ČESKÁ REPUBLIKA

(19)

ÚŘAD PRŮMYSLOVÉHO VLASTNICTVÍ

ZVEŘEJNĚNÁ PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU (12)

(22) 26.08.94

(32) 31.08.93

(31) 93/114712

(33) US

(40) 12.06.96

(21) 516-96

(13) A3

6(51)

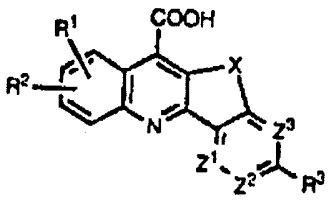
C 07 D 221/18
C 07 D 409/04
C 07 D 471/04
C 07 D 491/04
C 07 D 495/04
C 07 D 495/14
A 61 K 31/47

(71) THE DU PONT MERCK, Wilmington, DE, US;

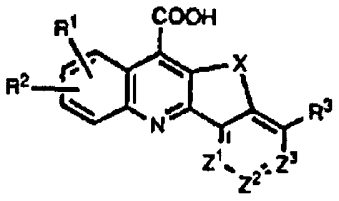
(72) Magolda Ronald Louis, Wallingford, PA, US;
Pitts William John, Newark, DE, US;
Jacobson Irina Cipora, Boothwyn, PA, US;
Behrens Carl Henry, Newark, DE, US;
Orwat Michael James, Wilmington, DE, US;
Batt Douglas Guy, Wilmington, DE, US;

(54) Chinolinkarboxylové kyseliny s karbocyklickým a heterocyklickým kondenzovaným kruhem a farmaceutické prostředky na jejich bázi

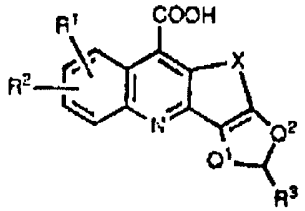
(57) Předmětem řešení jsou chinolinkarboxylové kyseliny s karbocyklickým a heterocyklickým kondenzovaným kruhem obecného vzorce 1, 2, 3 nebo 4 a jejich farmaceuticky vhodné soli, jako takové a pro léčbu chorob, popřípadě v komcinaci s jinými léčivy a farmaceutické prostředky a jejich bázi. Tyto sloučeniny jsou zvláště vhodné pro léčbu a/nebo prevenci odmítání transplantovaných orgánů, choroby štěp versus hostitel, autoimunitních chorob nebo chronických inflamatorních chorob, například psoriasis a rheumatoidní arthritis a také rakoviny, u savců.



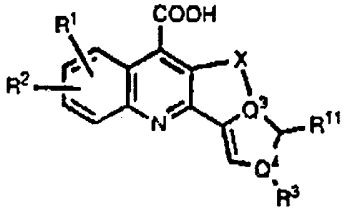
(1)



(2)



(3)



(4)

516-96

ÚŘAD PRŮMYSLOVÉHO VLASTNICTVÍ
PŘÍL.
DOŠLO
21. 11. 96
č.j.
PV 1316-96

01-138-96-Če

Chinolinkarboxylové kyseliny s karbocyklickým a heterocyklickým kondenzovaným kruhem a farmaceutické prostředky na jejich bázi

Oblast techniky

Vynález se týká chinolinkarboxylových kyselin s karbocyklickým a heterocyklickým kondenzovaným kruhem a jejich farmaceuticky vhodných soli, jako takových a pro léčbu chorob, popřípadě v kombinaci s jinými léčivy a farmaceutických prostředků na jejich bázi. Tyto sloučeniny se zvláště hodí pro pro léčbu a/nebo prevenci odmítání transplantovaných orgánů, choroby štěp versus hostitel, autoimunitních chorob nebo chronických inflamatorních chorob, například psoriasis a rheumatoidní arthritis, u savců.

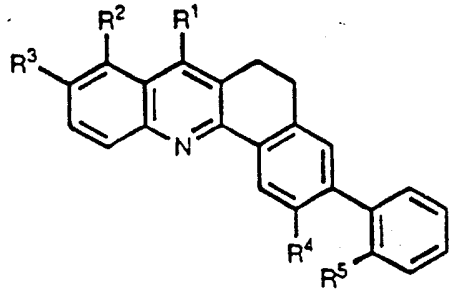
Dosavadní stav techniky

2-Fenyl-4-chinolinkarboxylové kyseliny jsou popsány jako činidla inhibující nádory v US patentu č. 4 680 299 (Heson, 14. července 1987). Užitečnost těchto sloučenin pro léčbu chorob kůže a epithelu je uvedena v US patentu č. 4 861 783 (Ackerman et al., 29. srpna 1989). Užitečnost těchto sloučenin jako imunomodulačních nebo imunosupresivních činidel je uvedena v US patentu č. 4 968 701 (Ackerman et al, 6. listopadu 1990). V US patentu č. 5 204 329 (Akerman et al., 20. dubna 1993) je popsáno použití těchto sloučenin v kombinaci s druhým imunosupresivním činidlem pro léčbu stavů při odmítání transplantátů a jiných chorobných stavů.

Další příklady 2-fenyl-4-chinolinkarboxylových kyselin jsou uvedeny v US patentu č. 4 847 381 (Sutherland

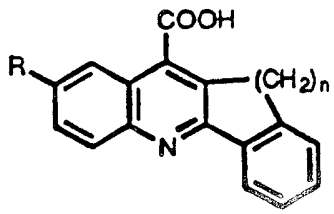
et al., patent vydán 11. července 1989) a v US patentu č. 4 968 702 (Poletto et al., patent vydán 6. listopadu 1990). V prvním z těchto patentů jsou uvedené 2-fenyl-4-chinolinkarboxylové kyseliny označeny jako látky užitečné při léčbě arthritis a ve druhém jako imunosupresivně účinné látky.

Benz[c]akridin-7-karboxylové kyseliny a 5,6-dihydrobenz[c]akridin-7-karboxylové kyseliny jsou známé z chemické literatury. Obecně se syntetizují Pfitzingerovou reakcí vhodného isatinu s vhodným 3,4-dihydro-1(2H)-naftalenonem. V US patentu č. 4 918 077 (Behrens, patent vydán 17. dubna 1990) je diskutována řada odkazů týkajících se těchto sloučenin a také jsou zde popsány 3-fenyl-5,6-dihydrobenzo[c]akridin-7-karboxylové kyseliny obecného vzorce



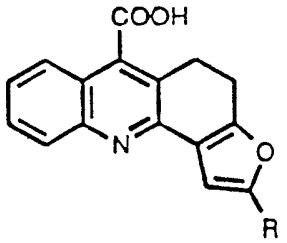
kde R^1 mj. představuje karboxyskupinu, skupinu sodné nebo draselné soli karboxylové kyseliny; R^2 a R^3 nezávisle představuje vždy vodík, fluor, chlor, brom, jod, methylskupinu, ethylskupinu, trifluormethylskupinu, alkylthioskupinu, alkylsulfinylskupinu nebo alkylsulfonylskupinu; a R^4 a R^5 nezávisle představuje vždy vodík nebo oba dohromady znamenají síru. O těchto sloučeninách se zde uvádí, že mají inhibiční účinek na nádory. V US patentu č. 5 135 934 (Behrens et al., patent vydán 4. srpna 1992) jsou tyto sloučeniny označeny jako užitečná imunosupresivní a antiinflamatorní činidla.

Syntézu chinolinkarboxylových kyselin s kondenzovanými kruhy obecného vzorce



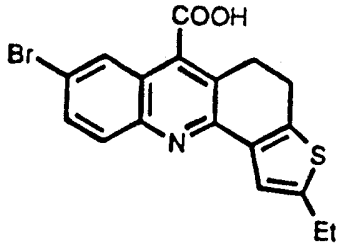
kde n představuje číslo 1 až 4 a R představuje vodík nebo methylskupinu, popisují také Huisgen et al. (Ann. Chem., 1957, 610: 57) a Schoen et al. (Rocz. Chem., 1964, 38:425; Chem. Abstr. 61, 1827g). Noelting et al. (Chem. Ber. 1911, 44:2585) také popsali syntézu těchto sloučenin, jakož i sloučeniny, kde R představuje atom vodíku a skupina $(CH_2)_n$ je nahrazena sírou. Stejnou sloučeninu, s tím rozdílem, že R představuje methylskupinu a zbytek $(CH_2)_n$ je nahrazen sírou, syntetizoval Buu-Hoi (J. Chem. Soc. C, 1966, 47), jakožto meziprodukt pro potenciální karcinogeny.

Syntéza 4,5-dihydrofuro[2,3-c]akridin-6-karboxylových kyselin obecného vzorce

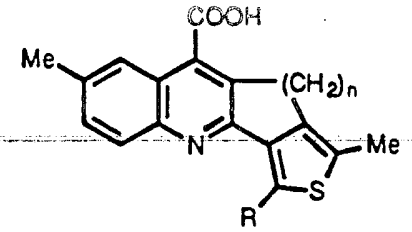


kde R představuje methylskupinu, fenylskupinu nebo 4-bromfenylskupinu, je také popsána v publikaci Takagi et al., Chem. Pharm. Bull (1971), 19: 1218; a Chem. Pharm. Bull. (1972), 20: 2051.

Buu-Hoi et al. [J. Chem. Soc. (1958) 2418] popsali syntézu sloučeniny znázorněné dále, jakožto meziprodukt potenciálních karcinogenů.

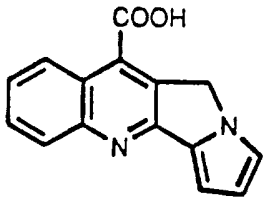


Cagniant et al. [Bull. Soc. Chim. Fr. (1969), 991; a Bull Soc. Chim. Fr. (1970), 322] popsali syntézu jiných thienoakridinových analogů obecného vzorce



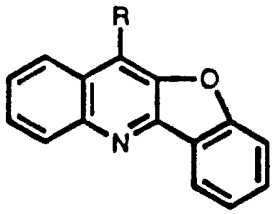
kde R představuje atom vodíku nebo methylskupinu a n představuje číslo 1 nebo 2.

Sloučeninu vzorce



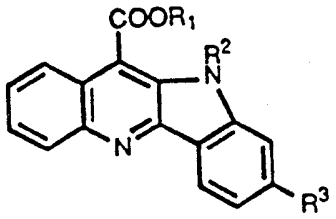
popsali Braunholtz et al., J. Chem. Soc. (1962) 4346, jakožto syntetický meziprodukt.

Benzofuro[3,2-b]chinoliny obecného vzorce



kde R představuje nižší alkylskupinu nebo karboxyskupinu, jsou popsány v japonské publikaci Kokai Tokkyo Koho 63,295,579 (Kinoshita et al., patent udělen 1. prosince 1988; Chem. Abstr. 111, 187618) a jsou zde označeny jako látky užitečné při léčbě osteoporosy. Analotické karboxylové kyseliny substituované jedním atomem halogenu a jejich N-oxidy syntetizovali Yamaguchi et al. [J. Heterocyclic Chem. (1989), 26:285], jakožto meziprodukty potenciálních

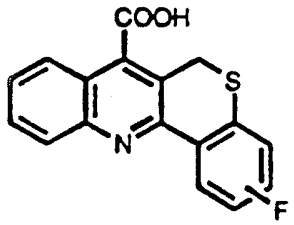
karcinoganů, mutagenů a protinádorových látek. Další sloučeniny stejného vzorce, kde R představuje karboxyskupinu, a které obsahují v benzofuranovém kruhu methoxyskupinu, jako substituent, přičemž atom kyslíku je v těchto sloučeninách nahrazen atomem síry, také syntetizovali Buu-Hoi et al., [Israel J. Chem., (1963), 1:369; Chem. Abstr. 60, 11998f]. Degutis et al.[Khim. Geterotsikl. Soedin. (1986) 1375; Chem. Abstr. 107, 39658] a Ezerskaite et al. [Izv. Khim (1989) 22:113; Chem. Abstr. 112, 66492 a Izv. Khim (1989) 22:232; Chem. Abstr. 113, 58979] syntetizovali indolchinolinkarboxylové kyseliny obecného vzorce



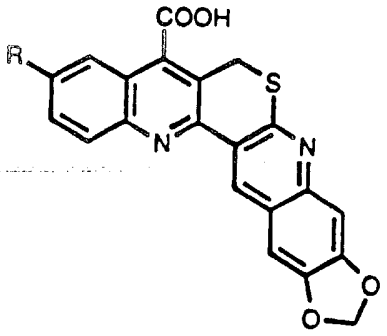
kde R^1 a R^2 představuje vždy vodík nebo alkylskupinu a R^3 přestavuje vodík nebo brom, přičemž uvedli, že jsou užitečné jako sensitizátory pro elektrofotografii.

Holt et al. (J. Chem. Soc. (1947) 607) také popisují synstézu sloučenin tohoto typu.

Fravolini et al. [Ann. Chim. (1968), 58: 1155; Chem. Abstr. 70, 47334] syntetizovali fluorované benzothiopyranochinolinkarboxylové kyseliny následujícího vzorce

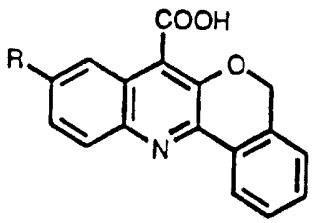


Hou et al. [Youji Huaxue (1991) 11:615; Chem. Abstr. 116, 128709] popsali syntézu sloučenin obecného vzorce



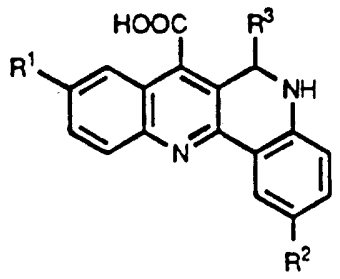
kde R představuje atom vodíku nebo halogenu.

Wang et al.[Gaodeng Xuexiao Huaxue Xuebao (1991 12:59; Chem. Abstr. 115, 49547 a Zhongguo Yiyao Gongye Zashi (1991) 22:103; Chem. Abstr. 15:183138] popsali syntézu a antiimflamatorní účinnost 7-karboxyisochromano[4,3-b]chinolinů obecného vzorce



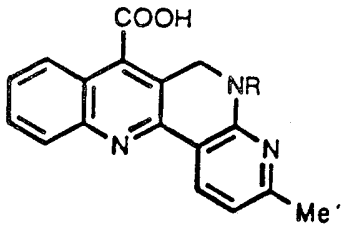
kde R představuje atom vodíku nebo halogenu nebo methylskupinu. Sloučeninu tohoto obecného vzorce, v němž však chybí skupina R a atom kyslíku je nahrazen atomem síry, syntetizovali Braun et al. [Chem. Ber. (1929), 62:2416] a Kiang et al. [J. Chem. Soc. (1951), 1909]. U posledně uvedené sloučeniny nebyla uvedena žádná užitečnost.

Roussel et al. [J. Chem. Soc. (1965) 5458 popsali syntézu dibenzonaftyridinových derivátů obecného vzorce



kde R^1 představuje vodík, methylskupinu nebo chlor; R^2 představuje vodík, methoxyskupinu nebo chlor a R^3 představuje vodík nebo methylskupinu, jakožto potenciálních karcinogenů.

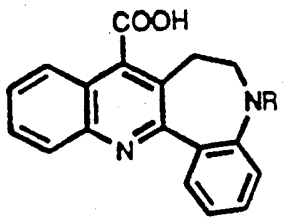
Settimo et al. [J. Heterocyclic Chem. (1979), 16: 169] popsali chinolinnaftyridinové deriváty obecného vzorce



kde R představuje atom vodíku nebo acetylskupinu.

Syntézu podobných sloučenin, které však neobsahují methylový substituent a v nichž R představuje methylskupinu popsali Braunholtz et al. [J. Chem. Soc. (1955), 381] a syntézu analogických sloučenin, v nichž R představuje fenylskupinu popsal Mann [J. Chem. Soc. (1949) 2816].

Benzochinolinoazepinové deriváty obecného vzorce



kde R představuje methylskupinu nebo tosylskupinu, syntetizovali Braunholtz et al. [J. Chem. Soc. (1958), 3 377] (první z těchto sloučenin) a Proctor et al. [J. Chem. Soc. Perkin Trans. I (1978), 862] (druhou z těchto sloučenin). Další sloučeninu tohoto vzorce, v níž však je skupina NR nahrazena sírou, syntetizovali Huckle et al. [J. Chem. Soc. C (1971) 2 252].

Neexistují žádné literární odkazy, v nichž by byly publikovány chinolinkarboxylové kyseliny s kondenzovanými kruhy nebo jejich deriváty podle tohoto vynálezu, ani jejich použití při léčbě a/nebo prevenci imunologických poruch.

Při prevenci odmítání transplantovaných orgánů se v současné době přednostně používá cyklosporinu A, jakožto imunosupresivního činidla, v kombinaci s jinými přídavnými terapiemi, jako je podávání azathioprinu a kortikosteroidů. I jiná imunosupresivní činidla, jako je azathioprin, kortikosteroidy (jako je prednison), OKT3, FK506, mykofenolová kyselina nebo její 2-(N-morfolino)ethylester, 15-deoxyspergualin, rapamycin, mizoribin, misoprostol a protilátky anti-interleukinového-2 receptoru byly použity nebo navrženy pro použití při léčbě a/nebo prevenci odmítání transplantovaných orgánů.

Používání všech těchto známých imunosupresivních sloučenin, ať již se jich používá samotných nebo v kombinaci, je spojeno s vysokým výskytem vedlejších účinků, jako je nefrotoxicita a/nebo hepatotoxicita. Existuje proto potřeba vyvinout zlepšené terapie pro léčbu rakoviny a pro léčbu a/nebo prevenci odmítání transplantovaných orgánů, choroby štěp versus hostitel, autoimunitních chorob a chronických inflamatorních chorob, například psoriasis a rheumatoidní arthritis (tyto choroby jsou uvedeny pouze jako neomezující ilustrativní příklady).

Nyní se s překvapením zjistilo, že chinolinkarboxylové kyseliny s karbocyklickým a heterocyklickým kondenzovaným kruhem popsané dále jsou užitečné při léčbě a prevenci odmítání transplantovaných orgánů, choroby štěp versus hostitel, autoimunitních chorob a chronických inflamatorních chorob, například psoriasis a rheumatoidní arthritis u savců

(tyto choroby jsou uvedeny pouze jako neomezující ilustrativní příklady).

Chinolinkarboxylové kyseliny s karbocyklickým a heterocyklickým kondenzovaným kruhem podle vynálezu se mohou aplikovat samotné nebo v kombinaci s jedním nebo více přídavnými známými imunosupresivními činidly, jako jsou cyklosporin A (CSA nebo CsA) a jejich analogy, FK506 (nebo FK-506) nebo jejich analogy, kortikosteroidy, azathioprin (AZA), mykofenolová kyselina nebo její 2-(N-morfolino)ethylester, mykofenolát mofetil, rapamycin, 15-deoxyspergualin, mizoribin, leflunomid, misoprostol, methotrexat, cyklofosfamid a anti-lymfocytová/thymocytová séra, aby bylo možno snížit potřebné dávkování, a tedy i doprovodné nepříznivé účinky těchto imunosupresivních činidel.

Podstata vynálezu

Předmětem vynálezu jsou chinolinkarboxylové kyseliny s karbocyklickým a heterocyklickým kondenzovaným kruhem obecného vzorce 1 až 4 (tyto vzorce jsou uvedeny dále), farmaceutických prostředků obsahujících tyto sloučeniny a způsobu použití těchto sloučenin při léčbě a/nebo prevenci odmítání transplantovaných orgánů, choroby štěp versus hostitel, autoimunitních chorob a chronických inflamatorních chorob, například psoriasis a rheumatoidní arthritis u savců (tyto choroby jsou uvedeny pouze jako neomezující ilustrativní příklady). Sloučeniny obecného vzorce 1 až 4 podle vynálezu jsou také užitečné při léčbě nádorů u savců.

Zjistilo se, že sloučeniny obecného vzorce 1 až 4 popsané dále jsou imunosupresivními nebo imunomodulačními činidly, která jsou užitečná při léčbě a/nebo prevenci odmítání transplantovaných orgánů, choroby štěp versus hostitel, autoimunitních chorob, například systemického

lupus erythematosus, rheumatoidní arthritis, psoriasis, sklerosis multiplex a myasthenia gravis (tyto choroby jsou uvedeny pouze jako neomezující ilustrativní příklady). Sloučeniny obecného vzorce 1 až 4 podle vynálezu jsou také užitečné při léčbě a/nebo prevenci chronických inflamatorních chorob u savců, jako je například Crohnova choroba, inflamatorní choroba střev, rheumatoidní arthritis, psoriasis a primární biliární cirrhosa. Sloučeniny obecného vzorce 1 až 4 podle vynálezu jsou také užitečné při léčbě nádorů u savců, a to jak leukemií, tak tuhých nádorů, včetně nádorů prsu, tlustého střeva a plic.

Předmětem vynálezu jsou dále také farmaceutické prostředky obsahující sloučeninu obecného vzorce 1 až 4 a farmaceuticky vhodný nosič.

Vynález se dále týká také způsobu léčby a/nebo prevence odmítání transplantovaných orgánů, choroby štěp versus hostitel, autoimunitních chorob nebo chronických inflamatorních chorob, při němž se savci, který takovou léčbu a/nebo prevenci vyžaduje, podává terapeuticky účinné množství sloučeniny obecného vzorce 1 až 4 podle vynálezu.

Vynález se dále týká také způsobu léčby a/nebo prevence odmítání transplantovaných orgánů, choroby štěp versus hostitel, psoriasis, autoimunitních chorob nebo chronických inflamatorních chorob u savců, při němž se savci podává kombinace i) sloučeniny obecného vzorce 1 až 4 popsané dále a ii) alespoň jednoho přídavného imunosupresivního činidla, přičemž tato kombinace se podává v množství, které je terapeuticky účinné pro léčbu výše uvedené choroby. Taková přídavná imunosupresivní činidla mohou být zvolena ze souboru zahrnujícího cyklosporin A (CSA nebo CsA) a jejich analogy, FK506 a jejich analogy, kortikosteroidy, azathioprin (AZA), mykofenolová kyselina a její 2-(N-

morfolino)ethylester, mykofenolát mofetil, rapamycin, 15-deoxyspergualin, mizoribin, leflunomid, OKT3, protilátky antiinterleukinového-2 receptoru, misoprostol, methotrexat, cyklofosfamid a antilymfocytová/thymocytová séra, aby bylo možno snížit potřebné dávkování, a tedy i doprovodné nepříznivé účinky těchto imunosupresivních činidel.

Sloučeniny obecného vzorce 1 až 4 podle vynálezu je také možno podávat v kombinaci s nesteroidním protizánětlivým činidlem zvoleným ze souboru zahrnujícího aspirin, ibuprofen, naproxen, indomethacin, diklofenak, sulindak, piroxikam, etodolak, ketoprofen, meklofenamat, suprofen a tolmetin (na výčet těchto látek se vynález neomezuje) pro léčbu a/nebo prevenci odmítání transplantovaných orgánů, choroby štěp versus hostitel, psoriasis, autoimunitních chorob a chronických zánětlivých chorob u savců.

Sloučeniny obecného vzorce 1 až 4 podle vynálezu je také možno podávat v kombinaci s jinými inhibitory nádorů pro léčbu nádorů savců. Jako neomezující příklady těchto inhibičních činidel je možno uvést 5-fluoruracil.

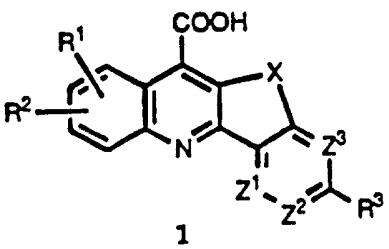
Následuje podrobnější popis tohoto vynálezu.

Předmětem vynálezu jsou chinolinkarboxylové kyseliny s karbocyklickým a heterocyklickým kondenzovaným kruhem obecného vzorce 1 až 4 (tyto vzorce jsou uvedeny dále), farmaceutických prostředků obsahujících tyto sloučeniny a způsobu použití těchto sloučenin při léčbě a/nebo prevenci imunologických poruch, včetně odmítání transplantovaných orgánů, choroby štěp versus hostitel, autoimunitních chorob a chronických inflamatorních chorob, například psoriasis a rheumatoidní arthritis u savců (tyto choroby jsou uvedeny pouze jako neomezující ilustrativní

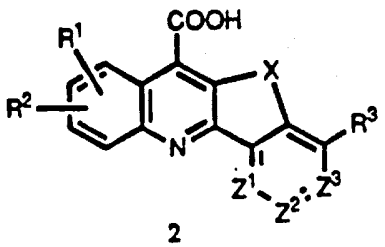
příklady). Sloučeniny obecného vzorce 1 až 4 podle vynálezu jsou také užitečné při léčbě nádorů u savců.

Zjistilo se, že sloučeniny obecného vzorce 1 až 4 popsané dále jsou imunosupresivními nebo imunomodulačními činidly, která jsou užitečná při léčbě a/nebo prevenci odmítání transplantovaných orgánů, choroby štěp versus hostitel, autoimunitních chorob, například systemického lupus erythematosus, rheumatoidní arthritis, psoriasis, sklerosis multiplex a myasthenia gravis (tyto choroby jsou uvedeny pouze jako neomezující ilustrativní příklady). Sloučeniny obecného vzorce 1 až 4 podle vynálezu jsou také užitečné při léčbě a/nebo prevenci chronických inflamatorních chorob u savců, jako je například Crohnova choroba, inflamatorní choroba střev, rheumatoidní arthritis, osteosrthritis, psoriasis a primární biliární cirrhosa. Sloučeniny obecného vzorce 1 až 4 podle vynálezu jsou také užitečné při léčbě nádorů u savců, a to jak leukemií, tak tuhých nádorů, včetně nádorů prsu, tlustého střeva a plic.

