

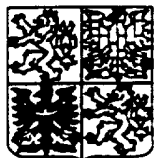
PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

281 209

ČESKÁ
REPUBLIKA

(19)



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

- (21) Číslo přihlášky: **977-87**
(22) Přihlášeno: 13. 02. 87
(30) Právo přednosti:
14. 02. 86 FR 86/8602045
(40) Zveřejněno: 17. 07. 96
(47) Uděleno: 21. 05. 96
(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: 17. 07. 96

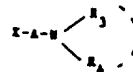
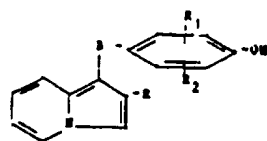
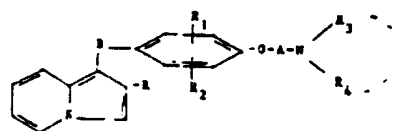
(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.⁶:
C 07 D 471/04
A 61 K 31/44
// (C 07 D 471/04,
C 07 D 207:38, C 07 D 213:28)

- (73) Majitel patentu:
SANOFI, Paris, FR;
- (72) Původce vynálezu:
Gubin Jean, Brussels, BE;
Chatelain Pierre, Brussels, BE;
Descamps Marcel, Wavre, BE;
Nisato Dino, Saint Georgers D' Orques, FR;

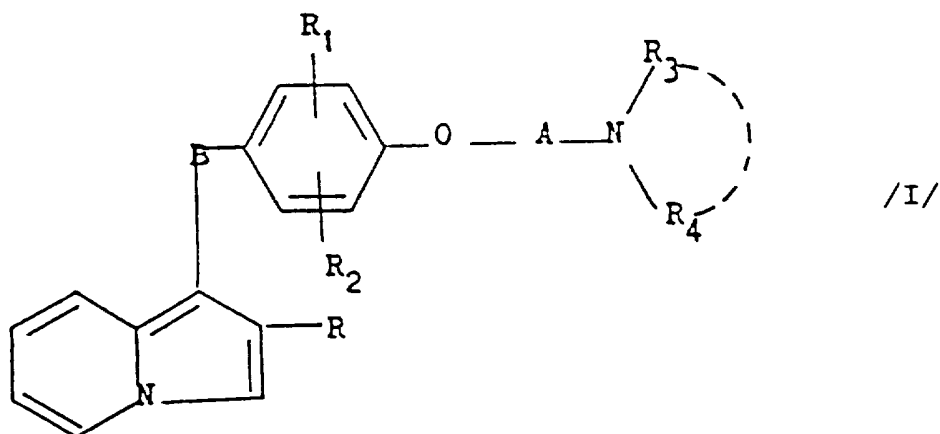
(54) Název vynálezu:
**Deriváty indolizinu, způsob jejich
přípravy a farmaceutická nebo
veterinární kompozice je obsahující**

(57) Anotace:
Deriváty indolizinu obecného vzorce I, kde jednotlivé substituenty mají specifický význam, způsob jejich přípravy, spočívající v reakci 1-/4-hydroxybenzensulfonyl/indolizinu obecného vzorce II se sloučeninou obecného vzorce III v přítomnosti bazického činidla a za teploty varu. Farmaceutická nebo veterinární kompozice obsahující jako účinnou složku deriváty indolizinu obecného vzorce I.



Deriváty indolizinu, způsob jejich přípravy a farmaceutická nebo veterinární kompozice je obsahující.

Deriváty indolizinu podle vynálezu lze znázornit obecným vzorcem I



kde

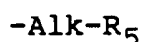
B představuje skupinu -S- nebo -SO₂-,

R představuje vodík, přímý nebo zvětvený alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, cykloalkylový zbytek s nejvýše 6 atomy uhlíku nebo fenylový zbytek,

R₁ a R₂, které jsou stejné nebo rozdílné, představují atom vodíku nebo methyl,

A představuje přímý nebo rozvětvený alkylenový zbytek se 2 až 5 atomy uhlíku nebo hydroxy-2-propylenový zbytek,

R₃ představuje přímý nebo rozvětvený alkyl s 1 až 8 atomy uhlíku nebo zbytek obecného vzorce



kde Alk představuje jednoduchou vazbu nebo zbytek alkylenový s 1 až 2 atomy uhlíku a R₅ představuje pyridylový fenylový nebo fenylový zbytek substituovaný jednou nebo dvěma alkoxy skupinami s 1 až 4 atomy uhlíku,

R₄ představuje vodík nebo alkylenový zbytek, mající 1 až 8 atomů uhlíku nebo

R₃ a R₄ tvoří spolu s atomem dusíku, ke kterému jsou připojeny piperidinylový, imidazolylový nebo piperazinylový zbytek nebo piperazinylový nebo piperidinylový zbytek substituovaný v poloze para fenylovým zbytkem, a jejich farmaceuticky přijatelné deriváty.

Vzhledem ke shora uvedeným významům může znamenat:

R zejména methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, terc. butyl, 1-methylpropyl,

A zejména 1,2-ethylen, 1,3-propylen, 2-methyl-1,3-propylen, 1,4-tetramethylen nebo 1,5-pentamethylen,

R₃ zejména methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, terc. butyl, 1-methyl-propyl, n-pentyl, n-hexyl, n-heptyl, n-oktyl, fenyl, benzyl nebo fenethyl,

R₄ zejména methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, terc. butyl, n-pentyl, neopentyl, n-hexyl, n-heptyl nebo n-oktyl.

Předkládaný vynález se současně týká způsobu přípravy všech isomerů sloučenin obecného vzorce I; tyto isomery mohou být v pravotočivé nebo levotočivé formě nebo ve formě směsi, například ve formě racemické směsi.

Bylo zjištěno, že deriváty indolizinu vyráběné způsobem podle tohoto vynálezu mají výjimečné farmakologické vlastnosti, zejména inhibují transport kalcia, dále působí jako bradykardická, hypotenzivní a antiadrenergní činidla.

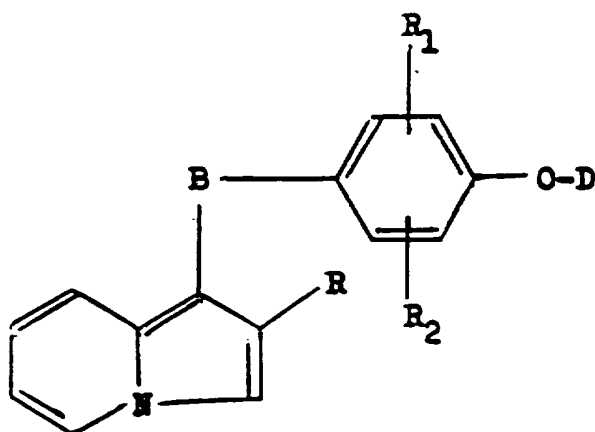
Z tohoto hlediska jsou výhodné ty sloučeniny podle vynálezu shora uvedeného obecného vzorce I, u nichž B znamená skupinu -SO₂-.

Tyto vlastnosti předurčují sloučeniny k použití při léčení určitých patologických syndromů kardiovaskulárního systému, zejména pro léčení anginy pectoris, hypertense, arytmie a nedostatečnosti krevního oběhu v mozku.

Sloučeniny vyráběné způsobem podle tohoto vynálezu lze také používat k potencionování protirakovinných léčiv při léčení nádorů.

V závislosti na způsobu podávání se denní dávka účinné látky, v humánním lékařství pohybuje mezi 2 až 500 mg účinné látky pro jedince o hmotnosti 60 kg.

Podstata výroby uvedených sloučenin způsobem podle tohoto vynálezu spočívá v tom, že se derivát 1-(4-alkoxy-benzensulfonyl)-indolizinu obecného vzorce II

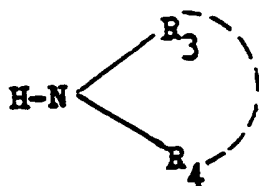


/II/

ve kterém B, R, R₁ a R₂ mají shora uvedené významy a D znamená zbytek -CH₂-CH-CH₂ nebo -A-X, v němž A znamená



alkylenový zbytek a X znamená atom halogenu, s výhodou bromu, nebo alkylsulfonyloxyskupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, jako je například methansulfonyloxy- nebo arylsulfonyloxyskupina mající 6 až 10 atomů uhlíku, jako benzensulfonyloxy- nebo p-toluensulfonyloxyskupina, kondenzuje s aminem obecného vzorce III



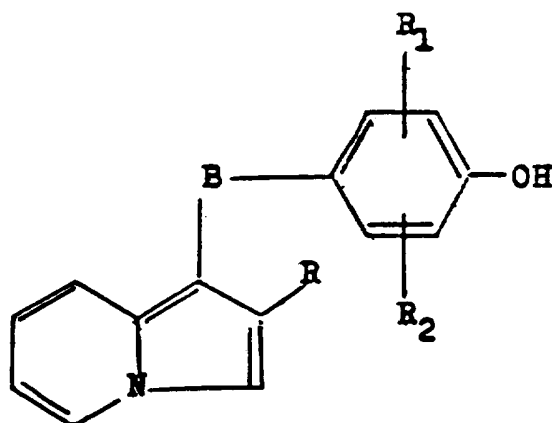
/III/

ve kterém R_3 a R_4 mají shora uvedené významy, v polárním rozpouštědle, jako je alkohol, například butanol, nebo keton, jako je methylethylketon, nebo v nepolárním rozpouštědle, jako je aromatický uhlovodík, například benzen, toluen nebo xylen, přičemž v případě, kdy D znamená skupinu $-A-X$, provádí se kondenzace přítomnosti akceptoru kyseliny, aby se získal požadovaný derivát indolizinu shora uvedeného obecného vzorce ve formě volné báze.

Obvykle se uvedená kondenzace provádí při takové teplotě, která zahrnuje teplotu místnosti až teplotu varu (refluxu) reakčního prostředí. Akceptorem kyseliny může být například uhličitán nebo hydroxid alkalického kovu nebo nadbytek aminu shora uvedeného obecného vzorce III.

Sloučeniny obecného vzorce II lze připravovat takto:

a) Znamená-li D skupinu $-A-X$, v níž X značí atom halogenu, připravují se sloučeniny obecného vzorce II kondenzací derivátu indolizinu obecného vzorce IV



/IV/

ve kterém B, R, R_1 a R_2 mají shora uvedené významy, s dihalogenalkanem obecného vzorce V

hal-A-hal

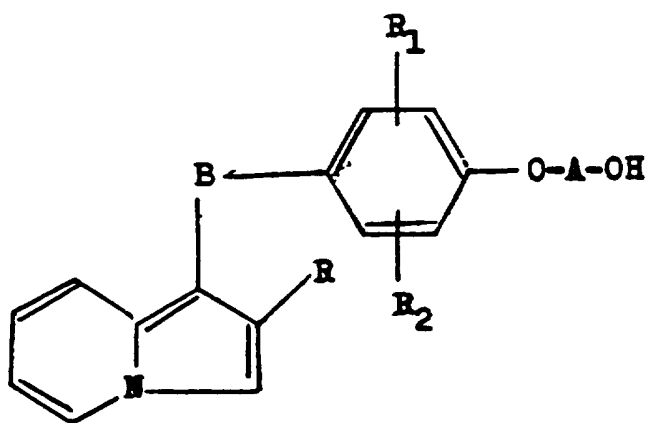
/V/

v němž A znamená alkylenový zbytek, jak je definován u vzorce I, a hal značí atom halogenu, s výhodou bromu, přičemž se reakce provádí za varu v rozpouštědle, jako je methylethylketon nebo N,N-dimethylformamid, a v přítomnosti bázičkého činidla, jako je uhličitan alkalického kovu, například uhličitan draselný, hydrid alkalického kovu, jako je hydrid sodný, hydroxid alkalického kovu, jako je hydroxid sodný nebo draselný, nebo alkoholát alkalického kovu, například methylát nebo ethylát sodný.

b) znamená-li D skupinu -A-X, v níž X značí alkylsulfonyloxyskupinu nebo arylsulfonyloxyskupinu, připravují se sloučeniny shora uvedeného obecného vzorce kondenzací halogenidu obecného vzorce

hal-W

v němž W znamená alkylsulfonyl s 1 až 4 atomy uhlíku, například methansulfonyl, nebo arylsulfonyl se 6 až 10 atomy uhlíku, například benzensulfonyl nebo p-toluensulfonyl, v rozpouštědle, které je akceptorem kyseliny, například v pyridinu, s derivátem indolizinu obecného vzorce VI



/VI/

ve kterém B, R, R₁ a R₂ mají shora uvedené významy a A znamená alkylenový zbytek, jak je definovaný shora v obecném vzorci I.

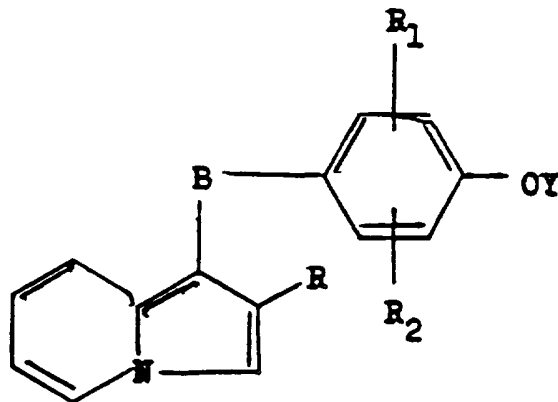
Sloučeniny obecného vzorce VI lze připravovat kondenzací derivátu indolizinu shora uvedeného obecného vzorce IV s halogenovaným alkoholem obecného vzorce VII

hal-A-OH

/VII/

ve kterém A znamená alkylen, jak je definovaný shora v obecném vzorci I, a hal má shora uvedený význam. Kondenzace se provádí ve vhodném rozpouštědle, jako je N,N-dimethylformamid, a v přítomnosti zásaditého činidla, jako je uhličitán alkalického kovu, například uhličitán draselný, hydroxid alkalického kovu, jako je hydroxid sodný nebo draselný, hydrid alkalického kovu, jako je hydrid sodný, nebo alkoholát alkalického kovu, například methylát nebo ethylát sodný.

