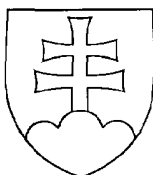


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

279 639

- (21) Číslo prihlášky: 2102-91
(22) Dátum podania: 08.07.91
(31) Číslo prioritnej prihlášky: 91.200.646.7,
90.201.857.1
(32) Dátum priority: 22.03.91, 10.07.90
(33) Krajina priority: EP, EP
(40) Dátum zverejnenia: 11.07.95
(45) Dátum zverejnenia udelenia vo Vestniku: 11.01.99
(86) Číslo PCT:

(13) Druh dokumentu: B6

(51) Int. Cl. 6

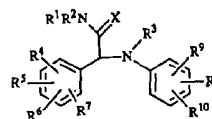
C 07C 237/20
C 07C 327/40
A 61K 31/165
C 07D 295/182

(73) Majiteľ patentu: Janssen Pharmaceutica N. V., Beerse, BE;

(72) Pôvodca vynálezu: Van Daele Georges Henri Paul, Turnhout, BE;
Verdonck Marc Gustaaf Celine, Gierle, BE;
Bosmans Jean-Paul René Marie André, Kortrijk-Marke, BE;
Janssen Paul Adriaan Jan, Vosselaar, BE;

(54) Názov vynálezu: **Benzénacetamidové deriváty na použitie ako liečivá a farmaceutické prostriedky na ich báze, nové benzénacetamidové deriváty, spôsob ich výroby a medziprodukty na ich výrobu**

(57) Anotácia:
Sú opísané známe a nové benzénacetamidové deriváty na použitie ako liečivá a farmaceutické prostriedky na ich báze, nové benzénacetamidové deriváty, spôsob ich výroby a medziprodukty na ich výrobu. Uvedené benzénacetamidové deriváty sú účinné proti vírusom, predovšetkým retrovírusom, najmä proti HIV. Majú štruktúru zodpovedajúcu všeobecnému vzorcu (I), kde jednotlivé symboly majú význam uvedený v patentových nárokoch.



(I)

Oblasť techniky

Vynález sa týka známych a nových benzénacetamidových derivátov na použitie ako liečiva a farmaceutických prostriedkov na ich báze, nových benzénacetamidových derivátov, spôsobu ich výroby a medziproduktov na ich výrobu.

Doterajší stav techniky

V US 4 246 429, ktorý zodpovedá EP-A-O 006 713 sú opisované benzénacetamidy a tioamidy so všeobecným vzorcom A



ktoré sú užitočné ako medziprodukty pri príprave fytofarmaceutických zlúčenín.

V GB-A-1 423 430 sú opisované benzéntioacetamidové zlúčeniny, konkrétne alfa-(fenylamino)-3,4-dimetoxybenzéntioacetamidy so všeobecným vzorcom B



ktoré majú antisekretčnú činnosť.

V Archive Internationales de Pharmacodynamie et de Thérapie, 1966, 164(2), 321 - 330 sú opisované alkoxybenzénacetamidové deriváty, predovšetkým alfa[(4-etoxyfenyl)amino]-N-propylbenzénacetamidy so všeobecným vzorcom C

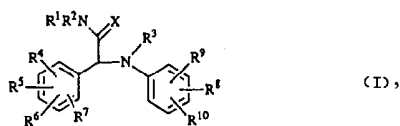


ktoré majú analgetické vlastnosti.

Podstata vynálezu

S prekvapením sa teraz zistilo, že niektoré z medziproduktov, ktoré sú opisované v citovanom US 4 246 429, účinne inhibujú replikáciu HIV a v dôsledku toho sú užitočné na liečenie pacientov infikovaných HIV. Okrem toho sa zistilo, že niektoré zlúčeniny, ktoré sú týmito látkami štruktúrne podobné, ale ktoré doteraz neboli opisované, inhibujú replikáciu tohto retrovírusu ešte lepšie.

Predmetom vynálezu sú benzénacetamidové deriváty na použitie v lekárstve so všeobecným vzorcom (I)



ich farmaceuticky vhodné adičné soli s kyselinami a stereochemicky izoméne formy, kde R¹ a R² každý jednotlivito, nezávisle, predstavuje atóm vodíka, alkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka alebo cykloalkylskupinu s 3 až 6 atómami uhlíka; alebo

R¹ a R² spolu, spolu s atómom dusíka, ku ktorému sú tieto zvyšky viazané, predstavujú pyrolidinyl, piperidinyl, morfolinyl, piperazinyl alebo alkylpiperazinylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti;

X predstavuje atóm kyslíka alebo síry;

R³ predstavuje atóm vodíka alebo alkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka;

R⁴, R⁵ a R⁶ každý jednotlivito nezávisle predstavuje atóm vodíka, atóm halogénu, alkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, alkoxykupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, nitroskupinu, trifluórmetylskupinu, kyanoskupinu, aminometylskupinu, karboxyskupinu, alkoxykarbonylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v alkoxylovom zvyšku, alkylkarbonylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovom zvyšku, aminokarbonylskupinu alebo hydroxyskupinu;

R⁷ predstavuje atóm vodíka alebo atóm halogénu; a

R⁸, R⁹ a R¹⁰ každý jednotlivito, nezávisle, predstavuje atóm vodíka, atóm halogénu, alkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, alkoxykupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, nitroskupinu, hydroxyskupinu, trifluórmetylskupinu, 2,2,2-trifluóretoxykupinu, (trifluórmetyl)karbonylskupinu, aminokarbonylskupinu, (cyklopropyl)karbonylskupinu alebo skupinu so všeobecným vzorcom alkyl-(C=Y), kde alkyl obsahuje 1 až 6 atómov uhlíka a =Y predstavuje skupinu so vzorcom =O, =N-OH, =N-OCH₃, =N-NH₂ alebo =N-N(CH₃)₂;

s touto podmienkou, že

(1) R¹ má iný význam ako význam N-propylskupiny, ak R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁹ a R¹⁰ predstavuje atóm vodíka, R⁸ predstavuje 4-etoxykupinu a X predstavuje atóm kyslíka a (2) X má iný význam ako význam síry, R¹, ak R², R³, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ a R¹⁰ predstavuje atóm vodíka a R⁴ a R⁵ predstavujú 3,4-dimetoxykupinu.

Zlúčeniny so všeobecným vzorcom (I), v ktorých aspoň jeden zo symbolov R¹ a R² predstavuje atóm vodíka, môžu tiež existovať v tautoménej forme. Táto forma, napriek tomu, že nie je explicitne znázornená, tiež patrí do rozsahu tohto vynálezu.

V uvedených definíciách sa pojem halogén používa ako generické označenie pre fluór, chlór, bróm a jód: pod pojmom alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka sa rozumejú nasýtené uhl'ovodíkové zvyšky s priamym alebo rozvetveným reťazcom, obsahujúce 1 až 4 atómy uhlíka, ako je napríklad metyl, etyl, propyl, 1-metyletyl, butyl, 1-metylpropyl, 2-metylpropyl, 1,1-dimetyletyl a pod.; pod pojmom alkyl s 1 až 6 atómami uhlíka sa rozumejú skupiny uvedené ako príklady významu alkylu s 1 až 4 atómami uhlíka a ich vyššie homológy obsahujúce 5 až 6 atómov uhlíka; pod pojmom cykloalkyl s 3 až 6 atómami uhlíka sa rozumejú cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl a cyklohexyl.

Pod pojmom farmaceuticky vhodné adičné soli sa rozumejú terapeuticky účinné netoxické adičné soli, ktoré sú zlúčeniny so všeobecným vzorcom (I) schopné tvoriť. Tieto soli sa účelne môžu získať reakciou zlúčeniny so všeobecným vzorcom (I) vo forme bázy s príslušnou kyselinou, ako napríklad anorganickou kyselinou, ako je halogénvodíková kyselina, napríklad kyselina chlorovodíková, bromovodíková a podobné kyseliny, kyselina sírová, kyselina dusičná, kyselina fosforečná a podobné kyseliny; alebo organickou kyselinou, ako je napríklad kyselina octová, kyselina propánová, kyselina hydroxyoctová, 2-hydroxypropánová kyselina, 2-oxopropánová kyselina, etándiová kyselina, propándiová kyselina, butándiová kyselina, (Z)-2-buténdiová kyselina, (E)-2-buténdiová kyselina, 2-hydroxybutándiová kyselina, 2,3-dihydroxybutándiová kyselina, 2-hydroxy-1,2,3-propántrikarboxylová kyselina, metánsulfónová kyselina, etánsulfónová kyselina, cyklohexánsulfámová kyselina, 2-hydroxybenzoová kyselina, 4-amino-2-hydroxyben-

zoová kyselina a podobné kyseliny. Naopak soľ je možné pôsobením alkálie previesť na zlúčeninu vo forme voľnej bázy. Pod pojmom soľ sa tiež rozumejú hydráty a solváty, ktoré sú zlúčeniny so všeobecným vzorcom (I) schopné tvoriť. Ako príklady týchto foriem je možné uviesť hydráty, alkoholáty a pod.

Zo zlúčenín so všeobecným vzorcom (I) sú veľmi výhodné tie zlúčeniny, v ktorých každý zo symbolov R^4 , R^5 a R^6 nezávisle predstavuje atóm vodíka, atóm halogénu, alkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, alkoxy skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, nitroskupinu alebo hydroxyskupinu; R^7 predstavuje atóm vodíka, každý zo symbolov R^8 , R^9 a R^{10} nezávisle predstavuje atóm vodíka, atóm halogénu, alkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, alkoxy skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, nitroskupinu, hydroxyskupinu, trifluórmetoxyskupinu, 2,2,2-trifluóretoxyskupinu, (trifluórmetyl)karbonylskupinu, aminokarbonylskupinu, (cyklopropyl)karbonylskupinu alebo skupinu so všeobecným vzorcom alkyl-C(=Y)- , kde alkyl obsahuje 1 až 6 atómami uhlíka a $=Y$ predstavuje skupinu so vzorcom $=O$, $=NOH$, $=NOCH_3$ alebo $=N-N(CH_3)_2$.

Zo zlúčenín so všeobecným vzorcom (I) sú zaujímavé tie zlúčeniny, v ktorých každý zo symbolov R^1 a R^2 nezávisle predstavuje atóm vodíka; a/alebo X predstavuje atóm kyslíka; a/alebo každý zo symbolov R^4 , R^5 a R^6 nezávisle predstavuje atóm vodíka, atóm halogénu, alkoxy skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka alebo nitroskupinu; a/alebo R^7 predstavuje atóm vodíka; a/alebo každý zo symbolov R^8 , R^9 a R^{10} nezávisle predstavuje atóm vodíka, atóm halogénu, alkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, alkoxy skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, nitroskupinu, trifluórmetoxyskupinu alebo alkykarbonylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom zvyšku.

Z týchto zaujímavých zlúčenín sú ešte zaujímavejšie tie zlúčeniny, v ktorých každý zo symbolov R^1 a R^2 nezávisle predstavuje atóm vodíka; a/alebo R^3 predstavuje atóm vodíka; a/alebo každý zo symbolov R^4 , R^5 a R^6 nezávisle predstavuje atóm vodíka, atóm halogénu, metoxyskupinu alebo nitroskupinu; a/alebo každý zo symbolov R^8 , R^9 a R^{10} nezávisle predstavuje atóm vodíka, atóm halogénu, metylskupinu, metoxyskupinu, nitroskupinu, trifluórmetoxyskupinu alebo metylkarbonylskupinu.

Zo zaujímavých zlúčenín so všeobecným vzorcom (I) sú veľmi zaujímavé tie zlúčeniny, v ktorých R^1 a R^2 predstavujú atómy vodíka, R^4 predstavuje 2-chlór alebo 4-metoxyskupinu, R^5 , R^6 a R^7 predstavujú atómy vodíka alebo R^4 a R^5 predstavujú 2,6-dichlór, 2,4-dichlór alebo 3,4-dimetoxi, R^6 a R^7 predstavujú atómy vodíka; alebo R^4 , R^5 a R^6 predstavujú 2,6-dichlór-3-nitro alebo 2,3,6-trichlór; R^7 predstavuje atóm vodíka; alebo R^4 , R^5 , R^6 a R^7 predstavujú 2,3,6-trichlór-4-trifluórmetyl; a/alebo R^8 predstavuje vodík, chlór, metyl, metoxy, nitro, trifluórmetoxy alebo metylkarbonyl, R^9 a R^{10} predstavujú atómy vodíka; alebo R^8 a R^9 predstavujú 2,4-dimetyl, 2,5-dimetyl, 2,4-dichlór, 2,6-dichlór, 3,5-dichlór, 2-hydroxy-5-chlór, 2-metoxy-5-chlór, 2-nitro-5-chlór, 2-nitro-5-metyl, 2-metoxy-5-metyl, 2-metylkarbonyl-5-metyl, 2-metylkarbonyl-5-chlór, 2-metylkarbonyl-2-fluór alebo 2-chlór-4-nitro-5-fluór a R^{10} predstavuje atóm vodíka.

Najzaujímavejšími zlúčeninami podľa vynálezu sú tie zlúčeniny, v ktorých R^4 a R^5 predstavujú 2,6-dichlór, R^6 a R^7 predstavujú atóm vodíka; alebo R^4 , R^5 a R^6 predstavujú 2,3,6-trichlór; R^7 predstavuje vodík; R^8 predstavuje 2-metoxy, 2-nitro, 2-metylkarbonyl, 2-trifluórmetoxy, 3-metyl, R^9 a R^{10} predstavujú atómy vodíka; alebo R^8 a R^9 predstavujú 2-metoxy-5-metyl-, 2-nitro-5-chlór, 2-nitro-5-me-

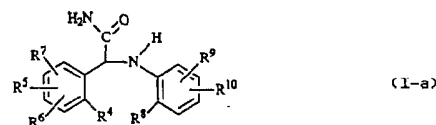
tyl, 2-metoxy-5-chlór, 2-metylkarbonyl-5-metyl, 2-metylkarbonyl-5-fluór alebo 2-metylkarbonyl-5-chlór a R^{10} predstavuje vodík.

Prednostnými zlúčeninami sú:

- (-)-alfa-[(2-nitrofenyl)amino]-2,6-dichlórbenzénacetamid,
- (-)-alfa-[(5-metyl-6-nitrofenyl)amino]-2,6-dichlórbenzénacetamid,
- (-)-alfa-[(2-acetylfenyl)amino]-2,6-dichlórbenzénacetamid,
- (-)-alfa-[(2-acetyl-5-metylfenyl)amino]-2,6-dichlórbenzénacetamid,
- (-)-alfa-[(2-acetyl-5-chlórfenyl)amino]-2,6-dichlórbenzénacetamid,
- (-)-alfa-[(5-chlór-2-nitrofenyl)amino]-2,6-dichlórbenzénacetamid,
- (-)-alfa-[(2-acetyl-5-fluórfenyl)amino]-2,6-dichlórbenzénacetamid.

Mnohé zo zlúčenín so všeobecným vzorcom (I) podľa vynálezu sú nové a boli špeciálne vyvinuté na výrobu farmaceutických prípravkov podľa vynálezu.

Zaujímavou skupinou nových zlúčenín tvoria zlúčeniny so všeobecným vzorcom (I-a)



a ich farmaceutické vhodné adičné soli s kyselinami a stereochemicky izoméne formy, kde

R^4 predstavuje halogén, alkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, alkoxy skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka alebo nitroskupinu;

R^5 a R^6 každý jednotlivo, nezávisle, predstavuje atóm vodíka, atóm halogénu, alkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, alkoxy skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, nitroskupinu, trifluórmetylskupinu, kyanoskupinu, aminometylskupinu, karboxyskupinu, alkoxykarbonylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v alkoxylovom zvyšku, alkykarbonylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovom zvyšku, aminokarbonylskupinu alebo hydroxyskupinu;

R^7 predstavuje atóm vodíka alebo atóm halogénu;

R^8 predstavuje alkoxy skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, nitroskupinu, trifluórmetoxyskupinu, 2,2,2-trifluóretoxyskupinu, (trifluórmetyl)karbonylskupinu, aminokarbonylskupinu, (cyklopropyl)karbonylskupinu alebo skupinu so všeobecným vzorcom alkyl-C(=Y)- , kde alkyl obsahuje 1 až 6 atómov uhlíka a $=Y$ predstavuje skupinu so vzorcom $=O$, $=N-OH$, $=N-OCH_3$, $=N-NH_2$ alebo $=N-N(CH_3)_2$; a

R^9 a R^{10} každý jednotlivo, nezávisle, predstavuje atóm vodíka, atóm halogénu, alkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, alkoxy skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, nitroskupinu, hydroxyskupinu, trifluórmetoxyskupinu, 2,2,2-trifluóretoxyskupinu, (trifluórmetyl)karbonylskupinu, aminokarbonylskupinu, (cyklopropyl)karbonylskupinu alebo skupinu so všeobecným vzorcom alkyl-C(=Y)- , kde alkyl obsahuje 1 až 6 atómov uhlíka a $=Y$ predstavuje skupinu so vzorcom $=O$, $=N-OH$, $=N-OCH_3$, $=N-NH_2$ alebo $=N-N(CH_3)_2$;

s tou podmienkou, že

R^8 má iný význam ako význam 2-metoxyskupiny, ak R^4 predstavuje atóm chlóru, R^5 predstavuje 6-chlór, R^6 , R^7 a R^9 predstavujú atómy vodíka a R^{10} predstavuje atóm vodíka alebo 5-metyl.

