

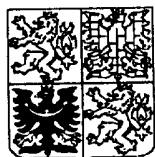
# PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

## 284 799

(19)

ČESKÁ  
REPUBLIKA



ÚŘAD  
PRŮMYSLOVÉHO  
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **3529-96**

(22) Přihlášeno: **07. 06. 95**

(30) Právo přednosti:  
**20. 07. 94 GB 94/9414590**

(40) Zveřejněno: **15. 10. 97**  
(Věstník č. 10/97)

(47) Uděleno: **11. 01. 99**

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: **17. 03. 99**  
(Věstník č. 3/99)

(86) PCT číslo: **PCT/DK95/00223**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 96/02506**

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.<sup>6</sup>:

**C 07 D 215/12**

**C 07 D 215/18**

**C 07 D 401/12**

**A 61 K 31/47**

(73) Majitel patentu:

LEO PHARMACEUTICAL PRODUCTS LTD.  
A/S (LOVENS KEMISKE FABRIK  
PRODUKTIONSAKTIESELSKAB), Ballerup,  
DK;

(72) Původce vynálezu:

Kirstein Dorte, Lyngby, DK;  
Rachlin Schneur, Horsholm, DK;

(74) Zástupce:

Čermák Karel Dr., Národní 32, Praha 1,  
11000;

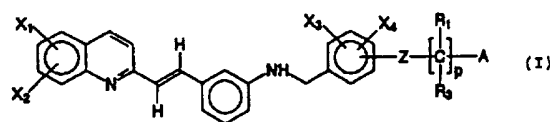
(54) Název vynálezu:

**Deriváty chinolinu, způsob jejich výroby  
a použití a farmaceutické prostředky na  
jejich bázi**

(57) Anotace:

Deriváty chinolinu obecného vzorce I kde X<sub>1</sub> a X<sub>2</sub> představuje atom vodíku nebo halogenu; X<sub>3</sub> a X<sub>4</sub> představuje atom vodíku, atom halogenu, nitroskupinu, kyanoskupinu, trifluormethylskupinu, alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, karboxyskupinu nebo alkoxykarbonylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části; Z představuje vazbu, atom kyslíku, atom síry, skupinu S(O), S(O)<sub>2</sub>, NH nebo CH<sub>2</sub>; R<sub>1</sub> představuje atom vodíku nebo nasycený nebo nenasycený uhlovodíkový zbytek s řetězcem přímým nebo rozvětveným, který obsahuje 1 až 6 atomů uhlíku; R<sub>3</sub> představuje atom vodíku nebo nasycený nebo nenasycený uhlovodíkový zbytek s řetězcem přímým nebo rozvětveným, který obsahuje 1 až 12 atomů uhlíku, fenylskupinu nebo benzylskupinu; nebo seskupení R<sub>1</sub>-[C]<sub>p</sub>-R<sub>3</sub> představuje cyklopropylskupinu; p představuje číslo 0, pokud Z představuje vazbu, nebo celé číslo 1 až 6, pokud R<sub>1</sub> a R<sub>3</sub> představují oba atomy vodíku; A představuje skupinu obecného vzorce COOR<sub>2</sub> nebo 1H-tetrazol, kde R<sub>2</sub> má význam uvedený výše pro R<sub>1</sub>, nebo R<sub>2</sub> představuje farmaceuticky

vhodný kation; a jejich farmaceuticky vhodné netoxické soli a in vivo hydrolyzovatelné estery. Způsob výroby těchto derivátů, jejich použití a farmaceutické prostředky na jejich bázi.



(I)

CZ 284 799 B6

## Deriváty chinolinu, způsob jejich výroby a použití a farmaceutické prostředky na jejich bázi

### 5 Oblast techniky

Vynález se týká dosud neznámých derivátů chinolinu, které jsou užitečné při léčbě lidí a zvířat, jejich farmaceuticky vhodných solí a jejich bioreversibilních derivátů. Dále se vynález týká způsobů výroby těchto derivátů, farmaceutických prostředků, které takové deriváty obsahují, jakož i dávkovacích jednotek těchto farmaceutických prostředků.

### Dosavadní stav techniky

15 Leukotrieny, které vznikají v 5-lipoxygenasové dráze metabolismu arachidonové kyseliny, se pravděpodobně podílejí na řadě patofyziologických funkcí, jako je bronchokonstrikce, exsudace plasmu, spasmus koronární artérie, chemotaxe leukocytů a neutrofilní degranulace (R. A. Lewis, K. F. Austen a R. J. Soberman, New. Engl. J. Med. 323 (1990) 645). Proto existuje významný zájem vyvinout sloučeniny, které by inhibovaly 5-lipoxygenasy a tím i produkci leukotrienů nebo antagonizovaly účinky leukotrienů.

Mezinárodní patentová přihláška PCT/DK88/00188, zveřejněná pod číslem WO 89/05294, popisuje řadu chinolylmethoxyfenylsubstituovaných aminofenoxyalkanových kyselin, které vykazují antagonistickou účinnost na leukotrieny a inhibiční účinnost na 5-lipoxygenasu.

25 Mezinárodní patentová přihláška PCT/US89/02692, zveřejněná pod číslem WO 89/12629, popisuje řadu chinolylethenylfenoxyethylfenoxyalkylsubstituovaných kyselin, které vykazují antagonistickou účinnost proti leukotrienu.

30 Mezinárodní patentová přihláška PCT/DK90/00201, zveřejněná pod číslem WO 91/03466, popisuje řadu chinolylmethoxysubstituovaných derivátů N-fenylisoserinu, tj. 3-amino-2-hydroxypropionové kyseliny, které vykazují dobrou antagonistickou účinnost proti leukotrienu.

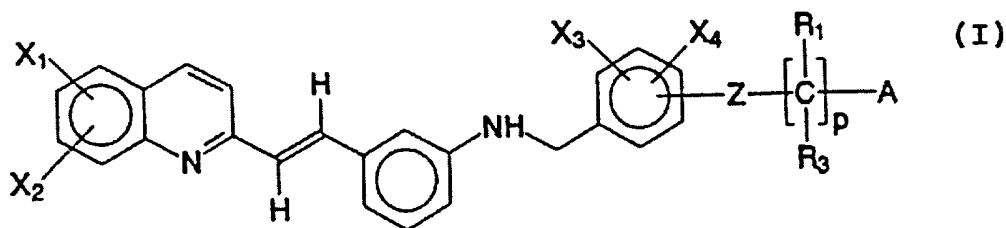
35 Mezinárodní patentová přihláška PCT/DK93/00254, zveřejněná pod číslem WO 94/03431, popisuje řadu chinolylethenylsubstituovaných derivátů N-fenylisoserinu, které vykazují dobrou antagonistickou účinnost proti leukotrienu.

Nyní bylo s překvapením zjištěno, že sloučeniny obecného vzorce I jsou účinnými antagonisty leukotrienu.

### Podstata vynálezu

45 Nová strukturní charakteristika těchto sloučenin zahrnující přítomnost chinolinového kruhu, který je popřípadě substituován halogenem, připojen vazbou  $\text{E}-\text{CH}=\text{CH}-$  k metasubstituovanému anilinu, k němuž je dále přikondenzována substituovaná benzylskupina, která je zřejmá z obecného vzorce I, dodává sloučeninám prodlouženou silnou antagonistickou účinnost proti leukotrienu, zejména za přítomnosti humánního sérového albuminu.

50 Předmětem vynálezu jsou tedy deriváty chinolinu obecného vzorce I



kde

- $X_1$  a  $X_2$  představuje každý nezávisle atom vodíku nebo halogenu;
- 5  $X_3$  a  $X_4$  představuje každý nezávisle atom vodíku, atom halogenu, nitroskupinu, kyanoskupinu, trifluormethylskupinu, alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, karboxyskupinu nebo alkoxykarbonylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části;
- $Z$  představuje vazbu, atom kyslíku, atom síry, skupinu  $S(O)$ ,  $S(O)_2$ ,  $NH$  nebo  $CH_2$ ;
- 10  $R_1$  představuje atom vodíku nebo nasycený nebo nenasycený uhlovodíkový zbytek s řetězcem přímým nebo rozvětveným, který obsahuje 1 až 6 atomů uhlíku;
- $R_3$  představuje atom vodíku nebo nasycený nebo nenasycený uhlovodíkový zbytek s řetězcem přímým nebo rozvětveným, který obsahuje 1 až 12 atomů uhlíku, popřípadě substituovanou fenylskupinu nebo popřípadě substituovanou benzylskupinu, v nichž je
- 15 jeden nebo více substituentů zvoleno ze souboru uvedeného výše ve významu  $X_3$  a  $X_4$ ; nebo
- seskupení  $R_1-[C]_p-R_3$  představuje cyklopropylskupinu;
- $p$  představuje číslo 0, pokud  $Z$  představuje vazbu, nebo celé číslo 1 až 6, pokud  $R_1$  a  $R_3$  představují oba atomy vodíku;
- 20  $A$  představuje skupinu obecného vzorce  $COOR_2$  nebo  $1H$ -tetrazol, kde  $R_2$  má význam uvedený výše pro  $R_1$  nebo  $R_2$  představuje farmaceuticky vhodný kation.

Konkrétněji jsou předmětem vynálezu deriváty chinolinu obecného vzorce I, kde  $X_1$  a  $X_2$  představuje každý nezávisle atom vodíku, fluoru nebo chloru;  $X_3$  představuje atom vodíku;  $X_4$  představuje atom vodíku, fluoru, chloru nebo bromu;  $Z$  představuje atom kyslíku nebo síry v poloze ortho;  $p$  představuje číslo 1;  $R_1$  představuje atom vodíku;  $R_3$  představuje atom vodíku nebo nasycený nebo nenasycený uhlovodíkový zbytek s řetězcem přímým nebo rozvětveným a 1 až 6 atomy uhlíku nebo fenylskupinu; a  $A$  představuje skupinu obecného vzorce  $COOR_2$ , kde  $R_2$  představuje atom vodíku, alkylskupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, kation alkalického kovu nebo tetrazol-5-ylskupinu.

30

Ještě konkrétněji jsou předmětem vynálezu sloučeniny zvolené ze souboru zahrnujícího

- $E-2-[2-(3-(2-(7\text{-chlorchinolin-2-yl)ethenyl)fenylaminomethyl)fenoxy]-2\text{-methylpropanovou}$  kyselinu,
- 35  $E-2-[2-(3-(2-(7\text{-chlorchinolin-2-yl)ethenyl)fenylaminomethyl)fenoxy]-2\text{-methylpentanovou}$  kyselinu,
- $E-2-[2-(3-(2-(7\text{-chlorchinolin-2-yl)ethenyl)fenylaminomethyl)fenoxy]hexanovou$  kyselinu,
- $E-2-[2-(3-(2-(7\text{-chlorchinolin-2-yl)ethenyl)fenylaminomethyl)fenoxy]-4\text{-bromfenoxy]hexanovou}$  kyselinu,
- 40  $E-2-[2-(3-(2-(7\text{-fluorchinolin-2-yl)ethenyl)fenylaminomethyl)fenoxy]hexanovou$  kyselinu
- a

E-2-[2-(3-(2-(6,7-difluorchinolin-2-yl)ethenyl)fenylaminomethyl)fenoxy]hexanovou kyselinu ve formě sodné soli.

5 Některé ze sloučenin podle vynálezu obsahují jedno nebo více center asymetrie a mohou tedy tvořit stereoisomery, například enantiomery nebo diastereomery. Do rozsahu tohoto vynálezu spadají všechny možné stereoisomery.

Obzvláštní přednost se tedy dává (S)-(+)-E-2-[2-(3-(2-(7-chlorchinolin-2-yl)ethenyl)fenylaminomethyl)fenoxy]hexanové kyselině.

10

Sloučeniny obecného vzorce I mohou tvořit soli s farmaceuticky vhodnými anorganickými nebo organickými kyselinami. Jako neomezující příklady takových kyselin je možno uvést kyselinu chlorovodíkovou, bromovodíkovou a jodovodíkovou, kyselinu fosforečnou, kyselinu sírovou, kyselinu dusičnou, p-toluensulfonovou kyselinu, methansulfonovou kyselinu, kyselinu mravenčí, kyselinu octovou, kyselinu propionovou, kyselinu citronovou, kyselinu vinnou a kyselinu maleinovou.

15

Sloučeniny obecného vzorce I také mohou tvořit soli s farmaceuticky vhodnými anorganickými nebo organickými bázemi. Jako soli s farmaceuticky vhodnými, netoxickými bázemi je možno 20 uvést soli s alkalickými kovy a kovy alkalických zemin, jako soli lithné, sodné, draselné, hořečnaté a vápenaté, jakož i amoniové soli a soli s netoxickými aminy, jako jsou alkylaminy s 1 až 6 atomy uhlíku, například triethylamin, alkanolaminy, jako diethanolamin nebo triethanolamin, prokain cykloalkylaminy, jako dicyklohexylamin, benzylaminy, jako N-methylbenzylamin, N-ethylbenzylamin, N-benzyl-β-fenylethylamin, N,N'-dibenzylethylendiamin nebo 25 dibenzylamin, a heterocyklické aminy, jako morfolin, N-ethylpiperidin apod.

