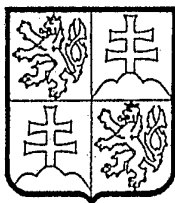


ČESKÁ A SLOVENSKÁ
FEDERATIVNÍ
REPUBLIKA
(19)



FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

PATENTOVÝ SPIS 276 440

(21) Číslo přihlášky : 2831-90.v

(22) Přihlášeno : 07 06 90

(30) Prioritní data :

08 06 89 - CH - 89/2159

19 03 90 - CH - 90/890

(40) Zveřejněno : 15 01 92

(47) Uděleno : 20 03 92

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku : 13 05 92

(13) Druh dokumentu : B 6

(51) Int. Cl.⁵ :

C 07 C 211/26

A 61 K 31/135

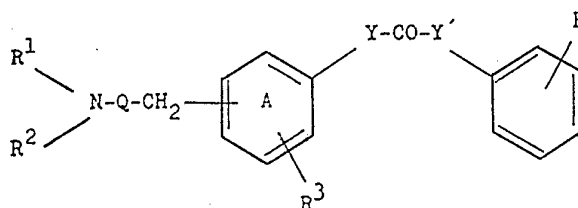
(73) Majitel patentu : F. HOFFMANN-LA ROCHE AND CO. AG., BASILEJ (CH)

(72) Původce vynálezu : GUERRY PHILIPPE dr., BASILEJ,
JOLIDON SYNESE dr., THERWIL,
ZURFLÜH RENÉ dr., BÜLACH (CH)

(54) Název vynálezu : Substituované deriváty aminoalkylbenzenu;
způsob jejich výroby a jejich použití

(57) Anotace :

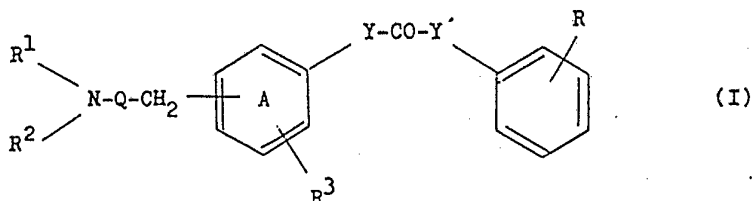
Popisují se sloučeniny vzorce I, ve kterém R^1 a R^2 znamenají vodík, C_{1-7} -alkyl nebo C_{2-7} -alkenyl nebo společně přímý alkylen se 2 až 4 atomy uhlíku, R^3 znamená vodík, halogen nebo C_{1-7} -alkyl, Q znamená C_{2-11} -alkylen s alespoň dvěma atomy uhlíku mezi dvěma volnými valencemi nebo C_{4-11} -alkylen s alespoň 4 atomy uhlíku mezi dvěma volnými valencemi a Y a Y' znamenají přímou vazbu nebo skupinu $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $CH=CH-$ nebo $-CH=CH-$, skupina $R^1R^2N-Q-CH_2$ je vázána v poloze 3 nebo 4 kruhu označeného písmenem A, a symbol R znamená, že kruh není substituován nebo je substituován halogenem, trifluormethylem, kyanoskupinou, nitroskupinou, C_{1-7} -alkylem nebo C_{1-7} -alkoxyskupinou, a jejich farmaceuticky použitelné adiční soli s kyselinami. Tyto sloučeniny mají zejména výrazný antifungální účinek a vykazují synergické efekty v kombinaci se známými antifungálně účinnými látkami, které inhibují biosyntézu sterolu, jako je Ketoconazol a Terbinafin. Sloučeniny vzorce I se mohou používat jako léčiva, zejména k léčení a k prevenci topických nebo systemických infekcí, které jsou způsobovány patogenními houbami. Popisují se rovněž různé způsoby výroby sloučenin vzorce I.



(I)

Vynález se týká nových substituovaných derivátů aminoalkylbenzenu, které mají cenné farmakologické vlastnosti. Dále se vynález týká způsobu jejich výroby a jejich použití k výrobě léčiv.

Předmětem vynálezu jsou nové sloučeniny obecného vzorce I



ve kterém

- R^1 a R^2 znamenají jednotlivě atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku nebo alkenylovou skupinu se 2 až 7 atomy uhlíku nebo znamenají společně alkylenovou skupinu s přímým řetězcem obsahujícím 2 až 4 atomy uhlíku,
- R^3 znamená atom vodíku, atom halogenu nebo alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku,
- Q znamená alkylenovou skupinu se 2 až 11 atomy uhlíku a alespoň 2 atomy uhlíku mezi dvěma volnými valencemi nebo znamená alkenylenovou skupinu se 4 až 11 atomy uhlíku a s alespoň 4 atomy uhlíku mezi dvěma volnými valencemi a
- Y a Y' znamenají přímou vazbu nebo skupinu $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH=CH-$ nebo $-C\equiv C-$, přičemž skupina $R^1R^2N-Q-CH_2-$ je vázána v poloze 3 nebo 4 kruhu označeného písmenem A a symbol R znamená, že kruh ne substituován nebo je substituován atomem halogenu, trifluormethylovou skupinou, kyanoskupinou, nitroskupinou, alkylovou skupinou s 1 až 7 atomy uhlíku nebo alkoxykupinou s 1 až 7 atomy uhlíku,

jakož i jejich farmaceuticky použitelné adiční soli s kyselinami.

Uvedené sloučeniny mají cenné farmakologické vlastnosti. Tyto sloučeniny mají zejména výrazný účinek proti houbám a v kombinaci se známými látkami, které jsou účinné proti houbám a které inhibují biosyntézu sterolu, jako je Ketoconazol a Terbinafin, vykazují synergické účinky. Sloučeniny vzorce I se mohou tudíž používat jako léčiva zejména k léčení nebo k prevenci topických nebo systemických infekcí, které jsou způsobovány pathogenními houbami.

Sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R^1 a R^2 znamenají jednotlivě atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku nebo společně znamenají přímou alkylenovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku, R^3 znamená atom vodíku, Q znamená nerozvětvenou alkylenovou skupinu se 2 až 3 atomy uhlíku a Y a Y' znamenají přímou vazbu, jsou známé z amerického patentového spisu č. 3 123 643. Uvedené sloučeniny se v citované publikaci popisují jako meziprodukty pro výrobu určitých inhibitorů syntézy cholesterolu. Pro samotné meziprodukty se nepopisuje žádný účel terapeutického použití. Překvapivě se ukázalo, že také tyto známé sloučeniny vzorce I mají shora zmíněné terapeutické účinky.

Předmětem vynálezu jsou tudíž: shora uvedené sloučeniny obecného vzorce I a jejich farmaceuticky použitelné adiční soli s kyselinami k použití jako terapeuticky účinné lát-

ky, léčiva na bázi těchto látek a jejich výroba, použití těchto látek jako léčiv a k výrobě léčiv účinných proti houbám, jakož i nové sloučeniny vzorce I a jejich farmaceuticky použitelné adiční soli s kyselinami jako takové, tj. ty sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém Y a Y' neznamenají současně přímou vazbu, jestliže R^1 a R^2 znamenají vodík nebo alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku nebo společně přímou alkylenovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku, R^3 znamená atom vodíku a Q znamená přímou alkylenovou skupinu s méně než 4 atomy uhlíku, výroba těchto nových sloučenin a určité meziprodukty k jejich výrobě jako takové.

Výraz "alkyl" označuje přímé nebo rozvětvené, nasycené uhlovodíkové skupiny s 1 až 7 atomy uhlíku, výhodně s 1 až 4 atomy uhlíku, jako methylovou skupinu, ethylovou skupinu, propylovou skupinu, isopropylovou skupinu a terc.butylovou skupinu. Výraz "alkenyl" označuje přímé nebo rozvětvené uhlovodíkové skupiny s olefinickou dvojnou vazbou se 2 až 7 atomy uhlíku jako je alkylová skupina a 2-butenylová skupina. Výraz "alkoxy skupina" označuje alkylové skupiny s 1 až 7 atomy uhlíku vázané přes atom kyslíku jako je methoxy skupina a ethoxy skupina. Výraz "alkylen" označuje přímé nebo rozvětvené, nasycené uhlovodíkové skupiny se 2 volnými valencemi se 2 až 7 atomy uhlíku, jako je dimethylenová skupina, trimethylenová skupina, tetramethylenová skupina, pentamethylenová skupina nebo hexamethylenová skupina. Výraz "alkenylen" označuje přímé nebo rozvětvené uhlovodíkové skupiny se 2 volnými valencemi a s 1 olefinickou dvojnou vazbou, jako je 2-buten-1,4-diolová skupina. Výraz "halogen" označuje všechny 4 formy, tj. atom fluoru, atom chloru, atom bromu, atom jodu.

Výraz "odštěpitelná skupina", používaný v další části, označuje výhodně atomy halogenu, zejména chloru, bromu a jodu, a nižší alkyl- a arylsulfonyloxyskupiny jako je methylsulfonyloxyskupina, benzensulfonyloxyskupina, p-toluensulfonyloxyskupina a p-chlorsulfonyloxyskupina.

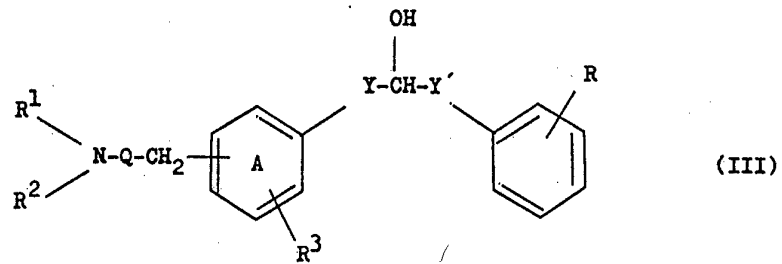
Při zvláštní formě provedení se vynález týká sloučenin obecného vzorce I, ve kterém Q znamená alkylenovou skupinu se 4 až 11 atomy uhlíku a s alespoň 2 atomy uhlíku mezi 2 volnými valencemi, a R^1 , R^2 a R^3 , R, Y a Y' mají shora uvedený význam.

Q přitom obsahuje výhodně 4 až 7 atomů uhlíku a má výhodně nerozvětvený řetězec. R^1 a R^2 znamenají výhodně jednotlivě alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkenylovou skupinu se 3 až 4 atomy uhlíku nebo společně alkylenovou skupinu se 3 až 4 atomy uhlíku. R^3 znamená výhodně atom vodíku. Skupina $R^1R^2N-Q-CH_2-$ je výhodně vázána v poloze 4 kruhu označeného písmenem A. Symbol Y znamená výhodně přímou vazbu nebo skupinu $-CH_2-$, zejména přímou vazbu. Symbol Y' znamená výhodně přímou vazbu nebo skupinu $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$ nebo $-CH=CH-$, zejména přímou vazbu nebo skupinu $-CH_2-$. Symbol R znamená výhodně, že kruh je nesubstituován nebo je substituován, výhodně monosubstituován nebo disubstituován atomem halogenu, zejména chloru, bromu, nebo fluoru, trifluormethylovou skupinou, nitroskupinou nebo alkylovou skupinou s 1 až 7 atomy uhlíku.

V rámci tohoto aspektu jsou zvláště výhodnými sloučeninami vzorce I následující sloučeniny:

- 4-/7-(dimethylamino)heptyl/benzofenon,
- 4'-/7-(dimethylamino)heptyl/-3-fenylacetofenon,
- 4'-fluor-4-/7-(dimethylamino)heptyl/benzofenon,
- 4-/7-(dimethylamino)heptyl/-4'-(trifluormethyl)benzofenon,
- 2,4-difluor-4'-/7-(dimethylamino)heptyl/benzofenon,
- 4-/7-(allylmethylamino)heptyl/-4'-brombenzofenon,
- 4-/6-(allylmethylamino)hexyl/-4'-brombenzofenon a
- 4-/7-(allylmethylamino)heptyl/benzofenon.

