



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

235348

(11) (B2)

(51) Int. Cl.³

C 07 D 213/24
C 07 D 401/06
C 07 C 87/128
C 07 C 87/29

(22) Přihlášeno 03 02 83
(21) (PV 2019-84)
(32) (31)(33) Právo přednosti od 04 02 82
(82 03261), 18 10 82 (82 29705)
Velká Británie

(40) Zveřejněno 31 08 84

(45) Vydáno 15 01 87

(72) Autor vynálezu

COKER GEOFFREY GEORGE, BROMLEY (Velká Británie)
FINDLAY JOHN WILLIAM ADDISON, CHAPEL HILL, Severní Karolína
(Sp. st. a.)

(73) Majitel patentu

THE WELLCOME FOUNDATION LIMITED, LONDÝN (Velká Británie)

(54) Způsob výroby nových aminosloučenin

1

Tento vynález se týká způsobu výroby nových chemických sloučenin, které mají antihistaminový účinek. Zde se také uvádějí nové meziprodukty použité při jejich výrobě a farmaceutické prostředky, které je obsahují a používají se v lékařství.

US patent č. 2 567 245 popisuje skupinu pyridylaminů obsahujících alifatický amin, které mají antihistaminový účinek a zvláště uvádí 3-(p-bromfenyl)-3-(2-pyridyl)-N,N-dimethylpropylamin a 3-(p-chlorfenyl)-3-(2-pyridyl)-N,N-dimethylpropylamin, které jsou zde dále označovány jejich triviálními názvy bromfenireamin a chlorfenireamin.

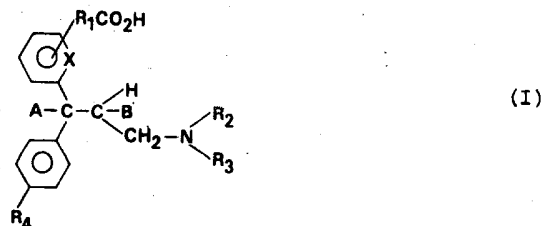
US patent č. 2 717 023 uvádí skupinu pyridylpropenylaminů s antihistaminovým účinkem, z nichž nejvýraznější je sloučenina nazývaná (E)-1-(4-methylfenyl)-1-(2-pyridyl)-3-pyrrolidino-1-propen, který je zde označován svým triviálním názvem tripolidin. Tripolidin dosáhl velmi rozšířeného klinického použití a je jedním z nejúčinnějších antihistaminicky působících prostředků, které jsou k dispozici.

Je známo, že se tripolidin metabolizuje u člověka na (E)-1-(4-karboxyfenyl)-1-(2-pyridyl)-3-pyrrolidino-1-propen, který má malý antihistaminový účinek nebo takový účinek nemá žádný.

Antihistaminicky působící používané látky, zahrnující difenylhydramin, fenireminy, pyrilamin, promethazin a tripolidin, mají obecně významnou nevýhodu v tom, že všechny u některých pacientů působí sedativně nebo vyvolávají ospalost.

Nyní byla objevena nová skupina sloučenin, které mají antihistaminový účinek.

Předmětem tohoto vynálezu je způsob výroby sloučenin obecného vzorce I



kde

R_1 znamená bivalentní alifatickou uhlovodíkovou skupinu s 1 až 7 atomy nebo jednoduchou vazbu,

R_2 a R_3 , které jsou shodné nebo rozdílné, značí vždy vodík, alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku nebo tvoří dohromady s dusíkem dusíkatý heterocyklický kruh obsahující 4 až 6 členů v kruhu,

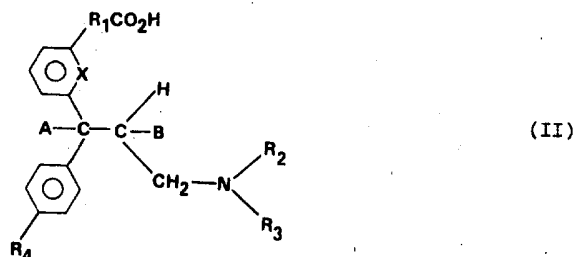
R_4 znamená vodík, halogen, hydroxyskupinu, kyanoskupinu, acyloxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, popřípadě substituovanou 1 až 3 atomy halogenu,

X znamená skupinu $-N=$ nebo $-CH=$ a

A a B představují atomy vodíku nebo

CA-CB znamená skupinu $-C=C-$, nebo jejich soli, esterů nebo amidů.

Ze sloučenin obecného vzorce I jsou výhodné sloučeniny obecného vzorce II

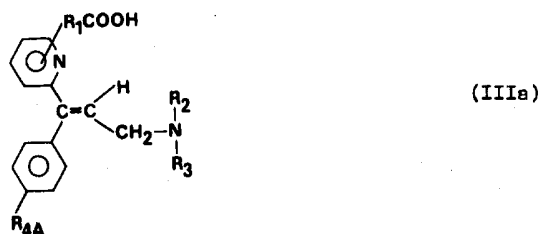


kde

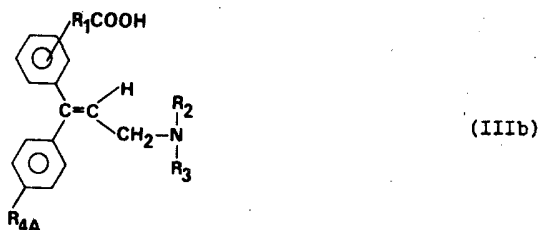
R_1 až R_4 , X, A a B mají význam uvedený u obecného vzorce I, nebo jejich soli, estery nebo amidy.

R_1 může být přímý nebo rozvětvený řetězec nasycené nebo nenasycené uhlovodíkové skupiny nebo jednoduchá vazba. Výhodně R_1 obsahuje nejvýše jednu dvojnou nebo trojnou vazbu, R_1 s výhodou znamená skupinu vzorce $(CH_2)_n$, kde n je celé číslo 0 až 7 nebo skupina vzorce $(CH_2)_aCH=CH(CH_2)_b$, kde a a b jsou nezávislé čísla 0 až 5 a součet a a b nepřesahuje 5.

Další výhodné skupiny sloučenin obecného vzorce I jsou sloučeniny obecného vzorce IIIa



nebo obecného vzorce IIIb



kde

R_1 znamená skupinu vzorce $(CH_2)_n$, kde n je celé číslo 1 až 7 nebo skupinu vzorce $(CH_2)_aCH=CH(CH_2)_b$, kde a a b jsou nezávislé čísla 0 až 5 a součet a a b nepřesahuje 5,

R_2 a R_3 , které jsou stejné nebo rozdílné, značí vodík, nižší alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku nebo tvoří dohromady s dusíkem dusíkatý heterocyklický kruh se 4 až 6 členy kruhu, jako pyrrolidinoskupinu, piperidinoskupinu nebo morfolinoskupinu a

R_{4A} znamená vodík nebo halogen, jako brom nebo chlor, nižší alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku nebo nižší alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, nebo jejich soli, estery nebo amidy.

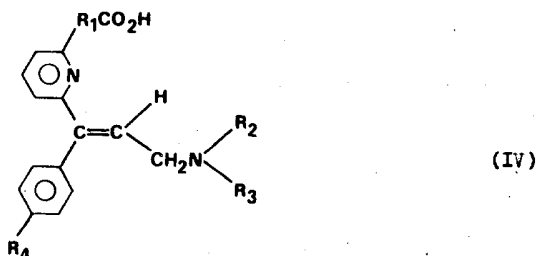
Účelně n znamená 0 až 3 a s výhodou n značí 2. Účelně součet a a b nepřesahuje 2, přičemž s výhodou jak a , tak b značí 0.

Účelně R_2 a R_3 jsou stejné nebo rozdílné a značí vždy methyl anebo ethyl nebo tvoří dohromady s atomem dusíku, ke kterému jsou připojeny čtyřčlenný až šestičlenný heterocyklický kruh, s výhodou nasycený heterocyklický kruh, jako pyrrolidinový, piperidinový nebo morfolinový. NR_2R_3 s výhodou znamená pyrrolidinoskupinu nebo dimethylaminoskupinu.

Účelně R_4 znamená vodík, halogen, alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo trifluormethyl. Zvláště účelně R_4 znamená vodík, methyl, ethyl, trifluormethyl, methoxy skupinu, brom, chlor nebo fluor. S výhodou R_4 značí methyl, trifluormethyl, methoxy skupinu, brom nebo chlor. Nejvýhodnější je, pokud R_4 znamená methyl.

X s výhodou znamená skupinu vzorce $-N=$.

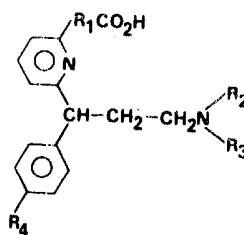
Výhodná skupina sloučenin obecného vzorce I je vyjádřena obecným vzorcem IV



kde

R_1 až R_4 mají význam uvedený výše, nebo jde o jejich soli, estery nebo amidy. Ze sloučenin obecného vzorce IV jsou zvláště výhodné ty, ve kterých R_1 znamená jednoduchou vazbu (tj. n značí 0), skupinu $-CH=CH-$ nebo $-CH_2CH_2-$, NR_2R_3 znamená pyrrolidinoskupinu a R_4 značí methyl nebo trifluormethyl.

Další výhodná skupina sloučenin obecného vzorce I jsou sloučeniny obecného vzorce V



(V)

kde

R_1 až R_4 mají význam uvedený výše, nebo jejich soli, estery nebo amidy. Ze sloučenin obecného vzorce V jsou zvláště výhodné ty, ve kterých R_1 znamená jednoduchou vazbu, skupinu vzorce $-\text{CH}=\text{CH}-$ nebo $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, NR_2R_3 znamená dimethyleminoskupinu a R_4 značí chlor nebo brom.

Amidy sloučenin obecného vzorce I zahrnuté do rozsahu tohoto vynálezu jsou amidy obvykle tvořené z karboxylových kyselin. Zvláště výhodné jsou amidy vzniklé z amoniaku, primárních aminů nebo aminokyselin, jako glycinu.

Solváty sloučenin obecného vzorce I jsou také zahrnuty do rozsahu tohoto vynálezu. Výhodné solváty zahrnují hydráty a alkanoláty s 1 až 4 atomy uhlíku.

Když sloučeniny obecného vzorce I obsahují dvojnou vazbu v postranní řetězci zakončeném skupinou $-\text{NR}_2\text{R}_3$, například sloučeniny obecného vzorce IV, existují buď v cis- nebo trans-isomerní formě nebo formách (ve vztahu ke kruhu obsahujícímu X). Sloučeniny obecného vzorce IV jsou znázorněny v trans-konfiguraci a tyto jsou isomery, které především mají vhodný antihistaminový účinek. Sloučeniny s cis-konfigurací jsou především vhodné jako meziprodukty pro výrobu trans-isomerů. Tento vynález se také týká směsí isomerů. Když R_1 substituentu $-\text{R}_1\text{CO}_2\text{H}$ obsahuje dvojnou vazbu, existují další isomery sloučenin obecného vzorce I. Oba isomery a směs isomerů těchto sloučenin spadá do rozsahu tohoto vynálezu. Obsahuje-li skupina $-\text{R}_1\text{CO}_2\text{H}$ dvojnou vazbu, výhodné isomery jsou ty, ve kterých karboxylová skupina je v trans-konfiguraci vzhledem k aromatickému kruhu.