25

I tehdy, kdy jsou sloučeniny podle vynálezu po enterickém podání dobře absorbovány, je v některých případech výhodné připravit vhodné bioreversibilní deriváty sloučenin podle 30 vynálezu, tj. vyrobit tzv. "proléčiva", přednostně deriváty, jejichž fyzikálně-chemické vlastnosti vedou ke zlepšení rozpustnosti při fyziologickém pH a/nebo vstřebávání a/nebo biologické dostupnosti sloučenin podle vynálezu.

30

Takovými deriváty jsou například ester N-hydroxymethylderivátů sloučenin podle vynálezu. Takové sloučeniny je možno vyrobit reakcí sekundární aminoskupiny sloučeniny podle vynálezu 35 s formaldehydem [R. G. Kallen a W. P. Jencks, J. Biol. Chem. 241 (1966) 5864; C. J. Martin a M. A. Marini, J. Biol. Chem. 242 (1967) 5736; M. Levy a D. E. Silberman, J. Biol. Chem. 118 (1937) 723; a S. Lewin a D. A. Humphany, J. Chem. Soc. B (1966) 210] a následnou reakcí s vhodnou kyselou sloučeninou nebo aktivovaným derivátem takové sloučeniny, například s hydrogensířičitanem (B. C. Jain, B. H. Iyer a P. C. Guha, Science and Culture 11 (1946) 568), 40 N,N-dimethylglycinen, N,N-diethyl-β-alaninem nebo kyselinou fosforečnou (S. A. Varia, S. Shuller, K. B. Sloan a V. J. Stella, J. Pharm. Sci. 73 (1985) 1068 aj.). Je však možno použít i jiných kyselin, které tvoří bioreversibilní deriváty s požadovanými fyzikálně-chemickými vlastnostmi.

40

45 Jako další příklady je možno uvést estery vzniklé s funkční skupinou kyseliny obsaženou v molekule těchto látek, jako jsou například jednoduché estery, například methyl- nebo ethyl-, acyloxyalkyl-, alkoxykarbonyloxyalkyl- nebo aminocyloxyalkylestery, které jsou snadno hydrolyzovatelné in vivo nebo in vitro.

45

50 Z výše uvedených esterů se dává přednost alkanoyloxymethylesterům se 3 až 6 atomy uhlíku 1-(alkanoyloxy)ethylesterům se 4 až 6 atomy uhlíku, alkoxykarbonyloxymethylesterům se 3 až 6 atomy uhlíku, 1-(alkoxykarbonyloxy)ethylesterům se 4 až 6 atomy uhlíku a α-aminoalkanoyl-

50

oxymethylesterům se 2 až 6 atomy uhlíku (počty atomů uhlíku se vztahují k esterové části molekuly).

5 Jako další přednostní estery je možno uvést laktonylestery, například 3-ftalidylester, 4-krotono-  
laktonylester nebo gamma-butyrolakton-4-ylester.

Do rozsahu tohoto vynálezu také spadají methoxymethylester, kyanomethylester nebo mono-  
nebo dialkyl- substituované aminoalkylestery, jako je 3-dimethylaminoethyl-, 2-diethylamino-  
ethyl- nebo 3-dimethylaminopropylester.

10 Konkrétně se dává přednost takových esterům, které jsou dobře absorbovatelné při enterickém  
podávání a během nebo po absorpci se hydrolyzují na sloučeniny obecného vzorce I.

15 Uvedené příklady nejsou pro vynález nijak omezující a pro zlepšování fyzikálně-chemických  
vlastností a rozpustnosti sloučenin obecného vzorce I je možno použít jiných vhodných metod.

20 Inhibitory 5-lipoxygenasy a antagonisté leukotrienu jsou potenciálně zajímavé při léčbě  
asthmatu, alergie, rheumatoidní arthritidy, spodyloarthritis, dny, aterosklerosy, proliferativních a  
zánětlivých chorob kůže, jako je psoriasis a atopická dermatitis, chronické zánětlivé choroby  
střev a jiných zánětlivých stavů, vasospasmu asociovaného s anginou pectoris, pulmonární  
hypertense, cystické fibrosy, syndromu respiračního distresu dospělých, ischemického a reper-  
fusního poškození, migrénových bolestí hlavy atd. (E. J. Goetzel, D. G. Payan a D. W. Godman, J.  
Clin. Immunol. 4 (1984) 79). Identifikace specifických inhibitorů 5-lipoxygenasy a antagonistů  
25 leukotrienu je tedy novým přístupem, od něhož se mnoho očekává při léčbě různých klinických  
stavů.

Inhibitory metabolismu arachidonové kyseliny lze identifikovat za použití krysích peritoneálních  
leukocytů značných [ $1-^{14}\text{C}$ ]arachidonátem a stimulovaných vápníkovým ionoforem A23187  
30 (I. Ahnfelt-Rinne, D. Kirstein a C. Krgaard-Nielsen, European J. Pharmacol. 155 (1988), 117).  
Bylo zjištěno, že sloučeniny podle vynálezu inhibují metabolismus při zkušební koncentraci  
10  $\mu\text{M}$ .

Antagonisty leukotrienu je možno identifikovat sledováním kontrakcí preparátů, proužků kyčel-  
níků morčete, suspendovaných ve fyziologickém pufru, vyvolaných přídatkem čistého leuko-  
35 trienu  $\text{D}_4$  ( $\text{LTD}_4$ ) (I. Ahnfelt-Rinne, D. Kirstein a C. Krgaard-Nielsen, European J. Pharmacol.  
155 (1988) 117). Když se sloučeniny podle vynálezu přidají k iliacálním preparátům před  
přídatkem  $\text{LTD}_4$ , dosáhne se významné inhibice kontrakcí indukovaných  $\text{LTD}_4$ . Této inhibice se  
dosáhne při koncentracích tak nízkých, jako je 0,1 až 1 nM. Na druhé straně, kontrakce  
indukované histaminem o koncentraci  $10^{-7}\text{M}$  nejsou těmito sloučeninami inhibovány ani, pokud  
40 se jich použije v mikromolární koncentraci.

Je důležité zjistit, jaký mají vazebné vlastnosti antagonistů leukotrienu k receptorům vztah  
k inhibici kontrakce kosterního svalstva vyvolané těmito antagonisty. Receptorové vazebné  
studie mohou provádět na plicních membránách morčete tak, že se provede přímá kompetitivní  
45 zkouška za použití antagonistů leukotrienu a [ $^3\text{H}$ ]LTD $_4$  při vazbě k receptoru LTD $_4$  [I. Ahnfelt-  
Rinne, D. Kirstein a C. Krgaard-Nielsen, European J. Pharmacol. 155 (1988) 117 a S. Mong, H.-  
L. Wu, M. O. Scott, M. A. Lewis, M. A. Clarke, B. M. Weichman, C. M. Kinzig, J. G. Gleason a  
S. T. Crooke, J. Pharmacol. Exp. Ther. 234 (1985) 316]. Hodnota  $\text{pIC}_{50}$  se stanoví jako záporný  
logaritmus molární koncentrace antagonisty inhibujícího vazbu [ $^3\text{H}$ ]LTD $_4$  z 50 %. Na hodnoty  
50  $\text{pIC}_{50}$  sloučenin obecného vzorce I podle vynálezu nemá žádný vliv přítomnost 0,1% humánního  
sérového albuminu, na rozdíl od OT 3665 (Mezinárodní patentová přihláška PCT/DK88/00188,  
zveřejněná pod č. WO 89/05294, příklad 9) (viz tabulka I).

## Tabulka I

Vazba [<sup>3</sup>H]LTD<sub>4</sub> k membránám plic morčete za nepřítomnosti nebo za přítomnosti 0,1% humánního sérového albuminu, vyjádřená jako střední hodnota pIC<sub>50</sub> ± směrodatná odchylka (n) nebo jako individuální hodnota pIC<sub>50</sub>

Sloučenina	pIC <sub>50</sub> za přítomnosti albuminu	pIC <sub>50</sub> za nepřítomnosti albuminu
z příkladu 14	9,1 – 9,00	9,3 – 9,3
z příkladu 20	8,9 – 9,1	9,2 – 8,6
z příkladu 12	8,5 ± 0,1 (5)	8,7 ± 0,2 (5)
z příkladu 64	8,7 ± 0,3 (5)	9,0 ± 0,3 (5)
z příkladu 54	8,4 – 8,5	8,8 – 8,6
z příkladu 43	8,7 – 8,3	8,6 – 8,4
z příkladu 44	8,5 – 8,8	8,6 – 8,6
OT 3665	8,2 ± 0,1 (7)	7,3 ± 0,1 (3)

Antagonistický účinek na leukotrien se zkouší in vivo na bronchokonstrikci indukované LTD<sub>4</sub> u anestetizovaných morčat (I. Ahnfelt–Rnne, D. Kirstein a C. Krgaard–Nielsen, European J. Pharmacol. 155 (1988) 117). Sloučeniny se v případě intravenosní aplikace podají 10 minut a v případě orální aplikace 4, 8 a 24 hodin, před bronchokonstrikcí. Hodnoty ED<sub>50</sub> představují dávku, která inhibuje bronchokonstrikci indukovanou leukotriem z 50 %. Hodnoty ED<sub>50</sub> jsou vypočteny regresní analýzou 2 až 3 dávek. Výsledky jsou uvedeny v následující tabulce II.

## Tabulka II

Slouč. z př.	ED <sub>50</sub> (mg/kg) při podání			
	i.v. 10 minut před broncho- konstrikcí	p.o. 4 hodiny před broncho- konstrikcí	p.o. 8 hodin před broncho- konstrikcí	p.o. 24 hodin před broncho- konstrikcí
14	0,009	0,17	0,99	10,51
20	0,002	0,24	n	11,33
12	0,002	0,24	0,22	3,10
64	0,006	0,15	0,19	7,86
54	0,010	0,60	4,01	19,68
43	0,0007	0,17	n	8,59
44	0,002	0,04	n	2,80
OT 3665*	0,42	11,60	>30	n

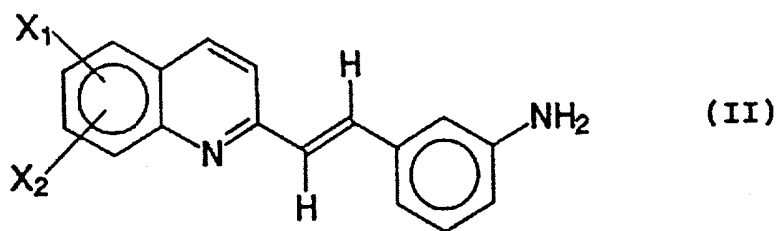
n = nestanoveno

\* Mezinárodní patentová přihláška PCT/DK88/00188, zveřejněná pod č. WO 89/05294, příklad 9

Sloučeniny z příkladů 14, 20, 12, 64, 54, 43 a 44 jsou tedy ve srovnání s OT 3665 účinnějšími antagonisty LTD<sub>4</sub> a vykazují delší účinek.

Předmětem vynálezu je také způsob výroby výše definovaných derivátů chinolinu.

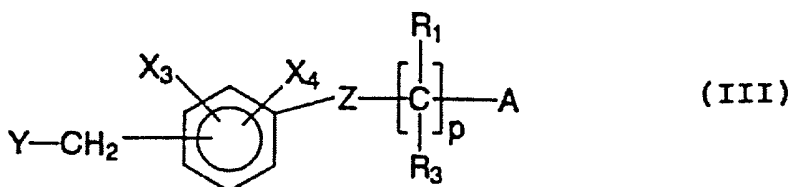
Podle jednoho provedení se amin obecného vzorce II, vyrobený způsobem popsaným v evropské patentové přihlášce EP 0 206 751 A, Merck Frosst Canada Inc. nebo způsobem popsaným v příkladu 2



5

kde  $X_1$  a  $X_2$  má výše uvedený význam, nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce III, vyrobenou způsobem popsaným v C. R. Edwards, M. J. Readhead a N. J. Tweedle, J. Heterocyclic Chem. 24 (1987) 495 nebo způsobem popsaným v příkladu 25

10



kde  $R_1$ ,  $R_3$ ,  $X_3$ ,  $X_4$ ,  $A$ ,  $Z$  a  $p$  mají výše uvedený význam a  $Y$  představuje vhodnou odstupující skupinu, například atom halogenu, jako chloru, bromu nebo jodu, nebo alkylsulfonyloxyskupinu nebo arylsulfonyloxyskupinu, přičemž v úvahu přicházejí i jiné odstupující skupiny, jako alkylsulfátová skupina, chlorsulfonyloxyskupina, alkylsulfitová skupina, mono- nebo dialkylfosfátová skupina nebo nitrátová skupina, za vzniku sloučeniny obecného vzorce I.

