



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

235347

(11) (B2)

(22) Přihlášeno 03 02 83
(21) (PV 2018-84)
(32) (31)(33) Právo přednosti od 04 02 82
(82 03261) a od 18 10 82 (82 29705)
Velká Británie

(40) Zveřejněno 31 08 84

(45) Vydáno 15 01 87

(51) Int. Cl.³

C 07 D 213/24
C 07 D 401/06
C 07 C 87/28
C 07 C 87/29

(72) Autor vynálezu

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

(73) Majitel patentu

THE WELLCOME FOUNDATION LIMITED, LONDÝN (Velká Británie)

(54) Způsob výroby nových aminosloučenin

1

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

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

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

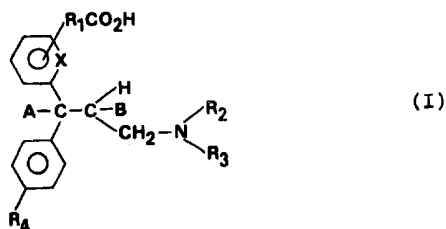
Je známo, že se tripolidin metabolizuje u člověka na (E)-1-(4-karboxyfenyl)-1-(2-pyridyl)-3-pyrrolidino-1-propen, který má malý antihistaminový účinek nebo takový účinek nemá žádný.

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

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

235347

Předmětem tohoto vynálezu je způsob výroby sloučenin obecného vzorce I



kde

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

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

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

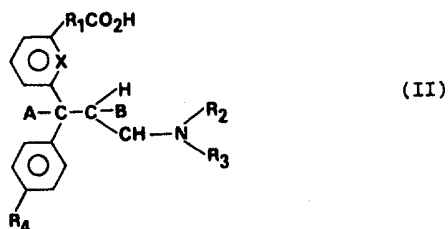
X znamená skupinu - N = nebo - CH = a

A a B představují atomy vodíku nebo

CA-CB znamenají skupinu - C = C -,

nebo jejich soli, esterů nebo amidů.

Ze sloučenin obecného vzorce I jsou výhodné sloučeniny obecného vzorce II

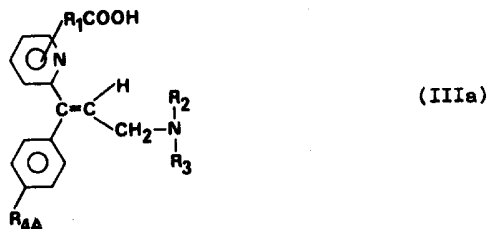


kde

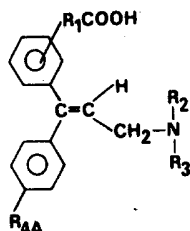
R_1 až R_4 , X, A a B mají význam uvedený u obecného vzorce I, nebo jejich soli, estery nebo amidy.

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

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



nebo obecného vzorce IIIb



(III b)

kde

R_1 znamená skupinu vzorce $(CH_2)_n$,

kde

n je celé číslo 1 až 7 nebo skupinu vzorce $(CH_2)_aCH=CH(CH_2)_b$,

kde

a a b jsou nezávislé čísla 0 až 5 a součet a a b nepřesahuje 5,

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

R_{4A} znamená vodík nebo halogen, jako brom nebo chlor, nižší alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku nebo nižší alkoxykupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,

nebo jejich soli, estery nebo amidy.

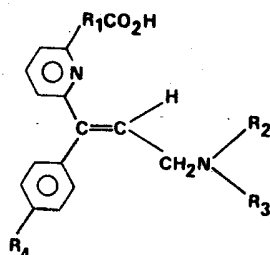
Účelně n znamená 0 až 3 a s výhodou n značí 2. Účelně součet a a b nepřesahuje 2, přičemž s výhodou jak a , tak b značí 0.

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

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

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

Výhodná skupina sloučenin obecného vzorce I je vyjádřena obecným vzorcem IV



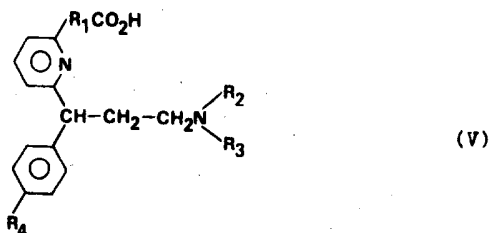
(IV)

kde

R_1 a R_4 mají význam uvedený výše,

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

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



kde

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

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

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

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

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

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

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

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

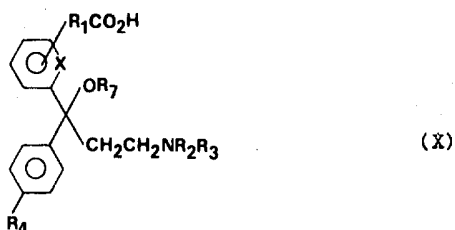
Výhodné sloučeniny obecného vzorce I zahrnují:

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

nebo jejich soli, estery nebo amidy.