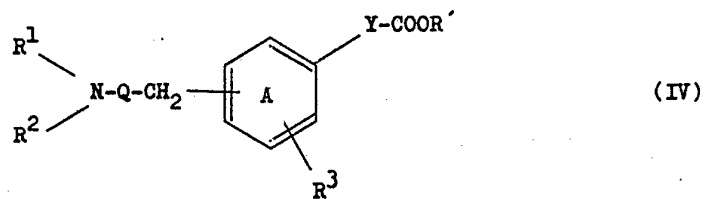
Při dalším zvláštním způsobu provedení vynálezu se vynález týká sloučenin obecného vzorce I, ve kterém Q znamená alkylenovou skupinu se 2 nebo 3 atomy uhlíku a alespoň dvěma



ve kterém

A, R¹, R², R³, Q, Y, Y' a R mají shora uvedené významy,
nebo se

c) nechá reagovat sloučenina obecného vzorce IV



ve kterém

R' znamená nižší alkylovou skupinu a
A, R¹, R², R³, Q a Y mají shora uvedené významy,

se sloučeninou obecného vzorce V

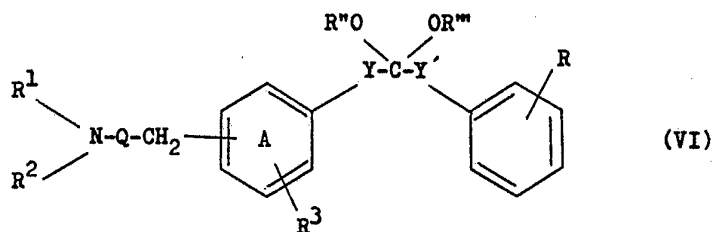


ve kterém

M znamená skupinu -MgCl, -MgBr, -MgJ nebo -Li a
Y' a R mají shora uvedené významy,

nebo se

d) na sloučeninu obecného vzorce VI



ve kterém

R'' a R'''

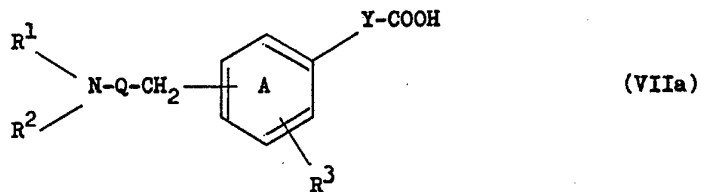
znamenají nižší alkylovou skupinu nebo společně dimethylenovou skupinu nebo trimethylenovou skupinu a

A , R^1 , R^2 , R^3 , Q , Y , Y' a R mají shora uvedené významy,

působí vodnou kyselinou,

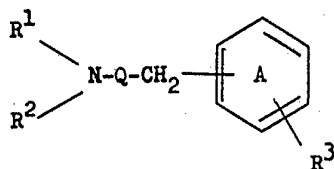
nebo se

e) sloučenina obecného vzorce VIIa nebo VIIb



ve formě reaktivního derivátu nechá reagovat v přítomnosti Lewisovy kyseliny se sloučeninou obecného vzorce VIIIa, popřípadě VIIIb





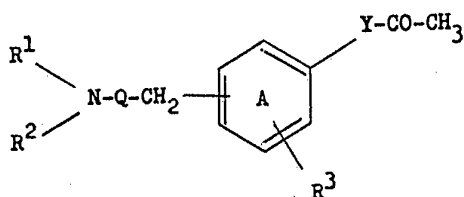
(VIIIb)

přičemž

A, R¹, R², R³, Q, Y, Y' a R mají shora uvedené významy,

nebo se

f) nechá reagovat sloučenina obecného vzorce IX

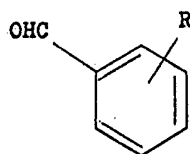


(IX)

ve kterém

A, R¹, R², R³, Q a Y mají shora uvedené významy,

v přítomnosti báze se sloučeninou obecného vzorce X



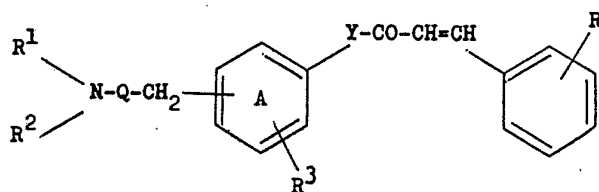
(X)

ve kterém

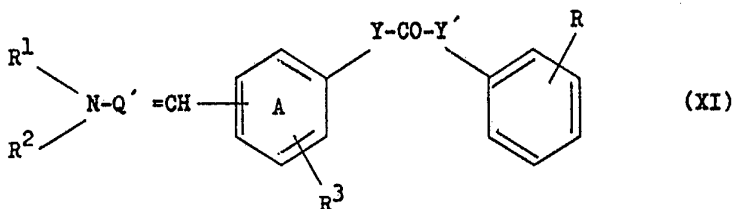
R má shora uvedený význam,

nebo se

g) hydrogenuje sloučenina obecného vzorce Ia nebo XI



(Ia)



ve kterém

Q znamená skupinu Q bez jednoho atomu vodíku a
 A, R¹, R², R³, Q, Y, Y' a R mají shora uvedené významy, a

h) získaná sloučenina vzorce I se popřípadě převede na farmaceuticky použitelnou adiční sůl s kyselinou.

Reakce sloučeniny obecného vzorce II s aminem obecného vzorce HNR¹R² podle varianty a) se může provádět o sobě známými a každému odborníkovi běžnými metodami. Reakce se provádí výhodně v molárním rozpouštědle a v přítomnosti báze jako činidla vázajícího kyselinu v rozmezí teplot od asi 0 °C do asi 150 °C. Vhodnými rozpouštědly jsou například nižší alkoholy, jako je methanol a ethanol a nižší dialkylketony, jako aceton. Vhodnými bázemi jsou například amin vzorce HNR¹R² v nadbytku, terciární aminy, jako triethylamin a anorganické báze, jako uhličitany, hydroxidy a alkoxidy alkalických kovů.

Oxidace sloučeniny vzorce III podle varianty b) postupu podle vynálezu se může provádět o sobě známými a každému odborníkovi běžnými metodami. Reakce se výhodně provádí v inertním rozpouštědle a v přítomnosti oxidačního činidla při teplotě v rozsahu teplot od asi -80 °C do asi teploty místnosti. Vhodnými rozpouštědly jsou například chlorované, nižší uhlovodíky, jako methylenchlorid a chloroform. Vhodnými oxidačními činidly jsou například oxid mangančitý nebo směsi dimethylsulfoxidu s oxalylchloridem, dicyklohexylkarbodiimidem nebo acetanhydridem a terciárním aminem, jako triethylaminem.

Reakce sloučeniny vzorce IV se sloučeninou vzorce V podle varianty c) postupu podle vynálezu se může provádět o sobě známými a každému odborníkovi běžnými metodami. Reakce se provádí výhodně v inertním rozpouštědle a v rozsahu teplot od asi -80 °C až do asi teploty místnosti. Vhodnými rozpouštědly jsou například ethery s otevřeným řetězcem a cyklické ethery, jako diethylether, methyl-terc.butylether a tetrahydrofuran, jakož i jejich směsi.

Pro reakci sloučeniny vzorce VI s vodnou kyselinou podle varianty d) postupu podle vynálezu se používá výhodně zředěné, vodné minerální kyseliny, například zředěné vodné kyseliny, a pracuje se v rozsahu teplot od asi 0 °C až do asi teploty místnosti.

Reakce reaktivního derivátu sloučeniny vzorce VIIa se sloučeninou vzorce VIIIa popřípadě reakce reaktivního derivátu sloučeniny vzorce VIIb se sloučeninou vzorce VIIIb podle varianty e) postupu podle vynálezu se může provádět o sobě známými a každému odborníkovi běžnými metodami. Reakce se provádí výhodně v inertním rozpouštědle a v přítomnosti Lewisovy kyseliny v rozmezí teplot od asi 0 °C do asi 100 °C. Vhodnými rozpouštědly jsou například halogenované nižší uhlovodíky, jako methylenchlorid, chloroform a ethylenchlorid, nitrobenzen, sirouhlík a nadbytek sloučeniny vzorce VIIIa. Jako Lewisovy kyseliny se používá výhodně chloridu hlinitého. Vhodnými reaktivními deriváty sloučenin vzorce VIIa nebo VIIb jsou například odpovídající chloridy karboxylové kyseliny.

Reakce sloučeniny vzorce IX se sloučeninou vzorce X v přítomnosti báze podle varianty f) postupu podle vynálezu se může provádět o sobě známými a každému odborníkovi běžnými metodami. Reakce se provádí výhodně v polárním rozpouštědle a v rozsahu teplot od asi 0 °C až do asi 60 °C. Vhodnými rozpouštědly jsou například nižší alkoholy, jako methanol a ethanol, a směsi těchto rozpouštědel s vodou. Jako báze se používá výhodně uhličitany a hydroxidů alkalických kovů, jako uhličitany draselného a uhličitany sodného.

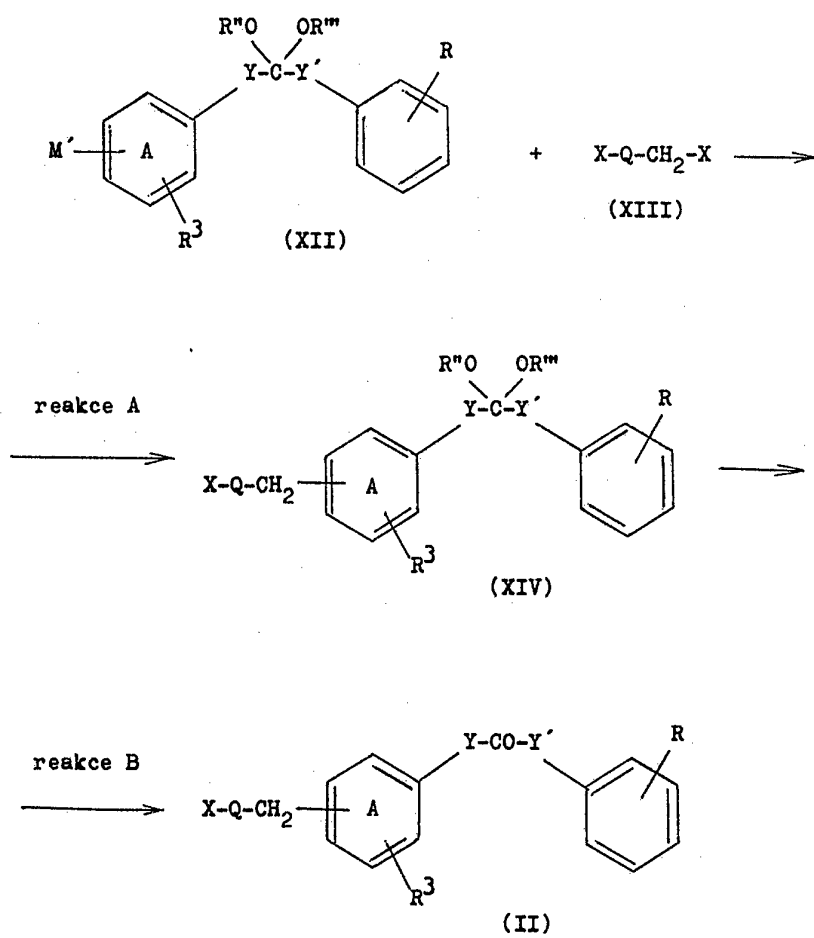
Hydrogenace sloučeniny vzorce Ia nebo XI podle varianty g) postupu podle vynálezu se může provádět o sobě známými a každému odborníkovi běžnými metodami. Reakce se provádí výhodně v polárním rozpouštědle působením elementárního vodíku v přítomnosti vhodného hydrogenačního katalyzátoru a v rozsahu teplot od asi 0 °C do asi teploty místnosti. Vhodnými rozpouštědly jsou například nižší alkoholy, jako methanol a ethanol. Vhodnými katalyzátory jsou například palladium nebo platina na uhlí, oxid platičitý nebo Raney nikl.

Výroba farmaceuticky použitelných adičních solí sloučenin vzorce I s kyselinami podle varianty h) postupu podle vynálezu se může provádět o sobě známými a každému odborníkovi běžnými metodami. V úvahu přitom přicházejí soli s farmaceuticky použitelnými anorganickými a organickými kyselinami. Výhodnými adičními solemi s kyselinami jsou hydrochloridy, hydrobromidy, sulfáty, nitráty, citráty, acetáty, sukcináty, fumaráty, methansulfonáty a p-toluensulfonáty.

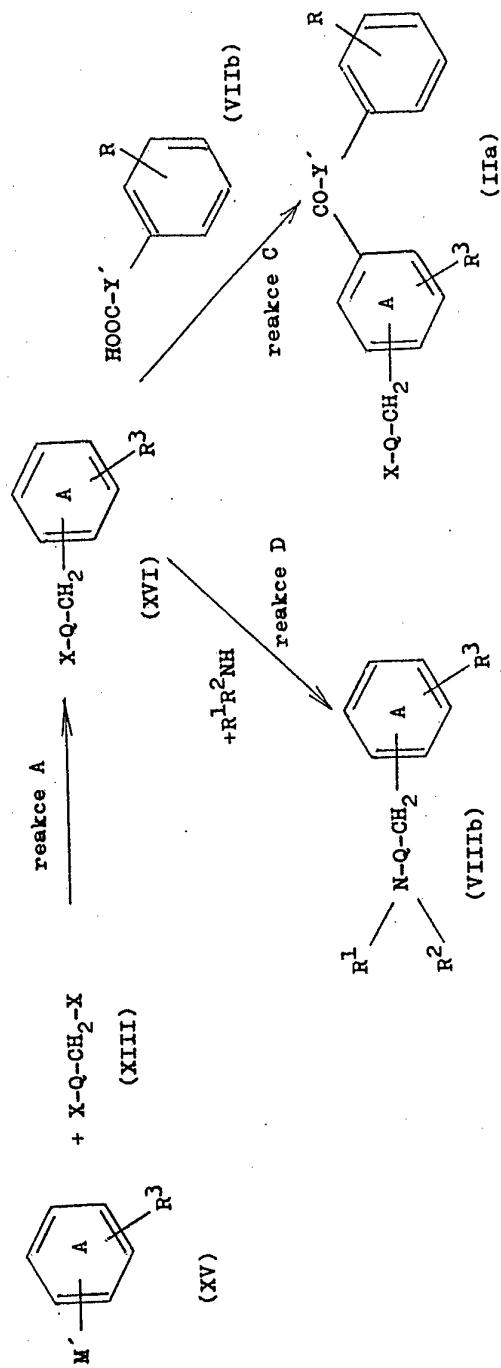
Znamé sloučeniny vzorce I a jejich farmaceuticky použitelné adiční soli s kyselinami se mohou rovněž připravovat podle shora uvedených variant a) až h) postupu podle vynálezu. Odpovídající výchozí látky se mohou vyrábět způsoby popsány v další části pro výchozí látky pro nové sloučeniny vzorce I.

Různé sloučeniny, které se používají jako výchozí látky, se mohou vyrábět například podle následujících reakčních schémat I až VIII a podle navazujících popisů různých reakcí. V těchto reakčních schématech mají symboly R^1 , R^2 , R^3 , R, R', R'', R''', A, M, Q, Q', X, Y a 'Y' shora uvedené významy, M' znamená skupinu -MgCl, -MgBr nebo -MgJ, a \emptyset znamená fenylovou skupinu.

