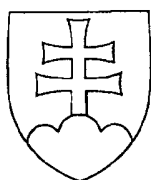


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

PATENTOVÝ SPIS

- (21) Číslo prihlášky: **435-2003**
(22) Dátum podania prihlášky: **28. 9. 2001**
(24) Dátum nadobudnutia účinkov patentu: **7. 1. 2010**
Vestník ÚPV SR č.: **1/2010**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **100 50 994.0**
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **14. 10. 2000**
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **DE**
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **5. 8. 2003**
Vestník ÚPV SR č.: **8/2003**
(47) Dátum sprístupnenia patentu verejnosti: **16. 12. 2009**
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
(67) Číslo pôvodnej prihlášky úžitkového vzoru v prípade odbočenia:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **PCT/EP01/11226**
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **WO02/32899**
(96) Číslo podania európskej patentovej prihlášky:

(11) Číslo dokumentu:

287138

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl. (2010):

C07D 451/00
A61K 31/46
A61P 43/00

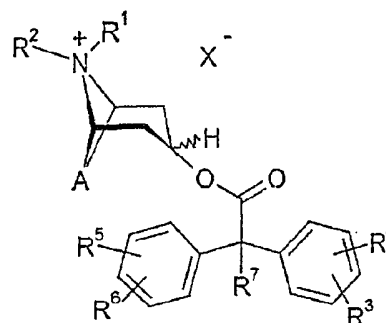
(73) Majiteľ: **Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Ingelheim am Rhein, DE;**

(72) Pôvodca: **Meissner Helmut, Ingelheim, DE;**
Morschhäuser Gerd, Biberach, DE;
Pieper Michael P., Biberach, DE;
Pohl Gerald, Biberach, DE;
Reichl Richard, Gau-Algesheim, DE;
Speck Georg, Ingelheim am Rhein, DE;
Banholzer Rolf, Stuttgart, DE;

(74) Zástupca: **Majlingová Marta, Ing., Bratislava, SK;**

(54) Názov: **Anticholinergné látky, spôsob ich prípravy, farmaceutický prostriedok s ich obsahom a ich použitie**

(57) Anotácia:
Anticholinergné látky všeobecného vzorca (I), v ktorom A, X⁻ a zvyšky R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ a R⁷ majú význam určený v nárokoch a v opise. Vynález sa týka aj spôsobu na ich prípravu, farmaceutických prostriedkov s ich obsahom a ich použitia na liečenie astmy, COPD, vagálne podmienených sínusových bradykardií, rytmických porúch srdca, spazmov v gastrointestinálnom trakte, spazmov v močových cestách a menštruačných ťažkostí.



(I)

Oblasť techniky

Vynález sa týka anticholinergných látok, spôsobu ich prípravy a ich použitia ako lieku na liečivá na liečenie astmy alebo COPD.

5

Doterajší stav techniky

Anticholinergné lieky možno použiť s terapeutickým účinkom pri mnohých chorobách. Spomenúť treba napríklad liečenie astmy alebo COPD (chronic obstructive pulmonary disease - chronická obštrukčná choroba pľúc). Na liečenie týchto chorôb sa vo WO 92/16528 navrhlo použitie anticholinergných liekov, ktoré majú základnú štruktúru skopínu, tropenolu alebo aj tropínu.

Cieľom úlohy vytýčenej v patente WO 92/16528 je príprava anticholinergne účinných zlúčenín, ktoré sa vyznačujú dlhotrvajúcim účinkom. Na riešenie tejto úlohy sa prostredníctvom vynálezu WO 92/16528 opisujú okrem iných aj skopínové, tropenolové alebo aj tropínové estery kyseliny benzylovej.

Na liečenie chronických chorôb je často potrebné pripraviť liečivo s dlhším časom účinku. Týmto sa má spravidla zabezpečiť, aby na dosiahnutie terapeutického efektu bola potrebná koncentrácia účinnej látky v organizme daná počas dlhšieho obdobia bez toho, aby sa liek musel podávať opakovane príliš často. Aplikácia účinnej látky s väčším časovým odstupom ostatne vo veľkej miere prispieva k dobrej pohode pacienta. Osobitne žiaduca je príprava lieku, ktorý sa môže podať s terapeutickým účinkom raz denne (jednorazové podanie). Podávanie jedenkrát denne má tú výhodu, že pacient si môže zvyknúť pomerne rýchlo na pravidelné užívanie lieku v určitom čase počas dňa.

Aby sa liek mohol podávať raz denne, na podávanú účinnú látku je potrebné klásť osobitné požiadavky. Najprv po podaní by sa želaný účinok mal dostaviť pomerne rýchlo, a potom v ideálnom prípade by mala počas následného dlhšieho časového obdobia mať podľa možnosti konštantný účinok. Na druhej strane doba účinku liečiva približne počas jedného dňa by sa nemala podstatne prekročiť. V ideálnom prípade má účinná látka taký profil účinku, aby sa výroba denne aplikovaného lieku, ktorý obsahuje účinnú látku v terapeuticky účinných dávkach, dala cielene riadiť.

Bolo zistené, že skopínové, tropenolové alebo aj tropínové estery kyseliny benzylovej, ktoré boli opísané v patente WO 92/16528, nevyhovujú týmto zvýšeným požiadavkám. Kvôli extrémne dlhému času účinku, ktorý výrazne prekračuje uvedený čas približne 1 dňa, nie sú na podávanie raz denne použiteľné.

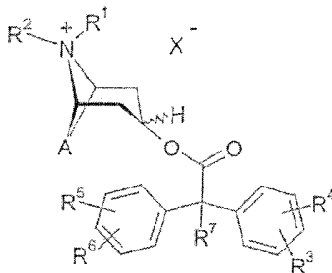
Je preto úlohou vynálezu pripraviť nové anticholinergné látky, ktoré na základe profilu účinku umožnia prípravu lieku podávaného raz denne. Ďalej je úlohou vynálezu pripraviť zlúčeniny vyznačujúce sa pomerne rýchlym nástupom účinku. Ďalšou úlohou vynálezu je pripraviť zlúčeniny, ktoré po rýchlom nástupe účinku majú počas dlhšieho času podľa možnosti konštantnú účinnosť. Ďalej úlohou vynálezu je pripraviť zlúčeniny, ktorých trvanie účinku neprekročí podstatne približne jeden deň pri terapeuticky použiteľných dávkach. Napokon úlohou vynálezu je pripraviť zlúčeniny, ktoré majú taký profil účinku, ktorý zabezpečí dobré riadenie terapeutického efektu (to znamená plný terapeutický efekt bez vedľajšieho účinku v dôsledku kumulácie látky v organizme).

Prekvapujúco bolo zistené, že uvedené úlohy sa dajú vyriešiť prostredníctvom zlúčenín všeobecného vzorca (1), v ktorých zvyšok R⁷ neznámená hydroxyskupinu.

Podstata vynálezu

45

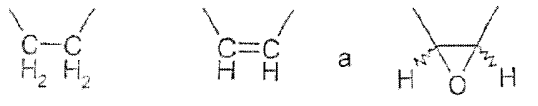
Podstatou vynálezu sú zlúčeniny všeobecného vzorca (1)



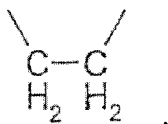
(1),

50 v ktorom

A znamená dvojitý zvislý zvyšok, ktorý sa volí zo skupiny pozostávajúcej z



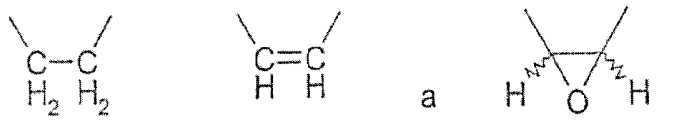
- 5 X^- znamená jednoducho negatívne nabitý anión,
 R^1 a R^2 znamená C_1 - C_4 -alkyl, ktorý môže byť substituovaný hydroxyskupinou alebo halogénom;
 R^3 , R^4 , R^5 a R^6 , rovnaké alebo rôzne, znamenajú vodík, C_1 - C_4 -alkyl, C_1 - C_4 -alkyloxy, hydroxy, CF_3 , CN, NO_2 alebo halogén;
 R^7 znamená vodík, C_1 - C_4 -alkyl, C_1 - C_4 -alkyloxy, C_1 - C_4 -alkylén-halogén, halogén- C_1 - C_4 -alkyloxy, C_1 - C_4 -alkylén-OH, CF_3 , $-C_1$ - C_4 -alkylén- C_1 - C_4 -alkyloxy, $-O-COC_1$ - C_4 -alkyl, $-O-COC_1$ - C_4 -alkyl-halogén, $-O-COCF_3$ alebo halogén,
 10 pričom, ak A znamená



- 15 R^1 a R^2 znamená metyl a
 R^3 , R^4 , R^5 a R^6 znamená vodík,
 R^7 nemôže byť tak isto vodík.

Výhodné sú zlúčeniny všeobecného vzorca (1), kde

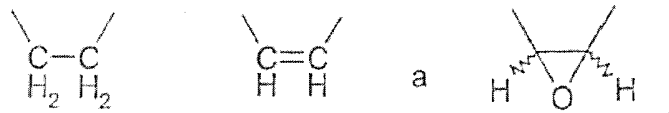
- 20 A znamená dvojitý zvislý zvyšok, ktorý sa volí zo skupiny pozostávajúcej z



- 25 X^- znamená jednoducho negatívne nabitý anión volený zo skupiny, v ktorej je chlorid, bromid, metylsulfát, 4-toluénsulfonát a metánsulfonát, výhodne bromid,
 R^1 a R^2 , rovnaké alebo rôzne, znamená zvyšok volený zo skupiny, v ktorej je metyl, etyl, *n*-propyl a izopropyl, ktorý môže byť voliteľne substituovaný hydroxyskupinou alebo fluórom, výhodne nesubstituovaný metyl;
 R^3 , R^4 , R^5 a R^6 , rovnaké alebo rôzne, znamenajú vodík, metyl, etyl, metyloxy, etyloxy, hydroxy, fluór, chlór,
 30 bróm, CN, CF_3 alebo NO_2 ;
 R^7 znamená vodík, metyl, etyl, metyloxy, etyloxy, $-CH_2$ -F, $-CH_2$ - CH_2 -F, $-O$ - CH_2 -F, $-O$ - CH_2 - CH_2 -F, $-CH_2$ -OH, $-CH_2$ - CH_2 -OH, CF_3 , $-CH_2$ -OMe, $-CH_2$ - CH_2 -OMe, $-CH_2$ -OEt, $-CH_2$ - CH_2 -OEt, $-O$ -COMe, $-O$ -COEt, $-O$ -COCF₃, fluór, chlór alebo bróm.

Zvlášť výhodné sú zlúčeniny všeobecného vzorca (1), kde

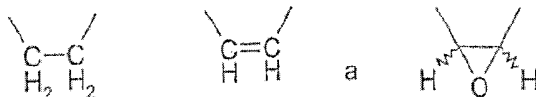
- 35 A znamená dvojitý zvislý zvyšok, ktorý sa volí zo skupiny pozostávajúcej z



- 40 X^- znamená jednoducho negatívne nabitý anión volený zo skupiny, v ktorej je chlorid, bromid a metánsulfonát, výhodne bromid;
 R^1 a R^2 , rovnaké alebo rôzne, znamenajú zvyšok volený zo skupiny, v ktorej je metyl a etyl, ktorý môže byť voliteľne substituovaný hydroxyskupinou alebo fluórom, výhodne nesubstituovaný metyl;
 R^3 , R^4 , R^5 a R^6 , rovnaké alebo rôzne, znamenajú vodík, metyl, etyl, metyloxy, etyl-oxy, hydroxy, fluór, chlór alebo bróm;
 45 R^7 znamená vodík, metyl, etyl, metyloxy, etyloxy, CF_3 alebo fluór.

