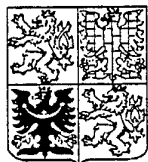


ČESKÁ
REPUBLIKA

(19)



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **3728-90**

(22) Přihlášeno: 26. 07. 90

(30) Právo přednosti:
27. 07. 89 CH 89/2798
08. 05. 90 CH 90/1553

(40) Zveřejněno: 15. 01. 92

(47) Uděleno: 26. 01. 93

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: 17. 03. 93

(13) Druh dokumentu: **B6**

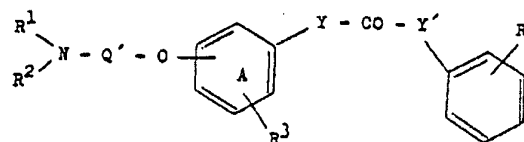
(51) Int. Cl.⁵:
A 61 K 31/135
C 07 C 43/205

(73) Majitel patentu:
F. HOFFMANN-LA ROCHE AG, Basilej, CH;

(72) Původce vynálezu:
Guerry Philippe, Basle, CH;
Jolidon Synése, Birsfelden, CH;
Zurflüh René, Bülach, CH;

(54) Název vynálezu:
**Substituované deriváty
aminoalkoxybenzenu, způsob jejich
výroby a jejich použití**

(57) Anotace:
Popisují se nové sloučeniny obecného vzorce Ia, ve kterém R¹ a R² znamenají vodík, C₁₋₇-alkyl nebo C₂₋₇-alkenyl nebo společně C₂₋₄-alkylen s přímým řetězcem, R³ znamená vodík, halogen, C₁₋₇-alkyl, Q' znamená C₅₋₁₁-alkylen s alespoň 5 C-atomy mezi dvěma volnými valencemi, nebo znamená C₄₋₁₁-alkenylen s alespoň 4 C-atomy mezi dvěma volnými valencemi a Y a Y' znamenají přímou vazbu nebo skupinu -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH=CH- nebo -C=C-, skupina R¹R²N-Q'-O- je vázána v poloze 3 nebo 4 kruhu A a R znamená, že kruh není substituován nebo je alespoň jednou substituován halogenem, CF₃, CN, NO₂, C₁₋₇-alkylem nebo/a C₁₋₇-alkoxyem s tím, že Y a Y' neznamenají současně přímou vazbu, jestliže Q' znamená C₅-alkylen a R¹ a R² znamenají současně C₂₋₇-alkyl, jakož i jejich farmaceuticky použitelné adiční soli s kyselinami. Dále se popisuje způsob výroby sloučenin vzorce Ia a jejich použití k výrobě antifungálně účinných prostředků.

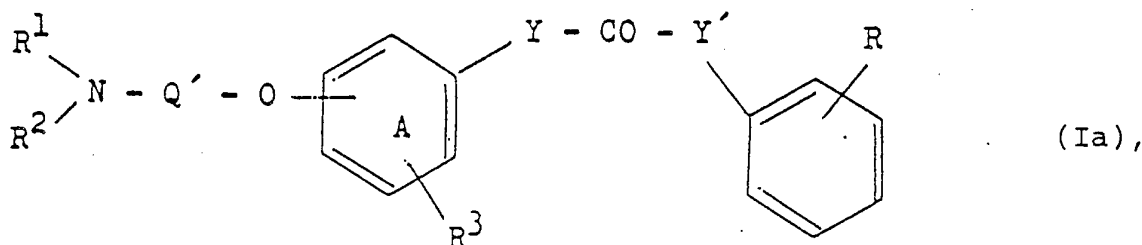


Oblast techniky

Vynález se týká nových substituovaných derivátů aminoalkoxybenzenu a jejich farmaceuticky použitelných solí a kyselinami, které jsou vhodné k léčení nebo k prevenci infekcí způsobovanou houbami, zejména topických a systemických infekcí, které jsou způsobovány patogenními houbami. Dále se vynález týká způsobu výroby těchto nových sloučenin a jejich použití k výrobě prostředků, které jsou účinné vůči houbám. Uvedené nové sloučeniny vykazují také synergické efekty v kombinaci s dalšími známými fungicidně účinnými látkami, které inhibují biosyntézu sterolu, jako je Ketoconazol a Terbinafin.

Podstata vynálezu

Předmětem předloženého vynálezu jsou substituované deriváty aminoalkoxybenzenu obecného vzorce Ia



ve kterém

- R^1 a R^2 znamenají atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku nebo alkenylovou skupinu s až 7 atomy uhlíku nebo znamenají společně alkylenovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku s přímým řetězcem,
- R^3 znamená atom vodíku, atom halogenu nebo alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku,
- Q' znamená alkylenovou skupinu s 5 až 11 atomy uhlíku a alespoň 5 atomy uhlíku mezi dvěma volnými valencemi nebo znamená alkenylenovou skupinu se 4 až 11 atomy uhlíku a s alespoň 4 atomy uhlíku mezi dvěma volnými valencemi a
- Y a Y' znamenají přímou vazbu nebo skupinu $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH=CH-$ nebo $-C\equiv C-$,
- skupina $R^1R^2N-Q'-O-$ je vázána v poloze 3 nebo v poloze 4 kruhu označeného písmenem A a
- symbol R znamená, že kruh není substituován nebo je alespoň jednou substituován atomem halogenu, trifluormethylovou skupinou, kyanoskupinou, nitroskupinou, alkylovou skupinou s 1 až 7 atomy uhlíku nebo/a alkoxy skupinou s 1 až 7 atomy uhlíku,
- s tím, že Y a Y' neznamenaají současně přímou vazbu, jestliže Q' znamená alkylenovou skupinu s 5 atomy uhlíku a R^1 a R^2 znamenají současně alkylovou skupinu s až 7 atomy uhlíku s více než 2 atomy

uhlíku,
a jejich farmaceuticky použitelné adiční soli s kyselinami.

Pokud se v další části popisu používá výrazu "nižší", pak tento výraz označuje skupiny a sloučeniny s nejvýše 7, výhodně s nejvýše 4 atomy uhlíku. Výraz "alkyl" popřípadě "alkylová skupina" označuje přímé nebo rozvětvené, nasycené uhlovodíkové skupiny, jako je methylová skupina, ethylová skupina, propylová skupina, isopropylová skupina a terc. butylová skupina. Výraz "alkenyl" popřípadě "alkenylová skupina" označuje přímé nebo rozvětvené uhlovodíkové skupiny s jednou olefinickou dvojnou vazbou, jako je allylová skupina a 2-butenylová skupina. Výraz "alkoxy" popřípadě "alkoxyskupina" označuje přes atom kyslíku vázané alkylové skupiny, jako je methoxyskupina a ethoxyskupina. Výraz "alkylen" popřípadě "alkylenová skupina" označuje přímé nebo rozvětvené, nasycené uhlovodíkové skupiny se dvěma volnými valencemi, jako je dimethylenová skupina, trimethylenová skupina nebo tetramethylenová skupina. Výraz "alkenylenová skupina" popřípadě "alkenylen" označuje přímé nebo rozvětvené uhlovodíkové skupiny s alespoň jednou olefinickou dvojnou vazbou a dvěma volnými valencemi, jako je 2-buten-1,4-diylová skupina. Výraz "halogen" označuje čtyři formy, tj. fluor, chlor, brom a jod.

V další části používaný výraz "odštěpitelná skupina" označuje výhodně atomy halogenu, zejména chlor, brom a jod, a nižší alkyl- a arylsulfonyloxyskupiny, jako je methylsulfonyloxyskupina, benzensulfonyloxyskupina, p-toluensulfonyloxyskupina a p-chlorbensensulfonyloxyskupina.

R^1 a R^2 znamenají výhodně jednotlivě alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu se 3 až 4 atomy uhlíku nebo společně znamenají alkylenovou skupinu se 3 až 4 atomy uhlíku. Q' znamená výhodně nerozvětvenou alkylenovou skupinu s 5 až 7 atomy uhlíku. Skupina $R^1R^2N-Q'-O-$ je vázána v poloze 4 kruhu, který je označen písmenem A. Y znamená výhodně přímou vazbu nebo znamená skupinu $-CH_2-$, zejména znamená přímou vazbu. Y' znamená výhodně přímou vazbu nebo skupinu $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$ nebo skupinu $-CH=CH-$, zejména znamená přímou vazbu nebo skupinu $-CH_2-$. Symbol R znamená výhodně, že kruh není substituován nebo je substituován, výhodně mono- nebo disubstituována atomem halogenu, nitroskupinou nebo/a nižší alkylovou skupinou.

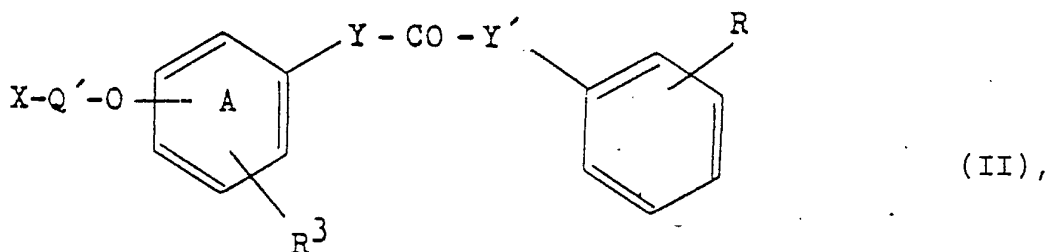
Novými sloučeninami vzorce Ia v rámci předloženého vynálezu jsou zvláště výhodně následující sloučeniny:

- 4-[(6-(dimethylamino)hexyl)oxy]-2-fenylacetofenon,
- 4-[(6-(dimethylamino)hexyl)oxy]benzofenon,
- 4'-[(6-(diethylamino)hexyl)oxy]-3-fenylpropiofenon,
- 4'-[(6-(dimethylamino)hexyl)oxy]-3-fenylpropiofenon,
- (E)-4'-[(6-(dimethylamino)hexyl)oxy]-3-fenylakrylofenon,
- 4-[(6-(dimethylamino)hexyl)oxy]benzofenon,
- 4-[(6-(dimethylamino)hexyl)oxy]-4'-fluorbenzofenon,
- 4-[(6-(1-azetidiny)hexyl)oxy]benzofenon,
- 4-[(6-(1-pyrrolidiny)hexyl)oxy]benzofenon,
- 2-[4-[(6-(dimethylamino)hexyl)oxy]fenyl]acetofenon,
- 4-[(7-(dimethylamino)heptyl)oxy]benzofenon,

4-[(5-(dimethylamino)pentyl)oxy]benzofenon,
 4-[[6-(allylmethylamino)hexyl]oxy]-2-fenylacetofenon,
 4-[[6-(allylmethylamino)hexyl]oxy]-4'-fluorbenzofenon,
 trans-4-[[4-(allylmethylamino)-2-butenyl]oxy]benzofenon,
 4-[[6-(allylmethylamino)hexyl]oxy]-3-methylbenzofenon,
 trans-4-[[4-(allylmethylamino)-2-butenyl]oxy]-2',4'-dichlor-
 benzofenon,
 4-[[6-(allylmethylamino)hexyl]oxy]-4'-nitrobenzofenon a
 4-[[6-(allylmethylamino)hexyl]oxy]-3-chlorbenzofenon.

Nové sloučeniny obecného vzorce Ia a jejich farmaceuticky
 použitelné adiční soli s kyselinami se mohou podle tohoto
 vynálezu vyrábět tím, že se

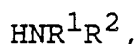
a) nechá reagovat sloučenina obecného vzorce II



ve kterém

X znamená odštěpitelnou skupinu a

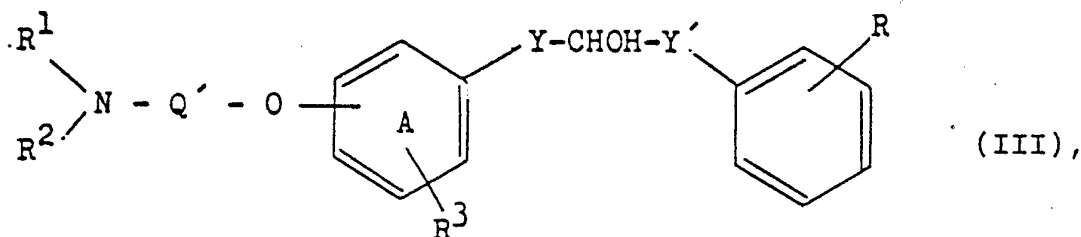
A, Q', Y, Y', R³ a R mají shora uvedené významy,
 s aminem obecného vzorce



ve kterém

R¹ a R² mají shora uvedený význam,
 nebo se

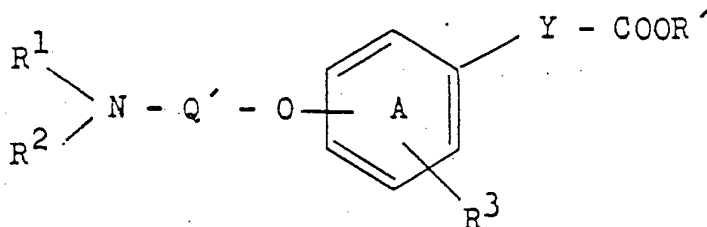
b) oxiduje sloučenina obecného vzorce III



ve kterém

A, R¹, R², R³, Q', Y, Y' a R mají shora uvedené významy, nebo se

c) nechá reagovat sloučenina obecného vzorce IV

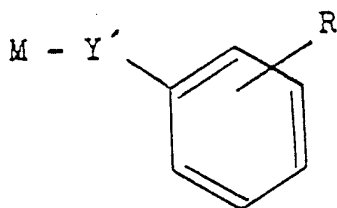


(IV),

ve kterém

R' znamená nižší alkylovou skupinu a

A, R¹, R², R³, Q' a Y mají shora uvedené významy, se sloučeninou obecného vzorce V