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

Předmětem tohoto vynálezu je tedy způsob výroby sloučenin obecného vzorce I, který spočívá v tom, že ze sloučeniny obecného vzorce X



kde

X, R₁, R₂, R₃ a R₄ mají výše uvedený význam a

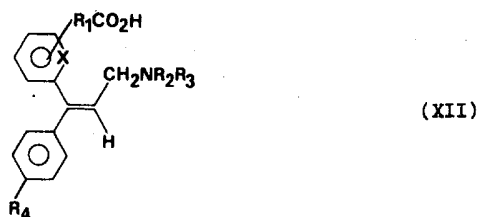
R₇ znamená vodík nebo acyl s 1 až 4 atomy uhlíku, nebo jejího esteru nebo amidu se odštěpí sloučenina obecného vzorce



kde

R₇ má výše uvedený význam,

potom se popřípadě převede získaná sloučenina obecného vzorce I v jinou sloučeninu obecného vzorce I metodami dobře známými odborníkům v oboru, například tím, že se sloučenina obecného vzorce XII



kde

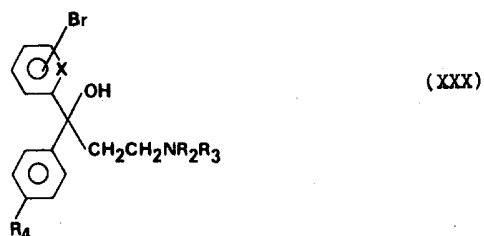
X a R₁ až R₄ mají výše uvedený význam a

CA-CB znamená dvojnou vazbu,

isomeruje, jedna nebo několik dvojných vazeb se redukuje nebo ester-skupina se deesterifikuje.

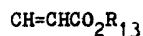
Odštěpení sloučeniny vzorce R₇OH ze sloučenin obecného vzorce X se obvykle provádí v přítomnosti silné minerální kyseliny, například koncentrované kyseliny sírové, za zvýšené teploty, například mezi 100 a 200 °C, účelně 125 až 150 °C.

Sloučeniny obecného vzorce X se mohou vyrábět reakcí sloučeniny obecného vzorce XXX



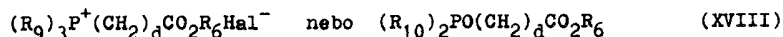
kde

X a R_2 , R_3 a R_4 mají výše uvedený význam,
se sloučeninou obecného vzorce



kde

R_{13} je ester-skupina nebo amidoskupina, a oxidem uhličitým. Tato reakce se obvykle provádí v přítomnosti katalyzátoru sestávajícího z octanu palladnatého, triarylfosfinu a v přítomnosti terciárního aminu, běžně vodného roztoku terciárního aminu, jako N-ethyl-morfolinu. Sloučenina obecného vzorce XXX se obvykle vyrábí reakcí sloučeniny obecného vzorce XVIII



kde

Hal znamená halogen, zvláště chlor nebo brom,

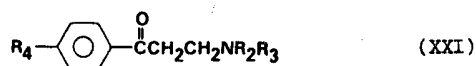
R_9 značí alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku nebo fenyl,

R_{10} znamená alkoxykupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,

R_6 značí skupinu kyseliny, esteru nebo amidu a

d je 1 až 6,

s alkylsloučeninou kovu, jako butyllithiem a porom reakcí se sloučeninou obecného vzorce XXI

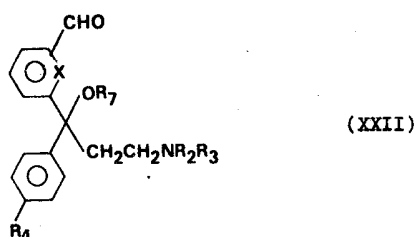


kde

R_2 , R_3 a R_4 mají výše uvedený význam.

Tato reakce se účelně provádí při nízké teplotě, například mezi -90 a -30 °C, obvykle mezi -70 a -40 °C, v inertním rozpouštědle, například toluenu a v inertní atmosféře.