Zaujímavou podskupinou nových zlúčenín tvoria tie zlúčeniny so všeobecným vzorcom (I) alebo (I-a), v ktorých asymetrický atóm uhlíka nesúci amidovú skupinu, má rovnakú absolútnu konfiguráciu ako v (-)-alfa[(2-nitrofenyl)amino]-2,6-dichlórbenzénacetamide.

Inú podskupinu nových zlúčenín tvoria zlúčeniny so všeobecným vzorcom (I) alebo (I-a), v ktorých asymetrický atóm uhlíka nesúci amidovú skupinu má obrátenú absolútnu konfiguráciu než v (-)-alfa[(2-nitrofenyl)amino]-2,6-dichlórbenzénacetamide.

Veľmi zaujímavými zlúčeninami zo súboru uvedených nových zlúčenín sú tie zlúčeniny, v ktorých R⁴ predstavuje halogén alebo alkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka; R⁵ a R⁶ predstavujú atómy vodíka, atómy halogénu alebo alkylskupiny s 1 až 6 atómami uhlíka, R⁷ predstavuje atóm vodíka alebo atóm chlóru, R⁸ predstavuje alkoxy skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, trifluórmetyoxyskupinu, nitroskupinu alebo alkylkarbonylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom zvyšku; R⁹ a R¹⁰ predstavujú atómy vodíka, atómy halogénu alebo alkylskupiny s 1 až 6 atómami uhlíka.

Najzaujímavejšími z nových zlúčenín sú tie zlúčeniny, v ktorých R⁴ predstavuje atóm chlóru alebo metylskupinu; R⁵ predstavuje atóm vodíka, atóm chlóru alebo metylskupinu; R⁶ predstavuje atóm vodíka alebo atóm chlóru; R⁷ predstavuje atóm vodíka; R⁸ predstavuje metoxy skupinu, trifluórmetyoxyskupinu, nitroskupinu alebo metylkarbonylskupinu; R⁹ predstavuje atóm vodíka, atóm chlóru alebo fluóru. alebo metylskupinu a R¹⁰ predstavuje atóm vodíka.

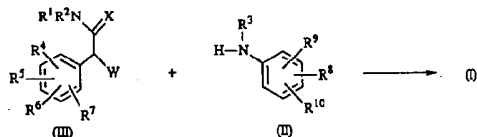
Prednostnými novými zlúčeninami sú tie zlúčeniny, v ktorých R⁴ predstavuje chlór; R⁵ predstavuje 6-chlór alebo 6-metyl; R⁶ predstavuje vodík alebo 3-chlór; R⁷ predstavuje vodík; R⁸ predstavuje metoxy skupinu, trifluórmetyoxyskupinu, nitroskupinu alebo metylkarbonylskupinu; R⁹ predstavuje vodík, 5-chlór, 5-fluór alebo 5-metyl; R¹⁰ predstavuje vodík.

Z nových zlúčenín sa najväčšia prednosť dáva:

(-)-alfa-[(2-nitrofenyl(amino)-2,6-dichlórbenzénacetamidu, (-)-alfa-[(5-metyl-2-nitrofenyl)amino]-2,6-dichlórbenzénacetamidu, (-)-alfa-[(2-acetylfenyl)amino]-2,6-dichlórbenzénacetamidu, (-)-alfa-[(2-acetyl-5-metylfenyl)amino]-2,6-dichlórbenzénacetamidu, alfa-[(2-acetyl-5-chlórfenyl)amino]-2,6-dichlórbenzénacetamidu, alfa-[(5-chlór-2-nitrofenyl)amino]-2,6-dichlórbenzénacetamidu, alfa-[(2-acetyl-5-fluórfenyl)amino]-2,6-dichlórbenzénacetamidu.

Zlúčeniny so všeobecným vzorcom (I) a zlúčeniny so všeobecným vzorcom (I-a) je možné všeobecne pripravovať spôsobmi známymi v tomto odbore, napríklad spôsobmi opísanými v US 4 246 429 a alternatívnymi spôsobmi známymi v tomto odbore. Najzaujímavejšie z týchto postupov sú podrobnejšie opísané ďalej na príklade prípravy zlúčenín so všeobecným vzorcom (I). Zlúčeniny so všeobecným vzorcom (I-a), ktoré sú nové, je prirodzene možné pripravovať podobnými spôsobmi.

Zlúčeniny so všeobecným vzorcom (I) je všeobecne možné pripravovať alkyláciou príslušného derivátu anilínu so všeobecným vzorcom (II) alebo jeho soli alkylačným činidlom so všeobecným vzorcom (III), N-alkylačnými postupmi všeobecne známymi v tomto odbore.



Vo všeobecnom vzorci (III) a ďalších vzorcoch predstavuje W reaktívnu odstupujúcu skupinu, ako napríklad halogén, napríklad chlór, bróm alebo jód, sulfonyloxyku-

pinu, napríklad metánsulfonyloxy, trifluórmetánsulfonyloxy, benzénsulfonyloxy, 4-metylbenzénsulfonyloxy, naftalénsulfonyloxy skupinu a podobné reaktívne odstupujúce skupiny. Vo všeobecnom vzorci (II) predstavuje R³ atóm vodíka alebo alkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, alebo tiež formylskupinu (-CHO). Formylderiváty sú veľmi užitočné pri príprave solí medzi produktov so všeobecným vzorcom (II). Vo formylovaných konečných produktoch so všeobecným vzorcom (I), ktoré sa z formylovaných medzi produktov so všeobecným vzorcom (II) nakoniec získajú, je možné formylskupinu nahradit' vodíkom hydrolyzou alebo je možné ju alternatívne redukovať na metylskupinu pomocou známych konvenčných redukčných postupov.

N-alkylačná reakcia sa môže dobre uskutočňovať tak, že sa reakčné zložky zmiešajú, prípadne v rozpúšťadle, kde toto rozpúšťadlo zahŕňa rozpúšťadlo, ktoré je inertné proti tejto reakcii, ako je napríklad voda; aromatické rozpúšťadlá, napríklad benzén, metylbenzén, dimetylbenzén, chlórbenzén, metoxybenzén a pod.; alkanoly s 1 až 6 atómami uhlíka, napríklad metanol, etanol, 1-butanol a pod.; ketóny, napríklad 2-propanón, 4-metyl-2-pentanón a pod.; estery, napríklad etylacetát, gama-butyrolaktón a pod.; étery, napríklad 1,1'-oxybisetylán, tetrahydrofuran, 1,4-dioxán a pod.; dipolárne aprotické rozpúšťadlá, napríklad N,N-dimetylformamid, N,N-dimetylacetamid, dimetylsulfoxid, pyridín, 1,3-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pyridimidinón, 1,3-dimetyl-2-imidazolidinón, 1,1,3,3-tetrametylmocovina, 1-metyl-2-pyrrolidinón, nitrobenzén, acetonitril a pod.; alebo zmesi takýchto rozpúšťadiel. Na zachytávanie kyseliny vznikajúcej počas reakcie môže byť výhodné pridávať vhodnú bázu, ako napríklad uhličitan, hydrogenuhličitan, hydroxid, oxid, karboxylát, alkoxyd, hydrid alebo amid alkalického kovu alebo kovu alkalických zemín, napríklad uhličitan sodný, hydrogenuhličitan sodný, uhličitan draselný, hydroxid sodný, oxid vápenatý, octan sodný, metoxid sodný, natriumhydrid, natriumamid a pod. alebo organickú bázu, ako napríklad amín, napríklad N,N-dietyltánamín, N-(1-metyletyl)-2-propánamín, 4-etylmorfolín, 1,4-diazabicyklo-[2.2.2]oktán, pyridín a pod. Obvykle je výhodné prevádzať formylovaný medzi produkt so všeobecným vzorcom (II) najprv na vhodnú soľ, ako napríklad soľ s alkalickým kovom alebo kovom alkalických zemín, reakciou zlúčeniny so všeobecným vzorcom (II) s vhodnou definovanou bázou, pričom vzniknutá soľ sa použije pri reakcii s alkylačným činidlom so všeobecným vzorcom (III). Alkalickým kovom alebo kovom alkalických zemín môže byť napríklad sodík, draslík, lítium, vápnik a pod. V niektorých prípadoch môže byť vhodné pridávať jodidovú soľ, prednostne jodid alkalického kovu alebo korunkový éter, napríklad 1,4,7,10,13,16-hexaoxacyklo-oktadekán a pod. Rýchlosť reakcie je možné povzbudiť miešaním a zvýšenou teplotou; reakciu je možné uskutočňovať pri teplote spätného toku reakčnej zmesi. Okrem toho môže byť výhodné uskutočňovať alkyláciu pod inertnou atmosférou, napríklad pod atmosférou argónu alebo dusíka neobsahujúceho kyslík.

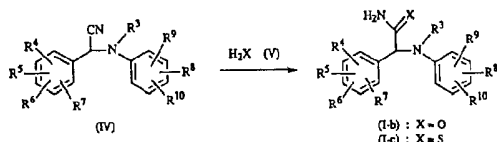
Alkylácia sa alternatívne môže uskutočňovať známymi postupmi pri použití katalyzátorov fázového prenosu. Pri týchto postupoch sa reakčné zložky zmiešajú s vhodnou bázou a prípadne pod definovanou inertnou atmosférou za prítomnosti vhodného katalyzátora fázového prenosu, ako sú napríklad trialkylfenylmetylamónium-, tetraalkylamónium-, tetraalkylfosfónium-, tetraarylfosfóniumhalogenid, -hydroxid, -hydrogénsulfát a podobné katalyzátory. Rýchlosť reakcie je možné povzbudzovať zvýšenými teplotami.

Účinnou alternatívou pre uvedené N-alkylačné reakcie je zahrievanie medzi produktu so všeobecným vzorcom (III)

s prebytkom anilínového derivátu so všeobecným vzorcom (II) v neprítomnosti rozpúšťadla. Reakcia sa uskutočňuje tak, že sa zmes mieša a zahrieva na takú teplotu, pri ktorej sa reakčné zložky úplne rozpustia.

Pri všetkých uvedených a nasledujúcich spôsoboch prípravy sa reakčné produkty môžu izolovať z reakčnej zmesi a prípadne ďalej čistiť pomocou známych spôsobov v tomto odbore.

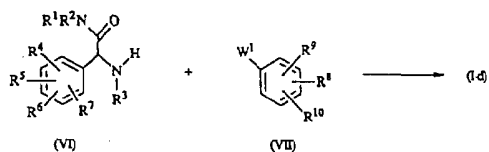
Zlúčeniny so všeobecným vzorcom (I), kde R^1 a R^2 znamenajú atóm vodíka, kde tieto zlúčeniny sú ďalej označované vzorcom (I-b), ak X predstavuje kyslík, a vzorcom (I-c), ak X predstavuje síru, je možné pripravovať reakciu nitrilu so všeobecným vzorcom (IV) s reakčným činidlom so všeobecným vzorcom H_2X (V), totiž vodou alebo sírovodíkom pri vhodných podmienkach.



Hydrolyza nitrilu so všeobecným vzorcom (IV) na príslušný amid so všeobecným vzorcom (I-b), kde X predstavuje kyslík, sa môže ľahko uskutočňovať spôsobmi známymi v tomto odbore. Táto hydrolyza sa prednostne uskutočňuje pri teplote miestnosti v koncentrovanej silnej kyseline, napríklad koncentrovanej kyseline sírovej, kyseline chlorovodíkovej, kyseline bromovodíkovej, kyseline mravčej nasýtenej kyselinou chlorovodíkovou a pod., prípadne v prítomnosti malého množstva vody.

Nitril so všeobecným vzorcom (IV) sa môže ľahko previesť na tioamid so všeobecným vzorcom (I-c), kde X predstavuje síru, reakciou so sírovodíkom vo vhodnom rozpúšťadle, napríklad pyridíne, mono-, di- alebo trimetylovanom pyridíne a podobných rozpúšťadlách, a v prítomnosti vhodnej bázy, ako je amin, napríklad N,N-dietyletánamin, 1-metylmorfolín, N-(1-metyletyl)-1-metyletánamin a pod. Posledná uvedená reakcia sa môže dobre uskutočňovať pri teplote miestnosti a v niektorých prípadoch aj pri nižších teplotách, napríklad pri teplotách od asi 0 °C do teploty miestnosti. Tioamidové zlúčeniny so všeobecným vzorcom (I-c) sa môžu ľahko prevádzať na príslušné amidy so všeobecným vzorcom (I-b) reakciou s oxidačným činidlom, ako napríklad peroxidom vodíka vo vode, prípadne pri spolupoužití pomocného organického rozpúšťadla, ktoré je inertné proti tejto reakcii.

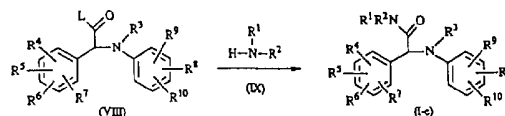
Zlúčeniny so všeobecným vzorcom (I), kde X predstavuje kyslík a aspoň jeden, a prípadne aj viaceré zo symbolov R^8 , R^9 a R^{10} predstavuje skupiny priťahujúce elektróny, ako je napríklad halogén, nitro alebo alkoxy s 1 až 6 atómami uhlíka, kde tieto zlúčeniny sú ďalej označované vzorcom (I-d), je možné pripravovať N-aryláciu medziproduktu so všeobecným vzorcom (VI) príslušným benzénovým derivátom so všeobecným vzorcom (VII)



Vo všeobecnom vzorci (VII) predstavuje W^1 reaktívnu odstupujúcu skupinu, ako napríklad halogén, alkoxy skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, aroxyskupinu, alkylsulfonyloxyskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom zvyšku, arylsulfonyloxyskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom zvyšku alebo arylsulfonylskupinu, al-

kyltioskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom zvyšku alebo nitroskupinu, prednostne fluór, chlór, nitro, 4-metylbenzénsulfonyloxy, metoxy alebo metyltioskupinu. Táto arylačná reakcia sa môže ľahko uskutočňovať uvedenými postupmi v súvislosti s alkyláciou medziproduktu so všeobecným vzorcom (II) medziproduktom so všeobecným vzorcom (III). Reakčné zložky sa predovšetkým môžu miešať, napríklad pri trocha zvýšených teplotách a predovšetkým pri teplote spätného toku, v prítomnosti bázy, charakterizovanej pri uvedenej alkylačnej reakcii a vo vhodnom rozpúšťadle, ktorým je napríklad dipolárne aprotické rozpúšťadlo, napríklad N,N-dimetylformamid, N,N-dimetylacetamid, dimetylsulfoxid, 1-metyl-2-pyrrolidínón, acetonitril, pyridín, hexametylfosfortriamid; alkohol, napríklad 1-butanol; etanol, napríklad tetrahydrofurán, 1,1'-oxybisetán, 1,4-dioxán a pod.; a zmesi takýchto rozpúšťadiel. Pri uvedenej arylačnej reakcii sa tiež môže pracovať pri podmienkach katalýzy katalyzátormi fázového prenosu.

