

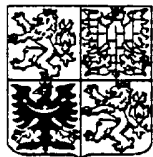
# PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

# 281 274

ČESKÁ  
REPUBLIKA

(19)



ÚŘAD  
PRŮMYSLOVÉHO  
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **3095-91**

(22) Přihlášeno: 11. 10. 91

(30) Právo přednosti:  
12. 10. 90 US 90/596887  
08. 08. 91 US 91/741888

(40) Zveřejněno: 15. 04. 92

(47) Uděleno: 10. 06. 96

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: 14. 08. 96

(13) Druh dokumentu: **B6**

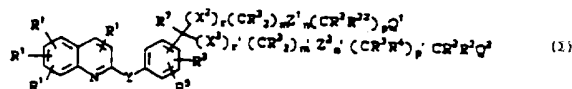
(51) Int. Cl.<sup>6</sup>:  
**C 07 D 215/18**  
**A 61 K 31/47**

(73) Majitel patentu:  
MERCK FROSST CANADA INC., City of  
Kirkland, Quebec, CA;

(72) Původce vynálezu:  
Belley Michel L., Quebec, CA;  
Leger Serge, Dollard des Ormeaux, CA;  
Roy Patrick, Pierrefonds, CA;  
Xiang Yi Bin, Pierrefonds, CA;  
Labelle Marc, Ville d'Île Perrot, CA;  
Guay Daniel, Montreal, CA;

(54) Název vynálezu:  
**Nenasycené hydroxyalkylchinolinové  
kyseliny a farmaceutický přípravek  
na jejich bázi**

(57) Anotace:  
Nenasycené hydroxyalkylchinolinové kyseliny obecného vzorce I jsou antagonisty leukotrienu a inhibitory biosyntézy leukotrienu. Tyto sloučeniny jsou užitečné jako antiastmatická, anti-alergická, protizánětlivá a cytoprotektivní činidla. Jsou rovněž užitečné při léčení anginy, cerebrálního spasmu, glomerulární nefritidy, hepatitidy, endotoxemie, uveitidy a odmítnutí allotransplantátů.



CZ 281 274 B6

Nenasycené hydroxyalkylchinolinové kyseliny a farmaceutický přípravek na jejich bázi

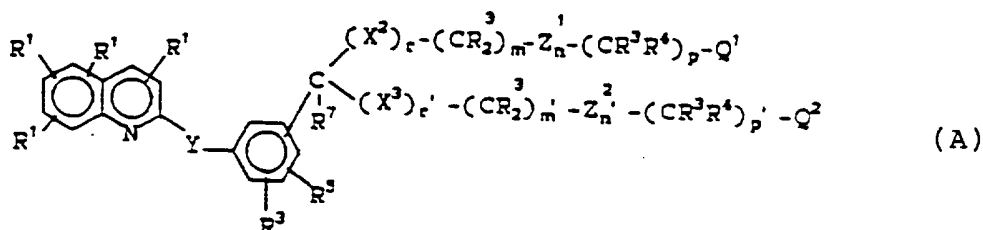
### Oblast techniky

Vynález se týká nenasycených hydroxyalkylchinolinových kyselin, které působí jako antagonisty leukotrienu. Dále se vynález týká farmaceutických přípravků na bázi těchto sloučenin.

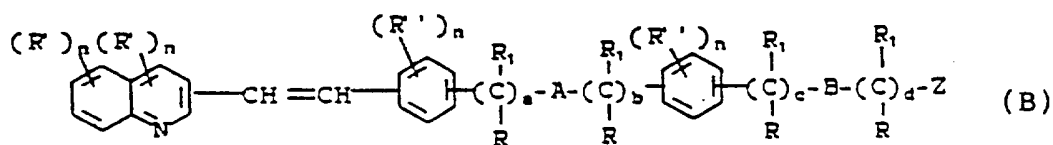
### Dosavadní stav techniky

Leukotrieny představují skupinu lokálně působících hormonů, které v živých systémech vznikají z arachidonové kyseliny. Hlavními leukotrieny jsou leukotrien B<sub>4</sub> (LTB<sub>4</sub>), LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub> a LTE<sub>4</sub>. Biosyntézou těchto leukotrienů zahajuje působení enzymu 5-lipoxygenázy na arachidonovou kyselinu. Tím vzniká epoxid, známý jako leukotrien A<sub>4</sub> (LTA<sub>4</sub>), který se převádí na jiné leukotrieny v následujících enzymatických stupních. Další podrobnosti, vztahující se k biosyntéze a k metabolismu leukotrienů, je možno nalézt v publikaci *Leukotrienes and Lipoxygenases*, red. J. Rokach, Elsevier, Amsterdam (1989). V této Rokachově knize se také pojednává o působení leukotrienů v živých systémech a o jejich příspěvku k různým chorobným stavům.

Z dosavadního stavu techniky jsou známy určité sloučeniny, obsahující chinolinovou strukturu, které vykazují účinek antagonistů proti působení leukotrienů. Tak například v EP 318 093 (Merck) jsou popsány sloučeniny se strukturou, odpovídající obecnému vzorci A. Sloučeniny se strukturou, odpovídající obecnému vzorci B, jsou popsány ve WO 89/12629 (Rorer).



EP 318,093 (Merck)



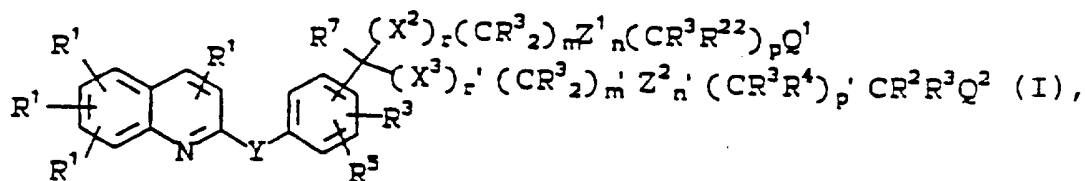
WO 89/1229 (Rorer)

Podstata vynálezu

Předmětem vynálezu jsou nenasycené hydroxyalkylchinolinové kyseliny, vykazující účinnost antagonistů leukotrienu, způsoby jejich přípravy, farmaceutické přípravky na jejich bázi, které se hodí pro léčení savců, zejména lidí, a způsoby výroby těchto farmaceutických přípravků.

Díky své účinnosti antagonistů leukotrienu jsou sloučeniny podle vynálezu užitečné jako činidla proti astma, alergiím, zánětům a jako cytoprotektivní činidla. Jsou také užitečné při léčení angíny, cerebrálního spasma, glomerulární nefritidy, hepatitidy, endotoxemie, uveitidy a odmítání allotransplantátů.

Sloučeniny podle tohoto vynálezu mají strukturu, odpovídající obecnému vzorci I



kde

$\text{R}^1$  představuje vodík, halogen, skupinu vzorce  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NO}_2$  nebo  $\text{N}_3$ ;

$\text{R}^2$  představuje nižší alkylskupinu, nižší alkenylskupinu, nižší alkinylskupinu, skupinu vzorce  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{F}$ ,  $-\text{CHF}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ , popřípadě substituovanou fenylskupinu, popřípadě substituovanou benzylskupinu, popřípadě substituovanou 2-fenethylskupinu, nebo dvě skupiny  $\text{R}^2$ , připojené ke stejnému atomu uhlíku, vytvářejí kruh s až 8 členy, který popřípadě obsahuje až

- 2 heteroatomy, zvolené ze souboru, zahrnujícího atomy kyslíku, síry a dusíku;
- R<sup>3</sup> představuje vodík nebo R<sup>2</sup>;
- R<sup>4</sup> představuje halogen, skupinu vzorce -NO<sub>2</sub>, -CN, -OR<sup>3</sup>, -SR<sup>3</sup>, NR<sup>3</sup>R<sup>3</sup>, NR<sup>3</sup>C(O)R<sup>7</sup> nebo R<sup>3</sup>;
- R<sup>5</sup> představuje vodík, halogen, skupinu vzorce -NO<sub>2</sub>, -N<sub>3</sub>, -CN, -SR<sup>2</sup>, -NR<sup>3</sup>R<sup>3</sup>, -OR<sup>3</sup>, nižší alkylskupinu nebo skupinu vzorce -C(O)R<sup>3</sup>;
- R<sup>6</sup> představuje skupinu vzorce -(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-C(R<sup>7</sup>R<sup>7</sup>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-R<sup>8</sup> nebo -CH<sub>2</sub>C(O)NR<sup>12</sup>R<sup>12</sup>;
- R<sup>7</sup> představuje vodík nebo alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku;
- R<sup>8</sup> představuje  
 A) monocyklický nebo bicyklický heterocyklický zbytek, obsahující v jádře 3 až 12 atomů uhlíku a 1 nebo 2 heteroatomy, zvolené ze souboru, zahrnujícího atomy dusíku, síry nebo kyslíku, přičemž každý z kruhů tohoto heterocyklického zbytku je utvořen z 5 nebo 6 atomů, nebo  
 B) zbytek obecného vzorce W-R<sup>9</sup>;
- R<sup>9</sup> představuje zbytek, obsahující až 20 atomů uhlíku, kterým je (1) alkylskupina nebo (2) substituovaná karbonylskupina, obsahující jako substituent organickou acyklickou nebo monocyklickou karbocyklickou skupinu;
- R<sup>10</sup> představuje skupinu obecného vzorce -SR<sup>11</sup>, OR<sup>12</sup> nebo -NR<sup>12</sup>R<sup>12</sup>;
- R<sup>11</sup> představuje nižší alkylskupinu, skupinu obecného vzorce -C(O)R<sup>14</sup>, nesubstituovanou fenylskupinu nebo nesubstituovanou benzylskupinu;
- R<sup>12</sup> představuje vodík, R<sup>11</sup> nebo dvě skupiny R<sup>12</sup>, připojené ke stejnému atomu dusíku, vytvářejí kruh s 5 nebo 6 členy,

- který obsahuje 1 až 2 heteroatomy, zvolené ze souboru, zahrnujícího atomy kyslíku, síry a dusíku;
- R<sup>13</sup> představuje nižší alkylskupinu, nižší alkenylskupinu, nižší alkinylskupinu, trifluormethylskupinu nebo popřípadě substituovanou fenylskupinu, benzylskupinu nebo 2-fenethylskupinu;
- R<sup>14</sup> představuje vodík nebo R<sup>13</sup>;
- R<sup>16</sup> představuje vodík, alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo hydroxyskupinu;
- R<sup>17</sup> představuje nižší alkylskupinu, nižší alkenylskupinu, nižší alkinylskupinu nebo popřípadě substituovanou fenylskupinu, benzylskupinu nebo 2-fenethylskupinu;
- R<sup>18</sup> představuje nižší alkylskupinu, nižší alkenylskupinu, nižší alkinylskupinu, trifluormethylskupinu nebo popřípadě substituovanou fenylskupinu, benzylskupinu nebo 2-fenethylskupinu;
- R<sup>19</sup> představuje nižší alkylskupinu, nižší alkenylskupinu, nižší alkinylskupinu, trifluormethylskupinu nebo popřípadě substituovanou fenylskupinu, benzylskupinu nebo 2-fenethylskupinu;
- R<sup>20</sup> představuje vodík, alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, popřípadě substituovanou fenylskupinu, benzylskupinu, fenethylskupinu nebo pyridylskupinu, nebo dvě skupiny R<sup>20</sup>, připojené ke stejnému atomu dusíku, vytvářejí nasycený kruh s 5 nebo 6 členy, který obsahuje jeden až dva heteroatomy, zvolené ze souboru, zahrnujícího atomy kyslíku, síry a dusíku;
- R<sup>21</sup> představuje vodík nebo R<sup>17</sup>;
- R<sup>22</sup> představuje R<sup>4</sup>, skupinu obecného vzorce CHR<sup>7</sup>OR<sup>3</sup> nebo CHR<sup>7</sup>SR<sup>2</sup>;
- m představuje číslo s hodnotou od 0 do 8;
- m' představuje číslo s hodnotou od 2 do 3;

$n$  a  $n'$  nezávisle představuje vždy číslo s hodnotou 0 nebo 1;

$p$  a  $p'$  nezávisle představuje vždy číslo s hodnotou od 0 do 8;

$m + n + p$  má hodnotu v rozmezí od 1 do 10, pokud  $r$  představuje číslo 1 a  $X^2$  představuje kyslík, síru, skupinu  $S(O)$  nebo  $S(O)_2$ ;

$m + n + p$  má hodnotu v rozmezí od 0 do 10, pokud  $r$  představuje číslo 1 a  $X^2$  představuje skupinu vzorce  $CR^3R^{16}$ ;

$m + n + p$  má hodnotu v rozmezí od 0 do 10, pokud  $r$  představuje číslo 0;

$m' + n' + p'$  má hodnotu v rozmezí od 0 do 10;

$r$  a  $r'$  nezávisle představuje vždy číslo 0 nebo 1;

$s$  představuje číslo s hodnotou od 0 do 3;

$Q^1$  představuje skupinu vzorce  $-C(O)OR^3, 1H$  (nebo  $2H$ )-tetrazol-5-yl,  $C(O)OR^6$ ,  $-C(O)NHS(O)_2R^{13}$ ,  $-CN$ ,  $-C(O)NR^{12}R^{12}$ ,  $-NR^{21}-S-(O)_2R^{13}$ ,  $NR^{12}C(O)NR^{12}R^{12}$ ,  $NR^{21}C(O)R^{18}$ ,  $-OC(O)NR^{12}R^{12}$ ,  $-C(O)R^{19}$ ,  $-S(O)R^{18}$ ,  $-S(O)_2R^{18}$ ,  $-S(O)_2NR^{12}R^{12}$ ,  $-NO_2$ ,  $-NR^{21}C(O)OR^{17}$ ,  $-C(NR^{12}R^{12})=NR^{12}$ ,  $-C(R^{13})=NOH$ ; nebo když  $Q^1$  představuje skupinu  $-C(O)OH$  a  $R^{22}$  představuje skupinu  $-OH$ ,  $-SH$ ,  $-CHR^7OH$  nebo  $-NHR^3$ , potom  $Q^1$  a  $R^{22}$  společně s atomy uhlíku, k nimž jsou tyto zbytky připojeny, mohou formální eliminací vody vytvořit heterocyklický kruh;

$Q^2$  představuje hydroxyskupinu nebo skupinu vzorce  $NR^{20}R^{20}$ ;

$W$  představuje kyslík, síru nebo skupinu vzorce  $NR^3$ ;

$X^2$  a  $X^3$  nezávisle představuje vždy kyslík, síru, skupinu vzorce  $S(O)$ ,  $S(O)_2$  nebo  $CR^3R^{16}$ ;

$Y$  představuje skupinu vzorce  $-CR^3=CR^3-$  nebo  $-C\equiv C-$ ;

$Z^1$  a  $Z^2$  nezávisle představuje vždy zbytek vzorce  $-HET(-R^3-R^5)-$  a

HET představuje dvojmocný zbytek, odvozený od benzenu, pyridinu, furanu nebo thiofenu;

přičemž adjektivem "nižší" jsou označovány skupiny, obsahující do 7 atomů uhlíku a adjektivem "popřípadě substituovaný", používaným ve spojení s fenylskupinou, benzylskupinou, 2-fenethylskupinou a pyridylskupinou se rozumí, že takto označená skupina obsahuje v aromatickém kruhu 1 nebo 2 substituenty, zvolené ze souboru, zahrnujícího alkylskupinu s 1 až 7 atomy uhlíku,  $R^{10}$ , nitroskupinu, trifluormethylthioskupinu, halogen,  $-C(O)R^7$ ,  $-C(O)R^{10}$ , kyanoskupinu, trifluormethylskupinu a tetrazolylskupinu, kde  $R^7$  a  $R^{10}$  mají výše uvedený význam;

a jejich farmaceuticky vhodné soli.

V popisu se používá zkratk, které mají následující význam:

Et = ethyl

Me = methyl

Bz = benzyl

Ph = fenyl

t-Bu = terc.butyl

i-Pr = isopropyl

n-Pr = normální propyl

c-Hex = cyklohexyl

c-Pr = cyklopropyl

1,1-c-Bu = 1,1-bis-cyklobutyl

1,1-c-Pr = 1,1-bis-cyklopropyl (tak například sloučenina  
 $HOCH_2(1,1-c-Pr)CH_2CO_2Me$  představuje methyl  
 1-(hydroxymethyl)cyklopropanacetát)

c- = cyklo

Ac = acetyl

Tz = 1H (nebo 2H)-tetrazol-5-yl

Th = 2- nebo 3-thienyl

$C_3H_5$  = allyl

c-Pen = cyklopentyl

c-Bu = cyklobutyl

phe = benzendiyl  
pye = pyridindiyl  
fur = furandiyl  
thio = thiofendiyl  
DEAD = diethyl azokarboxylát  
DHP = dihydropyran  
DIAD = diisopropyl azodikarboxylát  
t.m. = teplota místnosti

Pod označením "alkylskupina", "alkenylskupina a "alkinylskupina" se rozumějí lineární, rozvětvené a cyklické struktury nebo jejich kombinace.

Pojem "alkylskupina" je nadřazený pojmu "nižší alkylskupina" a zahrnuje příslušné zbytky, obsahující až 20 atomů uhlíku. Jako příklady takových alkylskupin je možno uvést oktyl, nonyl, norbornyl, undecyl, dodecyl, tridecyl, tetradecyl, pentadecyl, eikosyl, 3,7-diethyl-2,2-dimethyl-4-propylnonyl, 2-(cyklo-dodecyl)ethyl, adamantyl apod.

Pod označením "nižší alkylskupina" se rozumějí alkylové skupiny, obsahující 1 až 7 atomů uhlíku. Jako příklady nižších alkylskupin je možno uvést methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, sek. a terc.butyl, pentyl, hexyl, heptyl, cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl, cyklohexyl, cykloheptyl, 2-methylcyklopropyl, cyklopropylmethyl apod.

Pod označením "nižší alkenylskupina" se rozumějí alkenylové skupiny, obsahující 2 až 7 atomů uhlíku. Jako příklady nižších alkenylových skupin je možno uvést vinyl, allyl, isopropenyl, pentenyl, hexenyl, heptenyl, cyklopropenyl, cyklobutenyl, cyklopentenyl, cyklohexenyl, 1-propenyl, 2-butenyl, 2-methyl-2-butenyl apod.

Pod označením "nižší alkinylskupina" se rozumějí alkinylskupiny, obsahující 2 až 7 atomů uhlíku. Jako příklady nižších alkinylskupin je možno uvést ethinyl, propargyl, 3-methyl-1-pentinyl, 2-heptinyl apod.



Pod označením "alkylkarbonylskupina" se rozumějí alkylkarbonylskupiny, obsahující 1 až 20 atomů uhlíku s přímým, rozvětveným nebo cyklickým řetězcem. Jako příklady alkylkarbonylskupin je možno uvést 2-methylbutanoyl, oktadekanoyl, 11-cyklohexylundekanoyl apod. 11-cyklohexylundekanoylskupinu je tedy možno označit schematicky jako skupinu c-Hex-(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>-C(O)-.

Pod označením "substituovaná fenylskupina, benzylskupina, 2-fenethylskupina a pyridylskupina" se rozumějí příslušné struktury, substituované v aromatickém jádře jedním nebo dvěma substituenty, zvolenými ze souboru, zahrnujícího nižší alkylskupinu, R<sup>10</sup>, NO<sub>2</sub>, SCF<sub>3</sub>, halogen, -C(O)R<sup>7</sup>, -C(O)R<sup>10</sup>, CN, CF<sub>3</sub> a CN<sub>4</sub>H.

Pod pojmem "halogen" se rozumí fluor, chlor, brom a jod.

Pod označením "estery na zbytku Q<sup>1</sup> v proléčivech" (tj. když Q<sup>1</sup> představuje zbytek -C(O)OR<sup>6</sup>) se rozumějí estery, jako jsou ty, které jsou popsány v Saari a další, J. Med. Chem., 21, č. 8, 746-753 (1978), Sakamoto a další, Chem. Pharm. Bull., 32, č. 6, 2241-2248 (1984) a Bundgaard a další, J. Med. Chem., 30, č. 3, 451-454 (1987).

Jako některé reprezentativní příklady monocyklických nebo bicyklických heterocyklických zbytků, představovaných symbolem R<sup>8</sup>, je možno uvést:

2,5-dioxo-1-pyrrolidinyl,  
 (3-pyridylkarbonyl)amino,  
 1,3-dihydro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-yl,  
 1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl,  
 2,4-imidazolindion-1-yl,  
 2,6-piperidindion-1-yl,  
 2-imidazolyl,  
 2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl,  
 piperidin-1-yl,  
 morfolin-1-yl a  
 piperazin-1-yl.

Když  $Q^1$  a  $R^{22}$  představují spolu s atomy uhlíku, k nimž jsou tyto zbytky vázány, kruh, zahrnuje takto vzniklý kruh laktony, laktamy a thiolaktony.

Definice kteréhokoliv ze substituentů (například  $R^1$ ,  $R^2$ , m, X atd.) v konkrétní molekule jsou závislé na definicích v jiném místě molekuly. Tedy,  $NR^3R^3$  představuje  $-NHH$ ,  $-NHCH_3$ ,  $-NHC_6H_5$ , atd.

Heterocykly, které vzniknou spojením dvou ze zbytků  $R^3$ ,  $R^{12}$  nebo  $R^{20}$  přes dusík, zahrnují pyrrolidin, piperidin, morfolin, thiamorfolin, piperazin a N-methylpiperazin.

Pod pojmem "standardní aminokyseliny", jejichž zbytek přichází v úvahu jako význam skupiny  $CR^3R^{22}$ , je možno uvést následující aminokyseliny: alanin, asparagin, kyselinu aspartovou, arginin, cystein, kyselinu glutamovou, glutamin, glycin, histidin, isoleucin, leucin, lysin, methionin, fenylalanin, prolin, serin, threonin, tryptofan, tyrosin a valin (viz F. H. C. Crick, Symposium of the Society of Experimental Biology, 12, 140 (1958)).

Některé z popisovaných sloučenin obsahují jedno nebo více center asymetrie, což vyvolává vznik diastereoisomerů a optických isomerů. Do rozsahu tohoto vynálezu spadají jak možné diastereo-isomery, tak jejich racemické formy a opticky aktivní formy, vzniklé štěpením racemátů. Opticky aktivní (R) a (S) isomery je možno získávat štěpením, které se provádí běžnými technikami.

Některé z popisovaných sloučenin obsahují olefinické dvojné vazby a, pokud není uvedeno jinak, spadají do rozsahu vynálezu jak E, tak Z geometrické isomery.

Přednostními sloučeninami obecného vzorce I jsou sloučeniny, kde  $R^1$  představuje vodík, halogen, trifluormethylskupinu nebo kyanoskupinu;

- $R^2$  představuje alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, trifluor-methylskupinu, difluormethylskupinu nebo monofluormethylskupinu, nebo dvě skupiny  $R^2$ , připojené ke stejnému atomu uhlíku, mohou tvořit kruh s až 6 atomy uhlíku;
- $R^3$  představuje vodík nebo  $R^2$ ;
- $CR^3R^{22}$  může představovat zbytek standardní aminokyseliny;
- $R^4$  představuje skupinu vzorce  $-OR^3$ ,  $SR^3$ ,  $NR^3R^3$ ,  $NHC(O)CH_3$  nebo  $R^3$ ;
- $R^5$  představuje vodík nebo halogen;
- $R^6$  představuje skupinu vzorce  $-(CH_2)_S-C(R^7R^7)-(CH_2)_S-R^8$  nebo  $-CH_2C(O)NR^{12}R^{12}$ ;
- $R^7$  představuje vodík nebo alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku;
- $R^8$  představuje
- A) monocyklický nebo bicyklický heterocyklický zbytek, obsahující v jádře 3 až 12 atomů uhlíku, a 1 nebo 2 heteroatomy, zvolené ze souboru, zahrnujícího atomy dusíku, síry a kyslíku, přičemž každý z kruhů tohoto heterocyklického zbytku je tvořen 5 nebo 6 atomy nebo
- B) zbytek obecného vzorce  $W-R^9$ ;
- $R^9$  představuje zbytek, obsahující až 20 atomů uhlíku, kterým je (1) alkylskupina nebo (2) alkylkarbonylskupina;
- $R^{10}$  představuje skupinu vzorce  $-SR^{11}$ ,  $-OR^{12}$  nebo  $-NR^{12}R^{12}$ ;
- $R^{11}$  představuje nižší alkylskupinu, skupinu vzorce  $-C(O)R^{14}$ , nesubstituovanou fenylskupinu nebo nesubstituovanou benzylskupinu;
- $R^{12}$  představuje vodík,  $R^{11}$ , nebo dvě skupiny  $R^{12}$ , připojené ke stejnému atomu dusíku, mohou tvořit pětičlenný nebo šestičlenný kruh, obsahující 1 až 2 heteroatomy, zvolené ze souboru, zahrnujícího atomy kyslíku, síry a dusíku;

- $R^{13}$  představuje nižší alkylskupinu, trifluormethylskupinu nebo popřípadě substituovanou fenylskupinu, benzylskupinu nebo 2-fenethylskupinu;
- $R^{14}$  představuje vodík nebo  $R^{13}$ ;
- $R^{16}$  představuje vodík, alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo hydroxyskupinu;
- $R^{22}$  představuje  $R^4$ ,  $-\text{CH}_2\text{OR}^3$  nebo  $-\text{CH}_2\text{SR}^2$ ;
- $m$  a  $m'$  nezávisle představuje vždy číslo s hodnotou 0 až 4;
- $n$  a  $n'$  nezávisle představuje vždy číslo s hodnotou 0 nebo 1;
- $p$  a  $p'$  nezávisle představuje vždy číslo s hodnotou 0 až 4;
- $m + n + p$  má hodnotu 1 až 9, pokud  $r$  znamená číslo 1 a  $X^2$  představuje kyslík nebo síru;
- $m + n + p$  má hodnotu 0 až 9, pokud  $r$  představuje číslo 0;
- $m + n + p$  má hodnotu 0 až 9, pokud  $r$  znamená číslo 1 a  $X^2$  představuje skupinu vzorce  $\text{CR}^{13}\text{R}^{16}$ ,
- $m' + n' + p'$  má hodnotu 1 až 9;
- $r$  a  $r'$  nezávisle představuje vždy číslo 0 nebo 1;
- $s$  představuje číslo s hodnotou od 0 do 3;
- $Q^1$  představuje skupinu vzorce  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^3$ , 1H (nebo 2H)-tetrazol-5-yl,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^{13}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{12}\text{R}^{12}$ ,  $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^{13}$ ; nebo když  $Q^1$  představuje skupinu vzorce  $\text{C}(\text{O})\text{OH}$  a  $R^{22}$  představuje skupinu vzorce  $-\text{OH}$ ,  $-\text{SH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{OH}$  nebo  $-\text{NHR}^3$ , potom  $Q^1$  a  $R^{22}$  spolu s atomy uhlíku, k nimž jsou tyto zbytky vázány, mohou tvořit heterocyklický kruh eliminací vody;
- $Q^2$  představuje hydroxyskupinu;

W představuje kyslík, síru nebo iminoskupinu;

$X^2$  a  $X^3$  nezávisle představuje vždy kyslík, síru nebo skupinu vzorce  $CR^3R^{16}$ ;

Y představuje skupinu vzorce  $(E)-CH=CH-$ ;

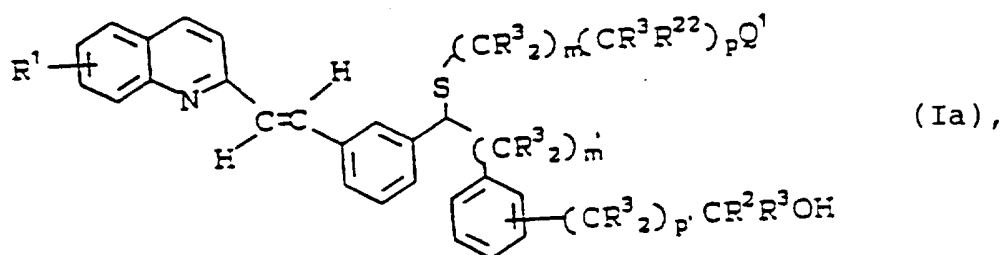
$Z^1$  a  $Z^2$  nezávisle představuje vždy skupinu vzorce  $-HET(-R^3-R^5)-$  a

HET představuje dvojmocný zbytek, odvozený od benzenu, pyridinu, furanu nebo thiofenu;

a jejich farmaceuticky vhodné soli.

Další skupinu přednostních sloučenin tvoří ty sloučeniny, v nichž  $R^{22}$ , stojící v  $\alpha$ -poloze vůči  $Q^1$ , představuje nižší alkylskupinu, trifluormethylskupinu nebo popřípadě substituovanou fenylskupinu.

Ze sloučenin obecného vzorce I se dává větší přednost sloučeninám obecného vzorce Ia



kde

$R^1$  představuje vodík, halogen, trifluormethylskupinu nebo kyanoskupinu;

$R^{22}$  představuje  $R^3$ ,  $-CH_2OR^3$  nebo  $-CH_2SR^2$ ;

$Q^1$  představuje  $-C(O)OH$ , 1H (nebo 2H)-tetrazol-5-yl,  $-C(O)NHS-(O)_2R^{13}$ ,  $-C(O)NR^{12}R^{12}$  nebo  $-NHS(O)_2R^{13}$ ;

$m'$  představuje číslo 2 nebo 3;

$p'$  představuje číslo 0 nebo 1;

$m + p$  má hodnotu 1 až 5;

příčemž zbývající symboly mají stejný význam jako v obecném vzorci I;

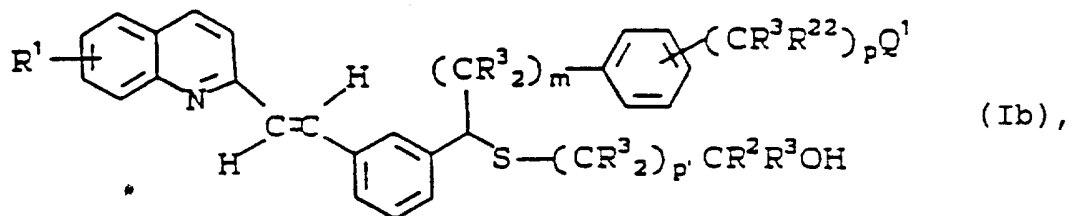
a jejich farmaceuticky vhodné soli.

Další skupinu sloučenin, kterým se dává větší přednost, tvoří sloučeniny obecného vzorce Ia, kde

$m'$  představuje číslo 0 a zbývající symboly mají stejný význam jako v obecném vzorci Ia.

Ze sloučenin obecného vzorce Ia se také výrazně upřednostňují ty sloučeniny, které na uhlíku v  $\alpha$ -poloze vzhledem ke skupině  $Q^1$  obsahují nižší alkylskupinu.

Ze sloučenin obecného vzorce I se větší přednost dává také sloučeninám obecného vzorce Ib



kde

$R^1$  představuje vodík, halogen, trifluormethylskupinu nebo kyanoskupinu;

$R^{22}$  představuje  $R^3$ ,  $-CH_2OR^3$  nebo  $-CH_2SR^2$ ;

$Q^1$  představuje skupinu vzorce  $-C(O)OH$ , 1H (nebo 2H)tetrazol-5-yl,  $-C(O)NHS(O)_2R^{13}$ ,  $-C(O)NR^{12}R^{12}$  nebo  $-NHS(O)_2R^{13}$ ;

$m$  představuje číslo 0, 2 nebo 3;

p představuje číslo 0 nebo 1;

p' představuje číslo 1 až 4;

m + p má hodnotu 0 až 4;

příčemž zbývající symboly mají stejný význam jako v obecném vzorci I;

a jejich farmaceuticky vhodné soli.

Farmaceutické přípravky podle tohoto vynálezu obsahují jako účinnou složku sloučeninu obecného vzorce I buď ve volné formě nebo ve formě farmaceuticky vhodné soli. Tyto přípravky mohou také obsahovat farmaceuticky vhodný nosič a případné jiné terapeuticky vhodné přísady.

Pod označením "farmaceuticky vhodné soli" se rozumějí soli, připravené z farmaceuticky vhodných netoxických bází, které zahrnují jako anorganické báze, tak organické báze. Jako soli, odvozené od anorganických bází, je možno uvést soli hliníku, amonia, vápníku, mědi, trojmocného železa, dvojmocného železa, lithia, hořčíku, trojmocného manganu, dvojmocného manganu, draslíku, sodíku, zinku apod. Obzvláštní přednost se dává solím amonia, vápníku, hořčíku, draslíku a sodíku. Soli, odvozené od farmaceuticky vhodných organických netoxických bází, zahrnují soli primárních, sekundárních a terciárních aminů. Může se jednat o substituované aminy, včetně substituovaných aminů, vysytujících se v přírodě, cyklických aminů a bázičkových ionexových pryskyřic. Jako příklady takových látek je možno uvést arginin, betain, kofein, cholin, N,N'-dibenzylethylendiamin, diethylamin, 2-diethylaminoethanol, 2-dimethylaminoethanol, ethanolamin, ethylen-diamin, N-ethylmorfolin, N-ethylpiperidin, glukamin, glukosamin, histidin, hydrabamin, isopropylamin, lysin, methylglukamin, morfolin, piperazin, piperidin, polyaminové pryskyřice, prokain, puriny, theobromin, triethylamin, trimethylamin, tripropylamin, tromethamin apod.

Pokud je sloučenina podle vynálezu bázičná, je možno její soli připravovat za použití farmaceuticky vhodných netoxických kyselin, včetně anorganických a organických kyselin. Jako takové kyseliny je možno uvést kyselinu octovou, benzensulfonovou, benzoovou, kafrsulfonovou, citronovou, ethansulfonovou, fumarovou, glukonovou, glutamovou, bromovodíkovou, chlorovodíkovou, isethionovou, mléčnou, maleinovou, jablečnou, mandlovou, methansulfonovou, slizovou, dusičnou, pamoovou, pantothenovou, fosforečnou, jantarovou, sírovou, vinnou, p-toluensulfonovou apod. Obzvláštní přednost se dává kyselině citronové, bromovodíkové, chlorovodíkové, maleinové, fosforečné, sírové a vinné.

Pokud se v následujícím popisu hovoří o sloučeninách obecného vzorce I, rozumějí se pod tímto výrazem i jejich farmaceuticky vhodné soli.

Schopnost sloučenin obecného vzorce I antagonizovat účinky leukotrienů činí tyto látky užitečnými pro prevenci a odstraňování symptomů, vyvolaných leukotrieny u humánních subjektů. Antagonismus vůči účinkům, vyvolaným leukotrieny, předurčuje indikaci sloučenin podle vynálezu a farmaceutických přípravků na jejich bázi. Tyto látky jsou proto užitečné pro léčení, prevenci nebo zlepšení stavu savců, zejména lidí, v případě

- 1) plicních poruch, včetně chorob, jako je astma, chronická bronchitida a příbuzné obstrukční choroby dýchacích cest;
- 2) alergií a alergických reakcí jako je kontaktní dermatitida, alergická konjunktivitida apod.;
- 3) zánětlivých onemocnění, jako je artritida a zánět střev;
- 4) bolestí;
- 5) chorob pokožky, jako je psoriasis, atopický ekzém apod.;
- 6) kardiovaskulárních chorob, jako je angina, ischemická choroba myokardu, hypertenze, agregace krevních destiček apod.;



- 7) renální insuficience, která je způsobena ischemií, vyvolanou imunologickou nebo chemickou (cyklosporinovou) etiologií;
- 8) migrény nebo opakujících se náhlých a intenzivních jednostranných bolestí hlavy;
- 9) chorob oka, jako je uveitis;
- 10) hepatitis vyvolané chemickými, imunologickými nebo infekčními stimuly;
- 11) trauma nebo šokových stavů, jako jsou popáleniny, endotoxemie apod.;
- 12) odmítání allotransplantátů;
- 13) prevence vedlejších účinků, spojených s terapeutickým podáváním cytokinů, jako interleukinu II a nádorového nekrotického faktoru;
- 14) chronických plicních chorob, jako je cystická fibróza, bronchitida a jiné choroby velkých i malých cest dýchacích a
- 15) cholecystitis.

Sloučenin podle tohoto vynálezu je také možno používat pro prevenci a léčení chorobných stavů savců a zejména lidí, jako je erozivní gastritis; erozivní esophagitis; diarrhea, cerebrální spasma; předčasná práce k porodu; spontánní potrat; dysmenorrhea; ischemie; poškození nebo nekróza hepatické, pankreatické, renální nebo myokardiální tkáně, které je způsobeno škodlivinami; jaterní parenchymální poškození, způsobené hepatoxickými činidly, jako je tetrachlormethan a D-galaktosamin; ischemické renální selhání; poškození jater, způsobené chorobou; poškození slinivky břišní nebo žaludku, způsobené solí žlučové kyseliny; poškození buněk, způsobené úrazem nebo stresem a renální selhání, vyvolané glycerolem. Sloučeniny podle vynálezu mohou také vykazovat cytoprotektivní účinek.

Cytoprotektivní účinnost sloučenin podle vynálezu je možno pozorovat jak u zvířat, tak u lidí na základě zvýšené odolnosti gastrointestinální sliznice vůči škodlivým účinkům silných dráždivel, jako například ulcerogennímu účinku aspirinu nebo indometacinu. Sloučeniny podle vynálezu nejen snižují účinek nesteroidních protizánětlivých léčiv na gastrointestinální trakt, nýbrž i zabraňují poškození žaludku, způsobenému orálním podáním silných kyselin, silných bází, ethanolu, hypertonických roztoků solí apod. (tyto cytoprotektivní účinky sloučeniny podle vynálezu byly potvrzeny zkouškami na zvířatech).

Pro měření cytoprotektivní schopnosti se může použít dvou testů, tj. a) testu s poškozením, vyvolaným ethanolem, a b) testu s vyvoláním vředů pomocí indometacinu. Tyto testy jsou popsány v EP 140 684.

Velikost profylaktické nebo terapeutické dávky sloučeniny obecného vzorce I bude samozřejmě záviset na povaze a prudkosti onemocnění, které má být léčeno a na konkrétně zvolené sloučenině obecného vzorce I a způsobu jejího podávání. Velikost dávky bude také záviset na věku, hmotnosti a odpovědi individuálního pacienta. V případě antiastmatického, antialergického nebo antiinflammatorního použití a obecně v případě jiného použití než cytoprotektivního použití, bude obvykle denní dávka ležet v rozmezí od asi 0,001 do asi 100 mg na kg tělesné hmotnosti savce. Přednostní dávka bude činit 0,01 až asi 10, s výhodou 0,1 až 1 mg/kg tělesné hmotnosti. Denní dávku je možno podávat najednou nebo ve formě několika dílčích dávek. V některých případech však může být nutné použít dávkování, ležícího vně shora uvedených hranic.

V případě, že se sloučenina podle vynálezu podává ve formě intravenózního přípravku, leží vhodná dávka v případě antiastmatického, antiinflammatorního nebo antialergického použití v rozmezí od asi 0,001 do asi 25, přednostně od asi 0,01 do asi 1 mg/kg tělesné hmotnosti za den. V případě intravenózního podávání k cytoprotektivním účelům se sloučenina obecného vzorce I podává v denní dávce v rozmezí od asi 0,1 do asi 100, přednostně od asi 1 do asi 100 a nejvýhodněji od asi 1 do asi 10 mg/kg tělesné hmotnosti.

V případě orálních přípravků leží vhodná denní dávka sloučeniny obecného vzorce I při antiastmatickém, antiinflammatorním nebo antialergickém použití v rozmezí od asi 0,01 do asi 100, přednostně od asi 0,1 do asi 10 mg/kg. Podává-li se sloučenina obecného vzorce I orálně k cytoprotektivním účelům, leží její vhodná denní dávka v rozmezí od 0,1 do asi 100, přednostně od asi 1 do asi 100 a nejvýhodněji od asi 10 do asi 100 mg/kg tělesné hmotnosti.

Pro léčení očních chorob se používá oftalmických přípravků pro okulární podávání, tvořených roztoky nebo suspenzemi sloučenin obecného vzorce I ve vhodném oftalmickém vehikulu o koncentraci 0,001 až 1 % hmotnostní.

Přesné množství sloučeniny obecného vzorce I pro použití jako cytoprotektivního činidla bude mj. záviset na tom, zda se tato sloučenina podává za účelem zahojení poškozených buněk, nebo za účelem zabránění příštímu poškození. Dále je toto množství závislé na druhu poškozených buněk (například gastrointestinální ulcerace vs. nefrotická nekróza) a na druhu kauzativního činidla. Jako příklad použití sloučeniny obecného vzorce I pro zabránění možnému budoucímu poškození buněk je možno uvést společné podávání sloučeniny obecného vzorce I s nesteroidním protizánětlivým činidlem, které by jinak mohlo takové poškození způsobit (například indomethacin). Při takovém použití se sloučenina obecného vzorce I podává v časovém rozmezí od 30 minut před do 30 minut po podání protizánětlivého nesteroidního léčiva. Přednostně se sloučenina obecného vzorce I podává před podáním takového léčiva nebo současně s ním, například ve formě kombinované dávkovací formy.

Účinnou dávku sloučeniny podle vynálezu je možno savcům, zejména lidem, podávat jakýmkoliv vhodným způsobem podávání. Je například možné použití orálního, rektálního, topického, parenterálního, okulárního, pulmonárního, nasálního podávání apod. Jako vhodné dávkovací formy je možno uvést tablety, pastilky, disperze, suspenze, roztoky, kapsle, krémy, masti, aerosoly apod.

Farmaceutické přípravky podle tohoto vynálezu obsahují jako účinnou přísadu sloučeninu obecného vzorce I nebo její farmaceuticky vhodnou sůl. Kromě toho mohou tyto přípravky obsahovat farmaceuticky vhodný nosič a popřípadě jiné terapeuticky účinné přísady. Pod pojmem "farmaceuticky vhodné soli" se rozumějí soli, připravené za použití farmaceuticky vhodných netoxických bází nebo kyselin, jako jsou anorganické báze nebo kyseliny a organické báze nebo kyseliny.

Přípravky zahrnují přípravky vhodné pro orální, rektální, topické, parenterální podávání (včetně subkutánního, intramuskulárního a intravenózního podávání), okulární podávání (optalmické podávání), pulmonární podávání (nasální nebo bukální inhalace) nebo nasální podávání. Nejvhodnější způsob podávání bude v každém konkrétním případě záviset na druhu a prudkosti léčeného onemocnění a na druhu účinné přísady. Přípravky podle vynálezu mohou být zpracovány na jednotkovou dávkovací formu. Při přípravě těchto přípravků a forem se může používat metod, které jsou ve farmaceutickém oboru obvyklé.

Při podávání formou inhalací se sloučeniny podle vynálezu dodávají ve formě aerosolových sprejů, uvolňovaných z tlakových balení nebo rozprašovačů. Sloučeniny podle vynálezu je v tomto případě také možno dodávat v práškovité formě. Práškovité přípravky se inhalují za použití zařízení pro inhalaci insuflačních prášků. Přednostním dodávkovým systémem pro inhalaci je aerosol, dodávaný ve formě odměřených dávek. Takový aerosol může mít povahu suspenze nebo roztoku sloučeniny obecného vzorce I ve vhodném hnacím plynu (propelentu), jako je fluorovaný uhlovodík nebo uhlovodík.

Vhodné topické přípravky na bázi sloučenin obecného vzorce I zahrnují transdermální systémy, aerosoly, krémy, masti, lotiony, pudry apod.

Při výrobě farmaceutických přípravků se sloučeniny obecného vzorce I mohou mísit na homogenní směsi s farmaceuticky vhodnými nosiči. Mísení účinných přísad s těmito nosiči se může provádět obvyklými mísicími technikami, kterých se běžně používá ve farma-

ceutickém oboru. Nosič může mít řadu různých forem v závislosti na druhu přípravku, požadovaného pro to které podávání, například orální nebo parenterální podávání (včetně intravenózního podávání). Při výrobě farmaceutických přípravků, vhodných pro orální podávání, se může používat jakýchkoliv obvyklých farmaceuticky vhodných nosičů, jako je například voda, glykoly, oleje, alkoholy, příchutě, konzervační činidla, barvicí látky apod., pokud se mají získat orální kapalně přípravky, jako například suspenze, elixíry a roztoky. Dále se také může používat jako nosičů škrobů, cukrů, mikrokrystalické celulózy, ředidel, granulačních činidel, mazadel, pojiv, disintegračních činidel apod., pokud se mají získat orální pevné přípravky, jako jsou například prášky, kapsle a tablety. Pevným orálním přípravkům se dává přednost před kapalnými. S ohledem na snadnost podávání se za nejvýhodnější orální dávkovací formy považují tablety a kapsle a v tomto případě se přirozeně používá pevných farmaceutických nosičů. Tablety je možno popřípadě potahovat standardními povlaky, nanášenými z vodného nebo nevodného prostředí.

Kromě obvyklých dávkovacích forem, uvedených shora, je sloučeniny obecného vzorce I také možno podávat ve formě přípravků s regulovaným uvolňováním a/nebo pomocí dávkovacích systémů, které jsou například popsány v US patentech č. 3 845 770, 3 916 899, 3 536 809, 3 598 123, 3 630 200 a 4 008 719. Tyto citace jsou zde uvedeny náhradou na přenesení celého jejich textu do popisu tohoto vynálezu.