SK 287138 B6

Podľa vynálezu sú výhodné zlúčeniny všeobecného vzorca (1), kde
A znamená dvojväzbový zvyšok, ktorý sa volí zo skupiny pozostávajúcej z



5

X⁻ znamená bromid;

R¹ a R², rovnaké alebo rôzne, znamenajú zvyšok volený zo skupiny, v ktorej je metyl a etyl, ktorý môže byť
voliteľne substituovaný hydroxyskupinou alebo fluórom, výhodne nesubstituovaný metyl;

R³, R⁴, R⁵ a R⁶, rovnaké alebo rôzne, znamenajú vodík, metyl, metyloxy, chlór alebo fluór;

10 R⁷ znamená vodík, metyl alebo fluór.

Podľa vynálezu osobitne dôležité sú zlúčeniny všeobecného vzorca (1), kde

A znamená dvojväzbový zvyšok volený zo skupiny pozostávajúcej z



15

X⁻ znamená bromid;

R¹ a R², rovnaké alebo rôzne, znamenajú metyl alebo etyl, výhodne metyl;

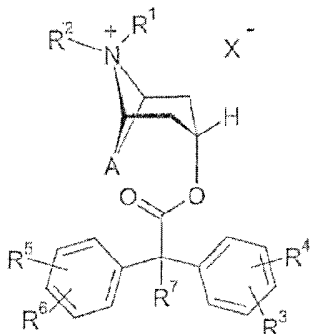
R³, R⁴, R⁵ a R⁶, rovnaké alebo rôzne, znamenajú vodík alebo fluór, výhodne vodík;

R⁷ znamená vodík, metyl alebo fluór, výhodne metyl alebo fluór, osobitne výhodne metyl.

20 Ďalej vynález poskytuje zlúčeniny všeobecného vzorca (1) voliteľne vo forme jednotlivých optických izomérov, zmesí jednotlivých enantiomérov alebo racemátov.

V zlúčeninách všeobecného vzorca (1) môžu byť zvyšky R³, R⁴, R⁵ a R⁶, ak neznamenajú vodík, vo vzťahu ku skupine -C-R⁷ pripojené v polohe orto, meta alebo para. Ak ani jeden zo zvyškov R³, R⁴, R⁵ a R⁶ neznamená vodík, R³ a R⁵ sú výhodne pripojené v polohe para, a R⁴ a R⁶ výhodne v polohe orto alebo meta,
25 osobitne výhodná je poloha meta. Ak jeden zo zvyškov R³ a R⁴ a jeden zo zvyškov R⁵ a R⁶ znamená vodík, druhý zvyšok je výhodne v polohe meta alebo para, osobitne výhodne je pripojený v polohe para. Ak ani jeden zo zvyškov R³, R⁴, R⁵ a R⁶ neznamená vodík, podľa vynálezu sú osobitne výhodné tie zlúčeniny všeobecného vzorca (1), v ktorých R³, R⁴, R⁵ a R⁶ majú ten istý význam.

30 Podľa vynálezu osobitný význam majú zlúčeniny všeobecného vzorca (1), v ktorých esterový substituent na dusíkovom bicykli je α-substituovaný. Tieto zlúčeniny zodpovedajú všeobecnému vzorcu (1-α).



(1-α)

Podľa vynálezu nasledujúce zlúčeniny majú osobitný význam:

- 35
- metobromid tropenolesteru kyseliny 2,2-difenylpropiónovej;
 - metobromid skopínesteru kyseliny 2,2-difenylpropiónovej;
 - metobromid skopínesteru kyseliny 2-fluór-2,2-difenyloctovej;
 - metobromid tropenolesteru kyseliny 2-fluór-2,2-difenyloctovej.

40 Alkylové skupiny, pokiaľ sa neuvádza inak, znamenajú rozvetvené a nerozvetvené alkylové skupiny s 1 až 4 atómami uhlíka. Ako príklad sa uvádza metyl, etyl, propyl alebo butyl. Na označenie skupín metyl, etyl, propyl alebo aj butyl sa voliteľne používajú aj skratky Me, Et, Prop alebo Bu. Ak nie je opísané inak, definí-

cie propyl a butyl zahŕňajú všetky možné izoméne formy daných zvyškov. Tak napríklad propyl zahŕňa *n*-propyl a izopropyl, butyl zahŕňa izobutyl, *sek*-butyl a *terc*-butyl, atď.

Alkylové skupiny, pokiaľ sa neuvádza inak, znamenajú rozvetvené a nerozvetvené dvojjázdbové alkylové mostíky s 1 až 4 atómami uhlíka. Ako príklad sa uvádza metylén, etylén, propylén alebo butylén.

Alkylénhalogénové skupiny, pokiaľ sa neuvádza inak, znamenajú rozvetvené a nerozvetvené dvojjázdbové alkylové mostíky s 1 až 4 atómami uhlíka, ktoré sú jedno-, dvoj- alebo trojnásobne, výhodne jednoducho substituované halogénom. Podľa toho alkylén-OH skupiny, pokiaľ sa neuvádza inak, znamenajú rozvetvené a nerozvetvené dvojjázdbové alkylové mostíky s 1 až 4 atómami uhlíka, ktoré sú jedno-, dvoj- alebo trojnásobne, výhodne jednoducho substituované hydroxyskupinou.

Alkyloxyskupiny, pokiaľ sa neuvádza inak, znamenajú rozvetvené a nerozvetvené alkylové skupiny s 1 až 4 atómami uhlíka, ktoré sú pripojené cez atóm kyslíka. Ako príklad sa uvádzajú metyloxy, etyloxy, propyloxy alebo butyloxy. Na označenie skupín metyloxy, etyloxy, propyloxy alebo aj butyloxy sa voliteľne používajú aj skratky MeO-, EtO-, PropO- alebo BuO-. Pokiaľ sa neuvádza inak, definície propyloxy a butyloxy zahŕňajú všetky možné izoméne formy daných zvyškov. Tak napríklad propyloxy zahŕňa *n*-propyloxy a izopropyloxy, butyloxy zahŕňa izobutyloxy, *sek*-butyloxy a *terc*-butyloxy, atď. V rámci vynálezu sa namiesto označení alkyloxy voliteľne používa aj označenie alkyloxy. Na označenie skupín metyloxy, etyloxy, propyloxy alebo aj butyloxy sa podľa toho voliteľne používajú aj výrazy metoxy, etoxy, propoxy alebo butoxy.

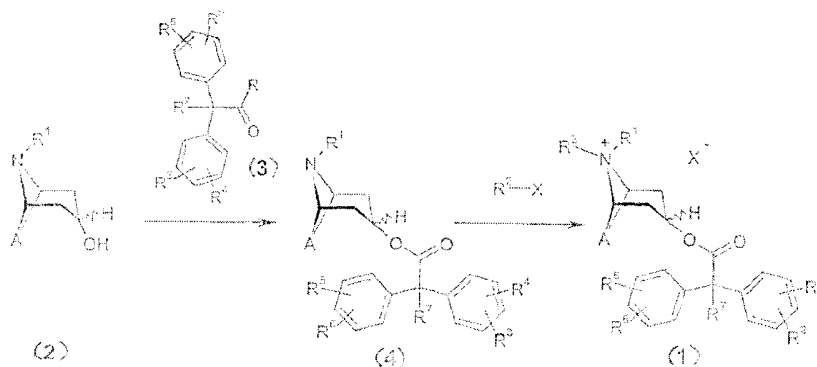
Alkylénalkoxy skupiny, pokiaľ sa neuvádza inak, znamenajú rozvetvené a nerozvetvené dvojjázdbové alkylové mostíky s 1 až 4 atómami uhlíka, ktoré sú jedno-, dvoj- alebo trojnásobne, výhodne jednoducho substituované alkyloxyskupinou.

-O-CO-alkylové skupiny, pokiaľ sa neuvádza inak, znamenajú rozvetvené a nerozvetvené alkylové skupiny s 1 až 4 atómami uhlíka, ktoré sú pripojené cez esterovú skupinu. Alkylové skupiny sú pritom viazané priamo na uhlík karbonylu esterovej skupiny. Analogickým spôsobom sa rozumie označenie -O-CO-alkylhalogénová skupina. Skupina -O-CO-CF₃ znamená trifluóracetát.

V rámci vynálezu halogén znamená fluór, chlór, bróm alebo jód. Pokiaľ sa neuvádza opačne, výhodné halogény sú fluór a bróm. Skupina CO znamená karbonylovú skupinu.

Príprava zlúčenín podľa vynálezu sa môže uskutočniť, ako sa uvádza, čiastočne analogicky so spôsobom prípravy známymi zo stavu techniky (schéma 1). Deriváty karboxylových kyselín vzorca (3) sú známe v stave techniky alebo sa môžu získať spôsobmi syntézy známymi zo stavu techniky. Ak sú v stave techniky známe iba substituované karboxylové kyseliny, možno zlúčeniny vzorca (3) získať aj priamo z nich esterifikáciou katalyzovanou kyselinou alebo zásadou so zodpovedajúcimi alkoholmi alebo halogenizáciou so zodpovedajúcimi halogenizačnými reakčnými činidlami.

Schéma 1



Vychádzajúc zo zlúčenín vzorca (2), estery všeobecného vzorca (4) sa získajú reakciou s derivátmi karboxylových kyselín vzorca (3), v ktorých R je napríklad chlór alebo C₁-C₄-alkyloxy zvyšok. Ak R je rovnaký ako C₁-C₄-alkyloxy, potom táto reakcia sa môže uskutočniť napríklad v sodíkovej tavenine pri zvýšenej teplote, výhodne približne pri 50 až 150 °C, osobitne výhodne približne pri 90 až 100 °C pri nízkom tlaku, výhodne pod 50 kPa (500 mbar), osobitne výhodne pod 7,5 kPa (75 mbar). Alternatívne možno namiesto derivátov 3, v ktorých R znamená C₁-C₄-alkyloxy, použiť aj zodpovedajúce kyslé chloridy (R sa rovná Cl).

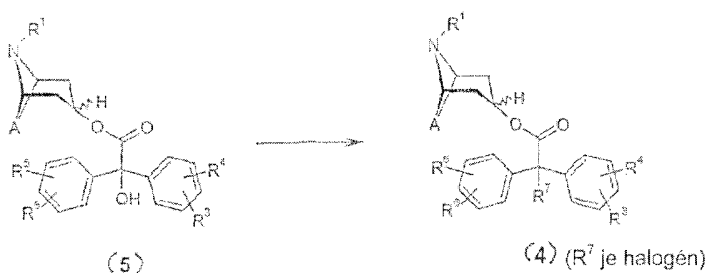
Takto získané zlúčeniny vzorca (4) sa dajú prekonvertovať na cieľové zlúčeniny vzorca (1) reakciou so zlúčeninami R²-X, v ktorých R² a X môže mať význam podľa definície skôr. Aj tento krok syntézy sa môže uskutočniť analogicky s príkladmi syntézy uvedenými v patente WO 92/16528.

Alternatívne so spôsobmi syntézy zlúčenín vzorca (4) uvedenými v schéme 1, sa dajú získať deriváty 4, v ktorých dusíkový bicyklus znamená skopinový derivát, oxidáciou (epoxidáciou) zlúčenín vzorca (4), v kto-

rých dusíkový bicyklus je tropenylový zvyšok. Podľa vynálezu sa to môže uskutočniť podľa opisu neskôr. Zlúčenina 4, v ktorej A znamená -CH=CH-, sa suspenduje v polárnom organickom rozpúšťadle, výhodne v rozpúšťadle volenom zo skupiny, v ktorej je *N*-metyl-2-pyrrolidón (NMP), dimetylacetamid a dimetylformamid, výhodne dimetylformamid, a následne sa ohreje približne na teplotu 30 až 90 °C, výhodne na 40 až 70 °C. Potom sa pridá vhodné oxidačné činidlo a pri konštantnej teplote sa mieša 2 až 8 hodín, výhodne 3 až 6 hodín. Ako oxidačné činidlo sa použije výhodne vanádiumpentoxid v zmesi s H₂O₂, osobitne výhodne v komplexe H₂O₂-močovina v kombinácii s vanádiumpentoxidom. Spracovanie sa uskutoční obvyklým spôsobom. Čistenie produktov sa môže uskutočniť podľa schopnosti kryštalizovať buď kryštalizáciou, alebo chromatograficky.

