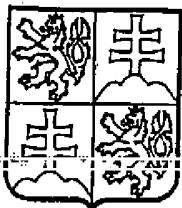


ČESKÁ A SLOVENSKÁ
FEDERATIVNÍ
REPUBLIKA
(19)



FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

ZVEŘEJNĚNÁ PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(12)

(21) 03094-91.Z

(13) A3

(22) 11.10.91

(32) 12.10.90

(31) 90/596885

(33) US

(40) 15.04.92

5(51) C 07 D 215/12.
401/02.
405/02.
405/14.
409/14.
409/02.
401/14.
A 61 K 31/47

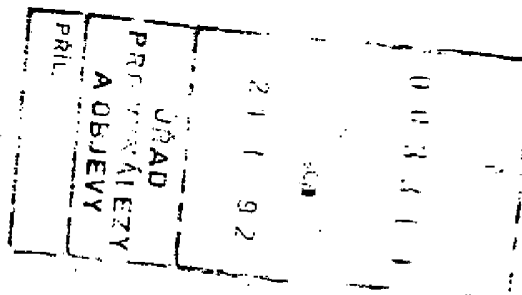
(71) MERCK FROSST CANADA INC., City of Kirkland, CA

(72) Belley Michel L., Quebec, CA
Leblanc Yves, Kirkland, CA
Labelle Marc, Ville d'île Perrot, CA

(54) Etherkyseliny hydroxyalkylchinolinu a farmaceutické prostředky na jejich bázi

(57) Etherkyseliny hydroxyalkylchinolinu obecného vzorce I jsou antagonisty leukotrienu a inhibitory biosyntézy leukotrienu. Tyto sloučeniny jsou užitečné jako antiasthmatická, anti alergická, protizánětlivá a cytoprotektivní činidla. Jsou rovněž užitečné při léčení anginy, cerebrálního spasmu, glomerulární nefritidy, hepatitidy, endotoxemie, uveitidy a odmítnutí allotransplantátu.

Etherkyseliny hydroxyalkylchinolinu



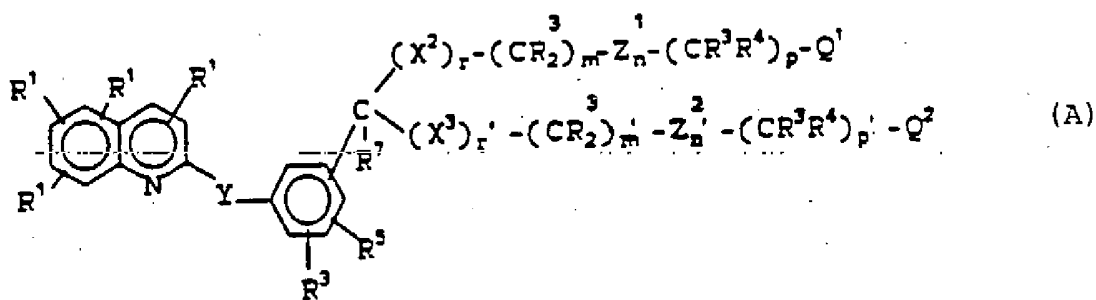
Oblast techniky

Vynález se týká etherkyselin hydroxyalkylchinolinu, které působí jako antagonisty leukotrienu. Dále se vynález týká farmaceutických přípravků na bázi těchto sloučenin.

