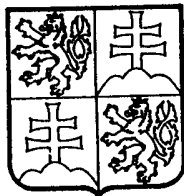


ČESKÁ A SLOVENSKÁ
FEDERATIVNÍ
REPUBLIKA
(19)



FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

ZVEŘEJNĚNÁ PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(12)

(21) 01873-91.N

(13) A3

(22) 19.06.91

(32) 21.06.90, 15.01.91

(31) 90/0401758, 91/1400077

(33) EP, EP

(40) 19.02.92

5(51) C 07 D 413/14,
409/14,
A 61 K 31/535,
31/38
//(C 07 D 413/14,
265:36,
309:02,
333:34)
(C 07 D 409/14,
333:34,
309:02,
215:36)

(71) I.C.I. PHARMA of "Le Galien", Cergy Cedex, FR
IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES PLC, London, GB

(72) Bird Thomas Geoffrey Colerick, Reims Cedex, FR

(54) Heterocyklové deriváty, způsob jejich výroby a jejich použití jako léčiv

(57) Heterocyklové deriváty obecného vzorce I, kde Ar^1 je popřípadě substituovaný fenyl, naftyl nebo 9- či 10-členný bicyklický heterocyklus, A^1 je příčná vazba na X^1 nebo C_{1-3} -alkylen, X^1 je oxyskupina, thioskupina, sulfinylová, sulfonylová nebo iminoskupina, Ar^2 je popřípadě substituovaný pětičlenný heterocyklový zbytek, R^1 je C_{1-4} -alkyl, C_{3-4} -alkenyl nebo C_{3-4} -alkinyl a R^2 a R^3 společně tvoří zbytek $-A^2-X^2-A^3-$, který společně s uhlíkem, na nějž jsou A^2 a A^3 navázány, vytváří 5- až 7-členný kruh, kde A^2 a A^3 znamenají vždy C_{1-3} -alkylen a X^2 je oxyskupina, thioskupina, sulfinylová nebo sulfonylová skupina, a jejich farmaceuticky upotřebitelné soli. Dále se popisují způsoby výroby těchto sloučenin, farmaceutické prostředky obsahující zmíněné sloučeniny jako účinné látky a použití těchto sloučenin a prostředků k ošetřování chorob nebo stavů, na nichž se podílejí leukotrieny.

7873-91N

PŘÍL. 1	URAD PRO VYNÁLEZY A OBJEVY	0 2 9 3 1 3
		19. VI. 91

Heterocyklenové deriváty, způsob jejich výroby a jejich použití jako léčiv

Oblast techniky

Vynález se týká nových heterocyklenových derivátů, zejména nových heterocyklenových derivátů působících jako inhibitory enzymu 5-lipoxygenasy (dále označováno jako 5-LO). Vynález se rovněž týká způsobů výroby těchto heterocyklenových derivátů a nových farmaceutických prostředků obsahujících zmíněné sloučeniny jako účinné látky. Dále vynález zahrnuje použití popisovaných heterocyklenových derivátů k léčbě různých zánětlivých nebo/a alergických onemocnění na nichž se podílejí přímé nebo nepřímé produkty oxidace arachidonové kyseliny katalysované 5-LO, jakož i výrobu nových léčiv pro takovéto použití.

Jak již bylo řečeno výše, jsou heterocyklenové deriváty podle vynálezu inhibitory 5-LO o kterémžto enzymu je známo, že se podílí jako katalyzátor na oxidaci arachidonové kyseliny, při níž kaskádovým postupem vznikají fyziologicky aktivní leukotrieny, jako leukotrien B₄ (LTB₄) a peptido-lipidické leukotrieny, jako leukotrien C₄ (LTC₄) a leukotrien D₄ (LTD₄) a různé metabolity.

Dosavadní stav techniky

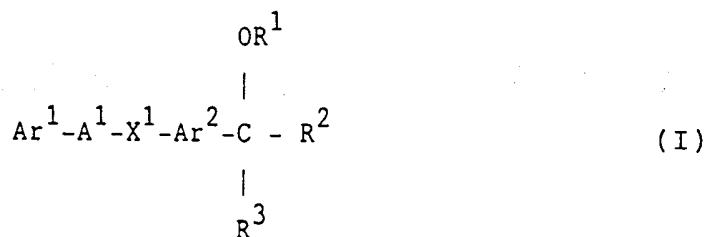
Biosyntetickou příbuznost a fyziologické vlastnosti leukotrienů souhrnně popsali G. W. Taylor a S. R. Clarke v práci Trends in Pharmacological Sciences, 1986, 7, 100 - 103. Leukotrieny a jejich metabolity se podílejí na vzniku a vývoji různých zánětlivých a alergických onemocnění, jako jsou záněty kloubů (zejména rheumatoidní artritida, osteoartritida a dna), záněty gastrointestinálního traktu (zejména zánětlivá onemocnění střev, ulcerativní kolitida a gastritida), choroby kůže (zejména psoriása, ekzémy a dermatitida) a respirační onemocnění (zejména astma, bronchitida a alergická rýma), a na

vzniku a vývoji různých kardiovaskulárních a cerebrovaskulárních poruch, jako jsou infarkt myokardu, angina pectoris a choroby periferních cév. Kromě toho jsou leukotrieny mediátory zánětlivých onemocnění vzhledem ke své schopnosti modulovat funkci lymfocytů a leukocytů. V důsledku působení enzymu cyklooxygenasy na arachidonovou kyselinu vznikají další fyziologicky aktivní metabolity arachidonové kyseliny, jako prostaglandiny a thromboxany.

Podstata vynálezu

Nyní bylo zjištěno, že určité heterocyklenové deriváty jsou účinné jako inhibitory enzymu 5-LO a tudíž jako inhibitory biosyntézy leukotrienů. Tyto sloučeniny jsou tedy cenné jako terapeutická činidla při léčbě například alergických onemocnění, psoriasis, astmatu, kardiovaskulárních a cerebrovaskulárních poruch nebo/a zánětlivých a arthritických stavů zprostředkovaných zcela nebo zčásti jedním nebo několika leukotrieny.

V souladu s tím popisuje vynález heterocyklenové deriváty obecného vzorce I



ve kterém

Ar¹ představuje fenylovou či naftylovou skupinu nebo devíti- či desetičlenný bicyklický heterocyklický zbytek obsahující jeden nebo dva dusíkové atomy a popřípadě další heteroatom vybraný ze skupiny zahrnující dusík, kyslík a síru, přičemž zbytek ve významu symbolu Ar¹ může popřípadě nést až 5 substituentů vybraných ze skupiny zahrnující aminoskupinu, atomy halogenů, hydroxylovou skupinu, kyanoskupinu, oxoskupinu, thioxoskupinu, alkylové skupi-

- ny s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylthioskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfinylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfonylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylaminoskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, dialkylaminoskupiny obsahující v každé alkylové části vždy 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoylové skupiny se 2 až 4 atomy uhlíku, fluoralkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, kyanalkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, fenylovou skupinu, benzoylovou skupinu a fenylalkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, přičemž tyto fenylové, benzoylové a fenylalkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části mohou popřípadě nést substituent vybraný ze skupiny zahrnující atomy halogenů, alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku a alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,
- A¹ znamená přímou vazbu na X¹ nebo alkylenovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku,
- X¹ představuje oxyskupinu, thioskupinu, sulfinylovou skupinu, sulfonylovou skupinu nebo iminoskupinu,
- Ar² znamená pětičlenný heterocyklenový zbytek obsahující jeden heteroatom vybraný ze skupiny zahrnující dusík, kyslík a síru, který může popřípadě nést jeden substituent vybraný ze skupiny zahrnující atomy halogenů, alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku a alkoxy skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku,
- R¹ představuje alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu se 3 až 4 atomy uhlíku nebo alkinylovou skupinu se 3 až 4 atomy uhlíku a
- R² a R³ společně tvoří seskupení -A²-X²-A³-, které společně s uhlíkovým atomem, na který jsou A² a A³ navázány, vytváří kruh s 5 až 7 kruhovými členy, přičemž každý ze symbolů A² a A³, které mohou být stejné nebo rozdílné, znamená vždy alkylenovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku a X² představuje oxyskupinu, thioskupinu, sulfinylovou nebo sulfonylovou skupinu, a tento kruh může nést jeden,

dva nebo tři substituenty, které mohou být stejné nebo rozdílné a jsou vybrány ze skupiny zahrnující hydroxylovou skupinu, alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku a alkoxy skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, nebo kde

R^1 a R^2 společně tvoří seskupení $-A^2-X^2-A^3-$, které společně s kyslíkovým atomem, na který je navázáno A^2 a s uhlíkovým atomem, na který je navázáno A^3 , vytváří kruh s 5 až 7 kruhovými členy, přičemž každý ze symbolů A^2 a A^3 , které mohou být stejné nebo rozdílné, znamená alkylenovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku a X^2 představuje oxyskupinu, thioskupinu, sulfinylovou skupinu nebo sulfonylovou skupinu, a tento kruh může nést jeden, dva nebo tři alkylové substituenty s 1 až 4 atomy uhlíku, a R^3 představuje alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku nebo alkinylovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku,

a jejich farmaceuticky upotřebitelné soli.

V souladu s dalším provedením zahrnuje vynález heterocyklenové deriváty obecného vzorce I, definované bezprostředně výše, kde dalšími případnými substituenty na zbytku ve významu symbolu Ar^1 jsou alfa, alfa-difluorbenzylová skupina, alfa-hydroxybenzylová skupina a alfa-(alkoxy)benzylová skupina, kteréžto skupiny mohou popřípadě nést substituent vybraný ze skupiny zahrnující atomy halogenů, alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku a alkoxy skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku.

Dále vynález popisuje heterocyklenové deriváty shora uvedeného obecného vzorce I, ve kterém

Ar^1 představuje fenylovou skupinu, naftylovou skupinu nebo devíti- až desetičlenný bicyklický heterocyklický zbytek obsahující jeden nebo dva dusíkové heteroatomy a popřípadě další heteroatom vybraný ze skupiny zahrnující dusík, kyslík a síru, přičemž zbytek ve významu symbolu Ar^1 může popřípadě nést až 5 substituentů vybraných ze skupiny zahrnující aminoskupinu, atomy halogenů, hydroxylovou skupinu, kyanoskupinu, oxoskupinu, thioxoskupi-

- nu, alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylthioskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfinylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfonylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylaminoskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, dialkylaminoskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, alkanoylové skupiny se 2 až 4 atomy uhlíku, fluoralkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, kyanalkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, fenylovou skupinu, benzoylovou skupinu, fenylalkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, alfa, alfa-difluorbenzylovou skupinu, alfa-hydroxybenzylovou skupinu a alfa-(alkoxy)benzylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, přičemž šest posledně jmenovaných substituentů může popřípadě nést až 5 substituentů vybraných ze skupiny zahrnující atomy halogenů, trifluormethylovou skupinu, alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku a alkoxy skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku,
- A^1 znamená přímou vazbu na X^1 nebo alkylenovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku,
- X^1 představuje oxyskupinu, thioskupinu, sulfinylovou skupinu, sulfonylovou skupinu nebo iminoskupinu,
- Ar^2 znamená pětičlenný heterocyklenový zbytek obsahující jeden heteroatom vybraný ze skupiny zahrnující dusík, kyslík a síru, který může popřípadě nést jeden substituent vybraný ze skupiny zahrnující atomy halogenů, alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku a alkoxy skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku,
- R^1 představuje alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu se 3 až 4 atomy uhlíku nebo alkinylovou skupinu se 3 až 4 atomy uhlíku a
- R^2 a R^3 společně tvoří seskupení $-A^2-X^2-A^3-$, které společně s uhlíkovým atomem, na který jsou A^2 a A^3 navázány, vytváří kruh s 5 až 7 kruhovými členy, přičemž A^2 a A^3 , které mohou být stejné nebo rozdílné, znamenají vždy alkyleno-

vou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku a X^2 znamená oxyskupinu, thioskupinu, sulfinylovou skupinu nebo sulfonylovou skupinu, kterýžto kruh může nést jeden, dva nebo tři stejné či rozdílné substituenty vybrané ze skupiny zahrnující hydroxylovou skupinu, alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku a alkoxykupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, nebo kde

R^1 a R^2 společně tvoří seskupení $-A^2-X^2-A^3-$, které společně s kyslíkovým atomem, na který je A^2 navázáno a s uhlíkovým atomem, na který je A^3 navázáno, vytváří kruh s 5 až 7 kruhovými členy, přičemž každý ze symbolů A^2 a A^3 , které mohou být stejné nebo rozdílné, znamená vždy alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku a X^2 znamená oxyskupinu, thioskupinu, sulfinylovou skupinu nebo sulfonylovou skupinu s tím, že tento kruh může nést jeden, dva nebo tři alkylové substituenty s 1 až 4 atomy uhlíku, a R^3 představuje alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku nebo alkinylovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku,

a jejich farmaceuticky upotřebitelné soli.

V tomto textu se obecným výrazem "alkylová skupina" označují alkylové skupiny jak s přímým tak rozvětveným řetězcem, odkazy na individuální alkylové skupiny, jako je například "propyl" se však týkají pouze skupiny s přímým řetězcem a odkazy na rozvětvené alkylové skupiny, jako je "isopropyl" se specificky týkají pouze skupiny s rozvětveným řetězcem. Analogické zásady platí i v případě jiných obecných termínů.

Je třeba zdůraznit, že pokud u některých sloučenin obecného vzorce I může docházet k tautomerii, přičemž příslušný obecný vzorec popisuje pouze jednu z možných tautomerních forem, zahrnuje vynález i všechny ostatní tautomerní formy sloučenin obecného vzorce I inhibující 5-LO a není nikterak omezen pouze na jednu tautomerní formu zobrazenou příslušným vzorcem.

Dále je třeba mít na zřeteli, že určité z výše definovaných sloučenin obecného vzorce I mohou v důsledku přítomnosti

jednoho nebo několika substituentů obsahujících asymetrický atom uhlíku existovat v opticky aktivních nebo racemických formách, přičemž vynález zahrnuje všechny tyto opticky aktivní nebo racemické formy mající inhibiční účinky na 5-LO. Syntézu opticky aktivních forem je možno uskutečnit standardními technikami organické chemie, dobře známými v daném oboru, například syntézou z opticky aktivních výchozích látek nebo rozštěpením racemické formy. Obdobně je možno za použití standardních laboratorních technik popsanych níže zjišťovat inhibiční účinky na 5-LO.

Vhodné významy shora použitých obecných výrazů jsou uvedeny níže.

Vhodným devíti- nebo desetičlenným bicyklickým heterocyklickým zbytkem obsahujícím 1 nebo 2 dusíkové atomy a popřípadě obsahujícím další heteroatom vybraný ze skupiny zahrnující dusík, kyslík a síru, ve významu symbolu Ar¹, je například devíti- nebo desetičlenný heterocyklický zbytek s nakondenzovanou benzo-skupinou, jako indolylový, isoindolylový, benzimidazolylový, 1H-indazolylový, benzoxazolylový, benzothiazolylový, chinolylový, isochinolylový, cinnolinylový, chinazolinový, 4H-1,4-benzoxazinylový nebo 4H-1,4-benzothiazinylový zbyteknebo jejich hydrogenované deriváty, jako indolinylový, 2,3-dihydrobenzimidazolylový, 2,3-dihydrobenzoxazolylový, 2,3-dihydrobenzothiazolylový, 1,2-dihydrochinolylový, 1,2,3,4-tetrahydrochinolylový, 1,2-dihydroisochinolylový, 2,3-dihydro-4H-1,4-benzoxazinylový nebo 2,3-dihydro-4H-1,4-benzothiazinylový zbytek, nebo například devíti- či desetičlenný heterocyklický zbytek s nakondenzovanou pyrido-skupinou, jako zbytek 1H-pyrrolo/2,3-b/pyridylový, imidazo/4,5-b/pyridylový, 1,7-naftyridinylový, 1,8-naftyridinylový, pyrido/2,3-d/pyrimidinylový, pyrido/2,3-b/pyrazinylový, 4H-pyrido/3,2-b//1,4/-oxazinylový nebo 4H-pyrido/3,2-b//1,4/thiazinylový, a jejich hydrogenované deriváty.

Heterocyklický zbytek může být navázán prostřednictvím libovolné volné polohy kteréhokoli ze dvou kruhů tohoto bicyklického zbytku, včetně volného dusíkového atomu. Heterocyklic-

ký zbytek může na volném dusíkovém atomu nést vhodný substituent, jako například alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, fenylovou skupinu, benzoylovou skupinu nebo fenylalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části.

Vhodnými substituenty, které mohou být přítomny na zbytku Ar^1 nebo Ar^2 , nebo na fenylovém, benzoylovém, fenylalkylovém s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, alfa, alfa-difluorbenzylovém, alfa-hydroxybenzylovém nebo alfa-/alkoxy/benzylovém s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, substituentu na zbytku Ar^1 jsou například:

pro atomy halogenů: fluor, chlor, brom a jod

pro alkylové skupiny

s 1 až 4 atomy uhlíku: methylová, ethylová, propylová, isopropylová, butylová, isobutylová, sek.butylová a terc.butylová skupina

pro alkoxy skupiny s

1 až 4 atomy uhlíku: methoxy skupina, ethoxy skupina, propoxy skupina, isopropoxy skupina a butoxy skupina.

Vhodnými substituenty, které mohou být přítomny na zbytku Ar^1 jsou například:

pro fluoralkylové skupiny s 1 až 4 atomy

uhlíku:

fluormethylová, difluormethylová, trifluormethylová, 2-fluorethylová, 2,2,2-trifluorethylová a pentafluorethylová skupina

pro alkylaminoskupiny

s 1 až 4 atomy uhlíku: methylaminoskupina, ethylaminoskupina, propylaminoskupina a butylaminoskupina

pro dialkylaminoskupiny s 1 až 4 uhlíky v

každém alkylu:

dimethylaminoskupina, diethylaminoskupina a dipropylaminoskupina

pro alkylthioskupiny s

1 až 4 atomy uhlíku: methylthioskupina, ethylthioskupina, propylthioskupina, isopropylthioskupina a butylthioskupina

pro alkylsulfinylové skupiny s 1 až 4 uhlíky:

methylsulfinylová, ethylsulfinylová, propylsulfinylová, isopropylsulfinylová a butylsulfinylová skupina

pro alkylsulfonylové skupiny s 1 až 4 uhlíky:

methylsulfonylová, ethylsulfonylová, propylsulfonylová, isopropylsulfonylová a butylsulfonylová skupina

pro alkanoylové skupiny

se 2 až 4 atomy uhlíku: acetylová, propionyllová a butyrylová skupina

pro kyanalkylové skupiny

s 1 až 4 uhlíky v alkyly: kyanmethylová, 1-kyanethylová, 2-kyanethylová, 3-kyanpropylová a 2-kyanprop-2-yllová skupina

pro fenylalkylové skupiny s 1 až 4 uhlíky v alkyly:

benzylová, fenethylová, 3-fenylpropylová a alfa-methylbenzylová skupina

pro alfa-(alkoxy)benzylové skupiny s 1 až 4

uhlíky v alkyly: alfa-methoxybenzylová a alfa-ethoxybenzylová skupina.

Vhodnou alkylenovou skupinou s 1 až 3 atomy uhlíku ve významu symbolu A^1 je například skupina methylenová, ethylenová nebo trimethylenová.

Vhodným pětičlenným heterocyklenovým zbytkem obsahujícím jeden heteroatom vybraný ze skupiny zahrnující dusík, kyslík a síru, ve významu symbolu Ar^2 , je například pyrrolylenový, furylenový nebo thienylenový zbytek. Účelně představuje

Ar² 2,4- nebo 2,5-pyrrolylenový, 2,4- nebo 2,5-furylenový, nebo 2,4- či 2,5-thienylenový zbytek. V případě 2,4-heterocyklových derivátů definovaných výše může být zbytek X¹ navázán buď v poloze 2 nebo v poloze 4.

Vhodnou alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku ve významu symbolu R¹ je například skupina methylová, ethylová, propylová nebo butylová, vhodnou alkenylovou skupinou se 3 až 4 atomy uhlíku je například skupina allylová, 2-butenylová nebo 3-butenylová a vhodnou alkinylovou skupinou se 3 až 4 atomy uhlíku je například skupina 2-propinylová nebo 2-butinylová.

Pokud R² a R³ společně tvoří seskupení -A²-X²-A³-, které společně s uhlíkovým atomem, na který jsou A² a A³ napojeny, vytvářejí kruh s 5 až 7 kruhovými členy, jsou vhodnými zbytky ve významu symbolů A² a A³, které mohou být stejné nebo rozdílné, alkylenové skupiny s 1 až 3 atomy uhlíku, například methylenová, ethylenová nebo trimethylenová skupina. Jako vhodné substituenty, které mohou být přítomny na tomto pěti- až sedmičlenném kruhu, lze uvést například:

pro alkylové skupiny

s 1 až 4 atomy uhlíku: methylová, ethylová, propylová, isopropylová, butylová a isobutylová skupina

pro alkoxykupiny

s 1 až 4 atomy uhlíku: methoxykupina, ethoxykupina, propoxykupina, isopropoxykupina a butoxykupina.

Tvoří-li R¹ a R² společně seskupení -A²-X²-A³-, které spolu s kyslíkovým atomem, na který je navázáno A² a spolu s uhlíkovým atomem, na který je navázáno A³, vytváří kruh s 5 až 7 kruhovými členy, pak vhodnými zbytky ve významu symbolů A² a A³, které mohou být stejné nebo rozdílné, jsou alkylenové skupiny s 1 až 3 atomy uhlíku, například methylenová, ethylenová nebo trimethylenová skupina. Mezi vhodné alkylové substituenty s 1 až 4 atomy uhlíku, které mohou být na tomto pěti- až sed-

mičlenném kruhu přítomny, náležejí například methylová, ethylová, propylová, isopropylová a butylová skupina.

Vhodným alkylovým zbytkem s 1 až 4 atomy uhlíku ve významu symbolu R^3 je například methylová, ethylová, propylová nebo butylová skupina, vhodným alkenylovým zbytkem se 2 až 4 atomy uhlíku ve významu tohoto symbolu je například vinylová, allylová, 2-butenylová nebo 3-butenylová skupina a vhodným alkinylovým zbytkem se 2 až 4 atomy uhlíku ve významu tohoto symbolu je například ethinylová, 2-propinylová nebo 2-butinylová skupina.