15

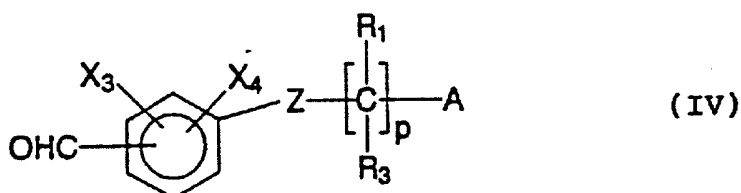
Výše popsaná reakce se provádí ve vhodném inertním organickém rozpouštědle, jako methanolu, ethanolu, dimethylformamidu nebo hexamethylfosfortriamidu; v úvahu však přicházejí také jiná rozpouštědla. Reakční teplota leží v rozmezí od asi teploty místnosti do teploty varu rozpouštědla. V některých případech je však vhodné reakční směs chladit na teplotu nižší než je teplota místnosti v závislosti na povaze použité sloučeniny obecného vzorce III. Reakce se také účelně provádí za přítomnosti organické báze, jako pyridinu, triethylaminu, methoxidu sodného nebo ethoxidu sodného nebo za přítomnosti vhodné anorganické báze, jako je hydroxid alkalického kovu, uhličitán alkalického kovu nebo hydrogenuhličitán alkalického kovu. Je však možno použít také jiných bází. Surové reakční produkty obecného vzorce I se shromáždí filtrací reakční směsi, je-li to vhodné, po zředění, například vodou. Alternativně je možno surové reakční produkty extrahovat z reakční směsi vhodným rozpouštědlem. Jako takové vhodné rozpouštědlo je možno uvést diethylether, ethylacetát, dichlormethan nebo chloroform. Surové produkty se přečistí, například překrystalováním nebo chromatografií. Před purifikačním stupněm je v některých případech vhodné převést surové produkty na sůl s vhodnou anorganickou nebo organickou kyselinou, jako je to popsáno výše.

20

25

30

Podle jiného provedení se amin obecného vzorce II převede na sloučeninu obecného vzorce I redukční alkylací, například reakcí s karbonylovou sloučeninou obecného vzorce IV

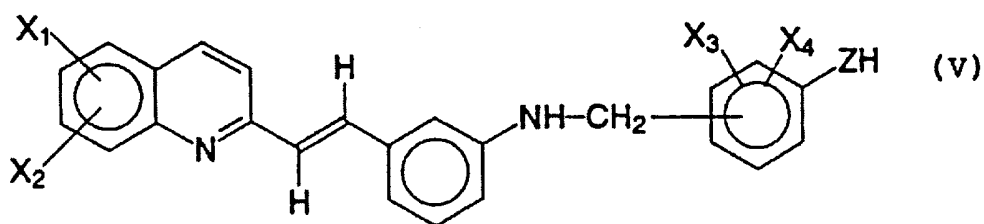


kde  $R_1$ ,  $R_3$ ,  $X_3$ ,  $X_4$ ,  $A$ ,  $Z$  a  $p$  mají výše uvedený význam a následnou hydrogenací za přítomnosti vhodného katalyzátoru, nebo redukcí, například borhydridem alkalického kovu. Hydrogenace nebo redukce se, pokud je to vhodné, provádí současně s reakcí karbonylové sloučeniny, tedy bez izolace intermediární, tzv. Schiffovy báze.

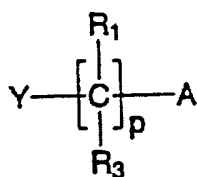
Sloučeniny obecného vzorce IV jsou dostupné na trhu nebo je lze vyrobit způsobem popsaným v C. R. Edwards, M. J. Readhead a N. J. Tweedle, J. Heterocyclic Chem. 24, (1987) 495, J. Bernstein, H. L. Yale, K. Losee, M. Holsing, J. Martins a W. A. Lott, J. Am. Chem. Soc. 73 (1951) 906, L. A. Flippin, J. M. Muchowski a D. S. Carter, J. Org. Chem. 58 (1993) 2463 a EP 572 712 A (Sumitomo Seika Chem. Co. Ltd.).

Výše popsaná reakce se provádí ve vhodném inertním rozpouštědle, jako methanolu nebo ethanolu. Je však možné použít i jiných rozpouštědel. Přednostně se pracuje při teplotě okolí, ale v některých případech je vhodné chladit reakční směs na teplotu nižší, než je teplota místnosti. V jiných případech je naopak vhodné reakční směs zahřívat na teplotu vyšší, než je teplota místnosti, až do teploty varu použitého rozpouštědla. Nastavení vhodné teploty závisí na povaze použitých reakčních činidel obecného vzorce II a IX. Produkty se izolují a purifikují výše popsaným způsobem.

V ještě dalším provedení se sloučenina obecného vzorce V, vyrobená například postupem podle příkladu 3,



kde  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_3$  a  $X_4$  mají výše uvedený význam a  $Z$  představuje atom kyslíku, síry nebo iminoskupinu, nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce VI



(VI)

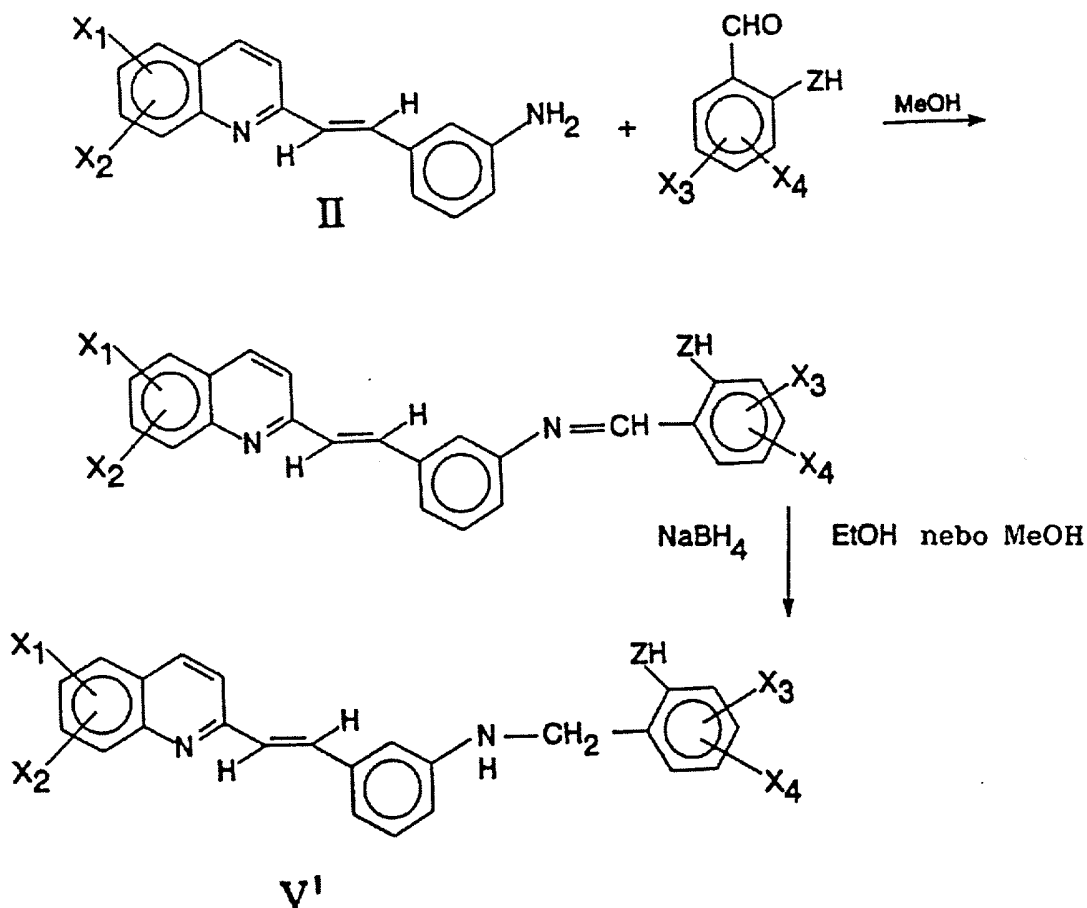
kde  $R_1$ ,  $R_3$ ,  $A$ ,  $p$  a  $Y$  mají výše uvedený význam, za vzniku požadované sloučeniny obecného vzorce I.

Sloučeniny obecného vzorce VI jsou dostupné na trhu nebo je možno je vyrobit způsoby popsanými v Y. Ogata, T. Sugimoto a M. Inaishi, Organic Synthesis, sv. VI (1988), ed. W. E. Noland (John Wiley, New York), str. 90; D. N. Harpp, L. Q. Bao, Organic Syntheses, sv. VIII (1993), ed. J. P. Freemann (John Wiley, New York), str. 190; a B. Koppenhoefer a V. Schurig, tamtéž, str. 119.

Sloučeniny obecného vzorce V se vyrábějí reakcí vhodné sloučeniny obecného vzorce II s vhodně substituovaným benzaldehydem a následnou redukcí tetrahydroboritanem sodným ( $\text{NaBH}_4$ ).

- 5 Výroba sloučenin obecného vzorce V je ilustrována v následujícím schematu I.

Schema I



10

Sloučeniny podle vynálezu jsou určeny pro použití ve farmaceutických prostředcích, které jsou užitečné pro léčbu výše uvedených chorob.

- 15 Terapeuticky účinné množství sloučeniny obecného vzorce I (dále označována jako účinná složka) bude samozřejmě záviset na konkrétní sloučenině, cestě podávání a léčeném savci. Při systemickém podávání sloučeniny obecného vzorce I leží vhodná dávka v rozmezí od 0,1 do 20 mg/kg tělesné hmotnosti, přednostně od 0,1 do 10, například od 0,2 do 10 mg/kg tělesné hmotnosti. Tato dávka se může podávat jednou nebo několikrát denně, takže celková denní dávka
- 20 u dospělého člověka může ležet v rozmezí od 5 mg do 5 g.

Ve sprejových prostředcích může vhodná antiastmatická dávka sloučeniny obecného vzorce I ležet v rozmezí od 1  $\mu\text{g}$  do 5 mg, přednostně 1  $\mu\text{g}$  až 1 mg, například 1  $\mu\text{g}$  až 0,5 mg sloučeniny, vztaheno na kg tělesné hmotnosti.

25

Účinnou přísadu je sice možno podávat samotnou, jako surovou chemikálii, ale přednostně se k tomuto účelu používá farmaceutických prostředků. Účinná přísada obvykle tvoří 0,1 až 100 % hmotnostních takového prostředku. Dávkovací jednotka prostředku podle vynálezu účelně obsahuje 0,07 mg až 1 g účinné přísady. V prostředcích určených pro topické podávání tvoří  
 5 účinná přísada přednostně 1 až 2 % hmotnostní takového prostředku, i když její obsah může být i vyšší, například až 10 % hmotnostních. Prostředky vhodné pro nasální nebo bukální podávání mohou obsahovat 0,1 až 20 % hmotnostních, například asi 2 % hmotnostní účinné přísady.

Pod označením "dávkovací jednotka" se rozumí jednotková, tj. jediná dávka, kterou je možno  
 10 pacientovi podat a která je upravena do podoby s níž je jednoduchá manipulace a kterou lze dobře balit. Taková dávkovací jednotka, která obsahuje účinnou látku nebo její směs s pevnými nebo kapalnými farmaceutickými ředidly nebo nosiči, si zachovává fyzikální a chemickou stabilitu.

15 Prostředky podle vynálezu pro použití ve veterinárním a humánním lékařství obsahují účinnou přísadu ve spojení s farmaceuticky vhodným nosičem a popřípadě alespoň jednou jinou terapeutickou přísadou. Použitý nosič nebo nosiče musí být "vhodné" v tomto smyslu, že musí být kompatibilní s ostatními složkami prostředku a nesmí být škodlivé pro příjemce.

20 Takové prostředky zahrnují obvyklé typy prostředků vhodných pro orální, oftalmické, rektální, parenterální (jako subkutánní, intramuskulární a intravenosní), transdermální, intraartikulární, topické, nasální nebo bukální podávání.

Takové prostředky je možno podávat v podobě dávkovacích jednotek a je možno je vyrábět  
 25 jakýmkoliv z dobře známých způsobů obvyklých ve farmacii. Všechny takové způsoby zahrnují stupeň kontaktování účinné přísady s nosičem tvořeným jednou nebo více pomocnými přísadami. Obvykle se prostředky vyrábějí rovnoměrným promísením účinné přísady s kapalným nosičem nebo jemně rozděleným pevným nosičem nebo oběma takovými nosiči. Je-li to zapotřebí, následuje poté tvarování výsledného produktu na požadovanou farmaceutickou formu.

30 Prostředky podle vynálezu vhodné pro orální podávání mohou mít podobu oddělených jednotek, jako jsou kapsle, sáčky, tablety nebo pastilky, z nichž každá obsahuje předem určené množství účinné přísady; prášků nebo granulí; roztoků nebo suspenzí ve vodné nebo nevodné kapalině; nebo emulzí typu "olej ve vodě" nebo "voda v oleji". Účinná přísada může být také podávána  
 35 v podobě bolu nebo pasty.

Prostředky pro rektální podávání mohou mít podobu čípků obsahujících účinnou přísadu a nosič nebo podobu střevního nálevu.

40 Prostředky vhodné pro parenterální podávání mají účelně podobu sterilního olejového nebo vodného přípravku na bázi účinné přísady. Takové přípravky jsou přednostně isotonizovány vzhledem ke krvi příjemce.

Prostředky vhodné pro intraartikulární nebo oftalmické podávání mohou mít podobu sterilního  
 45 vodného přípravku na bázi účinné přísady. V takových prostředcích může být účinná přísada obsažena v mikrokrytalické formě. Vhodný prostředek může mít tedy podobu vodné mikrokrytalické suspenze. Pro intraartikulární a oftalmické podávání účinné přísady je také možno použít liposomových prostředků nebo systémů obsahujících biodegradovatelný polymer.

50 Prostředky vhodné pro topické nebo oftalmické podávání obsahují kapalnou nebo polokapalnou přípravek, jako například emulzi typu "olej ve vodě" nebo "voda v oleji", mast nebo pastu nebo roztok či suspenzi, jako například kapky.

