

(11) Číslo dokumentu:

290 737

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: 1995 - 3092

(22) Přihlášeno: 16.05.1991

(30) Právo přednosti:

26.05.1990 DE 1990/4017020

26.05.1990 DE 1990/4017043

(40) Zveřejněno: 15.01.1992

(Věstník č. 1/1992)

(47) Uděleno: 31.07.2002

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: 16.10.2002

(Věstník č. 10/2002)

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.⁷ :

A 61 K 31/275

A 61 K 31/395

A 61 K 31/36

A 61 K 31/44

A 61 P 35/00

//(C 07 C 255/21)

(73) Majitel patentu:

AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH,
Frankfurt am Main, DE:

(72) Původce vynálezu:

Bartlett Robert R. dr., Darmstadt, DE;
Kämmerer Friedrich-Johannes dr., Hochheim am Main,
DE;

(74) Zástupce:

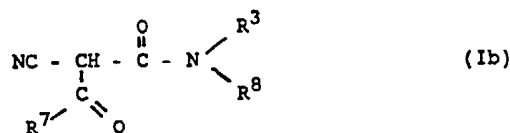
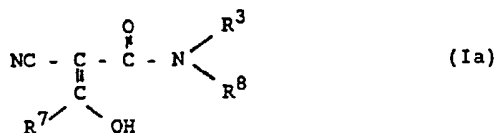
Všetečka Miloš JUDr., Hálkova 2, Praha 2, 12000;

(54) **Název vynálezu:**

Použití amidů hydroxyalkylidenkynoové kyseliny pro výrobu léčiv

(57) Anotace:

Řešení se týká použití amidů kyseliny hydroxyalkylydenkanoctové obecného vzorce Ia nebo Ib, ve kterých mají substituenty specifické významy, pro výrobu léčiv pro aplikaci při rakovinných onemocněních.



CZ 290737 B6

Použití amidů hydroxyalkylidenkynoctové kyseliny pro výrobu léčivOblast techniky

5

Vynález se týká použití amidů hydroxyalkylidenkynoctové kyseliny pro výrobu léčiv.

Dosavadní stav techniky

10

V literatuře byla popsána řada postupů k výrobě isoxazol-4-karboxamidů (srov. DE 25 24 959; DE 26 55 009; DE 34 05 727).

15

Z evropského patentového spisu č. 13 376 je známo, že (4-trifluormethyl)anilid 5-methylisoxazol-4-karboxylové kyseliny lze na základě jeho farmakologických vlastností používat jako antireumatikum, antiflogistikum, antipyretikum a analgetikum jakož i k léčení sklerosy multiplex. V citované publikaci jsou rovněž popsány způsoby výroby této sloučeniny.

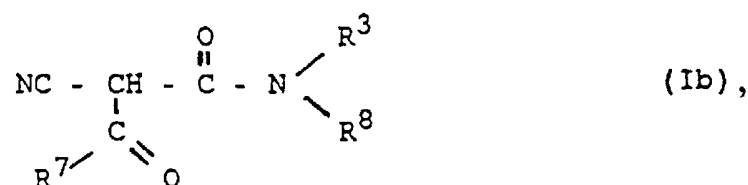
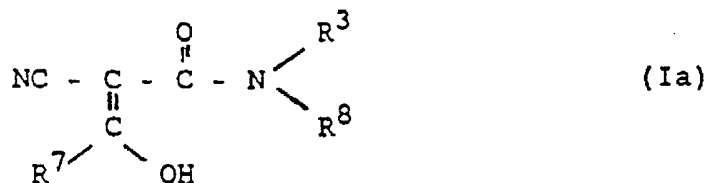
20

Podstata vynálezu

Nyní bylo zjištěno, že amidy hydroxyalkylidenkynoctové kyseliny vzorce Ia a jejich tautomerního vzorce Ib mají protinádorovou účinnost.

25

Předmětem předloženého vynálezu tedy je použití známých amidů kyseliny hydroxyalkylidenkynoctové obecného vzorce Ia nebo Ib



přičemž zbytky R^3 , R^7 a R^8 se volí z následujících významů

30

a)

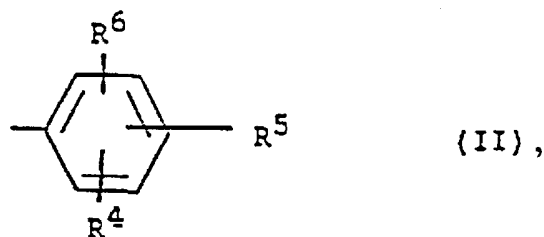
35

R^7 znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 17 atomy uhlíku, alkylovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy, substituovanou halogenem, jako fluorem, chlorem, bromem nebo jodem nebo fenyalkylovou skupinu s 1 až 2 uhlíkovými atomy v alkyly, obzvláště benzylovou skupinu,

R^8 znamená methylovou skupinu nebo alkenylovou skupinu se 2 až 3 uhlíkovými atomy a

R^3 znamená

skupinu obecného vzorce II



5 ve kterém

10 R^4 , R^5 a R^6 jsou stejné nebo rozdílné a znamenají atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy, nebo R^4 značí vodíkový atom a R^5 a R^6 tvoří společně s fenylovým kruhem naftalenový kruh, dále značí alkoxy skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, alkylmerkaptoskupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, která je jednou nebo několikrát substituována atomem halogenu, jako atomem fluoru, chloru, bromu nebo jodu, kyano-

15 skupinu, alkylsulfonylovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy, alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy v alkylovém řetězci, fenylovou skupinu, fenylovou skupinu, která je jednou nebo vícekrát substituována alkoxy skupinou s 1 až 3 uhlíkovými atomy, atomem halogenu, jako atomem fluoru, chloru, bromu nebo jodu nebo alkylovou skupinou s 1 až 3 uhlíkovými atomy nebo fenoxyskupinu, s výjimkou případu, kdy R^4 , R^5 a R^6 jsou stejné a značí vodíkový atom,

nebo

20

R^8 a R^3 tvoří společně s dusíkovým atomem, na který jsou vázány, pětičlenný až desetičlenný kruh vzorce VI



ve kterém

25

W značí skupiny $-CH_2-$, $-CH_2-CH(OH)-$, $-CH_2-O-$ nebo CH_2-S- ,

nebo

30

b)

R^7 znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 17 atomy uhlíku, alkylovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy, substituovanou halogenem, jako fluorem, chlorem, bromem nebo jodem nebo fenyalkylovou skupinu s 1 až 2 uhlíkovými atomy v alkylu, obzvláště benzylovou skupinu,