Alternatívne sa zlúčeniny vzorca (4), v ktorých R⁷ znamená halogén, dajú získať aj spôsobmi uvedenými na schéme 2.

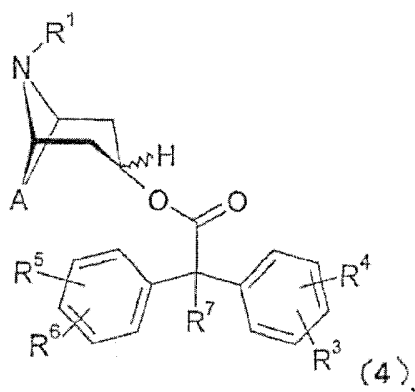
Schéma 2



Estery kyseliny benzylovej vzorca (5) sa s použitím vhodných halogenizačných činidiel prekonvertujú na zlúčeniny 4, v ktorých R⁷ znamená halogén. Uskutočnenie halogenizačných reakcií podľa schémy 2 je dostatočne známe v stave techniky.

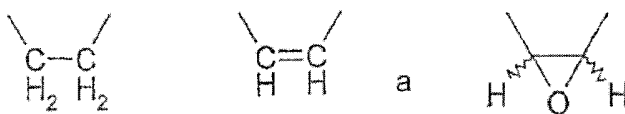
Estery kyseliny benzylovej vzorca (5) sa dajú získať analogicky so spôsobmi známymi v stave techniky (pozri napríklad WO 92/16528).

Ako vidieť v schéme 1, medziprodukty všeobecného vzorca (4) majú centrálny význam. Podľa toho ďalej vynález poskytuje medziprodukty všeobecného vzorca (4)



ktorom

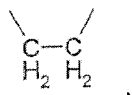
A znamená dvojväzbový zvyšok, ktorý sa volí zo skupiny pozostávajúcej z



R¹ znamená C₁-C₄-alkylovú skupinu, ktorá môže byť substituovaná hydroxy-skupinou alebo halogénom; R², R³, R⁴, R⁵ a R⁶, rovnaké alebo rôzne, znamenajú vodík, C₁-C₄, C₁-C₄-alkyloxy, hydroxy, CF₃, CN, NO₂ alebo halogén;

R⁷ znamená vodík, C₁-C₄-alkyl, C₁-C₄-alkyloxy, C₁-C₄-alkylénhalogén, halogén- C₁-C₄-alkyloxy, C₁-C₄-alkylén-OH, CF₃, -C₁-C₄-alkylén-C₁-C₄-alkyloxy, -O-COC₁-C₄-alkyl, -O-COC₁-C₄-alkylhalogén, -O-COCF₃ alebo halogén,
pričom, ak A znamená

5



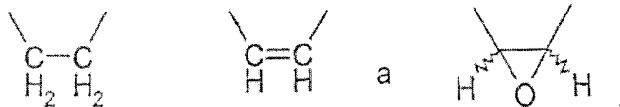
R¹ a R² znamená metyl a

R³, R⁴, R⁵ a R⁶ znamená vodík,

10 R⁷ nemôže byť *n*-propyl.

Výhodné sú zlúčeniny všeobecného vzorca (1), kde

A znamená dvojitý zvyšok, ktorý sa volí zo skupiny pozostávajúcej z



15

R¹, rovnaké alebo rôzne, znamenajú zvyšok volený zo skupiny, v ktorej je metyl, etyl, *n*-propyl a izopropyl, ktorý môže byť voliteľne substituovaný hydroxyskupinou alebo fluórom, výhodne nesubstituovaný metyl;

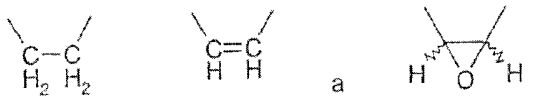
R³, R⁴, R⁵ a R⁶, rovnaké alebo rôzne, znamenajú vodík, metyl, etyl, metyloxy, etyloxy, hydroxy, fluór, chlór, bróm, CN, CF₃ alebo NO₂;

20 R⁷ znamená vodík, metyl, etyl, metyloxy, etyloxy, -CH₂-F, -CH₂-CH₂-F, -O-CH₂-F, -O-CH₂-CH₂-F, -CH₂-OH, -CH₂-CH₂-OH, CF₃, -CH₂-OMe, -CH₂-CH₂-OMe, -CH₂-OEt, -CH₂-CH₂-OEt, -O-COMe, -O-COEt, -O-COCF₃, -O-COCF₃, fluór, chlór alebo bróm.

Zvlášť výhodné sú zlúčeniny všeobecného vzorca (1), kde

A znamená dvojitý zvyšok volený zo skupiny pozostávajúcej z

25



R¹, rovnaké alebo rôzne, znamená zvyšok, ktorý je metyl alebo etyl, ktorý môže byť substituovaný hydroxyskupinou alebo fluórom, výhodne nesubstituovaný metyl;

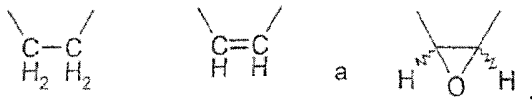
30 R³, R⁴, R⁵ a R⁶, rovnaké alebo rôzne, znamenajú vodík, metyl, etyl, metyloxy, etyloxy, hydroxy, fluór, chlór alebo bróm;

R⁷ znamená vodík, metyl, etyl, metyloxy, etyloxy, CF₃ alebo fluór.

Podľa vynálezu sú výhodné zlúčeniny všeobecného vzorca (1), kde

A znamená dvojitý zvyšok volený zo skupiny pozostávajúcej z

35



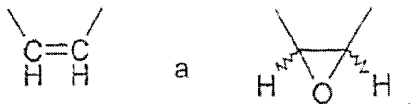
R¹, rovnaké alebo rôzne, znamenajú zvyšok, ktorý je metyl alebo etyl, výhodne metyl;

R³, R⁴, R⁵ a R⁶, rovnaké alebo rôzne, znamenajú vodík, metyl, metyloxy, chlór alebo fluór;

40 R⁷ znamená vodík, metyl alebo fluór.

Podľa vynálezu majú osobitný význam zlúčeniny všeobecného vzorca (1), kde

A znamená dvojitý zvyšok volený zo skupiny pozostávajúcej z



R¹, rovnaké alebo rôzne, znamená metyl alebo etyl, výhodne metyl;

R³, R⁴, R⁵ a R⁶, rovnaké alebo rôzne, znamenajú vodík alebo fluór, výhodne vodík;

R⁷ znamená vodík, metyl alebo fluór, výhodne metyl alebo fluór, osobitne výhodne metyl.

5 Ako v zlúčeninách všeobecného vzorca (1), aj v medziproduktoch vzorca (4), zvyšky R³, R⁴, R⁵ a R⁶, ak neznamenajú vodík, môžu byť vo vzťahu ku skupine -C-OH pripojené v polohe orto, meta alebo para. Ak ani jeden zo zvyškov R³, R⁴, R⁵ a R⁶ neznamená vodík, R³ a R⁵ sú výhodne pripojené v polohe para, a R⁴ a R⁶ výhodne v polohe orto alebo meta, osobitne výhodná je poloha meta. Ak jeden zo zvyškov R³ a R⁴ a jeden zo zvyškov R⁵ a R⁶ znamená vodík, druhý zvyšok je výhodne v polohe meta alebo para, osobitne výhodne je pripojený v polohe para. Ak ani jeden zo zvyškov R³, R⁴, R⁵ a R⁶ neznamená vodík, podľa vynálezu sú oso-
10 bitne výhodné tie medziprodukty všeobecného vzorca (4), v ktorých R³, R⁴, R⁵ a R⁶ majú ten istý význam.

Opísané príklady syntézy ilustrujú tento vynález. Je však potrebné chápať ich iba ako exemplárne spôsoby postupu na ďalšie objasnenie vynálezu bez toho, aby sa vynález obmedzoval iba na predmet exemplárne opísaný neskôr.

15 Bolo zistené, že zlúčeniny všeobecného vzorca (1) sa vyznačujú mnohorakými možnosťami použitia v oblasti terapie. Zdôrazniť treba tie možnosti použitia, v ktorých zlúčeniny vzorca (1) podľa vynálezu sa môžu výhodne použiť na základe ich farmaceutickej účinnosti ako anticholinergné látky. Je to napríklad liečenie astmy alebo COPD (chronic obstructive pulmonary disease - chronická obštrukčná choroba pľúc). Zlúčeniny všeobecného vzorca (1) sa môžu ďalej použiť na liečenie vagálne podmienených sínusových bradykardií a na liečenie rytmických porúch srdca. Všeobecne sa zlúčeniny podľa vynálezu môžu ďalej použiť na
20 liečenie spazmov, napríklad v gastrointestinálnom trakte s terapeutickým účinkom. Môžu sa ďalej použiť na liečenie spazmov močovodov, ako aj napríklad na liečenie menštruačných ťažkostí.

Medzi uvedenými indikačnými oblasťami ako príklad má osobitný význam liečenie astmy a COPD prostredníctvom zlúčenín vzorca (1) podľa vynálezu.

25 Zlúčeniny všeobecného vzorca (1) možno použiť samostatne alebo v kombinácii s inými účinnými látkami vzorca (1) podľa vynálezu. Zlúčeniny všeobecného vzorca (1) možno voliteľne použiť aj v kombinácii s ďalšími farmakologicky aktívnymi účinnými látkami. Ide tu osobitne o beta-mimetiká, anti-alerpické prostriedky, PAF-antagonisty, antagonisty leukotriénov a kortikosteroidy, ako aj o kombinácie ich účinných látok.

30 Ako príklad beta-mimetík, ktoré možno použiť v kombinácii podľa vynálezu so zlúčeninami vzorca (1), sa uvádzajú zlúčeniny, ktoré sa volia zo skupiny, v ktorej je bambuterol, bitolterol, karbuterol, klenbuterol, fenoterol, formoterol, hexoprenalín, ibuterol, pirbuterol, prokaterol, reproterol, salmeterol, sulfonterol, terbutalín, tolubuterol, 4-hydroxy-7-[2-{{[3-(2-fenyletoxy)propyl]sulfonyl}etyl]amino}etyl]-2(3*H*)-benzotiazolón, 1-(2-fluór-4-hydroxyfenyl)-2-[4-(1-benzimidazolyl)-2-metyl-2-butylamino]etanol, 1-[3-(4-metoxibenzyl-amino)-4-hydroxyfenyl]-2-[4-(1-benzimidazolyl)-2-metyl-2-butylamino]etanol, 1-[2*H*-5-hydroxy-3-oxo-4*H*-1,4-benzoxazín-8-yl]-2-[3-(4-*N,N*-dimetylamino)fenyl]-2-metyl-2-propylamino]etanol, 1-[2*H*-5-hydroxy-3-oxo-4*H*-1,4-benzoxazín-8-yl]-2-[3-(4-metoxifenyl)-2-metyl-2-propylamino]etanol, 1-[2*H*-5-hydroxy-3-oxo-4*H*-1,4-benzoxazín-8-yl]-2-[3-(4-*n*-butyloxyfenyl)-2-metyl-2-propylamino]etanol, 1-[2*H*-5-hydroxy-3-oxo-4*H*-1,4-benzoxazín-8-yl]-2-{{[3-(4-metoxifenyl)-1,2,4-triazol-3-yl]-2-metyl-2-butylamino}-etanol, 5-hydroxy-8-(1-hydroxy-2-izopropylaminobutyl-2*H*-1,4-benzoxazín-3-(4*H*)-ón, 1-(4-amino-3-chlór-5-trifluórmetylfenyl)-2-*terc*-butylamino]etanol a 1-(4-etoxykarbonylamino-3-kyán-5-fluórfenyl)-2-(*terc*-butylamino)-etanol, voliteľne vo forme racemátov, enantiomérov, diastereomérov, ako aj voliteľne farmakologicky prijateľných kyslých adičných solí a hydrátov. Osobitne výhodné ako beta-mimetiká na použitie sú také účinné látky v kombinácii so zlúčeninami vzorca (1) podľa vynálezu, ktoré sa volia zo skupiny, v ktorej je fenoterol, formoterol, salmeterol, 1-[3-(4-metoxibenzyl-amino)-4-hydroxyfenyl]-2-[4-(1-benzimidazolyl)-2-metyl-2-butylamino]etanol, 1-[2*H*-5-hydroxy-3-oxo-4*H*-1,4-benzoxazín-8-yl]-2-[3-(4-*N,N*-dimetylamino)fenyl]-2-metyl-2-propylamino]etanol, 1-[2*H*-5-hydroxy-3-oxo-4*H*-1,4-benzoxazín-8-yl]-2-[3-(4-metoxifenyl)-2-metyl-2-propylamino]etanol, 1-[2*H*-5-hydroxy-3-oxo-4*H*-1,4-benzoxazín-8-yl]-2-[3-(4-*n*-butyloxyfenyl)-2-metyl-2-propylamino]etanol, 1-[2*H*-5-hydroxy-3-oxo-4*H*-1,4-benzoxazín-8-yl]-2-{{[3-(4-metoxifenyl)-1,2,4-triazol-3-yl]-2-metyl-2-butylamino}-etanol, voliteľne vo forme racemátov, enantiomérov, diastereomérov, ako aj vo forme voliteľne farmakologicky prijateľných kyslých adičných solí a hydrátov. Z uvedených beta-mimetík majú osobitný význam formoterol a salmeterol voliteľne vo forme racemátov, enantiomérov, diastereomérov, ako aj voliteľne vo forme farmakologicky prijateľných kyslých adičných solí a hydrátov.

