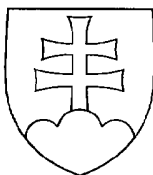


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

PATENTOVÝ SPIS

- (21) Číslo prihlášky: 977-87
(22) Dátum podania: 13.02.87
(31) Číslo prioritnej prihlášky: 86 02045
(32) Dátum priority: 14.02.86
(33) Krajina priority: FR
(40) Dátum zverejnenia: 02.12.98
(45) Dátum zverejnenia udelenia vo Vestníku: 02.12.98
(86) Číslo PCT:

(11) Číslo dokumentu:

279 557

(13) Druh dokumentu: B6

(51) Int. Cl.⁶:

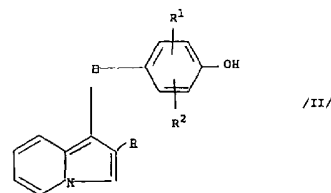
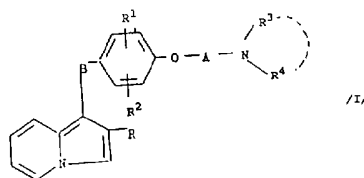
C 07D 471/04
A 61K 31/44//
(C 07D 471/04,
207:36, 213:26)

(73) Majiteľ patentu: SANOFI, Paris, FR;

(72) Pôvodca vynálezu: Gubin Jean, Brussels, BE;
Chatelain Pierre, Brussels, BE;
Descamps Marcel, Wavre, BE;
Nisato Dino, Saint Georges d'Orques, FR;

(54) Názov vynálezu: **Deriváty indolizínu, spôsob ich prípravy a farmaceutická alebo veterinárna kompozícia, ktorá ich obsahuje**

(57) Anotácia:
Sú opísané deriváty indolizínu všeobecného vzorca (I), kde jednotlivé substituenty majú význam uvedený v opise, spôsob ich prípravy, ktorý spočíva v reakcii 1-(4-hydroxybenzénsulfonyl)indolizínu všeobecného vzorca (II) so zlúčeninou všeobecného vzorca (III) v prítomnosti zásaditého činidla a pri teplote varu. Je tiež opísaná farmaceutická alebo veterinárna kompozícia, ktorá obsahuje ako účinnú zložku deriváty indolizínu všeobecného vzorca (I).



Oblasť techniky

Vynález sa týka derivátov indolizínu všeobecného vzorca (I), spôsobu ich prípravy a farmaceutickej alebo veterinárnej kompozície, ktorá ich obsahuje.

Doterajší stav techniky

Deriváty indolizínu substituované v polohe 1 alkoxybenzoylovým reťazcom, ktorý je substituovaný aminoskupinou a o ktorých bolo uvedené, že majú farmakologické účinky v kardiovaskulárnej oblasti, sú už známe.

V tejto súvislosti je možné uviesť francúzsky patent č. 2 341 578 a Eur. J. Med. Chem. 1977 12, č. 4, str. 345 až 350; kde je opísaný 2-etyl-, 2-n-propyl alebo 2-n-butyl-1-[4-(3-di-n-propyl)- alebo 3-di-n-butylaminopropoxy]benzoyl]indolizín, prípadne dimetylovaný na benzoxylovom zvyšku.

Tieto známe zlúčeniny majú antiadrenergné účinky, ktoré sú malé alebo vôbec žiadne, v každom prípade príliš malé, aby mali akýkoľvek význam pre terapiu.

S prekvapením sa zistilo v súvislosti s predloženým vynálezom, že náhradou karbonylovej skupiny v alkoxybenzoylovom reťazci známych zlúčenín za sulfonylovú skupinu sa pripravujú zlúčeniny, ktoré majú oveľa väčšie α - a β -antiadrenergné účinky ako dosiaľ známe zlúčeniny.

Navyše sa zistilo, že aktivita inhibície vápnika pri zlúčeninách podľa vynálezu je aspoň rovnaká, ak nie väčšia, ako sa zistila testami známych zlúčenín. Na rozdiel od známych zlúčenín bolo možné pri zlúčeninách podľa predloženého vynálezu preukázať farmakologické spektrum, ktoré vykazuje antikalciové, α - a β -antiadrenergné komponenty s vyváženou intenzitou, ktorá je terapeuticky cenná, napríklad na liečenie angíny pectoris.

Ako bolo detailnejšie uvedené R. Chrlieom v „Bruxelles Medical“ č. 9 zo septembra 1969, str. 543 až 560, bol prijatý názor, že liečivá proti angíne pectoris by predovšetkým mali byť schopné antagonicky ovplyvňovať antiadrenergny typ kardiovaskulárnych reakcií. Z toho dôvodu sú navrhnuté činidlá schopné blokovat' α -receptory.

Pri klinickej aplikácii sa však ukázalo, že tieto zlúčeniny sú pri liečení angíny pectoris neúspešné, veľmi pravdepodobne, pretože antagonizujú α -receptoru indukujú len veľmi čiastočne neutralizáciu adrenergného systému a aktivita β -receptorov nie je ovplyvnená.

V skutočnosti najviac nežiaducimi hemodynamickými prejavmi, ktoré vznikajú u pacientov s angínou pectoris počas bolestivého ataku, sú predovšetkým srdcové a preto teda zahŕňajú β -receptory.

Súčasne bolo navrhnuté liečenie preparátmi, ktoré sú antagonistami β -adrenergných receptorov. Tieto zlúčeniny, ktoré majú klinickú hodnotu, znižujú ataky angíny pectoris redukovaním práce srdca tým, že spomaľujú srdcový rytmus. Ale nedochádza k poklesu periférnej arteriálnej rezistencie, ktorá naopak stúpa uvoľňovaním α -tonicity.

Liečenie týmito preparátmi aj tak modifikuje hemodynamické parametre v smere, ktorý podstatne znižuje hodnotu týchto drog pre pacientov s angínou pectoris, najmä pre pacientov s chorým srdcom vo všeobecnosti.

Ak sa berie do úvahy antiadrenergny aspekt β -blokátorov, je jasné, že môžu neutralizovať len tachykardiu a zvýšenie sily a rýchlosti kontrakcií srdca a na arteriálnu hypertenziu, ktorá zahŕňa stimuláciu α -receptorov nemajú β -antagonizy žiadny vplyv.

V skutočnosti, zatiaľ čo kardiovaskulárne nezrovnalosti spôsobené stimuláciou β -receptorov sú viac škodlivé pre pacientov s angínou pectoris je pravda, že arteriálna hypertenzia hrá tiež nemalú úlohu.

Navyše blokovanie β -receptorov zahŕňa riziko, že sa pacienti, ktorí trpia srdcovou nedostatočnosťou zbavia kompenzačného mechanizmu, ktorý normálne prichádza do úvahy pri úprave obehovej nedostatočnosti.

Tento reflexný mechanizmus, ktorého hlavná zložka využíva dráhu β -adrenergného systému, vedie predovšetkým k nárastu sily a rýchlosti kontrakcie srdca. V dôsledku toho, ak je tento systém blokovaný, pacient, ktorý trpí srdcovou nedostatočnosťou prežíva zhoršenie svojho stavu. Je preto logické predpokladať, že použitie β -blokátora, ktorého pôsobenie je dokonalé a úplné, má vždy za následok srdcové riziko.

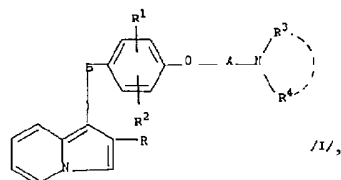
Preto sa zdá byť žiaduce nedosahovať úplné vlastnosti α - alebo β -blokátorov, ktoré so sebou prinášajú klinické vedľajšie účinky. Zdá sa byť logickejšie stlmiť ako eliminovať kardiovaskulárne poruchy, ktoré charakterizujú hyperstimuláciu adrenergného systému ako celku.

Zlúčeniny podľa vynálezu vyhovujú týmto predpokladom, pretože majú neúplné antiadrenergné vlastnosti α - a β -typu. Nie je ich teda možné považovať za β -blokátory, ale za adrenergickejšie, ktoré sú čiastočnými antagonistami α - a β -adrenergných reakcií a ktoré sú asi zbavené nevýhod uvedených pre β -blokátory.

Navyše vápnik-inhibičná zložka preukázaná pri zlúčeninách podľa vynálezu pôsobí ako výnimočný doplnok k farmakologickému spektru ich kardiovaskulárneho pôsobenia.

Podstata vynálezu

Deriváty indolizínu podľa vynálezu sa môžu znázorniť všeobecným vzorcom (I)



kde

B predstavuje skupinu -S- alebo -SO₂-,

R predstavuje vodík, priamy alebo rozvetvený alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka, cykloalkylový zvyšok s najviac 6 atómami uhlíka alebo fenylový zvyšok,

R¹ a R², ktoré sú rovnaké alebo rôzne, predstavujú atóm vodíka alebo metyl,

A predstavuje priamy alebo rozvetvený alkylénový zvyšok s 2 až 5 atómami uhlíka alebo hydroxy-2-propylénový zvyšok,

R³ predstavuje priamy alebo rozvetvený alkyl s 1 až 8 atómami uhlíka alebo zvyšok všeobecného vzorca



kde Alk predstavuje jednoduchú väzbu alebo alkylénový zvyšok s 1 až 2 atómami uhlíka a R⁵ predstavuje pyridylový, fenylový alebo fenylový zvyšok substituovaný jednou alebo dvoma alkoxykupinami s 1 až 4 atómami uhlíka, R⁴ predstavuje vodík alebo alkylénový zvyšok, ktorý má 1 až 8 atómov uhlíka alebo

R³ a R⁴ tvoria spolu s atómom dusíka, na ktorý sú pripojené, piperidinylový, imidazolylový alebo piperazinylový zvyšok alebo piperazinylový alebo piperidinylový zvyšok substituovaný v polohe para fenylovým zvyškom, a ich farmaceuticky prijateľné deriváty.

Vzhľadom na uvedené významy môže znamenať:

R najmä metyl, etyl, n-propyl, izopropyl, n-butyl, izobutyl, terc.-butyl, 1-metylpropyl,

A najmä 1,2-etylén, 1,3-propylén, 2-metyl-1,3-propylén, 1,4-tetrametylén alebo 1,5-pentametylén,

R³ najmä metyl, etyl, n-propyl, izopropyl, n-butyl, izobutyl, terc.-butyl, 1-metylpropyl, n-pentyl, n-hexyl, n-heptyl, n-oktyl, fenyl, benzyl, fenetyl,

R⁴ najmä metyl, etyl, n-propyl, izopropyl, n-butyl, izobutyl, terc.-butyl, n-pentyl, neopentyl, n-hexyl, n-heptyl alebo n-oktyl.

Predkladaný vynález sa súčasne týka spôsobu prípravy všetkých izomérov zlúčenín všeobecného vzorca (I); tieto izoméry môžu byť v pravotočivej alebo ľavotočivej forme alebo vo forme zmesi, napríklad vo forme racemickej zmesi.

Zistilo sa, že deriváty indolizínu vyrábané spôsobom podľa tohto vynálezu majú výnimočné farmakologické vlastnosti, najmä inhibujú transport vápnika, ďalej pôsobia ako bradykardické, hypotenzívne a antiadrenergické činidlá.

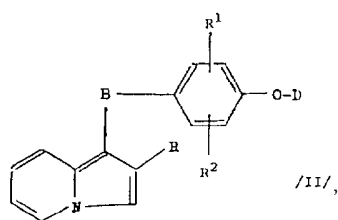
Z tohto hľadiska sú výhodné tie zlúčeniny podľa vynálezu uvedeného všeobecného vzorca (I), v ktorých B znamená skupinu -SO₂-.

Tieto vlastnosti predurčujú zlúčeniny na použitie pri liečení určitých patologických syndrómov kardiovaskulárneho systému, najmä na liečenie angíny pectoris, hypertenzie, arytmie a nedostatočnosti krvného obehu v mozgu.

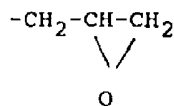
Zlúčeniny vyrábané spôsobom podľa tohto vynálezu sa môžu tiež používať na potenciovanie protirakovinových liečiv pri liečení nádorov.