35

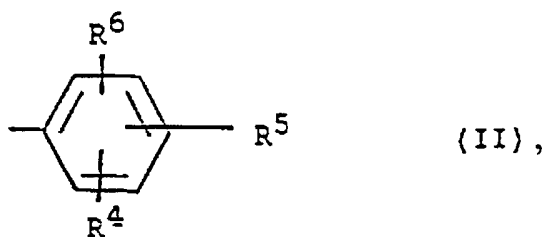
R^8 znamená vodíkový atom a

R³ značí

5 jednojaderný, dvoujaderný nebo tříjaderný, nenasycený heterocyklický zbytek se 3 až 13 uhlíkovými atomy a s 1 až 4 heteroatomy ze skupiny zahrnující kyslík, síru a dusík, z nichž nejvýše jeden je různý od dusíku, v kruhovém systému, který je nesubstituovaný nebo substituovaný jednou nebo několikrát atomem halogenu, jako atomem fluoru, chloru, bromu nebo jodu, alkylovou skupinou s 1 až 3 uhlíkovými atomy, alkylovou skupinou s 1 až 3 uhlíkovými atomy, jako je fluor, chlor, brom nebo jod; alkoxykupinou s 1 až 3 uhlíkovými atomy, alkoxykupinou s 1 až 3 uhlíkovými atomy, substituovanou jednou nebo 10 několikrát atomem halogenu, jako je fluor, chlor, brom nebo jod; nitroskupinou, hydroxyskupinou, karboxyskupinou, karbamoylovou skupinou nebo oxoskupinou,

nebo

15 skupinu obecného vzorce II



ve kterém

20 R⁴, R⁵ a R⁶ jsou stejné nebo rozdílné a znamenají atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy, alkylovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy, jednou nebo několikrát substituovanou atomem halogenu, jako fluoru, chloru, bromu nebo jodu, nebo R⁴ značí vodíkový atom a R⁵ a R⁶ tvoří společně s fenylovým kruhem naftalenový kruh, nebo R⁴ značí vodíkový atom a R⁵ a R⁶ tvoří methylenoxidový zbytek; dále značí alkoxykupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, alkoxykupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, 25 substituovanou jednou nebo několikrát atomem halogenu, jako fluoru, chloru, bromu nebo jodu, alkymerkaptoskupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, alkymerkaptoskupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, která je jednou nebo několikrát substituována atomem halogenu, jako atomem fluoru, chloru, bromu nebo jodu, atom halogenu, jako je fluor, chlor, brom nebo jod, nitroskupinu, kyanoskupinu, hydroxyskupinu, karboxyskupinu, alkylsulfonylovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy, alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy v alkylovém řetězci, benzoylovou skupinu, benzoylovou skupinu, 30 jednou nebo několikrát substituovanou atomem halogenu, jako fluoru, chloru, bromu nebo jodu, alkylovou skupinou s 1 až 3 uhlíkovými atomy nebo alkoxylovou skupinou s 1 až 3 uhlíkovými atomy, dále fenylovou skupinu, fenylovou skupinu, která je jednou nebo vícekrát substituována alkoxykupinou s 1 až 3 uhlíkovými atomy, atomem halogenu, jako atomem fluoru, chloru, bromu nebo jodu nebo alkylovou skupinou s 1 až 3 uhlíkovými atomy, fenoxyskupinu, fenoxyskupinu, která je jednou nebo několikrát substituována atomem halogenu, jako je fluor, chlor, brom nebo jod, alkoxykupinou s 1 až 3 uhlíkovými atomy, která sama je jednou nebo několikrát 40 substituována atomem halogenu, jako je fluor, chlor, brom nebo jod, nebo alkylovou skupinou s 1 až 3 uhlíkovými atomy, která sama je substituována atomem halogenu, jako je fluor, chlor, brom nebo jod,

nebo

45

zbytek vzorce III,



5 ve kterém

R^{10} značí vodíkový atom nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy a

n značí celé číslo 1 až 12,

10

nebo

R^8 a R^3 tvoří společně s dusíkovým atomem, na který jsou vázány, čtyřčlenný až devítičlenný kruh, substituovaný na uhlíkovém atomu, sousedícím s dusíkovým atomem,

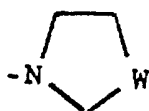
15

karbonylovou skupinou,

nebo

R^8 a R^3 tvoří společně s dusíkovým atomem, na který jsou vázány, pětičlenný až šestičlenný kruh vzorce IV

20



(IV),

ve kterém

W značí skupiny $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-$, $-\text{CH}_2-\text{O}-$ nebo $-\text{CH}_2-\text{S}-$,

25

jejich popřípadě stereoizomerních forem nebo/a popřípadě jejich fyziologicky snášenlivých solí, pro výrobu léčiv s protinádorovou účinností.

30

Četné známí protinádorové prostředky vyvolávají během léčby jakožto vedlejší účinky nevolnost, zvracení nebo průjem, které také činí nutným lékařské ošetření v nemocnici. Dále pak tato léčiva mění také rychlost růstu dalších tělu vlastních buněk, která pak vede k příznakům, jako je například vypadávání vlasů a chudokrevnost (anémie). Tyto příznaky nebylo možno pozorovat při léčení lidí a zvířat sloučeninami vzorce I. Tyto sloučeniny nemají na rozdíl od dosud známých protirakovinových cytostatických přípravků tu vlastnost, která se projevuje nepříznivým ovlivněním imunologického systému (srov. Bartlett, Int. J. Immunopharmac., 1986, 8: 199–204). Tím se otevírá nová cesta léčení nádorů, neboť tělu vlastní obranný systém není nepříznivě ovlivňován, zatímco se zamezuje růstu nádorových buněk. Pomocí těchto látek se překvapivě potlačuje celá řada nádorových buněk, zatímco buňky imunního systému, jako například T-lymfocyty jsou potlačovány jen až při 50–násobně vyšší koncentraci.

35

40

Z těchto léčiv je výhodný N-(4-trifluormethyl)-2-kyan-3-hydroxykrotonamid (sloučenina 1).

45

Vhodnými solemi sloučeniny vzorce Ia a Ib, které jsou snášenlivé z fyziologického hlediska, jsou například soli s alkalickými kovy, soli s kovy alkalických zemin a amonné soli, včetně solí organických amoniových bází.

50

Sloučeniny vzorce Ia a Ib a jejich fyziologicky snášenlivé soli se hodí zvláštním způsobem k léčení celé řady onemocnění rakovinou. K typům rakoviny, které se pomocí uvedených sloučenin potlačují, náleží například leukemie, zejména chronická leukemie typu T- a B-buněk,

rakovina mizních uzlin, například hodgkinský a nonhodgkinský lymfom, karcinom, sarkom nebo rakovina kůže. Účinné látky se mohou aplikovat buď samostatně, například ve formě mikrokapslí, ve vzájemných směsích nebo v kombinaci s vhodnými pomocnými nebo/a nosnými látkami.

- 5 Výroba sloučenin vzorce Ia nebo Ib se provádí známým způsobem (srov. DE 2 524 959; DE 2 655 009; DE 3 405 727; DE 2 524 929; DE 2 555 789; DE 2 557 003).

10 Farmaceutické prostředky sestávají z alespoň jedné sloučeniny vzorce Ia a Ib nebo/a alespoň jedné z jejich fyziologicky snášenlivých solí, nebo obsahují alespoň jednu z těchto účinných látek vedle farmaceuticky vhodných a fyziologicky snášenlivých nosných látek, ředidel nebo/a dalších pomocných látek.

Léčiva podle vynálezu se mohou aplikovat perorálně, místně, rektálně nebo popřípadě také parenterálně, přičemž výhodná je aplikace perorální.

