PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

766-97

(19)

ČESKÁ REPUBLIKA

(22) Přihlášeno: **12. 03. 97**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **13.03.96**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **96/19609827**

(33) Země priority: **DE**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **15. 10. 97**
(Věstník č. 10/97)

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.^{6}:
C 07 D 215/48
A 61 K 31/47

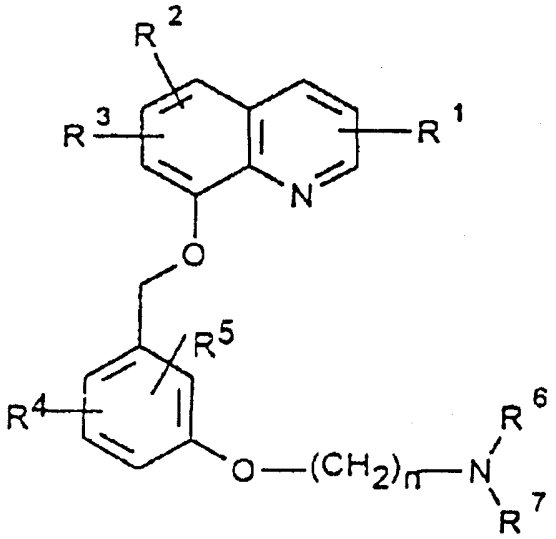
ÚŘAD PRŮMYSLOVÉHO VLASTNICTVÍ

(71) Přihlášovatel:
HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT, Frankfurt am Main, DE;

(72) Původce:
Heitsch Holger Dr., Mainz-Kastel, DE;
Wagner Adalbert Dr., Gersthofen, DE;
Wirth Klaus Dr., Kriftel, DE;
Schölkens Bernward prof. Dr., Kelkheim, DE;
Nölken Gerhard Dr., Sulzbach, DE;

(74) Zástupce:
Kubát Jan Ing., Přístavní 24, Praha 7, 17000;

(54) Název přihlášky vynálezu:
Aminoalkyl- a acylaminoalkylethery, způsob jejich přípravy a jejich použití jako antagonizujících činidel bradykininových receptorů



(57) Anotace:
Řešení se týká aminoalkyl- a acylaminoalkyletherů, které mají vysokou afinitu k bradykininovým-R_2-receptorům a zlepšenou rozpustnost ve vodě. Tyto aminoalkyl- a acylaminoalkylethery mají obecný vzorec I, ve kterém R^1, R^2 a R^3 znamenají alkylovou skupinu, arylovou skupinu, alkylarylovou skupinu, atom halogenu, atom vodíku, cykloalkylovou skupinu, CHO, Co-O-alkylovou skupinu nebo COOH, R^4 a R^5 znamenají atom vodíku, atom halogenu, alkoxy-skupinu, nitro-skupinu, kyano-skupinu nebo S-alkylovou skupinu, n znamená číslo od 1 do 8, R^6 znamená atom vodíku, alkylovou skupinu, alkylalkenylovou skupinu, alkylarylovou skupinu a R^7 znamená atom vodíku a substituovanou nebo nesubstituovanou acylovou skupinu. Vynález se rovněž týká způsobu přípravy sloučenin obecného vzorce I.

CZ 766-97 A3

766-97

TRAPLOVÁ • HAKR • KUBÁT
Advokátní a patentová kancelář
170 00 Praha 7, Přístavní 24

Aminoalkyl- a acylaminoalkylethery, způsob jejich přípravy a jejich použití jako antagonizujících činidel bradykininových receptorů

PŘIL.
ÚŘAD PRŮMYSLOVÉHO VLASTNICTVÍ
12. III. 97
DOŠLO
0 1 9 3 8 2
č.j.

Oblast techniky

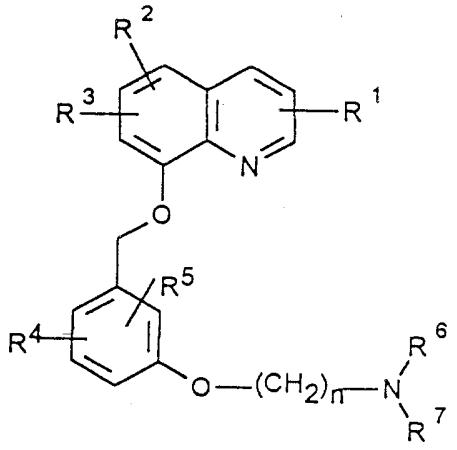
Vynález se týká aminoalkyl- a acylaminoalkyletherů, způsobu jejich přípravy a jejich použití jako antagonizujících činidel bradykininových receptorů.

Dosavadní stav techniky

Z patentových dokumentů EP-A 622 361, US 5 212 182, US 5 216 165 a US 5 438 064 jsou známé N-substituované chinoliny a jejich použití ve funkci antagonizujících činidel bradikininových receptorů. Nejsou zde popsány chinoliny, které mají v poloze 8 substituenty s aminoalkyl- a acylaminoalkyletherovou funkcí.

Podstata vynálezu

Aminoalkyl- a acylaminoalkylethery tvořící podstatu vynálezu se vyznačují vysokou afinitou k bradikininovým-B_2-receptorům a zlepšenou rozpustností ve vodě a mají obecný vzorec I



(I)

ve kterém

R^1, R^2, R^3, které jsou stejné nebo odlišné, znamenají alkylovou skupinu obsahující 1 až 5 uhlíkových atomů, ary-

lovou skupinu obsahující 6 až 10 uhlíkových atomů, alkylarylovou skupinu, ve které alkylový zbytek obsahuje 1 až 3 uhlíkové atomy a arylový zbytek obsahuje 6 až 10 uhlíkových atomů, atom halogenu, atom vodíku, cykloalkylovou skupinu obsahující 3 až 8 uhlíkových atomů, skupinu CHO, CO-O-alkylovou skupinu, ve které alkylový zbytek obsahuje 1 až 3 uhlíkové atomy nebo skupinu COOH,

R^4,R^5, které jsou stejné nebo odlišné, znamenají atom vodíku, atom halogenu, alkoxy-skupinu obsahující 1 až 3 uhlíkové atomy, nitro-skupinu, kyano-skupinu nebo S-alkylovou skupinu, ve které alkylový zbytek obsahuje 1 až 3 uhlíkové atomy,

n znamená číslo od 1 do 8,

R^6 znamená atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 3 uhlíkové atomy, alkylalkenylovou skupinu obsahující 3 až 5 uhlíkových atomů nebo alkylarylovou skupinu, ve které alkylový zbytek obsahuje 1 až 3 uhlíkové atomy a arylový zbytek obsahuje 6 až 10 uhlíkových atomů,

R^7 znamená atom vodíku a následující substituované nebo nesubstituované acylové skupiny:
alkanoylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů (například formylovou skupinu, acetylovou skupinu, propionylovou skupinu, atd.), alkoxyalkanoylovou skupinu, ve které alkoxy-zbytek obsahuje 1 až 3 uhlíkové atomy a alkanoylový zbytek obsahuje 2 až 6 uhlíkových atomů (například methoxyacetylovou skupinu, ethoxyacetylovou skupinu, atd.), alkylkarbamoylalkanoylovou skupinu, ve které alkylový zbytek obsahuje 1 až 6 uhlíkových atomů a alkanoylový zbytek obsahuje 2 až 6 uhlíkových atomů (například methylkarbamoylacetylovou skupinu, atd.), arylalkanoylovou skupinu, ve které arylový zbytek obsahuje 6 až 12 uhlíkových atomů a alkanoylový zbytek obsahuje 2 až 6 uhlíkových atomů (například fenylacetylovou skupinu, tolylacetylovou

skupinu, atd.), alkenoylovou skupinu obsahující 3 až 7 uhlíkových atomů (například akryloylovou skupinu, krotonoylovou skupinu atd.), cykloalkylkarbonylovou skupinu, ve které cykloalkylový zbytek obsahuje 3 až 8 uhlíkových atomů (například cyklopropylkarbonylovou skupinu, cyklohexylkarbonylovou skupinu, atd.), cykloalkenylkarbonylovou skupinu, ve které cykloalkenylový zbytek obsahuje 5 až 7 uhlíkových atomů (například cyklohexenylkarbonylovou skupinu, atd.), alkoxykarbonylovou skupinu, ve které alkoxy-zbytek obsahuje 1 až 3 uhlíkové atomy (například methoxykarbonylovou skupinu, ethoxykarbonylovou skupinu, atd.), aryloxykarbonylovou skupinu, ve které arylový zbytek obsahuje 6 až 12 uhlíkových atomů (například fenoxykarbonylovou skupinu), aroylovou skupinu obsahující 6 až 12 uhlíkových atomů (například benzoylovou skupinu, naftoylovou skupinu, atd.), alkoxyaroylovou skupinu, ve které alkoxy-zbytek obsahuje 1 až 3 uhlíkové atomy a aroylový zbytek obsahuje 6 až 12 uhlíkových atomů (například methoxybenzoylovou skupinu, atd.), halogenaroylovou skupinu, ve které aroylový zbytek obsahuje 6 až 12 uhlíkových atomů (například chlorbenzoylovou skupinu, atd.), arylalkenoylovou skupinu, ve které arylový zbytek obsahuje 6 až 12 uhlíkových atomů a alkenoylový zbytek obsahuje 3 až 6 uhlíkových atomů (například cinnamoylovou skupinu, allocinnamoylovou, alfa-methylcinnamoylovou skupinu, 4-methylcinnamoylovou skupinu, atd.), alkoxyarylalkenoylovou skupinu, ve které alkoxy-zbytek obsahuje 1 až 3 uhlíkové atomy, arylový zbytek obsahuje 6 až 12 uhlíkových atomů a alkenoylový zbytek obsahuje 3 až 6 uhlíkových atomů (například methoxycinnamoylovou skupinu, ethoxycinnamoylovou skupinu, dimethoxycinnamoylovou skupinu, atd.), alkylendioxyarylalkenoylovou skupinu, ve které alkylenový zbytek obsahuje 1 až 3 uhlíkové atomy, arylový zbytek obsahuje 6 až 12 uhlíkových atomů a alkenoylový zby-