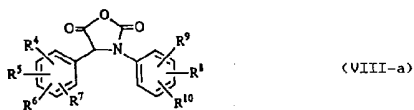
Zlúčeniny so všeobecným vzorcom (I), kde X predstavuje kyslík, kde tieto zlúčeniny sú ďalej charakterizované vzorcom (I-e), je ďalej tiež možné získať amidáciou príslušných karboxylových kyselín alebo ich vhodných reaktívnych funkčných derivátov so všeobecným vzorcom (VIII). Vo všeobecnom vzorci (VIII) môže L predstavovať hydroxyskupinu, alkoxy skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, fenoxyskupinu (ktorá je prípadne ďalej substituovaná), 1H-imidazolylskupinu, (alkyl alebo fenyl)oxykarbonyloxyskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom zvyšku, halogén a podobné reaktívne odstupujúce skupiny.



Príprava amidov so všeobecným vzorcom (I-e) sa môže dobre uskutočňovať pomocou známych amidačných, alebo transamidačných reakcií. Tak napríklad je tieto amidy možné pripravovať reakciou príslušnej karboxylovej kyseliny (I predstavuje hydroxyskupinu) s aminom so všeobecným vzorcom (IX) v prítomnosti reakčného činidla schopného povzbudzovať amidačné reakcie. Ako typické príklady takýchto reakčných činidiel je možné uviesť dicyklohexylkarbodiimid, 2-chlór-1-metylpyridíniumjodid, oxid fosforečný, 1,1'-karbonylbis(1H-imidazol), 1,1'-sulfonylbis(1H-imidazol) a podobné reakčné činidlá.

Alternatívne je možné tieto karboxylové kyseliny prevádzať na vhodné reaktívne deriváty, ako sú napríklad acylhalogenidy, symetrické alebo zmesové anhydridy, estery, amidy, acylazidy a podobné deriváty, a až potom ich v tejto podobe nechať reagovať s aminom so všeobecným vzorcom HNR^1R^2 . Tieto reaktívne funkčné deriváty sa môžu pripravovať spôsobmi známymi v tomto odbore, napríklad reakciou karboxylovej kyseliny s halogenačným činidlom, ako je napríklad tionylchlorid, chlorid fosforitý, kyselina polyfosforečná, fosforylchlorid, oxalylchlorid a pod., alebo reakciou tejto karboxylovej kyseliny s acylhalogenidom, ako acetylchloridom, etylchlórformiátom a pod. Veľmi zaujímavou metódou prípravy amidov, v ktorých R^3 predstavuje atóm vodíka, je reakcia vhodného derivátu karboxylovej kyseliny s reakčným činidlom schopným poskytnúť uhlíčitán, ako je napríklad dichlorid kyseliny uhlíčitej, trichlórmetyl chlórformiát, 1,1'-karbonylbis(1H-imidazol), dialkylkarbonát s 1 až 6 atómami uhlíka v každom z alkylových zvyškov a pod., za vzniku cyklického anhydridu so všeobecným vzorcom (VIII-a), ktorý sa po-

tom necháva reagovať s aminosom so všeobecným vzorcom (R^1R^2NH).



Tieto reaktívne funkčné deriváty karboxylových kyselín sa môžu vytvárať in situ alebo, ako je to žiaduce, sa môžu izolovať a ďalej čistiť pred reakciou s aminosom so všeobecným vzorcom NHR^1R^2 . Amidácia týchto reaktívnych funkčných derivátov sa môže účelne uskutočňovať tak, že sa reakčné zložky miešajú, prípadne vo vhodnom rozpúšťadle, ktoré je inertné proti reakcii, ako sú napríklad halogénované uhlíkovodíky, napríklad dichlórmetán, trichlórmetán a pod.; aromatické uhlíkovodíky, napríklad benzén, metylbenzén a pod.; étery, napríklad 1,1'-oxybisetylán, tetrahydrofuran a pod.; alebo dipolárne aprotické rozpúšťadlá, napríklad N,N-dimetylformamid, NN-dimetylacetamid, pyridín a pod. V niektorých prípadoch môže byť vhodné používať ako rozpúšťadlo prebytok jedného z reakčných činidiel. Voda, kyselina, alkohol alebo amín, ktorý sa môže počas reakcie uvoľňovať, sa z reakčnej zmesi môžu odstraňovať pomocou známych postupov, napríklad azeotropickou destiláciou, prevedením do komplexu, tvorbou solí a podobnými metódami. V niektorých prípadoch môže byť predovšetkým vhodné pridať bázu, ako napríklad amín, napríklad N,N-dietyltánamin, 4-etylmorfolín, pyridín alebo N,N-dimetyl-4-pyridinamin. Okrem toho je možné reakčnú rýchlosť amidačnej reakcie výhodne povzbudiť zvýšenou teplotou, napríklad tak, že sa pracuje pri teplote spätného toku reakčnej zmesi.

Zlúčeniny so všeobecným vzorcom (I) je tiež možné vzájomne prevádzať medzi sebou pomocou známych postupov transformácie funkčných skupín. Tak napríklad zlúčeniny, v ktorých jeden zo zvyškov R^8 , R^9 alebo R^{10} predstavuje skupinu so všeobecným vzorcom alkyl-C(=Y)-, kde alkyl obsahuje 1 až 6 atómov uhlíka a =Y predstavuje skupinu so vzorcom =NOH, =N-OC₃, =N-NH₂ alebo =N-N(CH₃)₂, je možné pripravovať spôsobmi známymi v tomto odbore z príslušných zlúčenín, v ktorých Y predstavuje skupinu =O, reakciou s hydroxylaminom, O-metylhydroxylaminom, hydrazinom alebo dimetylhydrazinom alebo ich vhodnými adičnými soľami.

Zlúčeniny podľa tohto vynálezu obsahujú vo svojej štruktúre aspoň jeden asymetrický atóm uhlíka, ktorým je atóm uhlíka nesúci amidovú alebo tioamidovú skupinu. Toto centrum chiralítity a akékoľvek iné centrum chiralítity, ktoré je prípadne prítomné, je možné opísať stereochemickými deskriptormi R a S.

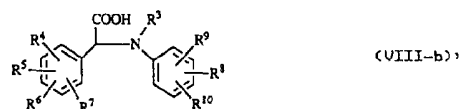
Čisté stereochemicky izoméne formy zlúčeniny so všeobecným vzorcom (I) je možné získať pomocou známych postupov. Diastereoizoméry je možné oddeľovať fyzikálnymi metódami, ako je selektívna kryštalizácia, alebo chromatografickými postupmi, napríklad protiprúdovou distribúciou kvapalinovou chromatografiou a pod. Enantioméry je možné od seba oddeľovať metódami známymi v tomto odbore, napríklad selektívnou kryštalizáciou ich diastereomérnych solí s chirálnymi kyselinami. Čisté stereochemicky izoméne formy je tiež možné získavať z príslušných čistých stereochemicky izomérnych foriem príslušných východiskových látok, pri predpoklade, že uskutočňované reakcie prebiehajú stereospecificky. Ak sa má získať špecifický stereoizomér, prednostne sa požadovaná zlúčenina syntetizuje stereospecifickými postupmi prípravy. Pri týchto postupoch sa výhodne používajú enantiome-

ricky čisté východiskové látky. Stereochemicky izoméne formy zlúčenín so všeobecným vzorcom (I) prirodzene tiež patria do rozsahu tohto vynálezu.

Opísanými postupmi sa zlúčeniny so všeobecným vzorcom (I) obvykle získajú vo forme racemických zmesí enantiomérov, ktoré je možné od seba oddeľovať známymi štiepacími postupmi. Racemické zlúčeniny so všeobecným vzorcom (I), ktoré sú dostatočne bázické, je možné prevádzať na príslušné diastereomérne soli reakciou s vhodnou chirálnou kyselinou. Vzniknuté diastereomérne soli je potom možné separovať, napríklad selektívnou alebo frakčnou kryštalizáciou, a enantioméry sa z nich môžu uvoľniť alkalickou alebo kyslou hydrolyzou.

Prednostným spôsobom separácie enantiomérov zlúčenín so všeobecným vzorcom (I) je kvapalinová chromatografia používajúca chirálnu stacionárnu fázu, ktorou je účelne derivatizovaná celulóza, napríklad tri(dimetylkarbamoyl)celulóza (Chiracel OD^(R)) a podobné chirálne stacionárne fázy.

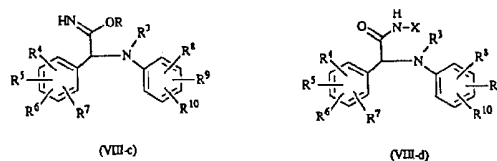
Ako alternatívu k uvedenému štiepeniu zlúčenín so všeobecným vzorcom (I) je potrebné tiež uviesť štiepenie racemických medziproduktov. Veľmi užitočnými medziproduktmi na tieto ciele sú aminokyseliny so všeobecným vzorcom (VIII-b)



ktoré je možné ľahko získať z príslušných benzén(tio)acetamidových zlúčenín so všeobecným vzorcom (I) kyslou alebo prednostne alkalickou hydrolyzou, napríklad pôsobením vodného roztoku bázy, ako je hydroxid sodný alebo draselný v zmesi s vhodným organickým rozpúšťadlom, ako je napríklad alkohol, napríklad metanol, etanol a pod. Takto získané aminokyseliny so všeobecným vzorcom (VIII-b) sa môžu jednoducho štiepiť vytvorením príslušných diastereomérnych solí, ktoré vznikajú reakciou s vhodnou chirálnou bázou, ako napríklad fenyletánaminom, naftyletánaminom, cinchoninom alebo inými bázami typu alkaloidov. Tieto aminokyseliny je prirodzene tiež možné štiepiť kvapalinovou chromatografiou pri použití vhodnej chirálnej stacionárnej fázy.

Enantioméne formy aminokyselín so všeobecným vzorcom (VIII-b) sa prevádzajú na enantioméne formy benzén(tio)acetamidových zlúčenín so všeobecným vzorcom (I) uvedenými postupmi konverzie medziproduktov so všeobecným vzorcom (VIII) na zlúčeniny so všeobecným vzorcom (I).

Inými zaujímavými novými medziproduktmi alebo derivátmi racemických zlúčenín so všeobecným vzorcom (I), ktoré sú vhodné na štiepenie kvapalinovou chromatografiou, sú napríklad iminoétery so všeobecným vzorcom (VIII-c) a deriváty so všeobecným vzorcom (VIII-d).



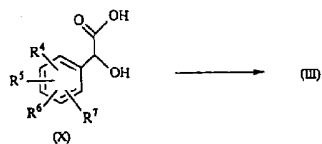
Niektoré z medziproduktov so všeobecným vzorcom (VIII-c) a (VIII-d) sú veľmi zaujímavé preto, že majú relatívne vyššiu rozpustnosť, a preto umožňujú uložiť viac ra-

cemicej látky na chirálnej stacionárnej fáze. Medziprodukty so všeobecným vzorcom (VIII-c) je možné pripravovať z nitrilov so všeobecným vzorcom (IV) alkoholózou alkoholom so všeobecným vzorcom ROH, kde R predstavuje alkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka alebo fenylskupinu, v prítomnosti suchej kyseliny chlorovodíkovej. Po rozštiepení kvapalinovou chromatografiou sa oddelené enantioméry so všeobecným vzorcom (VIII-c) prevedú na príslušné enantioméry so všeobecným vzorcom (VIII-c) prevedú na príslušné enantioméne amidy so všeobecným vzorcom (I-b) hydrolyzou iminoéteru vo vodnom kyslom prostredí na karboxylovú kyselinu a ďalšou konverziou, ktorá je opísaná.

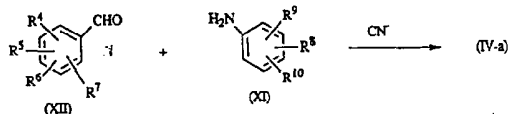
V medziproduktoch so všeobecným vzorcom (VIII-d) predstavuje X skupinu so vzorcom $-\text{CH}_2\text{OH}$ alebo $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)$. Tieto medziprodukty je možné ľahko pripravovať z amidov so všeobecným vzorcom (I-b) reakciou s formaldehydom alebo zlúčeninou so vzorcom $[(\text{CH}_3)_2\text{N}=\text{CH}_2]^+\text{Cl}^-$ pomocou známych postupov. Termolýzou oddelených enantiomérov sa získajú príslušné enantioméne amidy so všeobecným vzorcom (I-b).

Mnohé z medziproduktov a východiskových látok používaných pri uvedených preparačných postupoch sú známe zlúčeniny, ktoré je možné pripravovať pomocou známych postupov prípravy týchto alebo podobných zlúčenín. Niektoré medziprodukty sú menej bežné alebo sú nové a niekoľko postupov, ktorými je možné ich získať, je ďalej opísaných podrobnejšie.

Medziprodukty so všeobecným vzorcom (III), kde X predstavuje kyslík, je možné získať z derivátov alfa-hydroxybenzénocetovej kyseliny so všeobecným vzorcom (X), reakciou s halogenačným činidlom, ako napríklad chloridom fosforečným, fosforylchloridom, chloridom fosforitým, bromidom fosforitým, tionylchloridom, alebo iným aktivačným činidlom, ako napríklad sulfonylhalogenidom. Táto reakcia sa môže uskutočňovať pri zvýšenej teplote, predovšetkým pri teplote spätného toku reakčnej zmesi, v prebytku halogenačného činidla, ako rozpúšťadla, ktoré je prípadne možné zriediť vhodným rozpúšťadlom, ktoré je inertné proti reakcii, ako je aromatický uhl'ovodík, halogénovaný uhl'ovodík, éter a podobné rozpúšťadlá. Takto získaný benzénacetylhalogenid sa účelne prevádza na požadovaný benzénacetamid tak, že sa reakčná zmes vleje do vodného alebo alkoholického roztoku obsahujúceho amin so všeobecným vzorcom HNR^1R^2 (IX)



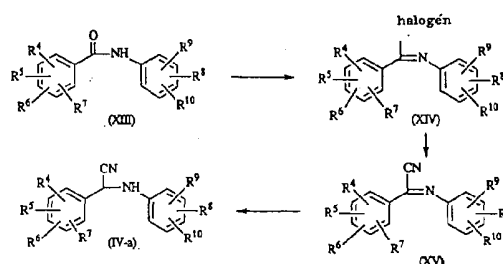
Medziprodukty so všeobecným vzorcom (IV-a) je možné pripravovať reakciou vhodného benzaldehydu so vzorcom (XII) s anilínom so všeobecným vzorcom (XI) v prítomnosti kyanidovej soli a vhodného rozpúšťadla.



Ako príklady kyanidových soli je možné uviesť kyanidy alkalickej kovov a kovov alkalických zemín, napríklad kyanid sodný a kyanid draselný. Ako vhodné rozpúšťadlá je možné uviesť napríklad vodu; alkanoly, napríklad metanol, etanol a pod.; karboxylové kyseliny, napríklad kyselinu

octovú, predovšetkým ľadovú kyselinu octovú, kyselinu propánovú a pod.; alebo zmes takýchto rozpúšťadiel. Táto reakcia sa účelne uskutočňuje pri miešaní pri teplote miestnosti, pričom reakčné zložky sa prípadne mierne zahrievajú, napríklad na teplotu 40 až 60 °C, predovšetkým na teplotu asi 50 °C. V niektorých prípadoch je výhodné uskutočňovať túto reakciu v prítomnosti kovovej soli, napríklad bezvodného chloridu zinočnatého a pod., v nevodnom rozpúšťadle, predovšetkým ľadovej kyseliny octovej, ako je to opísané v Chem. Ber., 98, 3 902, (1965).

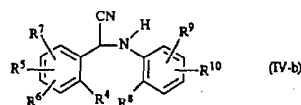
Medziprodukty so všeobecným vzorcom (IV-a) sa tiež alternatívne môžu pripravovať prevedením N-arylbzénamidu so všeobecným vzorcom (XIII) na imidoylchlorid so všeobecným vzorcom (XIV) pôsobením halogenačného činidla, a potom sa vzniknutý imidoylhalogenid nechá reagovať s kyanidovou soľou, a takto získaný alfa-iminonitril so všeobecným vzorcom (XV) sa redukuje.