Estery a amidy sloučenin obecného vzorce I, které mají antihistaminový účinek, mohou být také vhodné jako meziprodukty pro výrobu karboxylsloučenin obecného vzorce I. Vhodné estery obsahují běžné ester-skupiny, u kterých je známo, že jsou vhodné k ochraně karboxy-skupin, jako alkylestery s 1 až 6 atomy uhlíku, přičemž alkylskupina má přímý nebo rozvětvený řetězec a je popřípadě substituována halogenem. Zvláště výhodné jsou alkylestery s 1 až 4 atomy uhlíku.

Soli sloučenin obecného vzorce I mohou být buď adiční soli s kyselinami nebo soli vzniklé na skupině karboxylové kyseliny. Výhodné jsou adiční soli s kyselinami, avšak soli tvořené na skupině karboxylové kyseliny mohou být zvláště vhodné pro výrobu odpovídajících karboxylsloučenin. Výhodné jsou farmaceuticky přijatelné soli.

Pokud se mají soli sloučenin obecného vzorce I použít v lékařství, měly by být jak farmakologicky, tak farmaceuticky přijatelné. Avšak pro výrobu volných účinných sloučenin nebo jejich farmaceuticky přijatelných solí se mohou běžně používat nejen farmaceuticky přijatelné soli a takové soli nejsou vyloučeny z rozsahu tohoto vynálezu. Farmakologicky a farmaceuticky přijatelné adiční soli kyselin zahrnují soli vyrobené z dále uvedených kyselin, které však nejsou uvedeny vyčerpávajícím způsobem: kyselina chlorovodíková, kyselina sírová, kyselina dusičná, kyselina fosforečná, kyselina maleinová, kyselina salicylová, kyselina p-toluensulfonová, kyselina vinná, kyselina citronová, kyselina methansulfonová, kyselina mravenčí, kyselina malonová, kyselina isothionová, kyselina jantarová, kyselina naftalen-2-sulfonová a kyselina benzensulfonová. Také farmaceuticky přijatelné soli

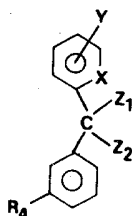
se mohou vyrábět jako soli alkalického kovu nebo kovu alkalické zeminy, jako soli sodné, draselné nebo vápenaté tvořené na karboxyskupině.

Výhodné sloučeniny obecného vzorce I zahrnují:

(E)-3-[6-/3-pyrrolidino-1-(4-tolyl)prop-1E-enyl/-2-pyridyl] akrylovou kyselinu,
 3-[6-/3-pyrrolidino-1-(4-tolyl)prop-1E-enyl/-2-pyridyl] propionovou kyselinu,
 (E)-3-[6-/3-dimethylamino-1-(4-tolyl)prop-1E-enyl/-2-pyridyl] akrylovou kyselinu,
 (E)-3-[6-/3-pyrrolidino-1-(4-trifluormethylfenyl)-prop-1E-enyl/-2-pyridyl] akrylovou kyselinu,
 (E)-3-[6-/3-pyrrolidino-1-(4-methoxyfenyl)prop-1E-enyl/-2-pyridyl] akrylovou kyselinu,
 (E)-3-[6-/1-fenyl-3-pyrrolidinoprop-1E-enyl/-2-pyridyl] akrylovou kyselinu,
 (E)-3-[6-/1-(4-chlorfenyl)-3-pyrrolidinoprop-1E-enyl/-2-pyridyl] akrylovou kyselinu,
 6-/3-pyrrolidino-1-(4-tolyl)prop-1E-enyl/pyridin-2-karboxylovou kyselinu,
 (E)-3-[3-pyrrolidino-1-(4-tolyl)prop-1-enyl] benzoovou kyselinu,
 (E)-3-[3-pyrrolidino-1-(4-tolyl)prop-1-enyl] skořicovou kyselinu,
 (E)-3-[(E)-3-pyrrolidino-1-(4-methoxyfenyl)prop-1-enyl] skořicovou kyselinu,
 (E)-3-[(E)-3-dimethylamino-1-(4-tolyl)prop-1-enyl] skořicovou kyselinu,
 (E)-3-[3-/3-pyrrolidino-1-(4-tolyl)prop-1-enyl/fenyl] propionovou kyselinu,
 6-[3-dimethylamino-1-(4-tolyl)propyl]-2-pyridylkarboxylovou kyselinu,
 6-[1-(4-chlorfenyl)-3-dimethylaminopropyl]-2-pyridylkarboxylovou kyselinu,
 6-[1-(4-chlorfenyl)-3-dimethylaminopropyl]-2-pyridylakrylovou kyselinu, nebo jejich estery nebo amidy.

Farmakokinetické studie porovnávající relativní distribuci jedné ze sloučenin podle výsledku a triprolidinu v mozku a plasmě ukazují, že na rozdíl od triprolidinu tato sloučenina (sloučenina A - viz příklady) nesnadno proniká do mozku hlodavců.

Předmětem tohoto vynálezu je tedy způsob výroby sloučenin obecného vzorce I, který spočívá v tom, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce L

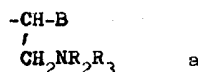


(L)

kde

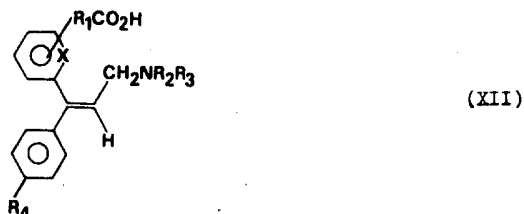
Y znamená skupinu vzorce CHO nebo $R_1\text{COOH}$ a

Z_1 a Z_2 dohromady znamenají skupinu vzorce $=O$ nebo jeden ze symbolů Z_1 a Z_2 znamená A a druhý z těchto symbolů značí skupinu vzorce



R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , A, B a X mají výše uvedený význam, s podmínkou, že pokud Y znamená skupinu vzorce CHO, Z_1 a Z_2 mají navzájem odlišné významy, a pokud Y znamená skupinu $R_1\text{COOH}$, Z_1 a Z_2 tvoří dohromady skupinu $=O$, s Wittigovým činidlem vhodným pro zavedení bočního řetězce vzorce $-\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_b\text{COR}_6$, kde b je 0 až 5 a COR_6 značí skupinu kyseliny, esteru nebo amidu, jak je vymezena výše, v případě, že Z_1 a Z_2 mají navzájem odlišné

významy, nebo vhodným pro zavedení bočního řetězce vzorce $=CHCH_2NR_2R_3$, kde R_2 a R_3 mají výše uvedený význam, v případě, že Z_1 a Z_2 dohromady tvoří skupinu vzorce $=O$, a potom se podle potřeby odstraní ochranná skupina z karboxyskupiny, za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, kde R_1 znamená skupinu vzorce $(CH_2)_aCH=CH(CH_2)_b$, a značí nulu a R_2 , R_3 , R_4 , X , A a B mají výše uvedený význam, pokud Y ve výchozí sloučenině obecného vzorce L značil skupinu CHO , nebo za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, kde $CA-CB$ značí dvojnou vazbu a R_1 , R_2 , R_3 , R_4 a X mají výše uvedený význam, pokud Y ve výchozí sloučenině obecného vzorce L značil skupinu vzorce R_1COOH , a potom se popřípadě převede získaná sloučenina obecného vzorce I v jinou sloučeninu obecného vzorce I metodami dobře známými odborníkům v oboru, například tím, že se sloučenina obecného vzorce XII

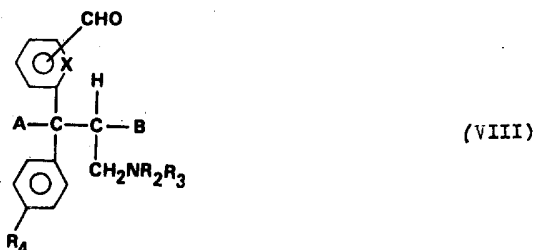


kde

X a R_1 až R_4 mají výše uvedený význam a

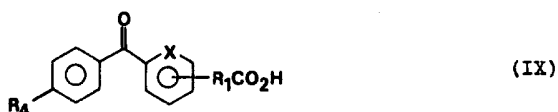
$CA-CB$ znamená dvojnou vazbu, isomeruje jedna nebo několik dvojných vazeb se redukuje nebo ester-skupina se deesterifikuje.

Při způsobu podle vynálezu se tedy buď nechá reagovat sloučenina obecného vzorce VIII



kde

R_2 , R_3 , R_4 , A a B mají výše uvedený význam, s Wittigovým činidlem vhodným pro zavedení bočního řetězce $-CH=CH(CH_2)_bCOR_6$, kde b znamená 0 až 5 a COR_6 značí skupinu kyseliny, esteru nebo amidu, jak je vymezeno výše, a potom se podle potřeby odstraní ochranná skupina z karboxyskupiny, za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, kde R_1 znamená skupinu vzorce $(CH_2)_aCH=CH(CH_2)_b$, a značí 0, nebo ester, amid nebo sůl karboxylové kyseliny představující sloučeninu obecného vzorce IX

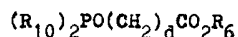


kde

X , R_1 a R_4 mají výše uvedený význam, se nechá reagovat s Wittigovým činidlem vhodným pro zavedení bočního řetězce $=CHCH_2NR_2R_3$, kde R_2 a R_3 mají výše uvedený význam, a potom se podle potřeby odstraní ochranná skupina z karboxyskupiny, za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, kde $CA-CB$ značí dvojnou vazbu a R_1 , R_2 , R_3 , R_4 a X mají výše uvedený význam.

Reakce je předběžnou Wittigovou reakcí a jako taková je analogická reakcím, které jsou popsány v Organic Reactions, 14, 270-490 (1965) a Pure and Applied Chemistry, 2, 245-254 (1964). Reakce se účelně provádí v bezvodém rozpouštědle inertním za použitých reakčních podmínek, například v toluenu, benzenu, tetrahydrofuranu, dioxanu, glykoletrech a alkylettech s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylu, jako v ethyletheru, při teplotě mezi -80 a 100 °C. Wittigovo činidlo se běžně vyrábí zpracováním fosfoniové soli se silnou bází, například alkyllithiem s 1 až 4 atomy uhlíku jako butyllithiem, nebo aryllithiem, nebo hydridem kovu, jako natriumhydridem, ve vhodném inertním rozpouštědle, jako rozpouštědle vymezeném výše.