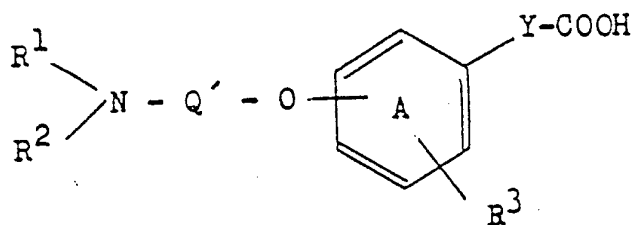
(V),

ve kterém

M znamená skupinu -MgCl, -MgBr, -MgJ nebo -Li, a

Y' a R mají shora uvedené významy, nebo se

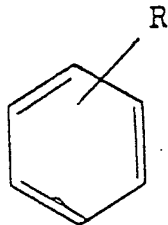
d) nechá reagovat sloučenina obecného vzorce VI



(VI),

ve kterém

A, R¹, R², R³, Q' a Y mají shora uvedené významy, ve formě reaktivního derivátu v přítomnosti Lewisovy kyseliny se sloučeninou obecného vzorce VII

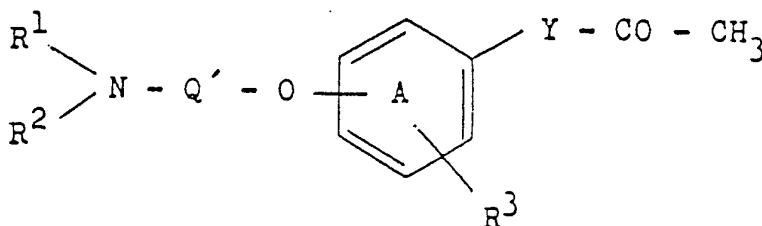


(VII),

ve kterém

R má shora uvedený význam, nebo se

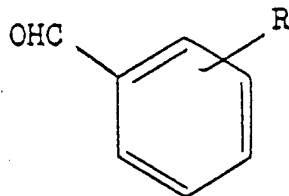
e) nechá reagovat sloučenina obecného vzorce VIII



(VIII),

ve kterém

A, R¹, R², R³, Q' a Y mají shora uvedený význam, v přítomnosti báze se sloučeninou obecného vzorce IX

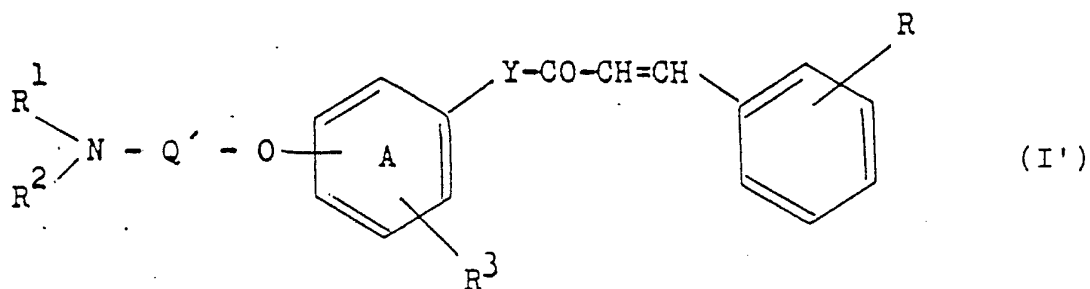


(IX),

ve kterém

R má shora uvedený význam, nebo se

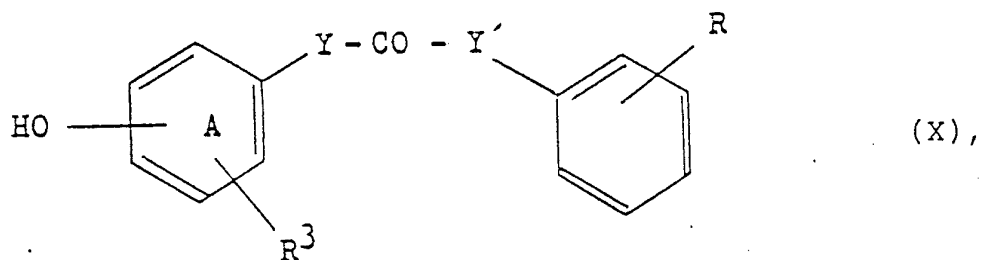
f) hydrogenuje sloučenina obecného vzorce I'



ve kterém

A, R¹, R², R³, Q', Y a R mají shora uvedené významy, nebo se

g) nechá reagovat sloučenina obecného vzorce X



ve kterém

A, R, R³, Y a Y' mají shora uvedený význam, v přítomnosti trifenylofosfinu a di[(nižší)alkyl]esteru azodikarboxylové kyseliny se sloučeninou obecného vzorce XI



ve kterém

R¹, R² a Q' mají shora uvedené významy, a

h) získaná sloučenina obecného vzorce Ia se popřípadě převede na farmaceuticky použitelnou adiční sůl s kyselinou.

Reakce sloučeniny vzorce II s aminem obecného vzorce HNR¹R² podle varianty a) postupu podle vynálezu se může provádět podle o sobě známých a každému odborníkovi běžných metod. Reakce se výhodně provádí v polárním rozpouštědle a v přítomnosti báze jako činidla, které váže kyselinu, v rozmezí teplot od asi 0 °C až do

asi 150 °C. Vhodnými rozpouštědly jsou například nižší alkoholy, jako methanol a ethanol, a nižší dialkylketony, jako aceton.

Vhodnými bázemi jsou například amin vzorce HNR^1R^2 použitý v nadbytku, terciární aminy, jako triethylamin, a anorganické báze, jako uhličitany, hydroxidy a alkoxydy alkalických kovů.

Oxidace sloučeniny obecného vzorce III podle varianty b) postupu podle vynálezu se může provádět podle o sobě známých a každému odborníkovi běžných metod. Reakce se výhodně provádí v inertním rozpouštědle a v přítomnosti oxidačního činidla v rozsahu teplot od asi -80 °C až do asi teploty místnosti. Vhodnými rozpouštědly jsou například chlorované nižší uhlovodíky, jako methylenchlorid a chloroform. Vhodnými oxidačními činidly jsou například oxid mangančitý nebo směsi dimethylsulfoxidu s oxalylchloridem, dicyklohexylkarbodiimidem nebo acetanhydridem a terciárním aminem, jako triethylaminem.

Reakce sloučeniny vzorce IV se sloučeninou vzorce V podle varianty c) postupu podle vynálezu se provádí podle o sobě známých a každému odborníkovi běžných metod. Reakce se výhodně provádí v inertním rozpouštědle a v rozsahu teplot od asi -80 °C až do asi teploty místnosti. Vhodnými rozpouštědly jsou například ethery s otevřeným řetězcem a cyklické ethery, jako diethylether, methyl-terc.butylether a tetrahydrofuran, jakož i jejich směsi.

Reakce reaktivního derivátu sloučeniny vzorce VI se sloučeninou vzorce VII podle varianty d) postupu podle vynálezu se může provádět o sobě známými a každému odborníkovi běžnými metodami. Reakce se výhodně provádí v inertním rozpouštědle a v přítomnosti Lewisovy kyseliny v rozsahu teplot od asi 0 °C až do asi 100 °C. Vhodnými rozpouštědly jsou například halogenované nižší uhlovodíky, jako methylenchlorid, chloroform a ethylenchlorid, nitrobenzen, sirouhlík a sloučeniny vzorce VII použitá v nadbytku. Jako Lewisovy kyseliny se používá výhodně chloridu hlinitého. Vhodnými reaktivními deriváty sloučenin vzorce VI jsou například odpovídající chloridy karboxylové kyseliny.

Reakce sloučeniny vzorce VIII se sloučeninou vzorce IX v přítomnosti báze podle varianty e) postupu podle vynálezu se může provádět o sobě známými a každému odborníkovi běžnými metodami. reakce se výhodně provádí v polárním rozpouštědle a v rozsahu teplot od asi 0 °C až do asi 60 °C. Vhodnými rozpouštědly jsou například nižší alkoholy, jako methanol a ethanol, jakož i jejich směsi s vodou. Jako báze se používají výhodně uhličitany a hydroxidy alkalických kovů, jako uhličitán draselný a hydroxid sodný.

Hydrogenace sloučeniny vzorce I' podle varianty f) postupu podle vynálezu se může provádět o sobě známými a každému odborníkovi běžnými metodami. Reakce se výhodně provádí v polárním rozpouštědle působením elementárního vodíku v přítomnosti vhodného hydrogenačního katalyzátoru a v rozsahu teplot od asi 0 °C až do asi teploty místnosti. Vhodnými rozpouštědly jsou například nižší alkoholy, jako methanol a ethanol. Vhodnými katalyzátory jsou například palladium nebo

platina na uhlí, oxid platičitý nebo Raney-nikl.

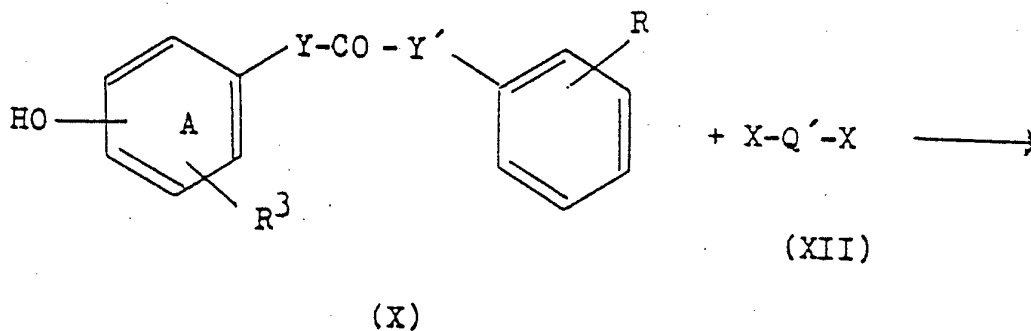
Při reakci sloučeniny vzorce X se sloučeninou vzorce XI podle varianty g) postupu podle vynálezu se jedná rovněž o metodu, která je o sobě známá, tj. o tzv. Mitsunobu-ovu kopulaci. Tato reakce se provádí výhodně v inertním organickém rozpouštědle a v rozsahu teplot od asi 0 °C až do asi teploty varu reakční směsi. Vhodnými rozpouštědly jsou například chlorované, nižší uhlovodíky, jako methylenchlorid a chloroform, a ethery s otevřeným řetězcem jakož i cyklické ethery, jako diethylether, methyl-terc.butylether a tetrahydrofuran, jakož i jejich směsi.

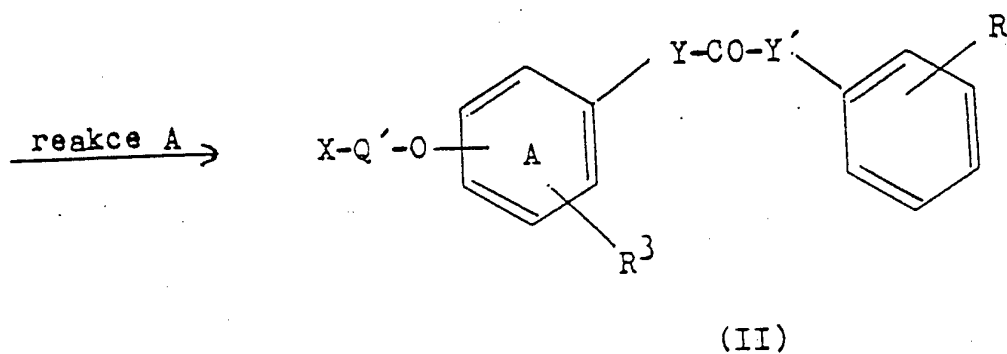
Výroba farmaceuticky použitelných adičních solí sloučenin vzorce Ia s kyselinami podle varianty h) postupu podle vynálezu se může provádět podle o sobě známých a každému odborníkovi běžných metod. V úvahu přitom přicházejí soli s farmaceuticky použitelnými anorganickými a organickými kyselinami. Výhodnými adičními solemi s kyselinami jsou hydrochloridy, hydrobromidy, sulfáty, nitráty, citráty, acetáty, sukcináty, fumaráty, methansulfonáty a p-toluensulfonáty.

Známé sloučeniny obecného vzorce I a jejich farmaceuticky použitelné adiční soli s kyselinami se mohou rovněž vyrábět podle shora uvedených variant a) až h). Odpovídající výchozí látky se mohou připravovat stejnými způsoby jako se dále popisují v souvislosti s výrobou výchozích látek pro nové sloučeniny obecného vzorce Ia.

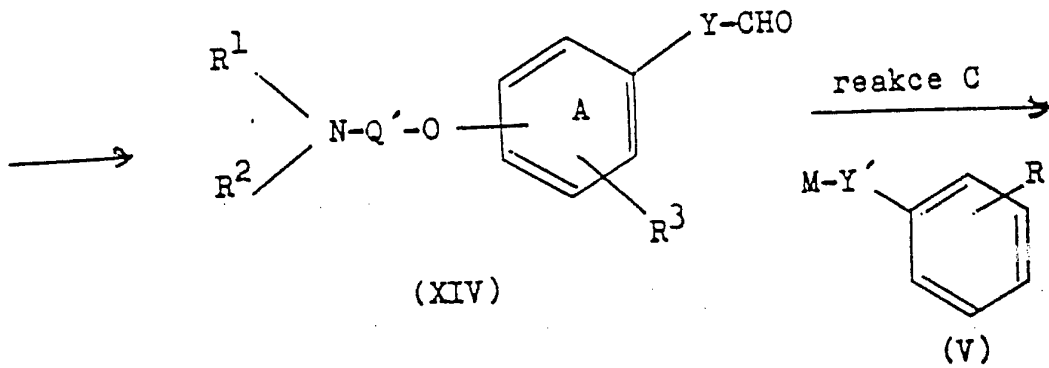
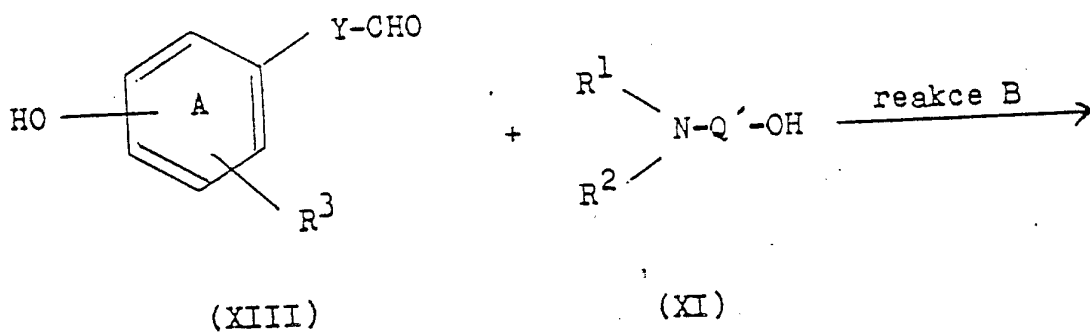
Sloučeniny obecných vzorců II, III, IV, VI a VIII, které se používají jako výchozí látky, jsou nové a jsou rovněž předmětem předloženého vynálezu. Tyto sloučeniny se mohou vyrábět například podle dále uvedených reakčních schémat I až IV a podle následujících popisů různých reakcí. Ostatní sloučeniny, které se používají jako výchozí látky, náleží k o sobě známé skupině látek. V dále uvedených reakčních schématech mají symboly R¹, R², R³, R, R', A, M, Q', X, Y a Y' významy uvedené shora pro nové sloučeniny vzorce Ia popřípadě pro jejich výrobu.