tek obsahuje 3 až 6 uhlíkových atomů (například methylendioxycinnamoylovou skupinu, atd.), nitroarylalkenoylovou skupinu, ve které arylový zbytek obsahuje 6 až 12 uhlíkových atomů a alkenoylový zbytek obsahuje 3 až 6 uhlíkových atomů (například nitrocinnamoylovou skupinu, atd.), kyanoarylalkenoylovou skupinu, ve které arylový zbytek obsahuje 6 až 12 uhlíkových atomů a alkenoylový zbytek obsahuje 3 až 6 uhlíkových atomů (například kyanocinnamoylovou skupinu, atd.), halogenarylalkenoylovou skupinu, ve které arylový zbytek obsahuje 6 až 12 uhlíkových atomů a arylový zbytek obsahuje 3 až 6 uhlíkových atomů (například chlorcinnamoylovou skupinu, dichlorcinnamoylovou skupinu, atd.), halogen alkylarylalkenoylovou skupinu, ve které alkylový zbytek obsahuje 1 až 3 uhlíkové atomy, arylový zbytek obsahuje 6 až 12 uhlíkových atomů a alkenoylový zbytek obsahuje 3 až 6 uhlíkových atomů (například trifluormethylcinnamoylovou skupinu), heterocykloalkylarylalkenoylovou skupinu, ve které cykloalkylový zbytek obsahuje 3 až 8 uhlíkových atomů, arylový zbytek obsahuje 6 až 12 uhlíkových atomů a alkenoylový zbytek obsahuje 3 až 6 uhlíkových atomů (například morfolinocinnamoylovou skupinu, atd.), aminoarylalkenoylovou skupinu, ve které arylový zbytek obsahuje 6 až 12 uhlíkových atomů a alkenoylový zbytek obsahuje 3 až 6 uhlíkových atomů (například aminocinnamoylovou skupinu), alkylaminoarylalkenoylovou skupinu, ve které alkylový zbytek obsahuje 1 až 4 uhlíkové atomy, arylový zbytek obsahuje 6 až 12 uhlíkových atomů a alkenoylový zbytek obsahuje 3 až 6 uhlíkových atomů (například methylaminocinnamoylovou skupinu, dimethylaminocinnamoylovou skupinu, atd.), acylaminoarylcinnamoylovou skupinu, ve které acylový zbytek obsahuje 2 až 5 uhlíkových atomů a arylový zbytek obsahuje 6 až 12 uhlíkových atomů (například acetylaminocinnamoylovou skupinu, cyklopropylkarbonyl-

aminocinnamoylovou skupinu, atd.), alkoxykarbonylaminoarylcinnamoylovou skupinu, ve které alkoxy-zbytek obsahuje 1 až 3 uhlíkové atomy a arylový zbytek obsahuje 6 až 12 uhlíkových atomů (například methoxykarbonylaminocinnamoylovou skupinu, atd.), alkylaminokarbonylaminocinnamoylovou skupinu, ve které alkylový zbytek obsahuje 1 až 4 uhlíkové atomy (například ethylaminokarbonylaminocinnamoylovou skupinu), heteroarylalkanoylaminoarylalkenoylovou skupinu, ve které každý arylový zbytek obsahuje 6 až 12 uhlíkových atomů, alkanoylový zbytek obsahuje 2 až 6 uhlíkových atomů a alkenoylový zbytek obsahuje 3 až 6 uhlíkových atomů (například pyridylacetylaminocinnamoylovou skupinu, atd.), aroylaminoarylalkenoylovou skupinu, ve které aroylový zbytek obsahuje 6 až 12 uhlíkových atomů, arylový zbytek obsahuje 6 až 12 uhlíkových atomů a alkenoylový zbytek obsahuje 3 až 6 uhlíkových atomů (například benzoylaminocinnamoylovou skupinu, atd.), heteroarylkarbonylaminoarylalkenoylovou skupinu, ve které každá arylový zbytek obsahuje 6 až 12 uhlíkových atomů a alkenoylový zbytek obsahuje 3 až 6 uhlíkových atomů (například pyridylkarbonylaminocinnamoylovou skupinu, atd.), alkylsulfonylaminoarylalkenoylovou skupinu, ve které alkylový zbytek obsahuje 1 až 5 uhlíkových atomů, arylový zbytek obsahuje 6 až 12 uhlíkových atomů a alkenoylový zbytek obsahuje 3 až 6 uhlíkových atomů (například ethylsulfonylaminocinnamoylovou skupinu, atd.), alkylureidoarylalkenoylovou skupinu, ve které alkylový zbytek obsahuje 1 až 5 uhlíkových atomů, arylový zbytek obsahuje 6 až 12 uhlíkových atomů a alkenoylový zbytek obsahuje 3 až 6 uhlíkových atomů (například ethylureidocinnamoylovou skupinu, atd.), alkanoylarylalkenoylovou skupinu, ve které alkanoylový zbytek obsahuje 2 až 6 uhlíkových atomů arylový zbytek obsahuje 6 až 12 uhlíkových atomů a alkenoylový zbytek obsahuje 3 až 6 uhlíkových atomů (například acetylcinna-

moylovou skupinu), alkoxykarbonylarylalkenoylovou skupinu, ve které alkoxy-zbytek obsahuje 1 až 5 uhlíkových atomů, arylový zbytek obsahuje 6 až 12 uhlíkových atomů a alkenoylový zbytek obsahuje 3 až 6 uhlíkových atomů (například methoxykarbonylcinnamoylovou skupinu, atd.), alkylkarbamoylarylalkenoylovou skupinu, ve které alkylový zbytek obsahuje 1 až 5 uhlíkových atomů, arylový zbytek obsahuj 6 až 12 uhlíkových atomů a alkenoylový zbytek obsahuje 3 až 6 uhlíkových atomů (například ethylkarbamoylcinnamoylovou skupinu, atd.), arylkarbamoylarylalkenoxylovou skupinu, ve které každý arylový zbytek obsahuje 6 až 12 uhlíkových atomů a alkenoxylový zbytek obsahuje 3 až 6 uhlíkových atomů (například fenylkarbamoylcinnamoylovou skupinu, atd.), arylalkoxykarbonylovou skupinu, ve které arylový zbytek obsahuje 6 až 12 uhlíkových atomů a alkoxy-zbytek obsahuje 1 až 5 uhlíkových atomů například benzyloxykarbonylovou skupinu, atd.), alkylkarbamoylovou skupinu, ve které alkylový zbytek obsahuje 1 až 5 uhlíkových atomů (například ethylkarbamoylovou skupinu, atd.), arylkarbamoylovou skupinu, ve které arylový zbytek obsahuje 6 až 12 uhlíkových atomů (například fenylkarbamoylovou skupinu), aroylkarbamoylovou skupinu, ve které aroylový zbytek obsahuje 6 až 12 uhlíkových atomů (například benzoylkarbamoylovou skupinu, atd.), alkylsulfonylovou skupinu, ve které alkylový zbytek obsahuje 1 až 6 uhlíkových atomů (například mesylovou skupinu, ethylsulfonylovou skupinu, atd.), arylsulfonylovou skupinu, ve které arylový zbytek obsahuje 6 až 12 uhlíkových atomů (například fenylsulfonylovou skupinu, atd.), arylalkylsulfonylovou skupinu, ve které arylový zbytek obsahuje 6 až 12 uhlíkových atomů a alkylový zbytek obsahuje 1 až 6 uhlíkových atomů (například benzylsulfonylovou skupinu) a ftaloylovou skupinu (pro $R^6 = r^7$),

přičemž do rozsahu vynálezu spadají i fyziologicky přijatelné

uvedených sloučenin.

Alkylové, alkenylové a alkinylové skupiny mohou mít přímý nebo rozvětvený řetězec. To samé platí pro skupiny odvozené od těchto skupin, jejichž příkladem je alkoxy-skupina.

Arylová skupina obsahující 6 až 12 uhlíkových atomů znamená výhodně fenylovou skupinu, naftylovou skupinu nebo bifenylylovou skupinu. Odpovídající výhodná vymezení platí i pro odvozené skupiny, jakými jsou aryloxy-skupina, aralkylová skupina nebo aroylová skupina.

Po heteroarylovou skupinou je třeba rozumět zbytky obsahující až 9 uhlíkových atomů, které tvoří monocyklický nebo bicyklický aromatický systém, ve kterém je jedna nebo více skupin CH nahrazena atomem kyslíku, atomem dusíku nebo atomem síry. Takovými systémy jsou například thienylová skupina, furanylová skupina, imidazolylová skupina, oxazolylová skupina, isoxazolylová skupina, pyridylová skupina, pyrimidylová skupina, indolylová skupina, chinolylová skupina a imidazopyridylová skupina.

Halogen znamená fluor, chlor, brom a jod, výhodně chlor.

Pod fyziologicky přijatelnými solemi sloučenin obecného vzorce I se rozumí jak organické, tak i anorganické soli uvedených sloučenin, které jsou popsané v Remington's Pharmaceutical Sciences (A.R.Gennaro (ed.),Mack Publishing Co., Easton, PA,17.vyd.,str.1418 (1985)). Vzhledem k fyzikální a chemické stabilitě a rozpustnosti jsou v případě kyselých skupin výhodné sodné, draselné, vápenaté a amonné soli, zatímco v případě bázických skupin jsou výhodné soli s kyselinou chlorovodíkovou, kyselinou sírovou, kyselinou fosforečnou nebo soli s karboxylovými kyselinami nebo sulfonovými kyselinami, jakými jsou například kyselina octová, kyselina citronová, kyselina benzoová, kyselina maleinová, kyselina fumarová, kyselina vinná a kyselina p-toluensulfonová.

Výhodnými sloučeninami podle vynálezu jsou sloučeniny

obecného vzorce I, ve kterém

R^1, R^2, R^3, které jsou stejné nebo odlišné, znamenají atom vodíku nebo alkylovou skupinu obsahující 1 až 3 uhlíkové atomy,

R^4,R^5 znamenají atom halogenu,

R^6 znamená atom vodíku, methylovou skupinu, ethylovou skupinu nebo benzylovou skupinu,

přičemž ostatní obecné symboly mají výše uvedené významy.