Wittigovo činidlo umožňující zavedení bočního řetězce vzorce $(\text{CH}_2)_a\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_b$, kde a a b mají výše uvedený význam, se obvykle vyrábí reakcí sloučeniny obecného vzorce

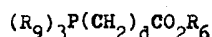


kde

R_6 má výše uvedený význam,

R_{10} znamená alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a

d značí 1 až 6, nebo reakcí sloučeniny obecného vzorce



kde

R_9 a R_6 mají význam uvedený výše a

d znamená 1 až 6, se silnou bází, jako natriumhydridem, ve vhodném inertním rozpouštědle, jako tetrahydrofuranu nebo dimethoxyethanu, za teploty mezi 0 a 50 °C, obvykle při teplotě místnosti.

Reakce mezi Wittigovým činidlem a sloučeninou obecného vzorce VIII se běžně provádí tím, že se sloučenina obecného vzorce VIII přidá k Wittigovu činidlu za teploty mezi 0 a 50 °C, obvykle za teploty místnosti.

Sloučenina obecného vzorce VIII se účelně vyrábí oxidací odpovídajícího alkoholu, například oxidací mangananem barnatým v halogenovaném alkanu, jako dichlormethanu, za teploty, která není extrémní, například mezi 0 a 75 °C. Alkohol se může vyrobit redukcí odpovídající kyseliny nebo jejího esteru, to jest sloučeniny obecného vzorce I, kde R_1 znamená $(\text{CH}_2)_0$. Tato redukce se může účelně provést za použití hydridu kovu, jako lithiualuminiumhydridu, v inertním rozpouštědle, jako etheru, například diethyletheru, za teploty mezi 0 a 75 °C, účelně při reflexu.

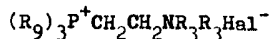
Wittigovo činidlo k zavedení bočního řetězce vzorce $=\text{CHCH}_2\text{NR}_2\text{R}_3$, kde R_2 a R_3 mají výše uvedený význam, je obvykle sloučenina obecného vzorce



kde

R_2 a R_3 mají výše uvedený význam a

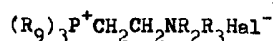
R_9 znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo fenylovou skupinu, která se může uvolnit z odpovídající fosfoniové soli obecného vzorce



kde

Hal^- znamená chlorid nebo bromid a

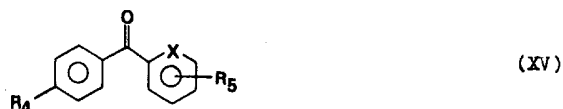
R_2 a R_3 mají výše uvedený význam, působením silné báze. Reakce se účelně provádí v inertním rozpouštědle, například toluenu nebo tetrahydrofuranu, při teplotě 0 až 50 °C, obvykle za teploty místnosti. Vhodné silné báze jsou sloučeniny alkyllithia jako je butyllithium, nebo aryllithia, nebo hydridy kovů, jako natriumhydrid. Bylo zjištěno, že použití butyllithia v toluenu za teploty místnosti, je zvláště vhodné. Fosfoniové soli obecného vzorce



kde

R_2 , R_3 , R_9 a Hal^- mají výše uvedený význam, se mohou vyrobit známými metodami (viz například britský patent č. 1 161 201).

Sloučeniny obecného vzorce IX, kde R_1 znamená skupinu $-CH=CH-$ v poloze trans se mohou vyrábět reakcí sloučeniny obecného vzorce XV



kde

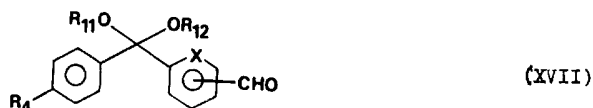
R_4 , R_5 a X mají výše uvedený význam, s akrylátem obecného vzorce XVI



kde

R_9 znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, v přítomnosti katalyzátoru sestávajícího z octanu palladnatého, triarylfosfinu a terciárního aminu, jako triethylaminu nebo tributylaminu za zvýšené teploty, například 120 až 180 °C, obvykle 140 až 150 °C. Reakce se může popřípadě provádět za sníženého tlaku, aby se dosáhlo požadovaného teplotního rozmezí. Popřípadě se může použít rozpouštědla, jako acetonitrilu, a reakční složky se mohou zahřívat dohromady v uzavřené tlakové nádobě (viz například R. F. Heck a kol., J. Org. Chem. 43, 2 947 (1978)).

Sloučeniny obecného vzorce IX se též mohou vyrábět reakcí sloučeniny obecného vzorce XVII



kde

X a R_4 mají výše uvedený význam a

R_{11} a R_{12} , které jsou stejné nebo rozdílné, značí vždy alkyl s 1 až 4 atomy nebo mohou dohromady tvořit skupinu cyklického ketalu obsahujícího až 6 atomů uhlíku, s kyselinou malonovou v přítomnosti vhodné báze, jako pyridinu nebo piperidinu, nebo s Wittigovým činidlem, vyrobeným zpracováním fosfoniové soli obecného vzorce XVIII A



kde

R_9 , R_6 , Hal a d mají výše uvedený význam, nebo fosfonátu obecného vzorce XVIII B



kde

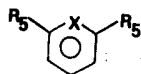
R_6 , R_{10} a d mají výše uvedený význam, ve vhodné bázi v příslušném rozpouštědle.

Keton obecného vzorce IX se dá také vyrábět hydrolyzou chráněného ketalu za kyselých podmínek. Dvojná vazba ve skupině R_1 se může, je-li zapotřebí, redukovat vodíkem, v přítomnosti katalyzátoru, jako palladia na aktivním uhlí.

Sloučeniny obecného vzorce XVII se mohou vyrábět ze sloučenin obecného vzorce XV konverzí na ketal, reakcí s mono- nebo dihydroxysloučeninou v přítomnosti kyselého katalyzátoru a potom reakcí s alkylsručeninou kovu, jako například butyllithiem a poté zpra-

ceváním s dimethylfermamidem. Reakce se s výhodou provádí za nízké teploty pod -60°C v rozpouštědle, jako toluenu.

Sloučenina obecného vzorce XV se naproti tomu může vyrobit zpracováním sloučeniny obecného vzorce XVIII

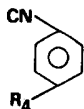


(XVIII)

kde

X má výše uvedený význam a

R_5 značí halogen, jako chlor nebo brom, s alkylsloučeninou kovu, například butyllithiem, ve vhodném rozpouštědle, jako toluenu a potom reakcí se sloučeninou obecného vzorce XIX



(XIX)

kde

R_4 má výše uvedený význam.

Isomerace sloučeniny obecného vzorce XII se účelně provádí v přítomnosti přebytku jednoho molárního ekvivalentu silné kyseliny, účelně silné minerální kyseliny, například kyseliny sírové, za zvýšené teploty, například mezi 50 a 160°C , obvykle mezi 125 a 150°C .

Sloučeniny obecného vzorce XII se mohou vyrábět jako vedlejší produkty při výrobě sloučenin obecného vzorce I a mohou se získat z reakční směsi běžnými separačními technikami, například chromatografií nebo technikami, které spočívají na využití rozdílné rozpustnosti obou isomerů ve vhodném rozpouštědle. Například bylo zjištěno, že když se má vyrobit sloučenina obecného vzorce IV ve formě volné kyseliny, je častěji běžné vyrobit odpovídající ester a ten potom zmydelnit, například hydroxidem alkalického kovu, jako hydroxidem sodným, v alkanolu s 1 až 4 atomy uhlíku jako v ethanolu, aby se získala kyselina.

Redukce jedné nebo dvou dvojných vazeb, to jest redukce dvojně vazby končící na skupině $-\text{NR}_2\text{R}_3$ nebo redukce dvojně vazby v karboxylovém bočním řetězci se může obvykle provádět hydrogenací v přítomnosti katalyzátoru na bázi přechodného kovu, například platiny na aktivním uhlí. Výroba esterů nebo amidů z odpovídající karboxylové kyseliny a naopak se může podobně provádět metodami dobře známými odborníkům v oboru.

Výchozí látka obecného vzorce VIII nebyla dosud popsána a tvoří další důležitý znak tohoto vynálezu.

Sloučeniny podle tohoto vynálezu se mohou používat pro stejné indikace jako triprolidin, totiž při symptomech ulehčujících ucpání nosu v důsledku nachlazení a alergické rýmy a pro kontrolu příznaků alergických podmínek, včetně nosní alergie, trvalé rýmy, kopřivky, angioneurotického edemu, alergické konjunktivitidy, alergie na potraviny, reakce na dregy a sérum, kousnutí a bodnutí hmyzem a reakce způsobující odstranění citlivosti.

Sloučeniny se mohou také používat při podmínkách odpovídajících na zmírnění účinku svědění včetně alergických dermatóz, neurodermatid, anogenitálního svědění a svědění neurčitého původu, jako v důsledku ekzémů a ze zvláštních příčin, jako vyvolané planými neštovicemi, fotosensitivitou a následky opálení sluncem. Tento vynález se proto týká metody symptomatického ošetřování alergických podmínek podáním účinného množství sloučeniny obecného vzorce I. Tento vynález se také týká metody protichůdného působení na vnitřně

uvolněný histamin podáním účinného množství sloučeniny obecného vzorce I. Některé ze sloučenin podle tohoto vynálezu byly shledány v podstatě bez sedativních účinků a mají malé anticholinergické účinky nebo tyto účinky nemají vůbec. Množství účinné sloučeniny požadované pro použití při výše uvedených podmínkách se mění podle zvolené sloučeniny, cesty podání, podmínek a savce, který se léčí a řídí se nakonec podle pokynů lékaře. Vhodná orální dávka účinné sloučeniny pro savce je v rozmezí od 0,003 do 1,0 mg na kilogram tělesné hmotnosti a den, s výhodou od 0,04 do 0,24 mg/kg. Například typická dávka pro člověka jako příjemce sloučeniny A (viz příklad 1 a tabulka 1 uvedené dále) je 0,12 mg/kg tělesné hmotnosti a den.

Požadovaná denní dávka je s výhodou podávána v jedné až šesti dílčích dávkách podávaných v příslušných intervalech během dne, jak je zapotřebí. Použije-li se tři dílčích dávek sloučeniny obecného vzorce I, každá z nich bude v rozmezí 0,014 až 0,08 mg/kg tělesné hmotnosti, například typická delší dávka takové sloučeniny pro člověka jako příjemce je mezi 1 a 20 mg, například 4 až 8 mg.

Zatímco je možné sloučeninu obecného vzorce I podávat samotnou jako surovou chemikálii, je výhodné podávat sloučeninu obecného vzorce I jako farmaceutickou směs. Tento vynález se také týká farmaceutických směsí, jak pro veterinární, tak pro humánní léčebné účely, které sestávají ze sloučeniny obecného vzorce I dohromady s jedním nebo několika jeho farmaceuticky přijatelnými nosiči a popřípadě nějakými jinými terapeutickými přísadami. Účinná sloučenina se může formulovat například se sympatomimetickým prostředkem, jako dekongestantním pseudofedrinem, prostředkem proti kašli, jako kodeinem, analgetickým, protizánětlivým, protihorečnatým nebo expektorantním prostředkem. Nosič nebo nosiče musí být farmaceuticky přijatelné v tom smyslu, že jsou snášitelné s jinými přísadami směsi a nejsou škodlivé pro jejich příjemce.