Prostředky vhodné pro podávání do nosní nebo ústní dutin zahrnují prášky a sprejové prostředky, ať již se jedná o prostředky s propellentem nebo s rozprašovačem.

5 Jiné prostředky vhodné pro nasální podávání zahrnují jemný prášek, který se podává šňupáním, tj. rychlým vdechnutím do nosních cest ze zásobníku prášku přidržovaného v blízkosti nosu. Kromě výše uvedených přísad mohou prostředky podle vynálezu obsahovat jednu nebo více  
přídavných složek.

10 Takové prostředky mohou dále obsahovat jiné terapeuticky účinné sloučeniny, kterých se obvykle používá při léčení výše uvedených patologických stavů, jako například glukokortikoidy, antihistaminy, antagonisty faktoru aktivujícího krevní destičky (PAF), anticholinergická činidla, methylxanthiny,  $\beta$ -adrenergická činidla, salicyláty, indomethacin, flufenamát, naproxen, timegadin, soli zlata, penicilamin, činidla snižující hladinu cholesterolu v séru, retinoidy, soli  
zinku a salicylazosulfapyridin (Salazopyrin).

15 Vynález je blíže objasněn v následujících příkladech provedení. Tyto příklady mají výhradně ilustrativní charakter a rozsah vynálezu v žádném ohledu neomezují.

## 20 Příklady provedení vynálezu

### Příklad 1

E-2-[3-(2-Chinolin-2-yl)ethenyl]fenylaminomethyl]fenoxyoctová kyselina

25 Stupeň 1: E-3-[(2-Chinolin-2-yl)-ethenyl]-N-(2-karboxymethoxybenzyliden)anilin

30 K roztoku E-3-[2-(chinolin-2-yl)ethenyl]anilinu (0,5 g, 2 mmol) (viz EP 0 206 751 A Merck Frosst Canada Inc.) v diethyletheru (150 ml) se přidá 2-formylfenoxyoctová kyselina (0,36 g, 2 mmol) v diethyletheru (50 ml). Vzniklá směs se míchá 4 hodiny při teplotě okolí.

Vyloučená sraženina se odfiltruje, promyje diethyletherem a vysuší. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu o teplotě tání 201 až 203 °C, které se použije přímo v dalším stupni.

35 Stupeň 2: E-2-[3-(2-Chinolin-2-yl)ethenyl]fenylaminomethyl]fenoxyoctová kyselina

40 K suspenzi Schiffovy báze získané podle stupně 1 (0,41 g, 1 mmol) v methanolu (10 ml) se přidá tetrahydroboritan sodný (0,1 g). Vzniklá směs se míchá 2 hodiny při teplotě místnosti, načež se k ní přidá voda (5 ml). Vodná směs se odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se smísí s vodou (10 ml) a vodný roztok se neutralizuje zředěnou kyselinou octovou (0,5 ml) na pH 7.

Vyloučená sraženina se odfiltruje, trituruje s methanolem, odfiltruje a promyje methanolem a diethyletherem. Získá se sloučenina v nadpisu o teplotě tání 108 až 111 °C.

### 45 Příklad 2

E-2-[3-(2-(7-Chlorchinolin-2-yl)ethenyl)fenylaminomethyl]fenoxyoctová kyselina

50 Stupeň 1: E-3-[2-(7-Chlorchinolin-2-yl)ethenyl]nitrobenzen

Roztok 7-chlorchinaldinu (3,6 g, 20 mmol) a 3-nitrobenzaldehydu (3,0 g, 20 mmol) a acetanhydridu (20 ml) se míchá 4,5 hodiny při 130 °C. Reakční směs se ochladí na teplotu místnosti,

vyloučená sraženina se odfiltruje a promyje vodou a diethyletherem. Získá se požadovaná sloučenina o teplotě tání 181 až 183 °C, které se použije přímo v následujícím stupni.

Stupeň 2: E-3-[2-(7-Chlorchinolin-2-yl)ethenyl]anilin

5

K roztoku chloridu cínatého (15,0 g) v koncentrované kyselině chlorovodíkové (40 ml) se přidá nitrobenzen ze stupně 1 (5,1 g, 16 mmol) v kyselině octové (75 ml). Reakční směs se 1 hodinu zahřívá na 80 °C, ochladí na teplotu místnosti a odpaří do sucha.

10

Zbytek se smísí s vodou (150 ml). Vodná směs se zalkalizuje hydroxidem sodným na pH 9 a extrahuje dvakrát ethylacetátem (300 ml). Spojené organické extrakty se vysuší a odpaří za sníženého tlaku. Získá se sloučenina uvedená v nadpise o teplotě tání 127 až 128 °C, které se použije přímo v následujícím stupni.

15

Stupeň 3: E-3-[2-(7-Chlorchinolin-2-yl)ethenyl]-N-(2-karboxymethoxybenzyliden)anilin

K roztoku anilinu ze stupně 2 (4,23 g, 15 mmol) v diethyletheru (500 ml) se přidá 2-formyl-fenoxyoctová kyselina (2,7 g, 15 mmol) v diethyletheru (300 ml). Reakční směs se míchá 2,5 hodiny při teplotě místnosti. Vyloučená sraženina se odfiltruje, promyje diethyletherem a vysuší. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu o teplotě tání 191 až 192 °C, které se použije přímo v následujícím stupni.

20

Stupeň 4: E-2-[3-(2-(7-Chlorchinolin-2-yl)ethenyl)fenylaminomethyl]fenoxyoctová kyselina

25

K suspenzi Schiffovy báze získané podle stupně 3 (5,5 g, 12,5 mmol) v methanolu (75 ml) se během 1,5 hodiny při teplotě okolí za míchání po částech přidá tetrahydroboritan sodný (1,25 g). Reakční směs se smísí s vodou (60 ml) a vodná směs se za intenzivního míchání okyslí přídavkem 3N kyseliny octové (10 ml) na pH 5 až 6. Okyselená směs se míchá 12 hodin při teplotě místnosti, přefiltruje a filtrační koláč se promyje vodou.

30

Oddělená sraženina se vysuší a poté překrystaluje z dioxanu (75 ml). Získá se sloučenina uvedená v nadpisu ve formě oranžové krystalické pevné látky o teplotě tání 187 až 189 °C.

35

Příklad 3

E-Ethyl-2-[2-(3-(2-(7-chlorchinolin-2-yl)ethenyl)fenylaminomethyl)fenoxy]hexanoát

Stupeň 1: E-2-[3-(2-(7-Chlorchinolin-2-yl)ethenyl)fenylaminomethyl]fenol

40

Způsobem popsaným v příkladu 2, stupni 3, ale za použití salicylaldehydu namísto 2-formyl-fenoxyoctové kyseliny, se získá E-3-[2-(7-chlorchinolin-2-yl)ethenyl]-N-(2-hydroxybenzyliden)anilin. Tento meziprodukt se bez izolace, způsobem popsaným v příkladu 2, stupni 4, nechá reagovat za vzniku požadované sloučeniny o teplotě tání 151 až 152 °C.

45

Stupeň 2: E-Ethyl-2-[2-(3-(2-(7-chlorchinolin-2-yl)ethenyl)fenylaminomethyl)fenoxy]hexanoát

Směs E-2-[3-(2-(7-chlorchinolin-2-yl)ethenyl)fenylaminomethyl]fenolu (7,0 g, 18 mmol), ethyl-2-bromhexanoátu (4,9 g, 22 mmol), uhličitanu draselného (10 g, 72 mmol) a acetonu (350 ml) se 40 hodin zahřívá ke zpětnému toku, načechá se z ní za sníženého tlaku odpaří těkavé látky. Zbytek se rozpustí v diethyletheru. Vzniklý roztok se okyslí přídavkem mírného přebytku 1N kyseliny chlorovodíkové, čímž se vysráží hydrochloridová sůl titulní sloučeniny. Vzniklý

50

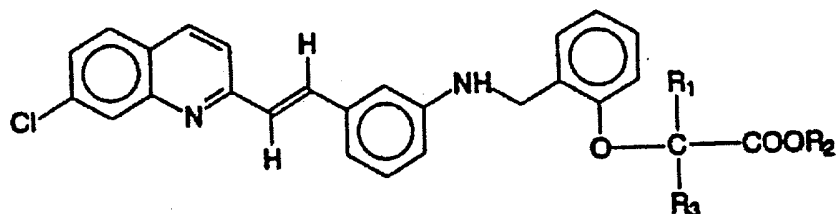
hydrochlorid se odfiltruje a smísí s 1N hydrogenuhličitánem sodným (200 ml) a diethyletherem. Organická vrstva se oddělí, vysuší síranem hořečnatým a odpaří za sníženého tlaku. Získá se sloučenina uvedená v nadpise, která má po překrytalování z ethanolu teplotu tání 84 až 86 °C.

5

Příklady 4 až 11

Způsobem popsáným v příkladu 3, stupni 2, ale za použití vhodných bromesterů namísto ethyl-2-bromhexanoátu, se získají sloučeniny uvedené v tabulce III.

10



Tabulka III

Př. č.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	Teplota tání (°C)	Pozn.
4	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	-	
5	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	212-213	hydrochlorid
6	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	85-87	
7	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-	
8	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> CH <sub>3</sub>	87-88	
9	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub> CH <sub>3</sub>	64-66	
10	H	CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	143-145	
11	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	138-45 (rozkł.)	

15

Příklad 12

E-2-[2-(3-(2-(7-Chlorchinolin-2-yl)ethenyl)fenylaminomethyl)fenoxy]hexanová kyselina

20

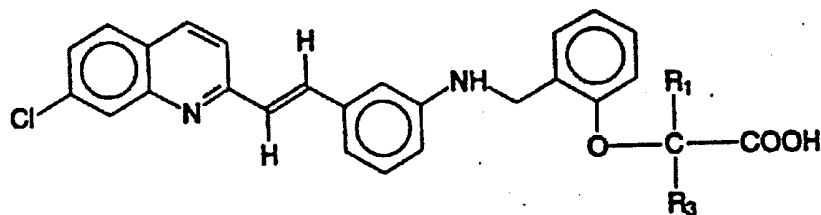
Směs ethylesteru z příkladu 3, stupně 2 (6,3 g, 12 mmol), hydrátu hydroxidu lithného (10 g, 250 ml), vody (100 ml), methanolu (200 ml) a tetrahydrofuranu (140 ml) se míchá 4 hodiny při teplotě místnosti a přefiltruje. Filtrát se odpaří za sníženého tlaku, čímž se získá surový titulní produkt, který se překrytaluje z ethanolu. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu o teplotě tání 181 až 182 °C.

25

Příklady 13 až 21

Způsobem popsáným v příkladu 12, ale za použití esterů uvedených v tabulce III namísto E-ethyl-2-[2-(3-(2-(7-chlorchinolin-2-yl)ethenyl)fenylaminomethyl)fenoxy]hexanoátu, se získá sloučeniny uvedené v tabulce IV.

30



Tabulka IV

Př. č.	R <sub>1</sub>	R <sub>3</sub>	Teplota tání (°C)
13	H	CH <sub>3</sub>	183-184
14	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	201-202
15	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	171-172.5
16	H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	223-224
17	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> CH <sub>3</sub>	130-132
18	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub> CH <sub>3</sub>	115-117
19	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	198
20	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	193-195
21	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	176-177

5

## Příklad 22

E-Ethyl-2-[3-(2-(7-chlorchinolin-2-yl)ethenyl)fenylaminomethyl]fenylthioacetát

10 Směs anilinu získaného podle příkladu 2 stupně 2 (0,85 g, 3 mmol), hydrogenuhličitanu draselného (2,0 g) a ethyl-2-chlormethylfenylthioacetátu (1,07 g, 4,4 mmol) v dimethylsulfoxidu (25,0 ml) se míchá 96 hodin při teplotě místnosti.

Vzniklá směs se zředí vodou (25,0 ml) a vodná směs extrahuje ethylacetátem (2 x 25,0 ml).

15

Extrakt se vysuší a odpaří. Získaný produkt se překrystaluje z diethyletheru. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu o teplotě tání 101 až 106 °C.

## 20 Příklad 23

E-2-[3-(2-(7-Chlorchinolin-2-yl)ethenyl)fenylaminomethyl]fenylthiooctová kyselina

25 Ester z příkladu 22 (0,5 g, 1 mmol) se hydrolyzuje působením 2N hydroxidu sodného (1,0 ml) v ethanolu (10,0 ml). Reakční roztok se 2 hodiny zahřívá ke zpětnému toku a zředí vodou (10,0 ml). Vodná směs se okyselí roztokem 3N kyseliny octové (0,5 ml). Vyloučená sraženina se odfiltruje a promyje vodou a ethylacetátem.

30 Po překrystalování z kyseliny octové se získá sloučenina uvedená v nadpisu o teplotě tání 205 až 207 °C.

## Příklad 24

E-2-[3-(2-(Chinolin-2-yl)ethenyl)fenylaminomethyl]fenylthiooctová kyselina

5 Stupeň 1: E-Ethyl-2-[3-(2-(Chinolin-2-yl)ethenyl)fenylaminomethyl]fenylthioacetát

Způsobem popsaným v příkladu 22, ale za použití E-3-[2-(chinolin-2-yl)ethenyl]anilinu (viz příklad 1 stupeň 1) namísto E-3-[2-(7-chlorchinolin-2-yl)ethenyl]anilinu se získá požadovaná sloučenina. Získaný produkt se přečistí mžikovou chromatografií za použití směsi ethylacetátu a  
10 hexanu v poměru 3:7 a použije se ho v tomto stavu v následujícím stupni.