Sloučenina obecného vzorce X se může také vyrobit reakcí sloučeniny obecného vzorce XXII



kde

X, R_2 , R_3 , R_4 a R_7 mají výše uvedený význam,

s kyselinou malonovou. Tato reakce se obvykle provádí v pyridinu v přítomnosti báze, například piperidinu, za zvýšené teploty, například mezi 50 a 100 °C. Sloučeniny obecného vzorce XXII se mohou vyrábět reakcí 2-brom-6-(1,3-dioxolan-2-yl)benzenem se sloučeninou

obecného vzorce XXI, jak je vymezena výše a potom v případě potřeby acylací.

2-Brom-6-(1,3-dioxolan-2-yl)pyridin se například běžně smíchá s butyllithiem v inertním rozpouštědle, jako toluenu, za nízké teploty, například mezi -80 a -40 °C, běžně mezi -60 a -70 °C, pod inertní atmosférou, jako pod dusíkem, předtím, než se přidá sloučenina obecného vzorce XXI. Reakce se obvykle provádí v inertním rozpouštědle, jako toluenu, za nízké teploty, například mezi -80 a -40 °C, účelně mezi -70 a -60 °C pod inertní atmosférou, obvykle pod dusíkem.

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

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

Redukce jedné nebo dvou dvojných vazeb, to jest redukce dvojných vazeb končící na skupině $-NR_2R_3$ nebo redukce dvojných vazeb v karboxylovém bočním řetězci se může obvykle provádět hydrogenací v přítomnosti katalyzátoru na bázi přechodného kovu, například platiny na aktivním uhlí. Výroba esterů nebo amidů z odpovídající karboxylové kyseliny a naopak se může podobně provádět metodami dobře známými odborníkům v oboru.

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

Sloučeniny podle tohoto vynálezu se mohou používat pro stejné indikace jako triprolidin, totiž při symptomech ulehčujících ucpaní nosu v důsledku nachlazení a alergické rýmy a pro kontrolu příznaků alergických podmínek, včetně nosní alergie, trvalé rýmy, kýchávk, angio-neurotického edému, alergické konjunktivity, alergie na potraviny, reakce na drogy a sérum, kousnutí a bodnutí hmyzem a reakce způsobující odstranění citlivosti.

Sloučeniny se mohou také používat při podmínkách odpovídajících na zmírnění účinku svědění včetně alergických dermatóz, neurodermatid, anogenitálního svědění a svědění neurčitěho původu, jako v důsledku ekzémů a ze zvláštních příčin, jako vyvolané planými neštovicemi, fotosensitivitou a následky opálení sluncem. Tento vynález se proto týká metody symptomatického ošetřování alergických podmínek podáním účinného množství sloučeniny obecného vzorce I. Tento vynález se také týká metody protichůdného působení na vnitřně uvolněný histamin podáním účinného množství sloučeniny obecného vzorce I. Některé ze sloučenin podle tohoto vynálezu byly shledány v podstatě bez sedativních účinků a mají malé anticholinergické účinky nebo tyto účinky nemají vůbec. Množství účinné sloučeniny požadované pro použití při výše uvedených podmínkách se mění podle zvolené sloučeniny, cesty podání, podmínek a savce, který se léčí a řídí se nakonec podle pokynů lékaře. Vhodná orální dávka účinné sloučeniny pro savce je v rozmezí od $0,003$ do $1,0$ mg na kilogram tělesné hmotnosti a den s výhodou od $0,04$ do $0,24$ mg/kg. Například typická dávka pro člověka jako příjemce sloučeniny A (viz příklad 1 a tabulka 1 uvedené dále) je $0,12$ mg/kg tělesné hmotnosti a den.

Požadovaná denní dávka je s výhodou podávána v jedné až šesti dílčích dávkách podávaných v příslušných intervalech během dne, jak je zapotřebí. Použije-li se tři dílčích dávek sloučeniny obecného vzorce I, každá z nich bude v rozmezí $0,014$ až $0,08$ mg/kg tělesné

hmotnosti, například typická další dávka takové sloučeniny pro člověka jako příjemce je mezi 1 a 20 mg, například 4 až 8 mg.

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

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

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

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

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

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

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

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

Nasální sprejové prostředky zahrnují čistěné vodné roztoky účinné sloučeniny s konzervačními a izotonickými přísadami. Takové prostředky se upravují na pH a isotonický stav snášitelný s nosními sliznicovými membránami.

