



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

235350

(11) (B2)

- (22) Přihlášeno 03 02 83
(21) (PV 2021-84)
(32) (31)(33) Právo přednosti od 04 02 82
(82 03261) a od 18 10 82 (82 29705)
Velká Británie
(40) Zveřejněno 31 08 84
(45) Vydáno 15 01 87

(51) Int. Cl.³

C 07 D 213/24
C 07 D 401/06
C 07 G 87/28
C 07 C 87/29

(72) Autor vynálezu

COKER GEOFFREY GEORGE, BROMLEY (Velká Británie)

(73) Majitel patentu

FINDLAY JOHN WILLIAM ADDISON, CHAPEL HILL, SEVERNÍ KAROLINA (Sp. st. a.)
THE WELLCOME FOUNDATION LIMITED, LONDÝN (Velká Británie)

(54) Způsob výroby nových aminosloučenin

1

Tento vynález se týká způsobu výroby nových chemických sloučenin, které mají anti-histaminový účinek, zde se také uvádějí nové meziproducty použité při jejich výrobě a farmaceutické prostředky, které je obsahují a používají se v lékařství.

US patent č. 2 567 245 popisuje skupinu pyridylaminů obsahujících alifatický amin, které mají antihistaminový účinek a zvláště uvádí 3-(p-bromfenyl)-3-(2-pyridyl)-N,N-dimethylpropylamin a 3-(p-chlorfenyl)-3-(3-pyridyl)-N,N-dimethylpropylamin, které jsou zde dále označovány jejich triviálními názvy bromfeniramin a chlorfeniramin.

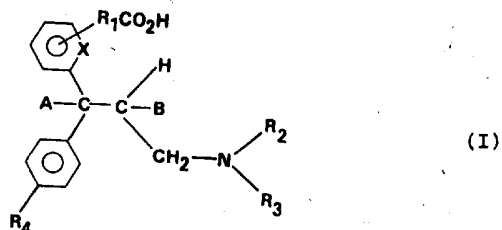
US patent č. 2 717 023 uvádí skupinu pyridylpropenylaminů s antihistaminovým účinkem, z nichž nejvýraznější je sloučenina nazývaná (E)-1-(4-methylfenyl)-1-(2-pyridyl)-3-pyrrolidino-1-propen, který je zde označován svým triviálním názvem tripolidin. Tripolidin dosáhl velmi rozšířeného klinického použití a je jedním z nejučinnějších antihistaminicky působících prostředků, které jsou k dispozici.

Je známo, že se tripolidin metabolizuje u člověka na (E)-1-(4-karboxyfenyl)-1-(2-pyridyl)-3-pyrrolidino-1-propen, který má malý antihistaminový účinek nebo takový účinek nemá žádný.

Antihistaminicky působící nyní používané látky, zahrnující difenylhydrazin, feniramin, pyrilamin, promethazin a tripolidin, mají obecně významnou nevýhodu v tom, že všechny u některých pacientů působí sedativně nebo vyvolávají ospalost.

Nyní byla objevena nová skupina sloučenin, které mají antihistaminový účinek.

Předmětem tohoto vynálezu je způsob výroby sloučenin obecného vzorce I



kde

R_1 znamená bivalentní alifatickou uhlovodíkovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku nebo jednoduchou vazbu,

R_2 a R_3 , které jsou shodné nebo rozdílné, značí vždy vodík, alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku nebo tvoří dohromady s dusíkem dusíkatý heterocyklický kruh obsahující 4 až 6 členů v kruhu,

R_4 znamená vodík, halogen, hydroxyskupinu, kyanoskupinu, acyloxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, popřípadě substituované 1 až 3 atomy halogenu,

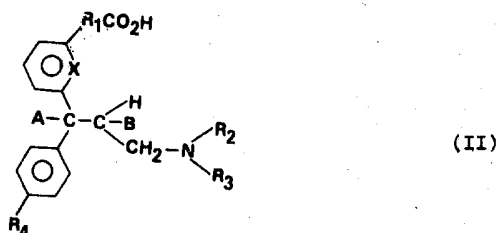
X znamená skupinu vzorce $-N =$ nebo $-CH = a$

A a B představují atomy vodíku nebo

CA-CB znamená skupinu $-C = C -$,

nebo jejich solí, esterů nebo amidů.

Ze sloučenin obecného vzorce I jsou výhodné sloučeniny obecného vzorce II

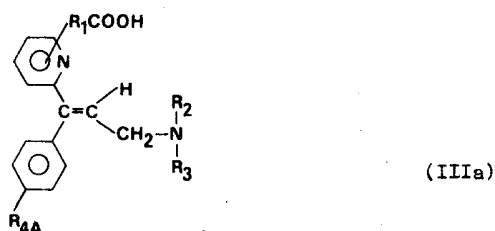


kde

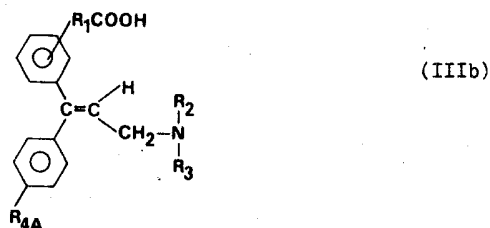
R_1 až R_4 , X, A a B mají význam uvedený u obecného vzorce I, nebo jejich solí, estery nebo amidy.

R_1 může být přímý nebo rozvětvený řetězec nasycený nebo nenasycený uhlovodíkové skupiny nebo jednoduchá vazba. Výhodně R_1 obsahuje nejvýše jednu dvojnou nebo trojnou vazbu. R_1 s výhodou znamená skupinu vzorce $(CH_2)_n$, kde n je celé číslo 0 až 7 nebo skupinu vzorce $(CH_2)_aCH=CH(CH_2)_b$, kde a a b jsou nezávislé čísla 0 až 5 a součet a a b nepřesahuje 5.

Další výhodné skupiny sloučenin obecného vzorce I jsou sloučeniny obecného vzorce IIIa



nebo obecného vzorce IIIb



kde

R_1 znamená skupinu vzorce $(CH_2)_n$,

kde

n je celé číslo 1 až 7 nebo

skupinu vzorce $(CH_2)_aCH=CH(CH_2)_b$,

kde

a a b jsou nezávisle čísla 0 až 5 a součet a a b nepřesahuje 5,

R_2 a R_3 , které jsou stejné nebo rozdílné, značí vodík, nižší alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku nebo tvoří dohromady s dusíkem dusíkatý heterocyklický kruh se 4 až 6 členy kruhu, jako pyrrolidinoskupinu, piperidinoskupinu nebo morfolinoskupinu a

R_{4A} znamená vodík nebo halogen, jako brom nebo chlor, nižší alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku nebo nižší alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,

nebo jejich soli, estery a amidy.

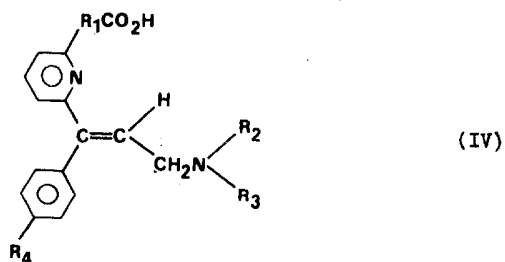
Účelně n znamená 0 až 3 a s výhodou n značí 2. Účelně součet a a b nepřesahuje 2, přičemž s výhodou jak a , tak b značí 0.

Účelně R_2 a R_3 jsou stejné nebo rozdílné a značí vždy methyl nebo ethyl nebo tvoří dohromady s atomem dusíku, ke kterému jsou připojeny čtyřčlenný až šestičlenný heterocyklický kruh, s výhodou nasycený heterocyklický kruh, jako pyrrolidinový, piperidinový nebo morfolinový. NR_2R_3 s výhodou znamená pyrrolidinoskupinu nebo dimethylaminoskupinu.

Účelně R_4 znamená vodík, halogen, alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo trifluormethyl. Zvláště účelně R_4 znamená vodík, methyl, ethyl, trifluormethyl, methoxy skupinu, brom, chlor nebo fluor. S výhodou R_4 značí methyl, trifluormethyl, methoxy skupinu, brom nebo chlor. Nejvýhodnější je, pokud R_4 znamená methyl.

X s výhodou znamená skupinu vzorce $-N=$.

Výhodná skupina sloučenin obecného vzorce I je vyjádřena obecným vzorcem IV

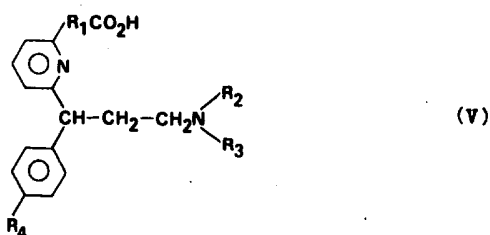


kde

R_1 až R_4 mají význam uvedený výše,

nebo jde o jejich soli, estery nebo amidy. Ze sloučenin obecného vzorce IV jsou zvláště výhodné ty, ve kterých R_1 znamená jednoduchou vazbu (tj. n značí O), skupinu $-\text{CH}=\text{CH}-$ nebo $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, NR_2R_3 znamená pyrrolidinoskupinu a R_4 značí methyl nebo trifluormethyl.

Další výhodná skupina na sloučeninu obecného vzorce I jsou sloučeniny obecného vzorce V



kde

R_1 až R_4 mají význam uvedený výše,

nebo jejich soli, estery nebo amidy. Ze sloučenin obecného vzorce V jsou zvláště výhodné ty, ve kterých R_1 znamená jednoduchou vazbu, skupinu vzorce $-\text{CH}=\text{CH}-$ nebo $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, NR_2R_3 znamená dimethylaminoskupinu a R_4 značí chlor nebo brom.

Amidy sloučenin obecného vzorce I zahrnuté do rozsahu tohoto vynálezu jsou amidy obvykle tvořené karboxylovými kyselinami. Zvláště výhodné jsou amidy vzniklé z amoniaku, primárních aminů nebo aminokyselin, jako glycinu.

Solváty sloučenin obecného vzorce I jsou také zahrnuty do rozsahu tohoto vynálezu. Výhodné solváty zahrnují hydráty a alkoholáty s 1 až 4 atomy uhlíku.

