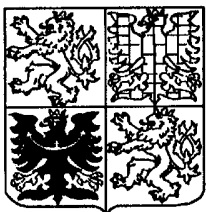


ČESKÁ
REPUBLIKA

(19)



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

ZVEŘEJNĚNÁ PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(12)

(22) 11.07.89

(32) 12.07.88

(31) 88/21330

(33) IT

(40) 15.12.94

(21) 4242-89.P

(13) A3

5(51)

C 07 D 211/46

C 07 D 209/42

C 07 D 215/54

C 07 D 231/56

C 07 D 451/04

C 07 D 451/06

C 07 D 401/12

C 07 C 281/16

C 07 C 257/10

A 61 K 31/46

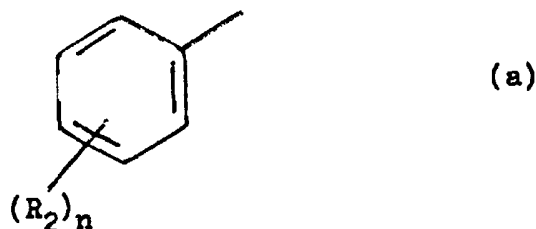
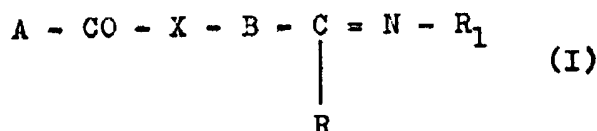
A 61 K 31/155

(71) Boehringer Ingelheim Italia Spa, Milano, IT;

(72) Donetti Arturo dr., Milano, IT;
Turconi Marco dr., Voghera, IT;
Nicola Massimo dr., Pavia, IT;
Micheletti Rosamaria dr., Milano, IT;

(54) Amidinové a guanidinové deriváty, způsoby
jejich výroby a farmaceutické prostředky
s jejich obsahem

(57) Řešení se týká amidinových a guanidinových derivátů obecného vzorce I, kde A znamená zbytek vzorce a), kde R_2 znamená vodík, alkyl nebo alkoxy, která je popřípadě substituována, dále alkenyloxy nebo alkinyloxy, atom halogenu, aminoskupinu, alkylaminoskupinu, nitroskupinu nebo sulfonylaminoskupinu, popřípadě substituovaný heterocyklický zbytek obsahující 1 nebo 2 atomy dusíku, n je 0 až 4, X je kyslík nebo -NH-, B znamená skupinu -CH₂-(CH₂)_m-N(R₅), kde R₅ znamená atom vodíku nebo alkyl, nebo dusíkatou heterocyklickou skupinu, R znamená atom vodíku nebo popřípadě substituovaný alkyl a R₁ znamená atom vodíku nebo popřípadě substituovaný alkyl, jakož i tautomerů, optických isomerů a adičních solí těchto látek s kyselinami a způsobů jejich výroby. Sloučeniny jsou antagonisty 5-TH-3-receptorů.



GRAD	018638	30 III 94	018638	č.j.
PRŮMYSLOVÉHO				
VLASTNOSTI				
Pří				

**Amidinové a guanidinové deriváty, způsoby výroby
a farmaceutické prostředky s jejich obsahem**

Oblast techniky

Vynález se týká nových amidinových a guanidinových derivátů a způsobu výroby těchto sloučenin. Popisují se zde také farmaceutické prostředky obsahující takovéto sloučeniny, které mají farmakologické účinky. Nové látky je možné považovat za antiemetika, látky upravující hybnost žaludku a protimigrénová léčiva.

Dosavadní stav techniky

Serotin (5-HT) hraje velkou úlohu v centrálním nervovém systému (CNS) i v periferním nervovém systému (PNS). Mimo to je známo, že existují různé podtypy receptorů pro 5-HT. Receptory, které se nacházejí na nervových zakončeních, jsou nazývány neuronové 5-HT-receptory nebo M-receptory nebo 5-HT₃-receptory, jak se uvádí v publikaci B. P. Richardsona a G. Egela, "Trends in Neurological Sciences", 424 /1986/. Sloučeniny, které je možné považovat za antagonisty 5-HT₃-receptorů je možno účinně použít při prevenci a léčbě migrén, neurotických bolestí hlavy a neuralgie trigeminu. Protože tyto sloučeniny mají také příznivý účinek na pohyblivost žaludku, je možné je použít též u zpožděného vyprazdňování žaludku, plynatosti, špatného trávení, gastroesofageálního refluxu, peptického vředu, zácpy a syndromu dráždivého tračníku. Bylo také prokázáno, že některé z těchto látek jsou zvláště cenné pro použití v případech, kdy zvracení bylo vyvoláno chemickými sloučeninami nebo zářením, jak popisuje J. R. Fozard v "Trends in Pharmacological Sciences", 8, 44 /1987/.

V britském patentovém spisu č.

2 125 398, v evropských patentových spisech č. 223 385, 254 584, 67 770 a v US patentovém spisu č. 3 177 252 jsou popsány estery a amidy substituovaných heterocyklických nebo arylových kyselin, které mají jako substituent na karboxylové kyseliny řetězec zásadité povahy, obvykle azabicykloalkanový řetězec, popsano je také použití těchto derivátů.

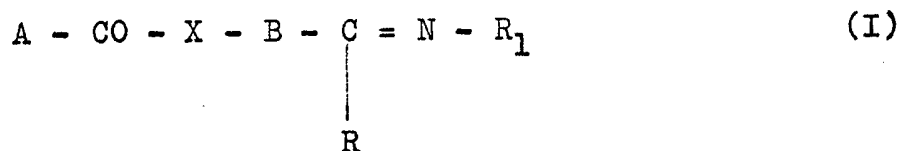
Nyní byla syntetizována nová skupina strukturně odlišných sloučenin se specifickými^m blokujícím účinkem na 5-HT₃-receptory, tento účinek je neočekávaně daleko vyšší než účinek známých sloučenin, například těch, které byly popsány ve svrchu uvedených patentových spisech. Tyto nové látky je možno použít k léčbě nausey a zvracení po působení chemických látek nebo po ozáření a/nebo v případě zpomaleného vyprazdňování žaludku. Tyto látky je však možno užít také při léčbě arytmií, mořské nemoci, migrény, neurotických bolestí hlavy, neuralgie trojklanného nervu, u úzkostních stavů, poruch, vyvolaných stresem a u některých psychóz. Mimoto je možno je užít u poruch pohyblivosti žaludku a tím způsobených zažívacích potíží, u plynatosti, esofageálního refluxu, peptického vředu, zácpy, syndromu dráždivého tračníku, při ipokinesii, avšak také při arythmii a rýmě.

Podstata vynálezu

- 4 -

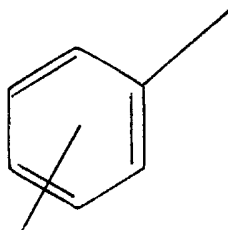
PŘÍL.	PRŮM. VYNÁLEZ	07.1.92	0000000000
001	001	001	001

Předmětem vynálezu jsou nové amidinové a guanidinové deriváty obecného vzorce I



kde

A znamená zbytek substituovaného benzenu vzorce a



(a)

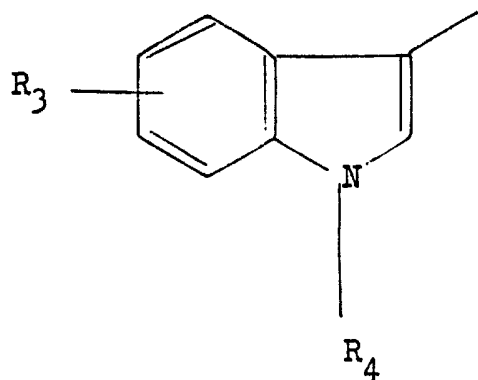
$(\text{R}_2)_n$

kde R_2 znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, popřípadě substituovanou atomem halogenu, hydroxyskupinou nebo acetylovou skupinou, dále alkenyloxyskupinu nebo alkinyloxyskupinu vždy s 1 až 6 atomy uhlíku, atom halogenu, aminoskupinu, alkylaminoskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, nitroskupinu nebo sulfonylaminoskupinu a

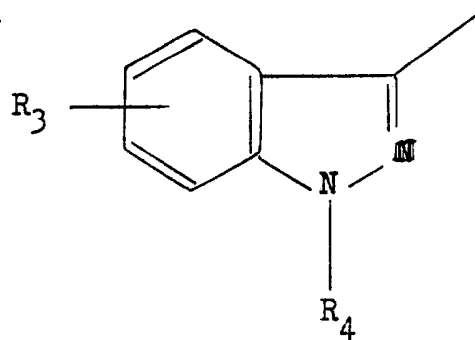
n znamená číslo 0 až 4,

A

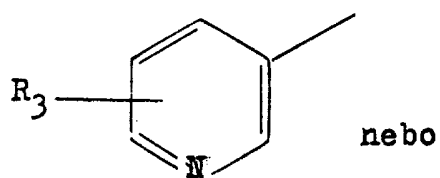
znamená dále monocyklický nebo bicyklický heterocyklický zbytek ze skupiny vzorců b až e



(b)

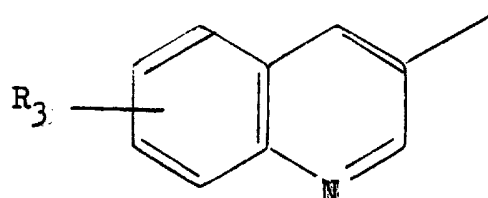


(c)



(d)

nebo



(e)

kde R_3 znamená atom vodíku, atom halogenu nebo alkoxy skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku a

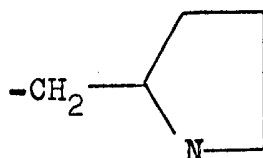
R_4 znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,

X znamená atom kyslíku nebo skupinu -NH-,

B znamená skupinu vzorce a' až c'



(b')



(c')

kde m znamená číslo 1 nebo 2,

p znamená číslo 0, 1 nebo 2,

q znamená číslo 0, 1, 2 nebo 3 a

R_5 znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,

R znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, popřípadě substituovanou atomem halogenu nebo skupinu vzorce NR_6R_7 ,

v níž R_6 znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, nitroskupinu nebo kyano-
skupinu a

R_7 znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku a

R_1 znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, popřípadě substituovanou atomem halogenu nebo kyanoskupinu,

jakož i tautomery těchto sloučenin, jejich optické isomery a adiční soli těchto látek s kyselinami.

Pro farmaceutické použití je možno použít sloučeniny obecného vzorce I jako takové nebo ve formě adičních solí s kyselinami, přijatelných z fyziologického hlediska. Pod pojmem "adiční soli s kyselinami" se rozumí soli s anorganickými nebo organickými kyselinami. Kyseliny, které jsou přijatelné z fyziologického hlediska a které je možné

užít k tvorbě solí, jsou například kyselina maleinová, citronová, vinná, fumarová, methansulfonová, chlorovodíková, bromovodíková, sírová, dusičná, octová, benzoová, askorbová a fosforečná.