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

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

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

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

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

P ř í k l a d 1

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

K roztoku 52,14 g 3,6-dibrompyridinu v toluenu ochlazeném na -50° se přidá za míchání pod dusíkovou atmosférou 130 ml 1,70M roztoku n-butyllithia v hexanu, přičemž během přidávání se udržuje teplota -50° . Po dvouhodinovém míchání za této teploty -50° se při stejné teplotě přidá roztok 3-pyrrolidino-1-(4-tolyl)propan-1-onu, připraveného z 50,72 g odpovídajícího hydrochloridu a azeotropicky sušeného, ve 150 ml toluenu. Reakční směs se míchá za teploty -50° 1,5 hodiny, potom se nechá ohřát na -30° a za této teploty se udržuje po dobu 1,5 hodiny. K směsi se poté přidá 300 ml 2N kyseliny chlorovodíkové a potom 800 ml vody. Oddělená vodná vrstva se promyje etherem a zalkalizuje 2N roztokem hydroxidu sodného. Pevný podíl se odfiltruje, suší a dvakrát krystaluje, aby se ve formě bílých krystalů získalo 43,0 g 1-(4-tolyl)-1-[2-(6-brom)pyridyl]-3-pyrrolidino-1-propanolu o teplotě tání 124° .

43 g výše uvedeného karbinolu, 12,61 g ethylakrylátu, 0,518 g octanu palladnatého, 1,55 g trifenylyfosfinu a 140 ml N-ethylmorpholinu se smíchá a zahřívá na teplotu 145° za míchání po dobu 5 hodin. Po ochlazení se reakční směs vylije na 800 ml vody a produkt extrahuje lakovým benzínem o teplotě varu 60 až 80° . Extrakty se promyjí vodou, suší a odpaří za sníženého tlaku. Jako červená gumovitá látka o hmotnosti 41,6 g se dostane ethyl[(E)-3-[6-/1-(4-tolyl)-1-hydroxy-3-pyrrolidino/-2-pyridyl]akrylát].

25,39 g výše uvedeného karbonol-esteru se smíchá s 50 ml hmotnostně 90 % kyseliny sírové a směs se zahřívá na teplotu 135° za míchání po dobu 3 hodin. Ochlazená směs se potom vylije na 760 ml ethanolu a roztok zahřívá za refluxu 1,5 hodiny. Roztok se potom odpaří přibližně na jednu třetinu svého objemu za sníženého tlaku a potom vylije na 1 litr ledu. Roztok se neutralizuje malým přebytkem vodného amoniaku za chlazení a produkt extrahuje etherem. Extrakty se promyjí vodou suší a odpaří za sníženého tlaku. Dostane se 21,1 g červeně zbarvené pevné látky, která sestává ze směsi stereoisomerů (E, E : E, Z = 80 : 20) ethyl[3-/6-[3-pyrrolidino-1-(4-tolyl)prop-1E, Z-enyl]-2-pyridyl]akrylátu].

15 g svrchu uvedené směsi esterů se rozpustí ve 250 ml ethanolu a přidá 60 ml 1N roztoku hydroxidu sodného. Alkohol se potom odstraní odpařením na rotační odparce za sníženého tlaku. Odparek se neutralizuje přidáním 60 ml 1N vodné kyseliny sírové a směs se potom odpaří do sucha za sníženého tlaku.

Odparek se třikrát extrahuje vždy 75 ml horkého isopropanolu a spojené extrakty se vychladí. Výsledná krystalická pevná látka se odfiltruje a jejím vytážením se dostane 4,57 g titulní sloučeniny. Další její podíl o hmotnosti 0,625 g se dostane odpařením matečných louhů. Spojené podíly se krystalují z isopropanolu.

Příklad 2

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

50 ml 1,65M roztoku butyllithia v hexanu se přidá pod dusíkem k míchané suspenzi 19,5 g 2,6-dibrompyridinu ve 200 ml suchého etheru za teploty -50° . Za 0,75 hodiny se přidá roztok 10 g 4-tolunitrilu v 50 ml etheru a v míchání se pokračuje za teploty -50° 3 hodiny. Směs se nechá ohřát na teplotu -30° a působí na ni 200 ml 2M kyseliny chlorovodíkové. Vysrážená pevná látka se oddělí, promyje vodou a rekrystaluje z vodného ethanolu. Vzniklý 2-brom-6-(4-toluoyl)pyridin, o hmotnosti 12,2 g tvoří bezbarvé jehličky o teplotě tání 97 až 98° .