55 Podľa vynálezu výhodné sú kyslé adičné soli beta-mimetík volených zo skupiny, v ktorej je hydrochlorid, hydrobromid, sulfát, fosfát, fumarát, metánsulfonát a xinafoát. Osobitne výhodné sú soli v prípade salmeterolu, ktoré môžu byť hydrochlorid, sulfát a xinafoát, spomedzi ktorých sú osobitne výhodné sulfáty a xinafoáty. Podľa vynálezu zvlášť výhodné sú soli v prípade formoterolu, ktoré môžu byť hydrochlorid, sulfát a fumarát, spomedzi ktorých osobitne výhodné sú hydrochlorid a fumarát. Podľa vynálezu zvlášť výhodný je formoterolfumarát.

V rámci vynálezu kortikosteroidy, ktoré môžu byť použité voliteľne v kombinácii so zlúčeninami vzorca (1), znamenajú zlúčeniny, ktoré sa volia zo skupiny, v ktorej je flunisolid, beklometazon, triamcinolon, bude-
sonid, flutikazon, mometazon, ciklesonid, rofleponid, GW 215864, KSR 592, ST-126 a dexametazon. V rám-
ci vynálezu sú výhodné kortikosteroidy volené zo skupiny, v ktorej je flunisolid, beklometazon, triamcinolon,
5 bude-sonid, flutikazon, mometazon, ciklesonid a dexametazon, pričom výhodný je bude-sonid, flutikazon,
mometazon a ciklesonid, osobitne výhodný je bude-sonid a flutikazon. V rámci patentovej prihlášky sa na-
miesto označenia kortikosteroidy voliteľne používa aj označenie steroidy. Odvolávanie sa na steroidy zahŕňa
v rámci vynálezu aj odvolávanie sa na soli alebo deriváty, ktoré možno zo steroidov vytvoriť. Ako možné so-
li alebo deriváty sa uvádzajú napríklad sodné soli, sulfobenzoáty, fosfáty, izonikotináty, acetáty, propionáty,
10 dihydrogénfosfáty, palmitáty, pivaláty alebo furoáty. Kortikosteroidy môžu byť voliteľne prítomné aj vo
forme hydrátov.

V rámci vynálezu agonisty dopamínu, ktoré sa môžu voliteľne použiť v kombinácii so zlúčeninami vzor-
ca (1), znamenajú zlúčeniny, ktoré sa volia zo skupiny, v ktorej je bromokriptín, kabergolín, alfa-dihy-
droergokryptín, lisurid, pergolid, pramipexol, roxindol, ropinirol, talipexol, tergurid a viozan. V rámci vyná-
lezu sa výhodne použijú tie agonisty dopamínu v kombinácii so zlúčeninami vzorca (1), ktoré sa volia zo
15 skupiny, v ktorej je pramipexol, talipexol a viozan, pričom osobitne výhodný je pramipexol. Pri uvedených
agonistov dopamínu v rámci vynálezu prichádzajú do úvahy aj voliteľne existujúce farmakologicky prijateľ-
né kyslé adičné soli a voliteľne aj hydráty. Medzi fyziologicky prijateľnými kyslými adičnými soľami, ktoré
uvedené agonisty dopamínu môžu vytvoriť, sú farmaceuticky prijateľné soli, ktoré sa volia zo solí kyseliny
20 chlorovodíkovej, bromovodíkovej, sírovej, fosforečnej, metánsulfónovej, octovej, fumarovej, jantárovej,
mliečnej, citrónovej, vinnej a maléinovej.

Ako príklady antialergických prostriedkov, ktoré sa podľa vynálezu môžu použiť v kombinácii so zlúče-
ninami vzorca (1), sa uvádza epinastín, cetirizín, azelastín, fexofenadín, levokabastín, loratadín, mizolastín,
ketotifén, emedastín, dimetinden, klemastín, bamipín, cexchlórfeniramín, feniramín, doxylamín, chlórfe-
25 xamín, dimenhydrinát, difenhydramín, prometazín, ebastín, desloratidín a meklozín. Výhodné antialergické
prostriedky, ktoré sa v rámci vynálezu môžu použiť v kombinácii so zlúčeninami vzorca (1) podľa vynálezu,
sa volia zo skupiny, v ktorej je epinastín, cetirizín, azelastín, fexofenadín, levokabastín, loratadín, ebastín,
desloratidín a mizolastín, pričom osobitne výhodný je epinastín a desloratidín. V rámci vynálezu pri uvede-
ných antialergických prostriedkov prichádzajú do úvahy voliteľne aj ich existujúce farmakologicky prijateľné
30 kyslé adičné soli.

Ako príklady PAF-antagonistov, ktoré sa podľa vynálezu môžu použiť v kombinácii so zlúčeninami
vzorca (1), sa uvádza 4-(2-chlórphenyl)-9-metyl-2-[3(4-morfolinyl)-3-propanón-1-yl]-6H-tiēn-[3,2-f] [1,2,4]-
triazolo[4,3-a] [1,4]diazepín, 6-(2-chlórphenyl)-8,9-dihydro-1-metyl-8-[(4-morfolinyl)karbonyl]-4H,7H-cyklo-
35 penta-[4,5]-tiēn-[3,2-f] [1,2,4]triazolo[4,3-a] [1,4]diazepín.

Ak sa zlúčeniny vzorca (1) použijú v kombinácii s inými účinnými látkami, medzi uvedenými skupinami
zlúčenín je kombinácia so steroidmi alebo beta-mimetikami osobitne výhodná. Kombinácia s beta-mi-
metikami, osobitne s pomaly účinkujúcimi beta-mimetikami, je pritom osobitne výhodná. Zvlášť výhodná je
kombinácia zlúčenín vzorca (1) podľa vynálezu so salmeterolom alebo formoterolom, pričom kombinácia
s formoterolom je najvýhodnejšia.

Vhodné formy použitia na aplikovanie zlúčenín vzorca (1) sú napríklad tablety, kapsuly, čapíky, roztoky
atď. Podľa vynálezu osobitne výhodná je (zvlášť pri liečení astmy alebo COPD) inhalačná aplikácia zlúčenín
podľa vynálezu. Podiel farmaceuticky účinnej zlúčeniny (zlúčenín) by mal byť vždy v rozpätí 0,05 až 90 %
hmotnostných, výhodne 0,1 až 50 % hmotnostných celkového zloženia. Zodpovedajúce tablety môžu po-
zostávať napríklad zo zmesi účinnej látky alebo látok so známymi pomocnými látkami, napríklad so známy-
45 mi riedidlami, ako je napríklad uhličitan vápenatý, fosforečan vápenatý alebo mliečny cukor, tužidlami, ako
je napríklad kukuričný škrob alebo kyselina algínová, spojivami, ako je napríklad škrob alebo želatína, ma-
zadlami, ako je napríklad stearan horečnatý alebo mastenec, a/alebo prostriedkami na dosiahnutie depotného
účinku, ako je napríklad karboxymetylcelulóza, celulózoacetátalát alebo polyvinylacetát. Tablety môžu po-
zostávať aj z viacerých vrstiev.

Podľa toho možno pripraviť dráž potiahnutím jadier, analogicky s tabletami, prostriedkami obvyklými
na potahovanie, napríklad kolidónom, šelakom, arabskou gumou, mastencom, oxidom titaničitým alebo cuk-
rom. Na dosiahnutie depotného účinku alebo na zabránenie nekompatibility môže jadro pozostávať aj
z viacerých vrstiev. Podobne na dosiahnutie depotného účinku môže aj obal dráž pozostávať z viacerých
50 vrstiev, pričom možno použiť pomocné látky spomenuté pri tabletách.

Šťavy účinných látok prípadne kombinácií účinných látok podľa vynálezu môžu okrem toho obsahovať
ešte sladidlo, ako je napríklad sacharín, cyklamát, glycerín alebo cukor, ako aj dochucovací prostriedok, na-
45 príklad aromatické látky, ako je napríklad vanilín alebo pomarančový extrakt. Môžu okrem toho obsahovať
suspendovacie pomocné látky alebo zahusťovacie prostriedky, ako je napríklad natriumkarboxymetylceluló-
za, zosieťovacie prostriedky, ako sú napríklad kondenzačné produkty mastných alkoholov s etylénoxidom,
60 alebo ochranné látky, ako sú napríklad *p*-hydroxybenzoáty.

Roztoky sa pripravujú obvyklým spôsobom, napríklad s pridaním izotonačných látok, konzervačných prostriedkov, ako sú napríklad *p*-hydroxybenzoáty, alebo stabilizátorov, ako sú napríklad alkalické soli kyseliny etyléndiamintetraoctovej, voliteľne s použitím emulgátorov a/alebo dispergátorov, pričom napríklad pri použití vody ako riedidla možno voliteľne použiť aj organické rozpúšťadlá ako pomocné rozpúšťadlá, a rozplniť sa do injekčných fľaštičiek alebo ampuliek, alebo infúzných fliaš.

Kapsuly obsahujúce jednu alebo viaceré účinné látky, prípadne kombinácie účinných látok, možno pripraviť napríklad tak, že účinné látky sa zmiešajú s inertnými nosičmi, ako je napríklad mliečny cukor alebo sorbit, a uzavrujú sa do želatínových kapsúl.

Vhodné čapíky sa dajú pripraviť napríklad zmiešaním na to určených nosičov, ako sú napríklad neutrálne tuky alebo polyetylén glykol, prípadne ich deriváty. Ako pomocné látky sa uvádzajú napríklad voda, farmaceuticky prijateľné organické rozpúšťadlá, ako sú napríklad parafíny (napríklad ropné frakcie), oleje rastlinného pôvodu (napríklad arašidový alebo sezamový olej), mono- alebo polyfunkčné alkoholy (napríklad etanol alebo glycerin), nosiče, napríklad prírodné nerastné múčky (napríklad kaolíny, ílovité zeminy, mastenec, krieda), syntetické nerastné múčky (napríklad vysokodisperzná kyselina kremičitá a silikáty), cukor (napríklad trstinový, mliečny a hroznový cukor), emulgátory (napríklad lignín, sufitablaugen, metylcelulóza, škrob a polyvinylpyrolidón) a mazadlá (napríklad stearan horečnatý, mastenec, kyselina stearová a nátriumlaurylsulfát).