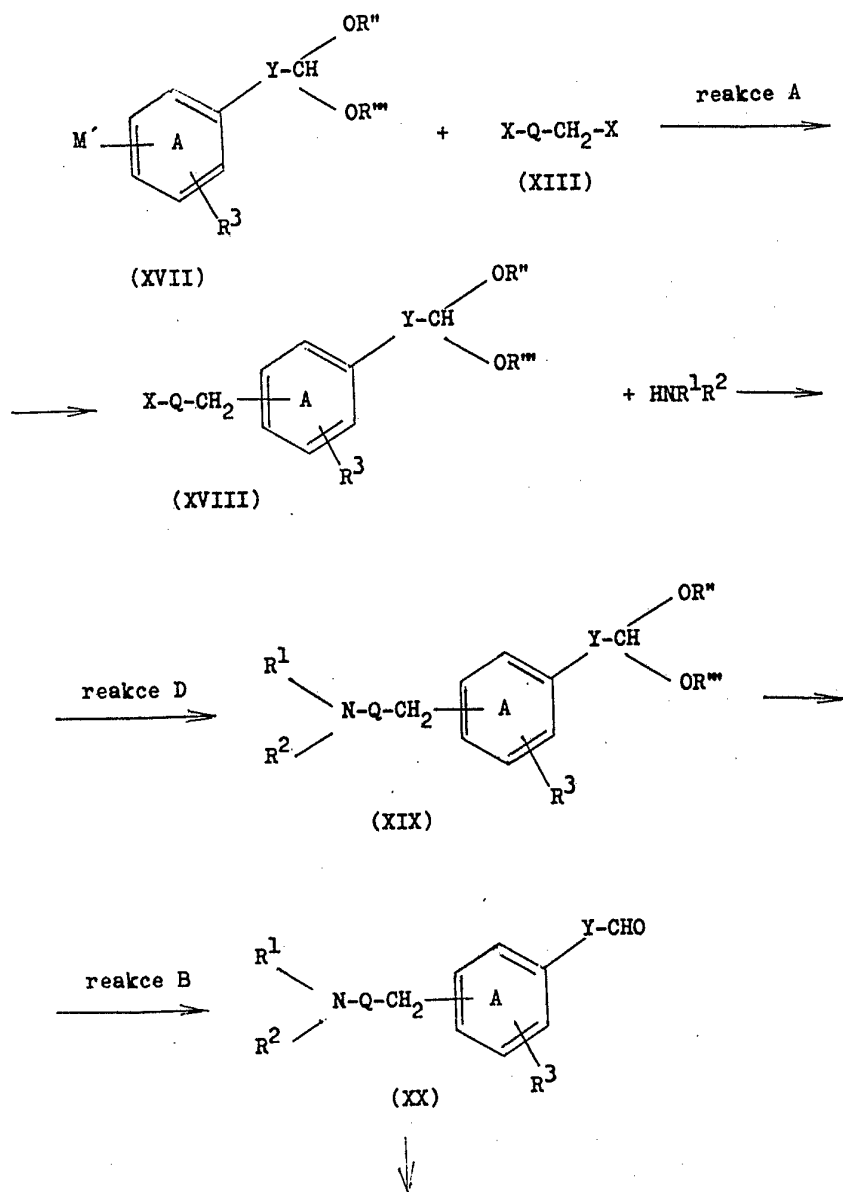
Reakční schéma I

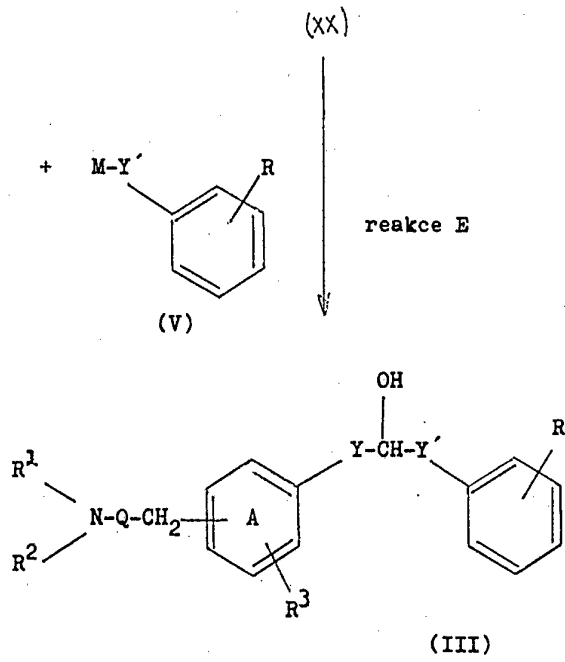


Reakční schéma II

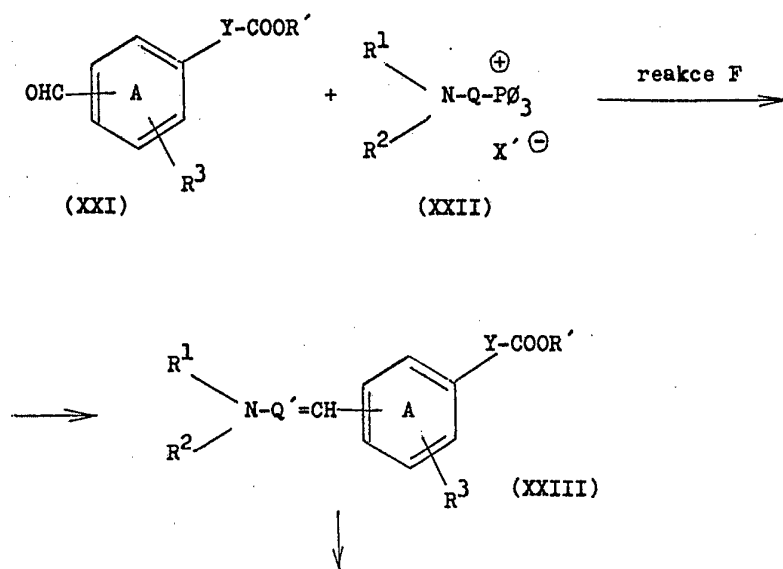


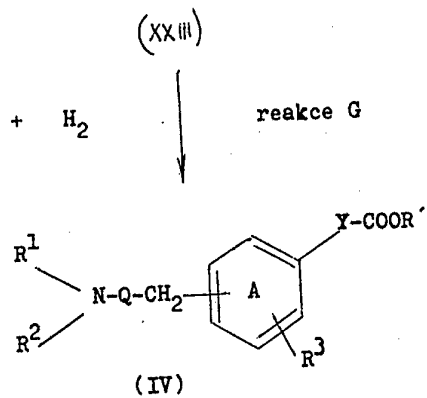
Reakční schéma III



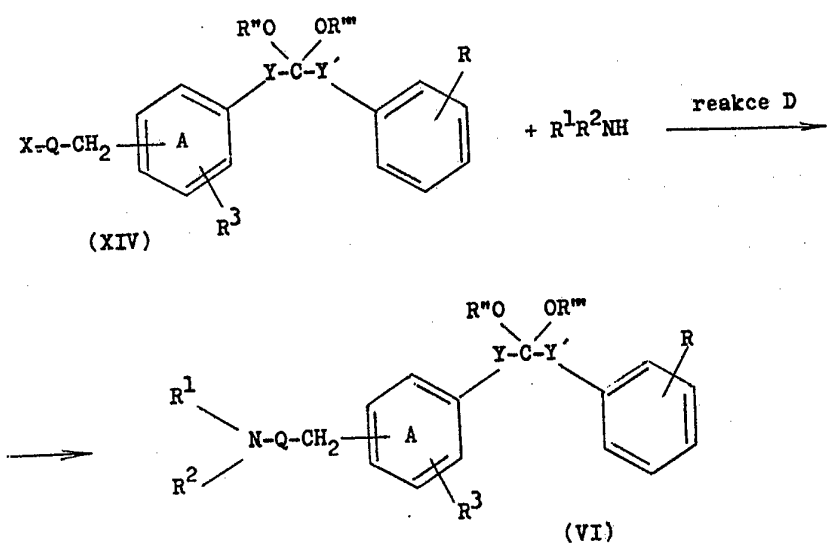


Reakční schéma IV

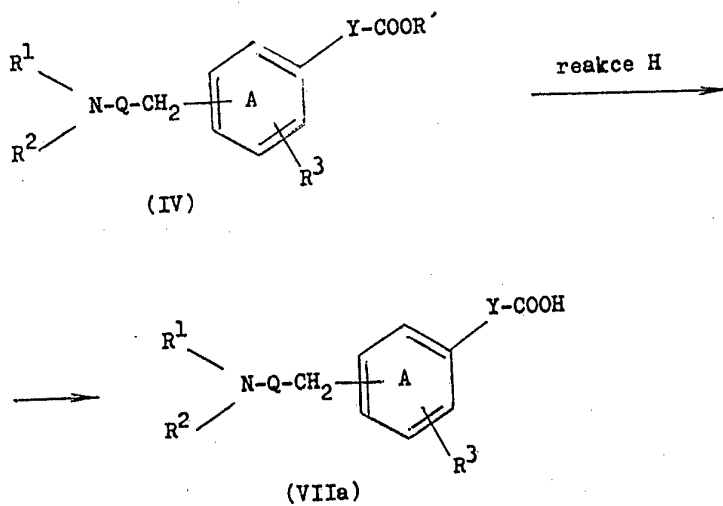




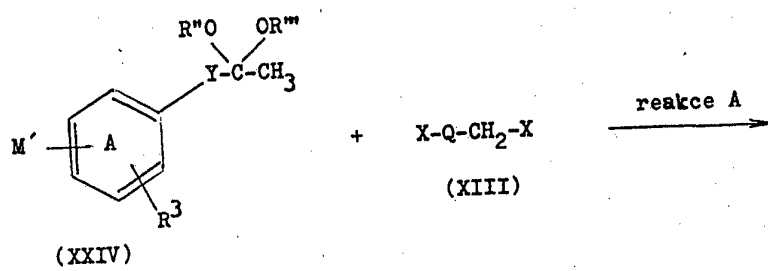
Reakční schéma V

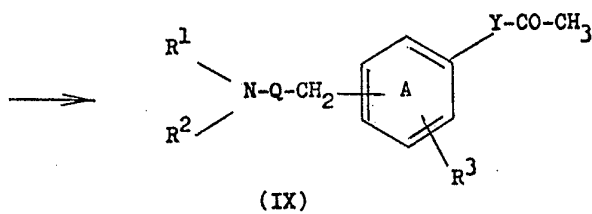
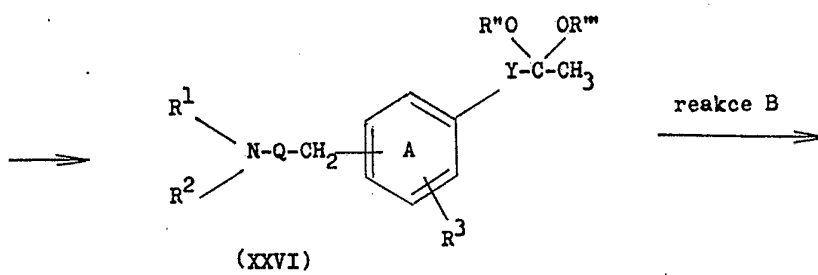
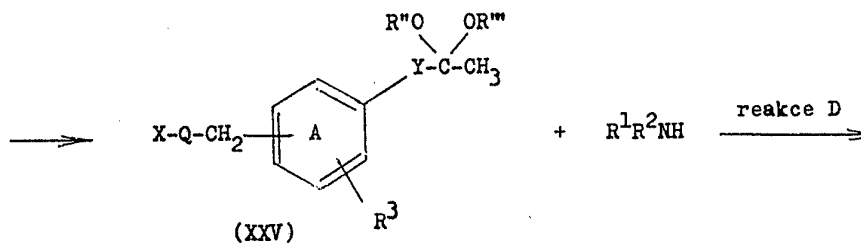


Reakční schéma VI

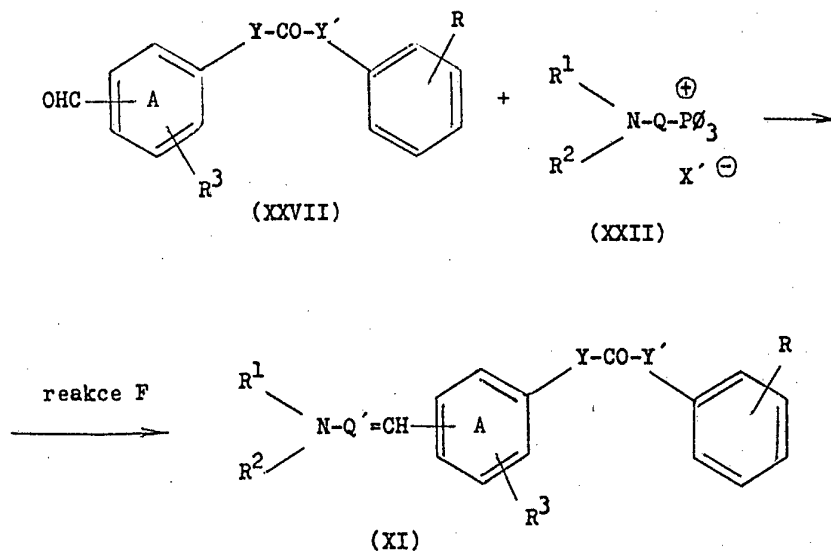


Reakční schéma VII





Reakční schéma VIII



Reakce A

Tato reakce se může provádět o sobě známými a každému odborníkovi běžnými metodami a provádí se výhodně v inertním organickém rozpouštědle v přítomnosti vhodného kopulačního činidla jako dilithiumtetrachlorokuprátu a v rozsahu teplot od asi 0 °C do asi teploty místnosti. Vhodnými rozpouštědly jsou například ethery s otevřeným řetězcem a cyklické ethery, jako diethylether, dimethoxyethan a tetrahydrofuran.

Reakce B

Tato reakce se může provádět o sobě známými a každému odborníkovi běžnými metodami a provádí se výhodně působením vodné kyseliny. Používá se výhodně zředěné, vodné minerální kyseliny, například zředěné chlorovodíkové kyseliny, a pracuje se v rozsahu teplot od asi 0 °C do asi teploty místnosti.

