

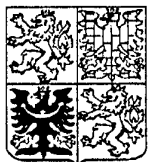
PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

277 925

ČESKÁ
REPUBLIKA

(19)



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **3037-90**

(22) Přihlášeno: 19. 06. 90

(30) Právo přednosti:

19. 06. 89 GB 89/14040

19. 06. 89 GB 89/14060

19. 06. 89 GB 89/14061

19. 06. 89 GB 89/14062

(40) Zveřejněno: 12. 11. 91

(47) Uděleno: 28. 04. 93

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: 16. 06. 93

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.⁵:

A 61 K 31/135

(73) Majitel patentu:

THE WELLCOME FOUNDATION LIMITED,
Londýn, GB;

(72) Původce vynálezu:

King Ann Christie, Chapel Hill, N. Carolina,
US;

Harfenist Morton, Chapel Hill, N. Carolina,
US;

Lever Oscar William, Pittsford, New York,
US;

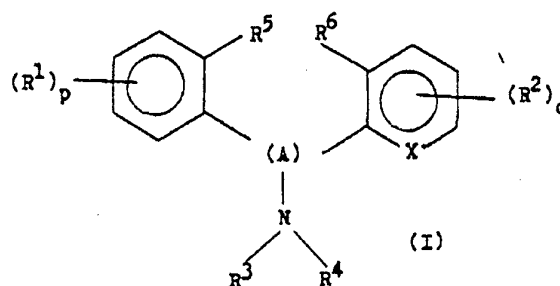
Chao Esther Yu-Hsuan, Raleigh, N.
Carolina, US;

(54) Název vynálezu:

Prostředek pro chemoterapii

(57) Anotace:

Řešení se týká použití sloučenin obecného vzorce I jakož i solí těchto sloučenin, přijatelných z farmaceutického hlediska pro výrobu farmaceutických prostředků pro zvýšení léčebného účinku protinádorových látek. Některé ze sloučenin obecného vzorce I mají také antialergický a antiastmatický účinek.



CZ 277 925 B6

Vynález se týká použití určitých arylsubstituovaných aminových derivátů k pomocné léčbě neoplastických onemocnění, odolných k velkému množství léčiv. Vynález se rovněž týká použití těchto látek ke zvýšení léčebného účinku řady protinádorových léků.

Úplné vyléčení různých nádorových onemocnění, jako jsou leukemie, lymfomy a pevné nádory chemoterapeutickými léčivy je vzácné vzhledem k heterogenní citlivosti nádorových buněk na jednotlivé protinádorové látky. Chemoterapie nádorů proto selhává v důsledku vnitřní odolnosti nádorů na různé léčiva. V jiných případech se může stát nádor odolný na určité již použité léčivo. Léčebný účinek těchto látek pak klesá. Ještě těžším problémem je skutečnost, že opakující se výskyt nádorů je spojen nejen s odolností na dříve použité léčivo, nýbrž často také s odolností na dříve použité léčivo, nýbrž často také s odolností proti dalším látkám, která jsou příbuzné buď chemicky nebo povahou svého účinku. Tento jev se obvykle označuje jako mnohonásobná odolnost proti léčivům (mdr) a přispívá ke klinickým neúspěchům léčby nádorů.

Hlavní zjištěnou příčinou (mdr) je příliš vysoká exprese glykoproteinu membrány, který slouží k přenosu strukturně různých látek z buňky, jak bylo popsáno v publikacích D. Houseman a další, A. Molecular Genetic Approach to the Problem of Drug Resistance in Chemotherapy, 504 až 517 (1987), Academic Press, Ing.); R. Fine a B. Chabner, Multidrug Resistance, in Cancer Chemotherapy 8, 117 až 128, H. Pinedo a B. Chabner eds. 1986.

Nádorové buňky, u nichž dochází ke zvýšené expresi uvedeného glykoproteinu pro transport léčiv hromadí uvnitř buňky daleko menší množství těchto léčiv než ostatní buňky. Stupeň odolnosti je v souladu jak se zvýšenou expresí uvedené látky, tak se sníženým nahromaděním protinádorové látky, jak bylo popsáno v M. Gottesman a I. Pastan, J. Biol. Chem., 263, 12163 (1988); A. Fojo a další. Cancer Res. 45, 3002 (1985). Tato forma zkřížené odolnosti zahrnuje látky, odvozené od přírodních produktů, jako alkaloidy čeledi vinca, anthracykliny, epipodofyllotoxiny, aktinomycin D a plikamycin, jak bylo popsáno v I. Pastan a M. Gottesman, New England, J. Med. 1388, 1389 Tabulka 1 (28. května 1987).

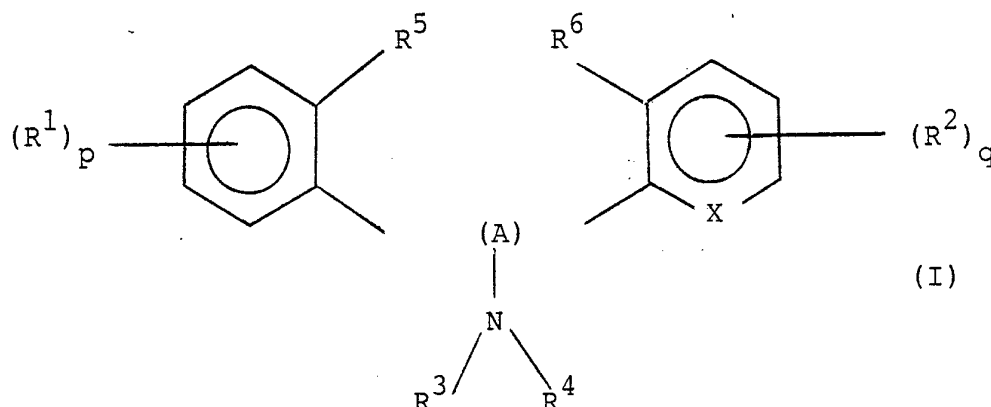
Adenokarcinomy, odvozené od tkáně nadledvinek, ledvin, jater, tenkého a tlustého střeva, nejčastěji vyvíjejí zkříženou odolnost k chemicky nepřibuzným chemickým léčivům, jak bylo popsáno ve svrchu uvedené publikaci M. Gottesmana a I. Pastana, na str. 12165 a také v publikaci A. Fojo a další, J. Clin. Oncol. 5, 1922 (1987). Tyto tkáně jsou odlišné povahy, a dochází u nichž již za běžných podmínek k vyšší expresi látky pro transport většího počtu léčiv. Další nádory, u nichž také dochází k expresi vysokého množství těchto transportujících látek jsou pankreatické nádory, karcinoidy, chronická myelogenní leukemie v blastové krizi a karcinom plic s výjimkou nádorů z malých buněk. Nádory, o nichž bylo dokumentováno, že jsou na počátku na léčiva citlivé pak se stávají odolnými, jsou neuroblyastom, feochromocytom, akutní lymfocytární leukemie a akutní nelymfocytární leukemie u dospělých, nodulární špatně diferencovaný lymfom, nádory mléčné

žlázy a nádory vaječníků. V National Cancer Institute bylo stanoveno, že přibližně půl milionu nádorů ročně je z uvedeného důvodu odolných proti léčivům, jak bylo popsáno v publikaci L. Goldstein a další, Expression of Multidrug Resistance Gene in Human Cancers, J. National Cancer Institute 81, 116 (1988).

Zvýšené hladiny exprese látek pro transport léčiv v těchto nádorech vedou ke snížené hladině protinádorových látek uvnitř nádorových buněk, čímž se snižuje účinnost léčby. Tyto nádory by vyžadovaly daleko vyšší dávky uvedených léčiv. Látky, které působí inhibici přenosu protinádorových látek z buňky směrem ven nebo látky, které působí potenciaci účinnosti chemoterapeutických látek by mohly zvýšit účinnost těchto látek v nádorových buňkách. V důsledku širokých výzkumů bylo neočekávaně zjištěno, že určité skupiny látek mohou při podání s protinádorovými látkami podstatně zvýšit jejich účinnost, přičemž odolnost proti většímu počtu léčiv je možno snížit zvýšením citlivosti vůči aktinomycinu D.

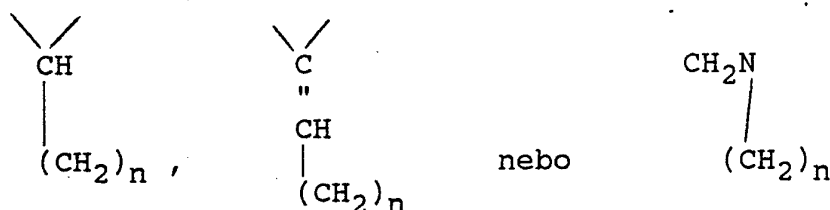
Celá řada látek, užívaných klinicky pro blokování přenosu kalcia, jako inhibitoru calmodulinu a jako antiarytmické látky zlepšuje účinnost protinádorových látek proti odolným nádorovým buňkám, jak bylo popsáno v publikaci Tsuruo a další, Cancer Res. 44, 4303 (1984; 43, 2267 (1983). Verapamil, carovetine, clomipramine, trifluorperazin, prenylamin, diltiazem, nicardipin a chinidin zvyšují účinnost protinádorových látek proti odolným typům buněk nižší leukemie. Většina látek, působících potenciaci účinnosti protinádorových látek jsou antagonisté vápníku a z tohoto důvodu při jejich použití dochází k toxickému účinku na srdeční činnost, což omezuje jejich klinickou použitelnost. Není sice prozatím možné se vázat na jakoukoliv teorii, je však zřejmé, že sloučeniny, které jsou předmětem vynálezu nemají antagonistický účinek proti vápníku. Bylo však zjištěno, že tyto látky zvyšují koncentraci protinádorových látek v těch nádorových buňkách, u nichž dochází k příliš velké expresi látek, transportujících léčiva ven z buňky. Zcitlivění těchto nádorů na protinádorové látky a zvýšení koncentrace těchto látek uvnitř buňky se tedy pravděpodobně děje mechanismem, který je odlišný od antagonismu pro vápník.

Předmětem vynálezu jsou tedy látky, které je možno užít pro zvýšení léčebného účinku protinádorových látek, jde o sloučeniny obecného vzorce I a jejich soli, přijatelné z farmaceutického hlediska.



kde

A znamená některou ze skupin



X znamená skupinu -CH- nebo atom dusíku,

R¹ znamená atom vodíku nebo halogenu, alkoxy skupinu o 1 až 4 atomech uhlíku, alkylový zbytek o 1 až 4 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný 1 až 3 atomy halogenu,

R² znamená atom vodíku nebo halogenu, alkoxy skupinu o 1 až 4 atomech uhlíku, benzyloxyskupinu, skupinu -R⁷COOR⁸,

kde R⁷ znamená jednoduchou vazbu nebo dvojnásobnou alifatickou uhlovodíkovou skupinu o 1 až 7

atomech uhlíku a R⁸ znamená atom vodíku nebo alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku, nebo skupinu -R⁷CONR^{8a}R^{8b}, kde R^{8a}

a R^{8b} znamenají atom vodíku nebo alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku nebo tvoří spolu s atomem dusíku, na nějž jsou vázány 4 až 6členný nasycený heterocyklický kruh,

R³ a R⁴ stejné nebo různé znamenají atom vodíku nebo alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku nebo tvoří spolu s atomem dusíku, na nějž jsou vázány 4 až 6členný nasycený heterocyklický kruh, popřípadě obsahující atom kyslíku nebo další atom dusíku a který může být dále substituován alkylovým zbytkem o 1 až 4 atomech uhlíku,

R⁵ a R⁶ znamenají atom vodíku nebo tvoří skupinu, spojující aromatické kruhy ze skupiny -CH₂CH₂-, -CH₂O-, -OCH₂-, -NHCH₂ nebo -CH₂NH,

n znamená 0 nebo celé číslo 1 až 3 a

p a q znamenají nezávisle na sobě celé číslo 1 až 4,

za předpokladu, že

a) v případě, že R⁵ a R⁶ vytvářejí skupinu, spojující aromatické kruhy, má A význam, který je odlišný od skupiny -CH₂N(CH₂)_n.

b) v případě, že A znamená skupinu $\text{>C} = \text{CH}(\text{CH}_2)_n\text{-}$ a n = 1, R¹ je methyl, NR³R⁴ znamená pyrrolidinový zbytek a R⁵ a R⁶ znamenají atomy vodíku, pak má R² význam, odlišný od atomu vodíku nebo skupinu -CH=CHCO₂H.

Ve sloučeninách obecného vzorce I znamená s výhodou alespoň jeden ze symbolů R¹ a R² atom halogenu.

Alkylová skupina nebo alkoxy skupina o 1 až 4 atomech uhlíku může mít přímý nebo rozvětvený řetězec a může tedy jít o methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, methoxy skupinu, ethoxy skupinu, propoxy skupinu, isopropoxy skupinu nebo butoxy skupinu.

Bivalentní alifatickou uhlovodíkovou skupinou o 1 až 7 atomech uhlíku je s výhodou alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku nebo alkenyl o 2 až 4 atomech uhlíku.

Heterocyklickou skupinou může být například pyrrolidinová skupina, piperidinová skupina, piperazinová skupina, alkylpiperazinová skupina o 1 až 4 atomech uhlíku, v alkylové části nebo morfolinová skupina.

Sloučeniny obecného vzorce I a jejich soli, přijatelné z farmaceutického hlediska budou dále uváděny také jako potenciační látky.

Tyto látky a jejich soli je možno užít pro výrobu léčiv, podporujících léčebný účinek protinádorových látek.

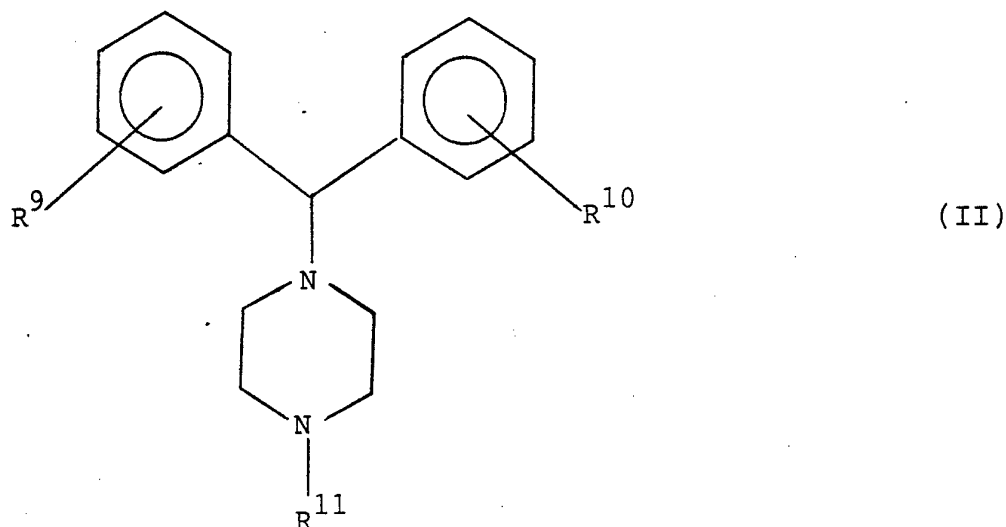
Sloučeniny obecného vzorce I a jejich soli je tedy možno použít ke zvýšení citlivosti nádorů na antineoplastické látky v případě, že nádor je proti těmto látkám odolný, přičemž se podá nemocnému s tímto odolným nádorem současně potenciační látka a protinádorová látka. Odolnost proti protinádorové látce může být a) vnitřní vlastností nádoru nebo b) odpovídní nádoru na předchozí léčbu toutéž nebo jinou protinádorovou látkou, schopnou vyvolat odolnost proti většímu počtu látek.

Sloučeniny obecného vzorce I a jejich soli je možno užít také k selektivní inhibici růstu nádorových buněk tak, že se současně podává protinádorová látka a potenciační látka. Potenciační látka se podává v množství, které je schopno a) snížit množství protinádorové látky, nutné k vyvolání inhibičního účinku na nádorové buňky nebo b) způsobit inhibici vzniku odolnosti nádorových buněk proti řadě léčiv po určité době podávání protinádorové látky.

Předmětem vynálezu je rovněž použití sloučenin obecného vzorce I nebo jejich solí, přijatelných z farmaceutického hlediska k inhibici odolnosti proti většímu počtu léčiv tak, že se nemocnému podá potenciační látka v množství, které zabrání vzniku této odolnosti.

Sloučeniny obecného vzorce I nebo jejich soli, přijatelné z farmaceutického hlediska je možno užít k výrobě léčiv pro inhibici odolnosti proti většímu počtu léčiv u nádorů, ke zvýšení citlivosti odolného nádoru proti protinádorovým látkám a/nebo k selektivní inhibici růstu nádorových buněk.

Výhodnou skupinou sloučenin obecného vzorce I jsou sloučeniny obecného vzorce II a jejich soli, přijatelné z farmaceutického hlediska.



kde

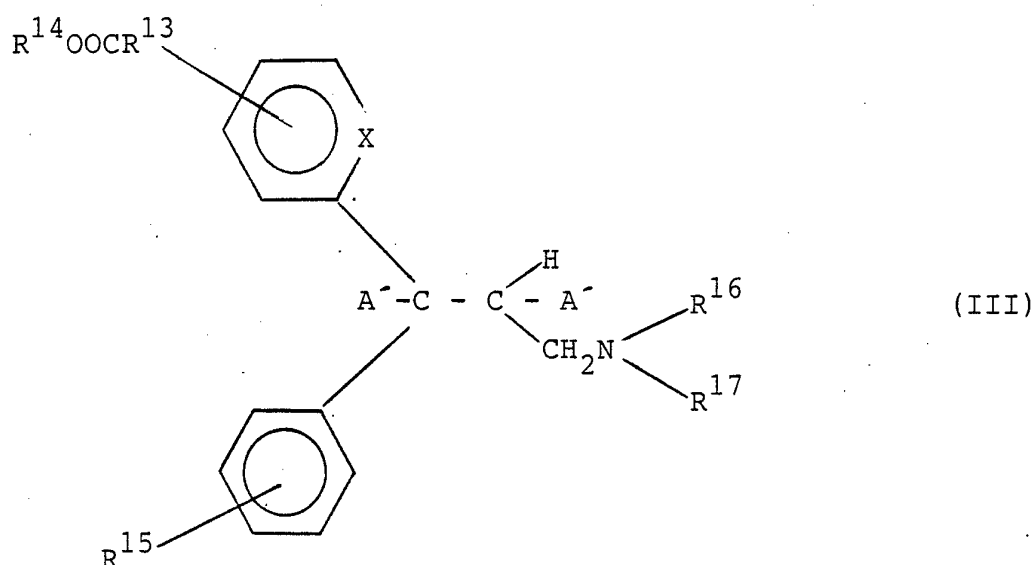
- R^9 znamená atom halogenu, jako chloru nebo bromu,
 R^{10} znamená atom vodíku, atom halogenu jako chloru nebo bromu, alkoxy skupinu o 1 až 4 atomech uhlíku, například methoxy skupinu, skupinu $-OCH_2C_6H_5$, nebo $-CH=CHCO_2R^{12}$, kde R^{12} znamená alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku, s výhodou ethyl a
 R^{11} znamená alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku, například methyl, $-CH_2CH=CH_2$ nebo $-CH_2C_6H_4CH_3$.