Farmaceutické přípravky podle tohoto vynálezu, které se hodí pro orální podávání, mohou mít podobu oddělených jednotek, jako jsou kapsle, oplatky nebo tablety, z nichž každá obsahuje předem určené množství účinné přísady ve formě prášku, granulátu, roztoku nebo suspenze ve vodné kapalině, nevodné kapalině, emulzi typu olej ve vodě nebo emulzi typu voda v oleji. Takové přípravky je možno vyrábět jakýmkoliv obvyklými farmaceutickými postupy, které však vždy zahrnují stupeň, při němž se účinná přísada uvádí do styku s nosičem, tvořeným jednou nebo více potřebnými složkami. Obvykle se farmaceutické přípravky připravují tak, že se účinná přísada mísí s kapalnými nosiči nebo jemně rozdělenými pevnými nosiči nebo oběma druhy těchto nosičů tak dlouho, dokud

nevznikne homogenní směs, a potom se vzniklý produkt popřípadě tváří do požadované podoby. Tak například tablety se mohou vyrábět lisováním nebo tvářením, popřípadě za spolupoužití jedné nebo více přídavných přísad. Lisované tablety se mohou vyrábět lisováním ve vhodném stroji z účinné přísady ve formě prášku nebo granulátu, k níž se popřípadě přimísí pojivo, mazadlo, inertní ředidlo a povrchově aktivní látky nebo dispergátor. Tvářené tablety se mohou vyrábět tvářením ve vhodném stroji ze směsi práškovité sloučeniny, zvlhčené inertním kapalným ředidlem. Každá tableta účelně obsahuje asi 2,5 až asi 500 mg účinné přísady a každá oplatka nebo kapsle asi 2,5 až asi 500 mg účinné přísady.

Dále je uvedeno několik příkladů reprezentativních farmaceutických dávkovacích forem pro sloučeniny obecného vzorce I.

Injekční suspenze (I.M.)	mg/ml
sloučenina obecného vzorce I	10
methylcelulóza	5,0
Tween 80	0,5
benzylalkohol	9,0
benzalkoniumchlorid	1,0
voda pro injekce do celkového objemu 1 ml	
Tableta	mg/tableta
sloučenina obecného vzorce I	25
mikrokrystalická celulóza	415
Providone	14,0
předželatinovaný škrob	43,5
stearan hořečnatý	2,5
Celkem	500

Kapsle	mg/kapsle
sloučenina obecného vzorce I	25
práškovitá laktóza	573,5
stearan hořečnatý	1,5
Celkem	600

Aerosol	na jedno balení
sloučenina obecného vzorce I	24 mg
lecithin, NF kapalný koncentrát	1,2 mg
trichlorfluormethan, NF	4,025 g
dichlordifluormethan, NF	12,15 g

Kromě sloučenin obecného vzorce I mohou farmaceutické přípravky podle tohoto vynálezu také obsahovat jiné účinné přísady, jako inhibitory cyklooxygenázy, nesteroidní protizánětlivá léčiva (NSAID), periferní analgetická činidla, jako zomepirac, diflunisal apod. Hmotnostní poměr sloučeniny obecného vzorce I ke druhé účinné přísadě se může měnit a bude záviset na účinné dávce každé z těchto přísad. Obvykle se každé účinné přísady používá v účinném množství. Tak například, když se sloučenina obecného vzorce I kombinuje s NSAID, bude hmotnostní poměr sloučeniny obecného vzorce I k NSAID obecně ležet v rozmezí přibližně od 1 000:1 do 1:1 000, přednostně od asi 200:1 do asi 1:200. Kombinace sloučenin obecného vzorce I s jinými účinnými přísadami bude obvykle také ležet ve shora uvedeném rozmezí. V každém případě však platí, že by se mělo používat účinných dávek všech použitých účinných přísad.

NSAID je možno obecně klasifikovat do pěti skupin.

- (1) deriváty kyseliny propionové;
- (2) deriváty kyseliny octové;
- (3) deriváty fenamové kyseliny;
- (4) oxikamy; a
- (5) deriváty bifenyلكarboxylové kyseliny

a jejich farmaceuticky vhodné soli.

Z derivátů kyseliny propionové, kterých je v této souvislosti možno použít, je možno uvést: alminoprofen, benzoxaprofen, kyselinu bucloxovou, carprofen, fenbufen, fenoprofen, fluprofen, flurbiprofen, ibuprofen, indoprofen, ketoprofen, miroprofen, naproxen, oxaprozin, pyrprofen, prano-profen, suprofen, kyselinu tiaprofenovou a tioxaprofen. Do této skupiny patří i strukturně příbuzné deriváty kyseliny propionové, které mají podobné analgetické a protizánětlivé vlastnosti.

Pod pojmem "deriváty kyseliny propionové", jak se ho používá v tomto popisu, se tedy rozumějí nenarkotická analgetika a nesteroidní protizánětlivá léčiva, která obsahují volnou skupinu vzorce  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{COOH}$  nebo  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$  (která může být popřípadě ve formě skupiny farmaceuticky vhodné soli, například ve formě skupiny vzorce  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{COO}^-\text{Na}^+$  nebo  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COO}^-\text{Na}^+$ ). Tato skupina je obvykle připojena přímo nebo prostřednictvím karbonylové funkční skupiny ke kruhovému systému, přednostně aromatickému kruhovému systému.

Z derivátů kyseliny octové, kterých je v této souvislosti možno použít, je možno uvést: indomethacin, což je přednostní látka typu NSAID, acemetacin, alclofenac, clidanac, diclofenac, fenclofenac, kyselinu fenclozovou, fentiazac, furofenac, ibufenac, isoxepac, oxpinac, sulindac, tiopinac, tolmetin, zidometacin a zomepirac. Do této skupiny spadají také strukturně příbuzné deriváty kyseliny octové, které mají podobné analgetické a protizánětlivé vlastnosti.

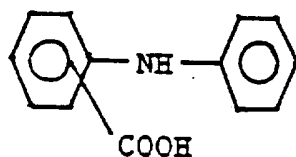
Pod pojmem "deriváty kyseliny octové", jak se ho používá v tomto popisu, se tedy rozumějí nenarkotická analgetika a nesteroidní protizánětlivá léčiva, obsahující volnou skupinu vzorce  $-\text{CH}_2\text{COOH}$  (která může být popřípadě ve formě skupiny farmaceuticky vhodné soli, například  $-\text{CH}_2\text{COO}^-\text{Na}^+$ ). Tato skupina je obvykle připojena přímo ke kruhovému systému, přednostně aromatickému nebo heteroaromatickému kruhovému systému.

Z derivátů kyseliny fenamové, kterých je v této souvislosti možno použít, je možno uvést: kyselinu flufenamovou, kyselinu meclofenamovou, kyselinu mefenamovou, kyselinu niflumovou a kyse-



linu tolfenamovou. Do této skupiny spadají také strukturně příbuzné deriváty kyseliny fenamové, které mají podobné analgetické a protizánětlivé vlastnosti.

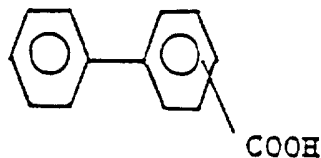
Pod pojmem "deriváty kyseliny fenamové", jak se ho používá v tomto popisu, se tedy rozumějí nenarkotická analgetika a nesteroidní protizánětlivá léčiva, která obsahují základní strukturu vzorce



která může nést různé substituenty. Volná karboxyskupina může být v této struktuře přítomna ve formě skupiny farmaceuticky vhodné soli, například ve formě skupina  $\text{-COO}^-\text{Na}^+$ .

Z derivátů bifenylnkarboxylové kyseliny, kterých je v této souvislosti možno použít, je možno uvést diflunisal a flufenisal. Do této skupiny také spadají strukturně příbuzné deriváty bifenylnkarboxylové kyseliny, které mají podobné analgetické a protizánětlivé vlastnosti.

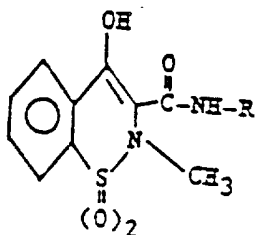
Pod pojmem "deriváty bifenylnkarboxylové kyseliny", jak se ho používá v tomto popisu, se tedy rozumějí nenarkotická analgetika a nesteroidní protizánětlivá léčiva, obsahující základní strukturu vzorce



která může nést různé substituenty. Karboxylová skupina, obsažená v této struktuře, může být ve volné formě nebo ve formě skupiny farmaceuticky vhodné soli, například ve formě skupiny  $\text{-COO}^-\text{Na}^+$ .

Z oxikamů, kterých je možno v této souvislosti použít, je možno uvést isoxicam, piroxicam, sudoxicam a tenoxicam. Do této skupiny také patří strukturně příbuzné oxikamy, které mají podobné analgetické a protizánětlivé vlastnosti.

Pod pojmem "oxikamy", jak se ho používá v tomto popisu, se tedy rozumějí nenarkotická analgetika a nesteroidní protizánětlivá léčiva, jejichž struktura odpovídá obecnému vzorci



kde R představuje arylový nebo heteroarylový kruhový systém.

Může se také použít následujících látek typu NSAID: amfenac natrium, aminoprofen, anitrazafen, antrafenine, auranofin, benzadac lysinát, benzydanine, beprozín, broperamole, bufezolac, cinmetacin, ciproquazone, cloximate, dazidamine, deboxamet, delmetacin, detomidine, dexindoprofen, diacerein, di-fisalamine, difenpyramide, emorfazone, kyselina enfenamová, enolicam, epirozole, etersalate, etodolac, etofenamate, fanetizole mesylát, fenclorac, fendosal, fenflumizole, feprazone, floctafenine, flunixin, flunoxaprofen, fluproquazone, fopirtoline, fosfosal, furclopiprofen, glucametacin, quaimosal, ibuproxam, isofezolac, isonixin, isoprofen, isoxicam, lefetamine hydrochlorid, leflunomide, lofemizole, lonazozac kalcium, lotifazole, loxoprofen, lysin clonixinate, meclofenamate natrium, meseclazone, nabumetone, nictindole, nimesulide, orpanoxin, oxametacin, oxapadol, perisoxal citrát, pimeprofen, pimetacin, piproxen, pirazolac, pirfenidone, proglumetacin maleát, proquazone, pyridoxiprofen, sudoxicam, talmetacin, talniflumate, tenoxicam, thiazolinobutazone, thielavin B, tiaramide hydrochlorid, tiplamizole, timegadine, tolpadol, tryptamid a ufenamate.

Také se může použít následujících látek typu NSAID, které jsou označeny kódovacím číslem společnosti (viz například Pharma-

projects): 480156S, AA861, AD1590, AFP802, AFP860, AI77B, AP504, AU8001, BPPC, BW540C, CHINOIN 127, CN100, EB382, EL508, F1044, GV3658, ITF182, KCNTEI6090, KME4, LA2851, MR714, MR897, MY309, ONO3144, PR823, PV102, PV108, RS2131, SCR152, SH440, R830, SIR133, SPAS510, SQ27239, ST281, SY6001, TA60, TAI-901 (4-benzoyl-1-indankarboxylová kyselina), TVX2706, U60257, UR2301 a WY41770.

Použitelné látky typu NSAID také zahrnují salicyláty, konkrétně kyselinu acetylsalicylovou a fenylbutazony a jejich farmaceuticky vhodné soli.

Kromě indometacinu jsou dalšími přednostními látkami typu NSAID kyselina acetylsalicylová, diclofenac, fenbufen, fenoprofen, flurbiprofen, ibuprofen, ketoprofen, naproxen, fenylbutazone, piroxicam, sulindac a tolmetin.

Farmaceutické přípravky, obsahující sloučeniny obecného vzorce I, mohou také obsahovat inhibitory biosyntézy leukotrienů, jako jsou například látky, zveřejněné v EP 138 481 (24. dubna 1985), EP 115 394 (8. srpna 1984), EP 136 893 (10. dubna 1985) a EP 140 709 (8. května 1985). Výše uvedené citace jsou zde uvedeny náhradou za přenesení jejich celého textu do popisu tohoto vynálezu.

Sloučenin obecného vzorce I je také možno používat v kombinaci s antagonisty leukotrienu, jako například látkami, zveřejněnými v EP 106 565 (25. dubna 1984) a EP 104 885 (4. dubna 1984) a jinými látkami, které jsou známé v tomto oboru a které jsou například zveřejněny v přihláškách EP č. 56 172 (21. července 1982) a 61 800 (10. června 1982) a v GB 2 058 785 (15. dubna 1981).

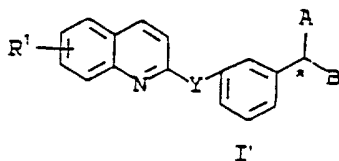
Farmaceutické přípravky, obsahující sloučeniny obecného vzorce I, mohou jako druhou účinnou přísadu obsahovat také antagonisty prostaglandinu, jako například látky, zveřejněné v EP 11 067 (28. května 1980) nebo antagonisty thromboxanu, jako jsou například látky, popsané v US 4 237 160. Tyto přípravky mohou také obsahovat inhibitory histidindekarboxylázy, jako a-fluor-

methylnhistidin, popsaný v US 4 325 961. Sloučeniny obecného vzorce I je také s výhodou možno kombinovat s antagonisty  $H_1$  nebo  $H_2$ -receptorů, jako je například acetamazole, aminothiadiazoly, zveřejněné v EP 40 696 (2. prosince 1981), benadryl, cimetidine, famotidine, framamine, histadyl, phenergan, ranitidine, terfenadine a podobné sloučeniny, jako například sloučeniny, popsané v US 4 283 408, 4 362 736 a 4 394 508. Tyto farmaceutické přípravky mohou také obsahovat inhibitor  $K^+/H^+$  ATPasy, jako je omeprazole, který je zveřejněn v US 4 255 431 apod. Sloučeniny obecného vzorce I je také možno s užitkem kombinovat s většinou stabilizačních činidel pro buňky, jako je například 1,3-bis(2-karboxychromon-5-yloxy)-2-hydroxypropan a podobné sloučeniny, které jsou popsány v GB 1 144 905 a 1 144 906. Jiné užitečné farmaceutické přípravky obsahují sloučeniny obecného vzorce I v kombinaci s antagonisty serotoninu, jako je methysergide, antagonisty serotoninu, popsány v Nature, sv. 316, str. 126 až 131, 1985 apod.

Jiné výhodné farmaceutické přípravky obsahují sloučeniny obecného vzorce I v kombinaci s anti-cholinergiky, jako je ipratropium bromid, bronchodilátory, jako je beta agonista salbutamol, metaproterenol, terbutaline, fenoterol apod. a antiastmatickými léčivými, jako je theophylline, cholin theophyllinát a enprofylline, antagonisty vápníku nifedipine, diltiazem, nitrendipine, verapamil, nimodipine, felodipine atd. a kortikosteroidy, jako je hydrokortison, methylprednisolon, betamethasone, dexamethasone, beclomethasone apod.

V následující tabulce I jsou ilustrovány reprezentativní sloučeniny podle tohoto vynálezu. V tabulce II jsou uvedeny elementární analýzy sloučenin, uvedených v tabulce I.

Tabulka I



Př.	*	R <sup>1</sup>	Y	A	B
1	RS	7-Cl	C≡C	SCH <sub>2</sub> CHMeCO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CMe <sub>2</sub> OH
2	RS	7-Cl	CH=CH	S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)C((CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> OH
3	RS	7-Cl	CH=CH	S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (4-Cl-1,2-phe)CMe <sub>2</sub> OH
4	RS	7-Cl	CH=CH	SCH <sub>2</sub> CHMeCO <sub>2</sub> H	(1,3-phe)CMe <sub>2</sub> OH
5	RS	7-Cl	CH=CH	S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CMe <sub>2</sub> OH
6	RS	7-Cl	CH=CH	SCH <sub>2</sub> CHMeCO <sub>2</sub> H	S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1-c-Pen)OH
7	RS	7-Cl	CH=CH	SCH <sub>2</sub> (R)CHMeCO <sub>2</sub> H	S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CMe <sub>2</sub> OH
8	S	7-Cl	C≡C	SCH <sub>2</sub> (S)CHMeCO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CMe <sub>2</sub> OH
9	RS	7-Cl	CH=CH	SCH <sub>2</sub> CHMeCO <sub>2</sub> H	(1,4-phe)CMe <sub>2</sub> OH
10	RS	7-Cl	C≡C	SCH <sub>2</sub> CHEtCO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CMe <sub>2</sub> OH
11	RS	7-Cl	CH=CH	SCH <sub>2</sub> CHEtCO <sub>2</sub> H	(1,3-phe)CMe <sub>2</sub> OH
12	S	7-Cl	CH=CH	SCH <sub>2</sub> (S)CHEtCO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> (1,2-phe)CMe <sub>2</sub> OH
13	RS	7-Cl	CH=CH	S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CHMeCO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CMe <sub>2</sub> OH
14	RS	7-Cl	C≡C	S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CMe <sub>2</sub> OH
15	RS	7-Cl	CH=CH	SCH <sub>2</sub> CHMeCO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CMe <sub>2</sub> OH
16	S	7-Cl	CH=CH	SCH <sub>2</sub> (S)CHMeCO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CMe <sub>2</sub> OH
17	R	7-Cl	CH=CH	SCH <sub>2</sub> (S)CHMeCO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CMe <sub>2</sub> OH
18	S	7-Cl	CH=CH	S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CMe <sub>2</sub> OH
19	S	7-Cl	CH=CH	SCH <sub>2</sub> CHMeCO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)C(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> OH
20	RS	7-Cl	CH=CH	SCH <sub>2</sub> CHMeCO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,3-phe)C(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> OH
21	RS	7-Cl	CH=CH	SCH <sub>2</sub> CHMeCO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,3-phe)CMe <sub>2</sub> OH
22	RS	7-Cl	CH=CH	SCH <sub>2</sub> CHEtCO <sub>2</sub> H	SCH <sub>2</sub> CMe <sub>2</sub> CMe <sub>2</sub> OH
23	RS	7-Cl	CH=CH	SCH <sub>2</sub> CHMeCMe <sub>2</sub> OH	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CO <sub>2</sub> H
24	RS	7-Cl	CH=CH	SCH <sub>2</sub> CHMeCMe <sub>2</sub> OH	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CONH <sub>2</sub>
25	RS	7-Cl	CH=CH	SCH <sub>2</sub> CHMeCO <sub>2</sub> H	SCH <sub>2</sub> (1,2-phe)CMe <sub>2</sub> OH
26	RS	7-Cl	CH=CH	SCH <sub>2</sub> CHMeCO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,4-phe)CMe <sub>2</sub> OH
27	RS	7-Cl	CH=CH	SCH <sub>2</sub> CHEtCO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CMe <sub>2</sub> OH
28	RS	7-Cl	CH=CH	SCH <sub>2</sub> CH(OMe)CO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CMe <sub>2</sub> OH
29	S	7-Cl	CH=CH	SCH <sub>2</sub> (R)CHtCO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CMe <sub>2</sub> OH
30	RS	7-Cl	CH=CH	S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CH(CF <sub>3</sub> )OH

Př.	*	R <sup>1</sup>	Y	A	B
31	S	7-Cl	CH=CH	SCH <sub>2</sub> (R)CHMeCO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CMe <sub>2</sub> OH
32	S	7-Cl	CH=CH	SCH <sub>2</sub> (S)CHEtCO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CMe <sub>2</sub> OH
33	RS	7-Cl	CH=CH	SCH <sub>2</sub> CMe <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CMe <sub>2</sub> OH
34	RS	7-Cl	CH=CH	SCH <sub>2</sub> CHEtCO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,3-phe)CMe <sub>2</sub> OH
35	RS	7-Cl	CH=CH	SCH <sub>2</sub> CHEtCO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)C(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> OH
36	RS	H	CH=CH	SCH <sub>2</sub> CHMeCO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CMe <sub>2</sub> OH
37	RS	H	CH=CH	SCH <sub>2</sub> CHEtCO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CMe <sub>2</sub> OH
38	RS	7-Cl	CH=CH	SCH <sub>2</sub> CHEtCO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (4-Br-1,2-phe)CMe <sub>2</sub> OH
39	RS	7-Cl	CH=CH	SCH <sub>2</sub> CHEtCO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CMeEtOH
40	RS	7-Cl	CH=CH	SCH <sub>2</sub> CHEtCO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CEt <sub>2</sub> OH
41	RS	7-Cl	CH=CH	SCH <sub>2</sub> CHEtCO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)C((CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> )OH
42	RS	7-Cl	CH=CH	SCH <sub>2</sub> CHMeCO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CMe <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>
43	RS	7-Cl	CH=CH	SCH <sub>2</sub> CHEtCO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CMeNHMe
44	RS	7-Cl	CH=CH	SCH <sub>2</sub> CHEtCO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CMeNMe <sub>2</sub>
45	RS	7-Cl	CH=CH	SCH <sub>2</sub> CHEtCO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (2,5-fur)CMe <sub>2</sub> OH
46	RS	7-Cl	CH=CH	SCH <sub>2</sub> CHEtCO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (2,6-pye)CMe <sub>2</sub> OH
47	RS	7-Cl	CH=CH	SCH <sub>2</sub> CHEtCO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (4,2-pye)CMe <sub>2</sub> OH
48	RS	7-Cl	CH=CH	SCH <sub>2</sub> CHEtCO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (2,5-thio)CMe <sub>2</sub> OH
49	RS	7-Cl	CH=CH	SCH <sub>2</sub> CHEtCO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (3,2-pye)CMe <sub>2</sub> OH
50	RS	7-CN	CH=CH	SCH <sub>2</sub> CHEtCO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,4-phe)CMe <sub>2</sub> OH
51	RS	7-CF <sub>3</sub>	CH=CH	SCH <sub>2</sub> CHEtCO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CMe <sub>2</sub> OH
52	RS	7-Cl	CH=CH	SCH <sub>2</sub> CHMeCONHS(O) <sub>2</sub> Me	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CMe <sub>2</sub> OH
53	RS	7-NO <sub>2</sub>	CH=CH	SCH <sub>2</sub> CHMeCONH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CMe <sub>2</sub> OH
54	RS	7-Cl	CH=CH	SCH <sub>2</sub> CHMeCONHMe	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CMe <sub>2</sub> OH
55	RS	7-Cl	CH=CH	SCH <sub>2</sub> CHMeTz	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CMe <sub>2</sub> OH
56	RS	7-Cl	CH=CH	SCH <sub>2</sub> CHEtTz	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CMe <sub>2</sub> OH
57	RS	7-Cl	CH=CH	SCH <sub>2</sub> CHEtCONHS(O) <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CMe <sub>2</sub> OH
58	RS	7-Cl	CH=CH	SCH <sub>2</sub> CHMeNO <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CMe <sub>2</sub> OH
59	RS	7-Cl	CH=CH	S(CH <sub>2</sub> )CONHS(O) <sub>2</sub> Ph	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CMe <sub>2</sub> OH
60	R	7-Cl	CH=CH	SCH <sub>2</sub> (S)CHEtCO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CMe <sub>2</sub> OH
61	RS	7-Cl	CH=CH	S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CH <sub>2</sub> CMe <sub>2</sub> OH
62	RS	7-Cl	CH=CH	S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CMe <sub>2</sub> OH	(1,3-phe)CO <sub>2</sub> H
63	RS	7-Cl	CH=CH	SCH <sub>2</sub> CH(n-Pr)CO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CMe <sub>2</sub> OH
64	RS	7-Br	CH=CH	SCH <sub>2</sub> CHEtCO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CMe <sub>2</sub> OH
65	S	7-Cl	CH=CH	SCH <sub>2</sub> CH(CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub> )CO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CMe <sub>2</sub> OH
66	S	7-Cl	CH=CH	SCH <sub>2</sub> CHEtCO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CHMeOH
67	S	7-Cl	CH=CH	SCH <sub>2</sub> CH(CH <sub>2</sub> SMe)CO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CMe <sub>2</sub> OH

Př.	*	R <sup>1</sup>	Y	A	B
68	S	7-Cl	CH=CH	SCH <sub>2</sub> CH(c-Pr)CO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CMe <sub>2</sub> OH
69	S	7-Cl	CH=CH	SCH <sub>2</sub> CH(CH <sub>2</sub> C≡CH)CO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CMe <sub>2</sub> OH
70	S	7-Cl	CH=CH	SCH <sub>2</sub> CH(CH <sub>2</sub> Ph)CO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CMe <sub>2</sub> OH
71	RS	7-Cl	CH=CH	SCH <sub>2</sub> CHMeCO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CHMeOH
72	S	7-Cl	CH=CH	SCH <sub>2</sub> CHPhCO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CMe <sub>2</sub> OH
73	S	7-Cl	CH=CH	SCH <sub>2</sub> (S)CHEtCO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CH <sub>2</sub> CMe <sub>2</sub> OH
74	S	7-Cl	CH=CH	SCH <sub>2</sub> CHEtCO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CH <sub>2</sub> CHMeOH
75	S	7-Cl	CH=CH	SCH <sub>2</sub> CH(n-Pr)CO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CHMeOH
76	RS	7-Cl	CH=CH	SCH <sub>2</sub> CHEtCO <sub>2</sub> H	(1,2-phe)CMe <sub>2</sub> OH
77	S	7-Cl	CH=CH	SCH <sub>2</sub> CHEtCO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)C(CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> )OH
78	RS	7-Cl	CH=CH	S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CMe <sub>2</sub> OH	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CO <sub>2</sub> H
79	S	7-Br	CH=CH	SCH <sub>2</sub> (S)CHEtCO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CMe <sub>2</sub> OH
80	S	7-Cl	CH=CH	S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CMe <sub>2</sub> OH	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CHMeCO <sub>2</sub> H
81	RS	7-Cl	CH=CH	S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	CH <sub>2</sub> CHOH(1,4-phe)CN
82	RS	7-Cl	CH=CH	S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	CH <sub>2</sub> CHOH(1,3-phe)CN <sub>4</sub> H
83	RS	7-Cl	CH=CH	S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> )CHOH(1,4-phe)CN <sub>4</sub> H
84	S	7-Cl	CH=CH	S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CMe <sub>2</sub> OH
85	S	7-Cl	CH=CH	SCH <sub>2</sub> CHCF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CMe <sub>2</sub> OH
86	S	7-Cl	CH=CH	S(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CMe <sub>2</sub> OH
87	S	7-Cl	CH=CH	S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CHMeCO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CMe <sub>2</sub> OH
88	S	7-Cl	CH=CH	S(O) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> (S)CHEtCO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CMe <sub>2</sub> OH
89	S	7-Cl	CH=CH	SCH <sub>2</sub> CH(CH <sub>2</sub> OMe)CO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CMe <sub>2</sub> OH
90	S	7-Cl	CH=CH	S(CH <sub>2</sub> )CMe <sub>2</sub> OH	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CO <sub>2</sub> H
91	R	7-Cl	CH=CH	S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CMe <sub>2</sub> OH	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CO <sub>2</sub> H
92	S	7-Cl	CH=CH	SCH <sub>2</sub> (S)CHEtCO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,3-phe)CMe <sub>2</sub> OH
93	S	7-Cl	CH=CH	SCH <sub>2</sub> CHEtCO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,3-phe)(1,1-c-Bu)OH
94	S	7-Cl	CH=CH	S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CMe <sub>2</sub> OH	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> (1,2-phe)COOH
95	R	7-Cl	CH=CH	S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,1-c-Pen)OH
96	S	7-Cl	CH=CH	SCH <sub>2</sub> CH(CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub> )CO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CMe <sub>2</sub> OH
97	S	7-Cl	CH=CH	S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CMe <sub>2</sub> OH	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (4-Cl-1,2-phe)CO <sub>2</sub> H
98	S	7-Cl	CH=CH	SCH <sub>2</sub> CH(n-Pr)CO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CMe <sub>2</sub> OH
99	R	7-Cl	CH=CH	SCH <sub>2</sub> (S)CHetCONHS(O) <sub>2</sub> Me	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CMe <sub>2</sub> OH
100	S	7-Cl	CH=CH	S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CMeOH	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,3-phe)CMe <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H
101	S	7-Cl	CH=CH	S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CMeOH	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,3-phe)CHMeCO <sub>2</sub> H
102	S	7-Cl	CH=CH	S(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CMe <sub>2</sub> OH	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CO <sub>2</sub> H
103	S	7-Cl	CH=CH	SCH <sub>2</sub> (S)CHEtCO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,4-phe)CMe <sub>2</sub> OH
104	RS	7-Cl	CH=CH	S(CH <sub>2</sub> )CMe <sub>2</sub> OH	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,3-phe)CN <sub>4</sub> H

Př.	*	R <sup>1</sup>	Y	A	B
105	S	7-Cl	CH=CH	S(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CMe <sub>2</sub> OH	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CHMeCO <sub>2</sub> H
106	S	7-Cl	CH=CH	S(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CMe <sub>2</sub> OH	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CHMeCONHS(O) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
107	S	7-Cl	CH=CH	S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CMe <sub>2</sub> OH	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CO <sub>2</sub> H
108	R	7-Cl	CH=CH	S(O <sub>2</sub> )CH <sub>2</sub> (S)CHEtCO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CMe <sub>2</sub> OH
109	S	7-Cl	CH=CH	S(CH <sub>2</sub> )CMe <sub>2</sub> OH	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (4-Cl-1,2-phe)CHMeCO <sub>2</sub> OH
110	S	7-Cl	CH=CH	SCH <sub>2</sub> (S)CHMeCO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CH <sub>2</sub> CMe <sub>2</sub> OH
111	S	7-Cl	CH=CH	S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CMe <sub>2</sub> PH	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CO <sub>2</sub> Me
112	S	7-Cl	CH=CH	S(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CMe <sub>2</sub> OH	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (4-Cl-1,2-phe)CO <sub>2</sub> H
113	R	7-Cl	CH=CH	S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CMe <sub>2</sub> OH	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (4-Cl-1,2-phe)CO <sub>2</sub> H
114	S	7-Cl	CH=CH	S(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CMe <sub>2</sub> OH	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CMe <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H
115	S	7-Cl	CH=CH	S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CMe <sub>2</sub> OH	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> (R)CHMe <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H
116	S	7-Cl	CH=CH	S(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CEt <sub>2</sub> OH	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CO <sub>2</sub> H
117	S	7-Cl	CH=CH	S(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CEt <sub>2</sub> OH	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CHMeCO <sub>2</sub> H
118	R	7-Cl	CH=CH	SCHMeCH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CMe <sub>2</sub> OH
119	S	7-Cl	CH=CH	S(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CMe <sub>2</sub> OH	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CHEtCO <sub>2</sub> H
120	S	7-Cl	CH=CH	S(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CMe <sub>2</sub> OH	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CH(n-Pr)CO <sub>2</sub> H
121	S	7-Cl	CH=CH	S(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CMe <sub>2</sub> OH	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CH(i-Pr)CO <sub>2</sub> H
122	R	7-Cl	CH=CH	SCH <sub>2</sub> MeCHMeCO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CMe <sub>2</sub> OH
123	R	7-Cl	CH=CH	S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CMe <sub>2</sub> OH	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> (R)CHMeCO <sub>2</sub> H
124	R	7-Cl	CH=CH	SCH <sub>2</sub> (S)CHMeCN <sub>4</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CMe <sub>2</sub> OH
125	S	7-Cl	CH=CH	SCH <sub>2</sub> (S)CHMeCO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (3-OH-1,4-phe)CHMeOH
126	S	7-Cl	CH=CH	S(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CHMeOH	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CHMeCO <sub>2</sub> H
127	R	7-Cl	CH=CH	S(S)CHMeCH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CMe <sub>2</sub> OH
128	R	7-Cl	CH=CH	S(R)CHMeCH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CMe <sub>2</sub> OH
129	R	7-Cl	CH=CH	S(S)CHMe(S)CHMeCO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CMe <sub>2</sub> OH
130	R	7-Cl	CH=CH	S(R)CHMe(R)CHMeCO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CMe <sub>2</sub> OH
131	R	7-Cl	CH=CH	SCEtCH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CMe <sub>2</sub> OH
132	S	7-Cl	CH=CH	S(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CHMeOH	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CHEtCO <sub>2</sub> H
133	S	7-Cl	CH=CH	SCH <sub>2</sub> (S)CHMeCO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (4-OMe-1,2-phe)CMe <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H
134	R	7-Cl	CH=CH	SCMe <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CMe <sub>2</sub> OH
135	R	7-Cl	CH=CH	SCH <sub>2</sub> CHMeCH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CMe <sub>2</sub> OH
136	R	7-Cl	CH=CH	SCH <sub>2</sub> CMe <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CMe <sub>2</sub> OH
137	S	7-CN	CH=CH	SCH <sub>2</sub> CMe <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CO <sub>2</sub> H
138	S	7-Cl	CH=CH	S(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CMe <sub>2</sub> OH	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)(R)CHEtCO <sub>2</sub> H
139	S	7-Cl	CH=CH	S(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CMe <sub>2</sub> OH	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)(S)CHEtCO <sub>2</sub> H
140	S	7-Cl	CH=CH	S(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CMe <sub>2</sub> OH	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (4-Cl-1,2-phe)CHEtCO <sub>2</sub> H
141	S	7-Cl	CH=CH	S(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CMe <sub>2</sub> OH	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CEt <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H



Př.	*	R <sup>1</sup>	Y	A	B
142	S	7-Cl	CH=CH	S(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CMe <sub>2</sub> OH	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H
143	S	7-Cl	CH=CH	S(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CMe <sub>2</sub> OH	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CH(OH)CO <sub>2</sub> H
144	S	7-Cl	CH=CH	S(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CMe <sub>2</sub> OH	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CHEtCO <sub>2</sub> H
145	S	7-Cl	CH=CH	S(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CMe <sub>2</sub> OH	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CHMeCH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H
146	R	7-Cl	CH=CH	SCH <sub>2</sub> CMe <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CMe <sub>2</sub> OH
147	S	7-Cl	CH=CH	S(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CMe <sub>2</sub> OH	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CHEtCO <sub>2</sub> H
148	S	6-Cl	CH=CH	S(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CMe <sub>2</sub> OH	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CO <sub>2</sub> H
149	S	8-Cl	CH=CH	S(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CMe <sub>2</sub> OH	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CO <sub>2</sub> H
150	S	7-F	CH=CH	S(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CMe <sub>2</sub> OH	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CHEtCO <sub>2</sub> H
151	S	7-Br	CH=CH	S(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CMe <sub>2</sub> OH	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CHMeCO <sub>2</sub> H
152	S	7-I	CH=CH	SCH <sub>2</sub> C(1,1-c-Pr)CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CMe <sub>2</sub> OH
153	S	7-NO <sub>2</sub>	CH=CH	SCH <sub>2</sub> C(1,1-c-Pr)CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CMe <sub>2</sub> OH
154	R	7-N <sub>3</sub>	CH=CH	SCH <sub>2</sub> C(1,1-c-Pr)CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CMe <sub>2</sub> OH
155	RS	7-Cl	CH=CH	S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CMe <sub>2</sub> OH	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CMe <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H
156	R	7-Cl	CH=CH	S(1,2-phe)CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CMe <sub>2</sub> OH
157	R	7-Cl	CH=CH	S(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CMe <sub>2</sub> OH	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CHEtCO <sub>2</sub> H
158	S	7-Cl	CH=CH	S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CMe <sub>2</sub> OH	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CHEtCO <sub>2</sub> H
159	S	7-Cl	CH=CH	S(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CMe(4-Cl-Ph)OH	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CHEtCO <sub>2</sub> H
160	R	7-Cl	CH=CH	SCH <sub>2</sub> (1,2-phe)CMe <sub>2</sub> OH	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CMe <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H
161	R	7-Cl	CH=CH	SCH <sub>2</sub> (1,1-c-Pr)CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CMe <sub>2</sub> OH
162	R	7-Cl	CH=CH	SCH <sub>2</sub> (1,1-c-Bu)CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CMe <sub>2</sub> OH
163	R	7-Cl	CH=CH	SCH <sub>2</sub> CMe <sub>2</sub> CHMeCO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CMe <sub>2</sub> OH
164	S	7-Cl	CH=CH	SCH <sub>2</sub> (1,2-phe)CMe <sub>2</sub> OH	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CMe <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H
165	R	7-Cl	CH=CH	SCHMeCMe <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CMe <sub>2</sub> OH
166	R	7-Cl	CH=CH	S(1,1-c-Pr)CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CMe <sub>2</sub> OH
167	R	7-Cl	CH=CH	S(1,1-c-Pr)CHMeCO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CMe <sub>2</sub> OH

## Tabulka II

## Elementární analýza

př.	vzorec	Vypočteno			Nalezeno		
		C	H	N	C	H	N
81	$C_{30}H_{24}ClN_2O_3SNa \cdot 1,5H_2O$	62,33	4,71	4,85	62,23	4,67	4,71
82	$C_{30}H_{24}ClN_5O_3SNa_2 \cdot 4,5H_2O$	51,69	4,77	10,05	51,72	4,55	10,04
83	$C_{30}H_{24}ClN_5O_3SNa_2 \cdot 4H_2O$	52,37	4,69	10,18	52,47	4,54	10,25
85	$C_{33}H_{30}ClF_3NNaO_3S \cdot 3H_2O$	57,32	5,26	2,07	57,43	5,26	2,03
86	$C_{33}H_{33}ClNO_3SNa \cdot 3,5H_2O$	61,43	6,25	2,17	61,43	6,17	2,16
87	$C_{34}H_{35}ClNO_3SNa \cdot 3,5H_2O$	61,95	6,42	2,12	61,84	6,47	2,12
88	$C_{34}H_{35}NO_5ClSNa \cdot 2,5H_2O$	60,66	5,99	2,08	61,01	5,80	1,91
89	$C_{34}H_{37}NO_4ClSNa \cdot 3,5H_2O$	60,31	6,55	2,07	60,11	6,15	2,02
90	$C_{32}H_{31}ClNO_3SNa \cdot 2H_2O$	63,62	5,84	2,32	63,13	5,86	2,24
91	$C_{32}H_{31}ClNNaO_3S \cdot H_2O$	65,58	5,68	2,39	65,72	5,72	2,79
92	$C_{34}H_{35}ClNO_3SNa$	68,50	5,92	2,35	68,62	6,21	2,26
93	$C_{35}H_{35}ClNO_3SNa \cdot 1,5H_2O$	66,24	5,99	2,20	66,01	5,94	1,93
94	$C_{33}H_{33}ClNO_3SNa \cdot H_2O$	66,04	5,88	2,33	65,96	5,95	2,34
95	$C_{28}H_{29}ClNO_3S_2Na \cdot 2,1H_2O$	57,03	5,71	2,38	57,20	5,98	2,40
96	$C_{34}H_{32}ClF_3NNaO_3S \cdot 2H_2O$	59,51	5,29	2,04	59,36	5,46	2,02
97	$C_{32}H_{30}NO_3SCl_2Na \cdot 1,5H_2O$	61,05	5,28	2,22	60,80	4,99	2,17
98	$C_{35}H_{38}O_3SNCl$	71,47	6,51	2,38	71,32	6,50	2,33
99	$C_{35}H_{38}ClN_2O_4S_2Na \cdot 2H_2O$	59,27	5,97	3,95	59,36	5,69	3,87
100	$C_{35}H_{37}NO_3SClNa \cdot 2H_2O$	65,05	6,40	2,17	65,23	5,91	2,05
101	$C_{34}H_{35}NO_3SClNa \cdot 2H_2O$	64,60	6,22	2,22	64,68	5,81	2,20
102	$C_{33}H_{34}O_3SNCl$	70,76	6,12	2,50	70,55	5,92	2,38
103	$C_{34}H_{35}NO_3ClSNa \cdot 2H_2O$	64,05	6,18	2,21	64,09	6,27	2,13
104	$C_{32}H_{31}ClN_5OSNa \cdot 3H_2O$	59,55	4,95	10,52	59,48	5,77	10,84
105	$C_{36}H_{38}O_3SNCl$	71,47	6,51	2,38	71,44	6,42	2,26
106	$C_{36}H_{41}O_4S_2N_2Cl$	64,99	6,21	4,21	65,08	6,16	3,93
107	$C_{33}H_{33}ClNO_3SNa \cdot 0,5H_2O$	66,04	5,88	2,33	65,96	5,95	2,34
108	$C_{34}H_{35}NO_5ClSNa \cdot H_2O$	63,20	5,77	2,17	63,02	5,78	2,10
109	$C_{34}H_{34}Cl_2NO_3SNa \cdot H_2O$	62,96	5,59	2,16	62,87	5,61	2,15
110	$C_{34}H_{35}ClNO_3SNa \cdot 1,3H_2O$	65,91	6,12	2,26	65,82	5,99	2,26
112	$C_{33}H_{32}NO_3SCl_2Na \cdot 2H_2O$	60,74	5,56	2,15	60,79	5,26	2,03
113	$C_{32}H_{30}NO_3SCl_2Na \cdot 1,5H_2O$	61,05	5,28	2,22	61,10	5,00	2,15
114	$C_{36}H_{39}ClNO_3SNa \cdot 1,5H_2O$	66,40	6,50	2,15	66,31	6,45	2,12

př.	vzorec	Vypočteno			Nalezeno		
		C	H	N	C	H	N
115	$C_{29}H_{33}NO_3SClNa \cdot 0,5H_2O$	64,58	6,31	2,49	64,14	5,90	2,58
116	$C_{35}H_{37}ClNO_3SNa \cdot H_2O$	66,92	6,26	2,23	67,19	6,23	2,18
117	$C_{37}H_{41}ClNO_3SNa \cdot 0,5H_2O$	68,66	6,54	2,16	68,66	6,00	1,63
118	$C_{33}H_{33}NO_3ClSNa \cdot 1,5H_2O$	65,07	5,96	2,30	64,89	6,02	2,28
119	$C_{36}H_{39}ClNNaO_3S \cdot H_2O$	67,33	6,43	2,18	66,97	6,52	2,20
120	$C_{37}H_{41}ClNNaO_3S \cdot 2,5H_2O$	65,04	6,79	2,05	65,38	6,53	2,09
121	$C_{37}H_{41}ClNN_2O_3S \cdot 2,5H_2O$	65,04	6,79	2,05	64,97	6,65	1,97
122	$C_{34}H_{35}NO_3SNa \cdot 2H_2O$	64,60	6,22	2,22	64,43	6,23	2,21
124	$C_{33}H_{33}ClNaN_5SO \cdot 1,5H_2O$	62,58	5,74	11,06	62,52	5,97	10,87
126	$C_{34}H_{35}O_3SNCl$	71,25	6,15	2,44	71,21	6,28	2,36
127	$C_{33}H_{33}ClNO_3SNa \cdot H_2O$	66,04	5,87	2,33	66,41	6,02	2,46
128	$C_{33}H_{33}ClNO_3SNa \cdot H_2O$	66,04	5,87	2,33	66,65	5,74	2,52
129	$C_{34}H_{35}ClNO_3SNa \cdot 1,5H_2O$	65,59	6,10	2,25	65,62	6,06	2,30
130	$C_{34}H_{35}NO_3ClSNa \cdot H_2O$	66,49	6,07	2,28	65,80	5,98	2,23
131	$C_{34}H_{35}NO_3ClSNa \cdot 2H_2O$	64,65	6,02	2,21	64,71	6,02	2,09
134	$C_{34}H_{35}NO_3SClNa \cdot 2H_2O$	64,60	6,22	2,22	64,47	5,93	2,17
135	$C_{34}H_{35}NO_3ClSNa \cdot 2,5H_2O$	64,60	6,22	2,22	64,63	6,16	2,21
138	$C_{36}H_{40}ClNO_3S$	71,80	6,69	2,33	72,11	6,79	2,03
141	$C_{38}H_{43}ClNO_3SNa \cdot 0,5H_2O$	69,02	6,71	2,12	68,91	6,81	2,11
142	$C_{34}H_{35}ClNO_3SNa \cdot 0,5H_2O$	67,48	6,00	2,31	67,75	6,13	2,35
143	$C_{34}H_{35}NO_4SClNa \cdot 2H_2O$	63,00	6,06	2,16	62,49	6,52	2,37
145	$C_{30}H_{35}NO_3SClNa \cdot 2H_2O$	61,68	6,73	2,40	9,63	6,71	2,46
146	$C_{35}H_{37}NO_3SNaCl \cdot 2H_2O$	65,05	6,40	2,17	65,32	6,23	2,14
147	$C_{37}H_{42}O_3SNCl$	72,11	6,87	2,27	71,98	6,85	2,05
156	$C_{37}H_{33}NO_3SClNa \cdot 2H_2O$	66,71	5,66	2,10	66,89	5,67	2,06
157	$C_{36}H_{40}O_3SCl$	71,80	6,69	2,33	71,17	6,58	2,22
160	$C_{35}H_{37}NO_3SClNa \cdot 2H_2O$	65,05	6,40	2,17	65,03	6,45	2,11
161	$C_{35}H_{35}NO_3ClSNa \cdot H_2O$	67,13	5,96	2,24	67,01	5,95	1,97
163	$C_{36}H_{39}NO_3SClNa \cdot 2H_2O$	65,49	6,56	2,12	65,17	6,65	2,13
164	$C_{35}H_{37}NO_3SClNa \cdot H_2O$	66,92	6,26	2,23	66,89	6,19	2,19
165	$C_{36}H_{39}ClNO_3SNa \cdot 0,8H_2O$	67,60	7,41	2,19	67,70	6,34	2,16

Příklady provedení vynálezu

Sloučeniny podle tohoto vynálezu je možno připravovat následujícími metodami. Teplota je udávána vždy ve stupních Celsia.

## Metoda A

Na bromkyselinu obecného vzorce II se působí dvěma ekvivalenty báze, jako například n-butyllithia, ve vhodném rozpouštědle, jako je tetrahydrofuran, při teplotě  $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$  a potom při  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Získaná sloučenina obecného vzorce III se nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce IV (viz EP 206 751 z 30. prosince 1986; EP 318 093 z 31. května 1989 a US 4 851 409 z 25. července 1989) za vzniku hydroxykyseliny obecného vzorce V. (Pokud Y představuje skupinu  $-\text{C}\equiv\text{C}-$ , je možno sloučeninu obecného vzorce IV připravit také způsobem, popsáním v Yamanaka a další, Chem. Pharm. Bull., 27, 270 až 273 (1979) a Crisp a další, Aust. J. Chem., 42, 279 až 285 (1989)).