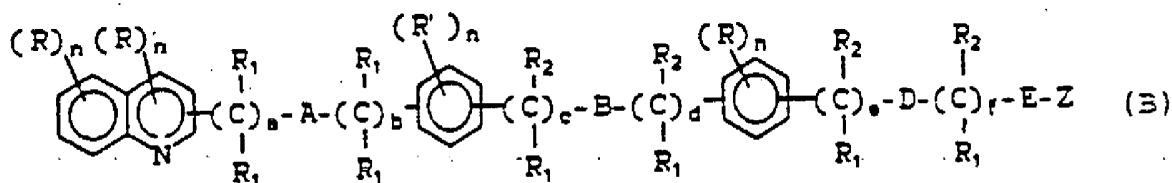
Dosavadní stav techniky

Leukotrieny představují skupinu lokálně působících hormonů, které v živých systémech vznikají z arachidonové kyseliny. Hlavními leukotrieny jsou leukotrien B_4 (LTB_4), LTC_4 , LTD_4 a LTE_4 . Biosyntézu těchto leukotrienů zahajuje působení enzymu 5-lipoxygenasy na arachidonovou kyselinu. Tím vzniká epoxid známý jako leukotrien A_4 (LTA_4), 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.

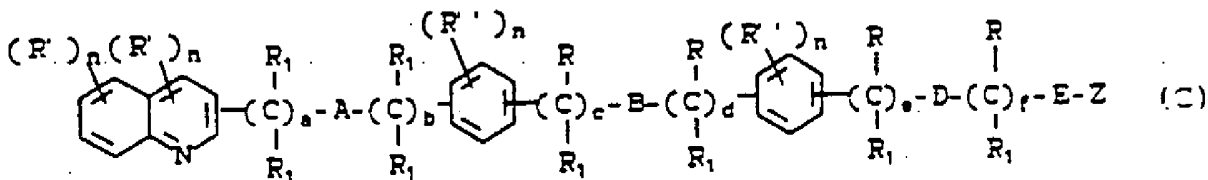
Z dosavadního stavu techniky jsou známy určité sloučeniny obsahující chinolinovou strukturu, které vykazují účinek antagonistů proti působení leukotrienů. Tak například v EP 313 393 (Merck) jsou popsány sloučeniny se strukturou odpovídající obecnému vzorci A. Sloučeniny se strukturou odpovídající obecnému vzorci B jsou popsány v EP 315 399 (Rorer). Sloučeniny odpovídající obecnému vzorci C a D jsou popsány v EP 343 155 (Rorer) a WO 89/04303 (Rorer).



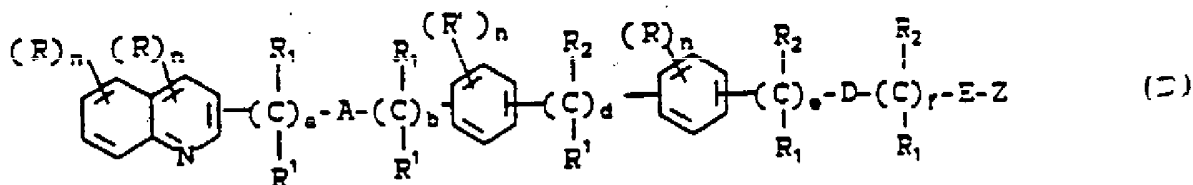
EP 318,093 (Merck)



EP 315,399 (Rorer)



EP 348,155 (Rorer)



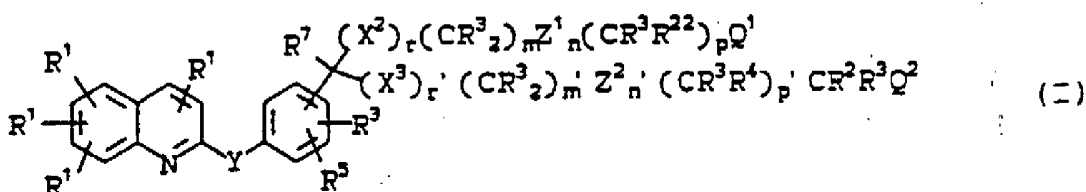
WO 89/04303 (Rorer)

Podstata vynálezu

Předmětem vynálezu jsou etherkyseliny hydroxyalkylchinolini-
nu vykazující účinnost antagonistů leukotrienu, způsoby jejich
přípravy, farmaceutické přípravky na jejich bázi, které se hodí
pro léčení savců, zejména lidí a způsoby výroby těchto farmaceu-
tických přípravků.

