, str. 1 až 5 (1977).

Sloučeniny podle vynálezu a jejich fyziologicky použitelné adiční soli s kyselinami mají cenné farmakologické vlastnosti. Tyto sloučeniny jsou účinné silně antiarytmicky a tudíž jsou vhodné zejména k farmakoterapii poruch srdečního rytmu.

Ke stanovení antiarytmické účinnosti se látky orálně aplikují krysám (kmen: Sprague Dawley, hmotnost 200 až 250 g) 45 minut před začátkem narkózy.

Zvířata se narkotizují podáním sodné soli thiobutabarbitalu (100 mg/kg, intraperitoneálně). Jako arytmogenní látka slouží akonitin, který byl aplikován infuzí 60 minut

po aplikaci účinné látky intravenózně (i.v.) (rychlost dávkování: 0,005 mg/kg X min). U neošetřených zvířat (N=52) dochází po $2,74 \pm 0,07$ min na elektrokardiogramu (EKG) k arytmii, jejichž nástup je možno podáním antiarytmik v závislosti na velikosti dávky oddálit.

Z lineárního vztahu mezi log dávkou (mg/kg) testované látky a relativního prodloužení doby infuze akonitinu (Δ %) se určí dávka, která prodlužuje dobu infuze o 50 % (ED 50 %).

Za účelem další charakteristiky látek se určí antiarytmický účinek maximálně tolerované dávky za použití v testech používaných dávek, které se používají v decimální geometrické řadě (faktor $\sqrt[10]{10}$). Dále se určí dávka, při které se vyskytují toxické symptomy (změny výstupního EKG, kyanóza, křeče). Jako srovnávací látka slouží známé vysoce účinné antiarytmiku prajmalium (N-propylajmalin).

Tabulka 1 ukazuje, že zkoumané sloučeniny jsou při testu na arytmie vyvolané akonitinem na kryse buď stejně antiarytmicky účinné jako prajmalium (příklady 2, 11, 13) nebo jeho účinek převyšují (příklady 6, 10 a 19). Další výhodou ve srovnání s prajmaliem je vyšší účinek při aplikaci nejvýše tolerované dávky.

Prajmalium prodlužuje dobu infuze akonitinu nejvýše o 174 %. U sloučenin z příkladů 1, 10, 11 a 19 se dosahuje maximálního přírůstku o 324, 347, 308 a 302 %.

Toxické dávky sloučenin podle vynálezu se pohybují s výjimkou stejně toxické sloučeniny z příkladu 6 na vyšší hodnotě než je dávka prajmalia. Přírůstek snášitelnosti při srovnání odpovídající nebo vyšší antiarytmické aktivity má u sloučenin podle vynálezu za následek zvětšení terapeutické šíře — jako quocient z toxické a antiarytmicky účinné dávky (ED 50 %).

U prajmalia dochází k toxickým symptomům, jestliže se aplikuje 4,3-násobek účinné dávky. Naproti tomu jsou toxické dávky u sloučenin podle vynálezu $5,8 \times$ (příklad 6) až $16 \times$ (příklad 10) větší než dávky účinné.

Tabulka 1

Antiarytmický účinek a toxicita na kryse [aplikace: perorálně]

slouče- nina z příkladu	antiarytmický účinek na arytmie vyvolané akonitinem		maximální účinek ³⁾			toxicita	
	účinná dávka mg/kg		dávka	Δ % ⁴⁾	R.M.W. ⁵⁾	dávka ⁶⁾	Q ⁷⁾
ED 50 % ¹⁾	R.W. ²⁾						
1	7,80	0,64	46,4	324	1,86	100	13
2	6,23	0,80	21,5	170	0,98	46,4	7,5
6	3,68	1,36	10	152	0,87	21,5	5,8
7	13,5	0,37	46,4	307	1,76	100	7,4
10	2,99	1,67	21,5	347	1,99	46,4	16
11	5,54	0,90	21,5	308	1,77	46,4	8,4
13	5,93	0,84	21,5	149	0,86	46,4	7,8
19	3,38	1,48	21,5	302	1,74	46,4	14
21	9,85	0,51	46,4	173	0,99	100	10
prajmalium	4,99	1,00	10	174	1,00	21,5	4,3

Vysvětlivky k tabulce 1:

1) dávka, která prodlužuje dobu infuze akonitinu o 50 %

2) R.W.=relativní účinnost (prajmalium = 1,00)

3) účinek maximálně tolerované dávky

4) prodloužení doby infuze akonitinu Δ %

5) R.M.W.=relativní maximální účinek (prajmalium = 1,00)

6) dávka, po jejíž aplikaci lze pozorovat první příznaky toxicity

7) $Q = \frac{\text{toxická dávka}}{\text{ED 50 \%}}$

Předmětem vynálezu jsou tudíž také terapeutické prostředky nebo přípravky, které vedle obvyklých nosných látek a ředidel obsahují sloučeninu vzorce I nebo její fyziologicky použitelnou adiční sůl s kyselinou jako účinnou látku, jakož i použití nových sloučenin při farmakoterapii poruch srdečního rytmu.

Nové sloučeniny se mohou používat v obvyklých galenických aplikačních formách, pevné nebo kapalné, jako tablety, kapsle, prášky, granuláty, dražé nebo roztoky. Tyto přípravky se vyrábějí obvyklým způsobem. Účinné látky se přitom zpracovávají s obvyklými galenickými pomocnými látkami, jako je mastek, arabská guma, sacharóza, laktóza, obilný škrob nebo kukuřičný škrob, bramborová moučka, hořečnatá sůl stearové kyseliny, algináty, arabská guma, karagenáty, polyvinylalkohol, polyvinylpyrrolidon, vodné nebo nevodné nosné látky, smáčedla, dispergátory, emulgátory nebo/a konzervační prostředky [srov. L. G. Goodman, A. Gilman, The Pharmacological Basis of Therapeutics]. Takto získané přípravky obsahují obvykle účinnou látku v množství od 0,001 do 99 % hmotnostních.