V závislosti od spôsobu podávania sa denná dávka účinnej látky, v humánnej medicíne, pohybuje medzi 2 až 500 mg účinnej látky pre jedinca s hmotnosťou 60 kg.

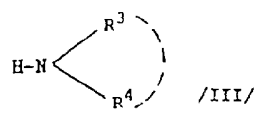
Podstata výroby uvedených zlúčenín podľa tohto vynálezu spočíva v tom, že sa derivát 1-(4-alkoxy-benzén-sulfonyl)indolizínu všeobecného vzorca (II)



v ktorom B, R, R¹ a R² majú uvedené významy a D znamená zvyšok



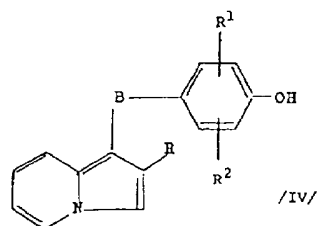
alebo -A-X, v ktorom A znamená alkylénový zvyšok a X znamená atóm halogénu, výhodne brómu, alebo alkylsulfonyloxyskupinu, ktorá obsahuje 1 až 4 atómy uhlíka, ako je napríklad metánsulfonyloxy- alebo arylsulfonyloxyskupina, ktorá má 6 až 10 atómov uhlíka, ako benzénsulfonyloxy- alebo p-toluénsulfonyloxyskupina, kondenzuje s aminom všeobecného vzorca (III)



v ktorom R³ a R⁴ majú uvedené významy v polárnom rozpúšťadle, ako je alkohol, napríklad butanol, alebo ketón, ako je metyletylketón, alebo v nepolárnom rozpúšťadle, ako je aromatický uhlíkovodík, napríklad benzén, toluén alebo xylén, pričom v prípade, keď D znamená skupinu -A-X, uskutočňuje sa kondenzácia v prítomnosti akceptora kyseliny, aby sa získal požadovaný derivát indolizínu uvedeného všeobecného vzorca vo forme voľnej zásady.

Obvykle sa uvedená kondenzácia uskutočňuje pri takej teplote, ktorá zahŕňa teplotu miestnosti až teplotu varu (refluxu) reakčného prostredia. Akceptorom kyseliny môže byť napríklad uhličitán alebo hydroxid alkalického kovu alebo nadbytok aminu uvedeného všeobecného vzorca (III). Zlúčeniny všeobecného vzorca (III) sa môžu pripraviť takto:

a) Ak D znamená skupinu -A-X, v ktorej X znamená atóm halogénu, pripravujú sa zlúčeniny všeobecného vzorca (II) kondenzáciou derivátu indolizínu všeobecného vzorca (IV)



v ktorom B, R, R¹ a R² majú uvedené významy, s dihalogénalkánom všeobecného vzorca (V)

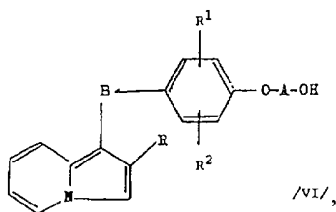
hal-A-hal (V),

v ktorom A znamená alkylénový zvyšok, ako je definovaný vo vzorci (I), a hal znamená atóm halogénu, výhodne brómu, pričom reakcia sa uskutočňuje za varu v rozpúšťadle, ako je metyletylketón alebo N,N-dimetylformamid, a v prítomnosti zásaditého činidla, ako je uhličitán alkalického kovu, napríklad uhličitán draselný, hydrid alkalického kovu, ako je hydrid sodný, hydroxid alkalického kovu, ako je hydroxid sodný alebo draselný, alebo alkoholát alkalického kovu, napríklad metylát alebo etylát sodný.

b) Ak D znamená skupinu -A-X, v ktorej X znamená alkylsulfonyloxyskupinu alebo arylsulfonyloxyskupinu, pripravujú sa zlúčeniny uvedeného všeobecného vzorca kondenzáciou halogenidu všeobecného vzorca

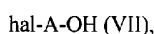
hal-W,

v ktorom W znamená alkylsulfonyl s 1 až 4 atómami uhlíka, napríklad metánsulfonyl, alebo arylsulfonyl so 6 až 10 atómami uhlíka, napríklad benzénsulfonyl alebo p-toluénsulfonyl, v rozpúšťadle, ktoré je akceptorom kyseliny, napríklad v pyridíne, s derivátom indolizínu všeobecného vzorca (VI)



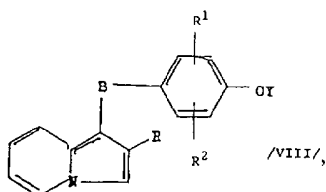
v ktorom B, R, R¹ a R² majú uvedené významy a A znamená alkylénový zvyšok, ako je definovaný vo všeobecnom vzorci (I).

Zlúčeniny všeobecného vzorca (VI) sa môžu pripravovať kondenzáciou derivátu indolizínu uvedeného všeobecného vzorca (IV) s halogenovaným alkoholom všeobecného vzorca (VII)



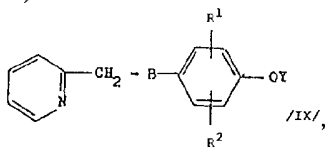
v ktorom A znamená alkylén, ako je definovaný vo všeobecnom vzorci (I), a hal má uvedený význam. Kondenzácia sa uskutočňuje vo vhodnom rozpúšťadle, ako je N,N-dimetylformamid, a v prítomnosti zásaditého činidla, ako je uhličitan alkalického kovu, napríklad uhličitan draselný, hydroxid alkalického kovu, ako je hydroxid sodný alebo draselný, hydrid alkalického kovu, ako je hydrid sodný, alebo alkoholát alkalického kovu, napríklad metylát alebo etylát sodný.

Zlúčeniny všeobecného vzorca (IV) sa získavajú hydrolýzou zlúčeniny všeobecného vzorca (VIII)

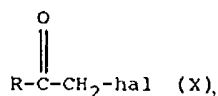


v ktorom B, R, R¹ a R² majú uvedené významy a Y znamená alkylsulfonyl s 1 až 4 atómami uhlíka, napríklad metánsulfonyl, arylsulfonyl so 6 až 10 atómami uhlíka, napríklad benzénsulfonyl alebo p-toluénsulfonyl, alebo alkanoyl s 1 až 4 atómami uhlíka, napríklad acetyl, za varu v zásaditom prostredí.

Zlúčeniny všeobecného vzorca (VIII) sa môžu pripravovať cyklizáciou pikolylsulfónu alebo sulfidu všeobecného vzorca (IX)



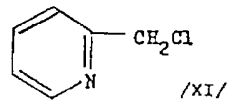
v ktorom B, R¹, R² a Y majú uvedené významy s α-halogenketónom všeobecného vzorca (X)



v ktorom R a hal majú uvedené významy, pričom cyklizácia sa uskutočňuje za varu v rozpúšťadle, ako je metyletylketón, a v prítomnosti zásaditého činidla, ako je uhličitan alkalického kovu, napríklad uhličitan draselný, alebo hyd-

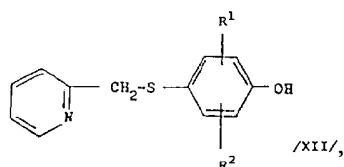
rogenuhličitan alkalického kovu, napríklad hydrogenuhličitan sodný.

Pikolylsulfóny všeobecného vzorca (IX) sa pripravujú reakciou 2-(chlórmetyl)pyridínu vzorca (XI)



so 4-(alkylsulfonyloxy)- alebo 4-(arylsulfonyloxy)benzénsulfinátom alkalického kovu, napríklad 4-(p-toluénsulfonyloxy)benzénsulfinátom sodným, postupom opísaným v J. Chem. Soc. 1965, str. 3090. Zlúčenina vzorca (XI) je známou zlúčeninou a môže sa pripraviť známymi metódami.

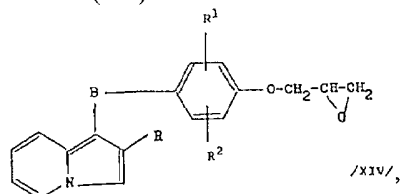
Alternatívne sa môžu zlúčeniny všeobecného vzorca (IV), v ktorom B znamená skupinu -S-, pripraviť priamo z pikolylsulfidu všeobecného vzorca (XII)



v ktorom R¹ a R² majú uvedené významy, reakciou s α-halogenketónom všeobecného vzorca (X) a cyklizáciou takto vzniknutej pyridíniovej soli za varu v rozpúšťadle, ako je voda, a v prítomnosti zásaditého činidla, ako je uhličitan alkalického kovu, napríklad uhličitan draselný, alebo hydrogenuhličitan alkalického kovu, napríklad hydrogenuhličitan sodný.

Zlúčeniny všeobecného vzorca (XII) sú známe zlúčeniny, ktoré boli opísané v J. Med. Chem. 26, (1983), 218, alebo sú to zlúčeniny, ktoré sa môžu pripravovať známymi postupmi. Zlúčeniny všeobecného vzorca (IX), v ktorom B znamená skupinu -S- sa môžu pripravovať zo zlúčenín všeobecného vzorca (XII) reakciou s alkylsulfonyl- alebo arylsulfonylhalogenidom.

c) Ak D znamená vo všeobecnom vzorci (II) 2-hydroxypropylénový reťazec, pripravujú sa zlúčeniny všeobecného vzorca (II) reakciou za varu derivátu indolizínu všeobecného vzorca (IV) s epihalogénhydrínom, ako je epichlóhydrín alebo epibrómhydrín, v pravotočivej alebo ľavotočivej forme alebo vo forme zmesi týchto izomérov, napríklad v racemickej forme, a v prítomnosti zásaditého činidla, ako je uhličitan alkalického kovu, napríklad hydroxid sodný alebo draselný, hydrid alkalického kovu, ako je hydrid sodný, alebo alkoholát alkalického kovu, napríklad metylát alebo etylát sodný, a v polárnom rozpúšťadle, ako je metyletylketón, za vzniku oxiranylemetoxyderivátu všeobecného vzorca (XIV)



v ktorom B, R, R¹ a R² majú uvedené významy.

V niektorých prípadoch sa môžu paralelne so zlúčeninami všeobecného vzorca (XIV) tvoriť sprievodné produkty a to deriváty 1-[4-(3-halogen-2-hydroxypropoxy)benzénsulfonyl]indolizínu. Pri reakcii s amínom vše-

obecného vzorca (III) tieto zlúčeniny napriek tomu umožňujú vznik požadovaných zlúčenín všeobecného vzorca (I), v ktorom A znamená 2-hydroxypropylén.

Takto získané zlúčeniny všeobecného vzorca (I) vo forme voľných zásad sa môžu potom previesť na farmaceuticky vhodné soli reakciou s vhodnou organickou alebo anorganickou kyselinou, napríklad s kyselinou oxálovou, maleinovou, fumarovou, metánsulfónovou, benzoovou, askorbovou, pamoovou, jantárovou, hexámovou, bismetylén-salicilovou, etándsulfónovou, octovou, propiónovou, salicylovou, citrónovou, glukónovou, mliečnou, jablčnou, škoricovou, mandľovou, citrákónovou, asparginovou, palmitovou, stearovou, itakónovou, glykolovou, p-aminobenzoovou, glutámovou, benzénsulfónovou, teofilínoctovou alebo s lyzínom alebo histidínom.

Je známe, že transport iónov vápnika je jedna z hlavných zložiek akčného potenciálu srdcových buniek a následkom tohto tento transport hrá základnú úlohu v elektrickom vedení, ako aj v nezrovnalostiach, ktoré tým môžu nastať (arytmia). Navyše je známe, že ióny vápnika sa zúčastňujú na kontrakciách vyvolaných excitáciou, ktoré kontrolujú stupeň svalových sťahov hladkých svalov a z rovnakých hľadísk hrajú kritickú úlohu v prípadoch angíny pectoris.

Zlúčeniny, ktoré sú antagonistami vápnika, pôsobia na úrovni bunkovej membrány tým, že selektívne bránia vápniku v účasti na procese kontrakcie arteriálnych buniek.

V skutočnosti sa zdá byť v súčasnosti jasné, že klinické výsledky, dosiahnuté kombináciou inhibítorov vápnika a β -adrenergických blokátorov sú lepšie, ak sa každý z inhibítorov použije oddelene (J. A. M. A. 1982, 247, str. 1911 až 1917).