Když sloučeniny obecného vzorce I obsahují dvojnou vazbu v postranním řetězci zakončeném skupinou $-\text{NR}_2\text{R}_3$, například sloučeniny obecného vzorce IV, existují buď v cis- nebo trans-isomerní formě nebo formách (ve vztahu ke kruhu obsahujícímu X). Sloučeniny obecného vzorce IV jsou znázorněny v trans-konfiguraci a tyto jsou isomery, které především mají vhodný antihistaminový účinek. Sloučeniny s cis-konfigurací jsou především vhodné jako meziprodukty pro výrobu trans-isomerů. Tento vynález se také týká směsí isomerů. Když R_1 v substituentu $-\text{R}_1\text{CO}_2\text{H}$ obsahuje dvojnou vazbu, existují další isomery sloučenin obecného vzorce I. Oba isomery a směs isomerů těchto sloučenin spadájí do rozsahu tohoto vynálezu. Obsahuje-li skupina $-\text{R}_1\text{CO}_2\text{H}$ dvojnou vazbu, výhodné isomery jsou ty, ve kterých karboxylová skupina je v trans-konfiguraci vzhledem k aromatickému kruhu.

Estery a amidy sloučenin obecného vzorce I, které antihistaminový účinek, mohou být také vhodné jako meziprodukty pro výrobu karboxysloučenin obecného vzorce I. Vhodné estery obsahují běžné ester-skupiny, u kterých je známo, že jsou vhodné k ochraně kar-

boxyskupin, jako alkylestery s 1 až 6 atomy uhlíku, přičemž alkylskupina má přímý nebo rozvětvený řetězec a je popřípadě substituována halogenem. Zvláště výhodné jsou alkylestery s 1 až 4 atomy uhlíku.

Soli sloučenin obecného vzorce I mohou být buď adiční soli s kyselinami nebo soli vzniklé na skupině karboxylové kyseliny. Výhodné jsou adiční soli s kyselinami, avšak soli tvořené na skupině karboxylové kyseliny mohou být zvláště vhodné pro výrobu odpovídajících karboxylsloučenin. Výhodné jsou farmaceuticky přijatelné soli.

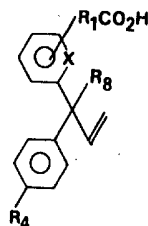
Pokud se mají soli sloučenin obecného vzorce I použít v lékařství, měly by být jak farmakologicky tak farmaceuticky přijatelné. Avšak pro výrobu volných účinných sloučenin nebo jejich farmaceuticky přijatelných solí se mohou běžně používat nejen farmaceuticky přijatelné soli a takové soli nejsou vyloučeny z rozsahu tohoto vynálezu. Farmakologicky a farmaceuticky přijatelné adiční soli kyselin zahrnují soli vyrobené z dále uvedených kyselin, které však nejsou uvedeny vyčerpávajícím způsobem: kyselina chlorovodíková, kyselina sírová, kyselina dusičná, kyselina fosforečná, kyselina maleinová, kyselina salicylová, kyselina p-toluensulfonová, kyselina vinná, kyselina citrónová, kyselina metansulfonová, kyselina mravenčí, kyselina malonová, kyselina isothionová, kyselina jantarová, kyselina naftalen-2-sulfonová a kyselina benzensulfonová. Také farmaceuticky přijatelné soli se mohou vyrábět jako soli alkalického kovu nebo kovu alkalické zeminy, jako soli sodné, draselné nebo vápenaté tvořené na karboxyskupině.

Výhodné sloučeniny obecného vzorce I zahrnují:

- (E)-3-[6-/3-pyrrolidino-1-(4-tolyl)prop-1E-enyl/-2-pyridyl]akrylovou kyselinu,
- 3-[6-/3-pyrrolidino-1-(4-tolyl)prop-1E-enyl/-2-pyridyl]propionovou kyselinu,
- (E)-3-[6-/3-dimethylamino-1-(4-tolyl)prop-1E-enyl/-2-pyridyl]akrylovou kyselinu,
- (E)-3-[6-/3-pyrrolidino-1-(4-trifluormethylfenyl)prop-1E-enyl/-2-pyridyl]akrylovou kyselinu,
- (E)-3-[6-/3-pyrrolidino-1-(4-methoxyfenyl)prop-1E-enyl/2-pyridyl]akrylovou kyselinu,
- (E)-3-[6-/1-fenyl-3-pyrrolidinoprop-1E-enyl/-2-pyridyl]akrylovou kyselinu,
- (E)-3-[6-/1-(4-chlorfenyl)-3-pyrrolidinoprop-1E-enyl/-2-pyridyl]akrylovou kyselinu,
- 6-[3-pyrrolidino-1-(4-tolyl)prop-1E-enyl]pyridin-2-karboxylovou kyselinu,
- (E)-3-[3-pyrrolidino-1-(4-tolyl)prop-1-enyl]benzoovou kyselinu,
- (E)-3-[3-pyrrolidino-1-(4-tolyl)prop-1-enyl]skořicovou kyselinu,
- (E)-3-[(E)-3-pyrrolidino-1-(4-methoxyfenyl)prop-1-enyl]skořicovou kyselinu,
- (E)-3-[(E)-3-dimethylamino-1-(4-tolyl)prop-1-enyl]skořicovou kyselinu,
- (E)-3-[3-/3-pyrrolidino-1-(4-tolyl)prop-1-enyl/fenyl]propionovou kyselinu,
- 6-[3-dimethylamino-1-(4-tolyl)propyl]-2-pyridylkarboxylovou kyselinu,
- 6-[1-(4-chlorfenyl)-3-dimethylaminopropyl]-2-pyridylkarboxylovou kyselinu,
- 6-[1-(4-chlorfenyl)-3-dimethylaminopropyl]-2-pyridylakrylovou kyselinu, nebo jejich soli, estery nebo amidy.

Farmakokinetické studie porovnávající relativní distribuci jedné ze sloučenin podle vynálezu a triprolidinu v mozku a plasmě ukazují, že na rozdíl od triprolidinu tato sloučenina (sloučenina A - viz příklady) nesesnadno proniká do mozku hlodavců.

Předmětem tohoto vynálezu je tedy způsob výroby sloučenin obecného vzorce I, který spočívá v tom, že sloučenina obecného vzorce XI



(XI)

kde

R_1 , R_4 a X mají výše uvedený význam a

R_8 znamená acyloxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, se nechá reagovat s aminem obecného vzorce XX

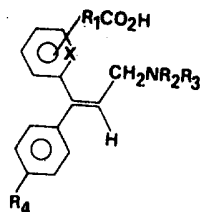


(XX)

kde

R_2 a R_3 mají výše uvedený význam,

a potom se popřípadě převede získaná sloučenina obecného vzorce I v jinou sloučeninu obecného vzorce I metodami dobře známými odborníkům v oboru, například tím, že se sloučenina obecného vzorce XII



(XII)

kde

X a R_1 až R_4 mají výše uvedený význam a

CA-CB znamená dvojnou vazbu,

isomeruje, jedna nebo několik dvojných vazeb se redukuje nebo ester-skupina se deesterifikuje.

Reakce sloučeniny obecného vzorce XI s aminem obecného vzorce XX se účelně provádí v přítomnosti palladiového katalyzátoru. Reakce se obvykle provádí v polárním aprotickém rozpouštědle, jako acetonitrilu, za zvýšené teploty, například mezi 20 a 100 °C, účelně mezi 30 a 80 °C, s výhodou mezi 50 a 70 °C. Také reakce se obvykle provádí na esterové části sloučeniny obecného vzorce XI.

Sloučenina obecného vzorce XI se může obvykle vyrábět acylací odpovídající sloučeniny, ve které R_8 znamená hydroxyskupinu. Tato reakce se výhodně provádí za použití příslušného anhydridu kyseliny v přítomnosti báze, například triethylaminu. Bylo zjištěno, že tuto reakci usnadňuje použití 4-N,N-dimethylaminopyridinu jako katalyzátoru. Hydroxysloučeniny se účelně vyrábějí reakcí sloučeniny obecného vzorce IX s Grignardovým činidlem obec-

ného vzorce



kde

Hal je atom halogenu, jako bromu.

Tato reakce se provádí za podmínek běžně užívaných pro Grignardovy reakce, například v inertním bezvodém rozpouštědle, jako tetrahydrofuranu a může se s výhodou provádět v přítomnosti chloridu zinečnatého, přičemž vznikající divinylzinek se dále nechá reagovat in situ.

Isomerace sloučeniny obecného vzorce XII se účelně provádí v přítomnosti přebytku jednoho molárního ekvivalentu silné kyseliny, účelně silné minerální kyseliny, například kyseliny sírové, ze zvýšené teploty, například mezi 50 a 160 °C, obvykle mezi 125 a 150 °C.

Sloučeniny obecného vzorce XII se mohou vyrábět jako vedlejší produkty při výrobě sloučenin obecného vzorce I a mohou se získat z reakční směsi běžnými separačními technikami, například chromatografií nebo technikami, které spočívají na využití rozdílů rozpustnosti obou isomerů ve vhodném rozpouštědle. Například bylo zjištěno, že když se má vyrobit sloučenina obecného vzorce IV ve formě volné kyseliny, je častěji běžné vyrobit odpovídající ester a ten potom zmydelnit, například hydroxidem alkalického kovu, jako hydroxidem sodným, v alkanolu s 1 až 4 atomy uhlíku jako v ethanolu, aby se získala kyselina.

Redukce jedné nebo dvou dvojných vazeb, to jest redukce dvojných vazeb končící na skupině $-\text{NR}_2\text{R}_3$ nebo redukce dvojných vazeb v karboxylovém bočním řetězci se může obvykle provádět hydrogenací v přítomnosti katalyzátoru na bázi přechodného kovu, například platiny na aktivním uhlí. Výroba esterů nebo amidů z odpovídající karboxylové kyseliny a naopak se může podobně provádět metodami dobře známými odborníkům v oboru.

Výchozí látka obecného vzorce XI nebyla dosud popsána a tvoří další důležitý znak tohoto vynálezu.

Sloučeniny podle tohoto vynálezu se mohou používat pro stejné indikace jako triprolidin, totiž při symptomech ulehčujících ucpaní nosu v důsledku nachlazení a alergické rýmy a pro kontrolu příznaků alergických podmínek, včetně nosní alergie, trvalé rýmy, kopřivky, angioneurotického edemu, alergické konjunktivitidy, alergie na potraviny, reakce na drogy a sérum, kousnutí a bodnutí hmyzem a reakce způsobující odstranění citlivosti.