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

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

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

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

2,5 g aldehydu vyrobeného jak uvedeno výše se rozpustí v 100 ml 1,2-dimethoxyethanu a přidá k roztoku fosfonát karbanionu vyrobenému ze 2 g triethylfosfonacetátu a 0,22 natriumhydridu ve stejném rozpouštědle. Směs se míchá 2 hodiny, zředí 25 ml etheru a zpracuje a 5 ml 2M kyseliny chlorovodíkové. Organická fáze se oddělí, promyje vodou, suší a odpaří. Výsledný olej se rozpustí ve 20 ml ethanolu, který obsahuje 3 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové a 3 ml vody. Vše se poté zahřívá 10 minut na parní lázni, roztok se zředí ledovou vodou, zalkalizuje roztokem hydrogenuhličitanu sodného a extrahuje etherem. Odpařením se dostane (E)-3-[6-(4-toluoyl)-2-pyridyl]akrylát (sloučenina 2), který se krystaluje z cyklohexanu na bezbarvé destičky o teplotě tání 108 až 111° , které mají hmotnost 1 g.

10 ml 1,64M roztoku butyllithia v hexanu se přidá pod dusíkem k míchané suspenzi 7,2 g trifenyl-2-pyrrolidinoethylfosfoniumbromidu v 75 ml suchého toluenu. Po 0,5 hodiny se 4,8 g sloučeniny 2 uvedeně výše vnese do 50 ml toluenu. Suspenze z počátku oranžová, přechází v tmavě purpurovou a potom pomalu na žlutou během 2 hodin při zahřívání na teplotu 75° . Ochlazený roztok se zředí 150 ml etheru a zpracuje s 50 ml 2M kyseliny chlorovodíkové. Vodná fáze se oddělí, promyje etherem a zalkalizuje uhličitane draselným za chlazení ledem a extrahuje etherem. Směs isomerních esterů získaná odpařením se zředí 100 ml ethanolu obsahujícího 20 ml 1M roztoku hydroxidu sodného a částečně odpařuje na parní lázni za sníženého tlaku po dobu 5 minut. Zbývající vodný roztok se neutralizuje 20 ml 0,5M kyseliny sírové a odpaří do sucha. Pevný odparek se třikrát extrahuje vždy 50 ml

horkého isopropanolu a extrakty se odpařují, dokud nenastane krystalizace. Kyselina (E)-3-[6-/3-pyrrolidino-1-(4-tolyl)prop-1E-enyl/-2-pyridyl]akrylová (sloučenina A) má teplotu tání 222° (za rozkladu).

P ř í k l a d 3

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

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

P ř í k l a d 4

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

13,9 g shora uvedeného esteru se smísí s 28 ml hmotnostně 90 % kyseliny sírové a směs zahřívá za míchání na teplotu 130 °C 3 hodiny. Po ochlazení se směs postupně vylije na 300 ml ethanolu za chlazení. Roztok se potom zahřívá při refluxu 1 hodinu, poté odpaří na přibližně jednu třetinu svého objemu za sníženého tlaku a potom vylije na přebytek drceného ledu. Potom se přidá vodný amoniak, aby se uvolnila volná báze. Ta se extrahuje 500 ml etheru a extrakt se promyje dvakrát 250 ml vody, 100 ml solanky a suší. Filtrací a odpařením za sníženého tlaku se dostane 11,9 g (85 %) červeného pevného produktu, který tvoří směs s 50 ml acetonitrilu. Ochlazením v chladničce se dostane skoro pevná látka, která se odfiltruje a promyje malým množstvím studeného acetonitrilu. Tento materiál, o hmotnosti 7,5 g, je v podstatě čistý E,E-isomer.

Způsobem podle vynálezu se dají vyrobit také tyto sloučeniny:

isomer μ kyseliny 3-[6-/3-pyrrolidino-1-(4-tolyl)-prop-1E-enyl(-2-pyridyl)]propionové (sloučenina B), teplota tání 156 až 157°.

isomer E-kyseliny (E)-3-[6-/3-dimethylamino-1-(4-tolyl)prop-1E-enyl/-2-pyridyl]akrylové, teplota tání 222 až 225 ° (za rozkladu),

kyselina (E)-3-[6-/3-pyrrolidino-1-(4-tolyl)prop-1E-enyl/-2-pyridyl]akrylová, teplota tání 220 ° (za rozkladu),