Navyše sa zdá, že žiadny z β -blokátorov, ktorý by ešte vykazoval významný inhibičný účinok na transport vápnika, v súčasnosti neexistuje.

Z tohto hľadiska zlúčeniny podľa vynálezu, ktoré majú tak antikalciovú zložku, ako i α - a β -antiadrenergnú zložku, majú základný význam, pretože umožňujú oveľa intenzívnejšie terapeutické aplikácie ako oddelený β -blokátor alebo oddelený inhibítor vápnika. Ako príklady je možné uviesť nasledujúce zlúčeniny:

2-etyl-1-[4-(3-(N-metyl-N-(3,4-dimetoxy- β -fenetyl)amino)propyloxy)benzénsulfonyl]indolizín (príklad 28),

2-izopropyl-1-[4-[3-(di-n-butylamino)propyloxy]benzénsulfonyl]-indolizín (príklad 1),

2-etyl-1-[4-[3-(di-n-butylamino)propyloxy]benzénsulfonyl]-indolizín (príklad 8) a

2-izopropyl-1-[4-[3-[N-metyl-N-(3,4-dimetoxy- β -fenetyl)amino]propyloxy]benzénsulfonyl]indolu (príklad 30),

ktoré vykazujú α - a β -antiadrenergnú zložku zosilnenú kyslík-ekonomizujúcim efektom schopným dosiahnuť terapeutický účinok u ľudí pri syndróme angíny pectoris, ktorý sa môže liečiť tradičnými β -blokátormi. Hlavná výhoda týchto zlúčenín spočíva však vo fakte, že ich antikalciový účinok sa môže použiť na liečenie angíny v pokoji, syndrómu indukovaného vznikom spasmy v koronárnych artériách, ktorý sa v súčasnosti lieči zlúčeninami ako je diltiazem, verapamil alebo nifedipín.

Navyše sa zistilo, že zlúčeniny podľa vynálezu sú schopné indukovať podstatné zvýšenie koronárneho prietoku.

Výsledky farmakologických testov uskutočnených na stanovenie kardiovaskulárnych vlastností zlúčenín podľa vynálezu sú uvedené nižšie.

I. Vlastnosti inhibítora vápnika

Vlastnosti inhibície transportu vápnika na úrovni membrány, ktoré vykazujú zlúčeniny podľa vynálezu, sa preukázali meraním ich antagonistických vlastností na kontrakcie draslíka indukovaných depolarizáciou na izolovaných aortách krýs. Je dobre známe, že depolarizácia membrány hladkých svalov draslíkom spôsobuje, že membrána je permeabilná k extracelulárnemu vápniku a indukuje kontrakcie svalu.

Preto meranie inhibície kontrakcií svalov depolarizovaných draslíkom alebo meranie relaxácie tonických kontrakcií na depolarizáciu draslíkom sa môže použiť na hodnotenie účinku zlúčenín ako inhibítora permeability membrán pre ióny Ca^{++} .

Na meranie sa použila nasledujúca metóda:

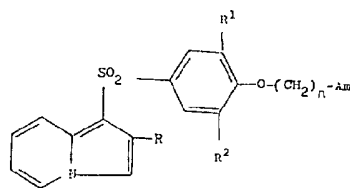
Samcom krýs Wistar, s hmotnosťou asi 300 g sa vyberie aorta a rozreže sa na pásiky asi 40 mm dlhé a 3 mm široké.

Tieto fragmenty sa umiestnia do 25 ml izolovaného orgánu naplneného modifikovaným Krebsovým hydrogenuhlíčaninovým roztokom (112 mM NaCl, 5 mM NaHCO_3 , 1 mM KH_2PO_4 , 1,2 mM MgSO_4 , 2,5 mM CaCl_2 , 11,5 mM glukózy, doplneným destilovanou vodou do 1000 ml), do ktorého sa zavádzal prúd 5 až 7 % oxidu uhličitého v kyslíku, udržiavaného pri 37 °C. Preparát sa pripojil na silový mikrosenzor a po zosilnení sa kontrakcie snímali zapisovačom.

Na preparát sa aplikovalo napätie 2 g. Toto napätie sa udržiavalo v modifikovanom Krebs-hydrogenuhlíčaninovom roztoku 60 minút a kontrakcie sa potom indukovali náhradou za draslíkový Krebsov 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 glukózy, doplnený do 1000 ml destilovanou vodou). Hneď ako začali byť kontrakcie preparátu reprodukovateľné, do kúpeľa sa pridalo určité množstvo zlúčeniny podľa vynálezu. Po šesťdesiatich minútach sa nové sťahy indukovali depolarizáciou draslíkom.

Výsledky získané na aorte sa vyjadrili ako percentá maximálneho kontrakčného efektu pred inkubáciou testovanou zlúčeninou.

Ako príklady sú uvedené nasledujúce výsledky. Zlúčeniny všeobecného vzorca (I) sa použili vo forme zásady, hydrochloridu alebo oxalátu.



a) v dávke 10^{-6} M

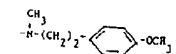
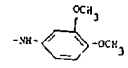
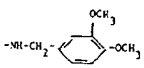
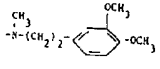
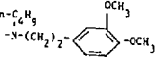

SK 279557 B6

zlúčenina	R	R ¹	R ²	n	m	z max. kontračného efektu
12	$n-C_2H_5$	≡	≡	3	3	-N(n-C ₂ H ₅) ₂ 35,1
13	$n-C_2H_5$	≡	≡	3	3	-N(n-C ₂ H ₅) ₂ 35,8
21	$n-C_2H_5$	≡	≡	3	3	-Nn-C(CH ₃) ₂ 30,7
18		≡	≡	3	3	-N(n-C ₆ H ₁₁) ₂ 51,4
19		CS ₃	≡	3	3	-N(n-C ₆ H ₅) ₂ 71,2
24		≡	≡	3	3	-Nn-C(CH ₃) ₃ 67,1
25		≡	CS ₃	3	3	-Nn-C(CH ₃) ₃ 67,7
21	$-C_2H_5$	≡	≡	3	3	-N2(n-C ₂ H ₅) 8,3
20	$-C_2H_5$	≡	≡	3	3	-N(CH ₃)(n-C ₂ H ₅) 6,8
10	$-C_2H_5$	CS ₃	CS ₃	3	3	-N(n-C ₂ H ₅) ₂ 7,9
4	-CH ₃	≡	≡	3	3	-N(C ₂ H ₅) ₂ 71,7
5	-CS ₃	≡	≡	3	3	-N(n-C ₂ H ₅) ₂ 48,5
6	-CH ₃	≡	≡	3	3	-N(n-C ₂ H ₅) ₂ 13,5
7	$-C_2H_5$	≡	≡	3	3	-N(n-C ₂ H ₅) ₂ 8,3
9	$-C_2H_5$	CS ₃	≡	3	3	-N(n-C ₂ H ₅) ₂ 11,4
3	$-C_2H_5$	≡	≡	3	3	-Nn-C(CH ₃) ₃ 30,7
1	$-C_2H_5$	≡	≡	3	3	-N
12	$n-C_2H_5$	≡	≡	3	3	-N(n-C ₂ H ₅) ₂ 8,8
14	-CH(CH ₃) ₂	≡	≡	3	3	-N(CH ₃) ₂ 32,6
15	-CH(CH ₃) ₂	≡	≡	3	3	-N(CH ₃) ₂ 18,4
17	-CH(CH ₃) ₂	≡	≡	3	3	-N(n-C ₂ H ₅) ₂ 7,4
1	-CH(CH ₃) ₂	≡	≡	3	3	-N(n-C ₂ H ₅) ₂ 2,0
33	-CH(CH ₃) ₂	≡	≡	3	3	-NH-CH ₂ -CH ₂ -
32	-CH(CH ₃) ₂	≡	≡	3	3	-NH-CH ₂ -
31	-CH(CH ₃) ₂	≡	≡	3	3	-N-
34	-CH(CH ₃) ₂	≡	≡	3	3	-NH-CH ₂ -CH ₂ -
35	-CH(CH ₃) ₂	≡	≡	3	3	-N-
36	-CH(CH ₃) ₂	≡	≡	3	3	-N-
37	-CH(CH ₃) ₂	≡	≡	3	3	-N(n-C ₂ H ₅) ₂ 48,7
39	-CH(CH ₃) ₂	≡	≡	3	3	-N(n-C ₂ H ₅) ₂ 17,9
40	$-C_2H_5$	≡	≡	3	3	-N(n-C ₂ H ₅) ₂ 49,7
41	-CH(CH ₃) ₂	≡	≡	3	3	-NH-CH ₂ -CH ₂ -
42	-CH(CH ₃) ₂	≡	≡	3	3	-NH-CH ₂ -
43	-CH(CH ₃) ₂	≡	≡	3	3	-N-
44	-CH(CH ₃) ₂	≡	≡	3	3	-NH-
51		≡	≡	3	3	-N(n-C ₆ H ₁₁) ₂ 58,9

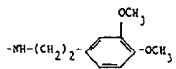
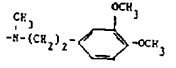
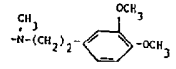


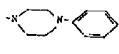

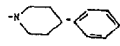
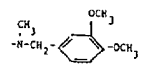
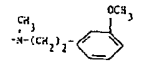
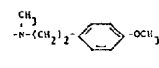

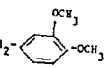
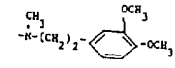
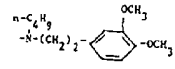
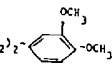
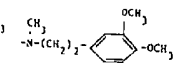
d) v dávke 10⁻⁷ M

21	$-C_2H_5$	≡	≡	3	3	-N(n-C ₂ H ₅) 71,7
20	$-C_2H_5$	≡	≡	3	3	-N(CH ₃)(n-C ₂ H ₅) 50,0
10	$-C_2H_5$	CS ₃	CS ₃	3	3	-N(n-C ₂ H ₅) ₂ 69,0
22	$-C_2H_5$	≡	≡	2	2	-N(n-C ₂ H ₅) ₂ 37,0
23	$-C_2H_5$	≡	≡	4	4	-N(n-C ₂ H ₅) ₂ 24,1
26	$-C_2H_5$	≡	≡	3	3	-N(n-C ₂ H ₅) ₂ 47,5
6	-CH ₃	≡	≡	3	3	-N(n-C ₂ H ₅) ₂ 65,1
1	$-C_2H_5$	≡	≡	3	3	-N(n-C ₂ H ₅) ₂ 60,0
8	$-C_2H_5$	≡	≡	3	3	-N(n-C ₂ H ₅) ₂ 36,5
9	$-C_2H_5$	CS ₃	≡	3	3	-N(n-C ₂ H ₅) ₂ 57,2
2	$-C_2H_5$	≡	≡	3	3	-N
11	$n-C_2H_5$	≡	≡	3	3	-N(n-C ₂ H ₅) ₂ 37,7
15	-CH(CH ₃) ₂	≡	≡	3	3	-N(CH ₃) ₂ 71,2
11	-CH(CH ₃) ₂	≡	≡	3	3	-N(n-C ₂ H ₅) ₂ 56,4
1	-CH(CH ₃) ₂	≡	≡	3	3	-N(n-C ₂ H ₅) ₂ 18,9
16	-CH(CH ₃) ₂	≡	≡	3	3	-N(n-C ₂ H ₅) ₂ 15,8
27	$-C_2H_5$	≡	≡	3	3	-NH-(CH ₂) ₂ -
28	$-C_2H_5$	≡	≡	3	3	-N(CH ₃)-(CH ₂) ₂ -
30	-CH(CH ₃) ₂	≡	≡	3	3	-N(CH ₃)-(CH ₂) ₂ -
31	-CH(CH ₃) ₂	≡	≡	3	3	-NH-CH ₂ -CH ₂ -
32	-CH(CH ₃) ₂	≡	≡	3	3	-NH-CH ₂ -
33	-CH(CH ₃) ₂	≡	≡	3	3	-N-
34	-CH(CH ₃) ₂	≡	≡	3	3	-NH-CH ₂ -CH ₂ -
35	-CH(CH ₃) ₂	≡	≡	3	3	-N-
36	-CH(CH ₃) ₂	≡	≡	3	3	-N-
38	$-C_2H_5$	≡	≡	3	3	-N
37	-CH(CH ₃) ₂	≡	≡	3	3	-N(n-C ₂ H ₅) ₂ 48,7
39	-CH(CH ₃) ₂	≡	≡	3	3	-N(n-C ₂ H ₅) ₂ 17,9
40	$-C_2H_5$	≡	≡	3	3	-N(n-C ₂ H ₅) ₂ 49,7
41	-CH(CH ₃) ₂	≡	≡	3	3	-NH-CH ₂ -CH ₂ -
42	-CH(CH ₃) ₂	≡	≡	3	3	-NH-CH ₂ -
43	-CH(CH ₃) ₂	≡	≡	3	3	-N-
44	-CH(CH ₃) ₂	≡	≡	3	3	-NH-
51		≡	≡	3	3	-N(n-C ₆ H ₁₁) ₂ 58,9