Vhodnými farmaceuticky upotřebitelnými solemi nových sloučenin podle vynálezu jsou například adiční soli s kyselinami těch sloučenin podle vynálezu, které jsou dostatečně bázecké, jako například adiční soli s anorganickými nebo organickými kyselinami, jako s kyselinou chlorovodíkovou, kyselinou bromovodíkovou, kyselinou sírovou, kyselinou fosforečnou, kyselinou trifluorocetovou, kyselinou citronovou nebo kyselinou maleinovou. Vhodnými farmaceuticky upotřebitelnými solemi nových sloučenin podle vynálezu, které jsou dostatečně kyselé, jsou soli s alkalickými kovy, například soli sodné nebo draselné, soli s kovy alkalických zemin, například soli vápenaté nebo hořečnaté, amonné soli nebo soli s organickými bázemi poskytujícími fyziologicky přijatelný kationt, například soli s methylaminem, dimethylaminem, trimethylaminem, piperidinem, morfolinem nebo tris(2-hydroxyethyl)aminem.

Zvláště vhodnými novými sloučeninami podle vynálezu jsou například heterocyklenové deriváty obecného vzorce I, v nichž

(a) Ar^1 představuje fenylovou nebo naftylovou skupinu nesoucí popřípadě jeden, dva nebo tři substituenty vybrané ze substituentů uvedených výše pro substituci zbytku Ar^1 , s výjimkou oxoskupiny a thioxoskupiny,

(b) Ar^1 představuje fenylovou nebo 2-naftylovou skupinu popřípadě nesoucí jeden nebo dva substituenty vybrané ze skupiny zahrnující atomy fluoru a chloru, methylovou, ethylovou, isopropylovou, terc.butylovou, methoxylovou, trifluormethylovou,

2-kyanprop-2-ylou, fenylovou a benzoylovou skupinu, přičemž tato fenylová a benzoylová skupina může být popřípadě substituovaná chlorem, methylovou nebo methoxylovou skupinou, a A^1 , X^1 , Ar^2 , R^1 , R^2 a R^3 mají shora uvedený význam,

(c) Ar^1 představuje fenylovou nebo 2-naftylovou skupinu popřípadě nesoucí jeden nebo dva substituenty vybrané ze skupiny zahrnující atomy fluoru a chloru, methylovou, ethylovou, isopropylovou, terc.butylovou, methoxylovou, trifluormethylovou, 2-kyanprop-2-ylou, fenylovou, benzoylovou, benzylovou, alfa, alfa-difluorbenzylovou a alfa-methoxybenzylovou skupinu, přičemž shora uvedená fenylová, benzoylová, benzylová alfa, alfa-difluorbenzylová nebo alfa-methoxybenzylová skupina mohou být substituovány fluorem, chlorem, methylovou skupinou nebo methoxyskupinou, a A^1 , X^1 , Ar^2 , R^1 , R^2 a R^3 mají shora uvedený význam,

(d) Ar^1 představuje fenylovou nebo naftylovou skupinu popřípadě nesoucí jeden nebo dva substituenty vybrané ze skupiny zahrnující atomy fluoru, chloru a bromu, methylovou, ethylovou, isopropylovou, terc.butylovou, methoxylovou, trifluormethylovou, 2-kyanprop-2-ylou, fenylovou, benzoylovou, benzylovou, alfa, alfa-difluorbenzylovou, alfa-hydroxybenzylovou a alfa-methoxybenzylovou skupinu, přičemž šest posledně jmenovaných skupin může popřípadě nést až 5 substituentů vybraných ze skupiny zahrnující atomy fluoru a chloru, trifluormethylovou, methylovou a methoxylovou skupinu, a A^1 , X^1 , Ar^2 , R^1 , R^2 a R^3 mají shora uvedený význam,

(e) Ar^1 představuje devíti- nebo desetičlenný heterocyklický zbytek s nakondenzovanou benzo-skupinou, obsahující 1 nebo 2 atomy dusíku a popřípadě další heteroatom vybraný ze skupiny zahrnující kyslík a síru, kterýžto heterocyklický zbytek může popřípadě být substituován jednou nebo dvěma oxo- nebo thioxoskupinami a až třemi dalšími substituenty vybranými ze substituentů zbytku Ar^1 definovaných výše, s výjimkou oxoskupiny a thioxoskupiny, a A^1 , X^1 , Ar^2 , R^1 , R^2 a R^3 mají shora uvedený význam,

(f) Ar^1 představuje indolylovou, indolinylovou, benzimidazolylovou, 2,3-dihydrobenzimidazolylovou, benzoxazolylovou, 2,3-dihydrobenzoxazolylovou, benzothiazolylovou, 2,3-dihydrobenzothiazolylovou, chinolylovou, 1,2-dihydrochinolylovou, isochinolylovou, 1,2-dihydroisochinolylovou, chinoxalinylovou, 2,3-dihydro-4H-1,4-benzoxazinylovou nebo 2,3-dihydro-4H-1,4-benzothiazinylovou skupinu, které mohou popřípadě obsahovat jeden nebo dva oxo- či thioxo-substituenty a až tři další substituenty vybrané ze substituentů zbytku Ar^1 definovaných výše, s výjimkou oxoskupiny nebo thioxoskupiny, a A^1 , X^1 , Ar^2 , R^1 , R^2 a R^3 mají shora uvedený význam,

(g) Ar^1 představuje chinolylovou, 1,2-dihydrochinolylovou, 1,2,3,4-tetrahydrochinolylovou nebo 2,3-dihydro-4H-1,4-benzoxazinylovou skupinu, které mohou popřípadě nést jeden nebo dva oxo- nebo thioxo-substituenty a až tři další substituenty vybrané z výše definovaných substituentů zbytku Ar^1 , s výjimkou oxoskupiny a thioxoskupiny, a A^1 , X^1 , Ar^2 , R^1 , R^2 a R^3 mají shora uvedený význam,

(h) Ar^1 představuje 2-indolylovou, 3-indolylovou, 5-indolylovou, 6-indolylovou, 2-benzimidazolylovou, 5-benzimidazolylovou, 6-benzimidazolylovou, 2-benzoxazolylovou, 5-benzoxazolylovou, 6-benzoxazolylovou, 2-benzothiazolylovou, 5-benzothiazolylovou, 6-benzothiazolylovou, 2-chinolylovou, 3-chinolylovou, 6-chinolylovou, 7-chinolylovou, 3-isochinolylovou, 6-isochinolylovou, 7-isochinolylovou, 2-chinoxalinylovou, 6-chinoxalinylovou, 4H-1,4-benzoxazin-6-yllovou nebo 4H-1,4-benzothiazin-6-yllovou skupinu, které mohou popřípadě nést jeden nebo dva substituenty vybrané z výše definovaných substituentů zbytku Ar^1 , s výjimkou oxoskupiny a thioxoskupiny, a A^1 , X^1 , Ar^2 , R^1 , R^2 a R^3 mají shora uvedený význam,

(i) Ar^1 představuje 2-oxoindolinylovou, 2,3-dioxoindolinylovou, 2-oxo-2,3-dihydrobenzimidazolylovou, 2-oxo-2,3-dihydro-

benzoxazolylovou, 2-oxo-2,3-dihydrobenzothiazolylovou, 2-oxo-1,2-dihydrochinolinylovou, 3-oxo-2,3-dihydro-4H-1,4-benzoxazinylovou nebo 3-oxo-2,3-dihydro-4H-1,4-benzothiazinylovou skupinu, nebo odpovídající thioxoderiváty, popřípadě nesoucí až tři substituenty vybrané z výše definovaných substituentů zbytku Ar^1 , s výjimkou oxoskupiny a thioxoskupiny, a A^1 , X^1 , Ar^2 , R^1 , R^2 a R^3 mají shora uvedený význam,

(j) Ar^1 představuje 2-oxo-1,2-dihydrochinolinylovou, 2-thio-oxo-1,2-dihydrochinolinylovou, 2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolinylovou, 2-thio-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolinylovou nebo 3-oxo-2,3-dihydro-4H-1,4-benzoxazinylovou skupinu, které mohou nést až tři substituenty vybrané z výše definovaných substituentů zbytku Ar^1 , s výjimkou oxoskupiny a thioxoskupiny, a A^1 , X^1 , Ar^2 , R^1 , R^2 a R^3 mají shora uvedený význam,

(k) Ar^1 představuje 2-oxoindolin-5-ylovou, 2,3-dioxoindolin-5-ylovou, 2-oxo-2,3-dihydrobenzimidazol-5-ylovou, 2-oxo-2,3-dihydrobenzoxazol-5-ylovou, 2-oxo-2,3-dihydrobenzothiazol-5-ylovou, 2-oxo-1,2-dihydrochinolin-3-ylovou, 2-oxo-1,2-dihydrochinolin-6-ylovou, 2-oxo-1,2-dihydrochinolin-7-ylovou, 3-oxo-2,3-dihydro-4H-1,4-benzoxazin-7-ylovou nebo 3-oxo-2,3-dihydro-4H-1,4-benzothiazol-7-ylovou skupinu, které mohou popřípadě nést až tři substituenty vybrané z výše definovaných substituentů zbytku Ar^1 , s výjimkou oxoskupiny a thioxoskupiny, a A^1 , X^1 , Ar^2 , R^1 , R^2 a R^3 mají shora uvedený význam,

(l) Ar^1 představuje přímou vazbu na zbytek X^1 , X^1 znamená oxyskupinu, thioskupinu, sulfinylovou skupinu nebo sulfonylovou skupinu, a A^1 , Ar^2 , R^1 , R^2 a R^3 mají shora uvedený význam,

(m) A^1 představuje methylenovou skupinu, X^1 znamená oxyskupinu, thioskupinu, sulfinylovou skupinu nebo sulfonylovou skupinu a Ar^1 , Ar^2 , R^1 , R^2 a R^3 mají shora uvedený význam,

(n) Ar^2 představuje 2,4- nebo 2,5-furylenovou skupinu nebo 2,4- či 2,5-thienylenovou skupinu, které mohou být popřípadě substituovány methylovou skupinou, fluorem, chlorem nebo methoxyskupinou, a Ar^1 , A^1 , X^1 , R^1 , R^2 a R^3 mají shora uvedený význam,

(o) Ar^2 představuje 2,4- či 2,5-furylenovou nebo 2,4- či 2,5-thienylenovou skupinu, které mohou být popřípadě substituovány methylovou skupinou, fluorem, chlorem, bromem nebo methoxylovou skupinou, a Ar^1 , A^1 , X^1 , R^1 , R^2 a R^3 mají shora uvedený význam,

(p) R^1 představuje methylovou, ethylovou, allylovou nebo 2-propinylovou skupinu a Ar^1 , A^1 , X^1 , Ar^2 , R^2 a R^3 mají shora uvedený význam,

(q) R^2 a R^3 společně tvoří seskupení $-A^2-X^2-A^3-$, které společně s uhlíkovým atomem, na který jsou A^2 a A^3 napojeny, vytváří kruh s 5 až 7 kruhovými členy, kde A^2 a A^3 , které mohou být stejné nebo rozdílné, znamenají vždy methylenovou, ethylenovou nebo trimethylenovou skupinu a X^2 představuje oxyskupinu, kterýžto kruh může nést jeden nebo dva substituenty vybrané ze skupiny zahrnující hydroxylovou, methylovou, ethylovou, propylovou, methoxylovou a ethoxylovou skupinu, a Ar^1 , A^1 , X^1 , Ar^2 a R^1 mají shora uvedený význam, nebo

(r) R^1 a R^2 společně tvoří seskupení $-A^2-X^2-A^3-$, které společně s atomem kyslíku, na který je navázáno A^2 a společně s atomem uhlíku, na který je navázáno A^3 , vytváří kruh s 5 až 7 kruhovými členy, kde A^2 a A^3 , které mohou být stejné nebo rozdílné, znamenají vždy methylenovou nebo ethylenovou skupinu a X^2 představuje oxyskupinu, kterýžto kruh může nést jeden, dva nebo tři substituenty vybrané ze skupiny zahrnující methylovou, ethylovou a propylovou skupinu, R^3 znamená methylovou nebo ethylovou skupinu a Ar^1 , A^1 , X^1 a Ar^2 mají shora uvedený význam,

a jejich farmaceuticky upotřebitelné soli.

- Výhodnými sloučeninami podle vynálezu jsou heterocyklo-
nové deriváty shora uvedeného obecného vzorce I, ve kterém
- Ar¹ představuje fenylovou nebo 2-naftylovou skupinu popřípa-
dě substituovanou jedním nebo dvěma substituenty vybra-
nými ze skupiny zahrnující atomy fluoru a chloru, met-
hylovou, ethylovou, isopropylovou, terc.butylovou, meth-
oxylovou, trifluormethylovou, 2-kyanprop-2-yllovou, feny-
lovou a benzoylovou skupinu, přičemž tato fenylová nebo
benzylová skupina může být popřípadě substituována chlo-
rem, methylovou nebo methoxylovou skupinou,
- A¹ znamená přímou vazbu na X¹ nebo methylenovou skupinu,
- X¹ představuje oxyskupinu, thioskupinu, sulfinylovou skupi-
nu nebo sulfonylovou skupinu,
- Ar² znamená 2,4- či 2,5-furylenovou nebo 2,4- či 2,5-thieny-
lenovou skupinu,
- R¹ představuje methylovou, ethylovou, allylovou nebo 2-pro-
pinylovou skupinu a
- R² a R³ společně tvoří seskupení -A²-X²-A³-, které společně s
uhlíkovým atomem, na který jsou A² a A³ navázány, vytvá-
ří kruh s 5 nebo 6 kruhovými členy, kde A² znamená ethy-
lenovou skupinu, A³ představuje methylenovou nebo ethy-
lenovou skupinu a X² znamená oxyskupinu, kterýžto kruh
může popřípadě nést jeden nebo dva substituenty vybrané
ze skupiny zahrnující methylovou a ethylovou skupinu,
nebo
- R¹ a R² společně tvoří seskupení -A²-X²-A³-, které společně s
kyslíkovým atomem, na který je navázáno A² a s uhlíkovým
atomem, na který je navázáno A³, vytváří pětičlenný
kruh, kde A² znamená methylenovou skupinu, A³ představu-
je methylenovou skupinu a X² znamená oxyskupinu, kterýž-
to kruh může popřípadě nést jeden, dva nebo tři substi-
tuenty vybrané ze skupiny zahrnující methylovou a ethy-
lovou skupinu, a R³ představuje methylovou nebo ethylo-
vou skupinu,

a jejich farmaceuticky upotřebitelné soli.

Dalšími výhodnými sloučeninami podle vynálezu jsou heterocyklenové deriváty obecného vzorce I, ve kterém

Ar¹ představuje 2-oxoindolin-5-ylovou, 2,3-dioxoindolin-5-ylovou, 2-oxo-2,3-dihydrobenzimidazol-5-ylovou, 2-oxo-2,3-dihydrobenzoxazol-5-ylovou, 2-oxo-2,3-dihydrobenzothiazol-5-ylovou, 2-oxo-1,2-dihydrochinolin-3-ylovou, 2-oxo-1,2-dihydrochinolin-6-ylovou, 2-oxo-1,2-dihydrochinolin-7-ylovou, 3-oxo-2,3-dihydro-4H-1,4-benzoxazin-7-ylovou nebo 3-oxo-2,3-dihydro-4H-1,4-benzothiazol-7-ylovou skupinu, které mohou popřípadě nést jeden, dva nebo tři substituenty vybrané ze skupiny zahrnující atomy fluoru a chloru, methylovou, ethylovou, 2-fluorethylovou, fenylovou a benzylovou skupinu,

A¹ znamená přímou vazbu na X¹ nebo methylenovou skupinu,

X¹ představuje oxyskupinu, thioskupinu, sulfinylovou skupinu nebo sulfonylovou skupinu,

Ar² znamená 2,4- či 2,5-furylenovou nebo 2,4- či 2,5-thienylenovou skupinu,

R¹ představuje methylovou, ethylovou, allylovou nebo 2-propinylovou skupinu a

R² a R³ společně tvoří seskupení -A²-X²-A³-, které společně s atomem uhlíku, na který jsou A² a A³ navázány, vytváří kruh s 5 nebo 6 kruhovými členy, kde A² znamená ethylenovou skupinu A³ představuje methylenovou nebo ethylenovou skupinu a X² znamená oxyskupinu, kterýžto kruh může nést jeden nebo dva substituenty vybrané ze skupiny zahrnující methylovou a ethylovou skupinu, nebo

R¹ a R² společně tvoří seskupení -A²-X²-A³-, které společně s atomem kyslíku, na který je navázáno A² a s atomem uhlíku, na který je navázáno A³, vytváří pětičlenný kruh, kde A² znamená methylenovou skupinu, A³ představuje methylenovou skupinu a X² znamená oxyskupinu, kterýžto kruh

může nést jeden, dva nebo tři substituenty vybrané ze skupiny zahrnující methyl a ethyl, a R^3 představuje metylovou nebo ethylovou skupinu, a jejich farmaceuticky upotřebitelné soli.

Další skupinu výhodných sloučenin podle vynálezu tvoří heterocyklenové deriváty obecného vzorce I, ve kterém

- Ar^1 představuje fenylovou skupinu popřípadě substituovanou fluorem, chlorem, metylovou skupinou, terc.butylovou skupinou, fenylovou nebo benzoylovou skupinou, přičemž tato fenylová nebo benzoylová skupina může být popřípadě substituována chlorem, nebo Ar^1 představuje 2-naftylovou skupinu popřípadě substituovanou atomem fluoru či chloru nebo metylovou skupinou,
- A^1 znamená přímou vazbu na zbytek X^1 nebo methylenovou skupinu,
- X^1 představuje oxyskupinu, thioskupinu, sulfinylovou nebo sulfonylovou skupinu,
- Ar^2 znamená 2,5-furylenovou nebo 2,5-thienylenovou skupinu,
- R^1 představuje metylovou, ethylovou nebo allylovou skupinu a
- R^2 a R^3 společně tvoří seskupení $-A^2-X^2-A^3-$, které společně s uhlíkovým atomem, na který jsou A^2 a A^3 navázány, vytváří kruh s 5 nebo 6 kruhovými členy, kde A^2 znamená ethylenovou skupinu, A^3 představuje methylenovou nebo ethylenovou skupinu a X^2 znamená oxyskupinu, kterýžto kruh může být substituován metylovou nebo ethylovou skupinou, a jejich farmaceuticky upotřebitelné soli.

Dalšími výhodnými sloučeninami podle vynálezu jsou heterocyklenové deriváty obecného vzorce I, ve kterém

- Ar^1 představuje fenylovou skupinu popřípadě substituovanou fluorem, chlorem, metylovou, terc.butylovou, fenylovou, benzoylovou, benzylovou nebo alfa, alfa-difluorbenzylovou skupinou, přičemž tato fenylová, benzoylová, benzylová

nebo alfa, alfa-difluorbenzylová skupina může být popřípadě substituována fluorem nebo chlorem, nebo Ar^1 představuje 2-naftylovou skupinu popřípadě substituovanou fluorem, chlorem nebo methylovou skupinou,

A^1 znamená přímou vazbu na zbytek X^1 nebo methylenovou skupinu,

X^1 představuje oxyskupinu, thioskupinu, sulfinylovou skupinu nebo sulfonylovou skupinu,

Ar^2 znamená 2,5-furylenovou nebo 2,5-thienylenovou skupinu,

R^1 představuje methylovou, ethylovou nebo allylovou skupinu a

R^2 a R^3 společně tvoří seskupení $-A^2-X^2-A^3-$, které společně s uhlíkovým atomem, na který jsou A^2 a A^3 navázány, vytváří kruh s 5 nebo 6 kruhovými členy, kde A^2 znamená ethylenovou skupinu, A^3 představuje methylenovou nebo ethylenovou skupinu a X^2 znamená oxyskupinu, kterýžto kruh může být substituován methylovou nebo ethylovou skupinou,

a jejich farmaceuticky upotřebitelné soli.

Další výhodnou skupinu sloučenin podle vynálezu tvoří heterocyklenové deriváty obecného vzorce I, ve kterém

Ar^1 představuje fenylovou skupinu popřípadě substituovanou fluorem, chlorem, methylovou, terc.butylovou, fenylovou, benzoylovou, benzylovou, alfa, alfa-difluorbenzylovou nebo alfa-hydroxybenzylovou skupinou, přičemž pět posledně zmíněných skupin může vždy nést až 5 substituentů vybraných ze skupiny zahrnující atomy fluoru a chloru, a trifluormethylovou skupinu, nebo Ar^1 představuje 2-naftylovou skupinu popřípadě substituovanou fluorem, chlorem nebo methylovou skupinou,

A^1 znamená přímou vazbu na zbytek X^1 nebo methylenovou skupinu,

X^1 představuje oxyskupinu, thioskupinu, sulfinylovou skupinu nebo sulfonylovou skupinu,

Ar^2 znamená 2,5-furylenovou nebo 2,5-thienylenovou skupinu,
 R^1 představuje methylovou, ethylovou nebo allylovou skupinu a
 R^2 a R^3 společně tvoří seskupení $-A^2-X^2-A^3-$, které společně s uhlíkovým atomem, na který jsou A^2 a A^3 navázány, vytváří pěti- nebo šestičlenný kruh, kde A^2 znamená ethylenovou skupinu, A^3 představuje methylenovou skupinu nebo ethylenovou skupinu a X^2 znamená oxyskupinu, kterýžto kruh může být substituován methylovou nebo ethylovou skupinou,

a jejich farmaceuticky upotřebitelné soli.