Zvláště výhodnými sloučeninami obecného vzorce II jsou následující látky:

- A) 1-(3-brom-4'-chlorbenzhydryl)-4-methylpiperazin,
- B) (E)-ethyl 3-(4-chlor- α -(4-methyl-1-piperazinyl)benzyl)-cinamát,
- C) 1-(3-benzyloxy-4'-chlorbenzhydryl)-4-methylpiperazin,
- D) 1-(3-benzyloxy-4'-chlorbenzhydryl)-4-(3-methylbenzyl)-piperazin,
- E) 1-(2-brom-4'-chlorbenzhydryl)-4-methylpiperazin,
- F) 1-(α -(4-bromfenyl)-3-methoxybenzyl)-4-methylpiperazin a
- G) 1-[α -(4-chlorfenyl)-3-methoxybenzyl]-4-allylpiperazin,

a z farmaceutického hlediska přijatelné soli, s výhodou dihydrochloridy.

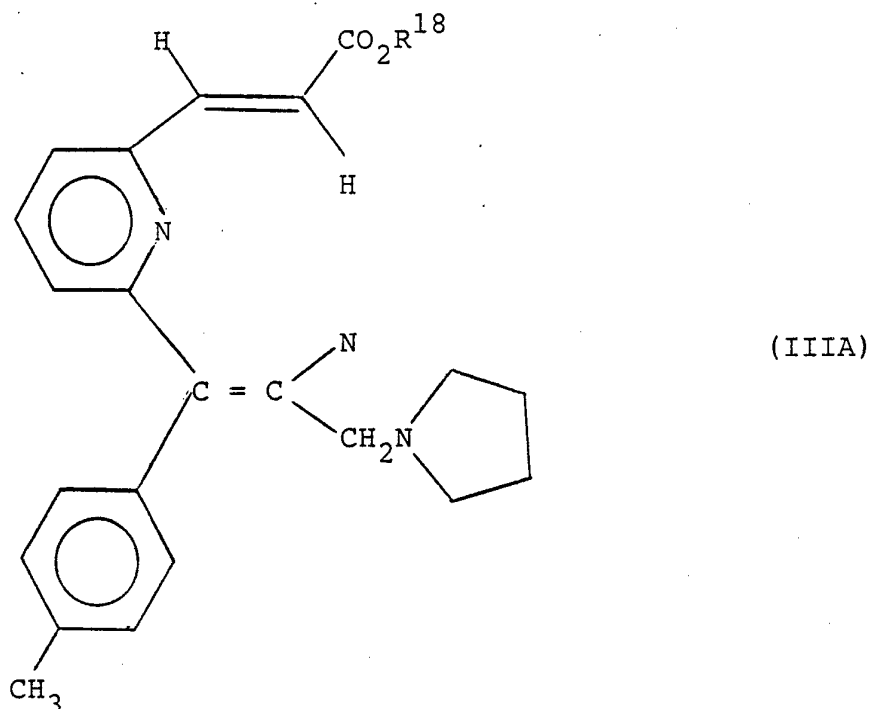
Další výhodnou skupinou sloučenin je skupina sloučenin obecného vzorce III a jejich soli, přijatelných z farmaceutického hlediska.



kde

- R^{13} znamená dvojvaznou alifatickou uhlovodíkovou skupinu o 1 až 7 atomech uhlíku, například alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku nebo alkenyl o 2 až 4 atomech uhlíku nebo jednoduchou chemickou vazbu,
- R^{14} znamená alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku,
- R^{15} znamená atom vodíku nebo halogenu, jako bromu, chloru nebo fluoru, alkoxy skupinu o 1 až 4 atomech uhlíku, nebo alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný jedním až třemi atomy halogenu,
- R^{16} a R^{17} stejné nebo různé znamenají atom vodíku nebo alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku nebo tvoří spolu s atomem dusíku, na něž jsou vázány 4 až 6členný nasycený heterocyklický zbytek, například pyrrolidinový, piperidinový nebo morfolinový a každý se zbytků
- A' znamená atom vodíku, nebo může znamenat skupinu $-A'C-CA'-$ skupinu $-C=C$.

Výhodnými sloučeninami obecného vzorce III jsou sloučeniny obecného vzorce IIIA



kde

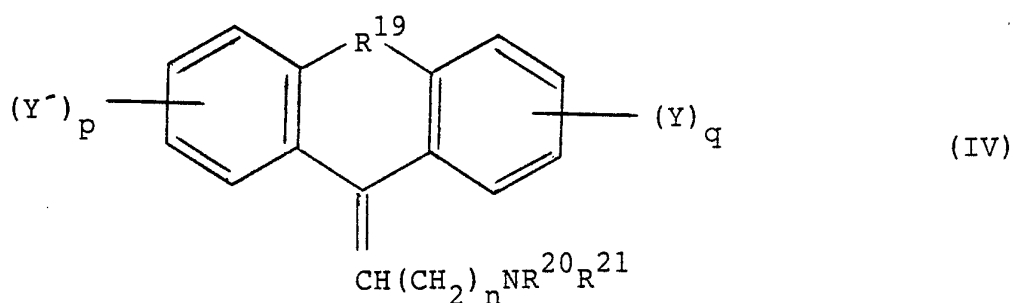
R^{18} znamená alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku, například methyl nebo ethyl, s výhodou ethyl.

Zvláště výhodnými sloučeninami obecného vzorce III jsou následující látky:

- J) ethyl (E)-3-/6-[3-pyrrolidin-1-(4-tolyl)prop-1E-enyl]-2-pyridyl/akrylát oxalát,
 (E)-isopropyl 3-(6-(E)-3-(1-pyrrolidinyl-1-(4-tolyl)-1-propenyl)-2-pyridyl)akrylát a
 (E)-butyl 3-(6-(E)-3-(1-pyrrolidinyl-1-(4-tolyl)-1-propenyl)-2-pyridyl)akrylát.

Tyto látky jsou nové a jsou rovněž předmětem vynálezu. Tyto a další sloučeniny obecného vzorce III je možno získat obecnými postupy podle US 4 650 807 a EP 85 959.

Další výhodnou skupinou sloučenin jsou sloučeniny obecného vzorce IV a jejich soli, přijatelné z farmaceutického hlediska:



kde

- R^{19} znamená některou ze spojovacích skupin, uvedených v obecném vzorci I,
 Y znamená atom vodíku nebo atom halogenu, například fluoru, chloru nebo bromu v poloze 1, 2, 3 nebo 4,
 Y' znamená atom vodíku nebo halogenu, jako fluoru, chloru nebo bromu v poloze 7, 8, 9 nebo 10,
 n znamená celé číslo 0 až 3,
 p a q znamená celé číslo 1 až 4 a
 R^{20} a R^{21} znamenají nezávisle na sobě atom vodíku nebo alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku, nebo tvoří s atomem dusíku heterocyklický kruh o 4 až 6 atomech v kruhu.

Ve sloučeninách obecného vzorce IV mají jednotlivé symboly s výhodou následující význam:

- R^{19} znamená $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$ nebo $-\text{OCH}_2-$,
 p a q znamenají 1,
 n znamená 1 nebo 2 a
 R^{20} a R^{21} znamenají nezávisle na sobě atom vodíku nebo alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku, nebo tvoří s atomem dusíku pyrrolidinový kruh.

Výhodnými sloučeninami obecného vzorce IV jsou následující látky:

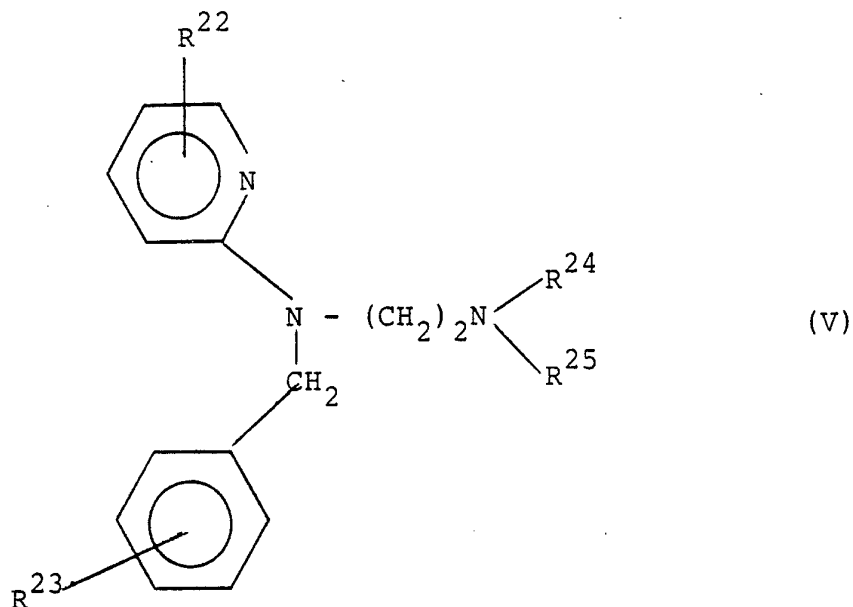
- K) (Z)-3-(2-brom-6,11-dihydrodibenz[b,e]oxepin-11-yliden)-N,N-dimethylpropylamintrihydrochlorid,
 L) (Z)-3-(2-brom-6,11-dihydrodibenz[b,e]oxepin-11-yliden)-N,N-dimethylpropylamin 3/2 hydrochlorid,
 M) (Z)-3-(9-brom-6,11-dihydrodibenz[b,e]oxepin-11-yliden)-N,N-dimethylpropylamin,
 N) (Z)-3-(4-brom-6,11-dihydrodibenz[b,e]oxepin-11-yliden)-N,N-dimethylpropylamin,
 O) (Z)-3-(3-brom-6,11-dihydrodibenz[b,e]oxepin-11-yliden)-N,N-dimethylpropylamin,
 P) (Z)-1-[2-(2-brom-6,11-dihydrodibenz[b,e]oxepin-11-yliden)-ethyl]pyrrolidin,
 Q) (Z)-1-[3-(2-brom-6,11-dihydrodibenz[b,e]oxepin-11-yliden)-propyl]pyrrolidin,
 R) (Z)-1-[2-(6,11-dihydrodibenz[b,e]oxepin-11-yliden)-ethyl]pyrrolidin,
 S) (Z)-3-(2-brom-6,11-dihydrodibenz[b,e]oxepin-11-yliden)-N,N-diethylpropylamin,
 T) 1-[2-(4-brom-6,11-dihydrodibenz[b,e]oxepin-11-yliden)-ethyl]pyrrolidin,
 U) (E)-1-[3-(2-brom-6,11-dihydrodibenz[b,e]oxepin-11-yliden)-propyl]pyrrolidin,
 V) (E)/(Z)-3-(8-brom-6,11-dihydrodibenz[b,e]oxepin-11-yliden)-N,N-dimethylpropylamin,
 W) (Z)-1-[3-(9-brom-6,11-dihydrodibenz[b,e]oxepin-11-yliden)-propyl]pyrrolidin,

- X) (E)-3-(2-brom-6,11-dihydrodibenz[b,e]oxepin-11-yliden)-N,N-diethylpropylamin,
 Y) (Z)-1-[3-(2,9-dibrom-6,11-dihydrodibenz[b,e]oxepin-11-yliden)-propyl]pyrrolidin,
 Z) (E)-3-(2-fluor-6,11-dihydrodibenz[b,e]oxepin-11-yliden)-N,N-dimethylpropylamin,
 AA) (Z)-3-(2-fluor-6,11-dihydrodibenz[b,e]oxepin-11-yliden)-N,N-dimethylpropylamin,
 AB) (E)-1-[3-(2,9-dibrom-6,11-dihydrodibenz[b,e]oxepin-11-yliden)-propyl]pyrrolidin,
 AC) (E)-1-[3-(2-fluor-6,11-dihydrodibenz[b,e]oxepin-11-yliden)-propyl]pyrrolidin,
 AD) (Z)-1-[3-(2-fluor-6,11-dihydrodibenz[b,e]oxepin-11-yliden)-propyl]pyrrolidin,
 AE) (Z)-3-(2,9-dibrom-6,11-dihydrodibenz[b,e]oxepin-11-yliden)-N,N-dimethylpropylamin,
 AF) (E)-3-(2,9-dibrom-6,11-dihydrodibenz[b,e]oxepin-11-yliden)-N,N-dimethylpropylamin, 70 % a (Z)-isomer 30 % a
 AG) doxepin

a z farmaceutického hlediska přijatelné soli těchto látek.

Některé ze sloučenin obecného vzorce IV jsou nové a/nebo jejich léčebné použití nebylo dosud popsáno.

Další výhodnou skupinou sloučenin jsou sloučeniny obecného vzorce V a jejich soli, přijatelné z farmaceutického hlediska.



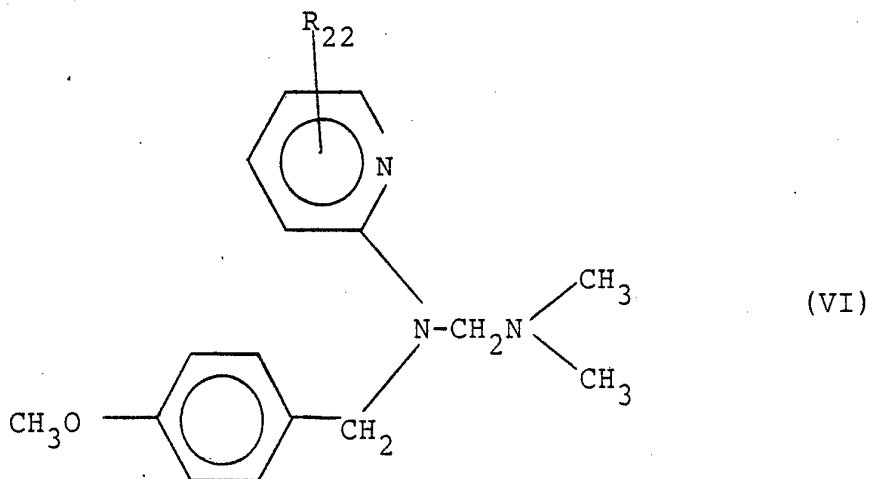
kde

R^{22} znamená atom halogenu, jako chloru nebo bromu, karboxyskupinu, skupinu $-\text{CH}=\text{CH}-\text{COOH}$, $-\text{CH}_2\text{COOH}$ nebo $-(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$,

R^{23} znamená atom vodíku, atom halogenu, jako chloru nebo bromu alkyl nebo alkoxy vřdy o 1 až 4 atomech uhlíku a

R^{24} a R^{25} , stejné nebo různé znamenají atom vodíku nebo alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku nebo je $NR^{24}R^{25}$ pyrrolidinový zbytek.

Výhodnými sloučeninami obecného vzorce V jsou sloučeniny obecného vzorce VI



kde

R^{22} znamená atom halogenu, karboxyskupinu nebo skupinu $-\text{CH}=\text{CH}-\text{COOH}$, $-\text{CH}_2\text{COOH}$ nebo $-(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$.

Výhodnými sloučeninami obecného vzorce VI jsou následující látky:

- AH) (E)-3-(6-(N-(2-dimethylaminoethyl)-4-methoxybenzylamino)-2-pyridyl)akrylová kyselina a
 AI) N-(5-brom-2-pyridyl)-N-(4-methoxybenzyl)-N',N'-dimethyl-1,2-ethandiamin

a jejich hydrobromidy a soli, přijatelné z farmaceutického hlediska.

Sloučeniny (AH) a (AI) je možno získat způsobem podle US 4 590 199, Coker a Findlay, příklady 1 a 2 tohoto spisu.

Vhodnou skupinou nádorových buněk odolných proti řadě léčiv jsou ty buňky, které obsahují látky, na něž se váže protinádorové léčivo při transportu ven z buňky. Mechanismus byl popsán ve svrchu uvedené publikaci M. Gottesmana a I. Pastana. Nádorové buňky jsou tedy s výhodou toho typu, že u nich a) dochází k velké úrovni exprese bíkoviny, transportující léčivo z buňky, nebo b) vzniká schopnost exprese této bíkoviny po podání protinádorové látky.

Příkladem těchto buněk s vnitřní odolností jsou adenokarcinomy, nádorové buňky ve slinivce, karcinoidní buňky, buňky chronické myeloidní leukemie v blastové krizi a buňky

plicního karcinomu s výjimkou malých buněk.

Příkladem buněk, u nichž dochází k expresi transportní bílkoviny selekcí po podání protinádorových látek mohou být buňky neuroblastomu, feochromocytomu, buňky akutní lymfocytární nebo nelymfocytární leukemie u dospělých; nodulární špatně diferencované buňky lymfomu, buňky nádorů mléčné žlázy a vaječníků.

Vhodnou skupinou nádorových buněk jsou adenokarcinomy včetně nádorů nadledvinek, ledvin, jater, tenkého a tlustého střeva, zvláště vhodné jsou buňky adenokarcinomu ledvin.

Vhodnými protinádorovými látkami pro použití se sloučeninami podle vynálezu jsou taková léčiva, na něž nádorové buňky vyvíjejí odolnost. Jde o léčiva z rostlin čeledi Vinca, epipodophyllotoxiny, antibiotika anthracyklinového typu, aktinomycin D, plicamycin, puromycin, gramidin D, taxol, colchicin, cytochalasin B, emetin, maytansin a amsacrin ("mAMSA"). Výhodné jsou alkaloidy čeledi epipodophyllotoxivní, anthracyklinová antibiotika, aktinomycin D a plicamycin.

Alkaloidy z čeledi Vinca byly popsány v publikaci Goodman a Gilman, The Pharmacological Basis of Therapeutics, 1277 až 1280, 7. vydání (1985), dále bude tato publikace uváděna pouze jako "Goodman a Gilman". Příkladem alkaloidů z čeledi Vinca mohou být vincristin, vinblastin a vindesin.