SK 279557 B6

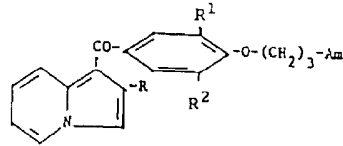
47	-C ₆ (C ₂) ₂	B	B	3		17,5
44	-C ₆ (C ₂) ₂	B	B	3		78,9
43	-C ₆ (C ₂) ₂	B	B	3		5,7
42	-C ₆ (C ₂) ₂	B	B	4		71,1
45	-C ₆ (C ₂) ₂	B	B	3		18,7
51		B	B	3	-N(C ₆ H ₁₁) ₂	80,4

c) v dávce 10⁻⁸ M

18	-C ₂ H ₅	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	3	-N(C ₆ H ₅) ₂	82,6
22	-C ₂ H ₅	B	B	2	-N(C ₆ H ₅) ₂	10,7
21	-C ₂ H ₅	B	B	4	-N(C ₆ H ₅) ₂	77,6
24	-C ₂ H ₅	B	B	1	-N(C ₆ H ₅) ₂	62,9
1	-C ₆ (C ₂) ₂	B	B	3	-N(C ₆ H ₅) ₂	61,0
16	-C ₆ (C ₂) ₃	B	B	3	-N(C ₆ H ₅) ₂	78,7
27	-C ₂ H ₅	B	B	3		58,9
28	-C ₂ H ₅	B	B	3		10,7
30	-C ₆ (C ₂) ₂	B	B	3		40,1
31	-C ₆ (C ₂) ₂	B	B	3	-NH-CH ₂ -CH ₂ - 	73,9
32	-C ₆ (C ₂) ₂	B	B	3	-NH-CH ₂ - 	65,9
33	-C ₆ (C ₂) ₂	B	B	3		81,0
34	-C ₆ (C ₂) ₂	B	B	3	-NH-CH ₂ -CH ₂ - 	87,6
35	-C ₆ (C ₂) ₂	B	B	3		65,4
37	-C ₆ (C ₂) ₂	B	B	3	-N(C ₆ H ₁₁) ₂	77,8
38	-C ₆ (C ₂) ₂	B	B	4	-N(C ₆ H ₁₁) ₂	62,9
40	-C ₂ H ₅	B	B	5	-N(C ₆ H ₁₁) ₂	87,5
41	-C ₆ (C ₂) ₂	B	B	3		76,1
46	-C ₆ (C ₂) ₂	B	B	3		69,5
47	-C ₆ (C ₂) ₂	B	B	3		69,6
44	-C ₆ (C ₂) ₂	B	B	3	-NH- 	85,5
43	-C ₆ (C ₂) ₂	B	B	3	-NH-CH ₂ - 	58,4
42	-C ₆ (C ₂) ₂	B	B	4		53,9
45	-C ₆ (C ₂) ₂	B	B	3		62,1
27	-C ₂ H ₅	B	B	3	-NH-(CH ₂) ₂ - 	81,6
28	-C ₂ H ₅	B	B	3		85,4

d) v dávce 10⁻⁹ M

38	-CH(CH ₃) ₂	3	3	3		81,7
41	-CH(CH ₃) ₂	3	3	3		76,1
46	-CH(CH ₃) ₂	3	3	3		78,1
47	-CH(CH ₃) ₂	3	3	3		46,5
43	-CH(CH ₃) ₂	3	3	3		88,7
42	-CH(CH ₃) ₂	3	3	4		78,8
45	-CH(CH ₃) ₂	3	3	3		78,7



zlúčenina	R	R ¹	R ²	Am	% max. kontraktčného efektu	
					10 ⁻⁶ M	10 ⁻⁷ M
zlúčenina A	n-C ₄ H ₉	H	H	-N(n-C ₄ H ₉) ₂	25,0	74,4
zlúčenina B	-C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	-N(n-C ₄ H ₉) ₂	19,3	64,7
zlúčenina C	-C ₂ H ₅	H	H	-N(n-C ₃ H ₇) ₂	37,9	89,1

Stanovením aktivitného pomeru medzi zlúčeninami podľa vynálezu a zodpovedajúcimi zlúčeninami podľa doterajšieho stavu techniky sa získali nasledujúce výsledky:

zlúčeniny	pomer aktivít
zlúčenina (príklad 17)	6,0
zlúčenina C	
zlúčenina (príklad 13)	2,0
zlúčenina A	
zlúčenina (príklad 10)	2,2
zlúčenina B	

Tieto výsledky ukazujú výhodnosť zlúčenín podľa vynálezu v porovnaní so zlúčeninami podľa doterajšieho stavu techniky.

II. Antiadrenergé vlastnosti

Účelom tohto testu bolo stanovenie kapacity zlúčenín podľa vynálezu na zníženie nárastu pri epinefrínom indukovanom zvýšení krvného tlaku (anti- α -efekt) a izoprenalínom indukovanom zrýchlení srdcového rytmu (anti- α -efekt) psov anestezovaných pentobarbitalom a atropinovanými.

Na každého psa sa použila dávka epinefrínu (medzi 3 a 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$), ktorá indukuje reprodukovateľné zvýšenie krvného tlaku asi 133×10^2 Pa a dávka izoprenalínu (1 až 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$), ktorá indukuje reprodukovateľné zvýšenie srdcového rytmu na asi 70 tepov/min. Dávka epinefrínu a izoprenalínu stanovená týmto spôsobom sa injikuje alternatívne každých 10 minút a po dvoch po sebe idúcich porovnávacích odpovediach sa intravenózne aplikuje určité množstvo testovanej zlúčeniny.

Anti- α -efekt

Stanovuje sa percento zníženia hypertenzie indukovanej testovanou zlúčeninou v porovnaní s referenčnou hypertenziou získanou vopred (asi 133×10^2 Pa).

Anti- β -efekt

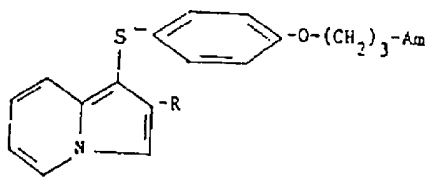
Stanovuje sa percento zníženia urýchlenia srdcového rytmu vyvolané testovanou zlúčeninou v porovnaní s vopred zmeranou tachykardiou (asi 70 tepov).

V oboch prípadoch sú výsledky redukcie krvného tlaku alebo srdcového rytmu vyjadrené nasledujúcim spôsobom:

- + pre redukciu < 50 %
- ++ pre redukciu \geq 50 %
- +++ pre redukciu takmer úplnú

Zlúče- nina pr. č.	R	Am	% max. kontraktčného efektu			
			10 ⁻⁵ M	10 ⁻⁷ M	10 ⁻⁸ M	10 ⁻⁹ M
48	-CH(CH ₃) ₂	-N-(n-C ₄ H ₉) ₂	3,4	12,8	67,6	83,2

50		1,1	1,6	44	73
----	--	-----	-----	----	----



Zlúče- nina pr. č.	R	Am	% max. kontraktčného efektu			
			10 ⁻⁵ M	10 ⁻⁶ M	10 ⁻⁷ M	10 ⁻⁸ M
52	-CH(CH ₃) ₂	-N-(n-C ₄ H ₉) ₂	65,2	81,2	-	-

53		53,8	75,4	-	-
----	--	------	------	---	---

Na porovnanie sú uvedené výsledky získané pri použití známych zlúčenín

Zistili sa nasledujúce výsledky:

zlúčenina príklad 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	+++	+

Na porovnanie sú uvedené výsledky známych zlúčenín, ktoré vykazovali nasledujúce antiadrenergne účinky.

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

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

Získané výsledky ukazujú, že zlúčeniny podľa vynálezu vykazujú oveľa vyšší α - a β -antiadrenergny účinok ako zlúčeniny podľa doterajšieho stavu techniky.

III. Toxicita

Akútna toxicita zlúčenín podľa vynálezu sa stanovila intravenózne pri myšiach metódou podľa Litchfielda a Wilcoxonu (J. Pharm. Exp. Therap. 1946, 96, 99).

Získané uvedené výsledky sú vyjadrené vo forme LD₅₀ a sú porovnané s derivátmi benzoylindolizínu, v tomto prípade s 2-etyl-3-(4-[3-(di-n-butylamino)propyloxy]benzoyl)indolizínom alebo butoprozínom.

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

Výsledky ukazujú, že zlúčeniny vyrábané spôsobom podľa tohto vynálezu sú z hľadiska toxicity porovnateľné s butoprozínom.

Terapeutické prostriedky, ktoré obsahujú zlúčeniny vyrábané spôsobom podľa vynálezu sa môžu pripravovať a podávať v akejkoľvek forme vhodnej na aplikácie v humánnej a veterinárnej medicíne. Ako jednotkové aplikačné formy sa môžu použiť napríklad povlečené tablety alebo nepovlečené tablety, tvrdé alebo mäkké želatínové kapsuly, balené prášky, suspenzie alebo sirup na orálne aplikácie, čapíky na rektálne aplikácie alebo roztoky alebo suspenzie na parenterálne aplikácie.

Terapeutické prostriedky, ktoré obsahujú zlúčeniny vyrábané spôsobom podľa vynálezu môžu obsahovať na aplikačnú jednotku napríklad od 50 do 500 mg aktívnej zložky na orálne aplikácie, od 50 do 200 mg aktívnej zložky na rektálne aplikácie a od 50 do 150 mg aktívnej zložky na parenterálne aplikácie.

V závislosti od vybraného spôsobu aplikácie sa terapeutické veterinárne prostriedky môžu pripravovať podľa vynálezu kombináciou aspoň jednej zo zlúčenín všeobecného vzorca (I) alebo netoxickéj soli tejto zlúčeniny s vhodnou prísadou ako sú laktóza, škroby, mastenec, stearát horebnatý, polyvinylpyrolidón, kyselina alginová, koloidný silikagél, destilovaná voda, benzylalkohol alebo sladidlo.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Vynález je bližšie objasnený v nasledujúcich príkladoch, ktoré ho však žiadnym spôsobom neobmedzujú.

Príklad 1

Príprava 2-izopropyl-1-4-[3-(di-n-butylamino)propyloxy]benzénsulfonylindolizinoxalátu (SR 33513 A)

a) 2-izopropyl-1-(4-tozyloxybenzénsulfonyl)indolizín

Zmes 0,05 mol 4-tozyloxyfenyl- β -pikolylsulfónu, 0,15 mol 1-brom-3-metyl-2-butanónu a 0,05 mol uhlíčitánu draselného v 100 ml metyletylketónu sa varí 22 hodín pod spätným chladičom. Po tomto čase sa reakčná zmes nechá ochladiť na teplotu miestnosti a potom sa prefiltruje. Filtrát sa starostlivo odparí vo vákuu, čím sa odstráni nadbytok brómketónu. Pastovitý zvyšok sa vyberie do petroléru a zrazenina sa odfiltruje. Tým sa odstránia posledné stopy brómketónu.

Získaný filtračný koláč sa vyberie do zmesi 200 ml acetónu a vody (70 : 30), okyslí sa niekoľkými kvapkami kyseliny chlorovodíkovej a potom sa uvedie na niekoľko minút do varu. Po ochladení a filtrácii sa biela tuhá látka izoluje, prípadne sa prekryštalizuje zo zmesi acetónu a vody.

Tým sa so 70 % výťažkom získa 2-izopropyl-1-(4-tozyloxybenzénsulfonyl)indolizín, t. t. 180 až 183 °C.