Prostředky zahrnují takové, které jsou vhodné pro orální, rektální, lokální, nosní, oční nebo parenterální (včetně subkutánního, intramuskulárního a intravenózního) podání.

Prostředky mohou být obvykle podávány v jednotkové dávkové formě a mohou se vyrábět některou z metod dobře známých v oblasti farmacie. Všechny metody zahrnují uvedení účinné sloučeniny do styku s nosičem, který tvoří jeden nebo několik vedlejších složek. Obecně se prostředky vyrábějí tím, že se rovnoměrně a důkladně uvede do styku účinná látka s kapalným nosičem nebo jemně rozmělněným pevným nosičem nebo oběma a potom - je-li zapotřebí - se produkt upraví na požadované prostředky.

Prostředky podle tohoto vynálezu vhodné pro orální podání mohou být přítomny jako oddělené jednotky, jako kapsle, oplatky se speciálním uzávěrem, tablety nebo pokroutky, obsahující vždy předem stanovené množství účinné sloučeniny (vymezené zde jako sloučenina obecného vzorce I), jako prášek nebo granule, nebo suspenze ve vodné nebo nevodné kapalině, jako sirup, elixír, emulze nebo nápoj.

Tablety se mohou vyrábět slisováním nebo roztavením, popřípadě s jedním nebo několika vedlejšími složkami. Slisované tablety se mohou podávat slisované na vhodném stroji s účinnou složkou ve volné formě jako prášek nebo granule, popřípadě smísené s pojivem, desintegračním prostředkem, lubrikantem, inertním ředidlem, povrchově aktivní látkou nebo dispergačním prostředkem. Lité tablety sestávající ze směsi práškové účinné sloučeniny s určitým vhodným nosičem se mohou zhotovit roztavením ve vhodném stroji.

Sirup se může vyrábět přidáním sloučeniny ke koncentrovanému vodnému roztoku cukru, například sacharidu, ke kterému se může přidat také některá vedlejší složka nebo složky. Taková vedlejší složka nebo složky mohou zahrnovat ochucovadla, prostředky zpomalující krystalizaci cukru nebo prostředek ke zvýšení rozpustnosti některé jiné složky, jako více-mocný alkohol, například glycerol nebo sorbitol a vhodný konzervační prostředek.

Prostředky pro rektální podání mohou být podávány jako čípky s obvyklým nosičem, jako kakaovým máslem, nebo hydrogenovanými tuky nebo hydrogenovanými alifatickými karboxylovými kyselinami.

Prostředky vhodné pro parenterální podání obvykle zahrnují sterilní vodné prostředky účinné sloučeniny, které jsou s výhodou isotonické s krví příjemce.

Nasální sprejové prostředky zahrnují čistěné vodní roztoky účinné sloučeniny s konzervačními a isotonickými přísadami. Takové prostředky se upravují na pH a isotonický stav snášlivý s nosními sliznicemi membránami.

Oční prostředky se vyrábějí podobnou metodou jako nasální spray s tím rozdílem, že pH a isotonické faktory se upraví na hodnoty hodící se pro oči.

Lokální prostředky obsahují účinnou složku rozpuštěnou nebo suspendovanou v jednom nebo několika prostředcích, jako minerálním oleji, ropě, vícemocných alkoholech nebo jiných bázích používaných pro lokální farmaceutické prostředky. Přídavek jiných vedlejších přísad uvedených dále může být žádoucí.

Kromě shora uvedených složek prostředky podle vynálezu mohou dále zahrnovat jednu nebo několik vedlejších přísad zvolených z ředidel, pufrů, ochucovadel, pojiv, desintegračních prostředků, povrchově aktivních látek, zahušťovadel, maziv ochranných prostředků (včetně antioxidantů) a podobně.

Tento vynález se také týká prvního použití sloučenin obecného vzorce I v lékařství.

Následující příklady slouží k ilustraci tohoto vynálezu a nepředstavují jeho omezení. Všechny teploty jsou uvedeny ve stupních Celsia.

P ř í k l a d 1

Způsob výroby kyseliny (E)-3-[6-(3-pyrrolidino-1-(4-tolyl)prop-1E-enyl-2-pyridyl] akrylová (sloučeniny A)

50 ml 1,65 M roztoku butyllithia v hexanu se přidá pod dusíkem k míchané suspenzi 19,5 g 2,6-dibrompyridinu ve 200 ml suchého etheru za teploty -50° . Za 0,75 hod. se přidá roztok 10 g 4-tolunitrilu v 50 ml etheru a v míchání se pokračuje za teploty -50° tři hodiny. Směs se nechá ohřát na teplotu -30° a působí na ni 200 ml 2 M kyseliny chlorovodíkové. Vysrážená pevná látka se oddělí, promyje vodou a rekrystaluje z vodného ethanolu. Vzniklý 2-brom-6-(4-toluoyl)pyridin, o hmotnosti 12,2 g tvoří bezbarvé jehličky o teplotě tání 97 až 98° .

Směs 200 g 2-brom-6-(4-toluoyl)pyridinu, 85 ml ethylenglykolu, 32 g kyseliny p-toluen-sulfonové a 11 ml benzenu se vaří pod Dean-Starkovým nástavcem do chvíle, do kdy se odděluje voda, co probíhá velmi pomalu (asi 20 ml se oddělí za 16 hodin).

Ochlazený roztok se vylije na led a vodu s obsahem 100 g uhličitanu sodného za míchání. Benzenová vrstva se oddělí, promyje vodou, suší síranem sodným a odpaří asi na 500 ml. Ochlazení způsobí, že se jako první výtěžek získá 170 g 2-(6-brom-2-pyridyl)-2-(4-tolyl)-1,3-dioxenu (sloučeniny 1) o teplotě tání 113 až 114° . Zředěním petroletherem se dostane jako druhý výtěžek 34 g látky o teplotě tání 109 až 112°C . Odparek o hmotnosti 31 g, získaný po odpaření, se recirkuluje.

Roztok 70 g sloučeniny 1 uvedeně výše v 800 ml suchého toluenu se přikape během 5 hodin k míchanému roztoku 200 ml 1,6 M butyllithia v hexanu a 200 ml toluenu za teploty -65 až -72° pod dusíkem. Po dalších 30 minutách za teploty -70° se během 35 minut přidá 40 ml suchého dimethylformamidu. V míchání se pokračuje přes noc za teploty -70 až -60° .

Poté se přidá 400 ml 2 N kyseliny chlorovodíkové a teplota se nechá vystoupit asi na -10° . Za dalších 30 minut se přidá asi 90 ml 2 N amoniaku, pro úpravu pH na 7 až 8. Toluenní vrstva se oddělí a vodná fáze extrahuje etherem. Spojené organické vrstvy se promyje vodou a ledem, suší síranem hořečnatým a odpaří za sníženého tlaku při teplotě pod 50° . Vzniklý aldehyd, tj. 2-(6-formyl-2-pyridyl)-2-(4-tolyl)-1,3-dioxolen o hmotnosti 63,9 g se krystaluje za teploty udržované při 3° . Látka má teplotu 52 až 63° .

2,5 g aldehydu vyrobeného jak uvedeno výše se rozpustí v 10 ml 1,2-dimethoxyethanu a přidá k roztoku fosfonát karbanionu vyrobenému ze 2 g triethylfosfonoacetátu a 0,22 g natriumhydridu ve stejném rozpouštědle. Směs se míchá 2 hodiny, zředí 25 ml etheru a zpracuje s 5 ml 2 N kyseliny chlorovodíkové. Organická fáze se oddělí, promyje vodou, suší a odpaří. Výsledný olej se rozpustí ve 20 ml ethanolu, který obsahuje 3 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové a 3 ml vody. Vše se poté zahřívá 10 minut na parní lázni, roztok se zředí ledovou vodou, zalkalizuje roztokem hydrogenuhličitanu sodného a extrahuje etherem. Odpařením se dostane (E)-3-[6-(4-toluoyl)-2-pyridyl]akrylát (sloučenina 2), který se krystaluje z cyklohexanu na bezbarvé destičky o teplotě tání 108 až 111° , které mají hmotnost 1 g.

10 ml 1,64 M roztoku butyllithia v hexanu se přidá pod dusíkem k míchané suspenzi 7,2 g trifenyl-2-pyrrolidinoethylfosfoniumbromidu v 75 ml suchého toluenu. Po půl hodině se 4,8 g sloučeniny 2 uvedeně výše vnese do 50 ml toluenu. Suspenze z počátku oranžová, přechází v tmavě purpurovou a potom pomalu na žlutou během 2 hodin při zahřívání na teplotu 75° . Ochlazený roztok se zředí 150 ml etheru a zpracuje s 50 ml 2 M kyseliny chlorovodíkové. Vodná fáze se oddělí, promyje etherem a zalkalizuje uhličitěm draselným za chlazení ledem a extrahuje etherem. Směs isomerních esterů získaná odpařením se zředí 100 ml ethanolu obsahujícího 20 ml 1 M roztoku hydroxidu sodného a částečně odpařuje na parní lázni za sníženého tlaku po dobu 5 minut. Zbývající vodný roztok se neutralizuje 20 ml 0,5 M kyseliny sírové a odpaří do sucha. Pevný odparek se třikrát extrahuje vždy 50 ml horkého isopropanolu a spojené extrakty se odpařují, dokud nenastane krystalizace. Kyselina (E)-3-[6-pyrrolidino-1-(4-tolyl)prop-1E-enyl/-2-pyridyl]akrylová (sloučenina A) po rekrytalizaci z isopropanolu má teplotu tání 222° (za rozkladu).

Příklad 2

Způsob výroby kyseliny 3-[6-/3-pyrrolidino-1-(4-tolyl)prop-1E-enyl/-2-pyridyl]propionové (sloučeniny B)

Roztok 3 g sloučeniny 2 uvedeně výše ve 100 ml alkoholu s obsahem 1 g Raneyova niklu se míchá pod vodíkem za teplot místnosti a tlaku 100 kPa dokud se neabsorbuje vypočítané množství vodíku (asi 45 minut). Redukovaný ester se odfiltruje, odpaří a čistí na sloupci silikagelu chromatograficky za použití petroletheru jako elučního činidla. Zpracováním tohoto esteru s Wittigovým činidlem metodou z příkladu 1 a potom zmýdlněním se dostane směs dvou isomerních kyselin, které se oddělí frakční krystalizací ze směsi ethylacetátu a petroletheru. Méně rozpustný isomer kyseliny 3-[6-/3-pyrrolidino-1-(4-tolyl)prop-1E-enyl/-2-pyridyl]propionové (sloučenina B) má teplotu tání 156 až 157° .