Reakce C

Tato reakce se může provádět o sobě známými a každému odborníkovi běžnými metodami. Sloučenina vzorce VIIb se používá ve formě reaktivního derivátu, například ve formě odpovídajícího chloridu karboxylové kyseliny. Reakce se provádí v inertním rozpouštědle a v přítomnosti Lewisovy kyseliny v rozsahu teplot od asi 0 °C do asi 100 °C. Vhodnými rozpouštědly jsou například halogenované nižší uhlovodíky, jako methylenchlorid, chloroform a ethylenchlorid, nitrobenzen a sirouhlík. Jako Lewisovy kyseliny se používá výhodně chloridu hlinitého.

Reakce D

Reakce s aminem obecného vzorce HNR^1R^2 se může provádět o sobě známými a každému od-

borníkovi běžnými metodami. Reakce se výhodně provádí v polárním rozpouštědle a v přítomnosti báze jako činidla vázajícího kyselinu v rozsahu teplot od asi 0 °C do asi 150 °C. Vhodnými rozpouštědly jsou například nižší alkoholy, jako methanol a ethanol, a nižší dialkylketony, jako aceton. Vhodnými bázemi jsou například amin vzorce HNR^1R^2 používaný v nadbytku, terciární aminy, jako triethylamin a anorganické báze, jako uhličitany, hydroxidy a alkoxidy alkalických kovů.

Reakce E

Reakce se sloučeninou vzorce V se může provádět o sobě známými a každému odborníkovi běžnými metodami. Reakce se provádí výhodně v inertním rozpouštědle a v rozsahu teplot od asi -80 °C do asi teploty místnosti. Vhodnými rozpouštědly jsou například ethery s otevřeným řetězcem a cyklické ethery, jako diethylether, methylterc.butylether a tetrahydrofuran, jakož i jejich směsi.

Reakce F

Tato reakce se může provádět o sobě známými a každému odborníkovi běžnými metodami a provádí se výhodně v inertním organickém rozpouštědle v přítomnosti silné báze a v rozsahu teplot od asi -80 °C až do asi teploty místnosti. Vhodnými rozpouštědly jsou například ethery s otevřeným řetězcem a cyklické ethery, jako diethylether, terc.butylmethylether a tetrahydrofuran. Vhodnými silnými bázemi jsou například nižší alkoxidy alkalických kovů, jako terc. butoxid draselný, hydrid sodný a nižší alkyllithium, jako n-butyl-lithium.

Reakce G

Tato hydrogenace se může provádět o sobě známými a každému odborníkovi běžnými metodami a provádí se výhodně v polárním rozpouštědle za použití molekulárního vodíku v přítomnosti vhodného hydrogenačního katalyzátoru a při rozsahu teplot od asi 0 °C do asi teploty místnosti. Vhodnými rozpouštědly jsou například nižší alkoholy, jako methanol a ethanol. Vhodnými katalyzátory jsou například palladium nebo platina na uhlí, oxid platičitý nebo Raney-nikl.

Reakce H

Při této reakci se jedná o hydrolýzu. Hydrolýza se může provádět o sobě známými a každému odborníkovi běžnými metodami. Výhodně se provádí působením hydroxidu alkalického kovu, jako hydroxidu sodného a hydroxidu draselného, nebo působením minerální kyseliny, jako kyseliny chlorovodíkové a kyseliny bromovodíkové, v polárním rozpouštědle a při rozsahu teplot od asi 0 °C do asi 100 °C. Vhodnými rozpouštědly jsou například směsi nižších alkoholů, jako methanolu a ethanolu, a s vodou mísitelných etherů s otevřeným řetězcem a cyklických etherů, jako tetrahydrofuranu, s vodou.

Výchozí látky vzorců II, III a VI, ve kterých R^1 , R^2 , R^3 , R, Q, Y a Y' mají významy uvedené pro nové sloučeniny vzorce I, jsou rovněž novými sloučeninami a jsou také předmětem tohoto vynálezu.

Jak již bylo uvedeno, mají sloučeniny vzorce I a jejich farmaceuticky použitelné adiční soli s kyselinami cenné antifungální vlastnosti. Uvedené látky jsou účinné proti velkému počtu patogenních hub, které vyvolávají topické a systemické infekce, jako je *Candida albicans* a *Histoplasma capsulatum*. 2,3-epoxysqualen-lanosterol-cykláza, tj. enzym, podílející se na biosyntéze sterolu eukaryotických buněk, je esenciálním enzymem pro houby. Tak je například kmen *S. cerevisiae*, ve kterém tento enzym chybí, není životaschopný (srov. F. Karst and F. Lacroute, *Molec. Gen. Genet.* **154**, 269 (1977)). Inhibiční účinek sloučeniny vzorce I na shora uvedený enzym z kmene *Candida albicans* byl použit

jako měřítko antifungálního účinku. Tuto inhibici lze měřit například podle dále popsané metody.

Stanovení hodnoty IC_{50} pro inhibici 2,3-epoxysqualen-lanosterol-cyklázy
Candida albicans

Buňky kultury *Candida albicans* se na konci logaritmické růstové fáze odeberou a promyjí se 100 mM fosfátovým pufrům (pH = 6,9), trávicím pufrům a 50 mM fosfátovým pufrům (pH = 7,4), který obsahuje 1 mol mannitolu a 5 mM DTT.

1,0 g těchto buněk se suspenduje v 5 ml trávicího pufru, k získané suspenzi se přidá 1 mg zymolázy 100T (výrobek firmy Seikagaku Kogyo, Japonsko) a 12,5 μ l β -merkaptetoethanolu a směs se inkubuje po dobu 30 minut při teplotě 30 °C. Vzniklé protoplasty se izolují odstředěním (10 minut při 2500 g) a poté se rozruší přidáním 2 ml 100 mM fosfátového pufru (pH = 6,9). Potom se buňky znovu odstředí (10 minut při 10 000 g), přičemž se získá jako supernatant extrakt prostý buněk (CFE). Tento extrakt se zředí na obsah 10 mg proteinu/ml a hodnota pH se upraví na 6,9.

Aktivita 2,3-epoxysqualen-lanosterol-cyklázy v CFE se měří reakcí ^{14}C -squalen-epoxidu v přítomnosti n-decylpentaoxyethylenu, jako detergentu. Titrace s odměřeným množstvím testované látky umožňuje stanovení hodnoty IC_{50} (koncentrace testované látky, která snižuje aktivitu enzymu o 1/2).

Pokus se provádí následujícím způsobem.

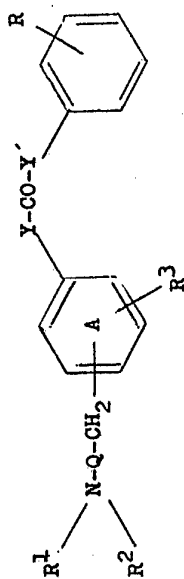
Působením ultrazvuku se připraví 250 μ M roztok ^{14}C -squalen-epoxidu v 100 nM fosfátového pufru (pH = 6,9) za přídavku 1 % n-decylpentaoxyethylenu. Ke 100 μ l tohoto roztoku se přidá 20 μ l roztoku testované látky v dimethylsulfoxidu (popřípadě 20 μ l čistého dimethylsulfoxidu v případě kontrolního pokusu). Po přidání 880 μ l CFE se dobře promísený roztok inkubuje za třepání po dobu 1 hodiny při teplotě 30 °C. Potom se přidáním 500 μ l 15% hydroxidu draselného v 90% ethanolu reakce zastaví.

Směs se dvakrát extrahuje 1 ml n-hexanu, hexan se odpaří a zbytek lipidu se vyjme 200 μ l diethyletheru. Po chromatografii na tenké vrstvě silikagelu za použití methylenchloridu jako rozpouštědlového systému se desky vyhodnotí pomocí zařízení k detekci radioaktivity na tenké vrstvě.

Za použitých podmínek lze nalézt výlučně lanosterol jako radioaktivní produkt. Jeho množství se srovnává s množstvím radioaktivního lanosterolu při kontrolním pokusu.

Hodnoty IC_{50} se zjistí graficky a udávají se v μ g testované látky na 1 ml. Následující tabulka I obsahuje hodnoty IC_{50} zjištěné ve shora uvedeném pokusu pro vybrané zástupce skupiny sloučenin, která je definována vzorcem I, jakož i údaje akutní toxicity při subkutánním podání myším (DL_{50} v mg/kg).

TABULKA I



číslo	R ¹	R ²	R ³	Q (poloha)	Y	Y'	R	IC ₅₀ (μ g/ml)	DL ₅₀ (mg/kg s.c.)
1	-CH ₃	-CH ₃	H	-(CH ₂) ₄ -(4)	-	-	H	0,17	312-625
2	-CH ₃	-CH ₃	H	-(CH ₂) ₆ -(4)	-	-CH ₂ -	H	0,48	
3	-CH ₃	-CH ₃	H	-(CH ₂) ₆ -(4)	-	-	4-fluor	0,42	
4	-CH ₃	-CH ₃	H	-(CH ₂) ₆ -(4)	-	-	4-trifluormethyl	1,35	
5	-CH ₃	-CH ₃	H	-(CH ₂) ₆ -(4)	-	-	2,4-difluor	0,55	
6	-CH ₃	-CH ₃	H	-(CH ₂) ₂ -(4)	-	-CH=CH-	4-chlor	1,20	

Íslo	R ¹	R ²	R ³	Q (póloha)	Y	Y'	R	IC ₅₀ (μ g/ml)	DL ₅₀ (mg/kg s.c.)
7	-CH ₃	-CH ₃	H	-(CH ₂) ₂ -(4)	-	CH ₂ CH ₂ -	4-chlor	0,40	
8	-CH ₃	-CH ₃	H	-(CH ₂) ₂ -(4)	-	CH ₂ CH ₂ -	4-fluor	0,55	
9	-CH ₃	-CH ₃	H	-(CH ₂) ₂ -(4)	-	CH ₂ CH ₂ -	2-methyl	0,11	
10	-CH ₃	-CH ₃	H	-(CH ₂) ₂ -(4)	-	CH ₂ CH ₂ -	3-chlor	0,44	
11	-CH ₃	-CH ₃	H	-(CH ₂) ₂ -(4)	-	CH ₂ CH ₂ -	4-bitro	0,28	
12		-(CH ₂) ₄ -	H	-(CH ₂) ₂ -(4)	-	-CH=CH-	H	0,25	
13		-(CH ₂) ₄ -	H	-(CH ₂) ₂ -(4)	-	-CH ₂ CH ₂ -	H	0,40	
14	-CH ₃	-CH ₃	H	-(CH ₂) ₂ -(4)	-	-	H	5	
15	-CH ₃	-CH ₃	H	-(CH ₂) ₇ -(4)	-	-	H	0,41	
16	-CH ₃	-CH ₃	H	-(CH ₂) ₇ -(4)	-	-	H	0,14	
17	-CH ₃	-CH ₃	H	-(CH ₂) ₆ -(4)	-	-	4-chlor	0,49	
18	-CH ₃	-CH ₃	H	-(CH ₂) ₆ -(4)	-	-	4-brom	0,86	

číslo	R ¹	R ²	R ³	Q (poloha)	Y	Y'	R	IC ₅₀ ($\mu\text{g/ml}$)	DL ₅₀ (mg/kg s.c.)
19	-CH ₃	-CH ₃	H	-(CH ₂) ₆ -(4)	-	-	2,4-dichlor	0,75	
20	-CH ₃	-CH ₃	H	-(CH ₂) ₆ -(4)	-	-	4-kyan	0,26	
21	-CH ₂ -CH=CH ₂	-CH ₃	H	-(CH ₂) ₆ -(4)	-	-	H	0,05	
22	-CH ₂ -CH=CH ₂	-CH ₃	H	-(CH ₂) ₆ -(4)	-	-	4-brom	0,19	
23	-CH ₂ -CH=CH ₂	-CH ₃	H	-(CH ₂) ₆ -(4)	-	-	4-kyan	0,06	
24	-CH ₂ -CH=CH ₂	-CH ₃	H	-(CH ₂) ₅ -	-	-	4-brom	0,095	312-625
25	-CH ₃	-CH ₃	H	-(CH ₂) ₅ -	-	-	4-brom	0,92	
26	-CH ₃	-CH ₃	H	-(CH ₂) ₅ -	-	-	3-brom	0,42	
27	-CH ₃	-CH ₃	H	-(CH ₂) ₅ -	-	-	2-methyl	0,16	
28	-CH ₃	-CH ₃	H	-(CH ₂) ₅ -	-	-	4-nitro	0,21	
29	-CH ₃	-CH ₃	H	-(CH ₂) ₅ -	-	-	2-chlor	0,11	

Již zmíněný synergický účinek sloučenin vzorce I a jejich farmaceuticky použitelných adičních solí s kyselinami v kombinaci s inhibitory biosyntézy sterolu, jako je Ketoconazol, lze prokázat například pokusy na agaru za použití zředovací řady. Přitom se používá Casitonagaru a inokula (10 buněk/mg) kultury *Candida albicans*, která je stará 48 hodin. Testované látky (TS, sloučeniny vzorce I) se přidávají v koncentracích 80 až 1,25 $\mu\text{g/ml}$ a inhibitory biosyntézy sterolu (SBH) v koncentracích od 20 do 0,001 $\mu\text{g/ml}$, přičemž zředovací poměr činí vždy 1 : 2. Kultury se inkubují vždy po dobu 2 dnů při teplotě 37 °C. Potom se zjistí minimální inhibiční koncentrace (MIC) různých účinných látek při použití jednotlivé účinné látky a při použití kombinací účinných látek a ze zjištěných hodnot MIC se vypočítá frakcionovaná inhibiční koncentrace (FIC) podle následujícího vzorce:

$$\text{FIC} = \frac{\text{MIC (TS samotná)}}{\text{MIC (TS v kombinaci)}} + \frac{\text{MIC (SBH samotný)}}{\text{MIC (SBH v kombinaci)}}$$

Synergický účinek se dostavuje tehdy, jestliže FIC je menší než 0,5. Data obsažená v následující tabulce II pro sloučeninu 1 podle tabulky I, tj. vybraného zástupce skupiny sloučenin definovaných vzorcem I, v kombinaci s Ketoconazolem, tj. vybraným inhibitorem biosyntézy sterolu, dokládají synergický účinek.