Výhodné přípravky sestávají z takové formy, která je vhodná k orální aplikaci. Tako-

vými formami jsou například tablety, tablety opatřené vrstvou filmu, dražé, kapsle, pilulky, prášky, roztoky, suspenze nebo formy s depotním účinkem. V úvahu přicházejí také přípravky pro parenterální aplikaci, jako jsou injekční roztoky. Dále nutno jako další formu uvést například také čípky.

Příslušné tablety se mohou získat například smísením účinné látky se známými pomocnými látkami, například s inertními ředidly, jako je dextróza, cukr, sorbit, mannit, polyvinylpyrrolidon, uhličitán vápenatý, fosforečnan vápenatý nebo laktóza, látky umožňující rozpad tablet, jako je škrob nebo alginová kyselina, pojidla, jako jsou škroby nebo želatina, lubrikátory, jako je hořečnatá sůl stearové kyseliny nebo mastek nebo/a prostředky k dosažení depotního účinku, jako je karboxypolymethylen, karboxymethylcelulóza, acetátftalát celulózy nebo polyvinylacetát. Tablety mohou sestávat také z několika vrstev.

Odpovídajícím způsobem se mohou dražé vyrábět analogicky jako tablety a povlékáním těchto tablet vrstvou filmu. Přitom se používá k povlékání prostředků, které se obvykle používají k povlékání jader dražé, například kolidonu nebo šelaku, arabské gumy, mastku, kysličníku titaničitýho nebo cukru. Přitom může také obal dražé sestávat z více vrstev, přičemž se mohou používat pomocné látky, které byly zmíněny shora pro tablety.

Roztoky nebo suspenze s účinnými látkami podle vynálezu mohou navíc obsahovat prostředky zlepšující chuť, jako vanilin nebo pomerančový extrakt. Kromě toho mohou obsahovat suspenzační látky, natriumkarboxymethylcelulózu, nebo konzervační látky, jako p-hydroxybenzoáty. Kapsle obsahující účinné látky se mohou vyrábět například tím, že se účinná látka smísí s inertním nosičem, jako s laktózou nebo se sorbitem a směs se plní do želatinových kapslí. Vhodné čípky se dají vyrobit například smísením s nosnými látkami předpokládanými pro tento účel, jako jsou neutrální tuky nebo polyethylenglykol, popřípadě jejich deriváty.

Dávka sloučenin podle vynálezu závisí na

stáří, stavu a hmotnosti pacienta jakož i na způsobu aplikace. Zpravidla činí denní dávka účinné dávky 5 až 100, výhodně 10 až 80 miligramů.

Vynález je blíže objasněn následujícími příklady:

I. Výroba výchozích látek

Příklad I

Ethylester 3-hydroxy-4,5,6,7-tetrahydro-2-indolkarboxylové kyseliny

K dobře míchanému roztoku z 35 g sodíku v 1,5 litru ethanolu se pod dusíkem přikape 294 g ethylesteru 2-(ethoxykarbonylmethylamino)-1-cyklohexenkarboxylové kyseliny ve 400 ml ethanolu. Po tříhodinovém varu se k ochlazenému roztoku přidá nejprve 600 ml vody, potom 150 ml koncentrované chlorovodíkové kyseliny. Po šestihodinovém stání při teplotě -10°C se odfiltruje 142 g ethylesteru 3-hydroxy-4,5,6,7-tetrahydro-2-indolkarboxylové kyseliny o teplotě tání 94 až 95°C .

Pro $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}_3$

(molekulová hmotnost 209,2)

vypočteno:

63,2 % C, 7,2 % H, 6,7 % N,

nalezeno:

63,3 % C, 7,4 % H, 6,8 % N.

Příklad II

Ethylester 3-hydroxy-4,5-dimethyl-2-pyrrolkarboxylové kyseliny

Podle příkladu I se z 35 g sodíku v 1,5 litru ethanolu a 264 g ethylesteru 3-(ethoxykarbonylmethylamino)-2-methylkrotonové kyseliny ve 400 ml ethanolu získá 165 g ethylesteru 3-hydroxy-4,5-dimethyl-2-pyrrolkarboxylové kyseliny o teplotě tání 111 až 113°C .

Pro $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{NO}_3$

(183,1 — mol. hmotnost)

vypočteno:

59,0 % C, 7,1 % H, 7,7 % N,

nalezeno:

59,2 % C, 7,2 % H, 7,5 % N.

Příklad III

Methylester 3-hydroxy-4,5-dimethyl-2-pyrrolkarboxylové kyseliny

Analogickým postupem jako v příkladu I se z 5,7 g sodíku ve 250 ml methanolu a 40 gramů methylesteru 3-(methoxykarbonylmethylamino)-2-methylkrotonové kyseliny v 90 mililitrech methanolu získá 28,1 g methyles-

teru 3-hydroxy-4,5-dimethyl-2-pyrrolkarboxylové kyseliny o teplotě tání 170 až 172°C .

Pro $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{NO}_3$

(molekulová hmotnost 169,1)

vypočteno:

56,8 % C, 6,6 % H, 8,3 % N,

nalezeno:

57,3 % C, 6,6 % H, 8,4 % N.