Skupina epipodophyllotoxinu je popsána v publikaci Goodman a Gilman, na str. 1280 až 1281. Příkladem těchto látek mohou být etoposid, etoposidorthochinon a teniposid.

Anthracyklinová antibiotika jsou popsána v publikaci Goodman a Gilman na str. 1283 až 1285. Příkladem těchto antibiotik mohou být daunorubicin, doxorubicin, mitoxantron a bisanthren. Výhodnými látkami jsou daunorubicin a doxorubicin.

Actinomycin D, nazývaný také Dactinomycin je popsán v publikaci Goodman a Gilman str. 1281 až 1283. Plicamycin, nazývaný také mithramycin je popsán tamtéž na str. 1287 až 1288.

Pod pojmem "současné podávání" se rozumí buď skutečnost, že se a) protinádorová látka a potenciační látka podávají současně, obvykle ve společném nosiči nebo b) tyto látky se podávají v různé době jako součást léčebného schématu. I v tomto případě nemají být časové odstupy mezi podáním těchto látek příliš velké.

Tyto látky je možno podávat jak člověku, tak zvířatům, jako psům, kočkám, skotu nebo koním, s výhodou savcům.

Potenciační látka se podává v množství, v němž je schopno zvýšit účinnost protinádorové látky. Jde obvykle o nejvýše 50, s výhodou nejvýše 25 a zvláště nejvýše 5 mg/kg denně. Pokud jde o minimální dávku, je tato denní dávka alespoň 0,01, s výhodou 0,1 a zvláště 1 mg/kg denně. Potenciační látku je možno podat najednou nebo rozděleně několikrát denně.

Jak již bylo uvedeno, je možno sloučeninu vzorce I podávat jako takové nebo ve formě solí, přijatelných z farmaceutického hlediska. Při použití v lékařství musí být soli sloučenin vzorce I přijatelné jak z farmakologického, tak z farmaceutického hlediska, avšak i jiné soli je někdy možno užít k přípravě volné účinné látky nebo solí, které jsou farmaceuticky přijatelné, takže rovněž tvoří součást vynálezu. Soli, přijatelné z farmakologického a farmaceutického hlediska jsou například soli následujících kyselin: kyselina chlorovodíková, bromovodíková, sírová, dusičná, fosforečná, vinná, citronová, isethionová, methansulfonová, mravenčí, malonová, jantarová, naftalen-2-sulfonová a benzensulfonová. Z farmaceutického hlediska přijatelné soli jsou také soli s alkalickými kovy nebo kovy alkalických zemin, jako soli sodné, draselné nebo vápenaté, odvozené od karboxylové skupiny. Vynález zahrnuje také farmaceutické prostředky pro lidské a veterinární použití, které obsahují potenciační látku spolu s jedním nebo větším počtem nosičů, přijatelných z farmaceutického hlediska a popřípadě s obsahem dalších účinných látek. Nosič musí být kompatibilní s ostatními složkami prostředku a nesmí být škodlivý pro nemocného.

Farmaceutické prostředky podle vynálezu mohou obsahovat také protinádorovou látku, s výhodou některou se svrchu popsaných látek. Prostředek je možno podávat současně nebo odděleně, tak jak bylo svrchu popsáno.

Farmaceutické prostředky je možno podávat perorálně, rektálně, místně, do nosu, do spojivkového vaku nebo parenterálně, například podkožně, nitrosvalově nebo nitrožilně. Výhodné jsou prostředky pro perorální nebo parenterální použití.

Tyto prostředky obsahují obvykle jednotlivou dávku účinné látky a připravují se známým způsobem, obvykle tak, že se účinná látka uvede do styku s nosičem a popřípadě dalšími pomocnými látkami. Může jít o kapalný nosič, jemně práškový pevný nosič a podobně a farmaceutický prostředek je možno zpracovat na jakýkoliv požadovaný tvar.

Prostředky pro perorální podání jsou například kapsle, oplatky, tablety a podobně s obsahem předem určeného množství účinné látky ve formě prášků nebo granulí, dále může jít o suspenze ve vodném nebo nevodném prostředí, sirupy, elixíry, emulze a podobně.

Tablety je možno připravit lisováním nebo odléváním, popřípadě s přidáním pomocných látek. Lisované tablety se vyrábějí na běžném tabletovacím stroji z prášku nebo granulí ve směsi s pojivem, desintegračním činidlem, kluznými látkami, smáčedly nebo dispergačními činidly. Odlévané tablety ze směsi účinné látky a nosiče se připravují odléváním na běžném zařízení.

Sirupy je možno získat přidáním účinné látky do koncentrovaného vodného roztoku cukru, například sacharosy, popřípadě i dalšími přísadami, jako jsou chuťové látky, konzervační látky pro zpomalení krystalizace cukru, ke zvýšení rozpustnosti a ještě další složky, jako vícesytné alkoholy,

například glycerol nebo sorbitol.

Pro parenterální podání jsou vhodné zejména sterilní vodné prostředky, s výhodou isotonické s krví příjemce.

Nosní spreje obsahují čištěné vodné roztoky účinné látky, konzervační činidla a látku, zajišťující isotonicitu. Obvykle se také upravuje pH.

Prostředky pro rektální podání jsou zejména čípky, obsahující vhodný nosič, jako kakaové máslo nebo hydrogenované tuky nebo hydrogenované alifatické karboxylové kyseliny.

Prostředky pro oční podání se připravují podobně jako nosní spreje až na to, že se pH a isotonicity přesně upravují tak, aby to odpovídalo poměrům ve spojivkovém vaku.

Prostředky pro místní podání obsahují účinnou látku, rozpuštěnou nebo suspendovanou v jednom nebo větším počtu prostředích, jako je minerální olej, polyhydroxyalkoholy nebo jiné základy, vhodné pro místní podání, jako je vazelina. Mimoto je možno přidat ještě další přísadu, jak je dále uvedeno.

Prostředky podle vynálezu mohou obsahovat ještě jednu nebo větší počet dalších přídatných složek, jako jsou ředidla, pufry, chuťové látky, pojiva, desintegrační činidla, smáčedla, zahušťovadla, kluzné látky, konzervační látky včetně antioxidačních látek a podobně.

Některé sloučeniny obecného vzorce IV již byly uvedeny například v US patentovém spisu č. 3 420 851 jako psychotherapeutické látky. Další z těchto sloučenin byly uvedeny v US patentovém spisu č. 4 871 865 jako meziprodukty bez léčebného účinku. Avšak další látky obecného vzorce IV jsou nové sloučeniny.

Předmětem vynálezu jsou tedy také nové sloučeniny obecného vzorce IVa vzorce IV se svrchu uvedeným významem substituentů za předpokladu, že

- a) v případě, že R^{19} znamená $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$ nebo $-\text{OCH}_2-$, pak p i q znamenají 1 a jeden ze symbolů Y a Y' znamená atom halogenu a druhý z těchto symbolů má význam, odlišný od atomu vodíku a
- b) v případě, že R^{19} znamená $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ nebo $-\text{CH}_2\text{O}-$, p a q znamenají 1 a každý ze symbolů Y a Y' je atom vodíku nebo halogenu, pak n má význam, odlišný od 2.

Vynález se rovněž týká farmaceutických prostředků s obsahem nových sloučenin obecného vzorce IVa nebo jejich solí, přijatelných z farmaceutického hlediska a způsobu jejich výroby.

Vynález se rovněž týká sloučenin obecného vzorce IVb, které spadají pod vzorec IV za předpokladu, že v případě, že R^{19} znamená $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ nebo $-\text{CH}_2\text{O}-$, p a q znamenají 1 a každý

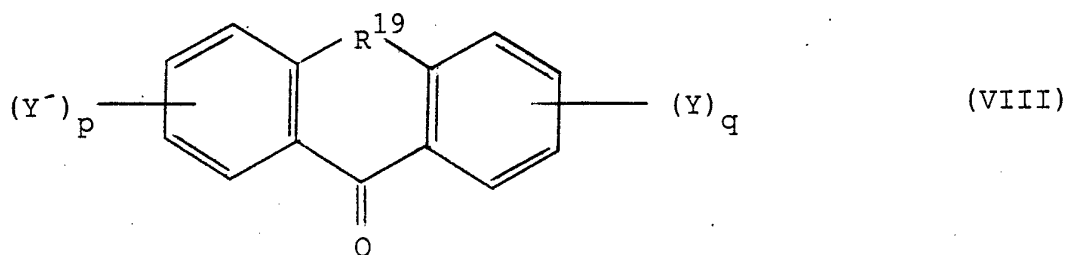
ze symbolů Y a Y' znamenají atom vodíku nebo halogenu, pak má n význam odlišný od 2, jakož i soli těchto látek, přijatelných z farmaceutického hlediska.

Vynález se rovněž týká farmaceutických prostředků s obsahem těchto látek, sloučeniny obecných vzorců IVa a IVb je možno na tyto prostředky zpracovat obvyklým způsobem.

Kromě použití jako ptenciačních látek společně s látkami s protinádorovým účinkem mají sloučeniny obecných vzorců IVa a IVb ještě použití jako antihistaminické a antiastmatické látky.

Nové sloučeniny obecného vzorce IV je možno získat dále uvedeným způsobem nebo analogickými postupy.

Sloučeniny obecného vzorce IV je možno připravit podle Wittiga postupem podle US patentových spisů č. 3 354 155 a 3 509 175 reakcí sloučeniny vzorce VIII s Wittigovým činidlem.



Wittigovo reakční činidlo $(C_6H_5)_3P=CH(CH_2)_nNR^{20}R^{21}$ se připraví reakcí sloučeniny obecného vzorce $(C_6H_5)_3PCH_2(CH_2)_nNR^{20}R^{21}$, se silnou bází, například hydridem sodíku nebo alkyllithiem o 1 až 6 atomech uhlíku v alkylové části ve vhodném inertním rozpouštědle, jako tetrahydrofuranu nebo dimethoxyethanolu při teplotě místnosti nebo v její blízkosti.

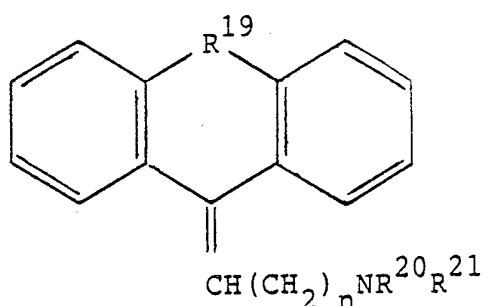
Sloučeniny obecného vzorce VIII je možno připravit například podle US patentového spisu č. 4 871 865.

Sloučeninu obecného vzorce IV je rovněž možno získat Grignardovou reakcí podle belgického patentového spisu č. 623 259 tak, že se toto činidlo vzorce $R^{20}R^{21}NCH_2CH_2CH_2MgHal$, kde Hal znamená atom halogenu, uvede do reakce se sloučeninou obecného vzorce VIII s následným odštěpením vody silnou kyselinou.

Sloučeniny obecného vzorce IV je možno připravit také z jiných sloučenin vzorce IV výměnou atomů halogenu. Tento postup se obvykle provádí Finkelsteinovou výměnnou reakcí. Výměna chloru nebo bromu na aromatických kruzích za jod se obvykle provádí působením jodidu kovu, jako jodidu měďného nebo působením fluoru, například při použití fluoridu stříbrného v rozpouštědle, jako pyridinu, chinolinu nebo N,N-dimethylformamidu při vyšší teplotě. Bromovaný derivát je možno převést na odpovídající chlorovaný

analog použitím chloridu kovu, jako chloridu mědného nebo lithného v rozpouštědle, jako N,N-dimethylformamidu, pikolinu nebo dimethylsulfoxidu při teplotě 100 až 103 °C nebo působením chloru ve formě radikálů působením radiace při teplotě 30 až 50 °C. Bromovaný derivát je možno převést také na jodovaný analog výměnou bromu za kov při použití alkylovaného derivátu kovu, jako n-butyllithia v rozpouštědle etherové povahy, jako dimethyletheru nebo tetrahydrofuranu při nízké teplotě, například -78 °C s následnou reakcí kovového derivátu s jodem při nižší teplotě, při teplotě místnosti nebo při vyšší teplotě k dosažení jodace.

Sloučeniny obecného vzorce IV je možno získat také přímou halogenací sloučenin obecného vzorce IX



(IX)

kde jednotlivé symboly mají svrchu uvedený význam.

Halogenace se s výhodou provádí působením chloru nebo bromu v inertním rozpouštědle, jako je kyselina octová, methanol nebo tetrachlormethan. V nepolárních rozpouštědlech může být reakce katalyzována například chlorovodíkem nebo kyselinou trifluoroctovou. Je možno užít také katalytického účinku stopových množství Lewisovy kyseliny, jako chloridu zinečnatého nebo železitého a kovového železa, při jehož přidání vzniká bromit železitý, jak bylo popsáno v publikaci F. Carey a R. Sunberg, Advanced Organic Chemistry, část B: Reactions and Synthesis, 260 až 63 (1977).

Nové sloučeniny obecného vzorce IV a farmaceutické prostředky, které je obsahují, mají antialergickou účinnost a je možno je užít k týmž účelům jako běžné antiastmatické látky, zejména k potlačení zúžení průdušek nebo jejich křečí, tak jak k nim dochází při astmatu a při akutní a chronické bronchitidě. Tyto látky a farmaceutické prostředky patrně působí inhibici uvolňování autocidů, tj. histaminu, serotoninu a podobně z tukových buněk a tím přímo působí inhibici produkce histaminu, vyvolané antigenem. Tyto látky je tedy možno klasifikovat jako stabilizátoru tukových buněk s antihistaminovým účinkem.

Nové sloučeniny a farmaceutické prostředky podle vynálezu tedy mají antihistaminový účinek a je možno je užít k týmž účelům jako běžně užívaná antihistaminika, zejména k potlačení nepříjemných příznaků, které vznikají uvolňováním histaminu, jako otok nosní sliznice při rýmě a alergii nosní sliznice, při senné rýmě, dále svědění při kopřivce, angioneurotickém otoku, alergickém zánětu spojivek, alergii proti potravinám, lékům a séru, při kousnutí hmyzem a při desensitizačních reakcích.

Látky mají rovněž protisvěddivý účinek při alergických dermatosách, neurodermatitidě, svědění v anogenitální oblasti a při svědění nespecifického původu, jako je svědění při ekzémů, planých neštovicích, přecitlivělosti na záření a při slunečních spáleninách. Jde tedy o léčbu příznaků alergických stavů podáním účinného množství těchto látek.

Množství účinné látky, jehož je zapotřebí k antiasthmatickému nebo antihistaminovému účinku se bude měnit v závislosti na zvolené látce, cestě podání, stavu nemocného a také na rozhodnutí lékaře. Obvyklá perorální dávka u savce se pohybuje v rozmezí 0,003 až 1,0 mg/kg denně, s výhodou 0,04 až 0,24 mg/kg.

Požadovaná denní dávka se s výhodou podává najednou nebo až v šesti dávkách ve vhodných intervalech v průběhu dne podle potřeby. V případě tří dávek bude každá dávka s výhodou obsahovat 0,014 až 0,08 mg/kg, u člověka je celková dávka v rozmezí 1 až 20 mg, například 4 nebo 8 mg v jedné dávce při použití tří denních dávek.

Vynález bude osvětlen následujícími příklady, které však nemají sloužit k jeho omezení. Není-li uvedeno jinak, jsou teploty ve stupních Celsia.

Není-li uvedeno jinak, provádí se chromatografie na silikagelu Waters Prep 500.

V průběhu příkladů je užito následujících zkratk:

THF = tetrahydrofuran

DMF = N,N-dimethylformamid.

Příklad 1

(E)-ethyl 3-(4-chlor- α -(4-methyl-1-piperazinyl)benzyl)-cinnamát (sloučenina B)

1,00 g, 2,63 mmol 1-(3-brom-4'-chlorbenzhydryl)-4-methylpiperazinu podle US patentového spisu č. 4 757 074 se rozpustí ve 12 ml bezvodého THF pod dusíkem a zchladí na -78°C . Pak se po kapkách přidá roztok 1,1 M n-butyllithia ve 2,4 ml hexanu a reakční směs se 10 minut míchá. Pak se najednou přidá 0,25 ml, 3,2 mmol DMF a reakce se nechá zteplat na -40°C . Pak se přidá 1,0 M, 20 ml kyseliny chlorovodíkové a reakce se zahřeje na teplotu místnosti. Roztok se promyje 20 ml diethyletheru a ether se odloží. Vodný roztok se alkalizuje vodným roztokem hydroxidu sodného a extrahuje 2 x 15 ml chloroformu. Chloroformové extrakty se spojí, vysuší se síranem sodným a rozpouštědlo se odpaří, čímž se získá 738 mg surového 1-(4-chlor-3'-formylbenzhydryl)-4-methylpiperazinu ve formě tmavého oleje.

0,59 ml, 3,0 mmol triethylfosfonacetátu se po kapkách přidá do baňky s obsahem hydridu sodíku, a to 128 mg, 2,7 mmol hydridu ve formě 50% disperze v oleji a 3,5 ml bezvodého THF pod dusíkem. Směs se míchá 15 minut při teplotě místnosti nebo tak dlouho, až se přestane vyvíjet vodík. 738 mg, přibližně 2,2 mmol svrchu

získaného surového aldehydu se rozpustí v 9 ml THF a přidá se do reakční směsi. Směs se míchá přes noc při teplotě místnosti, zředí se 15 ml 1,0 M kyseliny chlorovodíkové a promyje 20 ml diethyletheru. Vodná vrstva se alkalizuje vodným roztokem hydroxidu sodného a pak se extrahuje v 2 x 15 ml chloroformu. Extrakty se spojí, vysuší síranem sodným a rozpouštědlo se odpaří, čímž se získá 890 mg surového cinnamátu, který se čistí chromatografií na silikagelu při použití směsi dichlormethanu, ethanolu a triethylaminu v poměru 100:0,5:0,1, čímž se získá 560 mg oleje. Produkt se převede na dihydrochlorid ethanolovým roztokem kyseliny chlorovodíkové a sůl se nechá krystalizovat v diethyletheru, čímž se získá bílá hygrokopická sůl. Po sušení ve vakuu se ve výtěžku 32 % získá 412 mg (E)-ethyl 3-(4-chlor- α -(4-methyl-1-piperazinyl)benzyl)cinnamátu ve formě bílých krystalků s teplotou tání 165 až 172 °C.