Dalšími výhodnými sloučeninami podle vynálezu jsou heterocyklenové deriváty obecného vzorce I, v němž

Ar^1 představuje 1,3,3-trimethyl-2-oxoindolin-5-ylovou, 1,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzimidazol-5-ylovou, 3-methyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzothiazol-6-ylovou, 1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinolin-6-ylovou, 1-ethyl-2-oxo-1,2-dihydrochinolin-6-ylovou, 4-methyl-3-oxo-2,3-dihydro-4H-1,4-benzoxazin-7-ylovou nebo 2,2,4-trimethyl-3-oxo-2,3-dihydro-4H-1,4-benzoxazin-7-ylovou skupinu,

A^1 znamená přímou vazbu na zbytek X^1 nebo methylenovou skupinu,

X^1 představuje oxyskupinu, thioskupinu, sulfinylovou skupinu nebo sulfonylovou skupinu,

Ar^2 znamená 2,5-furylenovou nebo 2,5-thienylenovou skupinu,

R^1 představuje methylovou, ethylovou nebo allylovou skupinu a

R^2 a R^3 společně tvoří seskupení $-A^2-X^2-A^3-$, které společně s uhlíkovým atomem, na který jsou A^2 a A^3 navázány, vytváří pěti- nebo šestičlenný kruh, kde A^2 znamená ethylenovou skupinu, A^3 představuje methylenovou nebo ethylenovou skupinu a X^2 znamená oxyskupinu, kterýžto kruh může být substituován methylovou nebo ethylovou skupinou,

a jejich farmaceuticky upotřebitelné soli.

Dalšími výhodnými sloučeninami podle vynálezu jsou heterocyklenové deriváty obecného vzorce I, v němž

Ar^1 představuje 1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinolin-6-ylovou, 1-ethyl-2-oxo-1,2-dihydrochinolin-6-ylovou, 1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-6-ylovou, 1-ethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-6-ylovou skupinu nebo odpovídající 2-thioxoderiváty, nebo Ar^1 představuje 4-methyl-3-oxo-2,3-dihydro-4H-1,4-benzoxazin-7-ylovou skupinu,

A^1 znamená přímou vazbu na zbytek X^1 ,

X^1 představuje oxyskupinu, thioskupinu, sulfinylovou skupinu nebo sulfonylovou skupinu,

Ar^2 znamená 2,5-thienylenovou skupinu,

R^1 představuje methylovou, ethylovou nebo allylovou skupinu a

R^2 a R^3 společně tvoří seskupení $-A^2-X^2-A^3-$, které společně s uhlíkovým atomem, na který jsou A^2 a A^3 navázány, vytváří pěti- nebo šestičlenný kruh, kde A^2 znamená ethylenovou skupinu, A^3 představuje methylenovou nebo ethylenovou skupinu a X^2 znamená oxyskupinu, kterýžto kruh může být substituován methylovou nebo ethylovou skupinou,

a jejich farmaceuticky upotřebitelné soli.

Zvlášť výhodnými sloučeninami podle vynálezu jsou heterocyklenové deriváty obecného vzorce I, v němž

Ar^1 představuje 4-terc.butylfenylovou nebo 2-naftylovou skupinu,

A^1 znamená přímou vazbu na zbytek X^1 ,

X^1 představuje thioskupinu,

Ar^2 znamená 2,5-thienylenovou skupinu,

R^1 představuje methylovou skupinu a

R^2 a R^3 společně tvoří seskupení $-A^2-X^2-A^3-$, které společně s

uhlíkovým atomem, na který jsou A^2 a A^3 navázány, vytváří pěti- nebo šestičlenný kruh, kde A^2 znamená ethylenovou skupinu, A^3 představuje methylenovou nebo ethylenovou skupinu a X^2 znamená oxyskupinu, kterýžto kruh může být v alfa-poloze vůči zbytku X^2 substituován methylovou skupinou,

a jejich farmaceuticky upotřebitelné soli.

Výhodné jsou zejména ty heterocyklenové deriváty obecného vzorce I podle vynálezu, v nichž

Ar^1 představuje 1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinolin-6-ylovou, 1-methyl-2-thioxo-1,2-dihydrochinolin-6-ylovou, 1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-6-ylovou, 1-methyl-2-thioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-6-ylovou nebo 4-methyl-3-oxo-2,3-dihydro-4H-1,4-benzoxazin-7-ylovou skupinu,

A^1 znamená přímou vazbu na zbytek X^1 ,

X^1 představuje thioskupinu,

Ar^2 znamená 2,5-thienylenovou skupinu,

R^1 představuje methylovou skupinu a

R^2 a R^3 společně tvoří seskupení $-A^2-X^2-A^3-$, které společně s uhlíkovým atomem, na který jsou A^2 a A^3 navázány, vytváří šestičlenný kruh, kde A^2 znamená ethylenovou skupinu, A^3 představuje ethylenovou skupinu a X^2 znamená oxyskupinu, kterýžto kruh může být v alfa-poloze vůči zbytku X^2 popřípadě substituován methylovou skupinou,

a jejich farmaceuticky upotřebitelné soli.

Konkrétním zvlášť výhodným heterocyklenovým derivátem obecného vzorce I podle vynálezu je 4-/5-(4-terc.butylfenylthio)thien-2-yl/4-methoxytetrahydropyran a jeho farmaceuticky upotřebitelné soli.

Dalšími konkrétními zvlášť výhodnými heterocyklenovými deriváty obecného vzorce I podle vynálezu jsou následující sloučeniny a jejich farmaceuticky upotřebitelné soli:

4-methoxy-4-/5-(1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-6-ylthio)thien-2-yl/tetrahydropyran,

4-methoxy-4-/5-(1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinolin-6-ylthio)-thien-2-yl/tetrahydropyran,

4-methoxy-4-/5-(1-methyl-2-thioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-6-ylthio)thien-2-yl/tetrahydropyran,

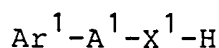
4-methoxy-4-/5-(4-methyl-3-oxo-2,3-dihydro-4H-1,4-benzoxazin-7-ylthio)thien-2-yl/tetrahydropyran,

(2S,4R)-4-methoxy-2-methyl-4-/5-(1-methyl-2-thioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-6-ylthio)thien-2-yl/tetrahydropyran.

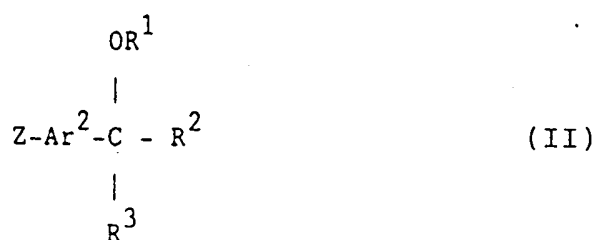
Dalším konkrétním zvlášť výhodným heterocyklovým derivátem obecného vzorce I podle vynálezu je 4-/5-(4-(alfa-hydroxybenzyl)fenylthio)thien-2-yl/-4-methoxytetrahydropyran a jeho farmaceuticky upotřebitelné soli.

Heterocyklové deriváty obecného vzorce I podle vynálezu a jejich farmaceuticky upotřebitelné soli je možno vyrobit libovolným postupem o němž je známo, že jím lze vyrábět strukturně příbuzné sloučeniny. Takovéto postupy jsou dalším předmětem vynálezu a v následující části jsou uvedeny jejich reprezentativní příklady. V obecných vzorcích uvedených dále mají symboly Ar^1 , A^1 , X^1 , Ar^2 , R^1 , R^2 a R^3 , pokud není uvedeno jinak, shora uvedené významy.

(a) Kondenzace sloučeniny obecného vzorce



s výhodou v přítomnosti vhodné báze, se sloučeninou obecného vzorce II



v němž Z představuje vyměnitelnou skupinu, s tím, že obsahují-li zbytky ve významu symbolů Ar^1 , R^2 a R^3 aminoskupinu, alkylaminoskupinu nebo hydroxylovou skupinu, může ale nemusí být kterákoli z těchto skupin chráněna běžnou chránicí skupinou, načež se všechny případně přítomné nežádoucí skupiny ve zbytcích Ar^1 , R^2 a R^3 běžným způsobem odštěpí.

Vhodnou vyměnitelnou skupinou ve významu symbolu Z je například atom halogenu nebo sulfonyloxyskupina, například atom fluoru, chloru, bromu či jodu, methansulfonylaoxyskupina nebo p-toluensulfonyloxyskupina.

Vhodnou bází pro uskutečnění kondenzační reakce je například uhličitan, alkoxid s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxid nebo hydrid alkalického kovu nebo kovu alkalické zeminy, jako uhličitan sodný, uhličitan draselný, ethoxid sodný, butoxid sodný, hydroxid sodný, hydroxid draselný, natriumhydrid nebo kaliumhydrid, nebo organokovová báze, jako alkyllithium s 1 až 4 atomy uhlíku, například n-butyllithium. Kondenzační reakce se účelně provádí ve vhodném rozpouštědle nebo ředidle, například v N,N-dimethylformamidu, N,N-dimethylacetamidu, N-methylpyrrolidin-2-onu, dimethylsulfoxidu, acetonu, 1,2-dimethoxyethanu nebo tetrahydrofuranu, při teplotě pohybující se v rozmezí například od 10 do 150 °C, účelně při teplotě okolo 100 °C.

Reakci je možno účelně provádět v přítomnosti vhodného katalyzátoru, například kovového katalyzátoru, jako sloučenin kovového paladia nebo jednomocné mědi, například tetrakis(trifenylfosfin)paladia, chloridu měďného nebo bromidu měďného.

Vhodnou chránicí skupinou aminoskupiny nebo alkylaminoskupiny je například acylová skupina, jako alkanoylová skupina se 2 až 4 atomy uhlíku, zejména acetylová skupina, alkoxykarbonylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části (zejména skupina methoxykarbonylová, ethoxykarbonylová nebo terc.butoxykarbonylová), arylmethoxykarbonylová skupina (zejména skupina benzyloxykarbonylová) nebo aroylová skupina (zejména skupina benzoylová). Podmínky odstraňování shora uvedených chránicích skupin se nutně mění v závislosti na charakte-

ru zvolené chránicí skupiny. Tak například acylové skupiny, jako alkanoylové nebo alkoxykarbonylové skupiny, nebo aroylové skupiny je možno odštěpovat například hydrolýzou působením vhodné báze, jako hydroxidu alkalického kovu, například hydroxidu lithného nebo hydroxidu sodného. Alternativně je možno takové acylové skupiny jako terc.butoxykarbonylovou skupinu, odštěpovat například působením vhodné kyseliny, jako kyseliny chlorovodíkové, sírové, fosforečné nebo trifluoroctové, a arylmethoxykarbonylové skupiny, jako skupinu benzyloxykarbonylovou, je možno odštěpit například hydrogenací v přítomnosti katalyzátoru, jako paladia na uhlí.

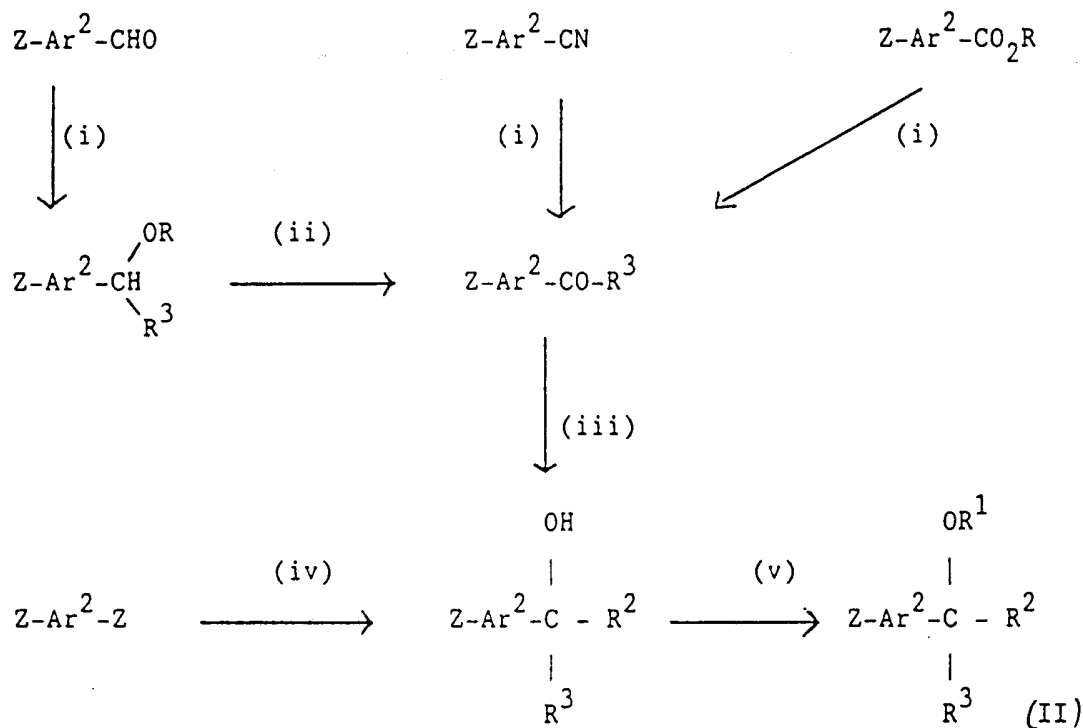
Vhodnou chránicí skupinou pro hydroxylovou funkci je například acylová skupina, jako alkanoylová skupina se 2 až 4 atomy uhlíku (zejména skupina acetylová), aroylová skupina (zejména skupina benzoylová) nebo arylmethylová skupina (zejména skupina benzylová). Podmínky, za nichž se tyto skupiny odštěpují, pochopitelně závisí na charakteru zvolené chránicí skupiny. Tak například acylovou skupinu, jako alkanoylovou nebo aroylovou skupinu, je možno odštěpit například hydrolýzou působením vhodné báze, jako hydroxidu alkalického kovu, například hydroxidu lithného nebo hydroxidu sodného. Alternativně je možno arylmethylovou skupinu, jako skupinu benzylovou, odštěpit například hydrogenací v přítomnosti katalyzátoru, jako paladia na uhlí.

Výchozí látky obecného vzorce $AR^1-A^1-X^1-H$ a obecného vzorce II je možno získat standardními postupy organické chemie. Tak například výchozí látku obecného vzorce Ar^1-SH lze připravit například reakcí shora definovaného heterocyklu obecného vzorce Ar^1-H s halkogensulfonylačním činidlem, jako například s chlorsulfonovou kyselinou, ve vhodném rozpouštědle nebo ředidle, například v dichlorethanu nebo pyridinu, při teplotě v rozmezí například od 40 do 150 °C, účelně při teplotě okolo 100 °C. Takto vzniklý meziprodukt, odpovídající například obecnému vzorci Ar^1-SO_2-Cl , je pak možno redukovat na sloučeninu obecného vzorce Ar^1-SH pomocí běžných redukčních činidel, jako vhodných redukujících solí kovů, například halo-

genidů kovů, jako halogenidů cínatých, účelně chloridu cínatého, ve vhodném rozpouštědle nebo ředidle, jako v alkanové kyselině se 2 až 4 atomy uhlíku, například v kyselině octové, při teplotě v rozmezí například od 40 do 150 °C, účelně v rozmezí od 80 do 100 °C. Alternativně je možno jako redukující činidlo použít vhodný redukující kov, jako zinek nebo železo, v přítomnosti silné kyseliny, jako kyseliny chlorovodíkové, sírové nebo fosforečné, při teplotě pohybující se například od 10 do 150 °C, účelně při teplotě okolo 100 °C. Alternativně je možno jako redukční činidlo použít trialkylsilylhalogenid obsahující v každé alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, účelně trimethylsilyljodid, ve vhodném rozpouštědle nebo ředidle, jako v methylenchloridu, při teplotě okolo teploty místnosti.

Meziprodukty obecného vzorce II, v němž Z, Ar², R¹, R² a R³ mají shora uvedený význam, lze získat ze sloučenin odpovídajících obecnému vzorci Z-Ar²-Y, v němž Z a Ar² mají shora uvedený význam a Y představuje například atom halogenu, formylovou, alkanoylovou, nitrilovou nebo alkoxykarbonylovou skupinu, jak ilustruje následující schéma I:

Schéma I



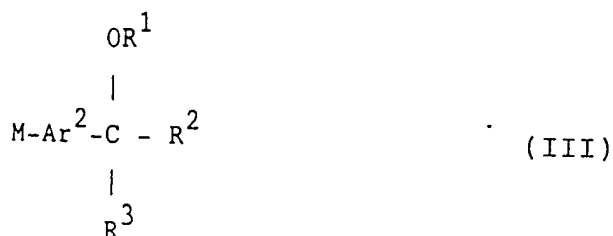
Reakční činidla a podmínky

- (i) R^3Li nebo R^3MgZ , tetrahydrofuran
- (ii) 2,3-dichlor-5,6-dikyan-1,4-benzochinon
- (iii) R^2Li nebo R^2MgZ , tetrahydrofuran
- (iv) BuLi nebo Mg , tetrahydrofuran; R^2COR^3 , tetrahydrofuran
- (v) R^1Z , báze

Poznámka: R = alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, jako methyl nebo ethyl

Je třeba zdůraznit, že meziprodukt obecného vzorce II je možno účelně připravit ze sloučeniny obecného vzorce $Z-Ar^2-Y$, jak je definována výše, obrácením pořadí zavádění skupin R^2 a R^3 , používaného ve schématu I.

(b) Kondenzace sloučeniny obecného vzorce $Ar^1-A^1-X^1-Z$, kde Z představuje shora definovanou vyměnitelnou skupinu, nebo alternativně, představuje-li X^1 thioskupinu, znamená Z skupinu vzorce $Ar^1-A^1-X^1-$, s organokovovým činidlem obecného vzorce III

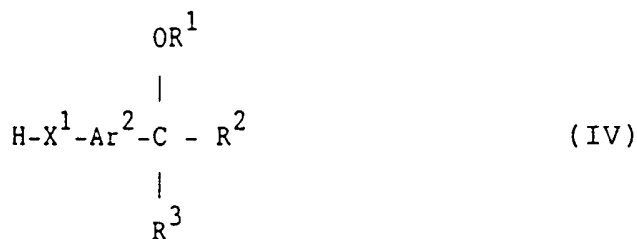


kde M znamená alkalický kov nebo kov alkalické zeminy, jako lithium nebo vápník, nebo M představuje magnesiumhalogenidový zbytek konvenčního Grignardova činidla, s tím, že obsahuje-li zbytek Ar^1 , R^2 nebo R^3 aminoskupinu, alkylaminoskupinu nebo hydroxylovou skupinu, může ale nemusí být kterákoli z těchto skupin chráněna běžnou chránicí skupinou definovanou výše, načež se všechny případně přítomné nežádoucí chránicí skupiny ve zbytcích Ar^1 , R^2 a R^3 běžným způsobem odštěpí.

Kondenzační reakce se účelně provádí ve vhodném inertním rozpouštědle, jak je definováno výše, při teplotě v rozmezí například od -80 do $+50$ °C, zejména v rozmezí od -80 °C do teploty místnosti.

Příprava výchozích látek obecného vzorce III je popsána v níže uvedených příkladech provedení, jimiž se však rozsah vynálezu v žádném směru neomezuje, a které jsou uvedeny pouze pro ilustraci. Alternativně je možno tyto výchozí látky získat standardními metodami organické chemie.

(c) Kondenzace, s výhodou v přítomnosti vhodné báze definované výše, sloučeniny obecného vzorce IV

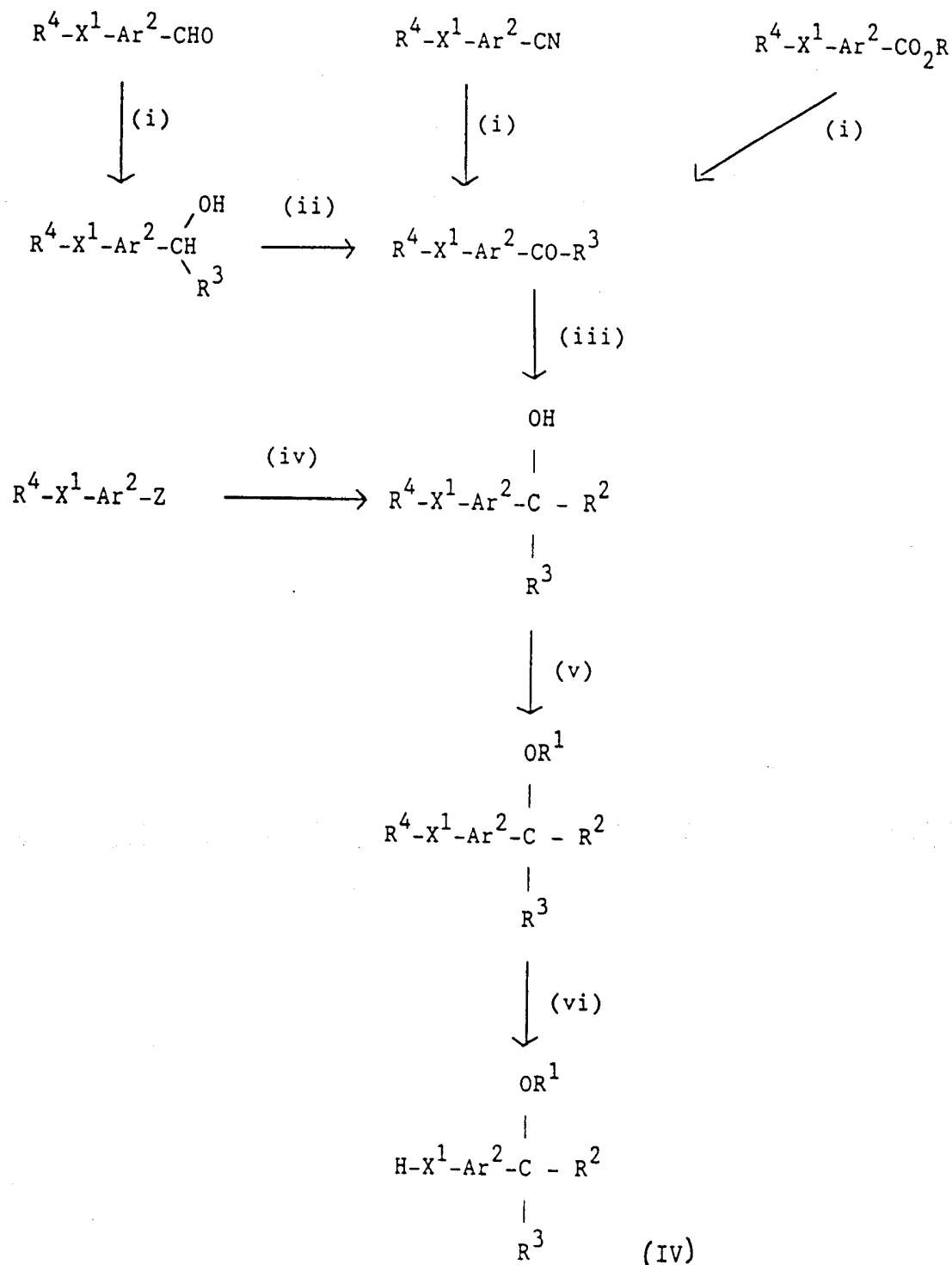


se sloučeninou obecného vzorce $\text{Ar}^1\text{-A}^1\text{-Z}$, kde Z představuje vyměnitelnou skupinu definovanou výše, přičemž případně přítomná aminoskupina, alkylaminoskupina nebo hydroxylová skupina mohou být popřípadě chráněny běžnými chránicími skupinami, jak jsou definovány výše, ale chráněny být nemusí, načež se všechny případně přítomné nežádoucí chránicí skupiny ve zbytcích Ar^1 , R^2 a R^3 popřípadě běžným způsobem odštěpí.