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

E isomer kyseliny 6-[3-pyrrolidino-1-(4-tolyl)prop-1E-enyl]pyridin-2-karboxylové, teplota tání 200 až 202 °,

Z isomer kyseliny 6-[3-pyrrolidino-1-(4-tolyl)prop-1E-enyl]pyridin-2-karboxylové, teplota tání 187 až 189 °,

kyselina (E)-3-[6-(3-pyrrolidino)-(4-trifluormethylfenyl)prop-1E-enyl]-2-pyridyl]-akrylová, teplota tání 223 až 225 ° (za rozkladu),

kyselina (E)-3-[6-/3-pyrrolidino-1-(4-methoxyfenyl)prop-1E-enyl]-2-pyridyl]akrylová, teplota tání 231 až 232 ° (za rozkladu),

kyselina (E)-3-[6-(1-fenyl-3-pyrrolidinoprop-1E-enyl)-2-pyridyl]akrylová, teplota tání 180 až 182 ° (za rozkladu),

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

kyselina 6-[6-/3-pyrrolidino-1-(4-tolyl)prop-1Z-enyl/-2-pyridyl]hex-5E-enová, teplota tání 118 až 121 °,

kyselina 6-[3-dimethylamino-1-(4-methylfenyl)propyl]-3-pyridinkarboxylová, TLC R_F : 0,34 (oxid křemičitý- silika, methanol),

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

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

vypočteno: 68,33 % C, 7,65 % H, 8,85 % N,

nalezeno: 68,16 % C, 7,65 % H, 8,82 % N,

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

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

Analýza pro $C_{17}H_{19}ClN_2O_2 \cdot 2H_2O$:

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

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

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

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

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

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

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

Antihistaminový účinek

A. Antihistaminový účinek in vitro

Izoluje se podélný sval z neporušeného ilea morčete (Hartley, samci o hmotnosti 250 až 400 g) a umístí v organické lázni pod napětím 300 mg. Po jedné hodině rovnováhy se získají křivky odpovídající úhrnné koncentraci (J. M. Van Rossum, Arch. Int. Pharmacodyn, Ther. 143, 299 až 330, 1963) histaminu. Po promytí se tkáň inkubují 1 hodinu a testovanou sloučeninou a potom probíhá křivka odpovídající sekundární koncentraci histaminu, posuny napravo od křivky odpovídající koncentraci agonistu vytvořené antagonisty se použijí pro konstrukci Schildových diagramů (O. Arunlakshana, a ~~the~~ O. Schild, Br. J. Pharmacol 14, 48 až 58, 1959). Regrese log ($dr-1$) na log (B), kde dr je ekviaktivní odezva při přítomnosti nebo nepřítomnosti antagonistu a [B] je molární koncentrace antagonistu, umožňuje určit pA_2 , to jest negativní log koncentrace antagonistu, jehož diagramy kontrolní koncentrace histaminu odpovídají křivce 2x vpravo.

Tabulka I

Výsledky in vitro stanovení antihistaminových zkoušek

R_1COQ	X	NR_2R_3	R_4	PA_2
sloučenina A (E)-2-CH=CHCO ₂ H	N		CH ₃	8,6
sloučenina B' -2-CH ₂ CH ₂ CO ₂ H	N	NR_2R_3	CH ₃	9,2
(E)-2-CH=CH-CO ₂ H	N	NR_2R_3	Cl	9,0
(E)-2-CH=CHCO ₂ C ₂ H ₅	N	NR_2R_3	CH ₃	7,7
(E)-2-CH=CHCONH ₂	N	NR_2R_3	CH ₃	8,49
(E)-2-CH=CHCO ₂ H	N	NR_2R_3	OCH ₃	8,94
(E)-2-CH=CHCO ₂ H	N	NR_2R_3	CF ₃	10,4
(E)-2-CH=CHCONCH ₂ CO ₂ H	N	NR_2R_3	CH ₃	6,9
-2-CO ₂ H	CH	NR_2R_3	CH ₃	8,1
sloučenina G (E)-2-CH=CHCO ₂ H	N		CH ₃	8,2
-2-CO ₂ H			CH ₃	8,9
sloučenina D (E)-2-CH=CHCO ₂ H	CH	NR_2R_3	CH ₃	8,8