Tento imidoylhalogenid sa môže pripravovať reakciou zlúčeniny so všeobecným vzorcom (XIII) s halogenačným činidlom, ako napríklad chloridom fosforečným, fosforylchloridom, chloridom fosforitým, bromidom fosforitým, tionylchloridom a pod., vo vhodnom rozpúšťadle, akým je napríklad halogénovaný uhl'ovodík, napríklad dichlórmetán, trichlórmetán; éter, napríklad tetrahydrofuran, 1,1'-oxybisetán, 1,4-dioxán a pod.; alebo zmes takýchto rozpúšťadiel; alebo v prebytku halogenačného činidla, prípadne s prísadou jedného alebo viacerých uvedených rozpúšťadiel.

Substitučná reakcia, ktorou sa halogén vymieňa za kyanoskupinu, sa môže uskutočňovať v rozpúšťadle, ktoré je inertné proti reakcii pri použití kyanidovej soli, ako napríklad soli uvedenej v súvislosti s prípravou zlúčenín so všeobecným vzorcom (IV-a) z aldehydu so všeobecným vzorcom (XII). Táto substitúcia sa prednostne uskutočňuje pri podmienkach katalýzy fázového prenosu v dvojfázovom rozpúšťadlovom systéme spôsobom opísaným v Synthesis 1978, str. 894. Takto získaný medziprodukt so všeobecným vzorcom (XV) sa potom redukuje na zlúčeninu so všeobecným vzorcom (IV-a) v prítomnosti vhodného redukčného činidla, ako je napríklad natriumbórhidrid, lítiumbórhidrid, natriumkyánbórhidrid, lítiumaluminiumhydrid a podobne redukčné činidlá.

Mnohé z medziproduktov so všeobecným vzorcom (IV) sú považované za nové zlúčeniny. Zaujímavou podskupinou nových medziproduktov so všeobecným vzorcom (IV-b)



a ich stereochemicky izoméne formy, kde R^4 predstavuje halogén, alkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, alkoxykupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, nitroskupinu alebo hydroxykupinu;

R^5 a R^6 každý jednotlivito, nezávisle, predstavuje atóm vodíka, atóm halogénu, alkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, alkoxykupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, nitroskupinu, trifluórmetylskupinu, kyanoskupinu, aminometylskupinu, karboxyskupinu, alkoxykarbonylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v alkoxylovom zvyšku, alkykarbonylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovom zvyšku, aminokarbonylskupinu alebo hydroxyskupinu;

R^7 predstavuje atóm vodíka alebo atóm halogénu;

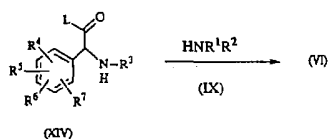
R^8 predstavuje alkoxykupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, nitroskupinu, trifluórmetyloxykupinu, 2,2,2-trifluóretoxykupinu, (trifluórmetyl)karbonylskupinu, aminokarbonylskupinu, (cyklopropyl)karbonylskupinu alebo skupinu so všeobecným vzorcom alkyl-(C=Y)-, kde alkyl obsahuje 1 až 6 atómov uhlíka a =Y predstavuje skupinu so vzorcom =O, =N-OH, =N-OCH₃, =N-NH₂ alebo =N-N(CH₃)₂; a

R^9 a R^{10} každý jednotlivito, nezávisle, predstavuje atóm vodíka, atóm halogénu, alkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, alkoxykupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, nitroskupinu, hydroxyskupinu, trifluórmetyloxykupinu, 2,2,2-trifluóretoxykupinu, (trifluórmetyl)karbonylskupinu, aminokarbonylskupinu, (cyklopropyl)karbonylskupinu alebo zvyšok so všeobecným vzorcom alkyl-(C=Y)-, kde alkyl obsahuje 1 až 6 atómov uhlíka a =Y predstavuje skupinu so vzorcom =O, =N-OH, =N-OCH₃, =N-NH₂ alebo =N-N(CH₃)₂;

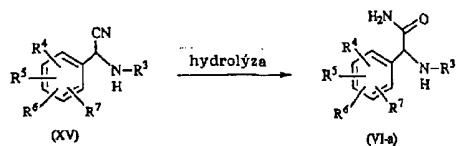
s tou podmienkou, že

R^8 má iný význam ako význam 2-metoxyskupiny, ak R^4 predstavuje atóm chlóru, R^5 predstavuje 6-chlór, R^6 , R^7 a R^9 predstavujú atómy vodíka a R^{10} predstavuje atóm vodíka alebo 5-metylskupinu.

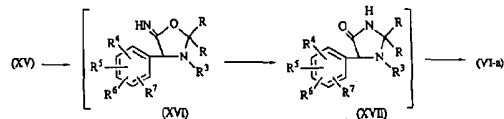
Medziprodukty so všeobecným vzorcom (VI) je možné účelne pripravovať z vhodného derivátu karboxylovej kyseliny, v ktorom má L význam uvedený pri všeobecnom vzorci (VIII), reakciou s aminom so všeobecným vzorcom HNR¹R² (IX).



Medziprodukty so všeobecným vzorcom (VI), v ktorých R^1 a R^2 predstavujú atómy vodíka, je alternatívne možné pripravovať hydrolyzou medziproduktu so všeobecným vzorcom (XV) postupmi opísanými v súvislosti s prípravou zlúčeniny so všeobecným vzorcom (I-b).

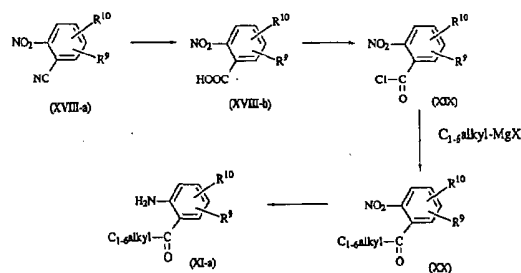


Alternatívnu metódou pre konverziu medziproduktov so všeobecným vzorcom (XV) na medziprodukty so všeobecným vzorcom (VI-a) je postup, pri ktorom sa medziprodukt so všeobecným vzorcom (XV) mieša v alkanole, ako napríklad metanole, v prítomnosti ketónu, ako je acetón alebo cyklohexanón so všeobecným vzorcom R(C=O)-R a katalytického množstva bázy, ako je metoxid sodný a pod. Takto získané cyklické medziprodukty so všeobecným vzorcom (XVI), ktoré sa môžu prešmyknúť na medziprodukty so všeobecným vzorcom (XVII), sa potom hydrolyzujú na medziprodukty so všeobecným vzorcom (VI-a) zahrievaním vo vode.



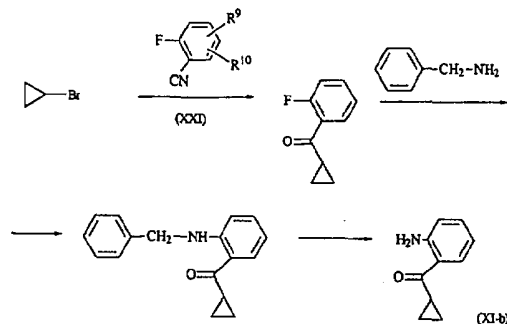
Medziprodukty so všeobecným vzorcom (XV) je prirodzene možné ľahko získať z benzaldehydov so všeobecným vzorcom (XII) reakciou s príslušným aminom so všeobecným vzorcom R³NH₂ a kyanidom, ako je to opísané v súvislosti s prípravou medziproduktov so všeobecným vzorcom (IV-a).

Mnohé z anilínov so všeobecným vzorcom (XI) sú nové zlúčeniny, ktoré boli zámerné pripravené na použitie pri spôsobe podľa vynálezu. Tak napríklad medziprodukty so vzorcom (XI-a), kde R^8 predstavuje skupinu so vzorcom alkyl-C(=O)-, kde alkyl obsahuje 1 až 6 atómov uhlíka, je možné pripraviť z nitrilu so všeobecným vzorcom (XVIII-a) alebo karboxylovej kyseliny so všeobecným vzorcom (XVIII-b),

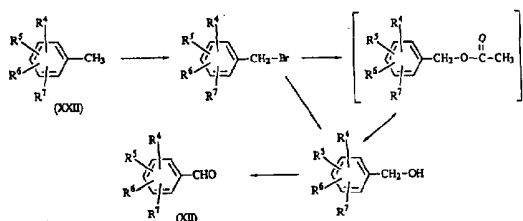


cez acylchlorid so všeobecným vzorcom (IX), ktorý sa nechá reagovať s organokovovým činidlom, ako je alkylmagnéziuhalogenid s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom zvyšku alebo horečnatou soľou dialkyl-2-C₁₋₆-alkyl-1,3-propándiovej kyseliny. Touto reakciou sa získa esterový derivát kyseliny malónovej, ktorý sa prevedie na zlúčeninu so všeobecným vzorcom (XX) kyslou hydrolyzou a súčasnou dekarboxyláciou. Redukciou nitroskupiny sa získa medziprodukt so všeobecným vzorcom (XI-a).

Medziprodukty so všeobecným vzorcom (XI-b), kde R^8 predstavuje (cyklopropyl)karbonylskupinu, sa môžu pripravovať z 2-fluórbenzenitrilu so všeobecným vzorcom (XXI) reakciou s Grignardovým činidlom odvodeným od cyklopropylbromidu a následnou nukleofilnou aromatickou substitúciou fluóru a hydrogenolýzou benzylovej skupiny.



Aldehydy so všeobecným vzorcom (XII) je možné všeobecne pripravovať z príslušných toluénových derivátov so všeobecným vzorcom (XXII) bromáciou, hydrolyzou a oxidáciou.



Zlúčeniny so všeobecným vzorcom (I) majú antiretrovírusové vlastnosti, predovšetkým proti vírusu ľudskej imunitnej nedostatočnosti Human Immunodeficiency Virus (HIV), ktorý je takisto známy pod označením LAV, HILV-III alebo ARV, ktorý je etiologickým činidlom získaného imunodeficientného stavu Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS) u ľudí. HIV vírus prednostne infikuje ľudské bunky T-4 a ničí alebo mení ich normálnu funkciu, predovšetkým pri koordinácii imunitného systému. V dôsledku toho sa u infikovaného pacienta stále znižuje počet buniek T-4, ktoré sa navyše chovajú abnormálne. Imunologický obranný systém je preto neschopný potlačiť infekcie a neoplazmy a pacient infikovaný HIV obvykle umiera na príležitostné infekcie, ako sú zápal pľúc, alebo na rôzne druhy rakoviny skôr než na priamy následok HIV infekcie. Iné choroby spojené s HIV zahŕňajú trombocytopéniu, Caposihov sarkóm a infekcie centrálneho nervového systému, ktoré sú charakteristické progresívnou demyelináciou, ktorá vedie k demencii a k takým symptómom, ako je progresívna dysartria, ataxia a dezorientácia. HIV infekcia je tiež spájaná s periférnou neuropatiou, progresívnu generalizovanou lymfadenopatiou (PGL) a ARC (AIDS-related complex). Vďaka antiretrovírusovým vlastnostiam, predovšetkým vlastnostiam proti HIV, sú zlúčeniny so všeobecným vzorcom (I), ich farmaceuticky vhodné soli a stereochemicky izoméne formy užitočné pri liečení teplokrvných živočíchov infikovaných retrovírusmi, predovšetkým HIV, alebo pri ich profylaxii. Zlúčeniny podľa vynálezu môžu byť všeobecne užitočné pri liečení teplokrvných živočíchov infikovaných vírusmi, ktorých existencia je sprostredkovaná alebo závisí od enzýmu reverzná transkriptáza. Ako choroby, ktorým je možné predchádzať alebo ktoré je možné liečiť pomocou zlúčenín podľa tohto vynálezu, je možné uviesť predovšetkým choroby spojené s HIV a inými patogénnymi retrovírusmi, ktoré zahŕňajú AIDS, ARC (AIDS-related complex), progresívnu generalizovanú lymfadenopatiu (PGL) a chronické choroby CNS spôsobené retrovírusmi, ako je napríklad demencia sprostredkovaná HIV a roztrúsená skleróza.

Okrem toho sa zistilo, že tiež medzi produkty so všeobecným vzorcom (IV) majú antiretrovírusové vlastnosti, predovšetkým proti HIV.

Vďaka farmakologickým vlastnostiam, ktoré zlúčeniny podľa vynálezu vykazujú, je možné ich spracúvať na farmaceutické prípravky vhodné na terapeutické podávanie. Tieto farmaceutické prípravky sú takisto považované za nové a v dôsledku toho tvoria ďalší aspekt predloženého vynálezu. Ešte ďalším aspektom tohto vynálezu je príprava týchto farmaceutických prípravkov. Pri príprave farmaceutických prípravkov podľa vynálezu sa účinné množstvo účinnej prísady zmieša na dokonalú zmes s farmaceuticky vhodným nosičom. Tieto farmaceutické prípravky majú účelne podobu jednotkových dávkovacích foriem, predovšetkým na orálne, rektálne podávanie alebo podávanie vo forme parenterálnych injekcií. Pri príprave prípravkov na orálne podávanie sa môžu používať obvyklé farmaceutické médiá, ako je napríklad voda, glykoly, oleje, alkoholy a pod., v prípade kvapalných prípravkov na orálne podáva-

nie, ako sú suspenzie, elixiry a roztoky; alebo pevné nosiče, ako sú škroby, cukry, kaolín, mazadlá, spojivá, dezintegrčné činidlá a pod., v prípade práškov, piluliek, kapsuliek a tabliet. Vzhľadom na jednoduchosť podávania predstavujú tablety a kapsulky najvýhodnejšiu orálnu jednotkovú dávkovaciu formu. V tomto prípade sa samozrejme používajú pevné farmaceutické nosiče. V príprave parenterálnych prípravkov bude nosič obvykle zahŕňať sterilnú vodu, aspoň ako hlavnú súčasť, napriek tomu, že je možné pridávať aj ďalšie prísady, napríklad na zvýšenie rozpustnosti. Injekčné roztoky je napríklad možné pripravovať pri použití soľného roztoku, roztoku glukózy, alebo zmesi roztoku soli a roztoku glukózy ako nosiča. Takisto sa môžu pripravovať injekčné suspenzie, kde v týchto prípadoch sa používajú vhodné kvapalné nosiče, suspenzné činidlá a pod. V prípade prípravkov vhodných na perkutánne podávanie obsahuje nosič obvykle činidlo zvyšujúce penetráciu a/alebo vhodné namáčacie činidlo, prípadne v zmesi s vhodnými aditívami.

Uvedené farmaceutické prípravky sa výhodne spracúvajú na jednotkové dávkovacie formy, ktoré uľahčujú podávanie a umožňujú dosiahnuť rovnomerné dávkovanie. Pod pojmom jednotková dávkovacia forma sa v tomto opise a nárokoch rozumie oddelená jednotka vhodná ako jednotka dávkovania, ktorá obsahuje vždy vopred určené množstvo účinnej prísady, ktoré je vypočítané tak, aby sa ním mohol dosiahnuť požadovaný terapeutický účinok. Okrem účinnej prísady obsahuje jednotková dávkovacia forma tiež farmaceutický nosič. Ako príklady jednotlivých dávkovacích foriem je možné uviesť tablety (vrátane ryhovaných a potiahnutých tabliet), kapsulky, pilulky, prášky, obľátky, injekčné roztoky a suspenzie, čajové lyžičky, polievkové lyžice a pod., a ich násobky.

Odborníci v odbore liečenia infekcií spôsobených vírusom HIV sú schopní ľahko určiť účinné množstvo týchto zlúčenín na základe výsledkov skúšok, ktoré sú uvedené v tomto opise. Všeobecne sa za účinné množstvo považuje množstvo od 0,01 do 50 mg/kg a predovšetkým od 0,1 do 10 mg/kg telesnej hmotnosti. Môže byť vhodné podávať požadovanú dávku vo forme dvoch, troch štyroch alebo viacerých čiastočných dávok rozložených vo vhodných intervaloch počas dňa. Tieto čiastočné dávky je možné spracovať na jednotkové dávkovacie formy, ktoré napríklad obsahujú 1 až 1 000 mg a predovšetkým 5 až 200 mg účinnej zložky.

Je zrejme, že túto účinnú dávku je možné znižovať alebo zvyšovať v závislosti od odpovede liečeného subjektu a/alebo v závislosti od hodnotenia lekára, ktorý zlúčeniny podľa vynálezu predpisuje. Rozmedzie dennej uvedenej účinnej dávky je teda nutné považovať len za orientačné vodidlo, ktoré nemá vplyv na rozsah vynálezu.