15 Vhodnými pevnými nebo kapalnými galenickými přípravky jsou například granule, prášky, dražé, tablety, (mikro) kapsle, čípky, sirupy, šťávy, suspenze, emulze, kapky nebo injekčně aplikovatelné roztoky, jakož i přípravky s protražovaným uvolňováním účinné látky. Při jejich přípravě se používají obvyklé pomocné látky, jako nosné látky, bubřidla, pojiva, povlakové prostředky, bobtnadla, lubrikátory nebo kluzné látky, chuťové přísady, sladidla nebo pomocná rozpouštědla. Jako často používané pomocné látky lze jmenovat například uhličitan hořečnatý, oxid titaničitý, laktosu, mannitol a další cukry, mastek, mléčné bílkoviny, želatinu, škrob, celulózu a její deriváty, živočišné a rostlinné oleje, polyethylenglykoly a rozpouštědla, jako například vodu a jedno- či vícemocné alkoholy, například glycerol.

25 Výhodně se farmaceutické přípravky připravují ve formě dávkovacích jednotek a takto se také aplikují, přičemž každá jednotka obsahuje jako účinnou složku určitou dávku alespoň jedné sloučeniny vzorce I nebo/a alespoň jedné z jejich fyziologicky snášenlivých solí. U pevných dávkovacích jednotek, jako jsou tablety, kapsle, dražé nebo čípky, může tato dávka činit až asi 300 mg, výhodně však činí asi 10 až 50 mg.

35 K léčení dospělých pacientů (o hmotnosti asi 70 kg) trpících leukemií se – vždy podle účinnosti sloučenin vzorce I nebo/a jejich fyziologicky snášenlivých solí na lidech – indukují denní dávky od asi 5 až 300 mg účinné látky, výhodně asi 25 až 100 mg, při perorální aplikaci. Podle okolností se však mohou aplikovat také vyšší nebo nižší denní dávky. Aplikace denní dávky se může uskutečňovat jak jednorázovým podáním ve formě jednotlivé dávkovací jednotky nebo také několika menších dávkovacích jednotek tak i několikanásobným podáním rozdělených dávek v určitých intervalech.

40 Konečně se mohou sloučeniny vzorce Ia a Ib nebo/a alespoň jedna z jejich fyziologicky snášenlivých solí zpracovávat při výrobě shora zmíněných galenických přípravků také společně s dalšími vhodnými účinnými látkami, například s dalšími protinádorovými prostředky, imunoglobuliny, monoklonálními protilátkami, imunostimulačními prostředky nebo antibiotiky. Tyto sloučeniny se mohou rovněž aplikovat současně s léčbou zářením.

45

Příklady provedení vynálezu

Farmakologické pokusy a výsledky:

50

Jakožto test účinnosti chemoterapeutika byl použit test in vitro na proliferaci buněčných kultur.

Příklad 1

5 Proliferační pokus

Prostředí Clicks-/RPMI 1640 (50:50) s L-glutaminem bez hydrogenuhličitanu sodného v práškové formě na 10 litrů (Seromed, Biochrom, Berlin, SRN) se rozpustí 9 litrech dvojnásobně destilované vody a steriluje se filtrací do lahví o obsahu 900 ml.

10

Promývací prostředí

900 ml základního prostředí se upraví přidavkem 9,5 ml 7,5% roztoku hydrogenuhličitanu sodného a 5 ml HEPES (N-2-hydroxyethylpiperazin-N-2-ethansulfonová kyselina) [Gibco, Eggenstein, SRN].

15

Prostředí pro proliferační pokus

900 ml základního prostředí se upraví přidavkem 19 ml roztoku hydrogenuhličitanu sodného (7,5 %; 10 ml roztoku pufru HEPES a 10 ml roztoku L-glutaminu (200 μ M).

20

Prostředí pro proliferaci lymfocytů indukovanou mitogenem

Používá se základního prostředí upraveného přidavkem 1% fetálního telecího séra inaktivovaného teplem (30 min, 56 °C).

25

Prostředí pro nádorové buňky

Pro uchovávání nádorových buněk a buněk hybridomů se používá proliferačního prostředí s obsahem 5 % fetálního telecího séra inaktivovaného teplem.

30

Kultivační prostředí pro buněčné linie

K uchovávání buněčných linií se smísí 900 ml proliferačního prostředí s 10 % fetálního telecího séra inaktivovaného teplem, 10 ml roztoku NEA (neesenciálních aminokyselin) (Gibco), 10 ml roztoku antriumpyruvátu (100 mM, Gibco) a 5ml 10^{-2} M merkaptoethanolu.

35

Získávání a zpracovávání slezinných buněk pro proliferaci lymfocytů indukovanou mitogenem

Myši se usmrtí krční dislokací a za sterilních podmínek se odebere slezina. Na sterilním sítu o velikosti pórů 0,175 mm (80 mesh) se sleziny rozřežou a opatrně se protlačí pomocí pístu z platové injekční stříkačky (10 ml) do Petriho misky s proliferačním prostředím. K odstranění erythrocytů ze suspenze slezinných buněk se směs inkubuje asi 1 minutu za občasného protřepávání v hypotonickém 0,17 M roztoku chloridu amonného při teplotě místnosti. Erythrocyty se přitom rozruší, avšak vitalita a reaktivita lymfocytů není ovlivněna. Po odstředění (7 min/340 g) se lyzát dá stranou, buňky se dvakrát promyjí a potom uvedou do příslušného testovacího prostředí.

40

45

Proliferace lymfocytů indukovaná mitogenem

5×10^5 takto zpracovaných slezinných buněk ze samičích exemplářů myši se spolu s různými mitogeny a spolu s testovaným přípravkem nepipetuje ve 200 μ l testovaného prostředí do vyhloubení mikrotitračních ploten. Přitom bylo použito následujících koncentrací mitogenů a testovaných přípravků:

50

55

Concanavalin A [Serval]: 0,5 – 0,25 – 0,12 µg/ml

Lipopolysaccharid [Calbiochem]: 1,0 – 0,5 – 0,1 µg/ml

Phytohmagglutinin [Gibco]: 0,5 – 0,25 – 0,12 % základního roztoku

Pokeweed mitogen [Gibco] sloučenina 1 nebo 2: 50, 25, 10, 7,5, 5, 2,5, 1, 0,5 a 0,1 µmol.

5

Jako pozitivní kontrola se použije skupina s přísadou mitogenů, avšak bez testovaného přípravku. U negativní kontroly se jedná o buňky v kultivačním prostředí s testovaným přípravkem bez přísad mitogenů. Každá koncentrace mitogenů se testuje čtyřikrát se všemi koncentracemi testovaného přípravku.

10

Po 48 hodinách inkubace při 37 °C /5 % CO₂ se buňkám přidá 25 µl/vyhloubení tritiovaného thymidinu (Amersham) o aktivitě 0,25 µCi/vyhloubení (9,25 x 10³ Bq). Pak se směs znovu inkubuje za stejných podmínek po dobu 16 hodin. Za účelem vyhodnocení testu se buňky izolují na filtračním papíru za použití příslušného zařízení (Flow Laboratories), přičemž se se nezabudovaný thymidin shromažďuje ve zvláštní odpadní nádobě. Filtrační papír se vysuší, vysekne se z něho vzorek a spolu se 2 ml scintilační kapaliny (Rotiszint 22, firma Roth) se vloží do lahvíček, které se potom ještě 2 hodiny chladí při 4 °C. Potom se měří množství radioaktivity, která byla zabudována do buněk, pomocí počítače beta-záření (firma Packard, Tricarb-460c).