Sloučenina obecného vzorce V se potom esterifikuje například za použití směsi methanolu a chlorovodíku, diazomethanu nebo směsi methyljodidu a uhličitanu draselného. Potom se přidá organokovové činidlo, čímž se získá diol obecného vzorce VI. Benzylalkohol obecného vzorce VI se potom nechá reagovat s thiolem obecného vzorce IX tak, že se

- 1) vyrobí chlorid reakcí s methansulfonylchloridem v přítomnosti triethylaminu a
- 2) vzniklý chlorid se substituuje thiolem obecného vzorce IX za přítomnosti báze, jako je natriumhydrid nebo uhličitan cesný, za vzniku sloučeniny obecného vzorce VII.

V případě, že  $Q^1$  představuje esterovou skupinu, může se ze vzniklé sloučeniny připravit hydrolýzou za použití báze, jako je hydroxid sodný, hydroxid lithný nebo uhličitan draselný a následujícím okyselením sloučenina obecného vzorce VIII. Jak sloučenina obecného vzorce VII, tak sloučenina obecného vzorce VIII spadá do rozsahu obecného vzorce I.

## Metoda B

Keton obecného vzorce IV se redukuje na benzylalkohol takovým reakčním činidlem, jako je například tetrahydroboritan sodný. Vzniklý benzylalkohol se převede na benzylbromid působením tetrabrommethanu a 1,2-bis(difenylfosfino)ethanu. Z této látky se působením trifenylfosfinu získá fosfoniová sůl obecného vzorce X. Působením báze, jako hexamethyldisilazidu draselného, se připraví ylid obecného vzorce X, který se přidá k laktolu. Oxidací takto vzniklého benzylalkoholu za použití 1) oxidu manganického v ethylacetátu a 2) směsi oxidu manganického, kyanovodíku a methanolu se získá ester obecného vzorce XI. Thiol obecného vzorce IX se potom přidá ke sloučenině obecného vzorce XI za přítomnosti Lewisovy kyseliny, jako chloridu hlinitého nebo chloridu titaničitého a tím se získá thioether obecného vzorce XII. Reakcí sloučeniny obecného vzorce XII s organokovovou sloučeninou, jako například solí lithia nebo hořčíku, se v těch případech, kdy  $Q^1$  je za použitých podmínek stabilní, získá terciární alkohol obecného vzorce XIII, který spadá do rozsahu obecného vzorce I.

## Metoda C

Ester obecného vzorce XXVII, připravený způsobem podle metody E, se hydrolyzuje působením báze, jako hydroxidu sodného, na sloučeninu obecného vzorce XIV. Tato sloučenina se nechá reagovat s organokovovým činidlem a reakční směs se rozloží chlortrimethylsilanem za vzniku hydroxyketonu obecného vzorce XV. Potom se nechá tento benzylalkohol reagovat s methansulfonylchloridem za přítomnosti báze, jako triethylaminu. Vzniklý mesylát se substituuje thiolátovým derivátem obecného vzorce IX za vzniku sloučeniny obecného vzorce XVI. Konečně, alkohol obecného vzorce XVIII se z této látky získá reakcí s organokovovým činidlem nebo redukcí za použití takového redukčního činidla, jako je tetrahydroboritan sodný. Tímto způsobem je možno zavést dvě rozdílné skupiny R za vzniku sekundárního nebo nesymetrického terciárního alkoholu.

## Metoda D

Hydroxykyselina obecného vzorce XVII (spadající do rozsahu definice sloučeniny obecného vzorce XIV) se cyklizuje na lakton obecného vzorce XXI působením reakčního činidla typu 2-chlor-N-methylpyridiniumjodidu. Potom se ke sloučenině obecného vzorce XXI přidá organokovové činidlo za vzniku diolu obecného vzorce XXII. Nakonec se sekundární alkohol, který se takto získá, substituuje thiolem obecného vzorce IX způsobem, popsáním v metodě C, za vzniku thioetheru obecného vzorce XX.

## Metoda E

Aldehyd obecného vzorce XXIII, což je derivát sloučeniny obecného vzorce IV, se nechá reagovat s organokovovým reakčním činidlem a získaný benzylalkohol se oxiduje na sloučeninu obecného vzorce XXIV oxidačním činidlem typu aktivovaného dioxidu manganičitého. Potom se sloučenina obecného vzorce XXIV nechá reagovat s jodidem obecného vzorce XXV za přítomnosti báze jako lithiumdiisopropylamidu, za vzniku alkylovaného produktu obecného vzorce XXVI. Redukcí natriumborhydridem nebo organokovovou sloučeninou se získá hydroxyester obecného vzorce XXVII, který se potom nechá reagovat podobným způsobem, jako lakton obecného vzorce XXI při metodě D, za vzniku thioetheru obecného vzorce XXVIII.

## Metoda F

Enolát ketonu obecného vzorce XXIX, který se získá působením báze, jako kaliumhydridu nebo natriumhydridu, na sloučeninu obecného vzorce XXIX, se nechá reagovat s dimethylkarbonátem za vzniku ketoesteru obecného vzorce XXX. Sloučenina obecného vzorce XXX se enolizují báží, jako natriumhydridem, a potom se na ni působí jodidem obecného vzorce XXXI, což je methylester sloučeniny obecného vzorce XXV. Takto získaný adukt se potom dekarboxyluje, například zahříváním s chlorovodíkem v kyselině octové, za vzniku směsi esteru obecného vzorce XXXII a odpovídající kyseliny. Esterifikací této směsi za použití takového reakčního činidla, jako je diazomethan nebo směs methyljodidu a uhličitanu draselného, se

získá sloučenina obecného vzorce XXXII, která se převede na sloučeninu obecného vzorce XXXIII nebo její epimer způsobem, popsáním v metodě G.

#### Metoda G

Hydroxykyselina obecného vzorce XVII se esterifikuje například zahříváním s methyljodidem a uhličitanem draselným, nebo reakcí s diazomethanem. Na vzniklý hydroxyester se působí oxidačním činidlem jako aktivovaným dioxidem manganičitým, přičemž se získá ketoester obecného vzorce XXXIV. Potom se keton redukuje působením chirálního oxazaborolidinu obecného vzorce XXXV za přítomnosti tetrahydrofuranového komplexu boranu. Reakcí tohoto esteru s organokovovým činidlem se získá diol obecného vzorce XXXVI, což je chirální sloučenina obecného vzorce XXII. Chráněním sekundární alkoholické skupiny terc.butylchlordifenylsilanem za přítomnosti báze, jako 4-(dimethylamino)pyridinu, chráněním terciární alkoholické skupiny prostřednictvím vytvoření 2-tetrahydropyranyletheru a odštěpením silyletheru, se získá sloučenina obecného vzorce XXXVII. Chirální centrum ve sloučenině obecného vzorce XXXVII se může invertovat za vzniku sloučeniny obecného vzorce XXXVIII. Přitom se 1) na sloučeninu obecného vzorce XXXVII působení trifenylofosfinem, diethyl azodikarboxylátem a kyselinou, jako R-(-)- $\alpha$ -methoxyfenylocetovou kyselinou (chirální kyselina napomáhá štěpení) a 2) takto vzniklý ester se hydrolyzuje působením báze, jako hydroxidu sodného. Potom se získaná sloučenina převede na mesylát, substituuje se thiolem obecného vzorce IX tak jako při metodě C a hydrolyticky se rozštěpí 2-tetrahydropyranylether, například působením pyridinium p-toluensulfonátu v methanolu. Tím se získají thioethery obecného vzorce XXXIX a XL.

#### Metoda H

Bromaldehyd obecného vzorce XLI se redukuje působením reakčního činidla typu natriumborhydridu a výsledný benzylalkohol se chrání vytvořením 2-tetrahydropyranyletheru. Grignardovou reakcí sloučeniny obecného vzorce XLII se sloučeninou obecného vzorce XV se získá hydroxykyselina, která se potom převede na keton obecného vzorce XLIII způsobem, popsáním v metodě C. Potom se provede

substituce thiolem obecného vzorce IX (tak jako při metodě C) za vzniku sloučeniny obecného vzorce XLIV. Ke vzniklému ketonu se přidá organokovové reakční činidlo a tak se získá terciární alkohol. V těch případech, kdy skupina  $Q^1$  představuje skupinu kyseliny, chrání se tato skupina vytvořením methylesteru za použití takového reakčního činidla, jako je diazomethan. Deprotekcí benzylalkoholu a následující oxidací působením reakčního činidla, jako je dioxid manganický, se získá aldehyd obecného vzorce XLV. Wittigovou reakcí s fosfoniovým derivátem substituovaného 2-(brommethyl)chinolinu a následující hydrolýzou, pokud  $Q^1$  představuje esterovou skupinu, se získá styrylchinolin obecného vzorce XLVI.

#### Metoda I

Fenylactová kyselina obecného vzorce XLVII se redukuje na alkohol obecného vzorce XLVIII za použití reakčního činidla, jako je boran v tetrahydrofuranu. Za vzniklé sloučeniny se působením jednoho ekvivalentu Grignardova reakčního činidla připraví alkoxid, který se převede hořčíkem na dimagneziovou sůl sloučeniny obecného vzorce XLVIII. Tato sloučenina se přidá ke ketonu nebo aldehydu a tím se získá alkohol obecného vzorce XLIX. Potom se připraví bromid obecného vzorce L, přičemž se 1) připraví mesylát za použití methansulfonylchloridu a triethylaminu a 2) tento mesylát se substituuje bromidem sodným v N,N-dimethylformamidu. Potom se shora popsáním způsobem vyrobí dimagneziová sůl sloučeniny obecného vzorce L a přidá se ke ketonu obecného vzorce IV. Adukt obecného vzorce LI se potom nechá reagovat s thiolem obecného vzorce IX způsobem, popsáním v metodě C, čímž se získá sloučenina obecného vzorce LII.

#### Metoda J

Ketoester obecného vzorce XXX se nechá reagovat s jodidem obecného vzorce LIII a produkt se dekarboxyluje způsobem, popsáním v metodě F. Redukcí ketonu reakčním činidlem typu tetrahydroboritanu sodného se získá alkohol obecného vzorce LIV. Nitril obecného vzorce LIV se reakcí s organokovovým činidlem v toluenu převede na amin obecného vzorce LV. Potom se provede reakce



s thiolem obecného vzorce IX způsobem, popsaným v metodě C, za vzniku sloučeniny obecného vzorce LVI. Reakcí jodidu s aminem obecného vzorce LVI se získá sekundární nebo terciární amin obecného vzorce LVII. Jak sloučenina obecného vzorce LVI, tak sloučenina obecného vzorce LVII spadá do rozsahu obecného vzorce I.

#### Metoda K

K aldehydickému derivátu obecného vzorce IV se přidá vinylmagneziumbromid nebo allylmagneziumbromid za vzniku sloučeniny obecného vzorce LVIII. Způsobem popsaným v R. C. Larock a další, *Tetrahedron Letters*, 30, 6 629 (1989), se arylhalogenid obecného vzorce LIX kondenzuje s alkoholem obecného vzorce LVIII za vzniku sloučeniny obecného vzorce LX. Pokud  $Q^3$  představuje skupinu esteru nebo alkoholu, může se sloučenina obecného vzorce LX převést na sloučeninu obecného vzorce LXI nebo její epimer, což je struktura, reprezentovaná obecným vzorcem Ia. Tato konverze se provádí způsobem, popsaným v metodě G. Také, pokud  $Q^3$  představuje zbytek  $Q^1$ , vede chirální redukce ketonu obecného vzorce LX působením sloučeniny obecného vzorce XXXV (podle metody G) a následující převedení na mesylát a substituce thiolem obecného vzorce LXII ke vzniku sloučeniny obecného vzorce LXIII, což je struktura, reprezentovaná obecným vzorcem Ib.

#### Metoda L

Jodid obecného vzorce LXIV se převede na směsnou organokovovou sloučeninu zinku a mědi, která se přidá ke sloučenině obecného vzorce XXIII za přítomnosti komplexu fluoridu boritého s etherem o složení  $BF_3 \cdot Et_2O$ . Vzniklý alkohol obecného vzorce LXV se převede na mesylát a vytěsni působením sloučeniny obecného vzorce LXII za přítomnosti báze, jako je uhličitan cesný. Alternativně se může alkohol oxidovat (typ Swern) a redukovat za použití katalyzátoru, jako je B-chlordiisopinokamfeylboran (H. C. Brown a další, *J. Am. Soc.*, 1988, 110, 1 539) před mesylací a vytěsňováním, za vzniku sloučeniny obecného vzorce LXVII nebo jejího enantiomeru.

## Metoda M

Terciární alkohol obecného vzorce LX se chrání nejprve dihydropyranem (DHP) a potom se keton redukuje (-)-B-chlor-diisopinokamfeylboranem nebo způsobem, popsáným v metodě G, za vzniku sloučeniny obecného vzorce LXVIII. Vzniklý sekundární benzylalkohol se potom převede na thioacetát obecného vzorce LXIX za podmínek, popsáných v Volante, Tetrahedron Letters 22, 3 119, (1981). Thiolester, který se takto získá, se rozštěpí hydrazinem nebo alkoxidem a zavede se postranní řetězec nuklofilní substitucí za přítomnosti báze, jako uhličitanu cesného. Deprotekcí terciárního alkoholu se získá sloučenina obecného vzorce LXX, což je isomer sloučeniny obecného vzorce LXI.

Metody N, P, Q a R popisují tvorbu 1-(merkaptomethyl)cyklopropanoové kyseliny a jejího esteru, což jsou deriváty, které jsou užitečné při provádění tohoto vynálezu. Metoda R je podrobněji popsána v příkladu 161.

## Metoda N

Diester itakonové kyseliny se cyklopropanuje za použití systému diazomethan/octan palladnatý (Synthesis, 1981, 714) nebo systému  $\text{Me}_3\text{SI}/n\text{-BuLi}$  (J. Org. Chem. (1973), 38, 3 942) nebo  $\text{Me}_3\text{SOI}/\text{NaH}$  (J. Am. Chem. Soc. (1965), 87, 1 353) nebo za podmínek, popsáných Simmonsem a Smithem (J. March. Advanced Organic Chemistry, 3. vydání, 1985, str. 772 až 773). Cyklopropanový kruh se také může vytvořit přidávkem dihalogenkarbenu a redukcí takto vzniklého dihalogenicyklopropanu. Hydrolýzou vzniklého diesteru a dehydratací vzniklé dikyseliny se získá cyklopropanový anhydrid kyseliny jantarové. Tento anhydrid se alternativně může připravit přímo cyklopropanací anhydridu kyseliny itakonové. Redukcí lithiualuminiumhydridem nebo tetrahydroborátem sodným (Can. J. Chem., 56, 1 524 (1978)) a okyselením se získá lakton. Laktonový kruh se otevře působením bromesteru s bromovodíkem (Helv. Chem. Acta, 63, 2 508 (1980)) a bromid se substituuje kyselým siričím draselným (Chem. Abstr. 58, P11490b) nebo natriumacetylsulfidem (AcSNa). Hydrolýzou hydroxidem draselným se získá požadovaná merkaptokyselina.

## Metoda P

Z brommethylsulfidu, jako je brommethylbenzylsulfid, se reakcí s butyllithiem a solí mědi připraví kuprátové činidlo. Toto činidlo se také alternativně může připravit z derivátu tributylcínu, jak je ukázáno dále. 1,4-adicí tohoto kuprátu na  $\alpha,\beta$ -nenasycený cyklopropylidenester se získá chráněný (1-merkaptomethyl)cyklopropanacetát. Deprotekcí působením sodíku v amoniaku (pokud Z představuje benzylskupinu) a hydrolyzou se získá požadovaná merkaptokyselina.

## Metoda Q

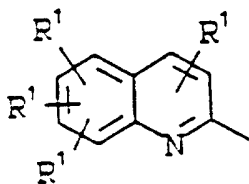
2-(brommethyl)akrylát se nechá reagovat s thiolem, jako benzylmerkaptanem. Redukcí vzniklého esteru s reakčním činidlem typu diisobutylaluminiumhydridu se získá primární alkohol. Cyklopropanací dvojně vazby způsobem, popsáným v metodě N, se získá 1-(hydroxymethyl)cyklopropanmethylthioether. Jestliže se ester nejprve redukuje, potom se přednostně cyklopropanace provádí působením diazomethanu nebo Simmons-Smithovým postupem. Jestliže se má ester nejprve cyklopropanovat, potom se přednostně používá některého ze sulfoniových reakčních činidel, jak je to popsáno v metodě N. Mesylací primárního alkoholu, substitucí kyanidem, hydrolyzou nitrilu a odštěpením skupiny Z (působením sodíku v amoniaku, pokud Z představuje benzylskupinu) se získá požadovaná merkaptokyselina.

## Metoda R

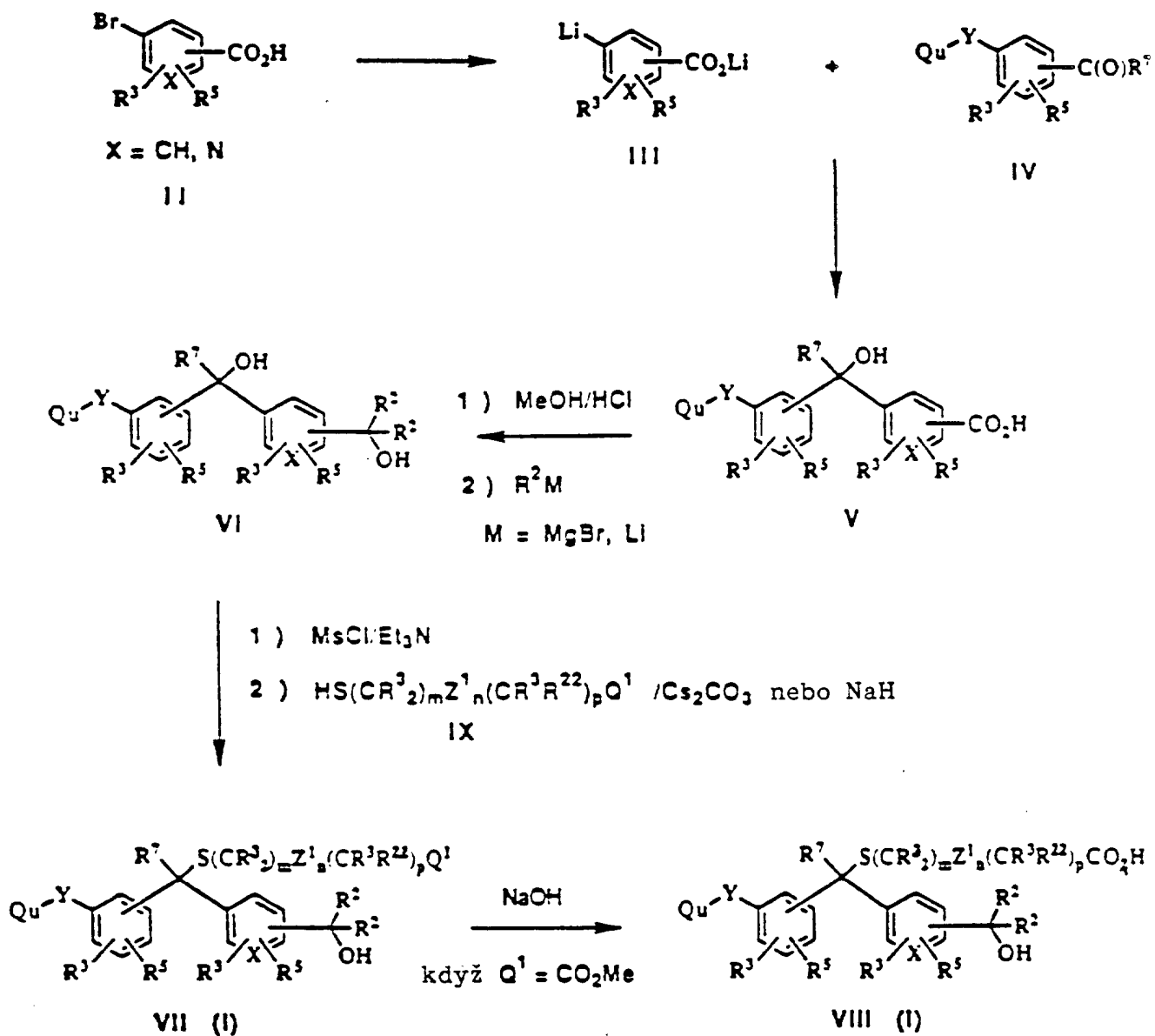
Diethyl 1,1-cyklopropandikarboxylát se redukuje na diol působením reakčního činidla, jako je lithiualuminiumhydrid, a potom chrání jednou chránicí skupinou, například vytvořením benzylesteru. Alkohol, který se získá, se mesyluje a provede se substituce kyanidovou skupinou. Hydrolyzou a esterifikací se získá methyl 1-(hydroxymethyl)cyklopropanacetát. Tento hydroxyester se také může připravit z laktonu způsobem, popsáným v metodě N. Vzniklý alkohol se mesyluje a substituuje thiolacetátovou skupinou. Tuto skupinu lze také alternativně zavést působením směsi thiooctové kyseliny, trifenylfosfinu a diisopropylazodi-

karboxylátu (Tetrahedron Letters 22, 3 119 (1981)) na hydroxylovou skupinu. Thiol se potom vytvoří in situ působením hydrazinu.

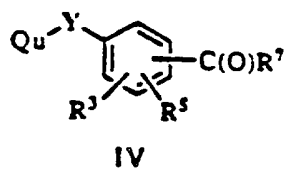
V následujících reakčních schématech, která znázorňují postupy, popsané v předchozích metodách, představuje symbol  $Q$  zbytek obecného vzorce



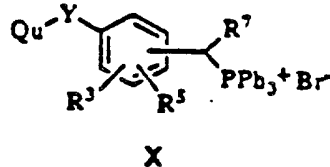
METODA A

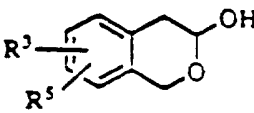


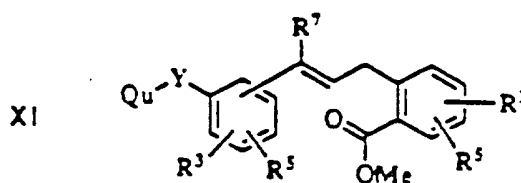
METODA B



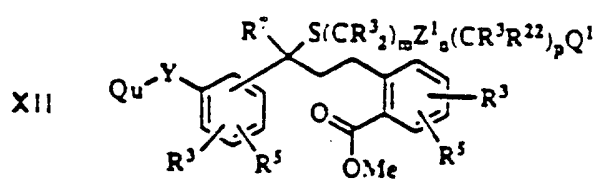
- 1)  $\text{NaBH}_4$
- 2)  $\text{CBr}_4/\text{DIPHOS}$
- 3)  $\text{PPh}_3$



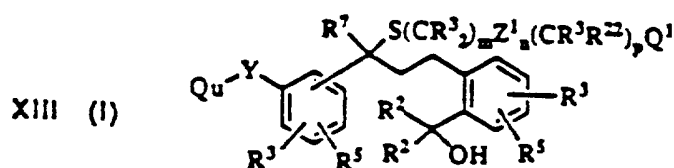
- 1)  $\text{KHMDS}$
- 2) 
- 3)  $\text{MnO}_2$
- 4)  $\text{MnO}_2/\text{NaCN}/\text{MeOH}/\text{AcOH}$



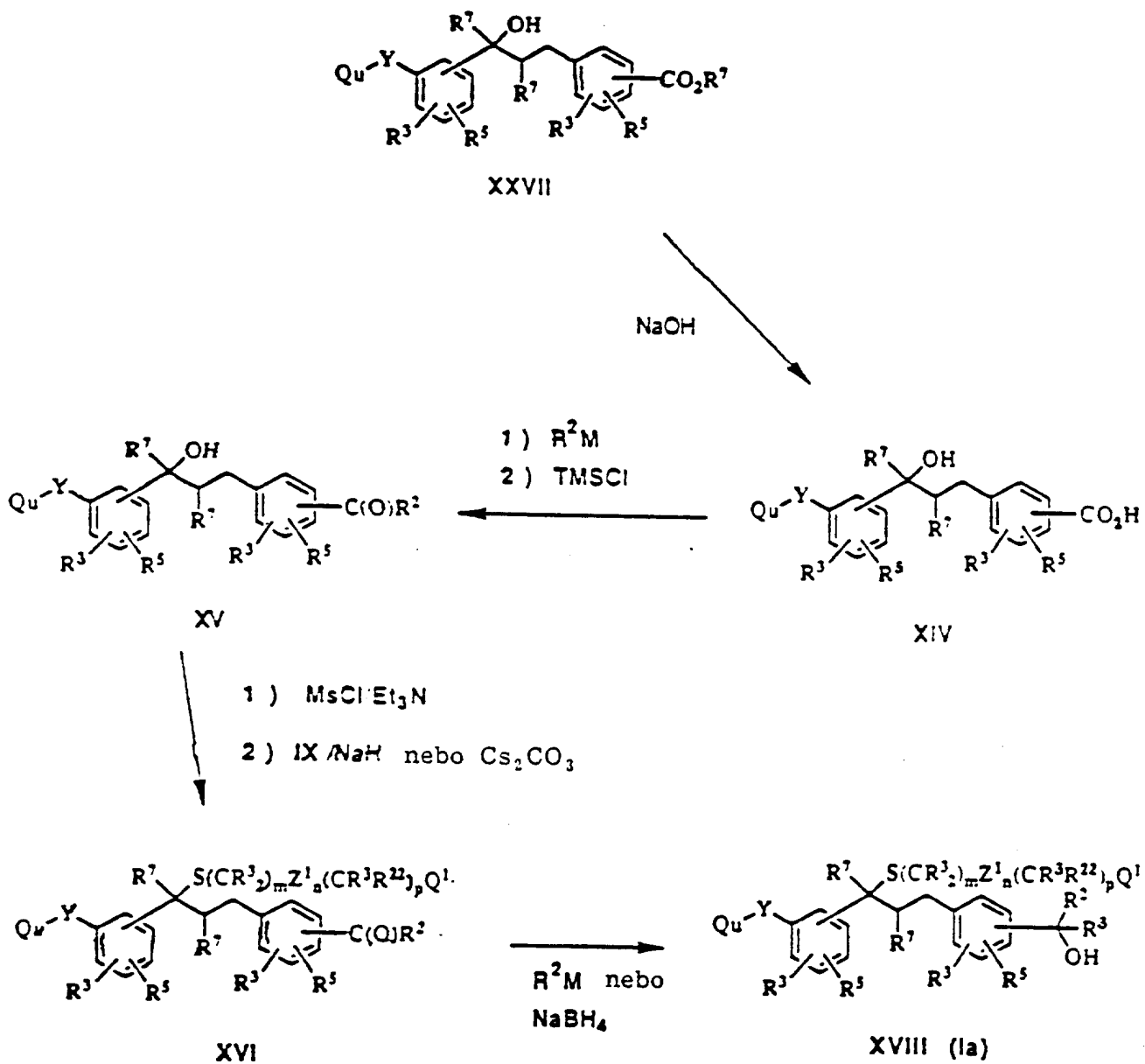
IX /  $\text{AlCl}_3$



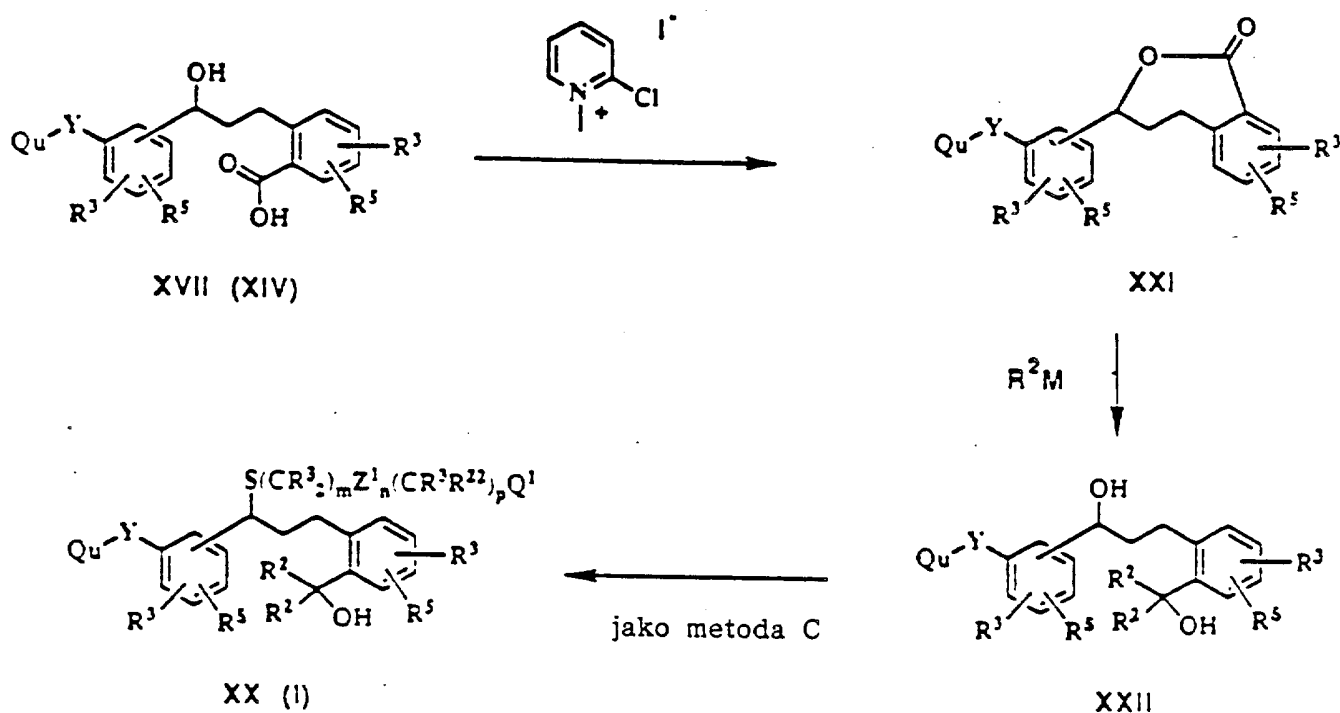
$\text{R}^2\text{M}$



## METODA C

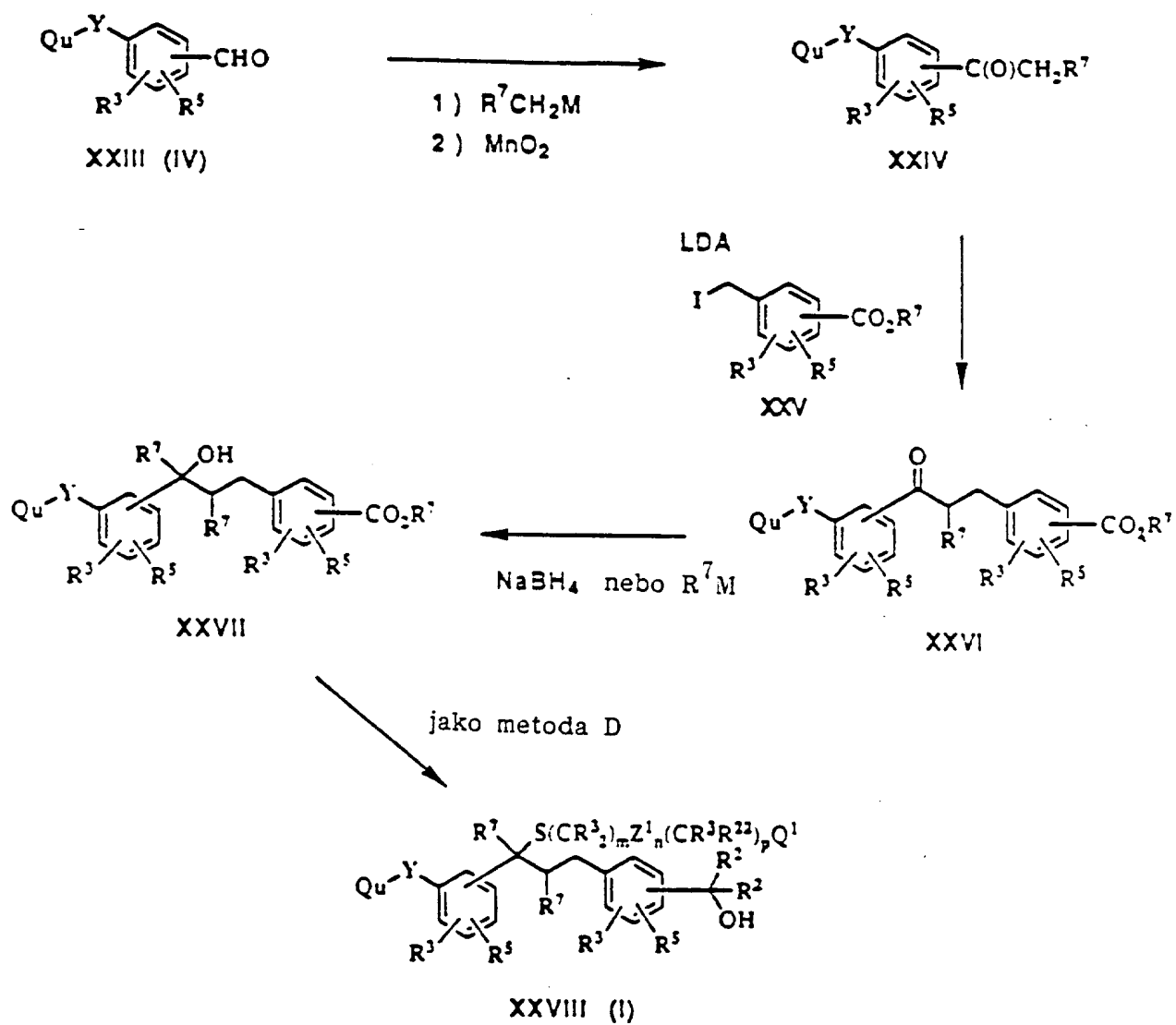


METODA D

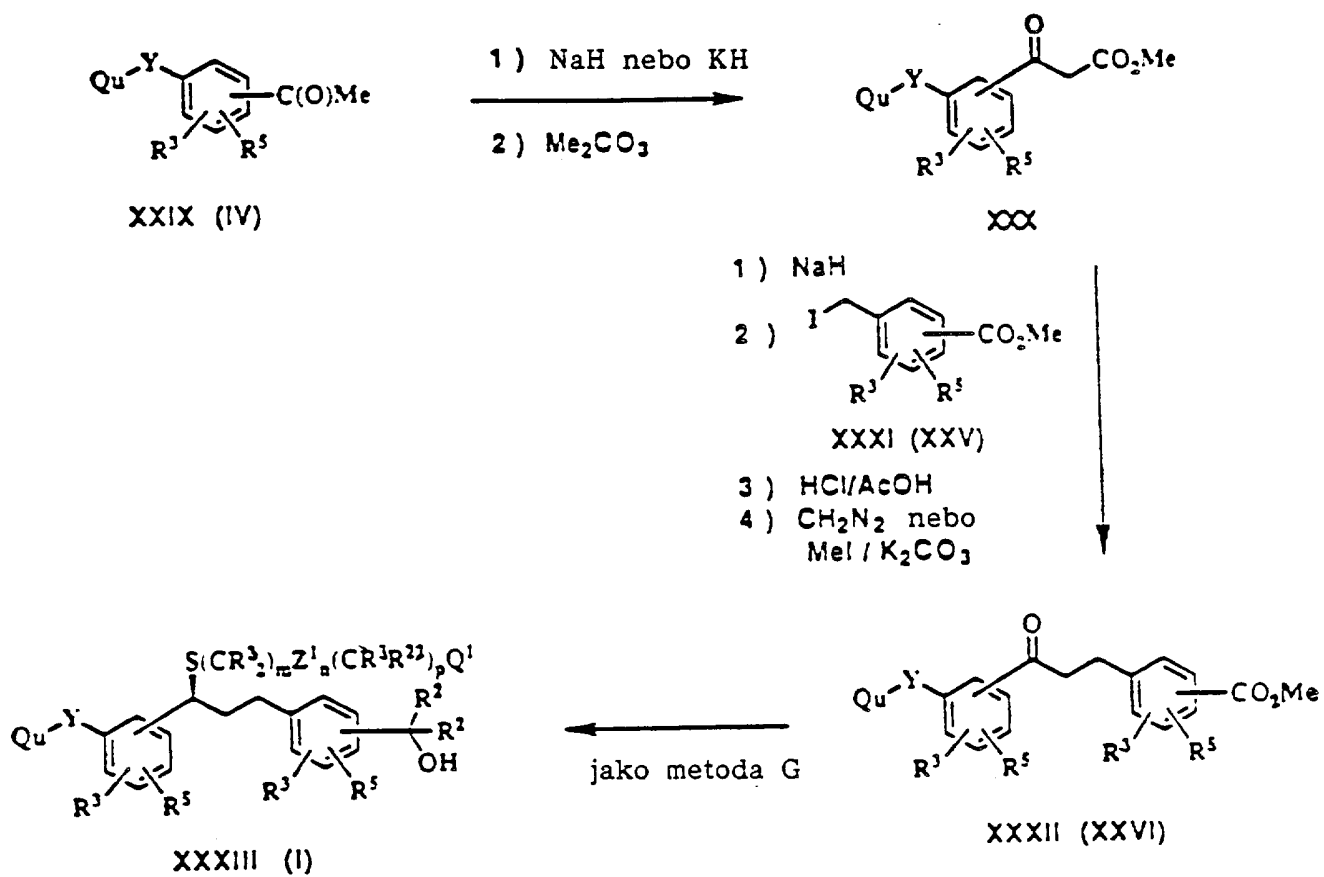




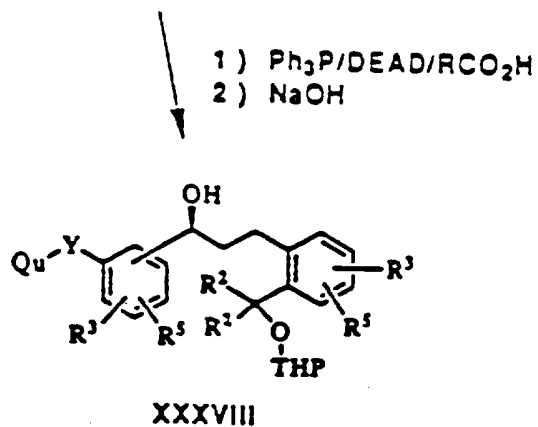
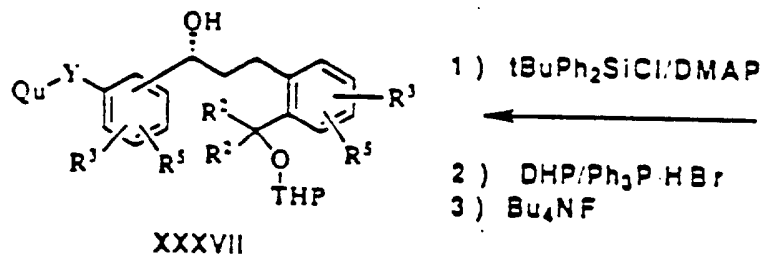
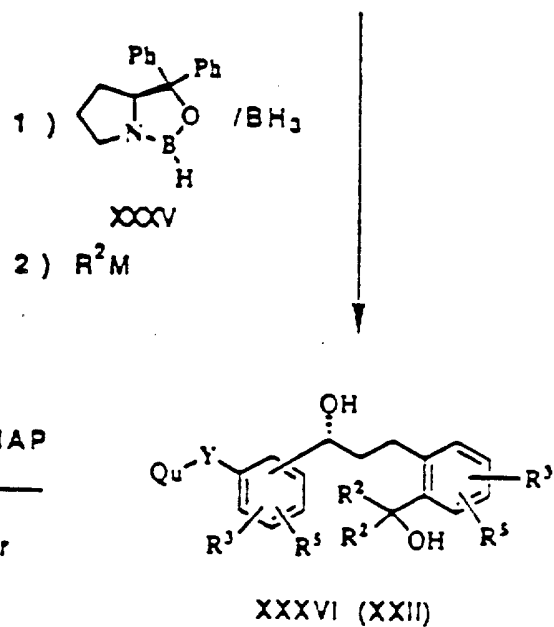
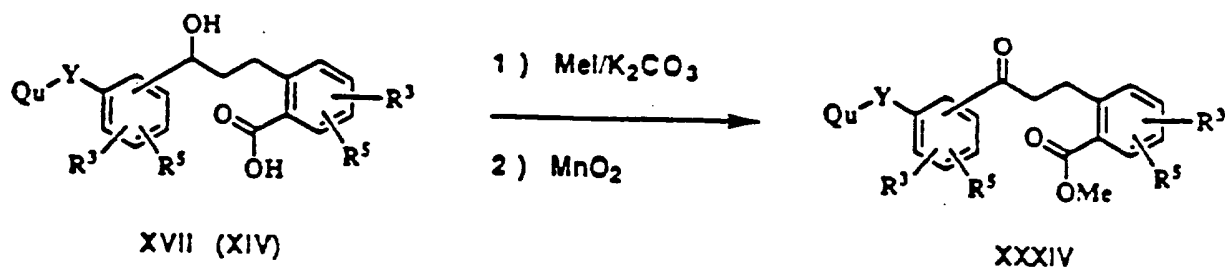
## METODA E



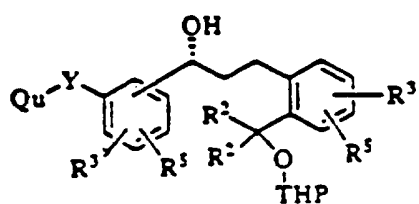
## METODA F



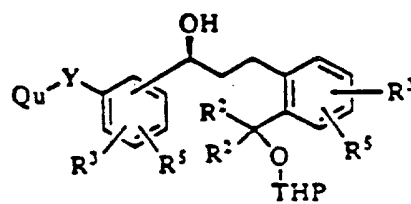
## METODA G



METODA G (pokračování)

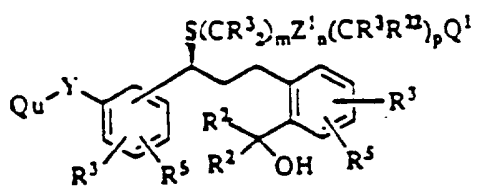


XXXVII

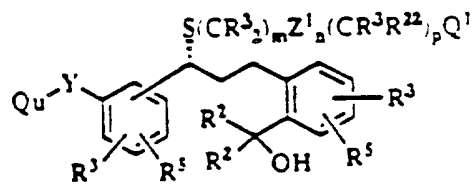


XXXVIII

- 1) MsCl/Et<sub>3</sub>N
- 2) IX /NaH
- 3) PPTS

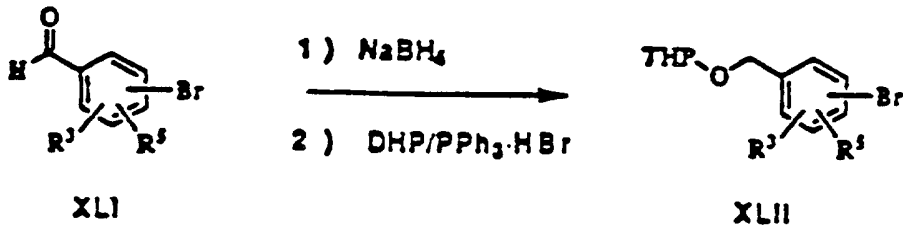


XXXIX (I)

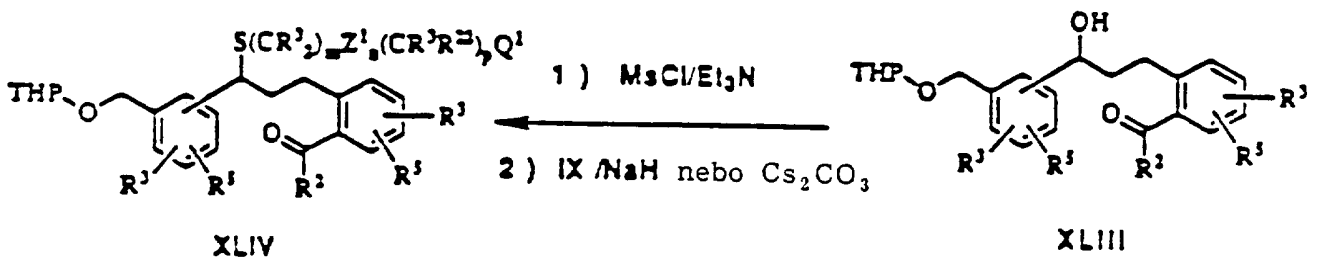


XL (I)