Obzvláště výhodnými sloučeninami podle vynálezu jsou sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém

R^7 znamená atom vodíku nebo acylovou skupinu, jako alkanoylovou skupinu obsahující 2 až 6 uhlíkových atomů, arylalkanoylovou skupinu, ve které arylový zbytek obsahuje 6 až 12 uhlíkových atomů a alkanoylový zbytek obsahuje 2 až 6 uhlíkových atomů, arylcykloalkanoylovou skupinu, ve které arylový zbytek obsahuje 6 až 12 uhlíkových atomů a cykloalkanoylový zbytek obsahuje 2 až 6 uhlíkových atomů, alkylaminokarbonylovou skupinu, ve které alkylový zbytek obsahuje 1 až 6 uhlíkových atomů, alkenylaminokarbonylovou skupinu, ve které alkenylový zbytek obsahuje 3 až 7 uhlíkových atomů, alkoxykarbonylovou skupinu, ve které alkoxy-zbytek obsahuje 1 až 3 uhlíkové atomy, arylalkylaminokarbonylovou skupinu, ve které arylový zbytek obsahuje 6 až 12 uhlíkových atomů a alkylový zbytek obsahuje 1 až 6 uhlíkových atomů, arylalkenoylovou skupinu, ve které arylový zbytek obsahuje 6 až 12 uhlíkových atomů a alkenoylový zbytek obsahuje 3 až 6 uhlíkových atomů, alkoxyarylalkenoylovou skupinu, ve které alkoxy-zbytek obsahuje 1 až 3 uhlíkové atomy, arylový zbytek obsahuje 6 až 12 uhlíkových atomů a alkenoylový zbytek obsahuje 3 až 6 uhlíkových atomů, halogenarylalkenoylovou skupinu, ve které arylový zbytek obsahuje 6 až 12 uhlíkových atomů a alkenoylový zbytek obsahuje 3 až 6 uhlíkových atomů, halogenalkyl-

alkenoylovou skupinu, ve které alkylový zbytek obsahuje 1 až 3 uhlíkové atomy a alkenoylový zbytek obsahuje 3 až 6 uhlíkových atomů, aminoarylalkenoylovou skupinu, ve které arylový zbytek obsahuje 6 až 12 uhlíkových atomů a alkenoylový zbytek obsahuje 3 až 6 uhlíkových atomů, alkylaminoalkenoylovou skupinu, ve které alkylový zbytek obsahuje 1 až 6 uhlíkových atomů a alkenoylový zbytek obsahuje 3 až 6 uhlíkových atomů, a heteroarylalkenoylovou skupinu, ve které arylový zbytek obsahuje 6 až 12 uhlíkových atomů a alkenoylový zbytek obsahuje 3 až 6 uhlíkových atomů, a ftaloylovou skupinu (pro $R^6 = R^7$),

přičemž zbývající obecné symboly mají výše uvedené významy.

Mimořádně výhodnými sloučeninami podle vynálezu jsou sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém

R^1, R^2, R^3, které jsou stejné nebo odlišné, znamenají atom vodíku, methylovou skupinu, ethylovou skupinu nebo propylovou skupinu,

R^4, R^5 znamenají atom chloru,

n znamená 1 až 4,

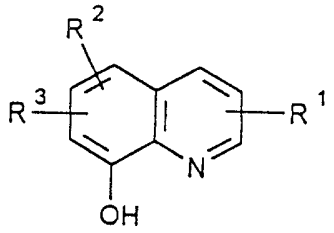
R^6 znamená atom vodíku a

R^7 znamená atom vodíku, alkanoylovou skupinu obsahující 2 až 5 uhlíkových atomů, alkenoylovou skupinu obsahující 3 až 5 uhlíkových atomů, alkylaminokarbonylovou skupinu, ve které alkylový zbytek obsahuje 1 až 5 uhlíkových atomů, arylalkylaminokarbonylovou skupinu, ve které arylový zbytek obsahuje 6 až 10 uhlíkových atomů a alkylový zbytek obsahuje 1 až 3 uhlíkové atomy, alkyloxykarbonylovou skupinu, ve které alkylový zbytek obsahuje 1 až 5 uhlíkových atomů, arylalkyloxykarbonylovou skupinu, ve které arylový zbytek obsahuje 6 až 10 uhlíkových atomů a alkylový zbytek obsahuje 1 až 3 uhlíkové atomy, arylcykloalkylkarbonylovou skupinu, ve které arylový zbytek obsahuje 6 až 10 uhlíkových atomů a cykloalkylový zbytek obsahuje 3 až

7 uhlíkových atomů, nebo zbytek kyseliny trans-skořicové, jehož fenylový kruh je substituován nejvýše 2 stejnými nebo odlišnými substituenty zvolenými z množiny zahrnující atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 3 uhlíkové atomy, amino-skupinu, mono- nebo dialkylalkylamino-skupinu, ve které každý alkylový zbytek obsahuje 1 až 3 uhlíkové atomy, atom halogenu, halogenalkylovou skupinu, ve které alkylový zbytek obsahuje 1 až 3 uhlíkové atomy, acylamino-skupinu, ve které acylový zbytek obsahuje 2 až 5 uhlíkových atomů, a alkoxy-skupinu obsahující 1 až 3 uhlíkové atomy.

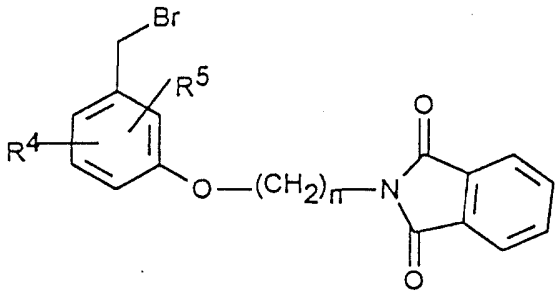
Předmětem vynálezu je také způsob přípravy sloučenin obecného vzorce I, jehož podstata spočívá v tom, že se

a) uvede v reakci sloučenina obecného vzorce II



(II)

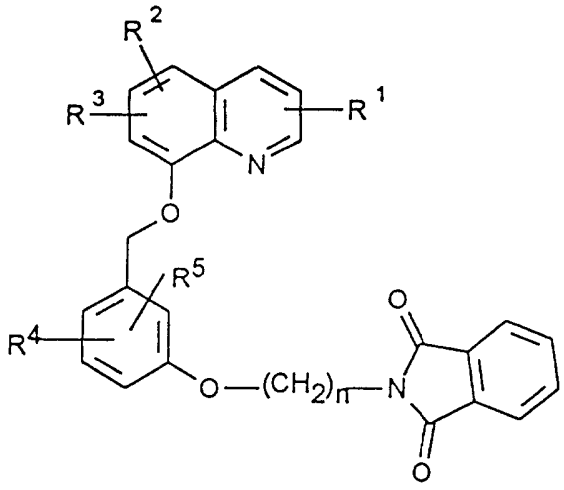
ve kterém R^1, R^2 a R^3 mají výše uvedené významy, se sloučeninou obecného vzorce III



(III)

ve kterém R^4, R^5 a n mají výše uvedené významy, v přítomnosti hydridů kovů, jakými jsou hydrid lithný, hydrid draselný nebo hydrid sodný, nebo uhličitanů alkalických kovů, jakými jsou uhličitan sodný, uhličitan draselný nebo uhličitan cesný, v

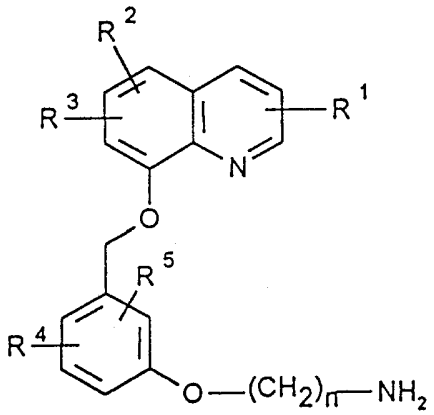
inertním rozpouštědle, jakým je dimethylformaldehyd nebo dimethylsulfoxid, a při teplotě 0 až 60 °C za vzniku sloučeniny obecného vzorce IV



(IV)

ve které mají obecné symboly výše uvedené významy,

b) načež se sloučenina obecného vzorce IV převede hydrazinolyzou v ethanolu při teplotě zpětného toku na sloučeninu obecného vzorce Ia



(Ia)

ve kterém R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 a n mají výše uvedené významy,

c) načež se sloučeniny obecného vzorce Ia acylují nebo/a alkylují o sobě známými způsoby, a

d) takto získané sloučeniny obecného vzorce I se případně převedou na fyziologicky přijatelné soli o sobě známými způsoby..

Acylace sloučenin obecného vzorce Ia se provádí reakcí s odpovídajícím způsobem substituovanými karboxylovými kyseli-

nami nebo sulfonovými kyselinami nebo s jejich aktivovanými deriváty a isokyanáty.

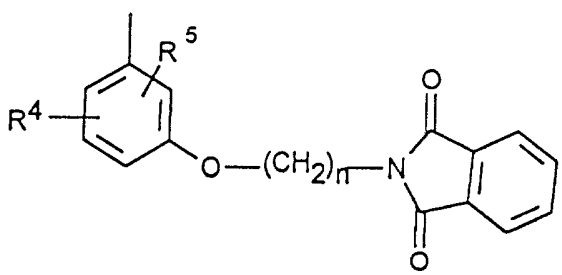
Jako aktivované deriváty kyselin přichází v úvahu chloridy kyselin, anhydridy kyselin a aktivní estery, například chloridy a bromidy karboxylových kyselin, směsné anhydridy, p-nitrofenylester a hydroxysukcinimidestery. Volba některého z těchto aktivovaných derivátů je závislá na acylové skupině, která má být zavedena.

V případě volných kyselin se acylace provádí v přítomnosti kondenzačních činidel používaných v peptidové chemii, které jsou popsány například v Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, sv.15/2, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974 a kterými jsou zejména karbodiimidy, jako například N,N'-dicyklohexylkarbodiimid, N,N'-diisopropylkarbodiimid a N-ethyl-N'-(3-dimethylaminopropyl)karbodimid nebo kroniové soli, jakými jsou například O-/kyan(ethoxykarbonyl)methylenamino/-1,1,3,3-tetramethyluroniumtetrafluorborát (TOTU) a O-benzotriazol-1-yl-N,N,N',N'-tetramethyluroniumhexafluorfosfát (HBTU).

Acylace, popřípadě aktivace derivátů kyselin se provádí v konvenčních organických rozpouštědlech, jakými jsou methylenchlorid, dioxan, tetrahydrofuran nebo dimethylformamid. Acylace se provádí v přítomnosti anorganické nebo organické báze při teplotách v teplotním rozmezí od teploty 0 °C do teploty varu reakční směsi pod zpětným chladičem.