Sloučeniny obecného vzorce I a jejich soli, přijatelné z fyziologického hlediska mohou existovat také jako solváty, přijatelné z fyziologického hlediska, například hydráty, které rovněž spadají do rozsahu vynálezu. Přestože je v obecném vzorci I zakreslena dvojná vazba v amidinovém zbytku v určité poloze, jsou

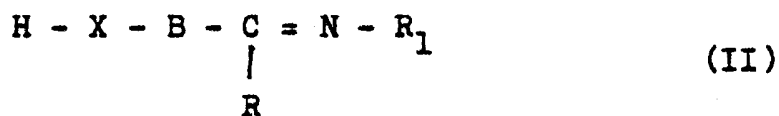
možné také jiné tautomerní formy. Vynález zahrnuje tyto tautomerní formy, jakož i způsob jejich výroby.

Některé ze sloučenin obecného vzorce I obsahují chirální nebo prochirální centra a mohou tedy existovat v různých stereoisomerních formách včetně enantiomerů typů (+) a (-) ve formě diastereoisomerů nebo jejich směsí. Vynález zahrnuje jak jednotlivé isomery, tak jejich směsi. Je zřejmé, že v případě získání směsi optických isomerů je možno tuto směs rozdělit klasickými postupy, které jsou založeny na různých fyzikálně-chemických vlastnostech těchto isomerů, například frakční krystalizací adičních solí těchto látek s vhodnými opticky aktivními kyselinami nebo chromatografickým dělením při použití směsi vhodných rozpouštědel.

Ve sloučeninách obecného vzorce I znamená skupina a) ve významu A s výhodou 2-alkoxy-4-amino-5-halogenbenzen, 2-alkoxy-5-sulfonamidobenzen, 2-alkoxy-4-amino-5-nitrobenzen nebo 2-methoxy-4-alkylamino-5-halogenbenzen. Pod pojmem halogen se rozumí fluor, chlor, brom nebo jod. Skupina b) ve významu A znamená indol, vázaný v poloze 3, skupina c) znamená indazol, vázaný v poloze 3, skupina d) znamená pyridin, vázaný v poloze 3, skupina e) znamená chinolin, vázaný v poloze 3, skupina f) znamená 2-methylbenzothiofen, vázaný v poloze 3, skupina g) znamená 6-methoxy-1H-benzotriazol, vázaný v po-

loze 5 a skupina h) znamená indolizin, vázaný v poloze 3. Skupina b) ve významu B znamená 8-azabicyklo[3.2.1]oktan, vázaný v poloze 3, 9-azabicyklo[3.3.1]nonan, vázaný v poloze 3, 7-azabicyklo[2.2.1]heptan, vázaný v poloze 2 nebo piperidin, vázaný v poloze 4. Je zřejmé, že ve sloučeninách obecného vzorce I mohou být azabicykloskupiny b) ve významu B substituovány tak, že substituenty se nacházejí v poloze endo nebo exo. Sloučeniny obecného vzorce I s obsahem substituentů pouze v poloze endo nebo exo je možno získat tak, že se vychází z příslušných výchozích látek nebo se získaná směs isomerů se substituenty v polohách endo i exo dělí běžným způsobem, například chromatograficky. Sloučeniny se substituenty v poloze endo jsou výhodnější.

Sloučeniny obecného vzorce I je možno získat tak, že se uvede do reakce sloučenina obecného vzorce II



kde X, B, R a R_1 mají svrchu uvedený význam, popřípadě ve formě své adiční soli s kyselinou s reaktivní sloučeninou obecného vzorce III



kde

A má svrchu uvedený význam a

Y znamená snadno odštěpitelnou skupinu, například atom chloru, imidazolylový zbytek, skupinu OCOAlk, v níž Alk znamená methyl, popřípadě substituovaný atomem fluoru nebo ethyl, nebo Y znamená hydroxylovou skupinu.

V případě, že Y znamená hydroxyskupinu, provádí se reakce za přítomnosti vhodného kondenzačního činidla, například bicyklohexylkarbodiimidu (DCC). Reakci je možno provádět v aprotickém rozpouštědle, například methylenchloridu, chloroformu, dimethylformamidu, tetrahydrofuranu, dioxanu nebo toluenu při teplotě v rozmezí 0 až 130 °C, s výhodou 0 až 60 °C, V některých případech může být reakce příznivě ovlivněna přítomností látky, která váže kyselinu, například triethylaminu nebo pyridinu. V jiných případech je možno reakci provádět za přítomnosti silné zásady, například hydridu sodíku nebo 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-enu (DBU).

Sloučeniny obecného vzorce II, které jsou výchozími látkami při provádění způsobu podle vynálezu je možno získat tak, že se uvede do reakce sloučenina obecného vzorce IV



(IV)

kde X a B mají svrchu uvedený význam a

P znamená atom vodíku nebo ochrannou skupinu,
se sloučeninami obecného vzorce V



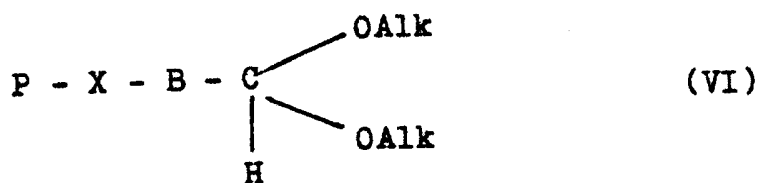
kde R a R₁ mají svrchu uvedený význam a

Z znamená snadno odštěpitelnou skupinu, například alkoxykupinu nebo alkylthioskupinu vždy o 1 až 4 atomech uhlíku, atom halogenu nebo fenoxyskupinu.

Sloučeniny obecného vzorce V je možno použít ve formě adičních solí s organickými nebo anorganickými kyselinami, například s kyselinou chlorovodíkovou, bromovodíkovou, jodovodíkovou, sírovou, dusičnou, tetrafluorboritou, alkylsulfonovou, arylsulfonovou, thio-kyanovou, s výhodou chlorovodíkovou a sírovou. Reakci je možno provádět v polárním rozpouštědle, například methanolu, ethanolu, acetonitrilu, acetonu, ethylacetátu, dimethylformamidu, dimethylsulfoxidu, ve vodě nebo ve směsi těchto rozpouštědel při teplotě v rozmezí 10 až 120 °C, s výhodou 25 až 80 °C. Ochrannou skupinou ve významu B může být například acetyl, benzoyl, karbobenzylloxyskupina,

p-nitrokarbobenzyloxyskupina, benzyl, 2,4-dimethoxybenzyl, benzhydryl nebo trityl, tyto skupiny je možno odstranit běžným způsobem, například katalytickou nebo jinou hydrogenací nebo hydrolýzou v kyselém nebo zásaditém prostředí. Sloučeniny obecného vzorce II, v němž X a B mají svrchu uvedený význam, R znamená aminoskupinu a R_1 znamená atom vodíku, je možno získat tak, že se uvedou do reakce sloučeniny obecného vzorce IV s kyanamidem. Reakci je možno provádět bez rozpouštědla nebo ve vodě nebo v ethanolu při teplotě 70 °C až teplotě tání reakční směsi.

Sloučeniny obecného vzorce II, v němž X, B a R_1 mají svrchu uvedený význam a R znamená atom vodíku, je možno získat tak, že se uvede do reakce sloučenina obecného vzorce VI



kde P, X, B, a Alk mají svrchu uvedený význam,
s aminem obecného vzorce VII

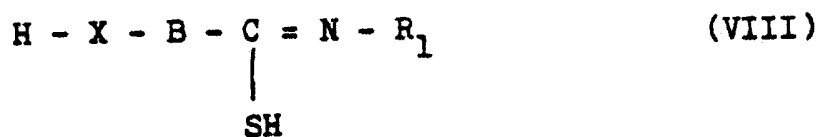


kde R_1 má svrchu uvedený význam.

Reakci je možno provádět v inertním rozpouštědle, například methylen-dichloridu, chloroformu, benzenu, toluenu, acetonitrilu, diethyletheru, dioxanu, tetrahydrofuranu nebo bez rozpouštědla při teplotě v rozmezí -10 až -80, s výhodou 0 až 40 °C.

Meziprodukty obecného vzorce VI je možno připravit tak, že se uvede do reakce sloučenina obecného vzorce IV a dimethylformamidialkylacetal. Reakci je možno provádět v inertním rozpouštědle, například methylen-dichloridu, diethyletheru, tetrahydrofuranu, dioxanu, benzenu, toluenu, acetonitrilu, chloroformu nebo bez rozpouštědla při teplotě 0 až 110 °C, s výhodou 20 až 60 °C.

Sloučeniny obecného vzorce II, v nichž X, B a R₁ mají svrchu uvedený význam a R znamená atom vodíku, je možno připravit také desulfurací thiomocoviny obecného vzorce VIII



kde X, B a R₁ mají svrchu uvedený význam.

Reakci je možno provádět při použití Raneyova niklu nebo peroxidu vodíku v příslušném rozpouštědle, například methylen-dichloridu, chloroformu,

methanolu, ethanolu, ve vodě nebo ve směsi těchto rozpouštědel při teplotě v rozmezí 10 až 70 °C, s výhodou při teplotě místnosti.

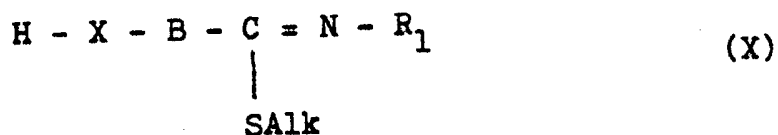
Thiomočovinu obecného vzorce VIII je možno získat tak, že se uvede do reakce sloučenina obecného vzorce IV s thiokyanátem amonným nebo s isothio-
kyanátem obecného vzorce IX



kde R_1 má svrchu uvedený význam.

Reakci je možno provádět v rozpouštědlech, například ve vodě, methanolu, ethanolu, tetrahydrofuranu, acetonu nebo benzenu při teplotě 25 až 100, s výhodou 40 až 80 °C.

Sloučeniny obecného vzorce II, v němž X, B a R_1 mají svrchu uvedený význam a R znamená skupinu NR_6R_7 je možno získat tak, že se uvede do reakce sloučenina obecného vzorce X



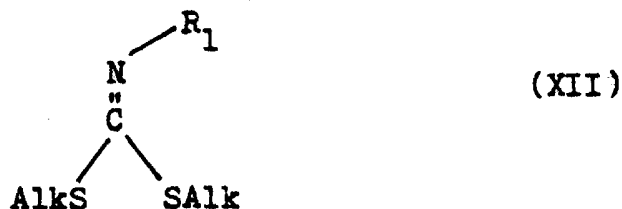
kde X, B, Alk a R_1 mají svrchu uvedený význam,

s aminem obecného vzorce XI



kde R_6 a R_7 mají svrchu uvedený význam.