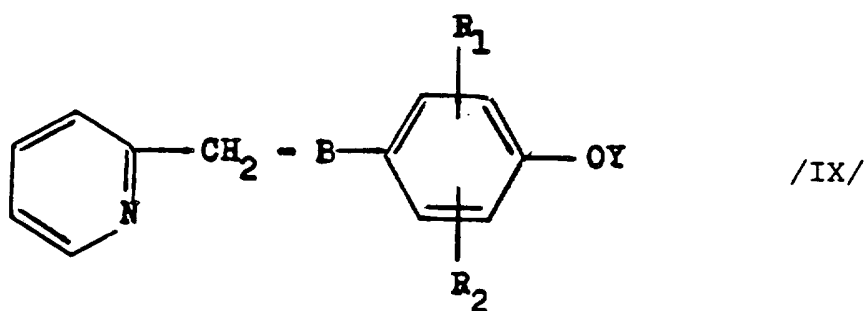
Sloučeniny obecného vzorce IV se získávají hydrolyzou sloučeniny obecného vzorce VIII



/VIII/

ve kterém B, R, R₁ a R₂ mají shora uvedené významy a Y znamená alkylsulfonyl s 1 až 4 atomy uhlíku, například methansulfonyl, arylsulfonyl se 6 až 10 atomy uhlíku, například benzensulfonyl nebo p-toluensulfonyl, nebo alkanoyl s 1 až 4 atomy uhlíku, například acetyl, za varu v bázičném prostředí.

Sloučeniny obecného vzorce VIII lze připravovat cyklizací pikolylsulfonu nebo sulfidu obecného vzorce IX

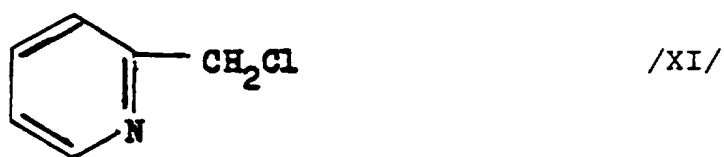


ve kterém B, R_1 , R_2 a Y mají shora uvedené významy, s α -halogenketonem obecného vzorce X



v němž R a hal mají shora uvedené významy, přičemž se cyklizace provádí za varu v rozpouštědle, jako je methylethylketon, a v přítomnosti bázičkého činidla, jako je uhličitan alkalického kovu, například uhličitan draselný, nebo hydrogenuhličitan alkalického kovu, například hydrogenuhličitan sodný.

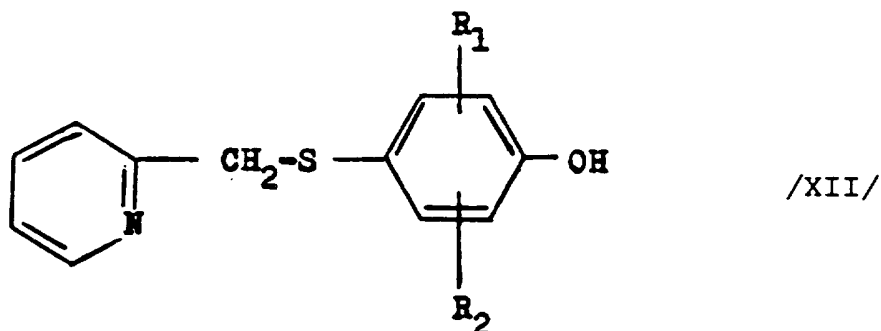
Pikolylsulfony obecného vzorce IX se připravují reakcí 2-(chlormethyl)pyridinu vzorce XI



s 4-(alkylsulfonyloxy)-nebo 4-(arylsulfinyloxy)benzensulfinátem alkalického kovu, například 4-(p-toluensulfonyloxy)-benzensulfinátem sodným, postupem popsáným v J. Chem. Soc. 1965, str. 3090. Sloučenina vzorce XI je známou sloučeninou a lze ji připravit známými metodami.

Alternativně lze sloučeniny obecného vzorce IV, v němž B znamená skupinu -S-, připravit přímo z pikolylsulfidu obecného

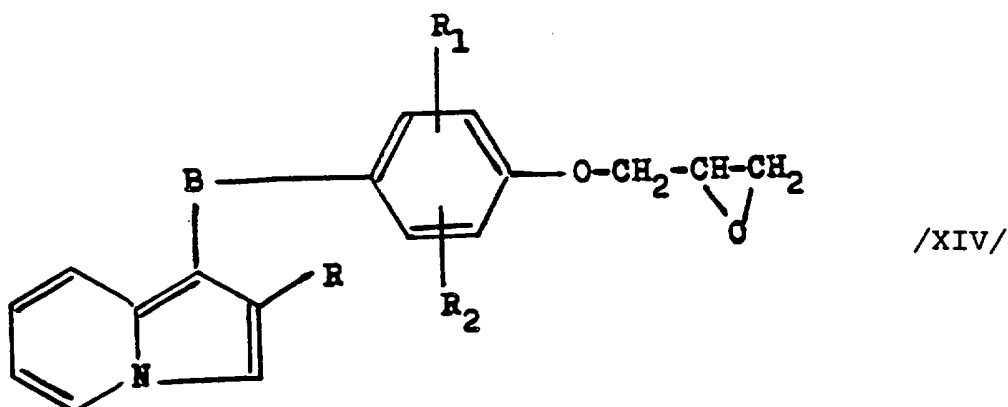
vzorci XII



ve kterém R_1 a R_2 mají shora uvedené významy, reakcí s α -halogenketonem obecného vzorce X a cyklizací takto vzniklé pyridiniové soli za varu v rozpouštědle, jako je voda, a v přítomnosti bázičkého činidla, jako je uhličitan alkalického kovu, například uhličitan draselný, nebo hydrogenuhličitan alkalického kovu, například hydrogenuhličitan sodný.

Sloučeniny obecného vzorce XII jsou známé sloučeniny, které byly popsány v J. Med. Chem. 26, (1983), 218, nebo jsou to sloučeniny, které lze připravovat známými postupy. Sloučeniny obecného vzorce IX, v němž B znamená skupinu -S- lze připravovat ze sloučenin obecného vzorce XII reakcí s alkylsulfonyl- nebo arylsulfonylhalogenidem.

c) Znamená-li D v obecném vzorci II 2-hydroxypropylenový řetězec, připravují se sloučeniny obecného vzorce II reakcí za varu derivátu indolizinu obecného vzorce IV s epihalogenhydrinem, jako je epichlorhydrin nebo epibromhydrin, v pravotočivé nebo levotočivé formě nebo ve formě směsi těchto isomerů, například v racemické formě, a v přítomnosti bázičkého činidla, jako je uhličitan alkalického kovu, například hydroxid sodný nebo draselný, hydrid alkalického kovu, jako je hydrid sodný, nebo alkoholát alkalického kovu, například methylát nebo ethylát sodný, a v polárním rozpouštědle, jako je methylethylketon, za vzniku oxiranylmethoxyderivátu obecného vzorce XIV



ve kterém B, R, R₁ a R₂ mají shora uvedené významy.

V některých případech se mohou paralelně se sloučeninami obecného vzorce XIV tvořit doprovodné produkty a to deriváty 1-[4-(3-halogen-2-hydroxypropoxy)benzensulfonyl]indolizinu. Při reakci s aminem obecného vzorce III tyto sloučeniny přesto dávají vzniknou t požadovaným sloučeninám obecného vzorce I, v němž A znamená 2-hydroxypropylen.

Takto získané sloučeniny obecného vzorce I ve formě volných bází lze potom převést na farmaceuticky vhodné sole reakcí s vhodnou organickou nebo anorganickou kyselinou, například s kyselinou oxalovou, maleinovou, fumarovou, methansulfonovou, benzoovou, askorbovou, pamoovou, jantarovou, hexamovou, bis-methylensalicylivou, ethandisulfonovou, octovou, propionovou, salicylovou, citronovou, glukonovou, mléčnou, jablečnou skořicovou, mandlovou, citrakovou, asparginovou, palmitovou, stearovou, itakonovou, glykolovou, p-aminobenzoovou, glutamovou, benzensulfonovou nebo theofyllinocetovou nebo s lysinem nebo histidinem.

Deriváty indolizinu substituované v poloze 1 alkyloxybenzoylovým řetězcem, který je substituován aminoskupinou a o kterých bylo uvedeno, že mají farmakologické účinky v kardio-

vaskulární oblasti, jsou již známé.

V této souvislosti je možno uvést francouzský patent č. 2 341 578 a Eur. J. Med. Chem. 1977 12, č. 4, str. 345 až 350; kde je popsán 2-ethyl, 2-n-propyl- nebo 2-n-butyl-1-[4-(3-di-n-propyl- nebo 3-di-n-butylaminopropoxy)benzoyl] indolizin, popřípadě dimethylovaný na benzoxylovém zbytku.

Tyto známé sloučeniny vykazují antiadrenergní účinky, které jsou malé nebo vůbec žádné, v každém případě příliš malé, aby měly jakýkoli význam pro terapii.

S překvapením bylo nalezeno v souvislosti s předloženým vynálezem, že náhradou karbonylové skupiny v alkoxy benzoxylovém řetězci známých sloučenin za sulfonylovou skupinu se připraví sloučeniny, které vykazují daleko větší α - a β -antiadrenergní účinky než dosud známé sloučeniny.

Navíc bylo nalezeno, že aktivita inhibice vápníku u sloučenin podle vynálezu je alespoň stejná, pokud ne větší, než byla nalezena při testech u známých sloučenin. Na rozdíl od známých sloučenin bylo možné u sloučenin podle předloženého vynálezu prokázat farmakologické spektru, které vykazuje antikalciové, α - a β -antiadrenergní komponenty s vyváženou intenzitou, která je terapeuticky cenná, například pro léčení anginy pectoris.

Jak bylo detailně uvedeno R. Chrlíerem v "Bruxelles Medical" č. 9 ze září 1969, str. 543 až 560, byl přijat názor, že léčiva proti angině pectoris by zejména měla být schopná antagonisticky ovlivňovat antiadrenergní typ kardiovaskulárních reakcí. Z toho důvodu jsou navrhovaná činidla schopná blokovat α -receptory.

Při klinické aplikaci se však ukázalo, že tyto sloučeniny jsou při léčení anginy pectoris neúspěšné, velmi pravděpodobně, protože antagonisty α -receptoru indukují pouze velmi částečně neutralizaci adrenergního systému a aktivita β -receptorů je neovlivněna.

Ve skutečnosti nejvíce nežádoucí hemodynamické projevy,

které vznikají u pacientů s anginou pectoris během bolestivého ataku, jsou především srdeční a proto tedy zahrnují β -receptory.

Souběžně bylo navrženo léčení preparáty, které jsou antagonisty β -adrenergických receptorů. Tyto sloučeniny, které mají klinickou hodnotu, snižují ataky angíny pectoris redukováním práce srdce tím, že zpomalují srdeční rytmus. Avšak nedochází k poklesu periferní arteriální resistance, která naopak stoupá uvolňováním α -tonicity.

Léčení těmito preparáty přesto modifikuje hemodynamické parametry ve směru, který podstatně ubírá z ceny těchto drog pro pacienty s anginou pectoris zejména a pacienty s nemocným srdcem obecně.

Jestliže se bere v úvahu antiadrenergní aspekt β -blokátorů, je jasné, že mohou neutralizovat pouze tachykardii a zvýšení síly a rychlosti kontrakcí srdce a na arteriální hypertensi zahrnující stimulaci α -receptorů nemají β -antagonisty žádný vliv.

Ve skutečnosti, zatímco kardiovaskulární nesrovnalosti způsobené stimulací β -receptorů jsou více škodlivé pro pacienty s anginou pectoris je pravda, že arteriální hypertenze hraje také nemalou roli.

Navíc blokování β -receptorů zahrnuje riziko, že se pacienti trpící srdeční nedostatečností zbaví kompenzačního mechanismu, který normálně přichází v úvahu při úpravě oběhové nedostatečnosti.

Tento reflexní mechanismus, jehož hlavní složka využívá dráhu β -adrenergního systému, vede zejména k vzrůstu síly a rychlosti kontrakce srdce. V důsledku toho, je-li tento systém blokován, pacient trpící srdeční nedostatečností prožívá zhoršení svého stavu. Je proto logické předpokládat, že použití β -blokátoru, jehož působení je dokonalé a úplné, vždy má za následek srdeční riziko.

Proto se zdá být žádoucí nedosahovat úplných vlastností α -

nebo β -blokátorů, které s sebou přinášejí klinické vedlejší účinky. Zdá se být logičtější ztišit než eliminovat kardiovaskulární poruchy, které charakterizují hyperstimulaci adrenergního systému jako celku.

Sloučeniny podle vynálezu vyhovují těmto předpokladům, protože vykazují neúplné antiadrenergní vlastnosti α - a β -typu. Nelze je tedy považovat za β -blokátory, ale za adrenodecelerátory, které jsou částečnými antagonisty α - a β -adrenergních reakcí a které jsou asi zbavené nevýhod uvedených shora pro β -blokátory.

Navíc kalcium-inhibiční složka prokázaná u sloučenin podle vynálezu působí jako výjimečný doplněk k farmakologickému spektru jejich kardiovaskulárního působení.