Způsoby přípravy sloučenin obecného vzorce II jsou mezi jiným známé z H.Fiedler, J.Prakt.Chemie, sv.13,1961, str. 86 a další.

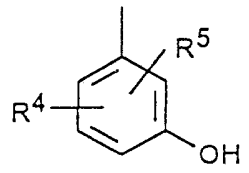
Sloučeniny obecného vzorce III se připraví halogenací odpovídajících methylových sloučenin obecného vzorce V



(V)

ve kterém R^4, R^5 a n mají výše uvedené významy, výhodně za použití N-bromsukcinimidu nebo 1,3-dibrom-5,5-dimethylhydantoinu v chlorbenzenu při teplotě zpětného toku.

Příprava sloučenin obecného vzorce V se provádí alkylací fenolů obecného vzorce VI



(VI)

ve kterém R^4 a R^5 mají výše uvedené významy, za použití komerčně dostupných N-(bromalkyl)ftalimidů v přítomnosti uhličitanů alkalických kovů, například v přítomnosti uhličitanu sodného, uhličitanu draselného nebo uhličitanu cesného, v dimethylsulfoxidu jako rozpouštědle, při okolní teplotě a při reakčních dobách pohybujících se od 10 minut do jedné hodiny.

Sloučeniny obecného vzorce I mají jednotlivě nebo ve vzájemných kombinacích antagonizující účinek na bradykininové receptory, který může být prokázán na různých modelových systémech (viz Handbook of Exp.Pharmacol., sv.25, Springer Verlag, 1970, str.53-55), tvořených například testem na izolované krysí děloze, na kyčelníku morčete, na pulmonální tepně (plícnici) morčete nebo na hrdelní králičí žíle.

Účinky sloučenin obecného vzorce I na bronchokonstrikci indukovanou bradykininem a na edém tlapky indukovaný karagénem mohou být stanoveny testy, které jsou analogické s testy popsanými v Br.J.Pharmacol.,102, 74-777 (1991).

Stanovení afinity sloučenin obecného vzorce I k bradykininovým-R_2-receptorům, provedeném na membránových preparátech izolovaného kyčelníku morčete, se realizuje následujícím způsobem (R.B.Innis a kol.,Proc.Natl.Acad.Sci.USA, 17 (1981) 2630):

1) Ligand: ^{3}H-bradykinin (od firmy NEN Du Pont)

2) Použité pufry:

a) TES-pufr:

25 mM produktu TES (od firmy SIGMA,obj.č.:T-4152)
1 mM 1,10-fenantrolinu (od firmy SIGMA,obj.č.:P-9375)

b) inkubační pufr:

25 mM produktu TES (od firmy SIGMA,obj.č.:T-4152)
1 mM 1,10-fenantrolinu (od firmy SIGMA,obj.č.:P-9375)
0,1 % bovinního albuminu (od firmy SIGMA,obj.č.:A-7906)
140 ug/ml bacitracinu (od firmy SIGMA,obj.č.:B-0125)
1 mM dithiothreitolu (od firmy SIGMA,obj.č.:D-0632)
1 uM captiprilu (1-/(2S)-3-merkapto-2-methylpropionyl/-L-prolin).

Hodnoty pH obou pufrů byly nastaveny na hodnotu 6,8 5 molárním vodným roztokem hydroxidu sodného.

3) Membránový preparát:

Kyčelníky morčat se opatrným stíráním zbaví nahrubo střevního obsahu, načež se očistí omytím 0,9% vodným roztokem chloridu sodného.

Asi 2 cm dlouhé kousky kyčeníku se potom zavedou do ledově chladného TES-pufru (asi 1g/10 ml), načež se v ledové lázni homogenizují po dobu 30 sekung v zařízení Ultrarax. Získaný homogenizát se potom zfiltruje přes tři vrstvy gázy a získaný filtrát se odstřeďuje po dobu 10 minut při 50000g.

Supernatant se odlije a peleta pevného odstředěného podílu se opětovně homogenizuje stejným objemem TES-pufru, načež se opětovně odstřeďuje po dobu 10 minut při 50000g. Takto získaná peleta pevného odstředěného podílu se homogenizuje v inkubačním pufru (asi 1g/5 ml), načež se homogenizát dávkuje po 2 ml do kryogenních trubiček, ve kterých se zmrazí při teplotě -70 ^{o}C.

Systémem LO/NRY se stanoví koncentrace proteinů v hotové membránové suspenzi, která činí 15 ug/100 ul.

4) Vazebný test

Všechny inkubace se provádí při okolní teplotě po dobu 60 minut na mikrotitračních plotnách (96 x 300/ul) ve 200/ul objemu. Všechny násady jsou v inkubačním pufru. Do jamek mikrotitrační plotny se postupně odpipetuje 50/ul radiačně značeného ligandu, 50/ul testovaného přípravku a 100/ul membránové suspenze.

a) Sytící experimenty (sycení za horka)

Příprava ^{3}H-bradykininového roztoku: pro sytící experimenty se použijí koncentrace 0,05, 0,1, 0,2, 0,4, 0,6, 0,8, 1,0, 1,5, 2,0, 2,5 a 3,0 nMol/l, což odpovídá 0,05 až 3,0 nM /ml. Po přípravě odpovídajících zředění je vždy k dispozici 50/ul na vzorek.

Nespecifická vazba: pro každou koncentraci radioaktivního ligandu musí být stanovena nespecifická vazba. Toho může být dosaženo přidáním vysoké koncentrace (1-100/uM) neznačeného ligandu (dalšího antagonizujícího nebo agonizujícího činidla bradykininových receptorů).V tomto testu se použije HOE 140 (10/uM /l). Za tím účelem se 1,862 mg uvedeného produktu rozpustí v 1 ml dimethylsulfoxidu, roztok se zředí v poměru 1:25 v inkubačním pufru a z takto získaného roztoku se k vzorkům v jamkách mikrotitrační plotny odpipetuje 50/ul. Reakce se nastartuje přidáním 100/ul membránové suspenze.

b) Konkurenční experimenty (IC_{50}):

Při těchto experimentech byly použity pevně stanovená množství radioaktivního ligandu (0,25 až 0,3 nM /l ^{3}H-bradikininu) a různé koncentrace neznačeného agonizujícího nebo antagonizujícího činidla.

Vždy k 50/ul ^{3}H-bradykininového roztoku se přidá 50/ul testovaného preparátu, popřípadě standardu v koncentracích 10^{-5} až 10^{-10} mol/l, načež se reakce nastartuje přidáním 100/ul membránové suspenze. Také v tomto testu se provádí trojí stanovení a ke stanovení nespecifické vazby se inkubují tři vzorky s 10/uM/l HOE 140.

Preparáty určené ke stanovení jejich konkureční schop-

nosti se důkladně rozpustí v dimethylsulfoxidu v koncentraci 1mM/l a potom se dále ředí dimethylsulfoxidem. Tento roztok se potom dále zředí v poměru 1:25 inkubačním pufrem.

Po inkubaci se vzorky zfiltrují v zařízení pro izolaci buněčných kultur Skatron přes proužky filtračního papíru Whatmann GF/B předběžně zvlhčené 0,1% polyethyleniminem, načež se promyjí vždy 10 ml ledově chladného TES-pufru. Ještě vlhké proužky filtračního papíru se zasadí do scintilačních tubiček, které se naplní vždy 3 ml scintilátoru.

Po 12 hodinové zvlhčovací periodě se vzorky krátce protřepou a změří v beta-počítači rozpadů.

c) Screening

Při primárním screeningu se obecně použijí pouze 1 až 2 koncentrace testovaného preparátu (10^{-5} a 10^{-6} mol/l). Je-li při nejvyšší koncentraci dosaženo 50% nebo vyššího potlačení radiačně značeného ligandu, potom se provede celá analýza (konkurenční experiment) s alespoň 8 koncentracemi.

4) Vyhodnocení

Vyhodnocení se provede pomocí programového paketu LIGAND (McPherrson, Minson and Rodbard, odbyt: Elsevier-BIOSOFT), který zahrnuje nezbytný výpočtový software pro stanovení hodnot IC_{50} a K_i. Tento program rovněž provádí grafické zobrazení sytících, popřípadě vytěsňovacích křivek, jakož i diagramy typu Scathard-plot, Hill-plot nebo Hofstee-plot.

5) Výsledky testů

Výše uvedeným způsobem byly pro sloučeniny z příkladů 2, 5 a 6 představující reprezentativní sloučeniny popsaných aminoalkyl- a acylaminoalkyletherů obecného vzorce I stanoveny následující hodnoty K_i:

Příklad	K_i/nM/
2	20
5	61
6	32

Za účelem stanovení antagonizujícího účinku na bradykininové receptory sloučenin obecného vzorce I může být měřen účinek těchto sloučenin na kontrakci ilea morčete indukovanou bradykininem podle následujícího protokolu.

Morčata s tělesnou hmotností asi 300 g (kmen Morioth, samečkové i samičky) se usmrtí ranou do týlu a zbaví krve. Zvířatům se vypreparuje kyčelník v délce asi 20 cm a takto vypreparovaný kyčelník se propláchne Tyrode-roztokem níže uvedeného složení a tím se zbaví střevního obsahu. Nyní se kyčelník nařaže na sektory slouhé 1,5 cm. Tyto sektory se potom fixují v 10 ml orgánových nádobách naplněných Tyrode-roztokem a připojí se k extenzometrickým páskům (měření isometrické kontrakce). Předpětí činí 1 g. Tyrode-roztok se potom zahřeje na vodní lázni na teplotu 37 ^{o}C, načež se probublá tlakovým vzduchem. Po uplynutí časového intervalu 30 minut se započne s pokusem. Po vyznačení biologické nulové linie se do každé orgánové nádoby přidá bradykinin ve finální koncentraci 4 x 10^{-8} mol/l a koncentrace se zaznamená. Orgánová lázeň se potom proplachuje po dobu 3 minut Tyrode-roztokem a po klidové regenerační pause v délce 20 minut se znovu přidá Bradykinin. Dosáhne se maximální kontrakce (kontrolní stanovení). Orgánové nádoby se znovu propláchnou a opětovně se ponechá proběhnout uvedená klidová pauza. Nyní se přidá antagonizující činidlo bradykininu (doba účinku 10 minut. Potom se znovu přidá bradykinin, načež se nyní naměřená kontrakce porovná s kontrakcí naměřenou v rámci kontrolního stanovení. Průběh pokusu se sleduje inkoustovým zapisovačem.