Opísaným spôsobom a s použitím vhodných východiskových látok sa pripravujú nasledujúce zlúčeniny:
2-metyl-1-(4-tozyloxybenzénsulfonyl)indolizín, t. t. 169 °C (acetón),
2-etyl-1-(4-tozyloxybenzénsulfonyl)indolizín, t. t. 190 °C (acetón),
2-n-propyl-1-(4-tozyloxybenzénsulfonyl)indolizín, t. t. 189 °C (acetón),
2-etyl-1-(3-metyl-4-tozyloxybenzénsulfonyl)indolizín, t. t. 164 °C (metanol/chloroform),
2-n-butyl-1-(4-tozyloxybenzénsulfonyl)indolizín, t. t. 145 °C (acetón),
2-fenyl-1-(4-tozyloxybenzénsulfonyl)indolizín, t. t. 168 °C (dichlórétán),

2-etyl-1-(3,5-dimetyl-4-tozyloxybenzénsulfonyl)indolizín, t. t. 161 °C (acetón),

2-terc.-butyl-1-(4-tozyloxybenzénsulfonyl)indolizín, olej
2-cyklohexyl-1-(4-tozyloxybenzénsulfonyl)indolizín, t. t. 173 - 175 °C (acetón/voda),

b) 2-izopropyl-1-(4-hydroxybenzénsulfonyl)indolizín
0,034 mol 2-izopropyl-1-(4-tozyloxybenzénsulfonyl)indolizínu sa naleje do zmesi 80 ml vody s obsahom 0,34 mol hydroxidu sodného a 80 ml etanolu a reakčná zmes sa zahrieva 24 hodín k varu. Po ochladiení sa roztok zriedi 300 ml vody a potom sa extrahuje etyléterom. Po o-kyslení vodnej fázy sa začne tvoriť zrazenina a tá sa odsaje na filtri a vysuší. Tým sa s 90 % výťažkom získa 2-izopropyl-1-(4-hydroxybenzénsulfonyl)indolizín, t. t. 179 až 180 °C (izopropanol/voda, 3 : 1).

Opísaným spôsobom sa s použitím vhodných východiskových látok pripraví nasledujúce zlúčeniny:

2-metyl-1-(4-hydroxybenzénsulfonyl)indolizín, t. t. 177 °C (metanol/voda),

2-etyl-1-(4-hydroxybenzénsulfonyl)indolizín, t. t. 204 °C (etylacetát),

2-n-propyl-1-(4-hydroxybenzénsulfonyl)indolizín, t. t. 225 °C (izopropanol),

2-etyl-1-(3-metyl-4-hydroxybenzénsulfonyl)indolizín, t. t. 214 °C (izopropanol),

2-n-butyl-1-(4-hydroxybenzénsulfonyl)indolizín, t. t. 190 °C (izopropanol),

2-fenyl-1-(4-hydroxybenzénsulfonyl)indolizín, t. t. 234 °C (metanol),

2-etyl-1-(3,5-dimetyl-4-hydroxybenzénsulfonyl)indolizín, t. t. 183 °C (izopropanol),

2-terc.-butyl-1-(4-hydroxybenzénsulfonyl)indolizín, t. t. 169 °C (chloroform/petroléter),

2-cyklohexyl-1-(4-hydroxybenzénsulfonyl)indolizín, t. t. 217 °C (izopropanol/petroléter),

c) 2-izopropyl-1-{4-[3-(di-n-butylamino)propyloxy]benzénsulfonyl}indolizín oxalát

0,015 mol 1-chlór-3-(di-n-butylamino)propánu a 0,018 mol jemne rozomletého uhličitanu draselného sa pridá k 0,012 mol 2-izopropyl-1-(4-hydroxybenzénsulfonyl)indolizínu v 100 ml metyletylketónu. Zmes sa 24 hodín zahrieva k varu a potom sa nechá ochladiť na teplotu miestnosti. Anorganické soli sa odfiltrujú a filtrát sa odparí vo vákuu vodnej pumpy. Získa sa olej, ktorý sa prečistí chromatografiou na stĺpci suchého oxidu hlinitého. Takto vyčistená požadovaná zlúčenina vo forme zásady sa izoluje v kryštalickom stave. Oxalát takto získaného produktu sa pripraví pridaním stechiometrického množstva kyseliny šťavelovej k roztoku zásady rozpustnej v acetóne.

Tým sa s 26 % výťažkom získa 2-izopropyl-1-(4-[3-(di-n-butylamino)propyloxy]benzénsulfonyl)indolizín oxalát, t. t. 133 °C (izopropanol),
2-cyklohexyl-1-(4-[3-(di-n-butylamino)propyloxy]benzénsulfonyl)indolizín, t. t. 130 a 131 °C (metanol (SR 33641) (príklad 51).

Príklad 2

Príprava 2-etyl-1-[4-(3-piperidinopropyloxy)benzénsulfonyl]indolizínhydrochloridu (SR 33528 A)

a) 2-etyl-1-[4-(3-brómpropyloxy)benzénsulfonyl]indolizín
0,01 mol 2-etyl-1-(4-hydroxybenzénsulfonyl)indolizínu sa rozpustí v 50 ml metyletylketónu. Pridá sa 0,02 mol uhličitanu draselného a zmes sa zahrieva 1 hodinu k varu. Potom sa pridá 0,04 mol 1,3-dibrómpropánu a reakčná zmes sa varí 24 hodín. Po skončení reakcie sa soli odfiltrujú a roztok sa odparí do sucha. Zvyšok sa čistí chroma-

tografiou na stĺpci oxidu kremičitého (elučné rozpúšťadlo: dichlórétán).

Tým sa so 70 % výťažkom získa 2-etyl-1-[4-(3-brómpropyloxy)benzénsulfonyl]indolizín, t. t. 136 °C (acetón).

Opísaným spôsobom sa s použitím vhodných východiskových látok pripraví nasledujúce zlúčeniny:

2-n-butyl-1-[4-(3-brómpropyloxy)benzénsulfonyl]indolizín, t. t. 119 °C (acetón),

2-izopropyl-1-[4-(3-brómpropyloxy)benzénsulfonyl]indolizín, t. t. 131 °C (acetón),

2-fenyl-1-[4-(3-brómpropyloxy)benzénsulfonyl]indolizín, t. t. 199 °C (dichlórétán),

2-etyl-1-[4-(2-brómetoxy)benzénsulfonyl]indolizín, olej
2-etyl-1-[4-(4-brómbutoxy)benzénsulfonyl]indolizín, t. t. 111 °C (cyklohexán),

2-izopropyl-1-[4-(4-brómbutoxy)benzénsulfonyl]indolizín, t. t. 111 °C (etylacetát/petroléter),

2-fenyl-1-[4-(3-brómpropyloxy)-3-metylbenzénsulfonyl]indolizín, olej,

b) 2-etyl-1-[4-(3-piperidinopropyloxy)benzénsulfonyl]indolizínhydrochlorid

0,005 mol 2-etyl-1-[4-(3-brómpropyloxy)benzénsulfonyl]indolizínu sa rozpustí v 25 ml butanolu. Pridá sa 0,01 mol uhličitanu draselného a 0,01 mol piperidínu a reakčná zmes sa potom zahrieva 20 hodín na vodnom kúpeli. Po tomto čase sa reakčná zmes odparí vo vákuu do sucha a vzniknutý olej sa vyberie do etyléteru. Nerozpustná látka tvorená soľami sa odstráni a éterový roztok sa odparí do sucha. Zvyšok sa čistí chromatografiou na stĺpci oxidu kremičitého s použitím zmesi rozpúšťadiel chloroform-metanol (8 : 2) a získaný čistý olej sa rozpustí v zmesi acetónu a etyléteru.

Pridaním roztoku kyseliny chlorovodíkovej v etyléri sa pripraví hydrochlorid.

Tým sa získa hydrochlorid 2-etyl-1-[4-(3-piperidinopropyloxy)benzénsulfonyl]indolizínu, výťažok: 54 %, t. t. 183 °C (acetón).

Príklad 3

Príprava hydrochloridu 2-etyl-1-{4-[3-(terc.-butylamino)propyloxy]benzénsulfonyl}indolizínu (SR 33511 A)

Zmes 0,007 mol 2-etyl-1-[4-(3-brómpropyloxy)benzénsulfonyl]indolizínu a 0,07 mol terc.-butylaminu v 50 ml toluénu sa zahrieva 48 hodín na vodnom kúpeli pri 100 °C.

Po skončení reakcie sa zmes opatrne odparí vo vákuu do sucha a zvyšok sa vyberie do vodného roztoku hydroxidu sodného. Zmes sa extrahuje dichlórmetánom a organická fáza sa odparí do sucha. Získa sa olejovitý zvyšok a ten sa čistí chromatografiou na stĺpci suchého oxidu kremičitého, pričom sa ako rozpúšťadlo použije zmes dichlórmetánu, metanolu a amoniaku.

Vyčistená požadovaná zlúčenina vo forme zásady sa vyberie do etylacetátu a potom sa po kvapkách pridá kyselina chlorovodíková rozpustená v etyléri, čím sa získa hydrochlorid.

Prípravená látka je hydrochlorid 2-etyl-1-{4-[3-(terc.-butylamino)propyloxy]benzénsulfonyl}indolizínu, výťažok 68 %, t. t. 229 až 231 °C (etylacetát/metanol).

Postupom opísaným v uvedených príkladoch sa s použitím vhodných východiskových látok pripraví nasledujúce zlúčeniny:

2-metyl-1-{4-[3-(dietylamo)propyloxy]benzénsulfonyl}indolizín oxalát (SR 33520 A) (príklad 4) t. t. 153 °C (dichlórétán/metanol),