Je známo, že transport iontů vápníku je jedna z hlavních složek akčního potenciálu srdečních buněk a následkem toho tento transport hraje základní roli v elektrickém vedení, jakož i v nesrovnatelnostech, které tím mohou nastat (arytmie). Navíc je známo, že ionty vápníku se zúčastňují na kontrakcích vyvolaných excitací, které kontrolují stupeň svalových stahů hladkých svalů a ze stejných hledisek hrají kritickou roli v případech anginy pectoris.

Sloučeniny, které jsou antagonisty vápníku, působí v úrovni buněčné membrány tím, že selektivně brání vápníku v účasti na procesu kontrakce arteriálních buněk.

Ve skutečnosti zdá se být v současnosti jasné, že klinické výsledky, dosažené kombinací inhibitorů vápníku a β -adrenergních blokátorů jsou lepší, jestliže se každý z inhibitorů použije odděleně (J.A.M.A.1982, 247, str. 1911 až 1917).

Navíc se zdá, že žádný z β -blokátorů, který by ještě vykazoval signifikantní inhibiční účinek na transport vápníku, v současnosti neexistuje.

Z tohoto hlediska sloučeniny podle vynálezu, vykazující jak antikalciovou složku, tak α - a β -antiadrenergní složku, mají

základní význam, protože jsou schopné daleko extenzivnějších terapeutických aplikací než oddělený β -blokátor nebo oddělený inhibitor kalcia. Jako příklady je možno uvést následující sloučeniny:

2-ethyl-1-[4-(3-(N-methyl-N-(3,4-dimethoxy- β -fenethyl)amino)propyloxy)benzensulfonyl]indolizin (příklad 28)

2-isopropyl-1-/4-[3-(di-n-butylamino)propyloxy]benzensulfonyl/-indolizin /příklad 1)

2-ethyl-1-/4-[3-(di-n-butylamino)propyloxy]benzensulfonyl/-indolizin (příklad 8) a

2-isopropyl-1-[4-/3-[N-methyl-N-(3,4-dimethoxy- β -fenethyl)-amino]propyloxy/benzensulfonyl]indolu (příklad 30),

které vykazují α a β -antiadrenergní složku zesílenou kyslík-ekonomizujícím efektem schopným dosáhnout terapeutický účinek u lidí při syndromu anginy pectoris, který lze léčit tradičními β -blokátory. Hlavní výhoda těchto sloučenin spočívá však ve faktu, že jejich antikalciový účinek se může použít pro léčení anginy v klidu, syndromu indukovaného vznikem spasmu v koronárních arteriích, který se v současnosti léčí sloučeninami jako je diltiazem, verapamil nebo nifedipin.

Navíc bylo nalezeno, že sloučeniny podle vynálezu jsou schopné indukovat podstatné zvýšení koronárního průtoku.

Výsledky farmakologických testů provedených pro stanovení kardiovaskulárních vlastností sloučenin podle vynálezu jsou uvedeny níže.

I. Vlastnosti inhibice kalcia

Vlastnosti inhibice transportu kalcia na úrovni membrány, které vykazují sloučeniny podle vynálezu, byly prokázány měřením jejich antagonistických vlastností na kontrakce draslíku indukovaných depolarizací na izolovaných aortách kryš. Je dobře známo,

že depolarizace membrány hladkých svalů draslíkem způsobuje, že membrána je permeabilní k extracelulárnímu kalciu a indukuje kontrakce svalu.

Proto měření inhibice kontrakcí u svalů depolarizovaných draslíkem nebo měření relaxace tonických kontrakcí na depolarizaci draslíkem se může použít pro hodnocení účinku sloučenin jakožto inhibitoru permeability membrán pro ionty Ca^{++} .

Pro měření byla použita následující metoda:

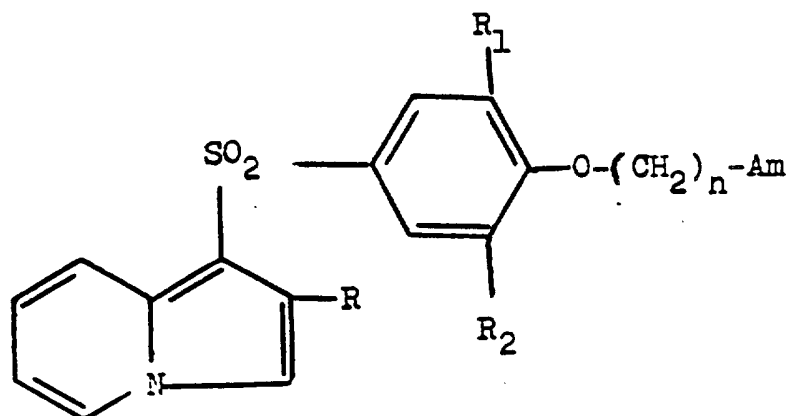
Samcům krys Wistar, hmotnosti asi 300 g se vyjme aorta a rozřeže se na proužky asi 40 mm dlouhé a 3 mm široké.


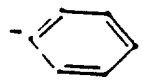

Tyto fragmenty se umístí do 25 ml izolovaného orgánu naplněného modifikovaným Krebsovým hydrogenuhlíčaninovým roztokem (112 mM NaCl, 5 mM KCl, 25 mM NaHCO_3 , 1 mM KH_2PO_4 , 1,2 mM MgSO_4 , 2,5 mM CaCl_2 , 11,5 mM glukosy, doplněným destilovanou vodou do 1 000 ml), do kterého byl zaváděn proud 5 až 7m% oxidu uhličitého v kyslíku, udržovaného při 37 °C. Preparát byl připojen na silový mikrosensor a po zesílení byly kontrakce snímány zapisovačem.

Na preparát bylo aplikováno napětí 2 g. Toto napětí bylo udržováno v modifikovaném Krebs-hydrogenuhlíčanovém roztoku 60 minut a kontrakce byly potom indukovány náhradou za draslíkový Krebsův roztok (17 mM NaCl, 100 mM KCl, 25 mM NaHCO_3 , 1 mM KH_2PO_4 , 1,2 mM MgSO_4 , 2,5 mM CaCl_2 , 11,5 mM glukosy, doplněný do 1 000 ml destilovanou vodou). Jakmile kontrakce preparátu počaly být reprodukovatelné, bylo do lázně přidáno určité množství sloučeniny podle vynálezu. Po šedesáti minutách byly nové stahy indukovány depolarizací draslíkem.

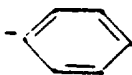
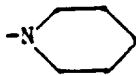
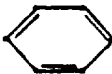


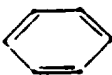
Výsledky získané na aortě byly vyjádřeny jako procenta maximálního kontrakčního efektu před inkubací testovanou sloučeninou.

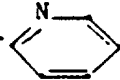

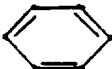
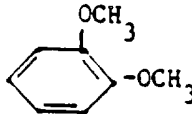

Jako příklady jsou uvedeny následující výsledky. Sloučeniny obecného vzorce I byly použity ve formě báze, hydrochloridu nebo oxalátu.

a/ v dávce $10^{-6}M$

sloučenina	R	R ₁	R ₂	n	Am	% max. kontrak- čního efektu
12	n-C ₄ H ₉	H	H	3	-N(n-C ₃ H ₇) ₂	36,3
13	n-C ₄ H ₉	H	H	3	-N(n-C ₄ H ₉) ₂	39,8
29	n-C ₄ H ₉	H	H	3	-NH-C(CH ₃) ₃	30,7
18		H	H	3	-N(n-C ₄ H ₉) ₂	55,6
19		CH ₃	H	3	-N(n-C ₄ H ₉) ₂	77,2
24		H	H	3	-NH-C(CH ₃) ₃	62,1

CZ 281209 B6

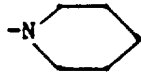
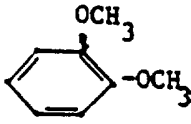
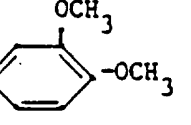
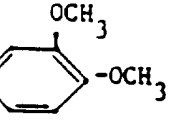
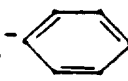
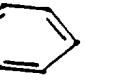
25		H	CH ₃	3	-NH-C(CH ₃) ₃	67,7
21	-C ₂ H ₅	H	H	3	-NH(n-C ₄ H ₉)	8,3
20	-C ₂ H ₅	H	H	3	-N(CH ₃)(n-C ₄ H ₉)	6,8
10	-C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	3	-N(n-C ₄ H ₉) ₂	2,9
4	-CH ₃	H	H	3	-N(C ₂ H ₅) ₂	77,2
5	-CH ₃	H	H	3	-N(n-C ₃ H ₇) ₂	48,9
6	-CH ₃	H	H	3	-N(n-C ₄ H ₉) ₂	13,9
7	-C ₂ H ₅	H	H	3	-N(n-C ₃ H ₇) ₂	8,3
9	-C ₂ H ₅	CH ₃	H	3	-N(n-C ₄ H ₉) ₂	17,4
3	-C ₂ H ₅	H	H	3	-NH-C(CH ₃) ₃	30,7
2	-C ₂ H ₅	H	H	3		22,6
11	-n-C ₃ H ₇	H	H	3	-N(n-C ₄ H ₉) ₂	8,8
14	-CH(CH ₃) ₂	H	H	3	-N(CH ₃) ₂	32,6
15	-CH(CH ₃) ₂	H	H	3	-N(C ₂ H ₅) ₂	18,4
17	-CH(CH ₃) ₂	H	H	3	-N(n-C ₃ H ₇) ₂	7,4
1	-CH(CH ₃) ₂	H	H	3	-N(n-C ₄ H ₉) ₂	2,0
31	-CH(CH ₃) ₂	H	H	3	-NH-CH ₂ -CH ₂ - 	16,8
32	-CH(CH ₃) ₂	H	H	3	-NH-CH ₂ - 	3,6
33	-CH(CH ₃) ₂	H	H	3	 - 	24,6

34	$-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	H	H	3	$-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 	3,3
35	$-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	H	H	3	 - 	8,3
36	$-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	H	H	3	$-\text{N}(\text{n}-\text{C}_8\text{H}_{17})_2$	83,3
E 44	$-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	H	H	3	$-\text{NH}-$ 	29,8
E 51		H	H	3	$-\text{N}(\text{n}-\text{C}_4\text{H}_9)_2$	58,9

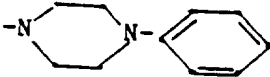
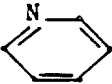
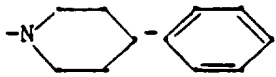
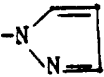
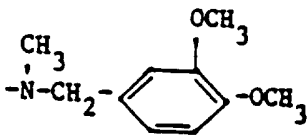
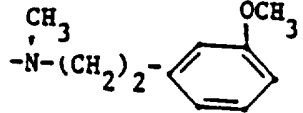
b) v dávce 10^{-7} M


21	$-\text{C}_2\text{H}_5$	H	H	3	$-\text{NH}(\text{n}-\text{C}_4\text{H}_9)$	74,7
20	$-\text{C}_2\text{H}_5$	H	H	3	$-\text{N}(\text{CH}_3)(\text{n}-\text{C}_4\text{H}_9)$	60,0
10	$-\text{C}_2\text{H}_5$	$\text{C}\equiv_3$	CH_3	3	$-\text{N}(\text{n}-\text{C}_4\text{H}_9)_2$	49,0
22	$-\text{C}_2\text{H}_5$	H	H	2	$-\text{N}(\text{n}-\text{C}_4\text{H}_9)_2$	37,0
23	$-\text{C}_2\text{H}_5$	H	H	4	$-\text{N}(\text{n}-\text{C}_4\text{H}_9)_2$	24,1
26	$-\text{C}_2\text{H}_5$	H	H	3	$-\text{N}(\text{n}-\text{C}_5\text{H}_{11})_2$	42,9
6	$-\text{CH}_3$	H	H	3	$-\text{N}(\text{n}-\text{C}_4\text{H}_9)_2$	69,1
7	$-\text{C}_2\text{H}_5$	H	H	3	$-\text{N}(\text{n}-\text{C}_3\text{H}_7)_2$	60,0
8	$-\text{C}_2\text{H}_5$	H	H	3	$-\text{N}(\text{n}-\text{C}_4\text{H}_9)_2$	30,9
9	$-\text{C}_2\text{H}_5$	$\text{C}\equiv_3$	H	3	$-\text{N}(\text{n}-\text{C}_4\text{H}_9)_2$	57,2

CZ 281209 B6

2	$-C_2H_5$	H	H	3		79,8
11	$-n-C_3H_7$	H	H	3	$-N(n-C_4H_9)_2$	37,7
15	$-CH(CH_3)_2$	H	H	3	$-N(C_2H_5)_2$	71,2
17	$-CH(CH_3)_2$	H	H	3	$-N(n-C_3H_7)_2$	50,4
1	$-CH(CH_3)_2$	H	H	3	$-N(n-C_4H_9)_2$	18,9
16	$-C(CH_3)_3$	H	H	3	$-N(n-C_4H_9)_2$	35,8
27	$-C_2H_5$	H	H	3	$-NH-(CH_2)_2-$ 	7,7
28	$-C_2H_5$	H	H	3	$-N(CH_3)-(CH_2)_2-$ 	14,2
30	$-CH(CH_3)_2$	H	H	3	$-N(CH_3)-(CH_2)_2-$ 	9,4
31	$-CH(CH_3)_2$	H	H	3	$-NH-CH_2-CH_2-$ 	31,8
32	$-CH(CH_3)_2$	H	H	3	$-NH-CH_2-$ 	19,4