Příklad 3

Způsob výroby kyseliny (E)-3-[6-/3-pyrrolidino-1-(4-tolyl)prop-1E-enyl/-2-pyridyl]akrylové

Směs 56 g 2-brom-6-(4-tolyl)pyridinu, 25 ml ethylakrylátu, 30 ml triethylaminu, 0,4 g octanu palladnatého, 0,9 g trifenylofosfinu a 50 ml acetonitrilu se vnese do autoklávu a zahřívá se s mícháním na teplotu 150° po dobu 6 hodin. Po ochlazení se pevný produkt rozloží, promyje vodou a alkoholem a rekrystaluje z alkoholu. Ve výtěžku 51 g se dostane sloučenina 2 tvořená bezbarvými hranolky o teplotě tání 110 až 112°.

72 g trifenyl-2-pyrrolidinoethylfosfoniumbromidu se suspenduje v 750 ml suchého toluenu pod dusíkem, ochladí ledem a během 15 minut zpracuje se 100 ml 1,6 M roztoku butyllithia v hexanu. Lázeň se odstraní a v míchání se pokračuje 6 hodin. 48 g ledově chladné sloučeniny 2 uvedeně výše rozpuštěné v 500 ml suchého toluenu se opět přidá během 30 minut k roztoku. Směs se potom zahřívá na lázni při teplotě 75° 2 hodiny. Následujícího dne se přidá 500 ml 2 M ledově chladné kyseliny chlorovodíkové. Vodná vrstva se oddělí, promyje etherem, zalkalizuje ledovým hydroxidem amonným a extrahuje etherem. Sušením a odpařením se dostane 46 g směsi bázičických esterů. K směsi se přidá 75 ml koncentrované kyseliny sírové a směs se ponoří do olejové lázně o teplotě 150° a míchá se 5 minut. Po rychlém ochlazení se ke směsi opatrně přidá 500 ml methanolu. Roztok se potom vaří při refluxu 1 hodinu, poté odpaří na 200 ml za sníženého tlaku, vylije na led, který je v přebytku a zalkalizuje hydroxidem amonným. Extrakcí etherem, vysušením promytých extraktů a odpařením se dostane 39 g tmavého oleje. K němu se přidá 750 ml ethanolu a 150 ml 1 M roztoku hydroxidu sodného a směs se zahřívá na parní lázni za sníženého tlaku, aby se co nejrychleji odstranily alkoholy. Ke zbývajícimu vodnému roztoku se přidá 150 ml 0,5 M kyseliny sírové a neutrální roztok se odpaří do sucha za sníženého tlaku. Suchý odparek se čtyřikrát extrahuje vždy 200 ml horkého isopropanolu. Částečným odpařením a ochlazením se dostane 19 g kyseliny (E)-3-[6-/3-pyrrolidino-1-(4-tolyl)prop-1E-enyl/-2-pyridyl]akrylové o teplotě tání 220° (za rozkladu).

P ř í k l a d 4

Způsob výroby kyseliny 6-[3-pyrrolidino-1-(4-tolyl)prop-1E-enyl]pyridin-2-karboxylové

Roztok 7 g sloučeniny 1 v 80 ml suchého toluenu se přikape pod dusíkem k míchanému roztoku 20 ml 1,6 M v hexanu ochlazenému na teplotu pod -60°. Po 3 hodinách za této teploty se k roztoku přidá 25 g pevného oxidu uhlíčitého. Směs se nechá ohřát na teplotu 10°, zpracuje se 20 ml 2 M kyseliny chlorovodíkové a odfiltruje od malého množství pevné látky 3. Toluenná vrstva se oddělí a odpaří, čímž poskytne 7 g oleje. Ten se zahřeje na parní lázni na 10 minut s 10 ml 6 M kyseliny chlorovodíkové s obsahem právě postačujícího množství alkoholu k získání čirého roztoku. Ochlazením a zředěním vodou se dostane gumovitá pevná látka, která krystaluje z vody v bezbarvých jehličkách o teplotě tání 151 až 153°. (Zpracování pevné látky 3 s kyselinou chlorovodíkovou poskytne další 0,9 g stejné látky). Esterifikace této kyseliny ethanolom v přítomnosti kyseliny sírové poskytne po obvyklém pracovním postupu 2,8 g ethyl[6-(4-tolyl)pyridin-2-karboxylátu] (sloučeniny 4) ve formě bezbarvého oleje, který pomalu krystaluje.

Zpracováním sloučeniny 4 s Wittigovým činidlem získaným z trifenyl-2-pyrrolidinoethylfosforiumbromidu metodou z příkladu 1 se po zmydlnění získá směs dvou geometrických isomerů, které se oddělí extrakcí z horkého ethylacetátu. Nerozpustný isomer E (titulní sloučeniny) má po krystalizaci z isopropanolu teplotu tání 200 až 202°. Ochlazení ethylacetátového roztoku z příkladu 3 vede ke krystalizaci rozpustnějšího isomeru Z o teplotě tání 187 až 189°.

P ř í k l a d 5

Způsob výroby kyseliny (E)-3-[6-pyrrolidino-1-(4-trifluormethylfenyl)prop-1E-enyl]-2-pyridylakrylové

2-brom-6-(4-trifluormethylbenzoyl)pyridin o teplotě tání 66 až 68° (vyrobený z 2,6-dibrompyridinu a 4-trifluormethylbenzonitrilu metodou z příkladu 1 se převede metodou z příkladu 3 na (E)-ethyl-[3-/6-(4-trifluormethylbenzoyl)-2-pyridyl]akrylát] o teplotě tání 129 až 132°. Další zpracování s Wittigovým činidlem metodou z příkladu 1 poskytne po zmydelnění a krystalizaci z isopropanolu kyselinu (E)-3-[6-(3-pyrrolidino)-(4-trifluormethylfenyl)prop-1E-enyl]-2-pyridyl]akrylovou, teplota tání 223 až 225° (za rozkladu).

Příklad 6

Způsob výroby kyseliny (E)-3-[6/3-pyrrolidino-1-(4-methoxyfenyl)prop-1E-enyl/-2-pyridyl]akrylové

4-methoxybenzonitril se převede metodou z příkladu 5 na 2-brom-6-(4-methoxybenzoyl)-pyridin o teplotě tání 116 až 118° a potom na (E)-ethyl-3-[6-(4-methoxybenzoyl)-2-pyridyl]akrylát o teplotě tání 99 až 100° a dále na kyselinu (E)-3-[6-/3-pyrrolidino-1-(4-methoxyfenyl)prop-1E-enyl]-2-pyridyl]akrylovou, která tvoří z isopropanolu bezbarvé krystaly o teplotě tání 231 až 232° (za rozkladu).

Příklad 7

Způsob výroby kyseliny (E)-3-[6-(1-fenyl-3-pyrrolidinoprop-1E-enyl)-2-pyridyl]akrylové

Metodou z příkladu 5 se nechá reagovat benzonitril s 2,6-dibrompyridinem na 2-brom-6-benzoylpyridin o teplotě tání 56 až 62°, který dalším zpracováním poskytne (E)-ethyl-3-(6-benzoyl-2-pyridyl)akrylát o teplotě tání 34 až 36°. Zpracováním s Wittigovým činidlem se potom dostane kyselina (E)-3-[6-(1-fenyl-3-pyrrolidino-prop-1E-enyl)-2-pyridyl]akrylová, která tvoří z ethylacetátu bílé hranoly o teplotě tání 180 až 182° (za rozkladu).

Příklad 8

Způsob výroby ethyl/(E)-3-[6-/3-pyrrolidino-1-(4-tolyl)prop-1E-enyl/-2-pyridyl]akrylát/-oxalátu

Roztok 0,5 g sloučeniny A (z příkladu 1) ve 25 ml ethanolu s obsahem 0,5 ml kyseliny sírové se vaří při refluxu 2,5 hodiny a rychle odpaří na objem 10 ml za sníženého tlaku. Roztok se zpracuje s ledem a přebytečným roztokem amoniaku a extrahuje etherem. Přidáním 0,13 g kyseliny oxalové v 5 ml ethanolu oxalátové soli, která krystaluje z ethylacetátu jako bílé hranoly o teplotě tání 155 až 156°.

Příklad 9

Způsob výroby kyseliny 6-[6-/3-pyrrolidino-1-(4-tolyl)prop-1Z-enyl/-2-pyridyl]hex-5E-enové

12,8 g 4-karboxybutyltrifenylfosfoniumbromidu se přidá pod dusíkovou atmosféru k míchanému roztoku připravenému ze 30 ml dimethylsulfoxidu a 2,8 g natriumhydridu (50 % olejová suspenze). Ke směsi se po 5 minutách přidá roztok 9,9 g 2-(6-formyl-2-pyridyl)-2-(4-tolyl)-1,3-dioxolanu ve 20 ml tetrahydrofuranu a směs se míchá za teploty 45° po dobu 2,5 hodiny. Studená směs se zředí 100 ml vody, promyje etherem, okyslí kyselinou chlorovodíkovou (led) a extrahuje chloroformem. Extrakty se pečlivě promyjí vodou, suší a odpaří do sucha. 20 g výsledného oleje se zahřívá 40 minut ve 100 ml ethanolu, který obsahuje 50 ml 2 M kyseliny chlorovodíkové. Surová kyselina získaná odpařením se esterifikuje methanolem v přítomnosti kyseliny sírové a ester čistí destilací. Jeho teplota varu je 200 až 210°/27 Pa. Zpracováním tohoto esteru s Wittigovým činidlem metodou z příkladu 1 se vyrobí směs kyselin, ze kterých se titulní sloučenina izoluje krystalizací z ethylacetátu ve formě bělavých hranolků o teplotě tání 118 až 121°.

P ř í k l a d 10

Způsob výroby kyseliny (E)-3-[6-/3-dimethylamino-1-(4-tolyl)prop-1E-enyl/-2-pyridyl]akrylové (sloučeniny C)

Zpracováním sloučeniny 2 uvedeně v příkladě 1 s Wittigovým činidlem získaným z trifenyl-dimethylaminoethylfosfoniumbromidu metodou z příkladu 1 se dostane směs isomerních kyselin, které se dělí frakční krystalizací z ethylacetátu. Méně rozpustný isomer E kyseliny (E)-3-6-/3-dimethylamino-1-(4-tolyl)prop-1E-enyl/-2-pyridyl akrylové má teplotu tání 222 až 225° (za rozkladu).

P ř í k l a d 11

Způsob výroby kyseliny 6-[3-dimethylamino-1-(4-methylfenyl)propyl]-2-pyridinkarboxylové

K míchané suspenzi 50 g 2,6-dibrompyridinu v 500 ml suchého diethyletheru se pod dusíkovou atmosférou za teploty -70° přikape během 1,5 hodiny 145 ml 1,55 M roztoku n-butyllithia v hexanu. Reakční směs se krátce ohřeje na teplotu -60° a potom opět ochladí na -70°. Ke směsi se přikape roztok 26 ml p-tolualdehydu ve 200 ml etheru. Poté co je přidávání ukončeno, reakční směs se nechá ohřát na teplotu místnosti a vylije na 1 litr 2,5 N kyseliny chlorovodíkové. Vodná vrstva se oddělí a třikrát extrahuje etherem. Spojené extrakty se suší síranem hořečnatým a potom odpaří, aby se získal pevný odparek o hmotnosti 55,2 g. Odparek se rekrystaluje ze směsi ethylacetátu a hexanu v poměru 1:1. Dostane se 41,1 g α-(6-brom-2-pyridyl)-4-methylbenzylalkoholu, který má teplotu tání 79,5 až 80° a tvoří bílé krystaly.