B. Antihistaminový účinek in vivo

Morčata (Hartley, samci o hmotnosti 300 až 350 g) se 20 hodin ponechají bez potravy a potom se jim podá perorálně nebo intraperitoneálně testovaná sloučenina. Jednu hodinu po obdržení dávky se morčata na individuálním základě umístí do průhledných komor z plastické hmoty, které jsou nasyceny histaminem, který je nepřetržitě doplňován v plynné formě jako 0,25 % histamin z aerosolového inhalačního přístroje. U morčat se zaznamenávají znaky histaminové anafylaxe (například kašel, kýchání, silné břišní pohyby, cyanóza). Za podmínek testu kontrolní zvířata kolapsují v průměru za 23 sekundy. ED₅₀ pro ochranu proti histaminu se vypočítá s probitové analýzy. Při tomto testu ED₅₀ se ukazuje, že při zvláštní dávce 50 % zvířat je úplně ohráňeno proti působení histaminu během testu (1 hodinu po dávce). Úplná ochrana se stanoví jako ochrana proti histaminovým symptomům po dobu 6 minut v aerosolové komoře (přibližně desetinásobná doba kolapsu kontrolních zvířat).

Tabulka II

Výsledky in vivo stanovení antihistaminových zkoušek

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

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

P ř í k l a d 5

Farmaceutické prostředky

Prostředek A

Injekce

Složka	Množství na ampuli
Sloučenina obecného vzorce I	1,0 mg
Voda pro injekce	do 1,0 ml

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

Prostředek B

Čípky

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

Poznámka:

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

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

Prostředek C

Sirup

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

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

Prostředek D

Tablety

Složka	Množství na tabletu
Sloučenina obecného vzorce I	1,0 mg
Laktóza	110,0 mg
Předem želatinizovaný kukuřičný škrob	2,5 mg

Prostředek D

Tablety

Složka	Množství na tabletu
Bramborový škrob	12,0 mg
Stearát hořečnatý	0,5 mg

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

Prostředek E

Tobolky

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

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

Prostředek F

Tablety

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

Tablety se připraví ze složek metodou, která je popsána v příkladě 5 D výše.

Prostředek G

Sirup

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

Sirup se připraví ze složek uvedených výše obdobnou metodou, jako je popsána v příkladě 5 C výše.

Prostředek H

Nosní postřík

Složka	Množství na 100,0 ml
--------	----------------------

Sloučenina obecného vzorce I	1 g
Chlorid sodný	0,8 g
Konzervační prostředek	0,5 g
Voda pro injekce	do 100,0 ml

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

Prostředek I

Oční roztok

Složka	Množství na 100,0 ml
--------	----------------------

Sloučenina obecného vzorce I	0,1 g
Chlorid sodný	0,8 g
Konzervační prostředek	0,5 g
Voda pro injekce	do 100,0 ml

Tento prostředek se připravuje podobným způsobem jako nosní postřík.

Prostředek J

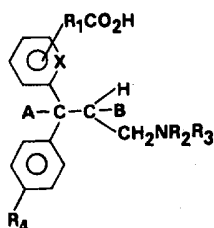
Lokální krém

Složka	Množství na 100,0 ml
--------	----------------------

Sloučenina obecného vzorce I	0,1 g
Emulgační vosk, N.F.	15,0 g
Minerální olej	5,0 g

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby nových aminosloučenin obecného vzorce I



(I)

kde

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

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

R_4 znamená vodík, halogen, hydroxyskupinu, kyanoskupinu, acyloxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, které jsou popřípadě substituované 1 až 3 atomy halogenů,

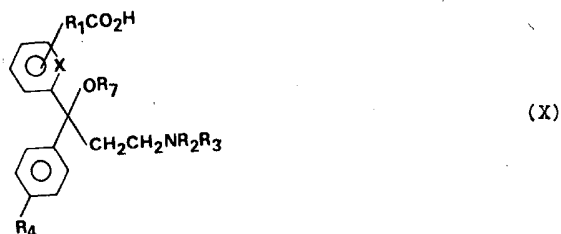
X znamená skupinu vzorce $-N=$ nebo $-CH=$ a

A a B představují atomy vodíku nebo

CA-CB znamenají skupinu vzorce $-C=C-$,

nebo jejich solí, esterů nebo amidů,

vyznačující se tím, že se ze sloučeniny obecného vzorce X



kde

X, R₁, R₂, R₃ a R₄ mají výše uvedený význam a

R₇ znamená vodík nebo acyl s 1 až 4 atomy uhlíku, nebo jejího esteru nebo amidu odštěpí sloučenina obecného vzorce

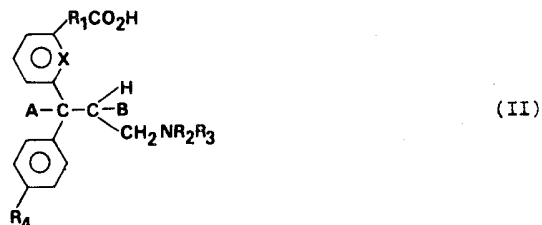


kde

R₇ má výše uvedený význam,

a potom se popřípadě převede získaná sloučenina obecného vzorce I v jinou sloučeninu obecného vzorce nebo na svou sůl, ester nebo amid.