Analýza pro $C_{23}H_{27}ClN_2O_2 \cdot 2HCl \cdot H_2O$

vypočteno C 56,39 H 6,38, N 5,72, Cl 21,71 %
nalezeno C 56,40, H 6,39, N 5,72, Cl 21,67.

Příklad 2

1-(3-benzyloxy-4'-chlorbenzhydryl)-4-(3-methylbenzyl)-piperazin
(sloučenina B)

10 ml, 74 mmolu α -brom-m-xyleny se přidá k roztoku 75 g, 11,8 ekvivalentů bezvodého piperazinu v 500 ml benzenu a směs se míchá 2 hodiny při teplotě varu pod zpětným chladičem. Po zchlazení na teplotu místnosti se směs zředí 300 ml diethyletheru, promyje se 500 ml 0,2M hydroxidu sodného a pak 2 x 500 ml vody. Organický roztok se vysuší síranem sodným a rozpouštědlo se odpaří, čímž se ve výtěžku 78 % získá 11,0 g surového 1-(3-methyl-benzyl)piperazinu ve formě bezbarvého oleje.

11,0 g, 56 mmolu surového piperazinového derivátu se rozpustí ve 150 ml toluenu a přidá se 19,2 g, 56 mmolů 3-benzyloxy-4'-chlorbenzhydrylchloridu, získaného podle US 4 757 074 a směs se zahřívá 40 hodin na teplotu varu pod zpětným chladičem. Pak se směs zchladí na teplotu místnosti, zředí se diethyletherem na objem 600 ml, promyje se 100 ml 1,0 M hydroxidu sodného a pak 3 x 200 ml vody a 100 ml nasyceného chloridu sodného. Směs se vysuší síranem sodným a rozpouštědlo se odpaří, čímž se získá 27,0 g surového produktu ve formě tmavého oleje, který se čistí chromatografií na silikagelu při použití 0,1% triethylaminu v dichlormethanu, čímž se ve výtěžku 53 % získá 14,7 g 1-(3-benzyloxy-4'-chlorbenzhydryl)-4-(3-methyl-benzyl)piperazinu ve formě tmavého oleje. 5,0 g tohoto oleje se rozpustí ve 300 ml směsi ethanolu a methanolu v poměru 2:1 a přidá se přebytek ethanolového roztoku kyseliny chlorovodíkové, čímž se získá hydrochlorid produktu. Po přidání 150 ml diethyletheru a zchlazení se získá 1,74 g soli ve formě bílých krystalků s teplotou tání 204 až 208 °C.

Analýza pro $C_{32}H_{33}ClN_2O \cdot 2HCl$

vypočteno C 67,43 H 6,19, N 4,91, Cl 18,66 %
nalezeno C 67,15, H 6,14, N 4,87, Cl 18,58 %.

Příklad 3

1-(α -(4-bromfenyl)-3-methoxybenzyl)-4-methylpiperazin
(sloučenina F)

7,08 g, 30,0 mmolu p-dibrombenzenu se přidá k 50 ml bezvodého THF pod dusíkem a suspenze se zchladí na -78°C . Pak se po kapkách v průběhu 15 minut přidá 1,67 M, 18,0 ml, 30 mmolů n-butyllithia v hexanu, směs se míchá 10 minut při -78°C , pak se v průběhu 5 minut po kapkách přidá 3,8 ml, 4,1 g, 30 mmolů m-anisaldehydu. Směs se 15 minut míchá, pak se přidá 10 ml nasyceného vodného roztoku chloridu amonného k zastavení reakce a reakce se nechá zteplat na teplotu místnosti, směs se zředí 300 ml diethyletheru, promyje se 3 x 50 ml 1,0 M vodného roztoku hydrogensířičitanu sodného a pak 50 ml, 1,0 M hydroxidu sodného, 100 ml vody a 100 ml nasyceného roztoku chloridu sodného. Pak se směs vysuší síranem hořečnatým, rozpouštědlo se odpaří, čímž se bve výtěžku 97 % získá 8,5 g surového (4-bromfenyl)(3-methoxyfenyl)methanolu.

6,5 g, 22 mmolů tohoto surového alkoholu se rozpustí v 50 ml dichlormethanu a po kapkách se přidá 2,4 ml, 33 mmolů thionylchloridu při teplotě místnosti. Směs se míchá přes noc a pak se rozpouštědlo odstraní ve vakuu. Surový produkt se znovu rozpustí v 50 ml toluenu a rozpouštědlo se opět odpaří ve vakuu k odstranění přebytku thionylchloridu, čímž se získá 6,85 g surového 4-brom-3'-methoxybenzhydryl chloridu ve formě tmavého oleje.

6,5 g, 21 mmolu tohoto surového benzhydrylchloridu se přidá k 8,3 g, 83 mmolu 1-methyl-1-methylpiperazinu a reakční směs se míchá 4 hodiny při teplotě varu pod zpětným chladičem. Po zchlazení na teplotu místnosti se směs rozpustí ve 100 ml ethylacetátu, promyje se 2 x 150 ml 1,0 M hydroxidu sodného, pak 2 x 150 ml vody a 100 ml nasyceného vodného roztoku chloridu sodného. Pak se směs vysuší síranem sodným a rozpouštědlo se odpaří, čímž se získá 6,5 g surového produktu ve formě oleje. Tento produkt se čistí chromatografií na silikagelu při použití směsi dichlormethanu, ethanolu a triethylaminu v poměru 100 0,2:0,1, čímž se získá bezbarvý olej. Část tohoto oleje se převede na dihydrochlorid ethanolovým roztokem kyseliny chlorovodíkové a vysráží se z ethanolu směsí hexanu a diethyletheru v poměru 1:1, čímž se získá výsledná látka jako bílý prášek s teplotou tání 195 až 198°C .
Analýza pro $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{BrN}_2\text{O}\cdot 2\text{HCl}$

vypočteno C 50,91, H 5,62, N 6,25, Cl 23,73 %

nalezeno C 51,00, H 5,66, N 6,23, Cl 23,78 %.

Halogeny jsou uvedeny celkově v hodnotě pro chlor.

Příklad 4

1-(2-brom-4'-chlorbenzhydryl)-4-methylpiperazin (sloučenina E)

Roztok 23,0 g, 120 mmolu 4-bromchlorbenzenu ve 150 ml THF se zchladí na -78°C pod dusíkem a pak se po kapkách přidává 78 ml, 120 mmolů 1,55 M n-butyllithia v hexanu takovou rychlostí, aby teplota zůstala nižší než -60°C . Směs se 15 minut míchá, pak se přidá 14,0 ml, 120 mmolů 2-brombenzaldehydu a směs se ještě

15 minut míchá. Reakce se zastaví při -78°C přidáním nasyceného vodného roztoku chloridu amonného a směs se nechá zteplat na teplotu místnosti, zředí se 300 ml diethyletheru, promyje se 3 x 75 ml 1,0 M hydrogensířičitanu sodného, 50 ml, 10 M hydroxidu sodného, 100 ml vody a 50 ml nasyceného chloridu sodného. Pak se směs vysuší síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odpaří, čímž se ve výtěžku 99 % získá 35,3 g surového 2-brom- α -(4-chlorfenyl)benzyl alkoholu ve formě bleděžlutého oleje.

31,8 g, 107 mmolů tohoto surového benzhydrylalkoholu se rozpustí ve 150 ml dichlormethanu a po kapkách se přidá v průběhu 10 minut 11,7 ml, 1,5 ekvivalentů thionylchloridu. Pak se roztok míchá přes noc při teplotě místnosti a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Surový produkt se znovu rozpustí ve 100 ml toluenu a rozpouštědlo se znovu odpaří ve vakuu k odstranění přebytečného thionylchloridu, čímž se získá surový produkt jako tmavý olej. Materiál se čistí destilací při teplotě 150°C , a tlaku 65 Pa, čímž se ve výtěžku 76 % získá 25,8 mg (2-bromfenyl)chlor)4-chlorfenyl)methan jako bléděžlutý olej.

22,5 g, 71 mmolů tohoto surového benzhydrylchloridu se přidá ke 32 ml, 4 ekvivalentům 1-methylpiperazinu a směs se zahřívá 20 hodin na 150°C . Po zchlazení na teplotu místnosti se reakční směs rozpustí ve 250 ml dichlormethanu a promyje 20 ml 1,0 M hydroxidu sodného a pak 4 x 250 ml vody. Organický roztok se vysuší síranem sodným a rozpouštědlo se odpaří, čímž se získá černý olej, který se rozpustí ve 200 ml diethyletheru se 100 ml 1,0 M kyseliny chlorovodíkové. Vrstvy se oddělí, etherová vrstva se extrahuje dalšími 100 ml 0,01 M kyseliny chlorovodíkové. Vodné vrstvy se spojí, alkalizují 1,0 M hydroxidem sodným a extrahují 3 x 100 ml dichlormethanu. Dichlormethanové extrakty se spojí, vysuší síranem sodným a rozpouštědlo se odpaří, čímž se ve výtěžku 50 % získá 13,5 g bleděžlutého oleje. 8,8 g tohoto oleje se převede na dihydrochlorid přebytkem ethanolového roztoku kyseliny chlorovodíkové a vysráží z ethanolu diethyletherem, čímž se získá 6,88 g

1-(2-brom-4'-chlorbenzhydryl)-4-methylpiperazindihydrochloridu jako bílý prášek s teplotou tání 229 až 231°C .

Analýza pro $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{BrClN}_2 \cdot 2\text{HCl}$

vypočteno C 47,76, H 4,90, N 6,19, Cl 31,33 %

nalezeno C 47,80, H 4,92, N 6,17, Cl 31,32 %.

Halogeny jsou uvedeny celkově v hodnotě pro chlor.

Příklad 5

1-(α -(4-chlorfenyl)-3-methoxybenzyl)-4-allylpiperazin
(sloučenina G)

Roztok 35,0 g, 183 mmolů 4-bromchlorbenzenu ve 300 ml bezvodého THF se zchladí na -78°C pod dusíkem a pak se po kapkách přidá 115 ml, 183 mmolů 1,59 M n-butyllithia v hexanu takovou rychlostí, aby teplota byla stále nižší než -60°C . Směs se ještě 15 minut míchá, pak se po kapkách přidá 23,0 ml, 183 mmolů n-anisaldehydu a směs se ještě 15 minut míchá načež se reakce zastaví při -78°C přidáním nasyceného vodného roztoku chloridu amonného a pak se nechá zteplat na teplotu místnosti. Pak se směs zředí 300 ml diethyletheru a promyje se 3 x 150 ml

1,8 M hydrogensířičitanu sodného, 100 ml 1,0 M hydroxidu sodného, 100 ml vody a 50 ml nasyceného chloridu sodného. Po vysušení síranem hořečnatým se rozpouštědlo odpaří, čímž se ve výtěžku 99 % získá 45,2 surového 4-chlor- α -(3-methoxyfenyl)benzylalkoholu ve formě bleděžlutého oleje.

45,2 g, 182 mmolu tohoto surového benzhydrylalkoholu se rozpustí ve 400 ml dichlormethanu a po kapkách se přidá 16 ml, 1,2 ekvivalentu thionylchloridu ve 100 ml dichlormethanu. Roztok se míchá přes noc při teplotě místnosti a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Surový produkt se znovu rozpustí ve 200 ml toluenu a rozpouštědlo se znovu odpaří ve vakuu k odstranění přebytku thionylchloridu, čímž se získá surový produkt ve formě tmavého oleje.

48 g, 180 mmolů tohoto surového benzhydrylchloridu se rozpustí ve 200 ml toluenu s 23 g, 1 ekvivalentem N-allylpiperazinu a většina toluenu se odpaří ve vakuu. Ke směsi se přidá 30 ml, 1,1 ekvivalentu tetramethylethylendiaminu a směs se zahřívá 20 hodin pod dusíkem na teplotu varu pod zpětným chladičem. Zbývající rozpouštědlo se odpaří ve vakuu, odparek se rozpustí v 500 ml dichlormethanu, roztok se promyje 250 ml, 1,0 M hydroxidu sodného, 3 x 500 ml vody, vysuší se síranem sodným a rozpouštědlo se odpaří, čímž se získá 59,7 g tmavého oleje. Tento materiál se čistí chromatografií na silikagelu při použití 0,1% triethylaminu v dichlormethanu, čímž se ve výtěžku 45 % získá 28,97 g tmavého oleje. Tento produkt se převede na dihydrochlorid přebytkem ethanolového roztoku kyseliny chlorovodíkové a vysráží se z ethanolu směsí hexanu a diethyletheru, čímž se získá 27,6 g 1-(α -(4-chlorfenyl)-3-methoxybenzyl)-4-allylpiperazindihydrochloridu ve formě bílého prášku s teplotou tání 215 až 218 °C.

Analýza pro $C_{21}H_{25}ClN_2O \cdot 2HCl$

vypočteno C 58,68, H 6,33, N 6,52, Cl 24,75 %

nalezeno C 58,49, H 6,37, N 6,46, Cl 24,68 %.

Příklad 6

(E)/Z-1-[3-(2-brom-6,11-dihydrodibenz[b,e]oxepin-11-yliden)propyl]pyrrolidin (sloučeniny U a Q)

24 g, 45 mmolů bezvodého 3-(N-pyrrolidiny)propyltrifenylfosfoniumbromidhydrobromidu se uvede do suspenze v 650 ml bezvodého THF a po kapkách se přidá při teplotě 0 °C pod dusíkem v průběhu 30 minut 90 mmolů 1,5 M n-butyllithia v hexanu. Po dalších 10 minutách se k tmavěčervenému roztoku přidá ještě 10 g, 34,6 mmolů 2-brom-6,11-dihydrodibenz[b,e]oxepin-11-onu, připraveného podle US patentu č. 4 282 365 ve 100 ml bezvodého THF a reakční směs se zahřívá 18 hodin na teplotu varu pod zpětným chladičem, vlije se do směsi vody a ledové drti a extrahuje diethyletherem. Etherový extrakt se odpaří za sníženého tlaku a odparek se chromatografuje na sloupci silikagelu při použití směsi ethylacetátu a methanolu v poměru 9:1, čímž se získá 1,10 g čistého Z-brompyrolinu jako žlutá pevná látka s teplotou tání 103 až 104 °C.

PMR (DMSO- d_6) δ : 7,24-7,35 (m, 6H, aromatické H), 6,74 (d, J = 8,4 Hz, 1H, H₄), 5,74 (t, 1H, CH=), 5,20 (br, s, 2H, ArCH₂O),

2,56-2,69 (m, 8H, $\text{CH}_2\text{C}=\text{a}$ 2 N- CH_2), 1,81 (m, 4H, 2 CH_2).

Analýza pro $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{BrNO}$

vypočteno C 65,63, H 5,77, N 3,64 %

nalezeno C 65,69, H 5,80, N 3,63 %.

Tímto způsobem byl získán také čistý E-brompyrrolidin a byl stejným způsobem převeden na 0,11 g hydrochloridu, kterým je bílá pevná látka s teplotou tání 203 až 205 °C.

PMR (DMSO-d_6) δ : 7,29-7,46 (m, 6H, aromatické H), 6,70 (d, J = 8,8 Hz, 1H, H4), 6,09 (r, 1H, $\text{CH}=\text{}$), 5,20 (široký s, 2H, ArCH_2O), 4,31-1,02 (m, 12H, 2 NCH_2 a 3 CH_2).

Analýza pro $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{BrNO} \cdot 0,05 \text{H}_2\text{O} \cdot 1,3 \text{HCl}$

vypočteno C 58,30, H 5,45, N 3,24 %

nalezeno C 58,21, H 5,35, N 3,24 %.

Příklad 7

(E)/(Z)-1-[2-(2-brom-6,11dihydrodibenz[b,e]oxepin-11-yliden)ethyl]pyrrolidin (sloučenina P)

10 g, 45 mmolů bezvodého

2-(N-pyrrolidiny)ethyltrifenylfosfoniumbromidu, 48 mmolů n-butyllithia v hexanu a 5 g, 17,3 mmolu

2-brom-6,11-dihydrodibenz[b,e]oxepin-11-onu se uvede do reakce ve 300 ml bezvodého THF způsobem podle příkladu 6. Tímto způsobem se získá 1,76 g čistého isomeru Z ve formě světlehnědé pevné látky s teplotou tání 108 až 109 °C.

PMR (DMSO-d_6) δ : 7,28-7,50 (m, 6H, aromatické H), 6,80 (d, J = 8,8 Hz, 1H, H4), 5,82 (t, 1H, $\text{HC}=\text{}$), 5,20 (s, 2H, ArCH_2O), 3,29 (m, 2H, $\text{NCH}_2\text{C}=\text{}$), 2,50 (m, 4H, 2 NCH_2), 1,70 (m, 4H, 2 CH_2).

Obdobným způsobem byl získán také čistý isomer E ve formě světlehnědé oleje.

PMR (DMSO-d_6) δ : 7,22-7,51 (m, 6H, aromatické H), 6,79 (d, J = 8,8 Hz, 1H, H4), 6,16 (t, 1H, $\text{HC}=\text{}$), 5,40-5,50 široký s, 2H, ArCH_2O), 3,0 (m, 2H, $\text{NCH}_2\text{C}=\text{}$), 2,36 (m, 4H, 2 NCH_2), 1,64 (m, 4H, 2 CH_2).

Analýza pro $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{BrNO}$

vypočteno C 64,87, H 5,44, N 3,78 %

nalezeno (izomer Z) C 64,83, H 5,49, N 3,75 %

nalezeno (isomer E) C 64,79, H 5,45, N 3,7 %.

Příklad 8

(E)/(Z)-3-(2-brom-6,11dihydrodibenz[b,e]oxepin-11-yliden)-N,N-ethylpropylamin (sloučenina S a X)

15 g, 28 mmolů bezvodého

3-(diethylamino)propyltrifenylfosfoniumbromidhydrobromidu, 56 mmolu 1,6 M n-butyllithia v hexanu a 8,1 g, 28 mmolů

2-brom-6,11-dihydrobenz[b,e]oxepin-11-onu se uvede do reakce ve 350 ml bezvodého THF způsobem podle příkladu 6. Tímto způsobem se získá směs isomerů Z a E v poměru 90:10, jako tmavěhnědý olej. PMR (DMSO- d_6) δ : 7,22-7,51 (m, 6H, aromatické H), 6,78 (d, J = 8,8 Hz, H4 z 90 % Z), 6,68 (d, J = 8,8 Hz, H4 z 10 % E), 6,19 (t, CH= z 10 % E), 5,73 (t, CH= z 90 % Z), 5,20 (široký s, 2H, ArCH₂O), 2,30-2,60 (m, 8H, 4CH₂), 0,94 (t, 6H, 2 CH₃ z 90 % Z), 0,88 (t, 6H, 2 CH₃ z 10 % E).