TABULKA II

Candida albicans	MIC v $\mu\text{g/ml}$				FIC v kombinaci
	sloučenina 1 samotná	Ketoconazol samotný	sloučenina 1 v kombinaci	Ketoconazol v kombinaci	
H ₁₂	20	5	2,5	0,3	0,19
H ₂₉	10	1,29	1,2	0,075	0,19
H ₄₂	20	5	1,2	0,15	0,005
B ₅	20	0,15	1,2	0,075	0,53
B ₄	20	2,5	1,2	0,15	0,06

Sloučeniny vzorce I a jejich farmaceuticky použitelné adiční soli s kyselinami se mohou používat jako léčiva, například ve formě farmaceutických přípravků vhodných pro enterální, parenterální nebo topickou aplikaci. Tyto sloučeniny se mohou aplikovat perorálně, například ve formě tablet, lakovaných tablet, dražé, tvrdých a měkkých želatinných kapslí, roztoků, emulzí nebo suspenzí, rektálně, například ve formě čípků, parenterálně, například ve formě injekčních roztoků nebo infuzních roztoků, nebo topicky, například ve formě mastí, krémů nebo olejů.

Farmaceutické přípravky se mohou připravovat způsobem, který je pro každého odborníka běžný tím, že se shora popsané sloučeniny vzorce I a jejich farmaceuticky použitelné adiční soli s kyselinami, popřípadě v kombinaci s dalšími terapeuticky cennými látkami, například s již zmíněnými inhibitory biosyntézy sterolu, společně s vhodnými, netoxickými,

inertními, terapeuticky snášitelnými pevnými nebo kapalnými nosnými materiály a popřípadě s obvyklými farmaceutickými pomocnými látkami převedou na vhodnou galenickou aplikační formu.

Inhibitory biosyntézy sterolu, které jsou vhodné pro kombinaci se sloučeninami vzorce I, jsou například systemicky, antifungálně účinné azoly typu Miconazolu, například Kotoconazol, Intraconazol a Fluconazol, a systemicky, antifungálně účinné allylaminy typu Naftifinu, například Naftifin a Terbinafin.

Jako nosné látky jsou vhodné jak anorganické tak i organické nosné látky. Tak lze pro tablety, lakované tablety, dražé a tvrdé želatinové kapsle používat například laktózy, kukuřičného škrobu nebo jeho derivátů, mastku, kyseliny stearové nebo jejích solí jako nosné látky. Pro měkké želatinové kapsle jsou vhodné jako nosné materiály například rostlinné oleje, vosky, tuky a polopevné a kapalně polyoly (vždy podle skupenství účinné látky nemusí však být v případě měkkých želatinových kapslí zapotřebí žádných nosných látek). K výrobě roztoků a sirupů se hodí jako nosné látky například voda, polyoly, sacharosa, invertní cukr a glukosa. Pro injekční roztoky se hodí jako nosné látky například voda, alkoholy, polyoly, glycerol a rostlinné oleje. Pro čípky se hodí jako nosné látky například přírodní nebo ztužované oleje, vosky, tuky a polokapalné nebo kapalně polyoly. Pro topické přípravky se hodí jako nosné látky glyceridy, polosyntetické a syntetické glyceridy, hydrogenované oleje, kapalně vosky, kapalně parafíny, kapalně mastné alkoholy, steroly, polyethylenglykoly a deriváty celulosy.

Jako farmaceutické pomocné látky přicházejí v úvahu obvyklé stabilizační prostředky, konzervační prostředky, smáčeďla a emulgátory, prostředky ke zlepšení konsistence, prostředky pro zlepšení chuti, soli ke změně osmotického tlaku, pufry, pomocná rozpouštěďla, barviva a potahové prostředky a antioxidační prostředky.

Dávka sloučenin vzorce I může v závislosti na druhu patogenních hub, v závislosti na stáří a individuálním stavu pacienta a v závislosti na způsobu aplikace, kolísat v širokých mezích a lze ji přirozeně v každém jednotlivém případě přizpůsobit individuálním okolnostem. K prevenci a léčení topických a systemických infekcí vyvolaných patogenními houbami přichází pro dospělé pacienty v úvahu v případě monoterapie denní dávka od asi 0,01 g do asi 4 g, zejména asi 0,05 g až asi 2 g. Vždy podle aplikované dávky je přitom účelné rozdělit denní dávku do několika jednotlivých dávek. V případě kombinované terapie přichází v úvahu denní dávka od asi 0,01 g do asi 2 g, zejména asi 0,02 až asi 1 g sloučeniny vzorce I a od asi 0,02 g do asi 0,2 inhibitoru biosyntézy sterolu.

Farmaceutické monopreparáty obsahují účelně asi 10 až 1 000 mg, výhodně 50 až 500 mg sloučeniny vzorce I. Kombinované preparáty obsahují účelně asi 10 až 500 mg, výhodně 20 až 250 mg sloučeniny vzorce I a asi 50 až 100 mg inhibitoru biosyntézy sterolu.

Následující příklady slouží k bližšímu objasnění vynálezu. Uvedené příklady však rozsah vynálezu v žádném směru neomezují. Veškeré teploty jsou udávány ve stupních Celsia.

Příklad 1

a) 9,3 g 1,6-dibromhexanu a 5 g trifenylyfosfinu se míchá pod atmosférou argonu při teplotě 100 °C po dobu 1 hodiny, potom se reakční směs ochladí a chromatografuje se na 90 g silikagelu za použití směsi methylenchloridu a methanolu v poměru 95 : 5 jako elučního činidla. K 6,37 g (65 % teorie) získaného 6-bromhexylfosfoniumbromidu se přidá 35 ml 33% roztoku dimethylaminu v ethanolu a směs se míchá po dobu 24 hodin při teplotě místnosti pod atmosférou argonu. Získaný roztok se odpaří a zbytek se pečlivě vysuší ve vysokém vakuu. Získaný 6-(dimethylamino)hexyltrifenylyfosfoniumbromid-hydrobromid se suspenduje v 50 ml tetrahydrofuranu, načež se po částech při teplotě 0 °C přidá 2,09 g terc.butoxidu draselného. Směs se míchá 15 minut při teplotě 0 °C. Potom se při teplotě 0 °C

přidá roztok 1,86 g 4-benzoylbenzaldehydu (srov. Tetrahed. Lett. 24, 4287 /1983/) v 10 ml tetrahydrofuranu a směs se míchá 18 hodin při teplotě místnosti. Reakční směs se odpaří, zbytek se vyjme 100 ml 1N roztoku kyseliny chlorovodíkové a třikrát se extrahuje 100 ml etheru. Vodná fáze se zalkalizuje za chlazení ledem 2N roztokem hydroxidu sodného a třikrát se extrahuje methylenchloridem. Organické fáze se vysuší síranem hořečnatým a odpaří se. Získaný surový produkt se chromatografuje na 100 g oxidu hlinitého (neutrální, aktivity III. stupně) za použití směsi methylenchloridu a ethylacetátu v poměru 95 : 5 jako elučního činidla. Po odpaření se získá 1,98 g (31 % teorie) 4- [(Z)-7-(dimethylamino)-1-heptenyl] benzofenonu ve formě bezbarvého oleje.

¹H-NMR spektrum (deuteriochloroform, hodnoty δ v ppm):

1,3 - 1,8 (m, 6H), 2,22 (s, 6H), 2,29 (t, J = 8 Hz, 2H), 2,35 (m, 2H),
5,80 (dxt, J = 12 Hz, J = 7 Hz, 1 H), 6,48 (dxt, J = 12 Hz, J = 2 Hz, 1H),
7,39 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,4 - 7,7 (m, 7H).

b) 1,12 g 4- [(Z)-7-(dimethylamino)-1-heptenyl] -benzofenonu se rozpustí ve 30 ml methanolu, k získanému roztoku se přidá 5 % palladium na uhlí a získaná suspenze se míchá pod atmosférou vodíku při atmosférickém tlaku a při teplotě místnosti po dobu 2,5 hodiny. Poté se reakční směs zfiltruje přes silikagel a filtrát se odpaří. Získá se 1,10 g (98 % teorie) 4- [7-(dimethylamino)heptyl] benzofenonu ve formě bezbarvého oleje.

¹H-NMR spektrum (deuteriochloroform, hodnoty δ v ppm):

1,3 - 1,6 (m, 8H), 1,67 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 2,23 (s, 6H), 2,29 (t, J = 8 Hz, 2H), 2,69 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,3 - 7,9 (m, 9H).

Příklad 2

a) K suspenzi 5,06 g 6-(dimethylamino)hexyltrifenylfosfoniumbromid-hydrobromidu (srov. příklad 1a) v 50 ml tetrahydrofuranu se při teplotě 0 °C přidá pod atmosférou argonu 2,47 g terc.butoxidu draselného. K získané suspenzi se přikape roztok 1,64 g methylesteru p-formylbenzoové kyseliny ve 20 ml tetrahydrofuranu v průběhu 15 minut. Reakční směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 18 hodin a potom se odpaří. Zbytek se rozpustí ve 100 ml 1N roztoku kyseliny chlorovodíkové a vodná fáze se třikrát promyje 100 ml diethyletheru. Vodná fáze se pak zalkalizuje pevným uhličitanem draselným a třikrát se extrahuje 100 ml etheru. Etherické fáze se vysuší síranem hořečnatým a odpaří se. Zbytek se chromatografuje na 100 g silikagelu za použití směsi methylenchloridu, methanolu a hydroxidu amonného v poměru 100 : 10 : 1. Získá se 880 mg (32 % teorie) methylesteru 4- [(Z)-7-(dimethylamino)-1-heptenyl] benzoové kyseliny ve formě bezbarvého oleje.

b) 0,88 g methylesteru 4- [(Z)-7-(dimethylamino)-1-heptenyl] benzoové kyseliny se rozpustí ve 20 ml ethanolu, přidá se 20 mg 5% palladia na uhlí a suspenze se míchá pod atmosférou vodíku při atmosférickém tlaku a při teplotě místnosti po dobu 2 hodin. Reakční směs se zfiltruje přes křemelinu a filtrát se odpaří. Získá se 0,85 g (95 % teorie) methylesteru 4- [7-(dimethylamino)heptyl] benzoové kyseliny ve formě bezbarvého oleje.

c) K roztoku 0,85 g methylesteru 4- [7-(dimethylamino)heptyl] benzoové kyseliny ve 20 ml tetrahydrofuranu se při teplotě -78 °C přikape pod atmosférou argonu roztok benzylmagnesiumbromidu ve 20 ml etheru (připravený z 74 mg hořčíku a 524 mg benzylbromidu) v průběhu 30 minut. Reakční směs se míchá 2 hodiny při teplotě -78 °C, poté se vylije do 50 ml nasyceného roztoku chloridu amonného a extrahuje se třikrát 50 ml ethylacetátu. Spojené organické fáze se promyjí 100 ml nasyceného roztoku chloridu amonného, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří se. Po chromatografování zbytku na 100 g silikagelu za použití směsi methylenchloridu, methanolu a hydroxidu amonného v poměru 100 : 10 : 1 se získá 340 mg (35 % teorie) 4'- [7-(dimethylamino)heptyl] -2-fenylacetofenonu ve formě nažloutlého oleje.

$^1\text{H-NMR}$ spektrum (deuteriochloroform, hodnoty δ v ppm):

1,3 - 1,7 (m, 10H), 2,40 (s, 6H), 2,52 (t, $J = 8$ Hz, 2H), 2,64 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 4,26 (s, 2H), 7,3 - 7,4 (m, 7H), 7,93 (d, $J = 8$ Hz, 2H).

Příklad 3

Analogickým způsobem jako v příkladu 2c) se z methylesteru 4- [7-(dimethylamino) heptyl] benzoové kyseliny a

a) fenethylmagnesiumbromidu získá 4'- [7-(dimethylamino)heptyl] -3-fenylpropiofenon ve formě bezbarvého oleje (výtěžek 35 %).

$^1\text{H-NMR}$ spektrum (deuteriochloroform, hodnoty δ v ppm):

1,3 - 1,7 (m, 10H), 2,20 (s, 6H), 2,1 - 2,3 (m, 2H), 2,64 (t, $J = 8$ Hz, 2H), 3,0 - 3,4 (m, 4H), 7,2 - 7,4 (m, 7H), 7,88 (d, $J = 8$ Hz, 2H);

b) p-(trifluormethyl)fenylmagnesiumbromidu získá 4- [7-(dimethylamino)heptyl] -4'--(trifluormethyl)benzofenon ve formě bezbarvého oleje (výtěžek 40 %).

$^1\text{H-NMR}$ spektrum (deuteriochloroform, hodnoty δ v ppm):

1,3 - 1,7 (m, 10H), 2,24 (s, 6H), 2,28 (t, $J = 8$ Hz, 2H), 2,69 (t, $J = 8$ Hz, 2H), 7,29 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7,7 - 7,9 (m, 6H).

Hmotové spektrum:

391 (1,5 %, M^+), 372 (1 %), 235 (2,5 %), 173 (3,8 %), 145 (4,5 %), 58 (100 %).