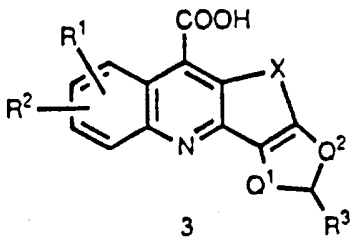
Chinolinkarboxylové kyseliny s karbocyklickým a heterocyklickým kondenzovaným kruhem podle vynálezu se volí ze souboru zahrnujícího sloučeniny obecného vzorce 1 až 4



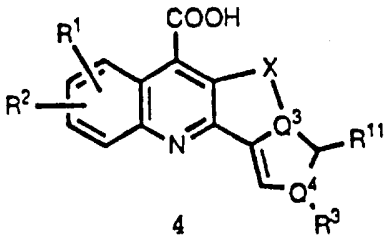
1



2



3



4

kde

R^1 a R^2 nezávisle představuje vždy vodík, fluor, chlor, brom, trifluormethylskupinu nebo alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku;

R^3 představuje fenylskupinu, fenoxyskupinu, fenylthioskupinu, fenylsulfinylskupinu, skupinu fenyl-N-(R^4)-, furylskupinu, thienylskupinu, pyridylskupinu, thiazolylskupinu nebo oxazolylskupinu, přičemž každá z výše uvedených skupin je popřípadě substituována až dvěma substituenty nezávisle zvolenými ze souboru zahrnujícího fluor, chlor, brom, trifluormethylskupinu, alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylthioskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a alkylsulfinylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku;

R^4 představuje vodík, alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo acylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku;

X představuje skupinu vzorce -Y-, $-CH_2Y-$, $-YCH_2-$, $-CH_2CH_2Y-$, $-YCH_2CH_2-$, $-CH_2YCH_2-$, $-CR^5=C(R^6)-$, $-CR^6=N-$ nebo $-N=C(R^6)-$, kde první atom skupiny X, jak je zde uvedena, je připojen k chinolinovému kruhu, přičemž každá z methylenových skupin ve skupině X je popřípadě substituována jednou nebo dvěma skupinami nezávisle zvolenými ze souboru alkylskupin s 1 až 4 atomy uhlíku;

Y představuje methylenovou skupinu, která je popřípadě substituována jednou nebo dvěma alkylskupinami s 1 až 4 atomy uhlíku, skupinu -O-, -S- nebo $-N(R^7)-$;

R^5 a R^6 nezávisle představuje vždy atom vodíku nebo alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku;

R^7 představuje atom vodíku, alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo acylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku;

přičemž

ve sloučeninách obecného vzorce 1 a 2

Z^1, Z^2 a Z^3 nezávisle představuje vždy skupinu CR^8 nebo atom dusíku s tou podmínkou, že alespoň jeden ze symbolů Z^1, Z^2 a Z^3 je odlišný od dusíku;

R^8 nezávisle představuje vodík, fluor, chlor, brom, trifluormethylskupinu nebo alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku;

ve sloučeninách obecného vzorce 3

jeden ze symbolů
Q^1 a Q^2 představuje atom síry nebo skupinu NR^9 a zbývající představuje skupinu CR^{10} nebo atom dusíku s tou podmínkou, že kruh obsahující zbytky Q^1 a Q^2 obsahuje přídavnou dvojnou vazbu umístěnou tak, že vzniká aromatický kruh;

R^9 představuje vodík nebo alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku;

R^{10} představuje vodík, fluor, chlor, brom, trifluormethylskupinu nebo alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku;

ve sloučeninách obecného vzorce 4,

jeden ze symbolů
Q^3 a Q^4 představuje atom dusíku a zbývající představuje atom uhlíku s tou podmínkou, že kruh obsahující zbytky Q^3 a Q^4 obsahuje přídavnou dvojnou vazbu umístěnou tak, že vzniká aromatický pyrrolový kruh; a

R^{11} představuje vodík, fluor, chlor, brom, trifluormethylskupinu nebo alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku;

přičemž platí následující výhrady

1) X nepředstavuje skupinu NR^7;

2) když ve sloučeninách obecného vzorce 1 X představuje skupinu CH_2CH_2 a každý ze symbolů Z^1, Z^2 a Z^3 představuje skupinu CH, potom R^3 nepředstavuje nesubstituovanou fenylskupinu;

3) ve sloučeninách obecného vzorce 3; nebo ve sloučeninách obecného vzorce 4, kde Q^4 představuje atom dusíku; X musí tvořit alespoň dvojatomový můstek a atom zbytku X připojený ke kruhu obsahujícímu zbytky Q^1 a Q^2 nebo Q^3 a Q^4 musí být atomem uhlíku;

4) ve sloučeninách obecného vzorce 4, kde Q^3 představuje atom dusíku, X musí představovat skupinu vzorce $-CH_2CH_2-$ nebo $-CH_2CH_2CH_2-$, přičemž každá methylenová skupina ve zbytku X je popřípadě substituována způsobem uvedeným výše; a

5) ve sloučeninách obecného vzorce 4, kde Q^4 představuje atom dusíku, nepředstavuje R^3 fenoxysku-

pinu, fenylthioskupinu, fenylsulfinylskupinu nebo skupinu fenyl-N-(R^4)-;

a jejich farmaceuticky vhodné soli.

Jako přednostní chinolinkarboxylové kyseliny s karbocyklickým a heterocyklickým kondenzovaným kruhem podle vynálezu je možno uvést ty z výše uvedených sloučenin obecných vzorců 1 až 4, v nichž je zbytek R^1 a R^2 substituován v poloze 5 a/nebo 6 chinolinového kruhu.

Jako přednostní chinolinkarboxylové kyseliny s karbocyklickým a heterocyklickým kondenzovaným kruhem podle vynálezu je možno uvést ty z výše uvedených sloučenin obecných vzorců 1 až 4, v nichž

R^1 představuje 6-fluorskupinu nebo 6-trifluormethyl skupinu; a/nebo

R^2 představuje vodík; a/nebo

R^3 představuje fenylskupinu, thienylskupinu nebo furylskupinu, přičemž každá z těchto skupin je popřípadě substituována až dvěma skupinami nezávisle zvolenými ze souboru zahrnujícího fluor, chlor, brom, trifluormethylskupinu, alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylthioskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a alkylsulfinylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku; a/nebo

X představuje skupinu vzorce $-CH_2CH_2-$, $-CH_2S-$, $-SCH_2-$, $-CH_2O-$ nebo $-OCH_2-$; a/nebo

přičemž

ve sloučeninách obecného vzorce 1 nebo 2 Z^1 představuje skupinu vzorce CH; a/nebo

ve sloučeninách obecného vzorce 3 Q^1 představuje síru a Q^2 představuje skupinu CH; a/nebo

ve sloučeninách obecného vzorce 4 Q^3 představuje uhlík a Q^4 představuje dusík.

Jako chinolinkarboxylové kyseliny s karbocyklickým a heterocyklickým kondenzovaným kruhem obecného vzorce 1 až 4 podle vynálezu, kterým se dává obzvláštní přednost, je možno uvést ty z výše uvedených přednostních sloučenin, v nichž

R^3 představuje fenylskupinu, 2-fluorfenylskupinu, 3-methoxyfenylskupinu, 3-methylfenylskupinu, 3-trifluormethylfenylskupinu nebo thienylskupinu.

Ze sloučenin obecného vzorce 1 až 4 podle vynálezu se obzvláštní přednost dává sloučeninám zvoleným z následujících souborů a jejich farmaceuticky vhodným solím:

a) sloučeniny obecného vzorce 1, kde R^1 představuje 6-fluorskupinu; R^2 představuje vodík; R^3 představuje fenylskupinu; Z^1, Z^2 a Z^3 představuje vždy skupinu CH; a X představuje skupinu CH_2S; a jejich sodné soli;

b) sloučeniny obecného vzorce 1, kde R^1 představuje trifluormethylskupinu; R^2 představuje vodík; R^3 představuje fenylskupinu; Z^1, Z^2 a Z^3 představuje vždy skupinu CH; a X představuje skupinu CH_2S; a jejich sodné soli;

c) sloučeniny obecného vzorce 1, kde R^1 představuje 6-fluorskupinu, R^2 představuje vodík; R^3 představuje 2-fluor-

fenylskupinu; Z^1, Z^2 a Z^3 představuje vždy skupinu CH; a X představuje skupinu CH_2S; a jejich sodné soli;

d) sloučeniny obecného vzorce 1, kde R^1 představuje 6-fluorskupinu, R^2 představuje vodík; R^3 představuje 3-methoxyfenylskupinu; Z^1, Z^2 a Z^3 představuje vždy skupinu CH; a X představuje skupinu CH_2S; a jejich sodné soli;

e) sloučeniny obecného vzorce 1, kde R^1 představuje 6-fluorskupinu, R^2 představuje vodík; R^3 představuje fenylskupinu; Z^1, Z^2 a Z^3 představuje vždy skupinu CH; a X představuje skupinu CH_2O; a jejich sodné soli;

f) sloučeniny obecného vzorce 1, kde R^1 představuje 6-fluorskupinu, R^2 představuje vodík; R^3 představuje 3-methylfenylskupinu; Z^1, Z^2 a Z^3 představuje vždy skupinu CH; a X představuje skupinu SCH_2; a jejich sodné soli;

g) sloučeniny obecného vzorce 1, kde R^1 představuje 6-fluorskupinu, R^2 představuje vodík; R^3 představuje fenylskupinu; Z^1a Z^2 představuje vždy skupinu CH; Z^3 představuje dusík a X představuje skupinu CH_2CH_2; a jejich sodné soli;

h) sloučeniny obecného vzorce 1, kde R^1 představuje 6-fluorskupinu, R^2 představuje vodík; R^3 představuje fenylskupinu; Z^1, Z^2 a Z^3 představuje vždy skupinu CH; a X představuje skupinu OCH_2; a jejich sodné soli;

i) sloučeniny obecného vzorce 1, kde R^1 představuje 6-fluorskupinu, R^2 představuje vodík; R^3 představuje fenylskupinu; Z^1a Z^2 představuje vždy skupinu CH; Z^3 představuje dusík a X představuje skupinu SCH_2; a jejich sodné soli;

j) sloučeniny obecného vzorce 1, kde R^1 představuje 6-fluorskupinu, R^2 představuje vodík; R^3 představuje

2-fluorfenylskupinu; Z^1, Z^2 a Z^3 představuje vždy skupinu CH; a X představuje skupinu CH_2CH_2; a jejich sodné soli;

k) sloučeniny obecného vzorce 1, kde R^1 představuje 6-fluorskupinu, R^2 představuje vodík; R^3 představuje 3-trifluorfluormethylfenylskupinu; Z^1, Z^2 a Z^3 představuje vždy skupinu CH; a X představuje skupinu CH_2CH_2; a jejich sodné soli;

l) sloučeniny obecného vzorce 1, kde R^1 představuje 6-fluorskupinu, R^2 představuje vodík; R^3 představuje 3-methoxyfenylskupinu; Z^1, Z^2 a Z^3 představuje vždy skupinu CH; a X představuje skupinu CH_2CH_2; a jejich sodné soli.

Předmětem vynálezu jsou dále také farmaceutické prostředky obsahující sloučeninu obecného vzorce 1 až 4 a farmaceuticky vhodný nosič.

Vynález se dále týká také způsobu léčby a/nebo prevence odmítání transplantovaných orgánů, choroby štěp versus hostitel, autoimunitních chorob nebo chronických inflamatorních chorob, při němž se savci, který takovou léčbu a/nebo prevenci vyžaduje, podává terapeuticky účinné množství sloučeniny obecného vzorce 1 až 4 podle vynálezu.

Sloučeniny podle vynálezu jsou také užitečné pro léčbu chorob kůže a mukoepithelu u savců, jako pro léčbu psoriasis (všech jejích forem), lichen (včetně lichen planus), chronických ekzémů, ichtyosis, pityriasis a chronická utricaria. Pro léčbu takových chorob kůže a mukoepithelu jsou vhodné farmaceutické prostředky obsahující sloučeninu obecného vzorce 1 až 4, které jsou vhodné pro topické podávání.

Vynález se dále týká také způsobu léčby a/nebo potlačování imunologických poruch, včetně odmítání transplantovaných orgánů, choroby štěp versus hostitel, psoriasis, autoimunitních chorob nebo chronických inflamatorních chorob u savců, při němž se savci podává kombinace i) sloučeniny obecného vzorce 1 až 4 popsané dále a ii) alespoň jednoho přídavného imunosupresivního činidla, přičemž tato kombinace se podává v množství, které je terapeuticky účinné pro léčbu výše uvedené choroby. Taková přídavná imunosupresivní činidla mohou být zvolena ze souboru zahrnujícího cyklosporin A (CSA nebo CsA) a jejich analogy, FK506 a jejich analogy, kortikosteroidy, azathioprin (AZA), mykofenolová kyselina a její 2-(N-morfolino)ethylester, mykofenolát mofetil, rapamycin, 15-deoxyspergualin, mizoribin, leflunomid, OKT3, protilátky antiinterleukinového-2 receptoru, misoprostol, methotrexat, cyklofosfamid a antilymfocytová/thymocytová séra.

Sloučeniny obecného vzorce 1 až 4 podle vynálezu je také možno podávat v kombinaci s nesteroidním protizánětlivým činidlem zvoleným ze souboru zahrnujícího aspirin, ibuprofen, naproxen, indomethacin, diklofenak, sulindak, piroxikam, etodolak, ketoprofen, meklofenamat, suprofen a tolmetin (na výčet těchto látek se vynález neomezuje) pro léčbu a/nebo potlačování odmítání transplantovaných orgánů, choroby štěp versus hostitel, psoriasis, autoimunitních chorob a chronických zánětlivých chorob u savců.

Sloučeniny obecného vzorce 1 až 4 podle vynálezu je také možno podávat v kombinaci s jinými inhibitory nádorů pro léčbu nádorů savců. Jako neomezující příklady těchto inhibičních činidel je možno uvést 5-fluoruracil.

Sloučeniny obecného vzorce 1 až 4 podle vynálezu jsou silnými inhibitory dihydroorotát dehydrogenasy, což je

čtvrtý enzym nové biosyntetické dráhy pro pyrimidinový nukleotid.

Při potlačování odmítání transplantovaných orgánů a podobných poruchách, jako je choroba štěp versus hostitel, se v současné době tradičně přednostně používá terapie cyklosporinem A a přídavné terapie kortikosteroidy a jinými imunosupresívními léčivy (Jacobs a Elgin, "Cycklosporin A, Current Status, Including the Cape Town Experience", Immune Modulation Agents and Their Mechanisms, ISBN 0-8247-7178-8, 1984, str. 191-228; Transplantation and Clinical Immunology, sv. XX Combined Immuno-suppressive Therapy in Transplantation ISBN 0-444-81068-4, 1989). S ohledem na významnou klinicky pozorovanou toxicitu cyklosporinu A (nefrotoxicitu) a AZA (hepatotoxicitu), existuje potřeba vyvinout zlepšené terapie, kterými by bylo možno nahradit terapii cyklosporinem A nebo AZA nebo kterých by bylo možno použít v kombinaci s těmito terapiemi. Současné výsledky ukazují, že sloučeniny obecného vzorce 1 až 4 podle vynálezu budou užitečné jako jediná terapeutická činidla, stejně tak jako činidla pro kombinované použití s jinými sloučeninami, kterých se v současné době používá při těchto klinických režimech, jako je cyklosporin A.

Sloučeniny obecného vzorce 1 až 4 podle vynálezu vykazují jedinečný mechanismus působení (inhibici dihydroorotát dehydrogenasy), který se odlišuje od mechanismů účinku jiných dostupných imunosupresivních činidel. Výhodou sloučenin obecného vzorce 1 až 4 je možnost podávat snížené dávky jiných imunosupresivních činidel (jako je CsA a AZA) v podobě kombinace, a tak snížit nežádoucí účinky těchto činidel.

Izolace FK506 je popsána v Evropské patentové přihlášce s publikačním číslem 240 773 (datum publikace 14. 10.

1987) a chemická syntéza FK506 je popsána v publikaci Jones et al. (1989), J. Am. Chem. Soc. 111: 1157 až 1159.

Příprava azathioprinu je popsána v US patentu č. 3 056 785 (Burroughs Wellcome). Azathioprin je dostupný pod označením Imuran(R). Informace vztahující se k tomuto produktu a uvádějící také dávkování a podávání je uvedena v Physicians' Desk Reference 44. vydání, 1990, str. 777 až 778.

Příprava cyklosporinu A je popsána v US patentu č. 4 111 118 (Sandoz). Cyklosporin A je dostupný pod označením Sandimmune(R). Informace vztahující se k tomuto produktu a uvádějící také dávkování a podávání je uvedena v Physicians' Desk Reference 44. vydání, 1990, str. 1950 až 1952.

Výroba prednisonu je popsána v US patentech č. 2 897 216 a 3 134 718 (Shering). Prednison je dostupný na trhu od několika výrobců, podobně jako jiné kortikosteroidy (obecný přehled viz výše uvedená publikace Physicians' Desk Reference.

Murinní monoklonální protilátka vůči humánnímu antigenu T3 (zde označovaná jako OKT3) je dostupná pod označením Orthoclone OKT(R)3. Informace vztahující se k tomuto produktu a uvádějící také dávkování a podávání a odkazy na způsoby její výroby jsou uvedeny v Physicians' Desk Reference 44. vydání, 1990, str. 1553 až 1554.

Výroba mykofenolové kyseliny je popsána v britských patentech 1 157 099, 1 157 100 a 1 158 387 (ICI).

15-deoxyspergualin je derivátem spergualinu, který byl objeven ve filtrátech kultury bakteriálního kmene BGM162-aFZ (Ochiai et al. Prolongation of Rat Heart

Allograft Survival by 15-deoxyspergualin, J. Antibiot. (Tokyo) 1987; 40: 249.

Mizoribin je popsán v US patentu č. 3 888 843 (Toyo Jozo).

Misoprostol je analog prostaglandinu (PGE1) a je popsán v US patentu č. 3 965 143 (Searle) a v US patentu č. 4 132 738 (Miles).

Rapamycin je popsán v US patentech č. 4 650 803, 4 316 885, 4 885 171, 3 993 749 a 3 929 992 (všechny Ayerst).

Protilátky vůči proteinu receptoru IL-2 jsou popsány v patentech č. 4 578 335 a 4 845 198 (Immunex), patentové přihlášce USSN 7/341 361 a US patentu č. 4 892 827 (Pastan et al.).

Vynález se také týká způsobů léčby rakoviny u savců zahrnující leukémii, lymfomy a tuhé nádory, včetně nádorů slinivky břišní, mléčné žlázy, tlustého střeva, prsu, plic, epithelu a melanomů. Tato léčba se provádí tak, že se pacientovi, který je postižen takovým nádorem podává sloučenina obecného vzorce 1 až 4 definovaná výše v terapeutickém množství, které účinně inhibuje nádory.

Sloučeniny obecného vzorce 1 až 4 podle vynálezu je možno podávat v kombinaci s druhým imunosupresivním činidlem, přičemž je možno snížit dávky obou léčiv při zachování požadovaného terapeutického účinku. Při kombinované léčbě podle vynálezu je tedy možno použít nižších dávek každé složky, což se projeví snížením nepříznivých toxických účinků těchto složek. snížené dávkování minimalizuje potenciální vedlejší účinky těchto sloučenin a zajišťuje tak

zvýšené rozmezí bezpečnosti vzhledem k rozmezí bezpečnosti každé ze složek použitých individuálně.

Pod označením "terapeuticky účinné množství" se rozumí množství sloučeniny obecného vzorce 1 až 4, které je při podání buňce nebo savci, ať již se toto podání děje izolovaně nebo v kombinaci s druhým přídavným imunosupresivním činidlem, účinné pro zamezení nebo zlepšení chorobného stavu nebo postupu choroby.

Pod označením "podávání v kombinaci" nebo "kombinace", pokud se ho používá v souvislosti se složkou i) a složkou ii) podle vynálezu, se rozumí, že se složky podávají léčené buňce nebo savci současně. Pokud se podává kombinace, mohou se jednotlivé složky podávat ve stejný okamžik nebo postupně v jakémkoliv pořadí v různých okamžicích. Složka i) a ii) se tedy může podávat odděleně, ale dostatečně blízko v čase, aby se dosáhlo požadovaného terapeutického účinku.

Předmětem vynálezu je také farmaceutická souprava, jejíž podstata spočívá v tom, že zahrnuje nebo se v podstatě skládá z farmaceutického prostředku obsahujícího sloučeninu obecného vzorce 1 až 4 nebo sloučeniny obecného vzorce 1 až 4 spolu s farmaceutickým prostředkem obsahujícím alespoň jedno přídavné imunosupresivní činidlo. Vynález se také týká způsobů použití takových farmaceutických souprav pro léčbu odmítání transplantovaných orgánů, choroby štěp versus hostitel, psoriasis, autoimunitních chorob, například systemického lupus erythematosus, rheumatoidní arthritis, sklerosis multiplex, myasthenia gravis, inzulin-dependentní diabetes, jakož i chronických inflamatorních chorob, jako je například Crohnova choroba a primární biliární cirrhosa u savců. Výše uvedené příklady chorob jsou pouze ilustrativní a vynález jimi není omezen.

Předmětem vynálezu jsou dále kombinační produkty zahrnující farmaceutický prostředek obsahující sloučeninu obecného vzorce 1 až 4 v podobě fyzikální kombinace nebo v podobě jednotkové dávkovací formy s druhým imunosupresivním činidlem, farmaceutické soupravy obsahující tyto kombinační produkty a způsobů použití takových farmaceutických souprav pro léčbu odmítání transplantovaných orgánů, choroby štěp versus hostitel, psoriasis, autoimunitních chorob, například systemického lupus erythematosus, rheumatoidní arthritis, sklerosis multiplex, myasthenia gravis, inzulin-dependentní diabetes, jakož i chronických inflamatorních chorob, jako je například Crohnova choroba a primární biliární cirrhosa u savců. Výše uvedené příklady chorob jsou pouze ilustrativní a vynález jimi není omezen.

Výše popsané sloučeniny obecného vzorce 1 až 4 mohou obsahovat asymetrická centra. Do rozsahu tohoto vynálezu spadají všechny chirální, diastereomerické a racemické formy těchto sloučenin. U dané sloučeniny přicházejí tedy v úvahu všechny chirální diastereomerické a racemické formy, pokud není specifická stereochemie sloučeniny výslovně uvedena. Všechny stabilní geometrické isomery přítomné v popisovaných sloučeninách spadají do rozsahu tohoto vynálezu a u dané sloučeniny přicházejí v úvahu všechny geometrické isomerní formy uvedené struktury, pokud není konkrétně uvedena specifická isomerní forma.

Pokud se některá z proměnných vyskytuje v kterékoliv složce nebo v obecném vzorci 1, 2, 3 nebo 4 nebo v jakémkoliv jiným vzorci více než jednou, její definice je při každém výskytu nezávislá na definici při všech ostatních výskytech. Tak například pokud se uvádí, že skupina je popřípadě substituována až třemi skupinami R^8, znamená to, že tato skupina není substiutována nebo je substituována jednou až třemi skupinami R^8, přičemž význam R^8 je při

každém výskytu zvolen nezávisle z definovaného seznamu možných významů R^8. Kombinace substituentů a/nebo proměnných jsou přípustné pouze za předpokladu, že mají za následek vznik stabilních sloučenin.

Pod označením "acylskupina s 1 až 4 atomy uhlíku" se rozumí alkylskupina s 1 až 3 atomy uhlíku připojená prostřednictvím karbonylového můstku (tj. skupina vzorce -C(=O)-alkyl, kde alkyl obsahuje 1 až 3 atomy uhlíku).

Pod označením "alkylskupina" se rozumí nasycená alifatická uhlovodíková skupina s přímým nebo rozvětveným řetězcem obsahující specifikovaný počet atomů uhlíku.

Pod označením "alkoxyskupina" se rozumí alkylskupina se specifikovaným počtem atomů uhlíku, která je připojena prostřednictvím kyslíkového můstku.

Pod označením "alkylthioskupina" se rozumí alkylskupina se specifikovaným počtem atomů uhlíku, která je připojena prostřednictvím sirného můstku.

Pod označením "alkylsulfinylskupina" se rozumí alkylskupina se specifikovaným počtem atomů uhlíku, která je připojena prostřednictvím sulfinylového můstku.

Pod označením "substituovaný" se v tomto popisu rozumí, že jeden nebo více atomů vodíku na označeném atomu je nahrazeno některým zbytkem nebo skupinou z uvedeného souboru, za předpokladu, že se nepřekročí normální mocenství označeného atomu a že tato substituce má za následek vznik stabilní sloučeniny.

Pod označením "stabilní sloučenina" nebo "stabilní struktura" se zde rozumí, že příslušná sloučenina je

dostatečně robustní, aby přežila izolaci z reakční směsi až do dosažení užitečného stupně čistoty a zpracování na účinné terapeutické činidlo.

Pod označením "farmaceuticky vhodné soli" se rozumějí deriváty výše uvedených sloučenin, které jsou modifikovány vytvořením solí s kyselinami nebo zásadami. Jako neomezující příklady je možno uvést soli bázických zbytků, jako aminových zbytků, s minerálními nebo organickými kyselinami; soli kyselých zbytků, jako zbytků karboxylových kyselin, s alkalickými kovy nebo organickými zásadami.

Farmaceuticky vhodné soli sloučenin podle vynálezu je možno připravovat reakcí těchto sloučenin ve formě volných kyselin nebo bází se stechiometrickým množstvím příslušné zásady nebo kyseliny ve vodě nebo v organickém rozpouštědle nebo jejich směsi. Přednost se přitom obvykle dává nevodnému prostředí, jako je diethylether, ethylacetát, ethanol, isopropylalkohol nebo acetonitril. Seznam vhodných solí je možno nálézt v publikaci Remington's Pharmaceutical Sciences, 17. vydání, Mack Publishing Company, Easton, PA, USA 1985, str. 1418. Tato citace je zde uvedena náhradou za přenesení jejího obsahu do popisu tohoto vynálezu.

Všechny citace uvedené v tomto textu představují náhradu na přenesení jejich celého obsahu do tohoto popisu.

Syntéza

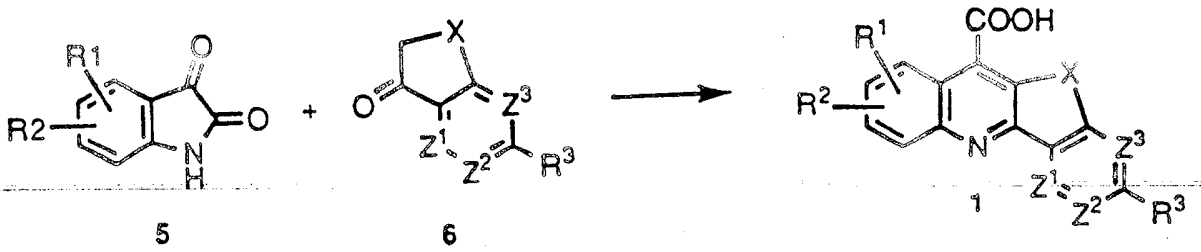
Sloučeniny podle vynálezu je možno syntetizovat za použití dále popaných postupů, syntetických postupů známých v oboru organické syntézy nebo jejich obměn, které jsou známé odborníkům v tomto oboru. Přednostní postupy jsou uvedeny dále, ale pro vynález nepředstavují žádné omezení.

