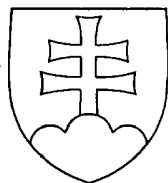


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(21) Číslo dokumentu:

348-97

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl.⁶:

C 07D 237/32,
C 07D 239/70,
C 07D 241/38,
A 61K 31/395

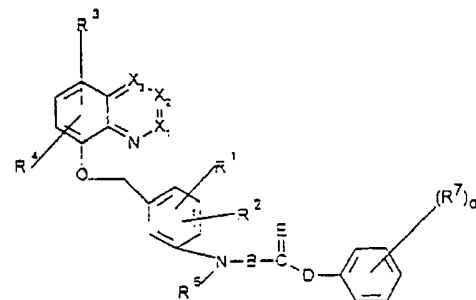
- (22) Dátum podania: 17.03.97
(31) Číslo prioritnej prihlášky: 19610784.9
(32) Dátum priority: 19.03.96
(33) Krajina priority: DE
(40) Dátum zverejnenia: 14.01.98
(86) Číslo PCT:

- (71) Prihlasovateľ: Hoechst Aktiengesellschaft, Frankfurt am Main, DE;
(72) Pôvodca vynálezu: Wagner Adalbert, Dr., Gersthofen, DE;
Heitsch Holger, Dr., Mainz-Kastel, DE;
Nölken Gerhard, Dr., Sulzbach, DE;
Wirth Klaus, Dr., Kriftel, DE;
Schölkens Bernward, prof. Dr., Kelkheim/Taunus, DE;

(54) Názov prihlášky vynálezu: **Heterocyklické fluóralkylderiváty a fluóralkoxyderiváty, spôsob ich prípravy a ich použitie ako antagonistov bradykinínu**

(57) Anotácia:

Opisujú sa heterocyklické fluóralkylderiváty a fluóralkoxyderiváty všeobecného vzorca (I), v ktorom X_1 až X_3 je vždy dusík alebo CR^5 , R^1 a R^2 je vždy vodík alebo halogén, R^3 a R^4 je vždy vodík, halogén, C_{1-5} -alkyl alebo C_{2-5} -alkenyl, R^5 je vodík, halogén, prípadne substituovaný C_{1-6} -alkyl, $O-R^6$, $S-R^6$, NHR^6 , prípadne substituovaný C_{6-12} -aryl, prípadne substituovaný C_{6-12} -aryl- C_{1-3} -alkyl, $-C(O)-OR^6$, alebo $-C(O)-H$, R^6 a R^8 je vždy vodík, C_{1-5} -alkyl, C_{3-5} -alkenyl alebo C_{6-12} -aryl- C_{1-3} -alkyl, R^7 je halogénsubstituovaný C_{1-5} -alkyl alebo halogénsubstituovaný C_{1-5} -alkoxy, B je zvyšok kyseliny aminokarboxylovej, D je C_{2-5} -alkéndiyl, C_{1-5} -alkándiyl alebo $-(CH_2)_n-Y_p-(CH_2)_m-$, E je kyslík alebo síra, Y je kyslík, síra alebo NR^8 , n a m je vždy číslo 0 až 3, q je číslo 1 až 3, a p je číslo 0 alebo 1, ako i ich fyziologicky prijateľné soli. Tieto zlúčeniny vykazujú antagonistické účinky voči bradykinínu. Ďalej sa opisuje spôsob ich prípravy a liečivá, ktoré ich obsahujú.



(I)

Heterocyklické fluóralkylderiváty a fluóralkoxyderiváty, spôsob ich prípravy a ich použitie ako antagonistov bradykinínu

Oblasť techniky

Vynález sa týka heterocyklických flouralkylsubstituovaných a fluóralkoxysubstituovaných zlúčenín, ktoré vykazujú antagonistické účinky voči bradykinínu. Ďalej sa vynález týka spôsobu prípravy týchto zlúčenín a ich použitia.

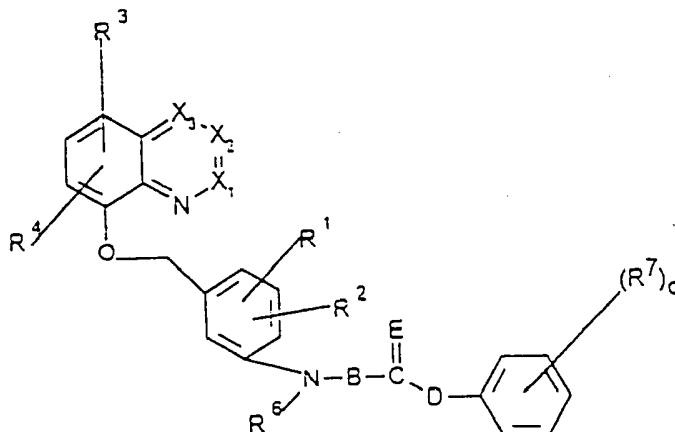
Doterajší stav techniky

Z dokumentov EP-A 622 361, US 5 212 182, US 5 216 165 a US 5 438 064 sú známe O- a N-substituované chinolíny a ich použitie ako antagonistov receptorov bradykinínu.

Podstata vynálezu

S prekvapením sa zistilo, že zavedením fluóralkylových skupín sa získajú zlúčeniny, ktoré zreteľne vykazujú dlhšiu dobu pôsobenia.

Vynález sa týka heterocyklických fluóralkylderivátov a fluóralkoxyderivátov všeobecného vzorca I



(I)

v ktorom

- a) symboly X_1 až X_3 sú rovnaké alebo rozdielne a predstavujú vždy atóm dusíka alebo skupinu CR^5 ,
- b) symboly R^1 a R^2 sú rovnaké alebo rozdielne a značia vždy
1. atóm vodíka, alebo
 2. atóm halogénu,
- c) symboly R^3 a R^4 sú rovnaké alebo rozdielne a predstavujú vždy
1. atóm vodíka,
 2. atóm halogénu,
 3. alkylovú skupinu s 1 až 5 atómami uhlíka, alebo
 4. alkenylovú skupinu s 2 až 5 atómami uhlíka,
- d) R^5 znamená
1. atóm vodíka,
 2. atóm halogénu,
 3. alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka,
 4. skupinu $O-R^6$,
 5. skupinu $S-R^6$,
 6. skupinu NHR^6 ,
 7. arylovú skupinu so 6 až 12 atómami uhlíka,
 8. arylalkylovú skupinu so 6 až 12 atómami uhlíka v arylovej časti a 1 až 3 atómami uhlíka v alkylovej časti,
 9. skupinu $-C(O)-OR^6$, alebo
 10. skupinu $-C(O)-H$,
- pričom skupiny 3., 7. a 8. môžu byť prípadne substituované jednou alebo viacerými skupinami, ako napríklad skupinami vybranými zo súboru obsahujúceho skupiny OR^6 , SR^6 , nitroskupinu, kyanoskupinu, skupiny NHR^6 a atómami halogénov,
- e) symboly R^6 a R^8 sú rovnaké alebo rozdielne a predstavujú vždy

1. atóm vodíka,
 2. alkylovú skupinu s 1 až 5 atómami uhlíka,
 3. alkenylovú skupinu s 3 až 5 atómami uhlíka, alebo
 4. arylalkylovú skupinu so 6 až 12 atómami uhlíka v arylovej časti a 1 až 3 atómami uhlíka v alkylovej časti,
- f) R⁷ znamená
1. alkylovú skupinu a 1 až 5 atómami uhlíka, v ktorej sú atómy vodíka čiastočne alebo celkom nahradené atómami fluóru alebo chlóru, alebo
 2. alkoxy skupinu s 1 až 5 atómami uhlíka, v ktorej sú atómy vodíka čiastočne alebo celkom nahradené atómami fluóru alebo chlóru,
- g) B predstavuje zvyšok kyseliny aminokarboxylovej, napríklad metionínu, alanínu, fenylalanínu, 2-chlór-fenylalanínu, 3-chlór-fenylalanínu, 4-chlór-fenylalanínu, 2-fluór-fenylalanínu, 3-fluór-fenylalanínu, 4-fluór-fenylalanínu, tyrozínu, O-metyltyrozínu, -(2-tienyl)alanínu, glycínu, cyklohexylalanínu, leucínu, izoleucínu, valínu, norleucínu alebo fenyl-glycínu, serínu alebo cysteínu, kyseliny aminopropiónovej alebo kyseliny aminomaslovej,
- h) D znamená
1. alkéndiyllovú skupinu s 2 až 5 atómami uhlíka,
 2. alkándiyllovú skupinu s 1 až 5 atómami uhlíka, alebo
 3. skupinu $-(\text{CH}_2)_n-\text{Y}_p-(\text{CH}_2)_m-$,
- i) E predstavuje
1. atóm kyslíka, alebo
 2. atóm síry
- j) Y znamená

1. atóm kyslíka,
2. atóm síry, alebo
3. skupinu NR⁸,

k) symboly \underline{n} a \underline{m} sú rovnaké alebo rozdielne a predstavujú vždy číslo 0 až 3,

l) \underline{o} znamená číslo 1 až 3, a

m) \underline{p} predstavuje číslo 0 až 1,

ako i ich fyziologicky prijateľných solí.

Alkylové a alkenylové skupiny môžu byť priame alebo rozvetvené. To isté platí pre zvyšky, ktoré sú od nich odvodené, ako sú napríklad alkoxy skupiny.