Reakci je možno provádět v polárních rozpouštědlech jako methanolu, ethanolu, isopropanolu, ve vodě, dimethylformamidu nebo ve směsi těchto rozpouštědel při teplotě 0 až 100 °C, s výhodou při teplotě místnosti. Sloučeniny obecného vzorce X je možno získat ze sloučenin obecného vzorce IV a dithioalkylamidokarbonátů obecného vzorce XII



kde R_1 a Alk mají svrchu uvedený význam.

Reakci je možno provádět v polárních rozpouštědlech, například methanolu, ethanolu, isopropanolu, ve vodě nebo v dimethylformamidu nebo ve směsích těchto rozpouštědel při teplotě v rozmezí 0 až 100 °C, s výhodou při teplotě místnosti.

Sloučeniny obecného vzorce I je možno připravit také reakcí reaktivní sloučeniny obecného vzorce V se sloučeninou obecného vzorce XIII



kde A, X a B mají svrchu uvedený význam,
v polárním rozpouštědle, například methanolu, ethanolu,
acetonitrilu, acetonu, ethylacetátu, dimethylformamidu,
dimethylsulfoxidu, ve vodě nebo ve směsích těchto roz-
pouštědel při teplotě 10 až 120, s výhodou 25 až 80 °C.
Sloučeniny obecného vzorce V je možno použít ve formě
adičních solí s organickými nebo anorganickými kyselinami.
V případě, že R znamená aminoskupinu a R₁ znamená atom vo-
díku, je možno tyto látky získat reakcí sloučeniny obecné-
ho vzorce XIII s kyanamidem za přítomnosti vody, ethanolu
nebo bez rozpouštědla při teplotě v rozmezí 70 °C až tep-
lotě tání reakční směsi.

Meziprodukty obecného vzorce XIII
je možno získat tak, že se uvede do reakce sloučenina
obecného vzorce III se sloučeninou obecného vzorce XIV

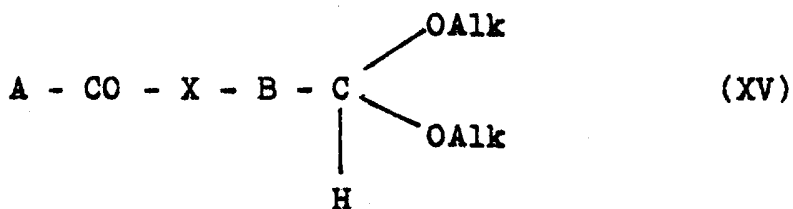


kde X a B mají svrchu uvedený význam a
Q znamená atom vodíku nebo ochrannou skupinu,
popřípadě ve formě adiční soli s kyselinou.

Ochrannou skupinou ve významu Q
může být benzyl, benzhydryl, vinyloxykarbonyl, benzyloxy-

karbonyl, skupinu je možno odstranit běžnými postupy, například katalytickou nebo jinou hydrogenací, působením kyselin nebo zásad. Reakci je možno provádět v rozpouštědle, například methylendichloridu, chloroformu, dimethylformamidu, tetrahydrofuranu, dioxanu nebo toluenu při teplotě v rozmezí 0 až 130, s výhodou 0 až 60 °C. Při provádění reakce může být výhodná přítomnost látky, která váže kyselinu, například triethylaminu nebo pyridinu nebo přítomnost silné zásady, například hydridu sodíku nebo DBU.

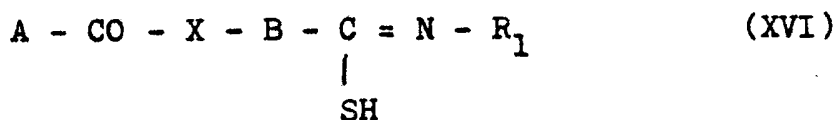
Sloučeniny obecného vzorce I, v němž R znamená atom vodíku je možno získat tak, že se uvede do reakce amin obecného vzorce VII se sloučeninou obecného vzorce XV



kde A, X, B a Alk mají svrchu uvedený význam, v inertním rozpouštědle, například methylendichloridu, chloroformu, benzenu, toluenu, acetonitrilu, diethyletheru, dioxanu, tetrahydrofuranu nebo bez rozpouštědla při teplotě v rozmezí -10 až 80, s výhodou 0 až 40 °C.

Meziprodukty obecného vzorce XV je možno získat tak, že se uvede do reakce sloučenina obecného vzorce XIII s dimethylformamiddialkylacetalem v inertním rozpouštědle, například methylenchloridu, chloroformu, diethyletheru, tetrahydrofuranu, dioxanu, benzenu, toluenu, acetonitrilu nebo brz rozpouštědla při teplotě v rozmezí 0 až 110, s výhodou 20 až 60 °C.

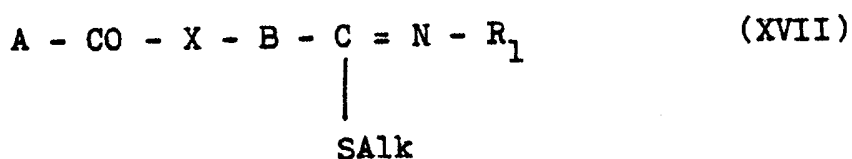
Sloučeniny obecného vzorce I, v němž R znamená atom vodíku, je možno připravit také desulfurací thiomocoviny obecného vzorce XVI



kde A, B, R₁ a X mají svrchu uvedený význam, působením Raneyova niklu nebo peroxidu vodíku v příslušném rozpouštědle, například methylenchloridu, chloroformu, methanolu, ethanolu, ve vodě nebo ve směsi těchto rozpouštědel při teplotě v rozmezí 10 až 70 °C, s výhodou při teplotě místnosti.

Meziprodukty obecného vzorce XVI je možno získat tak, že se uvede do reakce sloučenina obecného vzorce XIII s thiokyanátem amonným nebo s isothiokyanátem obecného vzorce IX v rozpouštědle, například ve vodě, methanolu, ethanolu, tetrahydrofuranu, acetonu při teplotě v rozmezí 25 až 100, s výhodou 40 až 80 °C.

Sloučeniny obecného vzorce I, v nichž R znamená skupinu NR_6R_7 , je možno připravit také tak, že se uvede do reakce sloučenina obecného vzorce XI se sloučeninou obecného vzorce XVII



kde A, X, B a Alk a R_1 mají svrchu uvedený význam.

Reakci je možno provést v polárním rozpouštědle, například methanolu, ethanolu, isopropanolu, ve vodě, dimethylformamidu nebo ve směsi těchto rozpouštědel při teplotě v rozmezí 0 až 100 °C, s výhodou při teplotě místnosti. Sloučeniny obecného vzorce XVII je možno získat tak, že se uvedou do reakce meziproducty obecného vzorce XII a XIII v polárním rozpouštědle, například methanolu, ethanolu, isopropanolu, ve vodě, dimethylformamidu nebo ve směsi těchto rozpouštědel při teplotě v rozmezí 0 až 100 °C, s výhodou při teplotě místnosti.

Je zřejmé, že sloučeniny obecného vzorce I, které obsahují ve významu A, R a R_1 skupinu, která může dát vznik jiné skupině ve významu A, R a R_1 jsou rovněž cennými novými meziproducty. Některé z těchto

transformací je možno provést již na úrovni meziproduktů pro výrobu sloučenin obecného vzorce I. Některé příklady těchto přeměn budou dále uvedeny:

- 1) N-nitroguanidin je možno převést na guanidin redukcí.
- 2) Heterocyklickou skupinu N-H je možno převést na N-alkylovou skupinu alkylací.
- 3) N-kyanformamidinovou skupinu je možno převést na N-alkylformamidinovou skupinu reakcí s alkylaminem.
- 4) N-kyanoguanidinovou skupinu je možno převést na guanidinovou skupinu působením kyselin.

Všechny tyto transformace může snadno provést každý odborník.

Sloučeniny obecného vzorce I, připravené svrchu uvedenými způsoby je možno popřípadě převést působením anorganických nebo organických kyselin na adiční soli, přijatelné z fyziologického hlediska. Postupuje se například tak, že se uvede do reakce příslušná sloučenina ve volné formě s roztokem odpovídající kyseliny ve vhodném rozpouštědle. Zvláště vhodnými kyselinami pro toto použití jsou například kyselina chlorovodíková, sírová, bromovodíková, octová, citronová nebo vinná.

Výhodnými skupinami sloučenin podle vynálezu vzhledem k účinnosti na 5-HT₃-receptory jsou ty sloučeniny obecného vzorce I, v nichž:

- A znamená 2-methoxy-4-amino-5-chlorfenyl, B znamená skupinu a), X znamená NH a R a R_1 mají svrchu uvedený význam.
- A znamená 1H-indol, vázaný v poloze 3, 1-methylindazol, vázaný v poloze 3, 3,5-dimethylfenyl nebo 3,5-dichlorfenyl, B znamená skupinu b) a X, R a R_1 mají svrchu uvedený význam.
- A znamená 2-methoxy-4-amino-5-chlorfenyl, B znamená skupinu c), X znamená NH a R a R_1 mají svrchu uvedený význam.

Jak již bylo uvedeno, mají nové sloučeniny obecného vzorce I zajímavé farmakologické vlastnosti vzhledem ke své schopnosti antagonisovat fyziologické účinky 5-HT na 5-HT₃-receptorech u teplokrevných živočichů. Z tohoto důvodu je možno uvedené látky použít k prevenci a léčbě chorob, spojených s 5-HT₃-receptory, jako jsou nausea a zvracení po chemických látkách nebo po ozáření, migréna, zpožděné vyprazdňování žaludku, psychologické poruchy při stresu, syndrom dráždivého tračníku, arytmie a rýma.

V následujících testech je prokázáno, že sloučeniny obecného vzorce I mají ve svrchu uvedeném smyslu příznivé vlastnosti.

Benzold-Jarishův reflex u anestetizovaných krys

Krysy o hmotnosti 250 až 275 g byly anestetizovány urethanem dávkou 1,25 g/kg intraperitoneálně. Krevní tlak a srdeční frekvence byly zaznamenávány z levé stehenní tepny převaděčem (Statham), spojeným s kardiota-
chometrem. Benzold-Jarishův reflex byl vyvolán rychlou nitrižilní injekcí serotoninu v dávce 20 $\mu\text{g/kg}$.

Vzestupné dávky antagonistů byly vstříkovány 5 minut před podáním serotoninu k vyhodnoce-
ní jejich účinku na počáteční pokles krevního tlaku, spo-
jený se snížením srdeční frekvence na základě reflexního
podráždění vagu. V jiných pokusech byl pravý vagus podráž-
děn pomocí platinové elektrody stimulátorem (Grass 248),
parametry 10 V, 10 Hz, 2 msec, k vyvolání bradykardia.
Hodnoty ED_{50} byly vypočítány regresní analýzou údajů, vy-
jádřených jako procenta inhibice. Dále bude uvedena účin-
nost tří sloučenin podle vynálezu.