Stupeň 2: E-2-[3-(2-(Chinolin-2-yl)ethenyl)fenylaminomethyl]fenylthiooctová kyselina

Způsobem popsaným v příkladu 23, ale za použití ethylesteru ze stupně 1 namísto E-ethyl-2-[3-(2-(7-chlorchinolin-2-yl)ethenyl)fenylaminomethyl]fenylthioacetátu, se získá sloučenina  
15 uvedená v nadpise.

Získaný produkt se trituruje s ethylacetátem, čímž se získá titulní sloučenina o teplotě tání 177 až  
20 179 °C.

## Příklad 25

E-2-[2-(3-(2-(7-Chlorchinolin-2-yl)ethenyl)fenylaminomethyl)fenylthio]hexanová kyselina

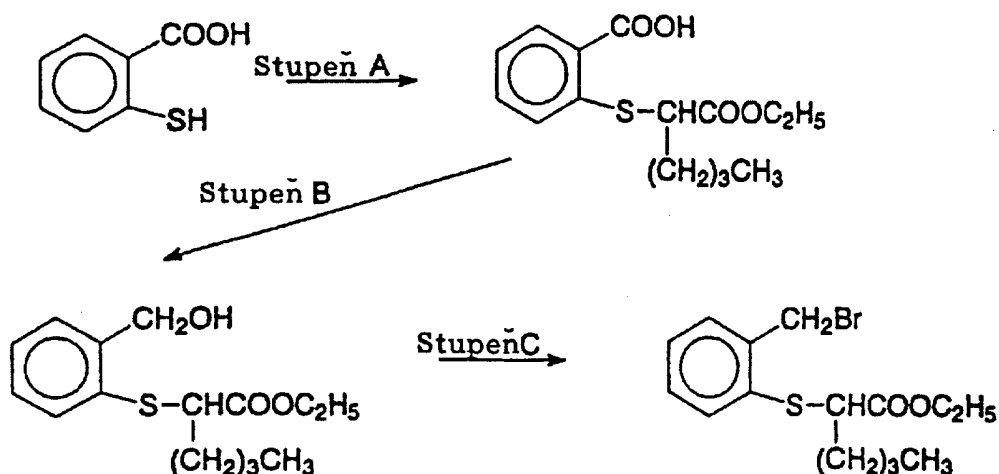
25 Stupeň 1: E-Ethyl-2-[2-(3-(2-(7-(chlorchinolin-2-yl)ethenyl)fenylaminomethyl)fenylthio)]-hexanoát

Způsobem popsaným v příkladu 22, ale za použití 2-(2-brommethylfenylthio)hexanoátu (vyrobeného postupem popsaným níže) namísto ethyl-2-chlormethylfenylthioacetátu, se získá  
30 sloučenina uvedená v nadpisu, která se bez přečištění použije v následujícím stupni.

Stupeň 2: E-2-[2-(3-(2-(7-Chlorchinolin-2-yl)ethenyl)fenylaminomethyl)fenylthio]hexanová  
35 kyselina

Způsobem popsaným v příkladu 12, ale za použití esteru ze stupně 1 namísto E-ethyl-2-[2-(3-(2-(7-chlorchinolin-2-yl)ethenyl)fenylaminomethyl)fenoxy]hexanoátu, se získá sloučenina  
40 uvedená v nadpisu o teplotě tání 169 až 172 °C.

Příprava ethyl-2-(2-brommethylfenylthio)hexanoátu použitého ve stupni 1



Stupeň A: Ethyl-2-(2-karboxyfenylthio)hexanoát

- 5 Roztok 2-thiobenzoové kyseliny (7,7 g) a ethyl-2-bromhexanoátu (12 g) v 1N methanolicím hydroxidu draselném (100 ml) se míchá 16 hodin při teplotě okolí. Reakční směs se odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se rozpustí ve vodě a vodná směs se extrahuje diethyletherem. Vodný roztok se okyslí mírným přebytkem 4N kyseliny chlorovodíkové a extrahuje třikrát diethyletherem. Spojené organické extrakty se vysuší a odpaří za sníženého tlaku. Získá se požadovaná
- 10 sloučenina, již se použije přímo v následujícím stupni.

Stupeň B: Ethyl-2-(2-hydroxymethylfenylthio)hexanoát

- 15 Ke směsi karboxylové kyseliny (6,0 g) ze stupně A, triethylaminu (3,0 ml) a tetrahydrofuranu (50 ml) se za míchání při  $-7$  až  $-10$  °C pomalu přidá ethylchlorformiát (1,9 g). Reakční směs se míchá dalších 30 minut a získaný roztok se vyčistí filtrací. Poté se intermediární směsný anhydrid redukuje přídatkem tetrahydroboritanu sodného (2,7 g). Ke vzniklé směsi se během 1 hodiny za míchání při  $10$  °C přidá methanol (15 ml) a v míchání se pokračuje další 2 hodiny. Vzniklá směs se opatrně okyslí 4N kyselinou chlorovodíkovou (100 ml) a poté extrahuje dvakrát diethyletherem. Organické extrakty se promyjí vodným roztokem chloridu sodného, vysuší a odpaří za sníženého tlaku. Získá se 6,0 g požadované sloučeniny, které se použije v následujícím stupni.
- 20

Stupeň C: Ethyl-2-(2-Brommethylfenylthio)hexanoát

- 25 Ke trifenylfosfinu (5,3 g) v acetonitrilu (40 ml) se za míchání a chlazení přidá brom (3,2 g). Po asi 10 minutách se ke vzniklé směsi přidá roztok sloučeniny ze stupně B (6,0 g) v acetonitrilu (30 ml) a v míchání se pokračuje 3 hodiny. Vzniklá směs se odpaří za sníženého tlaku a na zbytek se působí ledem, vodou a diethyletherem. Organická vrstva se oddělí, promyje chladnou vodou, vysuší a odpaří za sníženého tlaku. Získá se 6,0 g sloučeniny uvedené v nadpisu, které se
- 30 použije v příkladu 25 stupni 1.

Příklad 26

- 35 E-2-[2-(3-(2-(7-Chlorchinolin-2-yl)ethenyl)fenylaminomethyl)fenylamino]hexanová kyselina

Stupeň 1: E-2-[3-(2-(7-(Chlorchinolin-2-yl)ethenyl)fenylaminomethyl)]nitrobenzen

Způsobem popsaným v příkladu 2, stupních 3 a 4, se za použití 2-nitrobenzaldehydu namísto 2-formylfenoxyoctové kyseliny, získá sloučenina uvedená v nadpisu o teplotě tání 150 až 151 °C.

5 Stupeň 2: E-2-[3-(2-(7-Chlorchinolin-2-yl)ethenyl)fenylaminomethyl]anilin

K míchané směsi nitrosloučeniny ze stupně 1 (3,85 g, 9 mmol) a koncentrované kyseliny chlorovodíkové (75 ml) se po částech přidá dihydrát chloridu cínatého (13,7 g, 60 mmol). Poté se reakční směs míchá přes noc při teplotě místnosti a zředí ledem. Ke vzniklé směsi se opatrně  
10 přidává koncentrovaný vodný roztok hydroxidu sodného až do dosažení silně alkalického pH. Poté se reakční směs přefiltruje, filtrační koláč se promyje vodou a rozpustí v acetonu. Acetonový roztok se vyčistí filtrací. Sloučenina uvedená v nadpisu se vysráží přidávkem vody, shromáždí filtrací a po překrystalování z ethanolu má teplota tání 129 až 131 °C.

15 Stupeň 3: E-ethyl-2-[2-(3-(2-(7-Chlorchinolin-2-yl)ethenyl)fenylaminomethyl)fenylamino]-hexanoát

Směs anilinu (1,6 g, 4 mmol) ze stupně 2, ethyl-2-bromhexanoátu (1,8 g, 8 mmol), hydrogenuhlíčitanu sodného (1,8 g) a hexamethylfosfortriamidu (30 ml) se míchá 48 hodin při 60 °C. Poté se ke směsi přidá další ethyl-2-bromhexanoát (0,9 g, 4 mmol) a hydrogenuhlíčitan sodný (0,9 g)  
20 a v míchání se pokračuje 72 hodin při 60 °C. Výsledná směs se nalije do směsi ledu a vody. Vodná směs se extrahuje třikrát diethyletherem. Spojené organické extrakty se promyjí vodou, vysuší a odpaří za sníženého tlaku. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu ve formě oleje a použije se jí přímo v následujícím stupni.

25 Stupeň 4: E-2-[2-(3-(2-(7-Chlorchinolin-2-yl)ethenyl)fenylaminomethyl)fenylamino]hexanová kyselina

Způsobem popsaným v příkladu 12, ale za použití ethylesteru ze stupně 3 namísto E-ethyl-2-[2-(3-(2-(7-chlorchinolin-2-yl)ethenyl)fenylaminomethyl)fenoxy]hexanoátu, se získá sloučenina  
30 uvedená v nadpisu o teplotě tání 169 až 171 °C.

Příklad 27

35

E-2-[3-(3-(2-(7-Chlorchinolin-2-yl)ethenyl)fenylaminomethyl)fenoxy]hexanová kyselina

Stupeň 1: E-3-[3-(2-(7-chlorchinolin-2-yl)ethenyl)fenylaminomethyl]fenol

40

Způsobem popsaným v příkladu 2, stupních 3 a 4, ale za použití 3-hydroxybenzaldehydu namísto 2-formylfenoxyoctové kyseliny se získá požadovaná sloučenina o teplotě tání 179 až 180 °C.

45

Stupeň 2: E-Ethyl-2-[3-(3-(2-(7-Chlorchinolin-2-yl)ethenyl)fenylaminomethyl)fenoxy]hexanoát

Způsobem popsaným v příkladu 3, stupni 2, ale za použití metasubstituovaného fenolu ze stupně 1 namísto E-2-[3-(2-(7-chlorchinolin-2-yl)ethenyl)fenylaminomethyl]fenolu, se získá sloučenina  
50 uvedená v nadpisu ve formě oleje. Této sloučeniny se použije přímo v následujícím stupni.

Stupeň 3: E-2-[3-(3-(2-(7-Chlorchinolin-2-yl)ethenyl)fenylaminomethyl)fenoxy]hexanová kyselina

Způsobem popsaným v příkladu 12, ale za použití ethylesteru ze stupně 2 namísto E-ethyl-2-[2-(3-(2-(7-chlorchinolin-2-yl)ethenyl)fenylaminomethyl)fenoxy]hexanoátu, se získá sloučenina uvedená v nadpisu o teplotě tání 183 až 185 °C.

5

## Příklad 28

E-2-[4-(3-(2-(7-Chlorchinolin-2-yl)ethenyl)fenylaminofenoxi)]hexanová kyselina

10

Stupeň 1: E-4-[3-(2-(7-chlorchinolin-2-yl)ethenyl)fenylaminomethyl]fenol

Způsobem popsaným v příkladu 2, stupních 3 a 4, ale za použití 4-hydroxybenzaldehydu namísto 2-formylfenoxyoctové kyseliny se získá požadovaná sloučenina o teplotě tání 194 až 195 °C.

15

Stupeň 2: E-Ethyl-2-[4-(3-(2-(7-chlorchinolin-2-yl)ethenyl)fenylaminomethyl)]fenoxyhexanoát

20

Způsobem popsaným v příkladu 3, stupni 2, ale za použití p-substituovaného fenolu ze stupně 1 namísto E-2-[3-(2-(7-chlorchinolin-2-yl)ethenyl)fenylaminomethyl]fenolu, se získá sloučenina uvedená v nadpisu ve formě oleje. Této sloučeniny se použije přímo v následujícím stupni.

Stupeň 3: E-(2-[4-(3-(2-(7-Chlorchinolin-2-yl)ethenyl)fenylaminomethyl)fenoxi)]hexanová kyselina

25

Způsobem popsaným v příkladu 12, ale za použití ethylesteru ze stupně 2 namísto E-ethyl-2-[2-(3-(2-(7-chlorchinolin-2-yl)ethenyl)fenylaminomethyl)fenoxi]hexanoátu, se získá sloučenina uvedená v nadpisu o teplotě tání 173 až 175 °C.

30

## Příklad 29

E-Ethyl-2-[2-(3-(2-(7-Chlorchinolin-2-yl)ethenyl)fenylaminomethyl)-6-methoxyfenoxi]-hexanoát

35

Stupeň 1: E-2-[3-(2-(7-chlorchinolin-2-yl)ethenyl)fenylaminomethyl]-6-methoxyfenol

40

Způsobem popsaným v příkladu 2, stupních 3 a 4, ale za použití 2-hydroxy-3-methoxybenzaldehydu namísto 2-formylfenoxyoctové kyseliny se získá požadovaná sloučenina o teplotě tání 139 až 140,5 °C.

Stupeň 2: E-Ethyl-2-[2-(3-(2-(7-chlorchinolin-2-yl)ethenyl)fenylaminomethyl)-6-methoxyfenoxi]hexanoát

45

Způsobem popsaným v příkladu 3, stupni 2, ale za použití fenolu ze stupně 1 namísto E-2-[3-(2-(7-chlorchinolin-2-yl)ethenyl)fenylaminomethyl]fenolu, se získá sloučenina uvedená v nadpisu o teplotě tání 101 až 102,5 °C.