Analýza pro C₂₁H₂₄BrNO

vypočteno C 65,29, H 6,26, N 3,63, Br 20,68 %
nalezeno C 65,27, H 6,26, N 3,60, Br 20,59 %.

Příklad 9

(E)/(Z)-3-(2-fluor-6,11-dihydrodibenz[b,e]oxepin-11-yliden)-N,N-dimethylpropylamin (sloučenina AA a Z)

35 g, 0,07 molu bezvodého 3-(dimethylamino)propyltrifenylfosfoniumbromidhydrobromidu, 0,18 molu 1,6 M n-butyllithia v hexanu a 12 g, 0,05 molu 2-fluor-6,11-dihydrodibenz[b,e]oxepin-11-onu, připraveného podle EP 38 564 se uvede do reakce v 800 ml bezvodého THF způsobem podle příkladu 6. Tímto způsobem se získá 0,67 g čistého isomeru Z s teplotou tání 47 až 48 °C. PMR (DMSO- d_6) δ : 6,81-7,37 (m, 7H, aromatické H), 5,73 (t, 1H, CH=), 5,14 (široký s, 2H, ArCH₂O), 2,37-2,51 (m, 4H, 2CH₂), 2,09 (s, 7H, N(CH₃)₂).

Mimoto se získá 1,70 g čistého isomeru E s teplotou tání 44 až 45 °C.

PMR (DMSO- d_6) δ : 6,68-7,49 (m, 7H, aromatické H), 6,08 (t, 1H, CH=), 5,20 (široký s, 2H, ArCH₂O), 2,19-2,35 (m, 4H, 2CH₂), 2,01 (s, 7H, N(CH₃)₂).

Analýza pro C₁₂H₂₀FNO.0,10 H₂O (299,17)

vypočteno C 76,26, H 6,81, N 4,68 %
nalezeno (izomer Z) C 76,20, H 6,83, N 4,76 %
nalezeno (izomer E) C 76,14, H 6,80, N 4,69 %.

Příklad 10

(E)/(Z)-1-[3-fluor-6,11-dihydrodibenz[b,e]oxepin-11-yliden)propyl]pyrrolidin (sloučeniny AC a AD)

35 g, 0,07 molu bezvodého 3-(N-pyrrolidiny)propyltrifenylfosfoniumbromidhydrobromidu, 0,14 molu, 1,6 M n-butyllithia v hexanu a 12 g, 0,05 molu 2-fluor-6,11-dihydrodibenz[b,e]oxepin-11-onu, připraveného podle EP 38 564 se uvede do reakce v 800 ml bezvodého THF způsobem podle příkladu 6. Tímto způsobem se získá čistý isomer Z, který se převede na 3,0 g hydrochloridu s teplotou tání 201 až 202 °C

Mimoto se získá 0,70 g čistého isomeru E s teplotou tání 77 až 78 °C.

PMR (DMSO- d_6) δ : 6,69-7,50 (m, 7H, aromatické H), 6,10 (t, 1H, CH=), 5,15 (široký s, 2H, ArCH₂O), 1,63-2,50 (m, 12H, 3CH₂ a 3NCH₂).

Analýza pro C₂₁H₂₂FNO.0,96 HCl.0,04 H₂O

vypočteno C 70,23, H 6,47, N 3,90, Cl 9,48 %

nalezeno (izomer Z) C 69,96, H 6,68, N 3,77, Cl 9,36.

Analýza pro C₂₁H₂₂FNO.0,50 H₂O

vypočteno C 75,88, H 6,97, N 4,21 %

nalezeno (isomer E) C 76,03, H 6,79, N 4,43 %.

Příklad 11

(E)/(Z)-3-(3-brom-6,11-dihydrodibenz[b,e]oxepin-11-yliden)-N,N-dimethylpropylamin (sloučenina O)

a) Methyl 2-(3-bromfenoxymethyl)benzoát

Ke směsi 60 g, 0,35 molu 3-bromfenolu a 25 g, 0,18 molu uhličitanu draselného ve 250 ml DMF se přidá 65 g, 0,28 molu α -brom-2-toluylátu. Reakční směs se míchá 18 hodin při teplotě místnosti a pak se zahřívá 3 hodiny na parní lázni. Pak se směs vlije do směsi vody a ledové drti, pevný podíl se odfiltruje a promyje se vodou, čímž se získá surový produkt. Analytický vzorek, který se získá překrystalováním ze směsi methylenchloridu a hexanu má teplotu tání 84 až 85 °C.

PMR (CDCl₃) δ : 8,0 (m, 1H, H₆), 6,93-7,69 (m, 7H, aromatické H), 5,47 (s, 2H, ArCH₂O), 3,89 (s, 3H, CO₂CH₃).

Analýza pro C₁₅H₁₃BrO₃

vypočteno C 56,09, H 4,08, Br 24,88 %

nalezeno C 56,20, H 4,12, Br 24,77 %.

b) kyselina 2-(3-bromfenoxymethyl)benzoová

34 g, methyl-2-(3-bromfenoxymethyl)benzoátu se zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem ve směsi 100 ml 10% hydroxidu sodného a 200 ml methanolu celkem 3 hodiny. Pak se reakční směs odpaří za sníženého tlaku a k odparku se přidá voda, roztok se okyselí koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou a okyselený roztok se extrahuje ethylacetátem, extrakt se odpaří, čímž se získá 35 g kyseliny 2-(3-bromfenoxymethyl)benzoové s teplotou tání 158 až 159 °C.

PMR (CDCl₃) δ : 8,10 (m, 1H, H₆), 6,83-7,74 (m, 7H, aromatické H), 6,16 (široký s, 1H, CO₂H), 5,49 (s, 2H, ArCH₂O).

Analýza pro C₁₄H₁₁BrO₃

vypočteno C 54,74, H 3,61, Br 26,02 %

nalezeno C 54,65, H 3,61, Br 26,08 %.

c) 3-brom-6,11-dihydrodibenz[b,e]oxepin-11-on

Suspenze 35 g, 0,11 molu 2-(3-bromfenoxymethyl)benzoové kyseliny ve 100 ml anhydridu kyseliny trifluoroctové s 20 kapkami komplexu trifluoridu boritého a etheru se zahřívá 4 hodiny na teplotu varu pod zpětným chladičem. Pak se směs vlije do směsi vody a ledové drti a vzniklá směs se extrahuje diethyletherem. Etherový roztok se odpaří za sníženého tlaku a odparek se chromatografuje na sloupci silikagelu při použití směsi hexanu a methyldichloridu v poměru 70 : 30, čímž se získá 14 g čistého produktu s teplotou tání 110 až 112 °C.

PMR (CDCl₃) δ : 8,10 (d, J = 9,1 Hz, 1H, H₁), 7,90 (dd, J = 1,4, 7,6 Hz, 1H, H₁₀), 7,57 (dt, J = 1,4, 7,4, 7,4 Hz, 1H, H₈), 7,48 (dt, J = 1,4, 7,6, 7,6 Hz, 1H, H₉), 7,36 (dd, J = 1,3, 7,3 Hz, 1H, H₇), 7,27 (d, J = 1,8 Hz, 1H, H₄) = 7,24 (dd, J = 1,8, 9,1 Hz, 1H, H₂), 5,18 (s, 2H, ArCH₂O).

Analýza pro C₁₄H₉BrO₂

vypočteno C 58,16, H 3,14, Br 27,64 %

nalezeno C 58,13, H 3,19, Br 27,72 %.

d) (E)/(Z)-3-(3-brom-6,11-dihydrodibenz[b,e]oxepin-11-yliden)-N,N-dimethylpropylamin

24,5 g, 48,0 mmolu bezvodého 3-(dimethylamino)propyltrifenylfosfoniumbromidhydrobromidu, 96 mmolů n-butyliithia v hexanu a 10 g, 34,6 mmolu 3-brom-6,11-dihydrodibenz[b,e]oxepin-11-onu se uvede do reakce v 580 ml bezvodého THF způsobem podle příkladu 6. Tímto způsobem se získá 6,0 g směsi isomerů bromaminu Z/E v poměru 3 : 1. Po překrystalování 3,0 g směsi z ethylacetátu se získá 1,45 g

isomeru Z s čistotou 93 % podle ¹H-NMR, tato látka se převede na hydrochlorid, který je bílá pevná látka.

PMR (CDCl₃) δ : 7,23-7,31 (m, 4H, aromatické H), 6,92-7,05 (m, 3H, aromatické H), 5,91 (t, 1H, CH=, ze 7 % isomeru E), 5,60 (t, 1H, CH=, z 93 % isomeru Z), 5,15 (velmi široký s, 2H, ArCH₂O), 3,12 (m, 2H, CH₂), 2,99 (m, 2H, NCH₂), 2,78 (s, 6H, NMe₂, z 93 % isomeru Z), 2,71 (s, 6H, NMe₂, ze 7 % isomeru E).

analýza pro C₁₉H₂₀BrNO . 1,0 HCl

vypočteno C 57,81, H 5,36, N 3,55 %

nalezeno C 57,62, H 5,33, N 3,54 %.

Příklad 12

(E)/(Z)-3-(4-brom-6,11-dihydrodibenz[b,e]oxepin-11-yliden)-N,N-dimethylpropylamin (sloučenina N)

a) Methyl 2-(2-bromfenoxymethyl)benzoát

53 g, 0,23 molu methyl- α -brom-2-toluylátu se přidá ke směsi 40 g, 0,23 molu 2-bromfenolu a 42 g, 0,3 molu uhličitanu draselného ve 250 ml N,N-dimethylformamidu. Reakční směs se míchá 18 hodin při teplotě místnosti a pak se zahřívá 3,5 hodiny na parní lázni, vlije se do směsi vody a ledové drti a pevný podíl

se odfiltruje a promyje se vodou, čímž se získá surový produkt. 38 g analytického vzorku s teplotou tání 73 až 74 °C se získá překrystalováním ze směsi hexanu a ethylacetátu.

PMR (CDCl_3) δ : 6,58-8,05 (m, 8, aromatické H), 5,48 (s, 2H, ArCH_2O), 3,80 (s, 3H, CO_2CH_3).

Analýza pro $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{BrO}_3$

vypočteno C 56,09, H 4,08, Br 24,88 %

nalezeno C 56,12, H 4,09, Br 24,85 %.

b) Kyselina 2-(2-bromfenoxymethyl)benzoová

38 g methyl 2-(2-bromfenoxymethyl)-benzoátu se zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem ve směsi 100 ml 10% vodného roztoku hydroxidu sodného a 200 ml methanolu 3 hodiny. Pak se reakční směs odpaří za sníženého tlaku a k odparku se přidá voda. Pak se směs okyselí koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou, zchlazený okyselený roztok se extrahuje ethylacetátem a extrakt se odpaří, čímž se získá 30 g kyseliny

2-(2-bromfenoxymethyl)benzoové s teplotou tání 175 až 177 °C.

PMR (CDCl_3) δ : 6,79-8,02 (m, 8H, aromatické H), 5,53 (s, 2H, ArCH_2O).

Analýza pro $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{BrO}_3$

vypočteno C 54,74, H 3,61, Br 26,02 %

nalezeno C 54,64, H 3,61, Br 26,14 %.

c) 4-brom-6,11-dihydrodibenz[b,e]oxepin-11-on

Suspenze 18,8 g, 0,06 molu kyseliny 2-(2-bromfenoxymethyl)benzoové ve 100 ml anhydridu kyseliny trifluoroctové s obsahem 10 kapek komplexu fluoridu boritého a etheru se 4 hodiny zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem. Odpařením etherového roztoku za sníženého tlaku se získá 9,2 g čistého produktu s teplotou tání 127 až 130 °C.

PMR (CDCl_3) δ : 7,28-8,19 (m, 76H, aromatické H), 6,99 (t, 1H, H2), 5,30 (s, 2H, ArCH_2O).

Analýza pro $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{BrO}_2$

vypočteno C 56,16, H 3,14, Br 27,64 %

nalezeno C 58,19, H 3,18, Br 27,68 %.

d) (E)/(Z)-3-(4-brom-6,11-dihydrodibenz[b,e]oxepin-11-yliden)-N,N-dimethylpropylaminhydrochlorid

22,5 g, 0,04 molu bezvodého 3-(dimethylamino)propyltrifenylfosfoniumbromidhydrobromidu se uvede do suspenze v 550 ml bezvodého ZHF a pak se po kapkách při teplotě 0 °C pod dusíkem přidá v průběhu 30 minut 55 ml, 1,6 M roztoku n-butyllithia v hexanu. Po dalších 10 minutách se k hluboce červenému roztoku pomalu přidá ještě 9,2 g, 0,03 molu 4-brom-6,11-dihydrodibenz[b,e]-oxepin-11-onu ve 100 ml bezvodého THF a reakční směs se zahřívá 18 hodin na teplotu varu pod zpětným chladičem. Pak se směs vlije do směsi vody a ledové drti a extrahuje se ethyletherem. Etherová vrstva se odpaří za

sníženého tlaku a odparek se uvede do suspenze ve vodě, suspenze se okyslí 6N kyselinou chlorovodíkovou, okyselené vodná vrstva se promyje hexanem a pak se odpaří na pryžovitý odparek, který se chromatografuje na sloupci silikagelu při použití směsi ethylacetátu a methanolu v poměru 8 : 2, čímž se získá 5,2 g směsi isomerů Z a E výsledného produktu v poměru přibližně 95 : s teplotou tání vyšší než 200 °C za rozkladu.

PMR (CDCl₃)δ: 7,56 (dd, 1H, H₃), 7,30-7,42 (m, 4H, aromatické H), 7,20 (dd, 1H, H₁), 6,92 (t, 1H, H₂), 5,72 (t, 1H, CH=), 5,32 (široký s, 2H, CH₂O), 3,20 (t, 2H, CH₂N), 2,68 (m, 1H, CH₂), 2,70 (s, 6H, N(CH₃)₂), 5 % isomeru E: 6,08 (t, 1H, CH=) a 2,64 (s, 6H, N(CH₃)₂).

Analýza pro C₁₉H₂₀BrNO . HCl . 0,4 H₂O

vypočteno C 56,78, H 5,47, N 3,48 %

nalezeno C 56,93, H 5,30, N 3,51 %.

Příklad 13

(E)/(Z)-1-[2-(4-brom-6,11-dihydrodibenz[b,e]oxepin-11-yliden)ethyl]pyrrolidin (sloučenina T)

20 g, 45 mmolů bezvodého

2-(N-pyrrolidiny)ethyltrifenylfosfoniumbromodu, 45 mmolů, 1,6 M n-butyllithia v hexanu a 10 g, 35 mmol

4-brom-6,11-dihydrodibenz[b,e]oxepin-11-onu se uvede do reakce v 550 ml bezvodého THF způsobem podle příkladu 6. Tímto způsobem se získá produkt, tvořený isomerem Z a E v poměru 60 : 40 jako světle hnědý olej.

PMR (CDCl₃)δ: 7,28-7,56 (m, 5H, aromatické H), 7,15-7,26 (2 dd, 1H, H₁), 6,88 (t, H₃ z 60 % Z), 6,84 (t, H₃ ze 40 % E), 6,16 (t, CH= ze 40 % E), 5,86 (t, CH= ze 60 % Z), 5,30 (široký s, 2H, ArCH₂O), 2,28-2,54 (m, 6H, N(CH₂)₃), 1,66 (m, 4H, 2CH₂).

Analýza pro C₂₀H₂₀BrNO

vypočteno C 64,87, H 5,44, N 3,78, Br 21,58 %

nalezeno C 64,84, H 5,46, N 3,77, Br 21,68 %.

Příklad 14

(E)/(Z)-3-(8-brom-6,11-dihydrodibenz[b,e]oxepin-11-yliden)-N,N-dimethylpropylamin (sloučenina V)

a) 8-brom-6,11-dihydrodibenz[b,e]oxepin-11-on

8 g, 85 mmolu fenolu a 11,7 g, 85 mmolu uhličitanu draselného ve 150 ml DMF se uvede do reakce s 20 g 65 mmol methyl-4-brom-α-brom-2-toluylátu způsobem podle příkladu 11, stupeň a) a pak se provádí alkalická hydrolýza podle příkladu 11, stupeň b), čímž se získá 13 g surové kyseliny 4-brom-2-(fenoxymethyl)-benzoové, která se použije bez dalšího čištění.

13 g, 42 mmolu této kyseliny se cyklizuje v 50 ml anhydridu kyseliny trifluoroctové s obsahem 1 ml fluoridu boritého ve formě

komplexu s etherem podle příkladu 11, stupeň c). Pevný podíl se odfiltruje a promyje se vodou, čímž se získá 11,9 g tricyklického ketonu s teplotou tání 125 až 126 °C.

PMR (CDCl_3) δ : 8,17-8,30 (m, 1H, H_1), 6,99-7,86 (m, 6H, aromatické H), 5,14 (s, 2H, ArCH_2O).

Analýza pro $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{BrO}_2$

vypočteno C 58,16, H 3,14, Br 27,64 %

nalezeno C 58,15, H 3,17, Br 27,73 %.

b) (E)/(Z)-3-(8-brom-6,11-dihydrodibenz[b,e]oxepin-11-yliden)-N,N-dimethylpropylamin

24,5 g, 48 mmolu bezvodého

3-(dimethylamon)propyltrifenylfosfoniumbromidhydrobromidu,

96 mmol, 1,6 M n-butyllithia v hexanu a 10 g, 34,6 mmolu

8-brom-6,11-dihydrodibenz[b,e]oxepin,11-on se uvede do reakce

v 580 ml bezvodého THF způsobem podle příkladu 6. Získá

se isomerní směs bromaminu v poměru isomerů E a Z 1 : 3,5.

Překrystalováním ze směsi diethyletheru se získá 0,7 g isomeru

Z a 1,8 g směsi E a Z v poměru 1 : 4 podle vysokotlaké kapalinové chromatografie na C18.

PMR (Z-isomer) (CDCl_3) δ : 7,38-7,44 (m, 2H, H_7 a H_9), 7,13-7,18

(m, 3H, aromatické H), 6,84-6,93 (m, 2H, H_2 a H_4), 5,70 (t, 1H,

CH=), 5,15 (široké s, 2H, ArCH_2O), 2,55 (q, 2H, CH_2), 2,43 (t,

2H, NCH_2), 2,22 (s, 6H, NMe_2).

Analýza pro $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{BrNO}$

vypočteno C 63,70, H 5,63, N 3,91 %

nalezeno C 63,85, H 5,65, N 3,92 % (isomer Z).