Složení Tyrode-roztoku (mM):

NaCl	137
Glukóza	5,05
KCl	2,68
$NaHCO_3$	11,9
NaH_2PO_4	0,47
$MgCl_2 \times 2H_2O$	0,49
$CaCl_2 \times 2H_2O$	0,68

Zesilovač: TF6 V3 (firma Fleck, Mainz),
inkoustový zapisovač: Goerz Metrawatt SE 460, BBC,
bradykinin: firma Bachem.

Takto má například sloučenina podle příkladu 1 následující, výše uvedeným způsobem stanovenou hodnotu IC_{50}: $1,8 \times 10^{-6}$M.

Za účelem přípravy perorální aplikační formy nebo formy vhodné pro aplikaci na sliznice se účinné sloučeniny smísí s přísadami vhodnými pro tyto účely, jakými jsou nosiče, stabilizátory nebo inertní ředidla, a převedou se potom obvyklými postupy na vhodné aplikační formy, jakými jsou tablety, dražé, zasouvací kapsle, vodné, alkoholické nebo olejové roztoky. Jako inertní nosiče mohou být použity například arabská guma, magnezie, uhličitan hořečnatý, fosforečnan draselný, mléčný cukr, glukóza, stearylfumarát hořečnatý nebo škroby, zejména kukuřičný škrob. Přípravek může mít také formu jak za sucha, tak za mokra připraveného granulátu. Jako ojejové nosiče nebo rozpouštědla přichází v úvahu například rostlinné nebo živočišné oleje, jako například slunečnicový olej nebo rybí tuk.

Přípravek pro topické podání může mít formu vodného nebo olejového roztoku, lotionu, emulze nebo gelu, masti, masti na tukovém základu nebo případně spreje, přičemž adheze takového přípravku může být zlepšena případným přídavkem polymeru.

Za účelem získání intranazálních aplikačních forem se účinné sloučeniny smísí s přísadami vhodnými pro tyto účely, jakými jsou stabilizátory nebo inertní ředidla, načež se převedou obvyklými způsoby do vhodných aplikačních forem, jakými jsou vodné, alkoholické nebo olejové suspenze nebo vodné, alkoholické nebo olejové roztoky. Vodné intranazální roztoky mohou obsahovat chelatotvorné přísady, kyselinu ethylendiamin-N,N,N',N'-tetraoctovou, kyselinu citronovou, kyselinu vinnou nebo jejich soli. Aplikace intranazálních roztoků může být provedena dávkovacím rozprašovačem

nebo ve formě nosních kapek s podílem činidla zvyšujícího viskozitu, nebo ve formě nosního gelu nebo nosního krému.

Popsané sloučeniny obecného vzorce I a jejich farmakologicky vhodné soli jsou potentními antagonizujícími činidly bradykininu. Proto lze těchto sloučenin terapeuticky využít při léčení nebo/a prevenci všech patologických stavů, které jsou zprostředkovány, spuštěny nebo podporovány bradykininem nebo peptidy, které jsou analogické s bradykininem. Tyto stavy zahrnují alergie, záněty, autoimunitní onemocnění, šoky, bolesti a specifičtěji astma, kašel, bronchitidu, rhinitidu, chronická obstrukční onemocnění, pneumonitidu, septický šok, endotoxický šok, anafylaktický šok, intravaskulární koagulopatii, artritidu, revma, osteoartritidu, ústřel, zánětem indukovanou kostní resorpci, konjuktivitidu, iritidu, bolesti hlavy, migrény, bolesti zubů, bolesti zad, rakovinou způsobené bolesti, postoperační bolesti, úrazy (rány, popáleniny a podobně), vyrážku, erytém, otoky, ekzémy, dermatitidu, herpes zoster, opar, svrbění kůže, lupénku, lišej, zánětlivá onemocnění kůže, hepatitidu, pankreatitidu, gastritidu, oesofagitidu, alergie na stravu, syndrom poddrážděného střeva, anginu, otok mozku, nízký krevní tlak, trombózu, úrazy lebky a páteře, předčasný porod, arteroskleróza, vodnatelnost u malignomu, nádorové metastázy, otok mozku při výskytu nádorů a virová onemocnění.

Poněvadž je obecně známo, že bradykinin je spojen s uvolňováním mediátorů, jakými jsou prostaglandiny, leukotrieny, tachykininy, histamin a tromboxany, jsou sloučeniny obecného vzorce I také schopné použití při léčení nebo/a prevenci onemocnění, která jsou vyvolávána těmito mediátory.

Vynález se proto také týká použití sloučenin obecného vzorce I jako léčiv a farmaceutických kompozic, které tyto sloučeniny obsahují.

Farmaceutické kompozice a léčiva obsahují účinné množství účinné látky obecného vzorce I, a to jednitlivě ne-

bo v kombinaci, společně s anorganickým nebo organickým farmaceuticky použitelným nosičem.

Podání uvedených účinných látek může být provedeno enterálně, parenterálně, jako například subkutánně, intramuskulárně nebo intravenózně, sublingválně, epikutánně, nasálně, rektálně, intravaginálně, intrabukválně nebo inhalací. Dávka účinné látky bude záviset na druhu teplokrevného jedince, jeho tělesné hmotnosti, věku a na způsobu podání.

Farmaceutické kompozice podle vynálezu se připraví o sobě známými rozpouštěcími, směšovacími, granulačními nebo dražírovacími způsoby.

Pro inhalační podání mohou být využity rozprašovače nebo tlaková balení, ve kterých se používají inertní nosné plyny.

Za účelem intravenózní, subkutánní, epikutánní nebo intradermální aplikace se účinné sloučeniny nebo jejich fyziologicky přijatelné soli převedou do roztoku, suspenze nebo emulze, případně společně s farmaceuticky obvyklými pomocnými látkami, například s činidly realizujícími isotonicitu a nastavujícími pH, solubilizačními činidly, emulgátory nebo dalšími pomocnými látkami.

V případě, že by byly poločasy popsaných léčiv v tělesných tekutinách nedostatečné, bylo by účelné použít injikovatelné formulace s retardovaným účinkem.

Jako takové formy mohou být například použity olejové krystalové suspenze, mikrokapsle, tyčinky nebo implantáty, přičemž tyto implantáty mohou být vytvořeny z polymerů, které jsou dobře snášeny tělesnými tkáněmi, zejména biologicky odbouratelných polymerů, jakými jsou například kopolymery na bázi kyseliny polymléčné a kyseliny polyglykolové nebo na bázi lidského albuminu.

Vhodný dávkový rozsah pro topické a inhalační aplikační formy představují roztoky s koncentrací účinné látky 0,01 až 5 mg/l, přičemž u systemických aplikačních forem

představuje vhodné aplikační dávkové rozmezí množství 0,01 až 10 mg/kg.

Obecně mohou být aplikována množství od 0,1 do 1000 mg, vztaženo na léčeného jedince.

V následující části popisu bude vynález blíže objasněn pomocí konkrétních příkladů jeho provedení, přičemž tyto příklady mají pouze liustrační charakter a nikterak neomezují rozsah vynálezu, který je jednoznačně vymezen definicí patentových nároků.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

8-/3-(2-Aminoethoxy)-2,6-dichlorbenzyloxy/-2-methylchinolin

a) 2,6-Dichlor-3-(2-ftaloylethoxy)toluen

5,0 g (28,2 mmolu) 2,4-dichlor-3-methylfenolu a 9,2 g (28,2 mmolu) uhličitanu cesného ve 100 ml dimethylsulfoxidu se míchá po dobu 10 minut při okolní teplotě. Potom se přidá 7,5 g (28,2 mmolu) N-(2-bromethyl)ftalimidu a rezultující reakční směs se míchá po dobu 16 hodin při okolní teplotě. Přidá se voda a reakční roztok se několikrát extrahuje ethylacetátem. Organické fáze se sloučí, promyjí 1N roztokem hydroxidu sodného, 1N roztokem kyseliny chlorovodíkové, vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného a vysuší nad síranem sodným. Po filtraci, odtažení rozpouštědla a chromatografii zbytku na silikagelu za použití eluční soustavy tvořené směsí ethylacetátu a n-heptanu v objemovém poměru 1:4 se získá 2,9 g požadované sloučeniny.

teplota tání: 148 °C,

R_f (SiO_2, směs ethylacetátu a n-heptanu v objemovém poměru 1:4) = 0,15,

hmotové spektrum (DCl): 350 (M+H).

b) 2,6-Dichlor-3-(2-ftaloylethoxy)benzylbromid

Roztok 1,9 g (5,4 mmolu) sloučeniny z příkladu 1a), 1,0 g (5,4 mmolu) N-bromsukcinimidu a 50 mg benzoylperoxidu

ve 20 ml chlorbenzenu se zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem po dobu dvou hodin. Reakční směs se potom zahustí k suchu a zbytek se vyjme methylenchloridem. Získaný methylenchloridový roztok se promyje nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a vodou a potom vysuší nad síranem sodným. Směs se potom zahustí k suchu a zbytek se rekrystalizuje z ethylacetátu. Po odsátí a vysušení krystalů za hlubokého vakua se získá 1,9 g požadované sloučeniny.
Teplota tání: 171 °C,
R_f (SiO_2, směs ethylacetátu a n-heptanu v objemovém roztoku 1:2)=0,19,
hmotové spektrum (DCI): 428/430 (M+H).

c) 8-/2,6-Dichlor-3-(2-ftaloylethoxy)benzoyloxy/-2-methylcholin

K suspenzi 207,0 mg (4,3 mmolu) 50% disperze hydridu sodného v minerálním oleji ve 30 ml absolutního dimethylformamidu se po částech přidá při teplotě 0 °C 700,0 mg (4,3 mmolu) 8-hydroxy-2-methylchinolinu. Tato směs se míchá po dobu 30 minut při teplotě 0 °C, načež se k ní rovněž po částech přidá 1,85 g (4,3 mmolu) sloučeniny z příkladu 1. Po jednohodinovém míchání při teplotě 0 °C se reakční roztok zahustí k suchu a zbytek se suspenduje v malém množství vody, načež se několikrát extrahuje methylenchloridem. Sloučené organické extrakty se vysuší nad síranem sodným, zfiltrují a zahustí. Získaný zbytek se rekrystalizuje z ethylacetátu. Po odsátí a vysušení bílých krystalů se získají 2,0 g požadované sloučeniny.
Teplota tání: 176 °C,
R_f (SiO_2, směs ethylacetátu a n-heptanu v objemovém poměru 1:2)= 0,13,
hmotové spektrum (DCI) = 507 (M+M).

d) 8-/3-(2-aminoethoxy)-2,6-dichlorbenzyloxy/-2-methylchinolin

Roztok 1,8 g (3,5 mmolu) sloučeniny z příkladu 1c)

a 350 µl (7,2 mmolu) hydrazin-hydrátu ve 30 ml ethanolu se zahřívá po dobu 1,5 hodiny na teplotu varu pod zpětným chladičem. Směs se potom zahustí k suchu, získaný zbytek se suspenduje ve vodě a suspenze se přidání 2N NaOH (pH asi 12) několikrát extrahuje methylenchloridem. Po vysušení nad síranem sodným, odtažení rozpouštědla a přečištění na silikagelu za použití eluční soustavy tvořené směsí ethylacetátu, methanolu a NH_4OH v objemovém poměru 8:2:0,1 se získá 1,3 g požadované sloučeniny.
Teplota tání: 123-125 °C,
R_f (směs ethylacetátu, methanolu a NH_4OH v objemovém poměru 8:2:0,1)=0,16,
hmotové spektrum (DCI)= 377 (M+H).