	Bradykardie ED_{50} ($\mu\text{g/kg}^{-1}$, i.v.)	Hypotense ED_{50} ($\mu\text{g/kg}^{-1}$, i.v.)
sloučenina 7	0,04	0,06
sloučenina 15	0,2	0,5
sloučenina 16	0,01	0,03

Sloučeniny obecného vzorce I je možno zpracovávat na farmaceutické prostředky, které obsahují jako svou účinnou složku alespoň jednu sloučeninu obecného vzorce I ve svrchu uvedeném významu nebo její adiční sůl s kyselinou, přijatelnou z fyziologického hlediska spolu s farmaceutickým nosičem nebo pomocnou látkou. Pro toto použití je možno zpracovat sloučeniny obecného vzorce I a jejich adiční soli s kyselinami, přijatelné z fyziologického hlediska na běžné farmaceutické prostředky v pevné nebo kapalné formě. Tyto prostředky mohou být vhodné pro perorální, rektální nebo parenterální podání. Výhodnými formami jsou například kapsle, tablety, dražé, ampule, čípky nebo kapky pro perorální podání.

Pomocnými látkami mohou být běžné látky pro toto použití, jako mastek, arabská guma, laktóza, želatina, stearan hořečnatý, kukuřičný škrob, látky vodné nebo nevodné povahy, polyvinylpyrrolidon, mannitol, polosyntetické glyceridy alifatických kyselin, sorbitol, propylenglykol, kyselina citronová nebo citronan sodný.

Léková forma obvykle dodává jednotlivou dávku účinné složky a obsahuje 5 až 10 mg, s výhodou 10 až 50 mg účinné složky.

Praktické provedení vynálezu bude osvětleno následujícími příklady.

Příklady provedení vynálezu

P ř í k l a d 1

S-methyl-N-kyano-(4-hydroxy)-piperidin-1-thiokarboxyimidát

Roztok 3 g 4-hydroxypiperidinu v 10 ml ethanolu se po kapkách přidá do suspenze 4,3 g di-thiomethylkyanoimidokarbonátu ve 20 ml ethanolu. Reakční směs se míchá 24 hodin při teplotě místnosti a pak se rozpouštědlo odpaří v dusíkové atmosféře. Krystalizací odpar-ku z ethylacetátu se získá 3,9 g výsledné sloučeniny s teplotou tání 90 až 92 °C.

Analogickým způsobem je možno získat také následující meziprodukt:

S-methyl-N-kyano-endo-(3-hydroxy)-8-azabicyklo[3.2.1]-oktan-8-thiokarboxyimidát s teplotou tání 103 - 105 °C.

P ř í k l a d 2

1-(N-kyano-N',N'-dimethyl)guanyl-4-hydroxypiperidin

19 g dimethylaminu se po kapkách přidá k roztoku 4 g S-methyl-N-kyano-(4-hydroxy)-piperidin-1-thiokarboxyimidátu ve 250 ml ethanolu. Pak se reakční směs míchá 4 dny při teplotě místnosti, načež se

rozpouštědlo zbaví plynů v dusíkové atmosféře a pak se odpaří ve vakuu. Odparek se chromatografuje na oxidu křemičitém, přičemž jako eluční činidlo se užije směs methylen dichloridu a methanolu v poměru 95 : 5. Tímto způsobem se získá výsledná sloučenina v množství 2,15 g s teplotou tání 103 až 105 °C.

Analogickým způsobem je možno připravit také následující meziprodukty:

1-(N-kyano-N'-methyl)guanyl-4-hydroxypiperidin s teplotou tání 120 °C,

endo-8-(N-kyano-N'-methyl)guanyl-8-azabicyklo[3.2.1]oktan-3-ol s teplotou tání 130 až 132 °C.

P ř í k l a d 3

Endo-8-(N-kyanoguanyl)-8-azabicyklo[3.2.1]oktan-3-ol

Suspenze 2,0 g endo-8-azabicyklo[3.2.1]oktan-3-ol hydrochloridu a 1,2 g dikyanamidu sodíku v 6,25 ml n-butanolu se zahřívá 2,5 hodiny na teplotu 140 °C. Pak se reakční směs odpaří do sucha, pevný odparek se smísí s vodou a nerozpustná pevná látka se oddělí filtrací. Po promytí vodou a po vysušení ve vakuu se tímto

způsobem získá 1,25 g dostatečně čistého výsledného produktu s teplotou tání 197 až 200 °C.

P ř í k l a d 4

N-nitro-N'-aminoethylguanidinhydrochlorid

K roztoku 2 g N-trifenylmethyl-1,2-diaminoethanu ve 40 ml směsi methylenchloridu a methanolu v poměru 1 : 1 se přidá suspenze 0,9 g 2-methyl-1(3)-nitro-2-pseudothiomočoviny ve 40 ml směsi methylenchloridu a methanolu v poměru 1 : 1. Výsledný roztok se míchá 24 hodin při teplotě místnosti. Po filtraci se získá výsledný N-nitro-N'-(2-trifenylmethylaminoethyl)guanidinu s teplotou tání 229 až 230 °C. Trifenylmethylová ochranná skupina se odstraní hydrolýzou působením kyseliny chlorovodíkové ve směsi ethanolu a vody, čímž se získá 0,5 g výsledné látky s teplotou tání 217 až 219 °C.

P ř í k l a d 5

1-(N',N'-dimethylguanyl)-4-hydroxypiperidinhydrochlorid

Roztok 2,7 g 1-(N-kyano-N',N'-dimethyl)guanyl-4-hydroxypiperidinu ve 30 ml 50% kyseliny chlorovodíkové se 1 hodinu zahřívá na teplotu 3 °C. Pak se voda odpaří a odparek se lyofilizuje, čímž se získá výsledný produkt s teplotou tání 60 až 65 °C, který se použije jako takový pro následující reakci.

Obdobným způsobem je možno získat následující meziprodukty:

1-(N-methylguanyl)-4-hydroxypyrimidinhydrochlorid s teplotou tání 55 až 60 °C.

Endo-8-(N-methylguanyl)-8-azabicyklo[3.2.1]oktan-3-olhydrochlorid s teplotou tání 244 až 245 °C.

P ř í k l a d 6

Endo-8-guanyl-8-azabicyklo[3.2.1]oktan-3-olhydrochlorid

Směs 10,0 g endo-8-azabicyklo[3.2.1]-oktan-3-olhydrochloridu a 5,14 g kyanamidu se zahřívá 3 hodiny za míchání na teplotu 120 °C a pak se směs nechá zchladnout. Pak se směs vlije do 30 ml teplého absolutního ethanolu, směs se okyselí alkoholovým roztokem kyseliny

liny chlorovodíkové a nerozpustný podíl se oddělí filtrací. Požadovaný produkt se nechá krystalizovat z absolutního ethanolu, teplota tání je vyšší než 270 °C.

Analýza pro $C_8H_{15}N_3O \cdot HCl$

vypočteno C 46,71, H 7,84, N 20,43 %

nalezeno C 46,72, H 7,86, N 20,60 %.

Analogickým způsobem je možno připravit následující meziprodukty:

Endo-9-guanyl-9-azabicyklo[3.3.1]nonan-3-olhydrochlorid
s teplotou tání 186 až 189 °C,

2-aminomethyl-1-guanylpyrrolidinhydrochlorid.

P ř í k l a d 7

Endo-8-iminomethyl-8-azabicyklo[3.2.1]oktan-3-olhydrochlorid

1,9 g čerstvě připraveného ethylformimidáthydrochloridu se přidá k roztoku 2,0 g endo-8-azabicyklo[3,2.1]oktan-3-olu v 60 ml absolutního ethanolu. Reakční směs se míchá 3 hodiny při teplotě místnosti, pak se přidá ještě 0,86 g ethylformimidátu a směs se dále míchá ještě 3 hodiny. Pak se reakční směs nechá stát přes

noc při teplotě místnosti. Pak se směs odpaří do sucha a získaný odparek se chromatografuje na silikagelu, přičemž jako eluční činidlo se užije směs methylen dichloridu, methanolu, kyseliny mravenčí a vody v poměru 80 : 20 : 10 : 2. Po krystalizaci ze směsi absolutního ethanolu a acetonu se tímto způsobem získá 0,5 g požadovaného výsledného produktu. Po další krystalizaci se získá produkt s teplotou tání 177 až 178 °C.

P ř í k l a d 8

1-(1'-iminoethyl)-4-hydroxypiperidinhydrochlorid

1,46 g ethylacetoimidáthydrochloridu se přidá k roztoku 1,0 g 4-hydroxypiperidinu v 10 ml absolutního ethanolu. Výsledná směs se míchá 6 hodin při teplotě místnosti a pak se nechá stát 7 dnů. Po odpaření do sucha získaný olejovitý materiál spontánně tuhne. Po krystalizaci z acetonu se tímto způsobem získá 0,7 g požadovaného produktu s teplotou tání 78 až 80 °C.

Analogickým způsobem je možno získat také následující meziprodukt:

1-(1'-iminoethyl)-2-aminomethylpyrrolidinhydrochlorid.

P ř í k l a d 9

Endo-8-(N-methylthiokarbamoyl)-8-azabicyklo[3.2.1]-
oktan-3-aminhydrochlorid

a) 1,5 g endo-3-acetylamino-8-azabicyklo[3.2.1]oktanhydrochloridu se rozpustí v methanolu a roztok se nechá projít sloupcem s náplní pryskyřice IRA 400 v OH-formě. Po odpaření frakcí s obsahem požadovaného produktu se získá 1,1 g endo-3-acetylamino-8-azabicyklo[3.2.1]oktanu ve volné formě, tato látka se přímo užije v následujícím stupni.

b) 0,5 g methylisothiokyanátu v 50 ml tetrahydrofuranu (THF) se přidá k roztoku 1,1 g endo-3-acetylamino-8-azabicyklo[3.2.1]oktanu ve 100 ml THF. Po několika minutách míchání je možno pozorovat tvorbu bílé sraženiny. Směs se míchá ještě 2 hodiny a pak se pevný podíl oddělí filtrací. Tímto způsobem se získá 1,25 g endo-3-acetylamino-8-(N-methylthiokarbamoyl)-8-azabicyklo[3.2.1]oktanu s teplotou tání 259 až 260 °C.

c) 1,2 g endo-3-acetylamino-8-(N-methylthiokarbamoyl)-8-azabicyklo[3.2.1]oktanu se hydrolyzuje ve 100 ml 17% kyseliny chlorovodíkové celkem 24 hodin při teplotě 100 až 110 °C. Pak se reakční směs odpaří

do sucha, čímž se získá 1,02 g požadovaného produktu s teplotou tání 244 až 245 °C. Volnou látku je možno získat běžným způsobem.