Příklad IV

Methylester 3-(methoxykarbonylmethylamino)-2-methylkrotonové kyseliny

K dobře míchané suspenzi 50 g hydrochloridu methylesteru glycinu ve 20 ml methanolu se přidá 72 g 30% roztoku methoxidu sodného v methanolu a po 15 minutách 58 g ethylesteru 2-methylacetátové kyseliny. Potom se reakční směs zahřívá 8 hodin k varu pod zpětným chladičem. Reakční směs ochlazená na teplotu místnosti se zředí 400 ml etheru a 2X se extrahuje vždy 300 ml vody. Organická fáze se vysuší síranem hořečnatým, zahustí se ve vakuu a surový produkt se frakčně destiluje. Získá se 47,6 g methylesteru 3-(methoxykarbonylamino)-2-methylkrotonové kyseliny o teplotě varu 108 až $110^{\circ}\text{C}/26,7\text{ Pa}$.

Pro $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{NO}_4$

(molekulová hmotnost 201,1)

vypočteno:

53,7 % C, 7,5 % H, 7,0 % N;

nalezeno:

53,9 % C, 7,5 % H, 6,9 % N.

Příklad V

1-(2-ethoxykarbonyl-4,5-dimethylpyrrol-3-oxy)-2,3-epoxypropan

100 g 2-ethoxykarbonyl-3-hydroxy-4,5-dimethylpyrrolu, 150 g epibromhydrinu a 152 gramů vysušeného uhlíčitánu draselného se zahřívá v 500 ml acetonu 16 hodin k varu pod zpětným chladičem. Po ochlazení se veškerá reakční směs vylije na 3 litry ledové vody, provede se extrakce etherem, spojené extrakty se promyjí 2N roztokem hydroxidu sodného a vodou a vysuší se síranem sodným. Odparek zbylý po oddestilování etheru a nadbytečného epibromhydrinu se extrahuje heptanem. Získá se 122 g 1-(2-ethoxykarbonyl-4,5-dimethylpyrrol-3-oxy)-2,3-epoxypropanu o teplotě tání 70 až 71°C .

Pro $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}_4$

(molekulová hmotnost 239,1)

vypočteno:

60,3 % C, 7,1 % H, 5,9 % N;

nalezeno:

60,1 % C, 7,0 % H, 6,0 % N.

Příklad VI

1-(2-ethoxykarbonyl-4,5,6,7-tetrahydroindol-3-oxy)-2,3-epoxypropan

Analogickým postupem jako v příkladu V se z 130 g ethylesteru 3-hydroxy-4,5,6,7-tetrahydro-2-indolkarboxylové kyseliny, 170 g epibromhydrinu a 172 g bezvodého uhlíčitanu draselného v 500 ml acetonu získá 165 g 1-(2-ethoxykarbonyl-4,5,6,7-tetrahydroindol-3-oxy)-2,3-epoxypropanu o teplotě tání 102 až 104 °C.

Pro $C_{14}H_{19}NO_4$

(molekulová hmotnost 265,2)

vypočteno:

63,4 % C, 7,2 % H, 5,3 % N;

nalezeno:

63,1 % C, 7,2 % H, 5,5 % N.

Příklad VII

1-(2-methoxykarbonyl-4,5-dimethylpyrrol-3-oxy)-2,3-epoxypropan

Analogickým postupem jako v příkladu V se z 17 g 2-methoxykarbonyl-3-hydro-4,5-dimethylpyrrolu, 20 g epibromhydrinu a 28 g vysušeného uhlíčitanu draselného ve 100 ml acetonu získá 18,5 g 1-(2-methoxykarbonyl-4,5-dimethylpyrrol-3-oxy)-2,3-epoxypropanu o teplotě 85 až 87 °C.

Pro $C_{11}H_{15}NO_4$

(molekulová hmotnost 225,1)

vypočteno:

58,7 % C, 6,7 % H, 6,2 % N;

nalezeno:

58,5 % C, 6,7 % H, 6,5 % N.

Příklad VIII

1-(2-ethoxykarbonyl-4-butyl-5-methylpyrrol-3-oxy)-2,3-epoxypropan

Podle příkladu V se 35 g 2-ethoxykarbonyl-3-hydroxy-4-butyl-5-methylpyrrolu, 32 g epibromhydrinu a 41 g vysušeného uhlíčitanu draselného ve 100 ml N,N-dimethylformamidu osmihodinovým zahříváním na teplotu 50 °C získá 41 g 1-(2-ethoxykarbonyl-4-butyl-5-methylpyrrol-3-oxy)-2,3-epoxypropanu o teplotě tání 125 až 127 °C.

Pro $C_{15}H_{23}NO_4$

(molekulová hmotnost 281,2)

vypočteno:

64,1 % C, 8,2 % H, 5,0 % N;

nalezeno:

64,4 % C, 8,1 % H, 5,3 % N.

Příklad IX

1-(2-ethoxykarbonyl-4-benzyl-5-methylpyrrol-3-oxy)-2,3-epoxypropan

Podle příkladu V se z 20 g 2-ethoxykarbonyl-3-hydroxy-4-benzyl-5-methylpyrrolu, 14 g epibromhydrinu a 20 g vysušeného uhlíčitanu draselného ve 150 ml methylisobutylketonu získá 15 g 1-(2-ethoxykarbonyl-4-benzyl-5-methylpyrrol-3-oxy)-2,3-epoxypropanu ve formě světle žlutého, vysoce viskózního oleje.