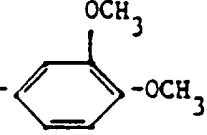
CZ 281209 B6

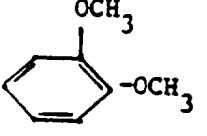
33	$-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	H	H	3		57,6
34	$-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	H	H	3	$-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 	28,1
35	$-\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	H	H	3		25,0
36	$-\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	H	H	3	$-\text{N}(\text{n}-\text{C}_8\text{H}_{17})_2$	93,7
38	$-\text{C}_2\text{H}_5$	H	H	3		85,9
37	$-\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	H	H	3	$-\text{N}(\text{n}-\text{C}_5\text{H}_{11})_2$	48,7
39	$-\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	H	H	4	$-\text{N}(\text{n}-\text{C}_4\text{H}_9)_2$	17,9
40	$-\text{C}_2\text{H}_5$	H	H	5	$-\text{N}(\text{n}-\text{C}_4\text{H}_9)_2$	49,7
41	$-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	H	H	3		5,3
46	$-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	H	H	3		4,3

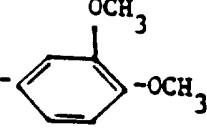
47	$-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	H	H	3	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{N}-(\text{CH}_2)_2- \end{array} \text{C}_6\text{H}_4-\text{OCH}_3$	17,9
44	$-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	H	H	3	$-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_2(\text{OCH}_3)_2$	78,9
43	$-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	H	H	3	$-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_2(\text{OCH}_3)_2$	9,7
42	$-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	H	H	4	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{N}-(\text{CH}_2)_2- \end{array} \text{C}_6\text{H}_2(\text{OCH}_3)_2$	21,1
45	$-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	H	H	3	$\begin{array}{c} \text{n-C}_4\text{H}_9 \\ \\ -\text{N}-(\text{CH}_2)_2- \end{array} \text{C}_6\text{H}_2(\text{OCH}_3)_2$	18,7
51		H	H	3	$-\text{N}(\text{n-C}_4\text{H}_9)_2$	80,4

c) v dávce 10^{-8} M

10	$-C_2H_5$	CH_3	CH_3	3	$-N(n-C_4H_9)_2$	82,6
22	$-C_2H_5$	H	H	2	$-N(n-C_4H_9)_2$	90,2
23	$-C_2H_5$	H	H	4	$-N(n-C_4H_9)_2$	77,8
26	$-C_2H_5$	H	H	3	$-N(n-C_5H_{11})_2$	82,9
1	$-CH(CH_3)_2$	H	H	3	$-N(n-C_4H_9)_2$	61,0
16	$-C(CH_3)_3$	H	H	3	$-N(n-C_4H_9)_2$	78,7

27	$-C_2H_5$	H	H	3	$-NH-(CH_2)_2-$  $-OCH_3$	58,9
----	-----------	---	---	---	--	------

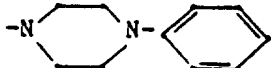
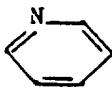
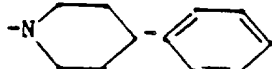
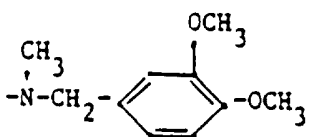
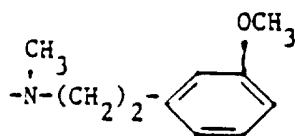
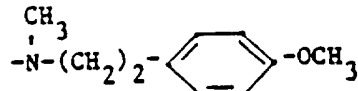
28	$-C_2H_5$	H	H	3	$-N(CH_3)-(CH_2)_2-$  $-OCH_3$	60,2
----	-----------	---	---	---	---	------

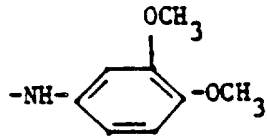
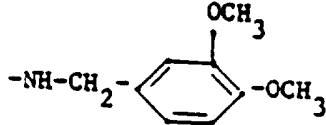
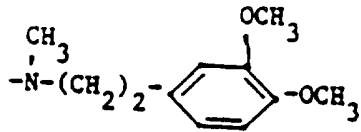
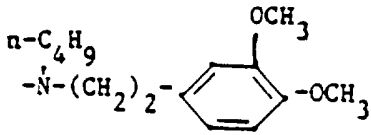
30	$-CH(CH_3)_2$	H	H	3	$-N(CH_3)-(CH_2)_2-$  $-OCH_3$	40,1
----	---------------	---	---	---	---	------

31	$-CH(CH_3)_2$	H	H	3	$-NH-CH_2-CH_2-$ 	73,9
----	---------------	---	---	---	--	------

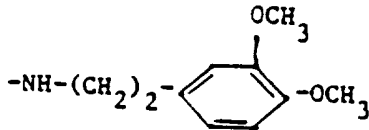
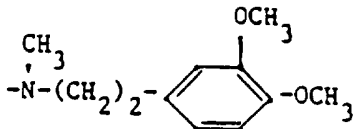
32	$-CH(CH_3)_2$	H	H	3	$-NH-CH_2-$ 	65,9
----	---------------	---	---	---	---	------

CZ 281209 B6

33	$-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	H	H	3		87,0
34	$-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	H	H	3	$-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 	82,6
35	$-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	H	H	3		65,6
37	$-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	H	H	3	$-\text{N}(\text{n-C}_5\text{H}_{11})_2$	77,8
39	$-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	H	H	4	$-\text{N}(\text{n-C}_4\text{H}_9)_2$	62,9
40	$-\text{C}_2\text{H}_5$	H	H	5	$-\text{N}(\text{n-C}_4\text{H}_9)_2$	87,9
41	$-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	H	H	3		26,1
46	$-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	H	H	3		49,5
47	$-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	H	H	3		69,6

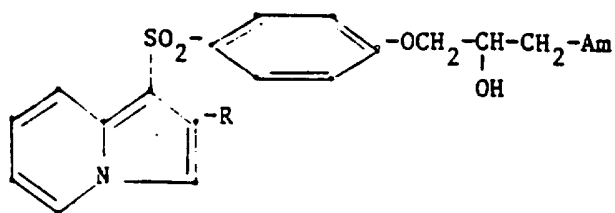
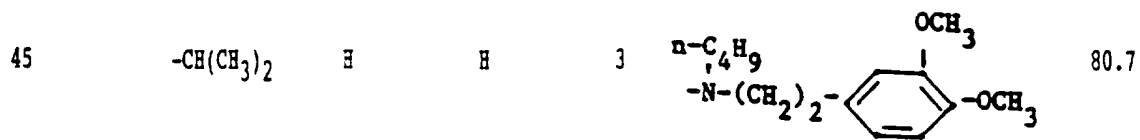
44	$-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	≡	H	3		89,5
43	$-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	≡	H	3		58,4
42	$-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	≡	H	4		53,9
45	$-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	≡	H	3		62,3

d) v dávce 10^{-9} M

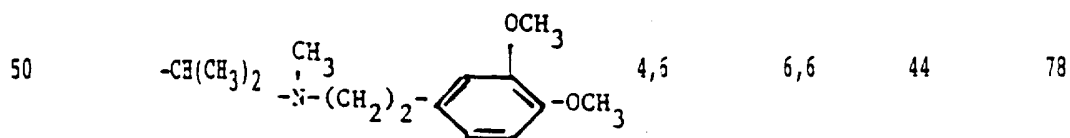
27	$-\text{C}_2\text{H}_5$	≡	H	3		81,6
28	$-\text{C}_2\text{H}_5$	≡	H	3		85,4

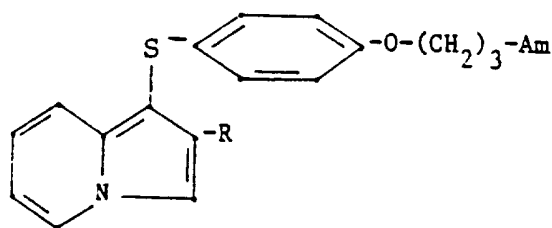
CZ 281209 B6

30	$-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	H	H	3		81,7
41	$-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	H	H	3		70,9
46	$-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	H	H	3		78,1
47	$-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	H	H	3		86,5
43	$-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	H	H	3		88,7
42	$-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	H	H	4		78,8



Slouče- nina př.č.	R	Am	% max. kontrakčního efektu			
			10^{-6}M	10^{-7}M	10^{-8}M	10^{-9}M
49	$-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{N}-(\text{n-C}_4\text{H}_9)_2$	5,4	12,8	67,6	80,2

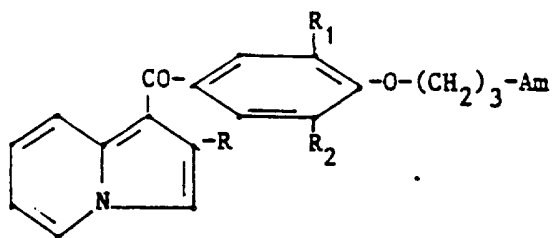




Slouče- nina př.č.	R	Am	% max. kontrakčního efektu			
			$10^{-5}M$	$10^{-6}M$	$10^{-7}M$	$10^{-8}M$
52	$-CH(CH_3)_2$	$-N-(n-C_4H_9)_2$	69,2	81,2	-	-

53	$-CH(CH_3)_2$	$-N(CH_3)-(CH_2)_2-$		59,8	75,4	-	-
----	---------------	----------------------	--	------	------	---	---

Pro srovnání jsou uvedeny výsledky získané při použití známých sloučenin



sloučenina	R	R ₁	R ₂	Am	% max. kontrakčního efektu	
					$10^{-6} M$	$10^{-7} M$
sloučenina A	$n-C_4H_9$	H	H	$-N(n-C_4H_9)_2$	25,0	74,4
sloučenina B	$-C_2H_5$	CH ₃	CH ₃	$-N(n-C_4H_9)_2$	19,3	64,7
sloučenina C	$-C_2H_5$	H	H	$-N(n-C_3H_7)_2$	37,9	89,1

Stanovení aktivního poměru mezi sloučeninami podle vynálezu a odpovídajícími sloučeninami podle dosavadního stavu techniky byly získány následující výsledky:

sloučeniny	poměr aktivit
<u>sloučenina (příklad 7)</u> sloučenina C	6,0
<u>sloučenina (příklad 13)</u> sloučenina A	2,0
<u>sloučenina (příklad 10)</u> sloučenina B	2,2

Tyto výsledky ukazují výhodnost sloučenin podle vynálezu oproti sloučeninám podle dosavadního stavu techniky.

II. Antiadrenergní vlastnosti

Účelem tohoto testu bylo stanovení kapacity sloučenin podle vynálezu pro snížení nárůstu při epinefrinem indukovaného zvýšení krevního tlaku (anti α - efekt) a isoprenalinem indukovaného zrychlení srdečního rytmu (anti- β -efekt) u psů anestetizovaných pentobarbitalem a atropinizovaných.

Na každého psa byla použita dávka epinefrinu (mezi 3 a 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$), která indukuje reprodukovatelné zvýšení krevního tlaku asi 133×10^2 Pa a dávka isoprenalinu (1 až 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$), která indukuje reprodukovatelné zvýšení srdečního rytmu na asi 70 tepů/min. Dávka epinefrinu a isoprenalinu stanovená tímto způsobem se injikuje alternativně každých 10 minut a po dvou po sobě jdoucích srovnávacích odpovědích se intravenosně aplikuje určité množství testované sloučeniny.

Anti- α -efekt

Stanovuje se procento snížení hypertenze indukované testovanou sloučeninou ve srovnání s referenční hypertenzí získanou předem (asi $133 \cdot 10^2$ Pa).

Anti- β -efekt

Stanovuje se procento snížení urychlení srdečního rytmu vyvolané testovanou sloučeninou ve srovnání s předem změřenou tachykardií (asi 70 tepů).

V obou případech jsou výsledky redukce krevního tlaku nebo srdečního tepu vyjádřeny následujícím způsobem:

- + pro redukci < 50 %
- ++ pro redukci \geq 50 %
- +++ pro redukci téměř úplnou

Byly nalezeny následující výsledky:

sloučenina příklad č.	dávka (mg/kg)	anti- α - efekt	anti- β - efekt
7	5	+++	+++
8	0,5	++	+
9	1	++	++
26	0,5	+++	++
20	5	+++	+++
21	5	+++	+++
2	5	+++	++
27	1	+++	++
28	0,1	+++	++
23	1	+++	+++
11	1	++	++
12	5	++	+++
13	5	++	++
29	5	+++	++
14	2,5	+++	+++

15	2,5	+++	+++
17	1,3	+++	++
30	0,1	+++	+++
1	0,5	++	++
42	0,1	+++	+++
43	0,2	+++	+++
45	0,1	++	++
46	0,1	+++	+++
47	0,3	++	+
49	1	+++	++
50	0,1	+++	+++
51	5,2	+++	++
52	5,4	+++	++
53	6,1	+++	+

Pro srovnání jsou uvedeny výsledky známých sloučenin, které vykazovaly následující antiadrenergní účinky.

sloučenina	dávka mg/kg	anti- α efekt	anti- β efekt
A	10	+	0
B	10	+	+
C	10	+	++
D ^x	10	-	0

x : 2-ethyl-1-(4-[3-(di-n-butylamino)propyloxy]benzoyl)-indolizin

Získané výsledky ukazují, že sloučeniny podle vynálezu vykazují daleko vyšší α - a β -antiadrenergní účinek než sloučeniny podle dosavadního stavu techniky.

III. Toxicita

Akutní toxicita sloučenin podle vynálezu byla stanovena intravenózně u myší metodou podle Litchfielda a Vilcoxona (J. Pharm. Exp. Therap. 1946, 96, 99).