Příklad 4

a) 1,2 g methylesteru 4- [7-(dimethylamino)heptyl] -benzoové kyseliny se smísí s pří-
davkem 25 ml methanolu a 10 ml 20% hydroxidu sodného ve vodě, načež se směs zahřívá po do-
bu 2 hodin k varu pod zpětným chladičem. Po ochlazení na teplotu 0 °C se upraví hodnota
pH roztoku kyselinou octovou na 5. Vyloučený materiál se odfiltruje a vysuší se ve vys-
okém vakuu přes noc při asi 6,7 Pa. Získá se 0,97 g (85 % teorie) 4- [7-(dimethylamino)
heptyl]benzoové kyseliny.

b) Tato látka se suspenduje ve 20 ml methylenchloridu, k získané suspenzi se přidá
1,2 ml oxalylchloridu, reakční směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 2 hodin a př-
tom se odpaří. Surový chlorid kyseliny se vysuší ve vysokém vakuu, rozpustí se ve 3 ml
fluorbenzenu a získaný roztok se ochladí na teplotu 0 °C. K tomuto roztoku se přidá 760
mg chloridu hlinitého a směs se míchá 30 minut při teplotě 0 °C a potom po dobu 2 hodin
při teplotě místnosti. Reakční směs se zředí 50 ml methylenchloridu a poté se promyje dva-
krát vždy 50 ml 2N roztoku hydroxidu sodného. Methylenchloridová fáze se vysuší síranem
hořečnatým a odpaří se. Surový produkt se čistí na 100 g silikagelu za použití směsi met-
hylenchloridu, methanolu a hydroxidu amonného v poměru 90 : 10 : 1. Získá se 0,5 g (40 %
teorie) 4- [7-(dimethylamino)heptyl] -4'-fluorbenzofenonu ve formě bezbarvého oleje.

$^1\text{H-NMR}$ spektrum (deuteriochloroform, hodnoty δ v ppm):

1,3 - 1,7 (m, 10H), 2,23 (s, 6H), 2,26 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,68 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 7,1 - 7,2 (m, 2H), 7,28 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7,70 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7,7 - 7,9 (m, 2H).

Příklad 5

Analogickým postupem jako je popsán v příkladu 4b) se z 4- [7-(dimethylamino)heptyl] benzoové kyseliny a 1,3-difluorbenzenu získá 2,4-difluor-4'- [7-(dimethylamino)heptyl] -benzofenon ve formě bezbarvého oleje (výtěžek 32 %).

$^1\text{H-NMR}$ spektrum (deuteriochloroform, hodnoty δ v ppm):

1,3 - 1,7 (m, 10H), 2,25 (s, 6H), 2,28 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 2,67 (t, $J = 8$ Hz, 2H), 6,8 - 7,8 (m, 7H).

Příklad 6

K suspenzi 486 mg hořčíkových třísek v 10 ml tetrahydrofuranu se přikape pod atmosférou argonu během 30 minut roztok 6,1 g 2-(p-bromfenyl)-2-fenyl-1,3-dioxolanu (německý vykládací spis č. 2509474) v 50 ml tetrahydrofuranu. Získaný hnědý roztok se míchá 1 hodinu při teplotě místnosti, potom se ochladí na teplotu 0 °C a přikape se k roztoku 5,12 g dibromhexanu a 0,1 mmol dilithiumtetrachlorokuprátu (srov. Synthesis, 1971, 303) v 10 ml tetrahydrofuranu během 1 hodiny při teplotě 0 °C. Směs se míchá 18 hodin při teplotě místnosti a potom se odpaří. Ke zbytku se přidá 100 ml nasyceného roztoku chloridu amonného a poté se provede třikrát extrakce 100 ml etheru. Organické fáze se vysuší síranem hořečnatým a odpaří se. Zbytek obsahující 2- [4-(6-bromhexyl)fenyl] -2-fenyl-1,3-dioxolan, se smísí s přídatkem 25 ml 33% roztoku dimethylaminu v ethanolu a směs se míchá 24 hodiny při teplotě místnosti. Roztok se zahustí; zbytek obsahující 2- [4- [6-(dimethylamino)hexyl] fenyl] -2-fenyl-1,3-dioxolan, se vyjme 100 ml 1N roztoku chlorovodíkové kyseliny a roztok se třikrát promyje 100 ml etheru. Vodná fáze se zalkalizuje za chlazení ledem 2N roztokem hydroxidu sodného a třikrát se extrahuje 100 ml etheru. Organické fáze se vysuší síranem hořečnatým a odpaří se. Surový produkt se čistí destilací v kuličkovém destilačním přístroji při 180 až 190 °C a asi 6,7 Pa. Získá se 2,55 g (41 % teorie) 4- [6-(dimethylamino)hexyl] benzofenonu ve formě světle žlutého oleje.

Tento olej se rozpustí v 5 ml ethanolu a k horkému roztoku se přidá 0,956 g kyseliny fumarové ve 20 ml ethanolu. Po přidání 50 ml etheru a po ochlazení na teplotu 0 °C se bezbarvé krystaly odfiltrují, promyjí se etherem a vysuší se. Získá se 3,0 g (85 % teorie) 4- [6-(dimethylamino)hexyl] -benzofenon-fumarátu (1 : 1) o teplotě tání 87 až 89 °C.

Příklad 7

a) 15 g 4-(3-brompropyl)acetofenonu a 10,8 ml pyrrolidinu se rozpustí v 60 ml ethanolu a získaný roztok se zahřívá po dobu 24 hodin na teplotu 40 °C. Potom se reakční směs odpaří a ke zbytku se přidá 250 ml ethylacetátu a 150 ml polonasyčeného roztoku chloridu sodného, načež se směs protřepává. Vodná fáze se znovu extrahuje 250 ml ethylacetátu a organické fáze se znovu promyjí 150 ml polonasyčeného roztoku chloridu sodného. Spojené organické extrakty se vysuší síranem hořečnatým a odpaří se. Získá se 13,8 g (96 % teorie) 4'- [3-(1-pyrrolidinyl)propyl] acetofenonu ve formě nahnědlé kapaliny. Hmotové spektrum m/e: M^+ 431 (6,4), 84 (100), 42 (10,9).

b) 4 g 4'- [3-(1-pyrrolidinyl)propyl] acetofenonu a 2 g benzaldehydu se rozpustí v 80 ml methanolu a k získanému roztoku se za chlazení na ledové lázni přidá během 15 minut roztok 9,55 g uhlíčitane draselného v 38 ml vody. Potom se směs nechá reagovat 18 hodin při teplotě místnosti a dalších 18 hodin při teplotě asi 40 °C. Reakční směs se poté vyjme 200 ml ethylacetátu a extrahuje se 100 ml vody. Vodná fáze se znovu extrahuje 200 ml ethylacetátu a organické fáze se pak znovu extrahují 100 ml polonasyčeného roztoku chloridu sodného. Spojené organické fáze se vysuší síranem hořečnatým a odpaří se. Zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití acetonu jako elučního činidla. Získá se 4,5 g (81 % teorie) (E)-3-fenyl-4'- [3-(1-pyrrolidinyl)propyl] akrylofenonu ve formě žlutého oleje.

Hmotové spektrum m/e: M^+ 319 (7,1), 131 (1,4), 84 (100), 42 (7,5).

Za účelem tvorby hydrochloridu se volný amin rozpustí v malém množství ethanolu a k získanému roztoku se přidá 10M roztok ethanolického chlorovodíku. Po překrytání získané látky z isopropylalkoholu se získá čistý hydrochlorid. Teplota tání 211 až 213 °C.

Příklad 8

4,1 g 4- [3-(dimethylamino)propyl] acetofenonu a 3,1 g 4-chlorbenzaldehydu se rozpustí v 80 ml methanolu a k získanému roztoku se přidá při teplotě místnosti v průběhu 15 minut roztok 6,4 g hydroxidu sodného ve 32 ml vody. Potom se směs nechá míchat 48 hodin při teplotě místnosti. Za účelem zpracování se vylíje do 150 ml ledové vody. Vyloučené krystaly se odfiltrují, třikrát se promyjí vždy 30 ml vody a poté se vysuší při teplotě 40 °C za sníženého tlaku. Získá se 6,36 g (97 % teorie) (E)-3-(4-chlorfenyl)-4'- [3-(dimethylamino)propyl] akrylofenonu o teplotě tání 83 až 86 °C.

4- [3-(dimethylamino)propyl] acetofenon se může vyrobit analogickým způsobem jako je popsán v příkladu 7a).

Příklad 9

3 g (E)-3-(4-chlorfenyl)-4'- [3-(dimethylamino)propyl] akrylofenonu se rozpustí ve 100 ml ethanolu a po přidání 300 mg 5% palladia na uhlí se provádí hydrogenace. Po spotřeba teoretického množství vodíku se katalyzátor odfiltruje a filtrát se odpaří. Zbytek se rozpustí v ethanolu a přidáním 10M ethanolického chlorovodíku se převede na hydrochlorid, který se vysráží přidáním hexanu. Po překrytání ze směsi ethylacetátu a ethanolu v poměru 5 : 1 se získá 1,44 g (43 % teorie) 3-(4-chlorfenyl)-4'- [3-(dimethylamino)propyl] propiofenon-hydrochloridu o teplotě tání 161 až 164 °C.

Příklad 10

Analogickým postupem jako je popsán v příkladech 7b) a 8 se mohou vyrobit dále uvedené sloučeniny:

- (E)-3-(4-methylfenyl)-4'- [3-(dimethylamino)propyl] -akrylofenon, teplota tání 76,5 až 77,5 °C,
- (E)-3-(4-isopropylfenyl)-4'- [3-(dimethylamino)-propyl] akrylofenon, teplota tání 44 až 45 °C,
- (E)-3-(4-methoxyfenyl)-4'- [3-(dimethylamino)propyl] akrylofenon ve formě oleje;

$^1\text{H-NMR}$ spektrum (deuteriochloroform, 400 MHz, hodnoty δ v ppm):

2,24 (s, 6H), 3,86 (s, 3H),

- (E)-3- [4-(trifluormethyl)fenyl] -4'- [3-(dimethylamino)propyl] akrylofenon, teplota tání 71,5 až 73,5 °C,

- (E)-3-(3-methylfenyl)-4'- [3-(dimethylamino)propyl] akrylofenon ve formě oleje;

$^1\text{H-NMR}$ spektrum (deuteriochloroform, 400 MHz, hodnoty δ v ppm):

2,25 (s, 6H), 2,40 (s, 3H),

- (E)-3-(4-nitrofenyl)-4'- [3-(dimethylamino)propyl] akrylofenon, teplota tání 97 až 99 °C,

- (E)-3-(3-chlorfenyl)-4'- [3-(dimethylamino)propyl] akrylofenon ve formě vosku;

hmotové spektrum m/e: M^+ 327 (1,1), 205 (0,8), 143 (0,9), 58 (100),

- h) (E)-3-fenyl-4'-[3-(ethylmethylamino)propyl] akrylofenon ve formě oleje;
hmotové spektrum m/e: M^+ 307 (4), 72 (100) (4-[3-(ethylamino)propyl] acetofenon, který se používá jako výchozí látka, se může vyrobit analogickým způsobem jako je popsán v příkladu 7a)),
- i) (E)-3-(4-terc.butylfenyl)-4'-[3-(dimethylamino)propyl] akrylofenon-hydrochlorid, teplota tání 217 až 219 °C (z ethanolu),
- j) (E)-3-(3,5-dichlorfenyl)-4'-[3-(dimethylamino)propyl] akrylofenon-hydrochlorid, teplota tání > 230 °C (rozklad),
- k) (E)-3-(4-fluorfenyl)-4'-[3-(dimethylamino)propyl] akrylofenon-hydrochlorid, teplota tání 219 až 220,5 °C (z ethanolu),
- l) (E)-3-(2-methylfenyl)-4'-[3-(dimethylamino)propyl] akrylofenon-hydrochlorid, teplota tání 150,5 až 152 °C (ze směsi ethanolu a toluenu).

Příklad 11

Analogickým způsobem jako je popsán v příkladu 9 se mohou vyrobit dále uvedené sloučeniny:

- a) 3-(4-methylfenyl)-4'-[3-(dimethylamino)propyl]-propiofenon ve formě oleje;
 $^1\text{H-NMR}$ spektrum (deuteriochloroform, 400 MHz, hodnoty δ v ppm):
2,22 (s, 6H), 2,32 (s, 3H),
- b) 3-(4-isopropylfenyl)-4'-[3-(dimethylamino)propyl] propiofenon ve formě oleje;
hmotové spektrum m/e: M^+ 337 (5), 133 (4), 58 (100),
- c) 3-(4-methoxyfenyl)-4'-[3-(dimethylamino)propyl] propiofenon ve formě sirupu;
hmotové spektrum m/e: M^+ 325 (4), 121 (9), 58 (100),
- d) 3-[4-(trifluormethyl)fenyl]-4'-[3-(dimethylamino)propyl] propiofenon ve formě oleje;
hmotové spektrum m/e: M^+ 363 (2), 159 (3), 58 (100),
- e) 3-(3-methylfenyl)-4'-[3-(dimethylamino)propyl]-propiofenon ve formě oleje;
hmotové spektrum m/e: M^+ 309 (10,4), 145 (3,8), 105 (7,0), 58 (100),
- f) 3-(3-chlorfenyl)-4'-[3-(dimethylamino)propyl] propiofenon ve formě oleje;
hmotové spektrum m/e: M^+ 329 (1,0), 125 (2,5), 58 (100),
- g) 3-fenyl-4'-[3-(ethylmethylamino)propyl] propiofenon ve formě sirupu;
hmotové spektrum m/e: M^+ 309 (6), 294 (1), 91 (6), 72 (100),
- h) 3-(4-terc.butylfenyl)-4'-[3-(dimethylamino)propyl] propiofenon ve formě oleje;
hmotové spektrum m/e: M^+ 351 (34,7), 131 (32,8), 91 (34,5), 58 (100),
- i) 3-(4-fluorfenyl)-4'-[3-(dimethylamino)propyl] propiofenon ve formě sirupu;
hmotové spektrum m/e: M^+ 313 (3), 109 (11), 58 (100),
- j) 3-(2-methylfenyl)-4'-[3-(dimethylamino)propyl] propiofenon, teplota tání 145 až 147 °C (z tetrahydrofuranu),
- k) 3-fenyl-4'-[3-(1-pyrrolidinyl)propyl] propiofenon ve formě sirupu;
hmotové spektrum m/e: M^+ 321 (7), 91 (6), 84 (100).