Sloučeniny se mohou také používat při podmínkách odpovídajících na zmírnění účinku svědění včetně alergických dermatóz, neurodermatid, anogenitální svědění a svědění neurčitěho původu, jako v důsledku ekzémů ze zvláštních příčin, jako vyvolané planými neštovicemi, fotosensitivitou a následky opálení sluncem. Tento vynález se proto týká metody symptomatického ošetřování alergických podmínek podáním účinného množství sloučeniny obecného vzorce I. Tento vynález se také týká metody protichůdného působení na vnitřně uvolněný histamin podáním účinného množství sloučeniny obecného vzorce I. Některé se sloučenin podle tohoto vynálezu byly shledány v podstatě bez sedativních účinků a mají malé anticholinergické účinky nebo tyto účinky nemají vůbec. Množství účinné sloučeniny požadované pro použití při výše uvedených podmínkách se mění podle zvalené sloučeniny, cesty podání, podmínek a savce, který se léčí a řídí se nakonec podle pokynů lékaře. Vhodná orální dávka účinné sloučeniny pro savce je v rozmezí od 0,003 do 1,0 mg na kilogram tělesné hmotnosti a den, s výhodou od 0,04 do 0,24 mg/kg. Například typická dávka pro člověka jako příjemce sloučeniny A (viz příklady a tabulku 1 uvedené dále) je 0,12 mg/kg tělesné hmotnosti a den.

Požadovaná denní dávka je s výhodou podávána v jedné až šesti dílčích dávkách podávaných v příslušných intervalech během dne, jak je zapotřebí. Použije-li se tři

dílčích dávek sloučeniny obecného vzorce I, každá z nich bude v rozmezí 0,014 až 0,08 mg/kg tělesné hmotnosti, například typická další dávka takové sloučeniny pro člověka jako příjemce je mezi 1 a 20 mg, například 4 až 8 mg.

Zatímco je možné sloučeninu obecného vzorce I podávat samotnou jako surovou chemikálii, je výhodné podávat sloučeninu obecného vzorce I jako farmaceutickou směs. Tento vynález se také týká farmaceutických směsí, jak pro veterinární, tak pro humánní léčebné účely, které sestávají ze sloučeniny obecného vzorce dohromady s jedním nebo několika jeho farmaceuticky přijatelnými nosiči a popřípadě nějakými jinými terapeutickými přísadami. Účinná sloučenina se může formulovat například se sympatomimetickým prostředkem, jako dekongestantním pseudoefedrinem, prostředkem proti kašli, jako kodeinem analgetickým, protizánětlivým, protihorečnatým nebo expektorantním prostředkem. Nosič nebo nosiče musí být farmaceuticky přijatelné v tom smyslu, že jsou snášitelné s jinými přísadami směsi a nejsou škodlivé proti jejich příjemce.

Prostředky zahrnují takové, které jsou vhodné pro orální, rektální, lokální, nosní, oční nebo parenterální (včetně subkutánního, intramuskulárního a intravenózního) podání.

Prostředky mohou být obvykle podávány v jednotkové dávkové formě a mohou se vyrábět některou z metod dobře známých v oblasti farmacie. Všechny metody zahrnují uvedení účinné sloučeniny do styku s nosičem, který tvoří jeden nebo několik vedlejších složek. Obecně se prostředky vyrábějí tím, že se rovnoměrně a důkladně uvede do styku účinná látka s kapalným nosičem nebo jemně rozmělněným pevným nosičem nebo oběma a potom - je-li zapotřebí - se produkt upraví na požadované prostředky.

Prostředky podle tohoto vynálezu vhodné pro orální podání mohou být přítomny jako oddělené jednotky, jako kapsle, oplatky se speciálním uzávěrem, tablety nebo pokroutky, obsahující vždy předem stanovené množství účinné sloučeniny (vymezené zde jako sloučeniny obecného vzorce I), jako prášek nebo granule, nebo suspenze ve vodné nebo nevodné kapalné, jako sirup, elixír, emulze nebo nápoj.

Tablety se mohou vyrábět slisováním nebo roztavením, popřípadě s jedním nebo několika vedlejšími složkami. Slisované tablety se mohou podávat slisované na vhodném stroji s účinnou složkou ve volné formě jako prášek nebo granule, popřípadě smísené s pojivem, disintegracním prostředkem, lubrikantem, inertním ředidlem, povrchově aktivní látkou nebo dispergačním prostředkem. Lité tablety sestávající ze směsi práškové účinné sloučeniny s určitým vhodným nosičem se mohou zhotovit roztavením ve vhodném stroji.

Sirup se může vyrábět přidáním účinné sloučeniny ke koncentrovanému vodnému roztoku cukru, například sacharidu, ke kterému se může přidat také některá vedlejší složka nebo složky. Taková vedlejší složka nebo složky mohou zahrnovat ochucovadla, prostředky zpomalující krystalizaci cukru nebo prostředek ke zvýšení rozpustnosti některé jiné složky, jako vícemocný alkohol, například glycerol nebo sorbitol, a vhodný konzervační prostředek.

Prostředky pro rektální podání mohou být podávány jako čípky s obvyklým nosičem, jako kakaovým máslem nebo hydrogenovanými tuky nebo hydrogenovanými alifatickými karboxylovými kyselinami.

Prostředky vhodné pro parenterální podání obvykle zahrnují sterilní vodné prostředky účinné sloučeniny, které jsou s výhodou isotonické s krví příjemce.

Nasální sprejové prostředky zahrnují čistěné vodné roztoky účinné sloučeniny s konzervačními a isotonickými přísadami. Takové prostředky se upravují na pH a isotonický stav snášitelný s nosními sliznicemi membránami.

Oční prostředky se vyrábějí podobnou metodou jako nasální sprej s tím rozdílem, že pH a isotonické faktory se upraví na hodnoty hodící se pro oči.

Lokální prostředky obsahují účinnou složku rozpuštěnou nebo suspendovanou v jednom nebo několika prostředcích, jako minerálním oleji, ropě, vícemocných alkoholech nebo jiných bázích používaných pro lokální farmaceutické prostředky. Přídavek jiných vedlejších přísad uvedených dále může být žádoucí.

Kromě shora uvedených složek mohou prostředky podle vynálezu dále zahrnovat jednu nebo několik vedlejších přísad zvolených z ředidel, pufrů, ochucovadel, pojiv, desintegrčních prostředků, povrchově aktivních látek, zahušťovadel, maziv, ochranných prostředků (včetně antioxidantů) a podobně.

Tento vynález se také týká použití sloučenin obecného vzorce I v lékařství.

Následující příklady slouží k ilustraci tohoto vynálezu a nepředstavují jeho omezení. Všechny teploty jsou uvedeny ve stupních Celsia.

P ř í k l a d 1

Způsob výroby kyseliny (E)-3-[6-/3-pyrrolidino-1-(4-tolyl)prop-1E-enyl/-2-pyridyl]-akrylové

Směs 56 g 2-brom-6-(4-tolyl)pyridinu, 25 ml ethylakrylátu, 30 ml triethylaminu, 0,4 g octanu palladnatého, 0,9 g trifenylofosfinu a 50 ml acetonitrilu se vnese do auto-klávu a zahřívá se při míchání na teplotu 150 ° po dobu 6 hodin. Po ochlazení se pevný produkt rozloží, promyje vodou a alkoholem a rekrystaluje z alkoholu. Ve výtěžku 51 g se dostane sloučenina 2 tvořená bezbarvými hranolky o teplotě tání 110 až 112 °.

72 g trifenyl-2-pyrrolidinoethylfosfoniumbromidu se suspenduje v 750 ml suchého toluenu pod dusíkem, ochladí ledem a během 15 minut zpracuje se 100 ml 1,6M roztoku butyllithia v hexanu. Lázeň se odstraní a v míchání se pokračuje 6 hodin. 48 g ledově chladné sloučeniny 2 uvedené výše rozpuštěné v 500 ml suchého toluenu se opět přidá během 30 minut k roztoku. Směs se potom zahřívá na lázni při teplotě 75 ° 2 hodiny. Následujícího dne se přidá 500 ml 2M ledově chladné kyseliny chlorovodíkové. Vodná vrstva se oddělí, promyje etherem, zalkalizuje ledově chladným hydroxidem amonným a extrahuje etherem. Sušením a odpařením se dostane 46 g směsi bazických esterů. K směsi se přidá 75 ml koncentrované kyseliny sírové a směs se ponoří do olejové lázně, o teplotě 150 ° a míchá se 5 minut. Po rychlém ochlazení se ke směsi opatrně přidá 500 ml methanolu. Roztok se potom vaří při refluxu 1 hodinu, poté odpaří na 200 ml za sníženého tlaku, vylije na led, který je v přebytku a zalkalizuje hydroxidem amonným. Extrakcí etherem, vysušením promytých extraktů a odpařením se dostane 39 g tmavého oleje. K němu se přidá 750 ml ethanolu a 150 ml 1M roztoku hydroxidu sodného a směs se zahřívá na parní lázni za sníženého tlaku, aby se co nejrychleji odstranily alkoholy. Ke zbyvajícimu vodnému roztoku se přidá 150 ml 0,5M kyseliny sírové a neutrální roztok se odpaří do sucha za sníženého tlaku. Suchý odparek se čtyřikrát extrahuje vždy 200 ml horkého isopropanolu. Částečným odpařením a ochlazením se dostane 19 g kyseliny (E)-3-[6-/3-pyrrolidino-1-(4-tolyl)prop-1E-enyl/-2-pyridyl]akrylové o teplotě tání 220 ° (za rozkladu).

P ř í k l a d 2

Způsob výroby kyseliny (E)-3-[3-pyrrolidino-1-(4-tolyl)prop-1-enyl]benzoové

K míchané studené suspenzi 17,6 g trifenyl-2-pyrrolidinoethylfosfoniumbromidu v 96 ml tetrahydrofuranu se po částech přidá roztok 28 ml 1,6M roztoku butyllithia v hexanu, přičemž se udržuje teplota na 0 °. Po dalším třicetiminutovém míchání za teploty 0 ° se přikape roztok 10,16 g 3-methoxykarbonyl-4'-methylbenzofenonu (Smith, J. Amer. Chem. Soc.,

1921, 43, 1921) v 50 ml tetrahydrofuranu a směs se nechá ohřát na teplotu místnosti a potom se zahřívá na teplotu 55 ° po dobu 18 hodin. Většina tetrahydrofuranu se odpaří za sníženého tlaku, přidá voda a zředěná kyselina chlorovodíková a směs se promyje etherem. Čirý vodný roztok se zalkalizuje 2N roztokem uhličitanu sodného a vysrážený olej extrahuje etherem. Čištěním chromatografií na sloupci silikagelu se směsí chloroformu a methanolu v poměru 50 : 1 jako elučním činidlem se získá směs (E)- a (Z)-formy methyl[3-/3-pyrrolidino-1-(4-tolyl)prop-1-enyl]benzoátu, jako krémové zbarvené pevné látky o hmotnosti 9,8 g.