Všechny dále uvedené citace představují náhradu na přenesení jejich celého obsahu do tohoto popisu.

Dále uvedená schemata a vysvětlující texty jsou zaměřeny na výrobu sloučenin obecného vzorce 1 z příslušných výchozích látek a meziproduktů. Je však třeba chápat, že diskutované postupy se neomezují na výrobu sloučenin obecného vzorce 1, nýbrž jich lze použít stejně dobře pro výrobu sloučenin obecného vzorce 2, 3 a 4 tak, že se vhodným způsobem nahradí výchozí látky a meziprodukty příslušnými analogy. Přestože struktury znázorněné v těchto schematech popisují sloučeniny obecného vzorce 1, je zřejmé, že analogických schemat je možno použít pro syntézu sloučenin obecného vzorce 2, 3 a 4.

Sloučeniny obecného vzorce 1, 2, 3 a 4 je možno vyrobit reakcí znázorněnou ve schematu 1 (které představuje provedení této reakce pro výrobu sloučenin obecného vzorce 1). Vhodně substituovaný isatin obecného vzorce 5 se kondenzuje s vhodně substituovaným cyklickým ketonem obecného vzorce 6. Tato kondenzace, která se obvykle označuje názvem Pfitzingerova kondenzace, je dobře známa z chemické literatury (viz například Buu-Hoi et al., J. Org. Chem. (1953) 18:1209 a Jones, Quinolines Part I, 1977, Wiley, str. 197 - 207). Tato reakce se obvykle provádí ve vhodném rozpouštědle, jako je ethanol nebo směsi ethanolu a vody, za přítomnosti vhodné báze, jako je hydroxid sodný nebo hydroxid draselný, při teplotě v rozmezí od asi 5°C do teploty varu použitého rozpouštědla, přednostně při teplotě varu tohoto rozpouštědla. Po okyselení vzniklé reakční směsi minerální kyselinou, jako je kyselina chlorovodíková, nebo organickou kyselinou, jako je kyselina octová, se získají sloučeniny obecného vzorce 1, 2, 3 nebo 4. Alternativně se sloučeniny obecného vzorce 1, 2, 3 nebo 4 mohou přímo izolovat z reakční směsi ve formě solí, jako sodných nebo draselných solí.

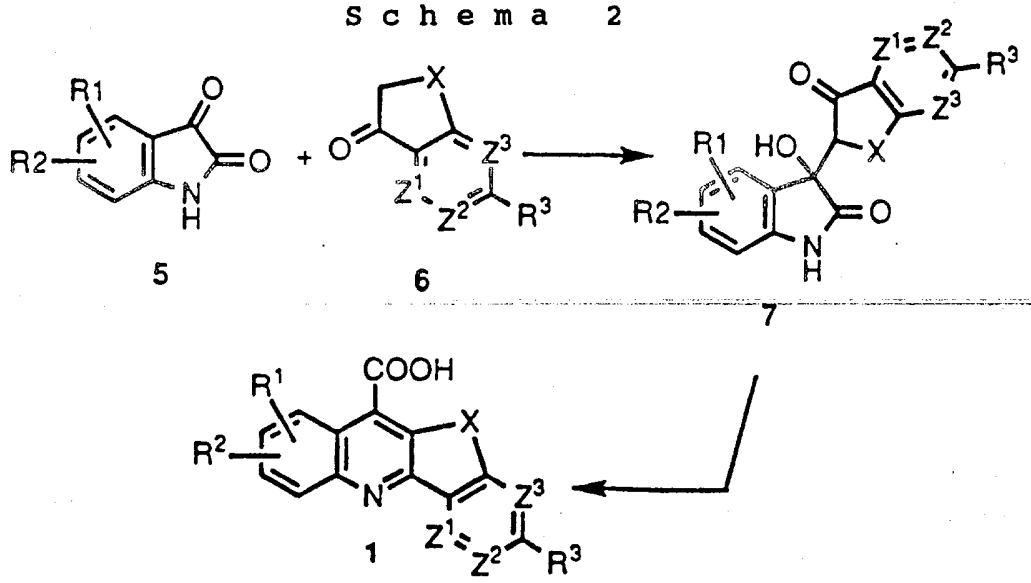
Schema 1



5 6 1

Alternativně je možno sloučeniny obecného vzorce 1, 2, 3 nebo 4 připravit dvoustupňovou reakční sekvencí znázorněnou ve schematu 2 (která představuje provedení této reakční sekvence pro výrobku sloučenin obecného vzorce 1). Této alternativní sekvenci dvou reakcí se dává přednost, pokud je keton obecného vzorce 6 nestálý za reakčních podmínek, kterých je třeba použít při reakci podle schematu 1, nebo pokud za těchto podmínek nereaguje. Při této alternativní reakční sekvenci se vhodně substiutovaný isatin obecného vzorce 5 nechá reagovat s vhodně substituovaným cyklickým ketonem obecného vzorce 6 ve vhodném rozpouštědle, jako je ethanol, za přítomnosti vhodné báze, jako je diethylamin nebo pyrrolidin, při teplotě v rozmezí od asi 5°C do teploty varu použitého rozpouštědla, a získá se přitom intermediární produkt aldolové kondenzace obecného vzorce 7. Tento produkt obecného vzorce 7 se potom nechá dále reagovat ve vhodném rozpouštědle, jako je dimethylether ethylenglykolu nebo dioxan, za přítomnosti minerální kyseliny, jako je vodná kyselina chlorovodíková, nebo organické kyseliny, jako je kyselina methansulfonová, v množství, které odpovídá přibližně 25 až 100 % objemu tohoto rozpouštědla. Teplota reakční směsi leží v rozmezí od asi 5°C do teploty varu rozpouštědla. Po odstranění rozpouštědla a zpracování zbytku vodou se získá sloučenina obecného vzorce 1, 2, 3 nebo 4.

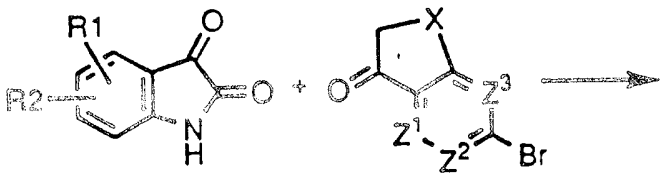
Schema 2



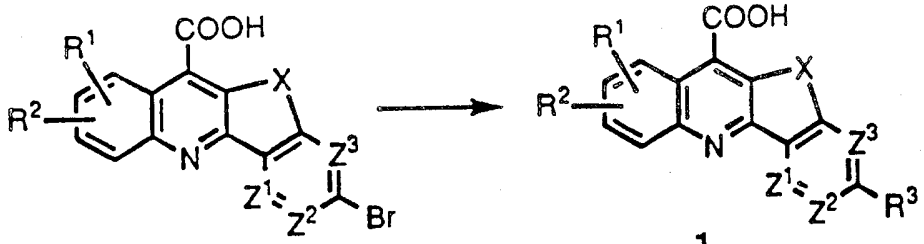
5 6 7 1

Sloučeniny obecného vzorce 1, 2, 3 nebo 4, kde R^3 představuje fenylskupinu, furylskupinu, thienylskupinu, pyridylskupinu, thiazolylskupinu nebo oxazolylskupinu, přičemž každá z těchto skupin je popřípadě substituována, je alternativně možno připravit za použití reakční sekvence znázorněné ve schematu 3 (která představuje provedení této reakční sekvence pro výrobku sloučenin obecného vzorce 1). Při postupu podle této sekvence se keton obecného vzorce 8 (kde substituent R^3 ketonu obecného vzorce 6 je nahrazen příslušným substituentem, jako je brom) kondenzuje s isatinem obecného vzorce 5 za použití Pfitzingerovy kondenzace analogické postupu znázorněnému ve schematu 1 nebo za použití dvoustupňové reakční sekvence analogické postupu znázorněnému ve schematu 2, za vzniku sloučeniny obecného vzorce 9. Tato sloučenina se potom kopuluje s arylboritou kyselinou nebo heteroarylboritou kyselinou obecného vzorce R^3-$B(OH)_2$ za použití standardní kopulační reakce, jako je reakce popsaná v Miyara et al. (Synth. Comm. (1981) 11:513), která bývá označována názvem Suzukiho kopulace, za vzniku sloučeniny obecného vzorce 1, 2, 3 nebo 4. Podmínkou pro použití této reakční sekvence je, že R^1 a R^2 nepředstavuje brom.

Schema 3



5 8



9 1

Určité substituenty ve sloučeninách obecného vzorce 5 a/nebo 6 nemusí být kompatibilní s reakčními podmínkami pro výrobu sloučenin obecného vzorce 1, 2, 3 nebo 4. V těchto případech je možno substituenty nahradit příslušnými vhodnými chráněnými formami požadovaných substituentů nebo vhodnými prekursory požadovaných substituentů. Po izolaci produktu reakční sekvence znázorněné ve schematu 1, 2 nebo 3 se požadované substituenty mohou dotvořit vhodnými deprotekčními nebo jinými manipulacemi tak, aby se získaly sloučeniny obecného vzorce 1, 2, 3 nebo 4. Případy, kdy je takového postupu zapotřebí jsou odborníkům v tomto oboru zřejmé, stejně tak jako metody, kterých je třeba použít při konverzi na požadované sloučeniny.

Sloučeniny obecného vzorce 1, 2, 3 nebo 4, kde X představuje skupinu vzorce $CR^5=CR^6$, $CR^6=N$ nebo $N=CR^6$, je možno připravit z odpovídajících sloučenin, kde X představuje CHR^5CHR^6, CHR^6NH nebo $NHCHR^6$, způsoby dobře známými v tomto oboru. Jako příklad je možno uvést zpracování 2,3-dichlor-5,6-dikyano-1,4-benzochinonu v rozpouštědle, jako je benzen nebo toluen způsobem popsaným v Pataki et al. [J. Org. Chem. (1987) 52:2226] a zpracování pomocí palladia na

aktivním uhlí, které je popsáno v Garrett et al., Tetrahedron Lett. (1969) 191.

Sloučeniny obecného vzorce 1, 2, 3 nebo 4 obsahující acylovou skupinu ve významu symbolu R^1 a/nebo R^7 je možno vyrobit z odpovídající sloučeniny, kde R^4 a/nebo R^7 představuje atom vodíku, za použití způsobů, které jsou dobře známy v tomto oboru, jako je acylace chloridem kyseliny nebo anhydridem kyseliny.

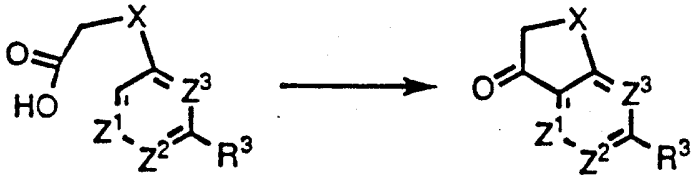
Isatiny obecného vzorce 5 použité jako výchozí látky pro výrobu sloučenin obecného vzorce 1, 2, 3 nebo 4 jsou buď obchodně dostupné nebo je lze vyrobit způsoby popsanými v publikaci Papp, Adv. Heterocyclic Chem. (1975), 18:1 a v citacích zde uvedených.

Ketony obecného vzorce 6 (kterých je možno použít pro výrobu sloučenin obecného vzorce 1 a pod kterými se v následujících diskusích rozumějí také ketony, kterých lze použít pro výrobu sloučenin obecného vzorce 2, 3 nebo 4), je možno vyrobit za použití různých standardních metod, které jsou dobře známy z literatury. Několik použitelných metod je uvedenov tomto popisu, ale rozumí se, že uvedené metody představují ilustrativní příklady a že vynález není na jejich použití nijak omezen.

V případech, že jsou výchozí látky dostatečně reaktivní (což je zřejmé odborníkům v tomto oboru), se ketony obecného vzorce 6 mohou připravit Friedel-Craftsovou acylací, která je ilustrována ve schematu 4. Vhodný prekursor karboxylové kyseliny obecného vzorce 10 se může buď přímo cyklizovat na sloučeninu obecného vzorce 6 za použití kyselého katalyzátoru, jako je kyselina sírová, kyselina methansulfonová nebo kyselina polyfosforečná, popřípadě ve vhodném rozpouštědle, nebo se může kyselina nejprve

standardními postupy aktivovat konverzí na odpovídající chlorid kyseliny nebo anhydrid kyseliny a potom se takto vzniklá aktivovaná sloučenina může cyklizovat za použití vhodné Lewisovy kyseliny, jako katalyzátoru, například za použití chloridu hlinitého nebo fluoridu boritého ve vhodném rozpouštědle. Friedel-Craftsova acylace je dobře známa z chemické literatury a je v rozsáhlé míře dokumentována v různých přehledech, jako je například Gore, kapitola 31 v publikaci Olah, Friedel-Crafts and Related Reactions, sv. 3, 1964 Interscience Publishers. Tato metoda je omezena na ty případy, při kterých je kruh, na němž má acylace proběhnout, dostatečně reaktivní za Friedel-Craftsových acylačních podmínek a například se jedná o benzenový nebo thiofenový kruh. Karboxylové kyseliny obecného vzorce 10 je možno vyrobit za použití reakcí a postupů, které jsou dobře známy z chemické literatury.

S c h e m a 4

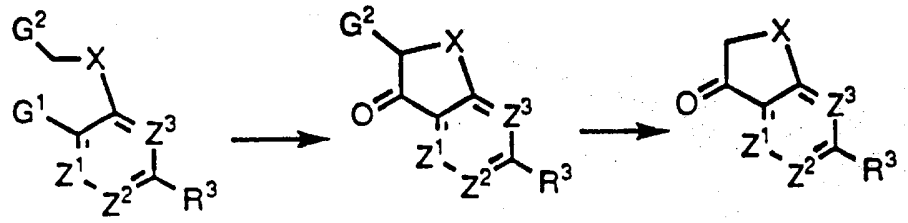


10 6

Ketony obecného vzorce 6 je také možno vyrobit za použití reakční sekvence znázorněné ve schematu 5. Vhodná výchozí látka obecného vzorce 11, kde G^1 a G^2 představují vhodné funkční skupiny, jako jsou skupiny esterů karboxylových kyselin, nitrilové skupiny nebo karboxyskupiny, se může cyklizovat za použití podmínek vhodných pro substituenty G^1 a G^2, za vzniku meziproduktu obecného vzorce 12, který může být dále převeden na keton obecného vzorce 6.

Pokud G^1 a G^2 představují skupiny esterů karboxylových kyselin, je tato cyklizace obecně známa pod označením Dieckmannova kondenzace. Pokud představují G^1 a G^2 nitrilové skupiny, bývá tato cyklizace obvykle označována názvem Thorpe-Zieglerova kondenzace. Tyto reakce jsou dobře známy z chemické literatury, viz například Schaefer et al., Org. Reactions (1967) 15:1 a je možno je provádět ve vhodném rozpouštědle, za použití bázického katalyzátoru, jako je methoxid sodný, ethoxid sodný nebo terc.butoxid draselný. Pokud G^1 a G^2 představují karboxyskupiny, může se reakce provádět působením acetanhydridu a kyseliny octové způsobem popsaným v Normant-Chefnay et al., Compt. Rend. Acad. Sci. (C) (1968) 267:547. Cyklizovaný meziprodukt obecného vzorce 12 se potom může nechat dále reagovat za vhodných podmínek, při nichž dochází k odštěpení skupiny G^2, a tak se získá požadovaný keton obecného vzorce 6. Takové podmínky jsou dobře známy z chemické literatury a obvykle zahrnují kysele nebo bázicky katalyzovanou hydrolýzu nitrilu nebo esteru na odpovídající karboxylovou kyselinu, která se potom dobře známými způsoby dekarboxyluje na sloučeninu obecného vzorce 6. Pokud G^1 a G^2 představují karboxyskupiny, meziprodukt obecného vzorce 12 s neizoluje, nýbrž se dekarboxyluje v reakční směsi za vzniku sloučeniny obecného vzorce 6 přímo.

S c h e m a 5

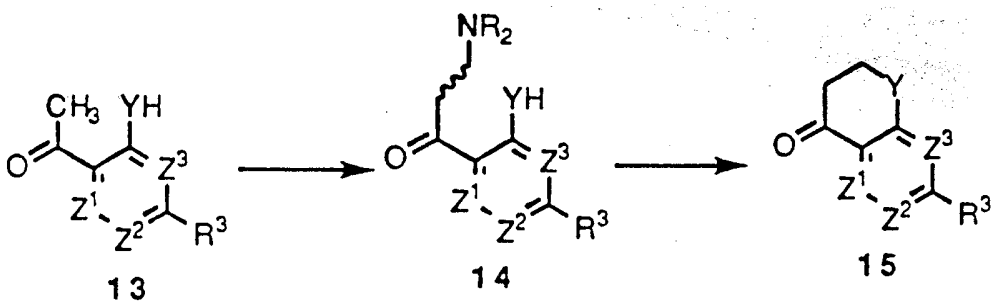


11 12 6

Ketony obecného vzorce 6, kde X představuje skupinu CH_2O nebo CH_2S, je možno vyrobit za použití reakční

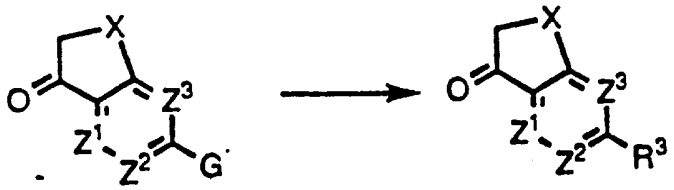
sekvence znázorněné ve schematu 6. Příslušný methylketon obecného vzorce 13, kde Y představuje atom kyslíku nebo síry, se může převést na sloučeninu obecného vzorce 14, kde vlnovka znamená buď jednoduchou nebo dvojnou vazbu a kde R buď představuje alkylskupinu, jako je methylskupina nebo ethylskupina nebo NR_2 představuje cyklickou aminoskupinu, jako je pyrrolidinová, piperidinová nebo morfolinová skupina. Pokud vlnovka přestavuje jednoduchou vazbu, označuje se tato reakce názvem Mannichova reakce. Mannichova reakce je dobře známa z chemické literatury (viz například Blicke, Org. Reactions (1942) 1:303; Cox et al., Synthesis (1989), 709). Pokud vlnovka představuje dvojnou vazbu, může se tato reakce provádět například tak, že se sloučenina obecného vzorce 13 kondenzuje se sloučeninou, jako je dimethylacetal N,N-dimethylformamidu (viz Lin et al., J. Heterocyclic Chem. (1977) 14:345). V některých případech sloučenina obecného vzorce 14 může spontánně cyklizovat za vzniku požadované sloučeniny obecného vzorce 15 (která je ekvivalentní ketonům obecného vzorce 6, kde X představuje skupinu vzorce CH_2O nebo CH_2S), zatímco v jiných případech se může cyklizace indukovat působením vhodného činidla, jako je kyselý nebo bázický katalyzátor. Pokud vlnovka v obecném vzorci 14 představuje dvojnou vazbu, potom ketokruh ve sloučenině obecného vzorce 15 bude obsahovat dvojnou vazbu. Tuto dvojnou vazbu je možno redukovat standardními postupy známými z literatury, a tak získat požadovanou sloučeninu obecného vzorce 15.

S c h e m a 6



Pokud R^3 představuje fenylskupinu, furylskupinu, thienylskupinu, pyridylskupinu, thiazolylskupinu nebo oxazolylskupinu, přičemž každá z těchto skupin je popřípadě substituována, mohou se ketony obecného vzorce 6 také syntetizovat z odpovídajícího ketonového prekursoru obecného vzorce 16, kde G představuje atom bromu nebo hydroxyskupinu, kopulační reakcí s arylboritou kyselinou nebo heteroarylboritou kyselinou způsobem znázorněným ve schematu 7. Pokud G přestavuje atom bromu, může se tato kopulační reakce provádět za použití Suzukiho kopulace zmíněné výše v souvislosti s popisem schematu 3. Alternativně, pokud G představuje hydroxyskupinu, může se tato hydroxyskupina aktivovat převedením na odpovídající trifluormethansulfonátovou skupinu za použití standardních metod. Výsledný trifluormethansulfonát je možno kopulovat s arylboritou kyselinou nebo heteroarylboritou kyselinou, například za použití postupu popsaného v Oh-e et al. (Synlett, 1990, 221).

S c h e m a 7



16 6

Příklady výroby ketonových výchozích látek obecného vzorce 6 a podobných ketonů, kterých je možno použít pro syntézu sloučenin obecného vzorce 1, 2, 3 nebo 4, jsou uvedeny dále.

Všechny teploty tání jsou nekorigované. Všechny reakce se provádějí pod atmosférou dusíku, pokud není uvedeno jinak. Všech obchodně dostupných chemikálií se používá v tom stavu, v jakém se zakoupí. Chromatografie se provádí na silikagelu Merck 60 (230 až 400 mesh, velikost částic 38

až 63 μm). Poměry u elučních činidel použitých pro chromatografii jsou objemové. Organická fáze, která se získá při extrakci rozpouštědlo-rozpouštědlo, se - pokud není uvedeno jinak - vysuší síranem hořečnatým. Rozpouštědla se obvykle odstraňují odpařováním za sníženého tlaku v rotačním odpařováku, pokud není uvedeno jinak. Polohy píků v ^{1}H NMR spektru se uvádějí v dílech na milion dílů (ppm), jako hodnota δ směrem dolů od tetramethylsilanu, jakožto vnitřního standardu. Ve spektrech ^{1}H NMR se používá těchto zkratek: s = singlet, d = dublet, m = multiplet, dd = dublet dubletů, dm = dublet multipletů. Hmotnostní spektra jsou získána za použití chemické ionizace za použití amoniaku, jako reakčního plynu.

Příprava 6-(4-methylfenyl)-1-tetralonu

a) 6-Methoxytetralon (50 g, 280 mmol) se suspenduje v ledové kyselině octové (250 ml). K suspenzi se přidá kyselina bromovodíková (47%, 500 ml). Získaná směs se 6 hodin zahřívá ke zpětnému toku, ochladí na teplotu místnosti a nalije na 500 g drceného ledu. Po 1 hodině se vzniklá sraženina shromáždí a překrystaluje z ethanolu. Získá se 32 g 6-hydroxytetralonu. Matečný louh se zkoncentruje, čímž se získá dalších 9 g produktu o teplotě tání 149 až 152°C. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7,80 (d, 1H), 6,78 (d, 1H), 6,68 (s, 1H), 2,90 (t, 2H), 2,55 (t, 2H), 2,05 (m, 2H).

b) Dávka produktu z odstavce a) (9,0 g, 55,5 mmol) se rozpustí v dimethoxyethanu (100 ml). K roztoku se přidá práškovitý uhličitan draselný (16,88 g, 122 mmol). Reakční směs se 10 minut pod atmosférou dusíku zahřívá ke zpětnému toku, poté ochladí na teplotu místnosti a přidá se k ní N-fenyltrifluormethansulfonimid (19,85 g, 55,5 mmol). Získaná směs se 0,5 hodiny zahřívá ke zpětnému toku a poté ochladí na teplotu místnosti. Rozpouštědlo se dekantuje a pevný

zbytek se promyje dalším dimethoxyethanem. Promývací louhy se přidají k dekantovanému roztoku a spojená rozpouštědla se odpaří. Olejovitý zbytek se přečistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi hexanu a ethylacetátu v poměru 5 : 1, jako elučního činidla. Získá se 15,7 g (96 %) 6-trifluormethansulfonyloxy-1-tetralonu ve formě špinavě bílé pevné látky.
^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 8,15 (d, 1H), 7,25 - 7,15 (m, 2H), 3,02 (t, 2H), 2,65 (t, 2H), 2,18 (m, 2H).

c) Dávka produktu z odstavce b) (8,0 g, 27,2 mmol), 4-methylfenylborité kyseliny (4,07 g, 29,9 mmol) a práškovitý tribázický fosforečnan draselný (8,65 g, 40,7 mmol) se suspenduje v bezvodém dioxanu. Reakční směs se odplyní tak, že se suspenzí nechá 10 minut probublávat dusík. Ke směsi se přidá tetrakis(trifenylfosfin)palladium (943 mg, 0,8 mmol) a získaná směs se 5 hodin zahřívá ke zpětnému toku, nechá zchladnout na teplotu místnosti a zředí diethyletherem. Zředěná směs se přefiltruje a filtrát se odpaří. Zbytek se přečistí chromatografií na silikagelu za použití dichlormethanu, jako elučního činidla. Získá se 2,2 g (34 %) 6-(4-methylfenyl)-1-tetralonu ve formě špinavě bílé pevné látky.
^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 8,05 (d, 1H), 7,58 - 7,25 (m, 6H), 3,05 (t, 2H), 2,64 (t, 2H), 2,40 (s, 3H)
Hmotnostní spektrum (methanová chemická ionizace) m/z 265 ($M+C_2H_5$), 237 (M+H).

Příprava 2-fenyl-7,8-dihydrochinolin-5(6H)-onu

3-Aminocyklohexenon (5,55 g, 50 mmol) a hydrochlorid 3-dimethylaminopropiofenonu (10,65 g, 50 mmol) se suspenduje v ledové kyselině octové (15 ml). Suspenze se zahřívá 1 hodinu ke zpětnému toku. Vzniklá směs se ochadí na teplotu místnosti a opatrně nalije do 20% vodného roztoku

uhličitanu sodného. Poté co ustane vývoj plynu se zbytek extrahuje chloroformem, vysuší bezvodým uhličitanem sodným, přefiltruje a odpaří. Zbytek se přečistí chromatografií na silikagelu za použití směsi chloroformu a dichlormethanu v poměru 1 : 1, jako elučního činidla. Získá se 2,95 g (26 %) 2-fenyl-7,8-dihydrochinolin-5(6H)-onu ve formě špinavě bílé pevné látky o teplotě tání 128 až 130°C.
^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 8,32 (d, 1H), 8,05 (dd, 2H), 7,66 (d, 2H), 7,55 - 7,42 (m, 3H), 3,21 (t, 2H), 2,72 (t, 2H), 2,22 (m, 2H).