METODA H



- 1) Mg  
 2) XV  
 3) R<sup>2</sup>M  
 4) TMSCl

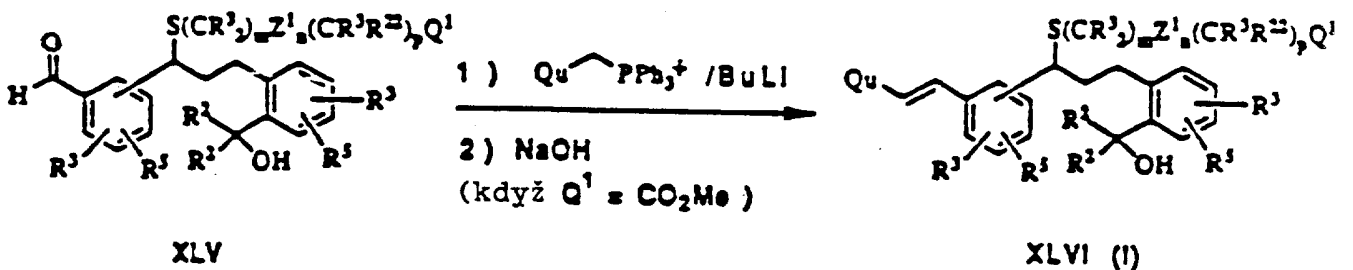


Q<sup>1</sup> = CO<sub>2</sub>H

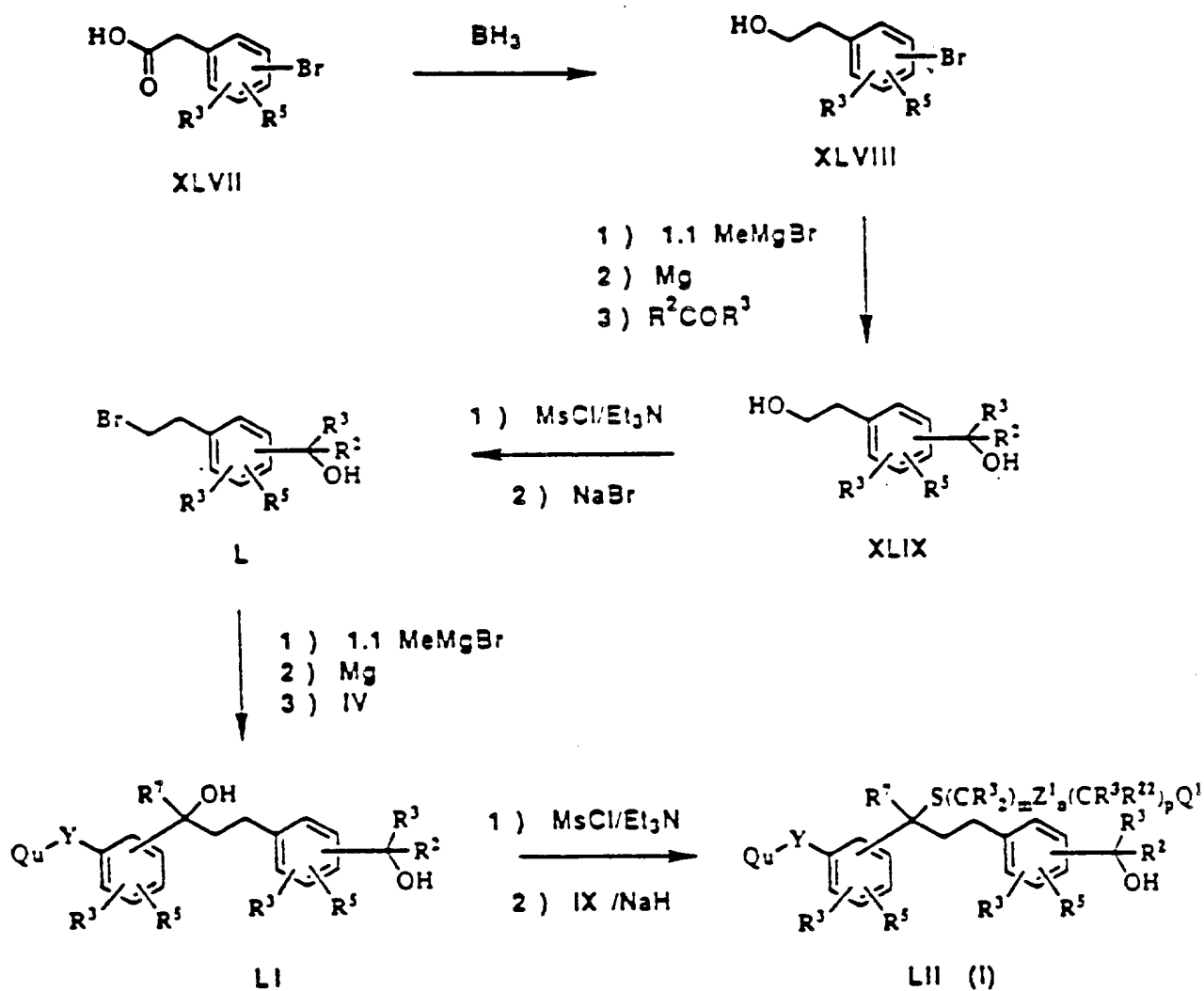
- 1) R<sup>2</sup>M  
 2) CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub>  
 3) PPTS  
 4) MnO<sub>2</sub>

Q<sup>1</sup> = CO<sub>2</sub>H

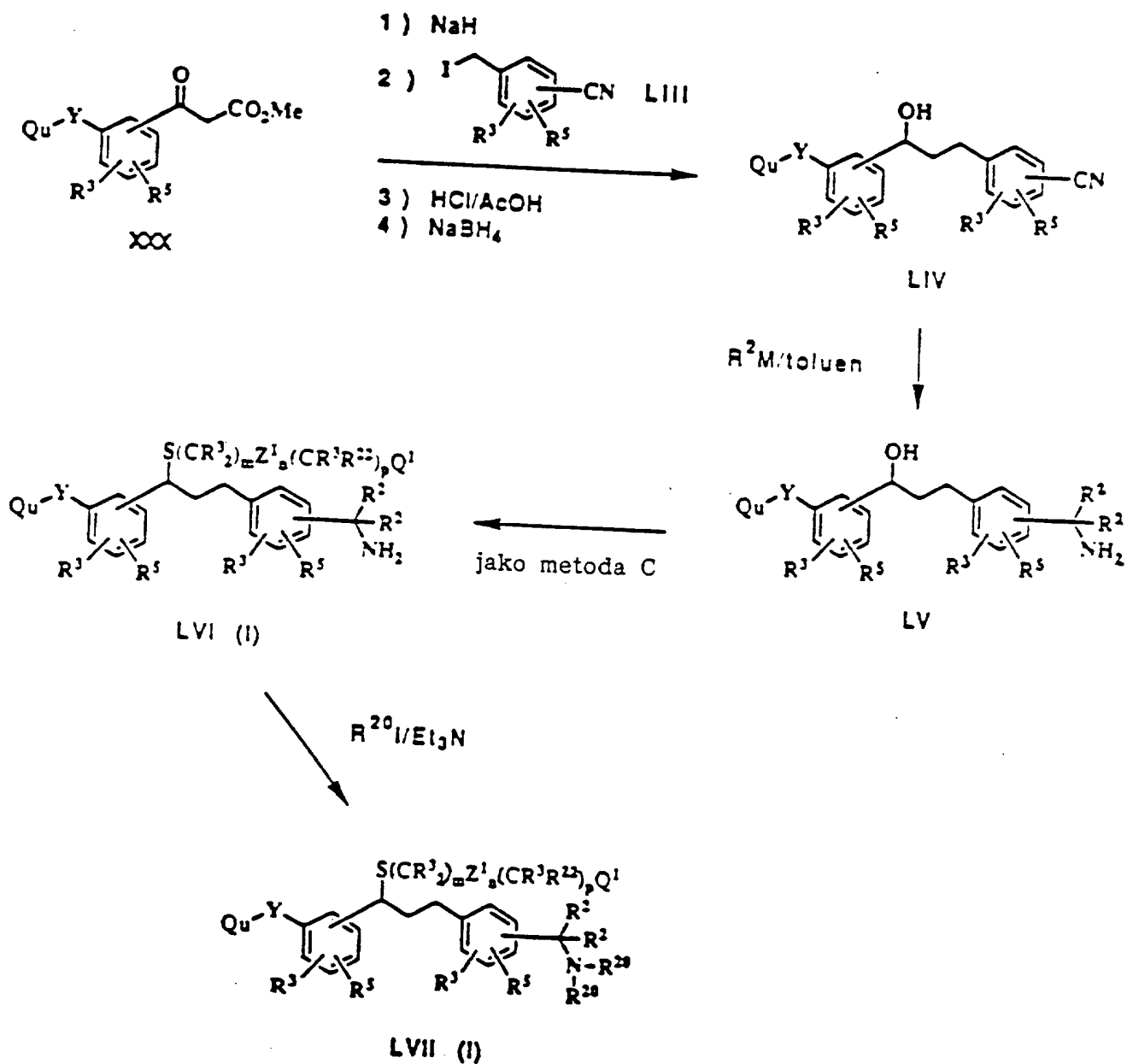
- 1) R<sup>2</sup>M  
 2) PPTS  
 3) MnO<sub>2</sub>



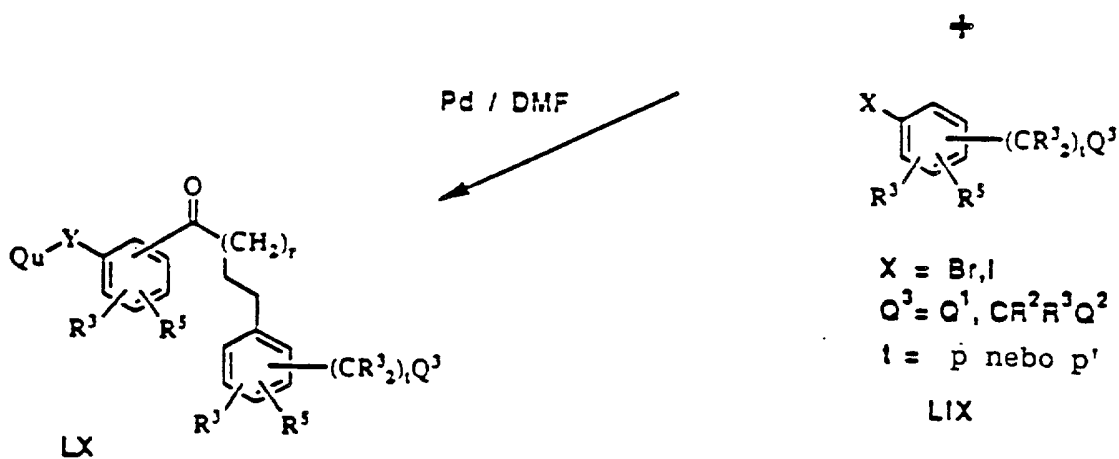
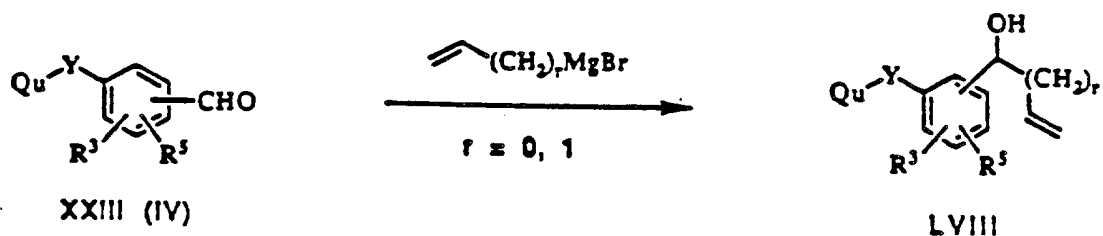
METODA I



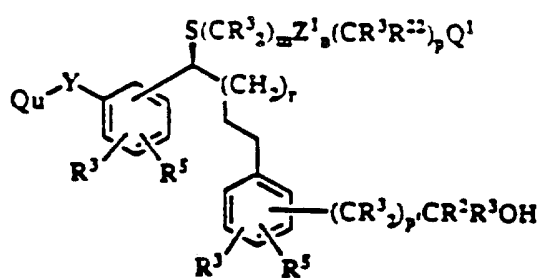
METODA J



METODA K

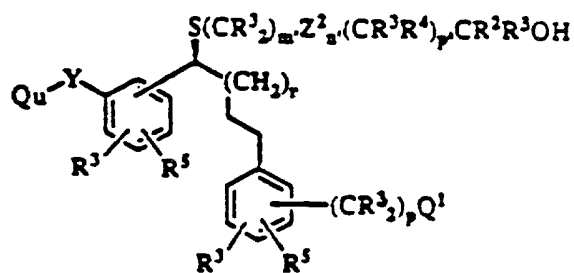


$\text{Q}^3 = \text{CO}_2\text{Me}, \text{CR}^2\text{R}^3\text{OH}$   
jako metoda G



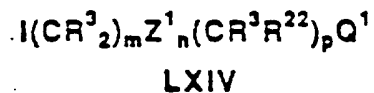
$\text{Q}^3 = \text{Q}^1$

- 1) chirální redukce
- 2) MsCl / Et<sub>3</sub>N
- 3) HS(CR<sup>3</sup>)<sub>m</sub>-Z<sup>2</sup><sub>n</sub>-(CR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>)<sub>p</sub>-CR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>OH (LXII) / NaH nebo Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>

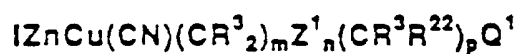




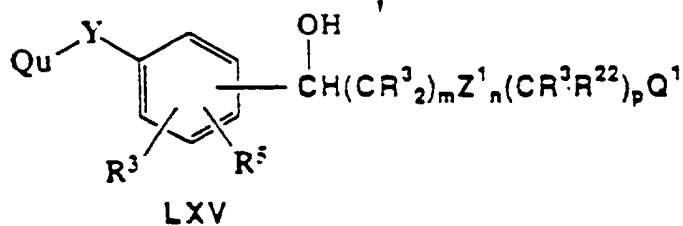
## METODA L



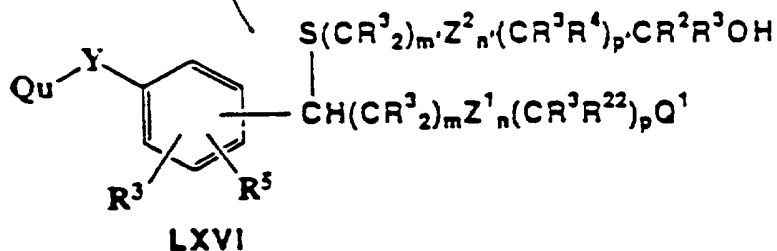
1) Zn  
2) CuCN



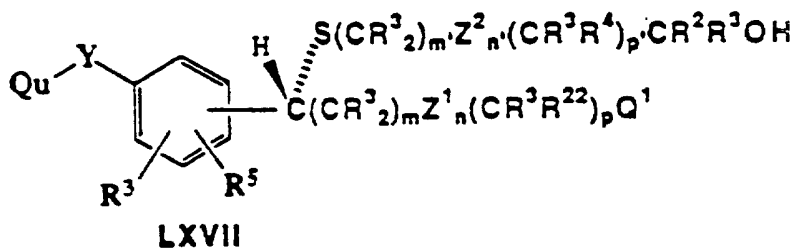
XXIII (IV) +  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$



jako metoda K



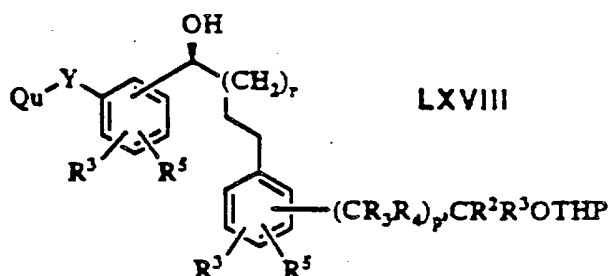
1)  $(\text{COCl})_2$ , DMSO  
2) jako metoda K



## METODA M

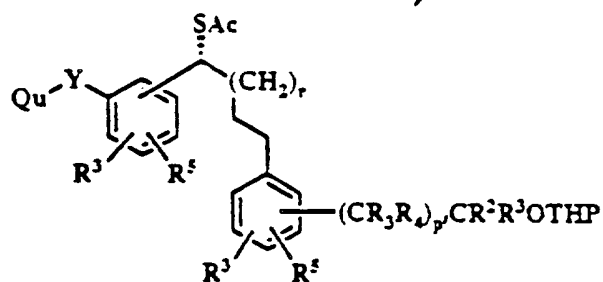
LX ( $Q^3 = CR^2R^3OH$ )

- 1) DHP
- 2) chirální redukce



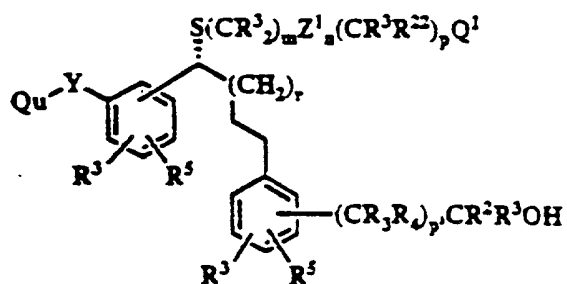
Ph<sub>3</sub>P / DIAD  
AcSH

LXIX

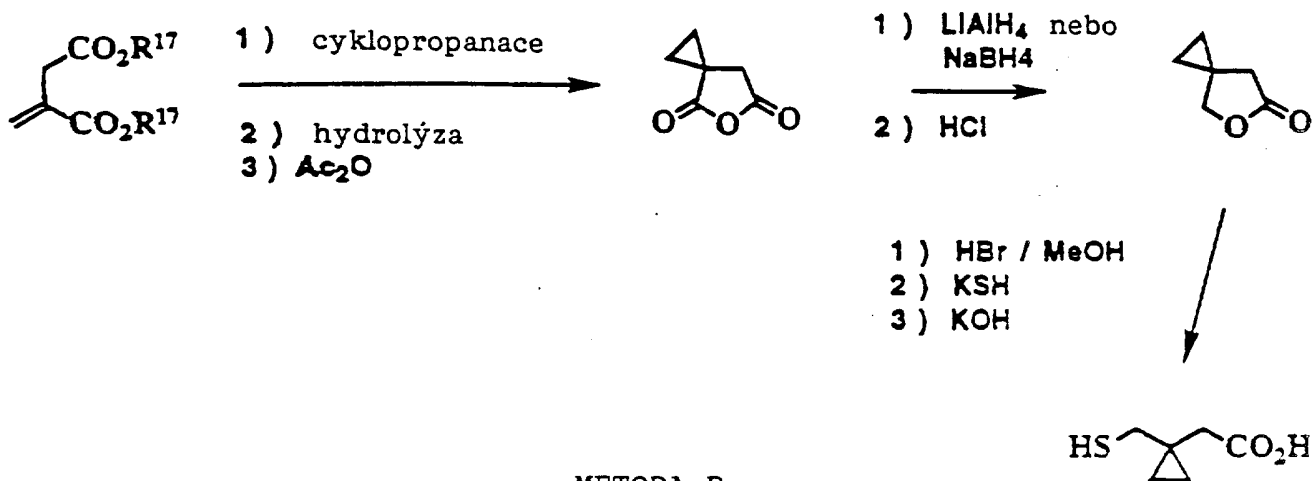


- 1) NH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> nebo MeONa
- 2)  $W(CR^3)_mZ^1_n(CR^3R^{22})_pQ^1$   
W = Br, I, OMs
- 3) PPTS / MeOH

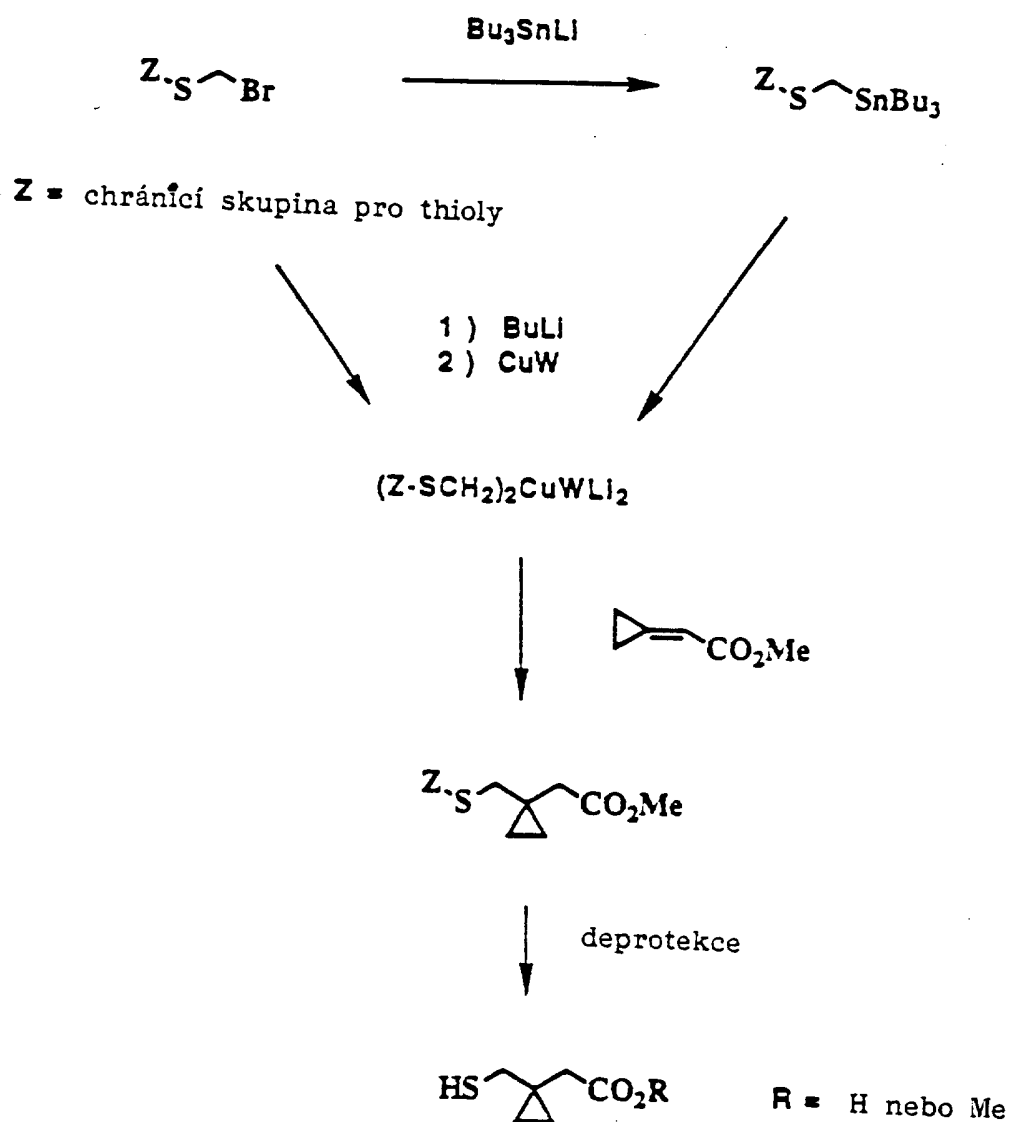
LXX (LXI)



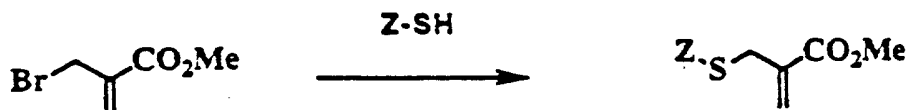
METODA N



METODA P

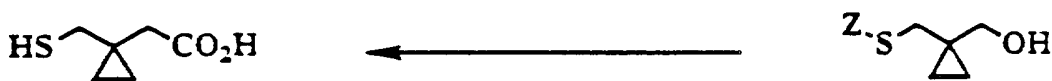


METODA Q



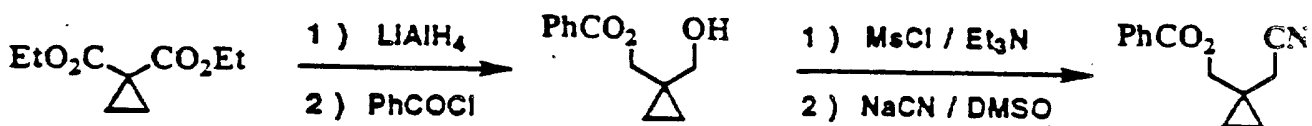
Z = chránicí skupina pro thioly

- 1) DIBALH
- 2) cyklopropanace nebo
- 1) redukce
- 2) cyklopropanace

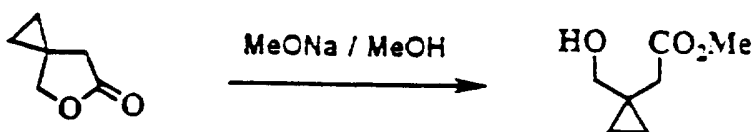


- 1) MsCl / Et<sub>3</sub>N
- 2) NaCN
- 3) KOH
- 4) deproteckce

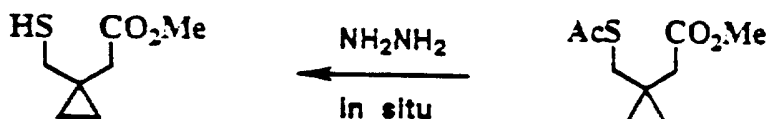
METODA R



- 1) KOH
- 2) CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub>



- 1) MsCl / Et<sub>3</sub>N
- 2) AcSCs / DMF  
nebo  
DIAD / AcSH / Ph<sub>3</sub>P



## Zkoušení biologické účinnosti

Zkoušení sloučenin obecného vzorce I, pokud se týče jejich schopnosti působení jako antagonistů leukotrienu a jejich schopnosti inhibovat biosyntézu leukotrienů, se může provádět následujícím způsobem:

## Vazba leukotrienu k receptoru

Provedou se pokusy s vazbou [ $^3\text{H}$ ] leukotrienu ( $\text{LT})\text{D}_4$  in vitro za účelem stanovení rovnovážných konstant inhibice ( $K_i$ )  $\text{LTD}_4$  antagonistů na receptoru  $\text{LTD}_4$ . Hodnoty  $K_i$  jsou měřítkem afinity, která je potom indexem vlastní aktivity antagonisty na daném receptoru. Vazebná stanovení s [ $^3\text{H}$ ] $\text{LTD}_4$  se také provedou za přítomnosti humánního sérového albuminu (HSA) pro vyhodnocení rozsahu, v jakém by bylo možno hodnoty  $K_i$  jednotlivých antagonistů modulovat navázáním na cirkulující krevní proteiny. Zjistilo se, že sloučeniny, které vykazují hodnotu  $K_i$  zvyšující se za přítomnosti humánního sérového albuminu, mají nižší aktivitu in vivo na zvířecích modelech, například při antagonizaci  $\text{LTD}_4$ -indukované a antigenem indukované bronchokonstrikce u kotula veverkovitého při vědomí. Proto byl učiněn závěr, že maximální síly in vivo by mělo být dosaženo za použití antagonisty  $\text{LTD}_4$ -receptoru, jehož hodnota  $K_i$  se za přítomnosti humánního sérového albuminu nezvýší. Poměr  $K_i$  za přítomnosti HSA k  $K_i$  bez HSA je označován jako "posun".

Sloučeniny z příkladů 118, 122, 134, 135, 146, 161, 28, 61, 102, 110, 131, 140 a 160 vykazují všechny hodnoty posunu nižší než 5. Přítomnost HSA tedy těmto sloučeninám nebrání navázat se ve významné míře na receptor leukotrienu. Sloučeniny z příkladu 140, 146 a 161 jsou obzvláště užitečné, poněvadž u nich není za přítomnost HSA pozorován žádný posun nebo zvýšená síla.

Postup stanovení vazby na  $\text{LTD}_4$  receptory

Vazebná zkouška s [ $^3\text{H}$ ]leukotrien ( $\text{LT})\text{D}_4$  receptorem se provádí za použití plicních membrán morčete způsobem, popsáným v Frey et al., Eur. J. Mol. Pharmacol. 24: 239 - 250 (1993). Zkouška se provádí za přítomnosti HSA o koncentraci 0,5 g/l. Zkoušené sloučeniny se přidávají v dimethylsulfoxidu do konečné koncentrace

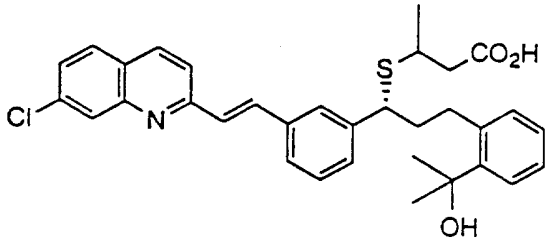
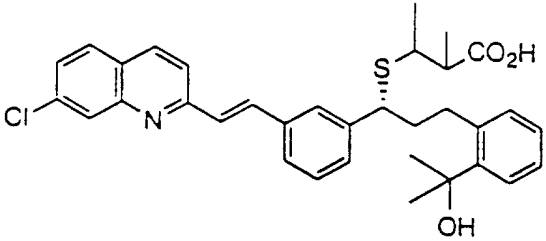
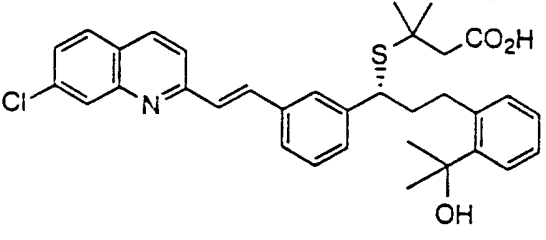
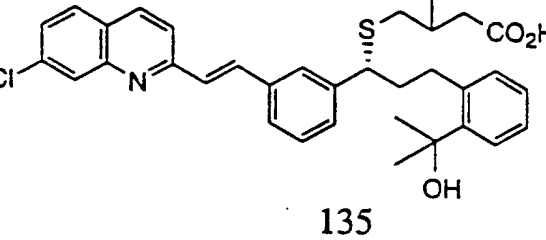
1 % obj. Tato koncentrace se u všech vzorků udržuje konstantní. Provede se analýza rovnovážných konkurenčních křivek tvaru sigma a pomocí běžného softwaru se nelineární metodou nejmenších čtverců, založenou na čtyřparametrové logické rovnici

$$y = (m1 - m2) / (1 + (m0/m3)e^{m4}) + m2$$

kde  $m1$  je maximum a  $m2$  je minimum křivky,  $m3$  je inflexní bod ( $IC_{50}$ ),  $m4$  je směrnice křivky v místě inflexe,  $m0$  je koncentrace konkurenčního ligandu a  $y$  je procentická specifická vazba, stanoví hodnoty  $IC_{50}$ . Odpovídající rovnovážné inhibiční konstanty ( $K_i$ ) se vypočítají ze vztahu

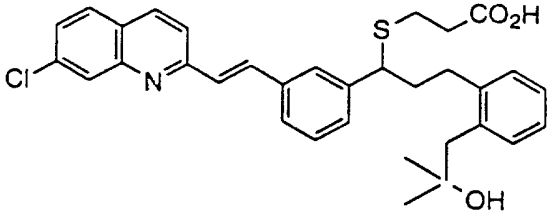
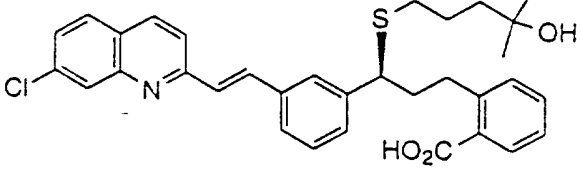
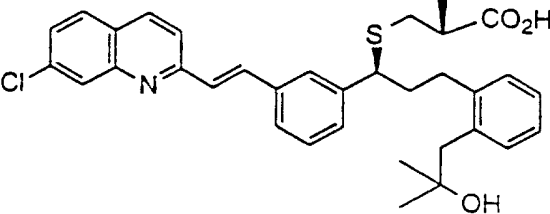
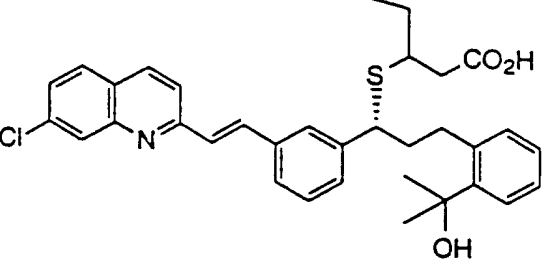
$$K_i = IC_{50} / (1 + ([radioligand] / K_D))$$

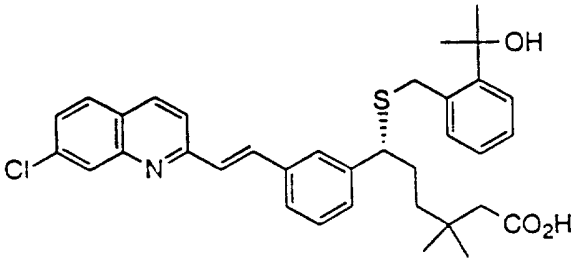
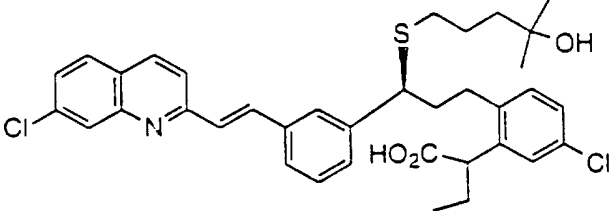
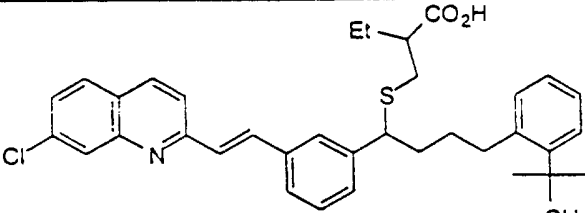
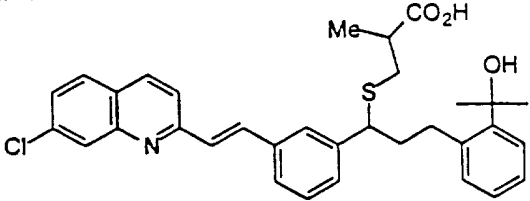
kde  $K_D$  je rovnovážná disociační konstanta. Hodnota  $K_D$  stanoví Scatchardovou analýzou za použití standardní metodiky [Frey et al., Eur. J. Mol. Pharmacol. 244: 239-250 (1993)]. Výsledky jsou uvedeny dále.

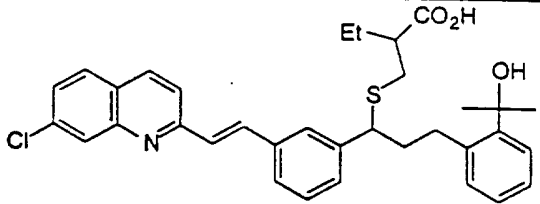
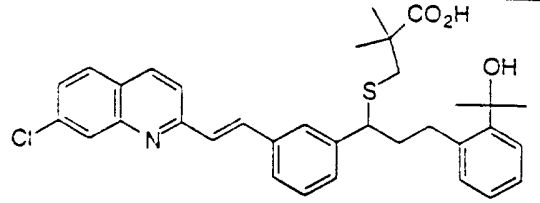
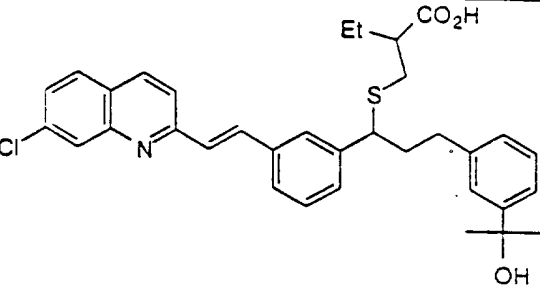
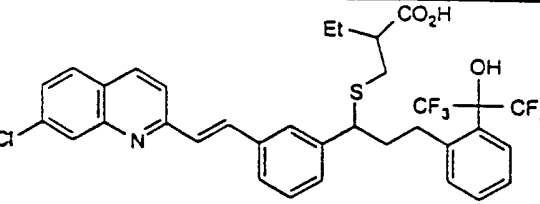
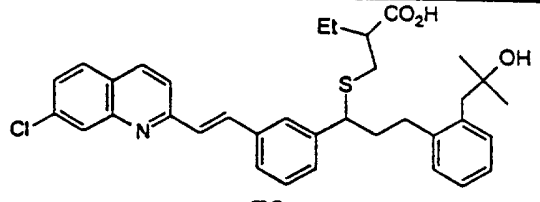
Sloučenina z příkladu	Posun
 <p>118</p>	2,8
 <p>122</p>	3,5
 <p>134</p>	2,4
 <p>135</p>	2,2

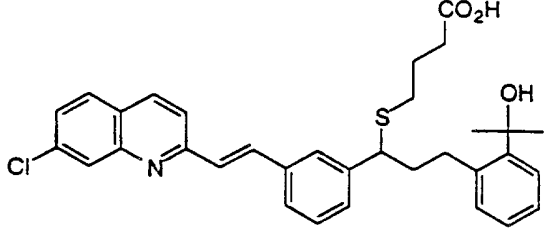
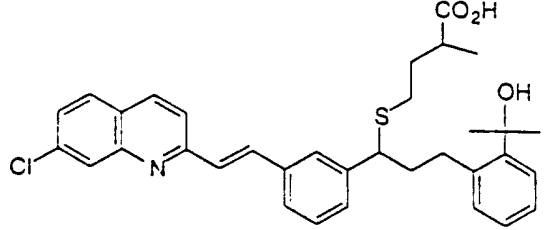
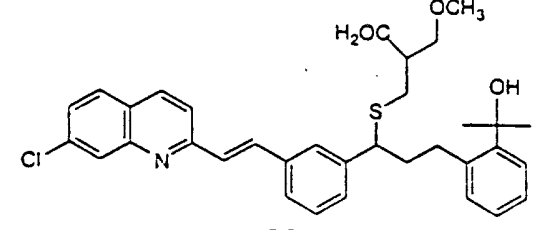
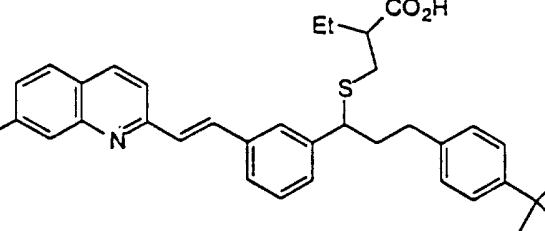
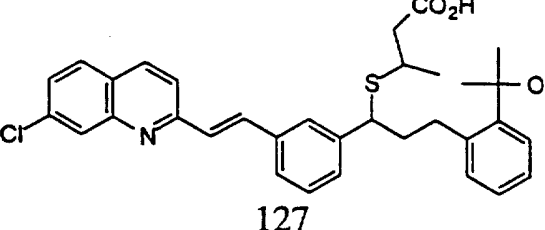
<p>146</p>	1,2
<p>161</p>	0,7, 0,4
<p>17</p>	7
<p>28</p>	4,4

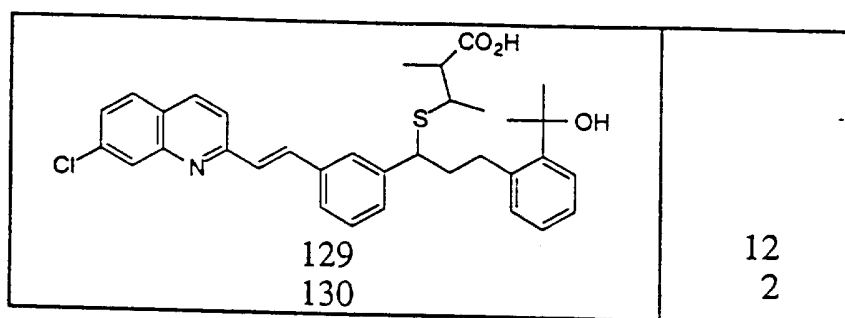


 <p style="text-align: center;">61</p>	3
 <p style="text-align: center;">102</p>	2
 <p style="text-align: center;">110</p>	3
 <p style="text-align: center;">131</p>	1,4

 <p style="text-align: center;">160</p>	2,7
 <p style="text-align: center;">140</p>	0,6
 <p style="text-align: center;">12</p>	3
 <p style="text-align: center;">16 31</p>	3,3 7

 <p>29 32</p>	<p>2,5 3</p>
 <p>33</p>	<p>10</p>
 <p>34 92</p>	<p>1,3 2</p>
 <p>35</p>	<p>1</p>
 <p>73</p>	<p>5</p>

 <p style="text-align: center;">86</p>	9
 <p style="text-align: center;">87</p>	5
 <p style="text-align: center;">89</p>	3
 <p style="text-align: center;">103</p>	3
 <p style="text-align: center;">127 128</p>	5 2,5



Při hodnocení vlastností sloučenin podle vynálezu, jakožto antagonistů leukotrienu, se použije následujících zkoušek.

Studie vazby LTD<sub>4</sub> receptor na plicních membránách morčete na trachee morčete a studie in vivo na anestetizovaných morčatech

Úplný popis těchto tří zkoušek je uveden v T. R. Jones a další, *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 67, str. 17 až 28 (1989).

Inhibiční účinnost sloučenin obecného vzorce I na biosyntézu leukotrienů u savců se zkouší dále uvedenými způsoby.

#### Stanovení inhibice 5-lipoxygenázy

Aktivita 5-lipoxygenázy se měří na základě konverze /<sup>14</sup>C/-arachidonové kyseliny na 5-HETE a 5,12-diHETE, katalyzované odstředěnou (10 000 x g) supernatantovou frakcí z krysích polymorfonukleárních leukocytů (PMN) za použití postupu, popsaného v Riendeau a Leblanc, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 141, str. 534 až 540 (1986), s menšími modifikacemi. Inkubační směs obsahuje 25 mM Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> fosfátového pufru o pH 7,3, 1 mM ATP, 0,5 mM chloridu vápenatého, 0,5 mM merkaptoethanolu a alikvot enzymatického přípravku v konečném objemu 0,2 ml. Enzym se předem inkubuje s inhibitorem po dobu 2 minut při 37 °C a teprve potom se zahájí reakce přidávkem 2 ml /<sup>14</sup>C/-arachidonové kyseliny (25 000 DPM) v ethanolu, čímž se dosáhne konečné koncentrace 10 mM. Inhibitory se přidávají ve formě pětsetkrát koncentrovanějších roztoků v dimethylsulfoxidu. Po desetiminutové inkubaci při 37 °C se reakce zastaví přidávkem 0,8 ml směsi diethylether/methanol/1M kyselina citronová (30:40:1). Vzorokly se odstřeďují 5 minut při

zrychlení 1 000 x g a organická fáze se analyzují chromatografují na tenké vrstvě na silikagelových deskách Baker Si250F-Pa nebo Whatman 60A LKGF za použití směsi diethylether/petrolether/kyselina octová (50:50:1) jako elučního rozpouštědla. Množství radioaktivity, migrující v polohách arachidonové kyseliny, 5-HETE a 5,12-diHETE, se stanovuje pomocí chromatografie na tenké vrstvě za použití analyzátoru Berthold LB 2842. Aktivita 5-lipoxagenázy se vypočítá z procentického stupně konverze arachidonové kyseliny na 5-HETE a 5,12-diHETE po desetiminutové inkubaci.

Humánní polymorfonukleární (PMN) leukocyty  $LTB_4$

#### A. Příprava humánních PMN leukocytů

Lidská krev se získá antekubitální venepunkturou od dobrovolníků, kteří vyjádřili s odběrem souhlas a kteří v průběhu předcházejících 7 dní nepožili žádné léčivo. Odebraná krev se ihned přidá k 10% (objemově) citranu trisodnému (0,13 M) nebo k 5% (objemově) sodné soli heparinu (1 000 IU/ml). PMN leukocyty se izolují z antikoagulačně upravené krve sedimentací erythrocytů na dextransu a následující centrifugací přes Ficoll-Hypaque (hustota 1,077 g/cm<sup>3</sup>) způsobem, popsáným v Boyum, A., Scand. J. Clin. Lab. Invest., (21, Supp 97), 77 (1968). Kontaminující erythrocyty se odstraní lyzí po expozici chloridu amonného (0,16M) v Tris puftru (pH 7,65) a PMN leukocyty se resuspendují v množství 5 x 10<sup>5</sup> buněk/ml v HEPES (15 mM) - pufrovaný Hanksův vyvážený roztok solí, obsahující vápenaté ionty (1,4 mM) a hořečnaté ionty (0,7 mM) o pH 7,4. Životaschopnost se stanoví vyloučením Trypanové modři a obvykle je vyšší než 98 %.

#### B. Generace a radioimunostanovení $LTB_4$

PMN leukocyty (0,5 ml, 2,5 x 10<sup>5</sup> buněk) se umístí do plastových zkumavek a inkubují (37 °C, 2 minuty) se zkoušenými sloučeninami v požadované koncentraci nebo s vehikulem (dimethylsulfoxid, konečná koncentrace 0,2 %) jako kontrolním činidlem. Syntéza  $LTB_4$  se zahájí přidávkem kalciového ionoforu A23187 (konečná koncentrace 10 mM) nebo, v případě kontrolních vzorků, přidávkem vehikula. Syntéza se nechá probíhat 5 minut při 37 °C

a potom se reakce zastaví přidávkem chladného methanolu (0,25 ml). Z celé PMN reakční směsi se odeberou vzorky pro radioimunostanovení LTB<sub>4</sub>.