Příklad 2
8-/3-(2-N-(trans-4-Aminocinnamoyl)aminoethoxy)-2,6-dichlorbenzyloxy/-2-methylchinolin

a) Roztok 120,0 mg (0,32 mmolu) sloučeniny z příkladu 1a), 83,5 mg (0,32 mmolu) kyseliny trans-4-(N-terc.butyloxykarbonyl)aminoskořicové, 56,0 µl N-ethyldiisopropylaminu a 106,3 mg (0,32 mmolu) O-/kyan(ethoxykarbonyl)methylenamino/-1,1,3,3-tetramethyluroniumtetrafluorborátu v 5 ml absolutního dimethylformamidu se míchá po dobu 3 hodin při okolní teplotě. Směs se potom zahustí k suchu za hlubokého vakua, načež se zbytek vyjme ve směsi methylenchloridu a vody, načež se organická fáze oddělí. Promyje se 10% roztokem hydrogensíranu draselného a 10% roztokem hydrogenuhličitanu sodného a vysuší nad síranem sodným. Po filtraci, odtažení rozpouštědla a chromatografickém přečištění na silikagelu za použití eluční soustavy tvořené směsí ethylacetátu a heptanu v objemovém poměru 2:1 se získá 130 mg požadované sloučeniny.
Teplota tání: 116-118 °C,
R_f (směs ethylacetátu a n-heptanu v objemovém poměru 4:1)= 0,27),
hmotové spektrum (FAB): 622 (M+H).

b) 8-/3-(2-N-(4-trans-Aminocinnamoyl)aminoethoxy)-2,6-dichlorbenzyloxy/-2-methylchinolin

Roztok 65,0 g (0,10 mmolu) sloučeniny z příkladu 2a) a 260 µl kyseliny trifluoroctové v 5 ml methylenchloridu se míchá po dobu 5 hodin při okolní teplotě. Směs se potom zahustí k suchu a zbytek se několikrát vyjme v toluenu a opětovně zahustí k suchu. Zbylý zbytek se vyjme v malém množství methanolu a požadovaná sloučenina se ponechá vykrystalizovat přidáním diisopropyletheru. Získá se 60 mg požadované sloučeniny izolované ve formě bistrifluoracetátu.
Teplota tání: 158 °C (za rozkladu)
R_f (směs ethylacetátu a n-heptanu v objemovém poměru 10:1)= 0,18,
hmotové spektrum (FAB): 522 (M+H).

Příklad 3
8-/2,6-Dichlor-3-((2-N-ethylaminokarbonyl)aminoethoxy)benzyloxy/-2-methylchinolin

80,0 mg (0,21 mmolu) sloučeniny z příkladu 1d) a 33,0 µl (0,42 mmolu) ethylisokyanátu ve 2 ml methylenchloridu se míchá po dobu 1,5 hodiny při okolní teplotě. Směs se zahustí k suchu a zbytek se rozetře s malým množstvím ethylacetátu. Požadovaná sloučenina se vyloučí ve formě bílé sraženiny, která se odsaje a promyje malým množstvím chladného ethylacetátu. Po vysušení za hlubokého vakua se získá 70 mg požadované sloučeniny.
Teplota tání: 153-154 °C,
R_f (směs ethylacetátu a n-heptanu v objemovém poměru 1:2)= 0,49,
hmotové spektrum (DCI): 448 (M+H).

Příklad 4
8-/2,6-Dichlor-3-(2-(3-fenylpropionyl)aminoethoxy)benzyloxy/-2-methylchinolin

90,0 mg (0,24 mmolu) sloučeniny z příkladu 1d), 35,8

mg (0,24 mmolu) kyseliny 3-fenylpropionové, 42,0 µl (0,24 mmolu) N-ethyldiisopropylaminu a 80,0 mg (0,24 mmolu) O-/kyan(ethoxykarbonyl)methylenamino/-1,1,3,3-tetramethyluroniumtetrafluorborátu v 5 ml absolutního dimethylformamidu se uvede v reakci způsobem uvedeným v příkladu 2a). Po chromatografii na silikagelu za použití eluční soustavy tvořené směsí ethylacetátu a n-heptanu v objemovém poměru 2:1 se získá 60,0 mg požadované sloučeniny.
Teplota tání: 112-114 °C,
R_f (SiO_2, směs ethylacetátu a n-heptanu v objemovém poměru 2:1) = 0,12,
hmotové spektrum (DCI): 509 (M+H).

Příklad 5
8-/2,6-Dichlor-3-(trans-2-N-cinnamoylaminoethoxy)benzyloxy/-2-methylchinolin

100,0 mg (0,26 mmolu) sloučeniny z příkladu 1d), 39,3 mg (0,26 mmolu) kyseliny trans-skořicové, 46,6 µl (0,26 mmolu) N-ethyldiisopropylaminu a 88,8 mg (0,26 mmolu) O-/kyan(ethoxykarbonyl)methylenamino/-1,1,3,3-tetramethyluroniumtetrafluorborátu se v 5 ml absolutního dimethylformamidu uvede v reakci způsobem uvedeným v příkladu 2a). Po chromatografii na silikagelu za použití eluční soustavy tvořené směsí ethylacetátu a n-heptanu v objemovém poměru 2:1 se získá 90 mg požadované sloučeniny.
Teplota tání: 170-171 °C,
R_f (směs ethylacetátu a n-heptanu v objemovém poměru 2:1)= 0,13,
hmotové spektrum (DCI): 507 (M+H).

Příklad 6
8-/2,6-Dichlor-3-(2N-(trans-4-methoxycinnamoyl)aminoethoxy)-benzyloxy/-2-methylchinolin

100,0 mg (0,26 mmolu) sloučeniny z příkladu 1d), 47,2 mg (0,26 mmolu) kyseliny trans-p-methoxyskořicové, 46,6 µl

(0,26 mmolu) N-ethyldiisopropylaminu a 88,8 mg (0,26 mmolu) O-/kyan(ethoxykarbonyl)methylenamino/-1,1,2,2-tetramethyluroniumtetrafluorborátu se v 5 ml absolutního dimethylformamidu uvede v reakci způsobem, který je analogický se způsobem popsaným v příkladu 2a). Získá se 69 mg požadované sloučeniny.
Teplota tání: 182 °C,
R_f (směs ethylacetátu a n-heptanu v objemovém poměru 2:1)= 0,12,
hmotové spektrum (DCI): 537 (M+H).

Příklad 7
8-/2,6-Dichlor-3-((2-N-(trans-2-fenylcyklopropan-1-karbonyl)-aminoethoxy)benzyloxy/-2-methylchinolin

100,0 mg (0,26 mmolu) sloučeniny z příkladu 1d), 43,0 mg (0,26 mmolu) kyseliny trans-2-fenylcyklopropan-1-karboxylové, 46 µl (0,26 mmolu) N-ethyldiisopropylaminu a 88,8 mg (0,26 mmolu) O-/kyan(ethoxykarbonyl)methylenamino/-1,1,3,3-tetramethyluroniumtetrafluorborátu se uvede v reakci způsobem, který je analogický se způsobem popsaným v příkladu 2a). Získá se 65 mg požadované sloučeniny.
Teplota tání: 108 °C (za rozkladu),
R_f (SiO_2, směs ethylacetátu a n-heptanu v objemovém poměru 2:1) = 0,15,
hmotové spektrum (DCI): 521 (M+H).

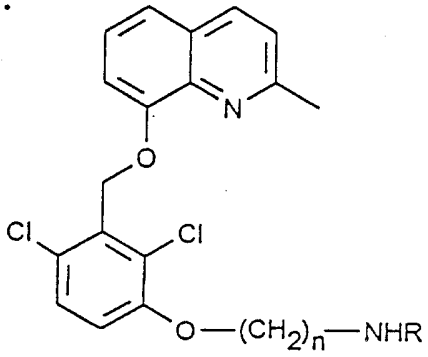
Příklad 8
8-/2,6-Dichlor-3-(2-N-(trans-3-methoxycinnamoyl)aminoethoxy)-benzyloxy/-2-methylchinolin

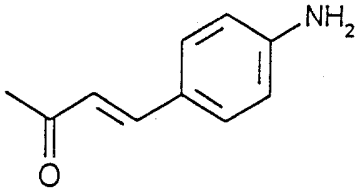
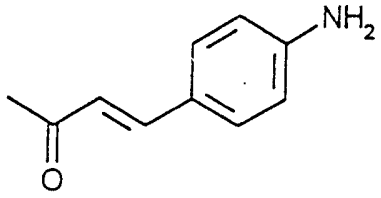
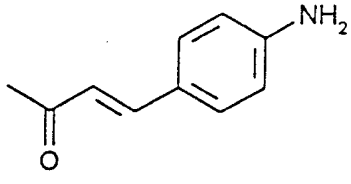
100,0 mg (0,26 mmolu) sloučeniny z příkladu 1d) se uvede v reakci se 47,2 mg (0,26 mmolu) kyseliny trans-m-methoxyskořicové způsobem, který je analogický se způsobem popsaným v příkladu 2a). Získá se 55,0 mg požadované sloučeniny.
Teplota tání: 158-159 °C,

R_f (SiO_2, směs ethylacetátu a n-heptanu v objemovém poměru 2:1)= 0,10,

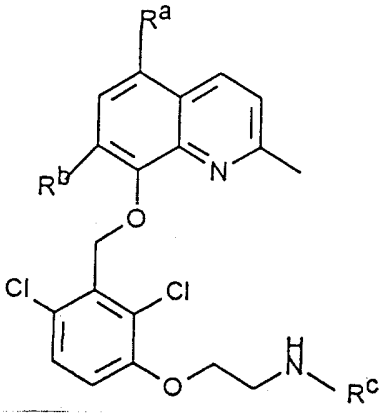
hmotové spektrum (DCI): 537 (M+H).