Pro $C_{18}H_{21}NO_4$

(molekulová hmotnost 315,2)

vypočteno:

68,6 % C, 6,7 % H, 4,4 % N;

nalezeno:

68,2 % C, 6,8 % H, 4,7 % N.

Příklad X

1-(2-methoxykarbonyl-4,5-dimethylpyrrol-3-oxy)-3-chlorpropan

12 g methylesteru 3-hydroxy-4,5-dimethyl-2-pyrrolkarboxylové kyseliny, 13,8 g 1,3-bromchlorpropanu a 13 g bezvodého uhlíčitanu draselného se zahřívá v 50 ml N,N-dimethylformamidu 18 hodin na teplotu 50 °C. Po ochlazení se reakční směs zfiltruje a zbytek na filtru se dále promyje acetonem. Filtrát se rozdělí mezi směs vody a methylenchloridu, organická fáze se několikrát promyje vodou, vysuší se síranem sodným a odpaří se ve vakuu. Zbude zbytek, který se překrystaluje z methanolu za použití aktivního uhlí. Získá se 9 g 1-(2-methoxykarbonyl-4,5-dimethylpyrrol-3-oxy)-3-chlorpropanu o teplotě tání 117 až 120 °C.

Pro $C_{11}H_{16}NO_3Cl$

(molekulová hmotnost 245,5)

vypočteno:

53,8 % C, 6,6 % H, 5,7 % N, 14,4 % Cl;

nalezeno:

53,9 % C, 6,7 % H, 5,9 % N, 14,7 % Cl.

Příklad XI

1-(2-methoxykarbonyl-4,5-dimethylpyrrol-3-

-oxy)-2-chlorethan

Postupem podle příkladu X se z 12 g methylesteru 3-hydroxy-4,5-dimethyl-3-pyrrolkarboxylové kyseliny, 14,2 g 1,2-bromchlor-ethanu a 13 g bezvodého uhličitanu draselného získá 9,5 g 1-(2-methoxykarbonyl-4,5-dimethylpyrrol-3-oxy)-2-chlorethanu o teplotě tání 122 až 123 °C.

Pro $C_{10}H_{14}NO_3Cl$

(molekulová hmotnost 231,5)

vypočteno:

51,8 % C, 6,1 % H, 6,1 % N, 15,3 % Cl;

nalezeno:

51,3 % C, 6,0 % H, 6,0 % N, 15,6 % Cl.

Příklad XII

1-(2-methoxykarbonyl-4,5-dimethylpyrrol-3-oxy)-4-chlorbutan

Postupem podle příkladu X se z 12 g methylesteru 3-hydroxy-4,5-dimethyl-2-pyrrolkarboxylové kyseliny, 15,5 g 1,4-bromchlorbutanu a 12,3 g bezvodého uhličitanu draselného získá 5,7 g 1-(2-methoxykarbonyl-4,5-dimethylpyrrol-3-oxy)-4-chlorbutanu o teplotě tání 74 až 76 °C.

Pro $C_{12}H_{18}NO_3Cl$

(molekulová hmotnost 259,5)

vypočteno:

55,5 % C, 7,0 % H, 5,4 % N, 13,7 % Cl;

nalezeno:

55,9 % C, 6,8 % H, 5,2 % N, 13,2 % Cl.

Příklad XIII

1-(2-ethoxykarbonyl-4,5-dimethylpyrrol-3-oxy)-4-chlorbutan

Postupem podle příkladu X se z 18,3 g ethylesteru 3-hydroxy-4,5-dimethyl-2-pyrrolkarboxylové kyseliny, 22,3 g 1,4-bromchlorbutanu a 18 g bezvodého uhličitanu draselného získá 12,5 g 1-(2-ethoxykarbonyl-4,5-dimethylpyrrol-3-oxy)-4-chlorbutanu o teplotě tání 58 až 60 °C.

Pro $C_{13}H_{20}NO_3Cl$

(molekulová hmotnost 273,5)

vypočteno:

57,0 % C, 7,4 % H, 5,1 % N, 13,0 % Cl;

nalezeno:

56,8 % C, 7,2 % H, 5,1 % N, 12,6 % Cl.

Příklad XIV

1-(2-ethoxykarbonyl-4,5-dimethylpyrrol-3-oxy)-3-chlorpropan

Postupem podle příkladu X se z 18,3 g ethylesteru 3-hydroxy-4,5-dimethyl-2-pyrrolkarboxylové kyseliny, 25 g 1,3-bromchlorpropanu a 18 g bezvodého uhličitanu draselného získá 11,2 g 1-(2-ethoxykarbonyl-4,5-dimethylpyrrol-3-oxy)-3-chlorpropanu o teplotě tání 60 až 63 °C.

Pro $C_{12}H_{18}NO_3Cl$

(molekulová hmotnost 259,6)

vypočteno:

55,5 % C, 6,9 % H, 5,4 % N, 13,7 % Cl;

nalezeno:

55,2 % C, 6,7 % H, 5,1 % N, 13,5 % Cl.

Příklad XV

1-(2-ethoxykarbonyl-4,5-dimethylpyrrol-3-oxy)-2-chlorethan

Postupem podle příkladu X se z 18,3 g ethylesteru 3-hydroxy-4,5-dimethyl-2-pyrrolkarboxylové kyseliny, 20,5 g 1,2-bromchlor-ethanu a 18 g bezvodého uhličitanu draselného získá 10 g 1-(2-ethoxykarbonyl-4,5-dimethylpyrrol-3-oxy)-2-chlorethanu o teplotě tání 81 až 83 °C.