Kondenzační reakce se účelně provádí ve vhodném inertním rozpouštědle definovaném výše, při teplotě pohybující se v rozmezí například od 10 do 150 °C, účelně při teplotě okolo 100 °C. Reakci je možno účelně provádět v přítomnosti shora definovaného vhodného katalyzátoru.

Výchozí látky obecného vzorce $\text{Ar}^1\text{-A}^1\text{-Z}$ a obecného vzorce IV je možno získat standardními postupy organické chemie. Výchozí látky obecného vzorce IV lze připravit postupy analogickými postupům uvedeným v následujícím reakčním schématu II nebo modifikacemi těchto postupů, které jsou organickým chemikům zřejmé.

Schéma II



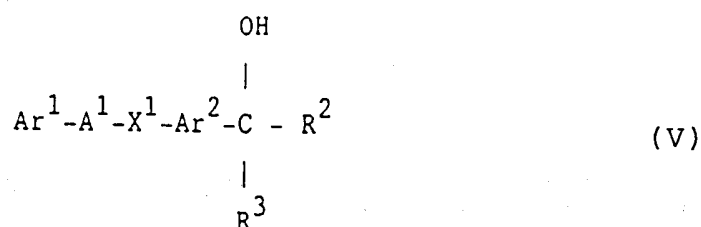
Reakční činidla a podmínky

(i) až (v) jako ve schématu I

(vi) běžné odštěpení chránicí skupiny R^4 , již je například acetylová skupina, tetrahydropyranylová skupina, benzylová skupina nebo methylová skupina

Vhodnou chránicí skupinou ve významu R^4 , jak se používá ve schématu II, může být libovolná z široké palety chránicích skupin známých v daném oboru zahrnující všechny shora definované chránicí skupiny. Příklady těchto chránicích skupin jsou uvedeny pod schématem II. Podmínky pro zavádění a odštěpování těchto chránicích skupin jsou popsány ve standardních učebnicích organické chemie, jako je například T. W. Green "Protective Groups in Organic Synthesis" (J. Wiley and Sons, 1981).

(d) Alkylace, s výhodou v přítomnosti vhodné báze jak je definována výše, sloučeniny obecného vzorce V

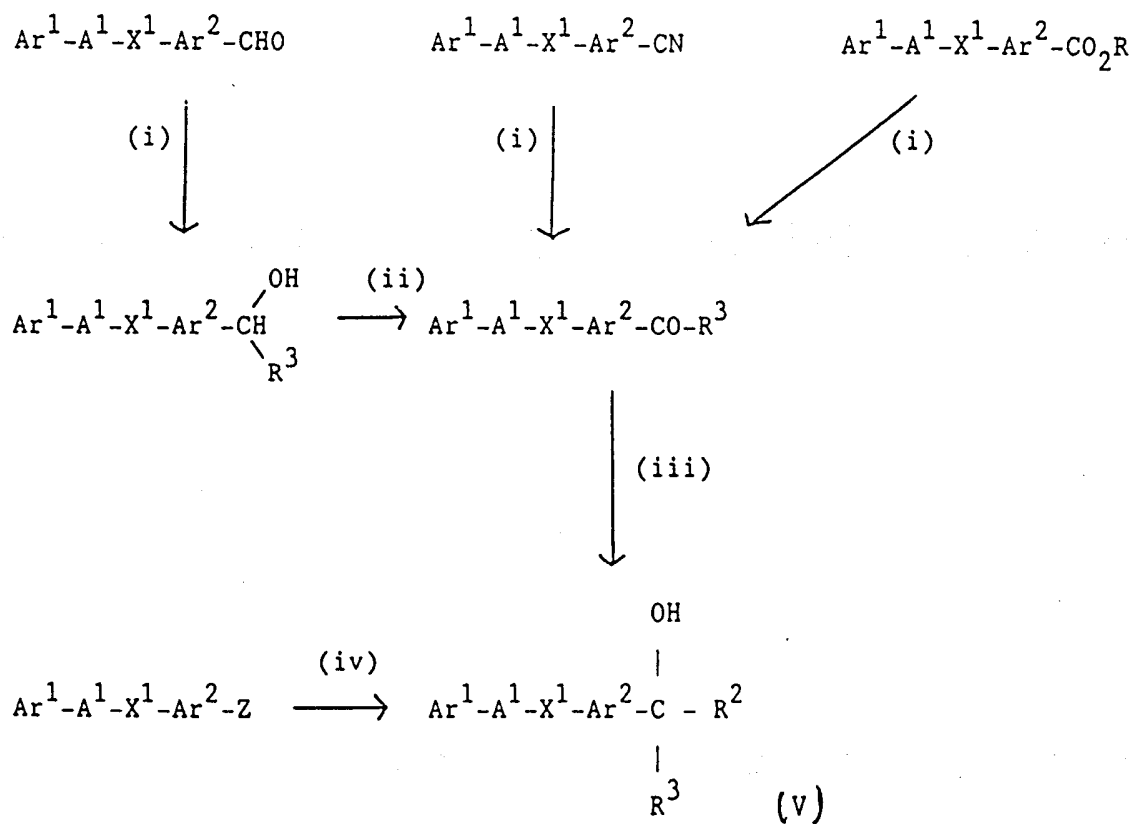


sloučeninou obecného vzorce $R^1\text{-Z}$, kde R^1 a Z mají shora uvedený význam, s tím, že obsahují-li zbytky ve významu symbolů Ar^1 , X^1 , R^2 nebo R^3 aminoskupinu, iminoskupinu, alkylaminoskupinu nebo hydroxylovou skupinu, může ale nemusí být kterákoli z těchto skupin chráněna běžnou chránicí skupinou, načež se všechny případně přítomné nežádoucí chránicí skupiny ve zbytcích Ar^1 , X^1 , R^2 nebo R^3 běžným způsobem odštěpí.

Vhodnou chránicí skupinou iminové funkce je například libovolná z chránicích skupin uvedených výše pro aminoskupinu nebo alkylaminoskupinu.

Výchozí terciární alkohol obecného vzorce V je možno získat standardními postupy organické chemie. Příprava těchto výchozích látek je popsána níže v příkladech provedení, které jsou uváděny pouze pro ilustraci a jimiž se rozsah vynálezu nijak neomezuje. Účelně je možno k přípravě výchozích terciárních alkoholů obecného vzorce V používat meziprodukty odpovídající obecnému vzorci $\text{Ar}^1\text{-A}^1\text{-X}^1\text{-Ar}^2\text{-Y}$, kde Ar^1 , A^1 , X^1 a Ar^2 mají shora uvedený význam a Y představuje například atom halogenu, formylovou skupinu, alkanoylovou skupinu, nitrilovou skupinu nebo alkoxykarbonylovou skupinu, jak je znázorněno v následujícím reakčním schématu III:

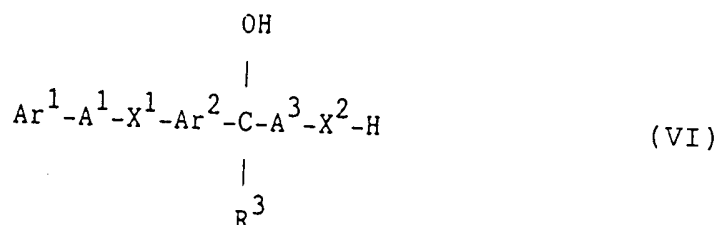
Schéma III



Reakční činidla a podmínky

(i) až (iv) jako ve schématu I.

(e) K výrobě těch sloučenin obecného vzorce I, v nichž R^1 a R^2 společně tvoří seskupení $-A^2-X^2-A^3-$, které společně s kyslíkovým atomem, na který je A^2 navázáno, vytváří pěti- až sedmičlenný kruh, kde A^2 , X^2 a A^3 mají shora uvedený význam, a kde R^3 má shora uvedený význam, cyklizace sloučeniny obecného vzorce VI



prováděná reakcí s příslušným aldehydem či ketonem nebo jeho hemiacetalem či acetalem, nebo se sloučeninou obecného vzorce $Z-A^2-Z$, kde Z má shora uvedený význam, s tím, že obsahují-li zbytky ve významu symbolů Ar^1 nebo X^1 aminoskupinu, iminoskupinu, alkylaminoskupinu nebo hydroxylovou skupinu, jsou tyto skupiny chráněny obvyklými chránícími skupinami, načež se všechny nežádoucí chránící skupiny ve zbytku Ar^1 nebo X^1 běžným způsobem odštěpí.

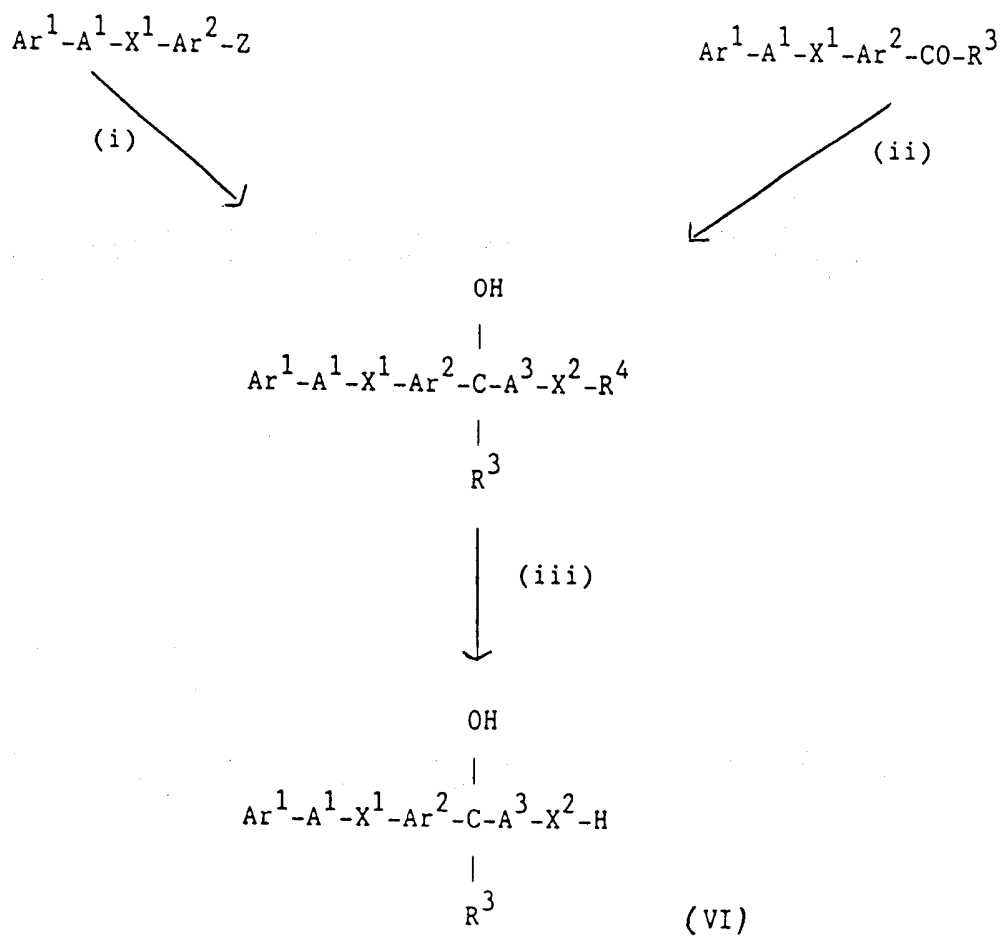
Cyklizace sloučeniny obecného vzorce VI s příslušným aldehydem či ketonem nebo s jeho hemiacetalem či acetalem, se účelně provádí v přítomnosti vhodné kyseliny. Vhodnou kyselinou pro tuto cyklizační reakci je například anorganická kyselina, jako kyselina chlorovodíková, sírová nebo fosforečná, nebo organická kyselina, jako kyselina p-toluen-sulfonová nebo trifluoroctová. Cyklizační reakce se účelně provádí ve vhodném rozpouštědle nebo ředidle, například v 1,2-dimethoxyethanu nebo tetrahydrofuranu. S výhodou se reakce provádí za použití příslušného aldehydu či ketonu, nebo jeho hemiacetalového či acetalového derivátu, které slouží jak jako reakční složka, tak jako ředidlo. Cykli-

zace se provádí při teplotě v rozmezí například od 20 do 150 °C, účelně při teplotě okolo teploty varu ředidla nebo rozpouštědla.

Cyklizace sloučeniny obecného vzorce VI se sloučeninou obecného vzorce Z-A²-Z se účelně uskutečňuje v přítomnosti vhodné báze, jak je definována výše.

Výchozí terciární alkohol obecného vzorce VI lze připravit standardními postupy známými z organické chemie. Účelně je možno k přípravě výchozího terciárního alkoholu obecného vzorce VI použít meziprodukty obecného vzorce Ar¹-A¹-X¹-Ar²-Y, kde Ar¹, A¹, X¹, Ar² a Y mají shora uvedený význam, jak ilustruje následující reakční schéma IV:

Schéma IV



Reakční činidla a podmínky

- (i) Butyllithium nebo hořčík, tetrahydrofuran,
 $R^3-CO-A^3-X^2-R^4$
- (ii) $R^4-X^2-A^3-Li$ nebo $R^4-X^2-A^3-MgZ$, tetrahydrofuran,
- (iii) Běžné odštěpení chránicí skupiny ve významu symbolu R^4 , jíž je například acetylová, tetrahydropyranylová, benzylová nebo methylová skupina.

K shora uvedenému účelu se používá vhodná chránicí skupina ve významu symbolu R^4 , jak je definována výše.

(f) K výrobě těch sloučenin obecného vzorce I, v nichž X^1 představuje sulfinylovou nebo sulfonylovou skupinu, R^2 a R^3 společně tvoří seskupení $-A^2-X^2-A^3-$, kde X^2 znamená sulfinylovou nebo sulfonylovou skupinu, nebo kde R^1 a R^2 společně tvoří seskupení $-A^2-X^2-A^3-$, kde X^2 znamená sulfinylovou nebo sulfonylovou skupinu, se oxiduje sloučenina obecného vzorce I, v němž X^1 představuje thioskupinu, R^2 a R^3 společně tvoří seskupení $-A^2-X^2-A^3-$, kde X^2 znamená thioskupinu, nebo kde R^1 a R^2 společně tvoří seskupení $-A^2-X^2-A^3-$, kde X^2 znamená thioskupinu.

Vhodným oxidačním činidlem je libovolné činidlo o němž je v oboru známo, že se používá k oxidaci thioskupiny na sulfinylovou nebo/a sulfonylovou skupinu, například peroxid vodíku, perkyselina (jako 3-chlorperoxybenzoová nebo peroxyoctová kyselina), peroxysíran alkalického kovu (jako kalium-peroxymonosulfát), oxid chromový nebo plynný kyslík v přítomnosti platiny. Oxidace se obecně provádí za co nejmírnějších podmínek a za použití požadovaného stechiometrického množství oxidačního činidla, aby se snížilo riziko přeoxidování a poškození jiných funkčních skupin oxidací. Obecně se reakce uskutečňuje ve vhodném rozpouštědle nebo ředidle jako v methylenchloridu, chloroformu, acetonu, tetrahydrofuranu nebo terc.butyl-methyletheru, při teplotě pohybující se například okolo teploty místnosti, tj. v rozmezí od 15 do 35 °C. Má-li se získat sloučenina obsahující-

cí sulfinylovou skupinu, lze rovněž pracovat za použití mírnějšího oxidačního činidla, například metajodistanu sodného nebo draselného, účelně v polárním rozpouštědle, jako v kyselině octové nebo ethanolu. Má-li se získat sloučenina obecného vzorce I obsahující sulfonylovou skupinu, lze ji připravit oxidací jak odpovídajícího sulfinylderivátu tak odpovídajícího thioderivátu.

(g) K výrobě sloučenin obecného vzorce I, v němž zbytek ve významu symbolu Ar^1 je na dusíkovém atomu substituován alkylovou nebo substituovanou alkylovou skupinou, nebo kde zbytek ve významu Ar^2 je substituován alkoxy skupinou, se alkyluje odpovídající sloučenina obecného vzorce I, v němž zbytek Ar^1 nese na shora zmíněném dusíkovém atomu atom vodíku, nebo kde zbytek ve významu Ar^2 je substituován hydroxylovou skupinou.

Vhodným alkylačním činidlem je například libovolné činidlo používané v daném oboru k alkylaci dusíkových atomů schopných této alkylace, nebo hydroxylové skupiny na alkoxy skupinu, například alkylhalogenid nebo substituovaný alkylhalogenid, jako alkylchlorid, -bromid nebo -jodid s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, nebo substituovaný alkylchlorid, -bromid nebo -jodid s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, v přítomnosti vhodné báze. Vhodnou bází pro tuto alkylační reakci je například uhličitán alkalického kovu nebo kovu alkalické zeminy, hydroxid sodný, hydroxid draselný, natriumhydrid nebo kaliumhydrid. Alkylační reakce se s výhodou provádí ve vhodném inertním ředidle nebo rozpouštědle, například v N,N-dimethylformamidu, dimethylsulfoxidu, acetonu, 1,2-dimethoxyethanu nebo tetrahydrofuranu, při teplotě pohybující se například v rozmezí od 10 do 150 °C, účelně okolo teploty místnosti.

(h) K výrobě těch sloučenin obecného vzorce I, v němž Ar^1 je substituován jednou nebo několika thioxoskupinami, se heterocyklenový derivát obecného vzorce I, v němž zbytek

Ar^1 nese jeden nebo několik oxo-substituentů, podrobí reakci s vhodným činidlem, působením kterého se všechny přítomné oxo-substituenty převedou na thioxo-substituenty, s tím, že je-li ve zbytku Ar^1 , X^1 , Ar^2 , R^2 nebo R^3 přítomna aminoskupina, iminoskupina, alkylaminoskupina nebo hydroxylová skupina, může ale nemusí být kterákoli z těchto skupin chráněna běžnou chránicí skupinou, načež se případně přítomná nežádoucí chránicí skupina ve zbytku Ar^1 , X^1 , Ar^2 , R^2 nebo R^3 odštěpí běžným způsobem.

Vhodným činidlem zavádějícím síru je například libovolné činidlo, které se v daném oboru používá ke konverzi oxoskupiny na thioxoskupinu, jako například 2,4-bis(4-methoxyfenyl)-1,3-dithia-2,4-difosfetan-2,4-disulfid (Lawessonovo činidlo) nebo sirník fosforečný. Shora zmíněná reakce se obecně provádí za použití potřebného stechiometrického množství činidla zavádějícího síru, aby se snížilo riziko napadení jiných funkčních skupin. Obecně se reakce provádí ve vhodném rozpouštědle nebo ředidle, jako v toluenu, xylenu nebo tetrahydrofuranu, při teplotě pohybující se například okolo teploty varu rozpouštědla nebo ředidla, tj. v rozmezí od 65 do 150 °C.

(i) K výrobě těch sloučenin obecného vzorce I, v nichž zbytek Ar^1 je substituován jednou nebo několika popřípadě substituovanými alfa-hydroxybenzyllovými skupinami se heterocyklenový derivát obecného vzorce I, v němž zbytek Ar^1 je substituován jedním nebo několika atomy halogenů nechá reagovat s kovem, jako s hořčíkem, nebo s alkylolithiem obsahujícím v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, jako s n-butyllithiem, za vzniku organokovového činidla, které se pak podrobí reakci s popřípadě substituovaným benzaldehydem. Pokud je ve zbytku Ar^1 , X^1 , Ar^2 , R^2 nebo R^3 přítomna aminoskupina, iminoskupina, alkylaminoskupina nebo hydroxylová skupina, může ale nemusí být kterákoli z těchto skupin chráněna běžnou chránicí skupinou, načež se popřípadě přítomné nežádoucí chránicí skupiny ve zbytcích Ar^1 , X^1 ,

Ar². R² a R³ běžným způsobem odštěpí.

(j) K výrobě sloučenin obecného vzorce I, ve kterém zbytek Ar¹ je substituován jednou nebo několika popřípadě substituovanými benzoylovými skupinami, se oxiduje heterocyklový derivát obecného vzorce I, v němž zbytek Ar¹ je substituován jednou nebo několika popřípadě substituovanými alfa-hydroxybenzyllovými skupinami.

Vhodným oxidačním činidlem je například libovolné činidlo používané v daném oboru k oxidaci sekundárních alkoholů na ketony, například oxidační činidlo na bázi chromu (jako pyridinium-chlorchromát). Oxidace se obecně provádí ve vhodném rozpouštědle nebo ředidle, jako v methylenchloridu nebo chloroformu, při teplotě pohybující se například okolo teploty místnosti, tj. v rozmezí od 15 do 35 °C.

Farmaceuticky upotřebitelnou sůl nové sloučeniny obecného vzorce I lze získat například běžnou reakcí této sloučeniny s vhodnou kyselinou nebo bází. Opticky aktivní formu sloučeniny obecného vzorce I lze získat provedením shora popsaných postupů za použití opticky aktivního výchozího materiálu nebo rozštěpením racemické formy příslušné sloučeniny za použití běžného postupu.

Četné z výše definovaných meziproductů jsou nové, jako například sloučeniny obecných vzorců V a VI, a tyto nové meziproducty rovněž spadají do rozsahu vynálezu.