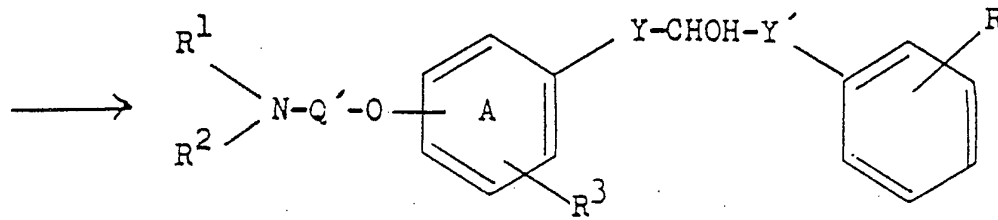
Reakční schéma I





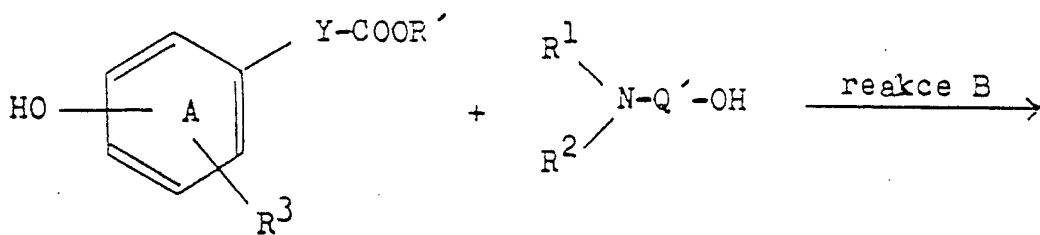
Reakční schéma II





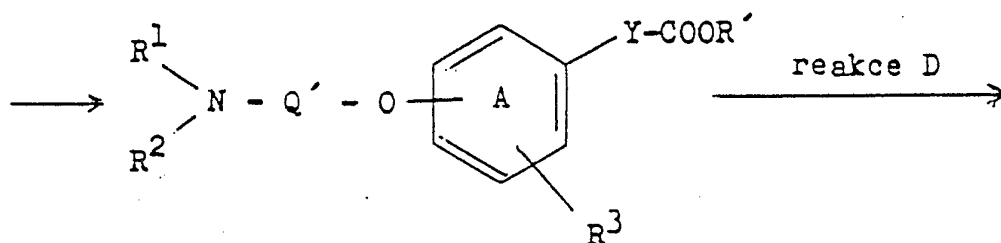
(III)

Reakční schéma III

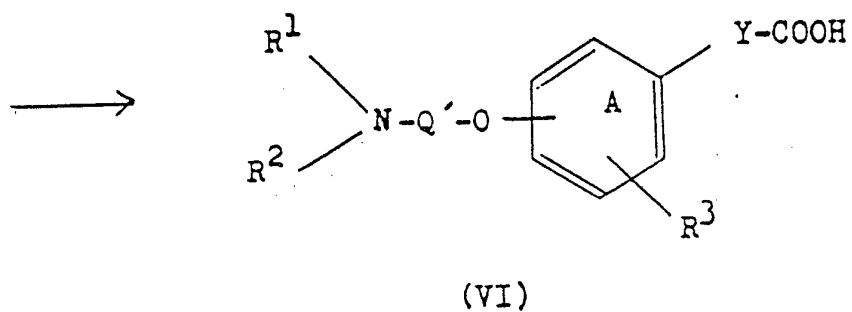


(XV)

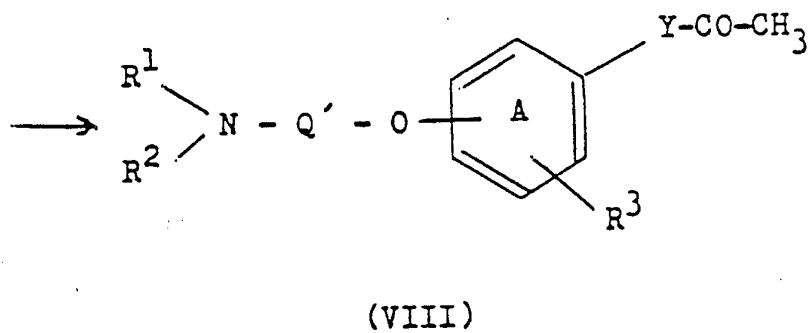
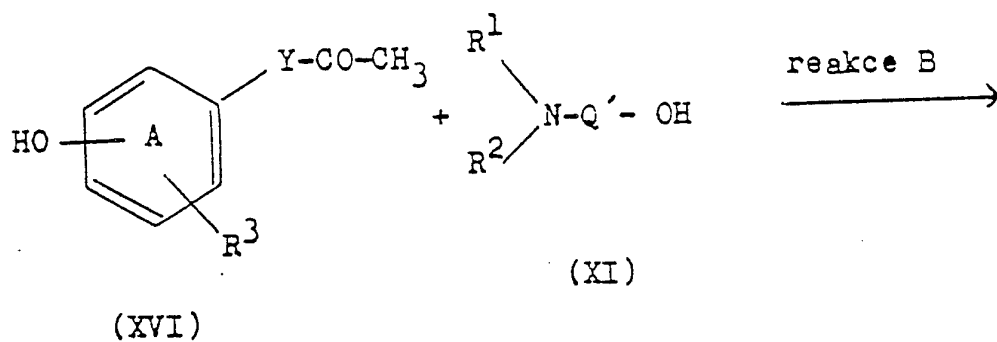
(XI)



(IV)



Reakční schéma IV



Reakce A

Tato reakce se může provádět podle o sobě známých a každému odborníkovi běžných metod. Výhodně se provádí v polárním rozpouštědle a v přítomnosti báze v rozmezí teplot od asi 0 °C až do asi 150 °C. Vhodnými rozpouštědly jsou například nižší alkoholy, jako methanol a ethanol, a nižší dialkylketony, jako aceton. Vhodnými bázemi jsou například uhličitany, hydroxidy, alkoxidy a hydridy alkalických kovů.

Reakce A se však může provádět také ve dvoufázovém systému v přítomnosti katalyzátoru fázového přenosu, například kvarterní amonné soli. Jako vodné fáze se používá výhodně vodného louhu, jako hydroxidu sodného, a jako organické fáze se používá halogenovaného nižšího uhlovodíku, jako methylenchloridu, nebo aromatického uhlovodíku, jako toluenu. Sloučenina vzorce XII se výhodně používá v nadbytku, přičemž se výhodně používá 2 až 4 mol-ekvivalentů sloučeniny vzorce XII.

Reakce B

Při této reakci se jedná o již shora v souvislosti s variantou g) postupu podle vynálezu popsanou Mitsunobu-ovu kopulaci. Ta se provádí výhodně v inertním organickém rozpouštědle a v rozsahu teplot od asi 0 °C až do teploty varu reakční směsi. Vhodnými rozpouštědly jsou například chlorované, nižší uhlovodíky, jako methylenchlorid a chloroform, ethery s otevřeným řetězcem a cyklické ethery, jako diethylether, methyl-terc.butylether a tetrahydrofuran, a jejich směsi.

Reakce C

Reakce sloučeniny vzorce XIV se sloučeninou vzorce V se může provádět podle o sobě známých a každému odborníkovi běžných metod. Reakce se výhodně provádí v inertním rozpouštědle a v rozsahu teplot od asi -80 °C až do teploty místnosti. Vhodnými rozpouštědly jsou například ethery s otevřeným řetězcem a cyklické ethery, jako diethylether, methyl-terc.butylether a tetrahydrofuran, jakož i jejich směsi.

Reakce D

Při této reakci se jedná o hydrolyzu. Ta se může provádět podle o sobě známých a každému odborníkovi běžných metod a výhodně se provádí působením hydroxidu alkalického kovu, jako hydroxidu sodného a hydroxidu draselného, nebo působením minerální kyseliny, jako kyseliny chlorovodíkové a kyseliny bromovodíkové, v polárním rozpouštědle a v rozsahu teplot od asi 0 °C až do asi 100 °C. Vhodnými rozpouštědly jsou například směsi nižších alkoholů, jako methanolu a ethanolu, a s vodou mísitelných etherů s otevřeným řetězcem a cyklických etherů, jako tetrahydrofuranu, s vodou.

Jak již bylo uvedeno, mají sloučeniny vzorce I a jejich farmaceuticky použitelné adiční soli s kyselinami cenné fungicidní vlastnosti. Uvedené sloučeniny jsou účinné proti velkému počtu patogenních hub, které vyvolávají místní

a systemické infekce, jako je *Candida albicans* a *Histoplasma capsulatum*. 2,3-epoxysqualenlanosterol-cykláza, tj. enzym, který se podílí při biosyntéze sterolu v buňkách eukaryotických organismů, je pro houby podstatným enzymem. Tak není například kmen *S. cerevisiae*, ve kterém tento enzym chybí; schopný života [srov. F. Karst and F. Lacroute, *Molec. Gen. Genet.* **154**, 269 (1977)]. Inhibiční účinek sloučenin vzorce I na shora uvedený enzym z *C. albicans* byl použit jako měřítko antifungálního účinku. Tato inhibice se může měřit pomocí dále popsané metody.

Stanovení hodnoty IC_{50} pro inhibici 2,3-epoxysqualenlanosterol-cyklázy u *Candida albicans*

Buňky kultury *Candida albicans* se izolují na konci logaritmické růstové fáze a promyjí se 100 mM roztokem fosfátového pufru (pH = 6,9), vyluhovacím pufrům a 50 mM roztoku fosfátového pufru (pH = 7,4), který obsahuje 1 M mannitolu a 5 mM DTT.

1,0 g těchto buněk se suspenduje v 5 ml vyluhovacího pufru a k získané suspenzi se přidá 1 mg Zymolase 100T (výrobek firmy Seikagaku Kogyo, Japonsko) a 12,5 μ l β -merkaptoethanolu a vše se inkubuje po dobu 30 minut při teplotě 30 °C. Vzniklé protoplasty se izolují odstředěním (10 minut při 2500 g) a poté se přidáním 2 ml 100 mM roztoku fosfátového pufru (pH = 6,9) přivedou k prasknutí. Opětovným odstředováním (10 minut při 10000 g) se získá extrakt prostý buněk (CFE) ve formě supernatantu. Supernatant se zředí na obsah 10 mg proteinu na 1 ml a hodnota pH se upraví na 6,9.

Aktivita 2,3-epoxysqualenlanosterol-cyklázy v CFE se měří reakcí ^{14}C -squalen-epoxidu v přítomnosti n-decylpentaoxyethylenu jako detergenčního prostředku. Titrace s odměřeným množstvím testované látky umožňuje stanovení hodnoty IC_{50} (koncentrace testované látky, která snižuje o jednu polovinu účinnost enzymu). Pokus se provádí následujícím způsobem:

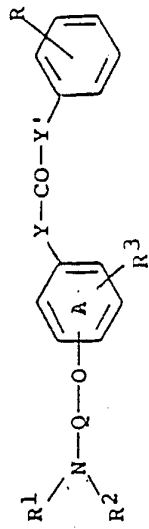
Působením ultrazvuku se připraví 250 μ M roztok ^{14}C -squalen-epoxidu ve 100 mM roztoku fosfátového pufru (pH = 6,9) za přidavku 1 % n-decylpentaoxyethylenu. Ke 100 μ l tohoto roztoku se přidá 20 μ l roztoku testované látky v dimethylsulfoxidu (popřípadě 20 μ l čistého dimethylsulfoxidu jako kontroly). Po přidání 880 μ l CFE se dobře promíchaný roztok inkubuje za protřepávání po dobu 1 hodiny při teplotě 30 °C. Potom se přidáním 500 μ l 15% roztoku hydroxidu draselného v 90% ethanolu reakce přeruší.

Směs se dvakrát extrahuje 1 ml n-hexanu, hexan se odpaří a zbytek lipidů se vyjme 200 μ l diethyletheru. Po chromatografování na tenké vrstvě silikagelu za použití methylenchloridu jako rozpouštědlového systému se desky zkoumají pomocí detektoru radioaktivity.

Hodnoty IC_{50} se zjistí graficky a udávají se v μ g testované látky na 1 ml. Následující tabulka I obsahuje hodnoty IC_{50}

zjištěné ve shora uvedeném pokusu pro vybrané zástupce skupiny sloučenin, která je definována vzorcem I, jakož i údaje akutní toxicity při subkutánní aplikaci myším (DL₅₀ v mg/kg).