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

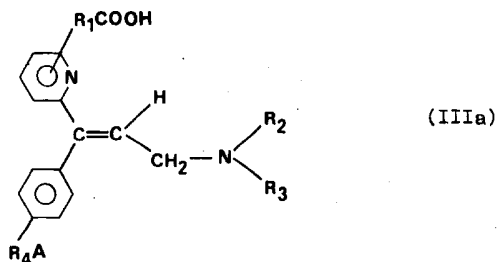


kde

R₁ až R₄, X, A a B mají výše uvedený význam, nebo její soli, esteru nebo amidu.

3. Způsob podle bodu 1 nebo 2 vyznačující se tím, že se vychází ze sloučenin výše uvedených vzorců za vzniku sloučeniny obecného vzorce, v němž R₁ znamená skupinu vzorce $(CH_2)_n$, kde n je celé číslo 0 až 7 nebo skupinu vzorce $(CH_2)_aCH=CH(CH_2)_b$, kde a a b jsou nezávislé čísla 0 až 6 a součet a a b nepřesahuje 5.

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



kde

R_1 znamená skupinu vzorce $(CH_2)_n$,

kde

n je celé číslo 1 až 7,

nebo znamená skupinu vzorce $(CH_2)_aCH=CH(CH_2)_b$,

kde

a a b jsou nezávislé čísla 0 až 5 a součet

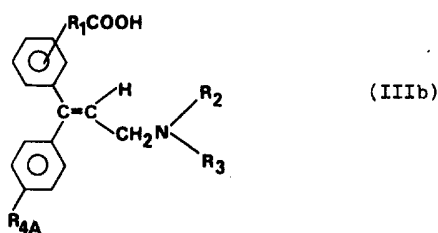
a a b nepřesahuje 5,

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

R_4 znamená vodík nebo halogen, jako brom nebo chlor, nižší alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo nižší alkoxykupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, nebo její soli, esteru nebo amidu.

5. Způsob podle některého z bodů 1 až 4 vyznačující se tím, že se vychází ze sloučenin výše uvedených vzorců za vzniku sloučeniny obecného vzorce, kde R_1 znamená skupinu vzorce $(CH_2)_2$ nebo $-CH=CH-$, zbytek $-R_2R_3$ znamená pyrrolidinoskupinu nebo dimethylaminoskupinu a R_4 znamená methyl, trifluormethyl, methoxyskupinu, brom nebo chlor.

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



kde

R_1 znamená skupinu vzorce $(CH_2)_n$,

kde

n je celé číslo 1 až 7,

nebo znamená skupinu vzorce $(CH_2)_aCH=CH(CH_2)_b$,

kde

a a b jsou nezávislé čísla 0 až 5 a součet

a a b nepřesahuje 5,

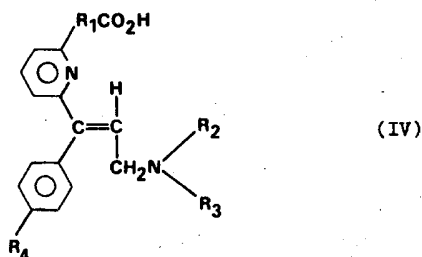
R_2 a R_3 , které jsou stejné nebo rozdílné, značí vodík, nižší alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku nebo tvoří dohromady s dusíkem dusíkatý heterocyklický kruh se 4 až 6 členy kruhu, jako pyrrolidinoskupinu, piperidinoskupinu nebo morfolinoskupinu a

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

nebo její soli, esteru nebo amidu.

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

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



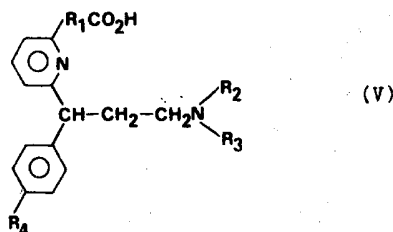
kde

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

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

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

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



kde

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

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