15

20

Příprava nádorových buněk a buněčných linií pro proliferační test

Nádorové buňky používání při tomto testu nebo buněčné linie se odebírají při logaritmické fázi růstu, dvakrát se promyjí promývacím prostředím a suspendují se v příslušném prostředí.

25

Provádění a vyhodnocení proliferačního testu

Proliferační pokus se provádí na mikrotitračních plotnách s okrouhlým dnem. Sloučenina 1 a interleukiny se rozpustí vždy v 50 µl/vyhloubení příslušného prostředí a nastaví se počet buněk (5 x 10⁵) tak, aby se nacházel v objemu 100 µl/vyhloubení, takže konečný objem činí 200 µl/vyhloubení. Ve všech pokusech se hodnoty stanovují čtyřikrát. Buňky bez zkoumané látky a bez růstového faktoru se definují jako negativní kontroly a buňky bez testované látky s růstovým faktorem skýtají hodnoty pozitivní kontroly. Hodnota pro negativní kontrolu se odečítá ode všech zjištěných hodnot a rozdíl mezi pozitivní kontrolou minus negativní kontrola se považuje za 100 %.

35

Mikrotitrační plotny se inkubují 72 hodin při 37 °C /5 % CO₂ a hodnota proliferace se stanoví analogicky jako v případě proliferace lymfocytů indukované mitogenem.

Buněčné linie se odebírají ze sbírky ATCC (American Type Culture Collection).

40

Tabulka 1 obsahuje koncentrace, při nichž dochází k 50% inhibici:

Tabulka 1

45

Buněčná linie	původ	ED ₅₀
CTLL	myš – buněčná linie T (T _c – klon IL ₂)	40–50 µM
HT–2	myš – buněčná linie T (IL–2)	40–50 µM
CTL–J–K	myš – buněčná linie T (T _c , IL–2)	40–50 µM
Cl 9/4	myš – buněčná linie T (IL–4 dep.)	25 µM
K III 5	myš – buněčná linie T (T _h , IL–2)	1–3 µM

Tabulka 1 - pokračování

Buněčná linie	původ	ED ₅₀
Spleen T	myš – (Con A a PWM)	10 µM
Spleen B	myš – (LPS)	10 µM
A20 2J	myš – nádorová buňka B (BALB/c)	1–3 µM
TRK 4	myš – buňky hybridomu B	5 µM
TRK 5	myš – buňky hybridomu B	5 µM
Bone Marrow	myš – (M-CSF, GM CSF)	5 µM
WEHI 279;	myš – buňky lymfomu B	≤ 1 µM
P 388 D1	myš – Mø nádor	10 µM
7TD1	myš – buňky hybridomu B (IL-6)	10 µM
G53	myš – buněčný klon T	
PB-3C	myš – buněčná linie tukových buněk (IL-3)	20 µM
DA-1	myš – nádor (IL-3)	5 µM
7D4	krysí hybridom	≤ 1 µM
A431	lidský epidermoidní karcinom	15 µM
KB	lidský epidermoidní karcinom	15 µM
HFF	lidské fibroplasty kůže	40 µM
HL-60	lidská promyelomonocytární leukemie	25 µM

5 Příklad 2

Akutní toxicita při perorální aplikaci

Sloučenina 1 se ke stanovení akutní toxicity perorálně aplikuje myším nebo krysám.

10

Hodnoty LD₅₀ se stanovují podle Litchfielda a Wilcoxonova.

Hmotnost myši (kmen NMRI; NMRI = Naval medical research Institute) činí 20 až 25 g a hmotnost krysa SD (Sprague-Dawley) činí 120 až 165 g. Před pokusem myši hladovějí asi 18 hodin. 5 hodin po aplikaci testovaných látek se myši znovu krmí obvyklým způsobem. Po 3 týdnech se zvířata usmrtí chloroformem a pitvají se. Na jednu dávku se používá 6 zvířat. Výsledky jsou shrnuty v tabulce 2.

20 Tabulka 2

sloučenina 1 akutní toxicita per os LD ₅₀ (mg/kg)	
myš NMRI	
krysa SD	160 (133 – 193)
krysa SD	

Příklad 3

25

Akutní toxicita pro intraperitoneální aplikaci

Akutní toxicita po intraperitoneální aplikaci testovaných látek se zjišťuje na myších NMRI (20 až 25 g) a krysách SD (120 až 195 g). Testovaná látka se suspenduje v 1% roztoku natriumkarboxymethylcelulózy. Různé dávky testovaných látek se podávají myším v objemu 10 ml/kg tělesné hmotnosti a krysám v objemu 5 ml/kg tělesné hmotnosti. Na jednu dávku se použije 10 zvířat.

30

Po 3 týdnech se určí akutní toxicita podle metody Litchfielda a Wilcoxon. Výsledky jsou shrnuty v tabulce 3.

5 Tabulka 3

sloučenina 1 akutní toxicita intraperitoneálně LD ₅₀ (mg/kg)	
myš NMRI	185 (100–200)
krysa SD	

Příklad 4

10

Příprava N-(4-trifluormethylfenyl)-2-kyan-3-hydroxykrotonamidu

0,1 mol (4-trifluormethyl)anilidu 5-methylisoxazol-4-karboxylové kyseliny se rozpustí ve 100 ml methyly a k tomuto roztoku se při teplotě +10 °C přidá roztok 0,11 mol (4,4 g) hydroxidu sodného ve 100 ml vody. Směs se míchá 30 minut a po zředění vodou se okyselí koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou. Vyloučená krystalická kaše se odfiltruje, promyje se vodou a vysuší se na vzduchu. Výtěžek činí 24,4 g N-(4-trifluormethylfenyl)-2-kyan-3-hydroxykronaminu (sloučenina 1). teplota tání po překrystalování z methanolu 205 až 206 °C.

20 Struktura všech dále popsaných sloučenina byla zajištěna elementární analýzou a výsledky IČ jakož i ¹H-NMR spektra.

Příklad 5

25

N-(4-Trifluormethoxyfenyl)-2-kyan-3-hydroxykrotonamid

0,1 mol (28,6 g) N-(4-trifluormethoxyfenyl)-5-methylisoxazol-4-karboxamid se rozpustí ve 100 ml ethanolu a k získanému roztoku se při teplotě 20 °C přidá roztok 0,11 mol (4,4 g) hydroxidu sodného ve 100 ml vody. Směs se míchá 30 minut a po zředění vodou se okyselí koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou. Vyloučená krystalická kaše se odfiltruje, promyje se vodou a vysuší se na vzduchu. Takto se získá 27,7 g (97,1 % teorie)

35 N-(4-trifluormethoxyfenyl)-2-kyan-3-hydroxykrotonamidu o teplotě tání 171 až 176 °C (ethanolu);

Analogicky podle shora popsaného příkladu se připravují následující sloučeniny vzorce Ia nebo Ib.

40

Příklad 5.1

2-Kyan-3-hydroxy-N-[4-(1,1,2,2-tetrafluorethoxy)fenyl]-krotonamid (teplota tání 164 až 166 °C);

45

za použití N-[4-(1,1,2,2-tetrafluorethoxy)fenyl]-5-methylisoxazol-4-karboxamidu jako výchozí látky.