Pro $C_{11}H_{16}NO_3Cl$

(molekulová hmotnost 245,6)

vypočteno:

53,8 % C, 6,5 % H, 5,7 % N, 14,4 % Cl;

nalezeno:

54,2 % C, 6,5 % H, 5,9 % N, 14,7 % Cl.

Příklad XVI

4,0 g 1-(2-ethoxykarbonyl-4,5-dimethylpyrrol-3-oxy)-2,3-epoxypropanu se rozpustí ve směsi 20 ml ethanolu a 15 ml asi 4 N etherického chlorovodíku. Po jednodenním stání se těkavé podíly oddestilují a odparek se chromatografuje na silikagelu za použití methylenchloridu. Získá se 2,7 g 1-(2-ethoxykarbonyl-4,5-dimethylpyrrol-3-oxy)-3-chlor-2-propanolu, který je podle NMR spektra čistou látkou.

1H -NMR spektrum (deuteriochloroform, vnitřní standard tetramethylsilan)

τ = 1,4 (široký s, 1H), 5,5 (s, OH), 5,7 (g 2H, J = 4,5 Hz), 5,9 (m, 3H), 6,4 (m, 2H), 7,88 (s, 3H), 8,1 (s, 3H), 8,7 (t, 3H, J = 4,5 Hz).

II. Výroba sloučenin podle vynálezu

Příklad 1

24 g 1-(2-ethoxykarbonyl-4,5-dimethylpyrrol-3-oxy)-2,3-epoxypropanu a 18 g 4-(2-pyridyl)-piperidin-4-olu se zahřívá ve 200 ml ethanolu 4 hodiny k varu pod zpětným chladičem. Zbytek, který zbude po oddestilování ethanolu, se rozpustí v malém množství methanolu a přikape se etherický chlorovodík. Vyloučený krystalizát se odfiltruje, promyje se etherem a vysuší se. Získá se 29 g dihydrochloridu ethylesteru 3-[2-hydroxy-3-(4- α -pyridyl-4-hydroxypiperidino)propoxy]-4,5-dimethylpyrrol-2-karboxylové kyseliny o teplotě tání 227 až 229 °C.

Pro $C_{22}H_{33}N_3O_5Cl_2$

(molekulová hmotnost 490,1)

vypočteno:

53,8 % C, 6,7 % H, 8,6 % N, 14,5 % Cl;

nalezeno:

53,5 % C, 6,7 % H, 8,5 % N, 14,3 % Cl.

Příklad 2

55 g 1-(2-ethoxykarbonyl-4,5-dimethylpyrrol-3-oxy)-2,3-epoxypropanu a 41 g 4-hydroxy-4-fenylpiperidinu se zahřívá v 600 ml ethanolu 8 hodin k varu pod zpětným chladičem. Zbytek, který se získá po oddestilování ethanolu, se rozpustí v malém množství ethanolu a přikape se etherický chlorovodík. Vyloučený krystalizát se odfiltruje, promyje se etherem a vysuší se. Získá se 81 g hydrochloridu ethylesteru 3-[2-hydroxy-3-(4-fenyl-4-hydroxypiperidino)propoxy]-4,5-dimethylpyrrol-2-karboxylové kyseliny o teplotě tání 211 až 212 °C.

Pro $C_{23}H_{33}N_2O_5Cl$

(molekulová hmotnost 454,0)

vypočteno:

61,0 % C, 7,3 % H, 17,7 % O, 6,2 % N, 7,8 % Cl;

nalezeno:

61,2 % C, 7,1 % H, 17,9 % O, 5,9 % N.

Příklad 3

Postupem podle příkladu 1 se z 4,0 g 1-(2-ethoxykarbonyl-4,5,6,7-tetrahydroindol-3-oxy)-2,3-epoxypropanu a 2,8 g 4-hydroxy-4-fenylpiperidinu v 50 ml ethanolu, získá 5,7 gram hydrochloridu ethylesteru 3-[2-hydroxy-3-(4-fenyl-4-hydroxypiperidino)propoxy]-4,5,6,7-tetrahydro-2-indolkarboxylové kyseliny o teplotě tání 170 až 173 °C.

Pro $C_{25}H_{35}N_2O_5Cl$

(molekulová hmotnost 478,7)

vypočteno:

62,7 % C, 7,4 % H, 16,7 % O, 5,8 % N;

nalezeno:

62,7 % C, 7,6 % H, 17,1 % O, 5,5 % N.

Příklad 4

50 g 1-(2-ethoxykarbonyl-4,5-dimethylpyrrol-3-oxy)-3-chlorpropanu, 35 g 4-hydroxy-4-fenylpiperidinu a 50 g uhlíčitanu sodného se zahřívá ve 300 ml N,N-dimethylformamidu 20 hodin na 100 °C. Po ochlazení se reakční směs rozdělí mezi vodu a methylenchlorid a po odpaření organické fáze ve vakuu se zbytek rozpustí v malém množství methanolu a k tomuto roztoku se přikape etherický chlorovodík. Vyloučený krystalizát se odfiltruje, promyje se etherem a vysuší se. Získá se 56 g hydrochloridu ethylesteru 3-[3-(4-fenyl-4-hydroxypiperidino)propoxy]-4,5-dimethylpyrrol-2-karboxylové kyseliny o teplotě tání 165 až 169 °C.