Arylová skupina so 6 až 12 atómami uhlíka je napríklad fenylová, naftylová alebo bifenylylová skupina, zvlášť fenylová skupina. To isté platí aj pre zvyšky, ktoré sú od nej odvodené, ako sú napríklad arylalkylové skupiny.

Halogénom (Hal) je fluór, chlór, bróm alebo jód najmä chlór.

Fyziologicky prijateľnými soľami zlúčeniny všeobecného vzorca I sa rozumejú ako ich organické tak i anorganické soli, ako sú opísané v práci Remington's Pharmaceutical Sciences (A. R. Gennard (editor), Mack Publishing Co., Easton, PA, USA, 17. vydanie, strana 1418 (1985)). Vzhľadom k fyzikálnej a chemickej stabilite a rozpustnosti sú v prípade kyslých skupín výhodné okrem iných sodné, draselné, vápenaté a amónne soli, v prípade bázičných skupín sú výhodné okrem iného soli s kyselinou chlorovodíkovou, s kyselinou sírovou, s kyselinou fosforečnou alebo s kyselinami karboxylovými alebo kyselinami sulfónovými, ako napríklad kyselinou octovou, citrónovou, benzoovou, maleínovou, fumarovou, vinnou a p-toluénsulfónovou.

Výhodné sú zlúčeniny všeobecného vzorca I, v ktorých

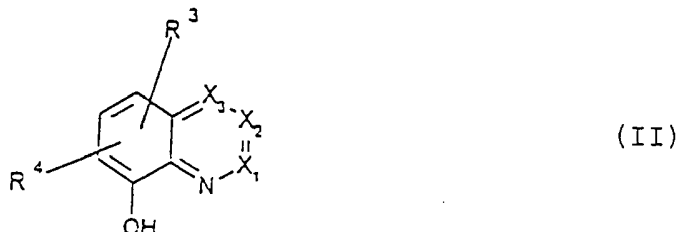
- a) symboly X_1 až X_3 predstavujú vždy skupinu CR^5 ,
- b) symboly R^3 a R^4 sú rovnaké alebo rozdielne a predstavujú vždy
1. atóm vodíka,
 2. alkylovú skupinu s 1 až 3 atómami uhlíka, alebo
 3. alkenylovú skupinu s 3 až 5 atómami uhlíka, a
- c) R^5 znamená
1. atóm vodíka,
 2. alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka,
 3. skupinu $O-R^6$,
 4. skupinu $S-R^6$,
 5. skupinu NHR^6 ,
 6. arylovú skupinu so 6 až 12 atómami uhlíka,
 7. arylalkylovú skupinu so 6 až 12 atómami uhlíka v arylovej časti a 1 až 3 atómami uhlíka v alkylovej časti,
 8. skupinu $-C(O)-OR^6$, alebo
 9. skupinu $-C(O)-H$.

Obzvlášť výhodné sú zlúčeniny všeobecného vzorca I, v ktorých

- a) B predstavuje zvyšok leucínu, izoleucínu, valínu, alanínu, metionínu, glycínu, serínu, kyseliny aminopropiónovej alebo kyseliny aminomaslovej,
- b) R^7 znamená
1. trifluórmetylovú skupinu, alebo
 2. trifluórmetoxyskupinu, a
- c) o znamená číslo 1 až 2.

Vynález sa ďalej týka spôsobu prípravy zlúčenín všeobecného vzorca I, ktorý sa vyznačuje tým, že sa

a) zlúčenina všeobecného vzorca II

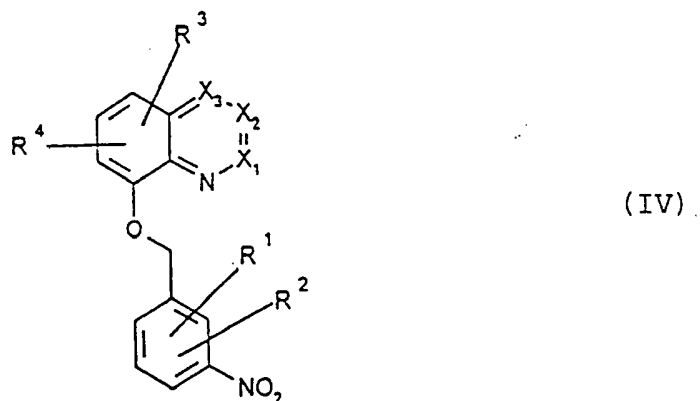


v ktorom majú symboly X_1 až X_3 a R^3 a R^4 významy definované vyššie v prípade všeobecného vzorca I, deprotónuje uhličitanom céznym alebo uhličitanom draselným v inertnom rozpúšťadle, výhodne dimetylformamidu alebo N-metylpyrolidínu, a pri teplote miestnosti sa podriadi reakcii so zlúčeninou všeobecného vzorca III

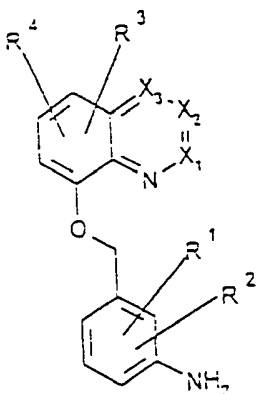


v ktorom majú symboly R^1 a R^2 významy definované vyššie v prípade všeobecného vzorca I,

b) takto získaná zlúčenina všeobecného vzorca IV



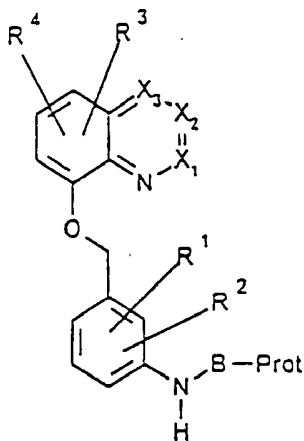
v ktorom majú symboly R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X_1 , X_2 , a X_3 významy definované vyššie v prípade všeobecného vzorca I, pomocou halogenidov prechodového kovu, výhodne chloridu cínateho alebo chloridu železitého, redukuje na zlúčeninu všeobecného vzorca V



(V)

v ktorom majú symboly R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X_1 , X_2 a X_3 významy definované vyššie v prípade všeobecného vzorca I,

c) zlúčenina všeobecného vzorca V sa podrobí reakcii s aktivovaným, vhodne chráneným derivátom kyseliny aminokarboxylovej B (B-Prot), výhodne chloridom ftaloylovou skupinou chráneného derivátu kyseliny aminokarboxylovej B, v inertnom rozpúšťadle, ako je napríklad N-metylpyrolidón (NMP), prípadne pridaním dimetylamínopyridínu (DMAP), čím sa získa zlúčenina všeobecného vzorca VI

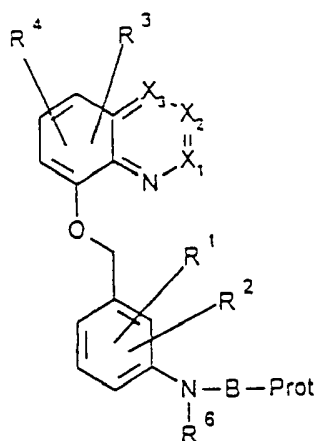


(VI)

v ktorom majú symboly B , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X_1 , X_2 , a X_3 významy

definované vyššie v prípade všeobecného vzorca I, a Prot predstavuje chrániacu skupinu aminoskupiny, ako sú opísané v práci T. W. Greene "Protective Groups in organic Synthesis", vydavateľ John Wiley, 2. vydanie, 1991, napríklad ftaloylovú, benzylovú alebo parametoxibenzylovú skupinu,

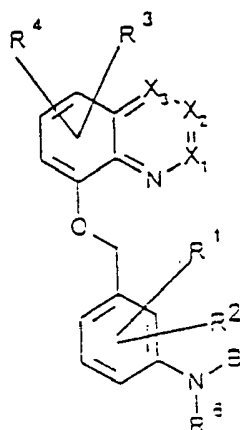
d) na zlúčeninu všeobecného vzorca VI sa pôsobí hydridom alkalického kovu, uhličitanom alkalického kovu alebo alkoxidom v inertnom rozpúšťadle, výhodne dimetylformamidu (DMF) alebo N-metylpyrolidónu (NMP) a potom sa podrobí reakcii so zlúčeninou všeobecného vzorca R^6X , v ktorom má symbol R^6 význam definovaný vyššie v prípade všeobecného vzorca I a X predstavuje odstupujúcu skupinu, napríklad atóm halogénu, mezlátovú skupinu alebo tozylátovú skupinu, čím sa získa zlúčenina všeobecného vzorca VII



(VII)

v ktorom majú symboly B, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , X_1 , X_2 , a X_3 významy definované vyššie v prípade všeobecného vzorca I, a Prot má význam definovaný vyššie v prípade všeobecného vzorca VI,

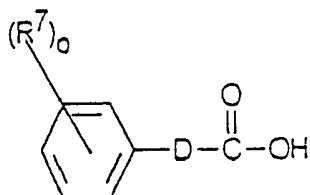
e) na odstránenie chrániacej skupiny (Prot) zo zlúčeniny všeobecného vzorca VII sa v prípade, že ide o ftaloylovú skupinu, táto zlúčenina výhodne podrobí reakcii s hydrazínom v alkoholoch ako rozpúšťadlách pri teplote medzi teplotou miestnosti a teplotou varu, výhodne pri teplote miestnosti, čím sa získa zlúčenina všeobecného vzorca VIII