Příklad 15

(E)/(Z)-3-(9-brom-6,11-dihydrodibenz[b,e]oxepin-11-yliden)-N,N-dimethylpropylamin (sloučenina M)

35 g, 69 mmol bezvodého

3-(dimethylamino)propyltrifenylfosfoniumbromidhydrobromidu,

100 mmol, 1,6 M n-butyllithia v hexanu a 20 g, 69 mmol

9-brom-6,11-dihydrodibenz[b,e]oxepin-11-onu se uvede do reakce

v 750 ml bezvodého tetrahydrofuranu způsobem podle příkladu 6.

Po překrystalování směsi ze směsi chloroformu a tetrachlormethanu

se získá 6,7 g produktu ve formě hydrochloridu s poměrem isomerů

Z : E = 93 : 7 s teplotou tání 85 až 88 °C.

PMR (CDCl_3) δ : 6,94-7,46 (m, 7H, aromatické), 6,04 (t, CH= ze 7 %

E), 5,64 (t, CH= z 93 % Z), 5,15 (široký s, 2H, CH_2O), 3,07 (m,

4H, NCH_2CH_2), 2,75 (s, 6H, NMe_2).

Analýza pro $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{BrNO}$. 2,0 HCl . 0,3 H_2O

vypočteno C 52,27, H 5,22, N 3,21 %

nalezeno C 52,28, H 5,23, N 3,18 %.

Příklad 16

(E)/(Z)-1-[3-(9-brom-6,11-dihydrodibenz[b,e]oxepin-11-yliden)-propyl]pyrrolidin (sloučenina W)

40 g, 0,08 molu bezvodého 3-(N-pyrrolidiny)propyltrifenylfosfoniumbromidhydrobromidu, 0,16 molu, 1,6 M n-butyllithia v hexanu a 20 g, 0,07 molu 9-brom-6,11-dihydrodibenz[b,e]oxepin-11-onu se uvede do reakce v 900 ml bezvodého THF způsobem podle příkladu 6. Tímto způsobem se získá 8,15 g směsi isomerů Z a E 9-brompyrrolidinu v poměru 5 : 1, směs se převede na hydrochlorid. Tato isomerní směs se promyje horkým ethylacetátem, čímž se získá 6,0 g produktu, v němž poměr isomerů Z a E je 93 : 7, jde o bílou pevnou látku s teplotou tání 214 až 217 °C.

PMR (DMSO- d_6) δ : 6,94-7,56 (m, 6H, aromatické H), 6,86 (dd, H_4 z 93 % Z), 6,14 (dd, H_4 ze 7 % E), 6,08 (t, CH= ze 7 % E), 6,08 (t, CH= ze 7 % E), 5,76 (t, CH= z 93 % Z), 5,20 (široké s, 2H, $ArCH_2O$), 1,90-3,32 (m, 12H, $6CH_2$).

Analýza pro $C_{21}H_{22}BrNO$. 1,6 HCl

vypočteno C 56,98, H 5,37, N 3,16 %

nalezeno C 56,89, H 5,32, N 3,05 %.

Příklad 17

(E)/(Z)-3-(2,9-dibrom-6,11-dihydrodibenz[b,e]oxepin-11-yliden)-N,N-dimethylpropylamin (sloučeniny AF a AE)

a) Methyl 5-brom-2-(4-bromfenoxymethyl)benzoát

Ke směsi 50 g, 0,29 molu 4-bromfenol a 14 g, 0,36 molu hydridu sodíku v 500 ml DNF se přidá 74 g, 0,24 molu methyl- α -5-dibrom-2-toluyláty. Reakční směs se míchá 18 hodin při teplotě 40 °C. Směs se vlije do směsi vody a ledové drti a pevný podíl se odfiltruje a promyje vodou, čímž se získá 90 g produktu. Analytický vzorek s teplotou tání 101 až 102 °C se získá překrystalováním z ethylacetátu.

PMR (DMSO- d_6) δ : 6,90-8,01 (m, 7H, aromatické H), 5,35 (s, 2H, $ArCH_2O$), 3,81 (s, 3H, CO_2CH_3).

Analýza pro $C_{15}H_{12}Br_2O_3$. 0,20 EtoAc

vypočteno C 45,43, H 3,28, Br 38,26 %

nalezeno C 45,42, H 3,10, Br 38,61 %.

b) Kyselina 5-brom-2-(4-bromfenoxymethyl)benzoová

90 g, 0,23 molu methyl-5-brom-2-(4-bromfenoxymethyl)benzoátu se zahřívá na teplotu varu 3 hodiny pod zpětným chladičem ve směsi 100 ml 10% hydroxidu sodného a 200 ml methanolu. Pak se směs odpaří a k odparku se přidá voda. Směs se okyselí koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou, vysrážený pevný podíl se odfiltruje, čímž se získá 80 g kyseliny s teplotou tání 214 až 215 °C.

PMR (DMSO- d_6) δ : 6,76-8,01 (m, 7H, aromatické H), 5,38 (s, 2H, $ArCH_2O$).

c) 2,9-dibrom-6,11-dihydrodibenz[b,e]oxepin-11-on

Roztok 100 g, 0,26 molu kyseliny z předchozího stupně a 160 ml anhydridu kyseliny octové se zahřívá v 1 litru methylenchloridu s obsahem 20 kapek komplexu fluoridu boritého a etheru 3 hodiny na teplotu varu pod zpětným chladičem. Pak se směs vlije do směsi vody a ledové drti a extrahuje se diethyletherem. Etherový roztok se odpaří za sníženého tlaku a odparek se chromatografuje na sloupci silikagelu při použití směsi hexanu a ethylacetátu v poměru 9 : 1, čímž se získá 45 g ketonu s teplotou tání 193 až 194 °C.

PMR (DMSO- d_6) δ : 8,12 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H, H_{10}), 7,27-7,91 (m, 4H, aromatické H), 7,10 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H, H_4), 5,32 (s, 2H, $ArCH_2O$).

Analýza pro $C_{14}H_8Br_2O_2$

vypočteno C 45,69, H 2,19, Br 43,42 %

nalezeno C 45,49, H 2,22, Br 43,27 %.

d) (E)/(Z)-3-(2,9-dibrom-6,11-dihydrodibenz[b,e]oxepin-11-yliden)-N,N-dimethylpropylamin

27 g, 0,05 molu bezvodého 3-(dimethylamin)propyltrifenylfosfoniumbromidhydrobromidu, 0,1 molu, 1,6 M n-butyllithia v hexanu a 15 g, 0,04 molu 2,9-dibrom-6,11-dihydrodibenz[b,e]oxepin-11-onu se uvede do reakce v 650 ml bezvodého THF způsobem podle příkladu 6. Tímto způsobem se získá směs isomerů E a Z dibromaminu. Tato směs se dělí na sloupci silikagelu při použití směsi ethylacetátu a methanolu v poměru 9:1. Tímto způsobem se získá 5,4 g isomeru Z s teplotou tání 85 až 88 °C.
PMR (DMSO) δ : 7,31-7,54 (m, 5H, aromatické H), 6,78 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H, H_4), 5,77 (t, 1H, $CH=$), 5,15 (široký s, 2H, $ArCH_2O$), 2,40 (m, 4H, 2 CH_2), 2,10 (s, 6H, $N(CH_3)_2$).

Dále se získá směs isomerů Z a E, v poměru 30:70, která se převede na hydrochlorid přidáním jednoho ekvivalentu, tj. 0,18 g kyseliny chlorovodíkové. Hydrochlorid má teplotu tání 113 až 115 °C.

PMR (DMSO- d_6) δ : 7,28-7,78 (m, 5H, aromatické H), 5,82 (d, $J = 8,8$ Hz, H_4 z 30 % Z), 6,71 (d, $J = 8,8$ Hz, H_4 ze 70 % E), 6,04 (t, $CH=$ ze 70 % E), 5,76 (t, $CH=$ ze 30 % Z), 4,90-5,50 (m, 2H, $ArCH_2O$), 2,30-3,19 (m, 10H, 2 CH_2 a $N(CH_3)_2$).

Analýza pro $C_{19}H_{19}Br_2NO$

vypočteno C 52,20, H 4,28, N 3,20, Br 36,55 %

nalezeno C 52,40, H 4,40, N 3,29, Br 36,39 % (isomer Z).

Analýza pro $C_{19}H_{19}Br_2NO.HCl$

vypočteno C 48,18, H 4,26, N 2,96 %

nalezeno C 48,57, H 4,66, N 2,68 % (směs isomerů Z a E v poměru

30:70).

Příklad 18

(E)/(Z)-1-[3-(2,9-dibrom-6,11-dihydrodibenz[b,e]oxepin-11-yliden)propyl]pyrrolidin (sloučeniny AB a Y)

47 g, 0,08 molu bezvodého 3-(N-pyrrolidiny)propyltrifenylfosfoniumbromidhydrobromidu, 0,20 molu, 1,6 M n-butyllithia v hexanu a 25 g, 0,07 molu 2,9-dibrom-6,11-dihydrobenz[b,e]oxepin-11-onu se uvede do reakce v 1 litru bezvodého THF způsobem podle příkladu 6. Surový produkt se chromatografuje na sloupci silikagelu při použití směsi ethylaceátu a ethanolu v poměru 95:5, čímž se získá 0,30 g isomeru Z s čistotou 98 % a teplotou tání 102 až 103 °C. PMR (DMSO-d₆)δ: 7,31-7,54 (m, 5H, aromatické H), 6,79 (d, J = 7,8 Hz, H₄ z 98 % Z), 6,67 (d, J = 7,8 Hz, H₄ ze 2 % E), 6,11 (t, CH= z 2 % E), 5,78 (t, CH= z 98 % Z), 2,34-2,56 (m, 8H, CH₂ a 3NHCH₂), 1,63 (m, 4H, 2CH₂).

Mimoto se získá 0,18 g isomeru E s čistotou 90 % a teplotou tání 115 až 116 °C. PMR (DMSO-d₆)δ: 7,71-7,68 (m, 5H, aromatické H), 6,80 (d, J = 7,8 Hz, H₄ z 10 % Z), 6,70 (d, J = 7,8 Hz, H₄ z 90 % E), 6,10 (t, CH= z 90 % E), 5,81 (t, CH= z 10 % Z), 2,26-2,40 (m, 8H, CH₂ a 3NCH₂), 1,60 (m, 5H, 2CH₂).

Analýza pro C₂₁H₂₁Br₂NO

vypočteno C 54,45, H 34,57, N 3,02, Br 34,50 %
nalezeno C 54,51, H 4,59, N 3,01, Br 34,45 % (Z/E = 98:2)
nalezeno C 54,41, H 4,57, N 3,04, Br 34,04 % (Z/E = 10:90).

Příklad 19

(Z)-1-[6,11-dihydrodibenz[b,e]oxepin-11-yliden)ethyl]-pyrrolidin (sloučenina B)

Roztok 1,6 M, 2 ml n-butyllithia v hexanu se po kapkách přidá k roztoku 1,5 g čistého (Z)-1-[2-(2-brom-6,11-dihydrodibenz[b,e]oxepin-11-yliden)-ethyl]pyrrolidin ve 100 ml bezvodého THF při teplotě -70 °C pod dusíkem. Žlutooranžový roztok se míchá 10 minut při teplotě -70 °C a pak se nechá probublávat směsí plynů oxid uhličitý, čímž se barva směsi změní na bleděžlutou. Roztok se nechá zteplat na teplotu místnosti a pak se odpaří za sníženého tlaku. Žádný z karbonylových produktů nemohl být prokázán vysokotlakou kapalinovou chromatografií na C18. Pěnovitý obsah byl uveden do suspenze ve vodě a pevný podíl byl odfiltrován a po jeho překrystalizování z vody bylo získáno 0,08 g debromovaného isomeru Z s teplotou tání 203 až 205 °C. PMR (CD₃OD)δ: 7,30-7,40 (m, 4H, aromatické H), 7,24-7,27 (m, 1H, aromatické H), 6,90-7,07 (m, 3H, aromatické H), 5,84 (t, 1H, CH=), 5,25 (široký s, 2H, ArCH₂O), 4,19 (d, J = 6,5 Hz, 2H, NCH₂C=), 3,30 (m, 4H, 2NCH₂), 2,04 (m, 4H, 2CH₂).

Analýza pro $C_{20}H_{21}NO \cdot 1,25 H_2O$

vypočteno C 68,56, H 7,05, N 4,00 %

nalezeno C 68,62, H 6,94, N 3,98 %.

Příklad 20

1-((E)-3-(6-((E)-3-(1-pyrrolidiny)-1-(4-tolyl)-1-propenyl)-2-pyridyl)akryloyl)pyrrolidin

900 mg, 2,58 mmolu acrivastinu se rozpustí ve 20 ml dichlormethanu pod dusíkem a směs se zchladí na ledové lázni. Přidá se 0,34 ml, 4,7 mmol thionylchloridu a reakční směs se míchá 30 minut za současného chlazení. Pak se přidá 1,30 ml, 15,5 mmol pyrrolidinu a směs se zahřeje na teplotu místnosti a míchá 16 hodin. Pak se roztok promyje 3 x 20 ml 1,0 M vodného hydroxidu sodného, vysuší se síranem sodným a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Surový produkt se čistí chromatografií na silikagelu při použití 0 až 1 % methanolu v dichlormethanu. Čištěný produkt se získá jako tmavý olej, celkem se získá ve výtěžku 16 % 170 mg oleje, který ztuhne na béžové krystalky s teplotou tání 114,5 až 116 °C po dvojím překrystalování z acetonitrilu.

NMR ($CDCl_3$), 200 MHz, ppm směrem dolů od TMS: 1,77 (ostrý m, 4H), 185-2,1 (m, 4H), 2,40 (s, 3H), 2,53 (ostrý m, 4H), 3,21 (d, 2H, J = 7 Hz), 3,55-3,75 (m, 4H), 6,86 (d, 1H, J = 8 Hz), 7,05-7,25 (m, 6H), 7,39 a 7,64 (ABq, 2H, J = 15 Hz), 7,49 (t, 1H, J = 7,5 Hz).
Analýza pro $C_{26}H_{31}N_3O$, 0,02 H_2O

vypočteno C 77,08, H 7,81, N 10,37 %

nalezeno C 77,14, H 7,72, N 10,44 %.

Příklad 21

(E)-isopropyl

3-(6-(E)-3-(1-pyrrolidiny)-1-(4-tolyl)-1-propenyl)-2-pyridyl)akrylát

1,01 g, 2,90 mmolu acrivastinu se rozpustí v 50 ml isopropylalkoholu s 0,67 g koncentrované kyseliny sírové a směs se zahřívá 28 hodin na teplotu varu pod zpětným chladičem pod dusíkem. Reakční směs se zchladí na teplotu místnosti, zředí se 50 ml diethyletheru, promyje 2 x 30 ml 1,0 M vodného hydroxidu sodného a pak nasyceným vodným chloridem sodným, načež se suší síranem sodným. Rozpouštědlo se odpaří ve vakuu a odparek se čistí chromatografií na silikagelu při použití 0,57 g tmavého oleje, který chladnutím krystalizuje. Po překrystalování z acetonitrilu se získá ve výtěžku 19 % celkem 220 mg béžových krystalků s teplotou tání 88 až 89 °C.

NMR ($CDCl_3$), 200 MHz, ppm směrem dolů od TMS): 1,32 (d, 6H, J = 6,2 Hz), 1,78 (ostrý m, 4H), 2,40 (s, 3H), 2,55 (ostrý m, 4H), 3,21 (d, 2H, J = 7,0 Hz), 5,15 (septet, 1H, J = 6,2 Hz), 6,82 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 7,02 (d, 1H, J = 15,6 Hz), 7,09 (d, 2H, J = 8 Hz), 7,15-7,25 (m, 4H), 7,50 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 7,65 (d, 1H, J = 15,6 Hz).

Analýza pro $C_{25}H_{30}N_2O_2$

vypočteno C 76,89, H 7,74, N 7,17 %
nalezeno C 76,72, H 7,81, N 7,08 %.

Příklad 22

(E)-butyl-3-(6-(E)-3-(1-pyrrolidiny-1-(4-tolyl)-1-propenyl)-
-2-pyridyl)akrylát

2,00 g, 5,74 mmol acrivastinu se rozpustí ve 200 ml n-butanolu s 0,63 g koncentrované kyseliny sírové a směs se zahřívá pod dusíkem 72 hodin na teplotu varu pod zpětným chladičem, pak se zchladí na teplotu místnosti a neutralizuje přidáním nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Rozpouštědlo se odpaří ve vakuu, odparek se zředí 50 ml diethyletheru, promyje se 30 ml vody, pak nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, načež se vysuší síranem sodným. Rozpouštědlo se odpaří ve vakuu a odparek se čistí chromatografií na silikagelu při použití 0 až 1 % methanolu v dichlormethanu, čímž se získá tmavý olej. Hydrochlorid se získá rozpuštěním tohoto oleje v ethanolu a přidáním 0,2 M ethanolového roztoku kyseliny chlorovodíkové do pH 4,5. Po přidání diethyletheru a zchlazení se ve výtěžku 15 % získá 0,380 g světlehnědých krystalků s teplotou tání 119,5 až 121 °C. NMR (amin, CDCl_3 , 200 MHz, ppm směrem dolů od TMS): 0,97 (t, 3H, $J = 7$ Hz), 1,45 (sextet, 2H, $J = 7$ Hz), 1,77 (široký s, 4H) přes kvintet (2H, $J = 7$), 2,40 (s, 3H), 2,52 (široký s, 4H), 3,19 (d, 2H, $J = 7$ Hz), 4,22 (t, 2H, $J = 7$ Hz), 6,82 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 7,04 (d, 1H, $J = 15,6$ Hz), 7,08 (d, 2H, $J = 8$ Hz), 7,15-7,25 (m 4H), 7,50 (t, 1H, $J = 8$ Hz), 7,66 (d, 1H, $J = 15,6$ Hz). Analýza pro $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl} \cdot 0,25 \text{H}_2\text{O}$ vypočteno C 70,10, H 7,58, N 6,29, Cl 7,96 % nalezeno C 70,12, H 7,60, N 6,39, Cl 7,89 %.