Roztok 1,34 g uvedeného esteru v 8 ml ethanolu a 3 ml 2 N roztoku hydroxidu sodného se míchá za teploty místnosti 3 hodiny a po přidání 3 ml 2N kyseliny chlorovodíkové se roztok odpaří do sucha. Odparek se dvakrát extrahuje vždy 20 ml vroucího ethanolu. Zbude nerozpustný zbytek, který se promyje vodou. Získá se 300 mg kyseliny (Z)-3-[3-pyrrolidino-1-(4-tolyl)prop-1-enyl]benzoové, která krystaluje z methanolu v bezbarvých jehličkách o teplotě tání 238 až 240 ° (za rozkladu). (Hydrochlorid kyseliny má teplotu tání 205 až 207 °). Ethanolový extrakt se odpaří do sucha a odparek rekrystalu z methanolu. Získá se 285 mg bezbarvých hranolků kyseliny (E)-3-[3-pyrrolidino-1-(4-tolyl)prop-1-enyl]benzoové o teplotě tání 210 až 215 ° (za rozkladu). (Hydrochlorid kyseliny má teplotu tání 180 až 182 °). Další množství individuálních isomerů se získá vhodnou rekrystalizací zbytků z fil-trátu.

P ř í k l a d 3

Způsob výroby kyseliny 4-[3-pyrrolidino-1-(4-tolyl)prop-1-enyl]skořicové

Směs 6,9 g 4-brom-4'-methylbenzofenonu (Slootmaekers, Roosen a Verhulst, Bull. Soc. Chim. Belges., 1962, 71, 446), 2,65 g ethylakrylátu, 100 mg octanu paladnatého, 225 mg trifenylofosfinu a 2,65 g triethylaminu ve 20 ml acetonitrilu se zahřívá v autoklávu s nere-zavějící ocelí pod dusíkovou atmosférou na teplotu 155 ° 5 hodin. Po ochlazení se přidá voda a vysrážená pevná látka se rekrystaluje z methanolu. Jako bezbarvé destičky se získá 2,5 g ethyl (4-toluoylcinnamátu) o teplotě tání 105,5 až 106,5 °. Další množství stejné látky o hmotnosti 2,45 g se izoluje odpařením matečného louhu a chromatografickým čištěním odparku rozpuštěného v dichlormethanu na sloupci oxidu křemičitého.

Reakce 5,9 g uvedeného ketonu s fosforanem získaným z 8,8 g trifenyl-2-pyrrolidino-ethylfosfoniumbromidu za podmínek popsanych v příkladu 2 poskytne surovou směs 4,3 g (E)- a (Z)-formy ethyl[4-/3-pyrrolidino-1-(4-tolyl)prop-1-enyl]cinnamátu].

Roztok shora uvedené surové směsi esterů ve 43 ml ethanolu a 20 ml 2N roztoku hydroxidu sodného se míchá za teploty místnosti 4 hodiny. Po neutralizaci 20 ml 2N kyseliny chlorovodíkové se roztok odpaří do sucha a odparek vaří s ethanolom. Po odstranění nerozpustného chloridu sodného se filtrát odpaří a usadí se 1,1 g krystalů kyseliny (E)-4-[(E)-3-pyrrolidino-1-(4-tolyl)prop-1-enyl]skořicové, které krystalují z methanolu jako malé bezbarvé hranolky o teplotě tání 225 až 230 ° (za rozkladu). [Hydrochlorid této sloučeniny má teplotu tání asi 250 ° (za rozkladu)]. Ethanolový matečný loup se odpaří a odparek chromatografuje na sloupci oxidu křemičitého roztokem směsi chloroformu a methanolu v poměru 1 : 1. Získá se 1,1 g čisté kyseliny (E)-4-[(Z)-3-pyrrolidino-1-(4-tolyl)prop-1-enyl]skořicové, která krystaluje z methanolu jako bezbarvé prismatické jehličky o teplotě tání 210 až 220 ° (za rozkladu). [Hydrochlorid této látky má teplotu tání 230 až 235 ° (za rozkladu)].

P ř í k l a d 4

Způsob výroby kyseliny 3-[3-pyrrolidino-1-(4-methoxyfenyl)prop-1-enyl] skořicové

Za podmínek popsaných v příkladě 3 reaguje 14,6 g 3-brom-4'-methoxybenzofenonu (Allen, Schumann, Day a Van Campen, J. Amer. Chem. Soc., 1958, 80, 591) a 5,3 g ethylakrylátu a poskytne 5,6 g ethyl[3-(4-methoxybenzoyl)cinnamátu] o teplotě tání 71 až 71,5 °.

3,1 g uvedeného ketonu se nechají reagovat s fosforanem získaným z 4,4 g trifenyl-2-pyrrolidinoethylfosfoniumbromidu za podmínek popsaných v příkladě 2. Získá se 4,3 g surové směsi (E)- a (Z)-formy ethyl[3-/3-pyrrolidino-1-(4-methoxyfenyl)prop-1-enyl/cinnamátu].

Surová směs esterů se hydrolyzuje vodným ethanolickým roztokem hydroxidu sodného jak je popsáno v příkladě 2 a získá se směs karboxylových kyselin. Směs se dělí opakovanou krystalizací z etheru nebo směsi methanolu a etheru. Získá se kyselina (E)-3-[(Z)-3-pyrrolidino-1-(4-methoxyfenyl)prop-1-enyl]skořicová, jako malé bezbarvé hranolky o teplotě tání 215 až 220 ° (za rozkladu) a kyselina (E)-3-[(E)-3-pyrrolidino-1-(4-methoxyfenyl)prop-1-enyl]skořicová, jako bezbarvé jehličky o teplotě tání 220 až 225 ° (za rozkladu).

P ř í k l a d 5

Způsob výroby kyseliny 3-[3-pyrrolidino-1-(4-chlorfenyl)prop-1-enyl]skořicové

5,9 g 3-brom-4'-chlorbenzofenonu o teplotě tání 118 až 119 ° vyrobeného z 3-brombenzoylchloridu a přebytku chlorbenzenu v přítomnosti chloridu hlinitého metodou podle Smithe (J. Amer. Chem. Soc., 1921, 43, 1921), a 2,1 g ethylakrylátu se nechá reagovat za podmínek popsaných v příkladě 3. Získá se 4,1 g ethyl[3-(4-chlorbenzoyl)cinnamátu] o teplotě tání 98 až 99,5 °. 2,1 g tohoto ketonu se zpracuje s fosforanem získaným z 2,9 g trifenyl-2-pyrrolidinoethylfosfoniumbromidu metodou z příkladu 2. Získá se 1,6 g směsi (E)-a (Z)-formy ethyl[3-/3-pyrrolidino-1-(4-chlorfenyl)prop-1-enyl/cinnamátu].

Směs esterů se hydrolyzuje za použití vodného ethanolového roztoku hydroxidu sodného, jak je popsáno v příkladě 2. 1,5 g výsledné směsi karboxylových kyselin se oddělí na sloupci oxidu křemičitého ve směsi chloroformu a methanolu v poměru 1 : 1 a získá se kyselina (E)-3-[(Z)-3-pyrrolidino-1-(4-chlorfenyl)prop-1-enyl]skořicová o teplotě tání 178 až 181 ° a kyselina (E)-3-[(E)-3-pyrrolidino-1-(4-chlorfenyl)prop-1-enyl]skořicová o teplotě tání 193 až 195 °.

P ř í k l a d 6

Způsob výroby kyseliny 3-[(3-dimethylamino)-1-(4-tolyl)prop-1-enyl]skořicové

Metodou popsanou v příkladě 3 se 3-brom-4'-methylbenzofenon (Ipatieff a Friedman, J. Amer. Chem. Soc., 1939, 61, 684) převede na ethyl[3-(4-toluoyl)cinnamát] o teplotě tání 86 až 87 ° a potom na směs (E)- a (Z)-isomerů ethyl[3-/3-dimethylamino-1-(4-tolyl)prop-1-enyl/cinnamátu]. Hydrolyzou této směsi esterů a dělením směsi karboxylových kyselin krystalizací se získá kyselina (E)-3-[(E)-3-dimethylamino-1-(4-tolyl)prop-1-enyl]skořicová o teplotě tání 200 až 205 °C a kyselina (E)-3-[(Z)-3-dimethylamino-1-(4-tolyl)prop-1-enyl]skořicová o teplotě tání 200 až 205 °.

P ř í k l a d 7

Způsob výroby kyseliny 3-[3-/3-pyrrolidino-1-(4-tolyl)prop-1-enyl/fenyl]propionové

3,0 g ethyl[3-(4-toluoyl)cinnamátu] (příklad 6) v roztoku z 90 ml ethylacetátu se třepe s vodíkem v přítomnosti Raneyova niklu jako katalyzátoru dokud se neabsorbuje o tro-

chu více než 1 molární ekvivalent vodíku. Po odfiltrování katalyzátoru se zbytek rozpustí ve 200 ml dichlormethanu, přidá se 14 g mangananu barevného a směs se míchá za teploty 50 ° 2 hodiny. Zfiltrovaný roztok se odpaří a ve formě žlutého oleje se získá čistý ethyl[3-/3-(4-tolyl)fenyl]propionát]. (Podíl hydrolyzovaný zředěným vodním alkoholickým roztokem hydroxidu sodného poskytne odpovídající karboxylovou kyselinu o teplotě tání 137 až 138,5 °).

Metodou popsanou v příkladě 3 se výše uvedený keto-ester převede přes směs isomerů ethyl[3-/3-pyrrolidino-1-(4-tolyl)prop-1-enyl/fenyl]propionátu] na kyselinu (E)-3-[3-pyrrolidino-1-(4-tolyl)prop-1-enyl/fenyl]propionovou o teplotě tání 138 až 140 ° a kyselinu (Z)-3-[3-pyrrolidino-1-(4-tolyl)prop-1-enyl/fenyl]-propionovou, které se však neizolovaly v čisté formě.