P ř í k l a d 10

Endo-(8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl)-3,5-dichlorbenzoát

a) Roztok 11,8 g 3,5-dichlorbenzoylchloridu a 11,1 g endo-8-vinyloxykarbonyl-8-azabicyklo[3.2.1]oktan-3-olu ve 200 ml pyridinu se míchá 5 hodin při teplotě místnosti a pak se odpaří do sucha. Odparek se smísí s ethylacetátem a organická vrstva se promyje zředěnou kyselinou chlorovodíkovou, zředěným roztokem hydroxidu sodného a vodou do neutrální reakce. Surový produkt, který se tímto způsobem získá se nechá krystalizovat z diisopropyletheru a pak z acetonitrilu. Tímto způsobem se získá 11,4 g endo-[8-(vinyloxykarbonyl)-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl]-3,5-dichlorbenzoátu s teplotou tání 137 až 138 °C.

b) Roztok 5,2 g bromu ve 40 ml methylenchloridu se po kapkách za míchání přidá k roztoku 12,0 g endo-[8-(vinyloxykarbonyl)-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl]-

-3,5-dichlorbenzoátu ve 200 ml téhož rozpouštědla tak dlouho, až červenožluté zbarvení zůstane viditelné po několik sekund. Pak se reakční směs odpaří do sucha, odparek se rozpustí v methanolu a roztok se zahřívá 30 minut na teplotu varu pod zpětným chladičem. Po zchlazení se oddělí hydrobromid požadovaného výsledného produktu, který má teplotu tání 249 až 250 °C za rozkladu. Volnou látku je možno získat běžným způsobem ve výtěžku 7,0 g. Teplota tání volné látky je 182 až 184 °C.

Analogickým způsobem je možno získat také následující meziprodukt:

endo-N-(9-azabicyklo[3.3.1]non-3-yl)-1-methylindazol-3-karboxamidhydrochlorid s teplotou tání 151 až 155 °C.

Tutéž látku je možno získat také hydrogenolýzou prekursozu, endo-N-(9-benzyl-9-azabicyklo[3.3.1]non-3-yl)-1-methylindazol-3-karboxamidu s teplotou tání 140 až 145 °C.

P ř í k l a d 11

Endo-(8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl)-3,5-dimethylbenzoát

Suspenze 3,5 g endo-8-azabicyklo[3.2.1]oktan-3-olhydrochloridu a 4,8 g 3,5-dimethyl-

benzoylchloridu v o-dichlorbenzenu se zahřívá 3 hodiny na teplotu 150 až 160 °C za stálého míchání. Po zchlazení se odparek rozpustí ve vodě a okyselená vodná vrstva se promyje ethylacetátem. Po alkalizaci přidáním 10% roztoku hydroxidu sodného se požadovaný produkt extrahuje ethylacetátem. Tímto způsobem se získá 2,7 g produktu s teplotou tání 137 až 138 °C.

Analogickým způsobem je možno získat také následující meziprodukty:

endo-(9-azabicyklo[3.3.1]nbn-3-yl)-1H-indol-3-karboxylát s teplotou tání 230 °C za rozkladu.

Endo-(8-azabicyklo[3.2.1]okt-2-yl)-3-chinolinkarboxylát s teplotou tání 199 až 200 °C.

(Piperidin-4-yl)-3,5-dimethylbenzoáthydrochlorid s teplotou tání 214 až 215 °C.

P ř í k l a d 12

Endo-N-(8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl)-3,5-dimethylbenzamid

a) 1,36 g vinylchlormravenčanu, rozpuštěného ve 20 ml benzenu se přidá k roztoku 3,5 g endo-N-(8-methyl-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl)-3,5-dimethyl-

benzamidu ve 100 ml benzenu, chlazenému na teplotu 10 °C za míchání. Vytvoří se bílá pevná sraženina, reakční směs se pak zahřívá 20 hodin na teplotu 60 °C a pak se nechá zchladnout. Pak se směs promyje zředěnou kyselinou chlorovodíkovou a organická vrstva se okyselí a odpaří do sucha. Tímto způsobem se získá 1,9 g endo-N-(8-vinyloxykarbonyl-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl)-3,5-dimethylbenzamidů s teplotou tání 219 až 220 °C.

b) Požadovaný produkt se připraví při použití endo-N-(8-vinyloxykarbonyl-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl)-3,5-dimethylbenzamidů jako výchozí látky analogickým způsobem jako v příkladu 10. Teplota tání produktu je 119 až 120 °C.

P ř í k l a d 13

[1-(N-kyano-N',N'-dimethyl)guanylpiperidin-4-yl]-3,5-dimethylbenzoát (sloučenina 1)

Roztok 1,7 g chloridu kyseliny 3,5-dimethylbenzoové v 10 ml methyldichloridu se po kapkách přidá k roztoku 2 g 1-(N-kyano-N',N'-dimethyl)guanyl-4-hydroxypiperidinu ve 20 ml methyldichloridu a 1,2 ml

pyridinu. Reakční směs se míchá přes noc při teplotě místnosti. Rozpouštědlo se odpaří, odparek se rozpustí v ethylacetátu a roztok se promyje okyselenou a alkalinizovanou vodou. Pak se rozpouštědlo po vysušení roztoku odpaří a odparek se chromatografuje na oxidu křemičitém, přičemž jako eluční činidlo se užije směs methyldichloridu a ethylacetátu v poměru 8 : 2. Tímto způsobem se získá 0,8 g výsledného produktu s teplotou tání 134 °C.

Analýza pro $C_{18}H_{24}N_4O_2$

vypočteno C 65,83, H 7,37, N 17,06 %

nalezeno C 65,68, H 7,39, N 17,00 %.

P ř í k l a d 14

4-amino-5-chlor-2-methoxy-N-(N'-nitro-N"-aminoethylguanidin)-benzamid (sloučenina 2)

Roztok 0,6 g kyseliny 4-amino-5-chlor-2-methoxybenzoové a 0,49 g N,N'-karbonyldiimidazolu v 15 ml bezvodého dimethylformamidu se míchá 30 minut při teplotě místnosti a pak se přidá roztok 0,55 g N-nitro-N'-aminoethylguanidinhydrochloridu a 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-enu (DBU) v dimethylformamidu.

Pak se směs míchá 4 hodiny při teplotě 50 °C, načež se zchladí, vlije se do vody a extrahuje methylenchloridem. Organická vrstva se promyje roztokem uhličitanu sodného a pak se vysuší. Po zchlazení se oddělí výsledný produkt jako pevná látka s teplotou tání 226 až 227 °C za rozkladu.

Analýza pro $C_{11}H_{15}ClN_6O_4$

vypočteno C 39,95, H 4,57, N 25,41 %

nalezeno C 40,02, H 4,55, N 25,39 %.

P ř í k l a d 15

Endo-8-(N-kyanoguanyl)-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl]-1H-indol-3-karboxylát (sloučenina 3)

0,26 g anhydridu kyseliny trifluor-octové se přidá za míchání při teplotě místnosti k roztoku 0,165 g kyseliny indol-3-karboxylové v 10 ml tetrahydrofuranu a reakční směs se 10 minut míchá. Pak se přidá 0,2 g endo-8-(N-kyanoguanyl)-8-azabicyklo[3.2.1]oktan-3-olu, rozpuštěného v 15 ml THF. Pak se reakční směs míchá ještě 2 hodiny při téže teplotě, načež se odpaří do sucha a odparek se rozpustí v ethylacetátu. Roztok se promyje vodným roztokem uhličitanu sodného a vodou, načež se

organická vrstva znovu odpaří do sucha. Odparek se chromatografuje na sloupci silikagelu, jako eluční činidlo se užije směs methyldichloridu a methanolu v poměru 93 : 7. Tímto způsobem se získá 0,027 g požadovaného produktu s teplotou tání 145 °C.

Analýza pro $C_{18}H_{19}N_5O_2$

vypočteno C 64,08, H 5,67, N 20,76 %

nalezeno C 63,81, H 5,59, N 19,91 %.

P ř í k l a d 16

Endo-[8-(N-methylguanyl)-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl]-
-1H-indol-3-karboxylát (sloučenina 4)

Suspenze 0,6 g 3-indolkarbonylchloridu a 0,5 g endo-8-(N-methylguanyl)-8-azabicyklo[3.2.1]oktan-3-olhydrochloridu ve 4 ml o-dichlorbenzenu se 1 hodinu zahřívá na teplotu 150 až 160 °C. Po zchlazení se získaná pevná látka oddělí filtrací a dichlorbenzen se odpaří. Pevná látka se rozpustí ve zředěné kyselině chlorovodíkové a roztok se promyje ethylacetátem. Vodná vrstva se zfiltruje za přítomnosti aktivního uhlí a pak se znovu odpaří do sucha. Získaný odparek se rozetře s diethyletherem a pak se lyofilizuje. Tímto způsobem se získá 0,15 g

požadovaného výsledného produktu s teplotou tání v rozmezí 159 až 160 °C.

Analýza pro $C_{18}H_{22}N_4O_2 \cdot HCl$

vypočteno C 59,58, H 6,39, N 15,44 %

nalezeno C 58,83, H 6,52, N 15,49 %.

Analogickým způsobem je možno získat ještě následující sloučeniny:

endo-(8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl)chinolin-3-karboxylát
dihydrochlorid (sloučenina 5)

Teplota tání 224 až 225 °C (ethanol).

Analýza pro $C_{18}H_{20}N_4O_2 \cdot 2HCl$

vypočteno C 54,41, H 5,58, N 14,10 %

nalezeno C 53,40, H 5,78, N 13,00 %.

Endo-(9-guanyl-9-azabicyklo[3.3.1]non-3-yl)-3,5-dimethyl-
benzoáthydrochlorid (sloučenina 6)

Teplota tání 249 až 250 °C (methylkyanid).

Analýza pro $C_{18}H_{25}N_3O_2 \cdot HCl$

vypočteno C 61,44, H 7,45, N 11,94 %

nalezeno C 60,82, H 7,45, N 11,84 %.

P ř í k l a d 17

Endo-(8-guanyl-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl)-3,5-dichlorbenzoáthydrochlorid (sloučenina 7)

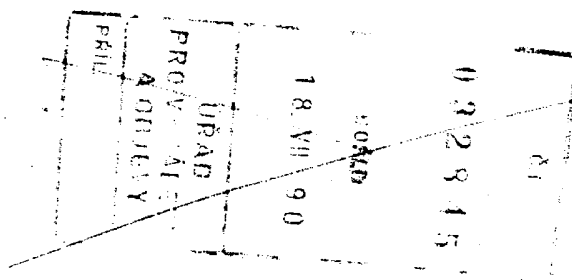
Směs 1 g endo-(8-azabicyklo[3.2.1]-okt-3-yl)-3,5-dichlorbenzoátu, 0,25 g kyanamidu a 50,1 ml vody se zahřívá na teplotu 110 až 120 °C až do roztavení. Směs se zahřívá celkem 3 hodiny a pak se nechá stát přes noc při teplotě místnosti, načež sklovitá hmota rozpustí v teplém absolutním ethanolu, čímž se získá pevný podíl, který se zpracovává působením alkoholového roztoku kyseliny ochlorovodíkové. Po krystalizaci z isopropanolu se tímto způsobem získá 0,2 g výsledného produktu ve formě hydrochloridu s teplotou tání vyšší než 260 °C.