T a b u l k a I



Nr.	R ¹	R ²	R ³	Q (přeložka)	Y	Y'	R	IC ₅₀ μg/ml	DL ₅₀ mg/kg s.c.
2	-CH ₃	-CH ₃	II	-(CH ₂) ₅ -(4)	-	-	II	0,16	
3	-CH ₃	-CH ₃	II	-(CH ₂) ₆ -(4)	-	-	II	0,15	
4	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	II	-(CH ₂) ₆ -(3)	-	-CH ₂ CH ₂ -	II	0,60	
5	-CH ₃	-CH ₃	II	-(CH ₂) ₆ -(4)	-	-Cl=CH-	II	0,60	
6	-CH ₃	-CH ₃	II	-(CH ₂) ₆ -(4)	-	-CH ₂ -	II	0,065	
7	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	II	-(CH ₂) ₆ -(4)	-	-CH ₂ CH ₂ -	II	0,27	
8	-CH ₃	-CH ₃	II	-(CH ₂) ₆ -(4)	-	-CH ₂ CH ₂ -	II	0,35	
9	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	II	-(CH ₂) ₆ -(4)	-	-	II	0,36	
10	-CH ₃	-CH ₃	II	-(CH ₂) ₆ -(3)	-	-Cl=CH-	II	2,30	
11	-CH ₃	-CH ₃	II	-(CH ₂) ₆ -(3)	-	-CH ₂ CH ₂ -	II	1,00	
12	-CH ₃	-CH ₃	II	-(CH ₂) ₆ -(4)	-	-	4-fluor	0,18	
13	-CH ₃	-CH ₃	II	-(CH ₂) ₆ -(3)	-	-	II	2,00	
14	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	II	-(CH ₂) ₆ -(4)	-	-C≡C-	II	3,10	
15	-CH ₃	-CH ₃	II	-(CH ₂) ₆ -(4)	-	-	pentafluor	0,89	
16	-(CH ₂) ₂ CH ₃	-(CH ₂) ₂ CH ₃	II	-(CH ₂) ₆ -(4)	-	-	II	0,92	
17	-(CH ₂) ₃ -	-(CH ₂) ₃ -	II	-(CH ₂) ₆ -(4)	-	-	II	0,60	
18	-CH ₃	-CH ₃	II	-(CH ₂) ₇ -(4)	-	-	II	0,12	
19	-CH ₃	-CH ₃	II	-(CH ₂) ₈ -(4)	-	-	II	0,42	
20	-CH ₃	-CH ₃	II	-(CH ₂) ₉ -(4)	-	-	II	1,60	

Tabulka I. (pokračování):

21	-Cl ₃	-Cl ₃	II	-(Cl ₂) ₁₀ -(4)	-	II	2,00
22	-(Cl ₂) ₂₄ -	-	II	-(Cl ₂) ₆ -(4)	-	II	0,34
23	-Cl ₃	-Cl ₃	II	-(Cl ₂) ₆ -(4)	-Cl ₂ -	II	0,19
24	-Cl ₃	II	II	-(Cl ₂) ₆ -(4)	-	II	0,30
25	-Cl ₃	-Cl ₃	-Cl ₃ (3)	-(Cl ₂) ₆ -(4)	-	II	0,19
26	-Cl ₃	-Cl ₃	II	-(Cl ₂) ₆ -(4)	-	2,3-dimethyl	0,42
27	-Cl ₃	-Cl ₃	II	-(Cl ₂) ₆ -(4)	-	2,4-dichlor	0,26
28	-Cl ₃	-Cl ₃	II	-(Cl ₂) ₆ -(4)	-	3,5-dichlor	1,50
29	-Cl ₃	-Cl ₃	II	-(Cl ₂) ₆ -(4)	-	4-nitro	0,28
30	-Cl ₃	-Cl ₃	-Cl(3)	-(Cl ₂) ₆ -(4)	-	2,4-dichlor	0,10
31	-Cl ₂ -Cl=Cl ₂	-Cl ₃	II	-(Cl ₂) ₆ -(4)	-	II	0,044
32	-Cl ₂ -Cl=Cl ₂	-Cl ₃	II	-(Cl ₂) ₆ -(4)	-Cl ₂ -	II	0,035
33	-Cl ₂ -Cl=Cl ₂	-Cl ₃	II	-(Cl ₂) ₆ -(4)	-	4-fluor	0,031
34	-Cl ₂ -Cl=Cl ₂	-Cl ₃	-Cl ₃ (3)	-(Cl ₂) ₆ -(4)	-	II	0,032
35	-Cl ₂ -Cl=Cl ₂	-Cl ₃	II	-(Cl ₂) ₆ -(4)	-	2,3-dimethyl	0,085
36	-Cl ₂ -Cl=Cl ₂	-Cl ₃	II	-(Cl ₂) ₆ -(4)	-	2,4-dichlor	0,055
37	-Cl ₂ -Cl=Cl ₂	-Cl ₃	II	-(Cl ₂) ₆ -(4)	-	3,5-dichlor	0,34
38	-Cl ₂ -Cl=Cl ₂	-Cl ₃	II	-(Cl ₂) ₆ -(4)	-	4-nitro	0,04
39	-Cl ₂ -Cl=Cl ₂	-Cl ₃	-Cl(3)	-(Cl ₂) ₆ -(4)	-	II	0,025
40	-Cl ₂ -Cl=Cl ₂	-Cl ₃	-Cl(3)	-(Cl ₂) ₆ -(4)	-	2,4-dichlor	0,026
41	-Cl ₂ -Cl=Cl ₂	-Cl ₃	II	-Cl ₂ -Cl=Cl-Cl ₂ -(4)	-	II	0,02
42	-Cl ₂ -Cl=Cl ₂	-Cl ₃	II	-Cl ₂ -Cl=Cl-Cl ₂ -(4)	-	2,4-dichlor	0,007
43	-Cl ₃	-Cl ₃	II	-Cl ₂ -Cl=Cl-Cl ₂ -(4)	-	II	0,22
44	-Cl ₃	-Cl ₃	II	-Cl ₂ -Cl=Cl-Cl ₂ -(4)	-	2,4-dichlor	0,065

1000-2000

Již zmíněný synergický účinek sloučenin vzorce I a jejich farmaceuticky použitelných adičních solí s kyselinami v kombinaci s dalšími inhibitory biosyntézy sterolu, jako je Ketoconazol a Terbinafin, lze prokázat například pomocí zředovací metody na agaru. Pro tyto účely se používá Casitonagaru a inokula (10 buněk/ml) kultur *Candida albicans*, které jsou staré 48 hodin. Testované látky (TS, sloučeniny vzorce I) se aplikují v koncentracích od 80 do 1,25 µg/ml a inhibitory biosyntézy sterolu (SBH) se aplikují v koncentracích od 20 do 0,001 µg/ml, přičemž zředovací poměr činí vždy 1:2. Kultury se inkubují vždy po dobu 2 dnů při teplotě 37 °C. Potom se zjišťuje minimální inhibiční koncentrace (MIC) různých účinných látek při samostatné a při kombinované aplikaci a za zjištěných hodnot MIC se vypočítá frakcionovaná inhibiční koncentrace (FIC) podle následujícího vzorce:

$$FIC = \frac{MIC \text{ (TC samotná)}}{MIC \text{ (TS v kombinaci)}} + \frac{MIC \text{ (SBH samotný)}}{MIC \text{ (SBH v kombinaci)}}$$

K synergickému účinku dochází tehdy, když hodnota $FIC < 0,5$. Data pro sloučeninu 6 podle tabulky I, tj. reprezentativního zástupce skupiny sloučenin definovaných vzorcem I, v kombinaci s Ketoconazolem popřípadě Terbinafinem, tj. reprezentativními zástupci inhibitorů biosyntézy sterolu, obsažená v následující tabulce II, dokládají synergický účinek.

Tabulka II

C. albicans		MIC v µg/ml			
	sloučenina 6 samotné	Ketoconazol samotné	sloučenina 6 v kombinaci	Ketoconazol v kombinaci	FIC
H ₁₂	40	5	1,25	0,155	0,062
H ₂₉	40	0,25	10	0,03	0,375
H ₄₂	40	10	0,6	0,155	0,032
B ₅	40	5	10	0,31	0,125
B ₄	40	5	1,25	0,155	0,062

C. albicans	MIC v $\mu\text{g/ml}$				
	sloučenina 6 samotné	sloučenina 6	Terbinafin	sloučenina 6 v kombinaci	Terbinafin FIC
H ₁₂	40	100	2,5	6,25	0,125
H ₂₉	40	6,26	10	1,55	0,5
H ₄₂	40	100	2,5	6,25	0,125
B ₅	40	6,26	5	0,75	0,25
B ₄	40	12,5	5	0,55	0,25

Inhibitory biosyntézy sterolu, které jsou vhodné pro kombinaci se sloučeninami vzorce I, jsou například systemicky, antifungálně účinné azoly typu Miconazolu, například Ketoconazol, Itraconazol a Fluconazol, a systemicky, antifungálně účinné allylaminy typu Naftifinu, jako například Naftifin a Terbinafin.

Sloučeniny vzorce I a jejich farmaceuticky použitelné adiční soli s kyselinami se mohou používat jako léčiva, například ve formě farmaceutických přípravků pro enterální, parenterální nebo místní aplikaci. Mohou se aplikovat například perorálně, například ve formě tablet, lakovaných tablet, dražé, tvrdých a měkkých želatinových kapslí, roztoků, emulzí nebo suspenzí, rektálně, například ve formě čípků, parenterálně, například ve formě injekčních roztoků nebo infusních roztoků, nebo místně, například ve formě mastí, krémů nebo olejů.

Farmaceutické přípravky lze vyrábět způsobem, který je běžný pro každého odborníka tím, že se popsané sloučeniny vzorce I a jejich farmaceuticky použitelné adiční soli s kyselinami, popřípadě v kombinaci s dalšími terapeuticky cennými látkami, například se shora zmíněnými inhibitory biosyntézy sterolu, spolu s vhodnými, netoxickými, inertními, terapeuticky snášenlivými pevnými nebo kapalnými nosnými látkami a popřípadě s obvyklými farmaceutickými pomocnými látkami převedou na galenickou formu.

Jako nosné látky jsou vhodné jak anorganické tak i organické nosné látky. Tak lze pro tablety, lakované tablety, dražé a tvrdé želatinové kapsle, používat například mléčného cukru, kukuřičného škrobu nebo jeho derivátů, mastku, kyseliny stearové nebo jejich solí. Pro měkké želatinové kapsle se jako nosné látky hodí například rostlinné oleje, vosky, tuky a polopevné a kapalné polyoly (vždy podle skupenství účinné látky však v případě měkkých želatinových kapslí nemusí být nutné žádné nosné látky). Pro výrobu sirupů a roztoků se hodí jako nosné látky například voda, polyoly, sacharosa, invertní cukr a glukóza. Pro injekční roztoky se jako nosné látky hodí například voda, alkoholy, polyoly, glycerol a rostlinné oleje. Pro čípky se jako nosné látky hodí například přírodní nebo ztužené oleje, vosky, tuky a polokapalné nebo kapalné polyoly. Pro přípravky určené pro místní aplikaci se jako nosné látky hodí glyceridy, polosyntetické a syntetické glyceridy, hydrogenované oleje,

kapalné vosky, kapalné parafiny, kapalné mastné alkoholy, steroly, polyethylenglykoly a deriváty celulózy.

Jako farmaceutické pomocné látky mohou přicházet v úvahu obvyklé stabilizátory, konzervační prostředky, smáčedla a emulgátory, prostředky ke zlepšení konzistence, prostředky ke zlepšení chuti, soli ke změně osmotického tlaku, pufrů, pomocná rozpouštědla, barviva, povlakové prostředky a antioxidační prostředky.

Dávkování sloučenin vzorce I lze měnit v závislosti na pathogenních houbách, které se mají potírat, na stáří a individuálním stavu pacienta, jakož i na způsobu aplikace v širokých mezích a dá se přirozeně v každém jednotlivém případě přizpůsobit individuálním okolnostem. K prevenci a léčení místních a systemických infekcí, které byly vyvolány pathogenními houbami, přichází pro dospělého pacienta v případě monoterapie v úvahu denní dávka od asi 0,01 g až do asi 4 g, zejména od asi 0,05 g až do asi 2 g. Podle dávky je přitom účelné aplikovat denní dávku v několika dávkovacích jednotkách. V případě kombinované terapie přichází v úvahu denní dávka od asi 0,01 až do asi 2 g, zejména od asi 0,02 do asi 1 g sloučeniny vzorce I a asi 0,02 g až asi 0,2 g inhibitoru biosyntézy sterolu.

Farmaceutické monopreparáty obsahují účelně asi 10 až 1000 mg, výhodně 50 až 500 mg sloučeniny vzorce I. Kombinované přípravky obsahují účelně asi 10 až 500 mg, výhodně 20 až 250 mg sloučeniny vzorce I a asi 50 až 100 mg inhibitoru biosyntézy sterolu.

Následující příklady slouží k bližšímu objasnění předloženého vynálezu. Tyto příklady však rozsah vynálezu v žádném směru neomezují.

Příklad 1

a) Ke směsi sestávající z 2,5 g N,N-dimethyl-6-amino-1-hexanolu (Bull. Soc. Chim. France 1975, 2315), 3,4 g 4-hydroxybenzofenonu (Beilstein 8 (III), 1263), 4,5 g trifenylofosfinu a 140 ml tetrahydrofuranu se při teplotě 20 °C přidá pomalu roztok 2,7 ml diethylesteru azodikarboxylové kyseliny v 15 ml tetrahydrofuranu. Po přikapání se směs míchá ještě 1 hodinu při teplotě místnosti. Potom se reakční směs odpaří na rotační odparce a zbytek se chromatografuje na 400 g oxidu hlinitého (neutrální, aktivita III. stupně) za použití směsi hexanu a ethylacetátu v poměru 7:3 jako elučního činidla. Získaný nažloutlý olej se rozpustí ve 25 ml etheru a k získanému roztoku se potom přidá 25 ml etheru a 10% roztoku chlorovodíku v etheru. Vyloučené bezbarvé krystaly se odfiltrují, promyjí se etherem a překrystalují se z acetonu. Získá se 1,93 g (31 % teorie) 4-[(6-(dimethylamino)hexyl)oxy]benzofenon-hydrochloridu o teplotě tání 121 °C.