NMR (80 MHz, CDCl₃) δ 2,32 (s, 3H), 4,32 (široký s, 1H) 5,70 (široký s, 1H), 7,05-7,57 (m, 7H).

Analýza pro C₁₃H₁₂BrNO

vypočteno: 56,13 % C, 4,35 % H, 5,04 % N, 28,73 % Br,
nalezeno : 56,15 % C, 4,36 % H, 5,00 % N, 28,63 % Br.

Roztok 41 g α-(6-brom-2-pyridyl)-4-methylbenzylalkoholu ve 200 ml methylenchloridu se přidá k suspenzi 53 g pyridiniumchlorchromátu ve 200 ml methylenchloridu. Směs se míchá za teploty místnosti 6 hodin a potom se přidá 500 ml etheru. Rozpouštědlo se dekantuje a zbytek promyje čtyřmi dalšími 150ml podíly etheru. Spojené etherové roztoky se vedou přes 500 g florisilu a potom odpaří, aby se získalo 37,7 g pevné látky, která se rekrystaluje z absolutního ethanolu. Získalo se 32,1 g 2-brom-6-(4-methylbenzoyl)pyridinu o teplotě tání 95 až 96°.

NMR (80 MHz, CDCl₃) δ 2,43 (s, 3H), 7,23-8,10 (m, 7H).

Analýza pro C₁₃H₁₀BrNO:

vypočteno: 56,54 % C, 3,65 % H, 5,07 % N, 28,94 % Br,
nalezeno : 56,52 % C, 3,70 % H, 5,03 % N, 28,97 % Br.

Během jedné hodiny se přikape roztok 71 ml 1,55 M n-butyllithia v hexanu k míchané suspenzi 45,1 g (2-dimethylaminoethyl)trifenylfosfoniumbromidu v 500 ml suchého tetrahydrofuranu pod dusíkovou atmosférou a k tomu se přikape za další 1 hodinu za teploty místnosti roztok 30 g 2-brom-6-(4-methylbenzoyl)pyridinu ve 300 ml suchého tetrahydrofuranu. Směs se refluxuje 2,5 hodiny, potom ochladí na teplotu místnosti a vylije na 1 litr vody. Etherové vrstvy se oddělí a vodná fáze extrahuje dvěma dalšími podíly etheru. Etherové vrstvy se spojí, suší síranem hořečnatým a odpaří. Získá se olej, který se důkladně trituruje 500 ml hexanu. Hexan se dekantuje a odpaří, aby se získala směs isomerních Z a E alkenů v poměru Z:E asi 55:45. Isomery se oddělí preparativní kapalinovou chromatografií o vysoké

citlivosti (Waters Prep 500) na silikagelu, za použití směsi methylenchloridu a methanolu v poměru 95:5.

(Z)-3-(6-brom-2-pyridyl)-N,N-dimethyl-3-(4-methylfenyl)allylamin,

R_F (silikagel, methanol): 0,37.

NMR (60 MHz, $CDCl_3$) δ 2,23 (s, 6H), 2,28 (s, 3H), 3,11 (d, 2H), 6,20 (t, 1H), 6,95-7,5 (m, 7H).

(E)-3-(6-brom-2-pyridyl)-N,N-dimethyl-3-(4-methylfenyl)allylamin,

R_F (silikagel, methanol): 0,53.

NMR (60 MHz, $CDCl_3$) δ 2,23 (s, 6H), 2,39 (s, 3H), 2,96 (d, 2H), 6,70-7,33 (m, 8H).

E-isomer se opět chromatografuje (silikagel, ethylacetát, Prep 500) a získá se vzorek o teplotě tání 65 až 66°.

Analýza pro $C_{17}H_{19}BrN_2$:

vypočteno: 61,63 % C, 5,78 % H, 8,46 % N, 24,13 % Br,
nalezeno: 61,64 % C, 5,82 % H, 8,42 % N, 24,12 % Br.

Roztok 4,48 g E-3-(6-brom-2-pyridyl)-N,N-dimethyl-3-(4-methylfenyl)allylaminu ve 150 ml absolutního ethanolu se hydrogenuje na aktivním uhlí opatřeném 10 % platiny po dobu 7 dnů. Reakční směs se filtruje (přes celit) a během redukce se čtyřikrát přidá čerstvý katalyzátor. Když se výchozí látka spotřebuje, podle stanovení chromatografií na tenké vrstvě, provede se filtrace a odpaření. Získá se 3,8 g oleje, který se chromatografuje na silikagelu za použití methanolu. Získá se 0,86 g 2-brom-6-[3-dimethylamino-1-(4-methylfenyl)propyl]pyridinu stanoveného podle chromatografie na tenké vrstvě [dále TLC], R_F : 0,25 (oxid křemičitý - silika, methanol).

NMR (80 MHz, $CDCl_3$) δ 2,05-2,45 (m, 13H), zahrnuje 2,18 (s, 6H) a 2,30 (s, 3H), 4,15 (široký m, 1H), 7,03-7,50 (m, 7H).

Analýza pro $C_{17}H_{21}BrN_2$:

vypočteno: 61,26 % C, 6,35 % H, 8,41 % N, 23,98 % Br,
nalezeno: 61,37 % C, 6,37 % H, 8,38 % N, 23,84 % Br.

1,0 ml 1,74 M roztoku n-butyllithia v hexanu se za míchání přikape k roztoku 0,537 g 2-brom-6-[3-dimethylamino-1-(4-methylfenyl)propyl]pyridinu v 15 ml suchého tetrahydrofuranu ochlazenému na teplotu -70° pod dusíkovou atmosférou. Po uplynutí 15 minut se roztokem několik minut probublává plynný oxid uhličitý. Reakční směs se nechá ohřát na teplotu místnosti a rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku. Odparek se rozpustí v 16 ml 0,1 N kyselině chlorovodíkové a výsledný roztok se odpaří do sucha. Kyselina 6-[3-dimethylamino-1-(4-methylfenyl)propyl]-2-pyridinkarboxylová se izoluje jako monohydrát, po chromatografii na silné vrstvě silikagelu, TLC R_F : 0,34 (oxid křemičitý - silika, methanol).

NMR (80 MHz, $CDCl_3$): δ 2,10-3,0 (m, 13H) zahrnuje 2,30 (s, 3H) a 2,77 (s, 6H), 4,47 (široký m, 1H), 4,6-5,2 (široký, výměnitelný), 6,80-8,20 (m, 7H).

Analýza pro $C_{18}H_{22}N_2O_2 \cdot H_2O$:

vypočteno: 68,33 % C, 7,65 % H, 8,85 % N,
nalezeno: 68,16 % C, 7,65 % H, 8,82 % N.

Způsobem popsaným výše se dají vyrobit také tyto sloučeniny podle vynálezu:

kyselina (E)-3-[6-/3-pyrrolidino-1-(4-tolyl)prop-1E-enyl/-2-pyridyl]akrylová, teplota tání 218 až 219° (za rozkladu),

(E)-3-[6-/3-pyrrolidino-1-(4-tolyl)prop-1E-enyl/-2-pyridyl]akrylamid-oxalát, teplota tání 198 až 199° (za rozkladu),

kyselina (E)-3-[6-/1-(4-chlorfenyl)-3-pyrrolidino-prop-1E-enyl/-2-pyridyl]akrylová, teplota tání 218 až 220°,

kyselina 3-[6-/3-pyrrolidino-1-(4-tolyl)prop-1E-enyl/-2-pyridyl]prop-2E-enamidoctová, teplota tání 257 až 258° (za rozkladu),

kyselina (E)-3-[3-pyrrolidino-1-(4-tolyl)prop-1-enyl benzoová, teplota tání 210 až 215° (za rozkladu),

kyselina (E)-3-(E)-pyrrolidino-1-(4-tolyl)prop-1-enyl]skořicová, teplota tání 190° (za rozkladu),

kyselina (E)-4-[3-pyrrolidino-1-(4-tolyl)prop-1-enyl]benzoová, teplota tání 235 až 240° (za rozkladu),

kyselina (Z)-4-[3-pyrrolidino-1-(4-tolyl)prop-1-enyl]benzoová, teplota tání 245 až 250° (za rozkladu),

kyselina (E)-4-[(Z)-3-pyrrolidino-1-(4-tolyl)prop-1-enyl]skořicová, teplota tání 210 až 220° (za rozkladu),

kyselina (E)-3-[(Z)-3-pyrrolidino-1-(4-methoxyfenyl)prop-1-enyl]skořicová, teplota tání 215 až 220° (za rozkladu),

kyselina (E)-3-[(E)-3-pyrrolidino-1-(4-methoxyfenyl)prop-1-enyl]skořicová, teplota tání 220 až 225° (za rozkladu),

kyselina (E)-3-[(Z)-3-pyrrolidino-1-(4-chlorfenyl)prop-1-enyl]skořicová, teplota tání 178 až 181°,

kyselina (E)-3-[(E)-3-pyrrolidino-1-(4-chlorfenyl)prop-1-enyl]skořicová, teplota tání 193 až 195°,

kyselina (E)-3-[(E)-3-dimethylamino-1-(4-tolyl)prop-1-enyl]skořicová, teplota tání 200 až 205 °C,

kyselina (E)-3-[(Z)-3-dimethylamino-1-(4-tolyl)prop-1-enyl]skořicová, teplota tání 200 až 205°,

kyselina (E)-3-[3-/3-pyrrolidino-1-(4-tolyl)prop-1-enyl/fenyl]propionová, teplota tání 138 až 140°,

kyselina (Z)-3-[3-/3-pyrrolidino-1-(4-tolyl)prop-1-enyl/fenyl]propionová, která se ionizovala v čisté formě,

kyselina (E)-3-[6-/3-pyrrolidino-1-(4-tolyl)prop-1E-enyl/-2-pyridyl]akrylová,

kyselina (E)-3-[6-/3-pyrrolidino-1-(4-tolyl)prop-1E-enyl/-2-pyridyl]akrylová,

kyselina 6-[1-(4-chlorfenyl)-3-dimethylaminopropyl]-2-pyridinkarboxylová,

NMR (80 MHz, CDCl_3) δ 2,30-2,70 (m, 2H), 2,85 (s, 6H), překrývání přes 2,70-3,15 (m, 2H), 3,83 (široký, výměnitelný), 4,40 (široký t, 1H), 6,90-7,45 (m, 5H), 7,68 (dd, 1H), 8,13 (d, 1H),

Analýza pro $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{O}_2 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$:

vypočteno: 57,54 % C, 6,53 % H, 7,89 % N, 9,99 % Cl,

nalezeno: 57,68 % C, 6,52 % H, 7,86 % N, 10,10 % Cl,

kyselina 6-[1-(4-chlorfenyl)-3-dimethylaminopropyl]-2-pyridinkarboxylová, TLC R_f : 0,24 (silikagel, methanol),

kyselina (E)-6-[1-(4-chlorfenyl)-3-dimethylaminopropyl]-2-pyridylakrylová, TLC R_f : 0,40 (silikagel, methanol),

NMR (80 MHz, $CDCl_3$) δ 2,40 (s, 6H), překrývání přes 2,0-3,0 (m, 4H), 3,97 (široký t, 1H), 6,65-7,70 (m, 9H), 11,5 (široký s, vyměnitelný),

ethyl[(E)-3-[6-/3-acetoxy-1-(4-tolyl)prop-1E-enyl/-2-pyridyl]akrylát],

ethyl[(E)-3-[6-/3-pyrrolidin-1-(4-tolyl)prop-1E-enyl/-2-pyridyl]akrylát].