## Příklad 30

E–2–[2–(3–(2–(7–Chlorchinolin–2–yl)ethenyl)fenylaminomethyl)–6–methoxyfenoxy]hexanová kyselina

5 Způsobem popsaným v příkladu 12, ale za použití ethylesteru ze stupně 2 namísto E–ethyl–2–[2–(3–(2–(7–chlorchinolin–2–yl)ethenyl)fenylamino)fenoxy]hexanoátu, se získá sloučenina uvedená v nadpisu o teplotě tání 173 až 174 °C.

10

## Příklad 31

E–2–[3–(2–(7–Chlorchinolin–2–yl)ethenyl)fenylaminomethyl]benzoová kyselina

15 Stupeň 1: E–3–[2–(7–Chlorchinolin–2–yl)ethenyl]–N–(2–karboxybenzyliden)anilin

K roztoku anilinu (2,8 g, 10 mmol) z příkladu 2, stupně 2, v methanolu (50,0 ml) se přidá 2–karboxybenzaldehyd v methanolu (15,0 ml), přičemž se ihned vytvoří sraženina. Vzniklá suspenze se míchá 2 hodiny při teplotě okolí, přefiltruje a filtrační koláč se promyje diethyletherem.

20

Získá se sloučenina uvedená v nadpisu o teplotě tání 226 až 228 °C, které se použije přímo v následujícím stupni.

25 Stupeň 2: E–2–[3–(2–(7–Chlorchinolin–2–yl)ethenyl)fenylaminomethyl]benzoová kyselina

K suspenzi Schiffovy báze (0,82 g, 2 mmol), získané podle stupně 1, v ethanolu (10,0 ml) se přidá tetrahydroboritan sodný (0,2 g).

30 Po hodinovém míchání se vysrážený produkt shromáždí filtrací a promyje diethyletherem. Vzniklý produkt se smísí s vodou (30,0 ml) a vodná směs se okyselí 3N kyselinou octovou (1,5 ml).

Vyloučená sraženina se shromáždí filtrací a promyje vodou. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu o teplotě tání 223 až 226 °C.

35

## Příklad 32

40 E–4–[3–(2–(7–Chlorchinolin–2–yl)ethenyl)fenylaminomethyl]benzoová kyselina

Stupeň 1: E–3–[2–(7–Chlorchinolin–2–yl)ethenyl]–N–(4–karboxybenzyliden)anilin

45 Způsobem popsaným v příkladu 31, stupni 1, ale za použití 4–karboxybenzaldehydu namísto 2–karboxybenzaldehydu se získá sloučenina uvedená v nadpisu o teplotě tání nad 250 °C.

Analýza pro C<sub>25</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>:

vypočteno: C 72,72, H 4,15, N 6,79, Cl 8,59 %

nalezeno: C 72,40, H 4,26, N 6,79, Cl 8,70 %

50

Stupeň 2: E–4–[3–(2–(7–Chlorchinolin–2–yl)ethenyl)fenylaminomethyl]benzoová kyselina

Způsobem popsaným v příkladu 31 stupni 2, ale za použití 3-[2-(7-chlorchinolin-2-yl)ethenyl]-N-(4-karboxybenzyliden)anilinu namísto E-3-[2-(7-chlorchinolin-2-yl)ethenyl]-N-(2-karboxybenzyliden)anilinu, se získá sloučenina uvedená v nadpisu o teplotě tání 248 až 250 °C.

5

## Příklad 33

E-Ethyl-2-[3-(2-Chinolin-2-yl)ethenyl]fenylaminomethyl]fenylacetát

10 Směs ethyl-2-brommethylfenylacetátu (6,0 g, 23 mmol), 3-[2-(chinolin-2-yl)ethenyl]anilinu (viz příklad 1 stupeň 1) (5,0 g, 20 mmol), hydrogenuhlčitanu draselného (10,0 g, 100 mmol) a dimethylsulfoxidu (100 ml) se míchá 3 hodiny při teplotě místnosti. Reakční směs se nalije do vody. Vzniklá sraženina se izoluje a přečistí chromatografií na silikagelu. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu o teplotě tání 108 až 109 °C.

15

## Příklad 34

E-2-[3-(2-(Chinolin-2-yl)ethenyl)fenylaminomethyl]fenyloctová kyselina

20 Roztok E-ethyl-2-[3-(2-(chinolin-2-yl)ethenyl)fenylaminomethyl]fenylacetátu (2,7 g, 6,3 mmol) v ethanolu (25 ml) se při teplotě místnosti pomalu přidá k 2N hydroxidu sodnému (25 ml). Reakční směs se poté míchá 5 minut při 50 °C. Získaný čirý roztok se zředí vodou (100 ml) a okyselí mírným přebytkem kyseliny octové, čímž se vyloučí sloučenina uvedená v nadpise. Po přečištění chromatografie na silikagelu se získá sloučenina uvedená v nadpise o teplotě tání 165 až 166,5 °C.

25

## Příklad 35

E-Ethyl-2-[3-(2-(7-Chlorchinolin-2-yl)ethenyl)fenylaminomethyl]fenylacetát

30

Způsobem popsaným v příkladu 33, ale za použití E-3-[2-(7-chlorchinolin-2-yl)ethenyl]anilinu (viz příklad 2, stupeň 2) namísto E-3-[2-(chinolin-2-yl)ethenyl]anilinu se získá sloučenina uvedená v nadpisu o teplotě tání 94,5 až 96 °C.

35

## Příklad 36

E-2-[3-(2-(7-Chlorchinolin-2-yl)ethenyl)fenylaminomethyl]fenyloctová kyselina

40 Způsobem popsaným v příkladu 34, ale za použití E-ethyl-2-[3-(2-(7-chlorchinolin-2-yl)ethenyl)fenylaminomethyl]fenylacetátu namísto E-ethyl-2-[3-(2-(chinolin-2-ylethenyl)fenylaminomethyl]fenylacetátu, se získá sloučenina uvedená v nadpisu o teplotě tání 174 až 176 °C.

45

## Příklad 37

E-Ethyl-3-[2-(3-(2-(7-Chlorchinolin-2-yl)ethenyl)fenylaminomethyl)fenyl]propionát

50 Způsobem popsaným v příkladu 33, ale za použití 2-brommethylfenyl-3-propionátu namísto ethyl-2-brommethylfenylacetátu, se získá sloučenina uvedená v nadpisu ve formě dihydrátu hydrochloridu o teplotě tání 173 °C (za rozkladu).

## Příklad 38

E-3-[2-(3-(2-(7-Chlorchinolin-2-yl)ethenyl)fenylaminomethylfenyl)]propionová kyselina

5 Způsobem popsaným v příkladu 34, ale za použití E-ethyl-2-[3-(2-(7-chlorchinolin-2-yl)ethenyl)fenyl]aminomethylfenylpropionátu namísto E-ethyl-2-[3-(2-(chinolin-2-ylethenyl)-fenylaminomethyl)]fenylacetátu, se získá sloučenina uvedená v nadpisu o teplotě tání 179 až 181 °C.

10

## Příklad 39

E-Natrium-2-[2-(3-(2-(7-Chlorchinolin-2-yl)ethenyl)fenylaminomethyl)fenoxy]hexanoát

15 E-2-[2-(3-(2-(7-Chlorchinolin-2-yl)ethenyl)fenylaminomethyl)fenoxy]hexanová kyselina (2,5 g, 5 mmol, vyrobená způsobem popsaným v příkladu 12) se rozpustí ve směsi 1N vodného hydroxidu sodného (5,5 ml, 10% přebytek) a vodě (50 ml). Výsledný roztok se vyčistí filtrací a nechá se vysrážet titulní sloučenina. Získaný krystalický produkt obsahující 0,75 mol vody má teplotu tání 120 °C.

20

## Příklad 40

E-2-[3-(2-(6,7-Difluorchinolin-2-yl)ethenyl)fenylaminomethyl]fenoxyoctová kyselina

25

Stupeň 1: E-3-[2-(6,7-Difluorchinolin-2-yl)ethenyl]nitrobenzen

Způsobem popsaným v příkladu 2, stupně 1, ale za použití 6,7-difluorchinaldinu namísto 7-chlorchinaldinu, se získá sloučenina uvedená v nadpisu o teplotě tání 175 až 176 °C.

30

Stupeň 2: E-3-[2-(6,7-Difluorchinolin-2-yl)ethenyl]anilin

Substituovaný nitrobenzen ze stupně 1 se nechá reagovat s chloridem cínatým způsobem popsaným v příkladu 2, stupni 2. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu o teplotě tání 169 až 171 °C.

35

Stupeň 3: E-2-[3-(2-(6,7-difluorchinolin-2-yl)ethenyl)fenylaminomethyl]fenoxyoctová kyselina

40 Způsobem popsaným v příkladu 2, stupních 3 a 4, ale za použití E-3-[2-(6,7-difluorchinolin-2-yl)ethenyl]anilinu namísto E-3-[2-(7-chlorchinolin-2-yl)ethenyl]anilinu, se získá sloučenina uvedená v nadpisu o teplotě tání 157 až 159 °C.

45

## Příklad 41

E-2-[3-(2-(7-fluorchinolin-2-yl)ethenyl)fenylaminomethyl]fenoxyoctová kyselina

50 Způsobem popsaným v příkladu 2, stupních 3 a 4, ale za použití E-3-[2-(7-fluorchinolin-2-yl)ethenyl]anilinu namísto E-3-[2-(7-(chlorchinolin-2-yl)ethenyl)]anilinu, se získá sloučenina uvedená v nadpisu o teplotě tání 199 až 201 °C.

## Příklad 42

E-Ethyl-2-[2-(3-(2-(7-fluorchinolin-2-yl)ethenyl)fenylaminomethyl)fenoxy]hexanoát

5 Stupeň 1: E-2-[3-(2-(7-fluorchinolin-2-yl)ethenyl)fenylaminomethyl]fenol

Způsobem popsaným v příkladu 3, stupni 1, ale za použití E-2-[3-(2-(7-fluorchinolin-2-yl)ethenyl)anilinu namísto E-2-[3-(2-(7-fluorchinolin-2-yl)ethenyl)anilinu, se získá sloučenina uvedená v nadpisu o teplotě tání 174,5 až 175,0 °C.

10

Stupeň 2: E-Ethyl-2-[2-(3-(2-(7-fluorchinolin-2-yl)ethenyl)fenylaminomethyl)fenoxy]hexanoát

15 Směs ethyl-2-bromhexanoátu (0,63 ml, 3,5 mmol), fenolu ze stupně 1 (0,93 g, 2,5 mmol), hydrogenuhlíčitanu draselného (0,75 g) a N,N-dimethylformamidu (25 ml) se míchá 3 hodiny při teplotě okolí. Reakční směs se nalije do vody (25 ml) a 4N kyseliny chlorovodíkové. Vyloučená sraženina se odfiltruje a promyje vodou a etherem.

20

Získá se sloučenina uvedená v nadpisu ve formě hydrochloridu o teplotě tání 174,5 až 175 °C.

## Příklad 43

E-2-[2-(3-2-(2-(7-Fluorchinolin-2-yl)ethenyl)fenylaminomethyl)fenoxy]hexanová kyselina

25

Způsobem popsaným v příkladu 12, ale za použití esteru z příkladu 42 namísto esteru z příkladu 3 stupně 2, se získá sloučenina uvedená v nadpisu o teplotě tání 181 až 183 °C.

30

## Příklad 44

Sodná sůl E-2-[2-(3-(2-(6,7-difluorchinolin-2-yl)ethenyl)fenylaminomethyl)fenoxy]hexanové kyseliny

35

Stupeň 1: E-2-[3-(2-(6,7-difluorchinolin-2-yl)ethenyl)fenylaminomethyl]fenol

Způsobem popsaným v příkladu 3, stupni 1, ale za použití E-2-[3-(2-(6,7-difluorchinolin-2-yl)ethenyl)anilinu namísto E-2-[3-(2-(7-chlorchinolin-2-yl)ethenyl)anilinu, se získá sloučenina uvedená v nadpisu o teplotě tání 158 až 160 °C.

40

Stupeň 2: E-Ethyl-2-[2-(3-(2-(6,7-difluorchinolin-2-yl)ethenyl)fenylaminomethyl)fenoxy]-hexanoát

45

Způsobem popsaným v příkladu 42, stupni 2, ale za použití fenolu ze stupně 1 namísto fenolu z příkladu 42, stupně 1, se získá sloučenina uvedená v nadpisu ve formě hydrochloridu o teplotě tání 182 až 184 °C.

50

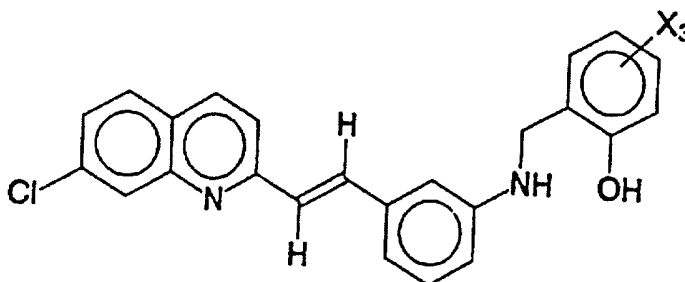
Stupeň 3: Sodná sůl E-2-[2-(3-(2-(6,7-difluorchinolin-2-yl)ethenyl)fenylaminomethyl)-fenoxy]hexanové kyseliny

Ester ze stupně 2 (0,85 g, 1,5 mmol) v roztoku ethanolu (20 ml) a 2N vodného hydroxidu sodného (2 ml) se 3,5 hodiny zahřívá ke zpětnému toku. Z reakční směsi se za sníženého tlaku

odpaří ethanol, sraženina se odfiltruje a promyje vodou a diethyletherem. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu o teplotě tání 238 až 240 °C.