Příklad 12

Analogickým způsobem jako je popsán v příkladu 1 se mohou vyrobit dále uvedené sloučeniny:

- a) 4- [5-(dimethylamino)pentyl] benzofenon ve formě bezbarvého oleje, ve výtěžku 96 %;
hmotové spektrum m/e: M^+ 295 (2 %, M^+), 100 (3 %), 58 (100 %),
- b) 4- [8-(dimethylamino)oktyl] benzofenon ve formě bezbarvého oleje, ve výtěžku 88 %;
hmotové spektrum m/e: M^+ 337 (2 %, M^+), 149 (2,8 %), 105 (3,3 %), 58 (100 %).

Příklad 13

a) K roztoku 10 g 7-chlorheptanolu (srov. Rec. Trav. Chim. Pays-Bas, 99, 87 /1980/) a 18,7 ml triethylaminu ve 100 ml methylenchloridu se pod atmosférou argonu přikape během 1 hodiny při teplotě 0 °C roztok 13,3 g p-toluensulfonylchloridu ve 100 ml methylenchloridu. Reakční směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 6 hodin, potom se dvakrát promyje vždy 200 ml 2N roztoku kyseliny chlorovodíkové, dvakrát vždy 200 ml nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a jednou 200 ml nasyceného roztoku chloridu sodného. Organická fáze se vysuší síranem hořečnatým a zahustí se. Surový 7-chlorheptyl-p-toluensulfonát (19,5 g, 96 % teorie) se rozpustí ve 40 ml tetrahydrofuranu, který obsahuje přísadek 0,6 mmol dilithiumtetrachlorokuprátu. Získaný roztok se ochladí pod atmosférou argonu na teplotu 0 °C. Poté se přikape během 2 hodin roztok fenylmagnesiumbromidu (připravený z 3,1 g hořčíkových třísek a 20 g brombenzenu v 80 ml tetrahydrofuranu). Reakční směs se míchá 18 hodin při teplotě místnosti a potom se odpaří.

Ke zbytku se přidá 200 ml nasyceného roztoku chloridu amonného a směs se třikrát extrahuje vždy 200 ml etheru. Organické fáze se vysuší síranem hořečnatým a odpaří se. Zbytek se destiluje ve vysokém vakuu při teplotě 100 až 110 °C a při asi 13,4 Pa. Získá se 13 g (86 % teorie) 7-chlor-heptylbenzenu ve formě bezbarvé kapaliny.

b) 1,07 g 7-chlorheptylbenzenu a 0,89 g 4-chlorbenzoylchloridu se rozpustí v 10 ml nitrobenzenu a k získanému roztoku se pod atmosférou argonu přidá za chlazení ledem 0,82 g chloridu hlinitého. Směs se pak míchá po dobu 18 hodin při teplotě místnosti, vyjme se 100 ml ledem ochlazeného 2N roztoku chlorovodíku a třikrát se extrahuje vždy 50 ml etheru. Organické fáze se promyjí 50 ml 10% roztoku hydrogenuhličitanu sodného a 50 ml nasyceného roztoku chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a zahustí se. Nitrobenzen se odstraní destilací při teplotě 80 až 100 °C a při 20 Pa. Destilací při teplotě 240 až 250 °C a při asi 13,4 Pa se získá 1,32 g (74 % teorie) 4-chlor-4'-(7-chlorheptyl)benzofenonu ve formě světle žlutého oleje.

$^1\text{H-NMR}$ spektrum (deuteriochloroform, hodnoty δ v ppm):

1,2 - 1,9 (m, 9H), 1,72 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 3,53 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H),
7,2 - 7,9 (m, 9H).

c) 1,32 g 4-chlor-4'-(7-chlorheptyl)benzofenonu a 0,85 g jodidu sodného se zahřívá pod zpětným chladičem k varu ve 20 ml ethylmethylketonu. Po 24 hodinách se reakční směs odpaří. Zbytek se suspenduje v 50 ml vody, načechá se suspenze třikrát extrahuje vždy 50 ml ethylacetátu, spojené organické fáze se promyjí nasyceným roztokem chloridu sodného (50 ml), vysuší se síranem hořečnatým a odpaří se. Získá se 1,5 g (90 %) surového 4-chlor-4'-(7-jodheptyl)benzofenonu ve formě nažloutlého oleje, který se pro příští stupeň používá bez dalšího čištění.

d) K tomuto surovému oleji se přidá 10 ml 33% roztoku dimethylaminu v ethanolu, směs se míchá 24 hodin při teplotě místnosti, poté se reakční směs odpaří, odparek se vyjme 50 ml 1N roztoku kyseliny chlorovodíkové a roztok se promyje třikrát vždy 50 ml etheru.

Vodná fáze se zalkalizuje za chlazení ledem 2N roztokem hydroxidu sodného a třikrát se extrahuje vždy 50 ml etheru. Organické fáze se vysuší síranem hořečnatým a odpaří se. Surový produkt se chromatografuje na 100 g silikagelu za použití směsi methylenchloridu, methanolu a chloridu amonného v poměru 90 : 10 : 1. Získá se 0,6 g (51 % teorie) 4-chlor-4'-[7-(dimethylamino)heptyl]-benzofenonu ve formě bezbarvého oleje.

Hmotové spektrum m/e: 357 (0,6 % M^+), 128 (4 %), 58 (100 %).

Příklad 14

Analogickým postupem jako je popsán v příkladu 14 se mohou vyrobit dále uvedené sloučeniny:

a) 4-brom-4'-[7-(dimethylamino)heptyl] benzofenon ve formě bezbarvého oleje (výtěžek 38 %). Přidáním etherického chlorovodíku se získá odpovídající hydrochlorid o teplotě tání 122 až 123 °C (výtěžek 85 %).

b) 2,4-dichlor-4'-[7-(dimethylamino)heptyl] benzofenon ve formě bezbarvého oleje (výtěžek 73 %).

Hmotové spektrum m/e: 391 (0,3 %, M^+), 173 (1,3 %), 128 (4,2 %), 58 (100 %).

c) 4-[4-(dimethylamino)heptyl] benzoyl] benzonitril ve formě bezbarvého oleje (výtěžek 68 %).

Hmotové spektrum m/e: 348 (0,6 %, M^+), 128 (2,7 %), 58 (100 %).

d) 4-[7-(allylmethylamino)heptyl] benzofenon ve formě bezbarvého oleje (výtěžek 66 %).

Hmotové spektrum m/e: 349 (1,7 %, M^+), 167 (4,3 %), 84 (100 %).

e) 4-[7-(allylmethylamino)heptyl]-4'-brombenzofenon ve formě světle žlutého oleje (výtěžek 62 %).

Hmotové spektrum m/e: 427 (0,7 %, M^+), 400 (3,3 %), 84 (100 %).

f) 4-[4'-[7-(allylmethylamino)heptyl] benzoyl] benzonitril ve formě žlutého oleje (výtěžek 46 %).

Hmotové spektrum m/e: 374 (2 %, M^+), 345 (8 %), 84 (100 %).

g) 4-brom-4'-[6-(dimethylamino)hexyl] benzofenon-hydrochlorid ve formě bezbarvých krystalů o teplotě tání 115 až 117 °C (výtěžek 72 %).

h) 4-[6-(allylmethylamino)hexyl]-4'-brombenzofenon ve formě bezbarvého oleje (výtěžek 77 %).

Hmotové spektrum m/e: 415 (0,8 %, M^+), 413 (0,8 %), 386 (2 %), 84 (100 %).

i) 3-brom-4'-[6-(dimethylamino)hexyl] benzofenon ve formě světle žlutého oleje (výtěžek 48 %).

Hmotové spektrum m/e: 387 (0,3 %, M^+), 114 (7 %), 58 (100 %).

j) 4-[6-(dimethylamino)hexyl]-2'-methylbenzofenon ve formě světle žlutého oleje (výtěžek 36 %).

Hmotové spektrum m/e: 325 (0,9 %, M^+), 114 (8 %), 58 (100 %).

k) 4-[6-(dimethylamino)hexyl]-4'-nitrobenzofenon ve formě žlutého oleje (výtěžek 80 %).

Hmotové spektrum m/e: 354 (0,4 %, M^+), 114 (6 %), 58 (100 %).

l) 2-chlor-4'-[6-(dimethylamino)hexyl] benzofenon (výtěžek 59 %). Působením etherického chlorovodíku se získá odpovídající hydrochlorid o teplotě tání 176 až 178 °C (výtěžek

86 %).

m) 4- [7-(dimethylamino)heptyl]-2-methylbenzofenon ve formě bezbarvého oleje.

Hmotové spektrum m/e: 337 (1,5 %, M⁺), 128 (6 %), 105 (4 %), 77 (3 %), 58 (100 %).

Příklad A

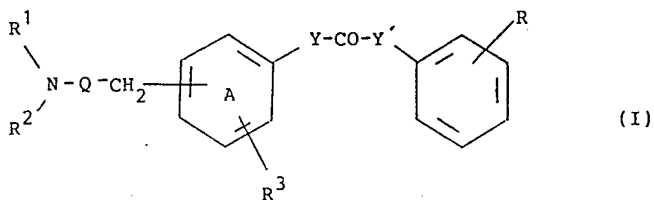
4- [7-(dimethylamino)heptyl] benzofenon se může použít jako účinná látka k výrobě tablet a to následujícím způsobem:

Složky	mg/tableta
účinná látka	200
prášková laktosa	100
Povidone K 30	15
natriumkarboxymethylovaný škrob	10
mastek	3
hořečnatá sůl kyseliny stearové	2
<hr/>	
hmotnost tablety	330

Účinná látka a prášková laktosa se intenzivně promísí, získaná směs se zvlhčí vodným roztokem Povidone K 30 a prohněte se, načež se získaná hmota granuluje, granulát se vysuší a proseje se sítí. Získaný granulát se smísí s ostatními složkami a poté se slihuje do tablet vhodné velikosti.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Substituované deriváty aminoalkylbenzenu obecného vzorce I



ve kterém

R¹ a R²

znamenají jednotlivě atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku nebo alkenylovou skupinu se 2 až 7 atomy uhlíku nebo znamenají společně alkylenovou skupinu s přímým řetězcem obsahujícím 2 až 4 atomy uhlíku,

R³

znamená atom vodíku, atom halogenu nebo alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku,

Q

znamená alkylenovou skupinu se 2 až 11 atomy uhlíku a alespoň se 2 atomy uhlíku mezi dvěma volnými valencemi nebo znamená alkenylenovou skupinu se 4 až 11 atomy uhlíku a s alespoň 4 atomy uhlíku mezi dvěma volnými valencemi a

Y a Y'

znamenají přímou vazbu nebo skupinu -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH=CH- nebo -C=C-,

přičemž skupina R¹R²N-Q-CH₂- je vázána v poloze 3 nebo 4 kruhu označeného písmenem A a

symbol R znamená, že kruh je nesubstituován nebo je substituován atomem halogenu, trifluormethylovou skupinou, kyanoskupinou, nitroskupinou, alkylovou skupinou s 1 až 7 atomy uhlíku nebo alkoxykupinou s 1 až 7 atomy uhlíku,

a přičemž substituenty

Y a Y' neznamenají současně přímou vazbu, jestliže R¹ a R² znamenají jednotlivě atomy vodíku nebo alkylové skupiny s 1 až 7 atomy uhlíku nebo znamenají společně alkylenovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku s přímým řetězcem, R³ znamená atom vodíku a

Q znamená alkylenovou skupinu s méně než 4 atomy uhlíku s přímým řetězcem,

jakož i jejich farmaceuticky použitelné adiční soli s kyselinami.

2. Sloučeniny podle nároku 1 obecného vzorce I, ve kterém

R¹ a R² znamenají jednotlivě atomy vodíku nebo alkylové skupiny s 1 až 7 atomy uhlíku nebo znamenají společně přímou alkylenovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku,

R³ znamená atom vodíku,

Q znamená alkylenovou skupinu se 2 až 11 atomy uhlíku a s alespoň 2 atomy uhlíku mezi dvěma volnými valencemi a

Y a Y' znamenají přímou vazbu nebo skupinu -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH=CH- nebo -C=C-, skupina R¹R²N-Q-CH₂- je vázána v poloze 3 nebo 4 kruhu označeného písmenem A, a

symbol R znamená, že kruh není substituován nebo je substituován atomem halogenu, trifluormethylovou skupinou, nitroskupinou, alkylovou skupinou s 1 až 7 atomy uhlíku nebo alkoxykupinou s 1 až 7 atomy uhlíku,

přičemž Y a Y' neznamenají současně přímou vazbu, jestliže R³ znamená vodík a Q znamená přímou alkylenovou skupinu s méně než 4 atomy uhlíku.

3. Sloučeniny podle nároku 1 obecného vzorce I, ve kterém Q znamená přímou alkylenovou skupinu se 4 až 7 atomy uhlíku.

4. Sloučeniny podle nároku 3 obecného vzorce I, ve kterém R¹ a R² znamenají jednotlivě alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkenylovou skupinu se 3 až 4 atomy uhlíku nebo znamenají společně alkylenovou skupinu se 3 až 4 atomy uhlíku.

5. Sloučeniny podle nároku 3 nebo 4 obecného vzorce I, ve kterém R³ znamená atom vodíku.

6. Sloučeniny podle jednoho z nároků 3 až 5 obecného vzorce I, ve kterém skupina R¹R²N-Q-CH₂- je vázána v poloze 4 kruhu označeného písmenem A.

7. Sloučeniny podle jednoho z nároků 3 až 6 obecného vzorce I, ve kterém Y znamená přímou vazbu nebo skupinu -CH₂-.

8. Sloučeniny podle jednoho z nároků 3 až 7 obecného vzorce I, ve kterém Y' znamená přímou vazbu nebo skupinu -CH₂-, -CH₂CH₂- nebo -CH=CH-.