Příklad 12

Způsob isomerace ethyl [(E)-[6-/3-pyrrolidino-1-(4-tolyl)prop-1-Z-enyl/-2-pyridyl]akrylát]

13,9 g výchozího esteru se smísí s 28 ml hmotnostně 90 % kyseliny sírové a směs se zahřívá za míchání na teplotu 130 °C 3 hodiny. Po ochlazení se směs postupně vylíje na 300 ml etanolu za chlazení. Roztok se potom zahřívá při refluxu 1 hodinu, poté odpaří na přibližně jednu třetinu svého objemu za sníženého tlaku a potom vylíje na přebytek drceného ledu. Potom se přidá vodný amoniak, aby se uvolnila volná báze. Ta se extrahuje 500 ml vody, 100 ml solanky a suší. Filtrací a odpařením za sníženého tlaku se dostane 11,9 g (85 %) červeného pevného produktu, který tvoří směs s 50 ml acetonitrilu. Ochlazením v chladničce se dostane skoro pevná látka, která se odfiltruje a promyje malým množstvím studeného acetonitrilu. Tento materiál, o hmotnosti 7,5 g je v podstatě čistý E,E-isomer.

Antihistaminový účinek

A. antihistaminový účinek in vitro

Izoluje se podélný sval z neporušeného ilea morčete (Hartley, samci o hmotnosti 250 až 400 g) a umístí v organické lázni pod napětím 300 mg. Po jedné hodině rovnováhy se získají křivky odpovídající úhrnné koncentraci (J. M. van Rossum, Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. 143, 299-330, 1963) histaminu. Po promytí se tkáň inkubují 1 hodinu s testovanou sloučeninou a potom probíhá křivka odpovídající sekundární koncentraci histaminu. Posuny napravo od křivky odpovídající koncentraci agonistu; vytvořené antagonisty se použijí po rekonstrukci Schildových diagramů (O. Arunlakshana a H. O. Schild, Br. J. Pharmacol. 14, 48-58, 1959). Regrese $\log(dr - 1)$ na $\log(B)$, kde dr je ekvivalentní odezva při přítomnosti nebo nepřítomnosti antagonistu a B je molární koncentrace antagonistu, umožňuje určit PA_2 ; to jest negativní log koncentrace antagonistu, jehož diagramy kontrolní koncentrace histaminu odpovídají křivce 2x vpravo.

Tabulka I

Výsledky in vitro stanovení antihistaminových zkoušek

	R_1COQ	X	NR_2R_3	R_4	PA_2
sloučenina A	(E)-2-CH=CHCO ₂ H	N		CH ₃	8,6
sloučenina B	-2-CH ₂ CH ₂ CO ₂ H	N	NR_2R_3	CH ₃	9,2
	(E)-2-CH=CH-CO ₂ H	N	NR_2R_3	Cl	9,0
	(E)-2-CH=CHCO ₂ C ₂ H ₅	N	NR_2R_3	CH ₃	7,7
	(E)-2-CH=CHCONH ₂	N	NR_2R_3	CH ₃	8,49
	(E)-2-CH=CHCO ₂ H	N	NR_2R_3	OCH ₃	8,94
	(E)-2-CH=CHCO ₂ H	N	NR_2R_3	CF ₃	10,4

T a b u l k a I (pokračování)

	R_1COQ	X	NR_2R_3	R_4	pA_2
	(E)-2-CH=CHCONCH ₂ CO ₂ H	N	NR_2R_3	CH ₃	6,9
	-2-CO ₂ H	CH	NR_2R_3	CH ₃	8,1
sloučenina C	(E)-2-CH=CHCO ₂ H	N		CH ₃	8,2
	-2-CO ₂ H			CH ₃	8,9
sloučenina D	(E)-2-CH=CHCO ₂	CH	NR_2R_3	CH ₃	8,8

B. Antihistaminový účinek in vivo

Morčata (Hartley, samci o hmotnosti 300 až 350 g) se 20 hodin ponechají bez potravy a potom se jim podá perorálně nebo intraperitoneálně testovaná sloučenina. Jednu hodinu po obdržení dávky se morčata na individuálním základě umístí do průhledných komor z plastické hmoty, které jsou nasyceny histaminem, který je nepřetržitě doplňován v plynné formě jako 0,25% histamin z aerosolového inhalačního přístroje. U morčat se zaznamenávají znaky histaminové anafylaxe (například kašel, kýchání, silné břišní pohyby, cyanóza). Za podmínek testu kontrolní zvířata kolapsují v průměru za 33 sekundy. ED₅₀ pro ochranu proti histaminu se vypočítá z probitové analýzy. Při tomto testu ED₅₀ se ukazuje, že při zvláštní dávce 50 % zvířat je úplně chráněno proti působení histaminu během testu (1 hodinu po dávce). Úplná ochrana se stanoví jako ochrana proti histaminovým symptomům po dobu 6 minut v aerosolové komoře (přibližně desetinásobná doba kolapsu kontrolních zvířat).

T a b u l k a II

Výsledky in vivo stanovení antihistaminových zkoušek

Sloučenina	ED ₅₀ (mg/kg, p. o.)
Tripolidin	5,77
A	0,44
B	0,17
C	1,7
D	0,64

Kromě těchto výsledků bylo zjištěno, že sloučenina A může mít velmi dlouhý antihistaminový účinek (například 11 mg/kg p. o. poskytne ED₅₀ pro ochranu na 24 hodin).

P ř í k l a d 13

Farmaceutické prostředky

Prostředek A

Injekce

Složka

Množství na ampuli

Sloučenina obecného vzorce I 1,0 mg

Voda pro injekce do 1,0 ml

Jemně rozmělněná účinná sloučenina se rozpustí ve vodě pro injekce. Roztok se filtruje a steriluje v autoklávu.

Prostředek B	
Čípky	
Složka	Množství na čípek
Sloučenina obecného vzorce I	1,0 mg
Kakaové máslo nebo čípkový základ Wecobee TM	do 2,0 g

Poznámka:

Wecobee je chráněné označení, jde o hydrogenovanou mastnou karboxylovou kyselinu.

Jemně rozmělněná účinná sloučenina se smísí s roztaveným čípkovým základem (buď kakaové máslo nebo základ Wecobee), vylije do forem a nechá vychladnout, aby se získaly požadované čípky.

Prostředek C	
Sirup	
Složka	Množství na 5 ml
Sloučenina obecného vzorce I	1,0 mg
Ethanol	0,3 mg
Sacharóza	2,0 mg
Methylparaben	0,5 mg
Benzoát sodný	0,5 mg
Třešňová příchut'	podle potřeby
Barvivo	podle potřeby
Voda	do 5,0 ml

Ethanol, sacharóza, benzoát sodný, methylparaben a příchut' se smíchají v 70% celkové potřebného množství vody pro dávku. Ve zbývajících vodě se rozpustí barvivo a účinná sloučenina a potom se oba roztoky smíchají a čistí filtrací.

Prostředek D	
Tablety	
Složka	Množství na tabletu
Sloučenina obecného vzorce I	1,0 mg
Laktóza	110,0 mg
Předem želatinový kukuřičný škrob	2,5 mg
Bramborový škrob	12,0 mg
Stearát hořečnatý	0,5 mg

Účinná sloučenina se jemně rozemele a důkladně promíchá s práškovitými excipienty, tj. laktózou, kukuřičným škrobem, bramborovým škrobem a stearátem hořečnatým. Prostředek se potom slisuje na tablety o hmotnosti 126 g.

Prostředek E

Tobolky

Složka	Množství na tobolku
Sloučenina obecného vzorce I	1,0 mg
Laktóza	440,0 mg
Stearát hořečnatý	5,0 mg

Jemně rozmělněná účinná sloučenina se míchá s práškovými excipienty, tj. laktózou a stearátem hořečnatým do želatinových tobolek.

Prostředek F

Tablety

Složka	Množství na tabletu
Sloučenina obecného vzorce I	1,0 mg
Hydrochlorid pseudoefedrinu	60,0 mg
Laktóza	62,5 mg
Složka	Množství na tabletu
Bramborový škrob	14,0 mg
Stearát hořečnatý	1,0 mg
Želatina	2,8 mg

Tablety se připraví ze složek metodou, která je popsána v příkladě 13 D výše.

Prostředek G

Sirup

Složka	Množství na 5 ml
Sloučenina obecného vzorce I	1,0 mg
Hydrochlorid pseudoefedrinu	30,0 mg
Kodein fosfát	10,0 mg
Guaifenesin	100 mg
Methylparaben	0,5 mg
Benzoát sodný	0,5 mg
Příchuť	podle potřeby
Barvivo	podle potřeby
Glycerol	500 mg
Sacharóza	2 000 mg
Čištěná voda	do 5,0 ml

Sirup obsahující jiné účinné složky kromě sloučeniny obecného vzorce I se připraví ze složek uvedených výše obdobnou metodou, jako je popsána v příkladě 13 C výše.

Prostředek H	
Nosní postřik	
Složka	Množství na 100,0 ml
Sloučenina obecného vzorce I	1 g
Chlorid sodný	0,8 g
Konzervační prostředek	0,5 g
Čištěná voda	do 100,0 ml

Ochranný prostředek se rozpustí v horké čištěné vodě a po ochlazení na teplotu 25 až 30° se přidá chlorid sodný a sloučenina obecného vzorce I. Hodnota pH se potom upraví na 5,5 až 6,5 a objem se doplní čištěnou vodou na konečných 100,0 ml.

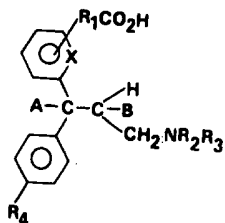
Prostředek I	
Oční roztok	
Složka	Množství na 100,0 ml
Sloučenina obecného vzorce I	0,1 g
Chlorid sodný	0,8 g
Konzervační prostředek	0,5 g
Voda pro injekce	do 100,0 ml

Tento prostředek se připravuje podobným způsobem jako nosní postřik.