Nasledujúce príklady bližšie objasňujú rôzne aspekty tohto vynálezu. Majú len ilustratívny charakter a rozsah vynálezu v žiadnom ohľade neobmedzujú. Ak nie je uvedené niečo iné, rozumejú sa pod všetkými dielmi diely hmotnostné.

Príklady uskutočnenia vynálezu

A. Príprava medzi produktov

Príklad 1

K zmesi 43,8 dielu 2,6-dichlórbenzaldehydu a 325 dielov kyseliny octovej sa pri miešaní prikvapká 35,3 dielu 2-metoxybenzamínu. Po 15 minútach sa prikvapká roztok 20,3 dielu kyanidu draselného v 35 dieloch vody, pričom teplota sa udržiava na hodnote nižšej ako 30 °C. V miešaní

sa pokračuje 20 hodín pri teplote miestnosti. Zrazenina sa odfiltruje a dvakrát prekryštalizuje z 2-propanolu. Produkt sa odfiltruje a vysuší, pričom sa získa 35,3 dielu 2-(2,6-dichlórfenyl)-2-[(2-metoxifynyl)amino]acetonitrilu s teplotou topenia 117,5 °C (medziprodukt 1).

Príklad 2

K miešanej a ľadom chladenej zmesi 44 dielov 2,6-dichlórbenzaldehydu a 500 dielov kyseliny octovej sa pridá 27,6 dielu 2-nitrobenzaminu, 50 dielov chloridu zinočnatého a 16,3 dielu kyanidu draselného. V miešaní sa pokračuje 17 hodín pri 50 °C. Po ochladení sa reakčná zmes naleje do 1000 dielov vody. Zrazenina sa odfiltruje a tritureje s 2,2'-oxybispropánom. Produkt sa odfiltruje, premyje 2,2'-oxybispropánom a vysuší, pričom sa získa 45,9 dielu 2-(2,6-dichlórfenyl)-2-[(2-nitrofenyl)amino]acetonitrilu s teplotou topenia 194,8 °C (medziprodukt 2).

Príklad 3

Zmes 8,75 dielu 2,6-dichlórbenzaldehydu, 5,4 dielu 1-(2-aminofenyl)-1-etanolu a 105 dielov kyseliny octovej sa pol hodiny mieša pri teplote miestnosti. Pridá sa 3,26 dielu kyanidu draselného a v miešaní sa 20 hodín pokračuje. Reakčná zmes sa zriedi vodou. Zrazenina sa odfiltruje, premyje vodou a prekryštalizuje z acetonitrilu. Produkt sa odfiltruje a vysuší, pričom sa získa 9,1 dielu (71,3 %) (\pm)-alfa-[(2-acetylfenyl)amino]-2,6-dichlórbenzénacetonitrilu s teplotou topenia 178,7 °C (medziprodukt 3).

Príklad 4

a) Zmes 2 dielov 4-etyl-2-nitrobenzénkarbonitrilu, 31,6 dielu etanolu, 27,8 dielu peroxidu vodíka (30 %) a 1,7 ml 6N hydroxidu sodného sa jednu hodinu mieša pri teplote miestnosti. Reakčná zmes sa zriedi vodou a produkt sa trikrát extrahuje dichlórmetánom. Spojené extrakty sa premyjú vodou, vysušia, prefiltrujú a odparia. Zvyšok sa prekryštalizuje z 2,2'-oxybispropánu. Produkt sa odfiltruje a vysuší, pričom sa získa 1,3 dielu (60,9 %) 4-etyl-2-nitrobenzamidu s teplotou topenia 175,0 °C (medziprodukt 4).

b) K zmesi 29,2 dielu medziproduktu 4 a 234 dielov kyseliny sírovej (75 %) sa pri miešaní a zahrievaní na 80 °C po častiach pridá 53 dielov dusitanu sodného. Vzniknutá zmes sa 10 minút mieša pri teplote miestnosti, a potom sa zriedi vodou. Zrazenina sa odfiltruje, premyje vodou a vysuší, pričom sa získa 26 dielov (88,8 %) 4-etyl-2-nitrobenzoovej kyseliny s teplotou topenia 111,2 °C (medziprodukt 5).

c) Zmes 25,5 dielu medziproduktu 5 a 259,2 dielu tionylchloridu sa 5 hodín mieša pri teplote spätného toku. Reakčná zmes sa odparí a zvyšok sa dvakrát spoločne odparí s metylbenzénom. Získa sa 27,8 dielu (100 %) 4-etyl-2-nitrobenzénkarbonylchloridu (medziprodukt 6).

d) K zmesi 3,4 dielu horčíkových hoblín, 2,0 dielu etanolu a 2,2 dielu tetrachlórmetánu sa prikvapká 35,5 dielu 1,1'-oxybisetánu. K zmesi sa pri teplote spätného toku prikvapká zmes 22,4 dielu dietyl-1,3-propándioátu, 11,9 dielu etanolu a 10,7 dielu 1,1'-oxybisetánu a po 3 hodinách roztok 27,8 dielu medziproduktu 6 v 10,7 dielu 1,1'-oxybisetánu. V miešaní pri teplote spätného toku sa jednu hodinu pokračuje. Po ochladení sa prikvapká 91,4 dielu 8 % kyseliny sírovej. Organická vrstva sa oddelí a vodná vrstva sa dvakrát extrahuje metylbenzénom. Spojené organické vrstvy sa premyjú vodou, vysušia, prefiltrujú a odparia. Zvyšok sa 2 hodiny varí pod spätným chladičom v zmesi 84 dielov kyseliny octovej, 18,4 dielu kyseliny sírovej a 45 dielov vody. Po ochladení sa vzniknutá zmes zriedi vodou a dvakrát extrahuje 2,2'-oxybispropánom. Spojené

extrakty sa premyjú 10 % hydroxidom sodným a vodou, vysušia, prefiltrujú a odparia. Získa sa 22 dielov (87,6 %) 1-(4-etyl-2-nitrofenyl)etanónu (medziprodukt 7).

e) Zmes 22 dielov medziproduktu 7, 2 dielov roztoku tiofenu v metanole s koncentráciou 4 % a 316 dielov metanolu sa hydrogenuje pri normálnom tlaku pri 50 °C v prítomnosti dvoch dielov 10 % paládiovaneho aktívneho uhlia ako katalyzátora. Po spotrebovaní vypočítaného množstva vodíka sa katalyzátor odfiltruje a filtrát sa odparí. Zvyšok sa prečistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéli pri použití zmesi dichlórmetán: hexán (80 : 20) ako elučného činidla. Z požadovanej frakcie sa odparí elučné činidlo a získa sa tým 16 dielov (89,1 %) 1-(2-amino-4-etylfenyl)etanónu (medziprodukt 8).

f) Zmes 5,25 dielu (2,6-dichlórfenyl)metanónu, 4,08 dielu medziproduktu 8 a 105 dielov kyseliny octovej sa 2 hodiny mieša pri teplote miestnosti. K zmesi sa pridá 1,96 dielu kyanidu draselného a v miešaní sa 20 hodín pokračuje. Reakčná zmes sa naleje do vody a produkt sa extrahuje dichlórmetánom. Extrakt sa premyje 10 % hydroxidom sodným a vodou, vysuší sa, prefiltruje a odparí. Zvyšok sa prečistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéli pri použití zmesi dichlóretán : hexán (80 : 20) ako elučného činidla. Z požadovanej frakcie sa odparí elučné činidlo a zvyšok sa nechá vykryštalizovať z 2,2'-oxybispropánu. Produkt sa odfiltruje a vysuší, pričom sa získa 4,28 dielu (49,3 %) (\pm)-alfa-[(2-acetyl-5-etylfenyl)amino]-2,6-dichlórbenzénacetonitrilu s teplotou topenia 111,3 °C (medziprodukt 9).

Príklad 5

a) K roztoku 117 dielov (4-trifluórmetylfenyl)metanónu v 136 dieloch metanolu sa po častiach pridá 13,1 dielu tetrahydroboritanu sodného pod atmosférou dusíka a pri chladení ľadom. Zmes sa 18 hodín mieša pri teplote miestnosti, reakčná zmes sa vleje do vody, ktorá bola oksylená kyselinou chlorovodíkovou (20 %). Produkt sa extrahuje 2,2'-oxybispropánom (2 x) a spojené extrakty sa premyjú vodou, vysušia sa, prefiltrujú a odparia. Získa sa 130 dielov (100 %) 4-(trifluórmetyl)benzénmetanolu (medziprodukt 10).

b) Zmes 125 dielov medziproduktu 10 a 821 dielov 1-metyl-2-pyrolidinónu sa hydrogenuje pri normálnom tlaku pri teplote miestnosti v prítomnosti 3 dielov 10 % paládiového uhlia ako katalyzátora. Po spotrebovaní vypočítaného množstva vodíka sa katalyzátor odfiltruje a filtrát sa odparí. Zvyšok sa predestiluje (1 x 10⁵ Pa, 90 až 100 °C), pričom sa získa 75 dielov (66,0 %) 1-trifluórmetyl-4-metylbenzenu (medziprodukt 11).

c) Zmes 29,4 dielu medziproduktu 11 a 4,1 dielu chloridu antimonitého sa 6 hodín mieša pri 60 °C pri súčasnom prebublávaní chlóróm. Reakčná zmes sa zriedi 50 dielmi vody a ďalších 15 minút mieša pri 60 °C. Produkt sa extrahuje 2,2'-oxybispropánom, extrakt sa premyje vodou, vysuší, prefiltruje a odparí. Zvyšok sa vyberie do hexánu a zmes sa prefiltruje a odparí. Zvyšok sa predestiluje (1,3 x 10³ Pa, 100 až 105 °C), pričom sa získa 29 dielov (61,1 %) 1,3,4-trichlór-5-nitrofluórmetyl-2-metylbenzenu (medziprodukt 12).

d) Zmes 29 dielov medziproduktu 12, 30 dielov N-brómsukcínimidu, 2,5 dielu benzoylperoxidu a 795 dielov tetrachlórmetánu sa 6 hodín mieša pri teplote spätného toku. Reakčná zmes sa premyje vodou (2 x), vysuší, prefiltruje a odparí. Zvyšok sa povarí v hexáne a vzniknutá zmes sa prefiltruje a odparí. Získa sa 40 dielov (100 %) 2-brómmetyl-1,3,4-trichlór-5-trifluórmetylbenzenu (medziprodukt 13).

e) Zmes 40 dielov medziproduktu 13, 600 dielov vody a 27,6 dielov uhličitanu draselného sa 21 hodín mieša pri teplote spätného toku. Po ochladení sa zrazenina odfiltruje

a prekryštalizuje z hexánu. Produkt sa odfiltruje a vysuší, pričom sa získa 15 dielov (48,8 %) 2,3,6-trichlór-4-trifluórmetylbzenmetanolu (medziprodukt 14).

f) K zmesi 80 dielov vody, 79,12 dielu koncentrovanej kyseliny sírovej a 1 dielu benzyltrietylamóniumchloridu sa pri miešaní pridá 6,6 dielu dvojchrómanu draselného, a potom sa prikvapká roztok 15 dielov medziproduktu 14 v 160 dieloch dichlórmetánu. Zmes sa ďalej 4 hodiny mieša pri teplote miestnosti. Reakčná zmes sa zriedi 400 dielmi vody a produkt sa dvakrát extrahuje dichlórmetánom. Spojené extrakty sa premyjú vodou, vysušia, prefiltrujú a odparia. Získa sa 16 dielov (100 %) [2,3,6-trichlór-4-(trifluórmetyl)fenyl]metanónu (medziprodukt 15).

g) Zmes 4,1 dielu 1-(2-aminofenyl)etanónu, 11 dielov medziproduktu 15 a 105 dielov kyseliny octovej sa 2 hodiny mieša pri teplote miestnosti. Pridá sa 2,6 dielu kyanidu draselného a v miešaní pri teplote miestnosti sa 18 hodín pokračuje. Reakčná zmes sa vleje do 500 dielov vody. Produkt sa extrahuje dichlórmetánom (2 x) a spojené extrakty sa premyjú uhlíčitánom sodným (5 %), vysušia, prefiltrujú a odparia. Získa sa 16 dielov (100 %) 2,3,6-trichlór-4-(trifluórmetyl)-alfa-((2-(metylkarbonyl)fenyl)amino)benzénacetónitrilu (medziprodukt 16).

Príklad 6

a) K miešanej zmesi 10 dielov horčíka a 72 dielov tetrahydrofuránu sa po častiach pridá 50 dielov brómcyklopropánu, pričom teplota sa udržiava na hodnote nižšej ako 10 °C. Potom sa k zmesi pri teplote spätného toku pridá roztok 50 dielov 2-fluórbenzénkarbonitrilu v 72 dieloch tetrahydrofuránu. V miešaní pri teplote spätného toku sa pokračuje až do skončenia reakcie. Reakčná zmes sa ochladí ľadom (0 až 5 °C) a rozloží zmesou ľadu, vody a kyseliny octovej. Produkt sa extrahuje trichlórmetánom (3 x) a spojené extrakty sa premyjú vodou (2 x), vysušia, prefiltrujú a odparia. Zvyšok sa predestiluje (1,33 Pa, 78 až 105 °C) (2 x), pričom sa získa 19,8 dielu (29,4 %) cyklopropyl (2-fluórfenyl)metanónu s teplotou varu 100 až 103 °C (1,3 Pa) (medziprodukt 17).

b) K roztoku 50 dielov medziproduktu 17, 34,5 dielu benzénmetánamínu a 218 dielov metylbenzenu sa pridá 45 dielov uhlíčitánu sodného. Vzniknutá zmes sa 5 dní mieša pri teplote spätného toku. Reakčná zmes sa prefiltruje a organická vrstva sa oddelí, premyje vodou, nasýteným roztokom chloridu sodného, vysuší, prefiltruje a odparí. Zvyšok sa trituruje v metanole, pričom sa získa 32 dielov (41,6 %) cyklopropyl (2-((fenylmetyl)amino)fenyl)metanónu (medziprodukt 18).

c) Zmes 23 dielov medziproduktu 18 a 223 dielov tetrahydrofuránu sa hydrogenuje pri normálnom tlaku a pri teplote miestnosti v prítomnosti 3 dielov 10 % paládiovaneho aktívneho uhlia ako katalyzátora. Po spotrebovaní vypočítaného množstva vodíka sa katalyzátor odfiltruje a filtrát sa odparí. Zvyšok sa prečistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéli pri použití zmesi hexán : dietyléter (90 : 10) ako elučného činidla. Z požadovanej frakcie sa odparí elučné činidlo, pričom sa získa 14,1 dielu (95,6 %) (2-aminofenyl)cyklopropylmetanónu (medziprodukt 19).

d) K miešanému roztoku 5 dielov medziproduktu 19 v 105 dieloch kyseliny octovej sa pridá 6,5 dielu (2,6-dichlór-fenyl)metanónu a po 1,5 hodine 2,4 kyanidu draselného. Výsledná zmes sa 41 hodín mieša pri teplote miestnosti, a potom sa naleje do vody. Zrazenina sa odfiltruje a prekryštalizuje zo zmesi metanolu a acetonitrilu. Získa sa 8,5 dielu (79,4 %) (±)-2,6-dichlór-alfa-((2-(cyklopropylkarbonyl)fenyl)amino)benzénacetónitrilu s teplotou topenia 144,1 °C (medziprodukt 20).

B. Príprava konečných zlúčenín

Príklad 7

K 200 dielom zmesi koncentrovanej kyseliny sírovej a vody (objemovo 10 : 1) sa po častiach pridá 28,5 dielu medziproduktu 1. Zmes sa 18 hodín mieša pri teplote miestnosti, a potom sa naleje do 2000 dielov ľadovej vody. Zrazenina sa odfiltruje a rozpustí v trichlórmetáne. Roztok sa premyje vodou, vysuší, prefiltruje a odparí. Zvyšok sa prekryštalizuje z 2-propanolu. Produkt sa odfiltruje a vysuší, pričom sa získa 17,2 dielu 2-(2,6-dichlór-fenyl)-2-[(2-metoxylfenyl)amino]acetamidu s teplotou topenia 192 °C (zlúčenina 4).