Příklad 5.2

N-(5-Chlor-2-pyridyl)-2-kyan-3-hydroxykrotonamid (teplota tání 213 až 215 °C);

5 za použití N-(5-chlor-2-pyridyl)-5-methylisoxazol-4-karboxamidu jako výchozí látky.

Příklad 5.3

10 N-(2-Chlor-3-pyridyl)-2-kyan-3-hydroxykrotonamid (teplota tání 128 až 131 °C);

za použití N-(2-chlor-3-pyridyl)-5-methylisoxazol-4-karboxamidu jako výchozí látky.

15 Příklad 5.4

N-(4-Benzoylfenyl)-2-kyan-3-hydroxykrotonamid (teplota tání 186 až 188 °C);

20 za použití N-(4-benzoylfenyl)-5-methylisoxazol-4-karboxamidu jako výchozí látky.

Příklad 5.5

25 N-[4-(4-Chlorbenzoyl)fenyl]-2-kyan-3-hydroxy-4-methylkrotonamid (teplota tání 157 až 159 °C);

za použití N-[4-(4-chlorbenzoyl)fenyl]-5-ethylisoxazol-4-karboxamidu jako výchozí látky.

30 Příklad 5.6

N-[4-(4-Brombenzoyl)fenyl]-2-kyan-3-hydroxykrotonamid (teplota tání 221 až 223 °C);

35 za použití N-[4-(4-brombenzoyl)fenyl]-5-methylisoxazol-4-karboxamidu jako výchozí látky.

Příklad 5.7

40 N-[4-(4-Methoxybenzoyl)fenyl]-2-kyan-3-hydroxykrotonamid (teplota tání 74 až 75 °C);

za použití N-[4-(4-methoxybenzoyl)fenyl]-5-methylisoxazol-4-karboxamidu jako výchozí látky.

Příklad 5.8

45 N-[4-(4-Methylbenzoyl)fenyl]-2-kyan-3-hydroxykrotonamid (teplota tání 177 až 179 °C);

za použití N-[4-(4-methylbenzoyl)fenyl]-5-methylisoxazol-4-karboxamidu jako výchozí látky.

50

Příklad 5.9

N-(5-Chlor-2-pyridyl)-2-kyan-3-hydroxy-4-methylkrotonamid (teplota tání 206 až 208 °C);

55 za použití N-(5-chlor-2-pyridyl)-5-ethylisoxazol-4-karboxamidu jako výchozí látky.

Příklad 5.10

- 5 N-(5-Brom-2-pyridyl)-2-kyan-3-hydroxy-4-methylkrotonamid (teplota tání 200 až 202 °C);
za použití N-(5-brom-2-pyridyl)-5-ethylisoxazol-4-karboxamidu jako výchozí látky.

10 Příklad 5.11

2-Kyan-3-hydroxy-4-methyl-N-(4-nitrofenyl)krotonamid (teplota tání 202 až 203 °C);
za použití N-(5-brom-2-pyridyl)-5-ethylisoxazol-4-karboxamidu jako výchozí látky.

15

Příklad 5.12

- 20 N-(3,4-Methylendioxyfenyl)-2-kyan-3-hydroxy-4-methylkrotonamid (teplota tání 99 až 100 °C);

za použití N-(3,4-methylendioxyfenyl)-5-ethylisoxazol-4-karboxamidu jako výchozí látky.

25 Příklad 5.13

N-(4-Benzoylfenyl)-2-kyan-3-hydroxy-4-propylkrotonamid

za použití N-(4-benzoylfenyl)-5-butyliisoxazol-4-karboxamidu jako výchozí látky.

30

Příklad 5.14

N-(5-Brom-2-pyridyl)-2-kyan-3-hydroxykrotonamid (teplota tání 220 až 223 °C (rozklad));

35

za použití N-(5-brom-2-pyridyl)-5-methylisoxazol-4-karboxamidu jako výchozí látky.

Příklad 5.15

40

N-[4-(4-Chlorbenzoyl)fenyl]-2-kyan-3-hydroxykrotonamid (teplota tání 219 až 223 °C (rozklad));

za použití N-[4-(4-chlorbenzoyl)fenyl]-5-methylisoxazol-4-karboxamidu jako výchozí látky.

45

Příklad 5.16

N-[4-(4-Fluorbenzoyl)fenyl]-2-kyan-3-hydroxykrotonamid (teplota tání 229 až 231 °C (rozklad));

50

za použití N-[4-(4-fluorbenzoyl)fenyl]-5-methylisoxazol-4-karboxamidu jako výchozí látky.

Příklad 5.17

N-[4-(4-Fluorbenzoyl)fenyl]-2-kyan-4-methyl-3-hydroxykrotonamid (teplota tání 147 až 148 °C);

5

za použití N-[4-(4-fluorbenzoyl)fenyl]-5-ethylisoxazol-4-karboxamidu jako výchozí látky.

Příklad 5.18

10

N-[4-(4-Brombenzoyl)fenyl]-2-kyan-3-hydroxy-4-methylkrotonamid (teplota tání 153 až 155 °C);

za použití N-[4-(4-fluorbenzoyl)fenyl]-5-ethylisoxazol-4-karboxamidu jako výchozí látky.

15

Příklad 5.19

N-(4-Trifluormethoxy)fenyl-2-kyan-3-hydroxy-4-methylkrotonamid (teplota tání 166 až 167 °C);

20

za použití N-(4-trifluormetoxy)fenyl-5-ethylisoxazol-4-karboxamidu jako výchozí látky.

Příklad 5.20

N-(4-Fluorfenyl)-2-kyan-3-hydroxy-4-methylkrotonamid (teplota tání 145 °C);

25

za použití N-(4-fluorfenyl)-5-ethylisoxazol-4-karboxamidu jako výchozí látky.

30

Příklad 5.21

N-(3,4-Methylenedioxyfenyl)-2-kyan-3-hydroxy-4-methylkrotonamid (teplota tání 99 až 100 °C);

35

za použití N-(3,4-methylenedioxyfenyl)-5-ethylisoxazol-4-karboxamidu jako výchozí látky.

Příklad 5.22

N-(4-Methylsulfonyl)fenyl-2-kyan-3-hydroxykrotonamid (teplota tání 169 až 198 °C);

40

za použití N-(4-methylsulfonyl)fenyl-5-methylisoxazol-4-karboxamidu jako výchozí látky.

45

Příklad 5.23

N-Allyl-N-fenyl-2-kyan-3-hydroxykrotonamid (teplota tání 57 až 50 °C);

50

za použití N-allyl-N-fenyl-5-methylisoxazol-4-karboxamidu jako výchozí látky.

Příklad 5.24

N-(4-Ethoxykarbonylmethyl-2-thiazolyl)-2-kyan-3-hydroxykrotonamid (teplota tání 147 °C);

- 5 za použití N-(4-ethoxykarbonylmethyl-2-thiazolyl)-5-methylisoxazol-4-karboxamidu jako výchozí látky.

Příklad 5.25

10

N-(2-Benzimidazolyl)-2-kyan-3-hydroxykrotonamid (teplota tání – teplota rozkladu nad 300 °C);

za použití N-(2-benzimidazolyl)-5-methylisoxazol-4-karboxamidu jako výchozí látky.