Získané výsledky uvedené níže jsou vyjádřeny ve formě LD₅₀ a jsou srovnány s derivátem benzoylindolizinu, v tomto případě

s 2-ethyl-3-[4-[3-(di-n-butylamino)propyloxy]benzoyl]indolizinem nebo butoprozinem.

sloučenina z příkladu	LD ₅₀ (mg/kg)
6	31
11	28
7	26
18	35
19	60
13	31
9	55
28	32
30	140
butoprozin	23

Výsledky ukazují, že sloučeniny vyráběné způsobem podle tohoto vynálezu jsou z hlediska toxicity srovnatelné s butoprozinem.

Terapeutické prostředky obsahující sloučeniny vyráběné způsobem podle vynálezu se mohou připravovat a podávat v jakékoliv formě vhodné pro aplikace v humánním a veterinárním lékařství. Jako jednotkové aplikační formy se mohou použít například povlečené tablety nebo nepovlečené tablety, tvrdé nebo měkké želatinové kapsle, balené prášky, suspenze nebo sirup pro orální aplikace, čípky pro rektální aplikace nebo roztoky nebo suspenze pro parenterální aplikace.

Terapeutické prostředky obsahující sloučeniny vyráběné způsobem podle vynálezu mohou obsahovat na aplikační jednotku například od 50 do 500 mg aktivní složky pro orální aplikace, od 50 do 200 mg aktivní složky pro rektální aplikace a od 50 do 150 mg aktivní složky pro parenterální aplikace.

V závislosti na vybraném způsobu aplikace se terapeutické veterinární prostředky mohou připravovat podle vynálezu kombinací alespoň jedné ze sloučenin obecného vzorce I nebo netoxické sole této sloučeniny s vhodnou přísadou jako jsou laktosa, škroby, talk, stearát hořečnatý, polyvinylpyrrolidon, kyselina alginová, koloidní silikagel, destilovaná voda, benzylalkohol nebo sladidlo.

Vynález je blíže objasněn v následujících příkladech, které jej však žádným způsobem v ničem neomezují.

Příklad 1

Příprava 2-isopropyl-1-[4-[3-(di-n-butylamino)propyloxy]-benzensulfonyl]indolizinoxalátu (SR 33513 A)

a) 2-isopropyl-1-(4-tosyloxybenzensulfonyl)indolizin

Směs 0,05 mol 4-tosyloxyfenyl- β -pikolylsulfonu, 0,15 mol 1-brom-3-methyl-2-butanonu a 0,05 mol uhličitanu draselného ve 100 ml methylethylketonu se vaří 22 hodin pod zpětným chladičem. Po této době se reakční směs nechá ochladit na teplotu místnosti a potom se přefiltruje. Filtrát se pečlivě odpaří ve vakuu, čímž se odstraní nadbytek bromketonu. Pastovitý zbytek se vyjme do petroletheru a sraženina se odfiltruje. Tím se odstraní poslední stopy bromketonu.

Získaný filtrační koláč se vyjme do směsi 200 ml acetonu a vody (70 : 30), okyselí se několika kapkami kyseliny chlorovodíkové a potom se uvede na několik minut do varu. Po ochlazení a filtraci se bílá pevná látka izoluje, popřípadě se překrystaluje ze směsi acetonu a vody.

Tím se v 70% výtěžku získá 2-isopropyl-1-(4-tosyloxybenzen-sulfonyl)indolizin, t.t. 180 až 183 °C.

Popsaným postupem a za použití vhodných výchozích látek se připraví následující sloučeniny:

2-methyl-1-(4-tosyloxybenzensulfonyl)indolizin,
t.t. 169 °C (aceton)

2-ethyl-1-(4-tosyloxybenzensulfonyl)indolizin
t.t. 190 °C (aceton)

2-n-propyl-1-(4-tosyloxybenzensulfonyl)indolizin,
t.t. 189 °C (aceton)

2-ethyl-1-(3-methyl-4-tosyloxybenzensulfonyl)indolizin,
t.t. 164 °C (methanol/chloroform)

2-n-butyl-1-(4-tosyloxybenzensulfonyl)indolizin,
t.t. 145 °C (aceton)

2-fenyl-1-(4-tosyloxybenzensulfonyl)indolizin,
t.t. 168 °C (dichlorethan)

2-ethyl-1-(3,5-dimethyl-4-tosyloxybenzensulfonyl)indolizin,
t.t. 161 °C (aceton)

2-terc.butyl-1-(4-tosyloxybenzensulfonyl)indolizin,
olej

2-cyklohexyl-1-(4-tosyloxybenzensulfonyl)indolizin,
t.t. 173 - 175 °C (aceton/voda)

b) 2-isopropyl-1-(4-hydroxybenzensulfonyl)indolizin

0,034 mol 2-isopropyl-1-(4-tosyloxybenzensulfonyl)indolizinu se nalije do směsi 80 ml vody obsahující 0,34 mol hydroxidu sodného a 80 ml ethanolu a reakční směs se zahřívá 24 hodin k varu. Po ochlazení se roztok zředí 300 ml vody a potom se extrahuje ethyletherem. Po okyselení vodné fáze se začne tvořit sraženina a ta se odsaje na filtru a vysuší. Tím se v 90% výtěžku získá 2-isopropyl-1-(4-hydroxybenzensulfonyl)indolizin, t.t. 179 až 180 °C (isopropanol/voda, 3 : 1).

Popsaným postupem se za použití vhodných výchozích látek připraví následující sloučeniny:

2-methyl-1-(4-hydroxybenzensulfonyl)indolizin
t.t. 177 °C (methanol/voda)

2-ethyl-1-(4-hydroxybenzensulfonyl)indolizin
t.t. 204 °C (ethylacetát)

2-n-propyl-1-(4-hydroxybenzensulfonyl)indolizin
t.t. 225 °C (isopropanol)

2-ethyl-1-(3-methyl-4-hydroxybenzensulfonyl)indolizin
t.t. 214 °C (isopropanol)

2-n-butyl-1-(4-hydroxybenzensulfonyl)indolizin
t.t. 190 °C (isopropanol)

2-fenyl-1-(4-hydroxybenzensulfonyl)indolizin
t.t. 234 °C (methanol)

2-ethyl-1-(š,5-dimethyl-4-hydroxybenzensulfonyl)indolizin
t.t. 183 °C (isopropanol)

2-terc.butyl-1-(4-hydroxybenzensulfonyl)indolizin
t.t. 169 °C (chloroform/petrolether)

2-cyklohexyl-1-(4-hydroxybenzensulfonyl)indolizin
t.t. 217 °C (isopropanol/petrolether)

c) 2-isopropyl-1-[4-[3-(di-n-butylamino)propyloxy]-benzen-sulfonyl]indolizin oxalát

0,015 mol 1-chlor-3-(di-n-butylamino)propanu a 0,018 mol jemně rozemletého uhličitanu draselného se přidá k 0,012 mol 2-isopropyl-1-(4-hydroxybenzensulfonyl)indolizinu ve 100 ml methylethylketonu. Směs se 24 hodin zahřívá k varu a potom se nechá ochladit na teplotu místnosti. Anorganické sole se odfiltrují a filtrát se odpaří ve vakuu vodní pumpy. Získá se olej,

který se přečistí chromatografií na sloupci suchého oxidu hlinitého. Takto vyčištěná požadovaná sloučenina ve formě báze se izoluje v krystalickém stavu. Oxalát takto získaného produktu se připraví přidáním stechiometrického množství kyseliny šťavelové k roztoku báze rozpustné v acetonu.

Tím se ve 26% výtěžku získá 2-isopropyl-1-[4-[3-(di-n-butylamino)propyloxy]benzensulfonyl]indolizin-oxalát.

t.t. 133 °C (isopropanol)

2-cyklohexyl-1-[4-[3-(di-n-butylamino)propyloxy]benzensulfonyl]indolizin

t.t. 130 a 131 °C (methanol) (SR 33641) (příklad 51)

Příklad 2

Příprava 2-ethyl-1-[4-(3-piperidinopropyloxy)benzensulfonyl]indolizin-hydrochloridu (SR 33528 A)

a) 2-ethyl-1-[4-(3-brompropyloxy)benzensulfonyl]indolizin

0,01 mol 2-ethyl-1-(4-hydroxybenzensulfonyl)indolizin se rozpustí v 50 ml methylethylketonu. Přidá se 0,02 mol uhličitanu draselného a směs se zahřívá 1 hodinu k varu. Potom se přidá 0,04 mol 1,3-dibrompropanu a reakční směs se vaří 24 hodiny. Po skončení reakce se sole odfiltrují a roztok se odpaří k suchu. Zbytek se čistí chromatografií na sloupci oxidu křemičitého (eluční rozpouštědlo: dichlorethan).

Tím se v 70% výtěžku získá 2-ethyl-1-[4-(3-brompropyloxy)benzensulfonyl]indolizin, t.t. 136 °C (aceton).

Popsaným postupem se za použití vhodných výchozích látek připraví následující sloučeniny:

2-n-butyl-1-[4-(3-brompropyloxy)benzensulfonyl]indolizin

t.t. 119 °C (aceton)

2-isopropyl-1-[4-(3-brompropyloxy)benzensulfonyl]indolizin
t.t. 131 °C (aceton)

2-fenyl-1-[4-(3-brompropyloxy)benzensulfonyl]indolizin
t.t. 199 °C (dichlorethan)

2-ethyl-1-[4-(2-bromethyloxy)benzensulfonyl]indolizin
olej

2-ethyl-1-[4-(4-brombutyloxy)benzensulfonyl]indolizin
t.t. 111 °C (cyklohexan)

2-isopropyl-1-[4-(4-brombutoxy)benzensulfonyl]indolizin
t.t. 111 °C (ethylacetát/petrolether)

2-fenyl-1-[4-(3-brompropyloxy)-3-methylbenzensulfonyl]-indolizin
olej

b) 2-ethyl-1-[4-(3-piperidinopropyloxy)benzensulfonyl]-
indolizinhydrochlorid

0,005 mol 2-ethyl-1-[4-(3-brompropyloxy)benzensulfonyl]-indolizin se rozpustí v 25 ml butanolu. Přidá se 0,01 mol uhličitanu draselného a 0,01 mol piperidinu a reakční směs se potom zahřívá 20 hodin na vodní lázni. Po této době se reakční směs odpaří ve vakuu k suchu a vzniklý olej se vyjme do ethyletheru. Nerozpustná látka tvořená solemi se odstraní a etherický roztok se odpaří k suchu. Zbytek se čistí chromatografií na sloupci oxidu křemičitého za použití směsi rozpouštědel chloroform-methanol (8:2) a získaný čistý olej se rozpustí ve směsi acetonu a ethyletheru.

Přidáním roztoku kyseliny chlorovodíkové v ethyletheru se připraví hydrochlorid.

Tím se získá hydrochlorid 2-ethyl-1-[4-(3-piperidino-propyloxy)benzensulfonyl]indolizin, výtěžek: 54 %, t.t. 183 °C (aceton).

Příklad 3

Příprava hydrochloridu 2-ethyl-1-[4-(3-terc.butylamino)-propyloxy]benzensulfonyl] indolizinu (SR 33511 A)

Směs 0,007 mol 2-ethyl-1-[4-(3-brompropyloxy)benzensulfonyl] indolizinu a 0,07 mol terc. butylaminu v 50 ml toluenu se zahřívá 48 hodin na vodní lázni při 100 °C.

Po skončení reakce se směs pečlivě odpaří ve vakuu k suchu a zbytek se vyjme do vodného roztoku hydroxidu sodného. Směs se extrahuje dichlormethanem a organická fáze se odpaří k suchu. Získá se olejovitý zbytek a ten se čistí chromatografií na sloupci suchého oxidu křemičitého, přičemž se jako rozpouštědlo použije směs dichlormethanu, methanolu a amoniaku.

Vyčištěná požadovaná sloučenina ve formě base se vyjme do ethylacetátu a potom se po kapkách přidá kyselina chlorovodíková rozpuštěná v ethyletheru, čímž se získá hydrochlorid.

Připravená látka je hydrochlorid 2-ethyl-1-[4-[3-terc.-butylamino)propyloxy]benzensulfonyl]indolizinu, výtěžek 68 %, t.t. 229 až 231 °C (ethylacetát/methanol).