Příprava 2-fenyl-7,8-dihydro-1,3-chinazolin-5(6H)onu

a) 1,3-Cyklohexandion (11,2 g, 100 mmol) se suspenduje v dimethylacetalu dimethylformamidu (28 ml). Získaná směs se 1 hodinu zahřívá ke zpětnému toku, ochladí na teplotu místnosti a odpaří se z ní rozpouštědlo. Získaná oranžová pevná látka se překrystaluje z ethylacetátu. Získá se 12 g (72 %) 2-dimethylaminomethylen-1,3-cyklohexandionu ve formě světle oranžových jehliček o teplotě tání 116 až 118°C.
^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 8,05 (s, 1H), 3,40 (s, 3H), 3,19 (s, 3H), 2,26 (t, 4H), 1,95 (m, 1H).

b) K bezvodému ethanolu se během 15 minut opatrně po malých dávkách přidá sodík (1,09 g, 47 mmol). Získaná směs se míchá do úplného rozpuštění sodíku. K roztoku se přidá hydrochlorid benzamidinu (7,80 g, 49 mmol) a poté dávka sloučeniny z odstavce a) (8,31 g, 50 mmol) rozpuštěná v ethanolu (30 ml). Získaná směs se 1 hodinu zahřívá ke zpětnému toku a ochladí na teplotu místnosti. Rozpouštědlo se odpaří, zbytek se smísí s vodou (100 ml) a produkt se odfiltruje. Získaný produkt se překrystaluje z ethylacetátu, čímž se získá 5,2 g (42 %) 2-fenyl-7,8-dihydro-1,3-chinazolin-5(6H)-onu ve formě světle žlutých krychliček o teplotě tání 122 až 124°C.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 9,25 (s, 1H), 8,55 (dd, 2H), 7,58 - 7,48 (m, 3H), 3,18 (t, 2H), 2,74 (t, 2H), 2,24 (m, 2H)
Hmotostní spektrum m/z 225 (M+H).

Příprava 7-fenylthiochroman-4-onu

a) 3-Bromthiofenol (10 g, 52,9 mmol) se rozpustí v akrylonitrilu (11,28 g, 213 mmol). K roztoku se přidá Triton B (1 ml), přičemž proběhne exotermická reakce, vlivem níž se dosáhne teploty zpětného toku bez další dodávky tepla. Získaná směs se nechá zchladnout na teplotu místnosti a nalije do chladného vodného hydroxidu sodného (2%, 200 ml). Zředěná směs se extrahuje diethyletherem. Organická vrstva se vysuší, přefiltruje a odpaří. Získá se 12 g (93 %) 3-[(3-bromfenyl)-thio]propionitrilu ve formě žlutohnědého oleje.
^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7,54 (s, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,25 - 7,15 (m, 2H), 3,15 (t, 2H), 2,62 (t, 2H)
Hmotnostní spektrum m/z 261, 259 ($M+NH_4$).

b) Produkt z odstavce a) (12,0 g, 50 mmol) se rozpustí v ledové kyselně octové (10 ml). K roztoku se přidá koncentrovaná kyselina chlorovodíková (250 ml) a reakční směs se 4 hodiny zahřívá ke zpětnému toku. Poté se směs ochladí na teplotu místnosti a nalije na 250 g drceného ledu. Poté co led roztaje se odfiltruje sraženina, která se rozpustí v nasyceném vodném roztoku hydrogenuhličitanu sodného (250 ml) a získaný roztok se promyje ethylacetátem. Vodná vrstva se opatrně okyselí koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou a extrahuje ethylacetátem. Organická fáze se vysuší, přefiltruje a odpaří. Získá se 7,4 g (54 %) 3-[(3-bromfenyl)thio]propanové kyseliny ve formě bílého prášku o teplotě tání 87 až 88°C.
^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 7,52 (s, 1H), 7,40 - 7,25 (m, 3H), 3,18 (t, 2H), 2,53 (t, 2H)
Hmotnostní spektrum m/z 280, 278 ($M+NH_4$), 262, 260 (m+H).

c) Dávka produktu z odstavce b) (2,61 g, 10 mmol) se rozmělní na prášek a přidá ke koncentrované kyselině sírové (8 ml). Získaná směs se míchá 3 hodiny při teplotě místnosti a nalije na led. Když led roztaje, směs se extrahuje ethylacetátem. Organický extrakt se opatrně promyje nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a poté roztokem chloridu sodného. Organická fáze se vysuší, přefiltruje a odpaří. Získaný produkt se překrystaluje ze směsi benzenu a hexanu. Získá se 1,6 g (66 %) 7-bromthiochroman-4-onu ve formě bílého prášku o teplotě tání 55 až 57°C.
^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7,94 (d, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,30 (dd, 1H), 3,25 (t, 2H), 2,97 (t, 2H)
Hmotnostní spektrum m/z 262, 260 ($M+NH_4$), 245, 243 (M+H).

d) Produkt z odstavce c) (15,00 g, 61,47 mmol), fenylboritá kyselina (7,52 g, 61,67 mmol) a tetrabutylamoniumbromid (0,99 g, 3,07 mmol) se rozpustí v toluenu (200 ml), vodném roztoku uhličitanu sodného (2M, 60 ml) a ethanolu (30 ml). Směs se odplyní tak, že se intenzivně míchanou směsí nechá 0,5 hodiny procházet proud dusíku. Poté se ke směsi přidá tetrakis(trifenylfosfin)palladium (2,14 g, 1,8 mmol) a směs se přes noc (asi 16 hodin) zahřívá ke zpětnému toku. Získaná směs se poté ochladí na teplotu místnosti a oddělí se vrstvy. Vodná vrstva se extrahuje ethylacetátem (2 x 50 ml). Spojené organické vrstvy se vysuší, přefiltrují přes vrstvu silikagelu a filtrát se odpaří. Získaná bílá pevná látka se překrystaluje ze směsi benzenu a hexanu. Získá se 10,9 g (74 %) 7-fenylthiochroman-4-onu ve formě špinavě bílého prášku o teplotě tání 85 až 87°C.
^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 8,17 (d, 1H), 7,60 - 7,36 (m, 7H), 3,24 (t, 2H), 2,98 (t, 2H)
Hmotnostní spektrum m/z 258 ($M+NH_4$) 241 (M+H).

Příprava 7-(4-methylfenyl)chroman-4-onu

a) 3-Bromfenol (100 g, 580 mmol) a triethylamin (104 ml, 750 mmol) se rozpustí v dichlormethanu (500 ml). Získaný roztok se ochladí v ledové lázni a přikape se k němu acetylchlorid (49,7 g, 630 mmol). Po 1 hodině se ledová lázeň odstaví a získaná směs se míchá přes noc (asi 16 hodin) při teplotě místnosti. Poté se směs promyje kyselinou chlorovodíkovou (1N, 250 ml), vodou (250 ml), 5% hydrogenuhličitanem sodným (250 ml) a roztokem chloridu sodného (250 ml). Organická vrstva se vysuší a odpaří. Získá se 124 g (99 %) 3-bromfenylacetátu ve formě světle hnědé kapaliny.
^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7,36 (d, 1H), 7,32 - 7,20 (m, 2H), 7,05 (d, 1H), 2,28 (s, 3H).

b) Produkt z odstavce a) (60 g, 280 mmol) se přidá k chloridu hlinitému (120 g, 890 mmol). Získaná směs se na 3 hodiny umístí do olejové lázně o teplotě 160°C, poté nechá zchladnout na teplotu místnosti a nalije do směsi 300 g ledu a kyseliny chlorovodíkové (1N). Po roztátí ledu se směs extrahuje ethylacetátem. Organická vrstva se vysuší, přefiltruje přes vrstvu silikagelu a odpaří. Získaný světle žlutý olej za vakua ztuhne. Získá se 53 g (88 %) 4-brom-2-hydroxyacetofenonu.
^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 12,32 (s, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,05 (d, 1H), 3,60 (s, 3H).

c) Produkt z odstavce b) (53 g, 250 mmol) se rozpustí v dimethylacetalu dimethylformamidu (98 ml). Roztok se 1 hodinu pod atmosférou dusíku zahřívá ke zpětnému toku, přičemž se vytvoří sraženina. Směs se ochladí na teplotu místnosti a opatrně se k ní přidá ledová kyselina octová (100 ml). Získaná směs se 1 hodinu vaří pod zpětným chladičem. Alikvotní vzorek reakční směsi se podrobí analýze

chromatografii na tenké vrstva a ^{1}H NMR, která ukáže, že reakce neproběhla úplně. Ke směsi se tedy přidá další kyselina octová (100 ml). Získaná směs se další 2 hodiny vaří pod zpětným chladičem a nechá přes noc (asi 16 hodin) stát při teplotě místnosti. Vzniklá sraženina se odfiltruje, vysuší a překrystaluje z ethanolu. Získá se 37 g (68 %) 7-bromchromen-4-onu. Matečný louh se zkoncentruje, čímž se získá dalších 12 g produktu o teplotě tání 154 až 155°C.
^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 8,06 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,55 (d, 1H), 6,35 (d, 1H)
Hmotnostní spektrum m/z 244, 242 ($M+NH_4$), 225, 227 (M+H).

d) Produkt z části c) (4,5 g, 20 mmol), 4-methylfenylboritá kyselina (3,26 g, 24 mmol) a tetrabutylamoniumbromid (322 mg, 1 mmol) se rozpustí ve směsi toluenu (40 ml), ethanolu (10 ml) a 2M vodném roztoku uhličitanu sodného. Směs se odplyní probubláváním proudem dusíku za intenzivního míchání po dobu 0,5 hodiny. Přidá se tetrakis-(trifenylfosfin)palladium (139 mg, 0,12 mmol) a směs se přes noc vaří pod zpětným chladičem (asi 16 hodin). Potom se směs ochladí na teplotu místnosti a přefiltrujej přes celit. Oddělí se vrstvy a vodná vrstva se extrahuje ethylacetátem. Spojené organické vrstvy se přefiltrují přes vrstvu silikagelu a odpaří. Získá se 3,2 g (68 %) 7-(4-methylfenyl)chromen-4-onu ve formě světle hnědého prášku o teplotě tání 159 až 160°C.
^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 8,32 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,65 (d, 2H), 7,38 (d, 2H), 6,42 (d, 1H), 2,50 (s, 3H)
Hmotnostní spektrum m/z 237 (M+H)

e) Produkt z části d) (1,80 g, 7,62 mmol) se rozpustí v bezvodém tetrahydrofuranu (100 ml) a ochladí v lázni z ledu a acetonu. Přikape se kaliumtrisek.butylborhydrid (1,0M roztok v tetrahydrofuranu, 7,6 ml, 7,6 mmol) a směs se 1 hodinu míchá při teplotě chladicí lázně. Reakční směs se

nalije do 20% vodného roztoku monobázického fosforečnanu draselného a extrahuje ethylacetátem. Organická vrstva se vysuší, přefiltruje a odpaří. Přečištění se provede sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi chloroformu a dichlormethanu 1 : 1. Získá se 1,46 g (81 %) 7-(4-methylfenyl)chroman-4-onu ve formě špinavě bílé pevné látky.
^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7,85 (d, 1H), 7,52 (d, 2H), 7,35 - 7,18 (m, 4H), 4,58 (t, 2H), 2,82 (t, 2H), 2,40 (s, 3H).

Příprava 7-fenylisochroman-4-onu

a) Ke směsi 4-brom-2-methylbenzoové kyseliny (25,0 g, 116 mmol) a uhličitanu draselného (20,0 g, 145 mmol) v bezvodém dimethylformamidu (75 ml) se při teplotě místnosti pod atmosférou dusíku přidá methyljodid (10,0 ml, 160 mmol). Získaná směs se míchá 18 hodin a nalije do vody. Zředěná směs se extrahuje ethylacetátem (3 x 50 ml). Organické fáze se spojí, promyjí roztokem síranu měďnatého (50 ml) a roztokem chloridu sodného (50 ml), vysuší a odpaří. Zbytek se přečistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi hexanu a ethylacetátu v poměru 9 : 1, jako elučního činidla. Získá se 21,0 g (79 %) methyl-4-brom-2-methylbenzoátu ve formě čiré kapaliny:
^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7,85 (d, 1H), 7,42, 7,47 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 264 (s, 3H)
IR (in substancia) 1726 cm^{-1}
Hmotnostní spektrum m/z 197, 199 ($M+H-OCH_3$).

b) Směs produktu z odstavce a) (20,0 g, 87 mmol), N-bromsukcinimidu (15,54 g, 87 mmol) a benzoylperoxidu (0,21 g, 1 % molární) v tetrachlormethanu (75 ml) se 3 hodiny zahřívá pod atmosférou dusíku ke zpětnému toku. Získaný roztok se ochladí na teplotu místnosti a přefiltruje. Filtrát se zkoncentruje na oranžový olej, který během stání vykrystaluje. Vzniklá bílá pevná látka se shromáždí odsá-

tím a překrystaluje z hexanu. Získá se 15,23 g (56 %) methyl-2-brommethyl-4-brombenzoátu ve formě bílého prášku o teplotě tání 78 až 79°C.
^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7,84 (d, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,50 (dd, 1H), 4,89 (s, 2JH), 3,94 (s, 3H)
IR (KBr) 1722 cm^{-1}
Hmostnostní spektrum m/z 325 ($M+NH_4$)
Analýza pro $C_9H_8Br_2O_2$:
vypočteno: C 35,10, H 2,62, Br 51,89
nalezeno: C 35,09, H 2,63, Br 51,67

c) Natriumhydrid (1,43 g, 60% v oleji, 36 mmol) se pod atmosférou dusíku suspenduje v bezvodém tetrahydrofuranu (10 ml). K suspenzi se při teplotě místnosti přidá roztok produktu z odstavce b) (10,0 g, 32 mmol) a methylglykolátu (2,76 ml, 36 mmol) v bezvodém tetrahydrofuranu (40 ml). Získaná směs se 3 hodiny zahřívá ke zpětnému toku a ochladí na teplotu místnosti. Vzniklý roztok se rozloží methanolem (2 ml), směs se nalije do vody (200 ml) a extrahuje ethylacetátem (50 ml). Organická fáze se promyje roztokem chloridu sodného, vysuší a odpaří. Bílý zbytek se přečistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi hexanu a ethylacetátu v poměru 4 : 1, jako elučního činidla. Získá se 7,10 g (69 %) methyl-2-[(2-methoxy-2-oxoethoxy)-methyl]-4-brombenzoátu ve formě bílé pevné látky o teplotě tání 60 až 62°C.
^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7,93 (s, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,48 (dd, 1H), 5,01 (s, 2H), 4,25 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,79 (s, 3H)
IR (KBr) 1758, 1720 cm^{-1}
Hmotnostní spektrum m/z 334 ($M+NH_4$)
Analýza pro $C_{12}H_{13}BrO_5$:
vypočteno: C 45,45, H 4,13, Br 25,20
nalezeno: C 45,42, H 4,03, Br 25,17.

d) Směs produktu z odstavce c) (6,77 g, 21 mmol) a hydroxidu sodného (50% vodný roztok, v přebytku) v 50% vodném ethanolu (200 ml) se 5 hodin zahřívá ke zpětnému toku. Získaný roztok se ochladí na teplotu místnosti, nalije do vody (400 ml) a směs se okyselí koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou. Vzniklá bílá sraženina se oddělí filtrací a usuší na vzduchu. Získá se 6,04 g (98 %) 2-[(2-hydroxy-2-oxoethoxy)methyl]-4-brombenzoové kyseliny ve formě bílé pevné látky o teplotě tání 194 až 196°C.
^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 7,84 (m, 2H), 7,62 (d, 1H), 4,90 (s, 2H), 4,19 (s, 2H)
IR (KBr) 1704 cm^{-1}
Hmostnostní spektrum m/z 230 (M-CH_2COH)
Analýza pro $C_{10}H_9O_5Br$:
vypočteno: C 41,55, H 3,14, Br 27,64
nalezeno: C 41,33, H 3,08, Br 27,42.

e) Směs produktu z odstavce d) (5,48 g, 19 mmol) a octanu draselného (3,0 g, 31 mmol) v acetanhydridu (10,0 ml) se 18 hodin zahřívá pod atmosférou dusíku ke zpětnému toku. Reakční roztok se ochladí na teplotu místnosti a zkoncentruje. Ke zbytku se opatrně přidá vodný hydroxid sodný (1N, 100 ml) a vodný roztok se extrahuje diethyletherem (3 x 50 ml). Organické extrakty se spojí, vysuší a odpaří. Zbytek se vyjme do vodného hydroxidu sodného (1N, 100 ml), směs se míchá 5 minut při teplotě místnosti a nalije do vody (400 ml). Vzniklá pevná látka se oddělí filtrací a přečistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi hexanu a ethylacetátu v poměru 5 : 1, jako elučního činidla. Získá se 1,15 g (27 %) 7-bromisochroman-4-onu ve formě bílé pevné látky o teplotě tání 144 až 146°C.
^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7,91 (d, 1H), 7,57 (dd, 1H), 7,41 (s, 1H), 4,86 (s, 2H), 4,36 (s, 2H)
IR (KBr) 1688 cm^{-1}
Hmotnostní spektrum m/z 226 (M+H)

Analýza pro $C_9H_7O_2Br$:
vypočteno: C 47,61, H 3,11, Br 35,19
nalezeno: C 47,65, H 3,10, Br 35,04.

f) Směsí produktu z odstavce e) (0,611 g, 27 mmol) a kyseliny fenylborité (0,36 g, 29 mmol) ve směsi toluenu a ethanolu v poměru 5 : 2 (30 ml) se 4 hodiny nechá probublávat plynný dusík. K získané směsi se přidá uhličitan sodný (0,57 g, 5,38 mmol) a poté tetrabutylamoniumbromid (0,049 g, 0,13 mmol) a tetrakis(trifenylfosfin)palladium (0,012 g, 0,04 mmol). Získaný roztok se 18 hodin zahřívá ke zpětnému toku, ochladí na teplotu místnosti a odpaří. Zbytek se vyjme do vody (50 ml) a směs se extrahuje ethylacetátem (3 x 20 ml). Organické extrakty se spojí, promyjí roztokem chloridu sodného, vysuší a odpaří. Pevná látka se překrystaluje z hexanu. Získá se 0,429 g (70 %) 7-fenylisochroman-4-onu ve formě pevné látky zlaté barvy o teplotě tání 127 až 128°C.
^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 8,12 (d, 1H), 7,60 - 7,66 (m, 3H), 7,39 - 7,51 (m, 4H), 4,96 (s, 2H), 4,41 (s, 2H)
IR (KBr) 1688 cm^{-1}
Hmotnostní spektrum m/z 225 (M+H)
Analýza pro $C_{15}H_{12}O_2$: vypočteno: C 80,34, H 5,39
nalezeno: C 80,03, H 5,45.

Příprava 7-fenylisothiochroman-4-onu

a) K roztoku 3-brombenzylbromidu (23,75 g, 90 mmol) a thioglykolové kyseliny (11,42 g, 120 mmol) v ethanolu (150 ml) se přidá hydroxid draselný (14,24 g, 250 mmol) ve vodě (50 ml). Reakční směs se 3,5 hodiny zahřívá ke zpětnému toku, ochladí a odpaří se z ní ethanol. Zbytek se rozloží vodou (100 ml) a vzniká směs se extrahuje etherem (50 ml). Vodná vrstva se okyselí na pH 1 koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou a extrahuje ethylacetátem (2 x 100 ml). Organická fáze se vysuší a odpaří se z ní rozpouštědlo.

Zbytek se promyje hexanem. Získá se 3-bromfenylmethylthio-octová kyselina (92 %) ve formě bílé pevné látky o teplotě tání 90 až 91°C.
^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 3,10 (s, 2H), 3,82 (s, 2H), 7,20 - 7,29 (m, 2H), 7,39 - 7,42 (dd, 1H),7,52 (d, 1H)
IR (KBr) 1706 cm^{-1}
Hmotnostní spektrum m/z 280 ($M+NH_4$)
Analýza pro $C_9H_9O_2SBr$:
vypočteno: C 41,39, H 3,47, S, 12,28
nalezeno: C 41,43, H 3,49, 3, 12,10.

b) K chladnému (0°C) roztoku produktu z odstavce a) (22,00 g, 80 mmol) v methylenchloridu (200 ml) se přikape oxalylchlorid (11,81 g, 90 mmol) a poté čtyři kapky dimethyl-formamidu. Reakční směs se intenzivně míchá při 0°C, poté 5 hodin při teplotě místnosti a zkoncentruje. Získaný žlutý olej se znovu rozpustí v čerstvém methylenchloridu (100 ml). Získaný roztok se při 0°C přikape k suspenzi chloridu hlinitého (11,30 g, 80 mmol) v methylenchloridu (150 ml). Získaná směs se zahřeje na teplotu místnosti, míchá 48 hodin a nalije na drcený led (150 g). Organická vrstva se oddělí a promyje vodou (50 ml), nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (50 ml) a roztokem chloridu sodného (50 ml), vysuší a odpaří. Získaná tmavohnědá pevná látka se chromatografuje na silikagelu za použití směsi hexanu a ethylacetátu v poměru 20 : 1, jako elučního činidla. Získá se 7-bromisothiochroman-4-on (88 %) ve formě hnědé pevné látky o teplotě tání 81°C.
^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 3,54 (s, 3H),, 3,88 (s, 2H), 7,26 (s, 1H), 7,50 d), 1H), 7,95 (d, 1H)
IR (KBr) 1676 cm^{-1}
Hmotnostní spektrum m/z 245 (M+H)
Analýza pro C_9H_7BrOS:
vypočteno: C 44,46, H 2,90, S 13,19
nalezeno: C 44,28, H 2,77, S 13,09.

c) 7-Fenylisothiochroman-4-on se vyrobí v 62% výtěžku postupem, kterého bylo použito v odstavci f) při přípravě 7-fenylisochroman-4-onu. Získaný produkt se překrystaluje ze směsi benzenu a hexanů. Titulní sloučenina pak má teplotu tání 87 až 89°C.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 3,59 (s, 2H), 3,99 (s, 2H), 7,38 -7,47 (m, 4H), 7,49 - 7,60 (m, 3H), 8,17 (d, 1H)

IR (KBr) 1674 cm^{-1}

Hmotnostní spektrum m/z 241 (100)

Analýza pro $C_{15}H_{12}O_5$:

vypočteno: C 74,97, H 5,03, S 13,34

nalezeno: C 75,06, H 5,00, S 13,20.

Příprava 7-fenyl-8-azaisothiochroman-4-onu

K roztoku ethyl-2-methyl-6-fenylnikotinátu (vyrobeného způsobem popsaným v Spath et al., Monatsh. Chem., 1928, 49:265) (1,00 g, 4,10 mmol) v tetrachlormethanu (10 ml) se přidá N-bromsukcinimid (0,81 g, 4,60 mmol) a benzoylperoxid (0,05 g). Reakční směs se 18 hodin zahřívá ke zpětnému toku, ochladí a přefiltruje. Filtrát se zkoncentruja a zbytek se znovu rozpouští v bezvodém tetrahydrofuranu (10 ml). K roztoku se přidá methylthioglykolát (0,37 ml, 4,10 mmol) a poté natriumhydrid (80%, 0,12 g, 4,1 mmol). Reakční směs se míchá 3 hodiny při teplotě místnosti a přidá se k ní další natriumhydrid (80%, 0,14 g, 4,6 mmol). Získaný roztok se 18 hodin opatrně vaří pod zpětným chladičem. Reakční směs se ochladí na 0°C a rozloží vodou (20 ml). Získaná směs se promyje ethylacetátem (50 ml). Vodná vrstva se okyselí na pH 5 kyselinou octovou a produkt se extrahuje ethylacetátem (3 x 40 ml). Organický extrakt se promyje roztokem chloridu sodného (10 ml), vysuší a odpaří. Získaný oranžový olej se chromatografuje na silikagelu za použití směsi hexanu a ethylacetátu v poměru 6 : 1, jako elučního činidla. Získá se směs necyklizované sloučeniny ve formě žlutého oleje (20 %)

a požadovaný methyl-7-fenyl-8-azaisothiochroman-4-on-3-karboxylát (23 %) ve formě žluté pevné látky o teplotě tání 78 až 81°C. Tato sloučenina se v 3N vodné kyselině chlorovodíkové 12 hodin zahřívá ke zpětnému toku, poté ochladí a zalkalizuje. Směs se extrahuje ethylacetátem (4 x 50 ml). Po vysušení a odpaření se získá polotuhá hmota, která se chromatografuje na silikagelu za použití směsi hexanu a ethylacetátu v poměru 7 : 1, jako elučního činidla. Získá se 7-fenyl-8-azathiochroman-4-on ve formě žluté pevné látky (68 %) o teplotě tání 97 až 99°C.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 3,58 (s, 2H), 4,14 (s, 2H), 7,48 (m, 4H), 7,78 (d, 1H), 8,04 - 8,07 (m, 2H), 8,40 (d, 1H)

IR (KBr) 1680 cm^{-1}

Hmotnostní spektrum m/z 242 (M+H)

Analýza pro $C_{14}H_{11}NOS$:

vypočteno: C 69,68, H 4,54, N 5,80

nalezeno: C 69,39, H 4,58, N 5,69.

Vynález je blíže objasněn v následujících příkladech provedení. Tyto příklady mají výhradně ilustrativní charakter a rozsah vynálezu v žádném ohledu neomezují. Všechny teploty tání jsou nekorigované. Všechny reakce se provádí pod atmosférou dusíku, pokud není uvedeno jinak. Obchlodně dostupných chemikálií se používá v tom stavu, v jakém jsou zakoupeny. Chromatografie se provádí na silikagelu Merck 60 (o zrnění (230 až 400 mesh, velikost částic 38 až 63 μm). Poměry u elučních činidel použitých pro chromatografii jsou objemové. Organická fáze, která se získá při extrakci rozpouštědlo-rozpouštědlo, se - pokud není uvedeno jinak - vysuší síranem hořečnatým. Rozpouštědla se obvykle odstraňují odpařováním za sníženého tlaku v rotačním odpařováku, pokud není uvedeno jinak. Polohy píků v ^{1}H NMR spektru se uvádějí v dílech na milion dílů (ppm), jako hodnota δ směrem dolů od tetramethylsilanu, jakožto vnitřního standardu. Ve spektrech ^{1}H NMR se používá těchto

zkratek: s = singlet, d = dublet, m = multiplet, dd = dublet dubletů, dm = dublet multipletů. Hmotnostní spektra jsou získána za použití chemické ionizace za použití amoniaku, jako reakčního plynu, pokud není uvedeno jinak.