Jak již bylo uvedeno výše působí nové sloučeniny obecného vzorce I jako inhibitory enzymu 5-LO. Tyto inhibiční účinky je možno prokázat za použití jednoho nebo několika standardních postupů uvedených dále.

a) Spektrofotometrická zkouška in vitro, při níž se zjišťují inhibiční vlastnosti testované sloučeniny v bezbuněčném systému za použití 5-LO izolovaného z neutrofilů morčete jak popsali D. Aharony a R.L. Stein (J. Biol. Chem., 1986, 261 (25), 11512-11519). Tento test umožňuje měření vlastních inhibičních vlastností testované sloučeniny na rozpustný 5-LO v mimobuněčném prostředí.

b) Test in vitro spočívající v inkubaci testované sloučeniny s lidskou krví ošetřenou heparinem, následované přidáním vápenatého ionoforu A23187 a pak v nepřímém měření inhibičních účinků na 5-LO stanovením množství LTB_4 za pomoci specifických radioimunologických zkoušek, jak popsali Carey a Forder (F. Carey a R.A. Forder, *Prostaglandins, Leukotrienes Med.*, 1986, 22, 57, *Prostaglandins*, 1984, 28, 666, *Brit. J. Pharmacol.* 1985, 84, 34P), při nichž se používá konjugát protein- LTB_4 připravený za použití postupu, který popsali Young a spol. (*Prostaglandins*, 1983, 26(4), 605 - 613). Současně je možno měřit účinky testované sloučeniny na enzym cyklooxygenasu (který se uplatňuje při alternativním metabolickém pochodu pro arachidonovou kyselinu a vede k vzniku prostaglandinů, thromboxanů a příbuzných metabolitů), a to za použití specifické radioimunologické metody pro zjišťování thromboxanu B_2 (TxB_2), jak popsali Carey a Forder (viz shora uvedenou citaci). Tento test je dokladem účinků testované sloučeniny na 5-LO a na cyklooxygenasu v přítomnosti krevních buněk a proteinů, přičemž umožňuje zjištění selektivity inhibičního účinku na 5-LO nebo cyklooxygenasu.

c) Test ex vivo, který je obměnou shora popsaného testu b) a provádí se tak, že se aplikuje testovaná sloučenina (bvykle orálně ve formě suspenze vzniklé přidáním roztoku testované sloučeniny v dimethylsulfoxidu ke karboxymethylcelulose), odebere se krev, která se ošetří heparinem, přidá se A23187 a radioimunologicky se zjišťuje LTB_4 a TxB_2 . Tento test dokládá biologickou dostupnost testované sloučeniny jako inhibitoru 5-LO nebo cyklooxygenasy.

d) Test in vitro spočívající v měření inhibičních vlastností testované sloučeniny na uvolňování LTC_4 a PGE_2 vyvolané zymosanem u residentních peritoneálních makrofágů myši, za použití postupu, který popsal Humes (J. L. Humes a spol., *Biochem. Pharmacol.*, 1983, 32, 2319-2322) a běžných radioimunologických postupů k měření LTC_4 a PGE_2 . Tento test slouží k důkazu inhibičních účinků na 5-LO a cyklooxygenasu v neproteinových systémech.

e) Test in vivo spočívající v měření účinků testované sloučeniny co do inhibování zánětlivé odpovědi na aplikaci arachidonové kyseliny na modelu králičí kůže, který vyvinuli D. Akeď a spol. (Brit. J. Pharmacol., 1986, 89, 431 - 438). Tento test představuje modelový pokus in vivo pro inhibitory 5-LO aplikované místně do oka nebo orálně.

f) Test in vivo spočívající v měření účinků testované sloučeniny aplikované orálně nebo intravenosně na bronchokonstrikci závisící na leukotrienu, vyvolanou aplikací antigenu morčatům premedikovaným antihistaminikem (mepyramin), činidlem blokujícím adrenergní beta-receptory (propranolol) a inhibitorem cyklooxygenasy (indomethacin), za použití postupu, který popsali W. H. Anderson a spol. (British J. Pharmacology, 1983, 78(1), 67 - 574). Tento test představuje další test in vivo pro detekci inhibitorů 5-LO.

g) Test in vivo spočívající v měření účinků orálně aplikované testované sloučeniny na uvolňování LTB_4 vyvolané zymosanem ve vzduchovém váčku vytvořeném v podkožní tkáni na hřbetu krysích samců. Krysy se anestetizují a vstříknutím sterilního vzduchu (20 ml) se vytvoří vzduchový váček. Po 3 dnech se obdobně vstříkne dalších 10 ml vzduchu. Po 6 dnech od první injekce vzduchu se aplikuje testovaná sloučenina (obvykle orálně ve formě suspenze vzniklé vnesením roztoku testované sloučeniny v dimethylsulfoxidu do hydroxypropylmethylcelulosy) a do vzduchového váčku se injikuje 1 ml 1% suspenze zymosanu ve fyziologickém solném roztoku. Po 3 hodinách se krysy usmrtí, vzduchové váčky se vypláchnou fyziologickým solným roztokem a ve výplachu se shora popsanou specifickou radioimunologickou zkouškou stanoví LTB_4 . Tento test dokládá inhibiční účinky na 5-LO v zánětlivém prostředí.

I když farmakologické vlastnosti sloučenin obecného vzorce I se podle očekávání mění podle struktury testovaných látek, vykazují sloučeniny obecného vzorce I inhibiční účinky na 5-LO v níže uvedených koncentracích nebo dávkách v jednom nebo několika shora popsaných testech a) až f):

- test a): IC_{50} v rozmezí například 0,01 - 30 μM ,
test b): IC_{50} (LTB_4) v rozmezí například 0,01 - 40 μM ,
 IC_{50} (TxB_2) v rozmezí například 40 - 200 μM ,
test c): ED_{50} (LTB_4) (orální podání) v rozmezí například
0,01 - 100 mg/kg,
test d): IC_{50} (LTC_4) v rozmezí například 0,001 - 1 μM ,
 IC_{50} (PGE_2) v rozmezí například 20 - 1000 μM ,
test e): inhibice zánětu (intradermální aplikace) v roz-
mezí například 0,3 - 100 μg ,
test f): ED_{50} v rozmezí například 0,5 - 10 mg/kg i.v.,
test g): ED_{50} (LTB_4) (orální podání) v rozmezí například
0,1 - 50 mg/kg.

V testech c), e), f) nebo/a g) nebyly pozorovány žádné zřetelné známky toxicity nebo jiné nepříznivé účinky, a to ani v případě, že byly sloučeniny obecného vzorce I aplikovány v několikanásobcích svých minimálních inhibičních dávek nebo koncentrací.

Tak například 4-/5-(4-terc.butylfenylthio)thien-2-yl/-4-methoxytetrahydropyran vykazuje v testu b) proti LTB_4 hodnotu IC_{50} 0,15 μM a v testu g) při orálním podání hodnotu ED_{50} ve výši 1,5 mg/kg (proti LTB_4) a 4-methoxy-4-/5-(1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-6-ylthio)thien-2-yl/tetrahydropyran vykazuje v testu b) proti LTB_4 hodnotu IC_{50} 0,04 μM a v testu g) hodnotu ED_{50} při orálním podání nižší než 1,5 mg/kg (proti LTB_4). Obecně platí, že zvláště výhodné sloučeniny obecného vzorce I mají v testu b) proti LTB_4 hodnoty IC_{50} nižší než 1 μM a při orálním podání v testech c) nebo/a g) mají proti LTB_4 hodnoty ED_{50} nižší než 100 mg/kg.

Tyto sloučeniny představují příklady sloučenin podle vynálezu vykazujících selektivní inhibiční vlastnosti pro 5-LO v kontrastu s cyklooxygenasou, přičemž se má za to, že tyto selektivní vlastnosti se podílejí na zlepšení terapeutických vlastností, například potlačení nebo odstranění gastrointesti-

nálních vedlejších účinků často spojovaných s aplikací inhibitorů cyklooxygenasy, jako indomethacinu.

Vynález rovněž zahrnuje farmaceutický prostředek obsahující heterocyklenový derivát obecného vzorce I nebo jeho farmaceuticky upotřebitelnou sůl, v kombinaci s farmaceuticky upotřebitelným ředidlem nebo nosičem.

Tento prostředek může mít formu vhodnou k orální aplikaci, jako formu tablety, kapsle, vodného či olejového roztoku, suspenze či emulze, k místní aplikaci, například formu krému, masti, gelu nebo vodného či olejového roztoku či suspenze, k nosální aplikaci, jako formu šňupacího prášku, nosního spreje nebo nosních kapek, k vaginální nebo rektální aplikaci, například formu čípku, k inhalační aplikaci, například formu jemného prášku nebo kapalného aerosolu, k sublinguální nebo bukální aplikaci, například formu tablety nebo kapsle, nebo k parenterální aplikaci (včetně aplikace intravenosní, subkutánní, intramuskulární, intravaskulární nebo infusní), například formu sterilního vodného nebo olejového roztoku či suspenze. Obecně je možno shora zmíněné lékové formy připravovat běžným způsobem za použití obvyklých nosných a pomocných látek.

Množství účinné látky (tj. heterocyklenového derivátu obecného vzorce I nebo jeho farmaceuticky upotřebitelné soli), které se k výrobě jednotkové dávkovací formy kombinuje s jednou nebo několika nosnými či pomocnými látkami, nutně závisí na ošetřovaném pacientovi a na konkrétním způsobu podání. Tak například prostředek určený k orálnímu podání člověku bude obecně obsahovat například od 0,5 mg do 2 g účinné látky v kombinaci s vhodným množstvím nosných nebo/a pomocných látek, které se může pohybovat zhruba od 5 do 98 % hmotnostních počítáno na celý prostředek. Jednotkové dávkovací formy obvykle obsahují zhruba od 1 do 500 mg účinné látky.

V souladu s dalším provedením zahrnuje vynález heterocyklenové deriváty obecného vzorce I nebo jejich farmaceuticky upotřebitelné soli pro použití k léčbě lidí nebo zvířat.

Dále vynález zahrnuje způsob léčby chorob nebo stavů zprostředkovaných úplně nebo zčásti jedním nebo několika leukotrieny, který spočívá v tom, že se teplokrevnému živočichovi potřebujícímu shora uvedené ošetření podá účinné množství účinné látky definované výše. Kromě toho vynález popisuje použití shora zmíněných účinných látek k výrobě nových léčiv používaných při ošetřování stavů a chorob zprostředkovaných leukotrieny.

Výše dávky sloučeniny obecného vzorce I používané k terapeutickým nebo profylaktickým účelům se pochopitelně mění v závislosti na charakteru a závažnosti léčené choroby, na věku a pohlaví pacienta a na způsobu podání, jak je v této oblasti medicíny obecně známo. Jak již bylo uvedeno výše, používají se sloučeniny obecného vzorce I při léčbě těch alergických a zánětlivých stavů, které jsou úplně nebo alespoň zčásti vyvolány účinky metabolitů arachidonové kyseliny vznikajících lineárním mechanismem (katalyzovaným 5-LO), a zejména účinky leukotrienů, jejichž vznik 5-LO zprostředkuje. Jak již bylo rovněž uvedeno výše, patří mezi tato onemocnění například astmatické stavy, alergické reakce, alergická rýma, alergický šok, psoriáza, atopická dermatitida, kardiovaskulární a cerebrovaskulární poruchy zánětlivé povahy, arthritida a zánětlivá onemocnění kloubů, jakož i zánětlivá onemocnění střev.

K terapeutickým nebo profylaktickým účelům se sloučeniny obecného vzorce I obecně podávají v dávkách pohybujících se například od 0,5 do 75 mg na kilogram tělesné hmotnosti, kterážto celková dávka se může popřípadě podávat v několika dávkách dílčích. Při parenterálním podání se obvykle používají nižší dávky. Tak například při intravenosní aplikaci se obecně používají dávky v rozmezí od 0,5 do 30 mg na kilogram tělesné hmotnosti. Obdobně se při inhalační aplikaci pracuje s dávkami pohybujícími se například v rozmezí od 0,5 mg do 25 mg na kilogram tělesné hmotnosti.

I když mají sloučeniny obecného vzorce I primární upotřebení jako terapeutická činidla pro léčbu teplokrevných ži-

vočichů (včetně člověka), lze je rovněž používat k jakékoli inhibici enzymu 5-LO. Tak lze tyto látky používat jako farmakologické standardy při vývoji nových biologických testů a při vyhledávání nových farmakologických činidel.

V důsledku svých účinků na produkci leukotrienů mají sloučeniny obecného vzorce I rovněž určité cytoprotektivní účinky, například je lze používat k redukování nebo potlačování některých nepříznivých gastrointestinálních účinků nesteroidních protizánětlivých činidel (NSAIA) působících jako inhibitory cyklooxygenasy, jako jsou preparáty indomethacin, acetylsalicylová kyselina, ibuprofen, sulindac, tolmetin a piroxicam. Dále pak souběžné podání inhibitoru 5-LO obecného vzorce I s NSAIA může vést k snížení množství posledně zmíněného léčiva potřebného k vyvolání žádaného terapeutického efektu, čímž se snižuje riziko vzniku nežádoucích vedlejších účinků. V souladu s tím tedy vynález rovněž popisuje farmaceutický prostředek obsahující heterocyklenový derivát obecného vzorce I, nebo jeho farmaceuticky upotřebitelnou sůl definovanou výše, ve spojení nebo ve směsi s nesteroidním protizánětlivým činidlem inhibujícím cyklooxygenasu (jak je uvedeno výše), a farmaceuticky upotřebitelné ředidlo nebo nosič.

Cytoprotektivní účinky sloučenin obecného vzorce I je možno doložit například standardními laboratorními modelovými pokusy, při nichž se zkoumá ochrana proti ulceraci v gastrointestinálním traktu krys, vyvolané indomethacinem nebo ethanolem.

Prostředky podle vynálezu mohou dále obsahovat jednu nebo několik terapeuticky nebo profylakticky působících látek o nichž je známo, že je lze používat k ošetřování příslušných chorob. Tak například farmaceutické prostředky podle vynálezu, určené k použití při léčbě onemocnění srdce nebo cév, mohou účelně obsahovat rovněž známé inhibitory shlukování krevních destiček, hypolipidemická činidla, antihypertenzivní činidla, beta-adrenergní blokátory nebo vasodilatancia. Obdobně například farmaceutické prostředky používané k léčbě plicních one-

mocnění mohou dále obsahovat antihistaminika, steroidy (jako beclomethason-dipropionát), natrium-cromoglykát, inhibitory fosfodiesterasy nebo beta-adrenergní stimulantia.

Vynález ilustrují následující příklady provedení, jimiž se však rozsah vynálezu v žádném směru neomezuje. V těchto příkladech, pokud není uvedeno jinak, se

(i) všechna odpařování provádějí na rotační odparce ve vakuu a zpracování se provádějí po odfiltrování pevných materiálů,

(ii) všechny operace se provádějí při teplotě místnosti, tj. v rozmezí od 18 do 25 °C a v atmosféře inertního plynu, jako argonu,

(iii) sloupcové chromatografie (velmi rychlým postupem) a středotlaké chromatografie se provádějí na silikagelu Merck (9385) nebo na silikagelu s reversní fází Merck Lichroprep RP-18 (9303), což jsou výrobky firmy E. Merck, Darmstadt, SRN,

(iv) výtěžky jsou udávány pouze pro ilustraci a nepředstavují nutně maximálně dosažitelné výtěžky,

(v) výsledné produkty obecného vzorce I mají uspokojivé mikroanalýzy a jejich struktury byly potvrzeny NMR spektroskopii a hmotovou spektroskopii,

(vi) meziprodukty se obecně necharakterizují úplně a jejich čistota se zjišťuje chromatografií na tenké vrstvě, infračervenou spektroskopii nebo NMR spektroskopii,

(vii) teploty tání nejsou korigovány a stanovují se na automatickém bodotávku Mettler SP62 nebo za použití aparátu pracujícího s olejovou lázní, přičemž teploty tání výsledných produktů obecného vzorce I se stanovují po krystalizaci těchto látek z běžného organického rozpouštědla, jako z ethanolu, methanolu, acetonu, etheru nebo hexanu, a to buď samotného nebo ze směsi těchto rozpouštědel

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

K roztoku 4-/5-(4-terc.butylfenylthio)thien-2-yl/-4-hydroxytetrahydropyranu (0,285 g) v 10 ml tetrahydrofuranu se po částech přidá 0,065 g natriumhydridu ve formě 60% (hmotnost/hmotnost)disperze v minerálním oleji a směs se 30 minut míchá při teplotě místnosti. Po přidání 0,213 g methyljodidu se výsledná směs ještě 12 hodin míchá při teplotě místnosti, pak se vylije do studeného nasyceného vodného roztoku chloridu amonného a extrahuje se ethylacetátem. Organická fáze se vysuší síranem hořečnatým, odpaří se a odparek se vyčistí sloupcovou chromatografií za použití směsi methylenchloridu a diethyletheru (19 : 1 objem/objem) jako elučního činidla. Získá se 0,275 g (95 %) olejovitého 4-/5-(terc.butylfenylthio)thien-2-yl/-4-methoxytetrahydropyranu.

NMR (deuteriochloroform, hodnoty delta): 1,3 (s, 9H), 1,9 -
- 2,15 (m, 4H), 3,05 (s, 3H), 3,7 - 3,9 (m, 4H), 6,8 -
- 7,4 (m, 6H).

4-/5-(4-terc.butylfenylthio)thien-2-yl/-4-hydroxytetrahydropyran používaný jako výchozí materiál se připraví následujícím postupem.

Směs 2,5 g měďné soli 4-terc.butylfenylthiolu (získané tříhodinovým varem směsi 4,3 g oxidu měďného, 5 g 4-terc.butylfenylthiolu a 25 ml ethanolu k varu pod zpětným chladičem a následující filtrací), 2,3 g 2-jodthiofenu, 0,5 ml pyridinu a 10 ml chinolinu se 2,5 hodiny zahřívá na 200 °C. reakční směs se ochladí na teplotu místnosti a roztřepe se mezi 6N vodnou kyselinu chlorovodíkovou a ethylacetát. Organická vrstva se vysuší síranem hořečnatým, odpaří se a odparek se vyčistí sloupcovou chromatografií za použití směsi methylenchloridu a petroletheru (teplota varu 40 až 60 °C) (19 : 1 objem/objem) jako elučního činidla. Získá se 1,15 g (43 %) 4-terc.butylfenyl-2-thienylsulfidu ve formě oleje.

K roztoku 0,5 g shora připraveného produktu v 10 ml tetrahydrofuranu, ochlazenému na $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$, se přikape 1,15 ml 1,6M n-butyllithia v hexanu. Směs se 1 hodinu míchá při teplotě $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$, pak se ochladí na $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ a přikape se k ní 0,2 g tetrahydropyran-4-onu. Reakční směs se 58 hodin míchá, pak se nechá ohřát na teplotu místnosti a roztřepe se mezi studený nasycený vodný roztok chloridu amonného a ethylacetát. Organická fáze se vysuší síranem hořečnatým a odpaří se. Zbytek se vyčistí sloupcovou chromatografií za použití směsi methylenchloridu a diethyletheru (9 : 1 objem/objem) jako elučního činidla. Získá se 0,305 g (44 %) potřebného výchozího materiálu o teplotě tání $112\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Příklad 2

4-hydroxy-4-/5-(2-naftylthio)thien-2-yl/tetrahydropyran se postupem popsaným v příkladu 1 nechá reagovat s methyljodidem, čímž se ve výtěžku 81 % získá 4-methoxy-4-/5-(2-naftylthio)thien-2-yl/tetrahydropyran o teplotě tání $70\text{ }^{\circ}\text{C}$.

4-hydroxy-4-/5-(2-naftylthio)thien-2-yl/tetrahydropyran používaný jako výchozí materiál se získá následujícím postupem.

Postup popsaný v té části příkladu 1, která se týká přípravy výchozích látek, se opakuje s tím rozdílem, že se namísto 4-terc.butylfenylthiolu použije 2-naftalenthiol a namísto 2-jodthiofenu 2-bromthiofen. Získají se postupně

ve výtěžku 45 % 2-naftyl-2-thienylsulfid o teplotě tání 77 až $79\text{ }^{\circ}\text{C}$ a

žádaný výchozí materiál o teplotě tání $130\text{ }^{\circ}\text{C}$ (výtěžek 67 %).

Příklad 3

4-hydroxy-4-/5-(2-naftylthio)fur-2-yl/tetrahydropyran se postupem popsaným v příkladu 1 podrobí reakci s methyljodidem, čímž se ve výtěžku 92 % získá olejovitý 4-methoxy-4-/5-(2-naftylthio)fur-2-yl/tetrahydropyran.

NMR (perdeuteroaceton, hodnoty delta): 1,9 - 2,3 (m, 4H), 3,05 (s, 3H), 3,45 - 3,9 (m, 4H), 6,6 (d, 1H), 6,9 (d, 1H), 7,25 - 8,0 (m, 7H).

4-hydroxy-4-/5-(2-naftylthio)fur-2-yl/tetrahydropyran používaný jako výchozí materiál se připraví následujícím postupem.

Směs 2,1 g mědné soli 2-naftalenthionu (získané tříhodinovým záhřevem směsi 0,71 g oxidu mědného, 1,6 g 2-naftalenthionu a 10 ml ethanolu k varu pod zpětným chladičem a následující filtrací), 1,47 g 2-bromfuranu (Tetrahedron, 1985, 41, 1919), 0,5 ml pyridinu a 7 ml chinolinu se 3 hodiny zahřívá na 200 °C, pak se vylije do směsi drceného ledu a 6N vodné kyseliny chlorovodíkové a extrahuje se ethylacetátem. Organická fáze se promyje vodou a roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří se. Zbytek se vyčistí sloupcovou chromatografií za použití směsi petroletheru (teplota varu 40 až 60 °C) a methylenchloridu (19 : 1 objem/objem) jako elučního činidla. Získá se 1,15 g (výtěžek 52 %) 2-furyl-2-naftylsulfidu ve formě oleje.