- 2-metyl-1-{4-[3-(di-n-propylamino)propyloxy]benzénsulfonyl}indolizín (SR 33518 A) (příklad 5) t. t. 107 - 108 °C (metanol),
- 2-metyl-1-{4-[3-(di-n-butylamino)propyloxy]benzénsulfonyl}indolizinoxalát (SR 33133 A) (příklad 6) t. t. 131 °C (etylacetát),
- 2-etyl-1-{4-[3-(di-n-propylamino)propyloxy]benzénsulfonyl}indolizínhydrochlorid (SR 33305 A) (příklad 7) t. t. 192 °C (acetón),
- 2-etyl-1-{4-[3-(di-n-butylamino)propyloxy]benzénsulfonyl}indolizínhydrochlorid (SR 33306 A) (příklad 8) t. t. 153 °C (acetón),
- 2-etyl-1-{4-[3-(di-n-butylamino)propyloxy]-3-metylbenzénsulfonyl}indolizínhydrochlorid (SR 33508 A) (příklad 9) t. t. 200 až 203 °C (metyletylketón/metanol),
- 2-etyl-1-{4-[3-(di-n-butylamino)propyloxy]-3,5-dimetylbenzénsulfonyl}indolizínhydrochlorid (SR 33538 A) (příklad 10) t. t. 136 až 137 °C (etylacetát/metanol),
- 2-n-propyl-1-{4-[3-(dietylaminoproxyloxy)benzénsulfonyl}indolizinoxalát (SR 33220 A) (příklad 11) t. t. 111 °C (izopropanol),
- 2-n-butyl-1-{4-[3-(di-n-propylamino)propyloxy]benzénsulfonyl}indolizinoxalát (SR 33507 A) (příklad 12) t. t. 110 až 113 °C (izopropanol),
- 2-n-butyl-1-{4-[3-(di-n-butylamino)propyloxy]benzénsulfonyl}indolizinoxalát (SR 33504 A) (příklad 13) t. t. 85 až 87 °C (etylacetát),
- 2-izopropyl-1-{4-[3-(dimetylaminoproxyloxy)benzénsulfonyl}indolizín (SR 33517) (příklad 14) t. t. 90 až 92 °C (diizopropyléter/dietyléter),
- 2-izopropyl-1-{4-[3-(dietylaminoproxyloxy)benzénsulfonyl}indolizín (SR 33516) (příklad 15) t. t. 90 až 92 °C (diizopropyléter),
- 2-terc.-butyl-1-{4-[3-(di-n-butylamino)propyloxy]benzénsulfonyl}indolizín (SR 33541) (příklad 16) t. t. 90 až 92 °C (hexán),
- 2-izopropyl-1-{4-[3-(di-n-propylamino)propyloxy]benzénsulfonyl}indolizinoxalát (SR 33512 A) (příklad 17) t. t. 164 až 165 °C (metyletylketón/metanol),
- 2-fenyl-1-{4-[3-(di-n-butylamino)propyloxy]benzénsulfonyl}indolizínhydrochlorid (SR 33369 A) (příklad 18) t. t. 158 °C (acetón),
- 2-fenyl-1-{4-[3-(di-n-butylamino)propyloxy]-3-metylbenzénsulfonyl}indolizínhydrochlorid (SR 33486 A) (příklad 19) t. t. 194 °C (metanol),
- 2-etyl-1-{4-[3-(N-metyl-N-butylamino)propyloxy]benzénsulfonyl}indolizinoxalát (SR 33533 A) (příklad 20) t. t. 163 °C (acetón),
- 2-etyl-1-{4-[3-(n-butylamino)propyloxy]benzénsulfonyl}indolizinoxalát (SR 33534 A) (příklad 21) t. t. 141 °C (acetón),
- 2-etyl-1-{4-[2-(di-n-butylamino)etyloxy]benzénsulfonyl}indolizínhydrochlorid (SR 33547 A) (příklad 22) t. t. 153 °C (etylacetát),
- 2-etyl-1-{4-[4-(di-n-butylamino)butyloxy]benzénsulfonyl}indolizínhemioxalát (SR 33548 A) (příklad 23) t. t. 150 °C (etylacetát),
- 2-fenyl-1-{4-[3-(terc.-butylamino)propyloxy]benzénsulfonyl}indolizínhydrochlorid (SR 33370 A) (příklad 24) t. t. 228 °C (acetón),
- 2-fenyl-1-{4-[3-(terc.-butylamino)propyloxy]-3-metylbenzénsulfonyl}indolizínhydrochlorid (SR 33485 A) (příklad 25) t. t. 181 °C (metanol),
- 2-etyl-1-{4-[3-(di-n-pentylamino)propyloxy]benzénsulfonyl}indolizínhydrochlorid (SR 33550 A) (příklad 26) t. t. 132 až 133 °C (etylacetát/metanol),
- 2-etyl-1-{4-[3-(3,4-dimetoxy-β-fenetylamino)propyloxy]benzénsulfonyl}indolizinoxalát (SR 33544 A) (příklad 27) t. t. 179 až 181 °C (metanol),
- 2-etyl-1-{4-[3-[N-metyl-N-(3,4-dimetoxy-β-fenetyl)amino]propyloxy]benzénsulfonyl}indolizín (SR 33549) (příklad 28) t. t. 78 až 80 °C (diizopropyléter),
- 2-n-butyl-1-{4-[3-(terc.-butylamino)propyloxy]benzénsulfonyl}indolizinoxalát (SR 33503 A) (příklad 29) t. t. 207 až 208 °C (metanol),
- 2-izopropyl-1-{4-[3-[N-metyl-N-(3,4-dimetoxy-β-fenetyl)amino]propyloxy]benzénsulfonyl}indolizín (SR 33557) (příklad 30) t. t. 82 až 83 °C (diizopropyléter/dichlórmetán),
- 2-izopropyl-1-{4-[3-(β-fenetylamino)propyloxy]benzénsulfonyl}indolizínhydrochlorid (SR 33577 A) (příklad 31) t. t. 209 až 210 °C (etylacetát/metanol),
- 2-izopropyl-1-{4-[3-(benzylamino)propyloxy]benzénsulfonyl}indolizínhydrochlorid (SR 33578 A) (příklad 32) t. t. 193 až 195 °C (etylacetát/metanol),
- 2-izopropyl-1-{4-[3-(N-fenylpiperazino)propyloxy]benzénsulfonyl}indolizín (SR 33579) (příklad 33) t. t. 135 až 136 °C (metanol/dichlórmetán),
- 2-izopropyl-1-{4-[3-(2-pyridyletylamino)propyloxy]benzénsulfonyl}indolizinoxalát (SR 33582 A) (příklad 34) t. t. 154 až 156 °C (metanol),
- 2-izopropyl-1-{4-[3-(4-fenylpiperidino)propyloxy]benzénsulfonyl}indolizín (SR 33583) (příklad 35) t. t. 79 až 80 °C (metanol),
- 2-izopropyl-1-{4-[3-(di-n-oktylamino)propyloxy]benzénsulfonyl}indolizín (SR 33584) (příklad 36) t. t. < 50 °C (pasta),
- 2-izopropyl-1-{4-[3-(di-n-pentylamino)propyloxy]benzénsulfonyl}indolizínhydrochlorid (SR 33603 A) (příklad 37) t. t. 138 °C (metyletylketón/etyléter, 2 : 1),
- 2-etyl-1-{4-[3-(1-imidazolyl)propyloxy]benzénsulfonyl}indolizín (SR 33590) (příklad 38) t. t. 130 až 131 °C (etylacetát/metanol/etyléter),
- 2-izopropyl-1-{4-[4-(di-n-butylamino)butyloxy]benzénsulfonyl}indolizín (SR 33606) (příklad 39) t. t. 96 °C (n-hexán),
- 2-etyl-1-{4-[5-(di-n-butylamino)pentyloxy]benzénsulfonyl}indolizín (SR 33607) (příklad 40) t. t. 89 až 90 °C (n-hexán),
- 2-izopropyl-1-{4-[3-[N-metyl-N-(3,4-dimetoxybenzyl)amino]propyloxy]benzénsulfonyl}indolizín (SR 33611) (příklad 41) t. t. 96 až 100 °C (diizopropyléter/dichlórmetán),
- 2-izopropyl-1-{4-[4-[N-metyl-N-(3,4-dimetoxy-β-fenetyl)amino]butyloxy]benzénsulfonyl}indolizín (SR 33620) (příklad 42) t. t. 84 až 86 °C (hexán),
- 2-izopropyl-1-{4-[3-(3,4-dimetoxybenzylamino)propyloxy]benzénsulfonyl}indolizín (SR 33621) (příklad 43) t. t. 109 až 111 °C (diizopropyléter/dichlórmetán),
- 2-izopropyl-1-{4-[3-(3,4-dimetoxyanilino)propyloxy]benzénsulfonyl}indolizínhydrochlorid (SR 33624 A) (příklad 44) t. t. 200 až 203 °C (metylenchlorid),
- 2-izopropyl-1-{4-[3-[N-n-butyl-N-(3,4-dimetoxy-β-fenetyl)amino]propyloxy]benzénsulfonyl}indolizinoxalát (SR 33629 A) (příklad 45) t. t. 108 až 110 °C (etylacetát/metanol),
- 2-izopropyl-1-{4-[3-[N-metyl-N-(3-metoxy-β-fenetyl)amino]propyloxy]benzénsulfonyl}indolizinoxalát (SR 33632 A) (příklad 46) t. t. 111 až 113 °C (etylacetát/metanol),
- 2-izopropyl-1-{4-[3-[N-metyl-N-(4-metoxy-β-fenetyl)amino]propyloxy]benzénsulfonyl}indolizinoxalát (SR 33638 A) (příklad 47) t. t. 140 až 144 °C (etylacetát/metanol),

2-izopropyl-1-[4-[3-(4-difenylnetylpiperazino)propyloxy]benzénsulfonyl]indolizín (SR 33663) (příklad 48) t. t. 170 °C (metanol/dichlórmetán),

2-cyklohexyl-1-[4-[3-(di-n-butylamino)propyloxy]benzénsulfonyl]indolizín (SR 33641) (příklad 51) t. t. 130 až 131 °C (metanol),

2-izopropyl-1-[4-[3-(di-n-butylamino)propyloxy]fenyltio]indolizín oxalát (SR 33650 A) (příklad 52) t. t. 118 °C (etanol/diizopropyléter).

Příklad 49

1-[4-[3-[N-metyl-N-(3,4-dimetoxy-β-fenetyl)amino]propyloxy]fenyltio]-2-izopropylindolizín oxalát (SR 33651) (příklad 53) t. t. 110 °C

Príprava hydrochloridu 2-izopropyl-1-[4-[3-(di-n-butylamino)-2-hydroxypropyloxy]benzénsulfonyl]indolizínu (SR 33644 A)

a) 2-izopropyl-1-[4-(2,3-epoxypropyloxy)benzénsulfonyl]indolizín

Zmes 0,02 mol 2-izopropyl-1-(4-hydroxybenzénsulfonyl)indolizínu, 0,02 mol uhličitanu draselného a 40 ml epichlórhydrínu sa za miešania zahrieva 20 hodín na 90 °C. Po tomto čase sa nadbytok epichlórhydrínu odstráni vo vákuu a zvyšok sa vyberie do toluénu. Roztok sa premyje zriedeným roztokom hydroxidu sodného a potom vodou. Organická fáza sa odparí vo vákuu do sucha a získaný olej sa čistí chromatograficky na stĺpci oxidu kremičitého (elučné činidlo: dichlórmetán/etylacetát 95 : 5). Požadovaný produkt pomaly vykryštalizuje.

Tým sa získa s výťažkom 68 % 2-izopropyl-1-[4-(2,3-epoxypropyloxy)benzénsulfonyl]indolizín, t. t. 110 až 111 °C (metanol).

b) 2-izopropyl-1-[4-[3-(di-n-butylamino)-2-hydroxypropyloxy]benzénsulfonyl]indolizín hydrochlorid

Roztok 0,0027 mol 2-izopropyl-1-[4-(2,3-epoxypropyloxy)benzénsulfonyl]indolizínu a 0,015 mol di-n-butylamínu v 10 ml metanolu sa zahrieva k varu 1 hodinu. Roztok sa nechá ochladíť na teplotu miestnosti a nadbytok di-n-butylamínu sa odstráni vo vákuu spolu s rozpúšťadlom. Zvyšok sa vyberie do bezvodého etyléteru a pridaním roztoku chlorovodíka v etyléteri sa získa hydrochlorid požadovanej zlúčeniny.

Tým sa získa hydrochlorid 2-izopropyl-1-[4-[3-(di-n-butylamino)-2-hydroxypropyloxy]benzénsulfonyl]indolizínu, ktorý sa prekryštalizuje zo zmesi acetonu/etyléteru.

Výťažok: 68,9 %, t. t. 155 až 156 °C.

Příklad 50

Príprava 2-izopropyl-1-[4-[3-[N-metyl-N-(3,4-dimetoxy-β-fenetyl)amino]propyloxy]benzénsulfonyl]indolizín hydrochloridu (SR 33656 A)

K roztoku 0,075 mol 2-izopropyl-1-[4-(2,3-epoxypropyloxy)benzénsulfonyl]indolizínu rozpustenom v 25 ml metanolu, sa pridá 0,01 mol N-metyl-3,4-dimetoxy-β-fenetylaminohydrochloridu a 0,011 mol trietylaminu. Zmes sa zahrieva k varu 5 hodín. Po ochladiení sa reakčná zmes odparí do sucha a zvyšný olej sa vyberie do dichlórmetánu a mierne alkalickéj vody.

Organická fáza sa premyje, vysuší a odparí vo vákuu. Takto získaná surová zlúčenina sa čistí chromatografiou na stĺpci oxidu kremičitého inaktivovaného dietylaminom (elučné činidlo: dichlórmetán). Vyčistený produkt sa rozpustí v bezvodom etyléteri a pridaním chlorovodíka v etyléteri sa získa hydrochlorid požadovanej zlúčeniny, ktorý sa vyžráža.

Tým sa získa hydrochlorid 2-izopropyl-1-[4-[3-[N-metyl-N-(3,4-dimetoxy-β-fenetyl)amino]propyloxy]benzénsulfonyl]indolizínu, t. t. 110 °C.

Příklad 52

Príprava 1-[4-[3-(di-n-butylamino)propyloxy]fenyltio]-2-izopropylindolizín oxalátu (SR 33650 A)

a) 1-(3-metyl-2-oxobutyl)-2-[[4-(4-hydroxyfenyl)tio]metyl]pyridíniumbromid

Zmes 0,02 mol 2-[[4-(4-hydroxyfenyl)tio]metyl]pyridínu a 0,03 mol brómmetylizopropylketónu v 160 ml acetonu sa zahrieva 24 hodín k varu. Po tomto čase sa reakčná zmes nechá ochladíť na teplotu miestnosti. Vzniká zrazenina, pričom jej vznik je podporovaný prídavkom čistého dietyléteru. Táto zrazenina sa odfiltruje, premyje bezvodým dietyléterom a vysuší vo vákuu.