P ř í k l a d 1

Příprava sloučenina obecného vzorce 1, kde R^1 představuje 6-F, R^2 představuje atom vodíku, R^3 představuje 4-methylfenylskupinu, X představuje CH_2CH_2 a Z^1, Z^2 a Z^3 představují CH.

5-Fluorisatin (1,40 g, 8,48 mmol) a 6-(4-methylfenyl)-1-tetralon (2,0 g, 8,47 mmol) se suspendují v bezvodém ethanolu. K suspenzi se přidá hydroxid draselný (4,92 g, 84,8 mmol) rozpuštěný ve vodě (10 ml). Získaná směs se přes noc (asi 16 hodin) zahřívá ke zpětnému toku, ochladí na teplotu místnosti a odpaří se z ní rozpouštědlo. Zbytek se suspenduje ve vodě (50 ml) a suspenze se promyje etherem (5 x 20 ml). Vodná vrstva se okyselí kyselinou chlorovodíkovou (1N). Vzniklá sraženina se oddělí a trituruje s malým množstvím ethylacetátu. Získá se 1,17 g (36 %) titulní sloučeniny o teplotě tání 305°C (za rozkladu).
^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 8,55 (d, 1H), 8,28 (m, 1H), 7,85 - 7,68 (m, 5H), 7,60 (d, 1H), 7,38 (d, 2H), 3,18 (m, 4H), 2,40 (s, 3H)
Hmotnostní spektrum 384 (M+H)
Hmotnostní spektrum s vysokým rozlišením:
vypočteno: 383,1340
nalezeno: 384,1404.

P ř í k l a d 2

Příprava sloučeniny obecného vzorce 1, kde R^1 představuje 6-F, R^2 představuje atom vodíku, R^3 představuje 4-

methylfenylskupinu, X představuje CH_2CH_2 a Z^1, Z^2 a Z^3 představují CH, ve formě sodné soli.

Produkt z příkladu 1 (1,17 g, 3,05 mmol) se suspenduje v ethanolu (50 ml) a suspenze se zahřívá ke zpětnému toku, načež se k ní přikape vodný hydroxid sodný (1N, 3,05 ml, 3,05 mmol), přičemž během této doby se látka rozpustí. Získaná směs se 1 hodinu zahřívá ke zpětnému toku, ochladí na teplotu místnosti, přefiltruje a filtrát se odpaří. Získá se titulní sloučenina ve formě světle hnědožlutého prášku o teplotě tání 342°C (za rozkladu).
^1H NMR (DMSO-d_6): δ 8,42 (d, 1H), 8,02 (m, 1H), 7,75 - 7,50 (m, 6H), 7,30 (d, 2H), 3,15 - 2,95 (m, 4H), 2,18 (s, 3H).

P ř í k l a d 3

Příprava sloučeniny obecného vzorce 1, kde R^1 představuje 6-F, R^2 představuje atom vodíku, R^3 představuje fenylskupinu, X představuje CH_2CH_2 a Z^1 a Z^2 představují CH a Z^3 představuje atom dusíku, ve formě sodné soli.

2-Fenyl-7,8-dihydrochinolin-5(6H)-on (3,25 g, 14,6 mmol) a 5-fluorisatin (2,40 g, 14,6 mmol) se suspenduje v ethanolu (50 ml). Ke směsi se přidá hydroxid sodný (3,50 g, 87,5 mmol) rozpuštěný ve vodě (10 ml). Reakční směs se 16 hodin zahřívá ke zpětnému toku, ochladí na teplotu místnosti a odpaří se z ní rozpouštědlo. Zbytek se zředí vodou (100 ml) a diethyleterem (100 ml) a získaná směs se 0,5 hodiny míchá. Vodná vrstva se promyje diethyletherem (3 x 100 ml), oddělí a zředí stejným objemem nasyceného roztoku chloridu sodného. Po 1 hodině se vzniklá sraženina oddělí, promyje malým množstvím vody (10 ml) a trituruje s acetonem (50 ml). Směs se přefiltruje a filtrační koláč se vysuší. Získá se 3,3 g (58 %) sloučeniny uvedené v nadpisu ve formě špinavě bílého prášku o teplotě tání nad 350°C.

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 8,75 (d, 1H), 8,19 (d, 2H), 8,10 -7,98 (m, 2H), 7,70 - 7,42 (m, 5H), 3,28 - 3,14 (m, 4H)
Hmotnostní spektrum m/z 410 ($M+NH_4$), 393 (M+H)
Hmotností spektrum s vysokým rozlišením: vypočteno 371,1195
nalezeno 379,1180

Analýza pro $C_{23}H_{14}FN_2O_2Na$ (H_2O)
vypočteno: C 67,32, H 3,93, N 6,83
nalezeno: C 67,43, H 3,70, N 6,78.

P ř í k l a d 4

Příprava sloučeniny obecného vzorce 1, kde R^1 představuje 6-F, R^2 představuje atom vodíku, R^3 představuje fenylskupinu, X představuje CH_2CH_2 a Z^1 představuje CH a Z^2 a Z^3 představuje atom dusíku, ve formě sodné soli.

5-Fluorisatin (3,30 g, 20 mmol) a 2-fenyl-7,8-dihydro-1,3-chinazolin-5(6H)-on (4,48 g, 20 mmol) se suspendují v ethanolu (100 ml). Ke směsi se přidá hydroxid sodný (4,80 g, 120 mmol) rozpuštěný ve vodě (20 ml). Reakční směs se poté přes noc (asi 16 hodin) zahřívá na teplotu zpětného toku, ochladí na teplotu místnosti a odpaří se z ní rozpouštědlo. Zbytek se zředí vodou (250 ml) a směs se přefiltruje. Pevná látka se promyje malým množství vody a poté acetonem (100 ml) a vysuší. Získá se 6,50 g sloučeniny uvedené v nadpise ve formě špinavě bílého prášku o teplotě tání nad 400°C.
^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9,70 (s, 1H), 8,58 (m, 2H), 8,14 (m, 1H), 7,78 - 7,60 (m, 5H), 3,28 (dm, 4H)
Analýza pro $C_{22}H_{13}FN_3O_2Na$ (0,5 H_2O):
vypočteno: C 65,67, H 3,51, N 10,44
nalezeno: C 65,83, H 3,44, N 10,32.

P ř í k l a d 2 2

Příprava sloučeniny obecného vzorce 1, kde R^1 představuje 6-F, R^2 představuje atom vodíku, R^3 představuje fenylskupinu, X představuje CH_2S a Z^1, Z^2 a Z^3 představují CH.

5-Fluorisatin (497 mg, 3,01 mmol) a 7-fenylthiochroman-4-on (723 mg, 3,01 mmol) se suspendují v ethanolu (10 ml). Hydroxid draselný (1,01 g, 18 mmol) se rozpustí ve vodě (1 ml) a získaný roztok se přidá k výše uvedené směsi. Získaná směs se přes noc (asi 16 hodin) zahřívá na teplotu zpětného toku, načež se z ní odpaří rozpouštědlo. Zbytek se zředí vodou (10 ml) a vodná směs se promyje diethyletherem (2 x 10 ml). Vodná vrsta se okyselí na pH 3 vodnou kyselinou chlorovodíkovou (1N). Získaná směs se 1 hodinu nechá stát. Vzniklá sraženina se oddělí a vysuší. Získá se 889 mg (76 %) sloučeniny uvedené v nadpisu. Překrystalováním z methylisobutylketonu se získá světle žlutý prášek o teplotě tání 280°C (za rozkladu).

^1H NMR (DMSO-d_6): δ 8,65 (d, 1H), 8,19 (m, 1H), 7,60 - 7,40 (m, 9H), 4,30 (s, 2H)

Hmotnostní spektrum 388 (M+H)

Hmotnostní spektrum s vysokým rozlišením: vypočteno 387,0729
nalezeno 387,0721

Analýza pro $C_{23}H_{14}FNO_2S$:
vypočteno: C 71,30, H 3,64, N 3,62
nalezeno: C 70,84, H 3,53, N 3,51.

P ř í k l a d 2 3

Příprava sloučeniny obecného vzorce 1, kde R^1 představuje 6-F, R^2 představuje atom vodíku, R^3 představuje fenylskupinu, X představuje CH_2S a Z^1, Z^2 a Z^3 představují CH, ve formě sodné soli.

Produkt z příkladu 22 (3,0 g, 7,74 mmol) se suspenduje v ethanolu (50 ml). Suspenze se zahřívá ke zpětnému toku a přikape se k ní vodný roztok hydroxidu sodného (1N, 7,75 ml, 7,75 mmol), přičemž se látka rozpustí. Reakční směs se nechá zchladnout na teplotu místnosti, přefiltruje a filtrát se odpaří. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu ve formě špinavě bílého prášku o teplotě tání 230 až 235°C (za rozkladu).

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 8,56 (d, 1H), 8,10 (m, 1H), 7,62 - 7,38 (m, 9H), 4,30 (s, 2H).

P ř í k l a d 5 3

Příprava sloučeniny obecného vzorce 1, kde R^1 představuje 6-F, R^2 představuje atom vodíku, R^3 představuje 4-methylfenylskupinu, X představuje CH_2O a Z^1, Z^2 a Z^3 představují CH.

5-Fluorisatin (1,00 g, 5,9 mmol) a 7-(4-methylfenyl)chroman-4-on (1,46 g, 6,1 mmol) se suspendují v ethanolu (30 ml). Diethylamin (445 mg, 6,1 mmol) se přidá k této suspenzi a reakční směs se míchá přes noc (asi 16 hodin) při teplotě místnosti. Během této doby vznikne sraženina, která se odfiltruje, vysuší a rozpustí v dimethoxyethanu (20 ml). K rozotku se přidá voda (10 ml) a poté methansulfonová kyselina (10 ml). Získaná směs se přes noc (asi 16 hodin) zahřívá ke zpětnému toku, ochladí na teplotu místnosti a nalije do směsi ledu a vody (20 ml). Zředěná směs se nechá 1 hodinu stát. Vzniklá sraženina se oddělí a přes noc míchá s ethylacetátem (50 ml), načež se odfiltruje pevná látka. Získá se 105 mg sloučeniny uvedené v nadpisu ve formě světle oranžového prášku.

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 8,44 (d,m 1H), 8,24 (m, 1H), 7,90 - 7,30 (m, 8H), 5,60 (s, 2H), 2,42 (s, 3H).

P ř í k l a d 5 4

Příprava sloučeniny obecného vzorce 1, kde R^1 představuje 6-F, R^2 představuje atom vodíku, R^3 představuje 4-methylfenylskupinu, X představuje CH_2O a Z^1, Z^2 a Z^3 představují CH ve formě sodné soli.

Produkt z příkladu 53 (100 mg, 0,25 mmol) se suspenduje v ethanolu (10 ml). Získaná suspenze se zahřívá ke zpětnému toku a přidá se k ní vodný roztok hydroxidu sodného (1N, 0,26 ml, 0,26 mmol), přičemž se látka rozpustí. Získaná směs se další 0,5 hodiny zahřívá ke zpětnému toku, ochladí na teplotu místnosti, přefiltruje a filtrát se odpaří. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu ve formě světle žlutohnědé pevné látky o teplotě tání 305°C (za rozkladu).

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 8,44 (d, 1H), 8,10 (m, 1H), 7,95 - 7,35 (m, 8H), 5,44 (s, 2H), 2,42 (s, 3H).

P ř í k l a d 9 1

Příprava sloučeniny obecného vzorce 1, kde R^1 představuje 6-F, R^2 představuje atom vodíku, R^3 představuje fenylskupinu, X představuje OCH_2 a Z^1, Z^2 a Z^3 představují CH.

Směs 7-fenylisochroman-4-onu (0,412 g, 1,84 mmol), 5-fluorisatinu (0,303 g, 1,84 mmol) a diethylaminu (0,19 ml, 1,84 mmol) se pod atmosférou dusíku při teplotě místnosti 4 hodiny míchá v ethanolu (10 ml), načež se z ní odpaří rozpouštědlo. Získaný žlutohnědý zbytek se vyjme do 1,2-dimethoxyethanu (10 ml) a ke směsi se přidá 50% vodná methansulfonová kyselina (10 ml). Získaná směs se 18 hodin zahřívá ke zpětnému toku, ochladí na teplotu místnosti a nalije do vody (25 ml). Vodný roztok se zalkalizuje 1N roztokem hydro-

xidu sodného a extrahuje diethyleterem (3 x 25 ml). Vodný roztok se okyselí koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou a vzniklá sraženina se odfiltruje. Získá se 62,5 mg (17 %) sloučeniny uvedené v nadpisu ve formě žluté pevné látky o teplotě tání nad 250°C (za rozkladu).
^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 8,42 (d, 1H), 8,16 (dublet d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,77 (t, 3H), 7,41 - 7,65 (m, 5J), 5,53 (s, 2H)
Hmotnostní spektrum m/z 372 (M+H)
Hmotnostní spektrum s vysokým rozlišením: vypočteno 372,1036
nalezeno 372,1027.

P ř í k l a d 1 0 0

Příprava sloučeniny obecného vzorce 1, kde R^1 představuje 6-F, R^2 představuje atom vodíku, R^3 představuje fenylskupinu, X představuje SCH_2 a Z^1, Z^2 a Z^3 představují CH.

Hydroxid sodný (0,49 g, 12,5 mmol) se rozpustí ve vodě (0,5 ml). Získaný roztok se přidá k roztoku 5-fluorisatinu (0,34 g, 2,08 mmol) v ethanolu (15 ml). Získaná směs se 0,5 hodiny mírně vaří pod zpětným chladičem, načež se k ní po částech přidá 7-fenylisothichroman-4-on. Získaná směs se 24 hodin zahřívá ke zpětnému toku, načež se z ní odpaří ethanol a zbytek se zředí vodou (75 ml). Nezreagované výchozí látky se extrahují etherem (2 x 50 ml) a extrakt se zahodí. Vodná vrstva se smísí s roztokem chloridu sodného (75 ml). Vzniklá sraženina se odfiltruje, promyje 2-butanonem (20 ml) a vysuší za vakua. Získaná pevná látka se rozpustí ve vodě (60 ml) a opatrně okyselí kyselinou octovou na pH 5. Vzniklá sraženina se odfiltruje a vysuší za vakua. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu ve formě žlutých krystalů (52 %) o teplotě tání 265 až 268°C (za rozkladu).
^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 4,18 (s, 2H), 7,45 (d, 1H), 7,50 - 7,55

(ds, 2H), 7,59 - 7,63 (dd, 1H), 7,73 - 7,76 (dt, 1H), 7,78 - 7,84 (m, 4H), 8,21 (dd, 1H), 8,47 (d, 1H)
Hmotnostní spektrum m/z 388 (M+H).

Příklad 101

Příprava sloučeniny obecného vzorce 1, kde R^1 představuje 6-F, R^2 představuje atom vodíku, R^3 představuje fenylskupinu, X představuje SCH_2 a Z^1, Z^2 a Z^3 představují CH, ve formě sodné soli.

K roztoku sloučeniny z příkladu 100 (0,30 g, 0,78 mmol) v ethanolu (4 ml) se přidá 1N vodný roztok hydroxidu sodného (0,77 ml). Získaná směs se 1 hodinu mírně vaří pod zpětným chladičem, načež se z ní odpaří ethanol. Zbytek se promyje 2-butanonem (10 ml), odfiltruje a usuší za vakua. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu (87 %) o teplotě tání 294 až 296°C (za rozkladu).
^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 4,00 (s, 2H), 7,40 (m, 1H), 7,54 (m, 3H), 7,72 (s, 1H), 7,75 - 7,78 (dm, 4H), 8,04 (dd, 1H), 8,46 (d, 1H)
Hmotnostní spektrum m/z 388 (M+H, volná kyselina)
Hmotnostní spektrum s vysokým rozlišením pro $C_{23}H_{14}FNO_2S$ (volná kyselina): vypočteno: 388,0807
nalezeno: 388,0817.

Příklad 102

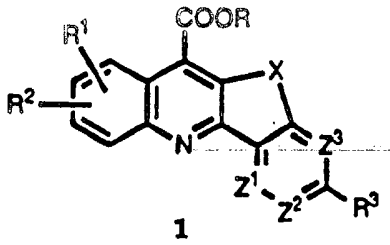
Příprava sloučeniny obecného vzorce 1, kde R^1 představuje 6-F, R^2 představuje atom vodíku, R^3 představuje fenylskupinu, X představuje SCH_2 a Z^1 a Z^2 představují CH a Z^3 představuje atom dusíku, ve formě sodné soli.

Sloučenina uvedená v nadpisu se vyrobí postupem popsaným v příkladu 100 z 5-fluorisatinu a 7-fenyl-8-aza-

isothiochroman-4-onu v 53% výtěžku o teplotě tání 210°C (za rozkladu).
^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 4,28 (s, 2H), 7,50 - 7,58 (d, 3H), 7,72 - 7,69 (m, 2H), 8,13 - 8,22 (dm, 4H), 8,71 (d, 1H)
Hmotnostní spektrum m/z 389 (M+H, volná kyselina)

Sloučeniny z příkladů 1 až 4, 22, 23, 53, 54, 91 a 100 až 102 a další sloučeniny, které byly připraveny postupy popsanými v příkladech 1 až 4, 22, 23, 53, 54, 91 a 100 až 102, jakož i další sloučeniny, které je možno vyrobit takovými postupy, jsou uvedeny v tabulkách 1, 2, 3 a 4. V těchto tabulkách písmeno d, které je uvedeno za teplotou tání, označuje, že při uvedené teplotě nebo teplotním rozmezí dochází k rozkladu.

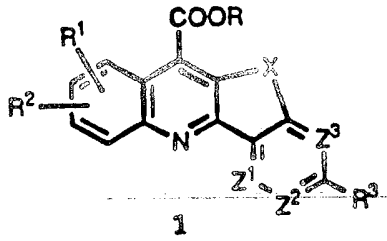
Tabulka 1



1

Př. č.	R	R^1	R^2	R^3	X	Z^1	Z^2	Z^3	tt.(°C)
1	H	6-F	H	4-CH_3Ph	CH_2CH_2	CH	CH	CH	305d
2	Na	6-F	H	4-CH_3Ph	CH_2CH_2	CH	CH	CH	342d
3	Na	6-F	H	Ph	CH_2CH_2	CH	CH	N	>350
4	Na	6-F	H	Ph	CH_2CH_2	CH	N	N	>400
5	Na	6-F	H	2-FPh	CH_2CH_2	CH	CH	N	257d
6	Na	6-F	H	2-FPh	CH_2CH_2	CH	N	CH	
7	Na	6-F	H	PhO	CH_2CH_2	CH	CH	CH	206
8	Na	6-F	H	3-CH_3Ph	CH_2CH_2	CH	CH	N	230d
9	Na	6-F	H	3-CH_3OPh	CH_2CH_2	CH	CH	N	235d
10	Na	6-F	H	4-CF_3Ph	CH_2CH_2	CH	CH	CH	>350
11	H	6-F	H	4-CH_3OPh	CH_2CH_2	CH	CH	CH	308d
12	Na	6-F	H	4-CH_3OPh	CH_2CH_2	CH	CH	CH	350d
13	Na	6-F	H	3-CH_3Ph	CH_2CH_2	CH	CH	CH	234
14	Na	6-F	H	3-CH_3OPh	CH_2CH_2	CH	CH	CH	219
15	Na	6-F	H	3-CF_3Ph	CH_2CH_2	CH	CH	CH	204
16	Na	6-F	H	2-CH_3Ph	CH_2CH_2	CH	CH	CH	255
17	Na	6-F	H	2-CH_3OPH	CH_2CH_2	CH	CH	CH	215
18	Na	6-F	H	2-FPh	CH_2CH_2	CH	CH	CH	>350
19	Na	6-F	H	3-thienyl	CH_2CH_2	CH	CH	CH	247
20	Na	6-F	H	2-thienyl	CH_2CH_2	CH	CH	CH	230
21	Na	6-F	H	3-furyl	CH_2CH_2	CH	CH	CH	247
22	H	6-F	H	Ph	CH_2S	CH	CH	CH	280d
23	Na	6-F	H	Ph	CH_2S	CH	CH	CH	230-235
24	K	6-F	H	Ph	CH_2S	CH	CH	CH	

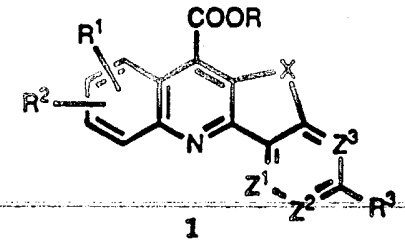
Tabulka 1 (pokračování)



1

Př. č.	R	R^1	R^2	R^3	X	Z^1	Z^2	Z^3	t.t.°C
25	H	6-F	H	4-FPh	CH_2S	CH	CH	CH	279d
26	Na	6-F	H	4-CF_3Ph	CH_2S	CH	CH	CH	237
27	H	6-F	H	4-CH_3Ph	CH_2S	CH	CH	CH	266
28	Na	6-F	H	4-CH_3Ph	CH_2S	CH	CH	CH	370-374
29	H	6-F	H	4-CH_3OPh	CH_2S	CH	CH	CH	269
30	H	6-CH_3	H	Ph	CH_2S	CH	CH	CH	308
31	H	6-CH_3	H	4-FPh	CH_2S	CH	CH	CH	304
32	H	6-CH_3	H	4-CH_3Ph	CH_2S	CH	CH	CH	306
33	H	6-CH_3	H	4-CH_3OPh	CH_2S	CH	CH	CH	263
34	H	6-CF_3	H	Ph	CH_2S	CH	CH	CH	260
35	Na	6-CF_3	H	Ph	CH_2S	CH	CH	CH	254
36	Na	6-F	H	3-CF_3Ph	CH_2S	CH	CH	CH	227
37	H	6-F	H	3-CH_3Ph	CH_2S	CH	CH	CH	255-257
38	Na	6-F	H	3-CH_3Ph	CH_2S	CH	CH	CH	219
39	H	6-F	H	3-CH_3OPh	CH_2S	CH	CH	CH	225-227
40	Na	6-F	H	3-CH_3OPh	CH_2S	CH	CH	CH	239
41	K	6-F	H	4-CH_3OPh	CH_2S	CH	CH	CH	
42	Na	6-F	H	2-FPh	CH_2S	CH	CH	CH	227
43	H	6-F	H	2-CH_3Ph	CH_2S	CH	CH	CH	240
44	Na	6-F	H	2-CH_3Ph	CH_2S	CH	CH	CH	
45	H	6-F	H	2-CH_3OPh	CH_2S	CH	CH	CH	204
46	Na	6-F	H	2-CH_3OPh	CH_2S	CH	CH	CH	
47	Na	6-F	H	3-thienyl	CH_2S	CH	CH	CH	239
48	Na	6-F	H	2-thienyl	CH_2S	CH	CH	CH	325
49	Na	6-F	H	3-furyl	CH_2S	CH	CH	CH	331
50	H	6-F	H	Ph	CH_2O	CH	CH	CH	

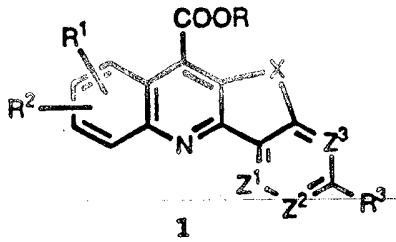
Tabulka 1 (pokračování)



1

Př. č.	R	R^1	R^2	R^3	X	Z^1	Z^2	Z^3	t.t.°C
51	Na	6-F	H	Ph	CH_2O	CH	CH	CH	
52	Na	6-F	H	4-CH_3OPh	CH_2O	CH	CH	CH	295d
53	H	6-F	H	4-CH_3Ph	CH_2O	CH	CH	CH	
54	Na	6-F	H	4-CH_3Ph	CH_2O	CH	CH	CH	305d
55	H	6-F	H	Ph	CH_2O	CH	CH	N	
56	Na	6-F	H	4-FPh	CH_2O	CH	CH	N	
57	Na	6-F	H	4-CH_3OPh	CH_2O	CH	CH	N	
58	Na	6-F	H	4-CH_3Ph	CH_2O	CH	CH	N	
59	H	6-F	H	Ph	CH_2S	CH	CH	N	
60	Na	6-F	H	Ph	CH_2S	CH	CH	N	
61	H	6-F	H	4-FPh	CH_2S	CH	CH	N	
62	Na	6-F	H	4-CF_3Ph	CH_2S	CH	CH	N	
63	H	6-F	H	4-CH_3Ph	CH_2S	CH	CH	N	
64	Na	6-F	H	4-CH_3Ph	CH_2S	CH	CH	N	
65	H	6-F	H	4-CH_3OPh	CH_2S	CH	CH	N	
66	H	6-CH_3	H	Ph	CH_2S	CH	CH	N	
67	K	6-F	H	Ph	CH_2O	CH	N	N	
68	Na	6-F	H	Ph	CH_2O	CH	N	N	
69	Na	6-F	H	4-CH_3OPh	CH_2O	CH	N	N	
70	Na	6-F	H	4-CH_3Ph	CH_2O	CH	N	N	
71	H	6-F	H	Ph	CH_2S	CH	N	N	
72	Na	6-F	H	Ph	CH_2S	CH	N	N	
73	H	6-F	H	4-FPh	CH_2S	CH	N	N	
74	K	6-F	H	4-CF_3Ph	CH_2S	CH	N	N	
75	H	6-F	H	4-CH_3Ph	CH_2S	CH	N	N	
76	Na	6-F	H	4-CH_3Ph	CH_2S	CH	N	N	

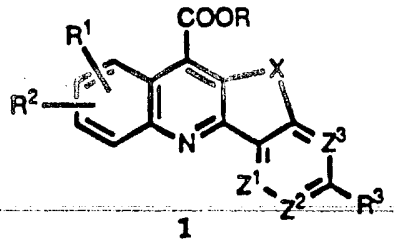
Tabulka 1 (pokračování)