Do zkumavek se uvedou vzorky (50 ml) autentického LTB<sub>4</sub> o známé koncentraci v pufru pro radioimunostanovení (RIA) (fosforečnan draselný 1 mM; dvojsodná sůl kyseliny ethylendiamintetraoctové 0,1 mM; Thiomerosal 0,025 mM; želatina 0,1 %, pH 7,3) nebo PMN reakční směsi, zředěné v poměru 1:1 puftrem RIA. Potom se přidá <sup>3</sup>H/-LTB<sub>4</sub> (10 nCi ve 100 ml pufru RIA) a LTB<sub>4</sub>-antisérum (100 ml produktu o zředění 1:3 000 v pufru RIA) a obsah zkumavek se promíchá vířením. Reakční složky se nechají ekvilibrovat v průběhu inkubace přes noc při 4 °C. Aby se oddělil LTB<sub>4</sub>, vázaný k protilátce, od volného LTB<sub>4</sub>, přidá se do zkumavek vždy alikvot (50 ml) aktivního uhlí (3 % aktivního uhlí v pufru RIA, obsahujícím 0,25 % látky Dextran T-70). Obsah zkumavek se promíchá vířením a potom se zkumavky nechají 10 minut stát při teplotě místnosti. Obsah zkumavek se odstředí (1 500 x g; 10 minut; 4 °C). Supernatanty, obsahující LTB<sub>4</sub>, vázaný k protilátce, se dekantují do lahvíček, do kterých se potom přidá Aquasol 2 (4 ml). Radioaktivita se vyhodnotí kapalinovou scintilační spektrometrií. Předběžnými studii se zjistilo, že obsah methanolu, vneseného do radioimunostanovení, neovlivňuje výsledky. Specificita antiséra a citlivost postupu byly popsány v publikaci Rokach, J.; Hayes, E. C.; Girard, Y.; Lombardo, D. L.; Maycock, A. L.; Rosenthal, A. S.; Young, R. N.; Zamboni, R.; Zweerink, H. J. *Prostaglandins Leukotrienes and Medicine*, 13, 21 (1984). Vypočítá se množství LTB<sub>4</sub>, produkovaného ve zkušebních a kontrolních vzorcích (přibližně 20 ng/10<sup>6</sup> buněk). Za použití čtyřparametrového algoritmu se zkonstruuje křivky závislosti odpovědi na inhibiční dávce a z těchto křivek se stanoví hodnoty IC<sub>50</sub>.

Sloučeniny obecného vzorce I se zkoušejí za účelem stanovení jejich účinnosti in vivo jako antagonistů leukotrienu a jako inhibitorů biosyntézy leukotrienu. Použije se následujících zkoušek.

## Zkouška na astmatických kryších

Použije se krys z inbrední linie astmatických kryší, a to jak samice (190 až 250 g), tak samců (260 až 400 g).

Potřebný vaječný albumin (EA) jakosti "grade V" v překryštalovaném a lyofilizovaném stavu se získá od firmy Sigma Chemical Company, St. Louis, USA. Hydroxid hlinitý pochází od firmy Regis Chemical Company, Chicago, USA. Bimaleát methysergidu pochází od firmy Sandoz, Ltd., Basilej, Švýcarsko.

Provokace a následující sledování dýchání se provádí v nádobách z čirého plastu o vnitřních rozměrech 254 x 152 x 102 mm. Víko nádoby je odnímatelné. Při použití je upevněno ke zbytku komory 4 svorkami a mezi víkem a vlastní nádobou je umístěno ploché těsnění z měkké gumy. V prostřední části každého z konců komory ústí do komory rozmlžovací zařízení Devilbiss (č. 40), které je ve stěně utěsněno proti vzduchu. Každý konec komory obsahuje také vývod. Do jednoho konce komory je vložen pneumotachograf Fleisch č. 0000, který je spojen s volumetrickým měničem tlaku (PT5-A), který je připojen prostřednictvím vhodných spojovacích členů k zařízení Beckman Type R Dynograph. V průběhu vytváření aerosolů antigenu jsou vývody otevřeny a pneumotachograf je izolován od komory. V průběhu záznamu respiračního profilu jsou vývody uzavřeny a pneumotachograf je propojen s komorou. Za účelem provokace se umístí do každého rozmlžovacího zařízení 2 ml 3% roztoku antigenu ve fyziologickém roztoku a aerosol se generuje působením vzduchu za použití malého membránového čerpadla Potter, které pracuje za tlaku 69 kPa s průtokem 8 litrů za minutu.

Krysy se senzitivizují injekčním podáním (subkutánně) 1 ml suspenze, obsahující 1 mg EA a 200 mg hydroxidu hlinitého ve fyziologickém roztoku. Krys se používá v rozmezí od 12. do 24. dne po senzitivizaci. Aby se eliminovala serotoninová složka odpovědi, krysy se předběžně ošetří 5 minut před provokací aerosolem intravenózním podáním 3,0 mg/kg methysergidu. Potom se krysy exponují aerosolu 3% EA ve fyziologickém solném roztoku po dobu přesně 1 minuty a jejich respirační profil se zaznamenává po dobu



následujících 30 minut. Ze záznamu dýchání se zjistí doba trvání kontinuálních dýchacích poruch.

Sloučeniny se obvykle podávají buď orálně 1 až 4 hodiny před provokací, nebo intravenózně 2 minuty před provokací. Jsou buď rozpuštěny ve fyziologickém roztoku soli nebo v 1% roztoku methocelu, nebo suspendovány v 1% roztoku methocelu. Podávaný objem je v případě intravenózní injekce 1 ml/kg a v případě orálního podávání 10 ml/kg. Před orálním podáváním se krysy nechají přes noc hladovět. Účinnost sloučenin se stanovuje jakožto jejich schopnost snižovat dobu trvání symptomů dýchacích poruch ve srovnání se skupinou kontrolních krys, které byly ošetřeny pouze vehikulem. Obvykle se sloučenina hodnotí prostřednictvím série dávek a vypočítá se hodnota ED<sub>50</sub>. Tato hodnota je definována jako dávka v mg/kg, inhibující dobu trvání symptomů o 50 %.

Pulmonární mechanika u trénovaných opic *Saimiri sciureus* (kotul veverkovitý) při vědomí

Při pokusu se trénované opice umístí na židle v komorách, v nichž se exponují aerosolu. Pro kontrolní účely se po dobu asi 30 minut u každé opice měří respirační parametry pomocí pulmonární mechaniky, aby se stanovily normální kontrolní hodnoty pro tento den. Pro orální podávání se sloučeniny rozpustí nebo suspendují v 1% roztoku methocelu (methylcelulóza, 65HG, 400 mPa.s) a podávají v objemu 1 ml/kg tělesné hmotnosti. Pro podávání sloučenin ve formě aerosolu se používá ultrazvukové rozprašovací zařízení DeVilbiss. Doba předběžného ošetřování opic před provokací podáním dávky aerosolu buď leukotrienu D<sub>4</sub> (LTD<sub>4</sub>) nebo *Ascaris* antigenu činí 5 minut až 4 hodiny.

Po provokaci se pomocí počítače každou minutu vypočítává procentická změna každého z respiračních parametrů od kontrolní hodnoty. Jako respiračních parametrů se používá rezistence dýchacích cest ( $R_L$ ) a dynamické poddajnosti ( $C_{dyn}$ ). Pro každou zkoušenou sloučeninu se potom pořizují výsledky nejméně po dobu 60 minut po provokaci a tyto výsledky se porovnávají s kontrolními hodnotami, tvořícími historickou základní linii pro každou opici. Kromě toho se veškeré hodnoty za 60 minut od provokace pro každou

opici zprůměrnují (jak hodnoty základní linie, odpovídající historii, tak zkušební hodnoty) a vypočtených hodnot se použije pro výpočet celkového procenta inhibice odpovědi na LTD<sub>4</sub> nebo Ascaris antigen, dosaženého zkoušenou sloučeninou. Pro statistickou analýzu se použije párového t-testu. Citace: McFarlane, C. S. a další, Prostaglandins, 28, 173-182 (1984) a McFarlane, C. S. a další, Agents Actions 22 63-68 (1987).

Prevence indukované bronchokonstrikce u alergických ovcí

#### A. Objasnění principu

Některé alergické ovce se známou senzitivitou vůči specifickému antigenu (Ascaris suum) odpovídají na inhalační provokaci akutní a zpožděnou bronchiální odezvou. Časový průběh jak akutní, tak zpožděné bronchiální odpovědi se přibližně shoduje s časovým průběhem, pozorovaným u astmatiků a farmakologická modifikace obou těchto odpovědí se podobá modifikaci, které lze dosáhnout u člověka. Účinky antigenu u těchto ovcí jsou pozorovány zejména ve velkých dýchacích cestách a účelně se sledují jako změny plicní rezistence, nebo jako specifická plicní rezistence.

#### B. Metody

##### Příprava zvířat

Použije se dospělých ovcí o střední hmotnosti 35 kg (v rozmezí od 18 do 50 kg). Všechna použitá zvířata splňují 2 kritéria: a) vykazují přirozenou kutánní reakci na extrakt z Ascaris suum o zředění 1:1 000 nebo 1:10 000 (Greer Diagnostics Lenois, NC, USA) a b) již dříve respondovaly na provokaci inhalací Ascaris suum jak akutní bronchokonstrikcí, tak zpožděnou bronchiální obstrukcí (Abraham, W. M., Delehunt, J. C., Yerger, L. a Marchette, B., Am. Rev. Resp. Dis., 128, 839-44 (1983)).

##### Měření mechaniky dýchacích cest

Ovce bez vlivu sedativ se umístí do vozíku v poloze vleže se znehybněnými hlavami. Po topické anestezii nozder 2% roztokem

lidocainu se zvířatům jednou nosní dírkou zavede do dolní části jícnu balónkový katetr. Zvířatům se potom druhou nosní dírkou zavede endotracheální rourka opatřená manžetou za použití bronchoskopu s ohebným optickým vláknem jako vodičem. Pleurální tlak se odhadne oesophageálním balónkovým katetrem (naplněným 1 ml vzduchu), který je umístěn tak, že nádech vytvoří v důsledku podtlaku průhyb s jasně rozeznatelnými kardiogenními oscilacemi. Laterální tlak v trachee se měří katetrem v bočním otvoru (o vnitřním rozměru 2,5 mm), procházejícím skrze nasotracheální rourku a umístěným distálně od jejího konce. Transpulmonární tlak, tj. rozdíl mezi tracheálním tlakem a pleurálním tlakem, se měří pomocí diferenciálního měniče tlaku (DP45; Validyne Corp., Northridge, CA, USA). Zkoušku systému, zahrnujícího měnič tlaku a katetr, se zjistí, že nedochází k žádnému fázovému posunu mezi tlakem a tokem až k frekvenci 9 Hz. Pro měření pulmonární rezistence ( $R_L$ ) se nejvzdálenější konec nasotracheální rourky připojí k pneumotachografu (Fleisch, Dyna Sciences, Blue Bell, PA, USA). Signály toku a transpulmonárního tlaku se zaznamenávají na osciloskopu (Model DR-12; Electronics for Medicine, White Plains, NY, USA), který je připojen k digitálnímu počítači PDP-11 (Digital Equipment Corp., Maynard, MA, USA) za účelem on line výpočtu  $R_L$  z transpulmonárního tlaku a respiračního objemu, získaného integrací, a toku. Pro stanovení  $R_L$  se použije analýzy 10 až 15 dechů. Objem hrudního tlaku ( $V_{tg}$ ) se měří pomocí pletysmografie. Speciická pulmonární rezistence se zjistí výpočtem podle vzorce  $SR_L = R_L \times V_{tg}$ .

#### System dodávky aerosolu

Aerosoly extraktu *Ascaris suum* (1:20) se vytvoří pomocí přenosného lékařského rozmlžovače (nebulizátoru) (Raindrop<sup>(R)</sup> Puritan Bennett), který vytváří aerosol s hmotnostním středním aerodynamickým průměrem 6,2  $\mu\text{M}$  (geometrická standardní odchylka 2,1), na základě zjištění pomocí analyzátoru elektrické velikosti (electric size) (Model 3030; Thermal Systems, St. Paul, MN, USA). Výstup z nebulizátoru je nasměrován do plastového T-kusu, jehož jeden konec je připojen k nasotracheální rource a druhý konec k nádechové části Harvardova respirátoru. Aerosol se dopravuje při objemu nádechu 500 ml a frekvenci 20  $\text{min}^{-1}$ . Tím se zajistí,

že každá ovce obdrží ekvivalentní antigen, a to jak při pokusech s placebo, tak při pokusech s léčivem.

#### Provedení pokusu

Dříve než se získají hodnoty  $SR_L$  (základní linie při provokaci antigenem), zahájí se jednu hodinu před provokací infuze zkoušené sloučeniny. Měření  $SR_L$  se opakuje a potom se ovce podrobí inhalační provokaci pomocí antigenu *Ascaris suum*. Naměřené hodnoty  $SR_L$  se získají bezprostředně po provokaci antigenem a 1; 2; 3; 4; 5; 6; 6,5; 7; 7,5 a 8 hodin po této provokaci. Zkoušky s placebem se oddělí od zkoušek s léčivem minimálním obdobím 14 dnů. Při další studii se ovčím podá dávka zkoušené sloučeniny ve formě bolu a potom se podává zkoušená sloučenina infuzí po dobu 0,5 až 1 hodiny před provokací *Ascaris* a po dobu 8 hodin po této provokaci, jak je to uvedeno výše.

#### Statistická analýza

Pro porovnávání akutní bezprostřední odpovědi na antigen a maximální pozdní odpovědi u kontrolních zvířat i u léčených zvířat se použije Kruskal-Wallisova jednosměrného ANOVAtestu.

Vynález je blíže popsán v následujících příkladech provedení. Tyto příklady mají výhradně ilustrativní charakter a rozsah vynálezu v žádném ohledu neomezují. Všechny teplotní údaje jsou uvedeny ve stupních Celsia.

#### Příklady provedení vynálezu

##### Příklad 4

Natrium 3-((1-(3-(2-(7-chlor-2-chinolyl)ethenyl)fenyl)-1-(3-(2-hydroxy-2-propyl)fenyl)methyl)thio-2-methylpropanoát

Stupeň 1: 3-((3-(2-(7-chlor-2-chinolyl)ethenyl)fenyl)hydroxymethyl)benzoová kyselina

K dilithné soli (5,92 mmol), získané z 3-brombenzoové kyseliny (W. E. Parham a Y. A. Sayed, J. Org. Chem., 39, 2 051 (1974)), se při teplotě  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  přikape roztok 3-(2-(7-chlor-2-chinolyl)-ethenyl)benzaldehydu (1,503 g, 5,12 mmol) (US patent č. 4 851 409 z 25. července 1989, příklad 24, stupeň 1) v tetrahydrofuranu (25 ml). Směs se 2 hodiny míchá při  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  a potom se rozloží přidávkem 25% vodného roztoku octanu amonného. Směs se okyselí kyselinou octovou na pH 5 a potom se extrahuje ethylacetátem. Organické frakce se vysuší síranem sodným a odpaří. Flash chromatografií zbytku na silikagelu za použití směsi ethylacetát : toluen : kyselina octová, 30 : 70 : 1, se získá titulní sloučenina.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{COCD}_3/\text{CD}_3\text{SOCD}_3$ ):  $\delta$  5,90 (1H, s), 6,00 (1H, s, OH), 7,36-6,58 (5H, m), 7,62 (1H, d), 7,73 (1H, d), 7,82-8,02 (6H, m), 8,13 (1H, s), 8,37 (1H, d).

Stupeň 2: Methyl 3-((3-(2-(7-chlor-2-chinolyl)ethenyl)fenyl)-hydroxymethyl)benzoát

K roztoku chlorovodíku v methanolu, připravenému z acetylchloridu (10,0 ml, 141 mmol) v 80 ml methanolu při  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ , se přidá hydroxykyselina ze stupně 1 (1,960 g, 4,71 mmol) a směs se míchá 4 dny při teplotě místnosti. Potom se směs nalije do 400 ml chladného 25% vodného octanu amonného a 100 ml tetrahydrofuranu. Ester se extrahuje směsí ethylacetátu a tetrahydrofuranu 1:1, vysuší síranem sodným a přečistí flash chromatografií na silikagelu za použití směsi ethylacetát : toluen, 10:90 a 20:80. Získá se 1,653 g titulní sloučeniny (výtěžek 82 %).

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{COCD}_3/\text{CD}_3\text{SOCD}_3$ ):  $\delta$  3,85 (3H, s), 5,92 (1H, d), 6,09 (1H, d, OH), 7,36-7,53 (4H, m), 7,56 (1H, d), 7,62 (1H, d), 7,75 (1H, d), 7,82-8,03 (6H, m), 8,13 (1H, br, s), 8,37 (1H, d).

Stupeň 3: 3-((3-(2-(7-chlor-2-chinolyl)ethenyl)fenyl)-hydroxymethyl)- $\alpha,\alpha$ -dimethylbenzenmethanol

K roztoku esteru ze stupně 2 v toluenu se při  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  přidá methylmagneziumchlorid (3 ekvivalenty). Přidávání se děje po

kapkách. Reakční směs se další hodinu míchá při teplotě místnosti a potom se rozloží přidavkem 25% octanu amonného. Směs se extrahuje ethylacetátem a zbytek se chromatografuje (flash). Získá se titulní terciární alkohol ve výtěžku 86 %.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{SOCD}_3$ ):  $\delta$  1,50 (6H, s), 4,70 (1H, s, OH), 5,72 (1H, d, OH), 5,80 (1H, d), 7,27 (1H, d), 7,32-7,56 (6H, m), 7,64 (1H, s), 7,71-7,87 (5H, m), 8,02 (1H, s), 8,22 (1H, d).

Stupeň 4: 3-((3-(2-(7-chlor-2-chinolyl)ethenyl)fenyl)chlormethyl- $\alpha,\alpha$ -dimethylbenzenmethanol

K roztoku diolu ze stupně 3 (508 mg, 1,182 mmol) v 16 ml směsi dichlormethanu a tetrahydrofuranu 1:1 o teplotě  $-40^\circ\text{C}$  se přidá triethylamin (250  $\mu\text{l}$ , 1,80 mmol) a methansulfonylchlorid (110  $\mu\text{l}$ , 1,42  $\mu\text{mol}$ ) a směs se 30 minut míchá při  $-40^\circ\text{C}$ , potom 2 hodiny při  $0^\circ\text{C}$  a 3 hodiny při teplotě místnosti. Přidá se 5% roztok hydrogenuhličitanu sodného, produkt se extrahuje dichlormethanem, vysuší síranem sodným a odpaří dosucha. Získá se titulní sloučenina.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,57 (6H, s), 6,20 (1H, s), 7,25 - 7,52 (7H, m), 7,52-7,78 (6H, m), 8,10 (1H, s), 8,14 (1H, d).

Stupeň 5: Ethyl 3-(acetylthio)-2-methylpropanoát

Ethyl 2-methylpropanoát (39 mmol) se zředí 5,6 ml (78 mmol) kyseliny thiooctové a směs se 36 hodin míchá při  $65^\circ\text{C}$ . Potom se směs zředí etherem, promyje vodou a organická fáze se vysuší síranem sodným. Po odpaření dosucha se získá sloučenina uvedená v nadpise ve formě oranžového oleje, kterého se jako takového použije v následujícím stupni.

Stupeň 6: Ethyl 3-merkpto-2-methylpropanoát

Při  $-20^\circ\text{C}$  se 3N roztok hydroxidu sodného (150 ml, 450 mmol) přikape k roztoku ethyl 3-(acetylthio)-2-methylpropanoátu (66,47 g, 349 mmol, ze stupně 5) v 700 ml methanolu a směs se při této teplotě míchá po dobu 30 minut. Potom se přidá 25% vodný

roztok octanu amonného a thiol uvedený v nadpisu se extrahuje ethylacetátem, vysuší síranem hořečnatým, zkoncentruje a předestiluje. Získá se 42,52 g (82 %) titulní sloučeniny ve formě oleje o teplotě varu 96 až 98 °C za tlaku 2 kPa.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,21-1,36 (6H, m), 1,50 (1H, t, SH), 2,66 (2H, m), 2,81 (1H, m), 4,19 (2H, q).

Stupeň 7: Ethyl 3-((1-(3-(2-(7-chlor-2-chinolyl)ethenyl)fenyl)-1-(3-(2-hydroxy-2-propyl)fenyl)methyl)thio)-2-methylpropanoát

K surovému chloridu ze stupně 4, rozpuštěnému v 10 ml dimethylformamidu, se přidá ethyl 3-merkpto-2-methylpropanoát (ze stupně 6, 350  $\mu\text{l}$ , přibližně 2,4 mmol) a uhličitan cesný (1,61 g, 4,9 mmol) a směs se 3,5 hodiny míchá při teplotě místnosti. Potom se přidá 25% vodný octan amonný, reakční směs se extrahuje ethylacetátem, vysuší síranem sodným a přečistí flash chromatografií na silikagelu za použití směsi ethylacetát : toluen, 7,5 : 92,5 a 10 : 90, za vzniku 347 mg titulní sloučeniny v olejovité formě (výtěžek vztažený na stupně 6 a 7 činí 52 %).

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,20 (3H, d), 1,25 (3H, t), 1,58 (6H, s), 1,96 (1H, s, OH), 2,47 (1H, m), 2,62 (1H, td), 2,74 (1H, m), 4,15 (2H, q), 5,23 (1H, s), 7,27-7,57, (8H, m), 7,57-7,79 (5H, m), 8,09 (1H, s), 8,12 (1H, d).

Stupeň 8:

Směs esteru ze stupně 7 (6,67 mmol) a 1,0N hydroxidu sodného (13 ml) v 55 ml směsi methanolu a tetrahydrofuranu 3:2 se 24 hodin míchá při teplotě místnosti. Potom se přidá 25% vodný roztok octanu amonného a směs se okyselí kyselinou octovou. Titulní kyselina se extrahuje ethylacetátem, vysuší síranem sodným a přečistí flash chromatografií na silikagelu za použití směsi aceton : toluen : kyselina octová. Výtěžek je 74 %.

K této kyselině v 10 ml ethanolu se přidá 1,0N hydroxid sodný (1,0 ekvivalentu). Rozpuštědla se odpaří a produkt se lyo-

filizuje za vzniku titulní sloučeniny ve formě nažloutlé pevné látky.

Analýza pro  $C_{31}H_{29}ClNO_3SNa \cdot H_2O$

vypočteno: C, 65,08; H, 5,46; N, 2,45;

nalezeno: C, 64,85; H, 5,09; N, 2,38.

#### Příklad 12

2-(S)-(((1-(S)-(3-(2-(7-chlor-2-chinolyl)ethenyl)fenyl)-4-(2-(2-hydroxy-2-propyl)fenyl)butyl)thio)methylbutanová kyselina

Stupeň 1: 1-(3-(2-(7-chlor-2-chinolyl)ethenyl)fenyl)-3-buten-1-ol

Postupuje se způsobem, popsáním v příkladu 80, stupeň 1, ale místo vinylmagneziumbromidu se použije allylmagneziumbromid. Získá se titulní alkohol.

$^1H$  NMR ( $CD_3COCD_3$ ):  $\delta$  2,52 (2H, t), 4,36 (1H, d), 4,78 (1H, m) 4,95-5,15 (2H, m), 5,75-6,00 (1H, m), 7,30-7,65 (5H, m) 7,70-8,10 (5H, m), 8,32 (1H, d).

Stupeň 2: 2-(2-(2-jodfenyl)-2-propoxy)tetrahydropyran

K roztoku methyl 2-jodbenzoátu (7,33 g, 28 mmol) v toluenu (70 ml) se při  $-20$  °C přikape 1,5M roztok methylmagneziumbromidu (56 ml, 3 ekvivalenty). Po skončení přidavku se chladicí lázeň odstaví a směs se další hodinu míchá. Potom se směs rozloží přidavkem vodného roztoku chloridu amonného při teplotě 0 °C. Směs se extrahuje ethylacetátem, rozpouštědlo z extraktu se odstraní odpařením a zbývající olej se přečistí flash chromatografií za použití směsi ethylacetát : hexan (1:20 a 1:15) za vzniku 2-jod- $\alpha,\alpha$ -dimethylbenzenmethanolu (2,40 g), kterého se použije jako takového. K roztoku tohoto terciárního alkoholu (2,40 g, 9,16 mmol) v dichlormethanu (20 ml), obsahujícím 3,4-dihydro-2H-pyran (4,17 ml, 5 ekvivalentů) se při 0 °C přidá trifenylfosfinhydrobromid (313 mg, 0,1 ekvivalentu) a výsledná směs se 0,5 hodiny míchá při teplotě místnosti. Potom se přidá 25% roztok



octanu amonného a titulní produkt se extrahuje dichlormethanem, vysuší síranem sodným a přečistí flash chromatografií na silikagelu za použití směsi ethylacetát : hexan (1:20) za vzniku 2,69 g olejovitého produktu.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ ):  $\delta$  1,4-2,0 (6H, m), 1,72 (3H, s), 1,79 (3H, s), 3,38 (1H, m), 3,90 (1H, m), 4,58 (1H, m), 6,98 (1H, dt), 7,38 (1H, dt), 7,58 (1H, dd), 8,03 (1H, dd).

Stupeň 3: 1-(3-(2-(7-chlor-2-chinolylyl)ethenyl)fenyl)-4-(2-(2-(2-tetrahydropyranyloxy)-2-propyl)fenyl)-1-butanon

Postupuje se způsobem, popsaným v příkladu 80 stupeň 2. Jodid ze stupně 2 (2,69 g, 7,78 mmol) se kondenzuje s homoallylalkoholem ze stupně 1 (2,11 g, 7,0 mmol) při 100 °C po dobu 4 hodin. Získá se 1,50 g titulní sloučeniny a 1,04 g 2-(2-(4-(3-(2-(7-chlor-2-chinolylyl)ethenyl)fenyl)-4-oxobutyl)-fenyl)-2-propanolu, který lze převést na titulní sloučeninu způsobem, popsaným ve stupni 2.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ ):  $\delta$  1,35-1,85 (6H, m), 1,53 (3H, s), 1,72 (3H, s), 2,12 (2H, m), 2,99 (1H, m), 3,19-3,40 (4H, m), 3,88 (1H, s), 4,50 (1H, m), 7,05-8,40 (15H, m).

Stupeň 4: 1(R)-(3-(2-(7-chlor-2-chinolylyl)ethenyl)fenyl)-4-(2-(2-(2-tetrahydropyranyloxy)-2-propyl)fenyl)-1-butanol

Způsobem, popsaným v příkladu 16, stupeň 4, se keton ze stupně 3 redukuje na titulní (R)-alkohol.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ ):  $\delta$  1,35-2,00 (10H, m), 1,55 (3H, s), 1,68 (3H, s), 2,80-3,40 (3H, m), 3,85 (1H, m), 4,44 (1H, m), 4,80 (1H, m), 7,00-8,05 (14H, m), 8,34 (1H, d).

Stupeň 5:

Způsobem, popsaným v příkladu 15, stupeň 7, se připraví mesylát alkoholu ze stupně 4.

K roztoku thiolu z příkladu 32, stupeň 10 (144 mg, 1,1 mmol), v dimethylsulfoxidu (1 ml) se na vodní lázni přidá 97% natriumhydrid (56 mg, 2,26 mmol). Po 15 minutách se přikape roztok shora uvedeného mesylátu (523 mg, 0,82 mmol) v dimethylsulfoxidu (2 ml). Směs se 1 hodinu míchá a potom se rozloží přidávkem 25% vodného roztoku octanu amonného při teplotě 0 °C. Reakční směs se okyselí kyselinou octovou a extrahuje ethylacetátem. Extrakt se vysuší síranem sodným a zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití směsi ethylacetát : hexan : kyselina octová (20:80:1). Tím se získá surový thioether.

Nakonec se tetrahydropyranylether hydrolyzuje způsobem, popsaným v příkladu 15, stupeň 10, za vzniku titulní kyseliny.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ ):  $\delta$  0,82 (3H, t), 1,40-1,85 (4H, m), 1,55 (6H, s), 2,00 (2H, m), 2,38-2,65 (3H, m), 3,00 (2H, t), 4,06 (1H, t), 7,08 (3H, m), 7,35-7,69 (6H, m), 7,70-8,05 (5H, m) 8,35 (1H, d).

#### Příklad 15

Natrium 3-((1-(3-(2-(7-chlor-2-chinolylyl)ethenyl)fenyl)-3-(2-(2-hydroxy-2-propyl)fenyl)propyl)thio)-2-methylpropanoát

#### Stupeň 1: 3-brombenzenmethanol

3-brombenzaldehyd (157 mmol) se rozpustí ve 300 ml tetrahydrofuranu. Při 0 °C se přidá 800 ml ethanolu a potom tetrahydroboritan sodný (5,93 g, 157 mmol). Směs se 1 hodinu míchá při teplotě místnosti a potom nalije do chladného 25% vodného roztoku octanu amonného. Organická rozpouštědla se odpaří a zbytek se extrahuje směsí toluen : tetrahydrofuran (1:1), vysuší síranem sodným a přefiltruje přes silikagel. Získá se titulní sloučenina.

#### Stupeň 2: 2-((3-bromfenyl)methoxy)tetrahydropyran

Alkohol ze stupně 1 (41,23 mmol), tetrahydropyran (12,5 ml, 137 mmol) a trifenylofosfinhydrobromid (725 mg, 2,11 mmol) se

smíchají s 200 ml dichlormethanu a směs se 2 dny míchá. Rozpouštědlo se odpaří a titulní sloučenina se přečistí flash chromatografií na silikagelu za použití směsi ethylacetátu a toluenu.

#### Stupeň 3: 3,4-dihydro-1-naftylacetát

Směs  $\alpha$ -tetralonu (200 ml, 1,5 mol) a koncentrované kyseliny sírové (4 ml) v isopropenylacetátu (1,0 litru, 9,08 mol) se přes noc vaří pod zpětným chladičem. Potom se směs ochladí na teplotu místnosti a přefiltruje přes směs celitu, hydrogenuhličitanu sodného a oxidu křemičitého (přibližně v poměru 1:1:0,2) za použití ethylacetátu. Po zkoncentrování se získá 317,1 g surového titulního produktu o teplotě varu 90 °C za tlaku 66,5 Pa.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2,30 (3H, s), 2,44 (2H, td), 2,87 (2H, t), 5,70 (1H, t), 7,10 (1H, m), 7,13-7,20 (3H, m).

#### Stupeň 4: 2-(3-oxopropyl)benzoová kyselina

Při -50 °C se 200 ml methanolu přidá k roztoku enolacetátu ze stupně 3 (214 g, přibližně 1,04 mol) v 800 ml acetonu. Vzniklým roztokem se při teplotě -78 °C 7 hodin probublává ozon (nebo tak dlouho, dokud přebytek ozonu nevyvolá vznik zeleného zbarvení). Přebytek ozonu se vyfouká proudem dusíku a potom se pomalu při -78 °C přidá roztok trifenylfosfinu (327 g, 1,25 mol) v 1 litru acetonu. Teplota reakční směsi se v průběhu 30 minut pomalu zvýší na -10 °C, pomalu se přidá 1N kyselina chlorovodíková (700 ml) a směs se 16 hodin míchá při 3 °C. Organické rozpouštědlo se odpaří, přidá se 500 ml ethylacetátu a směs se zalkalizuje přebytkem hydrogenuhličitanu sodného (přibližně 270 g). Vodná fáze se promyje ethylacetátem (2 x 1 litr) a organické vrstvy se reextrahují 1 litrem nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného za míchání v průběhu 2 hodin. Spojené vodné extrakty se okyselí koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou a extrahují ethylacetátem. Extrakt se vysuší síranem sodným, rozpouštědlo se odpaří a kyselina octová se odpaří spolu s toluenem. Získá se 139,6 g titulní sloučeniny (75% výtěžek, počítáno na stupně 3 a 4) ve formě bílé pevné látky.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2,88 (2H, t), 3,36 (2H, t), 7,35 (2H, dd), 7,53 (1H, dd), 8,11 (1H, d), 9,86 (1H, s).

Stupeň 5: 2-(3-hydroxy-3-(3-((2-tetrahydropyranyloxy)methyl)-fenyl)propyl)benzoová kyselina

Při  $-10\text{ }^\circ\text{C}$  se roztok aldehydu ze stupně 4 (5,045 g, 28,3 mmol) v 50 ml tetrahydrofuranu přikape k 0,57M 3-((2-tetrahydropyranyloxy)methyl)fenylmagneziumbromidu v tetrahydrofuranu (120 ml, 68,4 mmol, připravenému z bromidu ze stupně 2 a hořčíku v tetrahydrofuranu, přičemž ze vzniklé směsi byl odfiltrován přebytek hořčíku) a směs se míchá 30 minut při teplotě místnosti. Potom se při  $0\text{ }^\circ\text{C}$  přidá octan amonný (25% vodný roztok). Titulní produkt se extrahuje ethylacetátem, vysuší síranem sodným a přečistí flash chromatografií na silikagelu za použití směsi aceton : toluen : kyselina octová (5 : 95 : 1 a 15 : 85 : 1).

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ ):  $\delta$  1,41-1,86 (8H, m), 1,93-2,08 (2H, m), 3,11 (2H, m), 3,45 (1H, m), 3,83 (1H, m), 4,45 (1H, d), 4,66 (2H, m), 7,10-7,53 (7H, m), 7,91 (1H, d).

Stupeň 6: 3-(2-acetylfenyl)-1-(3-((2-tetrahydropyranyloxy)-methyl)fenyl)propanol

Při  $0\text{ }^\circ\text{C}$  se 1,5M methyllithium (7,5 ml, 11,25 mmol) přikape k roztoku hydroxykyseliny ze stupně 5 (2,65 mmol) ve 30 ml tetrahydrofuranu a směs se 1 hodinu míchá při  $0\text{ }^\circ\text{C}$ . Potom se ke směsi přidá při  $0\text{ }^\circ\text{C}$  čerstvě předestilovaný chlortrimethylsilan (2,8 ml, 22,1 mmol) a směs se 1 hodinu míchá při teplotě místnosti. Ke směsi se přidá při  $0\text{ }^\circ\text{C}$  25% vodný roztok octanu amonného a vzniklý roztok se 1,5 hodiny míchá při teplotě místnosti. Titulní sloučenina se extrahuje ethylacetátem, vysuší síranem sodným a přečistí flash chromatografií na silikagelu.

Stupeň 7: Ethyl 3-((3-(2-acetylfenyl)-1-(3-((2-tetrahydropyranyloxy)methyl)fenyl)propyl)thio)-2-methylpropanoát

Při  $-40\text{ }^\circ\text{C}$  se triethylamin (1,60 ml, 11,5 mmol) a methan-sulfonylchlorid (750  $\mu\text{l}$ , 9,69 mmol) přidá k roztoku alkoholu ze

stupně 6 (7,39 mmol) v 74 ml dichlormethanu a směs se míchá při -40 °C po dobu 1 hodiny a při -10 °C po dobu 45 minut. Potom se přidá vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného a mesylát se extrahuje dichlormethanem. Extrakt se vysuší síranem sodným a zkoncentruje. K tomuto mesylátu ve 150 ml bezvodného acetonitrilu se přidá ethyl 3-merkapto-2-methylpropanoát (z příkladu 4, stupeň 6, 2,20 ml, přibližně 15 mmol) a uhličitan cesný (7,57 g, 23,2 mmol) a vzniklá směs se míchá 2 hodiny pod proudem dusíku. Potom se ke směsi přidá 25% vodný roztok octanu amonného a titulní produkt se extrahuje ethylacetátem. Extrakt se vysuší síranem sodným a přečistí flash chromatografií na silikagelu za použití směsi ethylacetátu a toluenu.

Stupeň 8: 3-((3-(2-acetylphenyl)-1-(3-((2-tetrahydropyranyloxy)-methyl)phenyl)propyl)thio)-2-methylpropanová kyselina

Směs esteru ze stupně 7 (6,67 mmol) a 1,0N hydroxidu sodného (13 ml) v 55 ml směsi methanolu a tetrahydrofuranu 3:2 se 24 hodiny míchá při teplotě místnosti. Potom se přidá 25% vodný roztok octanu amonného a směs se okyselí kyselinou octovou. Titulní kyselina se extrahuje ethylacetátem, vysuší síranem sodným a přečistí flash chromatografií na silikagelu za použití směsi acetonu, toluenu a kyseliny octové.

Stupeň 9: Methyl 3-((3-(2-(2-hydroxy-2-propyl)phenyl)-1-(3-((2-tetrahydropyranyloxy)methyl)phenyl)propyl)thio)-2-methylpropanoát

K dobře míchanému roztoku methylketonu ze stupně 8 (5,39 mmol) ve 100 ml bezvodného toluenu se přikape při -10 °C 1,5M roztok methylmagneziumbromidu (9,0 ml, 13,5 mmol) a suspenze, která vznikne, se 30 minut míchá při 0 °C. Potom se ke směsi přidá nasycený vodný roztok chloridu amonného a produkt se extrahuje ethylacetátem. Extrakt se vysuší síranem sodným a přečistí flash chromatografií na silikagelu za použití směsi aceton : toluen : kyselina octová (4 : 96 : 1). Nečistá kyselina se rozpustí v diethyletheru. Ke vzniklému roztoku se při 0 °C přidá diazomethan. Po skončení reakce se přidá kyselina octová a potom 25% vodný roztok octanu amonného. Titulní ester se extrahuje

ethylacetátem, extrakt se promyje 5% vodným roztokem hydrogen-uhličitanu sodného, vysuší síranem sodným a zbytek se přečistí flash chromatografií na silikagelu.

Stupeň 10: Methyl 3-((3-(2-(2-hydroxy-2-propyl)fenyl)-1-(3-hydroxymethyl)fenyl)propyl)thio)-2-methylpropanoát

Směs esteru ze stupně 9 (5,019 mmol) a pyridinium p-toluensulfonátu (500 mg, 1,99 mmol) v 30 ml methanolu se 16 hodin míchá při teplotě místnosti a potom odpaří do sucha. Titulní sloučenina se získá flash chromatografií zbytku na silikagelu.

Stupeň 11: Methyl 3-((1-(3-formylfenyl)-3-(2-(2-hydroxy-2-propyl)fenyl)propyl)thio)-2-methylpropanoát

K roztoku benzylalkoholu ze stupně 10 (6,20 mmol) v ethylacetátu (120 ml) se po částech přidá aktivovaný oxid manganičitý (10, 15 g, 114 mmol) a reakce se sleduje chromatografií na tenké vrstvě. Po skončení reakce (přibližně za 2 hodiny) se směs prefiltruje přes oxid křemičitý, zkoncentruje a titulní produkt se přečistí flash chromatografií na silikagelu.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ ):  $\delta$  1,11 (3H, 2d), 1,58 (6H, s), 2,25 (2H, m), 2,45 (1H, m), 2,61 (2H, m), 2,90 (1H, m), 3,16 (1H, m), 3,61 a 3,65 (3H, 2S), 4,00 (1H, 2s), 4,15 (1H, 2t), 7,13 (3H, m), 7,41 (1H, d), 7,60 (1H, t), 7,93 (2H, m), 8,00 (1H, s), 10,10 (1H, s).

Stupeň 12: Methyl 3-((1-(3-(2-(7-chlor-2-chinolylyl)ethenyl)fenyl)-3-(2-(2-hydroxy-2-propyl)fenyl)propyl)thio)-2-methylpropanoát

K ((7-chlor-2-chinolylyl)methyl)trifenylfosfoniumbromidu (525 mg, 1,01 mmol, viz US patent č. 4 851 409, příklad 4, stupeň 2) v tetrahydrofuranovém roztoku (2 ml THF) o teplotě  $-78^\circ\text{C}$  se přikape 1,6M roztok N-butyllithia (472 ml, 0,945 mmol). Po několika minutách se přidá aldehyd ze stupně 11 (140 mg, 0,338 mmol) a výsledná směs se 30 minut míchá při teplotě  $-78^\circ\text{C}$ . Reakční směsi se nechá v průběhu 30 minut ohřát na teplotu místnosti

a potom se rozloží přidavkem 25% vodného roztoku octanu amonného. Titulní produkt se extrahuje ethylacetátem a extrakt se vysuší síranem sodným a odpaří za sníženého tlaku. Po přečištění flash chromatografií (20 % ethylacetátu v toluenu) se získá titulní sloučenina v olejovité formě (170 mg, 89 %).

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ ):  $\delta$  1,10 (3H, 2d), 1,53 (6H, s), 2,25 (2H, m), 2,41 (1H, m), 2,66 (2H, m), 2,90 (1H, m), 3,16 (1H, m), 3,58 a 3,60 (3H, 2s), 4,02 (1H, 2s), 4,08 (1H, m), 7,08 (3H, m), 7,33-7,55 (5H, m), 7,61 (1H, m), 7,75-8,00 (5H, m), 8,28 (1H, d).

Stupeň 13:

Za použití postupu, popsaného v příkladu 4, stupeň 8, se ester ze stupně 12 hydrolyzuje na titulní sodnou sůl.

Analýza pro  $\text{C}_{33}\text{H}_{33}\text{ClNO}_3\text{SNa} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$

vypočteno: C, 64,12; H, 6,03; N, 2,27;

nalezeno: C, 64,02; H, 5,91; N, 2,34.

Příklad 16

Natrium 3-((1-(S)-(3-(2-(7-chlor-2-chinolylyl)ethenyl)fenyl)-3-(2-(2-hydroxy-2-propyl)fenyl)propyl)thio-2-(S)-methylpropanoát

Stupeň 1: 1-(3-(2-(7-chlor-2-chinolylyl)ethenyl)fenyl)ethanon

K 3-(2-(7-chlor-2-chinolylyl)ethenyl)benzaldehydu se přidá methylmagneziumbromid (v tetrahydrofuranu při 0 °C). Získaný derivát ethanolu se oxiduje na titulní sloučeninu způsobem, popsaným v příkladu 15, stupeň 11.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ ):  $\delta$  2,68 (3H, s), 7,55-7,68 (3H, m), 7,89-8,05 (6H, m), 8,36 (2H, m).

## Stupeň 2: Methyl 2-(jodmethyl)benzoát

Titulní sloučenina se připraví způsobem, popsaným v příkladu 32, stupeň 1.

## Stupeň 3: Methyl 2-(3-(3-(2-(7-chlor-2-chinolyl)ethenyl)fenyl)-3-oxopropyl)benzoát

K suspenzi ketonu (10,0 g, 32,6 mmol) ze stupně 1 a jodidu (2,7 g, 47,7 mmol) ze stupně 2 v tetrahydrofuranu se přidá 1,3-dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pyrimidinon (4 ml). Keton se rozpustí zahříváním a výsledný roztok se ochladí na -60 °C. Potom se k reakční směsi přikape 0,35M roztok lithiumdiisopropylamidu (89,7 ml, 30,9 mmol). Po skončení přidavku se lázeň ze suchého ledu odstaví a reakční směs se nechá ohřát na +10 °C. Reakční směs se rozloží přidavkem 25% vodného roztoku octanu amonného. Požadovaný produkt se extrahuje ethylacetátem, extrakt se vysuší síranem sodným a odpaří za sníženého tlaku. Výsledná směs se přečistí flash chromatografií (toluen až 5% roztok ethylacetátu v toluenu). Získá se 8 g (55 % titulního produktu).

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ ):  $\delta$  3,40 (4H, m), 3,87 (3H s), 7,35 (1H, t), 7,40-7,65 (5H, m), 7,80-8,05 (7H, m), 8,30 (1H, d), 8,39 (1H, s).

## Stupeň 4: Methyl 2-(3-(3-(2-(7-chlor-2-chinolyl)ethenyl)fenyl)-3(R)-3-hydroxypropyl)benzoát

Při -20 °C se (S)-tetrahydro-1-methyl-3,3-difenyl-1H,3H-pyrrolo/1,2-c//1,3,2/oxazaborol (J. Am. Chem. Soc., 104, str. 5 551 až 5 553 (1987), 3,82 g, 0,014 mol) přidá k roztoku ketonu ze stupně 3 (30,0 g, 66 mmol) v tetrahydrofuranu (556 ml). K této směsi se v průběhu 10 minut pomalu přidá 1,0M roztok aduktu  $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$  (111 ml). Po 15 minutách se reakční směs rozloží 2M kyselínou chlorovodíkovou (250 ml). Směs se extrahuje ethylacetátem a organická fáze se promyje 25% vodným roztokem octanu amonného a potom nasyceným roztokem chloridu sodného. Rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku a získaný olej se přečistí flash chromatografií, čímž se získá titulní sloučenina.



Stupeň 5:  $\alpha,\alpha$ -dimethyl-2-(3-(3-(2-(7-chlor-2-chinolylyl)ethynyl)-fenyl)-3-(R)-3-hydroxypropyl)benzenmethanol

Při 0 °C se 3,0M roztok methylmagneziumchloridu (90 ml, 270 mmol) pomalu přidá k roztoku esteru ze stupně 4 (61 mmol) ve 350 ml toluenu a směs se 30 minut míchá při teplotě 0 °C. Při 0 °C se přidá 25% vodný roztok octanu amonného a titulní produkt se extrahuje ethylacetátem. Po vysušení síranem sodným se produkt přečistí flash chromatografií na silikagelu.

Stupeň 6: 2-(3-(3-(2-(7-chlor-2-chinolylyl)ethenyl)fenyl)-3-(R)-3-(difenyl(2-methyl-2-propyl)siloxy)propyl)- $\alpha,\alpha$ -dimethylbenzenmethanol

Směs diolu ze stupně 5 (24,37 g, 52,75 mmol), triethylaminu (22,0 ml, 158 mmol), 4-(dimethylamino)pyridinu (10,96 g, 89,7 mmol) a terc.butylchlordifenylsilanu (28,0 ml, 108 mmol) ve 260 ml dichlormethanu se 18 hodin míchá při teplotě místnosti a potom 4 hodiny při teplotě zpětného toku. Potom se ke směsi při 0 °C přidá 25% vodný roztok octanu amonného a oddělí se fáze. Vodná fáze se extrahuje ethylacetátem a spojené organické vrstvy se vysuší síranem sodným a zkoncentrují. Zbytek se 2x přečistí flash chromatografií na silikagelu za použití směsi ethylacetát : toluen (2,5 : 97,5 a 5 : 95) za vzniku 28,92 g (79 %) titulního silyletheru.