(VIII)

v ktorom majú symboly B, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , X_1 , X_2 , a X_3 významy definované vyššie v prípade všeobecného vzorca I, a Prot má význam definovaný vyššie v prípade všeobecného vzorca VI,

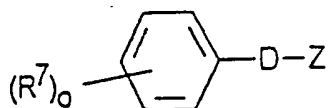
f₁) zlúčenina všeobecného vzorca VIII sa podrobí reakcii s aktivovaným derivátom kyseliny karboxylovej všeobecného vzorca IX



(IX)

v ktorom majú symboly R^7 , \circ a D významy definované vyššie v prípade všeobecného vzorca I, výhodne s jej chloridom, alebo kyselinou karboxylovou všeobecného vzorca IX, aktivovanou pomocou reakčných činidiel, ktoré sa používajú pri syntéze peptidov, alebo sa

f₂) zlúčenina všeobecného vzorca VIII podrobí reakcii s amínom alebo alkoholom všeobecného vzorca X



(X)

v ktorom majú symboly R^7 , \underline{O} a D významy definované vyššie a Z predstavuje hydroxyskupinu alebo aminoskupinu, pričom sa však najskôr zlučienina všeobecného vzorca VIII alebo X nechá reagovať s dvojnásobne aktivovanou karbonylovou zlučeninou za vzniku močovinového poprípade uretánového zoskupenia, napríklad s karbodiimidom, fosgénom alebo esterom kyseliny chlór-uhličitej, výhodne fosgénom a karbonyldiimidazolom; výhodne pri teplote medzi $0^{\circ}C$ a teplotou miestnosti v inertnom rozpúšťadle, výhodne dichlórmetáne alebo dimetoxyetáne, alebo sa

f₃) zlučienina všeobecného vzorca VIII podrobí reakcii so zodpovedajúcim izokyanátom alebo izotiokyanátom, výhodne pri teplote medzi $0^{\circ}C$ a teplotou miestnosti, v inertnom rozpúšťadle, výhodne dichlórmetáne alebo dimetoxyetáne, a

g) získaná zlučienina všeobecného vzorca I sa prípadne pomocou známych spôsobov prevedie na jej fyziologicky prijateľnú soľ.

Premena na brómetylovú zlučeninú sa prevádza reakciou zodpovedajúceho metylderivátu s N-brómsukcínimidom, dibrómhydantoínom alebo brómom v inertnom rozpúšťadle, výhodne brómbenzéne alebo cyklohexáne pri teplote od $60^{\circ}C$ do teploty varu.

Ako reakčné činidlá možno použiť všetky možné aktivačné činidlá používané v syntéze peptidov, vid' napríklad Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, zväzok 15/2, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, zvlášť však karbodiimidy, ako napríklad N,N'-dicyklohexylkarbodiimid, N,N'-diizopropylkarbodiimid alebo N-etyl-N'- (3-dimethylaminopropyl) karbodiimid. Reakciu možno pritom vykonávať priamo pridaním derivátu kyseliny karboxylovej s aktivačným činidlom, prípadne s prísadou ako je napríklad 1-hydroxybenzotriazol (HOBt) (W. König, R. Geiger, Chem. Ber. 103, 708 (1970)) alebo 3-hydroxy-4-oxo-3,4-dihydrobenzotriazín (HOOBt) (W. König, R. Geiger, Chem. Ber. 103, 2054 (1970)) alebo je možné taktiež separátne vykonať predchádzajúcu aktiváciu derivátu kyseliny

karboxylovej ako symetrického anhydridu alebo esteru s HOBT prípadne HOOBT a roztok aktivovanej zlúčeniny pridať vo vhodnom rozpúšťadle k amínu.

Reakciu prípadne aktiváciu derivátu aminokyseliny s jedným z vyššie uvedených aktivačných činidiel možno vykonať v dimetylformamide, N-metylpyrolidóne alebo metylénchloride alebo v zmesi uvedených rozpúšťadiel.

Namiesto ftaloyovej skupiny možno použiť taktiež chrániace skupiny, ktoré chránia obidva protóny aminoskupiny, napríklad 2 benzylové skupiny.

Zlúčeniny podľa vynálezu vykazujú jednotlivo alebo v kombinácii antagonistické účinky voči bradykinínu, ktoré možno testovať na rôznych modeloch (viď Handbook of Exp. Pharmacol., zväzok 25, Springer Verlag, 1970, str. 53 - 55), ako napríklad na izolovanej maternici krysy, na bedrovníku morčáta, na jugulárnej žile králika alebo na izolovanej pulmonálnej tepne morčáta. Účinky zlúčenín všeobecného vzorca I na bronchokonstrikciu indukovanú bradykinínom a na edém labky indukovaný karagénom možno stanoviť analogicky ako je opísané v Br. J. Pharmacol. 102, 774 - 777 (1991).

Meranie väzby na receptor bradykinínu B₂ z bedrovníka morčáta je opísané nižšie (R. B. Innis a kol., Proc. natl. Acad. Sci. USA, 17 (1981) 2630:

1. Ligand: ³H-bradykinín (od firmy NEN Du Pont)

2. Zloženie pufrov:

a) TES-pufer:

25 mM TES kyseliny (2-[[tris(hydroxymetyl)metyl]amino]-1-etánsulfónovej, od firmy SIGMA, objednávkové číslo T-4152),

1 mM 1,10-fenantrolínu (od firmy SIGMA, objednávkové číslo P-9375)

b) inkubačný pufer

25 mM TES kyseliny (2-[[tris(hydroxymetyl)metyl]-aminol]-1-etánsulfónovej, (od firmy SIGMA, objednávkové číslo T-4152),

1 mM 1,10-fenantrolínu (od firmy SIGMA, objednávkové číslo P-9375),

0,1 % hovädzieho albumínu (od firmy SIGMA, objednávkové číslo A-7906),

140 µg/ml bacitracínu (od firmy SIGMA, objednávkové číslo B-0125),

1 mM ditiotreitolu (od firmy SIGMA, objednávkové číslo D-0632),

1 µM captoprilu (1-[(2S)-3-merkaptó-2-metylpropionyl]-L-prolínu)

Hodnoty pH obidvoch puferov sa upravili pomocou 5M roztoku hydroxidu sodného na 6,8.

3. Príprava membrán:

Bedrovníky morčiat sa opatrným zotrením nahrubo zbavia črevného obsahu a potom sa očistia 0,9 % roztokom chloridu sodného.

Asi 2 cm dlhé kúsky bedrovníka sa uložia do ľadovo chladného TES-pufra (v množstve asi 1 g/10 ml) a homogenizujú sa v ľadovom kúpeli počas 30 sekúnd pri použití zariadenia Ultraturrax. Homogenát sa potom prefiltruje cez tri vrstvy gázy a filtrát sa centrifuguje počas 10 minút pri 50000 g.

Supernatant sa odstráni, peleta sa rehomogenizuje v rovnakom objeme TES-pufra a znovu sa centrifuguje počas 10 minút pri 50000 g. Získaná peleta sa rehomogenizuje v inkubačnom pufre (V množstve asi 1 g/5 ml) a dávkuje sa po 2 ml do kryotrubičiek, v ktorých sa zmrazí na teplotu -70° C.

Koncentrácia proteínov v hotovej suspenzii membrán sa stanoví podľa LOWRY, a robí zhruba 15 µg/100 µl.

4. Vázbový test

Všetky inkubácie sa uskutočňujú pri teplote miestnosti v priebehu 60 minút na mikrotitračných doskách (s 96 jamkami s objemom vždy 300 μl) s objemom 200 μl . Všetky prebiehajú v inkubačnom pufre. Do jamiek mikrotitračných dosiek sa pritom postupne pipetuje 50 μl rádioaktívne značeného ligandu, 50 μl testovaného preparátu a 100 μl suspenzie membrán.

a) Sýtiace experimenty (sýtenie za tepla)

Príprava roztoku ^3H -bradykinínu: na sýtiace experimenty sa použijú koncentrácie 0,05, 0,1, 0,2, 0,4, 0,6, 0,8, 1,0, 1,5, 2,0, 2,5 a 3,0 nmol/l, čo zodpovedá 0,05 až 3,0 pmol/ml. Po príprave vyhovujúcich zriedení sa použije vždy 50 μl na jamku.

Nešpecifická väzba: Na každú koncentráciu rádioaktívneho ligandu sa musí stanoviť nešpecifická väzba. To možno uskutočniť pridaním vysokej koncentrácie (1 -100 μmol) neznačeného ligandu, iných antagonistov alebo agonistov receptora bradykinínu. V tomto teste sa použije HOE 140 (10 $\mu\text{mol/l}$). Za tým účelom sa 1,862 mg tejto látky rozpustí v 1 ml dimetylsulfoxide (DMSO), rozriedi sa v pomere 1 : 25 inkubačným pufrom a z tohto roztoku sa pipetuje 50 μl do jamiek v mikrotitračnej doske. Reakcia sa začne pridaním 100 μl suspenzie membrán.

b) Kompetičné experimenty (IC_{50})

V týchto experimentoch sa použijú pevne stanovené množstvá rádioaktívneho ligandu (0,25 až 0,3 nmol/l ^3H -bradykinínu) a rôzne koncentrácie neznačených agonistov alebo antagonistov.