Příklad 8

Způsob výroby kyseliny (E)-3-[6-/3-pyrrolidino-1-(4-tolyl)prop-1-enyl/-2-pyridyl]-akrylové

Roztok vinylmagnesiumbromidu se vyrobí pod dusíkovou atmosférou z 5,9 g vinylbromidu a 1,5 g hořčičkových třísek v 50 ml tetrahydrofuranu. K tomuto roztoku chlazenému vodou se za míchání přidá 3,74 g bezvodého chloridu zinečnatého a směs se míchá pod dusíkovou atmosférou 2 hodiny za teploty místnosti nebo při teplotě nižší než je teplota místnosti. Výsledný roztok se dekantuje od pevného podílu nerozpustných anorganických látek a postupně přidá k ledem chlazené a míchané suspenzi 7,38 g keto-esteru v 50 ml tetrahydrofuranu. Směs se míchá za teploty místnosti 44 hodiny, přičemž během této doby reakce proběhne takřka kvantitativně. Za chlazení se postupně přidá 50 ml 2N kyseliny chlorovodíkové a směs se potom vylije na 450 ml vody. Produkt se extrahuje 600 ml etheru, extrakt třikrát promyje 250 ml vody a potom 100 ml solanky a suší. Filtrací a odstraněním pevné látky ve vakuu se dostane 8,7 g ethyl[(E)-3-(6-/1-(4-tolyl)-1-hydroxyprop-2-enyl/-2-pyridyl)akrylátu], jako světle hnědého oleje, který obsahuje určitý zbytek tetrahydrofuranu.

K míchanému roztoku 8,0 g shora uvedeného karbinolu ve 30 ml triethylaminu se přidá 0,80 g 4-N,N-dimethylaminopyridinu a potom 8 ml acetanhydridu a směs se míchá za teploty místnosti přes noc. Potom se přidá další 4ml podíl acetanhydridu a směs se míchá přes noc. Po této reakční době je reakce opět v podstatě dokončena. Ke směsi se přidá 30 ml ledem chlazeného ethanolu a míchá se za teploty místnosti 30 minut. Po odpaření za sníženého tlaku se odparek rozpustí ve 250 ml etheru a roztok se promyje 50 ml vody, dvakrát 50 ml nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného, 50 ml vody a 40 ml solanky a suší. Filtrací a odpařením rozpouštědla za sníženého tlaku se dostane 8,4 g tmavočervené gumovité látky. Tento surový produkt se potom čistí chromatografií na suchém sloupci 250 g oxidu křemičitého za použití směsi hexanu a etheru v poměru 3 : 2, jako elučního prostředku. Spojením příslušných frakcí odpařením za sníženého tlaku se dostane produkt, který se trituruje hexanem. Ochlazením se dostane 2,86 g (31 %) ethyl[(E)-3-(6-/1-(4-tolyl)-1-acetoxy-prop-2-enyl/-2-pyridyl)akrylátu], jako světle krémově zbarvené pevné látky o teplotě tání 99 °. Vzorek se krystaluje z hexanu a poskytne bílé krystaly o teplotě tání 100 °.

1,825 g výše popsaného acetátu se rozpustí v 15 ml acetonitrilu a přidá 60 mg tetrakis(trifenylfosfin) palladia(0), potom 25 ml trifenyfosfinu a poté 0,50 ml pyrrolidinu. Směs se potom zahřívá na teplotu 60 až 65 ° pod dusíkovou atmosférou za míchání 2 hodiny. Po ochlazení se směs vylije na 100 ml vody a okyslí přidávkou 20 ml 2N vodné kyseliny chlorovodíkové a roztok se extrahuje 50 ml etheru. Vodná vrstva se potom neutralizuje vodným amoniakem přidaným v malém přebytku a produkt se extrahuje 100 ml etheru. Extrakt

se promyje 50 ml vody a 25 ml solanky a suší. Filtrací a odpařením za sníženého tlaku se dostane 1,85 g (98 %) světle hnědého viskózního produktu charakteru gumy, který je směsí stereoisomerů (E,E : E,Z = 58 : 42) ethyl[3-/6-(3-pyrrolidino-1-(4-tolyl)prop-1-enyl/2-pyridyl akrylátu].

Tento produkt se míchá s 5 ml hmotnostně 95 % kyseliny sírové a zahřívá na teplotu 130 až 135 °C za míchání 1 hodinu. Výsledný roztok se ochladí a vylije na 50 ml ethanolu a roztok zahřívá při refluxu 1 hodinu. Objem se potom zmenší asi na jednu polovinu odpařením za sníženého tlaku a potom se přidá 100 ml vody. Roztok se neutralizuje přidáním vodného amoniaku v malém přebytku. Produkt se extrahuje 100 ml etheru a extrakt promyje 50 ml vody a suší. Filtrací a odpařením za sníženého tlaku se dostane 1,17 g (63 %) červené látky charakteru kyseliny, kterou především tvoří E,E-isomer ethyl [(E)-3-/6-/3-pyrrolidino-1-(4-tolyl)prop-1E-enyl/-2-pyridyl/akrylátu].

0,75 g výše uvedeného E,E-esteru se hydrolyzuje běžným způsobem tím, že se rozpustí v 15 ml ethanolu, přidají se 3 ml 1N vodného roztoku hydroxidu sodného a alkohol se potom odpaří na rotační odparce za sníženého tlaku. K ochlazenému odparku se přidají 3 ml 1N vodné kyseliny sírové a směs se odpaří do sucha za sníženého tlaku. Suchý odparek se třikrát extrahuje vždy 4 ml horkého isopropanolu a spojené extrakty se ochladí v chladničce. Získá se 112 mg bílé pevné látky, která se krystaluje ze 6 ml isopropanolu. Dostane se 42 mg krystalů titulní sloučeniny.

P ř í k l a d 9

Způsob isomerace ethyl [(E)-[6-/3-pyrrolidino-1-(4-tolyl)prop-1-Z-enyl/2-pyridyl]-akrylátu]

13,9 g shora uvedeného esteru se smísí s 28 ml hmotnostně 90 % kyseliny sírové a směs zahřívá za míchání na teplotu 130 °C 3 hodiny. Po ochlazení se směs postupně vylije na 300 ml ethanolu za chlazení. Roztok se potom zahřívá při refluxu 1 hodinu, odpaří na přibližně jednu třetinu svého objemu za sníženého tlaku a potom vylije na přebytek drceného ledu. Potom se přidá vodný amoniak, aby se uvolnila volná báze. Ta se extrahuje 500 ml etheru a extrakt se promyje dvakrát 250 ml vody, 100 ml solanky a suší. Filtrací a odpařením za sníženého tlaku se dostane 11,9 g (85 %) červeného pevného produktu, který tvoří směs s 50 ml acetonitrilu. Ochlazením v chladničce se dostane skoro pevná látka, která se odfiltruje a promyje malým množstvím studeného acetonitrilu. Tento materiál, o hmotnosti 7,5 g je v podstatě čistý E,E-isomer.

P ř í k l a d 10

Způsob výroby kyseliny 6-[3-dimethylamino-1-(4-methylfenyl)propyl]-2-pyridinkarboxylové

K míchané suspenzi 50 g 2,6-dibrompyridinu v 500 ml suchého diethyletheru se pod dusíkovou atmosférou za teploty -70 °C přikape během 1,5 hodiny 145 ml 1,55M roztoku n-butyllithia v hexanu. Reakční směs se krátce ohřeje na teplotu -60 °C a potom opět ochladí na -70 °C.

Ke směsi se přikape roztok 26 ml p-tolualdehydu ve 200 ml etheru. Poté co je přidávání ukončeno, reakční směs se nechá ohřát na teplotu místnosti a vylije na 1 litr 2,5N kyseliny chlorovodíkové. Vodná vrstva se oddělí a třikrát extrahuje etherem. Spojené extrakty se suší síranem hořečnatým a potom odpaří, aby se získal pevný odparek o hmotnosti 55,2 g. Odparek se rekrystaluje ze směsi ethylacetátu a hexanu v poměru 1 : 1. Dostane se 41,1 g α-(6-brom-2-pyridyl)-4-methylbenzylalkoholu, který má teplotu tání 79,5 až 80 °C a tvoří bílé krystaly.

NMR (80 MHz, CDCl_3) δ 2,32 (s, 3H), 4,32 (široký s, 1H) 5,70 (široký s, 1H), 7,05 až 7,57 (m, 7H).

Analýza pro $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{BrNO}$:

vypočteno: 56,13 % C, 4,35 % H, 5,04 % N, 28,73 % Br,

nalezeno : 56,15 % C, 4,36 % H, 5,00 % N, 28,63 % Br.

Roztok 41 g α -(6-brom-2-pyridyl)-4-methylbenzylalkoholu ve 200 ml methylenchloridu se přidá k suspenzi 53 g pyridiniumchlorochromátu ve 200 ml methylenchloridu. Směs se míchá za teploty místnosti 6 hodin a potom se přidá 500 ml etheru. Rozpouštědlo se dekantuje a zbytek promyje čtyřmi dalšími 150ml podíly etheru. Spojené etherové roztoky se vedou přes 500 g flonisilu a potom odpaří, aby se získalo 37,7 g pevné látky, která se rekrystaluje z absolutního ethanolu. Získá se 32,1 g 2-brom-6-(4-methylbenzoyl)pyridinu o teplotě tání 95 až 96 °.

NMR (80 MHz, CDCl_3) δ 2,43 (s, 3H), 7,23 až 8,10 (m, 7H)-

Analýza pro $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{BrNO}$:

vypočteno: 56,54 % C, 3,65 % H, 5,07 % N, 28,94 % Br,

nalezeno : 56,52 % C, 3,70 % H, 5,03 % N, 28,97 % Br.

Během jedné hodiny se přikape roztok 71 ml 1,55M n-butyllithia v hexanu k míchané suspenzi 45,1 g (2-dimethylaminoethyl)trifenylfosfoniumbromidu v 500 ml suchého tetrahydrofuranu pod dusíkovou atmosférou a k tomu se přikape za další 1 hodinu za teploty místnosti roztok 30 g 2-brom-6-(4-methylbenzoyl)pyridinu ve 300 ml suchého tetrahydrofuranu. Směs se refluxuje 2,5 hodiny, potom ochladí na teplotu místnosti a vylije na 1 litr vody. Etherová vrstva se oddělí a vodná fáze extrahuje dvěma dalšími podíly etheru. Etherové vrstvy se spojí, suší síranem hořečnatým a odpaří. Získá se olej, který se důkladně trituruje 500 ml hexanu. Hexan se dekantuje a odpaří, aby se získala směs isomerních Z a E alkenů v poměru Z : E asi 55 : 45. Isomery se oddělí preparativní kapalinovou chromatografií o vysoké citlivosti (Waters Prep 500) na silikagelu, za použití směsi methylenchloridu a methanolu v poměru 95 : 5.