Analogickým způsobem se získají následující sloučeniny:

b) z N,N-dimethyl-6-amino-1-hexanolu a 4'-hydroxychalkonu (Planta Med. 53, 110 (1987) se získá (E)-4'-[[[6-(dimethylamino)-hexyl]oxy]-3-fenylakrylofenon ve formě bezbarvé pevné látky o teplotě 43 až 46 °C (výtěžek: 27 % teorie);

c) z N,N-dimethyl-6-amino-1-hexanolu a 4'-hydroxy-3-fenylpropionfenonu se získá 4'-[(6-(dimethylamino)hexyl)oxy]-3-fenylpropiofenon ve formě mírně nažloutlé pevné látky o teplotě tání 27 až 28 °C (výtěžek: 47 % teorie);

d) z N,N-dimethyl-6-amino-1-hexanolu a 4-fluor-4'-hydroxybenzofenonu (publikace evropského patentu č. 167 240 a 128 692) se získá 4'-[(6-(dimethylamino)hexyl)oxy]-4'-fluorbenzofenon ve formě bezbarvé pevné látky o teplotě tání 37 až 38 °C (výtěžek: 52 % teorie);

e) z N,N-dimethyl-6-amino-1-hexanolu a 2-(4-hydroxyfenyl)acetofenonu (Indian J. Pharmacol. 31, 49 (1969) se získá 2-[4-[[6-(dimethylamino)hexyl]oxy]fenyl]acetofenon o teplotě tání 53 až 54 °C (výtěžek: 30 % teorie);

f) z 6-(diethylamino)-1-hexanolu (J. Chem. Soc. 1942, 428) a 4-hydroxybenzofenonu se získá 4'-[[6-(diethylamino)hexyl]oxy]-benzofenon ve formě nažloutlého oleje (výtěžek: 30 % teorie).

Hmotové spektrum: maxima kromě jiného při m/e 353 (M^+ , 2 %), 338 (2,7 %), 199 (3 %) a 86 (100 %);

g) z 6-(diethylamino)-1-hexanolu a 3'-hydroxychalkonu (Berichte 32, 1924 (1899) se získá (E)-3'-[[6-(dimethylamino)hexyl]oxy]-3'-fenylakrylofenon ve formě žlutého oleje (výtěžek: 38 % teorie).

Hmotové spektrum: maxima kromě jiného při m/e 351 (M^+ , 8 %), 131 (4 %), 103 (5 %) a 58 (100 %);

h) z 1-oxo-3-fenyl-1-[4-hydroxyfenyl]propanu (Chem. Zentralblatt II, 1949 (1927) a 6(dimethylamino)1-hexanolu se získá 3'-[[6-(dimethylamino)hexyl]oxy]-3-fenylpropiofenon ve formě nažloutlého oleje (výtěžek: 42 % teorie).

Hmotové spektrum: maxima kromě jiného při m/e 353 (M^+ , 0,8 %), 128 (5,7 %), 105 (1,8 %) a 58 (100 %);

i) z 4-hydroxy-2-fenylacetofenonu (J. Org. Chem. 45, 1596 (1980) a N,N-dimethyl-6-amino-1-hexanolu se získá 4'-[(6-(dimethylamino)hexyl)oxy]-2-fenylacetofenon ve formě bezbarvé pevné látky o teplotě tání 69 až 71 °C (výtěžek: 25 % teorie);

j) z 3-hydroxybenzofenonu (Beilstein 8 (III), 1262) a N,N-dimethyl-6-amino-1-hexanolu se získá 3'-[(6-(dimethylamino)hexyl)oxy]benzofenon ve formě nažloutlého oleje (výtěžek: 73 % teorie).

Hmotové spektrum: maxima kromě jiného při m/e 325 (M^+ , 3%), 128 (6 %), 105 (6%) a 58 (100 %).

Příklad 2

a) K roztoku 34,5 g 1,5-dibrompentanu, 9,9 g 4-hydroxybenzofenonu a 1,6 g tetrabutylamoniumbromidu ve 100 ml methylenchloridu se přidá 100 ml 10% vodného roztoku hydroxidu sodného. Heterogenní směs se míchá přes noc při teplotě místnosti. Organická fáze se oddělí, vysuší se síranem sodným a odpaří se. Chromatografování zbytku na silikagelu za použití směsi hexanu a ethylacetátu v poměru 7:3 jako elučního činidla se získá

13,47 g (78 % teorie) 4-[5-brompentyl)oxy]benzofenonu ve formě bezbarvého oleje.

Roztok 3,0 g 4-[(5-brompentyl)oxy]benzofenonu ve 30 ml ethanolu se zahřívá s 16 ml 33% roztoku dimethylaminu v ethanolu po dobu 1,5 hodiny v zatavené trubici na teplotu 90 °C. Po ochlazení se směs vylíje do vody a třikrát se extrahuje ethylacetátem. Organické fáze vysušená síranem sodným se odpaří a odparek se chromatografuje na oxidu hlinitém (neutrální, aktivity III. stupně) za použití směsi hexanu a ethylacetátu v poměru 7:3 jako elučního činidla. Získá se 2,69 g (97 % teorie) 4-[(5-(dimethylamino)pentyl)oxy]benzofenonu ve formě bezbarvého oleje.

¹H-NMR spektrum (deuterochloroform): 1,6 - 2,0 (m, 6H), 2,23 (s, 6H), 2,30 (t, J = 7 Hz, 2H), 4,05 (t, J = 7 Hz, 2H), 6,95 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,3 - 7,9 (m, 4H), 7,83 (d, J = 9 Hz, 2H) ppm.

Analogickým způsobem se získají následující sloučeniny:

b) z 1,8-dibromoktanu a 4-hydroxybenzofenonu se získá 4-[(8-bromoktyl)oxy]benzofenon ve formě bezbarvých krystalů o teplotě tání 59 až 61 °C (výtěžek 81 % teorie) a z něho se působením dimethylaminu získá 4-[(8-(dimethylamino)oktyl)oxy]benzofenon ve formě nažloutlého oleje (výtěžek 42 % teorie).

¹H-NMR spektrum (deuterochloroform): 1,3 - 1,6 (m, 10H), 1,80 (qui, J = 7Hz, 2H), 2,22 (s, 6H), 2,25 (t, J = 7 Hz, 2H), 4,03 (t, J = 7 Hz, 2H), 6,94 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,4 - 7,65 (m, 3H), 7,7 - 7,9 (m, 4H) ppm;

c) z 1,6-dibromhexanu a 4-hydroxybenzofenonu se získá 4-[(6-bromhexyl)oxy]benzofenon ve formě bezbarvých krystalů o teplotě tání 47 až 49 °C (výtěžek 77 % teorie) a z něho se reakcí s pyrrolidinem získá 4-[(6-(pyrrolidino)hexyl)oxy]benzofenon ve formě bezbarvého oleje (výtěžek 33 % teorie).

¹H-NMR spektrum (deuterochloroform): 1,3 - 2,0 (m, 12H), 2,3 - 2,65 (m, 6H), 4,05 (t, J = 7 Hz, 2H), 6,97 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,45 - 8,0 (m, 7H) ppm;

e) z 1,6-dibromhexanu a 4-hydroxybenzofenonu se získá 4-[(6-bromhexyl)oxy]benzofenon (výtěžek 66 % teorie) a z něho se reakcí s N,N-dipropylaminem získá 4-[(6-(dipropylamino)hexyl)oxy]benzofenon ve formě nažloutlého oleje (výtěžek 94 % teorie).

Hmotové spektrum: maxima kromě jiného při m/e 381 (M⁺, 3%), 352 (60 %) a 114 (100 %);

f) z 4-[(6-bromhexyl)oxy]benzofenonu a trimethyleniminu se získá 4-[(6-(azetidiny)hexyl)oxy]benzofenon ve formě nažloutlého oleje (výtěžek: 5 % teorie).

Hmotové spektrum: maxima kromě jiného při m/e 337 (M⁺, 1 %), 140 (19 %) a 70 (100 %);

g) z 1,7-dibromheptanu a 4-hydroxybenzofenonu se získá 4-[(7-bromheptyl)oxy]benzofenon (výtěžek 82 %) a z něho se reakcí s dimethylaminem získá 4-[[7-(dimethylamino)heptyl]oxy]benzofenon ve formě nažloutlého oleje (výtěžek 90 % teorie).

Hmotové spektrum: maxima kromě jiného při m/e 339 (M⁺, 3 %), 121

(2 %), 105 (3 %) a 58 (100 %);

h) z 1,9-dibromnonanu a 4-hydroxybenzofenonu se získá 4-[(9-bromnonyl)oxy]benzofenon (výtěžek 74 % teorie) a z něho se reakcí s dimethylaminem získá 4-[[9-(dimethylamino)nonyl]oxy]-benzofenon ve formě bezbarvé pevné látky o teplotě tání 44 až 45 °C (výtěžek 77 % teorie);

i) z 1,10-dibromdekanu a 4-hydroxybenzofenonu se získá 4-[(10-bromdecyl)oxy]benzofenon (výtěžek 75 % teorie) a z něho se reakcí s dimethylaminem získá 4-[[10-dimethylamino)decyl]oxy]-benzofenon o teplotě tání 33 až 35 °C (výtěžek 90 % teorie);

j) z 4-[(6-bromhexyl)oxy]benzofenonu a methylaminu se získá 4-[[6-(methylamino)hexyl]oxy]benzofenon. Působením etherického chlorovodíku se získá odpovídající hydrochlorid ve výtěžku 13 % teorie. Teplota tání 155 až 157 °C;

k) z 4-[(6-bromhexyl)oxy]benzofenonu a N-allylmethylaminu se získá 4-[[6-(allylmethylamino)hexyl]oxy]benzofenon ve formě nažloutlého oleje (výtěžek 55 % teorie).
Hmotové spektrum: maxima kromě jiného při m/e 351 (M⁺, 5 %), 84 (100 %);

l) z 1,6-dibromhexanu a 4-hydroxy-2-fenylacetofenonu se získá 4-[(6-bromhexyl)oxy]-2-fenylacetofenon ve formě nažloutlé pevné látky o teplotě tání 75 až 78 °C (výtěžek 71 % teorie) a z něho se reakcí s N-allylmethylaminem získá 4-[[6-(allylmethylamino)hexyl]oxy]-2-fenylacetofenon ve formě nažloutlého oleje (výtěžek 48 % teorie).
Hmotové spektrum: maxima kromě jiného při m/e 365 (M⁺, 4 %), 274 (4 %), 84 (100 %);

m) z 4-fluor-4'-hydroxybenzofenonu (publikace evropského patentu č. 167 240 a 128 692) a 1,6-dibromhexanu se získá 4-[(6-bromhexyl)oxy]-4'-fluorbenzofenon ve formě bezbarvých krystalů o teplotě tání 79 °C (výtěžek 57 % teorie) a z něho se reakcí s N-allylmethylaminem získá 4-[[6-(allylmethylamino)hexyl]oxy]-4'-fluorbenzofenon, který se převede na hydrochlorid (výtěžek: 74 % teorie). Teplota tání 84 °C;

n) z trans-1,4-dibrombutenu a 4-hydroxybenzofenonu se získá 4-[(4-brom-2-butenyl)oxy]benzofenon ve formě bezbarvé pevné látky o teplotě tání 100 °C (výtěžek: 45 % teorie) a z něho se reakcí s dimethylaminem získá trans-4-[[4-(dimethylamino)-2-butenyl]oxy]benzofenon ve formě bezbarvé pevné látky o teplotě tání 48 až 50 °C (výtěžek 69 % teorie);

o) z 4-[(4-brom-2-butenyl)oxy]benzofenonu a N-allylmethylaminu se získá trans-4-[[4-(allylmethylamino)-2-butenyl]oxy]benzofenon, který se převede na hydrochlorid (výtěžek: 88 % teorie). Teplota tání 90 až 91 °C.

Příklad 3

a) Směs sestávající z 2,17 g 6-diethylamino-1-hexanolu (J. Chem. Soc. 1942, 428), 1,52 g 4-hydroxybenzaldehydu a 3,3 g

trifenylfosfinu ve 100 ml tetrahydrofuranu se při teplotě 20 °C pomalu smísí s přídatkem roztoku 1,97 g diethylesteru azodikarboxylové kyseliny. Po přikapání roztoku se směs míchá ještě 5 hodin při teplotě místnosti. Reakční směs se potom odpaří na rotační odparce. Odparek se chromatografuje na 400 g oxidu hlinitého (neutrální, aktivity III. stupně) za použití směsi hexanu a ethylacetátu v poměru 7:3 jako elučního činidla. Získá se 2,22 g (64 % teorie) 4-[[6-(diethylamino)hexyl]oxy]benzaldehydu ve formě nažloutlého oleje.

b) Roztok tohoto aldehydu ve 20 ml etheru se přikape k roztoku fenylethylmagnesiumbromidu (z 1,47 g fenethylbromidu a 143 mg hořčíku ve 20 ml etheru) při teplotě 0 °C pod atmosférou argonu. Reakční směs se míchá 3 hodiny při teplotě místnosti, potom se vylíje do 100 ml nasyceného roztoku chloridu amonného a třikrát se extrahuje vždy 100 ml dichlormethanu. Organické fáze se vysuší síranem hořečnatým a odpaří se. Surový 1-[4-[[6-(diethylamino)hexyl]oxy]fenyl]-3-fenylpropanol se používá pro příští stupeň bez dalšího čištění.

c) K roztoku 0,8 ml oxalylchloridu ve 30 ml methylenchloridu se přikape při -60 °C během 5 minut roztok 1,58 ml dimethylsulfoxidu v 10 ml methylenchloridu. Po 2 minutách míchání se při teplotě -60 °C přidá roztok surového 1-[4-[[6-(diethylamino)hexyl]oxy]fenyl]-3-fenylpropanolu ve 20 ml methylenchloridu v průběhu 10 minut. Po 15 minutách se přidá 7,5 ml triethylaminu při teplotě -60 °C a reakční směs se nechá zahřát na teplotu místnosti. Po 1 hodině při teplotě místnosti se přidá 100 ml vody, organická fáze se oddělí a vodná fáze se dvakrát extrahuje vždy 100 ml methylenchloridu. Spojené organické fáze se vysuší síranem hořečnatým a odpaří se. Po chromatografování zbytku na 240 g silikagelu za použití směsi hydroxidu amonného, methanolu a methylenchloridu v poměru 1:10:90 jako elučního činidla se získá 1,76 g (37 % teorie) 4'-[[6-(diethylamino)hexyl]oxy]-3-fenylpropiofenonu ve formě žlutého oleje, který stáním krystaluje; teplota tání 83 až 84 °C.