Tým sa získa 1-(3-metyl-2-oxobutyl)-2-[[4-(4-hydroxyfenyl)tio]metyl]pyridíniumbromid v surovom stave a ten sa samotný použije ďalej.

Výťažok: 65 %, t. t. 175 °C.

b) 1-[[4-(4-hydroxyfenyl)tio]-2-izopropylindolizín

Pyridíniumbromid získaný podľa odseku a) sa rozpustí vo vode a k roztoku sa pridá nadbytok hydrogenuhličitanu sodného. Zmes sa zahrieva 25 minút na 90 °C a potom sa nechá ochladíť na teplotu miestnosti.

Získa sa olej a ten sa dekantáciou premyje vodou. Potom sa olej rozpustí v metanole, metanolový roztok sa prefiltruje a odparí do sucha. Surový produkt sa čistí chromatograficky na kolóne oxidu kremičitého (elučné činidlo: dichlórmetán/hexán 1 : 1).

Tým sa získa 1-[[4-(4-hydroxyfenyl)tio]-2-izopropylindolizín.

Výťažok: 90 %, t. t. 100 °C.

c) 1-[4-[3-(di-n-butylamino)propyloxy]fenyltio]-2-izopropylindolizín oxalát

Do roztoku 0,01 mol 1-[[4-(4-hydroxyfenyl)tio]-2-izopropylindolizínu v 80 ml dimetylsulfoxidu sa pridá 5 g bezvodého uhličitanu draselného a 0,015 mol 1-chlór-di-n-butylaminopropánu. Reakčná zmes sa 24 hodín mieša a potom sa naleje do 500 ml vody. Roztok sa extrahuje dietyléterom a organická fáza sa premyje vodou, vysuší síranom sodným, prefiltruje a odparí do sucha, čím sa získa požadovaný produkt vo forme zásady. Surová zlúčenina sa rozpustí v bezvodom dietyléteri a pridá sa roztok kyseliny šťavelovej v dietyléteri.

Tým sa získa 1-[4-[3-(di-n-butylamino)propyloxy]fenyltio]-2-izopropylindolizín oxalát s výťažkom 65 %, t. t. 118 °C (etanol/diizopropyléter).

Rovnakým postupom, ako je opísaný, sa s použitím príslušných východiskových látok pripraví nasledujúca zlúčenina:

1-[4-[3-[N-metyl-N-(3,4-dimetoxy-β-fenetyl)amino]propyloxy]fenyltio]-2-izopropylindolizín oxalát (SR 33651) (příklad 53), t. t. 110 °C.

Příklad 54

Príprava 4-[3-(di-n-butylamino)propyl]oxyfenyl-(2-izopropyl-1-indolizín) sulfoxid oxalátu (SR 33644)

K roztoku 0,0017 mol 1-[4-[3-(di-n-butylamino)propyloxy]fenyltio]-2-izopropylindolizín oxalátu, získaného podľa príkladu 52, v 10 ml metylénchloridu, sa pridá po kvapkách pri teplote 0 °C roztok 0,0019 mol kyseliny 3-chlórperbenzoovej v 10 ml metylénchloridu. Zmes sa nechá ohriať na teplotu miestnosti a udržava sa pri reakcii 15 minút.

Reakčná zmes sa dvakrát premyje vodným roztokom hydrogenuhlíčitánu sodného a potom vodou. Organická fáza sa vysuší síranom sodným, prefiltruje sa a odparí do sucha, čím sa získa požadovaný produkt vo forme voľnej zásady.

Surová zlúčenina sa rozpustí v bezvodom dietyléteri a pridá sa roztok kyseliny šťavelovej v dietyléteri.

Tým sa získa 4-[3-(di-n-butylamino)propyl]oxyfenyl-(2-izopropyl-1-indolizynil)sulfoxidoxalát, s výťažkom 20 %, t. t. 70 °C.

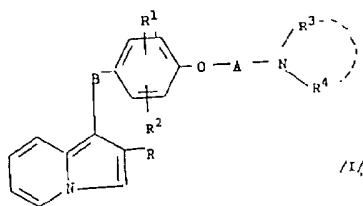
Príklad liekovej formy

Známymi farmaceutickými technikami sa pripravia kapsuly, ktoré obsahujú nasledujúce zložky:

zložky	mg
zlúčenina podľa vynálezu	100,0
škroby	99,5
kolooidný oxid kremičitý	0,5
	200,0

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Deriváty indolizínu všeobecného vzorca (I)



kde

B predstavuje skupinu -S- alebo -SO₂-,

R predstavuje vodík, priamy alebo rozvetvený alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka, cykloalkyl s obsahom najviac 6 atómami uhlíka alebo fenylový zvyšok,

R¹ a R², ktoré sú rovnaké alebo rôzne, predstavujú atóm vodíka alebo metyl,

A predstavuje priamy alebo rozvetvený alkylénový zvyšok s 2 až 5 atómami uhlíka alebo 2-hydroxypropylénový zvyšok,

R³ predstavuje priamy alebo rozvetvený alkyl s 1 až 8 atómami uhlíka alebo zvyšok všeobecného vzorca



kde Alk predstavuje jednoduchú väzbu alebo alkylénový zvyšok s 1 až 2 atómami uhlíka a R⁵ predstavuje pyridylový, fenylový alebo fenylový zvyšok substituovaný jednou alebo dvomi alkoxy skupinami s 1 až 4 atómami uhlíka,

R⁴ predstavuje vodík alebo alkylénový zvyšok, ktorý má 1 až 8 atómov uhlíka alebo

R³ a R⁴ tvoria spolu s atómom dusíka, na ktorý sú pripojené, piperidínový, imidazolový alebo piperazínový zvyšok alebo piperazínový alebo piperidínový zvyšok substituovaný v polohe para fenylovým zvyškom, ako aj ich farmaceuticky prijateľné deriváty.

2. Deriváty indolizínu všeobecného vzorca (I) podľa nároku 1, kde

B predstavuje skupinu -S- alebo -SO₂-,

R znamená vodík, metyl, etyl, n-propyl, izopropyl, n-butyl, izobutyl, terc.-butyl, 1-metylpropyl alebo fenylnyl,

R¹ a R², ktoré sú rovnaké alebo rôzne, predstavujú atóm vodíka alebo metyl,

A predstavuje 1,2-etylénový, 1,3-propylénový, 2-metyl-1,3-propylénový, 1,4-tetrametylénový, 1,5-pentametylénový alebo 2-hydroxypropylénový zvyšok,

R³ predstavuje metyl, etyl, n-propyl, izopropyl, n-butyl, izobutyl, terc.-butyl, 1-metylpropyl, n-pentyl, n-hexyl, n-heptyl, n-oktyl, fenylnyl, benzylnyl, fenetyl, metoxyfenetyl, dimetoxyfenetyl, dimetoxybenzylnyl, pyridyl, zvyšok alebo fenetyl substituovaný v aromatickej časti metoxylom,

R⁴ predstavuje vodík alebo metyl, etyl, n-propyl, izopropyl, n-butyl, izobutyl, terc.-butyl, n-pentyl, neopentyl, n-hexyl, n-heptyl, alebo n-oktyl zvyšok,

R³ a R⁴ predstavujú spolu s atómom dusíka, na ktorý sú pripojené, zvyšok definovaný v nároku 1, ako aj ich farmaceuticky prijateľné deriváty, ktorými sú soli.

3. Deriváty indolizínu podľa nárokov 1 alebo 2, kde B predstavuje skupinu -SO₂-.

4. Deriváty indolizínu podľa nárokov 1 alebo 2, kde R³ predstavuje 3,4-dimetoxifenyl, 3,4-dimetoxybenzylnyl alebo 3,4-dimetoxyfenetyl zvyšok.

5. Deriváty indolizínu podľa nároku 1, ktorým je izopropyl-2-[[[N-metyl-N-(3,4-dimetoxi-β-fenetyl)amino]-3-propyl]oxy-4-benzénsulfonyl]-1-indolizín a jeho farmaceuticky prijateľné soli.

6. Deriváty indolizínu podľa nároku 1, ktorým je izopropyl-2-[(di-n-butylamino-3-propyl)oxy-4-benzénsulfonyl]-1-indolizín a jeho farmaceuticky prijateľné soli.

7. Deriváty indolizínu podľa nároku 1, ktorým je etyl-2-[[[N-metyl-N-(3,4-dimetoxi-β-fenetyl)amino]-3-propyl]oxy-4-benzénsulfonyl]-1-indolizín a jeho farmaceuticky prijateľné soli.

8. Deriváty indolizínu podľa nároku 1, ktorým je etyl-2-[(di-n-butylamino-3-propyl)oxy-4-benzénsulfonyl]-1-indolizín a jeho farmaceuticky prijateľné soli.

9. Deriváty indolizínu podľa nárokov 1 až 8, kde ich farmaceuticky prijateľnou soľou je hydrochlorid.

10. Spôsob výroby derivátov indolizínu všeobecného vzorca (I) podľa nároku 1,

v ktorom

B znamená skupinu -S- alebo -SO₂-,

R je atóm vodíka, priamy alebo rozvetvený alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka, cykloalkyl s obsahom najviac 6 atómov uhlíka alebo fenylnyl,

R¹ a R² môžu byť rovnaké alebo rôzne a znamenajú atóm vodíka alebo metyl,

A je priamy alebo rozvetvený alkylén s 2 až 5 atómami uhlíka

R³ znamená priamy alebo rozvetvený alkyl s 1 až 8 atómami uhlíka alebo skupinu vzorca

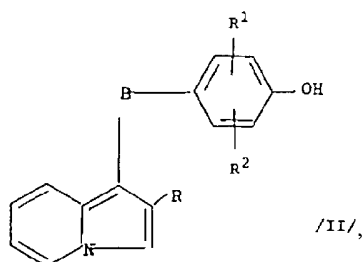


v ktorom Alk znamená jednoduchú väzbu alebo priamy alebo rozvetvený alkylénový zvyšok s 1 až 2 atómami uhlíka a R⁵ znamená pyridyl, fenylnyl alebo fenylnyl skupinu substituovanú jednou alebo dvomi alkoxy skupinami s 1 až 4 atómami uhlíka,

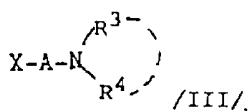
R⁴ znamená atóm vodíka alebo alkylénovú skupinu s 1 až 8 atómami uhlíka, alebo

R³ a R⁴ tvoria spolu s atómom dusíka, na ktorý sú naviazané, skupinu piperidínovú, imidazolovú alebo piperazínovú, alebo skupinu piperazínovú alebo piperidínovú substituovanú v polohe para fenylnylom, ako aj ich farmaceuticky prijateľných solí, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**,

že sa v prítomnosti zásaditého činidla nechá reagovať 1-(4-hydroxybenzénsulfonyl)indolizín všeobecného vzorca (II)



v ktorom B, R, R¹ a R² majú uvedené významy, so zlúčeninou všeobecného vzorca (III)



v ktorom

X znamená atóm halogénu a

A, R³ a R⁴ majú uvedený význam, pričom sa reakcia uskutočňuje pri teplote varu a v rozpúšťadle, za vzniku indolizínu všeobecného vzorca (I), ktorý sa prípadne nechá reagovať s vhodnou organickou alebo anorganickou kyselinou za vzniku svojej farmaceuticky prijateľnej soli.