Vždy na 50 μl roztoku ^3H -bradykinínu sa pridá 50 μl testovaného preparátu prípadne štandardov v koncentráciách 10^{-5} až 10^{-1} mol/l a reakcie sa začnú pridaním 100 μl suspenzie membrán. V tomto teste sa tiež uskutočňujú tri stanovenia a pre stanovenie nešpecifickej väzby sa inkubujú tri jamky

s 10 $\mu\text{mol/l}$ HOE 140.

Preparáty, ktorých kompetitívne schopnosti sa majú testovať, sa najskôr rozpustia na koncentráciu 1 mmol/l v dimetylsulfoxide (DMSO) a potom sa ďalej riedia dimetylsulfoxidom. Tento roztok sa potom riedi v pomere 1 : 25 inkubačným pufrom.

Po inkubácii sa vzorky prefiltrujú v zariadení na izoláciu buniek Skatron Zellharvester cez pásy filtračného papiera Whatmann GF/B vopred navlhčenými 0,1 % polyetylénimínóm (PEI) a každá vzorka sa potom prepláchne vždy 10 ml ľadovo chladným TES-pufrom. Ešte vlhké filtre sa položia do scintilačných trubičiek, ktoré sa naplnia 3 ml scintilátora.

Približne po 12 hodinách máčania sa vzorky krátko pretrepú a zmerajú sa prístrojom merajúcim rádioaktivitu Beta-Counter.

c) Screening

Pri primárnom screeningu sa všeobecne použijú len 1 až 2 koncentrácie testovaného preparátu (10^{-5} a 10^{-6} mol /l). Ak dôjde pri najvyššej koncentrácii na 50 % alebo vyššiemu vytesneniu rádioaktívne značenému ligandu, uskutoční sa úplná analýza (kompetičný experiment) s aspoň 8 koncentraciami.

4. Vyhodnotenie

Vyhodnotenie prevádzame pomocou programového balíku LIGAND (Mc Pherrson, Minson and Rodbard, predaj: Elsevier-BIOSOFT), ktorý uskutoční potrebné výpočty pre stanovenie hodnôt IC_{50} a K_1 . Tento program rovnako graficky zobrazí sýtiace prípadne vytesňovacie krivky ako i diagramy typu Scatchard-plot, Hill-plot alebo Hofstee-plot.

5. Výsledky testov

Pomocou vyššie uvedených spôsobov sa pre zlúčeniny

z príkladov 1, 2, 8, 22 a 29 ako zlúčeniny reprezentatívne pre opísané fluóralkyl- a fluóralkoxysubstituované heterocyklické antagonisty bradykinínu všeobecného vzorca I stanovia nasledujúce hodnoty IC_{50} a K_i :

zlúčenina z príkladu	IC_{50} (v nM)	K_i (v nM)
1	9,0	1,0
2	40,0	4,0
8	28,0	3,4
22	95,0	10,0
29	38,0	5,1

Stanovenie antagonistického pôsobenia na bradykinínom indukovanú kontrakciu bedrovníka morčata sa uskutoční podľa nasledujúceho postupu:

Morčatá s hmotnosťou približne 300 g (kmeň Moriotoh, samci i samice) sa usmrčia ranou do väzov a zbavia sa krvi. Zvieratám sa vypreparuje bedrovník v dĺžke asi 20 cm a prepláchne sa Tyrode-roztokom, čím sa zbaví črevného obsahu. Potom sa rozdelí na časti dlhé 1,5 cm. Tieto časti sa potom fixujú v 10 ml nádobách pre orgánový kúpeľ naplnené Tyrode-roztokom a spoja sa extenzometrickými páskami (meranie izometrickej kontrakcie). Predpätie robí 1 g. Tyrode-roztok sa ohreje vo vodnom kúpeli na teplotu 37° C a preublá sa tlakovým vzduchom. S pokusom sa začne po uplynutí 30 minút. Po označení biologickej nulovej línie sa na každý orgánový kúpeľ pridá bradykinín v konečnej koncentrácii 4×10^{-8} mol/l a koncentrácia sa zaznamená. Potom sa orgánový kúpeľ preplachuje počas 3 minút Tyrode-roztokom a po kľudovej pauze v dĺžke 20 minút sa znovu pridá bradykinín. Dosiahne sa maximálna kontrakcia (kontrola). Kúpele na orgány sa opäť prepláchnu a nechá sa prebiehať kľudová pauza. Potom sa pridá antagonista bradykinínu (doba pôso-

benia 10 minút). Potom sa opäť pridá bradykinín a táto dosiahnutá koncentrácia sa porovná s kontrakciou dosiahnutou pri kontrolnom stanovení. Priebeh pokusu sa zaznamenáva atramentovým zapisovačom.

Zloženie Tyrode-roztoku (v mM):

chlorid sodný	137
glukóza	5,05
chlorid draselný	2,68
hydrogénuhličitan sodný	11,90
dihydrogénfosforečnan sodný	0,47
dihydrát chloridu horečnatého	0,49
dihydrát chloridu vápenatého	0,68

zosilovač: TF6 V3 (firma Fleck, Mainz)

atramentový zapisovač: Goerz Metrawatt SE 460, BBC

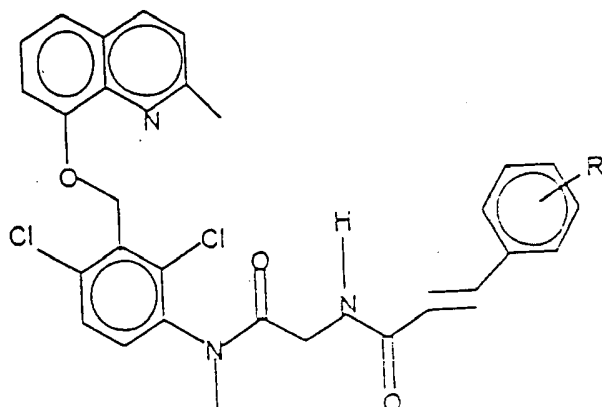
bradykinín: firma Bachem

Takto vykazujú napríklad zlúčeniny z príkladu 1 a 2 nasledujúce hodnoty IC_{50} , stanovené pomocou vyššie uvedeného spôsobu:

zlúčenina z príkladu	IC_{50} (v nM)
1	44,0
2	1500,0

Zreteľne predĺžená doba pôsobenia zlúčenín všeobecného vzorca I sa prejaví na jugulárnej žile králika, ako sa opisuje nižšie:

Porovnávajú sa zlúčeniny z príkladu 1, X a Y. Príklady X a Y sú opísané v EP-A 622 361.



- príklad 1: R = 4-CF₃
 príklad X: R = 4-CH₃
 príklad Y: R = 3-OCH₃

Porovnanie doby pôsobenia heterocyklických antagonistov bradykinínu in vitro na izolovanej jugulárnej žile kráľika:

inhibícia bradykinínovej kontrakcie v %			
čas (v min.)	zlúčenina z príkladu Y (10 ⁻⁵)	zlúčenina z príkladu 1 (10 ⁻⁵)	zlúčenina z príkladu X (10 ⁻⁵)
15	96	98	97
30	97	99	97
60	96	99	-
120	-	-	95
150	-	-	87
180	84	98	74
210	59	95	58
240	31	92	30
270	3	87	-
300	-	78	-
330	-	71	-
360	-	68	-

Popis metódy:

Samci kráľika bieleho novozélandského plemena (chovateľ: Mollegaard, Dánsko) o hmotnosti 2,5 - 3,0 kg sa usmrtia injekciou nadmernej dávky pentobarbitálu sodného (1 ml prípravku Narcoren + 0,5 ml heparínu). Obidve jugulárne žily sa vypreparujú, špirálovite sa narežú a kúsky dlhé asi 1,5 cm sa zavesia do pufrového orgánového kúpeľa (Krebs-Henseleitový pufer) s predpätím 0,5 g.

Po 30 kludových minútach sa vyvolajú kontrakcie pridaním bradykinínu v koncentrácii 10^{-7} mol, ktoré slúžia ako východiskové hodnoty. Potom sa pridajú testované látky v koncentrácii 10^{-5} mol. Vyznačené inhibičné hodnoty sú priemernými hodnotami zo 6 meraní.

Hodnoty uvedené v čase 15 minút predstavujú inhibíciu bradykinínom indukovanej kontrakcie ešte za prítomnosti testovaných látok v premývacej kvapaline po 15-minútovej inkubácii. Potom sa bradykinínová kontrakcia ukončí premytím samotným pufrovacím roztokom. V každom ďalšom uvedenom čase sa uskutoční nová stimulácia bradykinínom (za neprítomnosti testovanej látky v premývacej kvapaline) a na ukončenie kontrakcie sa použije samotný pufrovací roztok.

Výsledky:

V porovnaní so zlúčeninami z príkladov Y a X vykazuje zlúčenina z príkladu 1 výhodnú vlastnosť, ktorou je zreteľne dlhší čas pôsobenia in vitro. Tento čas je meradlom pevnosti väzby na receptor. Zlúčeniny z príkladov Y a X nevykazujú po 4 hodinách už žiadnu inhibíciu, zatiaľ čo zlúčenina z príkladu 1 vykazuje ešte po 6 hodinách 68 % inhibičnú účinnosť.