Analogickým způsobem se získají následující sloučeniny:

d) 3-[[6-(diethylamino)hexyl]oxy]benzaldehydu (vyrobeného z 3-hydroxybenzaldehydu a 6-(diethylamino)-1-hexanolu a fenethylmagnesiumbromidu a oxidací kondenzačního produktu se směsí oxalylchloridu a dimethylsulfoxidu se získá 3'-[[6-(diethylamino)hexyl]oxy]-3-fenylpropiofenon ve formě žlutého oleje (výtěžek 38 %).

Hmotové spektrum: maxima kromě jiného při m/e 381 (M^+ , 1 %), 366 (4 %), 290 (0,8 %) a 86 (100 %);

e) z 3-[[6-(diethylamino)hexyl]oxy]benzaldehydu a lithiumfenylacetylidu se získá 3-[[6-(diethylamino)hexyl]oxy]- α -(fenylethyl)benzylalkohol a z něho 3'-[[6-(diethylamino)hexyl]oxy]-3-fenylpropiofenon (výtěžek: 85 % teorie).

Hmotové spektrum: maxima kromě jiného při m/e 377 (M^+ , 1,5 %), 362 (2 %), 318 (3,8 %), 129 (4 %) a 86 (100 %).

Příklad 4

a) K roztoku 5,52 g pentafluorbenzenu v 50 ml tetrahydrofuranu

se při teplotě $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ přikape pod atmosférou argonu 20,75 ml 1,6 M roztoku n-butyllithia v hexanu. Reakční směs se míchá po dobu 30 minut při teplotě $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Při stejné teplotě se potom přikape roztok 4,47 g anisaldehydu ve 25 ml tetrahydrofuranu. Po 1 hodině při teplotě $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ se teplota reakční směsi nechá vystoupit na teplotu místnosti a směs se míchá ještě po dobu 1 hodiny. Reakční směs se potom vylíje do 100 ml nasyceného roztoku chloridu sodného a vysuší se síranem hořečnatým. Po odpaření se získá 10 g surového 2,3,4,5,6-pentafluorfenyl-4'-methoxyfenylkarbinolu.

b) Roztok tohoto surového karbinolu v 60 ml methylenchloridu se přikape k roztoku 3,3 ml oxalylchloridu a 5,6 ml dimethylsulfoxidu ve 130 ml methylenchloridu v průběhu 15 minut při teplotě $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ pod atmosférou argonu. Směs se míchá po dobu 15 minut při teplotě $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Potom se k této směsi přikape v průběhu 15 minut při teplotě $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ 27,6 ml triethylaminu. Reakční směs se potom nechá zahřát na teplotu místnosti a pak se k ní přidá 500 ml vody. Organická fáze se oddělí a vodná fáze se dvakrát extrahuje vždy 200 ml methylenchloridu. Spojené organické fáze se vysuší síranem hořečnatým a odpaří se na rotační odparce. Odparek se chromatografuje na 920 g silikagelu za použití methylenchloridu jako elučního činidla. Získá se 7,82 g (78 % teorie) 2,3,4,5,6-pentafluor-4'-methoxybenzofenonu ve formě bezbarvého oleje.

c) Roztok 5,6 g 2,3,4,5,6-pentafluor-4'-methoxybenzofenonu ve 100 ml ethylenchloridu se přikape k roztoku 23,23 g bromidu boritého ve 100 ml ethylenchloridu při teplotě $-7\text{ }^{\circ}\text{C}$ pod atmosférou argonu. Reakční směs se nechá zahřát na teplotu místnosti a potom se po dobu 5 hodin míchá při této teplotě. Reakční směs se vylíje do 200 ml ledové vody a třikrát se extrahuje vždy 150 ml methylenchloridu. Spojené extrakty se promyjí 200 ml vody a vysuší se síranem hořečnatým. Po odpaření rozpouštědla se odparek chromatografuje na 900 g silikagelu za použití methylenchloridu jako elučního činidla. Získá se 3,87 g (72 % teorie) 2,3,4,5,6-pentafluor-4'-hydroxybenzofenonu o teplotě tání 138 až 140 $^{\circ}\text{C}$.

d) Analogickým způsobem jako je popsán v příkladu 1 se z 2,3,4,5,6-pentafluor-4'-hydroxybenzofenonu a 6-(dimethylamino)-1-hexanolu získá 4'-[[6-(dimethylamino)hexyl]oxy]-2,3,4,5,6-pentafluorbenzofenon ve formě bezbarvého oleje (výtěžek: 37 % teorie).

$^1\text{H-NMR}$ spektrum (deuteriochloroform): 1,3 - 1,9 (m, 8H), 2,26 (s, 6H), 2,1 - 2,3 (m, 2H), 4,06 (t, $J = 7\text{ Hz}$, 2H), 6,96 (d, $J = 9\text{ Hz}$, 2H), 7,84 (d, $J = 9\text{ Hz}$, 2H) ppm.

Příklad 5

a) Analogickým způsobem jako je popsán v příkladu 3b) se z 4-[[6-(diethylamino)hexyl]oxy]benzaldehydu a směsi fenylacetyleny butyllithia získá surový 4'-[[6-(diethylamino)hexyl]oxy]fenyl-fenylethynylkarbinol (výtěžek: 50 % teorie).
b) K roztoku 1,58 g 4'-[[6-(diethylamino)hexyl]oxy]fenyl-fenylethynylkarbinolu v 60 ml methylenchloridu se přidá 2,07

aktivovaného oxidu manganičitého. Po 20 hodinách se reakční směs zfiltruje přes křemelinu. Po odpaření filtrátu se zbytek chromatografuje na 100 g oxidu hlinitého (neutrální, aktivity III. stupně) za použití směsi hexanu a ethylacetátu v poměru 2:1 jako elučního činidla. Získá se 1,34 g (50 % teorie) 4'-[[6-(diethylamino)hexyl]oxy]-3-fenylpropiofenonu ve formě bezbarvého oleje.

Hmotové spektrum: maxima kromě jiného při m/e 377 (M^+ , 5 %), 362 (4,8 %), 194 (3 %) a 86 (100 %).

Příklad 6

a) Roztok 24 g 2-methylanisolu, 35 g N-bromsukcinimidu a 1,24 g dibenzoylperoxidu ve 150 ml tetrachlormethanu se zahřívá po dobu 12 hodin k varu pod zpětným chladičem. Po ochlazení se roztok zfiltruje a filtrát se odpaří. Odparek se překrystaluje z hexanu. Získá se 18,6 g (47 % teorie) 4-brom-2-methylanisolu ve formě bezbarvé pevné látky o teplotě tání 66 až 68 °C.

b) Z 10 g 4-brom-2-methylanisolu a 1,21 g hořčičkových třísek ve 30 ml tetrahydrofuranu se vyrobí odpovídající Grignardovo činidlo, které se přikapáváním přidá do roztoku 7 g benzoylchloridu v 80 ml tetrahydrofuranu, který byl předem ochlazen na teplotu -72 °C. Teplota se přitom udržuje pod -65 °C. Po přikapání se reakční směs míchá ještě po dobu 0,5 hodiny při teplotě 20 °C, načež se provede hydrolýza přidáním 400 ml ledové vody. Roztok okyselený zředěnou kyselinou chlorovodíkovou se extrahuje etherem, a organická fáze se vysuší a odpaří. Chromatografováním zbytku na silikagelu za použití směsi hexanu a ethylacetátu v poměru 7:3 jako elučního činidla se získá 6,17 g (55 % teorie) 4-methoxy-3-methylbenzofenonu ve formě nažloutlého oleje.

$^1\text{H-NMR}$ spektrum (deuteriochloroform): 2,26 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 6,8 - 8,0 (m, 8H) ppm.

c) Směs 6,17 g 4-methoxy-3-methylbenzofenonu, 65 ml ledové kyseliny octové a 103 ml 62% roztoku kyseliny bromovodíkové se zahřívá 3 hodiny k varu pod zpětným chladičem. Získaný tmavý roztok se zahustí, extrahuje se ethylacetátem a organická fáze se vysuší a odpaří. Odparek se chromatografuje na silikagelu za použití směsi hexanu a ethylacetátu v poměru 7:3 jako elučního činidla. Získá se 2,90 g (50 % teorie) 3-methyl-4-hydroxybenzofenonu ve formě nažloutlé pevné látky o teplotě tání 170 až 173 °C.

d) Analogickým způsobem jako je popsán v příkladu 2 se z 1,6-dibromhexanu a 3-methyl-4-hydroxybenzofenonu získá 4-[(6-bromhexyl)oxy]-3-methylbenzofenonu ve formě nažloutlého oleje [výtěžek: 79 % teorie;

$^1\text{H-NMR}$ spektrum (deuteriochloroform): 1,45 - 2,15 (m, 8H), 2,25 (s, 3H), 3,43 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 4,07 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 6,8 - 8,0 (m, 8H) ppm] a z něho se působením dimethylaminu získá 4-[[6-dimethylamino)hexyl]oxy]-3-methylbenzofenon, který se převede na hydrochlorid (výtěžek: 61 % teorie); teplota tání: 162 až 163 °C.

Příklad 7

Analogickým způsobem jako je popsán v příkladu 2 se z 4-[(6-bromhexyl)oxy]-3-methylbenzofenonu a N-allylmethylaminu získá 4-[[6-(allylmethylamino)hexyl]oxy]-3-methylbenzofenon, který se převede na hydrochlorid (výtěžek: 49 % teorie). Teplota tání 112 až 113 °C.

Příklad 8

a) Z Grignardova činidla z 2-brom-m-xyleny a 4-methoxybenzoylchloridu se analogickým způsobem jako je popsán v příkladu 6b) získá 4-methoxy-2',3'-dimethylbenzofenon ve formě nažloutlého oleje (výtěžek: 47 % teorie).

$^1\text{H-NMR}$ spektrum (deuteriochloroform): 2,15 (s, 6H), 3,85 (s, 3H), 6,8 - 7,95 (m, 7H) ppm.

b) Analogickým způsobem jako je popsán v příkladu 6c) se z něho získá 4-hydroxy-2',3'-dimethylbenzofenon ve formě nažloutlých krystalů (výtěžek: 72 % teorie). Teplota tání 155 až 158 °C;

c) Analogickým způsobem jako je popsán v příkladu 2 se z něho působením 1,6-dibromhexanu získá 4-[(6-bromhexyl)oxy]-2',3'-dimethylbenzofenon ve formě nažloutlého oleje [výtěžek: 78 % teorie;

$^1\text{H-NMR}$ spektrum (deuteriochloroform): 1,35 - 2,0 (m, 8H), 2,11 (s, 6H), 3,43 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 4,03 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 6,8 - 7,9 (m, 7H) ppm] a z něho se působením dimethylaminu získá 4-[[6-(dimethylamino)hexyl]oxy]-2',3'-dimethylbenzofenon, který se převede na hydrochlorid (výtěžek: 81 % teorie), teplota tání 117 až 120 °C.

Příklad 9

Z 4-[(6-bromhexyl)oxy]-2',3'-dimethylbenzofenonu a N-allylmethylaminu se analogickým způsobem jako je popsán v příkladu 2 získá 4-[[6-(allylmethylamino)hexyl]oxy]-2',3'-dimethylbenzofenon ve formě nažloutlého oleje (výtěžek: 82 % teorie).

Hmotové spektrum: maxima kromě jiného při m/e 379 (M^+ , 4 %), 350 (6 %), 84 (100 %).

Příklad 10

a) Z Grignardova činidla z 4-bromanisolu a 2,4-dichlorbenzoylchloridu se analogickým způsobem jako je popsán v příkladu 6b) získá 2,4-dichlor-4'-methoxybenzofenon ve formě žlutého oleje (výtěžek: 76 % teorie).

$^1\text{H-NMR}$ spektrum (deuteriochloroform): 3,56 (s, 3H), 6,9 - 8,0 (m, 7H).

b) Analogickým způsobem jako je popsán v příkladu 6c) se z něho získá 4-hydroxy-2',4'-dichlorbenzofenon ve formě nažloutlých krystalů (výtěžek: 63 % teorie); teplota tání 140 °C.

c) Analogickým způsobem jako je popsán v příkladu 2 se z něho působením 1,6-dibromhexanu získá 4-[(6-bromhexyl)oxy]-2',4'-dichlorbenzofenon ve formě bezbarvého oleje [výtěžek: 86 % teorie; hmotové spektrum: maxima kromě jiného při m/e 430 (M^+ , 10 %), 266 (19 %), 173 (18 %), 121 (100 %)] a z něho pak působením N-allylmethylaminu se získá 4-[[6-allylmethylamino)hexyl]oxy]-2',4'-dichlorbenzofenon ve formě nažloutlého oleje (výtěžek: 67 % teorie).
Hmotové spektrum: maxima kromě jiného při m/e 419 (M^+ , 2 %), 173 (3 %), 84 (100 %).

Příklad 11

Z 4-hydroxy-2',4'-dichlorbenzofenonu a N,N-dimethyl-6-amino-1-hexanolu se analogickým způsobem jako je popsán v příkladu 1 získá 4-[[6-(dimethylamino)hexyl]oxy]-2',4'-dichlorbenzofenon ve formě bezbarvého oleje (výtěžek: 31 % teorie).
Hmotové spektrum: maxima kromě jiného při m/e 393 (0,5 %), 173 (1,5 %), 128 (5 %), 58 (100 %).