Analýza pro $C_{15}H_{17}Cl_2N_3O_2 \cdot HCl$

vypočteno C 47,57, H 4,79, N 11,09 %

nalezeno C 47,42, H 4,75, N 11,41 %.

Analogickým způsobem je možno získat ještě následující sloučeniny:



Endo-N-(9-guanyl-9-azabicyklo[3.3.1]non-3-yl)-1-methyl-
indazol-3-karboxamidhydrochlorid
(sloučenina 8)

4-amino-5-chlor-2-methoxy N-(2-guanidinoethyl)benzamid
hydrochlorid
(sloučenina 9)

4-amino-5-chlor-2-methoxy-N-[2-(N-guanyl)-N-ethylamino]-
ethylbenzamidhydrochlorid s teplotou tání 186 až 191 °C
(sloučenina 10)

4-amino-5-chlor-2-methoxy-N-(1-guanylpyrrolidin-2-yl)-
methylbenzamidhydrochlorid
(sloučenina 11)

6-methoxy-1H-benzotriazol-N-(2-guanidinethyl)karboxamid-
hydrochlorid
(sloučenina 12)

endo-(8-guanyl-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl)-3,5-dimethyl-
benzoáthydrochlorid s teplotou tání 258 až 260 °C (CH₃CN)
(sloučenina 13)

Analýza pro C₁₇H₂₃N₃O₂ · HCl

vypočteno C 60,43, H 7,16, N 12,44 %

nalezeno C 59,71, H 7,07, N 12,03 %.

Endo-(8-guanyl-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl)-1H-indol-3-
-karboxyláthydrochlorid (sloučenina 14)

Teplota tání je vyšší než 270 °C.

Analýza pro $C_{17}H_{20}N_4O_2 \cdot HCl$

vypočteno C 58,53, H 6,07, N 16,06 %

nalezeno C 58,12, H 6,03, N 16,08 %.

N-(endo-8-guanyl-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl)-1-methyl-
indazol-3-karboxamidhydrochlorid (sloučenina 42)

Teplota tání je 195 až 196 °C.

Analýza pro $C_{17}H_{22}N_6O \cdot HCl$

vypočteno C 56,27, H 6,39, N 23,16 %

nalezeno C 56,08, H 6,36, N 23,21 %.

P ř í k l a d 2 18

endo-(8-iminomethyl-8-azabicyklo-[3.2.1]okt-3-yl)-3,5-
-dichlorbenzoáthydrochlorid (sloučenina 15)

0,43 g ethylformimidáthydrochloridu
se po částech přidá k suspenzi 1 g endo-(8-azabicyklo-

[3.2.1]-okt-3-yl)-3,5-dichlorbenzoátu v 10 ml ethanolu. Reakční směs se míchá 2 hodiny při teplotě místnosti a pak se zfiltruje a usuší. Odparek se smísí s teplým methylemdichloridem, čímž se ve výtěžku 0,45 g získá výsledný produkt s teplotou tání vyšší než 250 °C.

Analýza pro $C_{15}H_{16}Cl_2N_2Cl_2 \cdot HCl$

vypočteno C 45,94, H 4,71, N 7,70 %

nalezeno C 45,71, H 4,70, N 7,78 %.

Obdobným způsobem je možno získat následující sloučeniny:

endo-8-(iminomethyl-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl)-1H-
-indol-3-karboxyláthydrochlorid (sloučenina 16)

Teplota tání je 260 °C za rozkladu po překrystalování ze směsi ethanolu a isopropyletheru.

Analýza pro $C_{17}H_{19}N_2O_2 \cdot HCl$

vypočteno C 61,16, H 6,04, N 12,59 %

nalezeno C 60,87, H 5,98, N 12,53 %.

4-amino-5-chlor-2-methoxy-N-[2-(N-iminomethyl)-N-ethyl-
amino]-ethylbenzamidhydrochlorid (sloučenina 17)

endo-[8-(N-kyanimino)methyl-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl]-
-1-indazol-3-karboxylát (sloučenina 18)

endo-N-[8-(N-kyanimino)methyl-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl]-
-1H-indol-3-karboxamid (sloučenina 19)

endo-[8-(N-n-butylimino)methyl-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-
-yl]-1-indazol-3-karboxyláthydrochlorid (sloučenina 20)

endo-N-(9-iminomethyl-9-azabicyklo[3.3.1]non-3-yl)-1-
-methylindazol-3-karboxamidhydrochlorid (sloučenina 21)

4-amino-5-chlor-2-methoxy-N-[2-(N'-kyanimino)methyl]ethyl-aminobenzamid (sloučenina 22)

Teplota tání je 212 až 217 °C.

Analýza pro $C_{12}H_{14}ClN_5O_2$

vypočteno C 48,74, H 4,77, N 23,68 %

nalezeno C 48,61, H 4,80, N 23,70 %.

endo-(9-iminomethyl-9-azabicyklo[3.3.1]non-3-yl)pyridin-3-karboxyláthydrochlorid (sloučenina 23)

endo-(8-iminomethyl-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl)-2-methylbenzo[b]thiofen-3-karboxyláthydrochlorid (sloučenina 24)

endo-(8-iminomethyl-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl)-3,5-di-methylbenzoáthydrochlorid (sloučenina 25)

Teplota tání je 252 až 253 °C po překrystalování ze směsi acetonu a ethanolu.

Analýza pro $C_{17}H_{22}N_2O_2 \cdot HCl$

vypočteno C 63,24, H 7,18, N 8,68 %

nalezeno C 62,86, H 7,03, N 8,54 %.

endo-N-(8-iminomethyl-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl)-3,5-dimethylbenzamidhydrochlorid (sloučenina 26)

Teplota tání je 80 až 82 °C.

Analýza pro $C_{17}H_{23}N_3O \cdot HCl$

vypočteno C 63,44, H 7,52, N 13,05 %

nalezeno C 63,01, H 7,48, N 12,97 %.

endo-(9-iminomethyl-9-azabicyklo[3.3.1]non-3-yl)-1H-
-indol-3-karboxyláthydrochlorid (sloučenina 27)

Teplota tání je vyšší než 270 °C.

Analýza pro $C_{18}H_{21}N_3O_2 \cdot HCl$

vypočteno C 62,16, H 6,37, N 12,08 %

nalezeno C 61,73, H 6,31, N 11,84 %.

endo-(8-iminomethyl-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl)-chinolin-
-3-karboxylátdihydrochlorid (sloučenina 28)

Teplota tání je 261 - 262 °C po překrystalování z
ethanolu.

Analýza pro $C_{18}H_{19}N_3O_2 \cdot 2HCl$

vypočteno C 56,55, H 5,54, N 10,99 %

nalezeno C 56,01, H 5,61, N 10,89 %.

endo-[8-(N-ethylimino)methyl-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl]-
-1H-indol-3-karboxyláthydrochlorid (sloučenina 29)

a) 0,46 g ethylisothiokyanátu, rozpuštěného v 5 ml tetrahydrofuranu se přidá k suspenzi 1,3 g endo-(8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl)-1H-indol-3-karboxylátu ve 30 ml tetrahydrofuranu. Reakční směs se míchá 4 hodiny, čímž vznikne čirý roztok. Tímto způsobem se získá 1,4 g endo-[8-(N-ethylthiokarbamoyl)-8-azabicyklo[3.2.1]-okt-3-yl]-1H-indol-3-karboxylátu s teplotou tání 230 až 232 °C.

Analogickým způsobem je možno připravit také následující meziprodukty:

4-amino-5-chlor-2-methoxy-N-[N'-(N"-ethylthiokarbamoyl)-2-aminoethyl]benzamid. Teplota tání 168 až 170 °C,

endo-N-[9-(N'-methylthiokarbamoyl)-9-azabicyklo[3.3.1]-non-3-yl]-1-methylindazol-3-karboxamid s teplotou tání 190 °C,

endo-N-[8-(N'-methylthiokarbamoyl)-8-azabicyklo[3.2.1]-okt-3-yl]-1H-indol-3-karboxamid s teplotou tání vyšší než 270 °C.

Tentýž produkt je možno připravit tak, že se uvede do reakce 1H-indol-3-karbonylchlorid s endo-8-(N-methylthiokarbamoyl)-8-azabicyklo[3.2.1]-oktan-3-aminem v tetrahydrofuranu za přítomnosti triethylaminu.

b) 0,8 g endo-[8-(N-ethylkarbamoyl)-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl]-1H-indol-3-karboxylátu se rozpustí ve směsi 10 ml absolutního ethanolu a 100 ml methylenchloridu. Ke vzniklému roztoku se přidá 4,0 g Raneyova niklu za stálého míchání při teplotě místnosti a pak se vzniklá směs míchá ještě 5 hodin. Pak se čirý roztok zfiltruje, odpaří se do sucha a surový produkt se nechá krystalizovat z acetonitrilu. Tímto způsobem se získá 0,17 g požadovaného výsledného produktu s teplotou tání vyšší než 270 °C.

Analýza pro $C_{19}H_{23}N_3O_2 \cdot HCl$

vypočteno C 63,06, H 6,68, N 11,61 %

nalezeno C 62,71, H 6,73, N 11,51 %.

Analogickým způsobem je možno připravit následující sloučeniny:

endo-[8-(N-methylimino)methyl-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl]-indazolkarboxyláthydrochlorid (sloučenina 30)

endo-N-[8-(N'-methylimino)methyl-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl]-1H-indol-3-karboxamidhydrochlorid (sloučenina 31)

Teplota tání výsledného produktu je 126 až 129 °C po překrystalování z acetonu.

Analýza pro $C_{18}H_{22}N_4O \cdot HCl$

vypočteno C 62,32, H 6,68, N 16,15 %

nalezeno C 61,86, H 6,80, N 15,93 %.

4-amino-5-chlor-2-methoxy-N-[N'-(N"-ethyliminomethyl)-
-2-aminoethyl]benzamidhydrochlorid (sloučenina 32)

Teplota tání je 165 až 170 °C za rozkladu.

Analýza pro $C_{13}H_{19}ClN_4O_2 \cdot HCl$

vypočteno C 46,58, H 6,01, N 16,71 %

nalezeno C 45,97, H 6,09, N 16,01 %.