5 Příklady 45 až 49

Způsobem popsaným v příkladu 3, stupni 1, ale za použití vhodného aldehydu namísto salicylaldehydu, se získají sloučeniny uvedené v tabulce V



10

Tabulka V

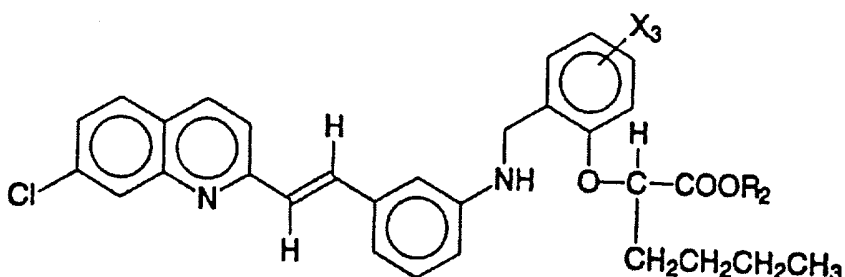
Př. č.	X <sub>3</sub>	Teplota tání (°C)	Pozn.
45	6-F	183 až 185	
46	4-Br	202 až 204	
47	4-COOH	138 - rozkl.	
48	4-NO <sub>2</sub>	193 až 195	
49	4-CH <sub>3</sub>	176 až 177	

15

Příklady 50 až 58

Způsobem popsaným v příkladu 3, stupni 2, ale za použití vhodných fenolů z tabulky V, nebo způsobem popsaným v příkladu 12, ale za použití vhodného esteru, se získají sloučeniny uvedené v tabulce VI.

20



Tabulka VI

Př. č	X <sub>3</sub>	R <sub>2</sub>	Teplota tání (°C)	Pozn.
50	6-F	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	203 až 205	Hydrochlorid
51	4-Br	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	98 až 100.5	
52	4-NO <sub>2</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	olej	
53	6-F	H	183 až 185	
54	4-Br	H	197 až 198	
55	4-NO <sub>2</sub>	H	221 až 223	
56	4-CH <sub>3</sub>	H	168 až 170	
57	4-COOH	H	173 až 175 (rozkl.)	
58	4-NH <sub>2</sub>	H	162 až 164 (rozkl.)	

## 5 Příklad 59

E-2-[3-(2-(7-fluorchinolin-2-yl)ethenyl)fenylaminomethyl]fenoxyoctová kyselina

Stupeň 1: E-3-[2-(7-Fluorchinolin-2-yl)ethenyl]-N-(2-karboxymethoxybenzyliden)anilin

10

Způsobem popsaným v příkladu 2, stupni 3, ale za použití E-3-[2-(7-fluorchinolin-2-yl)ethenyl]anilinu namísto E-3-[2-(7-chlorchinolin-2-yl)ethenyl]anilinu, se získá sloučenina uvedená v nadpisu o teplotě tání 208 až 210 °C.

## 15 Stupeň 2: E-2-[3-(2-(7-fluorchinolin-2-yl)ethenyl)fenylaminomethyl]fenoxyoctová kyselina

Způsobem popsaným v příkladu 2, stupni 4, ale za použití Schiffovy báze vyrobené podle stupně 1 namísto Schiffovy báze z příkladu 2, stupně 3 a po překrystalování z n-propanolu se získá sloučenina uvedená v nadpisu o teplotě tání 199 až 201 °C.

20

## Příklad 60

Hydrochlorid pivaloyloxymethylesteru E-2-[3-(2-(7-chlorchinolin-2-yl)ethenyl)fenylaminomethyl]fenoxy]hexanové kyseliny

25

Směs E-2-[2-(3-(2-(7-chlorchinolin-2-yl)ethenyl)fenylaminomethyl)fenylamino]hexanové kyseliny (0,5 g, 1 mmol), uhličitanu draselného (0,3 g, 2,2 mmol) a chlormethylpivalátu (0,18 ml, 1,2 mmol) v dimethylformamidu (10,0 ml) se míchá 3 hodiny při teplotě místnosti.

30

Reakční směs se přefiltruje a vzniklý roztok se odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se trituruje s 4N kyselinou chlorovodíkovou (5,0 ml).

Vyloučená sraženina se oddělí filtrací a promyje vodou. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu o teplotě tání 153 až 155 °C.

35

## Příklad 61

Hydrochlorid [(N,N-dimethylamino)karbonyl]methylesteru E-2-[3-(2-(7-chlorchinolin-2-yl)ethenyl)fenylaminomethyl]fenoxy]hexanové kyseliny

40

Ke směsi kyseliny získané podle příkladu 11 (0,5 ml, 1 mmol), triethylaminu (0,20 ml, 1,5 mmol) a jodidu sodného (0,015 g, 0,1 mmol) v N,N-dimethylformamidu (10 ml) se přidá 2-chlor-N,N-dimethylacetamid (0,15 ml, 1,5 mmol). Reakční směs se míchá 24 hodin při teplotě místnosti a poté přefiltruje. Získaný roztok se odpaří za sníženého tlaku a zbytek se trituruje s vodou. Vzniklá sraženina se oddělí filtrací a promyje vodou.

Výsledná pevná látka se rozpustí v ethylacetátu a ethylacetátový roztok se přefiltruje. Filtrát se zkoncentruje sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi ethylacetátu a hexanu v poměru 7:3, jako elučního činidla. Získá se hnědý olej.

Olej se trituruje s roztokem chlorovodíku v diethyletheru. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu ve formě hydrochloridu o teplotě tání 99 °C (za rozkladu).

#### 15 Příklad 62

Hydrochlorid [(N,N-diethylamino)karbonyl]methylesteru E-2-[3-(2-(7-chlorchinolin-2-yl)ethenyl)fenylaminomethyl]fenoxy]hexanové kyseliny

20 Způsobem popsaným v příkladu 61, ale za použití 2-chlor-N,N-diethylacetamidu namísto 2-chlor-N,N-dimethylacetamidu, se získá sloučenina uvedená v nadpisu o teplotě tání 120 až 122 °C.

#### 25 Příklad 63

[(N,N-diallylamino)karbonyl]methylester E-2-[3-(2-(7-chlorchinolin-2-yl)ethenyl)fenylaminomethyl]fenoxy]hexanové kyseliny

30 Způsobem popsaným v příkladu 61, ale za použití 2-chlor-N,N-diallylacetamidu namísto 2-chlor-N,N-dimethylacetamidu, se získá sloučenina uvedená v nadpisu o teplotě tání 103 až 105 °C.

#### 35 Příklad 64

(S)-(+)-E-Ethyl-2-[2-(3-(2-(7-Chlorchinolin-2-yl)ethenyl)fenylaminomethyl)fenoxy]hexanová kyselina

40 Stupeň 1: (+)-E-Ethyl-2-[2-(3-(2-(7-Chlorchinolin-2-yl)ethenyl)fenylaminomethyl)fenoxy]-hexanoát

Směs E-2-[2-(3-(2-(7-chlorchinolin-2-yl)ethenyl)fenylaminomethyl)fenoxy]hexanoátu (5,3 g, 10,0 mmol) a Lipozyme® (imobilizovaná lipasa Mucor miehei (530 mg, 6,1 Baun/g) v terc. butyletheru (100 ml) a fosfátovém pufru (100 ml, pH 8) se 120 hodin míchá při teplotě místnosti). Filtrací před dekalit a následným promytím ethylacetátem se získají dvě fáze, které se oddělí. Organická fáze se vysuší síranem hořečnatým a odpaří. Produkt se poté přečistí chromatografií na silikagelu za použití směsi ethylacetátu a diethyletheru, jako elučního činidla a překrystaluje z ethanolu (96%). Získá se 2,5 g sloučeniny uvedené v nadpisu, které se použije přímo v následujícím stupni.

50 Teplota tání: 99 až 100 °C  
 $[\alpha]_D^{20} = 30,3^\circ$  (c = 1,04, aceton)

Směs 2: (S)-(+)–E–Ethyl–2–[2–(3–(2–(7–Chlorchinolin–2–yl)ethenyl)fenylaminomethyl)fenoxy]hexanová kyselina

5 K (+)–E–ethyl–2–[2–(3–(2–(7–Chlorchinolin–2–yl)ethenyl)fenylaminomethyl)fenoxy]hexanoátu (10,6 g, 20 mmol) (ze stupně 1) rozpuštěnému v methanolu (300 ml) a tetrahydrofuranu (150 ml) se přidá monohydrát hydroxidu lithného (4,3 g, 102,5 mmol) ve vodě (45 ml). Reakční směs se míchá 4 hodiny a odpaří. Zbytek se znovu rozpustí ve směsi vody a methanolu v poměru 3:1. Výsledný roztok se 50% vodnou kyselinou octovou okyselí na pH 3 až 4. Vyloučená sraženina se odfiltruje, vysuší a překrystaluje z absolutního ethanolu. Získá se 10,3 g surového produktu, který obsahuje 0,9 ekvivalentu ethanolu, o teplotě tání 142 až 150 °C (za rozkladu),  $[\alpha]_D^{20} = 23,4^\circ$  (c = 0,99 DMSO).

Následným opatrným překrystalováním z acetonitrilu se získá čistý produkt o teplotě tání 187 až 188 °C,  $[\alpha]_D^{20} = 24,5^\circ$  (c = 1,12 DMSO).

15

#### Příklad 65

20 E–5–2–[2–(3–(2–(7–Chlorchinolin–2–yl)ethenyl)fenylaminomethyl)fenoxy]pentyl–1H–tetrazol

Stupeň 1: E–2–[2–(3–(2–(7–Chlorchinolin–2–yl)ethenyl)fenylaminomethyl)fenoxy]hydroxamová kyselina

25 K E–2–[2–(3–(2–(7–chlorchinolin–2–yl)ethenyl)fenylaminomethyl)fenoxy]hexanoátu (2,6 g, 5,3 mmol) (z příkladu 3, stupně 2) v methanolu (50 ml) se pomalu přidá hydrochlorid hydroxylaminu (1,4 g, 20,15 mmol) a hydroxid draselný (5 ml, 5M v methanolu). Po 72 hodinách při teplotě místnosti se ke vzniklé směsi přidává 50% vodná kyselina octová až do dosažení pH 3 až 4. Vyloučená sraženina se odfiltruje a vysuší na vzduchu. Získá se 2,1 g sloučeniny uvedené v nadpisu, které se použije v následujícím stupni.

30

Stupeň 2: E–2–[2–(3–(2–(7–Chlorchinolin–2–yl)ethanol)fenylaminomethyl)fenoxy]pentylnitřil

35 K produktu ze stupně 1 (2,1 g, 4,1 mmol) v benzenu (50 ml) se přidá bromid fosforitý (0,8 ml, 8,5 mmol). Vzniklá směs se 5 hodin zahřívá ke zpětnému toku, ochladí a nalije do ledové vody. Vodná směs se zalkalizuje hydrogenuhličitanem sodným a extrahuje ethylacetátem. Organický extrakt se vysuší a odpaří. Zbytek se chromatografuje na silikagelu. Získá se 1,6 g sloučeniny uvedené v nadpisu, které se použije v následujícím stupni.

40 Stupeň 3: E–5–2–[2–(3–(2–(7–Chlorchinolin–2–yl)ethenyl)fenylaminomethyl)fenoxy]pentyl–1H–tetrazol

45 K E–2–[2–(3–(2–(7–Chlorchinolin–2–yl)ethenyl)fenylaminomethyl)fenoxy]pentylnitřilu (1,6 g, 3,3 mmol) (ze stupně 2) v dimethylformamidu (40 ml) se přidá azid sodný (1,65 g, 25,4 mmol) a chlorid amonný (1,4 g, 26,4 mmol). Reakční směs se 5 hodin zahřívá na 115 až 120 °C, poté ochladí a nalije do ledové vody. Surový produkt se oddělí filtrací a nechá vykřystalovat z absolutního ethanolu. Získá se 600 mg sloučeniny uvedené v nadpisu o teplotě tání 210 až 212 °C (za rozkladu).

## Příklad 66

## Aerosol

5

(S)-(+)–E–2–[2–(3–(2–(7–Chlorchinolin–  
2–yl)ethenyl)fenylaminomethyl)fenoxy]

hexanová kyselina účinná složka) 1000 mg

Sorbitantrioleát 700 mg

10 Monofluortrichlormethan 595 g

Difluordichlormethan 798 g.

Účinná složka se mikronizuje v tryskovém mlýnu. Většina částic má mít průměr menší než 5 µm.

15 Léčivový koncentrát se připraví tak, že se sorbitantrioleát rozpustí v malém množství monofluortrichlormethanu a k výslednému roztoku se přidá účinná složka. Koncentrát se pečlivě homogenizuje a převede do uzavřené nádře vybavené chladicím systémem. Zbývající propelenty se přidají za míchání a chlazení na -50 °C.