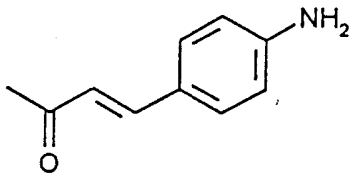
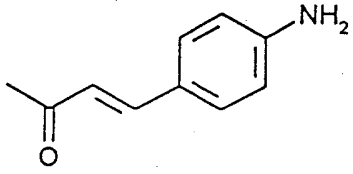
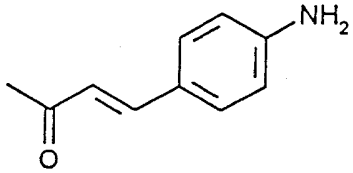
V následujících příkladech 9 až 14 se způsobem, který je analogický se způsobem popsaným v příkladech 1 a 2, a za použití N-(brommethyl)ftalimidu, N-(3-brompropyl)ftalimidu a N-(4-brombutyl)ftalimidu namísto N-(2-bromethyl)-ftalimidu, použitého v příkladu 1a), připraví níže uvedené sloučeniny.



Příklad	n	R	MS (DCI)
9	1	-H	363 (M+H)
10	1		508 (M+H)
11	3	-H	391 (M+H)
12	3		536 (M+H)
13	4	-H	405 (M+H)
14	4		550 (M+H)

V následujících příkladech 15 až 20 se způsobem, který je analogický se způsobem popsaným v příkladech 1 a 2, a za použití 2,5-dimethyl-8-hydroxychinolinu, 2,7-dimethyl-8-hydroxychinolinu a 2,5,7-trimethyl-8-hydroxychinolinu, které jsou syntetizovány podle: H.Fiedler, J.Prakt.Chemie, sv.13, 1961, str. 86 a další, namísto 8-hydroxy-2-methylchinolinu, použitého v příkladu 1c), přípraví níže uvedené sloučeniny.



Příklad	R^a	R^b	R^c	MS (DCI)
15	$-CH_3$	-H	-H	391 (M+H)
16	$-CH_3$	-H		536 (M+H)
17	-H	$-CH_3$	-H	391 (M+H)
18	-H	$-CH_3$		536 (M+H)
19	$-CH_3$	$-CH_3$	-H	405 (M+H)
20	$-CH_3$	$-CH_3$		550 (M+H)

Ve výše uvedených hmotových spektrech zkratky DCI a FAB znamenají desorpčně-chemickou ionizaci resp. ionizaci rychlými atomy.

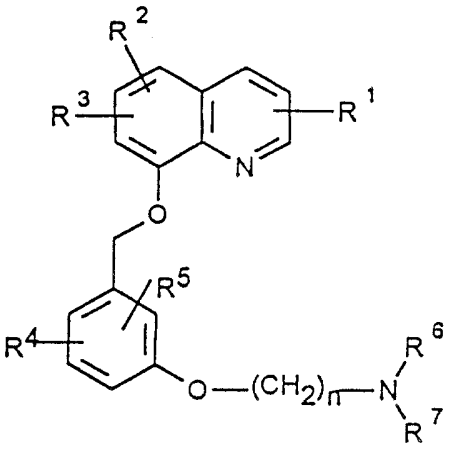
ING. JAN KUBÁT
patentový zástupce

766-97

ÚŘAD PRŮMYSLOVÉHO VLASTNICTVÍ
PŘIJ.
12. III. 97
DOŠLO
0 1 9 3 8 2
č.j.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Sloučeniny obecného vzorce I



(I)

ve kterém

R^1, R^2, R^3, které jsou stejné nebo odlišné, znamenají alkylovou skupinu obsahující 1 až 5 uhlíkových atomů, arylovou skupinu obsahující 6 až 10 uhlíkových atomů, alkylarylovou skupinu, ve které alkylový zbytek obsahuje 1 až 3 uhlíkové atomy a arylový zbytek obsahuje 6 až 10 uhlíkových atomů, atom halogenu, atom vodíku, cykloalkylovou skupinu obsahující 3 až 8 uhlíkových atomů, skupinu CHO, CO-O-alkylovou skupinu, ve které alkylový zbytek obsahuje 1 až 3 uhlíkové atomy nebo skupinu COOH,

R^4,R^5, které jsou stejné nebo odlišné, znamenají atom vodíku, atom halogenu, alkoxy-skupinu obsahující 1 až 3 uhlíkové atomy, nitro-skupinu, kyano-skupinu nebo S-alkylovou skupinu, ve které alkylový zbytek obsahuje 1 až 3 uhlíkové atomy,

n znamená číslo od 1 do 8,

R^6 znamená atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 3 uhlíkové atomy, alkylalkenylovou skupinu obsahující 3 až 5 uhlíkových atomů nebo alkylarylovou skupinu, ve které alkylový zbytek obsahuje 1 až 3 uhlíkové

atomy a arylový zbytek obsahuje 6 až 10 uhlíkových atomů,

R^7 znamená atom vodíku a následující substituované nebo nesubstituované acylové skupiny:
alkanoylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů, alkoxyalkanoylovou skupinu, ve které alkoxy-zbytek obsahuje 1 až 3 uhlíkové atomy a alkanoylový zbytek obsahuje 2 až 6 uhlíkových atomů, alkylkarmamoylalkanoylovou skupinu, ve které alkylový zbytek obsahuje 1 až 6 uhlíkových atomů a alkanoylový zbytek obsahuje 2 až 6 uhlíkových atomů, arylalkanoylovou skupinu, ve které arylový zbytek obsahuje 6 až 12 uhlíkových atomů a alkanoylový zbytek obsahuje 2 až 6 uhlíkových atomů, alkenoylovou skupinu obsahující 3 až 7 uhlíkových atomů, cykloalkylkarbonylovou skupinu, ve které cykloalkylový zbytek obsahuje 3 až 8 uhlíkových atomů, cykloalkenylkarbonylovou skupinu, ve které cykloalkenylový zbytek obsahuje 5 až 7 uhlíkových atomů, alkoxykarbonylovou skupinu, ve které alkoxy-zbytek obsahuje 1 až 3 uhlíkové atomy, aryloxykarbonylovou skupinu, ve které arylový zbytek obsahuje 6 až 12 uhlíkových atomů, aroylovou skupinu obsahující 6 až 12 uhlíkových atomů, alkoxyaroylovou skupinu, ve které alkoxy-zbytek obsahuje 1 až 3 uhlíkových atomů a aroylový zbytek obsahuje 6 až 12 uhlíkových atomů, halogenaroylovou skupinu, ve které aroylový zbytek obsahuje 6 až 12 uhlíkových atomů, arylalkenoylovou skupinu, ve které arylový zbytek obsahuje 6 až 12 uhlíkových atomů a alkenoylový zbytek obsahuje 3 až 6 uhlíkových atomů, alkoxyarylalkenoylovou skupinu, ve které alkoxy-zbytek obsahuje 1 až 3 uhlíkové atomy, arylový zbytek obsahuje 6 až 12 uhlíkových atomů a alkenoylový zbytek obsahuje 3 až 6 uhlíkových atomů, alkylendioxyarylalkenoylovou skupinu, ve které alkylenový zbytek obsahuje 1 až 3 uhlíkové atomy, arylový zbytek obsahuje 6 až 12 uhlíkových atomů a alkenoylový zbytek obsahuje 3 až 6 uhlíkových atomů, nitro-

arylalkenoylovou skupinu, ve které arylový zbytek obsahuje 6 až 12 uhlíkových atomů a alkenoylový zbytek obsahuje 3 až 6 uhlíkových atomů, kyanoarylalkenoylovou skupinu, ve které arylový zbytek obsahuje 6 až 12 uhlíkových atomů a alkenoylový zbytek obsahuje 3 až 6 uhlíkových atomů, halogenarylalkenoylovou skupinu, ve které arylový zbytek obsahuje 6 až 12 uhlíkových atomů a alkenoylový zbytek obsahuje 3 až 6 uhlíkových atomů, halogenalkylarylalkenoylovou skupinu, ve které alkylový zbytek obsahuje 1 až 3 uhlíkové atomy, arylový zbytek obsahuje 6 až 12 uhlíkových atomů a alkenoylový zbytek obsahuje 3 až 6 uhlíkových atomů, heterocykloalkylarylalkenoylovou skupinu, ve které cykloalkylový zbytek obsahuje 3 až 8 uhlíkových atomů, arylový zbytek obsahuje 6 až 12 uhlíkových atomů a alkenoylový zbytek obsahuje 3 až 6 uhlíkových atomů, aminoarylalkenoylovou skupinu, ve které, ve které arylový zbytek obsahuje 6 až 12 uhlíkových atomů a alkenoylový zbytek obsahuje 2 až 6 uhlíkových atomů, alkylaminoarylalkenoylovou skupinu, ve které alkylový zbytek obsahuje 1 až 4 uhlíkové atomy, arylový zbytek obsahuje 6 až 12 uhlíkových atomů a alkenoylový zbytek obsahuje 3 až 6 uhlíkových atomů, acylaminoarylcinnamoylovou skupinu, ve které acylový zbytek obsahuje 2 až 5 uhlíkových atomů a arylový zbytek obsahuje 6 až 12 uhlíkových atomů, alkoxykarbonylaminoarylcinnamoylovou skupinu, ve které alkoxy-zbytek obsahuje 1 až 3 uhlíkové atomy a arylový zbytek obsahuje 6 až 12 uhlíkových atomů, alkylaminokarbonylaminocinnamoylovou skupinu, ve které alkylový zbytek obsahuje 1 až 4 uhlíkové atomy, heteroarylalkanoylaminoarylalkenoylovou skupinu, ve které každý arylový zbytek obsahuje 6 až 12 uhlíkových atomů, alkanoylový zbytek obsahuje 2 až 6 uhlíkových atomů a alkenoylový zbytek obsahuje 3 až 6 uhlíkových atomů, aroylaminoarylalkenoylovou skupinu,