Aplikácia sa uskutočňuje obvyklým spôsobom, v prípade liečenia astmy alebo COPD výhodne inhalačným spôsobom.

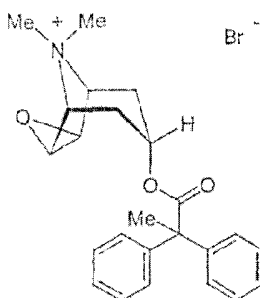
V prípade ústneho použitia môžu tablety samozrejme okrem uvedených nosičov obsahovať aj prísady, ako napríklad natriumcitrát, kalciumkarbonát a dikalciumfosfát spolu s rôznymi inými prísadami, ako je napríklad škrob, výhodne zemiakový škrob, želatína a podobne. Okrem toho možno na tabletovanie použiť aj mazadlá, ako je napríklad stearan horečnatý, nátriumlaurylsulfát a mastenec. V prípade vodných suspenzií sa môžu účinné látky okrem uvedených pomocných látok zmiešať s rôznymi dochucovadlami alebo farbivami.

Dávkovanie zlúčenín podľa vynálezu je prirodzene veľmi závislé od spôsobu aplikácie a od liečenej choroby. Pri inhalačnej aplikácii sa zlúčeniny vzorca (1) vyznačujú vysokou účinnosťou už v oblasti mikrogramových dávok. Aj nad mikrogramovou oblasťou sa môžu zlúčeniny vzorca (1) účinne použiť. Dávkovanie môže potom byť napríklad aj v gramovej oblasti. Osobitne pri neinhalačnej aplikácii sa môžu zlúčeniny podľa vynálezu použiť vo väčšom dávkovaní (napríklad, ale nielen, v oblasti 1 až 1 000 mg).

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad 1

Metabromid skopinesteru kyseliny 2,2-difenylpropiónovej



1.1. - Chlorid kyseliny 2,2-difenylpropiónovej 3a

Do suspenzie pozostávajúcej z 25,0 g (0,11 mol) kyseliny 2,2-difenylpropiónovej, 100 ml dichlórmetánu a 4 kvapiek dimetylformamidu sa pri 20 °C pomaly po kvapkách pridá 52,08 g (0,33 mol) oxalylchloridu. Mieša sa 1 h pri 20 °C a 0,5 h pri 50 °C. Rozpúšťadlo sa oddestiluje a zostávajúci zvyšok sa použije v ďalšom kroku bez väčšieho čistenia.

1.2. - Skopinester kyseliny 2,2-difenylpropiónovej 4a

Zvyšok získaný z kroku 1.1 sa rozpustí v 100 ml dichlórmetánu a pri 40 °C sa po kvapkách zmieša s roztokom obsahujúcim 51,45 g (0,33 mol) skopínu v 200 ml dichlórmetánu. Vzniknutá suspenzia sa mieša 24 h pri 40 °C, potom sa vzniknutá zrazenina odsaje a filtrát sa vyextrahuje najprv vodou, potom kyslou vodným roztokom kyseliny chlorovodíkovej. pH zlúčených vodných fáz sa roztokom uhličitanu sodného upraví na alkalickú hodnotu, vyextrahuje sa dichlórmetánom, organická fáza sa vysuší nad Na₂SO₄, skonzentruje sa dosucha a zo zvyšku sa vyzráža hydrochlorid. Čistenie sa uskutoční kryštalizáciou z acetonitrilu.

SK 287138 B6

Výťažok: 20,85 g (= 47 % teoretickej hodnoty)

DC: Hodnota Rf: 0,24 (eluent: *sek.*butanol/kyselina mravčia/voda 75 : 15 : 10); teplota topenia: 203 až 204 °C.

5 1.3. - Metobromid skopinesteru kyseliny 2,2-difenyloctovej

11,98 g (0,33 mol) 4a, 210 ml acetonitrilu, 70 ml dichlórmetánu a 20,16 g (0,1 mol) 46,92 %-ného brómetánu v acetonitrile sa zmieša pri 20 °C a nechá sa stáť 3 dni. Roztok sa skoncentruje dosucha a zvyšok sa vykryštalizuje z izopropanolu.

Výťažok: 11,34 g (= 75 % teoretickej hodnoty), teplota topenia: 208 až 209 °C.

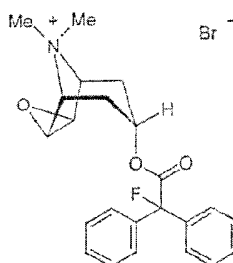
10 $C_{24}H_{28}NO_3 \cdot xBr$ (458,4);

Elementárna analýza: vypočítané: C (62,89) H (6,16) N (3,06)

zistené: C (62,85) H (6,12) N (3,07)

Príklad 2

15 Metobromid skopinesteru kyseliny 2-fluór-2,2-difenyloctovej



2.1. - Skopinester kyseliny benzylovej 5a

20 Príprava skopinesteru kyseliny benzylovej je známa v stave techniky. Je známa vo WO 92/16528.

2.2. - Skopinester kyseliny 2-fluór-2,2-difenyloctovej 4b

2,66 g (0,02 mol) trifluoridu dimethylaminosíry sa ochladí v 10 ml dichlórmetánu na 0 °C a po kvapkách sa pridá roztok obsahujúci 5,48 g (0,015 mol) skopinesteru kyseliny benzylovej 5a v 100 ml dichlórmetánu. Potom sa mieša 30 min. pri 0 °C a 30 min. pri 20 °C. Počas chladenia sa roztok zmieša s vodou, pridá sa NaHCO₃ (až po pH 7 až 8) a organická fáza sa oddelí. Vodná fáza sa vyextrahuje s dichlórmetánom, zlúčené organické fázy sa premyjú vodou, vysušia sa nad Na₂SO₄ a skoncentrujú sa dosucha.

Zo zvyšku sa vyvráža hydrochlorid a vykryštalizuje sa z acetonitrilu.

Výťažok: 6,90 g (= 85 % teoretickej hodnoty)

30 Teplota topenia: 227 až 230 °C.

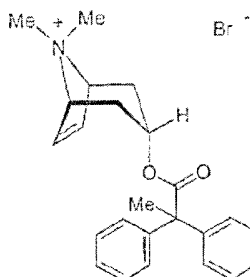
2.3. - Metobromid skopinesteru kyseliny 2-fluór-2,2-difenyloctovej

2,88 g (0,0078 mol) voľnej zásady skopinesteru kyseliny benzylovej sa prekonvertuje analogicky s uskutočnením podľa kroku 1.3. Čistenie sa uskutoční kryštalizáciou z izopropanolu. Výťažok: 2,62 g (= 73 % teoretickej hodnoty).

DC: Hodnota Rf: 0,31 (eluent analogicky s krokom 1.2); teplota topenia: 130 až 134 °C.

Príklad 3

40 Metobromid tropenolesteru kyseliny 2,2-difenyloctovej



3.1. - Metylester kyseliny 2,2-difenypropiónovej 3b

Do suspenzie 50,8 g (0,225 mol) kyseliny 2,2-difenypropiónovej a 200 ml acetonitrilu sa pri 20 °C po kvapkách pridá 37,60 g (0,247 mol) DBU. Do vzniknutého roztoku sa počas 30 min. po kvapkách pridá 70,10 g (0,494 mol) metyl-jodidu. Roztok sa potom mieša cez noc pri 20 °C. Rozpúšťadlo sa skoncentruje, zvyšok sa vyextrahuje dietyléterom/vodou, organická fáza sa premyje vodou, vysuší sa nad Na₂SO₄ a skoncentruje sa dosucha. Výťažok: 48,29 g viskózneho zvyšku 32 (= 89 % teoretickej hodnoty).

3.2. - Tropenolester kyseliny 2,2-difenypropiónovej 4c

4,80 g (0,02 mol) metylesteru kyseliny 2,2-difenypropiónovej 3b, 2,78 g (0,02 mol) tropenolu a 0,046 g sodíka sa ohrieva vo forme taveniny pri 7,5 kPa (75 mbar) 4 h na vriacom vodnom kúpeli s občasným potrepaním. Po ochladení sa sodíkové zvyšky rozpustia acetonitrilom, roztok sa skoncentruje dosucha a zvyšok sa vyextrahuje dichlórmetánom/vodou. Organická fáza sa premyje vodou, vysuší sa nad MgSO₄ a skoncentruje sa dosucha.

Zo zvyšku sa vyzráža 4c vo forme hydrochloridu, ktorý sa vykryštalizuje z acetónu.

Výťažok: 5,13 g (= 67 % teoretickej hodnoty);

DC: Hodnota Rf: 0,28 (eluent: *sec*-butanol/kyselina mravčia/voda 75 : 15 : 10); teplota topenia: 134 až 135 °C.

3.3. - Metobromid tropenolesteru kyseliny 2,2-difenypropiónovej

2,20 g (0,006 mol) 4c sa prekonvertuje analogicky s príkladom 1, krok 1.3. Vzniknuté kryštály sa odsajú, premyjú sa dichlórmetánom, vysušia sa a potom sa vykryštalizujú z metanolu/dietyléteru.

Výťažok: 1,84 g (= 66 % teoretickej hodnoty)

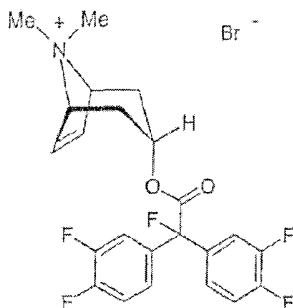
DC: Hodnota Rf: 0,11 (eluent analogicky s krokom 1,2); teplota topenia: 222 až 223 °C.

C₂₄H₂₈NO₂xBr (442,4);

Elementárna analýza: vypočítané: C (65,16) H (6,38) N (3,17)
zistené: C (65,45) H (6,29) N (3,16)

Príklad 4

Metobromid tropenolesteru kyseliny 2-fluór-2,2-bis(3,4-difluórfenyl)octovej



4.1. - Etylester kyseliny 3,3',4,4'-tetrafluórbenzyllovej 3c

Príprava Grignardovho činidla sa uskutočňuje z 2,24 g (0,092 mol) horčíkových hoblín, niekoľkých zrníčok jódu a 17,80 g (0,092 mol) 1-brom-3,4-difluórbenzénu v 100 ml THF pri 50 °C. Po ukončení pridávania halogenidu sa mieša ešte jednu hodinu. Takto získané Grignardovo činidlo sa po kvapkách pridá do 18,81 g (0,088 mol) etylesteru kyseliny 3,4-difluórfenyglyoxylovej v 80 ml THF pri 10 až 15 °C a získaná zmes sa mieša 2 hodiny pri 5 °C. Biela suspenzia sa na spracovanie vyleje na ľad/kyselinu sírovú, vyextrahuje sa etylacetátom, organická fáza sa premyje vodou, vysuší sa nad MgSO₄ a skoncentruje sa dosucha. Čistenie surového produktu sa uskutoční stĺpcovou chromatografiou (eluent: toluén).

Výťažok: 10,80 g oleja 1 (= 38 % teoretickej hodnoty).

4.2. - Tropenolester kyseliny 3,3',4,4'-tetrafluórbenzyllovej 5b

4,27 g (0,013 mol) etylesteru kyseliny 3,3',4,4'-tetrafluórbenzyllovej 3c, 1,81 g (0,013 mol) tropenolu a 0,03 g sodíka sa vo forme taveniny ohrieva 4 h pri 7,5 kPa (75 mbar) na vriacom vodnom kúpeli s občasným potrepaním. Po ochladení sa sodíkové zvyšky acetonitrilom rozpustia, roztok sa skoncentruje dosucha a zvyšok sa vyextrahuje dichlórmetánom/vodou. Organická fáza sa premyje vodou, vysuší sa nad MgSO₄ a skoncentruje sa dosucha. Zostávajúci zvyšok sa zmieša s dietyléterom/petroléterom 1 : 9, odsaje a premyje sa. Výťažok: 2,50 g (= 46 % teoretickej hodnoty);

DC: hodnota Rf: 0,29 (eluent: *sec*-butanol/kyselina mravčia/voda 75 : 15 : 10); teplota topenia: 147 až 148 °C.