15

Příklad 5.26

- 20 N-(4-Methyl-2-thiazolyl)-2-kyan-3-hydroxykrotonamid (teplota tání 210 až 212 °C (rozklad));

za použití N-(4-methyl-2-thiazolyl)-5-methylisoxazol-4-karboxamidu jako výchozí látky.

- 25 Příklad 5.27

N-(4-Chlor-2-benzothiazolyl)-2-kyan-3-hydroxykrotonamid (teplota tání 211 až 213 °C (rozklad));

- 30 za použití N-(4-chlor-2-benzothiazolyl)-5-methylisoxazol-4-karboxamidu jako výchozí látky.

Příklad 5.28

- 35 N-(3-Pyridyl)-2-kyan-3-hydroxykrotonamid (teplota tání 240 až 250 °C (rozklad));

za použití N-(3-pyridyl)-5-methylisoxazol-4-karboxamidu jako výchozí látky.

- 40 Příklad 5.29

N-(4,6-Dimethyl-2-pyridyl)-2-kyan-3-hydroxykrotonamid (teplota tání 184 až 186 °C);

za použití N-(4,6-dimethyl-2-pyridyl)-5-methylisoxazol-4-karboxamidu jako výchozí látky.

45

Příklad 5.30

N-(4,6-Dimethyl-2-pyrimidyl)-2-kyan-3-hydroxykrotonamid (teplota tání 184 až 186 °C);

50

za použití N-(4,6-dimethyl-2-pyrimidyl)-5-methylisoxazol-4-karboxamidu jako výchozí látky.

Příklad 5.31

N-(6-Indazolyl)-2-kyan-3-hydroxykrotonamid (teplota tání nad 300 °C);

- 5 za použití N-(6-indazolyl)-5-methylisoxazol-4-karboxamidu jako výchozí látky.

Příklad 5.32

- 10 N-(5-Indazolyl)-2-kyan-3-hydroxykrotonamid (teplota tání 220 až 223 °C);

za použití N-(5-indazolyl)-5-methylisoxazol-4-karboxamidu jako výchozí látky.

15 Příklad 5.33

N-(4-Karboxy-3-hydroferyl)-2-kyan-3-hydroxykrotonamid (teplota tání 242 až 246 °C (rozklad));

- 20 za použití N-(4-karboxy-3-hydroxyferyl)-5-methylisoxazol-4-karboxamidu jako výchozí látky.

Příklad 5.34

- 25 N-(3-Karboxy-4-hydroxyferyl)-2-kyan-3-hydroxykrotonamid (teplota tání 248 až 252 °C (rozklad));

- 30 za použití N-(3-karboxy-4-hydroxyferyl)-5-methylisoxazol-4-karboxamidu jako výchozí látky.

Příklad 5.35

- 35 N-(4-Karboxy-3-chlorferyl)-2-kyan-3-hydroxykrotonamid (teplota tání 218 až 224 °C (rozklad));

za použití N-(4-karboxy-3-chlorferyl)-5-methylisoxazol-4-karboxamidu jako výchozí látky.

40

Příklad 5.36

N-(4-Hydroxyferyl)-2-kyan-3-hydroxykrotonamid (teplota rozkladu 184 až 186 °C (rozklad));

- 45 za použití N-(4-hydroxyferyl)-5-methylisoxazol-4-karboxamidu jako výchozí látky.

Příklad 5.37

- 50 N-[4-(4-Trifluormethylfenoxy)feryl]-2-kyan-3-hydroxy-4-methylkrotonamid (teplota tání 147 až 149 °C);

za použití N-[4-(4-trifluormethylfenoxy)feryl]-5-ethylisoxazol-4-karboxamidu jako výchozí látky.

55

Příklad 5.38

5 N-[4-(4-Trifluormethylfenoxy)fenyl]-2-kyan-3-hydroxykrotonamid (teplota tání 171 až 173 °C);

za použití N-[4-(4-trifluormethylfenoxy)fenyl]-5-methylisoxazol-4-karboxamidu jako výchozí látky.

10

Příklad 5.39

N-Methyl-N-(4-trifluormethylfenyl)-2-kyan-3-hydroxykrotonamid (teplota tání 69 až 70 °C);

15 za použití N-methyl-N-(4-trifluormethylfenyl)-5-methylisoxazol-4-karboxamidu jako výchozí látky.

Příklad 5.40

20

Piperidid 2-hydroxyethylidenkyanoctové kyseliny

za použití N-(5-methyl-4-isoxazolylylkarbonyl)piperidinu jako výchozí látky.

25

Příklad 5.41

4-Methylpiperidid 2-hydroxyethylidenkyanoctové kyseliny

30 za použití N-(5-methyl-4-isoxazolylylkarbonyl)-4-hydroxypiperidinu jako výchozí látky.

Příklad 5.42

35

N-(4-Karboxybutyl)-2-kyan-3-hydroxykrotonamid (teplota tání 92 °C);

za použití N-(5-methyl-4-isoxazolylylkarbonyl)-5-aminovalerové kyseliny jako výchozí látky.

40

Příklad 5.43

N-(4-Ethoxykarbonylbutyl)-2-kyan-3-hydroxykrotonamid

za použití N-(4-ethoxylylkarbonylbutyl)-5-methylisoxazol-4-karboxamidu jako výchozí látky.

45

Příklad 5.44

N-(6-Karboxyhexyl)-2-kyan-3-hydroxykrotonamid (teplota tání 93 až 94 °C);

50

za použití N-(5-methyl-4-isoxazolylylkarbonyl)-7-aminoheptanové kyseliny jako výchozí látky.

Příklad 5.45

N-(3-Chlor-4-trifluormethylfenyl)-2-kyan-3-hydroxykrotonamid (teplota rozkladu 205 až 208 °C);

5

za použití N-(3-chlor-4-trifluormethylfenyl)-5-methylisoxazol-4-karboxamidu (teplota tání 139 až 144 °C), získaného z 5-ethylisoxazol-4-karbonylchloridu a 4-trifluormethylanilinu.

10 Příklad 5.46

N-(4-Trifluormethylfenyl)-2-kyan-3-hydroxy-4-methylkrotonamid (teplota tání 177 až 179 °C);

15 za použití N-(4-trifluormethylfenyl)-5-ethylisoxazol-4-karboxamidu (teplota tání 104 až 105 °C), získaného z 5-ethylisoxazol-4-karbonylchloridu a 4-trifluormethylanilinu.

Příklad 5.47

20

N-(2-Chlor-4-trifluormethylfenyl)-2-kyano-3-hydroxykrotonamid (teplota tání 160 °C);

za použití N-(2-chlor-4-trifluormethylfenyl)-5-methylisoxazol-4-karboxamidu (teplota tání 106 až 107 °C), získaného z 5-methylisoxazol-4-karbonylchloridu a 2-chlor-4-trifluormethylanilinu.

25

Příklad 5.48

30 N-(4-Chlorfenyl)-2-kyano-3-hydroxy-4-methylkrotonamid (teplota tání 155 °C);

za použití N-(4-chlorfenyl)-5-ethylisoxazol-4-karboxamidu (teplota tání 103 až 104 °C), získaného z 5-ethylisoxazol-4-karbonylchloridu a 4-chloranilinu.