1

Př. č.	R	R^1	R^2	R^3	X	Z^1	Z^2	Z^3	t.t.°C
77	H	6-F	H	4-CH_3OPh	CH_2S	CH	N	N	
78	H	6-CH_3	H	Ph	CH_2S	CH	N	N	
79	H	5-Cl	H	Ph	CH_2O	CH	N	CH	
80	Na	6-F	H	Ph	CH_2O	CH	N	CH	
81	Na	6-F	H	4-CH_3OPh	CH_2O	CH	N	CH	
82	Na	6-F	H	4-CH_3Ph	CH_2O	CH	N	CH	
83	H	5-F	H	Ph	CH_2S	CH	N	CH	
84	Na	6-F	H	Ph	CH_2S	CH	N	CH	
85	H	6-F	H	4-FPh	CH_2S	CH	N	CH	
86	Na	6-F	H	4-CF_3Ph	CH_2S	CH	N	CH	
87	H	6-F	H	4-CH_3Ph	CH_2S	CH	N	CH	
88	Na	6-F	H	4-CH_3Ph	CH_2S	CH	N	CH	
89	H	6-F	H	4-CH_3OPh	CH_2S	CH	N	CH	
90	H	6-CH_3	H	Ph	CH_2S	CH	N	CH	
91	H	6-F	H	Ph	OCH_2	CH	CH	CH	>250d
92	Na	6-F	H	4-CH_3Ph	OCH_2	CH	CH	CH	
93	Na	6-F	H	3-CH_3Ph	OCH_2	CH	CH	CH	
94	Na	6-F	H	3-CH_3OPh	OCH_2	CH	CH	CH	
95	Na	6-F	H	2-CH_3Ph	OCH_2	CH	CH	CH	
96	H	6-CF_3	H	Ph	OCH_2	CH	CH	CH	
97	Na	6-CF_3	H	Ph	OCH_2	CH	CH	CH	
98	Na	6-F	H	3-thienyl	OCH_2	CH	CH	CH	
99	Na	5-F	6-F	2-thienyl	OCH_2	CH	CH	CH	
100	H	6-F	H	Ph	SCH_2	CH	CH	CH	265-268d
101	Na	6-F	H	Ph	SCH_2	CH	CH	CH	294-296d

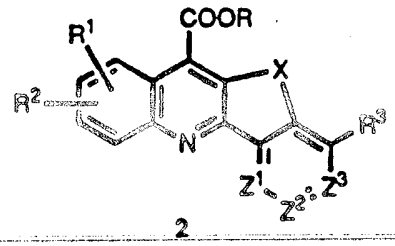
Tabulka 1 (pokračování)



1

Př. č.	R	R^1	R^2	R^3	X	Z^1	Z^2	Z^3	t.t.°C
102	Na	6-F	H	Ph	SCH_2	CH	CH	N	210d
103	Na	6-F	H	4-CH_3Ph	SCH_2	CH	CH	CH	296-297d
104	Na	6-F	H	3-CH_3Ph	SCH_2	CH	CH	CH	279-801d
105	Na	6-F	H	3-CH_3OPh	SCH_2	CH	CH	CH	190-194d
106	Na	6-F	H	2-CH_3Ph	SCH_2	CH	CH	CH	285-287d
107	H	6-CF_3	H	Ph	SCH_2	CH	CH	CH	259-260
108	Na	6-CF_3	H	Ph	SCH_2	CH	CH	CH	289-290d
109	Na	6-F	H	3-thienyl	SCH_2	CH	CH	CH	299-300d
110	Na	6-F	H	2-thienyl	SCH_2	CH	CH	CH	250-251d
111	Na	6-F	H	2-FPh	SCH_2	CH	CH	N	
112	Na	6-F	H	3-CH_3OPh	SCH_2	CH	CH	N	
113	Na	5-CH_3	6-F	Ph	CH_2CH_2	CH	CH	N	
114	Na	5-CH_3	6-F	2-FPh	CH_2CH_2	CH	CH	N	
115	Na	6-F	H	Ph	SCH_2CH_2	CH	CH	CH	
116	Na	6-F	H	Ph	CH_2SCH_2	CH	CH	CH	
117	Na	6-F	H	Ph	SCH_2	CH	N	N	

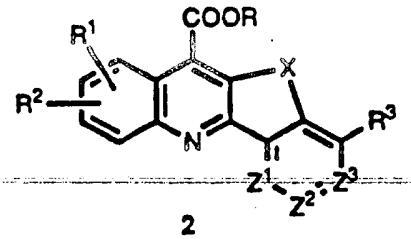
Tabulka 2



2

Př. č.	R	R^1	R^2	R^3	X	Z^1	Z^2	Z^3	t.t.°C
118	Na	6-F	H	Ph	CH_2CH_2	CH	CH	CH	
119	Na	6-F	H	PhO	CH_2CH_2	CH	CH	CH	191
120	Na	6-F	H	2-FPh	CH_2S	CH	CH	CH	
121	Na	6-F	H	PhO	CH_2S	CH	CH	CH	
122	Na	6-F	H	Ph	CH_2S	CH	CH	N	
123	Na	6-F	H	PhO	CH_2S	CH	CH	N	
124	Na	6-F	H	3-CH_3Ph	CH_2S	CH	N	N	
125	Na	6-F	H	5-FPhO	CH_2S	CH	N	N	
126	Na	6-F	H	Ph	CH_2S	CH	N	CH	
127	Na	6-F	H	PhO	CH_2S	CH	N	CH	
128	Na	6-F	H	3-CH_3OPh	CH_2O	CH	CH	N	
129	Na	6-F	H	PhO	CH_2O	CH	CH	N	
130	Na	6-F	H	Ph	SCH_2	CH	CH	N	
131	Na	6-F	H	PhO	SCH_2	CH	CH	N	
132	Na	6-F	H	Ph	SCH_2	CH	CH	CH	
133	Na	6-F	H	PhO	SCH_2	CH	CH	CH	
134	Na	6-CF_3	H	Ph	CH_2S	CH	CH	CH	
135	Na	6-CF_3	H	PhO	CH_2S	CH	CH	CH	
136	Na	6-CF_3	H	Ph	CH_2CH_2	CH	CH	CH	
137	Na	6-CF_3	H	PhO	CH_2CH_2	CH	CH	CH	
138	Na	6-CF_3	H	Ph	CH_2CH_2	CH	CH	N	
139	Na	6-CF_3	H	PhO	CH_2CH_2	CH	CH	N	

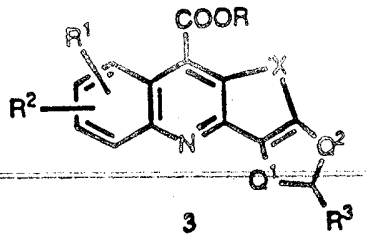
Tabulka 2 (pokračování)



2

Př. Č.	R	R^1	R^2	R^3	X	Z^1	Z^2	Z^3	t.t. °C
140	Na	6-CF_3	H	Ph	CH_2CH_2	CH	N	N	
141	Na	6-CF_3	H	PhO	CH_2CH_2	CH	N	N	
142	Na	6-CH_3	H	Ph	CH_2S	CH	CH	CH	
143	Na	6-CH_3	H	PhO	CH_2S	CH	CH	CH	
144	Na	6-CH_3	H	Ph	CH_2CH_2	CH	CH	CH	
145	Na	6-CH_3	H	PhO	CH_2CH_2	CH	CH	CH	
146	Na	6-CH_3	H	Ph	CH_2CH_2	CH	CH	N	
147	Na	6-CH_3	H	PhO	CH_2CH_2	CH	CH	N	
148	Na	5-CH_3	6-F	Ph	CH_2S	CH	CH	CH	
149	Na	5-CH_3	6-F	PhO	CH_2S	CH	CH	CH	
150	Na	5-CH_3	6-F	Ph	CH_2CH_2	CH	CH	CH	
151	Na	5-CH_3	6-F	PhO	CH_2CH_2	CH	CH	CH	

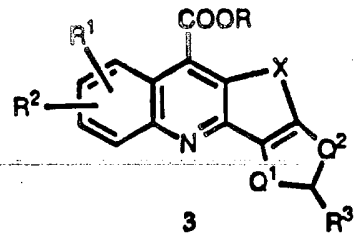
Tabulka 3



3

Př. č.	R	R^1	R^2	R^3	X	Q^1	Q^2	t.t. °C
152	Na	6-F	H	Ph	CH_2CH_2	CH=	NH	
153	Na	6-F	H	Ph	CH_2CH_2	CH=	NCH_3	
154	Na	6-F	H	Ph	CH_2CH_2	CH=	NC_2H_5	
155	Na	6-CF_3	H	Ph	CH_2CH_2	CH=	S	
156	Na	6-CF_3	H	Ph	CH_2CH_2	N=	S	
157	Na	6-CF_3	H	Ph	CH_2CH_2	N=	NCH_3	
158	Na	6-F	H	Ph	CH_2CH_2	S	=N	
159	Na	6-F	H	Ph	CH_2CH_2	NCH_3	=N	
160	Na	6-F	H	Ph	CH_2CH_2	S	=CH	
161	Na	6-CF_3	H	Ph	CH_2CH_2	S	=N	
162	Na	6-CF_3	H	Ph	CH_2CH_2	NCH_3	=N	
163	Na	6-CF_3	H	Ph	CH_2CH_2	S	=CH	
164	Na	6-F	H	Ph	SCH_2	CH=	NH	
165	Na	6-F	H	Ph	SCH_2	CH=	NCH_3	
166	Na	6-F	H	Ph	SCH_2	CH=	NC_2H_5	
167	Na	6-CF_3	H	Ph	SCH_2	CH=	S	
168	Na	6-CF_3	H	Ph	SCH_2	N=	S	
169	Na	6-CF_3	H	Ph	SCH_2	S	=CH	

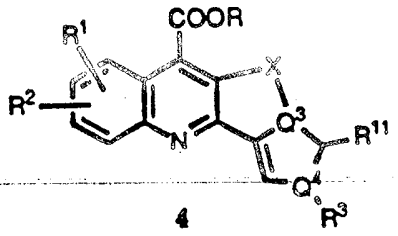
Tabulka 3 (pokračování)



3

Př. č.	R	R^1	R^2	R^3	X	Q^1	Q^2	t.t. °C
170	Na	5-Cl	H	Ph	CH_2CH_2	CH=	S	
171	Na	5-Cl	H	Ph	CH_2CH_2	N=	S	
172	Na	6-F	H	Ph	CH_2CH_2	NCH_3	=CH	
173	Na	5-CF_3	H	Ph	CH_2CH_2	CH=	S	
174	Na	5-Cl	H	Ph	CH_2CH_2	CH=	S	
175	Na	6-F	H	Ph	SCH_2	S	=N	
176	Na	6-Cl	H	Ph	CH_2CH_2	CH=	S	

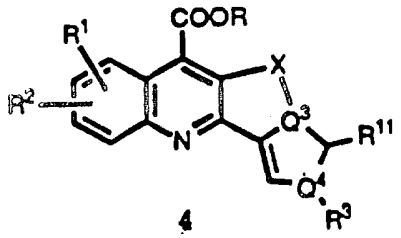
Tabulka 4



4

Př. č.	R	R^1	R^2	R^3	R^{11}	X	Q^3	Q^4	t.t. °C
177	Na	6-F	H	Ph	H	CH_2CH_2	N	C=	
178	Na	6-F	H	Ph	CH_3	CH_2CH_2	N	C=	
179	Na	6-CF_3	H	Ph	H	CH_2CH_2	N	C=	
180	Na	6-CF_3	H	2-FPh	H	CH_2CH_2	N	C=	
181	Na	6-F	H	Ph	H	CH_2CH_2	C=	N	
182	Na	6-F	H	Ph	CH_3	CH_2CH_2	C=	N	
183	Na	6-CF_3	H	Ph	H	CH_2CH_2	C=	N	
184	Na	6-CF_3	H	Ph	CH_3	CH_2CH_2	C=	N	
185	Na	6-F	H	2-FPh	H	CH_2CH_2	C=	N	
186	Na	6-F	H	2-FPh	CH_3	CH_2CH_2	C=	N	
187	Na	6-CF_3	H	2-FPh	H	CH_2CH_2	C=	N	
188	Na	6-CF_3	H	2-FPh	CH_3	CH_2CH_2	C=	N	
189	Na	6-F	H	Ph	H	SCH_2CH_2	C=	N	
190	Na	6-F	H	Ph	CH_3	SCH_2CH_2	C=	N	
191	Na	6-CF_3	H	Ph	H	SCH_2CH_2	C=	N	
192	Na	6-CF_3	H	Ph	CH_3	SCH_2CH_2	C=	N	
193	Na	6-F	H	2-FPh	H	SCH_2CH_2	C=	N	
194	Na	6-F	H	2-FPh	CH_3	SCH_2CH_2	C=	N	
195	Na	6-CF_3	H	2-FPh	H	SCH_2CH_2	C=	N	
196	Na	6-CF_3	H	2-FPh	CH_3	SCH_2CH_2	C=	N	
197	Na	6-F	H	Ph	H	OCH_2CH_2	C=	N	
198	Na	6-F	H	Ph	CH_3	OCH_2CH_2	C=	N	
199	Na	6-CF_3	H	Ph	H	OCH_2CH_2	C=	N	
200	Na	6-CF_3	H	Ph	CH_3	OCH_2CH_2	C=	N	

T a b u l k a 4 (pokračování)



4

Př. č.	R	R^1	R^2	R^3	R^{11}	X	Q^3	Q^4	t.t. °C
201	Na	6-F	H	2-FPh	H	OCH_2CH_2	C=	N	
202	Na	6-F	H	2-FPh	CH_3	OCH_2CH_2	C=	N	
203	Na	6-CF_3	H	2-FPh	H	OCH_2CH_2	C=	N	
204	Na	6-CF_3	H	2-FPh	CH_3	OCH_2CH_2	C=	N	
205	Na	6-F	H	3-CH_3Ph	H	CH_2CH_2	N	C=	
206	Na	6-F	H	3-CH_3OPh	H	CH_2CH_2	N	C=	
207	Na	6-CF_3	H	3-CH_3Ph	H	CH_2CH_2	N	C=	
208	Na	6-CF_3	H	3-CH_3OPh	H	CH_2CH_2	N	C=	

Užitečnost

Reakce směsi humánních lymfocytů

Zkoušky popsané dále, označované názvem reakce směsi humánních lymfocytů, je možno použít pro demonstraci, že sloučeniny podle vynálezu mají schopnost potlačovat nebo inhibovat imunitní reakci buněk. Reakce směsi humánních lymfocytů se používá pro stanovení transplantační kompatibility mezi donorem (štěpem) a příjemcem (Park and Good, str. 71, Tissue Typing and Organ Transplantation /Yunis et al./ 1973, Academic Press Inc., NY, USA). Reakce směsi humánních lymfocytů představuje imunitní odpověď in vitro. Inhibice imunitní odpovědi, tedy reakce směsi humánních lymfocytů, představuje standardní stanovení používané na poli imunologie, které je pokládáno za indikativní pro in vivo imunosupresivní aktivitu. Konkrétně, aktivita při reakci směsi humánních lymfocytů ukazuje, že sloučeniny podle vynálezu by měly být účinné při potlačování odmítání transplantovaných orgánů a choroby štěp versus hostitel. Reakce směsi humánních lymfocytů se také používá jako modelového systému pro imunitní reakce, zahrnující imunitní odpovědi zprostředkované T-buňkami. Takové imunitní odpovědi zprostředkované T-buňkami jsou spojovány s patologií spojenou s autoimunitními chorobami, chronickými zánětlivými chorobami, chorobou štěp versus hostitel a odmítáním transplantovaných orgánů. S ohledem na výsledky uvedené v tomto popisu lze tedy u sloučenin obecného vzorce 1 až 4 podle tohoto vynálezu očekávat účinnost při léčbě takových chorob.

Krev se odebírá venipunkturou dvěma humánním dárcům, kteří nejsou příbuzní. Jednojaderné buňky periferní krve (PBMC) se izolují z odebraných vzorků za použití postupu Leuco Prep (Becton-Dickinson). PBMC se dvakrát

promyjí fosfátem pufrovaným fyziologickým roztokem chloridu sodného (bez vápníku a hořčíku) a separátní buněčné izoláty se nastaví na příslušné koncentrace pomocí média RPMI 1640 doplněného 10 % humánního AB séra a 50 µl/ml gentamicinu. Buňky od dárce A (2×10^5) se inkubují s buňkami od dárce B (2×10^5) za nebo bez přítomnosti sloučeniny v 96-jamkových (jamky s kulatým dnem) mikrotitrových deskách při 37°C a v atmosféře obsahující 5 % oxidu uhličitého po dobu 6 dnů. 18 hodin před sklizní buněk z misek se všechny jamky zpracují pulsem 1 µCi tritiovaného thymidinu. Buňky z jamek se promyjí šestý den a za použití scintilačního počítače se stanoví inkorporace tritiovaného thymidinu.

Výsledky zkoušky reakce směsi humánních lymfocytů (MLR) pro reprezentativní sloučeniny podle vynálezu jsou uvedeny v tabulce 5. V této tabulce představuje symbol ++ hodnotu IC_{50} nižší než 5×10^{-8}M a symbol + hodnotu IC_{50} v rozmezí od 5×10^{-8}M do 1×10^{-5}M.

T a b u l k a 5

Sloučenina	MLR aktivita
cyklosporin A	++
methotrexat	++
příklad 1	++
příklad 2	++
příklad 3	+
příklad 5	+
příklad 8	+
příklad 9	+
příklad 10	+
příklad 11	+
příklad 12	+

Tabulka 5 (pokračování)

Sloučenina	MLR aktivita
příklad 13	+
příklad 14	++
příklad 16	++
příklad 17	++
příklad 18	++
příklad 19	+
příklad 20	++
příklad 21	+
příklad 22	+
příklad 25	+
příklad 26	+
příklad 27	++
příklad 28	++
příklad 29	+
příklad 30	+
příklad 31	+
příklad 32	+
příklad 34	+
příklad 35	++
příklad 37	++
příklad 38	++
příklad 39	++
příklad 40	++
příklad 42	++
příklad 43	++
příklad 45	++
příklad 48	++
příklad 50	+
příklad 51	+
příklad 51	++
příklad 52	+

T a b u l k a 5 (pokračování)

Sloučenina	MLR aktivita
příklad 54	++
příklad 101	+
příklad 103	+
příklad 105	+
příklad 107	+
příklad 108	+

Výsledky získané při zkoušce proliferační reakce směsi humánních lymfocytů ukazují, že sloučeniny podle vynálezu potlačují nebo inhibují in vitro imunitní odpověď (tj. vykazují silnou imunosupresivní účinnost) a měly by být účinné při léčbě a/nebo prevenci odmítání transplantovaných orgánů, choroby štěp versus hostitel, rheumatoidní arthritis, autoimunitních chorob a chronických inflamatorních chorob, které všechny zahrnují imunitní odpovědi T-lymfocytů. Antiproliferativní účinnost sloučenin podle vynálezu ukazuje také na použitelnost těchto sloučenin při inhibici růstu nádorů.

Zkouška kontaktní senzitivity, jako odpověď na DNFB u myší

Kontaktní senzitivita na DNFB byla u myší studována a charakterizována v rozsáhlém měřítku za účelem stanovení regulačních mechanismů, které se podílejí na imunitních odpovědích zprostředkovaných buňkami (Claman et al., Immunol. Rev. 50:105, 1980; Young and Young, "Cutaneous Models of Inflammation for the Evaluation of Topical and Systemic Pharmacological Agents", Pharmacological Methods in the Control of Inflammation (Chang a Lewis, Eds.), Alan R. Liss, Inc. New York, str. 215 až 231, 1989). Jedná se o antigen-specifickou imflamatorní odpověď zprostředkovanou T-buňkami,

která představuje hypersensitivitní reakce zpožděného typu pozorované jak u člověka, tak u jiných savců. Zvířecích modelů kontaktní sensitivity se rutinně používá v mnoha laboratořích pro farmakologický screening antiinflamatorních činidel a činidel pro léčbu autoimunitních chorob.

Samice myši Balb/c (o hmotnosti asi 20 g, Charles River) se sensitizují na oholeném břiše 25 µl 0,5% roztoku 2,4-dinitrofluorbenzenu (DNFB) (Eastman Kodak Co.) ve vehikulu tvořeném směsí acetonu a olivového oleje v poměru 4 : 1 v den 0 a 1. V den 5 se na uchu každé myši provede provokace 25 µl 0,2% DNFB ve vehikulu tvořeném směsí acetonu a olivového oleje v poměru 4 : 1. Stejný segment ucha se změří bezprostředně před provokací a 24 hodiny po ní pomocí strojnického mikrometru. Otok ucha se vyjádří jako rozdíl tloušťky ucha před a po provokaci v jednotkách 2,54 x 10^{-4} cm ± směrodatná odchylka. Procentické potlačení se vypočítá podle vzorce

$$\% \text{ potlačení} = 1 - \frac{\text{ošetřeno sloučeninou - negativní kontrola}}{\text{pozitivní kontrola - negativní kontrola}} \times 100$$

Zkoušené sloučeniny rozpuštěné v 0,25% roztoku Methocelu(R) se podávají orálně. Kontrolní zvířata obdrží pouze vehikulum (0,25% Methocel). Zvířata, která tvoří negativní kontrolu se nesensitizují v den 0 a 1, ale provokují se v den 5. V každé skupině se obvykle používá 10 myší.

Výsledky kontaktní sensitivity pro reprezentativní sloučeniny podle vynálezu jsou uvedeny v tabulce 6. V této tabulce znamená symbol + vyšší než 30% potlačení otoku kontrolního ucha.

T a b u l k a 6

Sloučenina	Účinnost při zkoušce kontaktní sensitivity
cyklosporin A	+
methotrexat	+
příklad 14	+
příklad 22	+
příklad 23	+
příklad 34	+
příklad 35	+
příklad 51	+

Výsledky biologických testů popsaných výše ukazují, že chinolinkarboxylové kyseliny s karbocyklickým a heterocyklickým kondenzovaným kruhem obecného vzorce 1 až 4 podle tohoto vynálezu vykazují účinek spočívající v potlačování nebo inhibici kontaktní sensivitní odpovědi na 2,4-dinitrofluorbenzen (DNFB) u myší.

Kontaktní sensitivita na DNFB představuje formu hypersensitivity odloženého typu, která byla v široké míře studována pro porozumění regulaci imunologických procesů (viz výše uvedená publikace Claman et al.). Tato reakce je zprostředkována T-lymfocyty, které jsou sensitizovány na antigen proliferací a tím, že se z nich vyvinou maturované efektorové buňky (viz výše uvedená publikace Claman et al.). Tato imunitní odpověď zprostředkovaná buňkami (imunita zprostředkovaná T-buňkami) má ústřední význam pro mnoho chorobných stavů, jako je odmítání transplantovaných orgánů a choroba štěp versus hostitel (Benacerraf a Unanue (1979), Textbook of Immunology, Williams & Wilkins Co.; Eisen (1980), Immunology, An Introduction to Molecular and

Cellular Principles of the Immune Responses, Harper & Row, Inc.; Loweland and McKenzie (1982), Immunology, 46: 313-320; Gallin et al. (1988), Inflammation, Basic Principles and Clinical Correlates, Raven Press).

Model kontaktní sensitivity použitý při této studii představuje modelový systém hypersensitivitních reakcí opožděného typu, které jsou spojovány s patologií choroby doprovázející odmítání transplantovaných orgánů, choroby štěp versus hostitel, sclerosis multiplex, myasthenia gravis, systemického lupus erythematosus, rheumatoidní arthritis a jiných chronických inflamatorních chorob a autoimunitních chorob, při nichž mají T-buňky ústřední význam při dosahování imunitní nebo autoimunitní odpovědi.

Model kontaktní sensitivity je široce používaná modelový systém pro hypersensitivní reakce zpožděného typu, které zahrnují imunitní odpovědi zprostředkované buňkami (odpovědi zprostředkované T-buňkami), které jsou spojovány s odmítáním transplantovaných orgánů, chorobou štěp versus hostitel, jakož i s patologií choroby spojenou s psoriasis, rheumatoidní arthritis, autoimunitními chorobami a chronickými inflamatorními chorobami. Jelikož o všech těchto chorobách je známo, že zahrnují T-lymfocytové složky, očekává se, že imunosupresivní sloučeniny obecného vzorce 1 až 4 budou účinné při jejich léčbě.

Získané výsledky ukazují, že sloučeniny podle vynálezu vykazují užitečnou jak imunomodulační, tak anti-inflamatorní účinnost.

Arthritis indukovaná adjuvantem

Arthritis indukovaná adjuvantem u krysy představuje systemickou inflamatorní chorobu, při níž vznikají

podobné změny kostí a chrupavek, jaké jsou pozorovány u rheumatoidní arthritis, ale jejich časový průběh je zrychlený (Pearson, Arth. Rheum. 7:80, 1964). Aktivita zkoušených sloučenin při modelu arthritis indukovaném adjuvantem je indikativní pro antiinflamatorní účinnost při léčbě chronických inflamatorních chorob, jako je rheumatoidní arthritis, psoriasis a inflamatorní choroba střev.

Samcům krysy Lewis (Charles River) o hmotnosti 160 až 210 g se ve formě subkutánní injekce podá 0,1 ml Freundova úplného adjuvantu obsahujícího 5 mg M. butyricum v 1 ml parafinového oleje (Difco Laboratories) do plantární oblasti pravé zadní pracky. Parafinový olej se injekčně podá zvířatům, která představují nearthritickou kontrolu. V každé skupině se obvykle používá 10 krys. Sloučeniny se rozpustí v 0,25% Methocelu(R) (Dow Chemical Co.) s jednou kapkou povrchově aktivní látky Tween(R) 80 na 10 ml roztoku Methocelu. Sloučeniny se podávají po dobu 18 dnů každý den počínaje dnem, kdy byla do pracky vstříknuta injekce. Hmotnost každého zvířete se zaznamenává obden, počínaje dnem, kdy byla do pracky vstříknuta injekce. 18. den se zvířata zváží a změří se objem zadní pracky, do které injekce nebyl podána, za použití diferenciálního plethysmometru Ugo Basile Volume Differential Plethysmometer.

Hyperproliferace indukovaná TPA

Zkoušky hyperproliferace indukované TPA, která je popsána dále, se může použít pro demonstraci skutečnosti, že sloučeniny podle vynálezu mají schopnost inhibovat kožní hyperplasii indukovanou opakovanou aplikací tetradekanoylforbolacetátu (TPA) do myšího ucha (Marks et al., Cancer Res., 36: 2636, 1976). O TPA je známo, že vyvolává změny myší kůže, které napodobují mnohé z inflamatorních a epithe-

lových změn, k nimž dochází při chorobách kůže u člověka, jako je psoriasis.