Príklad 8

K miešanému a ľadovému kúpeľu chladenej koncentrovanej kyseliny sírovej (450 dielov) sa po častiach pridá 44 dielov medziproduktu 2, pričom teplota sa udržiava na hodnote nižšej ako 15 °C. Výsledný roztok sa 3 hodiny mieša pri teplote miestnosti, a potom sa vleje do 1000 litrov ľadovej vody. Zrazenina sa odfiltruje, premyje vodou, trituruje s 2,2'-oxybispropánom a prekryštalizuje z kyseliny octovej. Produkt sa odfiltruje a vysuší, pričom sa získa 24 dielov 2-(2,6-dichlór-fenyl)-2-[(2-nitrofenyl)amino]acetamidu. Zriedením materského lúhu sa vyzráža druhá frakcia produktu. Produkt sa odfiltruje, premyje petroléterom a vysuší, pričom sa získa ďalších 6,6 dielu 2-(2,6-dichlór-fenyl)-2-[(2-nitrofenyl)amino]acetamidu. Celkový výťažok je 30,6 dielu, teplota topenia 182, 4 °C (zlúčenina 15).

Príklad 9

a) Zmes 3 dielov medziproduktu 3 a 50,2 dielu zmesi koncentrovanej kyseliny sírovej a vody (objemovo 10 : 1) sa 3 hodiny mieša pri teplote miestnosti. Reakčná zmes sa naleje do ľadovej vody. Zrazenina sa odfiltruje, premyje vodou a prekryštalizuje z acetonitrilu. Produkt sa odfiltruje a vysuší, pričom sa získa 1,9 dielu (59,9 %) (±)-alfa-[(2-acetyl-fenyl)amino]-2,6-dichlórbenzénacetamidu s teplotou topenia 203,9 °C (zlúčenina 22).

b) 0,9 dielu zlúčeniny 22 sa rozštiepi stĺpcovou chromatografiou na Chiracele OD^(R) pri použití zmesi hexány: etanol (80 : 20) ako elučného činidla. Z požadovaných frakcií sa odparí elučné činidlo a zvyšok sa suspenduje v 2,2'-oxybispropánu. Produkt sa odfiltruje a odparí, pričom sa získa 0,164 dielu (18,2 %) (-)-alfa-[(2-acetyl-fenyl)amino]-2,6-dichlórbenzénacetamidu s teplotou topenia 168,8 °C [α]_D²⁰ = -64,83° (koncentrácia = 0,1 % v metanole) (zlúčenina 23).

Príklad 10

K miešanému roztoku 2 dielov zlúčeniny 22 v 3,5 dielu 2-propanolu sa pridá 0,59 dielu pyridínu a 0,5 dielu monohydrochloridu hydroxylamínu. Zmes sa 2 hodiny mieša pri teplote spätného toku, a potom sa naleje do vody. Produkt sa extrahuje dichlórmetánom a extrakt sa 2 x premyje vodou, vysuší, prefiltruje a odparí. Zvyšok sa trituruje v petroléteri, a potom prekryštalizuje z acetonitrilu. Produkt sa odfiltruje a vysuší, pričom sa získa 1,2 dielu (56,8 %) (±)-alfa-((2-(1-hydroxyimino)etyl)fenyl)amino)benzénacetamidu s teplotou topenia 114,8 °C (zlúčenina 35).

Príklad 11

K miešanému roztoku 2 dielov zlúčeniny 22 v 3,5 dielu 2-propanolu sa pridá 0,59 dielu pyridínu a 0,6 dielu monohydrochloridu metoxyamínu. Zmes sa 4,5 hodiny mieša pri teplote spätného toku, potom sa ochladí a vzniknutá reakčná zmes sa naleje do vody. Zrazenina sa odfiltruje, premyje vodou a prekryštalizuje z acetonitrilu, pričom sa získa 1,2

dielu (54,6 %) (\pm)-(E)-2,6-dichlór-alfa-((2-(1-(metoxyimino)etyl)fenyl)amino)benzénacetamidu s teplotou topenia 205,5 °C (zlúčenina 36).

Príklad 12

K miešanému roztoku 1,8 dielu zlúčeniny 22 a 3,12 dielu 2-propanolu sa pridá 0,52 dielu pyridínu a 0,32 dielu monohydrátu hydrazínu. Zmes sa 12 hodín mieša pri teplote spätného toku, a potom sa reakčná zmes extrahuje dichlórmetánom. Extrakt sa 2 x premyje vodou, vysuší, prefiltruje a odparí. Zvyšok sa prečistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéli pri použití zmesi dichlórmetán : metanol (95 : 5) ako elučného činidla. Z požadovanej frakcie sa odparí elučné činidlo a zvyšok sa trituruje v 1,1'-oxybisetánu a prekryštalizuje z acetonitrilu. Produkt sa odfiltruje a vysuší, pričom sa získa 0,6 dielu (32,2 %) (\pm)-(E)-2,6-dichlór-alfa-((2-(1-hydrazinoetyl)fenyl)amino)benzénacetamidu s teplotou topenia 175,7 °C (zlúčenina 43).

Príklad 13

a) K miešanému a zahrievanému (60 °C) roztoku 120 dielov zlúčeniny 15 v 2100 dieloch kyseliny octovej sa pridá 252 dielov kyseliny chlorovodíkovej. V miešaní sa 22 hodín pokračuje pri 100 °C. Reakčná zmes sa skonzcentruje, zrazenina sa odfiltruje a prečistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéli (HPLC, dichlórmetán : metanol, 99 : 1 až 90 : 10). Z požadovanej frakcie sa odparí elučné činidlo, pričom sa získa 48,8 dielu (40,6 %) (\pm)-2,6-dichlór-alfa-[(2-nitrofenyl)amino]benzénacetamidu (medziprodukt 21).
b) K roztoku 5,1 dielu medziproduktu 21 v 66,8 dielu tetrahydrofuránu sa pridá 1,7 dielu N,N-dietyltánamínu a k zmesi sa prikvapká 1,8 dielu etylchlórformiátu. Zmes sa 20 minút mieša pri teplote miestnosti, a potom sa naleje do 90 dielov koncentrovaného hydroxidu amónneho. Rozpúšťadlo sa odparí a zvyšok sa vyberie do 298 dielov trichlórmetánu. Vzniknutá zmes sa prefiltruje, 2 x premyje vodou, vysuší a odparí. Zvyšok sa prekryštalizuje z acetonitrilu, pričom sa získa 1,8 dielu (35,2 %) 2,6-dichlór-alfa-[(2-nitrofenyl)amino]benzénacetamidu (zlúčenina 15).

Príklad 14

a) Miešaným roztokom 5 dielov medziproduktu 20 a 2,2 dielu N,N-dietyltánamínu, a 98 dielov pyridínu sa prebubláva plynný sírovodík tak dlho, dokiaľ nie je reakcia ukončená, a potom dusík počas 1 hodiny. Reakčná zmes sa naleje do 200 dielov vody a produkt sa extrahuje dichlórmetánom. Extrakt sa vysuší, prefiltruje a odparí. Zvyšok sa vyberie do trichlórmetánu a vzniknutá zmes sa premyje zriedenou kyselinou chlorovodíkovou a odparí sa. Zvyšok sa prekryštalizuje zo zmesi metanolu a acetonitrilu. Produkt sa odfiltruje a vysuší pri vákuu pri 70 °C. Získa sa 4,3 dielu (81 %) (\pm)-2,6-dichlór-alfa-((2-(cyklopropylkarbonyl)fenyl)amino)benzénacetamidu s teplotou topenia 222,0 °C (zlúčenina 58).

b) K miešanému a chladenému (0 °C) roztoku 1 dielu zlúčeniny 58 v 18,8 dielu N,N-dimetylformamidu sa pridajú 4 diely 2N hydroxidu sodného a 1,3 dielu 30 % peroxidu vodíka. Zmes sa mieša cez noc pri teplote miestnosti, zrazenina sa odfiltruje, premyje vodou a prekryštalizuje z acetonitrilu. Produkt sa odfiltruje a vysuší pri vákuu pri 70 °C, pričom sa získa 0,56 dielu (60 %) (\pm)-2,6-dichlór-alfa-((2-(cyklopropylkarbonyl)fenyl)amin)benzénacetamidu s teplotou topenia 196,4 °C (zlúčenina 48).

Príklad 15

a) K roztoku 3,7 dielu hydrogenuhličitanu sodného v 225 dieloch vody sa pridá 154 dielu 35 % vodného roztoku

formaldehydu a 102,0 dielu zlúčeniny 15. Zmes sa 5 hodín zahrieva na teplotu spätného toku, potom sa ochladí a reakčná zmes sa zriedi 1000 dielmi vody. Výsledná zmes sa 0,5 hodiny mieša pri teplote miestnosti. Zrazenina sa odfiltruje, 3 x premyje vodou a prekryštalizuje z metanolu. Zmes sa za horúca prefiltruje a filtrát sa 17 hodín mieša pri teplote miestnosti. Vykryštalizovaný produkt sa odfiltruje, dvakrát premyje metanolom a pri vákuu vysuší pri 40 °C. Získa sa 76,2 diel (68,6 %) (\pm)-2,6-dichlór-N-(hydroxymetyl)-alfa-((2-nitrofenyl)amino)benzénacetamidu s teplotou topenia 175,0 °C.

b) Takto získaný derivát sa rozštiepi kvapalinovou chromatografiou pri použití chirálnej stacionárnej fázy Chiralcel OJ^(R). Chromatografický systém sa odvodušni etanolom. Elučné činidlo, ktorým je etanol, sa zahreje na teplotu približne 35 °C, a potom čerpá systémom. Racemická zlúčenina sa rozpustí v minimálnom množstve etanolu, vzniknutý roztok sa zahreje na 30 až 40 °C a vstriečne do chromatografického systému. Požadované frakcie sa zhromaždia (detekcia UV 240 nm) a rozpúšťadlá sa odparia. Získajú sa tak oddelené enantioméne deriváty.

c) Suspenzia 0,53 dielu získaného zvyšku a 4 dielov 4-metyl-2-pentanónu sa najprv 4 hodiny mieša pri teplote spätného toku, a potom 18 hodín pri 25 °C. Vyzrážaný produkt sa odfiltruje a filtrát sa ďalej mieša pri 25 °C. Po odfiltrovaní sa vyzrážaný produkt spojí s predchádzajúcou frakciou a premyje sa 0,8 dielu 4-metyl-2-pentanónu. Produkt sa odfiltruje a vysuší pri vákuu pri 40 °C. Získa sa prvá frakcia tvorená 0,17 dielu (34,9 %) (-)-2,6-dichlór-alfa-((2-nitrofenyl)amino)benzénacetamidu. Filtrát sa mieša v ľadovom kúpeli, a potom odparí pri 40 °C, pričom sa získa druhá frakcia tvorená 0,15 diel (30,8 %) (-)-2,6-dichlór-alfa-((2-nitrofenyl)amino)benzénacetamidu. Celkový výťažok je teda 0,32 dielu (65,7 %) (-)-2,6-dichlór-alfa-((2-nitrofenyl)amino)benzénacetamidu (to znamená 100 %) (zlúčenina 25).

Príklad 16

a) K miešanému roztoku 3,37 dielu N,N,N',N'-tetrametyldiaminometánu v 44 dieloch metylbenzenu sa prikvapká roztok 2,59 dielu acetylchloridu v 26 dieloch metylbenzenu počas 30 minút pri teplote 20 až 25 °C a pod atmosférou dusíka. Po ukončení prídavku sa reakčná zmes ešte ďalej mieša 20 minút. K takto získanej zmesi sa pridá 10,21 dielu zlúčeniny 15 a 78 dielov metylbenzenu a vzniknutá zmes sa mieša 5 hodín pri 80 °C. Potom sa reakčná zmes nechá schladieť na 20 °C, vyzrážaný produkt sa odfiltruje a vysuší pri vákuu pri 40 °C. Získa sa 11,66 dielu (97,8 %) N-(dimetylamino)metyl-2,6-dichlór-alfa-((2-nitrofenyl)amino)benzénacetamidu.

b) Takto získaný derivát sa štiepi kvapalinovou chromatografiou pri použití chirálnej stacionárnej fázy (Chiralcel OJ^(R)). Chromatografický systém sa odvodušni zmesou hexánu a etanolu (objemovo 80 : 20). Elučné činidlo, ktoré je zložené zo zmesi hexánu a etanolu (objemovo 80 : 20), sa zahreje na teplotu približne 35 °C, a potom sa čerpá systémom. Racemická zlúčenina sa rozpustí v minimálnom množstve etanolu, vzniknutý roztok sa zahreje na 30 až 40 °C a vstriečne do chromatografického systému. Požadované frakcie sa zhromaždia (detekcia UV 240 nm) a rozpúšťadlo sa odparí. Získajú sa oddelené enantioméne deriváty.

c) 0,2 dielu požadovanej frakcie a 8 dielov 4-metyl-2-pentanónu sa 5 hodín refluxuje na olejovom kúpeli pri 120 °C. Reakčná zmes sa nechá schladieť na 20 až 25 °C. Vyzrážaný produkt sa odfiltruje, premyje 2,4 dielu 4-metyl-2-pentanónu a pri vákuu vysuší pri 40 °C. Filtrát sa odparí

pri 50 °C a prečisti stĺpcovou chromatografiou (HPLC, silikagél, dichlórmetán : metanol 99 : 1 až 90 : 10). Získa sa 0,1 dielu (58,8 %) (-)-2,6-dichlór-alfa-((2-nitrofenyl)amino)benzénacetamidu (výťažok 82 %) (zlúčenina 25).

Príklad 17

a) K miešanej zmesi 585 dielov dichlórmetánu a 72 dielov metanolu nasýtenej plynným chlorovodíkom sa pridá 96,66 dielu medziproduktu 2. Reakčná zmes sa 6,5 hodiny mieša pri 0 až 5 °C pri súčasnom prebublávaní plynným chlorovodíkom. Po ochladení na -10 °C sa pridá 240 dielov metanolu a 260 dielov dichlórmetánu. Reakčná zmes sa neutralizuje a alkalizuje 365 dielmi N,N-dietyletánamínu na pH = 9. Po odparení pri vákuu pri 50 °C sa zvyšok rozmieša v 668 dieloch tetrahydrofuránu. Zrazenina sa odfiltruje, premyje tetrahydrofuránom a filtrát sa odparí pri vákuu do sucha pri 50 °C. Zvyšok sa povarí v 280 dieloch 2-propanolu pod atmosférou dusíka. Produkt sa nechá vykryštalizovať (2 hodiny pri 0 až 5 °C), odfiltruje a premyje sa 65 dielmi 2-propanolu, pričom sa získa 70,62 dielu (66,5 %) (±)-O-metyl 2,6-dichlór-alfa-((2-nitrofenyl)amino)benzénacetamidátu.

b) Takto získaný derivát sa štiepi kvapalinovou chromatografiou pri použití chirálnej stacionárnej fázy (Chiralcel OJ^(R)). Chromatografický systém sa odvzdušní etanolom. Elučné činidlo, ktorým je etanol, sa zahreje na teplotu približne 35 °C, a potom sa čerpá systémom. Racemická zlúčenina sa rozpustí v minimálnom množstve etanolu, vzniknutý roztok sa zahreje na 30 až 40 °C a vstriečne do chromatografického systému. Požadované frakcie sa zhromaždia (detekcia UV 240 nm) a rozpúšťadlo sa odparí. Získajú sa oddelené enantioméne deriváty.

c) 0,1 dielu uvedeného zvyšku sa rozpustí v 5,6 dielu dichlórmetánu pri 20 °C. Roztok sa zahreje na 45 °C a pridá sa niekoľko kvapiek metanolu nasýteného plynným chlorovodíkom (9,8 N). Zmes sa 2 hodiny mieša pri teplote spätného toku (45 až 50 °C) a reakčná zmes sa odparí dosucha. Získa sa 0,085 dielu (85 %) (-)-2,6-dichlór-alfa-[(2-nitrofenyl)amino]benzénacetamidu (výťažok 84 %) (zlúčenina 25).