Postupem popsaným ve shora uvedených příkladech se za použití vhodných výchozích látek připraví následující sloučeniny:

2-methyl-1-[4-[3-(diethylamino)propyloxy]benzensulfonyl]-indolizin-oxalát (SR 33520 A) (příklad 4)
t.t. 153 °C (dichlorethan/methanol)

2-methyl-1-[4-[3-(di-n-propylamino)propyloxy]benzensulfonyl]-indolizin (SR 33518) (příklad 5)
t.t. 107 - 108 °C (methanol)

2-methyl-1-[4-[3-(di-n-butylamino)propyloxy]benzensulfonyl]-indolizin oxalát (SR 33133 A) (příklad 6)
t.t. 131 °C (ethylacetát)

2-ethyl-1-[4-[3-(di-n-propylamino)propyloxy]benzensulfonyl]-
indolizin-hydrochlorid (SR 33305A) (příklad 7)
t.t. 192 °C (aceton)

2-ethyl-1-[4-[3-(di-n-butylamino)propyloxy]benzensulfonyl]-
indolizin-hydrochlorid (SR 33306 A) (příklad 8)
t.t. 153 °C (aceton)

2-ethyl-1-[4-[3-(di-n-butylamino)propyloxy]-3-methylbenzen-
sulfonyl]indolizin-hydrochlorid (SR 33508 A) (příklad 9)
t.t. 200 až 203 °C (methylethylketon/methanol)

2-ethyl-1-[4-[3-(di-n-butylamino)propyloxy]-3,5-dimethyl-
bensulfonyl]indolizin-hydrochlorid (SR 33538 A) (příklad 10)
t.t. 136 až 137 °C (ethylacetát/methanol)

2-n-propyl-1-[4-[3-(di-n-butylamino)propyloxy]benzensulfonyl]-
indolizin-oxalát (SR 33220 A) (příklad 11)
t.t. 111 °C (isopropanol)

2-n-butyl-1-[4-[3-(di-n-propylamino)propyloxy]benzensulfonyl]-
indolizin-oxalát (SR 33507 A) (příklad 12)
t.t. 110 až 113 °C (isopropanol)

2-n-butyl-1-[4-[3-(di-n-butylamino)propyloxy]benzensulfonyl]-
indolizin-oxalát (SR 33504 A) (Příklad 13)
t.t. 85 až 87 °C (ethylacetát)

2-isopropyl-1-[4-[3-(dimethylamino)propyloxy]benzensulfonyl]-
indolizin (SR 33517) (příklad 14)
t.t. 90 až 92 °C (diisopropylether/diethylether)

2-isopropyl-1-[4-[3-(diethylamino)propyloxy]benzensulfonyl]-
indolizin (SR 33516) (příklad 15)
t.t. 90 až 92 °C (diosopropylether)

2-terc. butyl-1-[4-[3-(di-n-butylamino)propyloxy]benzensulfonyl]-
indolizin (SR 33541) (příklad 16)
t.t. 90 až 92 °C (hexan)

2-isopropyl-1-[4-[3-(di-n-propylamino)propyloxy]benzensulfonyl]
indolizin-oxalát (SR 33512 A) (příklad 17)
t.t. 164 až 165 °C (methylethylketon/methanol)

2-fenyl-1-[4-[3-(di-n-butylamino)propyloxy]benzensulfonyl]-
indolizin-hydrochlorid (SR 33369 A) (příklad 18)
t.t. 158 °C (aceton)

2-fenyl-1-[4-[3-(di-n-butylamino)propyloxy]-3-methylbenzen-
sulfonyl]indolizin-hydrochlorid (SR 33486 A) (příklad 19)
t.t. 194 °C (methanol)

2-ethyl-1-[4-[3-(N-methyl-N-butylamino)propyloxy]benzensulfo-
nyl]indolizin-oxalát (SR 33533 A) (příklad 20)
t.t. 163 °C (aceton)

2-ethyl-1-[4-[3-(n-butylamino)propyloxy]benzensulfonyl]indolizin-
oxalát (SR 33534 A) (příklad 21) t.t. 141 °C (aceton)

2-ethyl-1-[4-[2-(di-n-butylamino)ethyloxy]benzensulfonyl]-
indolizin-hydrochlorid (SR 33547 A) (příklad 22)
t.t. 153 °C (ethylacetát)

2-ethyl-1-[4-[4-(di-n-butylamino)butyloxy]benzensulfonyl]-
indolizin-hemioxalát (SR 33548 A) (příklad 23)
t.t. 150 °C (ethylacetát)

2-fenyl-1-[4-[3-(terc.butylamino)propyloxy]benzensulfonyl]-
indolizin-hydrochlorid (SR 33370 A) (příklad 24)
t.t. 228 °C (aceton)

2-fenyl-1-[4-[3-(terc.butylamino)propyloxy]-3-methylbenzen-
sulfonyl]indolizin-hydrochlorid (SR 33485 A) (příklad 25)
t.t. 181 °C (methanol)

2-ethyl-1-[4-[3-(di-n-pentylamino)propyloxy] benzensulfonyl]-
indolizin-hydrochlorid (SR 33550 A) (příklad 26)
t.t. 132 až 133 °C (ethylacetát/methanol)

2-ethyl-1-[4-[3-(3,4-dimethoxy- β -fenethylamino)propyloxy]-
benzensulfonyl]indolizin-oxalát (SR 33544 A) (příklad 27)
t.t. 179 až 181 °C (methanol)

2-ethyl-1-[4-[3-[N-methyl-N-(3,4-dimethoxy- β -fenethyl)amino]-
propyloxy]benzensulfonyl]indolizin (SR 33549) (příklad 28)
t.t. 78 až 80 °C (diisopropylether)

2-n-butyl-1-[4-[3-(terc.butylamino)propyloxy]benzensulfonyl]-
indolizin-oxalát, (SR 33503 A) (příklad 29)
t.t. 207 až 208 °C (methanol)

2-isopropyl-1-[4-[3-[N-methyl-N-(3,4-dimethoxy- β -fenethyl)-
amino]propyloxy]benzensulfonyl]indolizin (SR 33557) (příklad 30)
t.t. 82 až 83 °C (diisopropylether/dichlormethan)

2-isopropyl-1-[4-[3-(β -fenethylamino)propyloxy]benzensulfonyl]-
indolizin-hydrochlorid (SR 33577 A) (příklad 31)
t.t. 209 až 210 °C (ethylacetát/methanol)

2-isopropyl-1-[4-[3-(benzylamino)propyloxy]benzensulfonyl]-
indolizin-hydrochlorid (SR 33578 A) (příklad 32)
t.t. 193 až 195 °C (ethylacetát/methanol)

2-isopropyl-1-[4-[3-(N-fenylpiperazino)propyloxy]benzensulfonyl]
indolizin (SR 33579) (příklad 33)
t.t. 135 až 136 °C (methanol/dichlormetan)

2-isopropyl-1-[4-[3-(2-pyridylethylamino)propyloxy]benzen-
sulfonyl] indolizin-dioxalát (SR 33582 A) (příklad 24)
t.t. 154 až 156 °C (methanol)

2-isopropyl-1-[4-[3-(4-fenylpiperidino)propyloxy]benzensulfonyl]-
indolizin (SR 33583) (příklad 35)
t.t. 79 až 80 °C (methanol)

2-isopropyl-1-[4-[3-(di-n-oktylamino)propyloxy]benzensulfonyl]-
indolizin (SR 33584) (příklad 36)
t.t. <50 °C (pasta)

2-isopropyl-1-[4-(3-(di-n-pentylamino)propyloxy)benzensulfonyl]-
indolizin-hydrochlorid (SR 33603 A) (příklad 37)

t.t. 138 °C (methylethylketon/ethylether, 2:1)

2-ethyl-1-[4-[3-(1-imidazolyl)propyloxy]benzensulfonyl]indolizin-
(SR 33590) (příklad 38)

t.t. 130 až 131 °C (ethylacetát/methanol/ethylether)

2-isopropyl-1-[4-[4-(di-n-butylamino)butyloxy]benzensulfonyl]-
indolizin (SR 33606) (příklad 39)

t.t. 96 °C (n-hexan)

2-ethyl-1-[4-[5-(di-n-butylamino)pentyloxy]benzensulfonyl]-
indolizin (SR 33607) (příklad 40)

t.t. 89 až 90 °C (n-hexan)

2-isopropyl-1-[4-[3-[N-methyl-N-(3,4-dimethoxybenzyl)amino]-
propyloxy]benzensulfonyl]indolizin (SR 33611) (příklad 41)

t.t. 96 až 100 °C (diisopropylether/dichlormethan)

2-isopropyl-1-[4-[4-[N-methyl-N-(3,4-dimethoxy-β-fenethyl)amino]-
butyloxy]benzensulfonyl]indolizin (SR 33620) (příklad 42)

t.t. 84 až 86 °C (hexan)

2-isopropyl-1-[4-[3-(3,4-dimethoxybenzylamino)propyloxy]benzen-
sulfonyl]indolizin (SR 33621) (příklad 43)

t.t. 109 až 111 °C (diisopropylether/dichlorethan)

2-isopropyl-1-[4-[3-(3,4-dimethoxyanilino)propyloxy]benzen-
sulfonyl]indolizin-hydrochlorid (SR 33624 A) (příklad 44)

t.t. 200 až 203 °C (methylenchlorid)

2-isopropyl-1-[4-[3-[N--n-butyl-N-(3,4-dimethoxy-β-fenethyl)-
amino]propyloxy]benzensulfonyl]indolizin-oxalát, (SR 33629 A)
(příklad 45)

t.t. 108 až 110 °C (ethylacetát/methanol)

2-isopropyl-1-[4-[3-[N-methyl-N-(3-methoxy- β -fenethyl)amino]-propyloxy]benzensulfonyl]indolizin-oxalát (SR 33632 A) (příklad 46)

t.t. 111 až 113 °C (ethylacetát/methanol)

2-isopropyl-1-[4-[3-[N-methyl-N-(4-methoxy- β -fenethyl)amino]-propyloxy]benzensulfonyl]indolizin-oxalát (SR 33638 A) (příklad 47)

t.t. 140 až 144 °C (ethylacetát/methanol)

2-isopropyl-1-[4-[3-(4-difenylmethylpiperazino)propyloxy]-benzensulfonyl]indolizin, (SR 33663 A) (příklad 48)

t.t. 170 °C (methanol/dichlormethan).

2-cyklohexyl-1-[4-[3-(di-n-butylamino)propyloxy]benzensulfonyl]-indolizin (SR 33641) (příklad 51)

t.t. 130 až 131 °C (methanol)

2-isopropyl-1-[4-[3-(di-n-butylamino)propyloxy]fenylthio]-indolizin-oxalát (SR 33650A) (příklad 52)

t.t. 118 °C (ethanol/diisopropylether)

Příklad 49

1-[4-[3-[N-methyl-N-(3,4-dimethoxy- β -fenethyl)amino]propyloxy]-fenylthio]-2-isopropylindolizin-oxalát (SR 33651) (příklad 53)

t.t. 110 °C.

Příprava hydrochloridu 2-isopropyl-1-[4-[3-(di-n-butylamino)-2-hydroxypropyloxy]-benzensulfonyl]indolizinu (SR 33644 A)

a) 2-isopropyl-1-[4-(2,3-epoxypropyloxy)benzensulfonyl]-indolizin

Směs 0,02 mol 2-isopropyl-1-(4-hydroxybenzensulfonyl)-indolizinu, 0,02 mol uhličitanu draselného a 40 ml epichlorhydrinu se za míchání zahřívá 20 hodin na 90 °C. Po této době se nadbytek epichlorhydrinu odstraní ve vakuu a zbytek se vyjme do toluenu. Roztok se promyje zředěným roztokem hydroxidu sodného

a potom vodou. Organická fáze se odpaří ve vakuu k suchu a získaný olej se čistí chromatograficky na sloupci oxidu křemičitého (eluční činidlo/dichlormethan/ethylacetát 95 :5). Požadovaný produkt pomalu vykřystaluje.

Tím se získá ve výtěžku 68 % 2-isopropyl-1-[4-(2,3-epoxypropyloxy)benzensulfonyl]indolizin, t.t. 110 až 111 °C (methanol).

b) 2-isopropyl-1-[4-[3-(di-n-butylamino)-2-hydroxypropyloxy]-benzensulfonyl]indolizin-hydrochlorid

Roztok 0,0027 mol 2-isopropyl-1-[4-(2,3-epoxypropyloxy)-benzensulfonyl]indolizinu a 0,015 mol di-n-butylaminu v 10 ml methanolu se zahřívá k varu 1 hodinu. Roztok se nechá ochladit na teplotu místnosti a nadbytek di-n-butylaminu se odstraní ve vakuu spolu s rozpouštědlem. Zbytek se vyjme do bezvodého ethyletheru a přidáním roztoku chlorovodíku v ethyletheru se získá hydrochlorid požadované sloučeniny.

Tím se získá hydrochlorid 2-isopropyl-1-[4-[3-(di-n-butyl-amino)-2-hydroxypropyloxy]-benzensulfonyl]indolizinu, který se překřystaluje ze směsi aceton/ethylether.

Výtěžek: 68,9 %, t.t. 155 až 156 °C.

Příklad 50

Příprava 2-isopropyl-1-[4-[3-[N-methyl-N-(3,4-dimethoxy-β-fenethyl)amino]propyloxy]benzensulfonyl]indolizin-hydrochloridu (SR 33656 A)

K roztoku 0,075 mol 2-isopropyl-1-[4-(2,3-epoxypropyloxy)-benzensulfonyl]indolizinu rozpuštěnému v 25 ml methanolu, se přidá 0,01 mol N-methyl-3,4-dimethoxy-β-fenethylaminhydrochloridu a 0,011 mol triethylaminu. Směs se zahřívá k varu 5 hodin. Po ochlazení se reakční směs odpaří k suchu a zbylý olej se vyjme do dichlormethanu a mírně alkalické vody.

Organická fáze se promyje, vysuší a odpaří ve vakuu. Takto získaná surová sloučenina se čistí chromatograficky na sloupci oxidu křemičitého inaktivovaného diethylaminem (eluční činidlo: dichlormethan). Vyčištěný produkt se rozpustí v bezvodém ethyletheru a přidáním chlorovodíku v ethyletheru se získá hydrochlorid požadované sloučeniny, který se vysráží.

Tím se získá hydrochlorid 2-isopropyl-1-[4-[3-[N-methyl-N-(3,4-dimethoxy- β -fenethyl)amino]propyloxy]benzensulfonyl]-indolizinu t.t. 110 °C.

Příklad 52

Příprava 1-[4-[3-(di-n-butylamino)propyloxy]fenylthio]-2-isopropylindolizin-oxalátu (SR 33650 A)

a) 1-(3-methyl-2-oxobutyl)-2-/[(4-hydroxyfenyl)thio]methyl/-pyridiniumbromid.