9. Sloučeniny podle jednoho z nároků 3 až 8 obecného vzorce I, ve kterém symbol R znamená, že kruh není substituován nebo je substituován halogenem, trifluormethylovou skupinou, nitroskupinou nebo alkylovou skupinou s 1 až 7 atomy uhlíku.

10. 4- [7-(dimethylamino)heptyl] benzofenon.

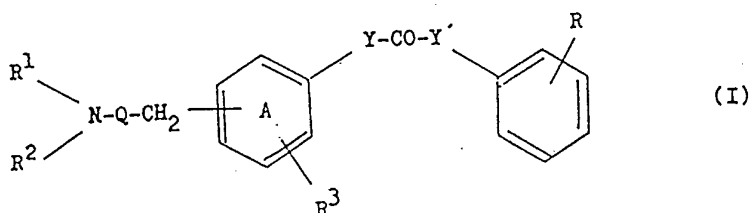
11. 4'- [7-(dimethylamino)heptyl] -3-fenylacetofenon.

12. 4'-fluor-4- [7-(dimethylamino)heptyl] benzofenon.

13. 4- [7-(dimethylamino)heptyl] -4'-(trifluormethyl)benzofenon.

14. 2,4-difluor-4'- [7-(dimethylamino)heptyl] benzofenon.

15. Sloučeniny podle nároku 1 obecného vzorce I, ve kterém Q znamená přímou alkylenovou skupinu se 2 nebo 3 atomy uhlíku.
16. Sloučeniny podle nároku 15 obecného vzorce I, ve kterém R^1 a R^2 znamenají alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkenylovou skupinu se 3 až 4 atomy uhlíku nebo společně znamenají alkylenovou skupinu se 3 až 4 atomy uhlíku.
17. Sloučeniny podle nároku 15 nebo 16 obecného vzorce I, ve kterém R^3 znamená atom vodíku.
18. Sloučeniny podle jednoho z nároků 15 až 17 obecného vzorce I, ve kterém je skupina $R^1R^2N-Q-CH_2-$ vázána v poloze 4 kruhu označeného písmenem A.
19. Sloučeniny podle jednoho z nároků 15 až 18 obecného vzorce I, ve kterém Y znamená přímou vazbu a Y' znamená skupinu $-CH_2-$, CH_2CH_2- nebo $-CH=CH-$.
20. Sloučeniny podle jednoho z nároků 15 až 19 obecného vzorce I, ve kterém R znamená, že kruh není substituován nebo je substituován halogenem, trifluormethylovou skupinou, nitroskupinou nebo alkylovou skupinou s 1 až 7 atomy uhlíku.
21. 3-(4-chlorfenyl)-4'-[3-(dimethylamino)propyl] propiofenon.
22. 3-(2-methylfenyl)-4'-[3-(dimethylamino)propyl] propiofenon.
23. (E)-3-fenyl-4'-[3-(1-pyrrolidinyl)propyl] alkrylofenon.
24. Způsob výroby nových substituovaných derivátů aminoalkylbenzenu obecného vzorce I



ve kterém

- R^1 a R^2 znamenají jednotlivě atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku nebo alkenylovou skupinu se 2 až 7 atomy uhlíku nebo znamenají společně alkylenovou skupinu s přímým řetězcem obsahujícím 2 až 4 atomy uhlíku,
- R^3 znamená atom vodíku, atom halogenu nebo alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku,
- Q znamená alkylenovou skupinu se 2 až 11 atomy uhlíku a alespoň se 2 atomy uhlíku mezi dvěma volnými valencemi nebo znamená alkenylovou skupinu se 4 až 11 atomy uhlíku a s alespoň 4 atomy uhlíku mezi dvěma volnými valencemi a
- Y a Y' znamenají přímou vazbu nebo skupinu $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH=CH-$ nebo $-C\equiv C-$, přičemž skupina $R^1R^2N-Q-CH_2-$ je vázána v poloze 3 nebo 4 kruhu označeného písmenem A a
- symbol R znamená, že kruh je nesubstituován nebo je substituován atomem halogenu, trifluormethylovou skupinou, kyanoskupinou, nitroskupinou, alkylovou skupinou s 1 až 7 atomy uhlíku, nebo alkoxykupinou s 1 až 7 atomy uhlíku,
- a přičemž substituenty
- Y a Y' neznamenají současně přímou vazbu, jestliže R^1 a R^2 znamenají jednotlivě atomy

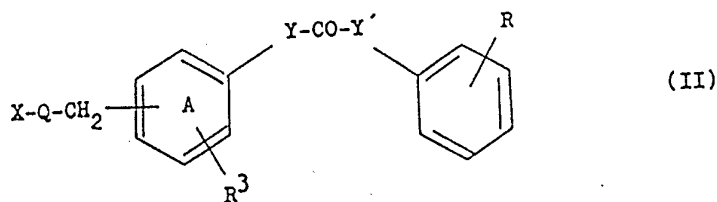
vodíku nebo alkylové skupiny s 1 až 7 atomy uhlíku nebo znamenají společně alkylenovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku s přímým řetězcem,

R^3 znamená atom vodíku a

Q znamená alkylenovou skupinu s méně než 4 atomy uhlíku s přímým řetězcem,

jakož i jejich farmaceuticky použitelných solí s kyselinami, podle nároku 1, vyznačující se tím, že se

a) nechá reagovat sloučenina obecného vzorce II



ve kterém

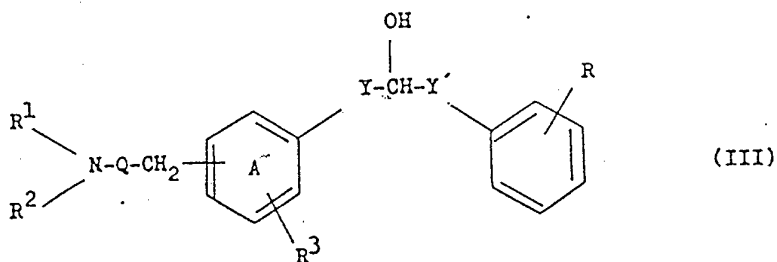
X znamená odštěpitelnou skupinu a
A, R^3 , Q, Y, Y' a R mají shora uvedené významy,
s aminem obecného vzorce



ve kterém

R^1 a R^2 mají shora uvedené významy,
nebo se

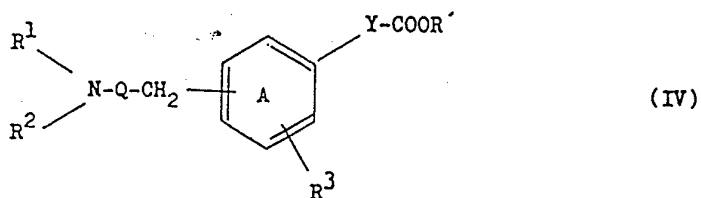
b) oxiduje sloučenina obecného vzorce III



ve kterém

A, R^1 , R^2 , R^3 , Q, Y, Y' a R mají shora uvedené významy,
nebo se

c) nechá reagovat sloučenina obecného vzorce IV



ve kterém

R' znamená nižší alkylovou skupinu a
 A, R¹, R², R³, Q a Y mají shora uvedené významy,
 se sloučeninou obecného vzorce V

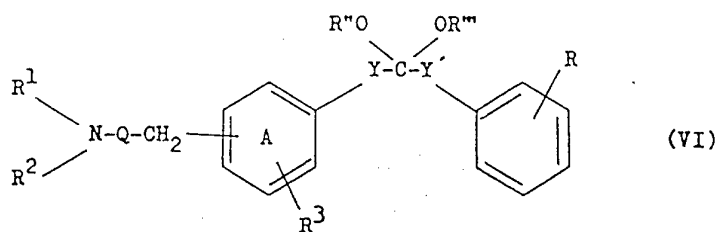


ve kterém

M znamená skupinu -MgCl, -MgBr, -MgJ nebo -Li a
 Y' a R mají shora uvedené významy,

nebo se

d) na sloučeninu obecného vzorce VI



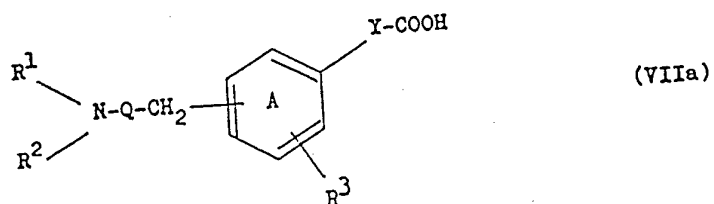
ve kterém

R'' a R''' znamenají nižší alkylovou skupinu nebo společně dimethylenovou skupinu nebo trimethylenovou skupinu a
 A, R¹, R², R³, Q, Y, Y' a R mají shora uvedené významy,

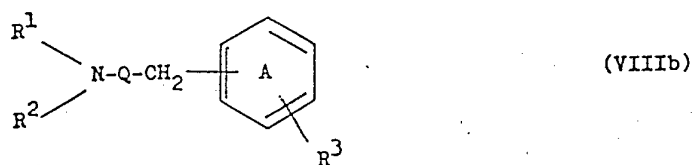
působí vodnou kyselinou,

nebo se

e) sloučenina obecného vzorce VIIa nebo VIIb



ve formě reaktivního derivátu nechá reagovat v přítomnosti Lewisovy kyseliny se sloučeninou obecného vzorce VIIa, popřípadě VIIb

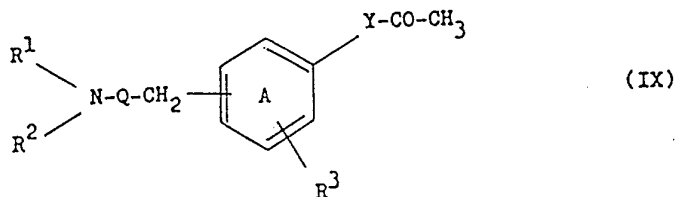


příčemž

A, R¹, R², R³, Q, Y, Y' a R mají shora uvedené významy,

nebo se

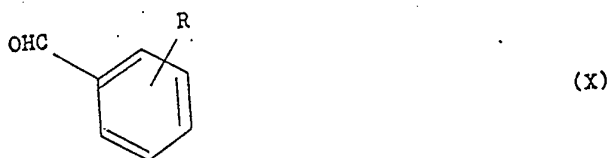
f) nechá reagovat sloučenina obecného vzorce IX



ve kterém

A, R¹, R², R³, Q a Y mají shora uvedené významy,

v přítomnosti báze se sloučeninou obecného vzorce X

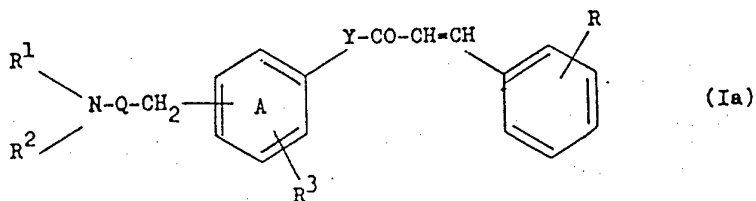


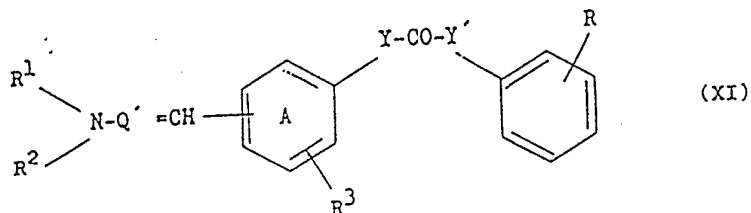
ve kterém

R má shora uvedený význam,

nebo se

g) hydrogenuje sloučenina obecného vzorce Ia nebo XI





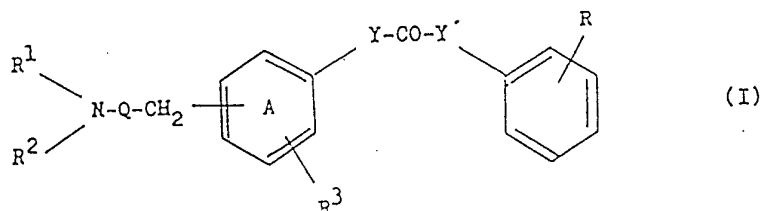
ve kterém

Q' znamená skupinu Q bez jednoho atomu vodíku a

A, R¹, R², R³, Q, Y, Y' a R mají shora uvedené významy, a

h) získaná sloučenina vzorce I se popřípadě převede na farmaceuticky použitelnou adiční sůl s kyselinou.

25. Použití sloučenin obecného vzorce I



ve kterém

R¹ a R² znamenají jednotlivě atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku nebo alkenylovou skupinu se 2 až 7 atomy uhlíku nebo znamenají společně alkylenovou skupinu s přímým řetězcem obsahujícím 2 až 4 atomy uhlíku,

R³ znamená atom vodíku, atom halogenu nebo alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku,

Q znamená alkylenovou skupinu se 2 až 11 atomy uhlíku a alespoň se 2 atomy uhlíku mezi dvěma volnými valencemi nebo znamená alkenylenovou skupinu se 4 až 11 atomy uhlíku a s alespoň 4 atomy uhlíku mezi dvěma volnými valencemi a

Y a Y' znamenají přímou vazbu nebo skupinu -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH=CH- nebo -C=C-,

příčemž skupina R¹R²N-Q-CH₂- je vázána v poloze 3 nebo 4 kruhu označeného písmenem A a

symbol R znamená, že kruh je nesubstituován nebo je substituován atomem halogenu, trifluor-methylovou skupinou, kyanoskupinou, nitroskupinou, alkylovou skupinou s 1 až 7 atomy uhlíku nebo alkoxykupinou s 1 až 7 atomy uhlíku,

jakož i jejich farmaceuticky použitelných adičních solí s kyselinami, popřípadě v kombinaci se známými antifungálními účinnými látkami, které inhibují biosyntézu sterolu, k výrobě antifungálně účinných prostředků.