Samcům myši CF-1 (Charles River) o hmotnosti 20 až 25 g se orálně podá zkoušená sloučenina v 0,25% Methocelu(R) (Dow Chemical Co.) jednu hodinu před aplikaci 1 µg TPA (v acetonu) do pravého ucha. Na levé ucho se přitom aplikuje pouze aceton. Toto ošetření se opakuje jednou denně po dobu celkem 4 následujících dnů. Pátý den se zvířatům intraperitoneálně vstříknou 2 mg/kg vinblastinsulfátu, aby se zastavilo dělení buněk v metafázi. Po 4 hodinách se zvířata usmrtí a odejmou se jim uši pro histologické zpracování. Histologické preparáty se zkoumají pod světelným mikroskopem a spočítají se metafáze na jeden mm základní membrány. V každé skupině se obvykle používá 10 myší.

Výsledky zkoušení ukazují, že popisované sloučeniny účinně potlačují mitotickou aktivitu spojenou s hyperplasií myší kůže indukovanou TPA, což ukazuje, že by měly být účinné při léčbě humánních chorob kůže a mukoepithelu, jako je psoriasis (ve všech formách), lichen, chronické exémy, ichtyosa, pityriasa a chronická uticaria.

Protirakovinová účinnost

Reprezentativní sloučeniny podle vynálezu byly podrobeny zkoušení protirakovinové účinnosti za použití různých předklinických modelových nádorů na zvířatech, popsaných dále, základě kterých lze předvídat klinickou užitečnost. Protinádorová účinnost může být také zkoušena pomocí inhibice růstu buněk in vitro. Tato zkouška je rovněž uvedena dále.

Inhibiční účinnost na růst in vitro

Bylo použito reagentů pro tkáňovou kulturu, zakoupených od firmy GIBCO (Grand Island, New York, USA). 5-(Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-difenyltetrazoliumbromid (MTT) byl zakoupen od firmy Sigma Chemical Company (St. Louis, MO, USA). Všechna činidla byla zpracována na zásobní roztoky o koncentraci 2 mg/ml v dimethylsulfoxidu. MTT byl zpracován na zásobní roztok o koncentraci 1 mg/ml v Dulbeccově fosfátem pufrovaném roztoku chloridu sodného (PBS). Všechny zásobní roztoky byly skladovány ve zmrazeném stavu (-20°C) ve tmě.

Klon A humánních rakovinných buněk tračníku byl izolován z heterogenní linie nádorových buněk tračníku DLD-1 a uchovává za výše uvedených podmínek (Dexter et al., Cancer Research 1979, 39, 1020; Dexter et al., Am. J. Med. 1981, 71, 949). Buňky murinní leukémie L1210 byly uchovávány na médiu RPMI-L způsobem popsaným v Chen et al., Cancer Research 1986, 46, 5014. Všechny buněčné linie byly inkubovány při 37°C ve zvlhčené atmosféře skládající se z 5 % oxidu uhličitého a 95 % vzduchu.

Exponenciálně rostoucí buňky murinní leukémie L1210 ($1x10^3$ buněk) nebo buněk klonu A (8×10^2) v 0,1 ml media se zaočkují v den 0 do mikrotitrové plotny s 96 jamkami. V den 1 se do každé jamky přidá 0,1ml alikvotní díl media obsahujícího odstupňovanou koncentraci zkoušené sloučeniny. Misky s buňkami L1210 se inkubují při 37^oC ve vlhkém inkubátoru po dobu 72 hodin, potom se krátce odstředí a oddělí se 100 µl růstového media. Buněčné kultury se inkubují s 50 µl MTT 4 h při 37^oC. Výsledný purpurově zbarvený formazanový precipitát se rozpustí ve 200 µl 0,04N chlorovodíku v isopropylalkoholu. Absorbance se odečítá ve spektrofotometru s prohlížecí kyvetou Titertek Multiskan MCC (Flow Laboratories)

při zkušební vlnové délco 570 nm a referenční vlnové délce 630 nm.

Hodnoty IC_{50} se stanoví počítačovým programem, z naměřených dat podle následující rovnice:

$$Y = [(Am-Ao)/(1+(X/IC_{50})^{n})]+Ao$$

kde

Am představuje absorbanci kontrolních buněk,

Ao představuje absorbanci buněk za přítomnosti nejvyšší koncentrace sloučeniny,

Y představuje pozorovanou absorbanci,

X představuje koncentraci sloučeniny a

IC_{50} představuje dávku sloučeniny, která inhibuje počet zdvojnásobení buněčné populace na jednu polovinu počtu zdvojnásobení populace kontrolních buněk a

n představuje směrnici přímé části křivky.

Modelové nádory na zvířatech

Za použití jednoho nebo více dále popsaných parametrů je možno zjišťovat protinádorovou účinnost sloučenin podle vynálezu na modelových nádorech na zvířatech.

Účinnost zkoušených slouženin při stanovení inhibice růstu nádorů se charakterizuje jako rozsah inhibice růstu nádoru u ošetřených myší ve srovnání s kontrolními

myšmi, které byly ošetřeny pouze nosičem. Hmotnost nádoru (miligramy) se vypočítá z rozměrů nádoru zjištěných pomocí kalibru, za použití vzorce pro protáhlý elipsoid [hmotnost nádoru (mg) = (délka x šířka^2)/2]. Pro každou skupinu ošetřenou zkoušenou látkou nebo kontrolním nosičem se zjistí čistá hmotnost nádoru odečtením počáteční hmotnosti nádoru od konečné hmotnosti nádoru. Výsledky jsou vyjádřeny pomocí následujícího vzorce:

$$\text{inhibice růstu nádoru (\%)} = \left[1 - \frac{\text{střední hmotnost ošetřeného nádoru}}{\text{střední hmotnost kontrolního nádoru}} \right] \times 100$$

Při studiích přežití se protinádorová účinnost vyjadřuje za použití následujícího vzorce:

$$\text{\% T/C (přežití)} = \frac{\text{[Střední doba přežití ošetřených myší]}}{\text{[Střední doba přežití kontrolních myší]}} \times 100$$

Při zkoušce odkladu růstu nádoru se vypočítá hodnota T/C, jako podíl střední doby (dny), za kterou dospěje nádor u léčené skupiny do předem určené velikosti (750 mg) a střední doby, za kterou dospěje do stejné velikosti nádor u kontrolní skupiny.

$$\text{\% T/C (odklad růstu nádoru)} = \frac{\text{[Střední doba, za kterou nádor dospěje do určité velikosti u léčené skupiny]}}{\text{[Střední doba, za kterou nádor dospěje do určité velikosti u neléčené skupiny]}} \times 100$$

V některých případech se odklad růstu nádoru vyjadřuje v "dnech" vypočítaných odečtením střední doby ve

dnech, za kterou nádor dospěje do předem určené hmotnosti u kontrolní skupiny od střední doby, za kterou dospěje nádor do stejné hmotnosti u léčené skupiny.

Při experimentech za použití myší leukémie, jako modelu, se může účinnost zkoušených sloučenin vyjádřit také jako procentické zvýšení doby života hostitele (% ILS) za použití následujícího vzorce:

$$\% \text{ ILS} = \frac{\text{[Střední doba přežití léčené skupiny minus střední doba přežití kontrolní skupiny]}}{\text{[Střední doba přežití kontrolní skupiny]}} \times 100$$

U nádorů rostoucích subkutánně se usmrcení nádorových buněk vypočítá z následujícího vzorce:

$$\text{Log}_{10} \text{ usmrcení (celkem)} = \frac{\text{[T-C(dny)]}}{(3,32)(\text{TD})}$$

kde T - C představuje odklad růstu nádorů a TD představuje dobu zdvojnásobení velikosti nádoru ve dnech.

Při zkouškách s modelovými nádory, které jsou popsány dále, obsahuje každá skupina obvykle 5 až 10 myší.

Model s melanomem B16

Použije se nádorové linie B16 vzniklé spontánně na kůži u kořene ucha myši C57BL (NIH Publication č. 84-2635, únor 1984, In Vivo Cancer Models). Nádorová linie se uchovává subkutánně (s.c.) sériovým pasážováním v samicích myši C57Bl. Pro zkoušení se v den 0 samicím myší B6C3F1 o hmotnosti 18 až 22 g intraperitoneálně vstříkne 0,25 ml

nádorové suspenze 1 : 5. Myši se náhodným způsobem rozdělí do skupin. Pro kontrolní prostředek a prostředek obsahující zkoušenou sloučeninu se jako vehikula použije 0,25% roztoku Methocelu(R) s obsahem 2 % Tween(R)80. Prostředek obsahující zkoušenou sloučeninu a kontrolní prostředek tvořený samotným vehikulem se podává intraperitoneálně jednou denně po dobu 9 po sobě jdoucích dnů, počínaje dnem 1.

Model s leukémií P388

Nádorová linie P388 vznikla při lymfocytické leukémii u samice myši DBA/2 po natírání kůže 3-methylcholanthrenem (NIH Publication č. 84-2635, únor 1984, In Vivo Cancer Models). Nádorová linie se uchovává sériovým pasážováním v samicích myši DBA/2. Pro zkoušení se v den 0 samicím myší CDF1 o hmotnosti 18 až 22 g intraperitoneálně podá 1 x 10^6 životaschopných buněk P388 získaných z ascites pasážovaných myší DBA/2. Myši se náhodným způsobem rozdělí do skupin. Pro kontrolní prostředek a prostředek obsahující zkoušenou sloučeninu se jako vehikula použije 0,25% roztoku Methocelu(R) s obsahem 2 % Tween(R)80. Prostředek obsahující zkoušenou sloučeninu a kontrolní prostředek tvořený samotným vehikulem se podává intraperitoneálně nebo intravenosně jednou denně po dobu 5 nebo 9 po sobě jdoucích dnů, počínaje dnem 1 (způsob podávání a doba jsou určeny předem).

Model s leukémií L1210

Nádorová linie L1210 byla původně chemicky indukována roku 1948 ve slezině a lymfatických uzlinách myši DBA potíráním kůže methylcholanthrenem v ethyletheru. (NIH Publication č. 84-2635, únor 1984, In Vivo Cancer Models). Nádorová linie se uchovává sériovým pasážováním v samicích myši DBA/2. Pro zkoušení se v den 0 samicím myší CDF1 o hmotnosti 18 až 22 g intraperitoneálně podá 1 x 10^5

buněk L1210 (0,1 ml/myš) získaných z ascites myší DBA/2. Myši se náhodným způsobem rozdělí do skupin. Pro kontrolní prostředek a prostředek obsahující zkoušenou sloučeninu se jako vehikula použije 0,25% roztoku Methocelu(R) s obsahem 2 % Tween(R)80. Prostředek obsahující zkoušenou sloučeninu a kontrolní prostředek tvořený samotným vehikulem se podává intraperitoneálně nebo intravenosně jednou denně po dobu 5 nebo 9 po sobě jdoucích dnů, počínaje dnem 1 (způsob podávání a doba jsou určeny předem).

Pankreatický duktální adenokarcinom (Panc02 a Panc03)

Nádorová linie pankreatického duktálního adenokarcinomu vznikla z nádoru indukovaného implantací nitě nesoucí 3-methylcholanthren do pankreatické tkáně myši (Corbett et al., Cancer Research (1984), 44: 717 až 726). Úlomky nádoru se implantují subkutánně bilaterálně pomocí trokaru a zkoušené sloučeniny se podávají intravenosně, per orálně nebo subkutánně, počínaje 1. až 3. dnem po implantaci při dávkovacím režimu zahrnujícím jednu nebo dvě dávky denně.

Myší mammární adenokarcinom 16/C (Mam16/C)

Původně izolovaný myší mammární adenokarcinom 16/C se uchovává sériovým pasážováním transplantací metastázových plicních ohnisek (Corbett et al., Cancer Treat. Rep. (1978), 62: 1471 až 1488). Kousky nádoru se implantují subkutánně bilaterálně pomocí trokaru a zkoušené sloučeniny se podávají počínaje 1. až 3. dnem po implantaci při dávkovacím režimu zahrnujícím jednu nebo dvě dávky denně. Nádory se měří jednou nebo dvakrát za týden pomocí kalibrů. Myši se usmrtí, když nádory u kontrolní skupiny dospějí do průměrné velikosti nad 1 500 mg.

Myší mammární adenokarcinom 17 (Mam17)

Tato nádorová linie se uchovává v mrazáku v rámci programu Develpmental Threapeutics Program v Biological Testing Branch, Frederick, MD, USA (MucciLoRusso et al., Investigational New Drugs (1990) 8(3): 253 - 261). Chemoterapeutické studie na samicích myši C3H nesoucích nádory Mam17 se provádějí stejným způsobem, jako výše popsané studie za použití nádoru Mam16/C.

Subkutánně implantovaný karcinom tračníku 38 a 51 (Colon38, Colon 51)

Tyto nádorové linie vznikly z nádoru chemicky indukovaného v tračníku myši C57BL/6 po indukci opakovanými subkutánním injekcemi 1,2-dimethylhydrazinu (Corbett et al., Cancer Research (1975) 35: 2434 až 2439). Kousky nádorů se implantují subkutánně bilaterálně pomocí trokaru a zkoušené sloučeniny se podávají počínaje 1. až 3. dnem po implantaci při dávkovacím režimu zahrnujícím jednu nebo dvě dávky denně. Nádory se měří jednou nebo dvakrát za týden pomocí kalibrů. Myši se usmrtí, když nádory u kontrolní skupiny dospějí do průměrné velikosti nad 1 500 mg.

Zkoušky na modelových humánních nádorových xeno-štěpech (MX-1, LX-1, CX-1 a DLD-2) in vivo

Humánní mammární karcinom MX-1, hummání plicní karcinom LX-1 a CX-1 a humánní nádor tračníku DLD-2 byly původně získány z chirurgicky odstraněného primárního nádoru, tj. nádoru prsu, nádoru plic a karcinomu tračníku. Humánní nádorové linie byly udržovány seriovým pasážováním v athymických lysých myších. Humánní mammární karcinom MX-1 je zavedený nádor používaný v NCI (National Cancer

Institute). Modelové nádory LX-1 a DLD 2 byly dobře charakterizovány.

Jako myší se při těchto experimentech používá outbredních švýcarských myší nebo myší BALB/C, které nesou gen lysosti (nu/nu). V den 0 se samicím myši o hmotnosti 20 až 25 g naočkuje bilaterální subkutánní implantací trokarem 30 až 60 úlomků nádoru. Úlomky nádorů se připraví z čerstvých nádorů vyrostlých subkutánně v myších použitých pro pasážování. Hmatatelné nádory o hmotnosti přibližně 50 mg se u myši objeví do 7 až 10 dnů po inokulaci. Myši se rozdělí do skupin a potom se jim v den 3, 5, 7 a 12 až 16 jednou denně podává intravenosně (i.v.) zkoušená sloučenina nebo kontrolní nosič.

Měření nádorů a určování tělesné hmotnosti se provádí jednou nebo dvakrát za týden. Myši se usmrtí, když nádory dosáhnout průměrné velikosti 1 500 mg (asi 20. den).

Účinnost zkoušených sloučenin se vyjadřuje jako inhibice růstu nádoru v procentech. Používá se kritérií Národního ústavu pro rakovinu (National Cancer Institute - NCI) pro účinnost u rakovinových modelů in vivo (NIH Publication č. 84-2635, únor 1984: In Vivo Cancer Models). Skutečná regrese nádoru (IR = neúplná regrese, FR = úplná regrese) ukazuje na výbornou až vynikající účinnost. Inhibice růstu nádoru 90 % nebo vyšší je považována za dobrou až výbornou a inhibice růstu nádoru 58 až 89 % je považována za střední až dobrou. Sloučeniny vykazující inhibici růstu nižší než 58 % jsou považovány za neúčinné.

Dávkování a prostředky

Sloučeniny podle vynálezu je možno podávat za účelem léčby nebo prevence odmítání transplantovaných

orgánů, choroby štěp versus hostitel, psoriasis, autoimunitních chorob a chronických inflamatorních chorob jakýmkoliv způsobem, při němž se dosahuje kontaktu účinného činidla s cílovým místem účinku v těle savce. Sloučeniny podle vynálezu se také mohou podávat pro léčbu chorob kůže a mukoepithelu, jako je psoriasis (ve všech jejích formách), lichen, chronické ekzémy, ichtyosis, pytiriasis a chronická uticaria. Mohou se podávat jakýmkoliv konvenčním způsobem, který je k dispozici pro použití v oboru farmaceutik, a to buď ve formě jediné účinné přísady nebo ve formě kombinace terapeuticky účinných přísad. Sloučeniny podle vynálezu se mohou podávat samotné, ale obvykle se podávají ve spojení s farmaceuticky vhodným nosičem, který se volí podle toho, jakého podávání se má použít, v souladu se standardní farmaceutickou praxí.

Vhodné farmaceutické nosiče a způsoby výroby farmaceutických dávkovacích forem jsou popsány v publikaci Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., což je standardní příručka v tomto oboru.

Jak je odborníkům v oboru lékařství dobře známo, podávaná dávka bude samozřejmě záviset na takových známých faktorech, jako jsou farmakodynamické vlastnosti konkrétně zvolené účinné přísady a způsob a cesta jejího podávání, věk, zdravotní stav a tělesná hmotnost příjemce, povaha a rozsah symptomů, druh souběžného léčení, četnost ošetření a požadovaný účinek. Obvykle přichází v úvahu denní dávka účinné přísady v rozmezí od asi 0,1 do asi 100 mg na kg tělesné hmotnosti. Pro dosažení požadovaných výsledků je obvykle účinná dávka 0,5 až 50, přednostně 1 až 25 mg/kg/den, podávaná v několika dílčích dávkách jednou až šestkrát denně nebo ve formě lékové formy s odloženým uvolňováním. Výše uvedené údaje představují obecné vodítko, ale v žádném ohledu neomezují rozsah vynálezu.

Dávkovací formy (prostředky), které se hodí pro interní podávání obsahují asi 1 až asi 500 mg účinné přísady v jednotce. V těchto farmaceutických prostředcích je účinná přísada obvykle přítomna v množství od asi 0,5 do asi 95 % hmotnostních, vztaženo na celkovou hmotnost prostředku.

Účinná přísada se může podávat orálně v podobě pevných dávkovacích forem, jako jsou kapsle, tablety a prášky nebo v podobě kapalných dávkovacích forem, jako jsou elixíry, sirupy a suspenze. Také se může podávat parenterálně v podobě sterilních kapalných dávkovacích forem. Účinnou přísadu je také možno podávat inhalačně ve formě nasálního spreje nebo ve formě plicního inhalátu. Také je možno ji podávat topicky ve formě masti, krému, gelu, pasty, lotionu, roztoku, spreje, aerosolu, liposomu nebo náplasti. Dávkovací formy používané pro podávání těchto účinných přísad obvykle obsahují vhodné nosiče, ředidla, konzervační látky nebo jiné excipienty, jak je to popsáno v publikaci Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., což je standardní příručka v tomto oboru.

Želatinové kapsle obsahují účinnou přísadu a práškové nosiče, jako je laktóza, sacharóza, mannitol, škrob, deriváty celulózy, stearan hořečnatý, kyselina stearová, apod. Podobných ředidel se také může používat při výrobě lisovaných tablet a prášků. Jak tablety, tak kapsle, je možno vyrábět jako formy s odloženým uvolňováním, aby se dosáhlo kontinuálního uvolňování léčiva v průběhu několika hodin. Lisované tablety mohou být opatřeny cukrovým povlakem nebo filmem, který slouží pro zamaskování nepříjemné chuti a pro ochranu tablety před atmosférou nebo proto, aby se u entericky povlečených tablet dosáhlo selektivního rozpadu v gastrointestinálním traktu.

Kapalné dávkovací formy pro orální podávání mohou obsahovat barvicí a ochucovací přísady zvyšující jejich přijatelnost pro pacienta.

Vhodnými nosiči v případě parenterálních roztoků jsou obvykle voda, vhodné oleje, fyziologický roztok soli, vodný roztok dextrózy (glukózy) a podobné cukerné roztoky a glykoly, jako je propylenglykol nebo polyethylenglykoly. Roztoky pro parenterální podávání obsahují účinnou přísadu, vhodná stabilizační činidla a popř. tlumiče pH. Vhodnými stabilizačními činidly jsou antioxidanty, jako je hydrogensiřičitan sodný, siřičitan sodný nebo kyselina askorbová, kterých se může používat samotných nebo ve formě směsi. Také se používá kyseliny citronové a jejích solí a sodné soli kyseliny ethylendiamintetraoctové (EDTA). Parenterální roztoky mohou kromě toho obsahovat také konzervační přísady, jako je benzalkoniumchlorid, methyl- nebo propylparaben a chlorbutanol.

Topické prostředky ve formě mastí, krémů, gelů a past mohou obsahovat ředidla, jako jsou vosky, parafiny, škrob, polyethylenglykol, silikony, bentonity, kyselina křemičitá, živočišné a rostlinné tuky, mastek a oxid zinečnatý nebo směsi těchto nebo jiných ředidel. Roztoky a emulze pro topickou aplikaci mohou například obsahovat obvyklá ředidla (pokud se nejedná o rozpouštědla o molekulové hmotnosti pod 200, za přítomnosti povrchově aktivního činidla), jako jsou rozpouštědla, solubilizátory a emulgátory. Jako konkrétní příklady takových látek je možno uvést vodu, ethanol, 2-propanol, ethylkarbonát, benzylalkohol, propylenglykol, oleje, glycerol, estery mastných kyselin a sorbitolu nebo jejich směsi. Prostředky pro topickou aplikaci mohou také obsahovat konzervační činidla nebo antioxidanty. Ve formě topických dávkovacích prostředků se mohou sloučeniny podle vynálezu podávat v kombinaci se

steroidními léčivy, zejména topicky účinnými steroidy, jako je Synalar (fluocinolonacetonit), Lidex (fluocinolon), Westcort (hydrokortisonvalerát), Valisone (betamethasonvalerát) a Diprasone (betamethasondipropionát).

Prášky a spreje mohou obsahovat obvyklá ředidla, jako je laktosa, mastek, kyselina křemičitá, hydroxid hlinitý, křemičitan vápenatý, práškovitý polyamid a směsi takových látek. Aerosolové spreje mohou obsahovat obvyklé propelenty. Liposomy je možno vyrábět z takových materiálů, jako jsou tuky živočišného a rostlinného původu, které jsou schopny tvořit lipidové dvojvrstvy, do nichž může být zavedena účinná přísada.

Náplasti mohou být vytvořeny z matrice, například z polyakrylamidu a polopropustné membrány z vhodného polymeru, za účelem regulace rychlosti dodávky látky na kůži.

Příklady užitečných farmaceutických prostředků (dávkovacích forem) pro podávání sloučenin podle vynálezu jsou uvedeny dále.

K a p s l e

Kapsle se připraví naplněním standardních dvoudílných kapslí z tvrdé želatiny vždy 50 mg práškovité účinné přísady, 175 mg laktózy, 24 mg mastku a 6 mg stearanu hořečnatého.

M ě k k é ž e l a t i n o v é k a p s l e

Připraví se směs účinné přísady a sojového oleje a tato směs se vstříkne pomocí čerpadla s kladným zdvihovým objemem do želatiny, za vzniku měkkých želatinových kapslí obsahujících vždy 50 mg účinné přísady. Kapsle se vyperou v petrolethereu a usuší.

T a b l e t y

Tablety se vyrobí konvenčními postupy tak, aby jednotlivá tableta obsahovala 50 mg účinné přísady, 6 mg stearanu hořečnatého, 70 mg mikrokrystalické celulózy, 11 mg kukuřičného škrobu a 225 mg laktózy. Pro zvýšení přijatelnosti při požívání nebo pro časový odklad absorpce se výsledné tablety mohou opatřit vhodným povlakem.

S u s p e n z e

Připraví se vodná suspenze pro orální podávání tak, aby každých 5 ml obsahovalo 25 mg jemně rozdělené účinné přísady, 200 mg sodné soli karboxymethylcelulózy, 5 mg benzoanu sodného, 1,0 g roztoku sorbitolu podle U.S.P. a 0,025 ml vanilinu.

I n j e k č n í p ř í p r a v e k

Parenterální prostředek, který se hodí pro injekční podávání, se připraví smícháním 1,5 % hmotnostního účinné přísady v 10% (objemově) propylenglykolu ve vodě. Roztok se sterilizuje běžnými technologiemi.

N o s n í s p r e j

Připraví se vodný roztok tak, aby 1 ml tohoto roztoku obsahovat 10 mg účinné přísady, 1,8 mg methylparabenu, 0,2 mg propylparabenu a 10 mg methylcelulosy. Roztokem se naplní 1ml lahvičky.

P l i c n í i n h a l á t o r

Vyrobí se homogenní směs účinné přísady v Polysorbate 80 tak, aby její koncentrace odpovídala množství

účinné přísady ve finálním zásobníku 10 mg a aby finální koncentrace Polysorbate 80 byla 1 % hmotnostní. Směs se uvede do plechovky obrubováním se připojí ventily a do plechovek se pod tlakem zavede požadované množství dichlortetrafluorethanu.

M a s t

Účinná přísada se přidá ke směsi 48 % hmotnostních bílé vaseliny, 10 % kapalného petrolata, 8 % monostearanu glycerolu, 3 % isopropylmyristátu a 20 % lanolinu o teplotě 70°C. Směs se důkladně promísí a potom se k ní přidá teplý roztok methyl- a propylparabenu ve vodě s obsahem sodné soli acetonbisulfitu tak, aby výsledná koncentrace každého parabenu byla 0,15 %, vody 8 % a sodné soli acetonbisulfitu 0,5 %. Směs se míchá tak dlouho, dokud se její teplota nevyrovná s teplotou místnosti.

T o p i c k é p r o s t ř e d k y

Mast pro topické podávání se také může vyrobit při 70°C tak, že se účinná přísada přidá ke směsi 48 % hmotnostních bílé vaseliny, 10 % hmotnostních kapalného petrolata, 8 % hmotnostních glycerolmonostearátu, 3 % isopropylmyristátu a 20 % lanolinu. Směs se důkladně promísí a potom se k ní přidá teplý roztok methyl- a propylparabenu ve vodě s obsahem sodné soli acetonbisulfitu tak, aby výsledná koncentrace každého parabenu byla 0,15 %, vody 8 % a sodné soli acetonbisulfitu 0,5 %. Směs se míchá tak dlouho, dokud se její teplota nevyrovná s teplotou místnosti.