4.3. - Tropenolester kyseliny 2-fluór-2,2-bis(3,4-difluórfenyl)octovej 4d

- 5 2,66 g (0,012 mol) bis-(2-metoxyetyl)-aminosulfurtrifloridu v 10 ml dichlórmetánu sa po kvapkách zmieša počas 20 min. pri 15 až 20 °C s roztokom obsahujúcim 0,01 mol 5b v 65 ml dichlórmetánu. Mieša sa 20 h pri izbovej teplote, ochladí sa na 0 °C a počas dôkladného miešania sa opatrne zmieša s 80 ml vody. Potom sa pH opatrne upraví s použitím roztoku NaHCO₃ na hodnotu 8, organická fáza sa oddelí, vodná fáza sa dichlórmetánom opäť vyextrahuje, zlúčené organické fázy sa premyjú vodou, vysušia sa nad MgSO₄ a skoncentrujú sa dosucha. Vyzráža sa hydrochlorid a vykryštalizuje sa z acetonitrilu/dietyléteru.
- 10 Výťažok: 2,60 g bielych kryštálov (= 57 % teoretickej hodnoty). Teplota topenia 233 °C.

4.4. - Metobromid tropenolesteru kyseliny 2-fluór-2,2-bis(3,4-difluórfenyl)octovej

- 15 2,20 g (0,0052 mol) 4d sa prekonvertuje analogicky s príkladom 1, krok 1.3. Vzniknuté kryštály sa odsajú, premyjú sa dichlórmetánom, vysušia sa a potom sa vykryštalizujú z metanolu/dietyléteru.
- Výťažok: 1,95 g (= 72 % teoretickej hodnoty)

DC: Hodnota Rf: 0,17 (eluent: *n*-butanol/voda/kyselina mravčia (konc.)/acetón/-dichlórmetán 36 : 15 : 15 : 15 : 5; teplota topenia: 247 °C.

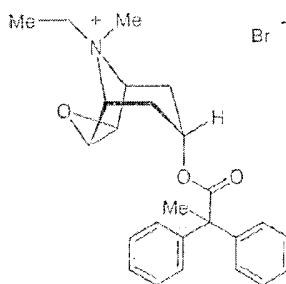
C₂₃H₂₁F₃NO₂xBr (518,3);

- 20 Elementárna analýza: vypočítané: C (53,30) H (4,08) N (2,70)
zistené: C (53,22) H (4,19) N (2,69)

Príklad 5

Etylbromid skopinesteru kyseliny 2,2-difenypropiónovej

25



1,81 g (0,005 mol) 4a, 35 mol acetonitrilu a 1,64 g (0,015 mol) etylbromidu sa zmiešajú pri 20 °C a zmes sa nechá 3 dni stáť. Roztok sa skoncentruje dosucha a zvyšok sa vykryštalizuje z etanolu.

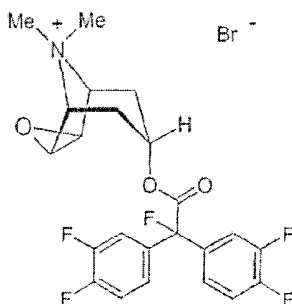
- 30 Výťažok: 1,38 g (= 58 % teoretickej hodnoty); teplota topenia: 208 až 209 °C

C₂₅H₃₀NO₃xBr (472,42);

- Elementárna analýza: vypočítané: C (63,56) H (6,40) N (2,96)
zistené: C (63,49) H (6,24) N (2,88)

35 Príklad 6

Metobromid skopinesteru kyseliny 2-fluór-2,2-bis(3,4-difluórfenyl)octovej



6.1. - Skopinester kyseliny 3,3',4,4'-tetrafluórbenzylovej 5c

3,61 g (0,011 mol) etylesteru kyseliny tetrafluórbenzylovej 3c, 1,71 g (0,011 mol) skopinu a 0,03 g sodíka sa vo forme taveniny ohrieva pri 7,5 kPa (75 mbar) 4 hodiny na vriacom vodnom kúpeli s občasným potrepáním. Po ochladení sa sodíkové zvyšky rozpustia v acetonitrile, roztok sa skoncentruje dosucha a zvyšok sa

- 5 vyextrahuje dichlórmetánom/vodou. Organická fáza sa premyje vodou, vysuší sa nad $MgSO_4$ a skoncentruje sa dosucha. Zostávajúci zvyšok sa zmieša s dietyl-éterom/petroléterom 1 : 9, odsaje a premyje sa. Výťažok: 1,75 g (= 36 % teoretickej hodnoty).
Teplota topenia: 178 ž 179 °C.

10 6.2. - Skopinester kyseliny 2-fluór-2,2-bis(3,4-difluórfenyl)octovej 4e

0,6 ml (0,0033 mol) bis-(2-metoxetyl)-aminosulfurtrifluoridu sa prekonvertuje s 1,2 g (0,0028 mol) 5c analogicky s príkladom 4, krok 4.3.

Výťažok: 1,15 g bezfarebného oleja (= 95 % teoretickej hodnoty).

15 6.3. - Metobromid skopinesteru kyseliny 2-fluór-2,2-bis(3,4-difluórfenyl)octovej

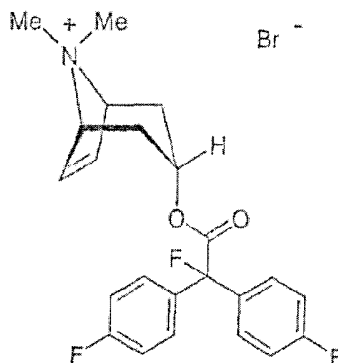
1,15 g (0,0026 mol) 4e a 1,5 g (0,0079 mol) 50 %-ného roztoku metylbromidu sa prekonvertuje analogicky s príkladom 1, krok 1.3. Vzniknuté kryštály sa odsajú, premyjú sa dichlórmetánom, vysušia sa a vykryštalizujú sa z acetónu.

Výťažok: 0,88 g (= 63 % teoretickej hodnoty)

- 20 DC: Hodnota Rf: 0,27 (eluent: *n*-butanol/voda/kyselina mravčia (konc.)/acetón/-dichlórmetán 36 : 15 : 15 : 15 : 5; teplota topenia: 212 °C
 $C_{23}H_{21}F_3NO_3 \cdot xBr$ (535,33).

Príklad 7

- 25 Metobromid tropenolesteru kyseliny 2-fluór-2,2-bis(fluórfenyl)octovej



7.1.: Metylester kyseliny 4,4'-difluórbenzylovej 3d

30

7.1.1. - Kyselina 4,4'-difluórbenzylová

Do roztoku obsahujúceho 49,99 g (1,25 mol) peliet NaOH v 300 ml vody sa približne pri 100 °C po kvapkách pridá roztok obsahujúci 24,62 g (0,1 mol) 4,4'-difluórbenzylu v 250 ml dioxánu a mieša sa 2 hodiny. Dioxán sa z väčšej časti oddestiluje a zostávajúci vodný roztok sa vyextrahuje dichlórmetánom. Počas okys-

- 35 lenia vodného roztoku kyselinou sírovou sa vytráča zrazenina, ktorá sa odsaje, premyje a vysuší. Filtrát sa vyextrahuje dichlórmetánom, organická fáza sa vysuší nad Na_2SO_4 a skoncentruje sa dosucha.
Výťažok: 25,01 g (= 95 % teoretickej hodnoty); teplota topenia: 133 až 136 °C.

7.1.2. - Metylester kyseliny 4,4'-difluórbenzylovej

40

Do čerstvo pripraveného nátriummetanolového roztoku obsahujúceho 2,17 g (0,095 mol) sodíka a 200 ml etanolu sa pri 20 °C pridá 25,0 g (0,095 mol) kyseliny 4,4'-difluórbenzylovej a mieša sa 3 hodiny. Roztok sa skoncentruje dosucha, zvyšok sa rozpustí v DMF, pri 20 °C sa po kvapkách zmieša s 22,57 g (0,16 mol) metyl-jodidu a mieša sa 24 hodín. Rozmiešanie a čistenie sa uskutoční analogicky so zlúčeninou 3b.

Výťažok: 21,06 g 11 (= 80 % teoretickej hodnoty).

45

7.2. - Tropenolester kyseliny 4,4'-difluórbenzylovej 5d

11,13 g (0,04 mol) metylesteru kyseliny 4,4'-difluórbenzylovej 3d a 5,57 g (0,04 mol) tropenolu sa prekonvertuje s 0,09 g sodíka analogicky s príkladom 3, krok 3.2. Produkt sa vykryštalizuje z acetonitrilu.

Výtěžok: 10,43 g (= 62 % teoretickej hodnoty);
Teplota topenia: 233 až 235 °C.

7.3. - Tropenolester kyseliny 2-fluór-2,2-bis(4-fluórfenyl)-octovej 4f

- 5 2,94 g (0,013 mol) bis-(2-metoxyetyl)-aminosulfurtrifluoridu sa prekonvertuje s 3,85 g (0,01 mol) 5d analogicky s príkladom 4, krok 4.3 v 100 ml dichlórmetánu. Produkt sa vykryštalizuje z acetonitrilu vo forme hydrochloridu. Výtěžok: 2,93 g (= 69 % teoretickej hodnoty).

7.4. - Metobromid tropenolesteru kyseliny 2-fluór-2,2-bis(4-fluórfenyl)octovej

- 10 2,6 g (0,0067 mol) 4f a 1,9 g (0,0079 mol) 50 % roztoku metylbromidu sa prekonvertuje analogicky s príkladom 1, krok 1.3. Vzniknuté kryštály sa odsajú, premyjú sa dichlórmetánom, vysušia a potom sa vykryštalizujú z metanolu/dietyléteri.

Výtěžok: 2,82 g bielych kryštálov (= 87 % teoretickej hodnoty)

DC: Hodnota Rf: 0,55 (eluent: podľa príkladu 1, krok 1.2);

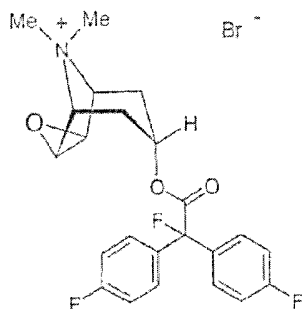
- 15 Teplota topenia: 230 až 231 °C.

$C_{23}H_{23}F_3NO_2 \cdot xBr$ (482,34);

Elementárna analýza: vypočítané: C (57,27) H (4,81) N (2,90)
zistené: C (57,15) H (4,84) N (2,96)

20 Príklad 8

Metobromid skopinesteru kyseliny 2-fluór-2,2-bis(4-fluórfenyl)octovej



25 8.1. - Skopinester kyseliny 4,4'-difluórbenzylovej 5e

- 4,22 g (0,01 mol) tropenolesteru kyseliny 4,4'-difluórbenzylovej 5d sa suspenduje v 80 ml DMF. Približne pri vnútornej teplote 40 °C sa pridá roztok obsahujúci 2,57 g (0,0273 mol) H_2O_2 -močoviny v 20 ml vody a 0,2 g (0,0011 mol) oxidu vanadičného a mieša sa 4,5 h pri 60 °C. Po ochladení na 20 °C sa vzniknutá zrazenina odsaje, pH filtrátu sa upraví 4N kyselinou chlorovodíkovou na hodnotu 3 a zmieša sa s $Na_2S_2O_5$ rozpusteným vo vode. Takýmto spôsobom vzniknutý zelený roztok sa skoncentruje dosucha, zvyšok sa vyextrahuje dichlórmetánom/vodou. Kyslá vodná fáza sa s použitím Na_2CO_3 upraví na zásaditú hodnotu, dichlórmetán sa vyextrahuje a organická fáza sa vysuší nad Na_2SO_4 a skoncentruje sa. Potom sa pridá 0,5 ml acetylchloridu približne pri 15 °C a mieša sa 1,5 h. Po extrakcii s 0,1N kyselinou chlorovodíkovou sa vodná fáza nastaví na alkalickú hodnotu, vyextrahuje sa dichlórmetánom, organická fáza sa vysuší nad Na_2SO_4 a skoncentruje sa dosucha. Zo zvyšku sa vyzráža hydrochlorid a vykryštalizuje sa z metanolu/dietyléteri.