Pre prípravu orálnej aplikačnej formy alebo formy vhodnej k aplikácii na sliznice sa účinné zlúčeniny zmiešajú s prísadami vhodnými na daný účel, ako sú nosiče, stabilizátory alebo inertné riedidlá a pomocou obvyklých spôsobov sa

z nich utvoria nové aplikačné formy, ako sú tablety, dražé, zasunovacie kapsle, vodné, alkoholické alebo olejové suspenzie alebo vodné, alkoholické alebo olejové roztoky. Ako inertné nosiče možno použiť napríklad arabskú gumu, magnézia, uhličitan horečnatý, fosforečnan draselný, mliečny cukor, glukózu, stearylfumarát horečnatý alebo škrob, najmä kukuričný škrob. Príprava môže pritom prebiehať takisto granuláciou za sucha alebo za mokra. Ako olejové nosiče alebo rozpúšťadlá prichádzajú do úvahy napríklad rastlinné alebo živočíšne oleje, ako slnečnicový olej a rybí tuk.

Prípravok pre lokálnu aplikáciu môže mať formu vodného alebo olejového roztoku, lotiónu, emulzie alebo gélu, masti alebo masti na tukovej báze alebo prípadne spreja, pričom adhezia takého prípravku sa môže zlepšiť prípadným pridaním polyméru.

Na prípravu intranazálnej aplikačnej formy sa zmiešajú účinné zlúčeniny s prísadami vhodnými na tento účel, ako sú stabilizátory alebo inertné riedidlá a pomocou obvyklých spôsobov sa z nich vytvoria vhodné aplikačné formy, ako sú vodné, alkoholické alebo olejové suspenzie alebo vodné, alkoholické alebo olejové roztoky. Vodné intranazálne prípravky môžu obsahovať chelatotvorné prísady, kyselinu etyléndiamín-N,N,N',N'-tetraoctovú, kyselinu citrónovú, kyselinu vínnu alebo ich soli. Aplikáciu nazálnych roztokov možno uskutočňovať pomocou dávkovacieho rozprašovača alebo vo forme nosných kvapiek s obsahom činidla zvyšujúceho viskozitu, prípadne vo forme nosného gélu alebo nosného krému.

Opísané zlúčeniny všeobecného vzorca I a ich farmakologicky vhodné soli sú účinnými atagonistami bradykinínu. Ich terapeutické využitie preto spočíva v liečení alebo/a prevencii všetkých patologických stavov, ktoré sú sprostredkované, vyvolávané alebo podporované bradykinínom a peptidmi, ktoré sú analogické s bradykinínom. Okrem iného sem patria alergie, zápaly, autoimunitné choroby, šoky, bolesti a konkrétnejšie astma, kašeľ, bronchitída, tinitída, chronická obštruktívna

choroba pľúc, pneumonitída, septický šok, endotoxický šok, anafylaktický šok, intravaskulárna koagulopatia, artritída, reuma, osteoartridítá, úsad, zápalom indukovaná resorpcia kostí, konjunktivitída, iritída, bolesti hlavy, migréna, bolesti zubov, bolesti chrbta, rakovinou spôsobené bolesti, pooperačné bolesti, poranenia (rany, popáleniny atď.), vyrážka, erytém, opuchy, ekzémy, dermatitída, pásový opar, opar, svrbenie kože, psoriáza, lišaj, zápalové choroby čriev, hepatitída, pankreatitída, gastritída, ezofagitída, alergia na stravu, vredy, syndróm dráždivého čreva, angína, mozgový edém, nízky krvný tlak, trombóza, poranenie lebky, mozgu a chrbtice, predčasný pôrod, arterioskleróza, brušná vodnatieľka pri malignóme, metastázy nádorov, mozgový edém pri nádoroch, tepelné poškodenie mozgu a vírusové choroby.

Keďže je ďalej známe, že je bradykinín spojený s uvoľňovaním mediátorov ako sú prostaglandíny, leukotriény, tachykíníny, histamín a tromboxany, možno teda zlúčeniny všeobecného vzorca I využiť tiež na liečenie alebo/a prevenciu chorôb, ktoré sú vyvolané týmito mediátormi.

Vynález sa teda taktiež týka použitia zlúčenín všeobecného vzorca I ako liečiv a farmaceutických prípravkov, ktoré tieto zlúčeniny obsahujú.

Farmaceutické prípravky obsahujú účinné množstvo účinnej látky všeobecného vzorca I, a to buď samotné alebo v kombinácii, spoločne s anorganickou alebo organickou farmaceuticky použiteľnou nosnou látkou.

Aplikáciu možno uskutočniť enterálne, parenterálne - ako napríklad subkutánne, intramuskulárne alebo intravenózne - sublingválne, epikutánne, nazálne, rektálne, intravaginálne, intrabukálne alebo inhalačne. Dávkovanie účinnej látky závisí na druhu teplokrvného živočícha, telesnej hmotnosti, veku a na spôsobe aplikácie.

Farmaceutické prípravky podľa vynálezu sa pripravujú

známymi rozpúšťacími, zmiešavacími, granulačnými spôsobmi alebo spôsobmi vytvárania dražé.

Na inhalačné podanie možno využiť rozprašovače alebo balenie s tlakovým plynom, pri použití inertných nosných plynov.

Na intravenóznou, subkutánnu, epikutánnu alebo intradermálnu aplikáciu sa účinné zlúčeniny alebo ich fyziologicky prijateľné soli, prípadne spolu s bežnými farmaceutickými pomocnými látkami, napríklad činidlami upravujúcimi izotonicitu alebo hodnotu pH, ako i solubilizačnými činidlami, emulgátormi alebo inými pomocnými látkami, upravia do formy roztoku, suspenzie alebo emulzie.

Pokiaľ sú polčasy opísaných liečiv v telesných tekutinách nedostatočné, je účelné použiť injikovateľné prípravky s retardovaným účinkom.

Ako také liekové formy možno použiť napríklad olejové kryštálové suspenzie, mikrokapsule, tyčinky alebo implantáty, pričom implantáty môžu byť utvorené z polymérov, ktoré sa zňajú s tkanivami, hlavne biologicky odbúrateľných polymérov, napríklad na báze kopolymérov kyseliny polymliečnej a kyseliny polyglykolovej alebo na báze ľudského albumínu.

Vhodný rozsah dávok na miestne a inhalačné aplikačné formy predstavujú roztoky s koncentráciou účinnej látky 0,01 až 5 mg/l, v prípade systémových aplikovaných foriem sú vhodné dávky 0,01 - 10 mg/kg.

Všeobecne možno aplikovať množstvo medzi 0,1 mg až 1000 mg, vzťahnuté na liečeného jedinca.

Vynález ilustrujú naledujúce príklady, v ktorých sa používajú tieto skratky:

AIBN: α , α' -azobisisobutyronitril,

DEI: ionizácia desorpčným nárazom elektrónov (desorption electron impact),
 DCI: desorpčná chemická ionizácia,
 FAB: ionizácia rýchlymi neutrálnymi časticami (fast atom bombardment),
 DME: dimetoxyetán,
 DMF: dimetylformamid,
 DMAP: dimetylamínopyridín
 NMP: N-metylpyrolidón,
 n-H: n-heptán,
 ESI: elektrosprejová ionizácia

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad 1

8-[3-(N-(4-transtrifluórmetylcinamoylglycyl)-N-metylami-
no)-2,6-dichlórbenzyloxy]-2-metylchinolín

a) 2,6-dichlór-3-nitrobenzylbromid)

Ku 100 g (0,48 mol) 2,6-dichlór-3-nitrotoluénu v 400 ml chlórbenzénu sa pri teplote 150° C pridá po častiach zmes 70 g (0,24 mol) dibrómhdydantoínu a 5 g α,α' -azobisizobutyronitrilu (AIBN). Po uplynutí 1 hodiny sa k zmesi pridá ďalších 35 g (0,12 mol) dibrómhdydantoínu a 2,5 g α,α' -azobisizobutyronitrilu (AIBN). Po uplynutí ďalšej 1,5 hodiny sa zmes nechá ochladiť a pridá sa 500 ml etylacetátu. Táto zmes sa premyje vždy jedenkrát nasýteným roztokom siričitanu sodného, uhličitanu sodného a chloridu sodného, vysuší sa síranom horečnatým a odparí, čím sa získa zlúčenina uvedená v názve vo forme amorfného prášku.

R_f (zmes etylacetátu a heptánu v pomere 1 : 1) : 0,7

Hmotnostná spektrometria (DEI): 283 (M^+)

b) 8-(2,6-dichlór-3-nitrobenzyloxy)-2-metylchinolín

K 5 g (33,3 mmol) 8-hydroxy-2-metylchinolínu v 65 ml dimetylformamidu sa pri teplote miestnosti pridá 10,8 g (33,3 mmol) uhličitanu cézneho. Po uplynutí 30 minút sa pridá 13 g (45,6 mmol) 2,6-dichlór-3-nitrobenzylbromidu. Po 18 hodinách sa pridá voda, vzniknutá zrazenina sa odoberie a premyje sa 50 ml etylacetátu, čím sa získa zlúčenina uvedená v názve vo forme amorfnej látky

R_f (zmes etylacetátu a n-heptánu v pomere 1 : 2) : 0,3

Hmotnostná spektrometria (DEI) : 362 (M)

c) 8-(2,6-dichlór-3-aminobenzyloxy)-2-metylchinolín

Ku 4,5 g (12,4 mmol) titulnej zlúčeniny z príkladu 1b) v 60 ml etylacetátu sa pridá 15 g (66,6 mmol) hydrátu chloridu cínateho a suspenzia sa ohreje na teplotu 70° C. Po 1 hodine sa zmes ochladí na teplotu miestnosti, odparí sa vo vákuu, pridá sa 100 ml 20 % roztoku hydroxidu sodného a potom sa zmes extrahuje trikrát dichlórmetánom. Zmiešaná organická fáza sa vysuší nad chloridom vápenatým a zahustí.