35

Příklad 5.49

N-[4-(3-Chlor-4-trifluormethylfenyloxy)fenyl]-2-kyano-3-hydroxykrotonamid (teplota tání 170 až 172 °C)

40

za použití N-[4-(3-chlor-4-trifluormethylfenyloxy)fenyl]-5-methylisoxazol-4-karboxamidu (teplota tání 175 až 180 °C), získaného z 5-methylisoxazol-4-karbonylchloridu a 4-(3-chlor-4-trifluormethylfenyloxy)anilinu.

45

Příklad 5.50

N-(4-Bromfenyl)-2-kyano-3-hydroxy-4-methylkrotonamid (teplota tání 161 až 162 °C)

50 za použití N-(4-bromfenyl)-5-ethylisoxazol-4-karboxamidu (teplota tání 115 až 118 °C), získaného z 5-ethylisoxazol-4-karbonylchloridu a 4-bromanilinu.

Příklad 5.51

N-(4-Fluorfenyl)-2-kyano-3-hydroxy-4-methoxykrotonamid (teplota tání 145 °C)

- 5 za použití N-(4-fluorfenyl)-5-ethylisoxazol-4-karboxamidu (teplota tání 175 až 177 °C), získaného z 5-ethylisoxazol-4-karbonylchloridu a 4-fluoranilinu.

Příklad 5.52

10

N-(4-Benzoyl)-2-kyano-3-hydroxy-4-methylkrotonamid (teplota tání 139 až 141 °C)

za použití N-(4-benzoyl)-5-ethylisoxazol-4-karboxamidu (teplota tání 168 až 170 °C), získaného z 5-ethylisoxazol-4-karbonylchloridu a 4-benzoylanilinu.

15

Příklad 5.53

20

N-[3-(1,1,2,2-Tetrafluorethoxy)fenyl]-2-kyano-3-hydroxykrotonamid (teplota tání 149 °C)

za použití N-[3-(1,1,2,2-tetrafluorethoxy)fenyl]-5-methylisoxazol-4-karboxamidu (teplota tání 98 °C), získaného z 5-methylisoxazol-4-karbonylchloridu a 3-(1,1,2,2-tetrafluorethoxy)anilinu.

25 Příklad 5.54

N-[4-(1,1,2,3,3,3-Hexafluoropropoxy)fenyl]-2-kyano-3-hydroxykrotonamid (teplota tání 146 až 147 °C)

- 30 za použití N-[4-(1,1,2,3,3,3-hexafluoropropoxy)fenyl]-5-methylisoxazol-4-karboxamidu (teplota tání 108 až 109 °C), získaného z 5-methylisoxazol-4-karbonylchloridu a 4-(1,1,2,3,3,3)-hexafluoropropoxyanilinu.

35 Příklad 5.55

N-(4-Chlordifluormethoxyfenyl)-2-kyano-3-hydroxykrotonamid (teplota tání 147 až 153 °C)

- 40 za použití N-(4-chlordifluormethoxyfenyl)-5-methylisoxazol-4-karboxamidu (teplota tání 112 až 113 °C), získaného z 5-methylisoxazol-4-karbonylchloridu a 4-chlordifluormethoxyanilinu.

Příklad 5.56

45

N-[3,5-Dichlor-4-(1,1,2,2-tetrafluorethoxy)fenyl]-2-kyano-3-hydroxykrotonamid (teplota tání 221 až 215 °C)

- 50 za použití N-[3,5-dichlor-4-(1,1,2,2-tetrafluorethoxy)fenyl]-5-methylisoxazol-4-karboxamidu (teplota tání 146 °C), získaného z 5-methylisoxazol-4-karbonylchloridu a 3,5-dichlor-4-(1,1,2,2-tetrafluorethoxy)anilinu.

Příklad 5.57

N-(4-terc.-Butylfenyl)-2-kyano-3-hydroxykrotonamid (teplota tání 128 až 135 °C)

- 5 za použití N-(4-terc.-butylfenyl)-5-methylisoxazol-4-karboxamidu (teplota tání 122 až 128 °C), získaného z 5-methylisoxazol-4-karbonylchloridu a 4-terc.-butylanilinu.

Příklad 5.58

10

N-(4-Chlorfenyl)-2-kyano-3-hydroxykrotonamid (teplota tání 205 až 206 °C)

za použití N-(4-chlorfenyl)-5-methylisoxazol-4-karboxamidu (teplota tání 150 °C), získaného z 5-methylisoxazol-4-karbonylchloridu a 4-chloranilinu.

15

Příklad 5.59

20

N-(3-Chlorfenyl)-2-kyano-3-hydroxykrotonamid (teplota tání 168 až 169 °C)

za použití N-(3-chlorfenyl)-5-methylisoxazol-4-karboxamidu (teplota tání 97 °C), získaného z 5-methylisoxazol-4-karbonylchloridu a 3-chloranilinu.

25

Příklad 5.60

N-(3,4-Methylendioxyfenyl)-2-kyano-3-hydroxykrotonamid (teplota tání 166 až 167 °C)

30

za použití N-(3,4-methylendioxyfenyl)-5-methylisoxazol-4-karboxamidu (teplota tání 125 °C), získaného z 5-methylisoxazol-4-karbonylchloridu a 3,4-methylendioxyanilinu.

V následující tabulce 4 jsou uvedeny výsledky výše popsaného proliferačního testu, přičemž je uváděna koncentrace, při které se dosáhne 50% inhibice.

35

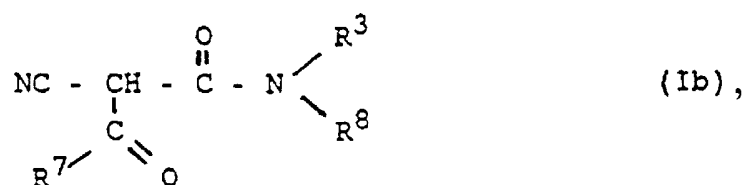
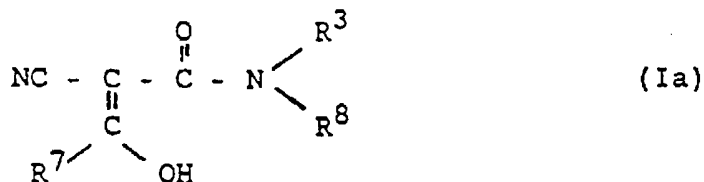
Tabulka 4

Př.	buněčná linie		ED ₅₀ (μM)	
	A20.2J myší B buňky tumor (BALB/c)	20-10-5S T-buňky hybridom	EL 4 T-lymfocyty tumoru	K562 humánní leukemie
4	1-3	1-3	10	15-20
5	5	5	12	50
5.1	10-50	10-50	5-10	10-50
5.4	10-50	10-50	10-50	netest.
5.5	10-50	10-50	10-50	10-50
5.6	14	9	20	30
5.8	10-50	10-50	10-50	10-50
5.11	4	3	8	50
5.12	netest.	10-50	netest.	netest.
5.14	40	40	50	50
5.58	40	50	netest.	70

PATENTOVÉ NÁROKY

5

1. Použití amidů kyseliny hydroxyalkylidenkanoctové obecného vzorce Ia a Ib



ve kterých

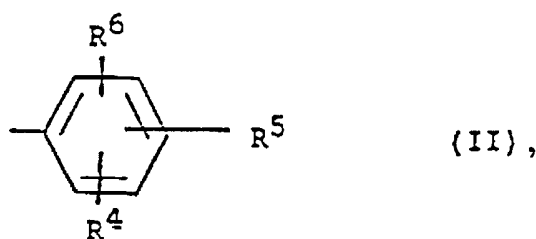
10 a)