Příklad 23

Cytotoxicita potenciačních látek pro buňky vaječníků čínského křečka in vitro

Buňky tkáňové kultury vaječníků čínského křečka (CHO) byly získány od Dr. Vic Ling, Princess Margaret Hospital, Toronto, Kanada. Původní buněčná linie (AuxB1) a linie, odolná proti řadě léčiv (C5S32) s amplifikovanou formou bílkoviny pro transport MDR byly nanášeny na mikrotitrační desky s 96 vyhloubeními v množství 250 nebo 500 buněk do vyhloubení v minimálním základním prostředí typu α s 10 % fetálního telecího sera a byly inkubovány 48 hodin ve směsi 95 % kyslíku a 5 % oxidu uhličitého. Po této době bylo prostředí vyměněno a polovina kultury byla zpracována působením aktinomycinu D (Act D) v množství 0,01 M pro buňky AuxB1 a 0,5 M pro buňky C5S32 vzhledem k tomu, že tyto buňky jsou přibližně 200x odolnější pro aktinomycinu D ve srovnání s původní buněčnou linií. Mimoto byla k některým kulturám přidána potenciační látka v koncentraci 1 a 10 M. To znamená, že při každém testu byly zkoumány čtyři případy. Nezpracované buňky v živném prostředí, buňky pouze s Act D, buňky pouze s potenciační látkou a buňky s kombinací Act D a potenciační látky. Jak buňky původní linie,

tak buňky odolné linie byly zkoumány za těchto podmínek současně. Každý pokus, jehož výsledky budou dále uvedeny, je založen na průměru z osmi vzorků. Inkubace s Act D a potenciační látka byla prováděna 96 hodin, pak bylo ke kultuře přidáno 0,5 mg/ml barviva MTT a kultura byla inkubována ještě 3 hodiny. Buňky byly solubilizovány přidáním DMSO a byla zjišťována absorpce při 570 nm, která je přímo úměrná počtu přežívajících buněk. V následující tabulce 1 byl pokus připraven tak, aby bylo možno snadno vyhodnotit cytotoxicitu potenciační látky. Neošetřeným kulturám byla přiřazena hodnota 1,00 a kultury, k nimž bylo přidáno 1 nebo 10 M potenciační látky, měly zlomek této hodnoty. K vyhodnocení synergismu s aktinomycinem D bylo prováděno tak, že kulturám, k nimž byl přidán pouze aktinomycin D byla přiřazena hodnota 1,00 a kultury s kombinací této látky a potenciační látky pak měly zlomek této hodnoty. Ve většině pokusů došlo ke snížení počtu buněk o 10 až 20 % ve srovnání s počtem nezpracovaných kultur.

Tabulka 1

Cytotoxita potenciačních látek na buňky vaječníků čínského křečka *in vitro*

		<u>relativní absorbance</u>			
		původní typ AUX B1		odolný typ C5S32	
		- ACT D	+ ACT D	- ACT D	+ ACT D
neošetřená kultura		1,0	1,0	1,0	1,0
<u>Zkoumaná látka dávka</u>					
(A)	1 M	0,90	0,77	0,96	0,67
	10 M	0,69	0,47	0,41	0,07
(B)	1 M	1,00	1,00	1,00	1,00
	10 M	1,00	0,86	0,86	0,49
(C)	1 M	0,91	0,52	0,30	0,42
	10 M	0,73	0,04	0,05	0,03
(D)	1 M	0,78	0,61	1,00	0,93
	10 M	0,79	0,50	1,00	0,66
(E)	1 M	0,74	0,67	0,90	0,92
	10 M	0,65	0,37	0,76	0,29
(F)	1 M	0,93	0,82	0,61	0,71
	10 M	0,96	0,52	0,15	0,15
(G)	1 M	0,97	0,48	0,56	0,93
	10 M	0,96	0,18	0,27	0,11
(J)	1 M	0,92	0,63	0,77	0,93
	10 M	0,93	0,29	0,52	0,14

pokračování

(L)	1 M	0,98	1,00	0,83	0,82
	10 M	0,87	0,62	0,55	0,37
(M)	1 M	1,00	0,92	1,00	0,90
	10 M	0,92	0,95	1,00	0,54
(N)	1 M	1,00	1,00	0,89	0,71
	10 M	1,00	0,99	0,34	0,31
(O)	1 M	1,00	1,00	0,85	0,66
	10 M	1,00	0,98	0,48	0,35
(P)	1 M	1,00	0,96	0,82	0,68
	10 M	0,88	0,64	0,28	0,19
(Q)	1 M	1,00	1,00	0,54	0,47
	10 M	1,00	0,65	0,15	0,10
(R)	1 M	1,00	1,00	0,82	0,95
	10 M	0,94	0,92	0,53	0,51
(S)	1 M	0,90	0,89	0,95	0,77
	10 M	0,92	0,21	1,00	0,36
(T)	1 M	1,00	0,90	0,80	0,66
	10 M	1,00	0,83	0,29	0,12
(U)	1 M	0,83	0,82	1,00	0,79
	10 M	0,87	0,03	1,00	0,28
(V)	1 M	0,83	0,88	0,92	0,85
	10 M	0,81	0,60	0,99	0,42
(W)	1 M	0,79	0,88	0,86	0,83
	10 M	0,84	0,47	1,00	0,35
(X)	1 M	0,86	0,85	1,00	0,85
	10 m	0,83	0,46	0,80	0,33
(Y)	1 m	1,00	1,00	0,48	0,58
	10 m	0,93	0,90	0,35	0,38
(Z)	1 M	1,00	1,00	0,61	0,70
	10 M	1,00	1,00	0,31	0,38
(AA)	1 M	0,97	1,00	0,53	0,69
	10 m	0,93	1,00	0,33	0,37
(AB)	1 M	0,99	1,00	0,50	0,52
	10 M	0,95	0,93	0,11	0,11
(AC)	1 M	0,91	0,99	1,00	0,94
	10 M	0,88	0,64	1,00	0,58

pokračování

(AD)	1 M	1,00	0,95	1,00	1,00
	10 M	1,00	0,70	1,00	0,53
(AE)	1 M	0,84	0,78	0,94	0,93
	10 M	0,79	0,53	0,74	0,24
(AF)	1 M	0,86	0,85	0,91	0,87
	10 M	0,77	0,53	0,75	0,20
(AG)	1 M	1,00	0,85	0,98	0,86
	10 M	1,00	0,81	0,55	0,48
(AH)	1 M	1,00	0,64	0,68	1,00
	10 M	0,41	0,05	0,28	0,13
(AI)	1 M	1,00	1,00	1,00	1,00
	10 M	1,00	1,00	0,91	0,56

Příklad 24

Cytotoxicita potenciačních látek pro buňky lidského epidermoidního karcinomu KB in vitro

Tyto pokusy byly prováděny v podstatě stejným způsobem jako v příkladu 23. Buňky KB 3-1 původního kmene a KB V-1 odolného kmene byly uloženy v množství 500 buněk/vyhoubení do ploten s 96 vyhloubeními v prostředí podle Eagleho v Dulbeccově modifikaci s 10 % fetálního telecího sera. Po 48 hodinách inkubace se při 37 °C prostředí vymění a k buňkám se přidá aktinomycin D v koncentraci 0,1 nM pro buňky 3-1 nebo 20 nM pro buňky V-1. Potenciační látka byla přidána k polovině neočištěných kultur a polovině kultur s Act D v koncentraci 1 a 10 M. Po 96 hodinách počáteční inkubace při teplotě 37 °C se přidá 0,5 mg/ml barviva MTT a výsledky se vyhodnocují stejně jako v příkladu 23 a jsou uvedeny v tabulce 2.

Tabulka 2

Cytotoxicita potenciačních látek na buňky lidského epidermoidního karcinomu KB in vitro

		<u>relativní absorbance</u>			
		<u>původní typ</u>		<u>odolný typ</u>	
		<u>KB-3-1</u>		<u>KB V-1</u>	
		- ACT D	+ ACT	- ACT D	+ ACT D
neošetřená kultura		1,00	1,00	1,00	1,00
<u>Zkoumaná látka</u>	<u>dávka</u>				
(A)	1 M	0,93	0,92	0,70	0,98
	10 M	0,77	0,70	0,33	0,01

Pokračování

(B)	1 M	1,00	1,00	0,86	0,99
	10 M	0,92	0,89	0,59	0,11
(C)	1 M	0,97	0,97	0,91	0,91
	10 M	0,40	0,46	0,12	0,01
(D)	1 M	0,84	0,97	0,83	0,95
	10 M	0,78	0,88	0,80	0,41
(E)	1 M	0,76	0,94	0,75	0,85
	10 M	0,60	0,80	0,38	0,14
(F)	1 M	0,98	0,97	0,84	1,00
	10 M	0,76	0,80	0,47	0,16
(G)	1 M	1,00	1,00	0,75	0,83
	10 M	0,84	0,68	0,54	0,01
(J)	1 M	0,58	0,55	0,36	0,48
	10 M	0,37	0,45	0,14	0,04
(K)	1 M	0,99	0,88	1,00	0,99
	10 M	0,98	1,00	0,75	0,21
(L)	1 M	1,00	1,00	1,00	1,00
	10 M	0,83	0,91	0,44	0,01
(M)	1 M	1,00	0,78	1,00	0,97
	10 M	1,00	0,75	0,34	0,36
(N)	1 M	0,88	0,86	0,75	0,78
	10 M	0,51	0,65	0,36	0,01
(O)	1 M	0,89	0,85	0,88	0,74
	10 M	0,89	0,77	0,45	0,01
(P)	1 M	0,84	0,86	0,80	0,77
	10 M	0,78	0,68	0,59	0,12
(Q)	1 M	0,87	0,80	0,86	0,91
	10 M	0,74	0,87	0,70	0,35
(S)	1 M	0,99	0,99	0,98	0,95
	10 M	0,30	0,40	0,34	0,04
(T)	1 M	0,89	0,85	0,88	0,74
	10 M	0,80	0,77	0,45	0,01
(U)	1 M	0,85	0,77	0,86	0,88
	10 M	1,00	0,03	0,08	0,13
(V)	1 M	1,00	1,00	0,98	1,00
	10 M	0,97	0,94	0,51	0,23

pokračování

(W)	1 M	1,00	1,00	0,95	1,00
	10 M	0,96	1,00	0,65	0,31
(Y)	1 M	0,79	0,81	0,74	0,78
	10 M	0,64	0,73	0,07	0,86
(Z)	1 M	0,65	0,72	0,73	0,72
	10 M	0,65	0,71	0,52	0,58
(AA)	1 M	0,92	0,91	0,86	0,83
	10 M	0,77	0,78	0,80	0,65
(AB)	1 M	0,78	0,84	0,87	0,90
	10 M	0,36	0,34	0,06	0,02
(AC)	1 M	0,77	0,79	0,89	0,84
	10 M	0,67	0,72	0,72	0,48
(AD)	1 M	0,86	0,90	0,96	0,92
	10 M	0,81	0,83	0,84	0,64
(AH)	1 M	1,00	0,96	0,70	0,85
	10 M	0,99	0,97	0,73	0,80
(AI)	1 M	0,97	0,89	0,77	0,85
	10 M	0,86	0,92	0,56	0,80

Příklad 25

V následujících příkladech bude popsána výroba farmaceutických prostředků s použitím účinných látek obecných vzorců IVa nebo IVb pro léčbu alergických stavů. Sloučeniny obecného vzorce I je možno zpracovat jako potenciační látky pro látky s protinádorovým účinkem obdobným způsobem při použití svrchu uvedených dávek.

a) injekční roztok

<u>složka</u>	<u>množství v ampuli</u>
účinná složka	1,0 mg
voda pro injekční použití	do 1,0 ml

Jemně práškováná účinná složka se rozpustí ve vodě pro injekční použití, roztok se zfiltruje a steriluje v autoklávu.

b) Sirup

<u>složka</u>	<u>množství v 1 ml</u>
účinná složka	1,0 mg
ethanol	0,3 mg
sacharóza	2,0 mg

Pokračování b)

methylyparaben	0,5 mg
benzoát sodný	0,5 mg
třešňová příchuť a barvivo	podle potřeby
voda	do 5,0 ml

Ethanol, sacharóza, benzoát sodný, methylyparaben a chuťové látky se smísí v 70 % celkového množství vody. Barvivo a účinná složka se rozpustí ve zbytku vody, oba roztoky se smísí a zfiltrují.

c) Tableta

<u>složka</u>	<u>množství v mg</u>
účinná složka	1,0
laktóza	110,0
preželatinizovaný kukuřičný škrob	2,5
bramborový škrob	12,0
stearan hořečnatý	0,5

Účinná složka se jemně umele a důkladně se promísí s laktózou, kukuřičným škrobem, bramborovým škrobem a stearamem hořečnatým. Pak se směs slisuje na tablety s hmotností 126 mg.

d) Kapsle

<u>složka</u>	<u>množství v mg</u>
účinná složka	1,0
laktóza	440,0
stearan hořečnatý	5,0

Jemně práškovaná účinná složka se smísí s laktózou a stearamem hořečnatým a směs se plní do želatinových kapslí.

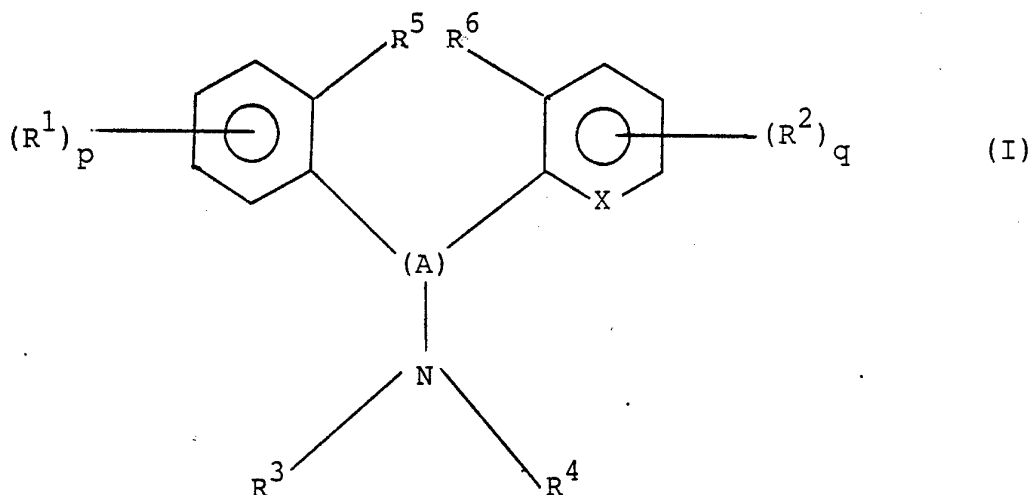
e) Nosní sprej

<u>složka</u>	<u>množství ve 100 ml</u>
účinná složka	1 g
chlorid sodný	0,8 g
konzervační činidlo	0,5 g
čištěná voda	do 100 ml

Konzervační činidlo se rozpustí v teplé čištěné vodě a po zchlazení na 25 až 30 °C se přidá chlorid sodný a účinná složka. Pak se upraví pH na 5,5 až 6,5 a přidá se čištěná voda do výsledného objemu 100 ml.

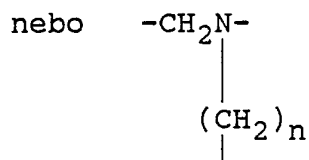
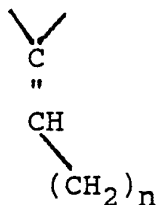
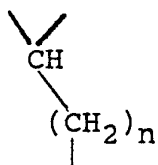
P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Použití sloučeniny obecného vzorce I



kde

A znamená některou ze skupin vzorce



X znamená skupinu vzorce -CH- nebo atom dusíku,

R^1 znamená atom vodíku nebo halogenu, alkoxy skupinu o 1 až 4 atomech uhlíku nebo alkylovou skupinu o 1 až 4 atomech uhlíku, substituovanou 1 až 3 atomy halogenu,

R^2 znamená atom vodíku, atom halogenu, alkoxy skupinu o 1 až 4 atomech uhlíku, benzyloxy skupinu nebo skupinu vzorce $-R^7COOR^8$, kde R^7 znamená jednoduchou vazbu nebo dvojvazný alifatický uhlovodíkový zbytek o 1 až 7 atomech uhlíku a R^8 znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu o až 4 atomech uhlíku, nebo skupinu vzorce $R^7CONR^{8a}R^{8b}$, kde R^{8a} a R^{8b} znamenají každý atom vodíku

nebo alkylovou skupinu o 1 až 4 atomech uhlíku nebo tvoří společně s atomem dusíku, ke kterému jsou vázány 4-až 6-členný nasycený heterocyklický kruh,

R^3 a R^4 které jsou stejné nebo různé, znamenají atom vodíku nebo alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku nebo tvoří společně s atomem dusíku, ke kterému jsou vázány 4- až 6-členný nasycený heterocyklický kruh, popřípadě dále obsahující atom kyslíku nebo další atom dusíku a který může být dále substituovaný alkylovou skupinou o 1 až 4 atomech uhlíku,

R^5 a R^6 znamenají atom vodíku nebo společně tvoří spojovací skupinu mezi aromatickými kruhy, která je zvolena ze skupin vzorců $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{OCH}_2-$, $-\text{NHCH}_2$ a $-\text{CH}_2\text{NH}$,

n znamená 0 nebo celé číslo 1 až 3 a

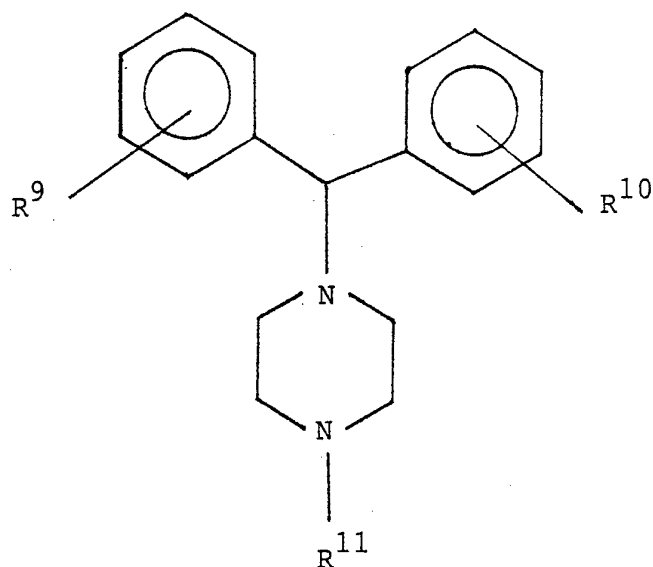
p a q znamenají nezávisle celá čísla 1 až 4,

za předpokladu, že

a) v případě, že R^5 a R^6 spolu tvoří spojovací skupinu má A význam, odlišný od skupiny vzorce $-\text{CH}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_n$ a

b) v případě, že A znamená skupinu vzorce $\text{>C} = \text{CH}(\text{CH}_2)_n-$ a n znamená 1, R^1 je methyl, NR^3R^4 znamená pyrrolidinovou skupinu a R^5 a R^6 znamenají atomy vodíku, potom R^2 má význam odlišný od atomu vodíku nebo skupiny vzorce $-\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{H}$, nebo z farmaceutického hlediska přijatelných solí této sloučeniny pro výrobu farmaceutických prostředků, zvyšujících účinek protinádorových látek.