K roztoku části shora připraveného produktu (0,68 g) v 5 ml tetrahydrofuranu, ochlazenému v ledu na 0 °C, se přikape 1,9 ml 1,6M n-butyllithia v hexanu. Směs se 2,5 hodiny míchá při teplotě 0 °C, načež se k ní přikape 0,3 g tetrahydropyran-4-onu. Reakční směs se nechá za míchání pomalu ohřát na 20 °C a 12 hodin se míchá při teplotě místnosti. Výsledná směs se roztřepe mezi studený nasycený vodný roztok chloridu amonného a ethylacetát, organická vrstva se vysuší síranem hořečnatým a odpaří se. Zbytek se vyčistí sloupcovou chromatografií za použití směsi methylenchloridu a diethyletheru (9 : 1 objem/objem) jako elučního činidla. Získá se 0,5 g potřebného výchozího materiálu (výtěžek 51 %) o teplotě tání 120 až 122 °C.

Příklad 4

(2RS,3RS)-3-hydroxy-2-methyl-3-/5-(2-naftylthio)thien-2-yl/tetrahydrofuran se postupem popsaným v příkladu 1 nechá reagovat s methyljodidem. Ve výtěžku 75 % se získá olejovitý (2RS,3RS)-3-methoxy-2-methyl-3-/5-(2-naftylthio)thien-2-yl/-tetrahydrofuran.

NMR (deuterochloroform, hodnoty delta): 1,29 (d, 3H), 2,29 - 2,60 (m, 2H), 3,23 (s, 3H), 3,7 - 4,2 (m, 3H), 6,93 - 7,78 (m, 9H).

(2RS,3RS)-3-hydroxy-2-methyl-3-/5-(2-naftylthio)thien-2-yl/tetrahydrofuran používaný jako výchozí materiál se připraví následujícím postupem.

K roztoku 0,31 g 2-naftyl-2-thienylsulfidu v 8 ml tetrahydrofuranu, ochlazenému na -78°C , se přikape 0,512 ml 2,5M roztoku n-butyllithia v hexanu. Směs se nechá ohřát na 0°C a při této teplotě se 1 hodinu míchá, načež se ochladí na -60°C a přikape se k ní 0,128 g 2-methyltetrahydrofuran-3-onu. Výsledná směs se nechá ohřát na teplotu místnosti, 12 hodin se míchá a pak se roztřepe mezi studený nasycený vodný roztok chloridu amonného a ethylacetát. Organická vrstva se vysuší síranem hořečnatým, odpaří se a odparek se vyčistí sloupcovou chromatografií za použití směsi methylenchloridu a diethyletheru (23 : 2 objemy/objem) jako elučního činidla. Získá se 0,23 g (52 %) žádaného výchozího materiálu o teplotě tání 105 až 107°C , v němž jsou 2-methylová a 3-hydroxylová skupina ve vzájemném uspořádání cis.

příklad 5

K 1 ml 1,5M roztoku n-butyllithia v hexanu, ochlazenému na -78°C , se přikape roztok 0,415 g 4-(5-bromthien-2-yl)-4-methoxytetrahydropyranu v 1,5 ml tetrahydrofuranu a směs se 2 hodiny míchá při teplotě -78°C . Po přidání roztoku 0,564 g

di(4-bromfenyl)disulfidu v 1,5 ml tetrahydrofuranu se reakční směs 3 hodin míchá při teplotě -78°C , pak se nechá ohřát na teplotu místnosti a míchá se ještě 16 hodin. Výsledná směs se vylije do studeného 15% (hmotnost/objem) vodného roztoku chloridu amonného a extrahuje se ethylacetátem. organická fáze se promyje vodou a po vysušení síranem hořečnatým se odpaří. Zbytek se čistí sloupcovou chromatografií za použití nejprve směsi petroletheru (teplota varu 40 až 60°C) a ethylacetátu v poměru $9 : 1$ (objem/objem) a pak směsi petroletheru a ethylacetátu v poměru $4 : 1$ (objem/objem) jako elučních činidel. Získá se $0,217$ g (38%) 4-/5-(4-bromfenylthio)thien-2-yl/-4-methoxytetrahydropyranu o teplotě tání 62 až 63°C .

NMR (deuterochloroform, hodnoty delta): $2,0 - 2,4$ (m, 4H), $3,06$ (s, 3H), $3,6 - 3,85$ (m, 4H), $7,05 - 7,6$ (m, 6H).

4-(5-bromthien-2-yl)-4-methoxytetrahydropyran používaný jako výchozí materiál se připraví následujícím způsobem.

K míchanému roztoku $12,1$ g 2,5-dibromthiofenu ve 40 ml tetrahydrofuranu, ochlazenému na -40°C , se přikape 31 ml $1,6\text{M}$ roztoku n-butyllithia v hexanu. Směs se nechá ohřát na -20°C , při této teplotě se 1 hodinu míchá, pak se ochladí na -78°C a přikape se k ní 5 g tetrahydropyran-4-onu. Reakční směs se nechá ohřát na teplotu místnosti, 12 hodin se míchá, pak se vylije do studeného 15% (hmotnost/objem) vodného roztoku chloridu amonného a extrahuje se ethylacetátem. Organická fáze se promyje vodou, vysuší se síranem hořečnatým, odpaří se a odparek se vyčistí sloupcovou chromatografií za použití směsi methylenchloridu a diethyletheru ($17 : 3$ objem/objem) jako elučního činidla. Získá se $4,16$ g (32%) 4-(5-bromthien-2-yl)-4-hydroxytetrahydropyranu o teplotě tání 100 až 102°C .

Část takto získaného produktu ($2,48$ g) se za použití postupu popsaneho v příkladu 1 podrobí reakci s methyljodidem. Získá se $2,1$ g (80%) žádaného výchozího materiálu o teplotě tání 57 až 59°C .

NMR (deuteriochloroform, hodnoty delta): 1,9 - 2,2 (m, 4H), 3,06 (s, 3H), 3,6 - 3,85 (m, 4H), 6,87 (d, 1H), 7,03 (d, 1H).

Jako výchozí materiál používaný di(4-bromfenyl)disulfid se získá níže uvedenou metodou založenou na postupu popsáném v J. Org. Chem., 1963, 28, 3246.

Roztok 2 g 4-bromfenylthiolu v 5 ml dimethylsulfoxidu se 16 hodin zahřívá na 100 °C. Reakční směs se vylije do vody s ledem, vyloučená sraženina se izoluje a vysuší se. Získá se 1,9 g (95 %) žádané výchozí látky.

Příklad 6

K míchanému roztoku 0,275 ml diisopropylaminu ve 2 ml tetrahydrofuranu, ochlazenému na -78 °C, se přikape 1,23 ml 1,6M roztoku n-butyllithia v hexanu a směs se 20 minut míchá. Po přikapání roztoku 0,37 g 4-methoxy-4-(3-thienyl)tetrahydropyranu v 1,5 ml tetrahydrofuranu se reakční směs nechá během asi 2 hodin pomalu ohřát na -30 °C, načež se znovu ochladí na -70 °C a přikape se k ní roztok 0,595 g di(4-terc.butylfenyl)disulfidu ve 2 ml tetrahydrofuranu. Výsledná směs se nechá ohřát na teplotu místnosti, 12 hodin se míchá, pak se vylije do studeného 15% (hmotnost/objem) vodného roztoku chloridu amonného a extrahuje se methylenchloridem. Organická fáze se promyje vodou, vysuší se síranem hořečnatým, odpaří se a zbytek se vyčistí sloupcovou chromatografií za použití směsí methylenchloridu a diethyletheru se stoupající polaritou jako elučního činidla. Získá se 0,133 g (20 %) 4-/2-(4-terc.butylfenylthio)thien-4-yl/-4-methoxytetrahydropyranu ve formě oleje.

NMR (deuteriochloroform, hodnoty delta): 1,28 (s, 9H), 1,9 - 2,15 (m, 4H), 3,03 (s, 3H), 3,7 - 3,95 (m, 4H), 7,0 - 7,45 (m, 6H).

4-methoxy-4-(3-thienyl)tetrahydropyran používaný jako výchozí materiál se připraví následujícím způsobem.

Za použití postupu popsaného v Bull. Soc. Chim. Fr., 1955, 84, 424 se připraví Grignardovo činidlo, a to tak, že se směs 4,45 g hořčíku, 10 g 3-bromthiofenu, 14 ml ethylbromidu a 200 ml diethyletheru 1 hodinu zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Výsledná směs se ochladí na teplotu místnosti a přikape se k ní 1,2 ml tetrahydropyran-4-onu. Směs se 12 hodin míchá při teplotě místnosti, pak se vylije do studeného 15% (hmotnost/objem) vodného roztoku chloridu amonného a extrahuje se diethyletherem. Organická fáze se promyje vodou, vysuší se síranem hořečnatým, odpaří se a odparek se vyčistí sloupcovou chromatografií za použití směsi methylenchloridu a diethyletheru (9 : 1 objem/objem) jako elučního činidla. Získá se 0,5 g (20 %) 4-hydroxy-4-(3-thienyl)tetrahydropyranu tajícího po překrystalování ze směsi pentanu a diethyletheru při 87 °C.

Část takto připraveného produktu (0,45 g) se za použití postupu popsaného v příkladu 1 podrobí reakci s methyljodidem. Získá se 0,468 g (97 %) žádaného výchozího materiálu tajícího při 44 °C.

Di(4-terc.butylfenyl)disulfid používaný jako výchozí materiál se připraví z 4-terc.butylfenylthiolu za použití obdobného postupu, jaký je popsán v té části příkladu 5, která se zabývá přípravou di(4-bromfenyl)disulfidu. Tímto způsobem se získá žádaný disulfid ve výtěžku 96 %. Produkt taje po překrystalování z ethanolu při 90 °C.

Příklad 7

Za použití postupu popsaného v příkladu 5 se 4-(5-bromthien-2-yl)-4-methoxytetrahydropyran nechá reagovat s di(1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-6-yl)disulfidem, čímž se ve výtěžku 55 % získá 4-methoxy-4-/5-(1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-6-ylthio)thien-2-yl/tetrahydropyran o teplotě tání 84 až 86 °C.

NMR (perdeuteroaceton, hodnoty delta): 1,95 - 2,20 (m, 4H),
2,4 - 3,0 (m, 4H), 3,06 (s, 3H), 3,27 (s, 3H), 3,65 -
- 3,80 (m, 4H), 7,0 - 7,3 (m, 5H).

Di(1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-6-yl)disulfid používaný jako výchozí materiál se připraví následujícím způsobem.

Směs 8 g 1-methyl-1,2-dihydrochinolin-2-onu, 2 g 10% paladia na uhlí jako katalyzátoru a 60 ml ethanolu se 24 hodiny míchá ve vodíkové atmosféře za tlaku 350 kPa. Reakční směs se zfiltruje, filtrát se odpaří a odparek se vyčistí sloupcovou chromatografií za použití směsi methylenchloridu a diethyletheru (9 : 1 objem/objem) jako elučního činidla. získá se 7,88g (98 %) 1-methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-onu ve formě oleje.

Část takto získaného produktu (1,6 g) se přikape k 8 ml chlorsulfonové kyseliny a směs se 2,5 hodiny zahřívá na 80 °C. Reakční směs se ochladí na teplotu místnosti, vylije se do směsi vody a ledu a extrahuje se ethylacetátem. Organická fáze se promyje vodou, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří se, čímž se získá 1,97 g (76 %) 1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-6-ylsulfonfylchloridu o teplotě tání 137 až 139 °C.

NMR (deuteriochloroform, hodnoty delta): 2,7 - 3,25 (m, 4H),
3,41 (s, 3H), 7,13 (d, 1H), 7,80 - 8,10 (m, 2H).

K roztoku části takto získaného produktu (1,2 g) ve 40ml methylenchloridu se přikape 5 g trimethylsilyljodidu. Reakční směs se 16 hodin míchá při teplotě místnosti, pak se promyje nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným vodným roztokem siřičitanu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří se. Zbytek se vyčistí sloupcovou chromatografií za použití směsi methylenchloridu a diethyletheru (9 : 1 objem/objem) jako elučního činidla. Tímto způsobem se získá 0,418 g (43 %) žádaného disulfidu o teplotě tání 130 °C.

NMR (perdeuteroaceton, hodnoty delta): 2,40 - 3,0 (m, 4H),
3,26 (s, 3H), 6,84 (d, 1H), 7,15 - 7,40 (m, 2H).

Příklad 8

4-(5-bromthien-2-yl)-4-methoxytetrahydropyran se postupem podle příkladu 5 podrobí reakci s di(1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinolin-6-yl)disulfidem, čímž se ve výtěžku 19 % získá 4-methoxy-4-/5-(1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinolin-6-ylthio)thien-2-yl/tetrahydropyran o teplotě tání 119 až 120 °C.

NMR (perdeuteroaceton, hodnoty delta): 1,95 - 2,15 (m, 4H),
3,06 (s, 3H), 3,64 - 3,8 (m, 4H), 3,69 (s, 3H), 6,6 (d, 1H),
7,05 (d, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,5 - 7,7 (m, 3H), 7,75 (d, 1H).

Di(1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinolin-6-yl)disulfid používaný jako výchozí materiál se připraví z 1-methyl-1,2-dihydrochinolin-2-onu za použití postupu popsaného v té části příkladu 7, která se týká přípravy di(1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-6-yl)disulfidu s tím rozdílem, že v tomto případě není nutno provádět hydrogenaci. Žádaný výchozí materiál tající při 222 až 223 °C se získá ve výtěžku 83 %.

Příklad 9

4-(5-bromthien-2-yl)-4-methoxytetrahydropyran se za použití postupu popsaného v příkladu 5 nechá reagovat s di(1-methyl-2-thio-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-6-yl)disulfidem, čímž se ve výtěžku 62 % získá 4-methoxy-4-/5-(1-methyl-2-thio-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-6-ylthio)thien-2-yl/tetrahydropyran o teplotě tání 1009 až 102 °C.

NMR (perdeuteroaceton, hodnoty delta): 2,0 - 2,2 (m, 4H), 2,7 -
- 3,3 (m, 4H), 3,07 (s, 3H), 3,65 - 3,85 (m, 4H), 3,87 (s, 3H),
7,04 - 7,30 (m, 5H).

Di(1-methyl-2-thioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-6-yl)-disulfid používaný jako výchozí materiál se připraví následujícím způsobem.

Směs 1 g di(1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-6-yl)disulfidu, 0,65 g 2,4-bis(4-methoxyfenyl)-1,3-dithia-2,4-difosfetan-2,4-disulfidu (Lawessonovo činidlo) a 10 ml toluenu se 1 hodinu zahřívá k varu pod zpětným chladičem. reakční směs se odpaří a odparek se vyčistí sloupcovou chromatografií za použití methylenchloridu jako elučního činidla. Získá se 0,86 g (79 %) potřebného výchozího materiálu o teplotě tání 180 až 182 °C.

Příklad 10

4-(5-bromthien-2-yl)-4-methoxytetrahydropyran se za použití postupu popsaného v příkladu 5 podrobí reakci s di(4-methyl-3-oxo-2,3-dihydro-4H-1,4-benzoxazin-7-yl)disulfidem, čímž se ve výtěžku 28 % získá 4-methoxy-4-/5-(4-methyl-3-oxo-2,3-dihydro-4H-1,4-benzoxazin-7-ylthio)thien-2-yl/tetrahydropyran o teplotě tání 65 až 69 °C.

NMR (perdeuteroaceton, hodnoty delta): 1,95 - 2,15 (m, 4H), 3,07 (s, 3H), 3,31 (s, 3H), 3,6 - 3,85 (m, 4H), 4,58 (s, 2H), 6,8 - 7,3 (m, 5H).

Di(4-methyl-3-oxo-2,3-dihydro-4H-1,4-benzoxazin-7-yl)-disulfid používaný jako výchozí materiál se připraví následujícím způsobem.

Směs 10,05 g 5-fluor-2-nitrofenolu, 10,6 g uhličitanu draselného a 125 ml acetonu se 10 minut zahřívá k varu pod zpětným chladičem, pak se ochladí na teplotu místnosti a přikape se k ní roztok 7,8 ml ethyl-bromacetátu v 10 ml acetonu. Reakční směs se 2,5 hodiny zahřívá k varu pod zpětným chladičem, pak se odpaří a zbytek se roztřepe mezi diethylether a vodu. Organická fáze se promyje vodou, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří se. Získá se 14,28 g (výtěžek 92 %) ethyl-2-

-(5-fluor-2-nitrofenoxy)acetátu o teplotě tání 44 až 46 °C.

Směs 11 g ethyl-2-(5-fluor-2-nitrofenoxy)acetátu, 5,2 g benzylmerkaptanu, 5,08 g triethylaminu a 50 ml dimethylformamidu se 7 hodin zahřívá za míchání na 80 °C. Výsledná směs se ochladí, vylije se do vody a okyselí se přidáním zředěné vodné kyseliny chlorovodíkové. Směs se extrahuje diethyletherem, organická fáze se promyje vodou a roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří se. Získá se 10,6 g (68 %) ethyl-2-(5-benzylthio-2-nitrofenoxy)acetátu ve formě pevné látky.

Směs části shora připraveného produktu (8,68 g), 28,1 g dihydrátu chloridu cínatého (Tet. Lett., 1984, 839), 5 ml ethylacetátu a 50 ml ethanolu se 30 minut zahřívá k varu pod zpětným chladičem, pak se vylije na led a přidá se nasycený vodný roztok hydrogenuhlíčitanu sodného. Vyloučená sraženina se odfiltruje a filtrát se extrahuje ethylacetátem. Organická fáze se promyje vodou a roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří se. Získá se 3,32 g (49 %) 7-benzylthio-3-oxo-2,3-dihydro-4H-1,4-benzoxazinu o teplotě tání 153 až 154 °C.

Část tohoto produktu (2,7 g) se za míchání vnese do suspenze natriumhydridu (0,52 g, 60% (hmotnost/hmotnost) disperze v minerálním oleji, z níž se olej odstraní promytím petroletherem) v 10 ml dimethylformamidu a směs se 30 minut míchá při teplotě místnosti. Po přidání 2,13 g methyljodidu se směs 30 minut míchá při teplotě místnosti, načež se roztřepe mezi diethylether a vodu. Organická fáze se promyje vodou a roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří se, čímž se získá 2,6 g (91 %) 7-benzylthio-4-methyl-3-oxo-2,3-dihydro-4H-1,4-benzoxazinu ve formě pevné látky.

K roztoku části takto připraveného benzoxazinu (2 g) v 15 ml chloroformu, ochlazenému na 0 °C, se přikape roztok 1,72 g 3-chlorperbenzoové kyseliny v 10 ml chloroformu a směs se 4 hodiny míchá při teplotě 0 °C. Po přidání 0,74 g hydroxi-

du vápenatého se reakční směs 15 minut míchá při teplotě místnosti, pak se zfiltruje a filtrát se odpaří. Získá se 2,1 g 7-benzylsulfinyl-4-methyl-3-oxo-2,3-dihydro-4H-1,4-benzoxazinu ve formě pevné látky, která se používá bez dalšího čištění.

K míchané suspenzi části takto získaného benzoxazinu (1,5 g) ve 45 ml methylenchloridu se přikape 4,2 g trifluorocetové kyseliny, vzniklý roztok se 30 minut míchá při teplotě místnosti a pak se 30 minut zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Reakční směs se odpaří a odparek se roztřepe mezi ethylacetát a vodu. Organická fáze se promyje vodou a nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, vysuší se síranem hořečnatým, odpaří se a zbytek se vyčistí sloupcovou chromatografií za použití směsi methylenchloridu a diethyletheru se vzrůstající polaritou jako elučního činidla. Získá se 0,68 g (60 %) di(4-methyl-3-oxo-2,3-dihydro-4H-1,4-benzoxazin-7-yl)-disulfidu o teplotě tání 133 až 135 °C.

Příklad 11

Analogickým postupem jako v příkladu 5 se (2S,4R)-4-(5-bromthien-2-yl)-4-methoxy-2-methyltetrahydropyran podrobí reakci s di(4-terc.butylfenyl)disulfidem, čímž se ve výtěžku 38 % získá olejovitý (2S,4R)-4-(5-(4-terc.butylfenylthio)thien-2-yl)-4-methoxy-2-methyltetrahydropyran.

NMR (perdeuteroaceton, hodnoty delta): 1,20 (d, 3H), 1,3 (s, 9H), 1,3 - 2,3 (m, 4H), 3,1 (s, 3H), 3,6 - 3,9 (m, 3H), 7,0 - 7,5 (m, 6H).

(2S,4R)-4-(5-bromthien-2-yl)-4-methoxy-2-methyltetrahydropyran používaný jako výchozí materiál se připraví následujícím postupem.

K míchané suspenzi 0,29 g hořčíku ve 3 ml diethyletheru se přikape roztok směsi 1,9 g 2,5-dibromthiofenu a 2,56 g ethylbromidu v 6 ml tetrahydrofuranu a směs se mírně zahřívá k stimulaci vzniku Grignardova činidla. Výsledná směs se 1 hodi-

nu zahřívá na 40 °C, pak se ochladí v ledu a přikape se k ní roztok 0,61 g (2S)-2-methyltetrahydropyran-4-onu (viz příklad 20 zveřejněné evropské patentové přihlášky č. 0385662) v 5 ml tetrahydrofuranu. Reakční směs se nechá ohřát na teplotu místnosti, 16 hodin se míchá, pak se vylíje do nasyceného vodného roztoku chloridu amonného a extrahuje se ethylacetátem. Organická fáze se promyje vodou a roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým, odpaří se a odparek se vyčistí sloupcovou chromatografií za použití nejprve methylenchloridu a pak směsí methylenchloridu a diethyletheru se vzrůstající polaritou jako elučního činidla. Jako méně polární isomer se tímto způsobem získá 0,248 g (19 %) (2S,4R)-4-(5-bromthien-2-yl)-4-hydroxy-2-methyltetrahydropyranu, v němž jsou 2-methylová a 4-hydroxylová skupina ve vzájemném uspořádání trans, ve formě oleje.

Takto získaný produkt se postupem popsaným v příkladu 1 nechá reagovat s methyljodidem. Ve výtěžku 82 % se získá olejovitý žádaný výchozí materiál.