Směs 0,02 mol 2-/[(4-hydroxyfenyl)thio]methyl/pyridinu a 0,03 mol brommethylisopropylketonu v 160 ml acetonu se zahřívá 24 hodin k varu. Po této době se reakční směs nechá ochladit na teplotu místnosti. Vzniká sraženina, přičemž její vznik je podporován přidávkem čistého diethyletheru. Tato sraženina se odfiltrovuje, promyje bezvodým diethyletherem a vysuší ve vakuu.

Tím se získá 1-(3-methyl-2-oxobutyl)-2-/[(4-hydroxyfenyl)thio]methyl/pyridiniumbromid v surovém stavu a ten se jako takový použije dále.

Výtěžek: 65 %. t.t. 175 °C.

b) 1-[(4-hydroxyfenyl)thio]-2-isopropylindolizin

Pyridiniumbromid získaný podle odstavce a) se rozpustí ve vodě a k roztoku se přidá nadbytek hydrogenuhlíčitanu sodného. Směs se zahřívá 25 minut na 90 °C a potom se nechá ochladit na teplotu místnosti.

Získá se olej a ten se dekantací promyje vodou. Potom se olej rozpustí v methanolu, methanolický roztok se přefiltruje a odpaří k suchu. Surový produkt se čistí chromatograficky na koloně kysličníku křemičitého (eluční činidlo: dichlorethan/hexan 1:1).

Tím se získá 1-[(4-hydroxyfenyl)thio]-2-isopropylindolizin.

Výtěžek: 90 %, t.t. 100 °C

c) 1-[4-[3-(di-n-butylamino)propyloxy]fenylthio]-2-isopropylindolizin-oxalát

Do roztoku 0,01 mol 1-[(4-hydroxyfenyl)thio]-2-isopropylindolizin v 80 ml dimethylsulfoxidu se přidá 5 g bezvodého uhličitanu draselného a 0,015 mol 1-chlor-di-n-butylaminopropanu. Reakční směs se 24 hodiny míchá a potom se naleje do 500 ml vody. Roztok se extrahuje diethyletherem a organická fáze se promyje vodou, vysuší síranem sodným, přefiltruje a odpaří k suchu, čímž se získá požadovaný produkt ve formě báze. Surová sloučenina se rozpustí v bezvodém diethyletheru a přidá se roztok kyseliny šťavelové v diethyletheru.

Tím se získá 1-[4-[3-(di-n-butylamino)propyloxy]fenylthio]-2-isopropylindolizin-oxalát ve výtěžku 65 %. t.t. 118 °C (ethanol/diisopylether).

Stejným postupem, jak je shora popsán, se za použití příslušných výchozích látek připraví následující sloučenina:

1-[4-[3-[N-methyl-N-(3,4-dimethoxy-β-fenethyl)amino]propyloxy]-fenylthio]-2-isopropylindolizin-oxalát (SR 33651) (příklad 53), t.t. 110 °C

Příklad 54

Příprava 4-[3-(di-n-butylamino)propyl]oxyfenyl-(2-isopropyl-1-indoliziny)lulfoxid-oxalátu (SR 33644)

K roztoku 0,0017 mol 1-[4-[3-(di-n-butylamino)propyloxy]-fenylthio]-2-isopropylindolizin-oxalátu, získaného podle příkladu 52, v 10 ml methylenchloridu, se přidá po kapkách při teplotě 0 °C roztok 0,0019 mol 3-chlorperbenzoové kyseliny v 10 ml methylenchloridu. Směs se nechá ohřát na teplotu místnosti a udržuje se při reakci 15 minut.

Reakční směs se dvakrát promyje vodným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného a potom vodou. Organická fáze se vysuší síranem sodným, přefiltruje se a odpaří k suchu, čímž se získá požadovaný produkt ve formě volné báze.

Surová sloučenina se rozpustí v bezvodém diethyletheru a přidá se roztok kyseliny šťavelové v diethyletheru.

Tím se získá 4-[3-(di-n-butylamino)propyl]oxyfenyl-2-isopropyl-1-indoliziny)lulfoxid-oxalát, ve výtěžku 20 % t.t. 70 °C

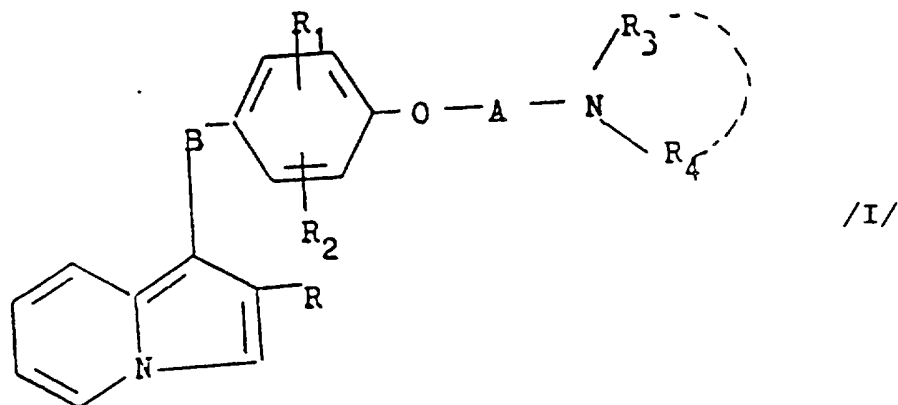
Příklad lékové formy

Známými farmaceutickými technikami se připraví kapsle obsahující následující složky:

<u>složky</u>	<u>mg</u>
sloučenina podle vynálezu	100,0
škroby	99,5
koloidní oxid křemičitý	0,5
	<hr/>
	200,0

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Deriváty indolizinu obecného vzorce I



kde

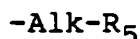
B představuje skupinu -S-, nebo -SO₂-,

R představuje vodík, přímý nebo rozvětvený alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, cykloalkylový zbytek s nejvýše 6 atomy uhlíku nebo fenylový zbytek,

R₁ a R₂, které jsou stejné nebo rozdílné, představují atom vodíku nebo methyl,

A představuje přímý nebo rozvětvený alkylenový zbytek se 2 až 5 atomy uhlíku nebo 2-hydroxypropylenový zbytek,

R₃ představuje přímý nebo rozvětvený alkyl s 1 až 8 atomy uhlíku nebo zbytek obecného vzorce



kde Alk představuje jednoduchou vazbu nebo zbytek alkylenový s 1 až 2 atomy uhlíku a R₅ představuje pyridylový, fenylový nebo fenylový zbytek substituovaný jednou nebo dvěma alkoxy skupinami s 1 až 4 atomy uhlíku,

R₄ představuje vodík nebo alkylenový zbytek mající 1 až 8 atomů uhlíku nebo

R_3 a R_4 tvoří spolu s atomem dusíku, ke kterému jsou připojeny piperidinylový, imidazolylový nebo piperazinylový zbytek nebo piperazinylový nebo piperidinylový zbytek substituovaný v poloze para fenylovým zbytkem,

jakož i jejich farmaceuticky přijatelné deriváty.

2. Deriváty indolizinu obecného vzorce I podle nároku 1

kde

B představuje skupinu -S- nebo -SO₂-,

R znamená vodík, methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, terc. butyl, 1-methylpropyl nebo fenyl,

R_1 a R_2 , které jsou stejné nebo rozdílné, představují atom vodíku, nebo methyl,

A představuje 1,2-ethylenový, 1,3-propylenový, 2-methyl-1,3-propylenový, 1,4-tetramethylenový, 1,5-pentamethylenový nebo 2-hydroxypropylenový zbytek,

R_3 představuje methylový, ethylový, n-propylový, isopropylový, n-butylový, isobutylový, terc. butylový, 1-methyl-propylový, n-pentylový, n-hexylový, n-heptylový, n-oktylový, fenyllový, benzylový, fenetylový, methoxyfenetylový, dimethoxyfenetylový, dimethoxybenzylový, pyridylethylový zbytek nebo fenethyl substituovaný v aromatické části methoxylem,

R_4 představuje vodík nebo methylový, ethylový, n-propylový, isopropylový, n-butylový, isobutylový, terc. butylový, n-pentylový, neopentylový, n-hexylový, n-heptylový nebo n-oktylový zbytek,

R_3 a R_4 představují spolu s atomem dusíku, ke kterému jsou připojeny zbytek definovaný v nároku 1,

jakož i jejich farmaceuticky přijatelné deriváty, kterými jsou soli.

3. Deriváty indolizinu podle nároků 1 nebo 2, kde B představuje skupinu -SO₂-.

4. Deriváty indolizinu podle nároků 1 nebo 2, kde R_3 představuje 3,4-dimethoxyfenylový, 3,4-dimethoxybenzylový nebo 3,4-dimethoxyfenetylový zbytek.

5. Deriváty indolizinu podle nároku 1, kterým je isopropyl-2-
{([N-methyl-N-(3,4-dimethoxy- β -fenethyl)-amino]-3-propyl)oxy-
-4-benzensulfonyl}}-1-indolizin a jeho farmaceuticky přijatel-
né sole.
6. Deriváty indolizinu podle nároku 1, kterým je
isopropyl-2-[(di-n-butylamino-3-propyl)oxy-4-benzensulfonyl]-
1-indolizin a jeho farmaceuticky přijatelné sole.
7. Deriváty indolizinu podle nároku 1, kterým je
ethyl-2-({[N-methyl-N-(3,4-dimethoxy- β -fenethyl)-amino]-3-
propyl)oxy-4-benzensulfonyl}}-1-indolizin a jeho farmaceuticky
přijatelné sole.
8. Deriváty indolizinu podle nároku 1, kterým je ethyl-2-[(di-n-
-butylamino-3-propyl)oxy-4-benzensulfonyl]-1-indolizin a jeho
farmaceuticky přijatelné sole.
9. Deriváty indolizinu podle nároků 1 až 8, kde jejich farmaceu-
ticky přijatelnou solí je hydrochlorid.
10. Farmaceutická nebo veterinární kompozice pro léčbu kardiovas-
kulárního systému, v y z n a č u j í c í s e t í m, že
jako účinnou složku obsahuje derivát indolizinu podle některé-
ho z nároků 1,2 nebo 9 ve spojení s farmaceuticky přijatelným
vehikulem nebo vhodnou přísadou.
11. Farmaceutická nebo veterinární kompozice pro léčbu kardiovas-
kulárního systému, v y z n a č u j í c í s e t í m, že
jako účinnou složku obsahuje derivát indolizinu podle některé-
ho z nároků 3 až 8 ve spojení s farmaceuticky přijatelným ve-
hikulem nebo vhodnou přísadou.
12. Farmaceutická nebo veterinární kompozice podle nároků 10 nebo
11 pro léčení patologických syndromů kardiovaskulárního systé-
mu, obsahující 50 mg až 500 mg aktivní složky.
13. Farmaceutická nebo veterinární kompozice k potencionování pro-
tirakovinných léčiv, v y z n a č u j í c í s e t í m, že

jako účinnou složku obsahuje derivát indolizinu podle některého z nároků 1, 2 nebo 9 ve spojení s farmaceuticky přijatelným vehikulem nebo vhodnou přísadou.

14. Farmaceutická nebo veterinární kompozice k potencionování protirakovinných léčiv, vyznačující se tím, že jako účinnou složku obsahuje derivát indolizinu podle některého z nároků 3 až 8 ve spojení s farmaceuticky přijatelným vehikulem nebo vhodnou přísadou.

15. Způsob výroby derivátů indolizinu obecného vzorce I podle nároku 1,

ve kterém

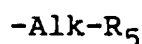
B znamená skupinu -S- nebo -SO₂-,

R je atom vodíku, přímý nebo rozvětvený alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, cykloalkyl, obsahující do 6 atomů uhlíku nebo fenyl,

R₁ a R₂ mohou být stejné nebo rozdílné a znamenají atom vodíku nebo methyl

A je přímý nebo rozvětvený alkylen se 2 až 5 atomy uhlíku,

R₃ znamená přímý nebo rozvětvený alkyl s 1 až 8 atomy uhlíku, nebo skupinu vzorce

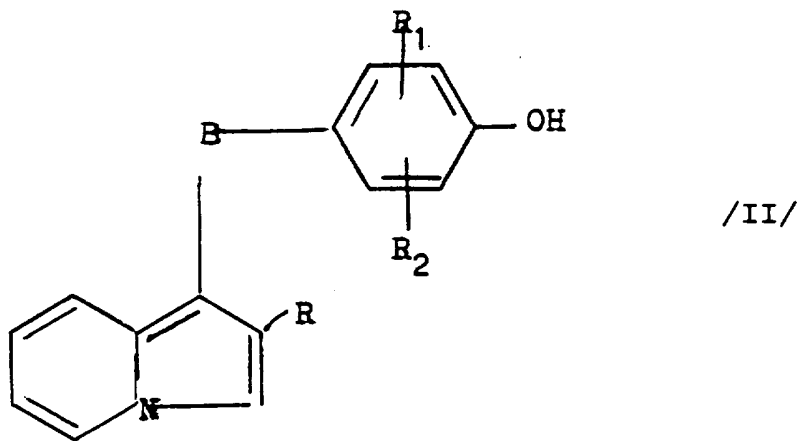


ve kterém Alk znamená jednoduchou vazbu nebo přímý nebo rozvětvený alkylenový zbytek, mající 1 až 2 atomy uhlíku a R₅ znamená skupinu pyridylovou, fenyllovou nebo fenyllovou skupinu substituovanou jednou nebo dvěma alkoxy skupinami s 1 až 4 atomy uhlíku,

R₄ znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, nebo

R₃ a R₄ tvoří spolu s atomem dusíku, na který jsou navázány skupinu piperidinylovou, imidazolylovou nebo piperazinylovou, nebo skupinu piperazinylovou nebo piperidinylovou substituovanou v poloze para fenylem,

jakož i jejich farmaceuticky přijatelných solí, v y z n a č u-
j í c í s e t í m, že se v přítomnosti bázičkého činidla
nechá reagovat 1-/4-hydroxybenzensulfonyl/ indolizin obecného
vzorce II



v němž B, R, R₁ a R₂ mají shora uvedené významy, se sloučení-
nou obecného vzorce III



ve kterém

X znamená atom halogenu a

A, R₃ a R₄ mají shora uvedený význam,

přičemž se reakce provádí při teplotě varu a v rozpouštědle,
za vzniku indolizinu obecného vzorce I, který se popřípadě
nechá reagovat s vhodnou organickou nebo anorganickou kyseli-
nou za vzniku své farmaceuticky přijatelné sole.