2. Použití podle nároku 1, vyznačující se tím, že sloučeninou obecného vzorce I je sloučenina obecného vzorce II



(II)

kde

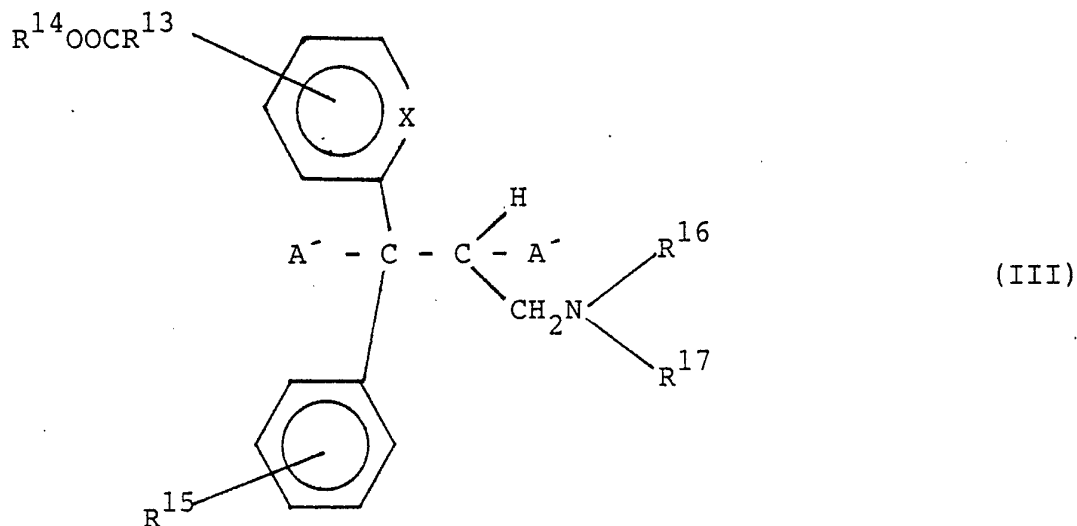
R^9 znamená atom halogenu,

R^{10} znamená atom vodíku, atom halogenu, alkoxy skupinu o 1 až 4 atomech uhlíku, skupinu vzorce $-OCH_2C_6H_5$, nebo $-CH=CHCO_2R^{12}$, kde R^{12} znamená alkylovou skupinu o 1 až 4 atomech uhlíku a

R^{11} znamená alkylovou skupinu o 1 až 4 atomech uhlíku, skupinu vzorce $-CH_2CH=CH_2$ nebo $-CH_2C_6H_4CH_3$,

nebo sůl této sloučeniny, přijatelná z farmaceutického hlediska.

3. Použití podle nároku 1, vyznačující se tím, že sloučeninou obecného vzorce I je sloučenina obecného vzorce III



kde

R^{13} znamená dvojvaznou alifatickou uhlovodíkovou skupinu o 1 až 7 atomech uhlíku nebo jednoduchou chemickou vazbu,

R^{14} znamená alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku,

R^{15} znamená atom vodíku, atom halogenu, alkoxy skupinu o 1 až 4 atomech uhlíku, nebo alkylovou skupinu o 1 až 4 atomech uhlíku, popřípadě substituovanou 1 až 3 atomy halogenu,

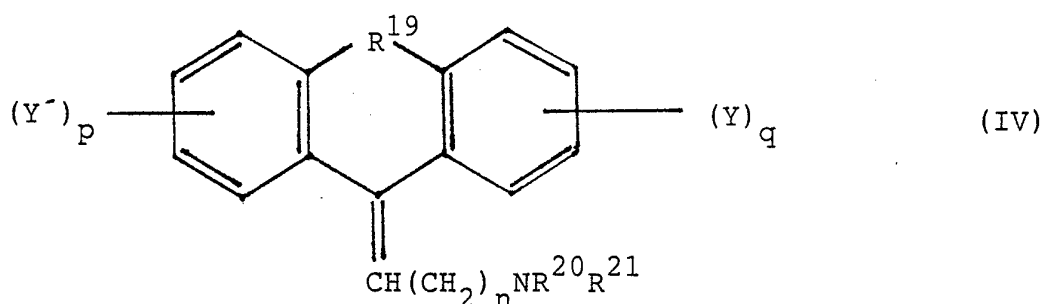
R^{16} a R^{17} které jsou stejné nebo různé, znamenají každý atom vodíku nebo alkylovou skupinu o 1 až 4 atomech uhlíku nebo tvoří spolu s atomem dusíku, ke kterému jsou vázány 4- až 6-členný nasycený heterocyklický zbytek, a každý ze substituentů

A' znamená atom vodíku, nebo skupinu vzorce

$-A'C-CA'-$ znamená skupinu $-C=C$,

nebo sůl této sloučeniny, přijatelná z farmaceutického hlediska.

4. Použití podle nároku 1, vyznačující se tím, že sloučeninou obecného vzorce I je sloučenina obecného vzorce IV

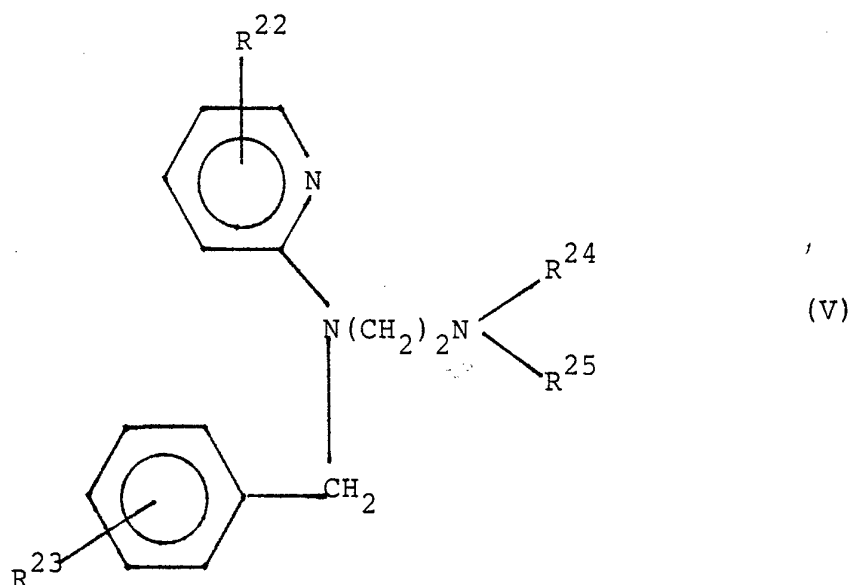


kde

- R^{19} znamená skupinu vzorce $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{OCH}_2-$, $-\text{NHCH}_2-$ nebo $-\text{CH}_2\text{NH}-$,
- Y znamená atom vodíku nebo atom halogenu připojený v poloze 1, 2, 3 nebo 4,
- Y' znamená atom vodíku nebo atom halogenu připojený v poloze 7, 8, 9 nebo 10,
- n znamená 0 až 3,
- p a q znamenají 1 až 4 a
- R^{20} a R^{21} znamenají nezávisle na sobě atom vodíku nebo alkylovou skupinu o 1 až 4 atomech uhlíku, nebo tvoří společně s atomem dusíku dusíkatý heterocyklický kruh o 4 až 6 atomech,

nebo sůl této sloučeniny, přijatelná z farmaceutického hlediska.

5. Použití podle nároku 1, vyznačující se tím, že sloučeninou obecného vzorce I je sloučenina obecného vzorce V



kde

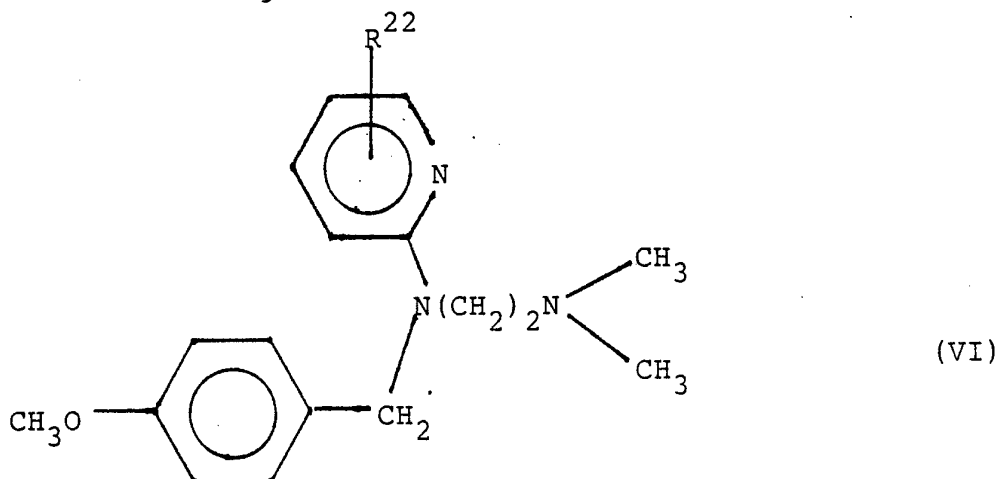
R^{22} znamená atom halogenu, skupinu vzorce $-\text{COOH}$, $\text{CH}=\text{CH}-\text{COOH}$, $-\text{CH}_2\text{COOH}$ nebo $-(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$,

R^{23} znamená atom vodíku, atom halogenu, alkoxy skupinu o 1 až 4 atomech uhlíku nebo alkylovou skupinu o 1 až 4 atomech uhlíku,

R^{24} a R^{25} , které jsou stejné nebo různé, znamenají každý atom vodíku nebo alkylovou skupinu o 1 až 4 atomech uhlíku nebo skupina $\text{NR}^{24}\text{R}^{25}$ znamená pyrrolidinový zbytek,

nebo sůl této sloučeniny, přijatelná z farmaceutického hlediska.

6. Použití podle nároku 1, vyznačující se tím, že sloučeninou obecného vzorce I je sloučenina obecného vzorce VI



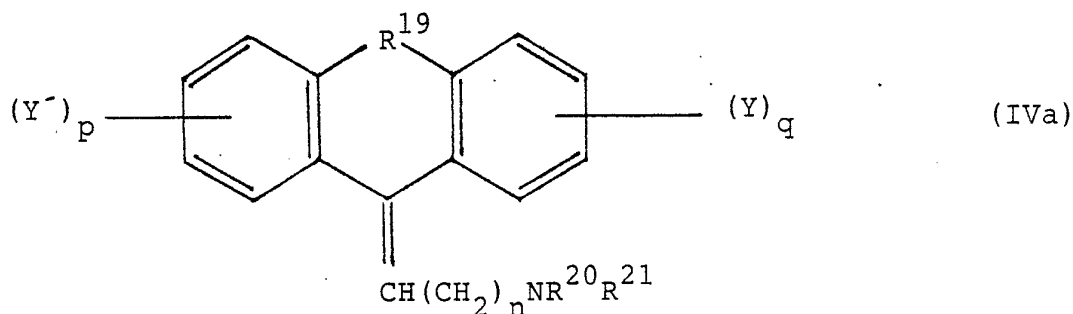
kde

R^{22} znamená atom halogenu, skupinu vzorce $-\text{COOH}$, $\text{CH}=\text{CH}-\text{COOH}$, $-\text{CH}_2\text{COOH}$ nebo $-(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$,

nebo sůl této sloučeniny přijatelná z farmaceutického hlediska.

7. Použití sloučeniny obecného vzorce I, podle některého z nároků 1 až 6 k výrobě léčiva pro zvýšení citlivosti nádoru na protinádorové látky u nádorů, odolných proti těmto látkám.
8. Použití sloučeniny obecného vzorce I, podle některého z nároků 1 až 6 k výrobě léčiva pro selektivní inhibici růstu nádorových buněk.
9. Použití sloučeniny obecného vzorce I podle některého z nároků 1 až 6 k výrobě léčiva pro inhibici odolnosti nádorových buněk proti většímu počtu léčiv.

10. Použití podle některého z nároků 1 až 7, vyznačující se tím, že se protinádorová látka volí ze skupiny alkaloidů čeledi Vinca, epipodofyllotoxinů, anthracyklinových antibiotik, actinomycinu D, plicamycinu, puromycinu, gramicidinu D, taxolu, kolchicinu, cytochalasinu B, emetinu, maytansinu a amsacrinu.
11. Použití podle některého z nároků 1 až 10, vyznačující se tím, že jde o léčivo k léčbě adenokarcinomů.
12. Sloučenina obecného vzorce I, vymezená v některém z nároků 1 až 6, pro použití ke zvýšení léčebného účinku protinádorových látek.
13. Farmaceutický prostředek pro léčbu nádorů, vyznačující se tím, že obsahuje sloučeninu obecného vzorce I podle některého z nároků 1 až 6 a protinádorovou látku spolu s farmaceuticky přijatelným nosičem nebo pomocnou látku.
14. Prostředek podle nároku 12, vyznačující se tím, že obsahuje protinádorovou látku podle nároku 10.
15. Sloučenina obecného vzorce IVa



kde

R^{19} znamená skupinu vzorce $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{OCH}_2-$, $-\text{NHCH}_2-$ nebo $-\text{CH}_2\text{NH}-$,

Y znamená atom vodíku nebo atom halogenu připojený v poloze 1, 2, 3 nebo 4,

Y' znamená atom vodíku nebo atom halogenu připojený v poloze 7, 8, 9 nebo 10,

n znamená 0 až 3,

p a q znamenají 1 až 4 a

R^{20} a R^{21} znamenají nezávisle na sobě atom vodíku nebo alkylovou skupinu o 1 až 4 atomech uhlíku, nebo tvoří společně s atomem dusíku dusíkatý heterocyklický kruh o 4 až 6 atomech,

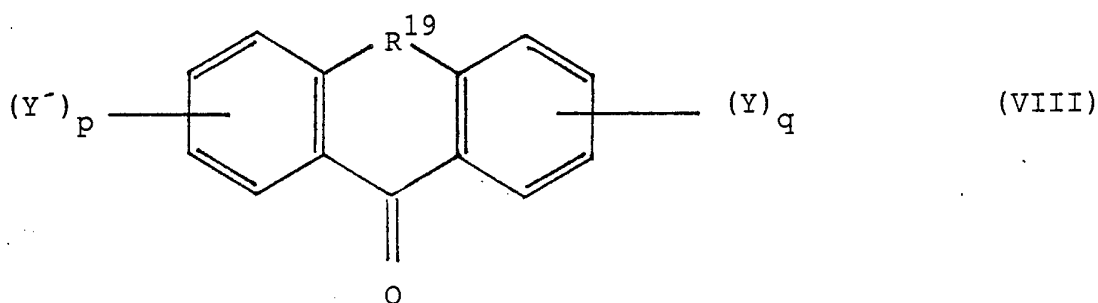
za předpokladu, že

- a) v případě, že R^{19} znamená skupinu vzorce $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$ nebo $-\text{OCH}_2-$, p a q znamenají vždy 1 a jeden ze symbolů Y a Y' znamená atom halogenu, potom druhý z těchto symbolů je odlišný od atomu vodíku a
- b) v případě, že R^{19} znamená skupinu vzorce $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ nebo $-\text{CH}_2\text{O}-$, p a q znamenají 1 a každý ze substituentů Y a Y' znamená atom vodíku nebo atom halogenu, potom má n význam odlišný od 2,

nebo sůl této sloučeniny, přijatelná z farmaceutického hlediska.

16. Způsob výroby sloučeniny obecného vzorce IVa podle nároku 15, vyznačující se tím, že se

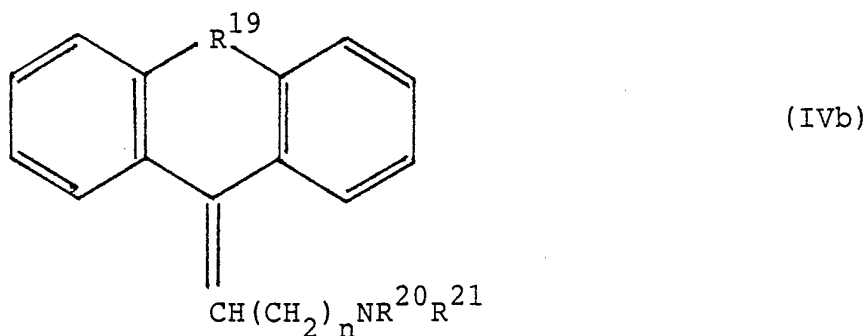
- a) uvede do reakce sloučenina obecného vzorce VIII



s příslušným Wittigovým činidlem nebo Grignardovým činidlem s následným odstraněním vody,

- b) sloučenina obecného vzorce IX halogenuje,
- c) popřípadě převede sloučenina obecného vzorce IV na jinou sloučeninu obecného vzorce VI výměnou halogenu.

17. Sloučenina obecného vzorce IVb



kde

- R^{19} znamená skupinu vzorce $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{OCH}_2-$, $-\text{NHCH}_2-$ nebo $-\text{CH}_2\text{NH}-$,
- Y znamená atom vodíku nebo atom halogenu připojený v poloze 1, 2, 3 nebo 4,
- Y' znamená atom vodíku nebo atom halogenu připojený v poloze 7, 8, 9 nebo 10,
- n znamená 0 až 3,
- p a q znamenají 1 až 4 a navzájem nezávisle
- R^{20} a R^{21} znamenají atom vodíku nebo alkylovou skupinu o 1 až 4 atomech uhlíku, nebo tvoří spolu s atomem dusíku dusíkatý heterocyklický kruh o 4 až 6 atomech,

za předpokladu, že v případě, že R^{19} znamená některou ze skupin $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, p a q znamenají 1 a každý ze substituentů Y a Y' znamená atom vodíku nebo atom halogenu, potom n má význam odlišný od 2,

nebo sůl této sloučeniny, přijatelná z farmaceutického hlediska, pro použití jako léčivo.

18. Farmaceutický prostředek, vyznačující se tím, že jako účinnou složku obsahuje sloučeninu obecného vzorce IVa nebo IVb nebo její sůl, přijatelnou z farmaceutického hlediska, spolu s farmaceutickým nosičem.

Konec dokumentu