ve které aroylový zbytek obsahuje 6 až 12 uhlíkových atomů, arylový zbytek obsahuje 6 až 12 uhlíkových atomů a alkenoylový zbytek obsahuje 3 až 6 uhlíkových atomů, heteroarylkarbonylaminoarylalkenoylovou skupinu, ve které každý arylový zbytek obsahuje 6 až 12 uhlíkových atomů a alkenoylový zbytek obsahuje 3 až 6 uhlíkových atomů, alkylsulfonylaminoarylalkenoylovou skupinu, ve které alkylový zbytek obsahuje 1 až 5 uhlíkových atomů, arylový zbytek obsahuje 6 až 12 uhlíkových atomů a alkenoylový zbytek obsahuje 3 až 6 uhlíkových atomů, alkylureidoarylalkenoylovou skupinu, ve které alkylový zbytek obsahuje 1 až 5 uhlíkových atomů, arylový zbytek obsahuje 6 až 12 uhlíkových atomů a alkenoylový zbytek obsahuje 3 až 6 uhlíkových atomů, alkanoylarylalkenoylovou skupinu, ve které alkanoylový zbytek obsahuje 2 až 6 uhlíkových atomů, arylový zbytek obsahuje 6 až 12 uhlíkových atomů a alkenoylový zbytek obsahuje 3 až 6 uhlíkových atomů, alkoxykarbonylarylalkenoylovou skupinu, ve které alkoxy-zbytek obsahuje 1 až 5 uhlíkových atomů, arylový zbytek obsahuje 6 až 12 uhlíkových atomů a alkenoylový zbytek obsahuje 3 až 6 uhlíkových atomů, alkylkarbamoylarylalkenoylovou skupinu, ve které alkylový zbytek obsahuje 1 až 5 uhlíkových atomů, arylový zbytek obsahuje 6 až 12 uhlíkových atomů a alkenoylový zbytek obsahuje 3 až 6 uhlíkových atomů, arylkarbamoylarylalkenoxylovou skupinu, ve které každý arylový zbytek obsahuje 6 až 12 uhlíkových atomů a alkenoxylový zbytek obsahuje 3 až 6 uhlíkových atomů, arylalkoxykarbonylovou skupinu, ve které arylový zbytek obsahuje 6 až 12 uhlíkových atomů a alkoxy-zbytek obsahuje 1 až 5 uhlíkových atomů, alkylkarbamoylovou skupinu, ve které alkylový zbytek obsahuje 1 až 5 uhlíkových atomů, arylkarbamoylovou skupinu, ve které arylový zbytek obsahuje 6 až 12 uhlíkových atomů, aroylkarbamoylovou skupinu, ve které aroylový zbytek obsahuje

6 až 12 uhlíkových atomů, alkylsulfonylovou skupinu, ve které alkylový zbytek obsahuje 1 až 6 uhlíkových atomů, arylsulfonylovou skupinu, ve které arylový zbytek obsahuje 6 až 12 uhlíkových atomů, arylalkylsulfonylovou skupinu, ve které arylový zbytek obsahuje 6 až 12 uhlíkových atomů a alkylový zbytek obsahuje 1 až 6 uhlíkových atomů a ftaloylovou skupinu (pro $R^6 = R^7$),

a jejich fyziologicky přijatelné soli.

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

R^1, R^2, R^3, které jsou stejné nebo odlišné, znamenají atom vodíku nebo alkylovou skupinu obsahující 1 až 3 uhlíkové atomy,

R^4,R^5 znamenají atom halogenu,

R^6 znamená atom vodíku, methylovou skupinu, ethylovou skupinu nebo benzylovou skupinu.

3. Sloučeniny obecného vzorce I podle nároku 1 nebo 2, ve kterém R^7 znamená atom vodíku nebo acylovou skupinu.

4. Sloučeniny obecného vzorce I podle nároků 1 až 3, ve kterém

R^1, R^2, R^3, které jsou stejné nebo odlišné, znamenají atom vodíku, methylovou skupinu, ethylovou skupinu nebo propylovou skupinu,

R^4, R^5 znamenají atom chloru,

n znamená 1 až 4,

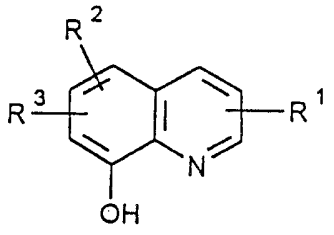
R^6 znamená atom vodíku a

R^7 znamená atom vodíku, alkanoylovou skupinu obsahující 2 až 5 uhlíkových atomů, alkenoylovou skupinu obsahující 3 až 5 uhlíkových atomů, alkylaminokarbonylovou skupinu, ve které alkylový zbytek obsahuje 1 až 5 uhlíkových atomů, arylalkylaminokarbonylovou skupinu, ve které arylový zbytek obsahuje 6 až 10 uhlíkových atomů a alkylový zbytek obsahuje 1 až 3 uhlíkové ato-

my, alkyloxykarbonylovou skupinu, ve které alkylový zbytek obsahuje 1 až 5 uhlíkových atomů, arylalkyloxykarbonylovou skupinu, ve které arylový zbytek obsahuje 6 až 10 uhlíkových atomů a alkylový zbytek obsahuje 1 až 3 uhlíkové atomy, arylcykloalkylkarbonylovou skupinu, ve které arylový zbytek obsahuje 6 až 10 uhlíkových atomů a cykloalkylový zbytek obsahuje 3 až 7 uhlíkových atomů, nebo zbytek kyseliny trans-skořicové, jehož fenylový kruh je substituován nejvýše 2 stejnými nebo odlišnými substituenty zvolenými z množiny zahrnující atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 3 uhlíkové atomy, amino-skupinu, mono- nebo dialkylalkylamino-skupinu, ve které každý alkylový zbytek obsahuje 1 až 3 uhlíkové atomy, atom halogenu, halogenalkylovou skupinu, ve které alkylový zbytek obsahuje 1 až 3 uhlíkové atomy, acylamino-skupinu, ve které acylový zbytek obsahuje 2 až 5 uhlíkových atomů, a alkoxy-skupinu obsahující 1 až 3 uhlíkové atomy.

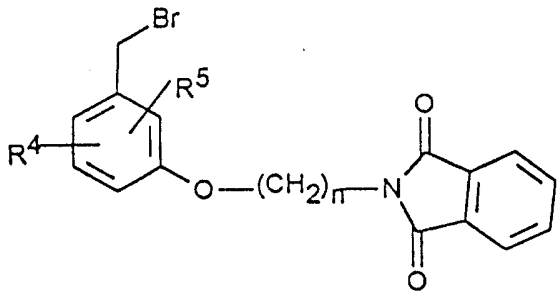
5. Způsob přípravy sloučenin obecného vzorce I podle nároků 1 až 4, v y z n a č e n ý t í m , že se

a) uvede v reakci sloučenina obecného vzorce II



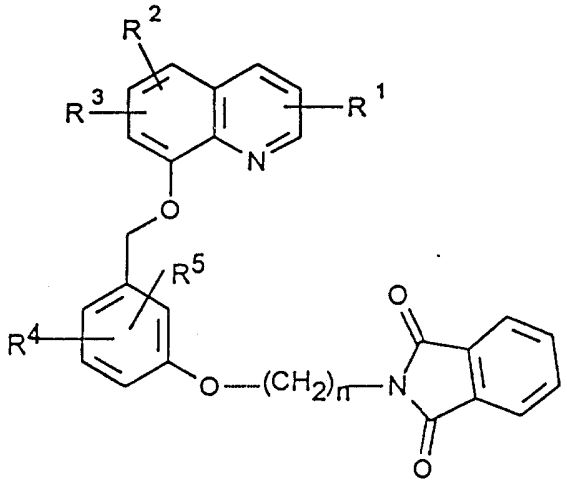
(II)

ve kterém R^1, R^2 a R^3 mají výše uvedené významy, se sloučeninou obecného vzorce III



(III)

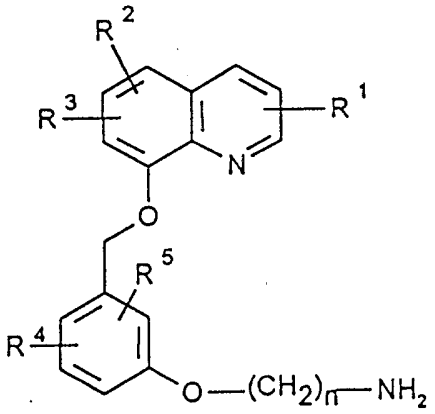
ve kterém R^4, R^5 a n mají výše uvedené významy, v přítomnosti hydridů kovů, jakými jsou hydrid lithný, hydrid draselný nebo hydrid sodný, nebo uhličitanů alkalických kovů, jakými jsou uhličitan sodný, uhličitan draselný nebo uhličitan cesný, v inertním rozpouštědle, jakým je dimethylformaldehyd nebo dimethylsulfoxid, a při teplotě 0 až 60 °C za vzniku sloučeniny obecného vzorce IV



(IV)

ve které mají obecné symboly výše uvedené významy,

b) načež se sloučenina obecného vzorce IV převede hydrazinolyzou v ethanolu při teplotě zpětného toku na sloučeninu obecného vzorce Ia



(Ia)

ve kterém R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 a n mají výše uvedené významy,

c) načež se sloučeniny obecného vzorce Ia acylují nebo/a alkylují o sobě známými způsoby, a

d) takto získané sloučeniny obecného vzorce I se případně převedou na fyziologicky přijatelné soli o sobě známými způsoby.

6. Použití sloučenin obecného vzorce I podle nároků 1 až 4 jako léčiv.

7. Léčivo, v y z n a č e n é t í m , že obsahuje alespoň jednu sloučeninu obecného vzorce I podle nároků 1 až 4.

Zastupuje:
ING. JAN KUBÁT
patentový zástupce