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

Sloučeniny podle tohoto vynálezu mají strukturu odpovídající
obecnému vzorci I



kde

R¹ představuje vodík, halogen, skupinu vzorce -CF₃, -CN, -NO₂
nebo N₃;

R² představuje nižší alkylskupinu, nižší alkenylskupinu, nižší
alkinylskupinu, skupinu vzorce -CF₃, -CH₂F, -CHF₂, -CH₂CF₃,
popřípadě substituovanou fenylskupinu, popřípadě substitu-
ovanou benzylskupinu, popřípadě substituovanou 2-fenethylsku-
pinu nebo dvě skupiny R² připojené ke stejnému atomu uhlíku
vytvářejí kruh s až 8 členy, který popřípadě obsahuje až
2 heteroatomy zvolené ze souboru zahrnujícího atomy kyslí-
ku, síry a dusíku;

R³ představuje vodík nebo R²;

CR^3R^{22} může představovat zbytek standardní aminokyseliny;

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^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 nebo kyslíku, přičemž každý z kruhů tohoto heterocyklického zbytku je utvořen z 5 nebo 6 atomů nebo

B) zbytek obecného vzorce $W-R^9$;

R^9 představuje zbytek obsahující až 20 atomů uhlíku, kterým je (1) alkylskupina nebo (2) alkylkarbonylskupina odvozená od organické acyklické nebo monocyklické karboxylové kyseliny, která neobsahuje v kruhu více než 1 heteroatom;

R^{10} představuje skupinu obecného vzorce $-SR^{11}$, $-OR^{12}$ nebo $-NR^{12}R^{12}$;

R^{11} představuje nižší alkylskupinu, skupinu obecného 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 vytvářejí kruh s 5 nebo 6 členy, který obsahuje 1 až 2 heteroatomy zvolené ze souboru zahrnujícího atomy kyslíku, síry a dusíku;

R^{13} představuje nižší alkylskupinu, nižší alkenylskupinu, nižší alkinylskupinu, 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^{17} představuje nižší alkylskupinu, nižší alkenylskupinu, nižší alkinylskupinu nebo popřípadě substituovanou fenylskupinu, benzylskupinu nebo 2-fenethylskupinu;

R^{18} představuje nižší alkylskupinu, nižší alkenylskupinu, nižší alkinylskupinu, trifluormethylskupinu nebo popřípadě substituovanou fenylskupinu, benzylskupinu nebo 2-fenethylskupinu;

R^{19} představuje nižší alkylskupinu, nižší alkenylskupinu, nižší alkinylskupinu, trifluormethylskupinu nebo popřípadě substituovanou fenylskupinu, benzylskupinu nebo 2-fenethylskupinu;

R^{20} představuje vodík, alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, popřípadě substituovanou fenylskupinu, benzylskupinu, fenethylskupinu nebo pyridylskupinu nebo dvě skupiny R^{20} 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^{21} představuje vodík nebo R^{17} ;

R^{22} představuje R^4 , skupinu obecného vzorce CHR^7OR^3 nebo CHR^7SR^2 ;

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

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 po 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^1 představuje kyslík, síru nebo skupinu vzorce $S(O)$, $S(O)_2$ nebo 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 obecného vzorce $-CR^3R^3-X^1-$, $-X^1-CR^3R^3-$, $-CR^3R^3-X^1-CR^3R^3-$, $-NR^3C(O)-$ nebo $-C(O)NR^3-$;

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;

a jejich farmaceuticky vhodné soli.

V popisu se používá zkratky, 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

i,i-c-Bu = i,i-bis-cyklobutyl

1,1-c-Pr = 1,1-bis-cyklopropyl (tak například sloučenina
 $\text{HOCH}_2(1,1\text{-c-Pr})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$ 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-(cyklododecyl)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 alkynylskupina" se rozumějí alkynylskupiny obsahující 2 až 7 atomů uhlíku. Jako příklady nižších alkynylskupin je možno uvést ethinyl, propargyl, 3-methyl-1-pentynyl, 2-heptynyl apod.