R_f (zmes etylacetátu a n-heptánu v pomere 1 : 1) : 0,4

Hmotnostná spektrometria (FAB) : 333 (M+1)

d) 8-(2,6-dichlór-3-ftaloyl-glycylaminobenzyloxy)-2-metylchinolín

Ku 3,2 g (10 mmol) titulnej zlúčeniny z príkladu 1c) a 1,2 g (10 mmol) dimetylaminopyridínu (DMAP) v 30 ml N-metylpyrolidónu a 10 ml pyridínu sa pridá 3,4 g (15 mmol) ftaloyl-glycylchloridu. Zmes sa ohrieva počas 1,5 hodiny na teplotu 50° C, potom sa ochladí na teplotu 0° C a pridá sa 30

ml vody. Zrazenina sa odoberie a premyje sa 100 ml etylacetátu, čím sa získa zlúčenina uvedená v názve vo forme amorfného prášku.

R_f (zmes etylacetátu a n-heptánu v pomere 1 : 1) : 0,2

Hmotnostná spektrometria (FAB) : 520 (M+1)

e) 8-[3-(N-ftaloylglycyl-N-metylamino)-2,6-dichlórbenzyloxy]-2-metylchinolín

Ku 3,7 g (7,1 mmol) titulnej zlúčeniny z príkladu 1d) v 40 ml dimetylformamidu sa pri teplote 0° C pridá natriumhydrid (313 mg 60 % suspenzie, asi 8 mmol). Po 30 minútach sa pridá 0,5 ml (0,8 mmol) metyljodidu. Potom sa chladenie ukončí, po uplynutí 1 hodiny sa zmes znovu ochladí na teplotu 0° C a pridá sa 75 ml vody. Zlúčenina uvedená v názve sa odoberie a premyje sa 30 ml studeného metanolu.

R_f (zmes etylacetátu a n-heptánu v pomere 1 : 1) : 0,2

Hmotnostná spektrometria (FAB) : 534 (M+1)

f) 8-[3-(N-glycyl-N-metylamino)-2,6-dichlórbenzyloxy]-2-metylchinolín

1,5 g (2,8 mmol) titulnej zlúčeniny z príkladu 1e) a 0,54 ml (11,2 mmol) hydrazínhydrátu v 60 ml etanolu sa mieša počas 12 hodín pri teplote miestnosti. Potom sa zmes odparí, pridá sa 40 ml dichlórmetánu, zmes sa prefiltruje a pevný zvyšok sa premyje 40 ml dichlórmetánu. Odparením dichlórmetánového roztoku sa získa zlúčenina uvedená v názve vo forme svetlo žltej peny.

R_f (zmes etylacetátu a metanolu v pomere 1 : 1) : 0,25

Hmotnostná spektrometria (FAB) : 404 (M+1)

g) Chlorid trans-4-trifluórmetylškoricovej kyseliny

K 1 g (4,6 mmol) 4-trifluórmetylE-škoricovej kyseliny a 375 μ l (4,6 mmol) pyridínu v 11 ml suchého dichlórmetánu sa pri teplote 0° C pridá 335 μ l (4,6 mmol) tionylchloridu. Potom sa zmes mieša počas 1 hodiny bez chladenia, znova sa ochladí na teplotu 0° C a prefiltruje sa za neprítomnosti vlhkosti. Získaných 10 ml filtrátu obsahuje zlúčeninu uvedenú v názve a použije sa po častiach v nasledujúcom reakčnom stupni.

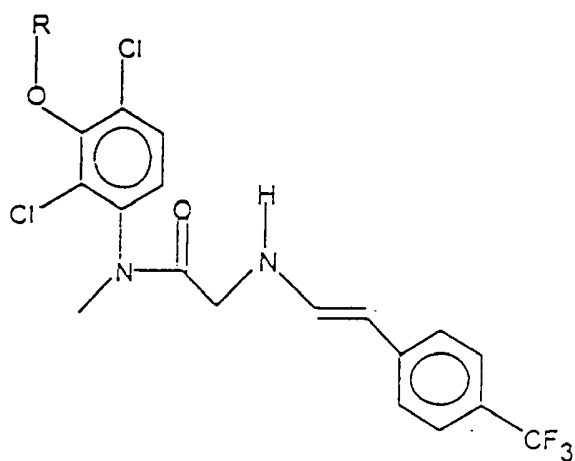
h) 8-[3-(N-(4-transtrifluórmetylcinamoyl)glycyl)-N-metylamino]-2,6-dichlórbenzyloxy]-2-metylchinolín

Ku 250 mg (0,6 mmol) titulnej zlúčeniny z príkladu 1f) v 3 mg dichlórmetánu sa pri teplote miestnosti pridá časť roztoku titulnej zlúčeniny z príkladu 1g) (2 ml, 1,5 ekvivalentu, 0,9 mmol). Po 18 hodinách sa pridá 10 ml nasýteného roztoku uhličitanu sodného a zmes sa trikrát extrahuje vždy 20 ml dichlórmetánu. Organická fáza sa vysuší chloridom vápenatým a zahustí. Chromatografickým spracovaním na silikagéle za použitia etylacetátu ako elučného činidla sa získa zlúčenina uvedená v názve príkladu 1 vo forme amorfného prášku.

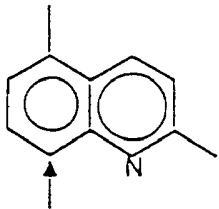
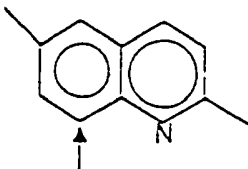
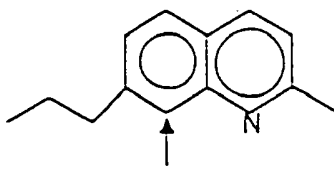
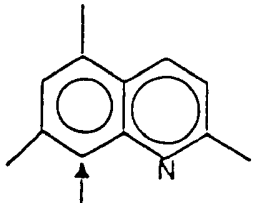
R_f (etylacetát) : 0,4

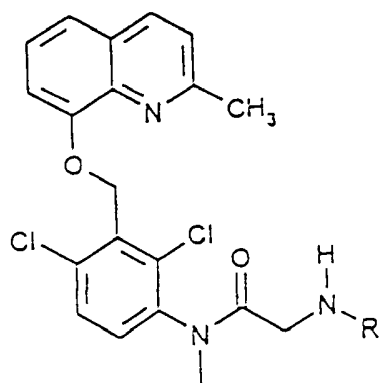
Hmotnostná spektrometria (ESI) : 602 (M+1)

Analogickým spôsobom ako sa opisuje v príklade 1 sa získajú zlúčeniny z príkladov 2 až 13 (uvedené v tabuľkách 1 a 2).



Tabuľka 1

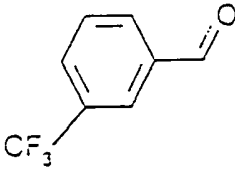
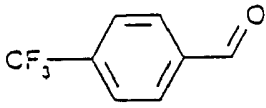
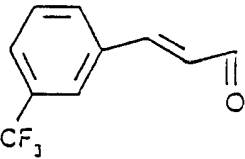
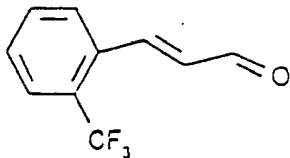
príklad	R	hmotnostná spektrometria (M+H)	R _f (etylacetát)
2		616	0,3
3		616	0,3
4		644	0,4
5		630	0,5



Tabuľka 2

príklad	R	hmotnostná spektrometria (M+H)
6		590
7		590
8		590
9		576

Pokračovanie tabuľky 2

príklad	R	hmotnostná spektrometria (M+H)
10		576
11		576
12		602
13		602

Príklad 14

8-[2,6-dichlór-3-(N-(4-trifluórmetylbazyloxykarbonylaminoacetyl)-N-metylamino)benzyloxy]-2-metylchinolín

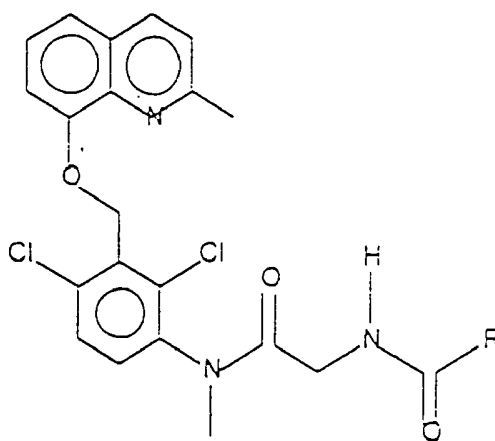
65 mg (0,37 mmol) 4-trifluórmetylbazyloxyalkoholu, 60 mg (0,37 mmol) 1,1-karbonyldimidazolu a 10 mg dimetylamino-pyridínu (DMAP) sa mieša v 5 ml dichlórmetánu pri teplote mi-

estnosti počas 6 hodín. Potom sa pridá 150 mg (0,37 mmol) titulnej zlúčeniny z príkladu 1f) a po ďalších 18 hodinách sa pridá 40 ml etylacetátu. Zmes sa jedenkrát premyje nasýteným roztokom uhličitanu sodného a chloridu sodného, vysuší sa síranom horečnatým a zahustí. Získa sa zlúčenina uvedená v názve vo forme bezfarebnej peny.