Příklad 12

(2S,4R)-4-(5-bromthien-2-yl)-4-methoxy-2-methyltetrahydropyran se za použití postupu popsaného v příkladu 5 podrobí reakci s di(1-methyl-2-thio-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-6-yl)disulfidem za vzniku (2S,4R)-4-methoxy-2-methyl-4-/5-(1-methyl-2-thio-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-6-ylthio)thien-2-yl/tetrahydropyranu, který rezultuje ve formě oleje, ve výtěžku 55 %.

NMR (perdeuteroaceton, hodnoty delta): 1,15 (d, 3H), 1,25 -
- 2,25 (m, 4H), 2,7 - 3,25 (m, 4H), 3,08 (s, 3H), 3,60 -
- 3,90 (m, 3H), 3,85 (s, 3H), 7,0 - 7,35 (m, 5H).

Příklad 13

4-/5-(4-(alfa-terc.butyl)dimethylsilyloxybenzyl)fenyl-

thio)thien-2-yl/-4-hydroxytetrahydropyran se za použití postupu popsaného v příkladu 1 nechá reagovat s methyljodidem za vzniku 4-/5-(4-(alfa-terc.butyldimethylsilyloxybenzyl)fenylthio)thien-2-yl/-4-methoxytetrahydropyranu, který rezultuje ve formě oleje, ve výtěžku 66 %.

Směs takto získaného produktu (0,58 g), 0,4 ml 0,1M roztoku tetrabutylamoniumfluoridu v tetrahydrofuranu a 1 ml tetrahydrofuranu se 16 hodin míchá při teplotě místnosti. Reakční směs se odpaří a zbytek se roztřepe mezi ethylacetát a vodu. Organická fáze se promyje vodou, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří se. Zbytek se vyčistí sloupcovou chromatografií za použití směsi methylenchloridu a diethyletheru (47 : 3 objem/objem) jako elučního činidla. Získá se 0,041 g (91 %) 4-/5-(4-(alfa-hydroxybenzyl)fenylthio)thien-2-yl/-4-methoxytetrahydropyranu o teplotě tání 109 až 110 °C.

4-/5-(4-(alfa-terc.butyldimethylsilyloxybenzyl)fenylthio)thien-2-yl/-4-hydroxytetrahydropyran používaný jako výchozí materiál se připraví následujícím způsobem.

Směs 2,51 g mědné soli 4-bromfenylthiolu (získané tříhodinovým záhřevem směsi 1,86 g oxidu mědného, 5 g 4-bromfenylthiolu a 30 ml ethanolu k varu pod zpětným chladičem a následující filtrací), 1,2 ml 2-bromthiofenu, 0,5 ml pyridinu a 8ml chinolinu se 3 hodiny zahřívá na 200 °C, pak se ochladí na teplotu místnosti a roztřepe se mezi 6N vodnou kyselinu chlorovodíkovou a diethylether. organická fáze se vysuší síranem hořečnatým, odpaří se a odparek se vyčistí sloupcovou chromatografií za použití směsi petroletheru (teplota varu 40 až 60 °C) a methylenchloridu (19 : 1 objem/objem) jako elučního činidla. Získá se 0,926 g (34 %) olejovitého 4-bromfenyl-2-thienylsulfidu.

Z 1,2 g 4-bromfenyl-2-thienylsulfidu se připraví Grignardovo činidlo tak, že se roztok tohoto materiálu ve 2 ml tetrahydrofuranu přikape k suspenzi 0,09 g hořčíku ve 2,5 ml tetrahydrofuranu, která se k iniciaci reakce mírně zahřívá. Je

třeba pečlivě zajistit, aby byla reakce zahájena ještě před přidáním hlavního podílu 4-bromfenyl-2-thienylsulfidu, protože jinak by mohlo dojít k bouřlivé exothermické reakci. Po skončeném přidávání se reakční směs míchá při teplotě místnosti až do spotřebování všeho hořčíku, načež se k ní přidá 0,38 ml benzaldehydu a směs se 16 hodin míchá při teplotě místnosti. Výsledná směs se vylije do směsi ledu a 15% (hmotnost/objem) vodného roztoku chloridu amonného a extrahuje se ethylacetátem. Organická fáze se promyje vodou a po vysušení síranem hořečnatým se odpaří. Odparek se vyčistí sloupcovou chromatografií za použití směsi petroletheru (teplota varu 40 až 60 °C) a diethyletheru (10 : 1 objem/objem) jako elučního činidla. Získá se 0,25 g (23 %) olejovitého 4-(alfa-hydroxybenzyl)fenyl-2-thienylsulfidu.

Po opakování shora popsaných reakčních stupňů se směs takto získaného produktu (0,413 g), 0,521 g terc.butyldimethylsilylchloridu, 0,472 g imidazolu a 1,5 ml dimethylformamidu 3 hodiny míchá při teplotě místnosti. Výsledná směs se roztřepe mezi diethylether a studenou vodu, organická vrstva se vysuší síranem hořečnatým, odpaří se a zbytek se vyčistí sloupcovou chromatografií za použití petroletheru (teplota varu 40 až 60 °C) jako elučního činidla. Získá se 0,227 g (40 %) olejovitého 4-(alfa-terc.butyldimethylsilyloxybenzyl)fenyl-2-thienylsulfidu.

K roztoku 0,225 g takto připraveného produktu ve 2 ml tetrahydrofuranu, ochlazenému na -78 °C, se přikape 0,35 ml 1,5M n-butyllithia v hexanu. Směs se 2 hodiny míchá při teplotě -78 °C, pak se k ní přidá 0,06 g tetrahydropyran-4-onu, reakční směs se 16 hodiny míchá, pomalu se nechá ohřát na teplotu místnosti, načež se roztřepe mezi studený nasycený vodný roztok chloridu amonného a ethylacetát. Organická vrstva se promyje vodou, vysuší se síranem hořečnatým, odpaří se a zbytek se vyčistí sloupcovou chromatografií za použití směsi methylenchloridu a diethyletheru (9 : 1 objem/objem) jako elučního činidla. Získá se 0,09 g (32 %) potřebného výchozího materiálu o teplotě tání 118 až 120 °C.

Příklad 14

K roztoku 1,58 g 4-/5-(4-bromfenylthio)thien-2-yl/-4-methoxytetrahydropyranu v 16 ml tetrahydrofuranu, ochlazenému na -110°C , se přikape 2,6 ml 1,6M roztoku n-butyllithia v hexanu. Směs se 2 hodiny míchá při teplotě -110°C , načež se k ní přikape 0,44 ml 4-fluorbenzaldehydu. Reakční směs se za míchání nechá pomalu ohřát na teplotu místnosti, pak se vylije do nasyceného vodného roztoku chloridu amonného a extrahuje se ethylacetátem. Organická fáze se promyje vodou, vysuší se, odpaří se a odparek se vyčistí sloupcovou chromatografií za použití směsi petroletheru (teplota varu 40 až 60°C) a dietyletheru (2 : 3 objem/objem) jako elučního činidla. Tímto způsobem se získá 1,29 g (73 %) olejovitého 4-/5-(4-(4-fluor-alfa-hydroxybenzyl)fenylthio)thien-2-yl/-4-methoxytetrahydropyranu.

NMR (perdeuteroaceton, hodnoty delta): 1,85 - 2,15 (m, 4H), 3,05 (s, 3H), 3,6 - 3,8 (m, 4H), 4,9 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 6,75 - 7,5 (m, 10H).

Příklad 15

Postup popsany v příkladu 14 se opakuje s tím, že se namísto 4-fluorbenzaldehydu použije 2,4-difluorbenzaldehyd. Ve výtěžku 33 % se získá olejovitý 4-/5-(4-(2,4-difluor-alfa-hydroxybenzyl)fenylthio)thien-2-yl/-4-methoxytetrahydropyran.

NMR (perdeuteroaceton, hodnoty delta): 1,85 - 2,15 (m, 4H), 3,05 (s, 3H), 3,6 - 3,8 (m, 4H), 6,7 - 7,5 (m, 9H).

Příklad 16

Postup popsany v příkladu 14 se opakuje s tím rozdílem, že se namísto 4-fluorbenzaldehydu použije pentafluorbenzaldehyd. Tímto způsobem se ve výtěžku 49 % získá 4-/5-(4-(2,3,4,

5,6-pentafluor-alfa-hydroxybenzyl)fenylthio)thien-2-yl/-4-methoxytetrahydropyran ve formě oleje.

NMR (perdeuteroaceton, hodnoty delta): 1,8 - 2,15 (m, 4H), 3,05 (s, 3H), 3,6 - 3,8 (m, 4H), 6,25 (s, 1H), 7,0 - 7,5 (m, 6H).

Příklad 17

Postup popsaný v příkladu 14 se opakuje s tím rozdílem, že se namísto 4-fluorbenzaldehydu použije 4-trifluormethylbenzaldehyd. Tímto způsobem se ve výtěžku 79 % získá olejovitý 4-/5-(4-(alfa-hydroxy-4-trifluormethylbenzyl)fenylthio)thien-2-yl/-4-methoxytetrahydropyran.

NMR (perdeuteroaceton, hodnoty delta): 1,8 - 2,1 (m, 4H), 3,05 (s, 3H), 3,5 - 3,75 (m, 4H), 5,05 (d, 1H), 5,8 (d, 1H), 7,0 - 7,75 (m, 10H).

Příklad 18

K míchanému roztoku 4-/5-(4-(4-fluor-alfa-hydroxybenzyl)fenylthio)thien-2-yl/-4-methoxytetrahydropyranu (0,95 g) ve 20 ml methylenchloridu se po částech přidá 1,19 g pyridinium-chlorchromátu a směs se 12 hodin míchá při teplotě místnosti. Reakční směs se zfiltruje, filtrát se odpaří a odparek se vyčistí sloupcovou chromatografií za použití směsi petrol-etheru (teplota varu 40 až 60 °C) a diethyletheru (3 : 2 objem/objem) jako elučního činidla. Získá se 0,683 g (72 %) 4-/5-(4-(4-fluorbenzoyl)fenylthio)thien-2-yl/-4-methoxytetrahydropyranu o teplotě tání 81 °C.

Příklad 19

4-/5-(4-(2,4-difluor-alfa-hydroxybenzyl)fenylthio)thien-2-yl/-4-methoxytetrahydropyran se postupem popsaným v příkladu 18 podrobí reakci s pyridinium-chlorchromátem. Ve výtěž-

ku 71 % se získá 4-/5-(4-(2,4-difluorbenzoyl)fenylthio)thien-2-yl/-4-methoxytetrahydropyran ve formě oleje.

NMR (perdeuteroaceton, hodnoty delta): 1,9 - 2,15 (m, 4H), 3,1 (s, 3H), 3,6 - 3,8 (m, 4H), 7,0 - 7,8 (m, 9H).

Příklad 20

4-/5-(4-(2,3,4,5,6-pentafluor-alfa-hydroxybenzyl)fenylthio)thien-2-yl/-4-methoxytetrahydropyran se za použití postupu popsaného v příkladu 18 podrobí reakci s pyridinium-chlorchromátem. Ve výtěžku 75 % se získá 4-/5-(4-(2,3,4,5,6-pentafluorbenzoyl)fenylthio)thien-2-yl/-4-methoxytetrahydropyran o teplotě tání 93 až 94 °C.

Příklad 21

4-/5-(4-(alfa-hydroxy-4-trifluormethylbenzyl)fenylthio)thien-2-yl/-4-methoxytetrahydropyran se za použití postupu popsaného v příkladu 18 podrobí reakci s pyridinium-chlorchromátem. Ve výtěžku 75 % se získá 4-/5-(4-(4-trifluormethylbenzoyl)fenylthio)thien-2-yl/-4-methoxytetrahydropyran o teplotě tání 86 až 87 °C.

Příklad 22

Přidáním 2,44 ml 1,6M roztoku n-butyllithia v hexanu k roztoku 0,394 g diisopropylaminu v 5 ml tetrahydrofuranu, ochlazenému na -78 °C, se připraví lithium-diisopropylamid. Směs se 15 minut míchá při teplotě -78 °C, pak se ochladí na -85 °C, přikape se k ní roztok 1 g 4-(5-bromthien2-yl)-4-methoxytetrahydropyranu v 15 ml tetrahydrofuranu a směs se 2 hodiny míchá při teplotě -85 °C. Po přikapání roztoku 1,5 g di(1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-6-yl)disulfidu ve 3 ml tetrahydrofuranu se reakční směs 4 hodiny míchá, přičemž se nechá ohřát na teplotu místnosti, načež se roztřepe mezi

nasycený vodný roztok chloridu amonného a ethylacetát. Organická fáze se promyje vodou, vysuší se síranem hořečnatým, odpaří se a odparek se vyčistí sloupcovou chromatografií za použití diethyletheru jako elučního činidla. Tímto způsobem se získá 0,43 g (26 %) 4-/4-brom-5-(1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-6-ylthio)thien-2-yl/-4-methoxytetrahydropyranu ve formě penovité látky.

NMR (perdeuteroaceton, hodnoty delta): 1,9 - 2,2 (m, 4H), 2,5 - 3,05 (m, 4H), 3,1 (s, 3H), 3,3 (s, 3H), 3,65 - 3,7 (m, 4H), 7,0 - 7,35 (m, 4H).

Příklad 23

(2RS,4SR)-4-(5-bromthien-2-yl)4-methoxy-2-methyltetrahydropyranse postupem podle příkladu 5 nechá reagovat s di(4-terc.butylfenyl)disulfidem za vzniku (2RS,4SR)-4-/5-(4-terc.-butylfenylthio)thien-2-yl/-4-methoxy-2-methyltetrahydropyranu, který rezultuje ve výtěžku 77 % ve formě olejovitého materiálu.

NMR (perdeuteroaceton, hodnoty delta): 1,20 (d, 3H), 1,3 (s, 9H), 1,3 - 2,3 (m, 4H), 3,1 (s, 3H), 3,6 - 3,9 (m, 3H), 7,0 - 7,5 (m, 6H).

(2RS,4SR)-4-(5-bromthien-2-yl)-4-methoxy-2-methyltetrahydropyran používaný jako výchozí materiál se připraví následujícím způsobem.

Postup popsany v té části příkladu 11, která se týká přípravy výchozích látek, se opakuje s tím rozdílem, že se namísto (2S)-2-methyltetrahydropyran-4-onu použije (2RS)-2-methyltetrahydropyran-4-on (J. Amer. Chem. Soc., 1982, 104, 4666). Tímto způsobem se ve výtěžku 20 % získá jako méně polární isomer (2RS,4SR)-4-(5-bromthien-2-yl)-4-hydroxy-2-methyltetrahydropyran ve formě oleje.

Takto připravený produkt se analogickým postupem jako v příkladu 1 podrobí reakci s methyljodidem. Ve výtěžku 74 % se získá žádaný výchozí materiál ve formě oleje.

Příklad 24

,(2RS,4SR)-4-(5-bromthien-2-yl)-4-methoxy-2-methyltetrahydropyran se postupem popsaným v příkladu 5 podrobí reakci s di(1-methyl-2-thio-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-6-yl)disulfidem, čímž se ve výtěžku 72 % získá (2RS,4SR)-4-methoxy-2-methyl-4-/5-(1-methyl-2-thio-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-6-ylthio)thien-2-yl/tetrahydropyran ve formě oleje.

NMR (perdeuteroaceton, hodnoty delta): 1,15 (d, 3H), 1,25 - 2,25 (m, 4H), 2,7 - 3,25 (m, 4H), 3,08 (s, 3H), 3,60 - 3,90 (m, 3H), 3,85 (s, 3H), 7,0 - 7,35 (m, 5H).

Příklad 25

4-methoxy-4-(3-thienyl)tetrahydropyran se postupem popsaným v příkladu 6 podrobí reakci s di(1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-6-yl)disulfidem, čímž se ve výtěžku 26 % získá 4-methoxy-4-/2-(1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-6-ylthio)thien-4-yl/tetrahydropyran o teplotě tání 106 až 108 °C.

Příklad 26

Tento příklad ilustruje složení a přípravu reprezentativních lékových forem obsahujících jako účinné látky sloučeniny obecného vzorce I nebo jejich farmaceuticky upotřebitelné soli (dále označované jako "sloučenina X". Tyto lékové formy jsou vhodné k terapeutické nebo profylaktické aplikaci v humánní medicíně.

(a) Tablety I

<u>složka</u>	<u>mg/tableta</u>
sloučenina X	100
laktosa	182,75
natrium-kroskarmelosa	12,0
kukuřičný škrob - 5% (hmotnost/objem) pasta	2,25
stearát hořečnatý	3,0

(b) Tablety II

<u>složka</u>	<u>mg/tableta</u>
sloučenina X	50
laktosa	223,75
natrium-kroskarmelosa	6,0
kukuřičný škrob	15,0
polyvinylpyrrolidon - 5% (hmotnost/ objem) pasta	2,25
stearát hořečnatý	3,0

(c) Tablety III

<u>složka</u>	<u>mg/tableta</u>
sloučenina X	1,0
laktosa	93,25
natrium-kroskarmelosa	4,0
kukuřičný škrob - 5% (hmotnost/objem) pasta	0,75
stearát hořečnatý	1,0

(d) Kapsle

<u>složka</u>	<u>mg/kapsle</u>
sloučenina X	10
laktosa	488,5
stearát hořečnatý	1,5

(e) Injekce I

<u>složka</u>	<u>(50 mg/ml)</u>
sloučenina X	5,0 % (hmotnost/objem)
1M roztok hydroxidu sodného	15,0 % (objem/objem)
0,1M kyselina chlorovodíková k nastavení pH na 7,6	
polyethylenglykol 400	4,5 % (hmotnost/objem)
voda pro injekce	doplnit do 100 %

(f) Injekce II

<u>složka</u>	<u>(10 mg/ml)</u>
sloučenina X	1,0 % (hmotnost/objem)
fosforečnan sodný	3,6 % (hmotnost/objem)
0,1M roztok hydroxidu sodného	15,0 % (objem/objem)
voda pro injekce	doplnit do 100 %

(g) Injekce III

<u>složka</u>	<u>(1 mg/ml, tlumeno na pH 6)</u>
sloučenina X	0,1 % (hmotnost/objem)
fosforečnan sodný	2,26 % (hmotnost/objem)
kyselina citronová	0,38 % (hmotnost/objem)
polyethylenglykol 400	3,5 % (hmotnost/objem)
voda pro injekce	doplnit do 100 %

(h) Aerosol I

<u>složka</u>	<u>mg/ml</u>
sloučenina X	10,0
sorbitan-trioleát	13,5
trichlorfluormethan	910,0
dichlordifluormethan	490,0

(i) Aerosol II

<u>složka</u>	<u>mg/ml</u>
sloučenina X	0,2
sorbitan-trioleát	0,27
trichlorfluormethan	70,0
dichlordifluormethan	280,0
dichlortetrafluorethan	1094,0

(j) Aerosol III

<u>složka</u>	<u>mg/ml</u>
sloučenina X	2,5
sorbitan-trioleát	3,38
trichlorfluormethan	67,5
dichlordifluormethan	1086,0
dichlortetrafluorethan	191,6

(k) Aerosol IV

<u>složka</u>	<u>mg/ml</u>
sloučenina X	2,5
sójový lecithin	2,7
trichlorfluormethan	67,5
dichlordifluormethan	1086,0
dichlortetrafluorethan	191,6

Poznámka

Shora popsané prostředky je možno připravit běžnými postupy známými ve farmacii. Tablety podle odstavců (a) až (c) mohou být opatřeny obvyklým povlakem, který je chrání proti působení žaludečních šťáv, například povlakem na bázi acetát-ftalátu celulosy. Aerosolové prostředky (h) až (k) je možno aplikovat za použití standardních aerosolových zásobníků opatřených odměrným (dávkovacím) zařízením, přičemž shora zmíněná

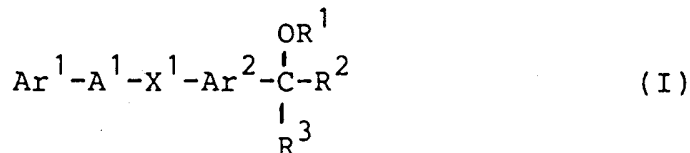
suspendační činidla, jako sorbitan-trioleát a sójový lecithin, je možno nahradit alternativními suspendačními činidly, jako jsou sorbitan-monooleát, sorbitan-seskvioleát, polysorbat 80, polyglycerol-oleát nebo kyselina olejová.

Průmyslová využitelnost

Heterocyklenové deriváty obecného vzorce I podle vynálezu a jejich farmaceuticky upotřebitelné soli je možno jako takové nebo s výhodou ve formě příslušných farmaceutických prostředků používat k léčbě různých zánětlivých nebo/a alergických onemocnění na nichž se podílejí přímé nebo nepřímé produkty oxidace arachidonové kyseliny katalysované 5-lipoxigenasou.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Heterocyklenové deriváty obecného vzorce I



ve kterém

Ar¹ představuje fenylovou či naftylovou skupinu nebo devíti- či desetičlenný bicyklický heterocyklický zbytek obsahující jeden nebo dva dusíkové atomy a popřípadě další heteroatom vybraný ze skupiny zahrnující dusík, kyslík a síru, přičemž zbytek ve významu symbolu Ar¹ může popřípadě nést až 5 substituentů vybraných ze skupiny zahrnující aminoskupinu, atomy halogenů, hydroxylovou skupinu, kyanoskupinu, oxoskupinu, thioxoskupinu, alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylthioskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfinylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfonylové skupiny a 1 až 4 atomy uhlíku, alkylaminoskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, dialkylaminoskupiny obsahující v každé alkylové části vždy 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoylové skupiny se 2 až 4 atomy uhlíku, fluoralkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, kyanalkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, fenylovou skupinu, benzoylovou skupinu a fenylalkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, přičemž tyto fenylové, benzoylové a fenylalkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části mohou popřípadě nést substituent vybraný ze skupiny zahrnující atomy halogenů, alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku a alkoxykupiny s 1 až 4 atomy uhlíku,

- A^1 znamená přímou vazbu na X^1 nebo alkylenovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku,
- X^1 představuje oxyskupinu, thioskupinu, sulfinylovou skupinu, sulfonylovou skupinu nebo iminoskupinu,
- Ar^2 znamená pětičlenný heterocyklenový zbytek obsahující jeden heteroatom vybraný ze skupiny zahrnující dusík, kyslík a síru, který může popřípadě nést jeden substituent vybraný ze skupiny zahrnující atomy halogenů, alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku a alkoxykupiny s 1 až 4 atomy uhlíku,
- R^1 představuje alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu se 3 až 4 atomy uhlíku nebo alkylylovou skupinu se 3 až 4 atomy uhlíku a
- R^2 a R^3 společně tvoří seskupení $-A^2-X^2-A^3-$, které společně s uhlíkovým atomem, na který jsou A^2 a A^3 navázány, vytváří kruh s 5 až 7 kruhovými členy, přičemž každý ze symbolů A^2 a A^3 , které mohou být stejné nebo rozdílné, znamená vždy alkylenovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku a X^2 představuje oxyskupinu, thioskupinu, sulfinylovou nebo sulfonylovou skupinu, a tento kruh může nést jeden, dva nebo tři substituenty, které mohou být stejné nebo rozdílné a jsou vybrány ze skupiny zahrnující hydroxylovou skupinu, alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku a alkoxykupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, nebo kde
- R^1 a R^2 společně tvoří seskupení $-A^2-X^2-A^3-$, které společně s kyslíkovým atomem, na který je navázáno A^2 a s uhlíkovým atomem, na který je navázáno A^3 , vytváří kruh s 5 až 7 kruhovými členy, přičemž každý ze symbolů A^2 a A^3 , které mohou být stejné nebo rozdílné, znamená alkylenovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku a X^2 představuje oxyskupinu, thioskupinu, sulfinylovou skupinu nebo sulfonylovou skupinu, a tento kruh může nést jeden, dva nebo tři alkylové substituenty s 1 až 4 atomy uhlíku,

a R^3 představuje alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku nebo alkinylovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku,

a jejich farmaceuticky upotřebitelné soli.