Stupeň 7: 7-chlor-2-(2-(3-(3-(2-(2-tetrahydropyranoxy)-2-propyl)fenyl)-1-(R)-difenyl(2-methyl-2-propyl)siloxy)-propyl)fenyl)ethenyl)chinolin

Terciární alkohol ze stupně 6 (28,88 g, 41,23 mmol), dihydropyran (12,5 ml, 137 mmol) a trifenylfosfinhydrobromid (725 mg, 2,11 mmol) se spolu smísí ve 200 ml dichlormethanu a směs se zahřívá po dobu 2 dnů. Rozpouštědlo se odpaří a titulní produkt se přečistí flash chromatografií na silikagelu za použití toluenu a směsi ethylacetát : toluen (1,5 : 98,5 a 2,5 : 97,5). Výtěžek je 29,90 g, 92 %.

Stupeň 8: 1-(R)-(3-(2-(7-chlor-2-chinolyl)ethenyl)fenyl)-3-  
-(2-(2-(2-tetrahydropyranyloxy)-2-propyl)fenyl)propanol

K roztoku silyletheru ze stupně 7 (29,89 g, 38,11 mmol) ve 130 ml bezvodého tetrahydrofuranu se přidá 1,0M roztok tetra-butylamoniumfluoridu v tetrahydrofuranu (100 ml) a výsledný roztok se 15 hodin udržuje při 8 °C a potom 2 hodiny míchá při teplotě místnosti. Potom se ke směsi při 0 °C přidá 25% vodný roztok octanu amonného a titulní alkohol se extrahuje ethylacetátem. Extrakt se vysuší síranem sodným a přečistí flash chromatografií na silikagelu za použití směsi ethylacetát : toluen (10 : 90, 15 : 85 a 20 : 80).

Stupeň 9: 3-((1-(S)-(3-(2-(7-chlor-2-chinolyl)ethenyl)fenyl)-  
-3-(2-(2-tetrahydropyranyloxy)-2-propyl)fenyl)propyl)-  
thio)-2-(S)-methylpropanová kyselina

Mesylát alkoholu ze stupně 8 (1,58 mmol) se připraví způsobem, popsaným v příkladu 15, stupeň 7. K roztoku tohoto surového mesylátu a 2(S)-3-merkapto-2-methylpropanové kyseliny (3,35 mmol), připravené z obchodně dostupné 3-(acetylthio)-2(S)-methylpropanové kyseliny způsobem, popsaným v příkladu 4, stupeň 6), v 15 ml bezvodého dimethylformamidu se při 0 °C přidá 60% disperze natriumhydridu v oleji (530 mg, 13,3 mmol) a směs se 2 hodiny míchá při teplotě místnosti. Potom se přidá 25% vodný roztok octanu amonného a roztok se okyselí kyselinou octovou a extrahuje směsí ethylacetátu a tetrahydrofuranu (1:1). Organické vrstvy se vysuší síranem sodným a odpaří. Flash chromatografií zbytku na silikagelu se získá titulní sloučenina.

Stupeň 10:

Směs kyseliny ze stupně 9 (3,254 g, 5,019 mmol) a pyridinium p-toluensulfonátu (500 mg, 1,99 mmol) ve 30 ml methanolu se 16 hodin míchá při teplotě místnosti a potom odpaří dosucha. Flash chromatografií zbytku na silikagelu za použití směsi ethylacetát : hexan : kyselina octová (25 : 75 : 1 a 30 : 70 : 1) se získá 2,453 g (87 %) terciárního alkoholu. Titulní sodná sůl se připravují způsobem, popsaným v příkladu 4, stupeň 8.

$[\alpha]_D = -86,0^\circ$  ( $c = 1,00$ , tetrahydrofuran)

Analýza pro  $C_{33}H_{33}ClNO_3SNa \cdot 2H_2O$

vypočteno: C, 64,12; H, 6,03; N, 2,27;

nalezeno: C, 63,90; H, 5,73; N, 2,17.

#### Příklad 17

Natrium 3-((1-(R)-(3-(2-(7-chlor-2-chinolyloxy)ethenyl)fenyl)-3-(2-(2-(2-hydroxy-2-propyl)fenyl)propyl)thio)-2(S)-methylpropanoát

Stupeň 1: 1-(S)-(3-(2-(7-chlor-2-chinolyloxy)ethenyl)fenyl)-3-(2-(2-(2-tetrahydropyranyloxy)-2-propyl)fenyl)propanol

Při  $0^\circ C$  se diethylazodikarboxylát (7,6 ml, 48,3 mmol) přikape k roztoku alkoholu z příkladu 16, stupeň 8 (17,47 g, 31,97 mmol), trifenylofosfinu (12,60 g, 48,04 mmol) a (R)-(-)- $\alpha$ -methoxyfenyloctové kyseliny (8,07 g, 48,6 mmol) ve 320 ml bezvodého tetrahydrofuranu. Směs se 30 minut míchá při  $0^\circ C$  a potom se rozpouští odpaří. Flash chromatografií zbytku na silikagelu za použití směsi ethylacetát : toluen (2,5 : 97,5, 5:95 a 7,5:92,5) se získá 21,84 g (98 %) invertovaného alkoholu ve formě esteru kyseliny mandlové. Tento ester se hydrolyzuje na titulní alkohol způsobem, popsaným v příkladu 4, stupeň 8.

#### Stupeň 2:

Způsobem, popsaným v příkladu 16, stupně 9 až 10, se benzylalkohol ze stupně 1 převede na titulní sodnou sůl.

$[\alpha]_D = +116,6^\circ$  ( $c = 1,08$ , tetrahydrofuran)

Analýza pro  $C_{33}H_{33}ClNO_3SNa \cdot 2H_2O$

vypočteno: C, 66,04; H, 5,88; N, 2,33;

nalezeno: C, 65,74; H, 5,84; N, 2,22.

## Příklad 18

Natrium 3-((1(S)-(3-(2-(7-chlor-2-chinolylyl)ethenyl)fenyl)-1-  
-((3-hydroxy-3-methylbutyl)thio)methyl)thio)propanoát

Analýza pro  $C_{26}H_{27}Cl NO_3S_2Na \cdot 1,5H_2O$   
 vypočteno: C, 56,67; H, 5,49; N, 2,45;  
 nalezeno: C, 56,97; H, 5,48; N, 2,55.

## Příklad 27

3-((1-(3-(2-(7-chlor-2-chinolylyl)ethenyl)fenyl)-3-(2-(2-  
-hydroxy-2-propyl)fenyl)propyl)thio)-2-ethylpropanová kyselina

Teplota tání 124 až 126 °C.

Analýza pro  $C_{34}H_{36}ClNO_3S$   
 vypočteno: C, 71,12; H, 6,32; N, 2,44;  
 nalezeno: C, 71,10; H, 6,75; N, 2,42.

## Příklad 28

3-((1-(3-(2-(7-chlor-2-chinolylyl)ethenyl)fenyl)-3-(2-(2-  
-hydroxy-2-propyl)fenyl)propyl)thio)-2-methoxypropanová kyselina

$^1H$  NMR ( $CD_3COCD_3$ ):  $\delta$  1,55 (6H, s), 2,15-2,35 (2H, m),  
 2,65-2,95 (3H, m), 3,10-3,25 (1H, m), 3,35 (3H, d), 3,80-3,95  
 (1H, m), 4,20 (1H, t), 7,05-7,20 (3H, m), 7,35-7,70 (6H, m),  
 7,80-8,00 (5H, m), 8,30 (1H, d).

## Příklad 29

Natrium 3-((1(S)-(3-(2-(7-chlor-2-chinolylyl)ethenyl)fenyl)-3-  
-(2-(2-hydroxy-2-propyl)fenyl)propyl)thio)-2(R)-ethylpropanoát

Analýza pro  $C_{35}H_{36}ClNO_3SNa \cdot 2H_2O$

vypočteno: C, 64,60; H, 6,17; N, 2,21;  
nalezeno: C, 64,76; H, 6,01; N, 2,14.

## Příklad 31

Natrium 3-((1(S)-(3-(2-(7-chlor-2-chinolylyl)ethenyl)fenyl)-3-(2-(2-hydroxy-2-propyl)fenyl)propyl)thio)-2(R)-methyl-propanoát

Analýza pro  $C_{33}H_{33}ClNO_3SNA \cdot 2H_2O$

vypočteno: C, 64,18; H, 5,99; N, 2,26;  
nalezeno: C, 63,84; H, 6,09; N, 2,31.

## Příklad 32

3-((1(S)-(3-(2-(7-chlor-2-chinolylyl)ethenyl)fenyl)-3-(2-(2-hydroxy-2-propyl)fenyl)propyl)thio)-2-(S)-ethylpropanová kyselina

Stupeň 1: Methyl 2-(jodmethylbenzoát)

Způsobem, popsaným v Tetrahedron, 22, 2 107 (1966), se ftalid převede na 2-(brommethyl)benzoovou kyselinu za použití bromovodíku v kyselině octové. Methylester se připraví působením oxalylchloridu a methanolu.

Směs jodidu sodného (180 g) a methyl 2-(brommethyl)benzoátu (82,44 g, 360 mmol) v acetonu (500 ml) se 2 hodiny míchá při teplotě místnosti. Aceton se odpaří a produkt se znovu rozpustí v ethylacetátu. Roztok se promyje 25% vodným roztokem octanu amonného, 10% vodným roztokem hydrogenuhlčitanu sodného, roztokem hydrogensířičitanu sodného a roztokem chloridu sodného. Po odpaření do sucha se získá 100 g (výtěžek 100 %) titulního jodidu.

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  3,95 (3H, s), 4,93 (2H, s). 7,32 (1H, m), 7,43 (2H, m), 7,94 (1H, d).

## Stupeň 2: 1-(3-(2-(7-chlor-2-chinolylyl)ethenyl)fenyl)ethanon

K 3-(2-(7-chlor-2-chinolylyl)ethenyl)benzaldehydu (US patent č. 4 851 409 z 25. července 1989, příklad 24, stupeň 1) se přidá methylmagneziumbromid (v tetrahydrofuranu při 0 °C). Získá se derivát ethanolu, který se oxiduje na titulní sloučeninu způsobem, popsaným v příkladu 15, stupeň 11.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ ):  $\delta$  2,68 (3H, s), 7,55-7,68 (3H, m), 7,89-8,05 (6H, m), 8,36 (2H, m).

## Stupeň 3: Methyl 3-(3-(2-(7-chlor-2-chinolylyl)ethenyl)fenyl)-3-oxopropanoát

V 500 ml baňce, vybavené zpětným chladičem, se suspenduje keton ze stupně 2 (57,05 g, 185 mmol) a dimethylkaronát (13,70 ml, 2,5 ekvivalentu) v tetrahydrofuranu (230 ml). K suspenzi se přidá 80 % natriumhydrid (16,70 g, 3 ekvivalenty) po částech v průběhu několika minut a reakce se zahájí přidávkem methanolu (370  $\mu\text{l}$ ). Směs se míchá při teplotě místnosti. Pevné látky se postupně rozpustí a když se přestane vyvíjet vodík, zahřívá se směs 1 hodinu na 70 °C. Po ochlazení na teplotu místnosti se směs nalije do chladného 25% vodného octanu amonného. Pevná látka se oddělí a vysuší na vzduchu a šlehá v ethanolu (600 ml), obsahujícím ethylacetát (50 ml) po dobu 18 hodin. Titulní sloučenina se oddělí ve formě světle béžové pevné látky (60,3 g 89 %).

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ ):  $\delta$  3,70 (s, 3H); 3,73 (malý pík  $\text{OCH}_3$  enolové formy); 7,45-7,70 (m, 6H); 7,80-8,10 (m, 3H), 8,36 (d, 2H).

## Stupeň 4: Methyl 2-(3-(3-(2-(7-chlor-2-chinolylyl)ethenyl)fenyl)-3-oxopropyl)benzoát

K roztoku  $\beta$ -ketoesteru ze stupně 3 (50,0 g, 0,136 mol) a jodidu ze stupně 1 (41,5 g, 1,1 ekvivalentu) v dimethylformamidu o teplotě 0 °C se přidá 80% natriumhydrid (4,51 g, 1,1 ekvivalentu). Ledová lázeň se odstaví a směs se míchá při teplotě místnosti. Po 2 hodinách, když již nezbývá žádná výchozí látka, se reakční směs nalije do ledového 25% vodného roztoku octanu amon-

ného. Oddělená pevná látka se přes noc šlehá v ethanolu (60 ml) a tak se získá 60,0 g čistého aduktu (97 %).

Takto získaná látka se suspenduje ve směsi kyseliny octové a koncentrované kyseliny chlorovodíkové (1,2 litru kyseliny octové a 240 ml kyseliny chlorovodíkové) a směs se 4 hodiny zahřívá na 90 °C. Po ochlazení na teplotu místnosti se směs nalije do chladného vodného roztoku chloridu amonného. Pevná látka se odfiltruje a vysuší na vzduchu.

Takto získaná směs, obsahující titulní ester a odpovídající kyselinu, se suspenduje v acetonu (500 ml), který obsahuje methyljodid (4,25 ml) a práškovitý uhličitan draselný (18 g). Směs se 3 hodiny zahřívá na 50 °C, tj. tak dlouho, dokud není methylace ukončena. Reakční směs se rozdělí mezi ethylacetát a vodu. Vodná fáze se 2x extrahuje ethylacetátem a spojené organické fáze se promyjí roztokem chloridu sodného, vysuší a zkoncentrují. Výsledný zbytek se překrystaluje ze směsi ethylacetát : hexan (1:1), čímž se získá 37,7 g (53 %) titulní sloučeniny.

#### Stupeň 5: 4-(S)-(1-methylethyl)-2-oxazolidinon

Titulní sloučenina se připraví způsobem, popsáním v Evans, Mathre a Scott, J. Org. Chem., 50, 1 830 (1985), z (S)-(+)-2-amino-3-methyl-1-butanolu a diethylkarbonátu za přítomnosti uhličitanu draselného.

#### Stupeň 6: 3-(1-oxobutyl)-4-(S)-(1-methylethyl)-2-oxazolidinon

Mechanický míchaný a chlazený (-78 °C) roztok oxazolidinonu ze stupně 5 (32,3 g, 250 mmol) v bezvodém tetrahydrofuranu (830 ml) se metaluje 163 ml roztoku n-butyllithia (1,6M roztok v hexanu, 261 mmol), načež se přidá čerstvě predestilovaný butanoylchlorid (28,1 ml, 271 mmol). Reakční směs se zahřeje na 0 °C a po dobu 0,5 hodiny se míchá. Přebytek chloridu kyseliny se hydrolyzuje přidávkem 1M vodného roztoku uhličitanu draselného (165 ml) a výsledná dvoufázová směs se míchá 1 hodinu při teplotě místnosti. Těkavé látky se za vakua odstraní a produkt se 3x extrahuje dichlormethanem. Spojené organické extrakty se postupně promyjí vodou a roztokem chloridu sodného, vysuší síranem hořečnatým a zkoncentrují. Získá se titulní sloučenina ve formě světle

žlutého oleje (52,1 g, kvantitativní výtěžek). Část tohoto surového produktu se přečistí flash chromatografií na silikagelu za použití směsi ethylacetát : hexan (1:4). Výsledný produkt má podobu bezbarvé kapaliny.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,88 (3H, d), 0,92 (3H, d), 0,99 (3H, t), 1,70 (2H, m), 2,38 (1H, m), 2,77-3,04 (2H, m), 4,18-4,31 (2H, m), 4,44 (1H, m).

Stupeň 7: 3-(1-oxo-2-(S)-(((fenylmethyl)thio)methyl)butyl)-4-(S)-(1-methylethyl)-2-oxazolidinon

Roztok N-acylovaného produktu ze stupně 6 (36,9 g, 185 mmol) v bezvodém tetrahydrofuranu (70 ml) se přidá k magneticky míchanému ochlazenému ( $-78\text{ }^\circ\text{C}$ ) roztoku lithiumdiisopropylamidu (připravenému z 28,6 ml, tj. 20,6 g či 204 mmol diisopropylaminu a 127,5 ml roztoku b-butyllithia /1,6M roztok v hexanu, 204 mmol/) v bezvodém tetrahydrofuranu (240 ml). Směs se 0,5 hodiny míchá při  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  a na výsledný enolát lithný se působí benzylbrommethylsulfidem (52,3 g, 241 mmol) po dobu 2 hodin při  $-20\text{ }^\circ\text{C}$ . Reakční směs se rozloží přidávkem napůl nasyceného vodného roztoku chloridu amonného (200 ml). Těkavé látky se za vakua odstraní a produkt se 3x extrahuje do dichlormethanu. Spojené organické extrakty se postupně promyjí 1M vodným roztokem hydrogensířičitanu sodného (2x), 1M vodným roztokem hydrogenuhlčitanu draselného (2x) a roztokem chloridu sodného, vysuší síranem hořečnatým a za vakua zkoncentrují. Získá se 76,5 g žluté kapaliny. Tato surová látka se nahrubo přečistí flash chromatografií na silikagelu za použití směsi ethylacetát : hexan (1:99, 2:98, 5:95, 10:90 a 15:85) za vzniku titulní sloučeniny ve formě bezbarvé kapaliny (48,9 g), která se použije jako taková v následujícím stupni.

Stupeň 8: Benzyl 2-(S)-(((fenylmethyl)thio)methyl)butanoát

K magneticky míchanému a chlazenému ( $-10\text{ }^\circ\text{C}$ ) roztoku benzyloxidu lithného v bezvodém tetrahydrofuranu (400 ml), který byl připraven z čerstvě předestilovaného benzylalkoholu (28,7 ml, 30,0 g, 277 mmol) a 127,5 ml roztoku n-butyllithia (1,6M roztok v hexanu, 204 mmol), se přidá roztok produktu ze stupně 7 (48,9 g, přibližně 146 mmol) v bezvodém tetrahydrofuranu (170 ml)



v průběhu 0,5 hodiny. Po 15 minutách při  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$  se reakční směs zahřeje na  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ , 2 hodiny míchá a potom rozloží přidávkem napůl nasyceného vodného roztoku chloridu amonného (300 ml). Těkavé látky se za vakua odstraní a produkt se 3x extrahuje do dichlormethanu. Spojené organické extrakty se postupně promyjí vodou (3x) a roztokem chloridu sodného, vysuší síranem hořečnatým a za vakua zkoncentrují. Získá se 74 g světle žlutého oleje. Tato surová látka se přečistí ve dvou dávkách flash chromatografií na silikagelu za použití toluenu. Titulní sloučenina se získá ve formě bezbarvé kapaliny (32,8 g), která obsahuje malé množství benzylesteru butanové kyseliny a neidentifikovatelné nečistoty. Tohoto produktu se použije jako takového v následujícím stupni.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,87 (3H, t), 1,63 (2H, m), 2,48-2,61 (2H, m), 2,64-2,76 (1H, m), 3,68 (2H, s), 5,16 (2H, s), 7,28 (5H, br s), 7,37 (5H, br s).

#### Stupeň 9: 2-(S)-(((fenylmethyl)thio)methyl)butanová kyselina

Ledová kyselina octová (120 ml) se přidá k suspenzi produktu ze stupně 8 (32,4 g, přibližně 103 mmol) ve 210 ml 30 až 32% bezvodého bromovodíku v ledové kyselině octové (přibližně 1,0 mol), aby se dokončilo rozpuštění. Výsledný roztok se 6 hodin míchá při  $70\text{ }^{\circ}\text{C}$  a potom přes noc při  $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Reakční směs se ochladí na teplotu místnosti, zředí vodou (750 ml) a extrahuje dichlormethanem (7x). Spojené organické extrakty se za vakua zkoncentrují. Zbytek se zředí toluenem (500 ml) a 5x koncentruje za vakua, aby se odstranila kyselina octová. Zbytek se rozpustí v 1M vodném hydroxidu draselném (750 ml), roztok se promyje dichlormethanem (4x), okyselí na pH 1 koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou a extrahuje dichlormethanem (6x). Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným a za vakua zkoncentrují. Získá se 17,6 g titulní sloučeniny ve formě světle žluté kapaliny, která se jako taková použije v následujícím stupni.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,91 (3H, t), 1,66 (2H, m), 2,44-2,56 (2H, m), 2,65-2,75 (1H, m), 3,73 (2H, s), 7,31 (5H, br, s).

## Stupeň 10: 2-(S)-(merkaptomethyl)butanová kyselina

Roztok karboxylové kyseliny ze stupně 9 (17,4 g, 77,6 mmol) v suchém tetrahydrofuranu (30 ml) se přidá k přibližně 200 ml amoniaku (kondenzovaného v baňce z tlakové láhve) při  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Roztok se zahřeje na  $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$  a po malých dávkách se v průběhu 0,5 hodiny přidá sodík (5,2 g, 226 mmol). Když reakční směs zůstane po dobu 0,5 hodiny modrá, rozloží se přidávkem chloridu amonného (10 g). Amoniak se odpaří v proudu dusíku a tetrahydrofuran se odstraní za vakua. Zbytek se rozpustí v 1M vodném roztoku hydroxidu draselného (400 ml) a promyje diethyletherem (3x). Vodný roztok se ochladí na  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  a okyselí na pH 1 koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou. Produkt se extrahuje do diethyletheru (4x). Organické extrakty se vysuší síranem sodným a za vakua zkoncentrují. Získá se 11,0 g surového produktu, který se předestiluje za sníženého tlaku (přes krátkou Vigreuxovu kolonu). Získá se titulní sloučenina ve formě bezbarvé kapaliny, která po ochlazení ztuhne (8,43 g, 81 %); teplota varu: 102 až  $104\text{ }^{\circ}\text{C}$  přibližně za tlaku 267 Pa.

$[\alpha]_{\text{D}} = -20,3^{\circ}$  ( $c = 1,96$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,98 (3H, t), 1,54 (1H, t), 1,64-1,82 (2H, m), 2,50-2,87 (3H, m).

## Stupeň 11:

Postupuje se způsobem, popsaným v příkladu 16, stupeň 4 až 10, s tím rozdílem, že se místo 3-merkaptomethylpropanové kyseliny použije 2-(S)-(merkaptomethyl)butanové kyseliny (thiolu ze stupně 10). Z ketoesteru ze stupně 4 se získá titulní produkt o teplotě tání 115 až  $117\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

$[\alpha]_{\text{D}}$  kyseliny =  $-115^{\circ}$  ( $c = 2,00$ , trichlormethan)

Analýza pro  $\text{C}_{34}\text{H}_{36}\text{ClNO}_3\text{S}$

vypočteno: C, 71,12; H, 6,32; N, 2,44;

nalezeno: C, 70,69; H, 6,58; N, 2,38.

## Příklad 33

3-((1-(3-(2-(7-chlor-2-chinoly)ethenyl)fenyl)-3-(2-(2-hydroxy-2-propyl)fenyl)propyl)thio)-2,2-dimethylpropanová kyselina

Teplota tání 123 až 126 °C.

Analýza pro  $C_{34}H_{36}ClNO_3S$

vypočteno: C, 71,12; H, 6,32; N, 2,44;

nalezeno: C, 71,24; H, 6,64; N, 2,29.

## Příklad 34

Natrium 3-((1-(3-(2-(7-chlor-2-chinoly)ethenyl)fenyl)-3-(3-(2-hydroxy-2-propyl)fenyl)propyl)thio)-2-ethylpropanoát

Analýza pro  $C_{34}H_{35}ClNO_3SNa.H_2O$

vypočteno: C, 66,49; H, 6,07; N, 2,28;

nalezeno: C, 66,69; H, 5,64; N, 1,98.

## Příklad 35

Natrium 3-((1-(3-(2-(7-chlor-2-chinoly)ethenyl)fenyl)-3-(2-(1,1,1,3,3,3,-hexafluor-2-hydroxy-2-propyl)fenyl)propyl)thio)-2-ethylpropanoát

Analýza pro  $C_{34}H_{29}ClNO_3SF_6Na.2H_2O$

vypočteno: C, 55,18; H, 4,49; N, 1,89; F, 15,40;

nalezeno: C, 55,07; H, 4,03; N, 1,85; F, 14,75.

## Příklad 60

Natrium 3-((1-(R)-(3-(2-(7-chlor-2-chinoly)ethenyl)fenyl)-3-(2-(2-hydroxy-2-propyl)fenyl)propyl)thio)-2(S)-ethylpropanoát

$[\alpha]_D$  volné kyseliny = + 85,6° (c = 1,64, trichlormethan).

Analýza pro  $C_{34}H_{35}ClNO_3SNa.1,8H_2O$

vypočteno: C, 64,97; H, 6,19; N, 2,23;

nalezeno: C, 64,97; H, 5,84; N, 2,24.

## Příklad 61

Natrium 3-(((1-(3-(2-(7-chlor-2-chinolylyl)ethenyl)fenyl)-3-(2-(2-hydroxy-2-methylpropyl)fenyl)propyl)thio)propanoát

Analýza pro  $C_{33}H_{33}ClNO_3SNa \cdot 2H_2O$

vypočteno: C, 64,12; H, 6,03; N, 2,27;

nalezeno: C, 64,38; H, 6,14; N, 2,12.

## Příklad 63

3-(((1-(3-(2-(7-chlor-2-chinolylyl)ethenyl)fenyl)-3-(2-(2-hydroxy-2-propyl)fenyl)propyl)thio)methyl)pentanová kyselina

Teplota tání 127 až 130 °C.

## Příklad 73

Natrium 2(S)-(((1-(S)-((3-(2-(7-chlor-2-chinolylyl)ethenyl)-fenyl)-3-(2-(2-hydroxy-2-methylpropyl)fenyl)propyl)thio)methyl)-butanoát

Stupeň 1: 1-(2-jodfenyl)-2-methyl-2-propanol

Do 100 ml baňky s kulatým dnem se předloží methyl 2-jodfenylacetát (2,6 g, 9,4 mmol), tetrahydrofuran (10 ml) a toluen (30 ml) a směs se udržuje pod atmosférou argonu. Roztok se ochladí na -10 °C a přikape se k němu v průběhu 15 minut roztok methylmagneziumbromidu (14,4 ml 1,5M roztoku ve směsi tetrahydrofuran : toluen, 1:3). Reakce se nechá probíhat při teplotě místnosti po dobu 3 hodin a potom se zastaví přidávkem 25% vodného roztoku octanu amonného (100 ml). Produkt se extrahuje ethylacetátem (2 x 100 ml). Spojené organické vrstvy se vysuší síranem hořečnatým a zkoncentrují za sníženého tlaku. Výsledný zbytek se přečistí flash chromatografií, eluuje 15% roztokem (objemově) ethylacetátu v hexanu, čímž se získá 1,38 g (53 %) titulní sloučeniny ve formě bezbarvého oleje.

$^1H$  NMR ( $CD_3COCD_3$ ):  $\delta$  1,20 (6H, s), 2,95 (2H, s), 3,40 (1H, s, OH), 6,90 (1H, dt), 7,30 (1H, dt), 7,50 (1H, dd), 7,80 ppm (1H, dd).

Stupeň 2: 1-(2-(3-(3-(2-(7-chlor-2-chinolylyl)ethenyl)fenyl)-3-oxopropyl)fenyl)-2-methyl-2-propanol

Postupuje se způsobem, popsáným v příkladu 80, stupeň 2 s tím rozdílem, že se místo methyl 2-(2-jodfenyl)propanoátu použije 1-(2-jodfenyl)-2-methyl-2-propanolu (ze stupně 1). Získá se titulní sloučenina.

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,30 (6H, s), 2,90 (2H, s), 3,20 (2H, t), 3,35 (2H, t), 7,17-7,30 (4H, m), 7,38-7,55 (3H, m), 7,65 (1H, d), 7,70-7,85 (3H, m), 7,93 (1H, d), 8,08-8,18 (2H, m), 8,25 (1H, s).

Stupeň 3: 1-(3-(2-(7-chlor-2-chinolylyl)ethenyl)fenyl)-3-(2-(2-(2-tetrahydropyranyloxy)-2-methylpropyl)fenyl)-1-propanon

Roztok alkoholu ze stupně 2 (390 g, 8,29 mmol), 3,4-dihydro-2H-pyranu (7,4 ml, 81 mmol) a pyridinium p-toluensulfonátu (684 mg, 2,7 mmol) ve 44 ml dichlormethanu se 23 hodin zahřívá na teplotu zpětného toku. Reakční směs se nechá zchladnout na teplotu místnosti a přidá se k ní 10% vodný roztok hydrogenuhlíčitanu sodného. Titulní produkt se extrahuje dichlormethanem, extrakt se vysuší síranem sodným a přečistí flash chromatografií na silikagelu za použití směsi ethylacetát : toluen (5:95). Výtěžek činí 4,22 g 92 %.

Stupeň 4:

Postupuje se způsobem, popsáným v příkladu 16, stupeň 4, přičemž keton ze stupně 3 se redukuje na (R)-alkohol. Potom se připraví mesylát, podobně jako podle příkladu 15, stupeň 7, a ten se substituuje thiolem z příkladu 32, stupeň 10, pomocí postupu, popsáného v příkladu 12, stupeň 5. Nakonec se získaný tetrahydro-pyranylether hydrolyzuje způsobem, popsáným v příkladu 15, stupeň 10, a produkt se převede na sodnou sůl kyseliny způsobem, popsáným v příkladu 4, stupeň 8.

Analýza pro  $\text{C}_{35}\text{H}_{37}\text{ClNO}_3\text{SNa}\cdot 4\text{H}_2\text{O}$

vypočteno: C, 61,62; H, 6,65; N, 2,05;

nalezeno: C, 61,46; H, 6,60; N, 2,09.

## Příklad 78

2-(3-(3-(2-(7-chlor-2-chinolyl)ethenyl)fenyl)-3-((3-hydroxy-3-methyl)butyl)thio)propyl)benzoová kyselina

Analýza pro  $C_{32}H_{32}ClNO_3S$

vypočteno: C, 70,38, H, 5,92; N, 2,56;

nalezeno: C, 70,17; H, 5,96; N, 2,38.

## Příklad 80

2-(2-(3-(S)-(3-(2-(7-chlor-2-chinolyl)ethenyl)fenyl)-3-((3-hydroxy-3-methylbutyl)thio)propyl)-fenyl)propanová kyselina

Stupeň 1: 1-(3-(2-(7-chlor-2-chinolyl)ethenyl)fenyl)2-propen-1-ol

Kodplyněné suspenzi 3-(2-(7-chlor-2-chinolyl)ethenyl)benzaldehydu (US patent č. 4 851 409, příklad 24, stupeň 1) (100 g, 0,34 mol) v toluenu (700 ml) se při 0 °C pomalu přidá 1,0M roztok vinylmagneziumbromidu ve směsi toluenu a tetrahydrofuranu (370 ml, 0,37 mol). Směs se 1 hodinu míchá při 0 °C a potom se rozloží pomalým přidáním nasyceného roztoku chloridu amonného (150 ml), po němž se přidá voda (500 ml) a kyselina octová (50 ml). Produkt se extrahuje ethylacetátem a získaný dvoufázový systém se prefiltruje přes celit, aby se odstranila nerozpustná sraženina. Vodná fáze se potom reextrahuje ethylacetátem (100 ml) a spojená organická vrstva se promyje nejprve vodou a potom roztokem chloridu sodného. Roztok se vysuší (síranem hořečnatým) a odpaří, čímž se získá tmavožlutý zbytek, který se přečistí flash chromatografií za použití směsi ethylacetát : hexan (1:5 a potom 1:3). Produkt, odfiltrovaný z kolonových frakcí, tvoří béžovou pevnou látku (67,6 g) a má teplotu tání 110 až 112 °C. Filtrát se zkoncentruje a výsledný zbytek se překrystaluje ze směsi ethylacetát : hexan (1:4), čímž se získá druhý podíl produktu o hmotnosti 15,1 g.

Stupeň 2: Methyl 2-(2-(3-(3-(2-(7-chlor-2-chinolyl)ethenyl)-fenyl)-3-oxopropyl)fenyl)propanoát

Odplyněná suspenze produktu ze stupně 1 (15,0 g, 46,6 mmol), tetra-n-butylamoniumchloridu (25,9 g, 93 mmol), monohydrátu octanu lithného (7,7 g, 115 mmol), chloridu lithného (1,98 g, 93

mmol), octanu palladnatého (8,315 g, 1,4 mmol) a methyl 2-(2-jod-fenyl)propanoátu v dimethylformamidu (90 ml) se 2 hodiny míchá při 100 °C. Vzniklý tmavě červený roztok se potom ochladí na 0 °C a nalije do nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného (500 ml). Produkt se extrahuje ethylacetátem a organická vrstva se promyje nejprve vodou a potom roztokem chloridu sodného. Rozpouštědlo se za vakua odpaří a zbytek se přečistí flash chromatografií za použití směsi ethylacetát : hexan (1:10, 1:5 a 3:10), za vzniku světla žluté pěny (18,9 g).

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ ):  $\delta$  1,46 (3H, d,  $J = 7,0$  Hz), 3,10-3,20 (2H, m), 3,43-3,53 (2H, m), 3,62 (3H, s), 4,17 (1H, q,  $J=7,0$  Hz), 7,17-7,38 (4H, m), 7,51-7,64 (3H, m), 7,85 (1H, d,  $J = 8,6$  Hz), 7,92-8,08 (5H, m), 8,31-8,40 (2H, m).

Stupeň 3: Methyl 2-(2-(3-(R)-(3-(2-(7-chlor-2-chinolyl)ethenyl)-fenyl)-3-hydroxypropyl)fenyl)propanoát

Způsobem, popsaným v příkladu 16, stupeň 4, se keton ze stupně 2 redukuje na titulní sloučeninu.

Stupeň 4: 4-merkapt-2-methyl-2-butanol

K roztoku methyl-3-merkaptopropanoátu (20,0 g, 166 mmol) v suchém toluenu (100 ml) se při 0 °C pomalu přidá 1,5M roztok methylmagneziumbromidu ve směsi toluenu a tetrahydrofuranu (388 ml, 583 mmol). Reakční směs se potom 3 hodiny míchá při teplotě místnosti. Po ochlazení na 0 °C se reakční směs opatrně rozloží přidávkem nasyceného roztoku chloridu amonného (100 ml) a potom se přidá voda (100 ml). Výsledné soli se rozpustí opatrným přidáním 2M kyseliny chlorovodíkové a produkt se extrahuje ethylacetátem. Organická vrstva se promyje vodou a roztokem chloridu sodného. Rozpouštědlo se za vakua odpaří a zbytek se předestiluje. Získá se titulní sloučenina ve formě bezbarvého oleje (10,1 g) o teplotě varu 85 až 93 °C za tlaku přibližně 27 Pa.

Stupeň 5: Methyl 2-(2-(3-(S)-(3-(2-(7-chlor-2-chinolyl)ethenyl)-fenyl)-3-((3-hydroxy-3-methylbutyl)thio)propyl)fenyl)propanoát

Způsobem, popsaným v příkladu 15, stupeň 7, se připraví mesylát alkoholu ze stupně 3 (0,65 g, 1,3 mmol). Takto získaný surový mesylát se suspenduje v suchém acetonitrilu (7 ml) spolu s uhličitanem cesným (1,3 g, 4,0 mmol). Vzniklá suspenze se ochladí na 0 °C a přidá se k ní 4-merkaptto-2-methyl-2-butanol (ze stupně 4) (0,32 g, 2,7 mmol). Reakční směs se 2 hodiny míchá při 0 °C a potom 1 hodinu při teplotě místnosti. Vzniklá suspenze se přefiltruje a filtrát se zkoncentruje při 20 °C. Zbytek se rozpustí v ethylacetátu a organická vrstva se promyje 1M roztokem hydroxidu sodného a potom vodou a roztokem chloridu sodného. Rozpouštědlo se odstraní za vakua a zbytek se přečistí flash chromatografií za použití směsi ethylacetát : hexan (1:10 a 1:5), čímž se získá titulní sloučenina ve formě světle žlutého sirupu (asi 0,7 g).

#### Stupeň 6:

Ester ze stupně 5 (přibližně 0,7 g, přibližně 1,3 mmol) se hydrolyzuje způsobem, popsaným v příkladu 4, stupeň 8. Titulní sloučenina se získá ve formě světle žluté pěny (0,32 g).

Analýza pro  $C_{34}H_{36}O_3SNCl$

vypočteno: C, 71,12; H, 6,32; N, 2,44;

nalezeno: C, 71,41; H, 6,47; N, 2,25.

#### Příklad 86

4-((1-(S)-(3-(2-(7-chlor-2-chinolylyl)ethenyl)fenyl)-3-(2-(2-hydroxy-2-propyl)fenyl)propyl)thio)butanová kyselina

Tato sloučenina se připraví způsobem, popsaným v příkladu 87, za použití ethyl 4-merkaptobutanoátu (Chem. Abstr., 58 P11490c) místo 2-methyl-4-merkaptobutanoátu.

#### Příklad 87

4-((1-(S)-(3-(2-(7-chlor-2-chinolylyl)ethenyl)fenyl)-3-(2-(2-hydroxy-2-propyl)fenyl)propyl)thio)-2-methylbutanová kyselina

Tato sloučenina se připraví způsobem, popsaným v příkladu 131, s tím rozdílem, že se použije methyl 2-methyl-4-merkaptto-



butanoát (Helv. Chim. Acta, 1980, 63, 2 508) místo thiolu.

Příklad 89

3-((1-(S)-(3-(2-(7-chlor-2-chinolyl)ethenyl)fenyl)-3-(2-(2-hydroxy-2-propyl)fenyl)propyl)thio)-2-(methoxymethyl)propanová kyselina

Tato sloučenina se připraví z mesylátu z příkladu 146, stupeň 7, a methyl 3-merkpto-2-(methoxymethyl)propanoátu za použití metody K. Thiol se připraví z 2-(brommethyl)propenové kyseliny tak, že se nejprve provede Fisherova esterifikace methanolem a potom se na vzniklý produkt aduje trifenylmethyl-merkptan. Působením methoxidu sodného ve směsi methanolu a tetrahydrofuranu po dobu 10 dnů se získá druhý Michaelův adiční produkt. Deprotekcí thiolu působením molekulárního jodu ve směsi methanolu a etheru se získá disulfid, který se redukuje trifenylfosfinem a na volný thiol.

Příklad 90

2-(3-(S)-(3-(2-(7-chlor-2-chinolyl)ethenyl)fenyl)-3-((3-hydroxy-3-methylbutyl)thio)propyl)benzoová kyselina

Titulní sloučenina se připraví z alkoholu z příkladu 16, stupeň 4, a thiolu z příkladu 80, stupeň 4, za použití metody K.

Příklad 91

2-(3-(R)-(3-(2-(7-chlor-2-chinolyl)ethenyl)fenyl)-3-((3-hydroxy-3-methylbutyl)thio)propyl)benzoová kyselina

Titulní sloučenina se připraví způsobem, popsaným v příkladu 90, s tím rozdílem, že se použije enantiomerní katalyzátor, podobně jako v příkladu 16, stupeň 4.

Příklad 92

3-((1-(S)-(3-(2-(7-chlor-2-chinolyl)ethenyl)fenyl)-3-(3-(2-hydroxy-2-propyl)fenyl)propyl)thio)-2-(S)-ethylpropanová kyselina

Titulní sloučenina se připraví z methyl 3-jodbenzoátu, alkoholu z příkladu 80, stupeň 1, a thiolu z příkladu 32, stupeň 10, podle metody K za použití silylační-THP-desilylační protekční sekvence, uvedené v metodě G.

## Příklad 94

2-(4-(S)-(3-(2-chlor-2-chinolylyl)ethenyl)fenyl)-4-((3-hydroxy-3-methylbutyl)thio)butyl)benzoová kyselina

Titulní sloučenina se připraví postupem, popsáním v metodě K, z alkoholu z příkladu 12, stupeň 1, a thiolu z příkladu 80, stupeň 4.

## Příklad 97

2-(3-(S)-(3-(2-(7-chlor-2-chinolylyl)ethenyl)fenyl)-3-((3-hydroxy-3-methylbutyl)thio)propyl)-5-chlorbenzoová kyselina

Titulní sloučenina se připraví z ketoesteru z příkladu 32, stupeň 3, a methyl 5-chlor-2-(jodmethyl)benzoátu postupem podle metody F. Tento jodid se získá způsobem, popsáním v příkladu 32, stupeň 1, s tím rozdílem, že se místo ftalidu použije 6-chlor-ftalid (EP 399 818 z 28. listopadu 1990).

## Příklad 102

2-(3-(S)-(3-(2-(7-chlor-2-chinolylyl)ethenyl)fenyl)-3-((4-hydroxy-4-methylpentyl)thio)propyl)benzoová kyselina

Titulní sloučenina se připraví způsobem, popsáním v příkladu 90, s tím rozdílem, že se použije thiolu z příkladu 138, stupeň 7.

## Příklad 103

3-((1-(S)-(3-(2-(7-chlor-2-chinolylyl)ethenyl)fenyl)-3-(4-(2-hydroxy-2-propyl)fenyl)propyl)thio-2-(S)-ethylpropanová kyselina

Tato sloučenina se připraví z methyl-4-brombenzoátu, který se nejprve nechá reagovat s methylmagneziumbromidem. Touto reakcí se získá terciární alkohol, který se chrání vytvořením tetrahydropyranyletherové skupiny a poté metaluje. Produkt metalace se rozloží jodem za vzniku odpovídajícího jodidu, který se poté převede na titulní sloučeninu způsobem, popsáným v metodě K, za použití thiolu z příkladu 32, stupeň 10.

## Příklad 105

2-(2-(3-(S)-(3-(2-(7-chlor-2-chinolylyl)ethenyl)fenyl)-3-((4-hydroxy-4-methylpentyl)thio)propyl)fenyl)propanová kyselina

Nejprve se připraví 2-(2-jodfenyl)propanová kyselina způsobem, popsáným v příkladu 138, stupeň 1, s tím rozdílem, že se místo jodethanu použije jodmethanu. Získaný produkt se způsobem, popsáným v metodě K, kondenzuje s alkoholem z příkladu 80, stupeň 1, a thiolem z příkladu 138, stupeň 7, za vzniku titulní sloučeniny.

## Příklad 106

N-methansulfonyl 2-(2-(3-(S)-(3-(2-(7-chlor-2-chinolylyl)ethenyl)-fenyl)-3-((4-hydroxy-4-methylpentyl)thio)propyl)fenyl)propanamid

Produkt z příkladu 105 se nechá reagovat s methansulfonamidem a 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimidhydrochloridem za vzniku titulní sloučeniny.

## Příklad 112

2-(3-(S)-(3-(2-(7-chlor-2-chinolylyl)ethenyl)fenyl)-3-((4-hydroxy-4-methylpentyl)thio)propyl)-5-chlorbenzoová kyselina

Tato sloučenina se připraví způsobem, popsáným v příkladu 97, s tím rozdílem, že se použije thiolu z příkladu 138, stupeň 7.

## Příklad 114

2-(2-(3-(S)-(3-(2-(7-chlor-2-chinolyl)ethenyl)fenyl)-3-((4-hydroxy-4-methylpentyl)thio)propyl)fenyl)-2-methylpropanová kyselina

2-(2-jodfenyl)octová kyselina se nejprve esterifikuje 2-(trimethylsilyl)ethanolem. Dvojnásobnou alkyací (LDA/methyljodid) se získá 2-(trimethylsilyl)ethyl 2-(2-jodfenyl)-2-methylpropanoát. Tato látka se poté kondenzuje s alkoholem z příkladu 80, stupeň 1, pomocí metody K. Jako thiolu se použije thiol z příkladu 138, stupeň 7. (LDA = lithiumdiisopropylamid.)

## Příklad 118

3-((1-(R)-(3-(2-(7-chlor-2-chinolyl)ethenyl)fenyl)-3-(2-(2-hydroxy-2-propyl)fenyl)propyl)thio)butanová kyselina

Titulní sloučenina se připraví podle metody K za použití mesylátu z příkladu 146, stupeň 7. Thiol se připraví adicí thiooctové kyseliny na methylkrotonát, po níž se provede hydrolyza výsledného thiolesteru pomocí směsi uhličitanu draselného a methanolu.

## Příklad 122

3-((1-(R)-(3-(2-(7-chlor-2-chinolyl)ethenyl)fenyl)-3-(2-(2-hydroxy-2-propyl)fenyl)propyl)thio)-2-methylbutanová kyselina

Titulní sloučenina se připraví způsobem, popsáním v metodě K, za použití mesylátu z příkladu 146, stupeň 7. Thiol se připraví reakcí kyseliny tiglové s benzylmerkaptanem a piperidinem, po níž se provede debenzylace sodíkem v amoniaku.

## Příklad 126

2-(2-(3-(S)-(3-(2-(7-chlor-2-chinolyl)ethenyl)fenyl)-3-((4-hydroxypentyl)thio)propyl)fenyl)propanová kyselina

Titulní sloučenina se připraví způsobem, popsáním v příkladu 105, který se sleduje až do získání mesylátu. Mesylát se poté kondenzuje s 5-merkapt-2-pentanonem. Vzniklý keton se redukuje tetrahydroboritanem sodným a získaný methylester se hydrolyzuje.

## Příklad 127

3-(S)-((1-(R)-(3-(2-(7-chlor-2-chinolylyl)ethenyl)fenyl)-3-((2-hydroxy-2-propyl)fenyl)propyl)thio)butanová kyselina

Titulní sloučenina se připraví způsobem, popsáním v metodě K, za použití mesylátu z příkladu 146, stupeň 7, a methyl 3-(S)-merkaptobutanoátu. Tento thiol se připraví deprotekcí thiolesteru, popsáno dále, hydrazinem.