R_f (etylacetát) : 0,5

Hmotnostná spektrometria (FAB) : 606 (M+1)

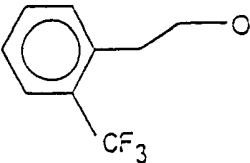
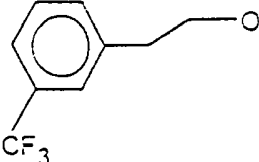
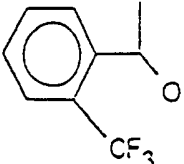
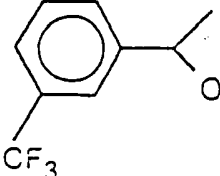
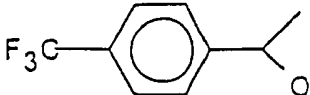
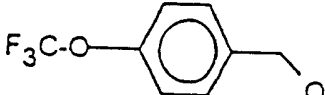
Zlúčeniny z príkladov 15 až 24 sa získajú analogicky ako sa opisuje v príklade 14 (viď tabuľka 3)



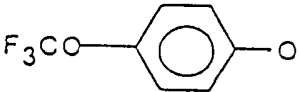
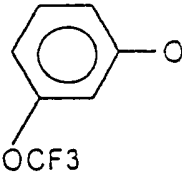
Tabuľka 3

príklad	R	hmotnostná spektrometria (M+1)
15		606
16		606

Pokračovanie tabuľky 3

príklad	R	hmotnostná spektrometria (M+1)
17		620
18		620
19		620
20		620
21		620
22		622

Pokračovanie tabuľky 3

príklad	R	hmotnostná spektrometria (M+1)
23		592
24		592

Príklad 25

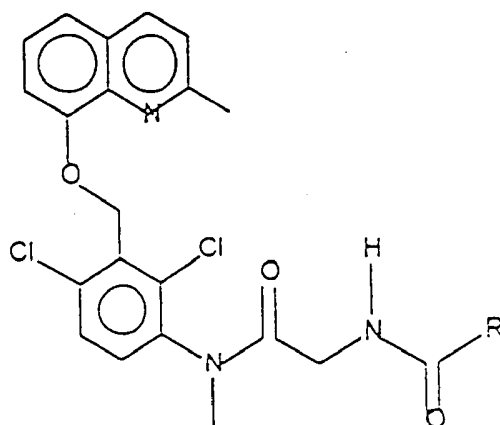
8-[3-(N-(4-trifluórmetylfenylureidoacetyl)-N-metylamino)-2,6-dichlórbenzyloxy]-2-metylchinolín

Ku 200 mg (0,49 mmol) titulnej zlúčeniny z príkladu 1f) v 10 ml dimetoxyetánu sa pridá 93 mg (0,49 mmol) 4-trifluórmetylfenylizokyanátu. Po 3 hodinách pri teplote miestnosti sa rozpúšťadlo odstráni vo vákuu. Chromatografickým spracovaním na silikagéle za použitia etylacetátu ako elučného činidla sa získa zlúčenina uvedená v názve.

R_f (etylacetát) : 0,4

Hmotnostná spektrometria (ESI) : 591 (M+1)

Zlúčeniny z príkladov 26 až 28 sa získajú analogicky ako sa opisuje v príklade 25 (viď tabuľka 4)



Tabuľka 4

príklad	R	hmotnostná spektrometria (M+1)
26		591
27		610
28		610

Príklad 29

8-[3-(N-(3-trifluórmetylfenyltioureidoacetyl)-N-metylamino)-2,6-dichlórbenzyloxy]-2-metylchinolín

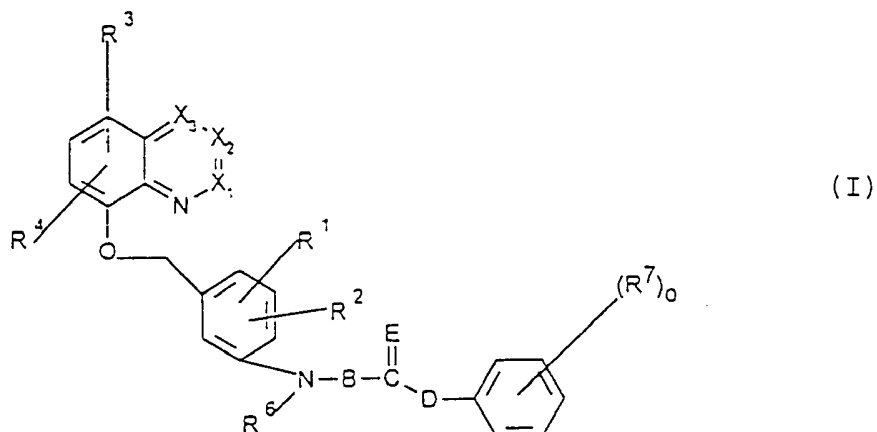
Ku 100 mg (0,24 mmol) titulnej zlúčeniny z príkladu 1f) v 4 ml dimetoxyetánu sa pri teplote miestnosti pridá 50 mg (0,24 mmol) 3-trifluórmetylfenylizotiokyanátu. Po 2 hodinách sa zmes zahustí vo vákuu. Chromatografickým spracovaním na silikagéle za použitia etylacetátu ako elučného činidla sa získa zlúčenina uvedená v názve.

R_f (etylacetát) : 0,5

Hmotnostná spektrometria (FAB) : 607 (M+1)

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Heterocyklické fluóralkylderiváty a fluóralkoxy-deriváty všeobecného vzorca I



v ktorom

- a) symboly X_1 až X_3 sú rovnaké alebo rozdielne a predstavujú vždy atóm dusíka alebo skupinu CR^5 ,
- b) symboly R^1 a R^2 sú rovnaké alebo rozdielne a značia vždy
 - 1) atóm vodíka, alebo
 - 2) atóm halogénu,
- c) symboly R^3 a R^4 sú rovnaké alebo rozdielne a predstavujú vždy
 - 1) atóm vodíka,
 - 2) atóm halogénu,
 - 3) alkylovú skupinu s 1 až 5 atómami uhlíka, alebo
 - 4) alkenylovú skupinu s 2 až 5 atómami uhlíka,
- d) R^5 znamená
 - 1) atóm vodíka,
 - 2) atóm halogénu,
 - 3) alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka,

- 4) skupinu $O-R^6$,
 - 5) skupinu $S-R^6$,
 - 6) skupinu NHR^6 ,
 - 7) arylovú skupinu so 6 až 12 atómami uhlíka,
 - 8) arylalkylovú skupinu so 6 až 12 atómami uhlíka v arylovej časti a 1 až 3 atómami uhlíka v alkylovej časti,
 - 9) skupinu $-C(O)-OR^6$, alebo
 - 10) skupinu $-C(O)-H$,
- pričom skupiny 3., 7. a 8. môžu byť prípadne substituované jednou alebo viacerými skupinami, ako napríklad skupinami vybranými zo súboru obsahujúceho skupiny OR^6 , SR^6 , nitroskupinu, kyanoskupinu, skupiny NHR^6 a atómami halogénov,

e) symboly R^6 a R^8 sú rovnaké alebo rozdielne a predstavujú vždy

- 1) atóm vodíka,
- 2) alkylovú skupinu s 1 až 5 atómami uhlíka,
- 3) alkenylovú skupinu s 3 až 5 atómami uhlíka, alebo
- 4) arylalkylovú skupinu so 6 až 12 atómami uhlíka v arylovej časti a 1 až 3 atómami uhlíka v alkylovej časti,

f) R^7 znamená

- 1) alkylovú skupinu s 1 až 5 atómami uhlíka, v ktorej sú atómy vodíka čiastočne alebo celkom nahradené atómami fluóru alebo chlóru, alebo
- 2) alkoxyskupinu s 1 až 5 atómami uhlíka, v ktorej sú atómy vodíka čiastočne alebo celkom nahradené atómami fluóru alebo chlóru,

g) B predstavuje zvyšok kyseliny aminokarboxylovej,

h) D znamená

- 1) alkéndiylovú skupinu s 2 až 5 atómami uhlíka,

- 2) alkándiylovú skupinu s 1 až 5 atómami uhlíka, alebo
 - 3) skupinu $-(\text{CH}_2)_n-\text{Y}_p-(\text{CH}_2)_m-$,
- i) E predstavuje
- 1) atóm kyslíka, alebo
 - 2) atóm síry
- j) Y znamená
- 1) atóm kyslíka,
 - 2) atóm síry, alebo
 - 3) skupinu NR^8 ,
- k) symboly \underline{n} a \underline{m} sú rovnaké alebo rozdielne a predstavujú vždy číslo 0 až 3,
- l) o znamená číslo 1 až 3, a
- m) p predstavuje číslo 0 až 1,
- ako i ich fyziologicky prijateľných solí.