Príklad 18

a) K miešanému a chladenému (15 °C) roztoku 350 dielov 2,6-dichlórbenzaldehydu a 1600 dielov kyseliny octovej sa prikvapká roztok 162,8 dielu kyanidu draselného vo vode počas 30 minút pri 15 až 20 °C. Zmes sa 16 hodín mieša pri 20 °C, a potom sa pridá 1300 dielov dichlórmetánu a 1000 dielov vody. Oddelená vodná vrstva sa trikrát premyje dichlórmetánom. Spojené organické vrstvy sa premyjú vodou, vysušia, prefiltrujú a odparia pri 40 °C. Získa sa 396 dielov 2,6-dichlór-alfa-hydroxybenzénacetónitrilu.

b) 396 dielov uvedeného produktu sa zmieša s 80 dielmi metanolu a zmes sa mieša pri 20 °C. Pridá sa 800 dielov metanolu nasýteného amoniakom a výsledná zmes sa 4 hodiny varí pod spätným chladičom pri teplote od 40 do 60 °C. Potom sa zmes pri vákuu odparí a zvyšok sa vyberie do 520 dielov dichlórmetánu a 20 dielov vody. Oddelená organická fáza sa dvakrát premyje 200 dielmi vody, vysuší a ochladí na 10 °C. Zmes sa okyslí 280 dielmi 2-propanolu nasýteného chlorovodíkom. Vykryštalizovaný produkt sa odfiltruje, vyberie do 390 dielov dichlórmetánu a 200 dielov vody a nasýti amoniakom až do pH nad 9. Oddelená organická vrstva sa premyje 200 dielmi vody, vysuší, prefiltruje a odparí. Získa sa 245 dielov alfa-amino-2,6-dichlórbenzénacetónitrilu.

c) Takto získaný derivát sa štiepi kvapalinovou chromatografiou pri použití chirálnej stacionárnej fázy (Chiralcel OJ^(R)). Chromatografický systém sa odvzdušní zmesou he-

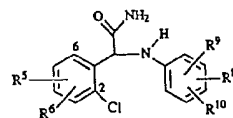
xánu a etanolu (objemovo 80 : 20). Elučné činidlo, ktoré je zložené zo zmesi hexánu a etanolu (objemovo 80 : 20), sa čerpá systémom. Racemická zlúčenina sa rozpustí v minimálnom množstve etanolu a vzniknutý roztok sa vstriečne do chromatografického systému. Požadované frakcie sa zhromaždia (detekcia UV 240 nm) a rozpúšťadlo sa odparí. Získajú sa oddelené enantioméne deriváty.

d) Oddelený enantioméne derivát sa rozmieša v 52 dieloch dichlórmetánu pri teplote 10 až 15 °C. Pridá sa 2-propanol nasýtený chlorovodíkom a zmes sa mieša 1 hodinu pri 20 °C. Vyzrážaný produkt sa odfiltruje, premyje 26 dielmi dichlórmetánu a vyberie do 260 dielov dichlórmetánu a 100 dielov vody. Hodnota pH roztoku sa amoniakom upraví nad 9. Oddelená organická fáza sa premyje, vysuší a rozpustí v 280 dieloch dichlórmetánu. Po ochladení nad 0 °C sa prikvapká 26,8 dielu kyseliny sírovej. Zmes sa 18 hodín mieša pri 20 °C a pridá sa 100 dielov vody. Na reakčnú zmes sa pôsobí hydroxidom amónnym pri teplote pod 20 °C. Oddelená vodná fáza sa dvakrát extrahuje dichlórmetánom. Spojené dichlórmetánové vrstvy sa premyjú vodou, vysušia sa, prefiltrujú a odparia pri teplote pod 45 °C, pričom sa získa 8,1 dielu (82,6 %) alfa-amino-2,6-dichlórbenzénacetamidu.

e) Zmes 0,092 dielu alfa-amino-2,6-dichlórbenzénacetamidu, 0,032 dielu 2-fluórnitrobenzenu a 1 dielu 1,3-dimetyl-2-imidazolidinónu sa 6 hodín mieša pri 140 °C. Produkt sa extrahuje a extrakt sa vysuší, prefiltruje a odparí pri 100 °C a 133 až 266 Pa. Zvyšok sa prečistí stĺpcovou chromatografiou (HPLC, silikagél, dichlórmetán : metanol, 99 : 1 až 90 : 10). Získa sa 0,12 dielu (-)-2,6-dichlór-alfa-[(2-nitrofenyl)amino]benzénacetamidu (výťažok 90 %).


Všetky ďalšie zlúčeniny uvedené v nasledujúcej tabuľke sa pripravujú postupmi opísanými v príkladoch 7 až 18.

Tabuľka 1

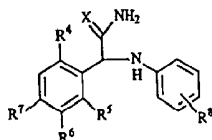



Zl. č.	R ⁵	R ⁶	R ⁸	R ⁹	R ¹⁰	Fyzikálne vlastnosti
1	6-Cl	H	H	H	H	t.t. 148,5°C
2	6-Cl	H	3-CH ₃	H	H	t.t. 163,5°C
3	6-Cl	H	3-Cl	H	H	t.t. 147°C
4	6-Cl	H	2-OCH ₃	H	H	t.t. 192°C
5	6-Cl	H	3-NO ₂	H	H	t.t. 230°C
6	6-Cl	H	3-CH ₃	4-CH ₃	H	t.t. 170,5°C
7	6-Cl	H	4-CH ₃	H	H	t.t. 148°C
8	6-Cl	H	2-CH ₃	5-CH ₃	H	t.t. 186°C
9	6-Cl	H	2-OH	5-CH ₃	H	t.t. 197,5°C
10	6-Cl	H	2-OCH ₃	5-CH ₃	H	t.t. 197°C
11	6-Cl	3-NO ₂	H	H	H	t.t. 174,6°C
12	6-Cl	3-NO ₂	2-CH ₃	H	H	t.t. 174,1°C
13	6-Cl	3-NO ₂	3-Cl	H	H	t.t. 77,9°C
14	4-Cl	H	2-Cl	6-Cl	H	t.t. 158,6°C
15	6-Cl	H	2-NO ₂	H	H	t.t. 182,4°C
16	H	H	2-Cl	4-Cl	H	t.t. 168°C
17	6-Cl	H	3-Cl	5-Cl	H	t.t. 180,9°C
18	4-Cl	H	2-Cl	4-NO ₂	H	t.t. 198,8°C
19	6-Cl	H	2-Cl	H	H	t.t. 166°C

Pokračovanie tabuľky 1

Zl. č.	R5	R6	R8	R9	R10	Fyzikálne vlastnosti
20	3-Cl	6-Cl	2-OCH ₃	H	H	t.t. 198,8°C
21	6-Cl	H	2-CONH ₂	H	H	t.t. 258,0°C
22	6-Cl	H	2-COCH ₃	H	H	t.t. 203,5°C
23	6-Cl	H	2-COCH ₃	H	H	t.t. 168,8°C [α] _D ²⁰ _{0,1%CH₃OH} = -64,85°
24	6-Cl	H	2-NO ₂	4-CH ₃	5-CH ₃	t.t. 242,2°C
25	6-Cl	H	2-NO ₂	H	H	t.t. 193,3°C [α] _D ²⁰ _{0,1%CH₃OH} = -373,74°
26	6-Cl	H	2-NO ₂	5-CH ₃	H	t.t. 236,2°C
27	6-Cl	H	2-NO ₂	3-CH ₃	5-CH ₃	t.t. 215,1°C
28	3-Cl	6-Cl	2-NO ₂	4-CH ₃	5-CH ₃	t.t. 235,2°C
29	6-Cl	H	2-NO ₂	5-CH ₃	H	t.t. 224,5°C [α] _D ²⁰ _{0,1%CH₃OH} = -371,91°
30	6-Cl	H	2-COCH ₃	5-Cl	H	t.t. 250,2°C
31	6-Cl	H	2-COCH ₃	5-CH ₃	H	t.t. 226,1°C
32	6-Cl	H	2-COCH ₃	5-F	H	t.t. 215,0°C
33	6-Cl	H	2-OCF ₃	H	H	t.t. 119,0°C
34	6-Cl	H	2-OCH ₃	3-CH ₃	H	t.t. 199,4°C
35	6-Cl	H	2-C(CH ₃)=NOH	H	H	t.t. 114,8°C
36	6-Cl	H	2-C(CH ₃)=NO-CH ₃	H	H	t.t. 205,5°C
37	3-Cl	6-Cl	2-COCH ₃	5-CH ₃	H	t.t. 193,3°C
38	6-Cl	H	2-COCH ₃	4-CH ₃	5-CH ₃	t.t. 215,2°C
39	6-Cl	H	2-OCH ₃	3-C ₂ H ₅	5-CH ₃	t.t. 148,5°C
40	3-Cl	6-Cl	2-COCH ₃	4-CH ₃	5-CH ₃	t.t. 203,8°C
41	6-Cl	H	2-COCH ₃	5-COCH ₃	H	t.t. 235,3°C
42	6-Cl	H	2-Cl	5-COCH ₃	H	t.t. 216,9°C
43	6-Cl	H	2-C(CH ₃)=NNH ₂	H	H	t.t. 175,7°C
44	6-Cl	H	2-COCH ₃	5-C ₂ H ₅	H	t.t. 169,2°C
45	6-Cl	H	2-COCH ₃	5-CH ₃	H	t.t. 203,6°C [α] _D ²⁰ _{0,251} CH ₃ OH = +15,77°
46	6-Cl	H	2-COCH ₃	5-CH ₃	H	t.t. 189,3°C [α] _D ²⁰ _{0,144} CH ₃ OH = -14,34°
47	6-Cl	H	2-COCH ₃	3-OCH ₃	H	t.t. 201,6°C
48	6-Cl	H	2-CO- 	H	H	t.t. 196,4°C
49	4-Br	6-Cl	2-COCH ₃	H	H	
50	4-CN	6-Cl	2-COCH ₃	H	H	
51	4-COOH	6-Cl	2-COCH ₃	H	H	
52	4-COOCH ₃	6-Cl	2-COCH ₃	H	H	
53	4-CONH ₂	6-Cl	2-COCH ₃	H	H	
54	4-COCH ₃	6-Cl	2-COCH ₃	H	H	
55	4-CF ₃	6-Cl	2-COCH ₃	H	H	
56	4-CH ₂ NH ₂	6-Cl	2-COCH ₃	H	H	

Tabuľka 2



Zl. č.	R4	R5	R6	R7	R8	X	Fyzikálne vlastnosti
57	Br	Br	H	H	2-NO ₂	O	t.t. 216,1°C
58	Cl	Cl	H	H	2-CO- 	S	t.t. 222,0°C
59	Cl	Cl	Cl	CF ₃	2-COCH ₃	O	t.t. 230,9°C

C. Farmakologický príklad

Príklad 19

Na „in vitro“ hodnotenie čídiel pôsobiacich proti HIV sa používa rýchly, citlivý a automatizovaný skúšobný postup. Ako cieľová bunková línia sa používa línia T-4 buniek transformovaných HIV-1 (MT-4), o ktorej sa vie z predchádzajúceho obdobia (Koyanagi a ďalší, Ing. J. Cancer, 36, 445 - 451, 1985), že je vysoko susceptibilná a permissívna proti HIV infekcii. Ako konečný bod sa používa inhibícia cytopatického efektu vyvolaného HIV. Prostred-

níctvom redukcie 3-(4,5-dimetyltiazol-2-yl)-2,5-difenylyltiazoliumbromidu (MTT) „in situ“ sa meria životaschopnosť tak buniek infikovaných HIV, ako aj simulovane infikovaných buniek. Táto redukcia sa sleduje spektrofotometricky. 50 % cytotoxická dávka (CD₅₀ v µg/ml) je definovaná ako koncentrácia zlúčeniny, ktorá zníži absorbciu simulovane infikovanej kontrolnej vzorky o 50 %. Percentná ochrana dosiahnutá skúšanou zlúčeninou pri bunkách infikovaných HIV sa vypočíta z nasledujúceho vzorca.

$$\frac{(OD_T)_{HIV} - (OD_C)_{HIV}}{(OD_C)_{MOCK} - (OD_C)_{HIV}} (\%),$$

kde

(OD_T)_{HIV} predstavuje optickú hustotu nameranú pri danej koncentrácii skúšanej zlúčeniny v bunkách infikovaných HIV,

(OD_C)_{HIV} predstavuje optickú hustotu nameranú pri kontrolných neošetrených bunkách infikovaných HIV,

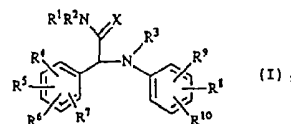
(OD_C)_{MOCK} predstavuje optickú hustotu nameranú pri kontrolných neošetrených a simulovane infikovaných bunkách.

Všetky hodnoty optickej hustoty sa stanovujú pri 540 nm. Dávka, s ktorou sa dosiahne 50 % ochrana, podľa uvedeného vzorca, je definovaná ako 50 % účinná dávka (ED₅₀ v µg/ml). Pomer CD₅₀ k ED₅₀ definuje index selektivity (SI). Všetky zlúčeniny uvedené v tabuľke vykazujú hodnotu indexu selektivity vyššiu ako 1, to znamená účinne inhibujú HIV-1 v dávke nižšej ako je dávky cytotoxická. Konkrétne hodnoty sú uvedené v nasledujúcej tabuľke.

Zlúčenina č.	CD ₅₀ (µg/ml)	ED ₅₀ (µg/ml)	SI
15	20	0,02	~1000
22	35	0,013	~2700
23	20	0,0066	~3000
24	160	0,077	~2100
25	29	0,018	~1600
26	>250	0,057	≥4400
27	5	0,049	~100
28	10	0,07	~140
29	5	0,0032	~1550
30	200	0,011	~18000

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Benzénacetamidové deriváty všeobecného vzorca (I)



ich farmaceuticky vhodné adičné soli s kyselinami a stereochemicky izoméne formy, kde

R¹ a R², každý jednotlivy, nezávisle predstavuje atóm vodíka, alkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka alebo cykloalkylskupinu s 3 až 6 atómami uhlíka; alebo

R¹ a R², dohromady, spolu s atómom dusíka, ku ktorému sú tieto zvyšky viazané, predstavujú pyrrolidínyskupinu, piperidínyskupinu, morfolínyskupinu, piperazínyskupinu alebo alkylpiperazínyskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti;

X predstavuje atóm kyslíka alebo síry;

R³ predstavuje atóm vodíka alebo alkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka;

R^4 , R^5 a R^6 , každý jednotlivito, nezávisle predstavuje atóm vodíka, atóm halogénu, alkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, alkoxy skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, nitroskupinu, trifluórmetylskupinu, kyanoskupinu, aminometylskupinu, karboxyskupinu, alkoxykarbonylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v alkoxylovom zvyšku, alkylkarbonylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovom zvyšku, aminokarbonylskupinu alebo hydroxyskupinu;

R^7 predstavuje atóm vodíka alebo atóm halogénu; a R^8 , R^9 a R^{10} , každý jednotlivito, nezávisle predstavuje atóm vodíka, atóm halogénu, alkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, alkoxy skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, nitroskupinu, hydroxyskupinu, trifluórmetyoxyskupinu, 2,2,2-trifluóretoxyskupinu, (trifluórmetyl)karbonylskupinu, aminokarbonylskupinu, (cyklopropyl)karbonylskupinu alebo skupinu všeobecného vzorca alkyl-(C=Y)-, kde alkyl obsahuje 1 až 6 atómov uhlíka a =Y predstavuje skupinu vzorca =O, =N-OH, =N-OCH₃, =N-NH₂ alebo =N-N(CH₃)₂; s tou podmienkou, že

(1) R^1 má iný význam než význam N-propylskupiny, ak R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^9 a R^{10} predstavuje atóm vodíka, R^8 predstavuje 4-etoxyskupinu a X predstavuje atóm kyslíka a

(2) X má iný význam než význam síry, ak R^1 , R^2 , R^3 , R^6 , R^7 , R^9 a R^{10} predstavuje atóm vodíka a R^4 a R^5 predstavujú 3,4-dimetyoxyskupinu;

2. Benzenacetamidové deriváty všeobecného vzorca (I) a ich farmaceuticky vhodné adičné soli s kyselinami a stereochemicky izoméne formy podľa nároku 1, kde každý zo symbolov R^1 a R^2 nezávisle predstavuje atóm vodíka; a/alebo X predstavuje atóm kyslíka; a/alebo každý zo symbolov R^4 , R^5 a R^6 nezávisle predstavuje atóm vodíka, atóm halogénu, alkoxy skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka alebo nitroskupinu; a/alebo R^7 predstavuje atóm vodíka; a/alebo každý zo symbolov R^8 , R^9 a R^{10} nezávisle predstavuje atóm vodíka, atóm halogénu, alkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, alkoxy skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, nitroskupinu, trifluórmetyoxyskupinu alebo alkylkarbonylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom zvyšku; na použitie ako liečivá.