Krém pro topické podávání se připraví při 75°C tak, že se účinná přísada přidá ke směsi 1 % natriumlaurylsulfátu, 12 % propylenglykolu, 25 % stearylalkoholu, 25 % bílého petrolata a 37 % vody. Směs se míchá tak dlouho, dokud neztuhne.

Gel pro topické podávání se připraví při 70°C tak, že se účinná přísada přidá ke směsi 0,75 % polykarbopolu (Carbopol 940), 46,25 % vody, 3 % hydroxylovaného lanolinu, jako emulgátoru, 50 % ethanolu a popřípadě 1 až 2 % diisopropanolaminu. Směs se míchá tak dlouho, dokud nezchladne na teplotu místnosti.

Do rozsahu tohoto vynálezu spadají také farmaceutické soupravy obsahující terapeuticky účinné množství farmaceutického prostředku obsahujícího sloučeninu obecného vzorce 1 až 4 v jednom nebo více sterilních zásobnících. Sterilizace zásobníku se může provádět konvenčními sterilizačními postupy, které jsou dobře známy odborníkům v tomto oboru. Takové soupravy mohou popřípadě dále obsahovat jednu nebo více různých konvenčních složek farmaceutické soupravy, jako je například jeden nebo více farmaceuticky vhodných nosičů, přídavných lahviček pro míchání složek atd., jak je to zřejmé odborníkům v tomto oboru. Soupravy mohou obsahovat také instrukce buď ve formě letáčků nebo nálepek, na nichž je uvedeno množství terapeutického činidla, které má být podáno, pokyny pro podávání a/nebo pokyny pro míchání složek.

Sloučeniny obecného vzorce 1 až 4 (složka i)) je také možno podávat v kombinaci s druhým imunosupresivním činidlem (složka ii)) za účelem kombinované léčby. Přitom se může používat jakýchkoliv konvenčních prostředků, které jsou známy z oboru farmaceutických činidel. Může se tedy používat individuálních oddělených dávkovacích jednotek, které se podávají simultánně nebo souběžně nebo fyzických kombinací terapeuticky účinných složek v jediné nebo kombinované dávkovací jednotce.

Takové druhé imunosupresivní činidlo (složka ii)) může být zvoleno ze souboru zahrnujícího cyklosporin A,

azathioprin, kortikosteroidy (jako je prednison), OKT3, FK506, mykofenolová kyselina nebo její 2-(N-morfolino)-ethylester, 15-deoxyspergualin, rapamycin, mizoribin, misoprostol a protilátky antiinterleukinového-2 receptoru. Kombinovaná léčba se může aplikovat při léčbě imunomodulačních poruch a inflamatorních chorob a zvláště pak pro prevenci nebo léčbu odmítání transplantovaných orgánů, chorob štěp versus hostitel, psoriasis, rheumatoidní arthritis, autoimunitních chorob a chronických inflamatorních chorob, jakož i příbuzných poruch, jakýmikoliv prostředky, které zajišťují styk účinné přísady nebo účinných přísad s místem jejich účinku v těle savce.

Jak již bylo uvedeno výše, podávaná dávka bude v případě kombinované léčbu záviset na takových známých faktorech, jako jsou způsob použití, farmakodynamické vlastnosti konkrétně zvolené účinné přísady a způsob a cesta jejího podávání, věk, zdravotní stav a tělesná hmotnost příjemce, povaha a rozsah symptomů, druh souběžného léčení, četnost ošetření a požadovaný účinek.

Obvykle přichází v úvahu denní dávka každé účinné přísady v rozmezí od asi 0,001 do asi 1000 mg na kg tělesné hmotnosti. Pro dosažení požadovaných výsledků je obvykle účinná dávka 0,1 až 100 podávaná v několika dílčích dávkách jednou až šestkrát denně nebo ve formě lékové formy s odloženým uvolňováním. Výše uvedené údaje představují obecné vodítko, ale v žádném ohledu neomezují rozsah vynálezu.

Účinné přísady je při kombinované léčbě možno podávat v podobě různých dávkovacích forem, popřípadě spolu s farmaceutickými nosiči. Je možno použít různých dávkovacích cest, jak to bylo vysvětleno výše, v souvislosti s léčbou jediným činidlem.

Složky i) a ii) podle vynálezu je možno zpracovávat společně na jedinou dávkovací formu (tj. je možno je spojit v jedné kapsli, tabletě, prášku nebo kapalině atd.), jakožto kombinovaný produkt. Pokud se složky i) a ii) nezpracovávají společně na jedinou dávkovací jednotku, potom se sloučenina obecného vzorce 1 až 4 (složka i)) může podávat ve stejnou dobu, jako druhé imunosupresivní činidlo (složka ii)) nebo se mohou složky přidávat v jakémkoliv pořadí. Tak například se může nejprve podat složka i) podle vynálezu a potom se podá složka ii) nebo naopak. Pokud se nepodávají obě složky ve stejnou dobu, přednostně je interval mezi podávním složky i) a složky ii) podle vynálezu kratší než asi 1 hodina. Přednostní způsob podávání složek i) a ii) podle vynálezu je orální. Pod označením "orální činidlo", "orální inhibitor", "orální sloučenina" apod. se v tomto popisu rozumějí sloučeniny, které lze orálně podávat. Přestože se složka i) a ii) podle vynálezu přednostně podává stejnou cestou (tak například se obě složky mohou podávat orálně) a ve formě stejných dávkovacích forem, obecně se může použít i podávání různými cestami (tak například jedna složka kombinovaného produktu se může podávat orálně a druhá složka se může podávat intravenosně) a různých forem.

Jak je zřejmé odborníkům v oboru lékařství, podávaná dávka bude v případě kombinované léčby záviset na takových známých faktorech, jako jsou farmakodynamické vlastnosti konkrétně zvolené účinné přísady a způsob a cesta jejího podávání, věk, zdravotní stav a tělesná hmotnost příjemce, povaha a rozsah symptomů, druh souběžného léčení, četnost ošetření a požadovaný účinek.

Vhodné dávkování složek i) a ii) podle tohoto vynálezu může odborník v oboru lékařství snadno určit na základě tohoto popisu. Jako obecné vodítko je možno uvést typickou denní dávku každé složky v rozmezí od asi 100 mg do

asi 1 g. Jako obecné vodítko je také možno uvést, že při kombinovaném podávání složek i) a ii) se může dávkové množství každé složky snížit o asi 70 až 80 % vhledem k obvyklému dávkování příslušné složky, pokud se podává samotná, jako jediné terapeutické činidlo. Kombinované produkty podle vynálezu je možno zpracovávat na farmaceutické prostředky, v nichž jsou sice účinné přísady spojeny v jediné dávkovací jednotce, ale přesto je fyzikální kontakt mezi účinnými přísadami minimalizován. Pro minimalizaci vzájemného styku účinných přísad v případě prostředků určených pro orální podávání se například může použít enterických povlaků na jedné z účinných přísad. Když se jedna z účinných přísad opatří enterickým povlakem, je možno nejen minimalizovat styk mezi účinnými přísadami v kombinovaném prostředku, nýbrž je také možno regulovat rychlost uvolňování jedné z těchto složek do gastrointestinálního traktu tak, že jedna z těchto složek se neuvolní v žaludku, nýbrž teprve ve střevech.

Další provedení tohoto vynálezu určené pro orální podávání je tvořeno kombinovaným produktem, v němž je jedna z účinných přísad potažena látkou zajišťující zpomalené uvolňování v průběhu průchodu gastrointestinálním traktem. Potah této látky rovněž slouží k mininalizaci fyzikálního kontaktu mezi spojenými účinnými přísadami. Složka se zpomaleným uvolňováním může být přídavně opatřena enterickým povlakem, aby k jejímu uvolňování došlo pouze ve střevech.

Ještě další provedení tohoto vynálezu zahrnuje kombinační prostředek, v němž je jedna složka potažena polymerem zajišťujícím zpomalené uvolňování a/nebo uvolňování ve střevech a druhá složka je také potažena polymerem, jako například hydroxypropylmethylcelulosou o nízké viskositě nebo jinou vhodnou látkou známou v tomto oboru, za účelem další separace účinných složek. Polymerní

povlak slouží k vytvoření přídavné bariéry zabraňující vzájemným interakcím složek.

Dávkovací formy kombinačních produktů podle vynálezu, v nichž je jedna účinná přísada potažena enterickým povlakem, mohou být podobu tablet. Takové tablety se mohou vyrobit tak, že se spolu smísí entericky povlečená složka a druhá účinná přísada a vzniklá směs se lisováním zpracuje na tabletu nebo tak, že se entericky potažená složka lisováním zpracuje na jednu vrstvu tablety a potom se druhá účinná přísada nalisuje na tabletu ve formě přídavné vrstvy. Pro další separaci obou vrstev se popřípadě může použít jedné nebo více vrstev placeba. Vrstvy placeba jsou umístěny mezi vrstvami účinných přísad.

Dávkovací formy podle tohoto vynálezu mohou být kromě toho tvořeny kapslemi, v nichž je jedna účinná přísada lisováním zpracována na tabletu nebo větší počet mikrotablet, částic, granulí apod., které mohou být opatřeny enterickým povlakem. Tyto entericky potažené mikrotablety, částice, granule apod., se potom umístí do kapsle nebo slisují na kapsli spolu s granulací druhé účinné přísady.

Tyto a jiné způsoby minimalizace styku mezi složkami kombinovaných produktů podle vynálezu, které je možno podávat v jediné dávkovací formě nebo v oddělených dávkovacích formách, ale ve stejnou dobu nebo souběžně stejným způsobem, jsou zřejmé odborníkům v tomto oboru na základě výše uvedeného popisu.

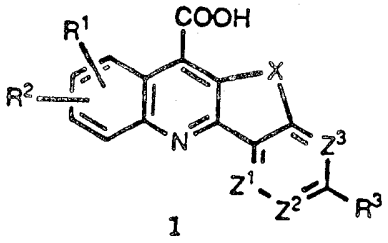
Representativní sloučeniny podle vynálezu, které jsou užitečné pro léčbu odmítání transplantátů, choroby štěp versus hostitel, psoriasis, autoimunitních chorob a inflamatorních chorob, jsou uvedeny v následujících tabulkách.

516-96

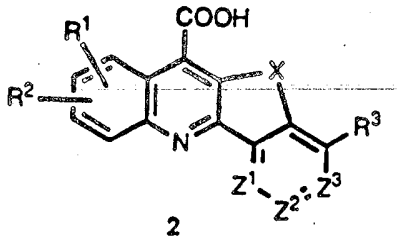
č.j. 113169
DOŠLO 21. 11. 96
ÚŘAD PRŮMYSLOVÉHO VLASTNICTVÍ
PŘÍL.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

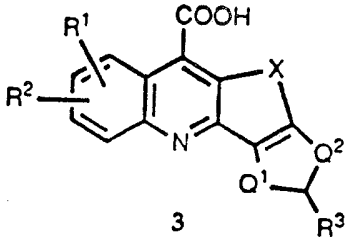
1. Chinolinkarboxylové kyseliny s karbocyklickým a heterocyklickým kondenzovaným kruhem obecného vzorce 1, 2, 3 nebo 4



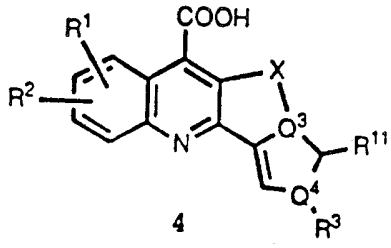
1



2



3



4

kde

R^1 a R^2 nezávisle představuje vždy vodík, fluor, chlor, brom, trifluormethylskupinu nebo alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku;

R^3 představuje fenylskupinu, fenoxyskupinu, fenylthioskupinu, fenylsulfinylskupinu, skupinu fenyl-N-(R^4)-, furylskupinu, thienylskupinu, pyridylskupinu, thiazolylskupinu nebo oxazolylskupinu, přičemž každá z výše uvedených skupin je popřípadě substituována až dvěma substituenty nezávisle zvolenými ze souboru zahrnujícího fluor, chlor, brom, trifluormethylskupinu, alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylthioskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a alkylsulfinylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku;

R^4 představuje vodík, alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo acylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku;

X představuje skupinu vzorce -Y-, $-CH_2Y-$, $-YCH_2-$, $-CH_2CH_2Y-$, $-YCH_2CH_2-$, $-CH_2YCH_2-$, $-CR^5=C(R^6)-$, $-CR^6=N-$ nebo $-N=C(R^6)-$, kde první atom skupiny X, jak je zde uvedena, je připojen k chinolinovému kruhu, přičemž každá z methylenových skupin ve skupině X je popřípadě substituována jednou nebo dvěma skupinami nezávisle zvolenými ze souboru alkylskupin s 1 až 4 atomy uhlíku;

Y představuje methylenovou skupinu, která je popřípadě nezávisle substituována jednou nebo dvěma alkylskupinami s 1 až 4 atomy uhlíku, skupinu -O-, -S- nebo $-N(R^7)-$;

R^5 a R^6 nezávisle představuje vždy atom vodíku nebo alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku;

R^7 představuje atom vodíku, alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo acylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku;

přičemž

ve sloučeninách obecného vzorce 1 a 2

Z^1, Z^2 a Z^3 nezávisle představuje vždy skupinu CR^8 nebo atom dusíku s tou podmínkou, že alespoň jeden ze symbolů Z^1, Z^2 a Z^3 je odlišný od dusíku;

R^8 nezávisle představuje vodík, fluor, chlor, brom, trifluormethylskupinu nebo alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku;

ve sloučeninách obecného vzorce 3

jeden ze symbolů
Q^1 a Q^2 představuje atom síry nebo skupinu NR^9 a zbývající představuje skupinu CR^{10} nebo atom dusíku s tou podmínkou, že kruh obsahující zbytky Q^1 a Q^2 obsahuje přídavnou dvojnou vazbu umístěnou tak, že vzniká aromatický kruh;

R^9 představuje vodík nebo alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku;

R^{10} představuje vodík, fluor, chlor, brom, trifluormethylskupinu nebo alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku;

ve sloučeninách obecného vzorce 4,

jeden ze symbolů
Q^3 a Q^4 představuje atom dusíku a zbývající představuje atom uhlíku s tou podmínkou, že kruh obsahující zbytky Q^3 a Q^4 obsahuje přídavnou dvojnou vazbu umístěnou tak, že vzniká aromatický pyrrolový kruh; a

R^{11} představuje vodík, fluor, chlor, brom, trifluormethylskupinu nebo alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku;

přičemž platí následující výhrady

1) X nepředstavuje skupinu NR^7;

2) když ve sloučeninách obecného vzorce 1 X představuje skupinu CH_2CH_2 a každý ze symbolů Z^1, Z^2 a Z^3 představuje skupinu CH, potom R^3 nepředstavuje nesubstituovanou fenylskupinu;

3) ve sloučeninách obecného vzorce 3; nebo ve sloučeninách obecného vzorce 4, kde Q^4 představuje atom dusíku; X musí tvořit alespoň dvojatomový můstek a atom zbytku X připojený ke kruhu obsahujícímu zbytky Q^1 a Q^2 nebo Q^3 a Q^4 musí být atomem uhlíku;

4) ve sloučeninách obecného vzorce 4, kde Q^3 představuje atom dusíku, X musí představovat skupinu vzorce $-CH_2CH_2-$ nebo $-CH_2CH_2CH_2-$, přičemž každá methylenová skupina ve zbytku X je popřípadě nezávisle substituována způsobem uvedeným výše; a

5) ve sloučeninách obecného vzorce 4, kde Q^4 představuje atom dusíku, nepředstavuje R^3 fenoxyskupinu, fenylthioskupinu, fenylsulfinylskupinu nebo skupinu fenyl-N-(R^4)-;

a jejich farmaceuticky vhodné soli.

2. Chinolinkarboxylové kyseliny s karbocyklickým a heterocyklickým kondenzovaným kruhem podle nároku 1 obecného vzorce 1, 2, 3 nebo 4, kde

R^1 představuje 6-fluorskupinu nebo 6-trifluormethyl skupinu;

R^2 představuje vodík;

R^3 představuje fenylskupinu, thienylskupinu nebo furylskupinu, přičemž každá z těchto skupin je popřípadě substituována až dvěma skupinami nezávisle zvolenými ze souboru zahrnujícího fluor, chlor, brom, trifluormethylskupinu, alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylthioskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a alkylsul-

finylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku;

X představuje skupinu vzorce $-CH_2CH_2-$, $-CH_2S-$, $-SCH_2-$, $-CH_2O-$ nebo $-OCH_2-$;

přičemž

ve sloučeninách obecného vzorce 1 nebo 2 Z^1 představuje skupinu vzorce CH;

ve sloučeninách obecného vzorce 3 Q^1 představuje síru a Q^2 představuje skupinu CH; a

ve sloučeninách obecného vzorce 4 Q^3 představuje uhlík a Q^4 představuje dusík

a jejich farmaceuticky vhodné soli.

3. Chinolinkarboxylové kyseliny s karbocyklickým a heterocyklickým kondenzovaným kruhem podle nároku 2 obecného vzorce 1, 2, 3 nebo 4, kde

R^3 představuje fenylskupinu, 2-fluorfenylskupinu, 3-methoxyfenylskupinu, 3-methylfenylskupinu, 3-trifluormethylfenylskupinu nebo thienylskupinu

a jejich farmaceuticky vhodné soli.

4. Chinolinkarboxylové kyseliny s karbocyklickým a heterocyklickým kondenzovaným kruhem podle nároku 1 obecného vzorce 1, 2, 3 nebo 4 a jejich farmaceuticky vhodné soli , zvolené ze souboru zahrnujícího

a) sloučeniny obecného vzorce 1, kde R^1 představuje 6-fluorskupinu; R^2 představuje vodík; R^3 představuje fenyl-

skupinu; Z^1, Z^2 a Z^3 představuje vždy skupinu CH; a X představuje skupinu CH_2S; a jejich sodné soli;

b) sloučeniny obecného vzorce 1, kde R^1 představuje 6-trifluormethylskupinu; R^2 představuje vodík; R^3 představuje fenylskupinu; Z^1, Z^2 a Z^3 představuje vždy skupinu CH; a X představuje skupinu CH_2S; a jejich sodné soli;

c) sloučeniny obecného vzorce 1, kde R^1 představuje 6-fluorskupinu, R^2 představuje vodík; R^3 představuje 2-fluorfenylskupinu; Z^1, Z^2 a Z^3 představuje vždy skupinu CH; a X představuje skupinu CH_2S; a jejich sodné soli;

d) sloučeniny obecného vzorce 1, kde R^1 představuje 6-fluorskupinu, R^2 představuje vodík; R^3 představuje 3-methoxyfenylskupinu; Z^1, Z^2 a Z^3 představuje vždy skupinu CH; a X představuje skupinu CH_2S; a jejich sodné soli;

e) sloučeniny obecného vzorce 1, kde R^1 představuje 6-fluorskupinu, R^2 představuje vodík; R^3 představuje fenylskupinu; Z^1, Z^2 a Z^3 představuje vždy skupinu CH; a X představuje skupinu CH_2O; a jejich sodné soli;

f) sloučeniny obecného vzorce 1, kde R^1 představuje 6-fluorskupinu, R^2 představuje vodík; R^3 představuje 3-methylfenylskupinu; Z^1, Z^2 a Z^3 představuje vždy skupinu CH; a X představuje skupinu SCH_2; a jejich sodné soli;

g) sloučeniny obecného vzorce 1, kde R^1 představuje 6-fluorskupinu, R^2 představuje vodík; R^3 představuje fenylskupinu; Z^1a Z^2 představuje vždy skupinu CH; Z^3 představuje dusík a X představuje skupinu CH_2CH_2; a jejich sodné soli;

h) sloučeniny obecného vzorce 1, kde R^1 představuje 6-fluorskupinu, R^2 představuje vodík; R^3 představuje fenyl-

skupinu; Z^1, Z^2 a Z^3 představuje vždy skupinu CH; a X představuje skupinu OCH_2; a jejich sodné soli;

i) sloučeniny obecného vzorce 1, kde R^1 představuje 6-fluorskupinu, R^2 představuje vodík; R^3 představuje fenylskupinu; Z^1a Z^2 představuje vždy skupinu CH; Z^3 představuje dusík a X představuje skupinu SCH_2; a jejich sodné soli;

j) sloučeniny obecného vzorce 1, kde R^1 představuje 6-fluorskupinu, R^2 představuje vodík; R^3 představuje 2-fluorfenylskupinu; Z^1, Z^2 a Z^3 představuje vždy skupinu CH; a X představuje skupinu CH_2CH_2; a jejich sodné soli;

k) sloučeniny obecného vzorce 1, kde R^1 představuje 6-fluorskupinu, R^2 představuje vodík; R^3 představuje 3-trifluorfluormethylfenylskupinu; Z^1, Z^2 a Z^3 představuje vždy skupinu CH; a X představuje skupinu CH_2CH_2; a jejich sodné soli;

l) sloučeniny obecného vzorce 1, kde R^1 představuje 6-fluorskupinu, R^2 představuje vodík; R^3 představuje 3-methoxyfenylskupinu; Z^1, Z^2 a Z^3 představuje vždy skupinu CH; a X představuje skupinu CH_2CH_2; a jejich sodné soli.

5. Farmaceutický prostředek, v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje chinolinkarboxylovou kyselinu s karbocyklickým a heterocyklickým kondenzovaným kruhem nebo její farmaceuticky vhodnou sůl podle nároku 1 a farmaceuticky vhodný nosič.

6. Farmaceutický prostředek, v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje chinolinkarboxylovou kyselinu s karbocyklickým a heterocyklickým kondenzovaným kruhem nebo její farmaceuticky vhodnou sůl podle nároku 2 a farmaceuticky vhodný nosič.

7. Farmaceutický prostředek, v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje chinolinkarboxylovou kyselinu s karbocyklickým a heterocyklickým kondenzovaným kruhem nebo její farmaceuticky vhodnou sůl podle nároku 3 a farmaceuticky vhodný nosič.

8. Farmaceutický prostředek, v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje chinolinkarboxylovou kyselinu s karbocyklickým a heterocyklickým kondenzovaným kruhem nebo její farmaceuticky vhodnou sůl podle nároku 4 a farmaceuticky vhodný nosič.

9. Chinolinkarboxylové kyseliny s karbocyklickým a heterocyklickým kondenzovaným kruhem a jejich farmaceuticky vhodné soli podle nároku 1 pro léčbu a/nebo prevenci odmítání transplantovaných orgánů, choroby štěp versus hostitel, psoriasis, rheumatoidní arthritis, autoimunitních chorob nebo chronických inflamatorních chorob u savců.

10. Chinolinkarboxylové kyseliny s karbocyklickým a heterocyklickým kondenzovaným kruhem a jejich farmaceuticky vhodné soli podle nároku 2 pro léčbu a/nebo prevenci odmítání transplantovaných orgánů, choroby štěp versus hostitel, psoriasis, rheumatoidní arthritis, autoimunitních chorob nebo chronických inflamatorních chorob u savců.

11. Chinolinkarboxylové kyseliny s karbocyklickým a heterocyklickým kondenzovaným kruhem a jejich farmaceuticky vhodné soli podle nároku 3 pro léčbu a/nebo prevenci odmítání transplantovaných orgánů, choroby štěp versus hostitel, psoriasis, rheumatoidní arthritis, autoimunitních chorob nebo chronických inflamatorních chorob u savců.

12. Chinolinkarboxylové kyseliny s karbocyklickým a heterocyklickým kondenzovaným kruhem a jejich farmaceu-

ticky vhodné soli podle nároku 4 pro léčbu a/nebo prevenci odmítání transplantovaných orgánů, choroby štěp versus hostitel, psoriasis, rheumatoidní arthritis, autoimunitních chorob nebo chronických inflamatorních chorob u savců.

13. Kombinace i) chinolinkarboxylové kyseliny s karbocyklickým a heterocyklickým kondenzovaným kruhem a její farmaceuticky vhodné soli podle nároku 1 a ii) alespoň jednoho přídavného imunosupresivního činidla pro léčbu a/nebo prevenci odmítání transplantovaných orgánů nebo choroby štěp versus hostitel u savců.

14. Kombinace podle nároku 13, kde přídavné imunosupresivní činidlo ii) je zvoleno ze souboru zahrnujícího cyklosporin A, azathioprin, kortikosteroidy, OKT3, FK506, mykofenolová kyselina a její 2-(N-morfolino)ethylester, mykofenolát mofetil, 15-dioxyspergualin, rapamycin, mizoribin, leflunomid, misoprostol, methotrexat, cyklofosfamid, antilymfocytová/thymocytová séra a protilátky antiinterleukinového-2 receptoru.

15. Kombinace nesteroidního antiinflamatorního léčiva a chinolinkarboxylové kyseliny s karbocyklickým a heterocyklickým kondenzovaným kruhem a její farmaceuticky vhodné soli podle nároku 1 pro léčbu rheumatoidní arthritis, systemického lupus erythematosus, sclerosis multiplex, myasthenia gravis, odmítání transplantovaných orgánů, choroby štěp versus hostitel nebo chronické inflamatorní choroby u savců.

16. Chinolinkarboxylové kyseliny s karbocyklickým a heterocyklickým kondenzovaným kruhem a jejich farmaceuticky vhodné soli podle nároku 1 pro léčbu a/nebo prevenci chorob kůže nebo mukoepithelu u savců.

17. Kombinace chinolinkarboxylové kyseliny s karbocyklickým a heterocyklickým kondenzovaným kruhem a jejich farmaceuticky vhodné soli podle nároku 1 a steroidního léčiva pro léčbu a/nebo prevenci chorob kůže nebo mukoepithelu u savců.

18. Topický farmaceutický prostředek, v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje nosič vhodný pro topické prostředky a terapeuticky účinné množství chinolinkarboxylové kyseliny s karbocyklickým a heterocyklickým kondenzovaným kruhem a jejich farmaceuticky vhodné soli podle nároku 1.

19. Chinolinkarboxylové kyseliny s karbocyklickým a heterocyklickým kondenzovaným kruhem a jejich farmaceuticky vhodné soli podle nároku 1 pro léčbu a/nebo prevenci tuhých nádorů, lymfomů nebo leukémie u savců.

01-138-96-Če