Příklad 12

Z Grignardovy sloučeniny z 4-bromanisolu a 3,5-dichlorbenzoylchloridu se analogickým způsobem jako je popsán v příkladu 6b) získá 3,5-dichlor-4'-methoxybenzofenon ve formě bezbarvé pevné látky (výtěžek 37 % teorie).

$^1\text{H-NMR}$ spektrum (deuteriochloroform): 3,92 (s, 3H), 7,0 - 8,0 (m, 7H) ppm.

Analogickým způsobem jako je popsán v příkladu 6c) se z něho získá 4-hydroxy-3',5'-dichlorbenzofenon ve formě nahnědlých krystalů (výtěžek: 91 % teorie); teplota tání 183 °C.

Analogickým způsobem jako je popsán v příkladu 2 se ze shora uvedené sloučeniny reakcí s 1,6-dibromhexanem získá 4-[(6-bromhexyl)oxy]-3',5'-dichlorbenzofenon ve formě bezbarvé pevné látky (výtěžek 49 % teorie) o teplotě tání 70 °C a z této sloučeniny se reakcí s dimethylaminem získá 4-[[6-(dimethylamino)hexyl]oxy]-3',5'-dichlorbenzofenon, který se převede na hydrochlorid (výtěžek 66 % teorie). Teplota tání 148 až 149 °C.

Příklad 13

Z 4-[(6-bromhexyl)oxy]-3',5'-dichlorbenzofenonu a N-allylmethylaminu se analogickým způsobem jako je popsán v příkladu 2 získá 4-[[6-(allylmethylamino)hexyl]oxy]-3',5'-dichlorbenzofenon, který se převede na hydrochlorid (výtěžek: 74 % teorie). Teplota tání 111 až 112 °C.

Příklad 14

Z 4-hydroxy-2',4'-dichlorbenzofenonu a trans-1,4-dibrombutenu se analogickým způsobem jako je popsán v příkladu 2 získá 4-[(4-brom-2-butenyl)oxy]-2',4'-dichlorbenzofenon ve formě lepivé pryskyřice [výtěžek: 73 % teorie; hmotové spektrum: maxima kromě jiného při m/e 400 (M^+ , 2 %), 319 (3 %), 266 (36 %), 173 (54 %), 133 (45 %), 121 (70 %)] a z této sloučeniny se reakcí s dimethyl-

aminem získá trans-4-[[4-(dimethylamino-2-butenyl)oxy]--2',4'-dichlorbenzofenon, který se převede na hydrochlorid (výtěžek: 82 % teorie). Teplota tání 147 °C.

Příklad 15

Z 4-[(4-brom-2-butenyl)oxy]-2',4'-dichlorbenzofenonu a N-allylmethylaminu se analogickým způsobem jako je popsán v příkladu 2 získá trans-4-[[4-(allylmethylamino)-2-butenyl]oxy]-2',4'-dichlorbenzofenon, který se převede na hydrochlorid (výtěžek: 80 % teorie). Teplota tání 98 °C.

Příklad 16

a) 150 ml nitrobenzenu se ochladí na ledové lázni a potom se k němu po částech přidá 41 g chloridu hlinitého. Teplota se přitom udržuje pod 5 °C. Potom se ke směsi přikape roztok 50 g 4-nitrobenzoylchloridu v 50 ml nitrobenzenu tak, aby teplota zůstávala pod 5 °C. Při stejné teplotě se nyní ke směsi přidá 27,8 g anisolu po kapkách. Potom se směs míchá přes noc při teplotě 20 °C. Roztok se vylije do 1 litru ledové vody, provede se extrakce methylenchloridem, methylenchloridový extrakt se vysuší síranem hořečnatým a zahustí se. Nitrobenzen se oddestiluje ve vysokém vakuu a zbylé nažloutlé krystaly se překrystalují z cyklohexanu. Získá se 36,5 g (52 % teorie) 4-methoxy-4'-nitrobenzofenonu ve formě žluté pevné látky o teplotě tání 124 °C.

b) Z 4-methoxy-4'-nitrobenzofenonu a kyseliny bromovodíkové se analogickým způsobem jako je popsán v příkladu 6c) získá 4-hydroxy-4'-nitrobenzofenonu ve formě žlutých krystalů (výtěžek: 75 % teorie). Teplota tání 196 °C.

c) Analogickým způsobem jako je popsán v příkladu 2 se z 4-hydroxy-4'-nitrobenzofenonu a 1,6-dibromhexanu získá 4-[(6-bromhexyl)oxy]-4'-nitrobenzofenon ve formě žluté pevné látky o teplotě tání 61 °C (výtěžek: 65 % teorie) a této sloučeniny se reakcí s dimethylaminem získá 4-[[6-(dimethylamino)hexyl]oxy]-4'-nitrobenzofenon, který se převede na hydrochlorid (výtěžek: 80 % teorie). Teplota tání 101 °C.

Příklad 17

Z 4-[(6-bromhexyl)oxy]-4'-nitrobenzofenonu a N-allylmethylaminu se analogickým způsobem jako je popsán v příkladu 2 získá 4-[[6-(allylmethylamino)hexyl]oxy]-4'-nitrobenzofenon, který se převede na hydrochlorid (výtěžek: 85 % teorie). Teplota tání 79 °C.

Příklad 18

Z 2-chloranisolu a benzylchloridu se analogickým způsobem jako je popsán v příkladu 16a) získá 3-chlor-4-methoxybenzofenon ve formě bezbarvé pevné látky (výtěžek: 72 % teorie). Teplota tání 87 °C.

Analogickým způsobem jako je popsán v příkladu 6c) se z takto získané sloučeniny získá 3-chlor-4-hydroxybenzofenon

ve formě nažloutlé pevné látky (výtěžek: 91 % teorie). Teplota tání 180 °C.

Analogickým způsobem jako je popsán v příkladu 2 se ze získané sloučeniny získá reakcí s 1,6-dibrom-hexanem 4-[(6-brom-hexyl)oxy]-3-chlorbenzofenon ve formě bezbarvé pevné látky o teplotě tání 58 °C (výtěžek: 68 % teorie) a z takto získané sloučeniny se pak reakcí s dimethylaminem získá 4-[[6-(dimethyl-amino)hexyl]oxy]-3-chlorbenzofenon, který se převede na hydrochlorid (výtěžek: 94 % teorie). Teplota tání 195 °C.

Příklad 19

Z 4-[(6-bromhexyl)oxy]-3-chlorbenzofenonu a N-allylmethyl-aminu se analogickým postupem jako je popsán v příkladu 2 získá 4-[[6-(allylmethylamino)hexyl]oxy]-3-chlorbenzofenon, který se převede na hydrochlorid (výtěžek: 98 % teorie); teplota tání 133 °C.

Příklad 20

Z 2-chloranisolu a 2,4-dichlorbenzoylchloridu se analogickým způsobem jako je popsán v příkladu 16a) získá 2',3,4'-trichlor-4-methoxybenzofenon ve formě nažloutlých krystalů (výtěžek: 87 % teorie). Teplota tání 98 °C.

Ze získané sloučeniny se analogickým postupem jako je popsán v příkladu 6c) získá 2',3,4'-trichlor-4-hydroxybenzofenon ve formě nažloutlých krystalů (výtěžek: 89 % teorie). Teplota tání 145 °C.

Analogickým způsobem jako je popsán v příkladu 2 se ze získané sloučeniny reakcí s 1,6-dibromhexanem získá 4-[(6-brom-hexyl)oxy]-2',3,4'-trichlorbenzofenon ve formě nažloutlého oleje (výtěžek: 21 % teorie) a z něho se reakcí s dimethylaminem získá 4-[[6-(dimethylamino)hexyl]oxy]-2',3,4'-trichlorbenzofenon, který se převede na hydrochlorid (výtěžek: 49 % teorie). Teplota tání 91 °C.

Příklad 21

Z 4-[(6-bromhexyl)oxy]-2',3,4'-trichlorbenzofenonu a N-allylmethylaminu se analogickým postupem jako je popsán v příkladu 2 získá 4-[[6-(allylmethylamino)hexyl]oxy]-2',3,4'-trichlorbenzofenon, který se převede na hydrochlorid (výtěžek: 38 % teorie). Teplota tání 100 °C.

Příklad 22

Analogickým způsobem jako je popsán v příkladu 2 se 4-hydroxy-4'-nitrobenzofenonu a trans-1,4-dibrombutenu získá 4-[(4-brom-2-butenyl)oxy]-4'-nitrobenzofenon ve formě nažloutlé pevné látky (výtěžek: 71 % teorie; hmotové spektrum: maxima kromě jiného při m/e 375 (M⁺, 2 %), 296 (8 %), 243 (44 %), 150 (32 %), 133 (62 %), 121 (62 %)) a z něho se reakcí s dimethylaminem získá trans-4-[[4-(dimethylamino)-2-butenyl]oxy]-4'-nitrobenzofenon, který se převede na hydrochlorid (výtěžek: 90 % teorie). Teplota tání 144 °C.

Příklad 23

Z 4-[(4-brom-2-butenyl)oxy]-4'-nitrobenzofenonu a N-allyl-methylaminu se analogickým způsobem jako je popsán v příkladu 2 získá trans-4-[[4-(allylmethylamino)-2-butenyl]oxy]-4'-nitrobenzofenon, který se převede na hydrochlorid (výtěžek: 85 % teorie). Teplota tání 152 °C.

Příklad 24

Z 4-brombenzoylchloridu a anisolu se analogickým způsobem jako je popsán v příkladu 16a) získá 4-brom-4'-methoxybenzofenon ve formě bezbarvé pevné látky (výtěžek: 65 % teorie).

Hmotové spektrum: maxima kromě jiného při m/e 290 (M^+ , 18 %), 135 (100 %).

Z této sloučeniny se analogickým postupem jako v příkladu 6c) získá 4-brom-4'-hydroxybenzofenon ve formě nažloutlé pevné látky (výtěžek: 77 % teorie).

Hmotové spektrum: maxima kromě jiného při m/e 276 (M^+ , 18 %), 121 (100 %).

Analogickým postupem jako v příkladu 2 se pak reakcí této sloučeniny s trans-1,4-dibrombutenem získá 4-[4-brom-2-butenyl)oxy]-4'-brombenzofenon ve formě bezbarvých krystalů [výtěžek 64 % teorie; hmotové spektrum: maxima kromě jiného při m/e 410 (M^+ , 4 %), 329 (11 %), 276 (32 %), 183 (34 %), 133 (50 %), 121 (100 %)] a z něho se reakcí s dimethylaminem získá trans-4-[[4-(dimethylamino)-2-butenyl]oxy]-4'-brombenzofenon, který se převede na hydrochlorid (výtěžek: 85 % teorie); teplota tání 184 až 185 °C.

Příklad 25

Z 4-[(4-brom-2-butenyl)oxy]-4'-brombenzofenonu a N-allyl-methylaminu se analogickým způsobem jako v příkladu 2 získá trans-4-[[4-(allylmethylamino)-2-butenyl]oxy]-4'-brombenzofenon, který se převede na hydrochlorid (výtěžek: 83 % teorie); teplota tání 116 až 117 °C.

Příklad A

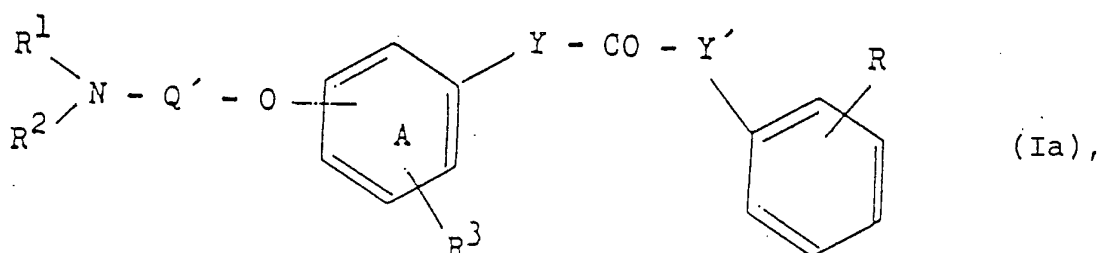
4-[(6-dimethylamino)hexyl)oxy]-2-fenylacetofenon se může používat jako účinná látka k výrobě tablet dále popsáným způsobem:

<u>složky</u>	<u>mg/tableta</u>
účinná látka	200
mléčný cukr práškový	100
Povidone K 30	15
natriumkarboxymethylovaný škrob	10
mastek	3
hořečnatá sůl stearové kyseliny	2
	<hr/>
hmotnost tablety	330

Účinná látka se důkladně promísí s práškovým mléčným cukrem. Získaná směs se potom zvlhčí vodným roztokem Povidone K 30 a prohněte se, načež se získaná hmota granuluje, suší a proseje sítím. Ke granulátu se přimísí ostatní složky a směs se slisuje do tablet vhodné velikosti.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Substituované deriváty aminoalkoxybenzenu obecného vzorce Ia



ve kterém

- R^1 a R^2 znamenají atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku nebo alkenylovou skupinu s až 7 atomy uhlíku nebo znamenají společně alkylenovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku s přímým řetězcem,
- R^3 znamená atom vodíku, atom halogenu nebo alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku,
- Q' znamená alkylenovou skupinu s 5 až 11 atomy uhlíku a alespoň 5 atomy uhlíku mezi dvěma volnými valencemi nebo znamená alkenylenovou skupinu se 4 až 11 atomy uhlíku a s alespoň 4 atomy uhlíku mezi dvěma volnými valencemi a
- Y a Y' znamenají přímou vazbu nebo skupinu $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH=CH-$ nebo $-C\equiv C-$,
- skupina $R^1R^2N-Q'-O-$ je vázána v poloze 3 nebo v poloze 4 kruhu označeného písmenem A a
- symbol R znamená, že kruh není substituován nebo je alespoň jednou substituován atomem halogenu, trifluormethylovou skupinou, kyanoskupinou, nitroskupinou, alkylovou skupinou s 1 až 7 atomy uhlíku nebo/a alkoxy skupinou s 1 až 7 atomy uhlíku,
- s tím, že Y a Y' neznamenaají současně přímou vazbu, jestliže
- Q' znamená alkylenovou skupinu s 5 atomy uhlíku a R^1 a R^2 znamenají současně alkylovou skupinu s až 7 atomy uhlíku s více než 2 atomy uhlíku,
- a jejich farmaceuticky použitelné adiční soli s kyselinami.