2. Heterocyklické fluóralkylderiváty a fluóralkoxyderiváty všeobecného vzorca I podľa nároku 1, v ktorých

- a) symboly X_1 až X_3 predstavujú vždy skupinu CR^5 ,
- b) symboly R^3 a R^4 sú rovnaké alebo rozdielne a predstavujú vždy
- 1) atóm vodíka,
 - 2) alkylovú skupinu s 1 až 3 atómami uhlíka, alebo
 - 3) alkenylovú skupinu s 3 až 5 atómami uhlíka,
- a
- c) R^5 znamená
- 1) atóm vodíka,
 - 2) alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka,

- 3) skupinu $O-R^6$,
- 4) skupinu $S-R^6$,
- 5) skupinu NHR^6 ,
- 6) arylovú skupinu so 6 až 12 atómami uhlíka,
- 7) arylalkylovú skupinu so 6 až 12 atómami uhlíka v arylovej časti a 1 až 3 atómami uhlíka v alkylovej časti,
- 8) skupinu $-C(O)-OR^6$, alebo
- 9) skupinu $-C(O)-H$.

a ostatné všeobecné symboly majú významy ako v nároku 1.

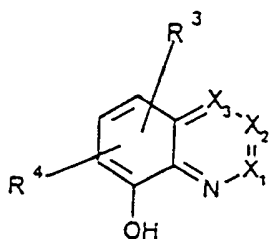
3. Heterocyklické fluóralkylderiváty a fluóralkoxyderiváty všeobecného vzorca I podľa nároku 1 alebo 2, v ktorých

- a) B predstavuje zvyšok leucínu, izoleucínu, valínu, alanínu, metionínu, glycínu, serínu, kyseliny aminopropiónovej alebo kyseliny aminomaslovej,
- b) R^7 znamená
 - 1) trifluórmetylovú skupinu, alebo
 - 2) trifluórmetoxyskupinu, a
- c) o znamená číslo 1 až 2.

a ostatné všeobecné symboly majú významy ako v nároku 1 alebo 2.

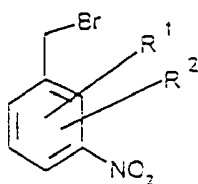
4. Spôsob prípravy heterocyklických fluóralkylderivátov a fluóralkoxyderivátov všeobecného vzorca I podľa nároku 1 až 3. v y z n a č e n ý t ý m, že sa

- a) zlúčenina všeobecného vzorca II



(II)

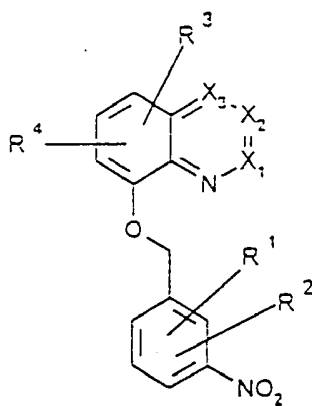
v ktorom majú symboly X_1 až X_3 a R^3 a R^4 významy definované vyššie v prípade všeobecného vzorca I, deprotónuje uhličitanom céznym alebo uhličitanom draselným v inertnom rozpúšťadle, a pri teplote miestnosti sa podriadi reakcii so zlúčeninou všeobecného vzorca III



(III)

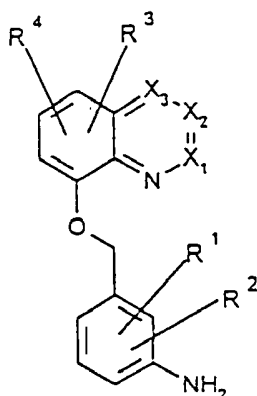
v ktorom majú symboly R^1 a R^2 významy definované vyššie v prípade všeobecného vzorca I,

b) takto získaná zlúčenina všeobecného vzorca IV



(IV)

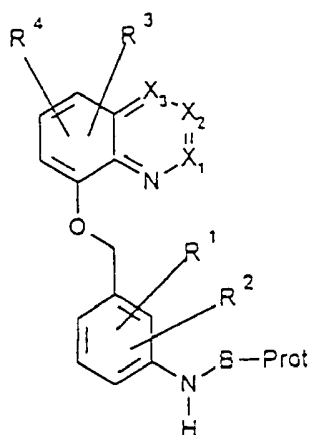
v ktorom majú symboly R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X_1 , X_2 , a X_3 významy definované vyššie v prípade všeobecného vzorca I, pomocou halogenidu prechodového kovu redukuje na zlúčeninu všeobecného vzorca V



(V)

v ktorom majú symboly R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X_1 , X_2 a X_3 významy definované vyššie v prípade všeobecného vzorca I,

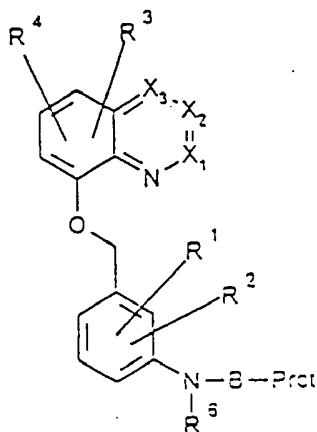
c) zlúčenina všeobecného vzorca V sa podrobí reakcii s aktivovaným, vhodne chráneným derivátom kyseliny aminokarboxylovej B (B-Prot), v inertnom rozpúšťadle, prípadne pridaním dimetylaminopyridínu, za vzniku zlúčeniny všeobecného vzorca VI



(VI)

v ktorom majú symboly B, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X_1 , X_2 , a X_3 významy definované vyššie v prípade všeobecného vzorca I, a Prot predstavuje chrániacu skupinu aminoskupiny,

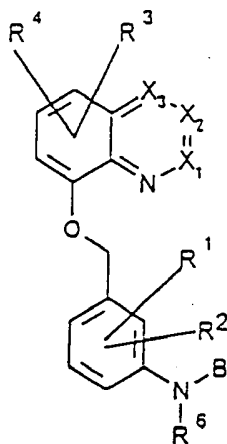
d) na zlúčeninu všeobecného vzorca VI sa pôsobí hydridom alkalického kovu, uhličitanom alkalického kovu alebo alkoxidom v inertnom rozpúšťadle, a potom sa podrobí reakcii so zlúčeninou všeobecného vzorca R^6X , v ktorom má symbol R^6 význam definovaný vyššie v prípade všeobecného vzorca I a X predstavuje odstupujúcu skupinu, za vzniku zlúčeniny všeobecného vzorca VII



(VII)

v ktorom majú symboly B, R¹, R², R³, R⁴, R⁶, X₁, X₂, a X₃ významy definované vyššie v prípade všeobecného vzorca I, a Prot má význam definovaný vyššie v prípade všeobecného vzorca VI,

e) na odstránenie chrániacej skupiny (Prot) zo zlúčeniny všeobecného vzorca VII sa v prípade, že ide o ftaloylovú skupinu, táto zlúčenina výhodne podrobí reakcii s hydrazínom v alkoholoch ako rozpúšťadlách pri teplote medzi teplotou miestnosti a teplotou varu, za vzniku zlúčeniny všeobecného vzorca VIII

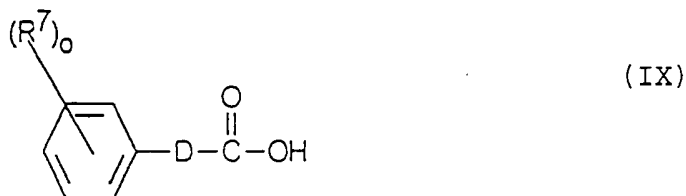


(VIII)

v ktorom majú symboly B, R¹, R², R³, R⁴, R⁶, X₁, X₂, a X₃ významy definované vyššie v prípade všeobecného vzorca I; a Prot

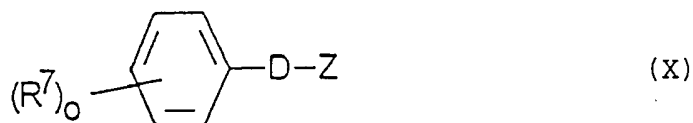
má význam definovaný vyššie v prípade všeobecného vzorca VI,

f₁) zlúčenina všeobecného vzorca VIII sa podrobí reakcii s aktivovaným derivátom kyseliny karboxylovej všeobecného vzorca IX



v ktorom majú symboly R⁷, o a D významy definované vyššie v prípade všeobecného vzorca I, alebo sa

f₂) zlúčenina všeobecného vzorca VIII podrobí reakcii s amínom alebo alkoholom všeobecného vzorca X



v ktorom majú symboly R⁷, o a D významy definované vyššie a Z predstavuje hydroxyskupinu alebo aminoskupinu, pričom sa však najskôr zlúčenina všeobecného vzorca VIII alebo X nechá reagovať s dvojnásobne aktivovanou karbonylovou zlúčeninou za vzniku močovínového popri prípade uretánového zoskupenia, alebo sa

f₃) zlúčenina všeobecného vzorca VIII podrobí reakcii so zodpovedajúcim izokyanátom alebo izotiokyanátom, a

g) získaný heterocyklický fluóralkylderivát alebo fluóralkoxyderivát všeobecného vzorca I sa prípadne pomocou známych spôsobov prevedie na jeho fyziologicky prijateľnú soľ.

5. Heterocyklické fluóralkylderiváty a fluóralkoxyderiváty všeobecného vzorca I podľa nároku 1 až 3 na použitie ako liečivo.

6. Liečivo, v y z n a č e n é t ý m , že obsahuje

aspoň jeden heterocyklický fluóralkylderivát alebo fluóralkoxyderivát všeobecného vzorca I podľa nárokov 1 až 3.