Methyl 3-(S)-(acetylthiol)butanoát

K roztoku trifenylfosfinu (40 mmol, 10,48 g) v tetrahydrofuranu (100 ml) o teplotě -23 °C se přikape diethyl azodikarboxylát (40 mmol, 6,28 ml) a směs se 16 hodin míchá při -23 °C, během kteréžto doby se vytvoří bílá sraženina. Ke směsi se přidá tetrahydrofuranový (30 ml) roztok methyl 3-(R)-hydroxybutanoátu (20 mmol, 2,36 g) a thiooctové kyseliny (20 mmol, 2,85 ml) (přidávání se děje pomalu) a vzniklá směs se nechá pomalu ohřát na 25 °C a potom se 16 hodin míchá při 25 °C. Většina tetrahydrofuranu se za vakua odpaří a potom se přidá ethylacetát (10 ml) a hexany (100 ml). Nerozpustné podíly se odfiltrují a zbytek se přečistí chromatografií na silikagelu za vzniku titulní sloučeniny.

$[\alpha]_D^{25} = -21^\circ$  (c = 3, CHCl<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H NMR (aceton d<sub>6</sub>) δ 1,30 (3H, d), 2,25 (3H, s), 2,45-2,80 (2H, m), 3,62 (3H, s), 3,75-3,95 (1H, m).

## Příklad 128

3(R)-((1-(R)-(3-(2-(7-chlor-2-chinolylyl)ethenyl)fenyl)-3-(2-(2-hydroxy-2-propyl)fenyl)propylthio)butanová kyselina

Titulní sloučenina se připraví způsobem, popsáním v metodě K, za použití mesylátu z příkladu 146, stupeň 7, a methyl 3(R)-merkaptobutanoátu. Tento thiol se získá deprotekcí thiolesteru, popsaného dále, hydrazinem.

#### Methyl 3(R)-acetylthiobutanoát

Titulní sloučenina se připraví z methyl 3(S)-hydroxy-butyrátu stejným způsobem jako látka, potřebná pro přípravu (S)-isomeru v příkladu 127.

$$[\alpha]_D^{25} = +20,7^\circ \quad (c = 3, \text{ trichlormethan})$$

#### Příklad 129

3(S)-(((1(R)-(3-(2-(7-chlor-2-chinolyl)ethenyl)fenyl)-3-(2-(2-hydroxy-2-propyl)fenyl)propyl)thio)-2-(S)-methylbutanová kyselina

Tato sloučenina se připraví způsobem, popsáním v příkladu 127, s tím rozdílem, že methyl 3-(R)-hydroxybutanoát se nejprve alkyluje methyljodidem způsobem, popsáním v Keck a další, J. Org. Chem., 1985, 4 317, za vzniku methyl 3(R)-hydroxy-2-(S)-methylbutanoátu. Získaná látka se převede na thiol způsobem, popsáním v příkladu 127.

$^1\text{H}$  NMR (aceton- $d_6$ )  $\delta$  1,10 (d, 3H), 1,33 (d, 3H), 1,50 (s, 6H) 2,15-2,30 (m, 2H), 2,43 (kvintet, 1H), 2,75-2,90 (m, 2H), 3,15 (m, 1H), 4,13 (t, 1H), 7,05-7,28 (m, 3H), 7,35-7,65 (m, 6H), 7,80-8,05 (m, 5H), 8,35 (d, 1H).

#### Příklad 130

3(R)-(((1(R)-(3-(2-(7-chlor-2-chinolyl)ethenyl)fenyl)-3-(2-(2-hydroxy-2-propyl)fenyl)propyl)thio)-2-(R)-methylbutanová kyselina

Titulní sloučenina se připraví způsobem, popsáním v příkladu 129, s tím rozdílem, že se použije methyl 3-(S)-hydroxy-2-(S)-methylbutanoát.

## Příklad 131

3-((1-(R)-(3-(2-(7-chlor-2-chinolyl)ethenyl)fenyl)-3-(2-(2-hydroxy-2-propyl)fenyl)propyl)thio)pentanová kyselina

Titulní sloučenina se připraví způsobem, popsáním v metodě K, za použití mesylátu z příkladu 146, stupeň 7. Thiol se získá reakcí 2-pentenové kyseliny s benzylmerkaptanem a piperidinem a poté se výsledný produkt debenzyluje sodíkem v amoniaku.

## Příklad 134

3-((1-(R)-(3-(2-(7-chlor-2-chinolyl)ethenyl)fenyl)-3-(2-(2-hydroxy-2-propyl)fenyl)propyl)thio)-3-methylbutanová kyselina

Stupeň 1: 3-benzylthio-3-methylbutanová kyselina

Roztok 3,3-dimethylalkrylové kyseliny (7 g, 70 mmol) a benzylmerkaptanu (8,9 ml, 7,5 mmol) v piperidinu (70 ml) se zahřívá na teplotu zpětného toku po dobu 2 dnů. Potom se piperidin odpaří a produkt se rozdělí mezi ethylacetát a 1N vodný roztok kyseliny chlorovodíkové. Organické fáze se promyjí roztokem chloridu sodného a vysuší síranem hořečnatým. Po odpaření rozpouštědla se produkt předestiluje v límcovce za vysokého vakua (133 Pa) za vzniku 15,5 g produktu (výtěžek 99 %).

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,50 (6H, s), 2,67 (2H, s), 3,82 (2H, s), 7,30 (5H, m).

Stupeň 2: 3-merkpto-3-methylbutanová kyselina

Přibližně 300 ml amoniaku se zkondenzuje ve tříhrdlé baňce, udržované při teplotě  $-70\text{ }^\circ\text{C}$ . Potom se za intenzivního míchání přidá 8,3 g kovového sodíku (0,35 mol) v malých kouscích. Ke vzniklé směsi se při  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  přikape 3-benzylthio-3-methylbutanová kyselina ze stupně 1 (15,5 g, 69 mmol), rozpuštěná v tetrahydrofuranu (50 ml). Tmavě modrý roztok, který vznikne, se míchá 1 hodinu při  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  a potom se k němu přidá pevný chlorid amonný a vodný roztok chloridu amonného v takovém množství, aby modré zbarvení zmizelo. Poté se roztok zahřeje na teplotu místnosti a amoniak se odpaří do proudu dusíku. Reakční směs se okyselí

kyselinou octovou, extrahuje ethylacetátem, promyje roztokem chloridu sodného a vysuší síranem hořečnatým. Rozpouštědlo se odpaří a zbývající olej se použije bez dalšího čištění.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,50 (6H, s), 2,38 (1H, s) a 2,72 (2H, s).

Stupeň 3: 3-((1-(R)-(3-(2-(7-chlor-2-chinolyloxy)ethenyl)fenyl)-3-(2-(2-hydroxy-2-propyl)fenyl)propyl)thio)-3-methylbutanová kyselina

Roztok thiolu ze stupně 2 (4,1 mmol, 560 mg) v dimethylsulfoxidu (5 ml) se odplyní proudem argonu, který se probublává roztokem po dobu 10 minut. Potom se roztok ochladí na 5 °C a přidá se natriumhydrid (prostý oleje) (11 mmol, 280 mg). Natriumhydrid se přidává po částech. Výsledná suspenze se 10 minut míchá a poté se k ní přidá roztok mesylátu (2,7 mmol, 1,7 g) z příkladu 146, stupeň 7, ve směsi dimethylsufoxid : tetrahydrofuran, 1:2 (5 ml). Roztok se 1 hodinu míchá při teplotě místnosti a potom se nalije do vodného roztoku chloridu amonného na ledu. Roztok se okyselí kyselinou octovou a extrahuje ethylacetátem. Spojené organické fáze se 2x promyjí vodou a roztokem chloridu sodného, vysuší síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odpaří. Zbývající olej se přečistí flash chromatografií za použití směsi toluen : ethylacetát se 2% kyseliny octové (5:1). Získá se 1,1 g (60 %) titulní sloučeniny.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,32 a 1,38 (6H, dva s), 1,47 (6H, br s), 1,70 (6H, m), 2,15 (2H, m), 2,50 (2H, AB systém), 2,68, 2,93, 3,10 a 3,40 (2H, čtyři dt), 3,33 (1H, m), 3,90 (1H, m), 4,08 (1H, br, t), 4,33 (1H, m), 7,08 to 7,55 (9H, m), 7,68 (3H, m), 7,75 (1H, m), a 8,10 (2H, m).

Stupeň 4:

K roztoku tetrahydropyranyletheru ze stupně 3 (1,1 g, 1,64 mmol) v methanolu (8 ml) se přidá pyridinium p-toluensulfonát (85 mg, 0,33 mmol) a vzniklý roztok se 5 dnů míchá při teplotě místnosti. Methanol se odpaří, přidá se voda a vodná vrstva se 2x extrahuje ethylacetátem s obsahem 2 % kyseliny octové. Spojené organické vrstvy se promyjí roztokem chloridu sodného a vysuší síranem sodným. Po odpaření rozpouštědla se zbývající olej pře-



čistí flash chromatografií za použití směsi toluenu a ethylacetátu se 2 % kyseliny octové (7:1) za vzniku titulní sloučeniny.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,32 a 1,42 (6H, dva s), 1,58 (6H, dva s), 2,17 (2H, m), 2,52 (2H, AB systém), 2,80 (1H, dt), 3,18 (1H, dt), 4,08 (1H, t), 4,50 (1H, m), 7,05 až 7,52 (9H, m), 7,60 (4H, m), 8,10 (2H, m).

#### Příklad 135

4-((1(R)-(3-(2-(7-chlor-2-chinolyl)ethenyl)fenyl)-3-(2-(2-hydroxy-2-propyl)fenyl)propyl)thio)-3-methylbutanová kyselina

Titulní sloučenina se připraví způsobem, popsáním v metodě K, za použití mesylátu z příkladu 146, stupeň 7. Thiol se připraví z ethyl 3-merkapt-2-methylpropanoátu tak, že se tato sloučenina nejprve chrání benzylskupinou a potom se esterová skupina odštěpí působením hydroxidu lithného ve směsi tetrahydrofuranu a vody. Reakcí s oxalylchloridem a potom s diazomethanem se získá diazoketon, který se přesmykne působením benzoátu stříbrného v methanolu. Zmýdlením a debenzylací sodíkem v amoniaku se získá thiol.

#### Příklad 138

2(R)-(2-(3-(S)-(3-(2-(7-chlor-2-chinolyl)ethenyl)fenyl)-3-((4-hydroxy-4-methylpentyl)thio)propyl)fenyl)butanová kyselina

Stupeň 1: 2-(2-jodfenyl)butanová kyselina

K roztoku diisopropylaminu (5,6 ml, 40 mmol) v suchém tetrahydrofuranu (60 ml) se při  $-10^\circ\text{C}$  přidá 1,6M butyllithium (25 ml, 40 mmol). Po 30 minutách se pomalu přidá roztok 2-jodfenyloctové kyseliny (5,24 g, 20 mmol) v tetrahydrofuranu (20 ml). Roztok se 1 hodinu míchá a potom se přidá jodethan (1,6 ml, 117 mmol). Po 2 hodinách při teplotě místnosti se reakční směs rozloží 0,5M roztokem octanu amonného a 6M kyselinou chlorovodíkovou (10 ml) a produkt se extrahuje ethylacetátem. Organická vrstva se vysuší síranem hořečnatým a odpaří. Získá se olejovitý zbytek, který se přečistí flash chromatografií (za pou-

žití směsi ethylacetát : hexan s obsahem 5% kyseliny octové, 15:85). Získá se 4,37 g titulní sloučeniny ve formě špinavě bílé pevné látky.

Stupeň 2: 2-(trimethylsilyl)ethyl-2-(2-jodfenyl)butanoát

K roztoku kyseliny ze stupně 1 (103 g, 0,356 mol), pyridinu (58 ml, 0,717 mol) a 2-(trimethylsilyl)ethanolu (61,2 ml, 0,427 mol) v acetonitrilu (270 ml) se přidá roztok dicyklohexylkarbodiimidu (73,4 g, 0,356 mol) v acetonitrilu (100 ml). Reakční směs se 2 hodiny míchá při teplotě místnosti a potom se přidá 5M roztok kyseliny šťavelové v dimethylformamidu (11 ml). Směs se 30 minut míchá a potom se vzniklá suspenze přefiltruje. Filtrát se zředí ethylacetátem, promyje vodou a vysuší síranem hořečnatým. Surový produkt se predestiluje za sníženého tlaku, čímž se získá 109 g sloučeniny, jmenované v nadpisu, ve formě bezbarvého olejovitého produktu o teplotě varu 120 až 140 °C za tlaku 53,3 Pa.

Stupeň 3: 2-(trimethylsilyl)ethyl 2-(2-(3-(2-(7-chlor-2-chinolyly)ethenyl)fenyl)-3-oxopropyl)fenyl)butanoát

Ke směsi chloridu lithného (3,26 g, 77 mmol) octanu lithného (19,6 g, 192 mmol), tetra-n-butylamoniumchloridu (42,7 g, 154 mmol), octanu palladnatého (0,52 g, 2,3 mmol) a allylalkoholu z příkladu 80, stupeň 1 (24,7 g, 77 mmol), se pod atmosférou dusíku přidá roztok aryljodidu ze stupně 2 (30,0 g, 77 mmol) v dimethylformamidu (150 ml). Vzniklá suspenze se odplyní a propláchne plynným dusíkem a potom míchá 1 hodinu při 100 °C. Vzniklý tmavočervený roztok se nalije na směs ledu (300 g) a nasyceného hydrogenuhličitanu sodného (300 ml). Červený sirup se extrahuje ethylacetátem. Po filtraci přes celit se organická fáze promyje vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného. Potom se organická fáze vysuší síranem hořečnatým, za vakua se z ní odstraní rozpouštědlo a zbytek se přečistí flash chromatografií. Eluce se provádí směsí ethylacetát : hexan (1:20) a potom ethylacetát : hexan (1:10). Získá se 37,4 g sloučeniny, jmenované v nadpisu, ve formě bílé pevné látky o teplotě tání 109 až 111 °C.

Stupeň 4: 2-(trimethylsilyl)ethyl 2-(2-(3(R)-(3-(2-(7-chlor-2-chinolyl)ethenyl)fenyl)-3-hydroxypropyl)fenyl)butanoát

Keton ze stupně 3 (40 g, 68,5 mmol) se chirálně redukuje způsobem, popsaným v příkladu 16, stupeň 4, nebo v příkladu 146, stupeň 2, za použití (+)-B-chlordiisospinokamfeylboranu. Získá se sekundární alkohol, jmenovaný v nadpisu, ve formě světlě žluté pěnovité látky (35,3 g).

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ )  $\delta$  -0,04 (9H, s), 0,80-0,94 (5H, m), 1,54-1,70 (1H, m), 1,93-2,24 (3H, m), 2,683,02 (2H, m), 3,68-3,77 (1H, m), 3,98-4,20 (2H, m), 452 (1H, d,  $J = 4,5$  Hz), 4,80-4,90 (1H, m), 7,10-7,30 (4H, m), 7,39-7,65 (5H, m), 7,77-8,03 (5H, m), 8,32 (1H, d,  $J = 9,7$  Hz).

Stupeň 5: 2-(trimethylsilyl)ethyl 2(R)- a 2(S)-(2-(3(R)-(3-(2-(7-chlor-2-chinolyl)ethenyl)fenyl)-3-hydroxypropyl)-fenyl)butanoát

Směs diastereomerů ze stupně 4 se dělí vysokotlakou chromatografií (HPLC) na sloupci  $\mu$ Porasilu o rozměrech 50 x 30 mm za použití směsi 2-propanol : hexan (1:150) jako elučního rozpouštědla. Pracuje se při průtoku 100 ml za minutu, detekce se provádí UV-zářením při  $\lambda = 280$  nm, retenční doba je 40 a 47 minut.

1. isomer (2(S)-)  $[\alpha]_{\text{D}} = +78^\circ$  ( $c = 1$ , aceton)
2. isomer (2(R)-)  $[\alpha]_{\text{D}} = -24,5^\circ$  ( $c = 1,7$ , aceton)

Stupeň 6: 2-(trimethylsilyl)ethyl 2(R)-(2-(3(R)-(3-(2-(7-chlor-2-chinolyl)ethenyl)fenyl)-3-(methansulfonyloxy)propyl)-fenyl)-butanoát

K roztoku 2. isomeru ze stupně 5 (4,0 g, 6,8 mmol) v dichlormethanu (40 ml) se při teplotě  $-10^\circ\text{C}$  přidá triethylamin (2,9 ml, 20,5 mmol) a potom methansulfonylchlorid (1,06 ml, 13,6 mmol). Po jedné hodině při  $-10^\circ\text{C}$  se přidá nasycený roztok hydrogenuhličitanu sodného (10 ml) a dvoufázová směs se intenzivně míchá po dobu 15 minut. Produkt se extrahuje dichlormethanem a organická vrstva se promyje vodou. Potom se roztok vysuší síranem hořečnatým, přefiltruje a odpaří. Získá se sloučenina, jmenovaná v nadpisu, ve formě světlé žluté pěnovité látky (4,4 g),

která se použije bez dalšího čištění v následujícím stupni.

Stupeň 7: 4-hydroxy-4-methyl-1-pentanthiol

K mechanicky míchanému roztoku methylmagneziumbromidu (3M roztok, 457 ml, 1,37 mol) v bezvodém diethyletheru (800 ml) se pomalu přidá roztok  $\delta$ -thiobutyrolaktonu (70 g, 0,685 mol) v diethyletheru (500 ml). Teplota uvnitř reakční nádoby se udržuje přibližně na 30 °C. Suspenze se míchá přes noc při teplotě místnosti, potom se ochladí na 0 ° a rozloží nasyceným roztokem chloridu amonného (1 litr). Produkt se extrahuje ethylacetátem a organická vrstva se vysuší síranem hořečnatým a odpaří. Získaný olej se předestiluje (76 °C/400 Pa) za vzniku 58,9 g surového produktu. 30 g dávka tohoto produktu se přečistí flash chromatografií (za použití směsi ethylacetát : hexan, 3:7, jako elučního činidla). Získá se thiol, jmenovaný v nadpisu, ve formě bezbarvé olejovité látky (29,5 g).

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{Cl}_3$ )  $\delta$  1,24 (6H, s), 1,39 (1H, t,  $J = 7,7$  Hz), 1,52-1,63 (2H, m), 1,63-1,78 (2H, m), 2,52-2,62 (2H, m).

Stupeň 8: 2-(trimethylsilyl)ethyl 2(R)-(2-(3-(S)-(3-(2-(7-chloro-2-chinolylyl)ethenyl)fenyl)-3-((4-hydroxy-4-methyl-pentyl)thio)-propyl)fenyl)butanoát

Suspenze mesylátu ze stupně 6 (4,4 g, 66 mmol) a uhličitanu cesného (4,3 g, 132 mmol) v acetonitrilu (44 ml) se odplyní a potom propláchne dusíkem. Potom se suspenze ochladí na 0 °C a přidá se 4-hydroxy-4-methyl-1-pentanthiol (ze stupně 7, 1,8 ml, 132 mmol). Reakční směs se 30 minut míchá při 0 °C a potom 3 hodiny při teplotě místnosti. Potom se přidá voda (50 ml) a produkt se extrahuje ethylacetátem. Organická vrstva se promyje vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného. Rozpouštědlo se za vakua odpaří a surový produkt se přečistí flash chromatografií za použití směsi ethylacetát : toluen (1:20 a 1:10) za vzniku sloučeniny, jmenované v nadpisu, ve formě špinavě bílé pěnovité látky (4,25 g).

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ )  $\delta$  -0,03 (9H, s), 0,68-0,77 (3H, m), 0,92-0,99 (2H, m), 1,12 (6H, s), 1,35-1,70 (6H, m), 1,85-2,07

(1H, m), 2,07-2,26 (1H, m), 2,26-2,48 (2H, m), 2,56-2,70 (1H, m), 2,70-2,85 (1H, m), 3,52-3,61 (1H, m), 4,00-4,28 (3H, m), 7,12-7,33 (4H, m), 7,43-7,57 (4H, m), 7,62-7,69 (1H, m), 7,83-8,04 (5H, m), 8,34 (1H, d, J = 9,7 Hz).

Stupeň 9:

K roztoku esteru ze stupně 8 (4,25 g, 60 mmol) v tetrahydrofuranu (43 ml) se při teplotě místnosti přidá 1M roztok tetra-n-butylamoniumfluoridu (18 ml, 180 mmol). Vzniklý roztok se 1 hodinu míchá při 50 °C a potom se za vakua zkoncentruje na hnědý zbytek, který se přímo přečistí flash chromatografií. Eluce se provádí nejprve za použití směsi ethylacetát : toluen s obsahem 1 % kyseliny octové (1:10) a potom směsi ethylacetát : toluen s obsahem 1 % kyseliny octové (1:5) za vzniku titulní sloučeniny ve formě žluté pěnovité látky (3,6 g).

Analýza pro  $C_{36}H_{40}ClNO_3S$

vypočteno: C, 71,80; H, 6,69; N, 2,33;

nalezeno: C, 72,11; H, 6,79; N, 2,03;

$[\alpha]_D = -126^\circ$  (c = 1,47, aceton).

Příklad 139

2(S)-(2-(3(S)-(3-12-(7-chlor-2-chinolyl)ethenyl)fenyl)-3-((4-hydroxy-4-methylpentyl)thio)propyl)fenyl)butanová kyselina

Stejným způsobem, jako podle příkladu 138, stupně 6 až 9, se první isomer z příkladu 138, stupeň 5, převede na sloučeninu, jmenovanou v nadpisu.

$[\alpha]_D = -43,6$  (c = 1,29, aceton).

MS, m/e (relativní intenzita) 602 (M + 1, 86), 468(62), 292(100), 229(45), 196(54).

Příklad 140

2-(2-(3(S)-(3-(2-(7-chlor-2-chinolyl)ethenyl)fenyl)-3-((4-hydroxy-4-methylpentyl)thio)propyl)-5-chlorfenyl)butanová kyselina

Sloučenina, jmenovaná v nadpisu, se připraví způsobem, popsaným v příkladu 138, pouze s tím rozdílem, že se kondenzace, katalyzovaná palladiem, provede za použití methyl 2-(2-brom-5-chlorfenyl)butanoátu. Tento bromid se získá způsobem, popsaným v příkladu 138, stupeň 1, za použití methyl 2-brom-5-chlorfenylacetátu místo 2-jodfenyloctové kyseliny a za použití pouze jednoho ekvivalentu báze.

## Příklad 146

Natrium 4-((1(R)-(3-(2-(7-chlor-2-chinolyl)ethenyl)fenyl)-3-(2-(2-hydroxy-2-propyl)fenyl)propyl)thio)-3,3-dimethylbutanoát

Stupeň 1: Methyl 2-(3-(3-(2-(7-chlor-2-chinolyl)ethenyl)fenyl)-3-oxopropylbenzoát

Odplyněná suspenze 1-(3-(2-(7-chlor-2-chinolyl)ethenyl)fenyl)-2-propen-1-olu (z příkladu 80, stupeň 1, 50,30 g, 156 mmol), dihydrátu octanu lithného (41,2 g, 404 mmol), chloridu lithného (6,84 g, 161 mmol), octanu palladnatého 1,00 g, 4,45 mmol) a methyl 2-brombenzoátu (33,5 g, 156 mmol) v 300 ml dimethylformamidu se 4 hodiny míchá při teplotě 90 °C. Směs se ochladí na teplotu místnosti a přidá se 1,8 litru vody. Produkt se extrahuje horkým ethylacetátem, vysuší síranem sodným a zkoncentruje. Zbytek se rozpustí v toluenu a roztok se přefiltruje přes oxid křemičitý za použití toluenu. Překrystalováním z 1,2 litru směsi ethylacetát : hexany, 1:1, se získá 65,57 g sloučeniny, jmenované v nadpisu. Překrystalováním matečných louhů ze 400 ml směsi ethylacetát : hexany (1:3) se získá dalších 8,30 g sloučeniny, jmenované v nadpisu (celkový výtěžek činí 86 %).

<sup>1</sup>H NMR spektrum je totožné se spektrem produktu, získaného podle příkladu 32, stupeň 4.

Stupeň 2: Methyl 2-(3(S)-(3-(2-(7-chlor-2-chinolyl)ethenyl)fenyl)-3-hydroxypropyl)benzoát

K roztoku (-)-B-chlordiisospinokamfeylboranu (72,2 g, 0,225 mol) v tetrahydrofuranu (300 ml), ochlazenému na -25 °C, se přikape roztok ketonu ze stupně 1 (68,5 g, 0,15 mol) v tetrahydrofuranu (350 ml). Červenooranžový roztok se míchá přes noc při

15 °C a potom se za míchání nalije do směsi ledu a vody. Vzniklá sraženina se oddělí a promyje 2x vodou a potom ethylacetátem. Pevná látka se rozdělí mezi dichlormethan (2,5 litru) a 6% diethanoamin ve vodě (1,2 litru). Organické fáze se promyjí roztokem chloridu sodného a vysuší síranem sodným. Rozpouštědlo se odpaří a přidá se 700 ml methanolu. Produkt se nechá vykrytalovat přídatkem 70 ml vody. Voda se přidává pomalu za intenzivního míchání. Vyloučená pevná látka se oddělí a promyje směsí methanol : voda (10:1) za vzniku titulní sloučeniny (44,7 g, 65 %).

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,10 (2H, m), 3,12 (3H, m), 3,90 (3H, s), 4,75 (1H, t), 7,22 až 7,55 (8H, m), 7,67 (4H, m), 7,92 (1H, d), 8,10 (2H, m).

Stupeň 3: 2-(2-(3-(S)-(3-(2-(7-chlor-2-chinolylyl)ethenyl)fenyl)-3-hydroxypropyl)fenyl)-2-propanol

K roztoku hydroxyesteru ze stupně 2 (38,68 g, 84,36 mmol) v 600 ml toluenu se při 0 °C pomalu přidá 225 ml 1,5M methylmagneziumbromidu ve směsi toluen : tetrahydrofuran (3:1) a směs se 4 hodiny míchá při teplotě místnosti. Potom se směs nalije do 2 litrů chladného 12% roztoku octanu amonného a přidá se 25 ml kyseliny octové. Produkty se extrahují ethylacetátem, extrakt se promyje roztokem chloridu sodného, vysuší síranem sodným a zkoncentruje. Flash chromatografií zbytku za použití směsi ethylacetát : toluen (15:85 a 25:75) se získá nejprve derivát methylketonu a potom sloučenina, jmenovaná v nadpisu, ve výtěžku 24,06 g (62 %).

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ )  $\delta$  1,59 (3H, s), 1,62 (3H, s), 2,11 (2H, m), 3,16 (2H, td), 4,15 (1H, s, OH), 4,52 (1H, d, OH), 4,81 (1H, m) 7,04-7,28 (3H, m), 7,36-7,57 (5H, m), 7,60 (1H, m), 7,78 (1H, s), 7,83-8,02 (4H, m), 8,32 (1H, d).

Stupeň 4: 2-(2-(3-(S)-(3-(2-(7-chlor-2-chinolylyl)ethenyl)fenyl)-3-(dimethyl(2-methyl-2-propyl)siloxy)propyl)fenyl)-2-propanol

K dílu ze stupně 3 (36,56 g, 79,8 mmol) ve 400 ml dichlormethanu se přidá terc.butylchlordimethylsilan (18,21 g, 121 mmol), imidazol (10,97 g, 161 mmol) a 4-(dimethylamino)pyridin

(0,988 g, 8,1 mmol) a směs se 3 dny míchá při teplotě místnosti. Přidá se toluen (400 ml) a produkt se přefiltruje přes oxid křemičitý, přičemž jako elučního činidla se použije směsi ethylacetát : toluen (0:100 až 5:95). Sloučenina, jmenovaná v nadpisu, se získá zkoncentrováním roztoku. Všechn zbyvajících silylchlorid se odežene stripováním s toluenem.

Stupeň 5: 2-(2-(2-(3(S)-(3-(2-(7-chlor-2-chinolylyl)ethenyl)fenyl)-3-(dimethyl(2-methyl-2-propyl)silyloxy)propyl)fenyl)-2-propoxy)tetrahydropyran

K 0,2M roztoku terciárního alkoholu ze stupně 4 v dichlormethanu se přidá 5 ekvivalentů dihydropyranu a 0,1 ekvivalentu trifenylofosfoniumbromidu a směs se jeden den míchá při teplotě zpětného toku. Potom se přidá stejné množství dihydropyranu a trifenylofosfoniumbromidu a směs se pod refluxem míchá další den. Přidá se toluen a výsledný roztok se přefiltruje přes oxid křemičitý za použití směsi ethylacetát : toluen (0:100 až 2:98) za vzniku sloučeniny, jmenované v nadpisu.

Stupeň 6: 1(S)-(3-(2-(7-chlor-2-chinolylyl)ethenyl)fenyl)-3-(2-(2-((tetrahydropyran-2-yl)oxy)-2-propyl)fenyl)-1-propanol

1,0M roztok tetrabutylamoniumfluoridu v tetrahydrofuranu (85 ml) se pomalu přidá k roztoku produktu ze stupně 5 (33,31 g, 47 mmol) ve 250 ml bezvodého tetrahydrofuranu při teplotě 0 °C a směs se nechá stát v lednici přes noc a potom 4 hodiny při teplotě místnosti. Potom se ke směsi přidá 25% vodný roztok octanu amonného, produkt se extrahuje do ethylacetátu, extrakt se vysuší síranem sodným a přečistí flash chromatografií na silikagelu za použití směsi ethylacetát : toluen (10:90 a 15:85) za vzniku sloučeniny, jmenované v nadpisu. Výtěžek, vztažený na stupně 4 až 6, činí 81 %.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ )  $\delta$  1,35-1,90 (12H, m), 2,10 (2H, m), 2,88-3,45 (3H, m), 3,88 (1H, m), 4,49 (2H, m, 1 OH), 4,90 (1H, m), 7,05-7,55 (8H, m), 7,61 (1H, br d), 7,80-8,04 (5H, m), 8,33 (1H, d).



Stupeň 7: 2-(2-(2-(3(S)-(3-(2-(7-chlor-2-chinolyl)ethenyl)-fenyl-3-(methansulfonyloxy)propyl)fenyl)-2-propoxy)-tetrahydropyran

K 0,1M roztoku alkoholu ze stupně 6 v dichlormethanu o teplotě -40 °C se přidá 1,3 ekvivalentu methansulfonylchloridu a 1,5 ekvivalentu triethylaminu a výsledná směs se 30 minut míchá při -40 °C a 1 hodinu při 0 °C. Potom se ke směsi přidá nasycený roztok hydrogenuhlíčitanu sodného a titulní mesylát se extrahuje dichlormethanem. Extrakt se vysuší síranem sodným, zkoncentruje a 2x stripuje s toluenem. Zbývající titulní sloučenina se použije na následující reakce bez dalšího čištění.

Stupeň 8: Methyl 3,3-dimethyl-4-hydroxybutanoát

K suspenzi lithiualuminiumhydridu (4,9 g, 0,129 mol) v tetrahydrofuranu (300 ml), udržované při -78 °C, se v průběhu 45 minut přidá roztok anhydridu 2,2-dimethyljantarové kyseliny (16,5 g, 0,129 mol) v tetrahydrofuranu (350 ml). Po 45 minutách intenzivního míchání se reakční směs zahřeje na -60 °C a nalije do 1M vodného roztoku vinanu sodnodraselného (500 ml). Výsledná směs se 2 hodiny míchá při teplotě místnosti a potom se okyselí kyselinou octovou (150 ml) a extrahuje 3x ethylacetátem. Spojené organické fáze se promyjí roztokem chloridu sodného a vysuší síranem sodným. Zbývající olej se rozpustí v etheru a přidává se diazomethan v etheru (přibližně 300 ml, 0,15 mol) tak dlouho, dokud směs nezůstane žlutě zbarvena. Potom se přidá vodný roztok chloridu amonného a ester se extrahuje ethylacetátem. Extrakt se vysuší síranem hořečnatým. Získaný olejovitý produkt se přečistí flash chromatografií za použití směsi ethylacetát : hexan (2:3). Získá se titulní sloučenina (13,5 g, 72 %).

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,00 (6H, s), 2,33 (3H, br s), 3,42 (2H, s), 3,70 (3H, s).

Stupeň 9: Methyl 4-(acetylthio)-3,3-dimethylbutanoát

K roztoku trifenylfosfinu (107,8 g, 0,411 mol) v tetrahydrofuranu (700 ml), udržovanému při 0 °C, se přikape DEAD (diethylazodikarboxylát) (64,7 ml, 0,411 mol) a směs se 30 minut míchá při teplotě 0 °C, tj. tak dlouho, dokud se nevysráží komplex.

Potom se za mechanického míchání ke směsi přikape roztok alkoholu ze stupně 8 (30 g, 0,205 mol) a kyselina thiooctová (29,4 ml, 0,411 mol) v tetrahydrofuranu (300 ml). Po 4 dnech při 4 °C se reakční směs odpaří dosucha a vzniklá bílá sraženina se suspenduje ve směsi hexan : ethylacetát (30:1) a přefiltruje. Zbývající olej se přečistí flash chromatografií za použití toluenu a potom směsí toluen : ethylacetát (100:1), za vzniku sloučeniny, jmenované v nadpisu. Výtěžek činí 31 g (74 %).

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) 1,05 (6H, s), 2,27 (2H, s), 2,37 (3H, s), 3,00 (2H, s), 3,65 (3H, s).

Stupeň 10: Methyl 4-((1(R)-(3-(2-(7-chlor-2-chinolylyl)ethenyl)-fenyl)-3-(2-(2-(2-tetrahydropyranyloxy)-2-propyl)-2-fenyl)-propyl)thio)-3,3-dimethylbutanoát

Thiolacetát ze stupně 9 (7,52 g, 0,037 mol) se rozpustí v acetonitrilu (50 ml) a roztokem se po dobu 10 minut probublává argon. Potom se k roztoku při 0 °C přikape hydrazin (1,4 ml, 0,044 mol) a směs se 1 hodinu míchá při 0 °C. Vzniklý roztok se potom přidá k suspenzi mesylátu ze stupně 7 (15,2 g, 0,025 mol) a uhličitanu cesného (20 g), 0,061 mol) v acetonitrilu (50 ml), udržované při 0 °C. Reakční směs se udržuje 5 hodin při teplotě místnosti a potom se k ní přidá voda. Produkt se extrahuje ethylacetátem, promyje roztokem chloridu sodného a vysuší síranem sodným. Zbývající olej se přečistí flash chromatografií za použití směsí ethylacetát : hexan (1:10 až 1:7) za vzniku 15,1 g (89% výtěžek) titulní sloučeniny.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,03 (6H, s), 1,40 (6H, m), 1,60 až 1,70 (6H, tři s), 2,20 (2H, m), 2,30 až 2,55 (4H, m), 2,65, 2,92, 3,10 a 3,40 (2H, čtyři td), 3,33 (1H, m), 3,60 (3H, s), 3,90 (2H, t), 4,33 (1H, m), 7,08 až 7,55 (9H, m), 7,68 (3H, m), 7,75 (1H, m), 8,10 (2H, m).

Stupeň 11: 4-((1(R)-(3-(2-(7-chlor-2-chinolylyl)ethenyl)fenyl)-3-(2-(2-(2-hydroxy-2-propyl)fenyl)propyl)thio)-3,3-dimethylbutanová kyselina

Roztok produktu ze stupně 10 (10,1 g, 0,015 mol) a pyridinium p-toluensulfonátu (1,12 g, 0,045 mol) ve směsi methanol :

tetrahydrofuran, 3:1 (80 ml) se zahřívá přes noc na 60 °C. Většina methanolu se odpaří a ke směsi se přidá vodný roztok chloridu amonného. Produkt se extrahuje ethylacetátem, promyje roztokem chloridu sodného a vysuší síranem sodným. Zbývající olej se přečistí flash chromatografií na silikagelu za použití směsi ethylacetát : hexan (1:5 až 1:3). Produkt se potom rozpustí ve směsi methanolu a tetrahydrofuranu, 3:1 (70 ml) a výsledný roztok se ochladí na 0 °C. K ochlazenému roztoku se přidá 1M roztok hydroxidu sodného ve vodě (35 ml, 0,036 mol) a reakční směs se 2 dny míchá při teplotě místnosti. Většina methanolu se odpaří a roztok se okyslí kyselinou octovou přibližně na pH 5. Přidá se se vodný roztok chloridu amonného a kyselina se extrahuje ethylacetátem. Organické fáze se promyjí roztokem chloridu sodného a vysuší síranem sodným. Po odpaření rozpouštědla se zbývající olej přečistí flash chromatografií za použití směsi ethylacetát : hexan (1:6 až 1:5). Použitý hexan obsahuje 2% kyseliny octové. Získá se 7,6 g sloučeniny, jmenované v nadpisu (výtěžek činí 87 %).

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,05 (6H, dva s), 1,60 (6H, dva s), 2,25 (2H, m), 2,40 (2H, s), 2,58 (2H, s), 2,92 (1H, m), 3,17 (1H, m), 3,90 (1H, t), 7,08 až 7,68 (13H, m), 8,10 (2H, m).

Stupeň 12:

K roztoku kyseliny ze stupně 11 v ethanolu se přidá 1,0 ekvivalentu 1N hydroxidu sodného. Rozpouštědlo se odpaří a zbývající olej se rozpustí ve vodě. Vzniklý roztok se lyofilizuje za vzniku titulní sloučeniny.

Analýza pro  $\text{C}_{35}\text{H}_{37}\text{ClNO}_3\text{SNa}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$

vypočteno: C, 65,05; H, 6,40; N, 2,17; S, 4,96;

nalezeno: C, 65,32; H, 6,23; N, 2,14; S, 4,63.

MS, m/e (relativní intenzita) 632(100, M + Na), 610(74, M + 1).

Příklad 147

2-(2-(3-(S)-(3-(2-(7-chlor-2-chinolyl)ethenyl)fenyl)-3-((5-hydroxy-5-methylhexyl)thio)propyl)fenyl)butanová kyselina

Titulní sloučenina se připraví způsobem, popsáním v příkladu 138, s tím rozdílem, že se místo thiolu použije 6-merkpto-2-

-methyl-2-hexanol. Tento thiol se připraví tak, že se nejprve  $\delta$ -valerolakton nechá reagovat s přebytkem methylnagneziumbromidu, primární alkoholická skupina se selektivně tosyluje, načež se vytěsněním thiolacetátu získá ester thiolu. Volný thiol se získá zmýdlením tohoto esteru hydroxidem lithným.

## Příklad 155

6-(3-(2-(7-chlor-2-chinolylyl)ethenyl)fenyl)-6-((3-hydroxy-3-methyl-butyl)thio)-3,3-dimethylhexanová kyselina

Na 3,3-dimethyl- $\delta$ -valerolakton se působí jodovodíkem v kyselině octové a poté diazomethanem. Získá se methyl 3,3-dimethyl-5-jodpentanoát. Tato látka se kondenzuje způsobem, popsáním v metodě L, s aldehydem podle US patentu č. 4 851 409, příklad 24, stupeň 1. Jako thiolu se použije thiol z příkladu 80, stupeň 4. Výsledná sloučenina vykazuje signály při m/e 548 (M + 1) a 570 (M + Na) za použití hmotnostního spektrometru "Fast Atom Bombardment" (FAB-MS).

## Příklad 160

6-(3-(2-(7-chlor-2-chinolylyl)ethenyl)fenyl)-6-(((2-(2-hydroxy-2-propyl)fenyl)methyl)thio)-3,3-dimethylhexanová kyselina

Sloučenina, jmenovaná v nadpisu, se připraví způsobem, popsáním v příkladu 155, za použití 2-(2-(merkaptomethyl)-fenyl)-2-propanolu, jako thiolu. Tento thiol se připraví tak, že se ftalid nejprve nechá reagovat s přebytkem methylnagneziumbromidu na diol. Selektivní monomesylací primárního alkoholu a vytěsněním thiolacetátu se získá thiolester, který se hydrazinem rozštěpí za vzniku volného thiolu.

## Příklad 161

Natrium 1-(((1(R)-(3-(2-(7-chlor-2-chinolylyl)ethenyl)fenyl)-3-(2-(2-hydroxy-2-propyl)fenyl)propyl)thio)methyl)cyklopropanacetát

Stupeň 1: 1,1-cyklopropandimethanol

Roztok lithiualuminiumhydridu (50 g, 1,32 mol) v 1,6 litru tetrahydrofuranu se pod dusíkovou atmosférou ochladí na -18 °C. K tomuto roztoku se v průběhu 50 minut přikape roztok diethyl 1,1-cyklopropandikarboxylátu (175 g, 0,94 mol) v 1,2 litru tetrahydrofuranu. Přikapávání se provádí takovou rychlostí, aby teplota uvnitř reakční nádoby zůstala nižší než 10 °C. Potom se chladicí lázeň odstaví a vyčká se 15 minut, během kteréžto doby dosáhne teplota 15 °C. Reakční směs se rozloží opatrným přidáním 50 ml vody a potom 50 ml 15% roztoku hydroxidu sodného a nakonec 150 ml vody. Když reakční směs zbělá, přefiltruje se přes celit a filtrační lože se promyje 4 litry tetrahydrofuranu. Roztok se odpaří a zbývající olej, který se predestiluje, poskytne 81 g (0,79 mol, 84 %) sloučeniny, jmenované v nadpisu, ve formě bezbarvé olejovité látky o teplotě tání 131 až 138 °C za tlaku 2 kPa.

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 0,48 (4H, s), 3,30 (2H, s), 3,58 (4H, s).

Stupeň 2: 1-(hydroxymethyl)cyklopropanmethyl benzoát

K roztoku diolu ze stupně 1 (81 g, 0,79 mol) a pyridinu (96 ml, 1,19 mol) v dichlormethanu (1 litr), ochlazenému na 0 °C, se pomalu přidá benzoylchlorid (121 ml, 1,03 mol). Reakční směs se přes noc ohřeje na teplotu místnosti a potom nalije do vodného roztoku chloridu amonného. Produkty se extrahují do dichlormethanu, extrakt se promyje roztokem chloridu sodného a vysuší síranem sodným. Zbývající olej se přečistí flash chromatografií za použití směsi hexan : ethylacetát, 2:1 a potom směsi hexan : ethylacetát, 1:2. Získá se nejprve 116 g (výtěžek 47 %) diesteru a potom 89 g (výtěžek 54 %) titulního alkoholu.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,65 (4H, m), 2,20 (1H, t), 3,53 (2H, d), 4,35 (2H, s), 7,45 (2H, m), 7,60 (1H, m), 8,07 (2H, m).

Stupeň 3: 1-(benzoyloxymethyl)cyklopropanacetonitril

K roztoku alkoholu ze stupně 2 (80 g, 0,388 mol) a triethylaminu (162 ml, 1,16 mol) v dichlormethanu (1,5 litru), ochlazenému na  $-40\text{ }^\circ\text{C}$ , se přidá methansulfonylchlorid (75 ml, 0,504 mol). Reakční směs se 20 minut zahřívá na  $-10\text{ }^\circ\text{C}$  a potom se nalije do vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Vzniklá směs se extrahuje dichlormethanem a organická fáze se promyje roztokem chloridu sodného a vysuší síranem sodným. Olej, který se získá jako zbytek, se rozpustí v dimethylsulfoxidu (1,5 litru) a ke vzniklému roztoku se po částech přidá kyanid sodný (86 g, 1,76 mol). Reakční směs se 3 dny míchá při teplotě místnosti a potom nalije do vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Vzniklá směs se extrahuje diethyletherem a organické fáze se promyje roztokem chloridu sodného a vysuší síranem sodným. Po odpaření rozpouštědla se získá titulní sloučenina.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,80 (4H, m), 2,62 (2H, s), 4,27 (2H, s), 7,48 (2H, m), 7,60 (1H, m), 8,08 (2H, m).

Stupeň 4: Methyl 1-(hydroxymethyl)cyklopropanacetát

Nitril ze stupně 3 (0,388 mol) se rozpustí v ethanolu (400 ml), přidá se 8N hydroxid draselný (800 ml) a reakční směs se zahřívá přes noc na teplotu zpětného toku. Většina ethanolu se odpaří a ke směsi se přidá led. Poté se ke směsi přikape při teplotě  $0\text{ }^\circ\text{C}$  koncentrovaná kyselina chlorovodíková tak, aby teplota uvnitř reakční nádoby nepřestoupila  $10\text{ }^\circ\text{C}$ . Kyselina chlorovodíková se přidává tak dlouho, dokud se nedosáhne pH přibližně 1. Kyselina se extrahuje ethylacetátem (2x) a organické fáze se 2x promyje roztokem chloridu sodného a vysuší síranem sodným. Rozpouštědlo se odpaří a pevná látka se rozpustí v tetrahydrofuranu (500 ml). K roztoku se při  $0\text{ }^\circ\text{C}$  přidá roztok diazomethanu v diethyletheru (asi 1,7 litru, asi 0,85 mol). Roztok diazomethanu se přidává tak dlouho, dokud směs nenabude trvalého žlutého zbarvení a kyselina již není dokazatelná chromatografií na tenké

vrstvě. Rozpouštědlo se odpaří a zbývající olej se přečistí flash chromatografií za použití směsi ethylacetát : hexan, 1:1 až 2:1. Získá se 28,2 g (výtěžek 50 %) titulní sloučeniny.

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,55 (4H, m), 2,45 (2H, s), 2,55 (1H, t), 3,5 (2H, d), 3,70 (3H, s).