2. Sloučeniny podle nároku 1 obecného vzorce Ia, ve kterém
R¹ a R² znamenají atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku nebo znamenají společně přímou alkylenovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku,
R³ znamená atom vodíku a
Q' znamená alkylenovou skupinu s 5 až 11 atomy uhlíku a s alespoň 5 atomy uhlíku mezi dvěma volnými valencemi, a
symbol R znamená, že kruh není substituován nebo je substituován halogenem, trifluormethylovou skupinou, nitroskupinou, alkylovou skupinou s 1 až 7 atomy uhlíku nebo alkoxykupinou s 1 až 7 atomy uhlíku, s tím, že Y a Y' neznamenají současně přímou vazbu; jestliže Q' znamená alkylenovou skupinu s 5 atomy uhlíku a R¹ a R² znamenají současně alkylovou skupinu s až 7 atomy uhlíku s více než 2 atomy uhlíku.
3. Sloučeniny podle nároku 1 nebo 2 obecného vzorce Ia, ve kterém Q' znamená nerozvětvenou alkylenovou skupinu s 5 až 7 atomy uhlíku.
4. Sloučeniny podle nároku 1 nebo 3 obecného vzorce Ia, ve kterém R¹ a R² znamenají jednotlivě alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkenylovou skupinu se 3 až 4 atomy uhlíku nebo znamenají společně alkylenovou skupinu se 3 až 4 atomy uhlíku.
5. Sloučeniny podle jednoho z nároků 1 až 4 obecného vzorce Ia, ve kterém skupina R¹R²N-Q'-O- je vázána v poloze 4 kruhu označeného písmenem A.
6. Sloučeniny podle jednoho z nároků 1 až 5 obecného vzorce Ia, ve kterém Y znamená přímou vazbu nebo skupinu -CH₂-.
7. Sloučeniny podle nároku 6 obecného vzorce Ia, ve kterém Y znamená přímou vazbu.
8. Sloučeniny podle jednoho z nároků 1 až 7 obecného vzorce Ia, ve kterém Y' znamená přímou vazbu nebo skupinu -CH₂-, -CH₂CH₂- nebo -CH=CH-.
9. Sloučeniny podle nároku 8 obecného vzorce Ia, ve kterém Y' znamená přímou vazbu nebo skupinu -CH₂-.
10. Sloučeniny podle jednoho z nároků 1 až 9 obecného vzorce Ia, ve kterém symbol R znamená, že kruh není substituován nebo je substituován atomem halogenu, nitroskupinou nebo/a alkylovou skupinou s 1 až 7 atomy uhlíku a to jednou nebo dvakrát.
11. Sloučeniny podle nároku 1, kterými jsou
4-[(6-(dimethylamino)hexyl)oxy]-2-fenylacetofenon,
4-[(6-(dimethylamino)hexyl)oxy]benzofenon,
4'-[(6-(diethylamino)hexyl)oxy]-3-fenylpropiofenon,
4-[(6-(dimethylamino)hexyl)oxy]-3-fenylpropiofenon,
4'-[(6-(dimethylamino)hexyl)oxy]-3-fenylakrylofenon,
4-[(6-(dimethylamino)hexyl)oxy]benzofenon,

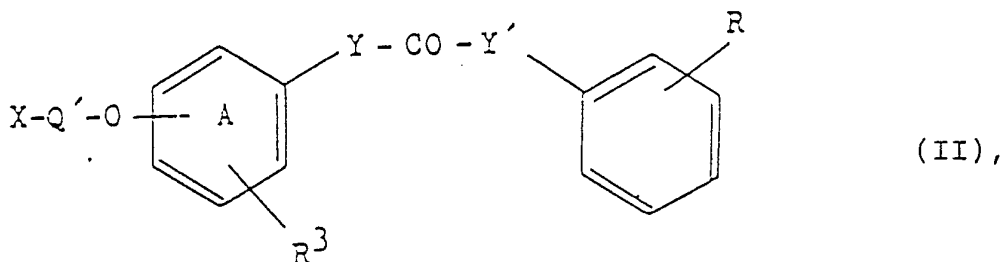
4-[(6-(dimethylamino)hexyl)oxy]-4'-fluorbenzofenon,
 4-[(6-(1-azetidiny)hexyl)oxy]benzofenon,
 4-[(6-(1-pyrrolidiny)hexyl)oxy]benzofenon,
 4-[4-[(6-(dimethylamino)hexyl)oxy]fenyl]acetofenon,
 4-[(7-(dimethylamino)heptyl)oxy]benzofenon nebo
 4-[(5-(dimethylamino)pentyl)oxy]benzofenon.

12. Sloučeniny podle nároku 1, kterými jsou

4-[[6-(allylmethylamino)hexyl]oxy]-2-fenylacetofenon,
 4-[[6-(allylmethylamino)hexyl]oxy]-4'-fluorbenzofenon,
 trans-4-[[4-(allylmethylamino)-2-butenyl]oxy]benzofenon,
 4-[[6-(allylmethylamino)hexyl]oxy]-3-methylbenzofenon,
 trans-4-[[4-(allylmethylamino)-2-butenyl]oxy]-2',4'-dichlor-
 benzofenon,
 4-[[6-(allylmethylamino)hexyl]oxy]-4'-nitrobenzofenon nebo
 4-[[6-(allylmethylamino)hexyl]oxy]-3-chlorbenzofenon.

13. Způsob výroby sloučenin obecného vzorce Ia, jakož i jejich farmaceuticky použitelných solí s kyselinami podle nároků 1 až 12, vyznačující se tím, že se

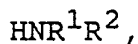
a) nechá reagovat sloučenina obecného vzorce II



ve kterém

X znamená odštěpitelnou skupinu a

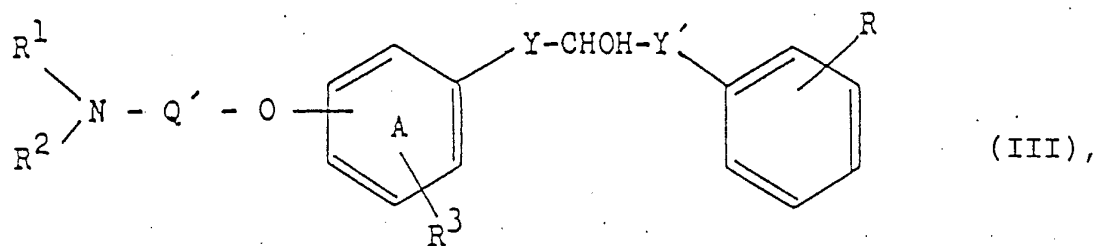
A, Q', Y, Y', R³ a R mají významy uvedené v nároku 1, s aminem obecného vzorce



ve kterém

R¹ a R² mají význam uvedený v nároku 1, nebo se

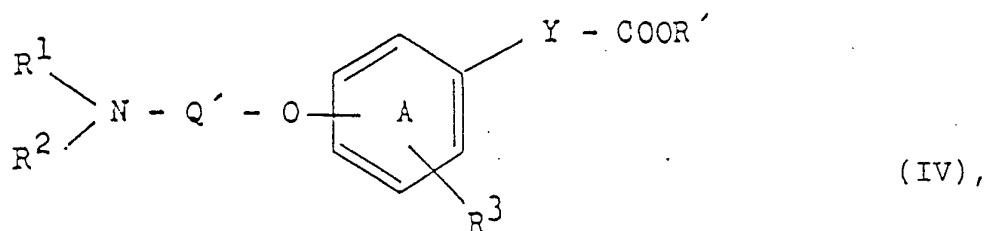
b) oxiduje sloučenina obecného vzorce III



ve kterém

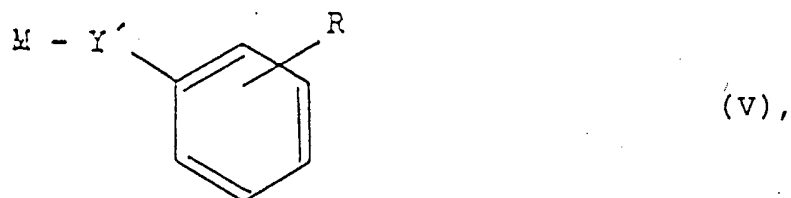
A, R¹, R², R³, Q', Y, Y' a R mají významy uvedené v nároku 1, nebo se

c) nechá reagovat sloučenina obecného vzorce IV



ve kterém

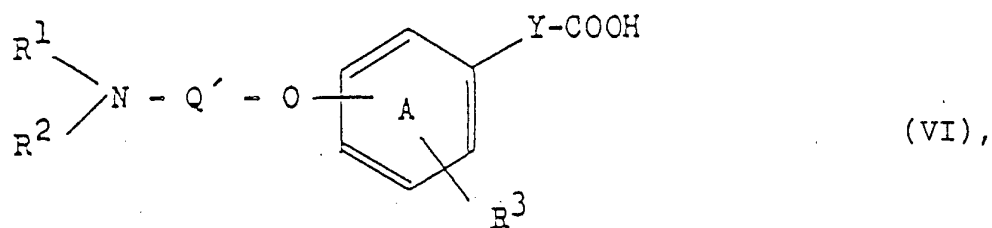
R' znamená alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku a A, R¹, R², R³, Q' a Y mají významy uvedené v nároku 1, se sloučeninou obecného vzorce V



ve kterém

M znamená skupinu -MgCl, -MgBr, -MgJ nebo -Li, a Y' a R mají významy uvedené v nároku 1, nebo se

d) nechá reagovat sloučenina obecného vzorce VI



ve kterém

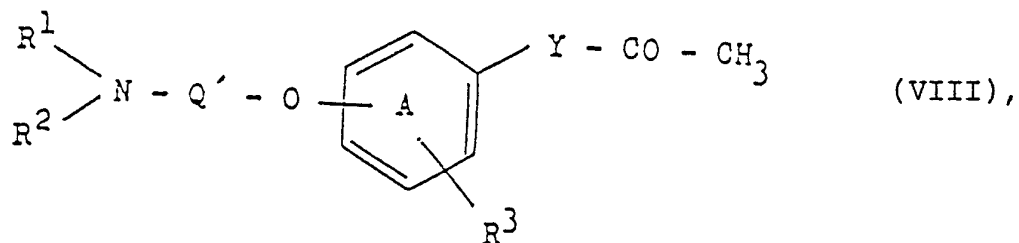
A, R¹, R², R³, Q' a Y mají významy uvedené v nároku 1, ve formě reaktivního derivátu v přítomnosti Lewisovy kyseliny se sloučeninou obecného vzorce VII



ve kterém

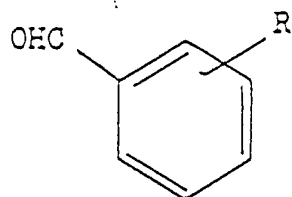
R má význam uvedený v nároku 1, nebo se

e) nechá reagovat sloučenina obecného vzorce VIII



ve kterém

A, R¹, R², R³, Q' a Y mají význam uvedený v nároku 1, v přítomnosti báze se sloučeninou obecného vzorce IX

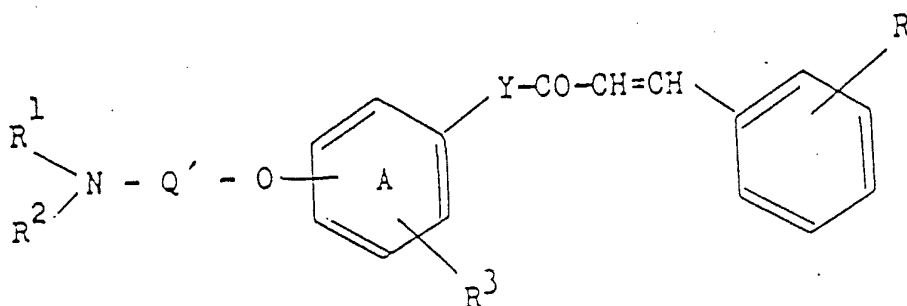


(IX),

ve kterém

R má význam uvedený v nároku 1,
nebo se

f) hydrogenuje sloučenina obecného vzorce I'

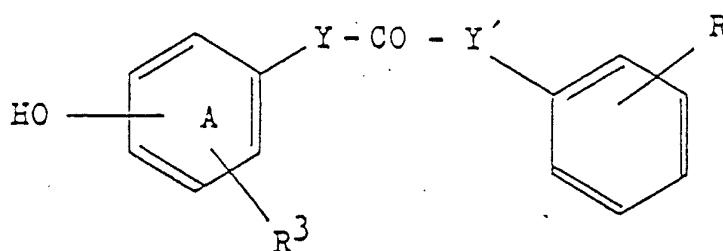


(I')

ve kterém

A, R¹, R², R³, Q', Y a R mají významy uvedené v nároku 1,
nebo se

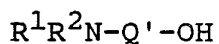
g) nechá reagovat sloučenina obecného vzorce X



(X),

ve kterém

A, R, R³, Y, Y' mají význam uvedený v nároku 1,
v přítomnosti trifenylofosfinu a dialkylesteru azodikarboxylové
kyseliny s 1 až 7 atomy uhlíku v alkylových částech
se sloučeninou obecného vzorce XI



(XI),

ve kterém

R^1 , R^2 a Q' mají významy uvedené v nároku 1, a

h) získaná sloučenina obecného vzorce Ia se popřípadě převede na farmaceuticky použitelnou adiční sůl s kyselinou.

14. Použití sloučenin obecného vzorce Ia podle nároků 1 až 13 popřípadě v kombinaci s jinými antifungálně účinnými látkami, které inhibují biosyntézu sterolu, k výrobě antifungálně účinných prostředků.

Konec dokumentu