4-amino-5-chlor-2-methoxy-N-/2-[N'-ethyl-N'-(N"-kyano)-
iminomethyl]aminoethyl/benzamid (sloučenina 39)

Teplota tání 157 až 158 °C.

Analýza pro $C_{14}H_{18}ClN_5O_2$

vypočteno C 51,93, H 5,60, N 21,63 %

nalezeno C 52,02, H 5,52, N 21,87 %.

4-amino-5-chlor-2-methoxy-N-[N'-(N"-methyliminomethyl)-N'-
-ethyl-2-aminoethyl]benzamidhydrochlorid (sloučenina 40)

Teplota tání je 158 až 160 °C.

Analýza pro $C_{14}H_{21}ClN_4O_2 \cdot HCl$

vypočteno C 48,15, H 6,35, N 16,04 %

nalezeno C 48,09, H 6,35, N 16,16 %.

P ř í k l a d 2 19

[1-(1'-iminoethyl)piperidin-4-yl]-1H-indol-3-karboxylát-
hydrochlorid (sloučenina 33)

1,2 g ethylacetoimidáthydrochloridu
se po částech přidá k roztoku 2 g (piperidin-4-yl)-1H-
-indol-3-karboxylátu ve 300 ml ethanolu. Reakční směs se
míchá 3 hodiny při teplotě místnosti, pak se rozpouštědlo
odpaří a odparek se chromatografuje na oxidu křemičitém,
přičemž jako eluční činidlo se užije směs n-propanolu,
kyseliny octové a vody v poměru 90 : 10 : 10. Získaná

volná látka se zpracovává působením kyseliny chlorovodíkové, čímž se získá 0,4 g hydrochloridu s teplotou tání 240 °C.

Analýza pro $C_{16}H_{19}N_3O_2 \cdot HCl$

vypočteno C 59,71, H 6,26, N 13,06 %

nalezeno C 59,60, H 6,28, N 12,97 %

Analogickým způsobem je možno připravit následující sloučeniny:

endo-[8-(1-iminoethyl)-8-azabicyklo[3.2.1]-okt-3-yl]-3,5-dichlorbenzoáthydrochlorid (sloučenina 34)

4-amino-5-chlor-2-methoxy-N-[1-(1'-iminoethyl)pyrrolidin-2-yl-methyl]benzamidhydrochlorid (sloučenina 35)

endo-[8-(1'-iminoethyl)-8-azabicyklo[3,2,1]okt-3-yl]-1H-indol-3-karboxyláthydrochlorid (sloučenina 36)

[1-(1'-imino-n-propyl)-piperidin-4-yl]-1H-indol-3-karboxyláthydrochlorid (sloučenina 37)

Tuto sloučeninu je možno získat obdobným způsobem jako sloučeninu 33 při použití (piperidin-4-yl)-3,5-dimethylbenzoátu a ethylpropionimidáthydrochloridu v absolutním ethanolu. Po chromatografii na sili-

kagelu při použití směsi methylenchloridu, methanolu a kyseliny octové v poměru 80 : 15 : 15 je možno získat požadovaný výsledný produkt.

Teplota tání je 70 až 75 °C (polyofilizaci).

Analýza pro $C_{17}H_{21}N_3O_2 \cdot HCl$

vypočteno C 60,80, H 6,69, N 12,51 %

nalezeno C 60,04, H 6,56, N 12,36 %.

4-amino-5-chlor-2-methoxy-N-[2-N'-ethyl-N'-(1-iminoethyl)-aminoethyl]benzamidhydrochlorid (sloučenina 41)

Teplota tání 238 až 240 °C.

Analýza pro $C_{14}H_{21}ClN_4O_2 \cdot HCl$

vypočteno C 48,15, H 6,36, N 16,04 %

nalezeno C 48,17, H 6,30, N 16,00 %.

N-[endo-8-(1-iminoethyl)-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl]-1-methylindazol-3-karboxamidhydrochlorid

Teplota tání je 254 až 256 °C.

Analýza pro $C_{18}H_{23}N_5O \cdot HCl \cdot H_2O$

vypočteno C 56,91, H 6,99, N 18,43 %,

nalezeno C 56,78, H 7,02, N 18,38 %.

P ř í k l a d 20

[1-[1'-(N-methylimino)ethyl]piperidin-4-yl]-3,5-dimethyl-
benzoáthydrochlorid (sloučenina 38)

0,6 g fenyl-N-methylacetimidátu
se přidá k roztoku 1,0 g (piperidin-4-yl)-3,5-dimethyl-
benzoáthydrochloridu ve 20 ml absolutního ethanolu a
směs se míchá 4 hodiny při teplotě místnosti. Pak se
směs odpaří za sucha a surový produkt se chromatografu-
je na silikagelu, jako eluční činidlo se užije methylen-
dichlorid, methanol a kyselina octová v poměru 7 : 2 : 1.
Tímto způsobem se získá 0,35 g výsledného produktu.
Teplota tání je 68 až 72 °C (po lyofilizaci).

Analýza pro $C_{17}H_{24}N_2O_2 \cdot HCl$

vypočteno C 62,85, H 7,76, N 8,62 %

nalezeno C 62,31, H 7,81, N 8,63 %.

V následujících příkladech budou uvedeny možnosti výroby farmaceutických prostředků při použití sloučenin, získaných způsobem podle vynálezu, aniž by vynález měl být na uvedené prostředky omezen.

P ř í k l a d . . . 21

Tablety

účinná složka	25 mg
laktosa	311 mg
kukuřičný škrob	60 mg
stearan hořečnatý	4 mg

Tablety se připravují tak, že se smísí laktosa, účinná složka a kukuřičný škrob a směs se zvlhčí vodou. Pak se zvlhčená směs protlačuje sítem a usuší, načež se znovu protlačí sítem a přidá se stearan hořečnatý. Pak se směs lisuje na tablety s hmotností 400 mg, z nichž každá obsahuje 25 mg účinné složky.

P ř í k l a d 11

Kapsle

účinná složka	25 mg
laktosa	223 mg
stearan hořečnatý	2 mg

Kapsle se připravují tak, že se účinná složka smísí s pomocnými složkami, směs se protlačí sítí a homogenně se promísí ve vhodném zařízení. Pak se směs plní do kapslí z tvrdé želatiny, každá kapsle obsahuje 250 mg směsi a 25 mg účinné složky.

P ř í k l a d 13

Ampule

účinná složka	5 mg
chlorid sodný	9 mg

Účinná složka a chlorid sodný se rozpustí v příslušném množství vody pro injekční podání. Výsledná směs se zfiltruje a sterilně plní do ampulí, z nichž každá obsahuje 5 mg účinné složky.

P ř í k l a d

24

Čípky

účinná složka	25 mg
semisyntetické glyceridy	
alifatických kyselin	925 mg

Čípky se připravují tak, že se semi-syntetické glyceridy alifatických kyselin roztaví a k tavě se za stálého míchání přidá účinná složka. Po zchlazení na vhodnou teplotu se výsledná směs vlije do forem pro výrobu čípků s hmotností 950 mg. Každý čípek obsahuje 25 mg účinné složky.

P ř í k l a d

25

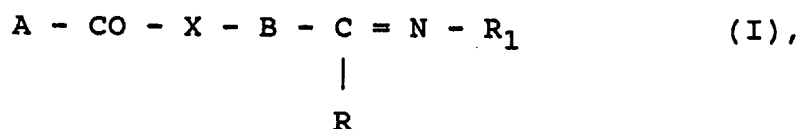
Oční kapky

účinná složka	5 mg
sorbitol	350 mg
propyleneglykol	100 mg
kyselina citronová	1 mg
citronan sodný	3 mg
demineralizovaná voda	do 1 ml

Oční kapky je možno připravit tak, že se účinná složka, kyselina citronová a citronan sodný rozpustí ve směsi příslušného množství vody a propylen-glykolu. Pak se k roztoku přidá sorbitol a výsledný roztok se zfiltruje. Tento roztok obsahuje 0,5 % účinné složky a je určen k podávání jako oční kapky při použití vhodného kapátka.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Amidinové a guanidinové deriváty obecného vzorce I



ve kterém

A znamená zbytek substituovaného benzenu vzorce a

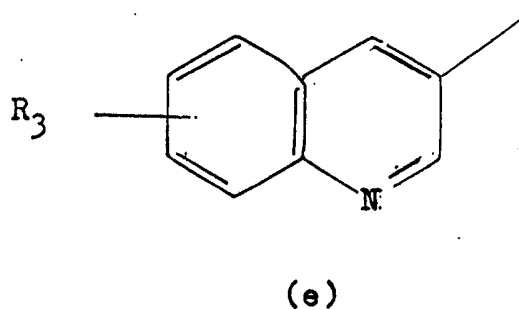
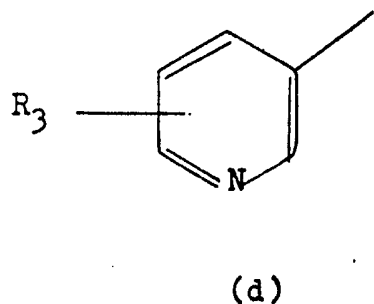
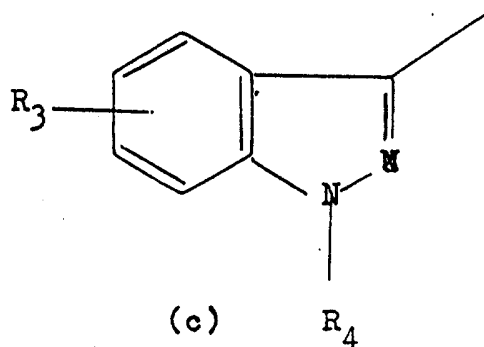
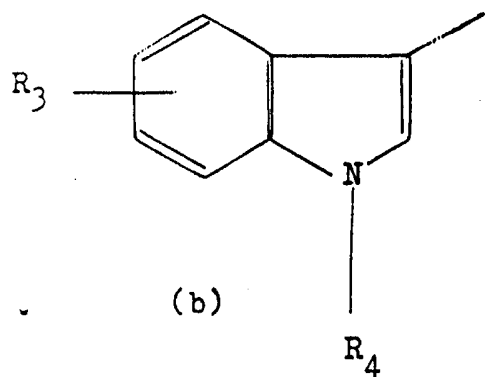


kde R_2 znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxykupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, popřípadě substituovanou atomem halogenu, hydroxyskupinu nebo acetylovou skupinou, dále alkenyloxyskupinu nebo alkinyloxyskupinu vždy s 1 až 6 atomy uhlíku, atom halogenu, aminoskupinu, alkylaminoskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, nitroskupinu nebo sulfonylaminoskupinu

a

n znamená číslo 0 až 4, přičemž pokud n znamená číslo větší než 1, významy R_2 mohou být stejné nebo různé,

A znamená dále monocyklický nebo bicyklický heterocyklický zbytek ze skupiny vzorců b až e