- 35 Výtěžok: 3,61 g bielych kryštálov (= 78 % teoretickej hodnoty).

Teplota topenia: 243 až 244 °C.

40 8.2. - Skopinester kyseliny 2-fluór-2,2-bis(4-fluórfenyl)octovej 4g

- 1,48 g (0,0067 mol) bis-(2-metoxyetyl)-aminosulfurtrifluoridu sa prekonvertuje s 2,0 g (0,005 mol) 5e analogicky s príkladom 4, krok 4.3 v 80 ml dichlórmetánu. Produkt sa vykryštalizuje vo forme hydrochloridu z etanolu.

Výtěžok: 2,07 g (= 94 % teoretickej hodnoty); teplota topenia: 238 až 239 °C.

45 8.3. - Metobromid skopinesteru kyseliny 2-fluór-2,2-bis(4-fluórfenyl)octovej

- 1,6 g (0,004 mol) 4g a 1,14 g (0,0079 mol) 50 %-ného roztoku metylbromidu sa prekonvertuje analogicky s príkladom 1, krok 1.3. Vzniknuté kryštály sa odsajú, premyjú sa dichlórmetánom, vysušia sa a potom sa vykryštalizujú z acetonitrilu.

- 50 Výtěžok: 1,65 g bielych kryštálov (= 61 % teoretickej hodnoty)

DC: Hodnota Rf: 0,25 (eluent: podľa príkladu 1, krok 1.2);

Teplota topenia: 213 až 214 °C.

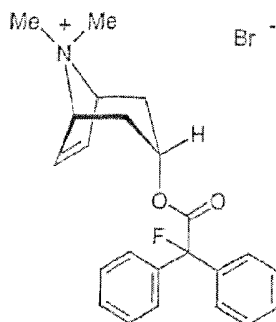
$C_{23}H_{23}F_3NO_3 \cdot xBr$ (498,34);

Elementárna analýza: vypočítané: C (55,43) H (4,65) N (2,81)
zistené: C (54,46) H (4,67) N (2,80)

5

Príklad 9

Metobromid tropenolesteru kyseliny 2-fluór-2,2-difenyloctovej



10

9.1. - Tropenolester kyseliny benzylovej 5f

Tropenolester kyseliny benzylovej, ako aj spôsob jeho prípravy, je známy z WO 92/16528.

9.2 - Tropenolester kyseliny 2-fluór-2,2-difenyloctovej 4h

15

15,86 ml (0,086 mol) bis-(2-metoxyetyl)-aminosulfurtrifluoridu sa prekonvertuje s 25 g (0,072 mol) 5f analogicky s príkladom 4, krok 4.3 v 480 ml chloroformu. Produkt sa vykryštalizuje z acetónu vo forme hydrochloridu.

Výťažok: 18,6 g bielych kryštálov (= 67 % teoretickej hodnoty);

Teplota topenia: 181 až 182 °C.

20

9.3. - Metobromid tropenolesteru kyseliny 2-fluór-2,2-difenyloctovej

11,12 g (0,032 mol) 4h a 18,23 g (0,096 mol) 50 %-ného roztoku metyl-bromidu sa prekonvertuje analogicky s príkladom 1, krok 1.3. Vzniknuté kryštály sa vykryštalizujú z acetonitrilu.

Výťažok: 11,91 g bielych kryštálov (= 83 % teoretickej hodnoty)

25

DC: Hodnota Rf: 0,4 (eluent: podľa príkladu 4, krok 4.4);

Teplota topenia: 238 až 239 °C.

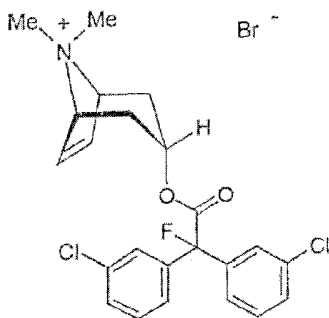
$C_{23}H_{25}FNO_2 \cdot xBr$ (446,36);

Elementárna analýza: vypočítané: C (61,89) H (5,65) N (3,14)
zistené: C (62,04) H (5,62) N (3,17)

30

Príklad 10

Metobromid tropenolesteru kyseliny 2-fluór-2,2-(3-chlórfenyl)octovej



10.1.: Metylester kyseliny 3,3'-dichlórbenzylovej 3e

10.1.1. - 3,3'-Dichlórbenzyl

Pri izbovej teplote sa do 100 ml etanolu pridá 50,0 g (0,356 mol) 3-chlórbenzaldehydu a 4,54 g (0,018 mol) 3-etyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metyltiazólium-bromidu. Potom sa po kvapkách pridá 10,7 g (0,11 mol) trietylaminu. Roztok sa varí 3 h za spätného toku a skoncentruje sa dosucha. Zvyšok sa rozmieša v etylacetáte a vyextrahuje sa vodou, nátrumpyrosulfitom vo vode a roztokom Na₂CO₃. Po vysušení nad MgSO₄ sa skoncentruje dosucha. Získaný produkt sa vykryštalizuje z izopropanolu a z petroléteru.

Výtťažok: 13,2 g bielych kryštálov (= 13 % teoretickej hodnoty); teplota topenia: 69 až 70 °C.

13,0 g takto získaného acyloínu sa rozpustí v 460 ml acetonitrilu pri izbovej teplote, pridá sa 0,0867 g vanádium-(V)-oxytrichloridu a zavedie sa kyslík. Po 1,5 h sa roztok skoncentruje dosucha, vyextrahuje sa etylacetátom a vodou, ako aj roztokom Na₂CO₃, nad MgSO₄ sa vysuší dosucha a skoncentruje sa dosucha. Zostávajúci zvyšok sa vyextrahuje petroléterom/etylacetátom 95 : 5.

Výtťažok: 12,59 g žltých kryštálov (= 97 % teoretickej hodnoty); teplota topenia: 116 až 117 °C.

10.1.2. - Kyselina 3,3'- dichlórbenzylová

51,45 g (1,286 mol) hydroxidu sodného v 1 000 ml vody sa v kúpeli vriacej vody zmieša po kvapkách s roztokom obsahujúcim 28,5 g (0,102 mol) 3,3'-dichlórbenzylu v 700 ml dioxánu a potom sa mieša 1 hodinu. Po ochladení sa dioxán skoncentruje, zvyšok sa zriedi vodou a vyextrahuje sa dietyléterom. Organická fáza sa okyslí, vyextrahuje sa dichlórmetánom, vysuší sa nad MgSO₄, skoncentruje sa dosucha.

Výtťažok: 32,7 g (= 71 % teoretickej hodnoty).

10.1.3. - Metylester kyseliny 3,3'-dichlórbenzylovej

Zo 100 ml etanolu a 1,97 g (0,0855 mol) sodíka sa pripraví roztok nátriumetanolu, do ktorého sa po kvapkách pridá 26,6 g (0,0855 mol) kyseliny 3,3'-dichlórbenzylovej v 50 ml etanolu. Roztok sa mieša 4 h pri izbovej teplote. Po oddestilovaní rozpúšťadla sa zvyšok rozpustí v 150 ml DMF a po kvapkách sa pridá 24,27 g (0,171 mol) metyljodidu a mieša sa ďalších 24 hodín. Počas chladenia ľadom sa po kvapkách pridá 300 ml vody a 200 ml dietyléteru, fázy sa oddelia, vodná fáza sa vyextrahuje dietyléterom, potom sa organické fázy premyjú roztokom Na₂CO₃ a s vodou sa potrepú do neutrálnej hodnoty pH. Po vysušení nad Na₂SO₄ sa skoncentruje dosucha.

Výtťažok: 22,91 g žltého oleja (= 82 % teoretickej hodnoty).

10.2. - Tropenolester kyseliny 3,3'-dichlórbenzylovej 5g

22,9 g (0,074 mol) metylesteru kyseliny 3,3'-dichlórbenzylovej 3e, 15,37 g (0,11 mol) tropenolu a 0,17 g sodíka sa 4 h ohrieva vo forme taveniny pri 7,5 kPa (75 mbar) na vriacom vodnom kúpeli s občasným potrepáním. Po ochladení sa sodíkové zvyšky rozpustia v acetonitrile, roztok sa skoncentruje dosucha a zvyšok sa vyextrahuje dichlórmetánom/vodou. Organická fáza sa premyje vodou, vysuší sa nad MgSO₄ a skoncentruje sa dosucha. Produkt sa vykryštalizuje vo forme hydrochloridu z acetonitrilu.

Výtťažok: 16,83 g bielych kryštálov (= 50 % teoretickej hodnoty);

Teplota topenia: 184 až 185 °C.

10.3. - Tropenolester kyseliny 2-fluór-2,2-bis(3-chlórphenyl)octovej 4i

1,48 g (0,0067 mol) bis-(2-metoxetyl)-aminosulfurtrifluoridu v 10 ml dichlórmetánu sa po kvapkách zmieša počas 20 min. pri teplote 15 až 20 °C s roztokom obsahujúcim 2,09 g 5g v 65 ml dichlórmetánu. Mieša sa 20 h pri izbovej teplote, ochladí sa na 0 °C a opatrne sa počas dôkladného miešania zmieša s 80 ml vody. pH roztoku sa potom opatrne upraví vodným roztokom NaHCO₃ na hodnotu 8, organická fáza sa oddelí, vodná fáza sa opäť vyextrahuje dichlórmetánom, zlúčené organické fázy sa premyjú vodou, vysušia sa nad MgSO₄ a skoncentrujú sa dosucha. Vyzráža sa hydrochlorid a vykryštalizuje sa z acetonitrilu/dietyléteru.

Výtťažok: 1,20 g bielych kryštálov (= 53 % teoretickej hodnoty)

Teplota topenia: 136 až 137 °C.

10.4. - Metobromid tropenolesteru kyseliny 2-fluór-2,2-bis(3-chlórphenyl)octovej

1,0 g (0,002 mol) 4h sa prekonvertuje analogicky s príkladom 1, krok 1.3. Vzniknuté kryštály sa odsajú, premyjú sa dichlórmetánom, vysušia sa a potom sa vykryštalizujú z metanolu/dietyléteru.

Výtťažok: 0,82 g bielych kryštálov (= 80 % teoretickej hodnoty).

DC: Hodnota Rf: 0,14 (eluent: *n*-butanol/voda/kyselina mravčia (konc.)/acetón/di-chlórmetán 36 : 15 : 15 : 15 : 5); teplota topenia: 180 až 181 °C.

C₂₃H₂₃Cl₂FNO₂xBr (515,25).

Uvedené príklady farmaceutických prostriedkov ilustrujú vynález bez toho, aby ho v šírke záberu obmedzovali:

Príklady farmaceutických prostriedkov

A)

Tablety	v jednej tablete
Účinná látka	100 mg
Mliečny cukor	140 mg
Kukuričný škrob	240 mg
Polyvinylpyrolidón	15 mg
Stearan horečnatý	5 mg
	<hr/> 500 mg

- 5 Jemne zomletá účinná látka, mliečny cukor a časť kukuričného škrobu sa zmieša. Zmes sa preoseje, navlhčí sa roztokom polyvinylpyrolidónu vo vode, premiesi sa, vo vlhkom stave sa granuluje a vysuší sa. Granulát, zvyšok kukuričného škrobu a stearan horečnatý sa preoseje a zmieša sa. Zmes sa vylisuje do tabliet vhodného tvaru a veľkosti.