Pro $C_{23}H_{33}N_2O_4Cl$

(molekulová hmotnost 437,5)

vypočteno:

63,1 % C, 7,5 % H, 6,4 % N;

nalezeno:

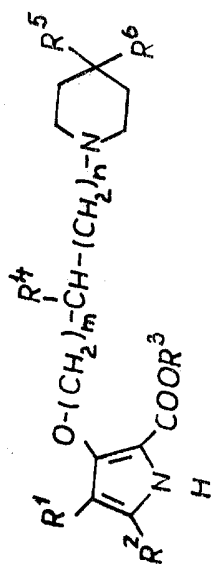
63,2 % C, 7,7 % H, 6,7 % N.

Příklad 5

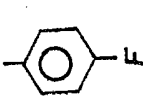
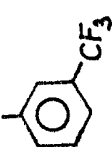
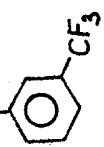
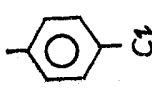
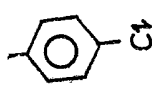
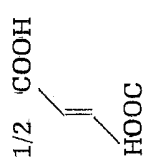
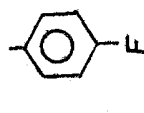
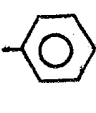
V autoklávu se 6,0 g 1-(2-ethoxykarbonyl-4,5-dimethylpyrrol-3-oxy)-3-chlorpropan-2-olu a 3,5 g 4-hydroxy-4-fenylpiperidinu ve 150 ml dioxanu zahřívá 15 hodin na teplotu 120 °C. Po oddestilování těkavých podílů ve vakuu se vysoce viskózní zbytek rozdělí mezi ether a 2 N sírovou kyselinu, vodná fáze se opatrně zalkalizuje 4 N roztokem hydroxidu sodného a potom se extrahuje etherem. Po vysušení organické fáze síranem hořečnatým se zbaví organická fáze rozpouštědla a zbytek, který se získá, se jako je popsáno v příkladu 2, rozpustí v malém množství methanolu a působením etherického chlorovodíku se převede na 3,2 g hydrochloridu ethylesteru 3-[2-hydroxy-3-(4-fenyl-4-hydroxypiperidino)propoxy]-4,5-dimethylpyrrol-2-karboxylové kyseliny o teplotě tání 210 až 212 °C.

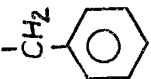
Sloučeniny uvedené v tabulce 2 se získávají postupem popsaným v příkladu 2 z příslušných glycidetherů a 4-hydroxy-4-fenylpiperidinů nebo postupem podle příkladu 4 z příslušných 1-(2-ethoxykarbonyl-4,5-dimethylpyrrol-3-oxy)chloralkanů a 4-hydroxy-4-fenylpiperidinů.

Tabulka 2



příklad číslo	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	m	n	forma soli	teplota tání [°C]
6	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	OH		1	1	—	140 až 141
7	CH ₃	CH ₃	CH ₃	OH	OH		1	1	2 HCl	220 až 221
8	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	OH		1	0	—	122 až 123
9	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	H	OH		1	2	HCl	184 až 185
10	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	H	OH		1	0	HCl	227 až 228
11	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	OH		1	2	—	136 až 137
12	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	OH	H		1	1	HCl	244 až 245

příklad číslo	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	m	n	forma soli	teplota tání (°C)
13	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	OH	OH		1	1	HCl	216 až 218
14	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	OH	OH		1	1	HCl	152 až 154
15	—(CH ₂) ₄ —		C ₂ H ₅	OH	OH		1	1	HCl	196 až 198
16	—(CH ₂) ₄ —		C ₂ H ₅	OH	OH		1	1	HCl	196 až 198
17	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	OH	OH		1	1	1/2 COOH 	214 až 216
18	—(CH ₂) ₄ —		C ₂ H ₅	OH	OH		1	1	—	171 až 173
19	CH ₃	CH ₃	CH ₃	OH	OH		1	1	HCl	216 až 217

příklad číslo	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	m	n	forma soli	teplota tání (°C)
20		CH ₃	C ₂ H ₅	OH	OH		1	1	(COOH) ₂ H ₂ O	110 až 112
21	n-C ₄ H ₉	CH ₃	C ₂ H ₅	OH	OH		1	1	(COOH) ₂	124 až 126