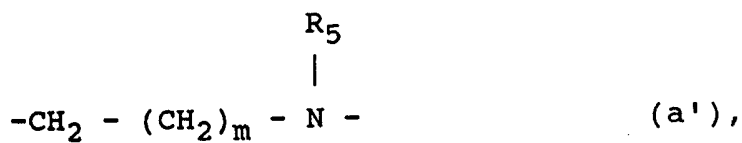


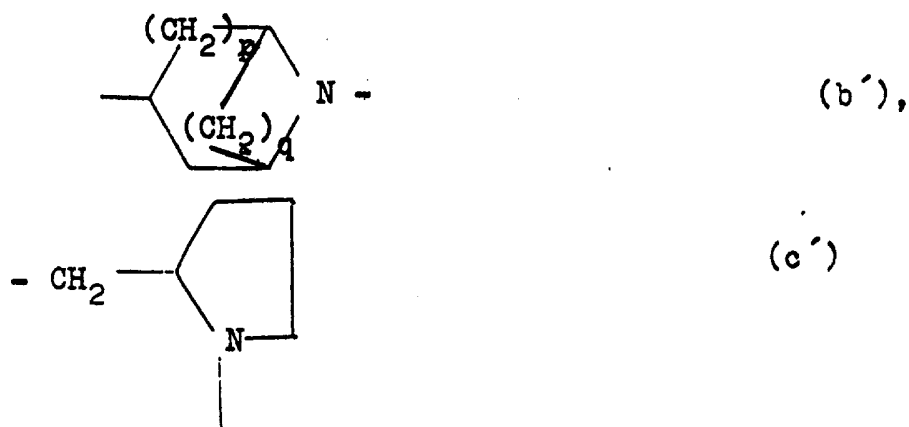
kde R_3 znamená atom vodíku, atom halogenu nebo alkoxy skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku a

R_4 znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,

X znamená atom kyslíku nebo skupinu $-NH-$,

B znamená skupinu vzorce a' až e'





kde m znamená číslo 1 nebo 2,

p znamená číslo 0, 1 nebo 2,

q znamená číslo 0, 1, 2 nebo 3 a

R₅ znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,

R znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, popřípadě substituovanou atomem halogenu nebo skupinu vzorce NR₆R₇,

kde R₆ znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, nitroskupinu nebo kyanoskupinu a

R₇ znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku a

R₁ znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, popřípadě substituovanou atomem halogenu nebo kyanoskupinu,

jakož i tautomery těchto sloučenin, jejich optické isomery a adiční soli těchto látek s kyselinami.

2. *Amidinové a guanidinové deriváty*
V obecného vzorce I podle nároku 1, kde

A znamená 2-methoxy-4-amino-5-chlorfenyl, B znamená skupinu á), X znamená skupinu NH a R a R₁ mají význam uvedený v nároku 1.

3. *Amidinové a guanidinové deriváty*
V obecného vzorce I podle nároku 1, kde

A znamená 1H-indol, vázaný v poloze 3, 1-methylindazol, vázaný v poloze 3, 3,5-dimethylfenyl nebo 3,5-dichlorfenyl, B znamená skupinu b') a X, R a R₁ mají význam uvedený v nároku 1.

4. *Amidinové a guanidinové deriváty*
V obecného vzorce I podle nároku 1, kde

A znamená 2-methoxy-4-amino-5-chlorfenyl, X znamená skupinu NH, B znamená skupinu c') a R a R₁ mají význam uvedený v nároku 1.

5. *Derivát vzorce I podle nároku 1, kterým je*
V (Endo-8-iminomethyl-8-azabicyklo-[3,2,1]okt-3-yl)-3,5-dichlorbenzoáthydrochlorid.

6. *Derivát vzorce I podle nároku 1, kterým je*
V (Endo-8-iminomethyl-8-azabicyklo-[3,2,1]okt-3-yl)-1H-indol-3-karboxyláthydrochlorid.

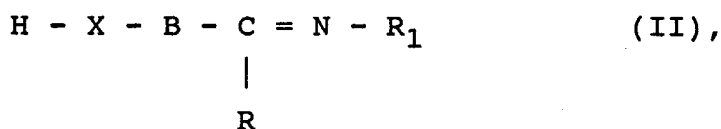
7. *Derivát vzorce I podle nároku 1, kterým je*
V (Endo-8-guanyl-8-azabicyklo-[3,2,1]okt-3-yl)-3,5-dichlorbenzoáthydrochlorid.

8. Adiční soli *amidinových a guanidinových derivátů vzorce I*
V podle nároků 1 až 7, přijatelné z fyziologického hlediska.

9. Adiční soli podle nároku 8, kde fyziologicky přijatelnými kyselinami jsou kyselina chlorovodíková, kyselina sírová, kyselina bromovodíková, kyselina octová, kyselina

citronová nebo kyselina vinná.

10. Způsob výroby *amidinových a guanidinových derivátů* ^Y obecného vzorce I podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se uvede do reakce sloučenina obecného vzorce II



ve kterém

X, B, R a R₁ mají význam uvedený v nároku 1,

popřípadě ve formě adiční soli s kyselinou, s reaktivní sloučeninou obecného vzorce III



ve kterém

A má význam uvedený v nároku 1 a

Y znamená odštěpitelnou skupinu,

v aprotickém rozpouštědle při teplotě v rozmezí od 0 do 130 °C.

11. Způsob podle nároku 10, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se odštěpitelná skupina volí ze souboru zahrnujícího atom chloru, imidazolyl, skupinu vzorce OCOCH₃, OCOC₂H₅, OCOCF₃ nebo OH.

12. Způsob výroby *amidinových a guanidinových derivátů* ^Y obecného vzorce I podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se uvede do

reakce reaktivní sloučenina obecného vzorce V



ve kterém

R a R₁ mají význam uvedený v nároku 1

Z znamená snadno odštěpitelnou skupinu,

se sloučeninou obecného vzorce XIII



ve kterém

A, X a B mají význam uvedený v nároku 1,

v polárním rozpouštědle, ve vodě nebo ve směsi těchto rozpouštědel při teplotě v rozmezí od 10 do 120 °C.

13. Způsob podle nároku 12, v y z n a č u j í c í se t í m, že se snadno odštěpitelná skupina volí ze souboru zahrnujícího alkokyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylthioskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, atomu halogenu a fenoxyskupinu.

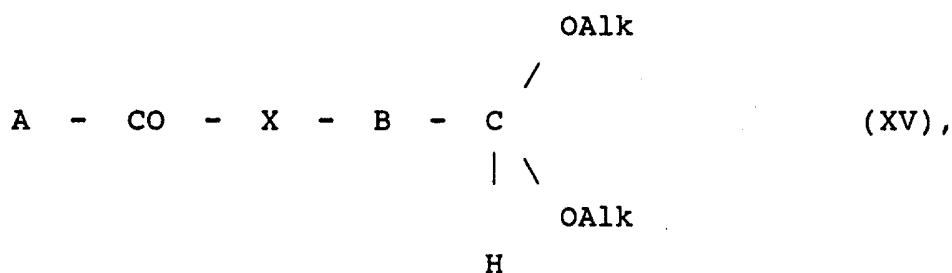
amidinových a guanidinových derivátů
14. Způsob výroby ~~sloučenin~~ obecného vzorce I podle nároku 1, ~~pro výrobu sloučeniny~~, ve kterém R znamená atom ~~a ostatní symboly mají v nároku 1 uvedený význam,~~ vodíku ~~v y z n a č u j í c í se t í m,~~ že se nechá reagovat amin obecného vzorce VII



ve kterém

R_1 má význam uvedený v nároku 1,

se sloučeninou obecného vzorce XV



ve kterém

A, X a B mají význam uvedený v nároku 1 a

Alk znamená methylovou nebo ethylovou skupinu,

v inertním rozpouštědle nebo bez rozpouštědla při teplotě
v rozmezí od -10 do 80 °C.

amidinových a guanidinových derivátů

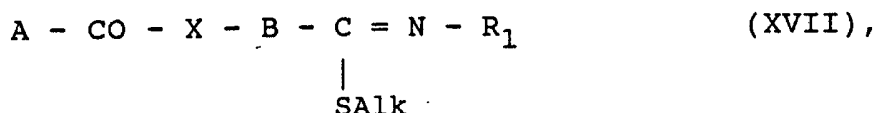
15. Způsob výroby ~~sloučenin~~ obecného vzorce I podle
a ostatní symboly mají v nároku 1 uvedený význam,
nároku 1, ve kterém R znamená skupinu NR_6R_7 v y z n a č u -
j í c í s e t í m, že se uvede do reakce amin obecného
vzorce XI



ve kterém

R_6 a R_7 mají význam uvedený v nároku 1,

se sloučeninou obecného vzorce XVII



ve kterém

A, X, B a R_1 mají význam uvedený v nároku 1 a

Alk má význam uvedený v nároku 14,

v polárním rozpouštědle při teplotě v rozmezí od 0 do 100 °C.

16. Farmaceutické prostředky, v y z n a č u j í c í s e t í m, že jako účinnou složku obsahují alespoň jednu sloučeninu obecného vzorce I podle nároku 1 nebo její tautomer nebo její adiční sůl s kyselinou, přijatelnou z fyziologického hlediska, spolu s farmaceutickým nosičem nebo pomocnou látkou.

17. Farmaceutické prostředky podle nároku 16, pro použití jako ^{blokátor} 5-HT_3 receptorů, v y z n a č u j í c í s e t í m, že jako účinnou složku obsahují alespoň jednu sloučeninu obecného vzorce I podle nároku 1 nebo její tautomer nebo její adiční sůl s kyselinou, přijatelnou z fyziologického hlediska, spolu s farmaceutickým nosičem nebo pomocnou látkou.

18. Farmaceutické prostředky podle nároku 16, pro ošetřování nausey nebo zvracení po chemoterapii nebo po ozařování, opožděného vyprazdňování žaludku, pohyblivosti žaludku, zejména zažívacích potíží, plynatosti, esofageálního reflexu, syndromu dráždivého tračníku a ipokinesie, v y z n a č u j í c í s e t í m, že jako účinnou složku obsahují alespoň jednu sloučeninu obecného vzorce I podle nároku 1 nebo její tautomer nebo její adiční sůl s kyselinou,

přijatelnou z fyziologického hlediska, spolu s farmaceutickým nosičem nebo pomocnou látkou.

19. Farmaceutické prostředky podle nároku 16, pro ošetřování kinetóz, migrény, neurotických bolestí hlavy, úzkostí nebo psychotických stavů, v y z n a č u j í c í s e t í m, že jako účinnou složku obsahují alespoň jednu sloučeninu obecného vzorce I podle nároku 1 nebo její tautomer nebo její adiční sůl s kyselinou, přijatelnou z fyziologického hlediska, spolu s farmaceutickým nosičem nebo pomocnou látkou.