20 Vhodná aerosolová nádoba se naplní vypočteným množstvím přípravku a ihned uzavře dávkovacím ventilem s vhodným akčním členem. Při každém spuštění ventilu se uvolní 50 µg aktivní složky.

## 25 Příklad 67

## Tablety

30 (S)-(+)–E–2–[2–(3–(2–(7–Chlorchinolin–  
2–yl)ethenyl)fenylaminomethyl)fenoxy]

hexanová kyselina účinná složka) 100 mg

Laktosa 75 mg

Škrob 12 mg

Methylcelulosa 2 mg

35 Sodná sůl karboxymethylcelulosity (CMC–Na) 10 mg

Stearan hořečnatý 1 mg.

40 Účinná složka, laktosa a škrob se ve vhodném mísiči mísí až do dosažení homogenity a směs se zvlhčí 5% vodným roztokem methylcelulosity o viskozitě 15 mPa.s. V mísení se pokračuje tak dlouho, dokud nevzniknou granule. Pokud je to zapotřebí protlačí se vlhký granulát vhodným sítem a získaný materiál se ve vhodné sušárně, například v sušárně s fluidním ložem nebo jiné běžné sušárně, vysuší na obsah vody nižší než 1%. Vysušený granulát se prosije sítem o průměru otvorů 1 mm a prosetý materiál se homogenně promísí se sodnou solí karboxymethylcelulosity. Ke vzniklé směsi se přidá stearan hořečnatý a v mísení se krátkou dobu  
45 pokračuje.

Ze vzniklého granulátu se ve vhodném tabletovacím stroji vyrobí tablety o hmotnosti 200 mg.

## Příklad 68

Prostředek pro injekce

5	(S)-(+)-E-2-[2-(3-(2-(7-Chlorchinolin-2-yl)ethenyl)fenylaminomethyl)fenoxy]	
	hexanová kyselina účinná složka)	1 %
	Chlorid sodný	q.s.
	Voda pro injekce	do 100 %.

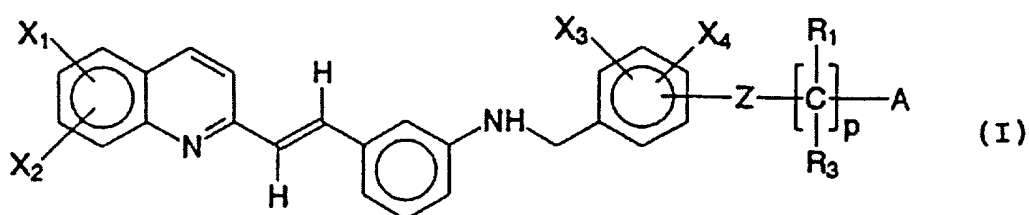
10

Účinná složka se rozpustí ve vodě pro injekce. Vodný roztok se isotonizuje chloridem sodným, naplní do ampulí a sterilizuje.

15

## PATENTOVÉ NÁROKY

20 1. Deriváty chinolinu obecného vzorce I



kde

25

X<sub>1</sub> a X<sub>2</sub> představuje každý nezávisle atom vodíku nebo halogenu;

30

X<sub>3</sub> a X<sub>4</sub> představuje každý nezávisle atom vodíku, atom halogenu, nitroskupinu, kyanoskupinu, trifluormethylskupinu, alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, karboxyskupinu nebo alkoxykarbonylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části;

Z představuje vazbu, atom kyslíku, atom síry, skupinu S(O), S(O)<sub>2</sub>, NH nebo CH<sub>2</sub>;

35

R<sub>1</sub> představuje atom vodíku nebo nasycený nebo nenasycený uhlovodíkový zbytek s řetězcem přímým nebo rozvětveným, který obsahuje 1 až 6 atomů uhlíku;

40

R<sub>3</sub> představuje atom vodíku nebo nasycený nebo nenasycený uhlovodíkový zbytek s řetězcem přímým nebo rozvětveným, který obsahuje 1 až 12 atomů uhlíku, popřípadě substituovanou fenylskupinu nebo popřípadě substituovanou benzylskupinu, které jako substituenty obsahují jeden nebo více substituentů zvolených ze souboru uvedeného výše ve významu X<sub>3</sub> a X<sub>4</sub>; nebo

seskupení R<sub>1</sub>[C]<sub>p</sub>-R<sub>3</sub> představuje cyklopropylskupinu;

45

- p představuje číslo 0, pokud Z představuje vazbu nebo celé číslo 1 až 6, pokud R<sub>1</sub> a R<sub>3</sub> představují oba atomy vodíku;
- A představuje skupinu obecného vzorce COOR<sub>2</sub> nebo 1H-tetrazol, kde R<sub>2</sub> má význam uvedený výše pro R<sub>1</sub>, nebo R<sub>2</sub> představuje farmaceuticky vhodný kation;

a jejich farmaceuticky vhodné netoxické soli a in vivo hydrolyzovatelné estery.

2. Deriváty chinolinu podle nároku 1 obecného vzorce I, ke X<sub>1</sub> a X<sub>2</sub> představuje každý nezávisle atom vodíku, fluoru nebo chloru; X<sub>3</sub> představuje atom vodíku; X<sub>4</sub> představuje atom vodíku, fluoru, chloru nebo bromu; Z představuje atom kyslíku nebo síry v poloze ortho; p představuje číslo 1; R<sub>1</sub> představuje atom vodíku; R<sub>3</sub> představuje atom vodíku nebo nasycený nebo nenasycený uhlovodíkový zbytek s řetězcem přímým nebo rozvětveným a 1 až 6 atomy uhlíku nebo fenylskupinu; a A představuje skupinu obecného vzorce COOR<sub>2</sub>, kde R<sub>2</sub> představuje atom vodíku, alkylskupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, kation alkalického kovu nebo tetrazol-5-ylskupinu; a jejich farmaceuticky vhodné netoxické soli a in vivo hydrolyzovatelné estery.

3. Deriváty chinolinu podle nároku 1 v podobě solí zvolených ze souboru zahrnujícího soli s kyselinou chlorovodíkovou, kyselinou bromovodíkovou, kyselinou jodovodíkovou, kyselinou fosforečnou, kyselinou sírovou, kyselinou dusičnou, kyselinou p-toluensulfonovou, kyselinou methansulfonovou, kyselinou mravenčí, kyselinou octovou, kyselinou propionovou, kyselinou citronovou, kyselinou vinnou a kyselinou maleinovou, lithiem, sodíkem, draslíkem, hořčíkem a vápníkem, jakož i soli s amoniakem, alkylaminy s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, alkanolaminy s 1 až 6 atomy uhlíku v alkanolové části, prokainem, cykloalkylaminy, benzylaminy a heterocyklickými aminy.

4. Deriváty chinolinu podle nároku 1 zvolené ze souboru zahrnujícího

E-2-[2-(3-(2-(7-chlorchinolin-2-yl)ethenyl)fenylaminomethyl)fenoxy]-2-methylpropanovou kyselinu,

E-2-[2-(3-(2-(7-chlorchinolin-2-yl)ethenyl)fenylaminomethyl)fenoxy]-2-methylpentanovou kyselinu,

E-2-[2-(3-(2-(7-chlorchinolin-2-yl)ethenyl)fenylaminomethyl)fenoxy]hexanovou kyselinu,

E-2-[2-(3-(2-(7-chlorchinolin-2-yl)ethenyl)fenylaminomethyl)-4-bromfenoxy]hexanovou kyselinu,

E-2-[2-(3-(2-(7-fluorchinolin-2-yl)ethenyl)fenylaminomethyl)fenoxy]hexanovou kyselinu a

E-2-[2-(3-(2-(6,7-difluorchinolin-2-yl)ethenyl)fenylaminomethyl)fenoxy]hexanovou kyselinu ve formě sodné soli;

a jejich soli a čisté enantiomerní formy.

5. Derivát chinolinu podle nároku 1, kterým je (S)-(+)-E-2-[2-(3-(2-(7-chlorchinolin-2-yl)ethenyl)fenylaminomethyl)fenoxy]hexanová kyselina.

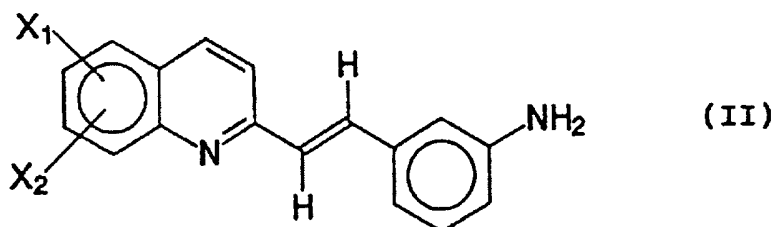
6. Farmaceutický prostředek, vyznačující se tím, že obsahuje derivát chinolinu podle některého z nároku 1 až 5 samotný nebo ve směsi s potřebnými pomocnými činidly.

5 7. Deriváty chinolinu podle některého z nároků 1 až 5 pro použití jako léčiva.

8. Deriváty chinolinu podle některého z nároků 1 až 5 pro použití jako léčiva pro léčení nebo profylaxi řady chorobných stavů, jako astmatu, alergie, reumatoidní arthritidy, spodyloarthritis, dny, aterosklerosy, proliferativních a zánětlivých chorob kůže, chronické zánětlivé choroby střev a jiných zánětlivých stavů, vasospasmu asociovaného s anginou pectoris, pulmonární hypertenze, cystické fibrosy, syndromy respiračního distresu dospělých, ischemického a reperfusního poškození a migrénových bolestí hlavy.

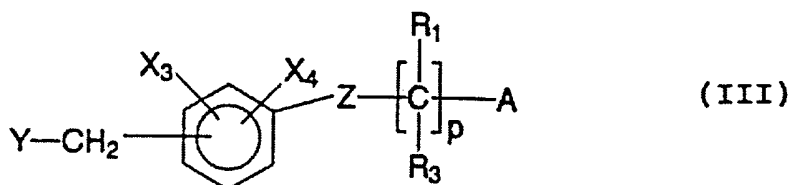
9. Způsob výroby derivátů chinolinu obecného vzorce I podle nároku 1, vyznačující se tím, že se

a) amin obecného vzorce II



20

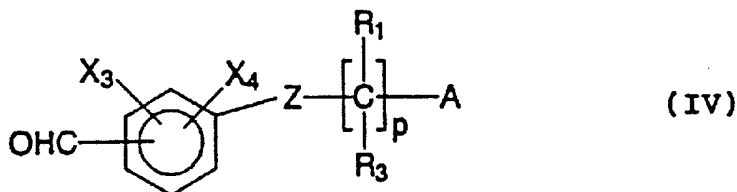
kde  $X_1$  a  $X_2$  mají výše uvedený význam, nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce III



25

kde  $R_1$ ,  $R_3$ ,  $X_3$ ,  $X_4$ ,  $A$ ,  $Z$  a  $p$  mají výše uvedený význam a  $Y$  představuje vhodnou odstupující skupinu nebo

30 b) amin obecného vzorce II převede na sloučeninu obecného vzorce I reakcí s karbonylovou sloučeninou obecného vzorce IV



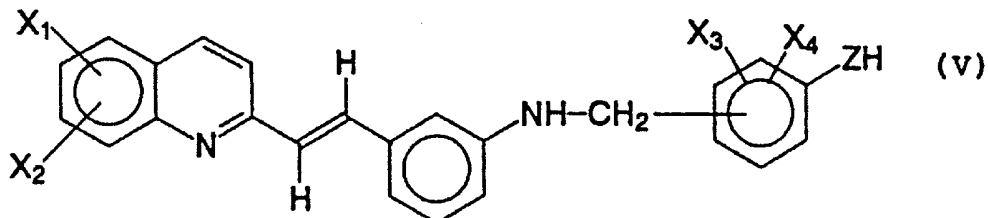
35

kde  $R_1$ ,  $R_3$ ,  $X_3$ ,  $X_4$ ,  $A$ ,  $Z$  a  $p$  mají výše uvedený význam a následnou hydrogenací za přítomnosti vhodného katalyzátoru, nebo redukcí borhydridem alkalického kovu, přičemž hydrogenace nebo

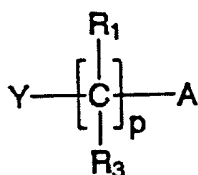
redukce se, pokud je to vhodné, provádí současně s reakcí karbonylové sloučeniny, tedy bez izolace intermediární, tzv. Schiffovy báze nebo

c) sloučenina obecného vzorce V

5



10 kde  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_3$  a  $X_4$  mají výše uvedený význam a Z představuje atom kyslíku, síry nebo iminoskupinu, nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce VI



(VI)

15 kde  $R_1$ ,  $R_3$ , A, p a Y mají výše uvedený význam,

za vzniku požadované sloučeniny obecného vzorce I.

20 **10.** Použití derivátů chinolinu podle nároku 1 pro výrobu léčiva pro léčení a profylaxi řady chorobných stavů, jako astmatu, alergie, reumatoidní arthriti, spodyloarthriti, dny, atherosklerosy, proliferativních a zánětlivých chorob kůže, chronické zánětlivé choroby střev a jiných zánětlivých stavů, vasospasmu asociovaného s anginou pectoris, pulmonární hypertense, cystické fibrosy, syndromu respiračního distresu dospělých, ischemického a reperfusního poškození a  
25 migrénových bolestí hlavy.

30

---

Konec dokumentu

---