příklad	analýza	název
6	vypočteno: 68,4 % C, 7,8 % H, 7,3 % N; nalezeno: 68,1 % C, 7,7 % H, 7,4 % N.	methylester 3-[3-(4-fenyl-4-hydroxypiperidino)propoxy]-4,5-dimethylpyrrol-2-karboxylové kyseliny
7	vypočteno: 53,0 % C, 6,6 % H, 8,8 % N, 14,9 % Cl; nalezeno: 52,9 % C, 6,6 % H, 8,7 % N, 15,2 % Cl.	methylester 3-[2-hydroxy-3-(4- α -pyridyl-4-hydroxypiperidino)propoxy]-4,5-dimethylpyrrol-2-karboxylové kyseliny
8	vypočteno: 67,7 % C, 7,6 % H, 7,5 % N; nalezeno: 67,5 % C, 7,5 % H, 7,7 % N.	methylester 3-[2-(4-fenyl-4-hydroxypiperidino)ethoxy]-4,5-dimethylpyrrol-2-karboxylové kyseliny
9	vypočteno: 63,9 % C, 7,8 % H, 6,2 % N, 7,9 % Cl; nalezeno: 63,6 % C, 7,6 % H, 6,2 % N, 7,8 % Cl.	ethylester 3-[4-(4-fenyl-4-hydroxypiperidino)butoxy]-4,5-dimethylpyrrol-2-karboxylové kyseliny
10	vypočteno: 62,5 % C, 7,4 % H, 6,6 % N, 8,4 % Cl; nalezeno: 62,1 % C, 7,2 % H, 6,6 % N, 8,3 % Cl.	ethylester 3-[2-(4-fenyl-4-hydroxypiperidino)ethoxy]-4,5-dimethylpyrrol-2-karboxylové kyseliny
11	vypočteno: 69,0 % C, 8,1 % H, 7,0 % N; nalezeno: 68,7 % C, 7,7 % H, 7,0 % N.	methylester 3-[4-(4-fenyl-4-hydroxypiperidino)butoxy]-4,5-dimethylpyrrol-2-karboxylové kyseliny
12	vypočteno: 63,2 % C, 7,6 % H, 14,7 % O, 6,4 % N, 8,1 % Cl; nalezeno: 62,5 % C, 7,6 % H, 14,7 % O, 6,4 % N, 8,3 % Cl.	ethylester 3-[2-hydroxy-3-(4-fenylpiperidino)propoxy]-4,5-dimethylpyrrol-2-karboxylové kyseliny
13	vypočteno: 58,7 % C, 6,9 % H, 6,0 % N, 4,0 % F, 7,3 % Cl; nalezeno: 58,2 % C, 6,6 % H, 5,6 % N, 3,8 % F, 7,7 % Cl.	ethylester 3-[2-hydroxy-3-/4-(p-fluorfenyl)-4-hydroxypiperidino/propoxy]-4,5-dimethylpyrrol-2-karboxylové kyseliny
14	vypočteno: 55,3 % C, 6,1 % H, 5,4 % N, 10,9 % F, 6,8 % Cl. nalezeno: 55,9 % C, 6,1 % H, 5,5 % N, 11,1 % F, 7,2 % Cl.	ethylester 3-[2-hydroxy-3-/4-(m-trifluormethylfenyl)-4-hydroxypiperidino/propoxy]-4,5-dimethylpyrrol-2-karboxylové kyseliny
15	vypočteno: 51,7 % C, 6,3 % H, 5,1 % N, 10,4 % F, 6,4 % Cl; nalezeno: 57,0 % C, 6,1 % H, 5,0 % N, 10,3 % F, 6,4 % Cl.	ethylester 3-[2-hydroxy-3-/4-(m-trifluormethylfenyl)-4-hydroxypiperidino/propoxy]-4,5,6,7-tetrahydro-2-indolkarboxylové kyseliny
16	vypočteno: 58,5 % C, 6,7 % H, 5,5 % N, 13,8 % Cl; nalezeno: 58,1 % C, 6,5 % H, 5,2 % N, 13,8 % Cl.	ethylester 3-[2-hydroxy-3-/4-(p-chlorfenyl)-4-hydroxypiperidino/propoxy]-4,5,6,7-tetrahydro-2-indolkarboxylové kyseliny
17	vypočteno: 59,0 % C, 6,5 % H, 5,5 % N, 7,0 % Cl; nalezeno: 58,5 % C, 6,3 % H, 5,5 % N, 6,9 % Cl.	ethylester 3-[2-hydroxy-3-/4-(p-chlorfenyl)-4-hydroxypiperidino/propoxy]-4,5-dimethylpyrrol-2-karboxylové kyseliny
18	vypočteno: 60,4 % C, 6,9 % H, 5,6 % N, 7,5 % Cl; nalezeno: 59,9 % C, 6,8 % H, 5,5 % N, 7,5 % Cl.	ethylester 3-[2-hydroxy-3-/4-(p-fluorfenyl)-4-hydroxypiperidino/propoxy]-4,5,6,7-tetrahydro-2-indolkarboxylové kyseliny
19	vypočteno: 60,2 % C, 7,1 % H, 6,4 % N, 8,1 % Cl; nalezeno: 60,0 % C, 6,9 % H, 6,5 % N, 8,2 % Cl.	methylester 3-[2-hydroxy-3-(4-fenyl-4-hydroxypiperidino)propoxy]-4,5-dimethylpyrrol-2-karboxylové kyseliny
20	vypočteno: 61,9 % C, 6,7 % H, 4,7 % N; nalezeno: 61,5 % C, 6,5 % H, 4,7 % N.	ethylester 3-[2-hydroxy-3-(4-fenyl-4-hydroxypiperidino)propoxy]-4-benzyl-5-methylpyrrol-2-karboxylové kyseliny
21	vypočteno: 61,3 % C, 7,4 % H, 5,1 % N; nalezeno: 61,6 % C, 7,2 % H, 5,3 % N.	ethylester 3-[2-hydroxy-3-(4-fenyl-4-hydroxypiperidino)propoxy]-4-n-butyl-5-methylpyrrol-2-karboxylové kyseliny

III. Příklady složení farmaceutických přípravků, které se vyrábějí obvyklým způsobem:

1. Tablety

a) účinná látka vzorce I	5 mg
laktóza	200 mg
methylcelulóza	15 mg
kukuřičný škrob	50 mg
mastek	11 mg
hořečnatá sůl stearové kyseliny	4 mg
b) účinná látka vzorce I	20 mg
laktóza	178 mg
avicel	80 mg
polyvosk 6000	20 mg
hořečnatá sůl stearové kyseliny	2 mg
c) účinná látka vzorce I	50 mg
polyvinylpyrrolidon (střední molekulová hmotnost 25000)	170 mg
polyethylenglykol (střední molekulová hmotnost 4000)	14 mg
hydroxypropylmethylcelulóza	40 mg
mastek	4 mg
hořečnatá sůl stearové kyseliny	2 mg

Účinná látka se zvlhčí polyvinylpyrrolidinem v 10% vodném roztoku, protlačí se sítím o velikosti otvorů 1,0 mm a vysuší se při teplotě 50 °C. Tento granulát se smísí s polyethylenglykolem (střední molekulové hmotnosti 4000), hydroxypropylmethylcelulózou, mastkem a hořečnatou solí stearové kyseliny

ny a ze získané směsi se lisují tablety o hmotnosti po 280 mg.