2. Heterocyklenové deriváty obecného vzorce I, podle nároku 1, v nichž dalšími případnými substituenty na zbytku ve významu symbolu Ar^1 jsou alfa, alfa-difluorbenzylová skupina, alfa-hydroxybenzylová skupina a alfa-(alkoxy)benzylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, kteréžto skupiny mohou popřípadě nést substituent vybraný ze skupiny zahrnující atomy halogenů, alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku a alkoxy skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, a zbývající obecné symboly mají význam jako v nároku 1.

3. Heterocyklenové deriváty obecného vzorce I podle nároku 1, v nichž

Ar^1 představuje fenylovou skupinu, naftylovou skupinu nebo devíti- až desetičlenný bicyklický heterocyklický zbytek obsahující jeden nebo dva dusíkové heteroatomy a popřípadě další heteroatom vybraný ze skupiny zahrnující dusík, kyslík a síru, přičemž zbytek ve významu symbolu Ar^1 může popřípadě nést až 5 substituentů vybraných ze skupiny zahrnující aminoskupinu, atomy halogenů, hydroxylovou skupinu, kyanoskupinu, oxoskupinu, thioxoskupinu, alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylthioskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfinylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfonylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylaminoskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, dialkylaminoskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, alkanoylové skupiny se 2 až 4 atomy uhlíku, fluoralkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, kyanalkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, fenylovou skupinu, benzoylovou skupinu, fenylnalkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové čás-

ti, alfa, alfa-difluorbenzylovou skupinu, alfa-hydroxybenzylovou skupinu a alfa-(alkoxy)benzylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, přičemž šest posledně jmenovaných substituentů může popřípadě nést až 5 substituentů vybraných ze skupiny zahrnující atomy halogenů, trifluormethylovou skupinu, alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku a alkoxy skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku,

A^1 znamená přímou vazbu na X^1 nebo alkylenovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku,

X^1 představuje oxyskupinu, thioskupinu, sulfinylovou skupinu, sulfonylovou skupinu nebo iminoskupinu,

Ar^2 znamená pětičlenný heterocyklovený zbytek obsahující jeden heteroatom vybraný ze skupiny zahrnující dusík, kyslík a síru, který může popřípadě nést jeden substituent vybraný ze skupiny zahrnující atomy halogenů, alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku a alkoxy skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku,

R^1 představuje alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu se 3 až 4 atomy uhlíku nebo alkylovou skupinu se 3 až 4 atomy uhlíku a

R^2 a R^3 společně tvoří seskupení $-A^2-X^2-A^3-$, které společně s uhlíkovým atomem, na který jsou A^2 a A^3 navázány, vytváří kruh s 5 až 7 kruhovými členy, přičemž A^2 a A^3 , které mohou být stejné nebo rozdílné, znamenají vždy alkylenovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku a X^2 znamená oxyskupinu, thioskupinu, sulfinylovou skupinu nebo sulfonylovou skupinu, kterýžto kruh může nést jeden, dva nebo tři stejné či rozdílné substituenty vybrané ze skupiny zahrnující hydroxylovou skupinu, alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku a alkoxy skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, nebo kde

R^1 a R^2 společně tvoří seskupení $-A^2-X^2-A^3-$, které společně s kyslíkovým atomem, na který je A^2 navázáno a s uhlíkovým atomem, na který je A^3 navázáno, vytváří kruh s 5

až 7 kruhovými členy, přičemž každý ze symbolů A^2 a A^3 , které mohou být stejné nebo rozdílné, znamená vždy alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku a X^2 znamená oxyskupinu, thioskupinu, sulfinylovou skupinu nebo sulfonylovou skupinu s tím, že tento kruh může nést jeden, dva nebo tři alkylové substituenty s 1 až 4 atomy uhlíku, a R^3 představuje alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku nebo alkinylovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku, a jejich farmaceuticky upotřebitelné soli.

4. Heterocyklenové deriváty obecného vzorce I podle nároku 1, v nichž

Ar^1 představuje 1,3,3-trimethyl-2-oxoindolin-5-ylovou, 1,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzimidazol-5-ylovou, 3-methyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzothiazol-6-ylovou, 1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinolin-6-ylovou, 1-ethyl-2-oxo-1,2-dihydrochinolin-6-ylovou, 4-methyl-3-oxo-2,3-dihydro-4H-1,4-benzoxazin-7-ylovou nebo 2,2,4-trimethyl-3-oxo-2,3-dihydro-4H-1,4-benzoxazin-7-ylovou skupinu,

A^1 znamená přímou vazbu na zbytek X^1 nebo methylenovou skupinu,

X^1 představuje oxyskupinu, thioskupinu, sulfinylovou skupinu nebo sulfonylovou skupinu,

Ar^2 znamená 2,5-furylenovou nebo 2,5-thienylenovou skupinu,

R^1 představuje methylovou, ethylovou nebo allylovou skupinu a

R^2 a R^3 společně tvoří seskupení $-A^2-X^2-A^3-$, které společně s uhlíkovým atomem, na který jsou A^2 a A^3 navázány, vytváří pěti- nebo šestičlenný kruh, kde A^2 znamená ethylenovou skupinu, A^3 představuje methylenovou nebo ethylenovou skupinu a X^2 znamená oxyskupinu, kterýžto kruh může být substituován methylovou nebo ethylovou skupinou,

a jejich farmaceuticky upotřebitelné soli.

5. Heterocyklenové deriváty obecného vzorce I podle nároku 1, v nichž

Ar^1 představuje 1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinolin-6-ylovou, 1-ethyl-2-oxo-1,2-dihydrochinolin-6-ylovou, 1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-6-ylovou, 1-ethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-6-ylovou skupinu nebo odpovídající 2-thioxoderiváty, nebo Ar^1 představuje 4-methyl-3-oxo-2,3-dihydro-4H-1,4-benzoxazin-7-ylovou skupinu,

A^1 znamená přímou vazbu na zbytek X^1 .

X^1 představuje oxyskupinu, thioskupinu, sulfinylovou skupinu nebo sulfonylovou skupinu,

Ar^2 znamená 2,5-thienylenovou skupinu,

R^1 představuje methylovou, ethylovou nebo allylovou skupinu a

R^2 a R^3 společně tvoří seskupení $-A^2-X^2-A^3-$, které společně s uhlíkovým atomem, na který jsou A^2 a A^3 navázány, vytváří pěti- nebo šestičlenný kruh, kde A^2 znamená ethylenovou skupinu, A^3 představuje methylenovou nebo ethylenovou skupinu a X^2 znamená oxyskupinu, kterýžto kruh může být substituován methylovou nebo ethylovou skupinou,

a jejich farmaceuticky upotřebitelné soli.

6. Heterocyklenové deriváty obecného vzorce I podle nároku 1, v nichž

Ar^1 představuje 4-terc.butylfenylovou nebo 2-naftylovou skupinu,

A^1 znamená přímou vazbu na zbytek X^1 ,

X^1 představuje thioskupinu,

Ar^2 znamená 2,5-thienylenovou skupinu,

R^1 představuje methylovou skupinu a
 R^2 a R^3 společně tvoří seskupení $-A^2-X^2-A^3-$, které společně s uhlíkovým atomem, na který jsou A^2 a A^3 navázány, vytváří pěti- nebo šestičlenný kruh, kde A^2 znamená ethylenovou skupinu, A^3 představuje methylenovou nebo ethylenovou skupinu a X^2 znamená oxyskupinu, kterýžto kruh může být v alfa-poloze vůči zbytku X^2 substituován methylovou skupinou,

a jejich farmaceuticky upotřebitelné soli.

7. Heterocyklenové deriváty obecného vzorce I podle nároku 1, v nichž

Ar^1 představuje 1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinolin-6-ylovou, 1-methyl-2-thioxo-1,2-dihydrochinolin-6-ylovou, 1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-6-ylovou, 1-methyl-2-thioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-6-ylovou nebo 4-methyl-3-oxo-2,3-dihydro-4H-1,4-benzoxazin-7-ylovou skupinu,

A^1 znamená přímou vazbu na zbytek X^1 ,

X^1 představuje thioskupinu,

Ar^2 znamená 2,5-thienylenovou skupinu,

R^1 představuje methylovou skupinu a

R^2 a R^3 společně tvoří seskupení $-A^2-X^2-A^3-$, které společně s uhlíkovým atomem, na který jsou A^2 a A^3 navázány, vytváří šestičlenný kruh, kde A^2 znamená ethylenovou skupinu, A^3 představuje ethylenovou skupinu a X^2 znamená oxyskupinu, kterýžto kruh může být v alfa-poloze vůči zbytku X^2 popřípadě substituován methylovou skupinou,

a jejich farmaceuticky upotřebitelné soli.

8. Heterocyklenové deriváty odpovídající obecnému vzorci I podle nároku 1, vybrané ze skupiny zahrnující

4-methoxy-4-/5-(1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-6-ylthio)thien-2-yl/tetrahydropyran,

4-methoxy-4-/5-(1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinolin-6-ylthio)thien-2-yl/tetrahydropyran,

4-methoxy-4-/5-(1-methyl-2-thioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-6-ylthio)thien-2-yl/tetrahydropyran,

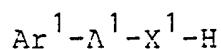
4-methoxy-4-/5-(4-methyl-3-oxo-2,3-dihydro-4H-1,4-benzoxazin-7-ylthio)thien-2-yl/tetrahydropyran,

(2S,4R)-4-methoxy-2-methyl-4-/5-(1-methyl-2-thioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-6-ylthio)thien-2-yl/tetrahydropyran

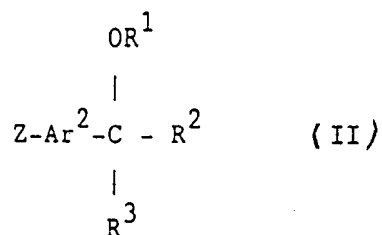
a jejich farmaceuticky upotřebitelné soli.

9. Způsob výroby heterocyklenových derivátů obecného vzorce I, definovaných v nároku 1, a jejich farmaceuticky upotřebitelných solí, vyznačující se tím, že se

(a) sloučenina obecného vzorce



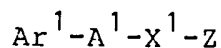
ve kterém jednotlivé obecné symboly mají význam jako v nároku 1, kondenzuje se sloučeninou obecného vzorce II



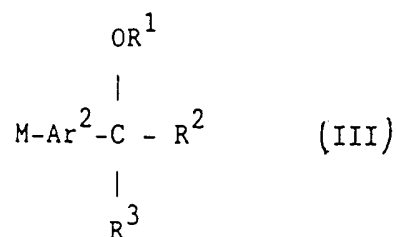
v němž Z představuje vyměnitelnou skupinu a zbývající obecné symboly mají význam jako v nároku 1, s tím, že případně přítomnou aminoskupinu, alkylaminoskupinu nebo hydroxylovou skupinu ve zbytku Ar^1 , R^2 nebo R^3 je popřípadě možno chránit běžnou chránicí skupinou, načež se všechny případně přítomné chránicí skupiny ve zbytcích Ar^1 , R^2 a R^3 běžným způsobem

odštěpí, nebo že se

(b) sloučenina obecného vzorce

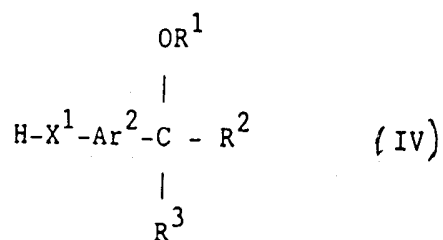


ve kterém Z představuje vyměnitelnou skupinu a zbývající obecné symboly mají shora uvedený význam nebo alternativně znamená-li X^1 thioskupinu, může Z představovat zbytek vzorce $\text{Ar}^1-\text{A}^1-\text{X}^1-$, kde mají jednotlivé obecné symboly shora uvedený význam, kondenzuje s organokovovým činidlem obecného vzorce III



ve kterém M znamená alkalický kov nebo kov alkalické zeminy, nebo halogenhořečnatou část běžného Grignardova činidla, s tím, že všechny přítomné aminoskupiny, alkylaminoskupiny nebo hydroxylové skupiny ve zbytcích Ar^1 , R^2 nebo R^3 mohou být popřípadě chráněny běžnými chránícími skupinami, načež se všechny případně přítomné chránící skupiny ve zbytcích Ar^1 , R^2 a R^3 obvyklým způsobem odštěpí, nebo že se

(c) sloučenina obecného vzorce IV

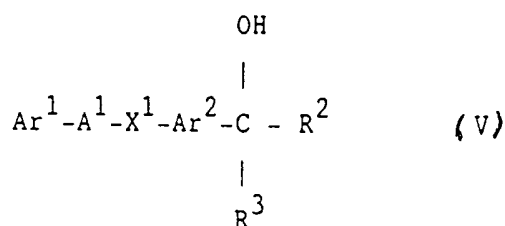


v němž mají jednotlivé obecné symboly shora uvedený význam, kondenzuje se sloučeninou obecného vzorce



ve kterém Z představuje vyměnitelnou skupinu, s tím, že všechny přítomné aminoskupiny, alkylaminoskupiny nebo hydroxylové skupiny ve zbytcích Ar^1 , R^2 nebo R^3 mohou být popřípadě chráněny běžnými chránicími skupinami, načež se všechny případně přítomné nežádoucí chránicí skupiny ve zbytcích Ar^1 , R^2 a R^3 obvyklým způsobem odštěpí, nebo že se

(d) sloučenina obecného vzorce V



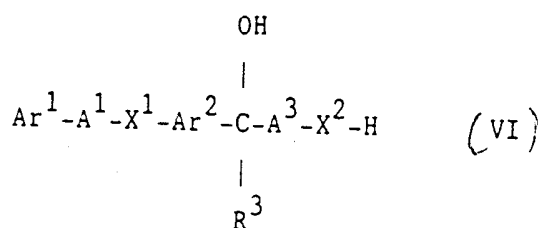
ve kterém jednotlivé obecné symboly mají shora uvedený význam, alkyluje reakcí se sloučeninou obecného vzorce



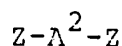
v němž R^1 a Z mají shora uvedený význam, s tím, že všechny přítomné aminoskupiny, iminoskupiny, alkylaminoskupiny nebo hydroxylové skupiny ve zbytcích Ar^1 , X^1 , R^2 nebo R^3 mohou být popřípadě chráněny běžnými chránicími skupinami, načež se všechny případně přítomné chránicí skupiny ve zbytcích Ar^1 , X^1 , R^2 nebo R^3 obvyklým způsobem odštěpí, nebo že se

(e) k výrobě těch sloučenin obecného vzorce I, ve kterém R^1 a R^2 společně tvoří seskupení $-\text{A}^2-\text{X}^2-\text{A}^3-$, které společně

s kyslíkovým atomem, na který je A^2 navázáno, vytváří pěti- až sedmičlenný kruh, kde A^2 , X^2 a A^3 , jakož i R^3 mají shora uvedený význam, sloučenina obecného vzorce VI



ve kterém jednotlivé obecné symboly mají shora uvedený význam, cyklizuje reakcí s příslušným aldehydem či ketonem nebo jeho hemiacetalem či acetalem, nebo se sloučeninou obecného vzorce



ve kterém Z a A^2 mají shora uvedený význam, s tím, že všechny přítomné aminoskupiny, iminoskupiny, alkylaminoskupiny nebo hydroxylové skupiny ve zbytcích Ar^1 nebo X^1 jsou chráněny běžnými chránicími skupinami, načež se všechny případně přítomné nežádoucí chránicí skupiny ve zbytcích Ar^1 nebo X^1 obvyklým způsobem odštěpí, nebo že se

(f) k výrobě těch sloučenin obecného vzorce I, v nichž X^1 představuje sulfinylovou nebo sulfonylovou skupinu, R^2 a R^3 společně tvoří seskupení $-\text{A}^2-\text{X}^2-\text{A}^3-$, kde A^2 a A^3 mají shora uvedený význam a X^2 znamená sulfinylovou nebo sulfonylovou skupinu, nebo kde R^1 a R^2 společně tvoří seskupení $-\text{A}^2-\text{X}^2-\text{A}^3-$, kde X^2 znamená sulfinylovou nebo sulfonylovou skupinu a zbývající obecné symboly mají shora uvedený význam, oxiduje sloučenina obecného vzorce I, v němž X^1 znamená thioskupinu, R^2 a R^3 společně tvoří seskupení $-\text{A}^2-\text{X}^2-\text{A}^3-$, kde X^2 znamená thioskupinu, nebo kde R^1 a R^2 společně tvoří seskupení $-\text{A}^2-\text{X}^2-\text{A}^3-$, kde X^2 znamená thioskupinu a zbývající obecné symboly mají shora uvedený význam, nebo že se

(g) k výrobě těch sloučenin obecného vzorce I, v nichž zbytek ve významu symbolu Ar^1 nese na substituovatelném dusíkovém atomu shora definovanou alkylovou nebo substituovanou alkylovou skupinu, nebo v nichž zbytek ve významu symbolu Ar^2 je substituován alkoxykupinou, alkyluje odpovídající sloučenina obecného vzorce I, v němž Ar^1 nese na shora uvedeném dusíkovém atomu atom vodíku nebo v němž zbytek Ar^2 je substituován hydroxylovou skupinou, nebo že se

(h) k výrobě těch sloučenin obecného vzorce I, v nichž zbytek Ar^1 je substituován jednou nebo několika thioxoskupinami, heterocyklenový derivát obecného vzorce I, v němž zbytek Ar^1 je substituován jednou nebo několika oxoskupinami, nechá reagovat s činidlem zavádějícím síru tak, že dojde k převedení všech oxo-substituentů na thioxo-substituenty, s tím, že všechny přítomné aminoskupiny, iminoskupiny, alkylaminoskupiny nebo hydroxylové skupiny ve zbytcích Ar^1 , X^1 , Ar^2 , R^2 nebo R^3 mohou být popřípadě chráněny běžnými chránicemi skupinami, načež se všechny nežádoucí případně přítomné chránicí skupiny ve zbytcích Ar^1 , X^1 , Ar^2 , R^2 a R^3 obvyklým způsobem odštěpí, nebo že se

(i) k výrobě těch sloučenin obecného vzorce I, v nichž zbytek Ar^1 nese jeden nebo několik popřípadě substituovaných alfa-hydroxybenzylových skupin, heterocyklenový derivát obecného vzorce I, v němž zbytek Ar^1 je substituován jedním nebo několika atomy halogenů, nechá reagovat s kovem nebo alkylolithiem obsahujícím v každé alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, za vzniku organokovového činidla, které se pak podrobí reakci s popřípadě substituovaným benzaldehydem, s tím, že všechny popřípadě přítomné aminoskupiny, iminoskupiny, alkylaminoskupiny nebo hydroxylové skupiny ve zbytcích Ar^1 , X^1 , Ar^2 , R^2 nebo R^3 mohou být popřípadě chráněny běžnými chránicemi skupinami, načež se všechny případně přítomné nežádoucí chránicí skupiny ve zbytcích Ar^1 , X^1 , Ar^2 , R^2 a R^3 obvyklým způsobem odštěpí, nebo že se

(j) k výrobě těch sloučenin obecného vzorce I, ve kterém zbytek Ar^1 nese jednu nebo několik popřípadě substituovaných

benzoylových skupin, oxiduje heterocyklenový derivát obecného vzorce I, v němž zbytek Ar^1 nese jednu nebo několik popřípadě substituovaných alfa-hydroxybenzylových skupin, načež se popřípadě výsledná sloučenina obecného vzorce I běžným způsobem převede reakcí s vhodnou kyselinou nebo bází na svoji farmaceuticky upotřebitelnou sůl.

10. Farmaceutický prostředek v y z n a č u j í c í s e t í m , že jako účinnou látku obsahuje heterocyklenový derivát obecného vzorce I nebo jeho farmaceuticky upotřebitelnou sůl, jak jsou definovány v libovolném z nároků 1 až 8, v kombinaci s farmaceuticky upotřebitelným ředidlem nebo nosičem.

11. Použití heterocyklenových derivátů obecného vzorce I nebo jejich farmaceuticky upotřebitelných solí, jak jsou definovány v libovolném z nároků 1 až 8, k výrobě nových léčiv pro použití k ošetřování chorob nebo stavů, na nichž se podílejí leukotrieny.

12. Farmaceutický prostředek, v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje heterocyklenový derivát obecného vzorce I nebo jeho farmaceuticky upotřebitelnou sůl, jak jsou definovány v libovolném z nároků 1 až 8, ve spojení nebo ve směsi s nesteroidním protizánětlivým činidlem inhibujícím cyklooxygenasu, a farmaceuticky upotřebitelné ředidlo nebo nosič.