(Z)-3-(6-brom-2-pyridyl)-N,N-dimethyl-3-(4-methylfenyl)allylamin,

R_F (silikagel, methanol) : 0,37,

NMR (60 MHz, CDCl_3) δ 2,23 (s, 6H), 2,28 (s, 3H), 3,11 (d, 2H), 6,20 (t, 1H), 6,95 až 7,5 (m, 7H);

(E)-3-(6-brom-2-pyridyl)-N,N-dimethyl-3-(4-methylfenyl)allylamin,

R_F (silikagel, methanol) : 0,53,

NMR (60 MHz, CDCl_3) δ 2,23 (s, 6H), 2,39 (s, 3H), 2,96 (d, 2H), 6,70 až 7,33 (m, 8H).

E-isomer se opět chromatografuje (silikagel, ethylacetát, Prap 500) a získá se vzorek o teplotě tání 65 až 66 °.

Analýza pro $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{BrN}_2$:

vypočteno: 61,63 % C, 5,78 % H, 8,46 % N, 24,13 % Br,

nalezeno : 61,64 % C, 5,82 % H, 8,42 % N, 24,12 % Br.

Roztok 4,48 g E-3-(6-brom-2-pyridyl)-N,N-dimethyl-3-(4-methylfenyl)allyleminu ve 150 ml absolutního etanolu se hydrogenuje na aktivním uhlí opatřeném 10% platiny po dobu dnů. Reakční směs se filtruje přes celit a během redukce se čtyřikrát přidá čerstvý katalyzátor. Když se vychozí látka spotřebuje, podle stanovení chromatografií na tenké vrstvě, provede se filtrace a odpaření. Získá se 3,8 g oleje, který se chromatografuje na silikagelu ze použití methanolu. Získá se 0,86 g 2-brom-6-[3-dimethylamino-1-(4-methylfenyl)propyl]pyridinu, stanovené podle chromatografie na tenké vrstvě [dále TLC], R_f : 0,25 (oxid křemičitý - silika, methanol).

NMR (80 MHz, $CDCl_3$) δ 2,05 až 2,45 (m, 13 H), zahrnuje 2,18 (s, 3H) a 2,30 (s, 3H), 4,15 (široký m, 1 H), 7,03 až 7,50 (m, 7H).

Analýza pro $C_{17}H_{21}BrN_2$:

vypočteno: 61,26 % C, 6,35 % H, 8,41 % N, 23,98 % Br,

nalezeno : 61,37 % C, 6,37 % H, 8,38 % N, 23,84 % Br.

1,0 ml 1,7M roztoku n-butyllithia v hexanu se za míchání přikape k roztoku 0,537 g 2-brom-6-[3-dimethylamino-1-(4-methylfenyl)propyl]pyridinu v 15 ml suchého tetrahydrofuranu ochlazenému na teplotu -70° pod dusíkovou atmosférou. Po uplynutí 15 minut se roztokem několik minut probublává plynný oxid uhlíčitý. Reakční směs se nechá ohřát na teplotu místnosti a rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku. Odparek se rozpustí v 16,1 ml 0,1N kyseliny chlorovodíkové a výsledný roztok se odpaří do sucha. Kyselina 6-[3-dimethylamino-1-(4-methylfenyl)propyl]-2-pyridinkerboxylová se izoluje jako monohydrát, po chromatografii na tenké vrstvě silikagelu, TLC R_f : 0,34 (oxid křemičitý - silika, methanol).

NMR (80 MHz, $CDCl_3$) : δ 2,10 až 3,0 (m, 13H) zahrnuje 2,30 (s, 3H) a 2,77 (s, 6H), 4,47 (široký m, 1H), 4,6 až 5,2 (široký, vyměnitelný), 6,80 až 8,20 (m, 7H).

Analýza pro $C_{18}H_{22}N_2O_2 \cdot H_2O$:

vypočteno: 68,33 % C, 7,65 % H, 8,85 % N,

nalezeno : 68,16 % C, 7,65 % H, 8,82 % N.

P ř í k l a d 11

Způsob výroby kyseliny (E)-3-[3-pyrrolidino-1-(4-tolyl)prop-1-enyl]skořicové

K míchání suspenze 330 mg lithiualuminiumhydridu v 62 ml etheru se přidá methyl-3-[3-pyrrolidino-1-(4-tolyl)prop-1-enyl]benzoát (směs isomerů E a Z příkladu 2) a směs refluxuje 6 hodin. Poté se přidá 0,33 ml vody a potom 0,33 ml 15% roztoku hydroxidu sodného a nakonec 1 ml vody. Pevná látka se odfiltruje a promyje etherem. Etherový filtrát se odpaří a poskytne 4,1 g oleje, ze kterého se po ochlazení v roztoku ve směsi etheru a petroletheru (o teplotě varu 40 až 60°) vysráží 1,43 g krystalů. Rekrystalizací z petrol etheru (o teplotě varu 60 až 80°) se získá čistý (E)-3-[3-pyrrolidino-1-(4-tolyl)prop-1-enyl]benzylalkohol ve formě bezbarvých jehliček o teplotě tání 96 až 97° . Ether - petroletherový filtrát se odpaří a odparek se dělí kapalinovou chromatografií s vysokou citlivostí (oxid křemičitý, směs dichlormetanu, metanolu a triethylaminu v poměru 98,5 : 1,25 : 0,25), aby se získala většina výše uvedeného isomeru E a také (Z)-3-[3-pyrrolidino-1-(4-tolyl)prop-1-enyl]benzylalkohol, který tvoří bezbarvé hranoly o teplotě tání 67 až 69° , z petroletheru (o teplotě varu 60 až 80°).

K míchanému roztoku 1,1 g shora uvedeného (E)-3-[3-pyrrolidino-1-(4-tolyl)prop-1-enyl]benzylalkohol v 75 ml dichlormethanu se přidá mengenan barnatý (Firouzbadi a Ghadari, Tetrahedron Letters, 1978, 839) a směs se udržuje za teploty 40° po dobu 7 hodin a potom nechá za teploty místnosti 16 hodin. Pevná látka se odfiltruje a filtrát odpaří. Získá se 1,09 g surového (E)-3-[3-pyrrolidino-1-(4-tolyl)prop-1-enyl]-benzaldehydu, který se

dále nečistí. K míchané suspenzi 107 mg natriumhydridu (80 % olejové suspenze) v 3,7 ml 1,2-dimethoxyethanu se přidá 740 mg diethyl[methoxykarbonylmethylfosfonátu] v 3,7 ml 1,2-dimethoxyethanu. Po 15minutovém míchání se přikape roztok 1,09 g výše uvedeného (E)-aldehydu v 3,7 ml 1,2-dimethoxyethanu a směs se míchá 18 hodin za teploty místnosti. Po přidání vody a okyselení zředěnou kyselinou chlorovodíkovou se suspenze promyje etherem a čirý vodný roztok se zalkalizuje roztokem uhličitanu sodného. Vysrážený olej se extrahuje etherem. Promytý a suchý etherový roztok se odpaří a poskytne 800 mg pevné látky, která se rozpustí v ethanolu a refluxuje s 200 mg Grignardova činidla P jednu hodinu. Rozpouštědlo se odpaří, přidá voda a ether a etherový extrakt se promyje, suší a odpaří. Získá se 620 mg methyl [(E)-3-pyrrolino-1-(4-tolyl)prop-1-enyl/cinnamátu]. o teplotě tání 102 až 107 °.

620 mg tohoto esteru se rozpustí v 7 ml ethanolu, přidá 2,85 ml 2N roztoku hydroxidu sodného a směs se míchá 4 hodiny za teploty místnosti. K roztoku se přidá 2,85 ml 2N kyseliny chlorovodíkové a roztok se odpaří do sucha. Extrakcí pevného odparku ethanolom a odpařením zfiltrovaného extraktu se dostane 600 mg pevné látky, která se rekrystaluje z vodného isopropanolu. Získá se kyselina (E)-3-[(E)-3-pyrrolidino-1-(4-tolyl)prop-1-enyl]skořicová o teplotě tání 190 ° (za rozkladu), která tvoří světle žlutohnědé zbarvené destičky. Tato sloučenina tvoří hydrochlorid o teplotě tání 240 až 245 ° (za rozkladu).

Příklady 12

Způsob výroby kyseliny 4-[3-pyrrolidino-1-(4-tolyl)prop-1-enyl]benzoové

Na podmínkách popsaných v příkladě 2 a 4-methoxykarbonyl-4'-methylbenzofenon (Smith, J. Amer. Chem. Soc., 1921, 43, 1921) nechá reagovat s fosforanem odvozeným od trifenyl-2-pyrrolidinoethylfosfoniumbromidu. Získá se směs (E)-a (Z)-formy methyl[4-/3-pyrrolidino-1-(4-tolyl)prop-1-enyl/benzoátu]. Po hydrolýze jak je popsána v příkladě 2 se směs kyselin snadno rozdělí krystalizací z ethanolu. Získá se kyselina (E)-4-[3-pyrrolidino-1-(4-tolyl)prop-1-enyl]benzoová ve formě malých bezbarvých hranolů o teplotě tání 235 až 240 ° (za rozkladu) hydrochlorid má teplotu tání 250, za rozkladu) a kyselina (Z)-4-[3-pyrrolidino-1-(4-tolyl)prop-1-enyl]benzoová, ve formě bezbarvých hranolů o teplotě tání 245 až 250 ° (za rozkladu) hydrochlorid má teplotu tání větší než 260 ° (pomalý rozklad).