3. Benzenacetamidové deriváty všeobecného vzorca (I) a ich farmaceuticky vhodné adičné soli s kyselinami a stereochemicky izoméne formy podľa nároku 2, kde každý zo symbolov R^1 a R^2 nezávisle predstavuje atóm vodíka; a/alebo R^3 predstavuje atóm vodíka; a/alebo každý zo symbolov R^4 , R^5 a R^6 nezávisle predstavuje atóm vodíka, atóm halogénu, metoxy skupinu alebo nitroskupinu; a/alebo každý zo symbolov R^8 , R^9 a R^{10} nezávisle predstavuje atóm vodíka, atóm halogénu, metylskupinu, metoxy skupinu, nitroskupinu, trifluórmetyoxyskupinu alebo metylkarbonylskupinu; na použitie ako liečivá.

4. Benzenacetamidové deriváty všeobecného vzorca (I) a ich farmaceuticky vhodné adičné soli s kyselinami a stereochemicky izoméne formy, podľa nároku 1, kde R^1 a R^2 , každý jednotlivito, nezávisle predstavuje atóm vodíka, alkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka alebo cykloalkylskupinu s 3 až 6 atómami uhlíka; alebo R^1 a R^2 , dohromady, spolu s atómom dusíka, ku ktorému sú tieto zvyšky viazané, predstavujú pyrrolidínyskupinu, piperidínyskupinu, morfolínyskupinu, piperazínyskupinu alebo alkylpiperazínyskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti;

X predstavuje atóm kyslíka alebo síry;

R^3 predstavuje atóm vodíka alebo alkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka;

R^4 , R^5 a R^6 , každý jednotlivito, nezávisle predstavuje atóm vodíka, atóm halogénu, alkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, alkoxy skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, nitroskupinu, alebo hydroxyskupinu;

R^7 predstavuje atóm vodíka; a

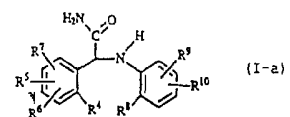
R^8 , R^9 a R^{10} , každý jednotlivito, nezávisle predstavuje atóm vodíka, atóm halogénu, alkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, alkoxy skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, nitroskupinu alebo hydroxyskupinu; s tou podmienkou, že

(1) R^1 má iný význam než význam N-propylskupiny, ak R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^9 a R^{10} predstavuje atóm vodíka, R^8 predstavuje 4-etoxyskupinu a X predstavuje atóm kyslíka a

(2) X má iný význam než význam síry, ak R^1 , R^2 , R^3 , R^6 , R^7 , R^8 a R^9 a R^{10} predstavuje atóm vodíka a R^4 a R^5 predstavujú 3,4-dimetyoxyskupinu; na použitie ako liečivá.

5. Protivírusový, najmä protiretrovírusový farmaceutický prostriedok, vyznačujúci sa tým, že obsahuje farmaceuticky prijateľný nosič a ako účinnú prísadu terapeuticky účinné množstvo benzenacetamidového derivátu podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 3.

6. Benzenacetamidové deriváty všeobecného vzorca (I-a) patriaceho do zosahu všeobecného vzorca (I) definovaného v nároku 1



ich farmaceuticky vhodné adičné soli s kyselinami alebo stereochemicky izoméne formy, kde

R^4 predstavuje halogén, alkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, alkoxy skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka alebo nitroskupinu;

R^5 a R^6 , každý jednotlivito, nezávisle predstavuje atóm vodíka, atóm halogénu, alkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, alkoxy skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, nitroskupinu, trifluórmetylskupinu, kyanoskupinu, aminometylskupinu, karboxyskupinu, alkoxykarbonylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v alkoxylovom zvyšku, alkylkarbonylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovom zvyšku, aminokarbonylskupinu alebo hydroxyskupinu;

R^7 predstavuje atóm vodíka alebo atóm halogénu;

R^8 predstavuje alkoxy skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, nitroskupinu, trifluórmetyoxyskupinu, 2,2,2-trifluóretoxyskupinu, (trifluórmetyl)karbonylskupinu, aminokarbonylskupinu, (cyklopropyl)karbonylskupinu alebo skupinu všeobecného vzorca alkyl-(C=Y)-, kde alkyl obsahuje 1 až 6 atómov uhlíka a =Y predstavuje skupinu vzorca =O, =N-OH, =N-OCH₃, =N-NH₂ alebo =N-N(CH₃)₂; a

R^9 a R^{10} , každý jednotlivito, nezávisle predstavuje atóm vodíka, atóm halogénu, alkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, alkoxy skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, nitroskupinu, hydroxyskupinu, trifluórmetyoxyskupinu, 2,2,2-trifluóretoxyskupinu, (trifluórmetyl)karbonylskupinu, aminokarbonylskupinu, (cyklopropyl)karbonylskupinu, alebo skupinu všeobecného vzorca alkyl-(C=Y)-, kde alkyl obsahuje 1 až 6 atómov uhlíka a =Y predstavuje skupinu vzorca =O, =N-OH, =N-OCH₃, =N-NH₂ alebo =N-N(CH₃)₂; s tou podmienkou, že R^8 má iný význam ako význam 2-metyoxyskupiny, ak R_4 predstavuje atóm chlóru a R^5 predstavuje atóm vodíka alebo 5-metyl.

7. Benzenacetamidové deriváty všeobecného vzorca (I-a) a ich farmaceuticky vhodné adičné soli s kyselinami a stereochemicky izoméne formy podľa nároku 6, kde R^4 predstavuje halogén alebo alkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka; R^5 a R^6 predstavujú atómy vodíka, atómy halogénu, alebo alkylskupiny s 1 až 6 atómami uhlíka; R^7 predstavuje atóm vodíka alebo atóm chlóru, R^8 predstavuje alkoxy skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, trifluórmetyoxyskupinu, nitroskupinu alebo alkylkarbonylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom zvyšku; R^9 a R^{10} predstavujú atómy

vodíka, atómy halogénu, alebo alkylskupiny s 1 až 6 atómami uhlíka.

8. Benzenacetamidové deriváty všeobecného vzorca (I-a) a ich farmaceuticky vhodné adičné soli s kyselinami a stereochemicky izoméne formy podľa nároku 7, kde R^4 predstavuje atóm chlóru alebo metylskupinu; R^5 predstavuje atóm vodíka, atóm chlóru alebo metylskupinu; R^6 predstavuje atóm vodíka, alebo atóm chlóru; R^7 predstavuje atóm vodíka; R^8 predstavuje metoxyskupinu, trifluórmetoxyskupinu, nitroskupinu alebo metylkarbonylskupinu; R^9 predstavuje atóm vodíka, atóm chlóru alebo fluóru, alebo metylskupinu a R^{10} predstavuje atóm vodíka.

9. Benzenacetamidové deriváty všeobecného vzorca (I-a) a ich farmaceuticky vhodné adičné soli s kyselinami a stereochemicky izoméne formy, podľa nároku 6, kde R^4 predstavuje halogén, alkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, alkoxykupinu s 1 až 6 atómami uhlíka alebo nitroskupinu;

R^5 a R^6 , každý jednotlivu, nezávisle predstavuje atóm vodíka, atóm halogénu, alkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, alkoxykupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, nitroskupinu, alebo hydroxyskupinu;

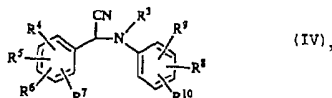
R^7 predstavuje atóm vodíka;

R^8 predstavuje alkoxykupinu s 1 až 6 atómami uhlíka alebo nitroskupinu;

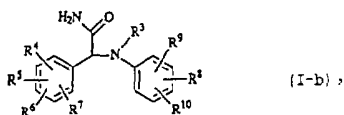
R^9 a R^{10} , každý jednotlivu, nezávisle predstavuje atóm vodíka, atóm halogénu, alkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, alkoxykupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, nitroskupinu alebo hydroxyskupinu; s tou podmienkou, že R^8 má iný význam než význam 2-metoxyskupiny, ak R^4 predstavuje atóm chlóru, R^5 predstavuje 6-chlór, R^6 , R^7 a R^9 predstavujú atómy vodíka a R^{10} predstavuje atóm vodíka alebo 5-metyl.

10. Spôsob výroby benzenacetamidových derivátov všeobecného vzorca (I-a) a ich farmaceuticky vhodných adičných solí s kyselinami a stereochemicky izoménych foriem podľa ktoréhokoľvek z nárokov 6 až 8, **v y z n a - ť u j ú c i s a t ý m**, že sa

a) nitril všeobecného vzorca (IV)

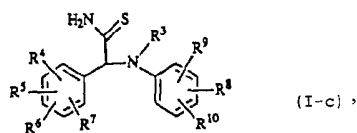


kde všeobecné symboly majú uvedený význam, nechá reagovať s koncentrovanou silnou kyselinou, prípadne v prítomnosti malého množstva vody, pri vzniku zlúčeniny všeobecného vzorca (I-b)



kde jednotlivé všeobecné symboly majú uvedený význam, alebo sa

b) nitril všeobecného vzorca (IV) nechá reagovať so sírovodíkom vo vhodnom rozpúšťadle a v prítomnosti bázy pri vzniku zlúčeniny všeobecného vzorca (I-c)



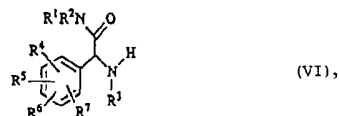
kde jednotlivé všeobecné symboly majú uvedený význam, alebo sa

c) tioamid všeobecného vzorca (I-c) prevedie reakciou s oxidáčnym činidlom na amid všeobecného vzorca (I-b), alebo sa

d) medziprodukt všeobecného vzorca (VII)

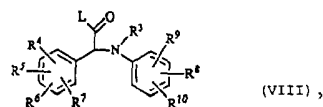


kde W^1 predstavuje reaktívnu odstupujúcu skupinu a ostatné všeobecné symboly majú uvedený význam, N-aryluje benzenovým derivátom všeobecného vzorca (VI)



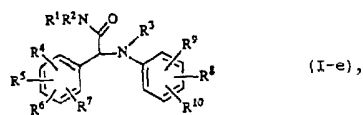
kde jednotlivé všeobecné symboly majú uvedený význam, v rozpúšťadle, ktorá je inertná proti reakcii a v prítomnosti bázy, alebo sa

e) karboxylová kyselina alebo jej reaktívny derivát všeobecného vzorca (VIII)



kde

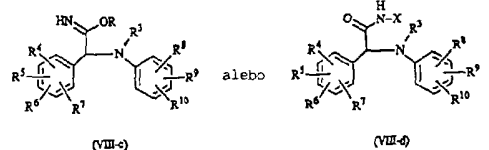
L predstavuje hydroxyskupinu, alkoxykupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, fenoxyskupinu, ktorá je prípadne ďalej substituovaná, 1H-imidazolylskupinu, alkoxykarbonyloxyskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkoxylovom zvyšku alebo fenoxycarbonyloxyskupinu, alebo atóm halogénu a ostatné všeobecné symboly majú uvedený význam, amидуje aminom všeobecného vzorca R^1R^2NH (IX), pri vzniku zlúčeniny všeobecného vzorca (I-a)



kde jednotlivé všeobecné symboly majú uvedený význam, alebo sa

f) pripravujú enantiomerycké čisté formy zlúčenín všeobecného vzorca (I) štiepením racemických zlúčenín všeobecného vzorca (I) kvapalinovou chromatografiou na chirálnej stacionárnej fáze, alebo sa

g) pripravujú enantiomerycké čisté formy zlúčenín všeobecného vzorca (I-b) štiepením racemických derivátov všeobecného vzorca (VIII-c) alebo (VIII-d)

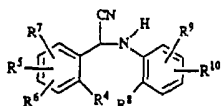


kde R predstavuje alkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka alebo fenylskupinu, X predstavuje skupinu vzorca $-CH_2OH$ alebo $-CH_2(CH_3)$ a ostatné všeobecné symboly majú uvedený význam, kvapalinovou chromatografiou na chirálnej

stacionárnej fáze a prevedením takto získaných oddelených enantiomérnych derivátov na zlúčeniny všeobecného vzorca (I-b);

a prípadne sa zlúčeniny všeobecného vzorca (I) vzájomne prevádzajú medzi sebou transformačnými reakciami funkčných skupín; a ak je to žiaduce, prevádzajú sa zlúčeniny všeobecného vzorca (I) na svoje terapeuticky účinné netoxické adičné soli s kyselinami spracovaním s kyselinou; alebo sa naopak adičné soli s kyselinami prevádzajú pôsobením alkálií do podoby voľných báz; a/alebo sa pripravujú ich stereochemicky izoméne formy.

11. Medziprodukty na výrobu benzénacetamidových derivátov všeobecného vzorca (I-a) a ich farmaceuticky vhodných adičných solí s kyselinami a stereochemicky izomérnych foriem podľa nároku 6 všeobecného vzorca (IV-b)



(IV-b)

ich farmaceuticky vhodné adičné soli s kyselinami alebo stereochemické izoméne formy, kde

R^4 predstavuje halogén, alkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, alkoxykupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, nitroskupinu alebo hydrokskupinu;

R^5 a R^6 , každý jednotlivu, nezávisle predstavuje atóm vodíka, atóm halogénu, alkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, alkoxykupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, nitroskupinu, trifluórmetylskupinu, kyanoskupinu, aminometylskupinu, karboxyskupinu, alkoxykarbonylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v alkoxylovom zvyšku, alkylkarbonylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovom zvyšku, aminokarbonylskupinu alebo hydroxyskupinu;

R^7 predstavuje atóm vodíka alebo atóm halogénu;

R^8 predstavuje alkoxykupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, nitroskupinu, trifluórmetyloxykupinu, 2,2,2-trifluóretoxykupinu, (trifluórmetyl)karbonylskupinu, aminokarbonylskupinu, (cyklopropyl)karbonylskupinu alebo skupinu všeobecného vzorca alkyl-(C=Y)-, kde alkyl obsahuje 1 až 6 atómov uhlíka a =Y predstavuje skupinu vzorca =O, =N-OH, =N-OCH₃, =N-NH₂ alebo =N-N(CH₃)₂; a

R^9 a R^{10} , každý jednotlivu, nezávisle predstavuje atóm vodíka, atóm halogénu, alkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, alkoxykupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, nitroskupinu, hydroxyskupinu, trifluórmetyloxykupinu, 2,2,2-trifluóretoxykupinu, (trifluórmetyl)karbonylskupinu, aminokarbonylskupinu, (cyklopropyl)karbonylskupinu alebo zvyšok všeobecného vzorca alkyl-(C=Y)-, kde alkyl obsahuje 1 až 6 atómov uhlíka a =Y predstavuje skupinu vzorca =O, =N-OH, =N-OCH₃, =N-NH₂ alebo =N-N(CH₃)₂; s tou podmienkou, že

R^8 má iný význam než význam 2-metoxyskupiny, ak R^4 predstavuje chlór, R^5 predstavuje 6-chlór, R^6 , R^7 a R^9 predstavujú atómy vodíka a R^{10} predstavuje atóm vodíka alebo 5-metyl.

12. medziprodukty všeobecného vzorca (IV-b) a ich farmaceuticky vhodné adičné soli s kyselinami alebo stereochemicky izoméne formy podľa nároku 11, kde

R^4 predstavuje halogén, alkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, alkoxykupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, nitroskupinu alebo hydroxyskupinu;

R^5 a R^6 , každý jednotlivu, nezávisle predstavuje atóm vodíka, atóm halogénu, alkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, alkoxykupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, nitroskupinu alebo hydroxyskupinu;

R^7 predstavuje atóm vodíka;

R^8 predstavuje alkoxykupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, alebo nitroskupinu; a

R^9 a R^{10} , každý jednotlivu, nezávisle predstavuje atóm vodíka, atóm halogénu, alkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, alkoxykupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, nitroskupinu alebo hydroxyskupinu; s tou podmienkou, že

R^8 má iný význam než význam 2-metoxyskupiny, ak R^4 predstavuje chlór, R^5 predstavuje 6-chlór, R^6 , R^7 a R^9 predstavujú atómy vodíka a R^{10} predstavuje atóm vodíka alebo 5-metylskupinu.

Koniec dokumentu