#### Stupeň 5: Methyl 1-(acetylthiomethyl)cyklopropanacetát

K roztoku alkoholu ze stupně 4 (28,2 g, 0,20 mol) a triethylaminu (82 ml, 0,59 mol) v dichlormethanu (1 liter), ochlazenému na  $-48\text{ }^\circ\text{C}$ , se přidá methansulfonylchlorid (43,5 ml, 0,3 mol). Reakční směs se zahřeje v průběhu 20 minut na  $-10\text{ }^\circ\text{C}$  a potom se k ní přidá vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného. Produkt se extrahuje dichlormethanem a extrakt se promyje roztokem chloridu sodného a vysuší síranem sodným. Část vzniklého mesylátu (0,053 mol) se potom rozpustí v dimethylformamidu (180 ml) a roztok se ochladí na  $0\text{ }^\circ\text{C}$ . K tomuto roztoku se přidá čerstvě připravený cesiumthiolacetát (J. Org.Chem., 51, 3664, (1986)) (22 g, 0,11 mol) a směs se míchá přes noc při teplotě místnosti. Reakční směs se nalije do vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a vzniklá směs se extrahuje diethyletherem. Organické fáze se promyjí roztokem chloridu sodného a vysuší síranem sodným. Zbývající olej se přečistí flash chromatografií za použití směsi hexan : ethylacetát (10:1) za vzniku 7,5 g (70 %) sloučeniny, jmenované v nadpisu.

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,60 (4H, m), 2,30 (2H, s), 2,35 (3H, s), 3,03 (2H, s), 3,70 (3H, s).

#### Stupeň 6:

Za použití thiolacetátu ze stupně 5 se způsobem, popsaným v příkladu 146, stupně 10 až 12, připraví sloučenina, jmenovaná v nadpisu.

Analýza pro  $\text{C}_{35}\text{H}_{35}\text{ClNO}_3\text{SNa}$

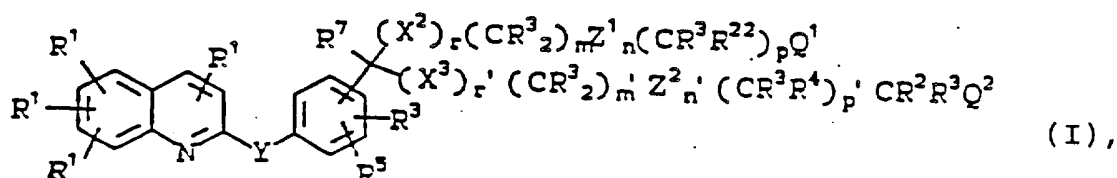
vypočteno: C, 67,13; H, 5,96; N, 2,24;

nalezeno: C, 67,01; H, 5,95; N, 1,97.

MS, m/e (relativní intenzita) 630 (42, M+Na), 608 (21, M+1).

## P A T E N T O V É   N Á R O K Y

## 1. Nenasycené hydroxyalkylchinolinové kyseliny obecného vzorce I



kde

- $R^1$  představuje vodík, halogen, skupinu vzorce  $-CF_3$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$  nebo  $N_3$ ;
- $R^2$  představuje nižší alkylskupinu, nižší alkenylskupinu, nižší alkinylskupinu, skupinu vzorce  $-CF_3$ ,  $-CH_2F$ ,  $-CHF_2$ ,  $-CH_2CF_3$ , popřípadě substituovanou fenylskupinu, popřípadě substituovanou benzylskupinu, popřípadě substituovanou 2-fenethylskupinu nebo dvě skupiny  $R^2$ , připojené ke stejnému atomu uhlíku, vytvářejí kruh s až 8 členy, který popřípadě obsahuje až 2 heteroatomy, zvolené ze souboru, zahrnujícího atomy kyslíku, síry a dusíku;
- $R^3$  představuje vodík nebo  $R^2$ ;
- $R^4$  představuje halogen, skupinu vzorce  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-OR^3$ ,  $-SR^3$ ,  $NR^3R^3$ ,  $NR^3C(O)R^7$  nebo  $R^3$ ;
- $R^5$  představuje vodík, halogen, skupinu vzorce  $-NO_2$ ,  $-N_3$ ,  $-CN$ ,  $-SR^2$ ,  $-NR^3R^3$ ,  $-OR^3$ , nižší alkylskupinu nebo skupinu vzorce  $-C(O)R^3$ ;
- $R^6$  představuje skupinu vzorce  $-(CH_2)_S-C(R^7R^7)-(CH_2)_S-R^8$  nebo  $-CH_2C(O)NR^{12}R^{12}$ ;



- R<sup>7</sup> představuje vodík nebo alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku;
- R<sup>8</sup> představuje  
A) monocyklický nebo bicyklický heterocyklický zbytek, obsahující v jádře 3 až 12 atomů uhlíku a 1 nebo 2 heteroatomy, zvolené ze souboru, zahrnujícího atomy dusíku, síry nebo kyslíku, přičemž každý z kruhů tohoto heterocyklického zbytku je utvořen z 5 nebo 6 atomů nebo  
B) zbytek obecného vzorce W-R<sup>9</sup>;
- R<sup>9</sup> představuje zbytek, obsahující až 20 atomů uhlíku, kterým je (1) alkylskupina nebo (2) substituovaná karbonylskupina, obsahující jako substituent organickou acyklickou nebo monocyklickou karbocyklickou skupinu;
- R<sup>10</sup> představuje skupinu obecného vzorce -SR<sup>11</sup>, -OR<sup>12</sup> nebo -NR<sup>12</sup>R<sup>12</sup>;
- R<sup>11</sup> představuje nižší alkylskupinu, skupinu obecného vzorce -C(O)R<sup>14</sup>, nesubstituovanou fenylskupinu nebo nesubstituovanou benzylskupinu;
- R<sup>12</sup> představuje vodík, R<sup>11</sup> nebo dvě skupiny R<sup>12</sup>, připojené ke stejnému atomu dusíku, vytvářejí kruh s 5 nebo 6 členy, který obsahuje 1 až 2 heteroatomy, zvolené ze souboru, zahrnujícího atomy kyslíku, síry a dusíku;
- R<sup>13</sup> představuje nižší alkylskupinu, nižší alkenylskupinu, nižší alkinylskupinu, trifluormethylskupinu nebo popřípadě substituovanou fenylskupinu, benzylskupinu nebo 2-fenethylskupinu;
- R<sup>14</sup> představuje vodík nebo R<sup>13</sup>;
- R<sup>16</sup> představuje vodík, alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo hydroxyskupinu;

- R<sup>17</sup> představuje nižší alkylskupinu, nižší alkenylskupinu, nižší alkinylskupinu nebo popřípadě substituovanou fenylskupinu, benzylskupinu nebo 2-fenethylskupinu;
- R<sup>18</sup> představuje nižší alkylskupinu, nižší alkenylskupinu, nižší alkinylskupinu, trifluormethylskupinu nebo popřípadě substituovanou fenylskupinu, benzylskupinu nebo 2-fenethylskupinu;
- R<sup>19</sup> představuje nižší alkylskupinu, nižší alkenylskupinu, nižší alkinylskupinu, trifluormethylskupinu nebo popřípadě substituovanou fenylskupinu, benzylskupinu nebo 2-fenethylskupinu;
- R<sup>20</sup> představuje vodík, alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, popřípadě substituovanou fenylskupinu, benzylskupinu, fenethylskupinu nebo pyridylskupinu, nebo dvě skupiny R<sup>20</sup>, připojené ke stejnému atomu dusíku, vytvářejí nasycený kruh s 5 nebo 6 členy, který obsahuje jeden až dva heteroatomy, zvolené ze souboru, zahrnujícího atomy kyslíku, síry a dusíku;
- R<sup>21</sup> představuje vodík nebo R<sup>17</sup>;
- R<sup>22</sup> představuje R<sup>4</sup>, skupinu obecného vzorce CHR<sup>7</sup>OR<sup>3</sup> nebo CHR<sup>7</sup>SR<sup>2</sup>;
- m představuje číslo s hodnotou od 0 do 8;
- m' představuje číslo s hodnotou od 2 do 3;
- n a n' nezávisle představuje vždy číslo s hodnotou 0 nebo 1;
- p a p' nezávisle představuje vždy číslo s hodnotou od 0 do 8;
- m + n + p má hodnotu v rozmezí od 1 do 10, pokud r představuje číslo 1 a X<sup>2</sup> představuje kyslík, síru, skupinu S(O) nebo S(O)<sub>2</sub>;

$m + n + p$  má hodnotu v rozmezí od 0 do 10, pokud  $r$  představuje číslo 1 a  $X^2$  představuje skupinu vzorce  $CR^3R^{16}$ ;

$m + n + p$  má hodnotu v rozmezí od 0 do 10, pokud  $r$  představuje číslo 0;

$m' + n' + p'$  má hodnotu v rozmezí od 0 do 10;

$r$  a  $r'$  nezávisle představuje vždy číslo 0 nebo 1;

$s$  představuje číslo  $s$  hodnotou od 0 do 3;

$Q^1$  představuje skupinu vzorce  $-C(O)OR^3$ , 1H(nebo 2H)-tetrazol-5-yl,  $C(O)OR^6$ ,  $-C(O)NHS(O)_2R^{13}$ ,  $-CN$ ,  $-C(O)NR^{12}R^{12}$ ,  $-NR^{21}-S(O)_2R^{13}$ ,  $NR^{12}C(O)NR^{12}R^{12}$ ,  $NR^{21}C(O)R^{18}$ ,  $-OC(O)NR^{12}R^{12}$ ,  $-C(O)R^{19}$ ,  $-S(O)R^{18}$ ,  $-S(O)_2R^{18}$ ,  $-S(O)_2NR^{12}R^{12}$ ,  $-NO_2$ ,  $-NR^{21}C(O)OR^{17}$ ,  $-C(NR^{12}R^{12})=NR^{12}$ ,  $-C(R^{13})=NOH$ ; nebo když  $Q^1$  představuje skupinu  $-C(O)OH$  a  $R^{22}$  představuje skupinu  $-OH$ ,  $-SH$ ,  $-CHR^7OH$  nebo  $-NHR^3$ , potom  $Q^1$  a  $R^{22}$  společně s atomy uhlíku, k nimž jsou tyto zbytky připojeny, mohou po formální eliminaci vody vytvořit heterocyklický kruh;

$Q^2$  představuje hydroxyskupinu nebo skupinu vzorce  $NR^{20}R^{20}$ ;

$W$  představuje kyslík, síru nebo skupinu vzorce  $NR^3$ ;

$X^2$  a  $X^3$  nezávisle představuje vždy kyslík, síru, skupinu vzorce  $S(O)$ ,  $S(O)_2$  nebo  $CR^3R^{16}$ ;

$Y$  představuje skupinu vzorce  $-CR^3=CR^3-$  nebo  $-C\equiv C-$ ;

$Z^1$  a  $Z^2$  nezávisle představuje vždy zbytek vzorce  $-HET(-R^3-R^5)-$   
a

HET představuje dvojmocný zbytek, odvozený od benzenu, pyridinu, furanu nebo thiofenu;

přičemž adjektivem "nižší" jsou označovány skupiny, obsahující do 7 atomů uhlíku a adjektivem "popřípadě substituovaný", používaným ve spojení s fenylskupinou, benzylskupinou, 2-fenethylskupinou a pyridylskupinou, se rozumí, že takto označená skupina obsahuje v aromatickém kruhu 1 nebo 2 substituenty, zvolené ze souboru, zahrnujícího alkylskupinu s 1 až 7 atomy uhlíku,  $R^{10}$ , nitroskupinu, trifluormethylthioskupinu, halogen,  $-C(O)R^7$ ,  $-C(O)R^{10}$ , kyanoskupinu, trifluormethylskupinu a tetrazolylskupinu, kde  $R^7$  a  $R^{10}$  mají výše uvedený význam;

a jejich farmaceuticky vhodné soli.

2. Nenasycené hydroxyalkylchinolinové kyseliny podle nároku 1 obecného vzorce I, kde obecné symboly mají význam, uvedený v nároku 1, přičemž však  $R^2$  má význam odlišný od  $-CH_2CF_3$ , a jejich farmaceuticky vhodné soli.

3. Nenasycené hydroxyalkylchinolinové kyseliny podle nároku 1 obecného vzorce I, kde

$R^1$  představuje vodík, halogen, trifluormethylskupinu nebo kyanoskupinu;

$R^2$  představuje alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, trifluormethylskupinu, difluormethylskupinu nebo monofluormethylskupinu, nebo dvě skupiny  $R^2$ , připojené ke stejnému atomu uhlíku, mohou tvořit kruh s až 6 atomy uhlíku;

$R^3$  představuje vodík nebo  $R^2$ ;

$R^4$  představuje skupinu vzorce  $-OR^3$ ,  $SR^3$ ,  $NR^3R^3$ ,  $NHC(O)CH_3$  nebo  $R^3$ ;

$R^5$  představuje vodík nebo halogen;

$R^6$  představuje skupinu vzorce  $-(CH_2)_S-C(R^7R^7)-(CH_2)_S-R^8$  nebo  $-CH_2C(O)NR^{12}R^{12}$ ;

- R<sup>7</sup> představuje vodík nebo alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku;
- R<sup>8</sup> představuje  
A) monocyklický nebo bicyklický heterocyklický zbytek, obsahující v jádře 3 až 12 atomů uhlíku a 1 nebo 2 heteroatomy, zvolené ze souboru, zahrnujícího atomy dusíku, síry a kyslíku, přičemž každý z kruhů tohoto heterocyklického zbytku je tvořen 5 nebo 6 atomy nebo  
B) zbytek obecného vzorce W-R<sup>9</sup>;
- R<sup>9</sup> představuje zbytek, obsahující až 20 atomů uhlíku, kterým je (1) alkylskupina nebo (2) substituovaná karbonylskupina, obsahující jako substituent organickou acyklickou nebo monocyklickou karbocyklickou skupinu;
- R<sup>10</sup> představuje skupinu vzorce -SR<sup>11</sup>, -OR<sup>12</sup> nebo -NR<sup>12</sup>R<sup>12</sup>;
- R<sup>11</sup> představuje nižší alkylskupinu, skupinu vzorce -C(O)R<sup>14</sup>, nesubstituovanou fenylskupinu nebo nesubstituovanou benzylskupinu;
- R<sup>12</sup> představuje vodík, R<sup>11</sup> nebo dvě skupiny R<sup>12</sup>, připojené ke stejnému atomu dusíku, mohou tvořit pětičlenný nebo šestičlenný kruh, obsahující 1 až 2 heteroatomy, zvolené ze souboru, zahrnujícího atomy kyslíku, síry a dusíku;
- R<sup>13</sup> představuje nižší alkylskupinu, trifluormethylskupinu nebo popřípadě substituovanou fenylskupinu, benzylskupinu nebo 2-fenethylskupinu;
- R<sup>14</sup> představuje vodík nebo R<sup>13</sup>;
- R<sup>16</sup> představuje vodík, alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo hydroxyskupinu;
- R<sup>22</sup> představuje R<sup>4</sup>, -CH<sub>2</sub>OR<sup>3</sup> nebo -CH<sub>2</sub>SR<sup>2</sup>;
- m představuje číslo s hodnotou 0 až 4;

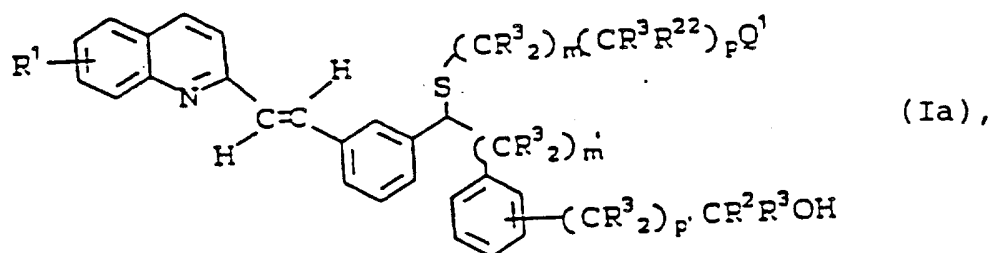
- $m'$  představuje číslo s hodnotou 2 až 3;
- $n$  a  $n'$  nezávisle představuje vždy číslo s hodnotou 0 nebo 1;
- $p$  a  $p'$  nezávisle představuje vždy číslo s hodnotou 0 až 4;
- $m + n + p$  má hodnotu 1 až 9, pokud  $r$  znamená číslo 1 a  $X^2$  představuje kyslík nebo síru;
- $m + n + p$  má hodnotu 0 až 9, pokud  $r$  znamená číslo 1 a  $X^2$  představuje skupinu vzorce  $CR^{13}R^{16}$ ;
- $m + n + p$  má hodnotu 0 až 9, pokud  $r$  představuje číslo 0;
- $m' + n' + p'$  má hodnotu 1 až 9;
- $r$  a  $r'$  nezávisle představuje vždy číslo 0 nebo 1;
- $s$  představuje číslo s hodnotou od 0 do 3;
- $Q^1$  představuje skupinu vzorce  $-C(O)OR^3$ , 1H (nebo 2H)-tetrazol-5-yl,  $-C(O)OR^6$ ,  $-C(O)NHS(O)_2R^{13}$ ,  $-C(O)NR^{12}R^{12'}$ ,  $-NHS(O)_2R^{13}$ ; nebo když  $Q^1$  představuje skupinu vzorce  $C(O)OH$  a  $R^{22}$  představuje skupinu vzorce  $-OH$ ,  $-SH$ ,  $-CH_2OH$  nebo  $-NHR^3$ , potom  $Q^1$  a  $R^{22}$  spolu s atomy uhlíku, k nimž jsou tyto zbytky vázány, mohou tvořit heterocyklický kruh při formální eliminaci vody;
- $Q^2$  představuje hydroxyskupinu;
- $W$  představuje kyslík, síru nebo iminoskupinu;
- $X^2$  a  $X^3$  nezávisle představuje vždy kyslík, síru nebo skupinu vzorce  $CR^3R^{16}$ ;
- $Y$  představuje skupinu vzorce  $(E)-CH=CH-$ ;
- $Z^1$  a  $Z^2$  nezávisle představuje vždy skupinu vzorce  $-HET(-R^3-$   
 $-R^5)-$  a

HET představuje dvojmocný zbytek, odvozený od benzenu, pyridinu, furanu nebo thiofenu;

přičemž adjektiva "nižší" a "popřípadě substituovaný" mají stejný význam jako v nároku 1;

a jejich farmaceuticky vhodné soli.

4. Nenasycené hydroxyalkylchinolinové kyseliny podle nároku 1, v nichž  $R^{22}$ , stojící v alfa-poloze vůči  $Q^1$ , představuje nižší alkylskupinu, trifluormethylskupinu nebo popřípadě substituovanou fenylskupinu, přičemž adjektiva "nižší" a "popřípadě substituovaný" mají stejný význam jako v nároku 1.
5. Nenasycené hydroxyalkylchinolinové kyseliny podle nároku 1, jejichž struktura odpovídá obecnému vzorci Ia



kde

$R^1$  představuje vodík, halogen, trifluormethylskupinu nebo kyanoskupinu;

$R^{22}$  představuje  $R^3$ ,  $-CH_2OR^3$  nebo  $-CH_2SR^2$ ;

$Q^1$  představuje  $-C(O)OH$ , 1H (nebo 2H)-tetrazol-5-yl,  $-C(O)NHS(O)_2R^{13}$ ,  $-C(O)NR^{12}R^{12}$  nebo  $-NHS(O)_2R^{13}$ ;

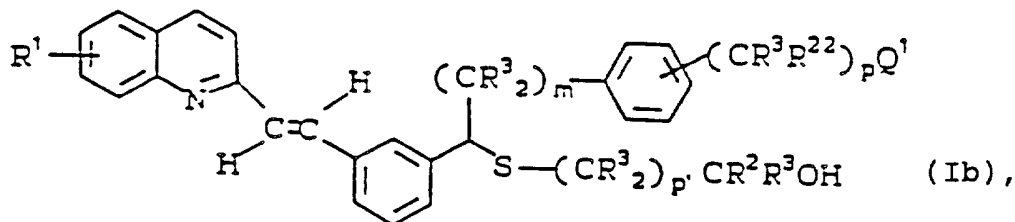
$m'$  představuje číslo 2 nebo 3;

$p'$  představuje číslo 0 nebo 1;

$m + p$  má hodnotu 1 až 5;

a jejich farmaceuticky vhodné soli.

6. Nenasycené hydroxyalkylchinolinové kyseliny podle nároku 5, kde p' představuje číslo 0 a ostatní symboly mají význam, uvedený v nároku 5, a jejich farmaceuticky vhodné soli.
7. Nenasycené hydroxyalkylchinolinové kyseliny podle nároku 5, kde atom uhlíku, stojící v alfa-poloze vůči zbytku Q<sup>1</sup>, je substituován alkylskupinou s 1 až 7 atomy uhlíku a ostatní symboly mají význam, uvedený v nároku 5, a jejich farmaceuticky vhodné soli.
8. Nenasycené hydroxyalkylchinolinové kyseliny podle nároku 1, jejichž struktura odpovídá obecnému vzorci Ib



kde

R<sup>1</sup> představuje vodík, halogen, trifluormethylskupinu nebo kyanoskupinu;

R<sup>22</sup> představuje R<sup>3</sup>, -CH<sub>2</sub>OR<sup>3</sup> nebo -CH<sub>2</sub>SR<sup>2</sup>;

Q<sup>1</sup> představuje skupinu vzorce -C(O)OH, 1H (nebo 2H)tetrazol-5-yl, -C(O)NHS(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -C(O)NR<sup>12</sup>R<sup>12</sup> nebo -NHS(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>;

m představuje číslo 0, 2 nebo 3;

p představuje číslo 0 nebo 1;

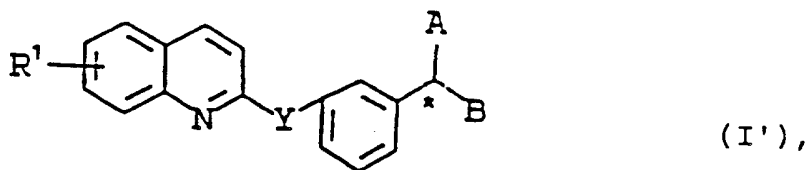
p' představuje číslo 1 až 4;

m + p má hodnotu 0 až 4;

a jejich farmaceuticky vhodné soli.



9. Nenasycené hydroxyalkylchinolinové kyseliny podle nároku 1, jejichž struktura odpovídá obecnému vzorci I'



kde jednotlivé substituenty mají následující význam:

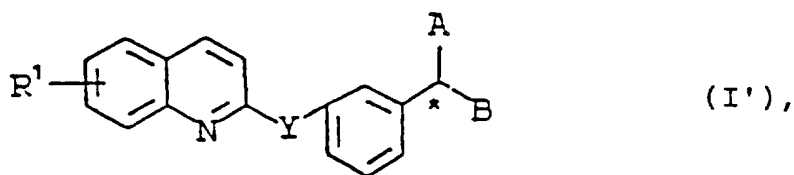
č.	*	R <sup>1</sup>	Y	A	B
1	RS	7-Cl	C≡C	SCH <sub>2</sub> CHMeCO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CMe <sub>2</sub> OH
2	RS	7-Cl	CH=CH	S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)C((CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> )OH
3	RS	7-Cl	CH=CH	S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (4-Cl-1,2-phe)CMe <sub>2</sub> OH
4	RS	7-Cl	CH=CH	SCH <sub>2</sub> CHMeCO <sub>2</sub> H	(1,3-phe)CMe <sub>2</sub> OH
5	RS	7-Cl	CH=CH	S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CMe <sub>2</sub> OH
6	RS	7-Cl	CH=CH	SCH <sub>2</sub> CHMeCO <sub>2</sub> H	S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1-c-Pen)OH
7	RS	7-Cl	CH=CH	SCH <sub>2</sub> (R)CHMeCO <sub>2</sub> H	S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CMe <sub>2</sub> OH
8	S	7-Cl	C≡C	SCH <sub>2</sub> (S)CHMeCO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CMe <sub>2</sub> OH
9	RS	7-Cl	CH=CH	SCH <sub>2</sub> CHMeCO <sub>2</sub> H	(1,4-phe)CMe <sub>2</sub> OH
10	RS	7-Cl	C≡C	SCH <sub>2</sub> CHEtCO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CMe <sub>2</sub> OH
11	RS	7-Cl	CH=CH	SCH <sub>2</sub> CHEtCO <sub>2</sub> H	(1,3-phe)CMe <sub>2</sub> OH
12	S	7-Cl	CH=CH	SCH <sub>2</sub> (S)CHEtCO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> (1,2-phe)CMe <sub>2</sub> OH
13	RS	7-Cl	CH=CH	S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CHMeCO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CMe <sub>2</sub> OH
14	RS	7-Cl	C≡C	S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CMe <sub>2</sub> OH
15	RS	7-Cl	CH=CH	SCH <sub>2</sub> CHMeCO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CMe <sub>2</sub> OH
16	S	7-Cl	CH=CH	SCH <sub>2</sub> (S)CHMeCO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CMe <sub>2</sub> OH
17	R	7-Cl	CH=CH	SCH <sub>2</sub> (S)CHMeCO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CMe <sub>2</sub> OH
18	S	7-Cl	CH=CH	S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CMe <sub>2</sub> OH
19	S	7-Cl	CH=CH	SCH <sub>2</sub> CHMeCO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)C(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> OH
20	RS	7-Cl	CH=CH	SCH <sub>2</sub> CHMeCO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,3-phe)C(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> OH
21	RS	7-Cl	CH=CH	SCH <sub>2</sub> CHMeCO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CMe <sub>2</sub> OH
22	RS	7-Cl	CH=CH	SCH <sub>2</sub> CHEtCO <sub>2</sub> H	SCH <sub>2</sub> CMe <sub>2</sub> CMe <sub>2</sub> OH'
23	RS	7-Cl	CH=CH	SCH <sub>2</sub> CHMeCMe <sub>2</sub> OH	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CO <sub>2</sub> H
24	RS	7-Cl	CH=CH	SCH <sub>2</sub> CHMeCMe <sub>2</sub> OH	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CONH <sub>2</sub>
25	RS	7-Cl	CH=CH	SCH <sub>2</sub> CHMeCO <sub>2</sub> H	SCH <sub>2</sub> (1,2-phe)CMe <sub>2</sub> OH
26	RS	7-Cl	CH=CH	SCH <sub>2</sub> CHMeCO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,4-phe)CMe <sub>2</sub> OH
27	RS	7-Cl	CH=CH	SCH <sub>2</sub> CHEtCO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CMe <sub>2</sub> OH

Č.	*	R <sup>1</sup>	Y	A	B
28	RS	7-Cl	CH=CH	SCH <sub>2</sub> CH(OMe)CO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CMe <sub>2</sub> OH
29	S	7-Cl	CH=CH	SCH <sub>2</sub> (R)CHEtCO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CMe <sub>2</sub> OH
30	RS	7-Cl	CH=CH	S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CH(CF <sub>3</sub> )OH
31	S	7-Cl	CH=CH	SCH <sub>2</sub> (R)CHMeCO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CMe <sub>2</sub> OH
32	S	7-Cl	CH=CH	SCH <sub>2</sub> (S)CHEtCO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CMe <sub>2</sub> OH
33	RS	7-Cl	CH=CH	SCH <sub>2</sub> CMe <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CMe <sub>2</sub> OH
34	RS	7-Cl	CH=CH	SCH <sub>2</sub> CHEtCO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,3-phe)CMe <sub>2</sub> OH
35	RS	7-Cl	CH=CH	SCH <sub>2</sub> CHEtCO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)C(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> OH
36	RS	H	CH=CH	SCH <sub>2</sub> CHMeCO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CMe <sub>2</sub> OH
37	RS	H	CH=CH	SCH <sub>2</sub> CHEtCO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CMe <sub>2</sub> OH
38	RS	7-Cl	CH=CH	SCH <sub>2</sub> CHEtCO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (4-Br-1,2-phe)CMe <sub>2</sub> OH
39	RS	7-Cl	CH=CH	SCH <sub>2</sub> CHEtCO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CMeEtOH
40	RS	7-Cl	CH=CH	SCH <sub>2</sub> CHEtCO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CH <sub>2</sub> OH
41	RS	7-Cl	CH=CH	SCH <sub>2</sub> CHEtCO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)C((CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> )OH
42	RS	7-Cl	CH=CH	SCH <sub>2</sub> CHMeCO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CMe <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>
43	RS	7-Cl	CH=CH	SCH <sub>2</sub> CHEtCO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CHMeNHMe
44	RS	7-Cl	CH=CH	SCH <sub>2</sub> CHEtCO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CHMeNMe <sub>2</sub>
45	RS	7-Cl	CH=CH	SCH <sub>2</sub> CHEtCO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (2,5-fur)CMe <sub>2</sub> OH
46	RS	7-Cl	CH=CH	SCH <sub>2</sub> CHEtCO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (2,6-py)CMe <sub>2</sub> OH
47	RS	7-Cl	CH=CH	SCH <sub>2</sub> CHEtCO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (4,2-py)CMe <sub>2</sub> OH
48	RS	7-Cl	CH=CH	SCH <sub>2</sub> CHEtCO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (2,5-thio)CMe <sub>2</sub> OH
49	RS	7-Cl	CH=CH	SCH <sub>2</sub> CHEtCO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (3,2-py)CMe <sub>2</sub> OH
50	RS	7-CN	CH=CH	SCH <sub>2</sub> CHEtCO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,4-phe)CMe <sub>2</sub> OH
51	RS	7-CF <sub>3</sub>	CH=CH	SCH <sub>2</sub> CHEtCO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,4-phe)CMe <sub>2</sub> OH
52	RS	7-NO <sub>2</sub>	CH=CH	SCH <sub>2</sub> CHMeCONHS(O) <sub>2</sub> Me	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe')CMe <sub>2</sub> OH
53	RS	7-Cl	CH=CH	SCH <sub>2</sub> CHMeCONH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CMe <sub>2</sub> OH
54	RS	7-Cl	CH=CH	SCH <sub>2</sub> CHMeCONHMe	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CMe <sub>2</sub> OH
55	RS	7-Cl	CH=CH	SCH <sub>2</sub> CHMeTz	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CMe <sub>2</sub> OH
56	RS	7-Cl	CH=CH	SCH <sub>2</sub> CHEtTz	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CMe <sub>2</sub> OH
57	RS	7-Cl	CH=CH	SCH <sub>2</sub> CHEtCONHS(O) <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CMe <sub>2</sub> OH
58	RS	7-Cl	CH=CH	SCH <sub>2</sub> CHMeNO <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CMe <sub>2</sub> OH
59	RS	7-Cl	CH=CH	S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CONHS(O) <sub>2</sub> Ph	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CMe <sub>2</sub> OH
60	R	7-Cl	CH=CH	SCH <sub>2</sub> (S)CHEtCO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CMe <sub>2</sub> OH
61	RS	7-Cl	CH=CH	S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CH <sub>2</sub> CMe <sub>2</sub> OH
62	RS	7-Cl	CH=CH	S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CMe <sub>2</sub> OH	(1,3-phe)CO <sub>2</sub> H
63	RS	7-Cl	CH=CH	SCH <sub>2</sub> CH(n-Pr)CO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CMe <sub>2</sub> OH
64	RS	7-Br	C≡C	SCH <sub>2</sub> CHEtCO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CMe <sub>2</sub> OH

Č.	*	R <sup>1</sup>	Y	A	B
65	S	7-Cl	CH=CH	SCH <sub>2</sub> CH(CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub> )CO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CMe <sub>2</sub> OH
66	S	7-Cl	CH=CH	SCH <sub>2</sub> CHEtCO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CHMeOH
67	S	7-Cl	CH=CH	SCH <sub>2</sub> CH(CH <sub>2</sub> SMe)CO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CMe <sub>2</sub> OH
68	S	7-Cl	CH=CH	SCH <sub>2</sub> CH(c-Pr)CO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CMe <sub>2</sub> OH
69	S	7-Cl	CH=CH	SCH <sub>2</sub> CH(CH <sub>2</sub> C=CH)CO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CMe <sub>2</sub> OH
70	S	7-Cl	CH=CH	SCH <sub>2</sub> CH(CH <sub>2</sub> Ph)CO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CMe <sub>2</sub> OH
71	RS	7-Cl	CH=CH	SCH <sub>2</sub> CHMeCO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CHMeOH
72	S	7-Cl	CH=CH	SCH <sub>2</sub> CHPhCO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CMe <sub>2</sub> OH
73	S	7-Cl	CH=CH	SCH <sub>2</sub> (S)CHEtCO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CH <sub>2</sub> CMe <sub>2</sub> OH
74	S	7-Cl	CH=CH	SCH <sub>2</sub> CHEtCO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CH <sub>2</sub> CHMeOH
75	S	7-Cl	CH=CH	SCH <sub>2</sub> CH(n-Pr)CO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CHMeOH
76	RS	7-Cl	CH=CH	SCH <sub>2</sub> CHEtCO <sub>2</sub> H	(1,2-phe)CMe <sub>2</sub> OH
77	S	7-Cl	CH=CH	SCH <sub>2</sub> CHEtCO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)C(CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> )OH
78	RS	7-Cl	CH=CH	S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CMe <sub>2</sub> OH	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CO <sub>2</sub> H
79	S	7-Br	CH=CH	SCH <sub>2</sub> (S)CHEtCO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CMe <sub>2</sub> OH
80	S	7-Cl	CH=CH	S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CMe <sub>2</sub> OH	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe')CHMeCO <sub>2</sub> H

kde Me znamená methyl, Et znamená ethyl, Pr znamená propyl, Bu znamená butyl, Pen znamená pentyl, c znamená cyklo a phe znamená fenyl.

10. Nenasycené hydroxyalkylchinolinové kyseliny podle nároku 1, jejichž struktura odpovídá obecnému vzorci I'

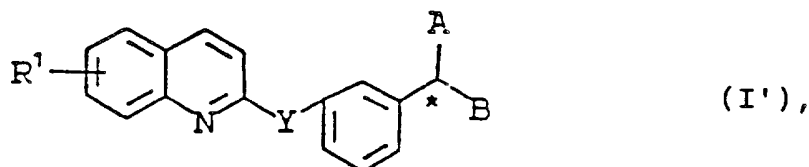


kde jednotlivé substituenty mají následující význam:

Č.	*	R <sup>1</sup>	Y	A	B
138	S	7-Cl	CH=CH	S(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CMe <sub>2</sub> OH	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)(R)CHEtCO <sub>2</sub> H
139	S	7-Cl	CH=CH	S(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CMe <sub>2</sub> OH	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)(S)CHEtCO <sub>2</sub> H
146	R	7-Cl	CH=CH	SCH <sub>2</sub> CMe <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CMe <sub>2</sub> OH
161	R	7-Cl	CH=CH	SCH <sub>2</sub> (1,1-c-Pr)CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CMe <sub>2</sub> OH

kde Me znamená methyl, Et znamená ethyl, Pr znamená propyl, Bu znamená butyl, Pen znamená pentyl, c znamená cyklo a phe znamená fenyl.

11. Nenasycené hydroxyalkylchinolinové kyseliny podle nároku 1, jejichž struktura odpovídá obecnému vzorci I'



kde jednotlivé substituenty mají následující význam:

Č.	*	R <sup>1</sup>	Y	A	B
81	RS	7-Cl	CH=CH	S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	CH <sub>2</sub> CHOH(1,4-phe)CN
82	RS	7-Cl	CH=CH	S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	CH <sub>2</sub> CHOH(1,3-phe)CN <sub>4</sub> H
83	RS	7-Cl	CH=CH	S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	CH <sub>2</sub> CHOH(1,4-phe)CN <sub>4</sub> H
84	S	7-Cl	CH=CH	S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CMe <sub>2</sub> OH
85	S	7-Cl	CH=CH	SCH <sub>2</sub> CHCF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CMe <sub>2</sub> OH
86	S	7-Cl	CH=CH	S(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CMe <sub>2</sub> OH
87	S	7-Cl	CH=CH	S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CHMeCO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CMe <sub>2</sub> OH
88	S	7-Cl	CH=CH	S(O) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> (S)CHEtCO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CMe <sub>2</sub> OH
89	S	7-Cl	CH=CH	SCH <sub>2</sub> CH(CH <sub>2</sub> OMe)CO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CMe <sub>2</sub> OH
90	S	7-Cl	CH=CH	S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CMe <sub>2</sub> OH	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CO <sub>2</sub> H
91	R	7-Cl	CH=CH	S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CMe <sub>2</sub> OH	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CO <sub>2</sub> H
92	S	7-Cl	CH=CH	SCH <sub>2</sub> (S)CHEtCO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,3-phe)CMe <sub>2</sub> OH
93	S	7-Cl	CH=CH	SCH <sub>2</sub> CHEtCO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,3-phe)(1,1-c-Bu)OH
94	S	7-Cl	CH=CH	S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CMe <sub>2</sub> OH	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> (1,2-phe)COOH
95	R	7-Cl	CH=CH	S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,1-c-Pen)OH
96	S	7-Cl	CH=CH	SCH <sub>2</sub> CH(CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub> )CO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CMe <sub>2</sub> OH
97	S	7-Cl	CH=CH	S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CMe <sub>2</sub> OH	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (4-Cl-1,2-phe)CO <sub>2</sub> H
98	S	7-Cl	CH=CH	SCH <sub>2</sub> CH(n-Pr)CO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CMe <sub>2</sub> OH
99	R	7-Cl	CH=CH	SCH <sub>2</sub> (S)CHEtCONHS(O) <sub>2</sub> Me	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CMe <sub>2</sub> OH
100	S	7-Cl	CH=CH	S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CMeOH	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,3-phe)CMe <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H
101	S	7-Cl	CH=CH	S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CMeOH	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,3-phe)CHMeCO <sub>2</sub> H
102	S	7-Cl	CH=CH	S(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CMe <sub>2</sub> OH	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CO <sub>2</sub> H
103	S	7-Cl	CH=CH	SCH <sub>2</sub> (S)CHEtCO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,4-phe)CMe <sub>2</sub> OH
104	RS	7-Cl	CH=CH	S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CMe <sub>2</sub> OH	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,3-phe)CN <sub>4</sub> H

Č.	*	R <sup>1</sup>	Y	A	B
105	S	7-Cl	CH=CH	S(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CMe <sub>2</sub> OH	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CHMeCO <sub>2</sub> H
106	S	7-Cl	CH=CH	S(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CMe <sub>2</sub> OH	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CHMeCONHS(O) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
107	S	7-Cl	CH=CH	S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CMe <sub>2</sub> OH	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> (1,2-phe)CO <sub>2</sub> H
108	R	7-Cl	CH=CH	S(O) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> (S)CHEtCO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CMe <sub>2</sub> OH
109	S	7-Cl	CH=CH	S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CMe <sub>2</sub> OH	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (4-Cl-1,2-phe)CHMeCO <sub>2</sub> H
110	S	7-Cl	CH=CH	SCH <sub>2</sub> (S)CHMeCO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CH <sub>2</sub> CMe <sub>2</sub> OH
111	S	7-Cl	CH=CH	S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CMe <sub>2</sub> OH	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CO <sub>2</sub> Me
112	S	7-Cl	CH=CH	S(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CMe <sub>2</sub> OH	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (4-Cl-1,2-phe)CO <sub>2</sub> H
113	R	7-Cl	CH=CH	S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CMe <sub>2</sub> OH	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (4-Cl-1,2-phe)CO <sub>2</sub> H
114	S	7-Cl	CH=CH	S(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CMe <sub>2</sub> OH	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CMe <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H
115	S	7-Cl	CH=CH	S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CMe <sub>2</sub> OH	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> (R)CHMe <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H
116	S	7-Cl	CH=CH	S(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CEt <sub>2</sub> OH	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CO <sub>2</sub> H
117	S	7-Cl	CH=CH	S(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CEt <sub>2</sub> OH	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CHMeCO <sub>2</sub> H
118	R	7-Cl	CH=CH	SCHMeCH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CMe <sub>2</sub> OH
119	S	7-Cl	CH=CH	S(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CMe <sub>2</sub> OH	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CHEtCO <sub>2</sub> H
120	S	7-Cl	CH=CH	S(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CMe <sub>2</sub> OH	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CH(n-Pr)CO <sub>2</sub> H
121	S	7-Cl	CH=CH	S(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CMe <sub>2</sub> OH	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CH(i-Pr)CO <sub>2</sub> H
122	R	7-Cl	CH=CH	SCH <sub>2</sub> MeCHMeCO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CMe <sub>2</sub> OH
123	R	7-Cl	CH=CH	S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CMe <sub>2</sub> OH	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> (R)CHMeCO <sub>2</sub> H
124	R	7-Cl	CH=CH	SCH <sub>2</sub> (S)CHMeCN <sub>4</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CMe <sub>2</sub> OH
125	S	7-Cl	CH=CH	SCH <sub>2</sub> (S)CHMeCO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (3-OH-1,4-phe)CHMeOH
126	S	7-Cl	CH=CH	S(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CHMeOH	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CHMeCO <sub>2</sub> H
127	R	7-Cl	CH=CH	S(S)CHMeCH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CMe <sub>2</sub> OH
128	R	7-Cl	CH=CH	S(R)CHMeCH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CMe <sub>2</sub> OH
129	R	7-Cl	CH=CH	S(S)CHMe(S)CHMeCO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CMe <sub>2</sub> OH
130	R	7-Cl	CH=CH	S(R)CHMe(R)CHMeCO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CMe <sub>2</sub> OH
131	R	7-Cl	CH=CH	SCHEtCH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CMe <sub>2</sub> OH
132	S	7-Cl	CH=CH	S(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CHMeOH	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CHEtCO <sub>2</sub> H
133	S	7-Cl	CH=CH	SCH <sub>2</sub> (S)CHMeCO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (4-OMe-1,2-phe)CMe <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H
134	R	7-Cl	CH=CH	SCMe <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CMe <sub>2</sub> OH
135	R	7-Cl	CH=CH	SCH <sub>2</sub> CHMeCH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CMe <sub>2</sub> OH
136	R	7-CF <sub>3</sub>	CH=CH	SCH <sub>2</sub> CMe <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CMe <sub>2</sub> OH
137	S	7-CN	CH=CH	SCH <sub>2</sub> CMe <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CO <sub>2</sub> H
140	S	7-Cl	CH=CH	S(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CMe <sub>2</sub> OH	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (4-Cl-1,2-phe)CHEtCO <sub>2</sub> H
141	S	7-Cl	CH=CH	S(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CMe <sub>2</sub> OH	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CEt <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H
142	S	7-Cl	CH=CH	S(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CMe <sub>2</sub> OH	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H
143	S	7-Cl	CH=CH	S(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CMe <sub>2</sub> OH	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CH(OH)CO <sub>2</sub> H

Č.	*	R <sup>1</sup>	Y	A	B
144	S	7-Cl	CH=CH	S(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CMe <sub>2</sub> OH	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CHEtCO <sub>2</sub> H
145	S	7-Cl	CH=CH	S(SCH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CMe <sub>2</sub> OH	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CHMeCH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H
147	S	7-Cl	CH=CH	S(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CMe <sub>2</sub> OH	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CHEtCO <sub>2</sub> H
148	S	6-Cl	CH=CH	S(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CMe <sub>2</sub> OH	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CO <sub>2</sub> H
149	S	8-Cl	CH=CH	S(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CMe <sub>2</sub> OH	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CO <sub>2</sub> H
150	S	7-F	CH=CH	S(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CMe <sub>2</sub> OH	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CHEtCO <sub>2</sub> H
151	S	7-Br	CH=CH	S(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CMe <sub>2</sub> OH	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CHMeCO <sub>2</sub> H
152	S	7-I	CH=CH	SCH <sub>2</sub> C(1,1-c-Pr)CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CMe <sub>2</sub> OH
153	S	7-NO <sub>2</sub>	CH=CH	SCH <sub>2</sub> C(1,1-c-Pr)CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CMe <sub>2</sub> OH
154	R	7-N <sub>3</sub>	CH=CH	SCH <sub>2</sub> C(1,1-c-Pr)CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CMe <sub>2</sub> OH
155	RS	7-Cl	CH=CH	S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CMe <sub>2</sub> OH	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CMe <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H
156	R	7-Cl	CH=CH	S(1,2-phe)CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CMe <sub>2</sub> OH
157	R	7-Cl	CH=CH	S(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CMe <sub>2</sub> OH	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CHEtCO <sub>2</sub> H
158	S	7-Cl	CH=CH	S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CMe <sub>2</sub> OH	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CHEtCO <sub>2</sub> H
159	S	7-Cl	CH=CH	S(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CMe(4-Cl-Ph)OH	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CHEtCO <sub>2</sub> H
160	R	7-Cl	CH=CH	SCH <sub>2</sub> (1,2-phe)CMe <sub>2</sub> OH	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CMe <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H
162	R	7-Cl	CH=CH	SCH <sub>2</sub> (1,1-c-Bu)CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CMe <sub>2</sub> OH
163	R	7-Cl	CH=CH	SCH <sub>2</sub> CMe <sub>2</sub> CHMeCO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CMe <sub>2</sub> OH
164	S	7-Cl	CH=CH	SCH <sub>2</sub> (1,2-phe)CMe <sub>2</sub> OH	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CMe <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H
165	R	7-Cl	CH=CH	SCHMeCMe <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CMe <sub>2</sub> OH
166	R	7-Cl	CH=CH	S(1,1-c-Pr)CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CMe <sub>2</sub> OH
167	R	7-Cl	CH=CH	S(1,1-c-Pr)CHMeCO <sub>2</sub> H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1,2-phe)CMe <sub>2</sub> OH

kde Me znamená methyl, Et znamená ethyl, Pr znamená propyl, Bu znamená butyl, Pen znamená pentyl, c znamená cyklo a phe znamená fenyl.

12. Farmaceutický přípravek, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje terapeuticky účinné množství nenasycené hydroxyalkylchinolinové kyseliny podle nároku 1 a farmaceuticky vhodný nosič.

---

Konec dokumentu

---