16. Způsob podle nároku 15, v y z n a č u j í c í s e t í m,
že se jako výchozí látky použijí sloučeniny obecného vzorce II
a III substituované příslušným způsobem, za vzniku odpovídající
sloučeniny obecného vzorce I, kde
B znamená skupinu -S- nebo -SO₂-,
R znamená atom vodíku, methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl,

n-butyl, isobutyl, terc.butyl, 1-methylpropyl, n-pentyl, neopentyl nebo fenyl,

R₁ a R₂ mohou být stejné nebo rozdílné substituenty a znamenají nezávisle na sobě atom vodíku nebo methylovou skupinu,

A znamená 1,2-ethylen, 1,3-propylen, 2-methyl-1,3-propylen, 1,5-pentamethylen, 2-hydroxypropylen, 1,4-tetramethylen,

R₃ znamená methyl, ethyl, n-propyl, n-butyl, isopropyl, isobutyl, terc. butyl, 1-methylpropyl, n-pentyl, n-hexyl, n-heptyl, n-oktyl, benzyl, fenethyl, methoxyfenethyl, dimethoxyfenethyl, dimethoxybenzyl nebo fenethyl substituovaný v aromatické části methoxyskupinami,

R₄ znamená atom vodíku nebo methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, terc. butyl, n-pentyl, neopentyl, n-hexyl, n-heptyl nebo n-oktyl, nebo

R₄ a R₃ tvoří spolu s atomem dusíku, na který jsou navázány skupinu piperidinylovou, imidazolylovou nebo piperazinylovou nebo skupinu piperazinylovou nebo piperidinylovou substituovanou v poloze para fenylem,

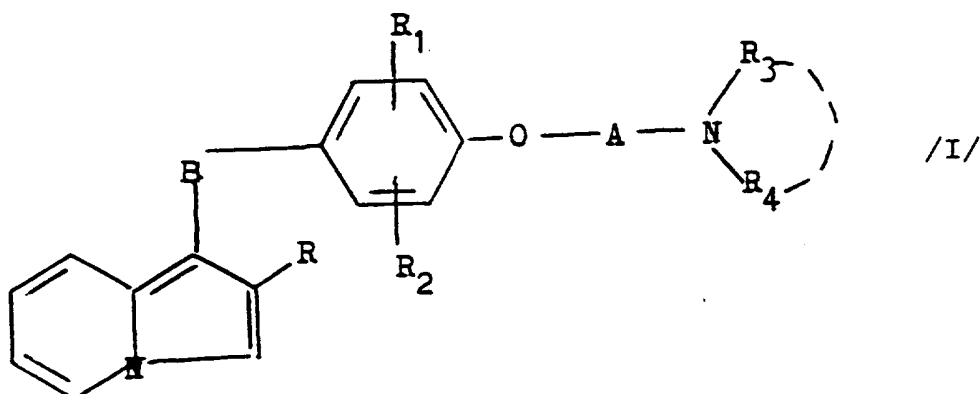
jakož i jejich farmaceuticky vhodných solí.

17. Způsob podle nároků 15 nebo 16, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se jako výchozí sloučenina použije sloučenina obecného vzorce II, kde B znamená skupinu -SO₂- a ostatní substituenty mají shora uvedený význam.

18. Způsob podle nároků 15 nebo 16, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se jako výchozí sloučenina použije sloučenina obecného vzorce III, ve kterém R₃ znamená 3,4-dimethoxyfenyl, 3,4-dimethoxybenzyl nebo 3,4-dimethoxyfenethyl a ostatní substituenty mají shora uvedený význam.

19. Způsob podle nároků 15 nebo 16, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se použije odpovídajícím způsobem substituovaných výchozích sloučenin obecných vzorců II a III za vzniku 2-isopropyl-1-/4-/3-/N-methyl-N-/3,4-dimethoxy-β-fenethyl/-amino/propyloxy/benzensulfonyl/indolizinu a jeho farmaceuticky přijatelných solí.

20. Způsob podle nároků 15 nebo 16, vyznačující se tím, že se použije odpovídajícím způsobem substituovaných výchozích sloučenin obecných vzorců II a III za vzniku 2-isopropyl-1-/4-/3-/di-n-butylamino/propyloxy/benzensulfonyl/-indolizinu a jeho farmaceuticky přijatelných solí.
21. Způsob podle nároků 15 nebo 16, vyznačující se tím, že se použije odpovídajícím způsobem substituovaných výchozích sloučenin obecných vzorců II a III za vzniku 2-ethyl-1-/4-/3-/N-methyl-N-/3,4-dimethoxy-β-fenethyl/amino/-propyloxy/benzensulfonyl/indolizinu a jeho farmaceuticky přijatelných solí.
22. Způsob podle nároků 15 nebo 16, vyznačující se tím, že se použije odpovídajícím způsobem substituovaných výchozích sloučenin obecných vzorců II a III za vzniku 2-ethyl-1-/4-/3-/di-n-butylamino/propyloxy/benzensulfonyl/-indolizinu a jeho farmaceuticky přijatelných solí.
23. Způsob podle nároků 15 nebo 16, vyznačující se tím, že se derivát indolizinu obecného vzorce I, ve kterém uvedené substituenty mají shora uvedený význam, připravený shora uvedeným způsobem, převede na hydrochlorid jako farmaceuticky přijatelnou sůl.
24. Způsob výroby derivátů indolizinu obecného vzorce I



ve kterém

B znamená skupinu -S- nebo -SO₂-,

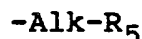
R znamená atom vodíku, přímý nebo rozvětvený alkyl, obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, cykloalkyl obsahující do 6 atomů

uhlíku, nebo fenyl,

R_1 a R_2 mohou být stejné nebo rozdílné substituenty a znamenají jednotlivě atom vodíku nebo methyl,

A znamená přímý nebo rozvětvený alkylen, obsahující 2 až 5 atomů uhlíku, nebo 2-hydroxypropylenovou skupinu,

R_3 znamená přímý nebo rozvětvený alkyl, obsahující 1 až 8 atomů uhlíku, nebo skupinu obecného vzorce

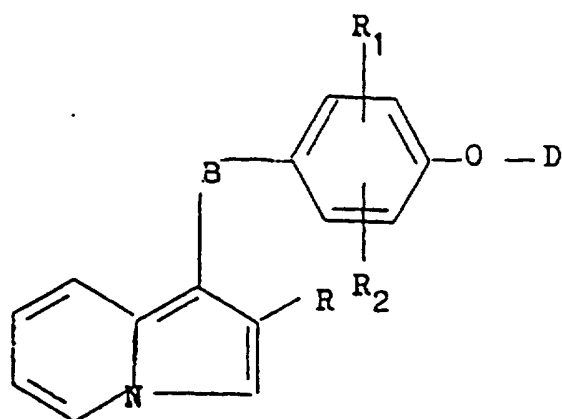


ve kterém Alk znamená jednoduchou vazbu nebo přímý nebo rozvětvený alkylen, obsahující 1 až 2 atomy uhlíku a R_5 znamená pyridyl, fenyl nebo fenyl substituovaný jednou nebo dvěma alkoxy skupinami, obsahujícími 1 až 4 atomy uhlíku,

R_4 znamená atom vodíku nebo alkyl, obsahující 1 až 8 atomů uhlíku, nebo

R_3 a R_4 tvoří spolu s atomem dusíku, ke kterému jsou navázány, piperidinyl, imidazolyl nebo piperazinyl, nebo piperazinyl nebo piperidinyl substituovaný v poloze para fenylovou skupinou,

jakož i jejich farmaceuticky přijatelných solí, v y z n a -
č u j í c í s e t í m, že se derivát 1-/4-alkoxybenzen-
sulfonyl/indolizinu obecného vzorce II

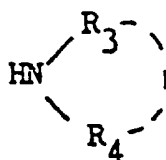


/II/

ve kterém B, R, R_1 a R_2 mají shora uvedené významy a D znamená skupinu - CH₂ - CH - CH₂ nebo -A-X, v níž A znamená



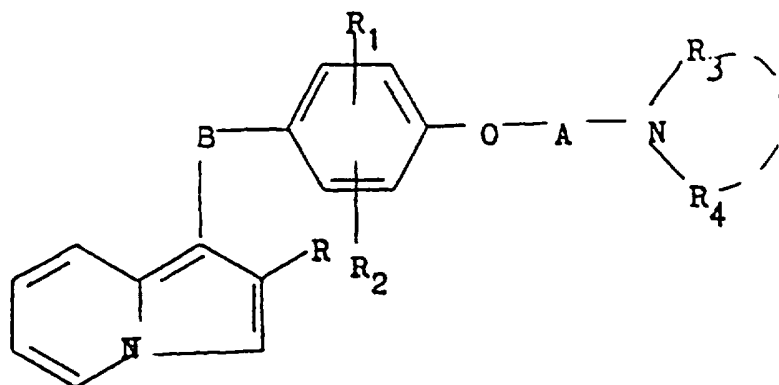
alkylen a X znamená atom halogenu, kondenzuje v polárním nebo nepolárním rozpouštědle a při teplotě okolí až po teplotu varu, s aminem obecného vzorce III



/III/

ve kterém R_3 a R_4 mají shora uvedené významy, přičemž v případě, kdy D znamená skupinu $-A-X$, se provádí kondenzace za přítomnosti akceptoru kyseliny, čímž se získá požadovaný derivát indolizinu, který se popřípadě nechá reagovat s organickou nebo anorganickou kyselinou za vzniku farmaceuticky přijatelné soli uvedeného derivátu.

25. Způsob podle nároku 24 pro výrobu derivátů indolizinu obecného vzorce



ve kterém

B znamená skupinu $-S-$ nebo $-SO_2-$,

R znamená atom vodíku, methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, terc. butyl, 1-methylpropyl, n-pentyl, neopentyl nebo fenyl,

R_1 a R_2 mohou být stejné nebo rozdílné substituenty a znamenají jednotlivě atom vodíku nebo methyl,

- A znamená 1,2-ethylen, 1,3-propylen, 2-methyl-1,3-propylen, 1,4-tetramethylen, 1,5-pentamethylen nebo 2-hydroxypropylen,
- R₃ znamená methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, terc. butyl, 1-methylpropyl, n-pentyl, n-hexyl, n-heptyl, n-oktyl, benzyl, fenethyl, methoxyfenethyl, dimethoxyfenethyl, dimethoxybenzyl nebo fenethyl substituovaný v aromatické části methoxyskupinami,
- R₄ znamená atom vodíku nebo methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, terc. butyl, n-pentyl, neopentyl, n-hexyl, n-heptyl nebo n-oktyl,
- R₃ a R₄ tvoří spolu s atomem dusíku, na který jsou vázané, imidazolyl nebo piperazinyl, nebo piperazinyl nebo piperidinyl substituovaný v poloze para fenylovou skupinou, jakož i jejich farmaceuticky přijatelných solí, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se použijí příslušně substituované výchozí sloučeniny za vzniku sloučenin uvedených v tomto nároku.
26. Způsob podle nároků 25 a 24, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se jako výchozí sloučenina použije derivát indolizinu obecného vzorce II, kde B znamená skupinu -SO₂-.
27. Způsob podle nároků 24 nebo 25, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se jako výchozí látka při kondenzaci používá amin obecného vzorce III, ve kterém R₃ znamená 3,4-dimethoxyfenyl, 3,4-dimethoxybenzyl nebo 3,4-dimethoxyfenethyl.
28. Způsob podle nároků 24 nebo 25, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se použijí odpovídajícím způsobem substituované výchozí látky vzorce II a III za vzniku 2-isopropyl-1-/4-/3-
-/N-methyl-N-/3,4-dimethoxy-3-fenethyl/amino/propyloxy/benzen-sulfonyl/indolizinu a jeho farmaceuticky vhodných solí.
29. Způsob podle nároků 24 nebo 25, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se použijí odpovídajícím způsobem substituované výchozí látky vzorce II a III za vzniku 2-isopropyl-1-/4-/3-
-/di-n-butylamino/propyloxy/-benzensulfonyl/indolizinu a jeho farmaceuticky vhodných solí

30. Způsob podle nároků 24 nebo 25, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se použijí odpovídajícím způsobem substituované výchozí látky vzorce II a III za vzniku 2-ethyl-1-/4-/3-/N-methyl-N-/3,4-dimethoxy-3-fenethyl/amino/propyloxy/benzensulfonyl/indolizinu a jeho farmaceuticky přijatelných solí.
31. Způsob podle nároků 24 nebo 25, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se použijí odpovídajícím způsobem substituované výchozí látky vzorce II a III za vzniku 2-ethyl-1-/4-/3-/di-n-butylamino/propyloxy/benzensulfonyl/indolizinu a jeho farmaceuticky vhodných solí.
32. Způsob podle kteréhokoliv z nároků 24 až 31, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se získané deriváty indolizinu převádějí na své hydrochloridy jako farmaceuticky přijatelné sole.

Konec dokumentu