Prostředek J	
Lokální krém	
Složka	Množství na 100,0 ml
Sloučenina obecného vzorce I	0,1 g
Emulgační vosk, N. ř.	15,0 g
Minerální olej	5,0 g

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby nových aminosloučenin obecného vzorce I



(I)

kde

R_1 znamená bivalentní alifatickou uhlovodíkovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku nebo jednoduchou vazbu,

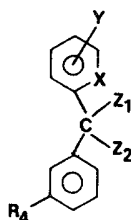
R_2 a R_3 , které jsou shodné nebo rozdílné, značí vždy uhlovodík, alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku nebo tvoří dohromady s dusíkem dusíkatý heterocyklický kruh obsahující 4 až 6 členů v kruhu,

R_4 znamená vodík, halogen, hydroxyskupinu, kyanoskupinu, acyloxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, popřípadě substituované 1 až 3 atomy halogenu,

X znamená skupinu vzorce $-N=$ nebo $-CH=$ a

A a B představují atomy vodíku nebo

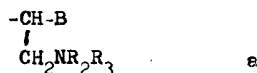
CA-CB znamená skupinu vzorce $-C=C-$, nebo jejich solí, esterů nebo amidů, vyznačující se tím, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce L



kde

Y znamená skupinu vzorce CHO nebo R_1COOH a

Z_1 a Z_2 dohromady znamenají skupinu vzorce $=O$ nebo jeden ze symbolů Z_1 a Z_2 znamená A a druhý z těchto symbolů značí skupinu vzorce

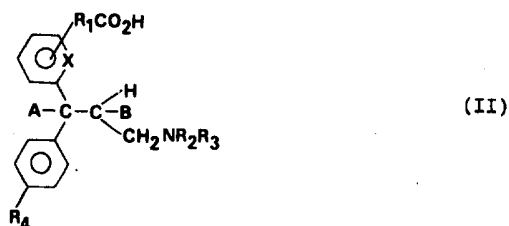


R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , A, B a X mají výše uvedený význam, s podmínkou, že pokud

Y znamená skupinu vzorce CHO, Z_1 a Z_2 mají navzájem odlišné významy a pokud

Y znamená skupinu R_1COOH , Z_1 a Z_2 tvoří dohromady skupinu $=O$, s Wittigovým činidlem vhodným pro zavedení bočního řetězce vzorce $-CH=CH(CH_2)_bCOR_6$, kde b znamená 0 až 5 a COR_6 značí skupinu kyseliny, esteru nebo amidu, jak je vymezena výše, v případě, že Z_1 a Z_2 mají navzájem odlišné významy, nebo vhodným pro zavedení bočního řetězce vzorce $=CHCH_2NR_2R_3$, kde R_2 a R_3 mají výše uvedený význam, v případě, že Z_1 a Z_2 dohromady tvoří skupinu vzorce $=O$, a potom se podle potřeby odstraní chránicí skupina z karboxyskupiny, za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, kde R_1 znamená skupinu vzorce $(CH_2)_aCH=CH(CH_2)_b$, a značí nulu, R_2 , R_3 , R_4 , X, A a B mají výše uvedený význam, pokud Y ve výchozí sloučenině obecného vzorce L značil skupinu CHO, nebo za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, kde CA-CB značí dvojnou vazbu a R_1 , R_2 , R_3 , R_4 a X mají výše uvedený význam, pokud Y ve výchozí sloučenině obecného vzorce L značil skupinu vzorce R_1COOH , a potom se popřípadě převede získaná sloučenina obecného vzorce I v jinou sloučeninu obecného vzorce I nebo na svou sůl, ester nebo amid.

2. Způsob podle bodu 1 vyznačující se tím, že se vychází ze sloučenin výše uvedených vzorců za vzniku sloučeniny obecného vzorce II

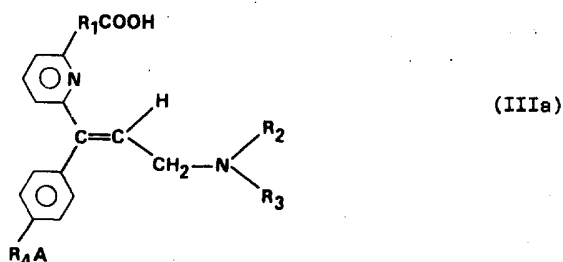


kde

R_1 až R_4 , X , A a B mají výše uvedený význam, nebo její soli, esteru nebo amidu.

3. Způsob podle bodu 1 nebo 2 vyznačující se tím, že se vychází ze sloučenin uvedených vzorců za vzniku sloučeniny obecného vzorce, v němž R_1 znamená skupinu vzorce $(CH_2)_n$, kde n je celé číslo 0 až 7 nebo skupinu vzorce $(CH_2)_aCH=CH(CH_2)_b$, kde a a b jsou nezávislé čísla 0 až 5 a součet a a b nepřesahuje 5.

4. Způsob podle některého z bodů 1 až 3 vyznačující se tím, že se vychází ze sloučenin výše uvedených vzorců za vzniku sloučeniny obecného vzorce IIIa



kde

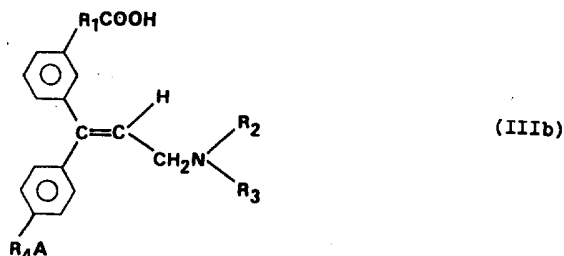
R_1 znamená skupinu vzorce $(CH_2)_n$, kde n je celé číslo 1 až 7, nebo znamená skupinu vzorce $(CH_2)_aCH=CH(CH_2)_b$, kde a a b jsou nezávislé čísla 0 až 5 a součet a a b nepřesahuje 5,

R_2 a R_3 , které jsou stejné nebo rozdílné, značí vodík, nižší alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku nebo tvoří dohromady s dusíkem dusíkatý heterocyklický kruh se 4 až 6 členy kruhu, jako pyrrolidinoskupinu, piperidinoskupinu nebo morfolinoskupinu a

R_{4A} znamená vodík nebo halogen, jako brom nebo chlor, nižší alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo nižší alkoxykupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, nebo její soli, esteru nebo amidu.

5. Způsob podle některého z bodů 1 až 4 vyznačující se tím, že se vychází ze sloučenin výše uvedených vzorců za vzniku sloučeniny obecného vzorce, kde R_1 znamená skupinu vzorce $(CH_2)_2$ nebo $-CH=CH-$, zbytek $-NR_2R_3$ znamená pyrrolidinoskupinu nebo dimethyleminoskupinu a R_4 znamená methyl, trifluormethyl, methoxykupinu, brom nebo chlor.

6. Způsob podle některého z bodů 1 až 3 vyznačující se tím, že se vychází ze sloučenin výše uvedených vzorců za vzniku sloučeniny obecného vzorce IIb



kde

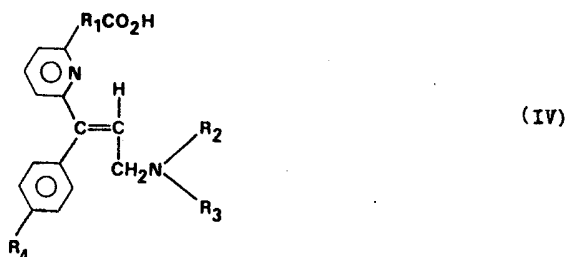
R_1 znamená skupinu vzorce $(CH_2)_n$, kde n je celé číslo 1 až 7, nebo znamená skupinu vzorce $(CH_2)_aCH=CH(CH_2)_b$, kde a a b jsou nezávislé čísla 0 až 5 a součet a a b nepřesahuje 5,

R_2 a R_3 , které jsou stejné nebo rozdílné, značí vodík, nižší alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku nebo tvoří dohromady s dusíkem dusíkatý heterocyklický kruh se 4 až 6 členy kruhu, jako pyrrolidinoskupinu, piperidinoskupinu nebo morfolinoskupinu a

R_{4A} znamená vodík nebo halogen, jako brom nebo chlor, nižší alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo nižší alkoxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, nebo její soli, esteru nebo amidu.

7. Způsob podle některého z bodů 1 až 3 a 6 vyznačující se tím, že se vychází ze sloučenin výše uvedených vzorců za vzniku sloučenin obecného vzorce, kde R_1 znamená skupinu vzorce $(CH_2)_2$ nebo $-CH=CH-$, zbytek $-NR_2R_3$ znamená pyrrolidinoskupinu nebo dimethylamino-skupinu a R_4 znamená methyl, trifluormethyl, methoxyskupinu, brom nebo chlor.

8. Způsob podle některého z bodů 1 až 7 vyznačující se tím, že se vychází ze sloučenin výše uvedených vzorců za vzniku sloučeniny obecného vzorce IV,



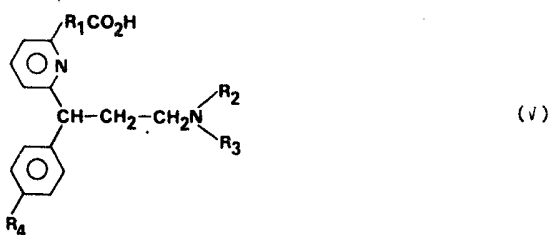
kde

R_1 až R_4 mají výše uvedený význam, nebo její soli, esteru nebo amidu.

9. Způsob podle bodu 8 vyznačující se tím, že se vychází ze sloučenin výše uvedených vzorců za vzniku sloučeniny obecného vzorce IV, kde R_1 znamená jednoduchou vazbu, skupinu vzorce $-CH=CH-$ nebo $-CH_2CH_2-$, zbytek $-NR_2R_3$ znamená pyrrolidinoskupinu a R_4 znamená methyl nebo trifluormethyl.

10. Způsob podle některého z bodů 1 až 9 vyznačující se tím, že se vychází ze sloučenin výše uvedených vzorců za vzniku sloučeniny obecného vzorce, kde CA-CB představuje dvojnou vazbu a skupina $-CH_2NR_2R_3$ je v trans-poloze vzhledem ke kruhu obsahujícímu X.

11. Způsob podle některého z bodů 1 až 7 vyznačující se tím, že se vychází ze sloučenin výše uvedených vzorců za vzniku sloučeniny obecného vzorce V



kde

R_1 až R_4 mají výše uvedený význam, nebo její soli, esteru nebo amidu.

12. Způsob podle bodu 11 vyznačující se tím, že se vychází ze sloučenin výše uvedených vzorců za vzniku sloučeniny obecného vzorce V, kde R_1 znamená jednoduchou vazbu, skupinu vzorce $-\text{CH}=\text{CH}-$ nebo $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, zbytek $-\text{NR}_2\text{R}_3$ znamená dimethylaminoskupinu a R_4 znamená chlor nebo brom.