Způsobem podle vynálezu se dají vyrobit také tyto sloučeniny:

kyselina (E)-3-[6-/3-pyrrolidino-1-(4-tolyl)prop-1E-enyl/-2-pyridyl]akrylová (sloučenina A), teplota tání 222 ° (za rozkladu),

isomer E kyseliny 3-[6-/3-pyrrolidino-1-(4-tolyl)prop-1E-enyl/-2-pyridyl]propionové (sloučenina B), teplota tání 156 až 157 °,

isomer E kyseliny 3-[6-/3-dimethylamino-1-(4-tolyl)prop-1E-enyl/-2-pyridyl]akrylové, teplota tání 222 až 225 ° (za rozkladu),

kyselina (E)-3-[6-/3-pyrrolidino-1-(4-tolyl)prop-1E-enyl/-2-pyridyl]akrylová, teplota tání 218 až 219 ° (za rozkladu),

E isomer kyseliny 6-[3-pyrrolidino-1-(4-tolyl)prop-1E-enyl]pyridin-2-karboxylové, teplota tání 200 až 202 °,

Z isomer kyseliny 6-[3-pyrrolidino-1-(4-tolyl)prop-1E-enyl]pyridin-2-karboxylové, teplota tání 187 až 189 °,

kyselina (E)-3-[6-(3-pyrrolidino)-(4-trifluormethylfenyl)prop-1E-enyl-2-pyridyl]-akrylová, teplota tání 223 až 225 ° (za rozkladu),

kyselina (E)-3-[6-/3-pyrrolidino-1-(4-methoxyfenyl)-prop-1E-enyl/-2-pyridyl]akrylová, teplota tání 231 až 232° (za rozkladu),

kyselina (E)-3-[6-(1-fenyl-3-pyrrolidinoprop-1E-enyl)-2-pyridyl]akrylová, teplota tání 180 až 182° (za rozkladu),

(E)-3-[6-/3-pyrrolidino-1-(4-tolyl)prop-1E-enyl/-2-pyridyl]akrylamid-oxalát, teplota tání 198 až 199° (za rozkladu),

ethyl/ (E)-3-[6-/3-pyrrolidino-1-(4-tolyl)prop-1E-enyl/-2-pyridyl]akrylát]-oxalát, teplota tání 155 až 156°,

kyselina (E)-3-[6-/1-(4-chlorfenyl)-3-pyrrolidinoprop-1E-enyl/-2-pyridyl]akrylová, teplota tání 218 až 220°,

kyselina 3-[6-/3-pyrrolidino-1-(4-tolyl)prop-1E-enyl/-2-pyridyl]prop-2E-enamidooctová, teplota tání 257 až 258° (za rozkladu),

kyselina (E)-3-[6-/3-pyrrolidino-1-(4-tolyl)prop-1E-enyl/-2-pyridyl]akrylová,

kyselina 6-[6-/3-pyrrolidino-1-(4-tolyl)prop-1Z-enyl/-2-pyridyl]hex-5E-enová, teplota tání 118 až 121°,

kyselina 6-/1-(E-chlorfenyl)-3-dimethylaminopropyl/-2-pyridinkarboxylová,

NMR (80 MHz, CDCl₃) δ 2,30 až 2,70 (m, 2H), 2,85 (s, 6H), překrývání přes 2,70 až 3,15 (m, 2H), 3,83 (široký, vyměnitelný), 4,40 (široký t, 1H), 6,90 až 7,45 (m, 5H), 7,68 (dd, 1H), 8,13 (d, 1H)

Analýza pro C₁₇H₁₉ClN₂O₂·2H₂O:

vypočteno: 57,54 % C, 6,53 % H, 7,89 % N, 9,99 % Cl,

nalezeno: 57,68 % C, 6,52 % H, 7,86 % N, 10,10 % Cl,

kyselina 6-[1-(4-chlorfenyl)-3-dimethylaminopropyl]-2-pyridinkarboxylová, TLC R_F: 0,24 (silikagel-methanol),

kyselina (E)-6-[1-(4-chlorfenyl)-3-dimethylaminopropyl]-2-pyridylakrylová, TLC R_F: 0,40 (silikagel, methanol),

NMR (80 MHz, CDCl₃) δ 2,40 (s, 6H), překrývání přes 2,0 až 3,0 (m, 4H), 3,97 (široký t, 1H), 6,65 až 7,70 (m, 9H), 11,5 (široký s, vyměnitelný),

ethyl [(E)-3-6-/3-acetoxy-1-(4-tolyl)prop-1E-enyl/-2-pyridyl]akrylát]a

ethyl [(E)-3-6-/3-pyrrolidin-1-(4-tolyl)prop-1E-enyl/-2-pyridyl]akrylát].

Antihistaminový účinek

A. Antihistaminový účinek in vitro

Izoluje se podélný sval z neporušeného ilea morčata (Hartley, samci o hmotnostech 250 až 400 g) a umístí v organické lázni pod napětím 300 mg. Po jedné hodině rovnováhy se získají křivky odpovídající úhrnné koncentraci histaminu (J. M. Van Rossum, Arch. Int. Pharmacodyn, Ther. 143, 299 až 330, 1963). Po promytí se tkáň inkubují 1 hodinu s testovanou sloučeninou a potom probíhá křivka odpovídající sekundární koncentraci histaminu. Posunů napravo od křivky odpovídající koncentraci agonistu vytvořené anta-

gonisty se použijí pro konstrukci Schildových diagramů (O. Arunlakshana a H. O. Schild, Br. J. Pharmacol. 14, 48 až 58, 1959). Regrese $\log(dr-1)$ na $\log B$, kde dr je ekvivalentní odezva při přítomnosti nebo nepřítomnosti antagonistu a B je molární koncentrace antagonistu, umožňuje určit PA_2 , to jest negativní log koncentrace antagonistu, jehož diagramy kontrolní koncentrace histaminu odpovídají křivce 2x vpravo.

T a b u l k a I

Výsledky in vitro stanovení antihistaminových zkoušek

	R_1COQ	XNR_2R_3	R_4	PA_2
Sloučenina A	(E)-2-CH=CHCO ₂ H	N	CH ₃	8,6
Sloučenina B	-2-CH ₂ CH ₂ CO ₂ H	N NR ₂ R ₃	CH ₃	9,2
	(E)-2-CH=CH-CO ₂ H	N NR ₂ R ₃	Cl	9,0
	(E)-2-CH=CHCO ₂ C ₂ H ₅	N NR ₂ R ₃	CH ₃	7,7
	(E)-2-CH=CHCONH ₂	N NR ₂ R ₃	CH ₃	8,49
	(E)-2-CH=CHCO ₂ H	N NR ₂ R ₃	OCH ₃	8,94
	(E)-2-CH=CHCO ₂ H	N NR ₂ R ₃	CF ₃	10,4
	(E)-2-CH=CHCONCH ₂ CO ₂ H	N NR ₂ R ₃	CH ₃	6,9
	-2-CO ₂ H	CH NR ₂ R ₃	CH ₃	8,1
Sloučenina C	(E)-2-CH=CHCO ₂ H	N	CH ₃	8,2
	-2-CO ₂ H		CH ₃	8,9
Sloučenina D	(E)-2-CH=CHCO ₂ H	CH NR ₂ R ₃	CH ₃	8,8

B. Antihistaminový účinek in vivo

Morčata (Hartley, samci o hmotnosti 300 až 350 g) se 20 hodin ponechají bez potravy a potom se jim podá perorálně nebo intraperitoneálně testovaná sloučenina. Jednu hodinu po obdržení dávky se morčata na individuálním základě umístí do průhledných komor z plastické hmoty, které jsou nasyceny histaminem, který je nepřetržitě doplňován v plynné formě jako 0,25 % histamin z aerosolového inhalačního přístroje. U morčat se zaznamenávají znaky histaminové anafylaxe například kašel, kýchání, silné břišní pohyby, cyanóza. Za podmínek testu kontrolní zvířata kolapsují v průměru za 33 sekundy. ED₅₀ pro ochranu proti histaminu se vypočítá z probitové analýzy. Při tomto testu ED₅₀ se ukazuje, že při zvláštní dávce 50 % zvířat je úplně chráněno proti působení histaminu během testu (1 hodinu po dávce). Úplná ochrana se stanoví jako ochrana proti histaminovým symptomům po dobu 6 minut v aerosolové komoře (přibližně desetinašobná doba kolapsu kontrolních zvířat).

T a b u l k a II

Výsledky in vivo stanovení antihistaminových zkoušek

Sloučenina	ED ₅₀ (mg/kg, p.o.)
Tripolidin	5,77
A	0,44
B	0,17
C	1,7
D	0,64

Kromě těchto výsledků bylo zjištěno, že sloučenina A může mít velmi dlouhý anti-histaminový účinek (například 11 mg/kg p.o. poskytne ED₅₀ pro ochranu na 24 hodin).

Příklad 13

Farmaceutické prostředky

Prostředek A

Injekce

Složka	Množství na ampuli
Sloučenina obecného vzorce I	1,0 mg
Voda pro injekce	do 1,0 ml

Jemně rozmělněná účinná sloučenina se rozpustí ve vodě pro injekce. Roztok se filtruje a steriluje v autoklávu.

Prostředek B

Čípky

Složka	Množství na čípek
Sloučenina obecného vzorce I	1,0 mg
Kakaové máslo nebo čípkový základ Wecobee TM	do 2,0 g

Poznámka:

Wecobee je chráněné označení, jde o hydrogenovanou mastnou karboxylovou kyselinu.

Jemně rozmělněná účinná sloučenina se smísí s roztaveným čípkovým základem (buď kakaové máslo nebo základ Wecobee), vylije do forem a nechá vychladnout, aby se získaly požadované čípky.

Prostředek C

Sirup

Složka	Množství na 5 ml
Sloučenina obecného vzorce I	1,0 mg
Ethanol	0,3 mg
Sacharóza	2,0 mg
Methylparaben	0,5 mg
Benzoát sodný	0,5 mg
Třešňová příchut'	podle potřeby
Barvivo	podle potřeby
Voda	do 5,0 ml

Ethanol, sacharóza, benzoát sodný, methylparaben a příchut' se smíchají v 70 % celkově potřebného množství vody pro dávku. Ve zbývající vodě se rozpustí barvivo a účinná sloučenina a potom se oba roztoky smíchají a čistí filtrací.

Prostředek D

Tablety

Složka	Množství na tabletu
Sloučenina obecného vzorce	1,0 mg
Laktóza	110,0 mg
Předem želatinizovaný kukuřičný škrob	2,5 mg

Složka	Množství na tabletu
Bramborový škrob	12,0 mg
Stearát hořečnatý	0,5 mg

Účinná sloučenina se jemně rozemele a důkladě promíchá s práškovými excipienty, tj. laktózou, kukuřičným škrobem, bramborovým škrobem a stearátem hořečnatým. Prostředek se potom slisuje na tablety o hmotnosti 126 mg.

Prostředek E

Tobolky

Složka	Množství na tobolku
Sloučenina obecného vzorce I	1,0 mg
Laktóza	440,0 mg
Stearát hořečnatý	5,0 mg

Jemně rozmělněná účinná sloučenina se smíchá s práškovým excipienty, tj. laktózou a stearátem hořečnatým a balí do želatinových tobolek.

Prostředek F

Tablety

Složka	Množství na tabletu
Sloučenina obecného vzorce I	1,0 mg
Hydrochlorid pseudoefedrinu	60,0 mg
Laktóza	62,5 mg
Bramborový škrob	14,0 mg
Stearát hořečnatý	1,0 mg
Želatina	2,8 mg

Tablety se připraví ze složek metodou, která je popsána v příkladě 13 D výše.