11. Spôsob podľa nároku 10, **v y z n a ě u j ú c i s a t ý m**, že sa ako východiskové látky použijú zlúčeniny všeobecného vzorca (II) a (III) substituované príslušným spôsobom, za vzniku zodpovedajúcej zlúčeniny všeobecného vzorca (I), kde

B znamená skupinu -S- alebo -SO₂-,

R znamená atóm vodíka, metyl, etyl, n-propyl, izopropyl, n-butyl, izobutyl, terc.-butyl, 1-metylpropyl, n-pentyl, neopentyl alebo fenyly,

R¹ a R² môžu byť rovnaké alebo rôzne substituenty a znamenajú nezávisle od seba atóm vodíka alebo metylovú skupinu,

A znamená 1,2-etylén, 1,3-propylén, 2-metyl-1,3-propylén, 1,5-pentametylén, 2-hydroxypropylén, 1,4-tetrametylén,

R³ znamená metyl, etyl, n-propyl, n-butyl, izopropyl, izobutyl, terc.-butyl, 1-metylpropyl, n-pentyl, n-hexyl, n-heptyl, n-oktyl, benzyl, fenetyl, metoxyfenetyl, dimetoxymetyl, dimetoxymetyl alebo fenetyl substituovaný v aromatickej časti metoxyskupinami,

R⁴ znamená atóm vodíka alebo metyl, etyl, n-propyl, izopropyl, n-butyl, izobutyl, terc.-butyl, n-pentyl, neopentyl, n-hexyl, n-heptyl alebo n-oktyl, alebo

R⁴ a R³ tvoria spolu s atómom dusíka, na ktorý sú naviazané, skupinu piperidínovú, imidazolínovú alebo piperazínovú, alebo skupinu piperazínovú alebo piperidínovú substituovanú v polohe para fenylom, ako aj ich farmaceuticky vhodných soli.

12. Spôsob podľa nárokov 10 alebo 11, **v y z n a ě u j ú c i s a t ý m**, že východiskovou zlúčeninou je zlúčenina všeobecného vzorca (II), kde B znamená skupinu -SO₂-.

13. Spôsob podľa nárokov 10 alebo 11, **v y z n a ě u j ú c i s a t ý m**, že východiskovou zlúčeninou je zlúčenina všeobecného vzorca (III), v ktorej R³ znamená 3,4-dimetoxyfenyl, 3,4-dimetoxybenzyl alebo 3,4-dimetoxyfenetyl.

14. Spôsob podľa nárokov 10 alebo 11, **v y z n a ě u j ú c i s a t ý m**, že sa použijú substituované vý-

chodiskové zlúčeniny všeobecných vzorcov (II) a (III) za vzniku 2-izopropyl-1-{4-[3-[N-metyl-N-(3,4-dimetoxy-β-fenetyl)amino]propyloxy]benzénsulfonyl}indolizínu a jeho farmaceuticky prijateľných solí.

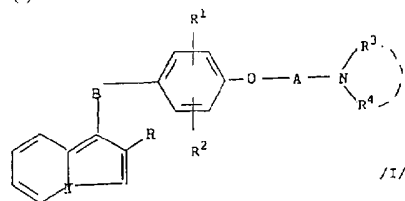
15. Spôsob podľa nárokov 10 alebo 11, **v y z n a ě u j ú c i s a t ý m**, že sa použijú substituované východiskové zlúčeniny všeobecných vzorcov (II) a (III) za vzniku 2-izopropyl-1-{4-[3-(di-n-butylamino)propyloxy]benzénsulfonyl}indolizínu a jeho farmaceuticky prijateľných solí.

16. Spôsob podľa nárokov 10 alebo 11, **v y z n a ě u j ú c i s a t ý m**, že sa použijú substituované východiskové zlúčeniny všeobecných vzorcov II a III za vzniku 2-etyl-1-{4-[3-[N-metyl-N-(3,4-di-metoxy-β-fenetyl)amino]propyloxy]benzénsulfonyl}indolizínu a jeho farmaceuticky prijateľných solí.

17. Spôsob podľa nárokov 10 alebo 11, **v y z n a ě u j ú c i s a t ý m**, že použijú zodpovedajúcim spôsobom substituované východiskové zlúčeniny všeobecných vzorcov (II) a (III) za vzniku 2-etyl-1-{4-[3-(di-n-butylamino)propyloxy]benzénsulfonyl}indolizínu a jeho farmaceuticky prijateľných solí.

18. Spôsob podľa nárokov 10 alebo 11, **v y z n a ě u j ú c i s a t ý m**, že sa derivát indolizínu všeobecného vzorca (I), prevedie na hydrochlorid ako farmaceuticky prijateľnú soľ.

19. Spôsob výroby derivátov indolizínu všeobecného vzorca (I)



v ktorom

B znamená skupinu -S- alebo -SO₂-,

R je atóm vodíka, priamy alebo rozvetvený alkyl s obsahom 1 až 4 atómov uhlíka, cykloalkyl s obsahom najviac 6 atómov uhlíka alebo fenyly,

R¹ a R² môžu byť rovnaké alebo rôzne substituenty a znamenajú jednotlivito atóm vodíka alebo metyl,

A znamená priamy alebo rozvetvený alkylén s obsahom 2 až 5 atómov uhlíka, alebo 2-hydroxypropylénovú skupinu.

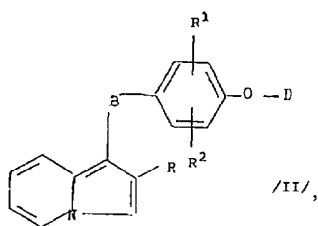
R³ znamená priamy alebo rozvetvený alkyl s obsahom 1 až 8 atómov uhlíka alebo skupinu všeobecného vzorca



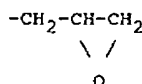
v ktorom Alk znamená jednoduchú väzbu alebo priamy alebo rozvetvený alkylénový zvyšok s obsahom 1 až 2 atómov uhlíka a R⁵ znamená pyridyl, fenyly alebo fenyly substituovaný jednou alebo dvomi alkoxykupinami s obsahom 1 až 4 atómov uhlíka,

R⁴ znamená atóm vodíka alebo alkyl s obsahom 1 až 8 atómov uhlíka, alebo

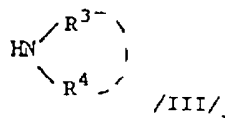
R³ a R⁴ tvoria spolu s atómom dusíka, na ktorý sú naviazané, piperidínyl, imidazolyl alebo piperazínyl, alebo piperazínyl alebo piperidínyl substituovaný v polohe para fenylou skupinou, ako aj ich farmaceuticky prijateľných solí, **v y z n a ě u j ú c i s a t ý m**, že sa derivát 1-(4-alkoxybenzénsulfonyl)indolizínu všeobecného vzorca (II)



v ktorom B, R, R¹ a R² majú uvedené významy a D znamená skupinu

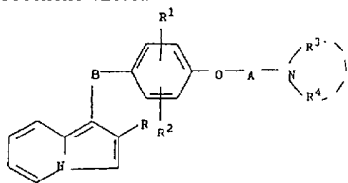


alebo -A-X, v ktorej A znamená alkylén a X znamená atóm halogénu, kondenzuje v polárnom alebo nepolárnom rozpúšťadle a pri teplote okolia až po teplotu varu, s aminom všeobecného vzorca (III)



v ktorom R³ a R⁴ majú uvedené významy, pričom v prípade, keď D znamená skupinu -A-X, sa uskutočňuje kondenzácia v prítomnosti akceptora kyseliny, čím sa získava požadovaný derivát indolizínu, ktorý sa prípadne nechá reagovať s organickou alebo anorganickou kyselinou za vzniku farmaceuticky prijateľnej soli uvedeného derivátu.

20. Spôsob podľa nároku 19 na výrobu derivátov indolizínu všeobecného vzorca



v ktorom

B znamená skupinu -S- alebo -SO₂-,

R znamená atóm vodíka, metyl, etyl, n-propyl, izopropyl, n-butyl, izobutyl, terc.-butyl, 1-metylpropyl, n-pentyl, neopentyl alebo fenyly,

R¹ a R² môžu byť rovnaké alebo rôzne substituenty a znamenajú jednotlivo atóm vodíka alebo metyl,

A znamená 1,2-etylén, 1,3-propylén, 2-metyl-1,3-propylén, 1,4-tetrametylén, 1,5-pentametylén alebo 2-hydroxypropylén,

R³ znamená metyl, etyl, n-propyl, izopropyl, n-butyl, izobutyl, terc.-butyl, 1-metylpropyl, n-pentyl, n-hexyl, n-heptyl, n-oktyl, benzyl, fenetyl, metoxyfenetyl, dimetoxifenetyl, dimetoxybenzyl alebo fenetyl substituovaný v aromatickej časti metoxyskupinami,

R⁴ znamená atóm vodíka alebo metyl, etyl, n-propyl, izopropyl, n-butyl, izobutyl, terc.-butyl, n-pentyl, neopentyl, n-hexyl, n-heptyl alebo n-oktyl,

R³ a R⁴ tvoria spolu s atómom dusíka, na ktorý sú naviazané, imidazolyl alebo piperazinyly, alebo piperazinyly alebo piperidinyly substituovaný v polohe para fenylovou skupinou, ako aj ich farmaceuticky prijateľných solí, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že sa použijú príslušne substituované východiskové zlúčeniny za vzniku zlúčenín uvedených v tomto nároku.

21. Spôsob podľa nárokov 19 alebo 20, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že sa ako východisková zlúčenina použije derivát indolizínu všeobecného vzorca (II), kde B znamená skupinu -SO₂.

22. Spôsob podľa nárokov 19 alebo 20, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že sa ako východisková látka pri kondenzácii používa amin všeobecného vzorca (III), v ktorom R³ znamená 3,4-dimetoxyfenyl, 3,4-dimetoxybenzyl alebo 3,4-dimetoxyfenetyl.

23. Spôsob podľa nárokov 19 alebo 20, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že sa použijú zodpovedajúcim spôsobom substituované východiskové látky vzorca (II) a (III) za vzniku 2-izopropyl-1-{4-[3-[N-metyl-N-(3,4-dimetoxy-β-fenetyl)amino]propyloxy]benzénsulfonyl}indolizínu a jeho farmaceuticky vhodných solí.

24. Spôsob podľa nárokov 19 alebo 20, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že sa použijú zodpovedajúcim spôsobom substituované východiskové látky vzorca (II) a (III) za vzniku 2-izopropyl-1-{4-[3-(di-n-butylamino)propyloxy]benzénsulfonyl}indolizínu a jeho farmaceuticky vhodných solí.

25. Spôsob podľa nárokov 19 alebo 20, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že sa použijú zodpovedajúcim spôsobom substituované východiskové látky vzorca (II) a (III) za vzniku 2-etyl-1-{4-[3-[N-metyl-N-(3,4-dimetoxy-β-fenetyl)amino]propyloxy]benzénsulfonyl}indolizínu a jeho farmaceuticky prijateľných solí.

26. Spôsob podľa nárokov 19 alebo 20, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že sa použijú zodpovedajúcim spôsobom substituované východiskové látky vzorca (II) a (III) za vzniku 2-etyl-1-{4-[3-(di-n-butylamino)propyloxy]benzénsulfonyl}indolizínu a jeho farmaceuticky vhodných solí.

27. Spôsob podľa ktoréhokoľvek z nárokov 19 až 26, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že sa získané deriváty indolizínu vzorca (I) prevádzajú na svoje hydrochloridy ako farmaceuticky prijateľné soli.

28. Farmaceutická alebo veterinárna kompozícia na liečbu patologických syndrémov, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že ako účinnú zložku obsahuje derivát indolizínu podľa niektorého z nárokov 1, 2 alebo 9 v spojení s farmaceuticky prijateľným vehikulom alebo vhodnou prísadou.

29. Farmaceutická alebo veterinárna kompozícia na liečbu patologických syndrémov, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že ako účinnú zložku obsahuje derivát indolizínu podľa niektorého z nárokov 3 až 8 v spojení s farmaceuticky prijateľným vehikulom alebo vhodnou prísadou.

30. Farmaceutická alebo veterinárna kompozícia podľa nárokov 28 alebo 29, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že obsahuje 50 mg až 500 mg aktívnej zložky.

31. Farmaceutická alebo veterinárna kompozícia na potencionovanie protirakovinových liečiv, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že ako účinnú zložku obsahuje derivát indolizínu podľa niektorého z nárokov 1, 2 alebo 9 v spojení s farmaceuticky prijateľným vehikulom alebo vhodnou prísadou.

32. Farmaceutická alebo veterinárna kompozícia na potencionovanie protirakovinových liečiv, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že ako účinnú zložku obsahuje derivát indolizínu podľa niektorého z nárokov 3 až 8 v spojení s farmaceuticky prijateľným vehikulom alebo vhodnou prísadou.

Koniec dokumentu