10 B)

Tablety	v jednej tablete
Účinná látka	80 mg
Mliečny cukor	55 mg
Kukuričný škrob	190 mg
Mikrokryštalická celulóza	35 mg
Polyvinylpyrolidón	15 mg
Nátriumkarboxymetylškrob	23 mg
Stearan horečnatý	2 mg
	<hr/> 400 mg

- 15 Jemne zomletá účinná látka, časť kukuričného škrobu, mliečny cukor, mikrokryštalická celulóza a polyvinylpyrolidón sa zmieša, zmes sa preoseje a zmieša sa so zvyškom kukuričného škrobu a vodou a spracuje sa na granulát, ktorý sa vysuší a preoseje. Pridá sa k tomu nátriumkarboxymetylškrob a stearan horečnatý, zmieša a vylisuje sa na tablety vhodnej veľkosti.

C)

Roztok v ampulkách	
Účinná látka	50 mg
Chlorid sodný	50 mg
Voda na injekcie	5 ml

- 20 Účinná látka sa pri vlastnom pH alebo voliteľne pri pH 5,5 až 6,5 rozpustí vo vode a zmieša sa s chloridom sodným ako izotonačným prostriedkom. Získaný roztok sa nepyrogéne prefiltruje a filtrát sa v aseptických podmienkach rozplní do ampuliek, ktoré sa potom sterilizujú a zatavia. Ampulky obsahujú 5 mg, 25 mg a 50 mg účinnej látky.

25 D)

Dávkovací aerosól	
Účinná látka	0,005
Sorbitantrioléat	0,1
Monofluórtrichlórmetán a difluórdichlórmetán 2 : 3	ad 100

- Suspensia sa rozplní do obvyklej aerosólovej nádoby s dávkovacím ventilom. V jednej aplikácii sa výhodne uvoľní 50 µl suspenzie. Účinná látka sa môže podľa potreby dávkovať aj vyššie (napríklad 0,02 % hmotnostných).

SK 287138 B6

E)

Roztoky (v mg/100 ml)

Účinná látka	333,3 mg
Formoterolfumarát	333,3 mg
Benzalkóniumchlorid	10,0 mg
EDTA	50,0 mg
HCl (1N)	ad pH 3,4

Tento roztok sa môže pripraviť obvyklým spôsobom.

5 F)

Prášok na inhalovanie

Účinná látka	6 µg
Formoterolfumarát	6 µg
Monohdrát laktózy	ad 25 mg

Príprava prášku na inhalovanie sa uskutoční obvyklým spôsobom zmiešaním jednotlivých zložiek.

G)

Prášok na inhalovanie

Účinná látka	10 µg
Monohdrát laktózy	ad 5 mg

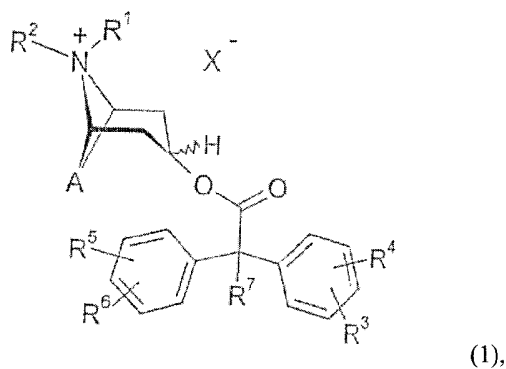
10

Príprava prášku na inhalovanie sa uskutoční obvyklým spôsobom zmiešaním jednotlivých zložiek.

PATENTOVÉ NÁROKY

15

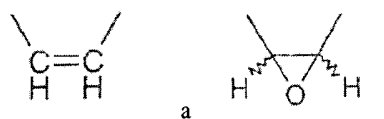
1. Zlúčenina všeobecného vzorca (1)



20

v ktorom

A znamená dvojitý zvyšok, ktorý sa volí zo skupiny pozostávajúcej z



25

X⁻ znamená jednoducho negatívne nabitý anión volený zo skupiny, v ktorej je chlorid, bromid, metylsulfát, 4-toluénsulfonát a metánsulfonát;

R¹ a R², rovnaké alebo rôzne, znamenajú zvyšok volený zo skupiny, v ktorej je metyl, etyl, *n*-propyl a izo-propyl, ktorý môže byť substituovaný hydroxyskupinou alebo fluórom;

R^3, R^4, R^5 a R^6 , rovnaké alebo rôzne, znamenajú vodík, metyl, etyl, metyloxy, etyloxy, hydroxy, fluór, chlór, bróm, CN, CF_3 alebo NO_2 ;

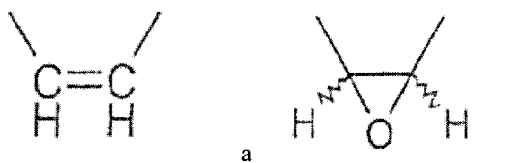
R^7 znamená metyl, etyl, metyloxy, etyloxy, $-CH_2-F$, $-CH_2-CH_2-F$, $-O-CH_2-F$, $-O-CH_2-CH_2-F$, $-CH_2-OH$, $-CH_2-CH_2-OH$, CF_3 , $-CH_2-OMe$, $-CH_2-CH_2-OMe$, $-CH_2-OEt$, $-CH_2-CH_2-OEt$, $-O-COMe$, $-O-COEt$, $-O-COCF_3$, fluór, chlór alebo bróm,

5 ktoré môžu byť vo forme jednotlivých optických izomérov, zmesi jednotlivých enantiomérov alebo racemátov.

2. Zlúčenina všeobecného vzorca (1) podľa nároku 1, kde

A znamená dvojitý zvyšok, ktorý sa volí zo skupiny pozostávajúcej z

10



X^- znamená jednoducho negatívne nabitý anión volený zo skupiny, v ktorej je chlorid, bromid a metánsulfonát;

15 R^1 a R^2 , rovnaké alebo rôzne, znamenajú zvyšok volený zo skupiny, v ktorej je metyl a etyl, ktorý môže byť voliteľne substituovaný hydroxyskupinou alebo fluórom;

R^3, R^4, R^5 a R^6 , rovnaké alebo rôzne, znamenajú vodík, metyl, etyl, metyloxy, etyloxy, hydroxy, fluór, chlór alebo bróm;

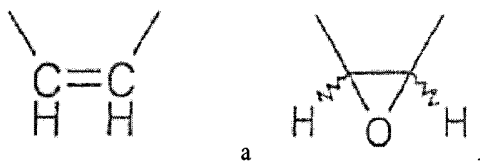
R^7 znamená metyl, etyl, metyloxy, etyloxy, CF_3 alebo fluór,

20 ktoré môžu byť vo forme jednotlivých optických izomérov, zmesi jednotlivých enantiomérov alebo racemátov.

3. Zlúčenina všeobecného vzorca (1) podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 alebo 2, kde

A znamená dvojitý zvyšok, ktorý sa volí zo skupiny pozostávajúcej z

25



X znamená bromid;

R^1 a R^2 , rovnaké alebo rôzne, znamenajú metyl alebo etyl;

R^3, R^4, R^5 a R^6 , rovnaké alebo rôzne, znamenajú vodík, metyl, metyloxy, chlór alebo fluór;

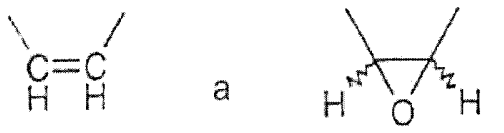
30 R^7 znamená metyl alebo fluór,

ktoré môžu byť vo forme jednotlivých optických izomérov, zmesi jednotlivých enantiomérov alebo racemátov.

4. Zlúčenina všeobecného vzorca (1) podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 3, kde

A znamená dvojitý zvyšok, ktorý sa volí zo skupiny pozostávajúcej z

35



X^- znamená bromid;

R^1 a R^2 , rovnaké alebo rôzne, znamenajú metyl alebo etyl;

40 R^3, R^4, R^5 a R^6 , rovnaké alebo rôzne, znamenajú vodík alebo fluór;

R^7 znamená metyl alebo fluór,

ktoré môžu byť vo forme jednotlivých optických izomérov, zmesi jednotlivých enantiomérov alebo racemátov.

5. Použitie zlúčeniny všeobecného vzorca (1) podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 4 ako liečiva.

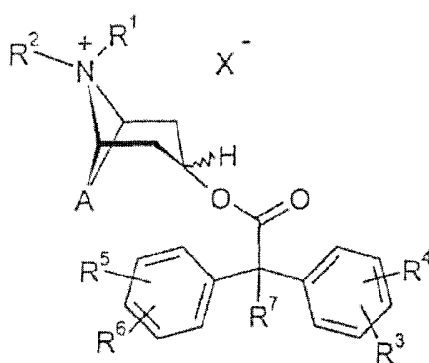
6. Použitie zlúčeniny všeobecného vzorca (1) podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 4 na výrobu lieku na liečenie astmy, COPD, vagálne podmienených sínusových bradykardií, rytmických porúch srdca, spazmov v gastrointestinálnom trakte, spazmov v močových cestách a menštruačných ťažkostí.

7. Použitie zlúčeniny všeobecného vzorca (1) podľa nároku 6 na výrobu lieku na liečenie astmy alebo COPD.

8. Farmaceutický prípravok, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že obsahuje ako účinnú látku jednu alebo viaceré zlúčeniny všeobecného vzorca (1) podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 4 alebo ich fyziologicky prijateľné soli voliteľne v kombinácii s obvyklými pomocnými látkami a/alebo nosičmi.

9. Farmaceutický prípravok podľa nároku 8, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že okrem jednej alebo viacerých zlúčenín všeobecného vzorca (1) obsahujú aspoň jednu ďalšiu účinnú látku, ktorá sa volí zo skupiny beta-mimetík, antialergických prostriedkov, PAF-antagonistov, leukotriénových antagonistov a steroidov.

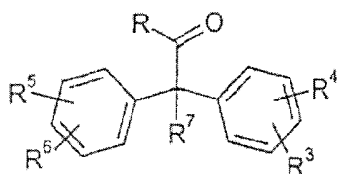
10. Spôsob prípravy anticholinergnej zlúčeniny všeobecného vzorca (1)



(1),

15

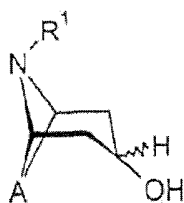
kde A, X⁻ a zvyšky R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ a R⁷ majú významy uvedené v nárokoch 1 až 4, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že v prvom kroku reaguje zlúčenina všeobecného vzorca (3)



(3),

20

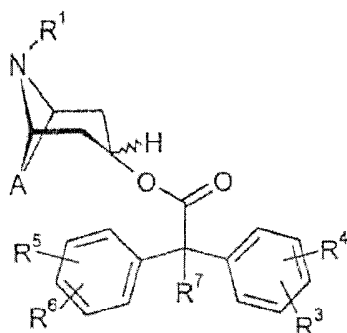
v ktorom zvyšky R³, R⁴, R⁵, R⁶ a R⁷ majú významy uvedené v nárokoch 1 až 4, a R znamená chlór alebo C₁-C₄-alkyloxy, so zlúčeninou všeobecného vzorca (2)



(2),

25

v ktorom A a R¹ majú významy uvedené v nárokoch 1 až 4, za vzniku zlúčeniny vzorca (4)



(4),

v ktorom

5 A a R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁶ a R⁷ majú významy uvedené v nárokoch 1 až 4, a táto zlúčenina sa potom reakciou so zlúčeninou R²-X, kde R² a X môžu mať významy uvedené v nárokoch, kvarternizuje na zlúčeninu všeobecného vzorca (1).

10

Koniec dokumentu