Prostředek G

Sirup

Složka	Množství na 5 ml
Sloučenina obecného vzorce I	1,0 mg
Hydrochlorid pseudoefedrinu	30,0 mg
Kodein fosfát	10,0 mg
Guaifenesin	100 mg
Methylparaben	0,5 mg
Benzoát sodný	0,5 mg
Příchuť	podle potřeby
Barvivo	podle potřeby
Glycerol	500 mg
Sacharóza	2 000 mg
Čištěná voda	do 5,0 ml

Sirup obsahující jiné účinné složky kromě sloučeniny obecného vzorce I se připraví ze složek uvedených výše obdobnou metodou, jako je popsána v příkladě 13 C.

Prostředek H

Nosní postřik

Složka	Množství na 100,0 ml
Sloučenina obecného vzorce I	1 g

Složka	Množství na 100,0 ml
Chlorid sodný	0,8 g
Konzervační prostředek	0,5 g
Čištěná voda	do 100,0 ml

Ochranný prostředek se rozpustí v horké čišťené vodě a po ochlazení na teplotu 25 až 30 ° se přidá chlorid sodný a sloučenina obecného vzorce I. Hodnota pH se potom upraví na 5,5 až 6,5 a objem se doplní čišťenou vodou na konečných 100,0 ml.

Prostředek I

Oční roztok

Složka	Množství na 100,0 ml
Sloučenina obecného vzorce I	0,1 g
Chlorid sodný	0,8 g
Konzervační prostředek	0,5 g
Voda pro injekce	do 100,0 ml

Tento prostředek se připravuje podobným způsobem jako nosní postřík.

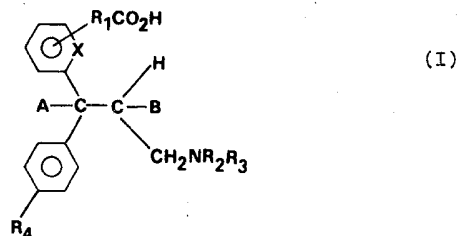
Prostředek J

Lokální krém

Složka	Množství na 100,0 ml
Sloučenina obecného vzorce I	0,1 g
Emulgační vosk, N.F.	15,0 g
Minerální olej	5,0 g

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby nových aminosloučenin obecného vzorce I



kde

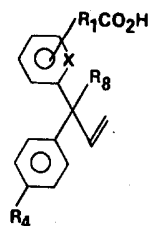
R_1 znamená bivalentní alifatickou uhlovodíkovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku nebo jednoduchou vazbu,

R_2 a R_3 , které jsou shodné nebo rozdílné, značí vždy vodík, alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku nebo tvoří dohromady s dusíkem dusíkatý heterocyklický kruh obsahující 4 až 6 členů v kruhu,

R_4 znamená vodík, halogen, hydroxyskupinu, kyanoskupinu, acyloxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, které jsou popřípadě substituované 1 až 3 atomy halogenu,

X znamená skupinu vzorce $-N=$ nebo $-CH=$ a

A a B představují atomy vodíku nebo
CA-CB znamená skupinu vzorce $-C=C-$,
nebo jejich solí, esterů nebo amidů,
vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce XI .



(XI)

kde

R_1 , R_4 a X mají výše uvedený význam a
 R_8 znamená acyloxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,
se nechá reagovat s aminem obecného vzorce XX

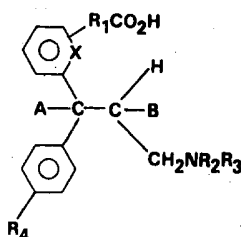


(XX)

kde

R_2 a R_3 mají výše uvedený význam,
a potom se popřípadě převede získaná sloučenina obecného vzorce I v jinou sloučeninu obecného vzorce I nebo na svou sůl, ester nebo amid.

2. Způsob podle bodu 1 vyznačující se tím, že se vychází ze sloučenin výše uvedených vzorců za vzniku sloučeniny obecného vzorce II



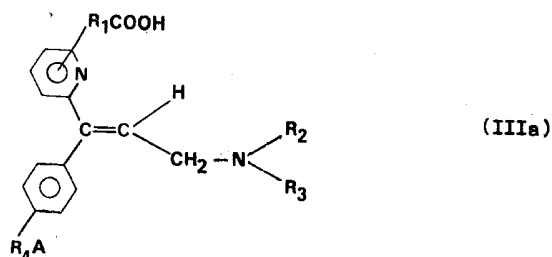
(II)

kde

R_1 až R_4 , X, A a B mají výše uvedený význam,
nebo její soli, esteru nebo amidu.

3. Způsob podle bodu 1 nebo 2 vyznačující se tím, že se vychází ze sloučenin výše uvedených vzorců za vzniku sloučeniny obecného vzorce, v němž R_1 znamená skupinu vzorce $(CH_2)_n$, kde n je celé číslo 0 až 7 nebo skupinu vzorce $(CH_2)_aCH=CH(CH_2)_b$, kde a a b jsou nezávisle čísla 0 až 5 a součet a a b nepřesahuje 5.

4. Způsob podle některého z bodů 1 až 3 vyznačující se tím, že se vychází ze sloučenin výše uvedených vzorců za vzniku sloučeniny obecného vzorce IIIa



kde

R_1 znamená skupinu vzorce $(CH_2)_n$,

kde

n je celé číslo 1 až 7,

nebo znamená skupinu vzorce $(CH_2)_aCH=CH(CH_2)_b$,

kde

a a b jsou nezávisle čísla 0 až 5 a součet

a a b nepřesahuje 5,

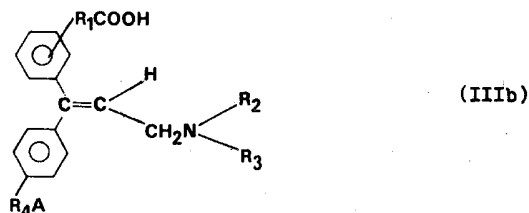
R_2 a R_3 , které jsou stejné nebo rozdílné, značí vodík, nižší alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku nebo tvoří dohromady s dusíkem dusíkatý heterocyklický kruh se 4 až 6 členy kruhu, jako pyrrolidinoskupinu, piperidinoskupinu nebo morfolino skupinu a

R_{4A} znamená vodík nebo halogen, jako brom nebo chlor, nižší alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo nižší alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,

nebo její soli, esteru nebo amidu.

5. Způsob podle některého z bodů 1 až 4 vyznačující se tím, že se vychází ze sloučenin výše uvedených vzorců za vzniku sloučeniny obecného vzorce, kde R_1 znamená skupinu vzorce $(CH_2)_2$ nebo $-CH=CH-$, zbytek $-NR_2R_3$ znamená pyrrolidinoskupinu nebo dimethylaminoskupinu a R_4 znamená methyl, trifluormethyl, methoxyskupinu, brom nebo chlor.

6. Způsob podle některého z bodů 1 až 3 vyznačující se tím, že se vychází ze sloučenin výše uvedených vzorců za vzniku sloučeniny obecného vzorce IIIb



R_1 znamená skupinu vzorce $(CH_2)_n$,

kde

n je celé číslo 1 až 7,

nebo znamená skupinu vzorce $(CH_2)_aCH=CH(CH_2)_b$,

kde

a a b jsou nezávisle čísla 0 až 5 a součet

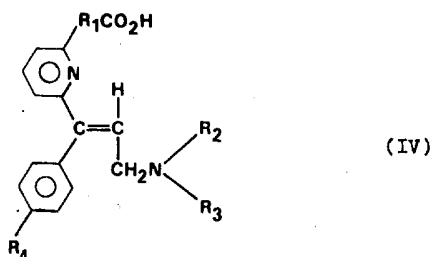
a a b nepřesahuje 5,

R_2 a R_3 , které jsou stejné nebo rozdílné, značí vodík, nižší alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku nebo tvoří dohromady s dusíkem dusíkatý heterocyklický kruh se 4 až 6 členy kruhu, jako pyrrolidinoskupinu, piperidinoskupinu nebo morfolinoskupinu a

R_{4A} znamená vodík nebo halogen, jako brom nebo chlor, nižší alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo nižší alkoxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, nebo její soli, esteru nebo amidu.

7. Způsob podle některého z bodů 1 až 3 a 6 vyznačující se tím, že se vychází ze sloučenin výše uvedených vzorců za vzniku sloučeniny obecného vzorce, kde R_1 znamená skupinu vzorce $(CH_2)_2$ nebo $-CH=CH-$, zbytek $-NR_2R_3$ znamená pyrrolidinoskupinu nebo dimethylaminoskupinu a R_4 znamená methyl, trifluormethyl, methoxyskupinu, brom nebo chlor.

8. Způsob podle některého z bodů 1 až 7 vyznačující se tím, že se vychází ze sloučenin výše uvedených vzorců za vzniku sloučeniny obecného vzorce IV



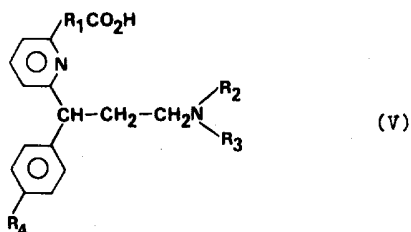
kde

R_1 až R_4 mají výše uvedený význam, nebo její soli, esteru nebo amidu.

9. Způsob podle bodu 8 vyznačující se tím, že se vychází ze sloučenin výše uvedených vzorců za vzniku sloučeniny obecného vzorce IV, kde R_1 znamená jednoduchou vazbu, skupinu vzorce $-CH=CH-$ nebo $-CH_2CH_2-$, zbytek $-NR_2R_3$ znamená pyrrolidinoskupinu a R_4 znamená methyl nebo trifluormethyl.

10. Způsob podle některého z bodů 1 až 9 vyznačující se tím, že se vychází ze sloučenin výše uvedených vzorců za vzniku sloučeniny obecného vzorce, kde CA-CB představuje dvojnou vazbu a skupina $-CH_2NR_2R_3$ je v trans-poloze vzhledem ke kruhu obsahujícímu X.

11. Způsob podle některého z bodů 1 až 7 vyznačující se tím, že se vychází ze sloučenin výše uvedených vzorců za vzniku sloučeniny obecného vzorce V



kde

R_1 nebo R_4 mají výše uvedený význam,
nebo její soli, esteru nebo amidu.

12. Způsob podle bodu 11 vyznačující se tím, že se vychází ze sloučenin výše uvedených vzorců za vzniku sloučeniny obecného vzorce V, kde R_1 znamená jednoduchou vazbu, skupinu vzorce $-\text{CH}=\text{CH}-$ nebo $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, zbytek $-\text{NR}_2\text{R}_3$ znamená dimethylaminoskupinu a R_4 znamená chlor nebo brom.