15 R^7 znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 17 atomy uhlíku, alkylovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy, substituovanou halogenem, jako fluorem, chlorem, bromem nebo jodem nebo fenyalkylovou skupinu s 1 až 2 uhlíkovými atomy v alkyly, obzvláště benzylovou skupinu,

R^8 znamená methylovou skupinu nebo alkenylovou skupinu se 2 až 3 uhlíkovými atomy a

20 R^3 znamená

skupinu obecného vzorce II



ve kterém

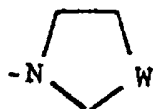
25 R^4 , R^5 a R^6 jsou stejné nebo rozdílné a znamenají atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy, nebo R^4 značí vodíkový atom a R^5 a R^6 tvoří společně s fenylovým kruhem naftalenový kruh; dále značí alkoxy skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, alkylmerkaptoskupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, která je jednou nebo několikrát substituována atomem halogenu, jako atomem fluoru, chloru, bromu nebo jodu, kyano-

30 skupinu, alkylsulfonylovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy, alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy v alkylovém řetězci s 1 až 3 uhlíkovými atomy v alkylovém řetězci, fenylovou skupinu, fenylovou skupinu, která je jednou nebo vícekrát substituována alkoxy skupinou s 1 až 3 uhlíkovými atomy, atomem halogenu,

jako atomem fluoru, chloru, bromu nebo jodu nebo alkylovou skupinou s 1 až 3 uhlíkovými atomy nebo fenoxyskupinu, s výjimkou případu, kdy R^4 , R^5 a R^6 jsou stejné a značí vodíkový atom,

5 nebo

R^8 a R^3 tvoří společně s dusíkovým atomem, na který jsou vázány, pětičlenný až šestičlenný kruh vzorce IV



(IV),

10 ve kterém

W značí skupiny $-CH_2-$, $-CH_2-CH(OH)-$, $-CH_2-O-$ nebo $-CH_2-S-$,

nebo

15

b)

R^7 znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 17 atomy vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy, substituovanou halogenem, jako fluorem, chlorem, bromem nebo jodem nebo fenylalkylovou skupinu s 1 až 2 uhlíkovými atomy v alkylu, obzvláště benzylovou skupinu,

20

R^8 znamená vodíkový atom a

25 R^3 značí

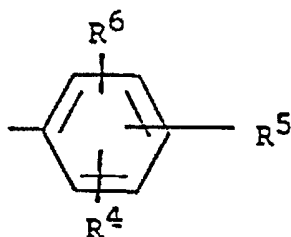
jednojaderný, dvoujaderný nebo tříjaderný, nenasycený heterocyklický zbytek se 3 až 13 uhlíkovými atomy a s 1 až 4 heteroatomy ze skupiny zahrnující kyslík, síru a dusík, z nichž nejvýše jeden je různý od dusíku, v kruhovém systému, který je nesubstituovaný nebo substituovaný jednou nebo několikrát atomem halogenu, jako atomem fluoru, chloru, bromu nebo jodu, alkylovou skupinou s 1 až 3 uhlíkovými atomy, alkylovou skupinou s 1 až 3 uhlíkovými atomy, substituovanou jednou nebo několikrát atomem halogenu, jako je fluor, chlor, brom nebo jod; alkoxykupinou s 1 až 3 uhlíkovými atomy, alkoxykupinou s 1 až 3 uhlíkovými atomy, substituovanou jednou nebo několikrát atomem halogenu, jako je fluor, chlor, brom nebo jod; nitroskupinou, hydroxyskupinou, karboxyskupinou, karbamoylovou skupinou nebo oxoskupinou,

30

35

nebo

40 skupinu obecného vzorce II



(II),

ve kterém

5 R^4 , R^5 a R^6 jsou stejné nebo rozdílné a znamenají atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy, alkylovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy, jednou nebo
 10 několikrát substituovanou atomem halogenu, jako fluoru, chloru, bromu nebo jodu, nebo R^4 značí vodíkový atom a R^5 a R^6 tvoří společně s fenylovým kruhem naftalenový
 15 kruh, nebo R^4 značí vodíkový atom a R^5 a R^6 tvoří methylendioxidový zbytek; dále značí alkoxy skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 3 uhlíku,
 20 substituovanou jednou nebo několikrát atomem halogenu, jako fluoru, chloru, bromu nebo jodu, alkylmerkaptoskupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, alkylmerkaptoskupinu s 1 až 3
 25 atomy uhlíku, která je jednou nebo několikrát substituována atomem halogenu, jako atomem fluoru, chloru, bromu nebo jodu, atom halogenu, jako je fluor, chlor, brom
 nebo jod, nitroskupinu, kyanoskupinu, hydroxyskupinu, karboxyskupinu, alkylsulfonylovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy, alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 3
 uhlíkovými atomy v alkylovém řetězci, benzoylovou skupinu, benzoylovou skupinu, jednou nebo několikrát substituovanou atomem halogenu, jako fluoru, chloru, bromu
 nebo jodu, alkylovou skupinou s 1 až 3 uhlíkovými atomy nebo alkoxylovou skupinou s 1 až 3 uhlíkovými atomy, dále fenylovou skupinu, fenylovou skupinu, která je jednou
 nebo vícekrát substituována alkoxy skupinou s 1 až 3 uhlíkovými atomy, atomem halogenu, jako atomem fluoru, chloru, bromu nebo jodu nebo alkylovou skupinou
 s 1 až 3 uhlíkovými atomy, fenoxyskupinu, fenoxyskupinu, která je jednou nebo několikrát substituovaná atomem halogenu, jako je fluor, chlor, brom nebo jod, alkoxy-
 skupinou s 1 až 3 uhlíkovými atomy, která sama je jednou nebo několikrát substituovaná atomem halogenu, jako je fluor, chlor, brom nebo jod, nebo alkylovou skupinou
 s 1 až 3 uhlíkovými atomy, která sama je substituovaná atomem halogenu, jako je fluor, chlor, brom nebo jod,

nebo

30 zbytek vzorce III,



ve kterém

35 R^{10} značí vodíkový atom nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy a

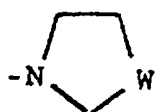
n značí celé číslo 1 až 12,

40 nebo

R^8 a R^3 tvoří společně s dusíkovým atomem, na který jsou vázány, čtyřčlenný až devíti-
 členný kruh, substituovaný na uhlíkovém atomu, sousedícím s dusíkovým atomem,
 45 karbonylovou skupinou,

nebo

R^8 a R^3 tvoří společně s dusíkovým atomem, na který jsou vázány, pětičlenný až šestičlenný
 kruh vzorce IV



(IV),

50

ve kterém

W značí skupiny $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)-$,
5 $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-$, $-\text{CH}_2-\text{O}-$ nebo $-\text{CH}_2\text{S}-$,

jejich popřípadě stereoizomerních forem nebo/a popřípadě jejich fyziologicky snášenlivých solí,
10 pro výrobu léčiv s protinádorovou účinností.

Konec dokumentu