2. Příklady pro dražé

účinná látka vzorce I	60 mg
laktóza	90 mg
kukuřičný škrob	60 mg
polyvinylpyrrolidon	6 mg
hořečnatá sůl stearové kyseliny	1 mg

Směs účinné látky s laktózou a kukuřičným škrobem se zvlhčí 8% vodným roztokem polyvinylpyrrolidonu a směs se protlačí sítím o velikosti otvorů 1,5 mm, vysuší se při teplotě 50 °C a granulát se znovu protluče sítím o velikosti otvorů 1,0 mm. Takto získaný granulát se smísí s hořečnatou solí stearové kyseliny a ze směsi se lisují jádra dražé. Získaná jádra dražé se obvyklým způsobem opatřují povlakem, který v podstatě sestává z cukru a mastku.

3. Příklad na složení kapslí

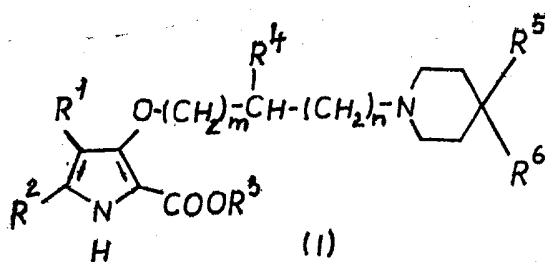
účinná látka vzorce I	5 mg
hořečnatá sůl stearové kyseliny	2,0 mg
laktóza	19,3 mg

4. Příklad injekčního roztoku

účinná látka vzorce I	10 mg
chlorid sodný	9 mg
destilovaná voda	
k doplnění na objem	1 ml

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby piperidinderivátů esterů 4,5-dialkyl-3-hydroxypyrrol-2-karboxylové kyseliny obecného vzorce I



v němž

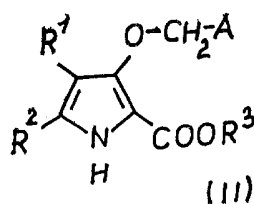
R^1 a R^2 jsou stejné nebo rozdílné a znamenají alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, aralkylovou skupinu s 7 až 9 atomy uhlíku nebo R^1 a R^2 tvoří společně s oběma atomy uhlíku, na které jsou vázány 6-členný kruh se 4 methylenovými skupinami a

R^3 znamená alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,

R^4 a R^5 znamenají atom vodíku nebo hydroxylovou skupinu a

R^6 znamená pyridylový nebo fenylový zbytek, který je popřípadě jednou až dvakrát substituován atomy halogenu nebo je jednou substituován trifluormethylovou skupinou,

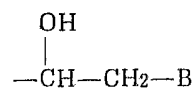
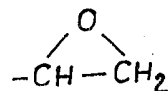
m a n znamenají celá čísla od 1 do 5 a součet m + n nepřesahuje 6 a jestliže R^4 znamená atom vodíku, může navíc m nebo n znamenat také 0, a jejich fyziologicky použitelných adičních solí s kyselinami, vyznačující se tím, že se nechá reagovat alkoxykarbonylpyrrol obecného vzorce II



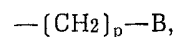
v němž

R^1 , R^2 a R^3 mají významy uvedené shora pod vzorcem Ia

A znamená skupinu vzorce



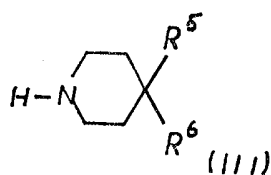
nebo



přičemž

B znamená nukleofugní odštěpitelnou skupinu a

p znamená celé číslo od 2 do 6, s derivátem piperidinu obecného vzorce III



v němž

R^5 a R^6 mají významy uvedené pod vzorcem I, účelně v rozpouštědle při teplotách od 10 do 120 °C a popřípadě v přítomnosti činidla vázajícího kyselinu a získaná sloučenina se popřípadě převede na adiční sůl s fyziologicky použitelnou kyselinou.

2. Způsob podle bodu 1 k výrobě sloučenin obecného vzorce I, v němž

R^1 znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,

R^2 znamená methylovou skupinu,

R^3 znamená methylovou nebo ethylovou skupinu,

R^4 znamená atom vodíku nebo hydroxylovou skupinu,

R^5 znamená hydroxylovou skupinu a

R^6 znamená α -pyridylovou nebo fenylovou skupinu, která je popřípadě substituována atomem fluoru, chloru nebo bromu,

m a n znamenají číslo 1 nebo 2, jestliže R^4 znamená atom vodíku, znamená navíc m číslo 1 a n číslo 0, a jejich fyziologicky použitelných adičních solí s kyselinami, vyznačující se tím, že se nechá reagovat alkoxykarbonylpyrrol obecného vzorce II, v němž R^1 , R^2 a R^3 mají shora uvedený význam, a A má význam uvedený v bodě 1, s derivátem piperidinu obecného vzorce III, v němž R^5 a R^6 mají shora uvedený význam, a získaná sloučenina se popřípadě převede na adiční sůl s fyziologicky použitelnou kyselinou.