Pod označením "alkylkarbonylskupina" se rozumějí alkylkarbonylskupiny, obsahující 1 až 20 atomů uhlíku s příným, 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 $c\text{-Hex-(CH}_2\text{)}_{10}\text{-C(O)-}$.

Pod označením "substituovaná fenylskupina, benzylskupina, 2-fenethylskupina a pyridylskupina" se rozumějí příslušné struktury, substituované v aromatickém jádře jedním nebo dvěma substi-

tuenty zvolenými ze souboru zahrnujícího nižší alkylskupinu, R^{10} , NO_2 , SCF_3 , halogen, $-C(O)R^7$, $-C(O)R^{10}$, CN , CF_3 a CN_4H .

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

Pod označením "estery na zbytku Q^1 v proléčivech" (tj. když Q^1 představuje zbytek $-C(O)OR^6$) 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^8 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 $-NEE$, $-NECH_3$, $-NHC_6H_5$, 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 diastereoisomery, 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 dvojně 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, 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 ;

CR^3R^{22} může představovat zbytek standardní aminokyseliny;

R⁴ představuje skupinu vzorce -OR³, SR³, NR³R³, NHC(O)CH₃ nebo R³;

R⁵ představuje vodík nebo halogen;

R⁶ představuje skupinu vzorce $-(\text{CH}_2)_s-\text{C}(\text{R}^7\text{R}^7)-(\text{CH}_2)_s-\text{R}^8$ nebo $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}^{12}\text{R}^{12}$;

R⁷ představuje vodík nebo alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku;

R⁸ 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-R⁹;

R⁹ představuje zbytek obsahující až 20 atomů uhlíku, kterým je (1) alkylskupina nebo (2) alkylkarbonylskupina;

R¹⁰ představuje skupinu vzorce -SR¹¹, -OR¹² nebo -NR¹²R¹²;

R¹¹ představuje nižší alkylskupinu, skupinu vzorce -C(O)R¹⁴, nesubstituovanou fenylskupinu nebo nesubstituovanou benzylskupinu;

R¹² představuje vodík, R¹¹ nebo dvě skupiny R¹² 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;

R¹³ představuje nižší alkylskupinu, trifluoromethylskupinu nebo popřípadě substituovanou fenylskupinu, benzylskupinu nebo 2-fenethylskupinu;

R¹⁴ představuje vodík nebo R¹³;

R¹⁶ představuje vodík, alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo hydroxyskupinu;

R^{22} představuje R^4 , $-\text{CH}_2\text{OR}^3$ nebo CH_2SR^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 znamená číslo 1 a X^2 představuje skupinu vzorce $\text{CR}^{13}\text{R}^{16}$;

$m + n + p$ 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 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^3$, 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^1 představuje kyslík, síru nebo skupinu vzorce NR^3 ;

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

Y představuje skupinu obecného vzorce $-\text{CR}^3\text{R}^3-\text{X}^1-$;

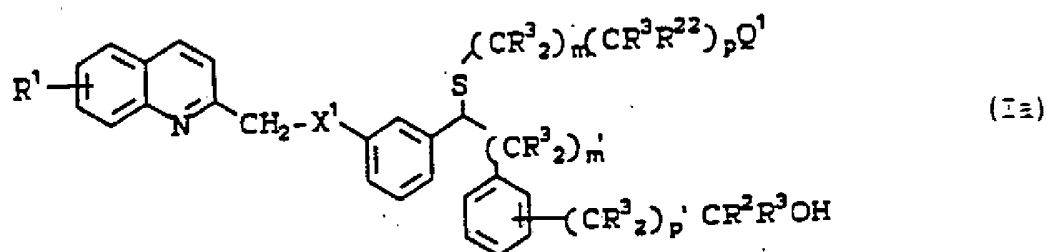
z^1 a z^2 nezávisle představuje vždy skupinu vzorce $-\text{HET}(-\text{R}^3-\text{R}^5)-$ a

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 -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, $-C(O)NCS(O)_2R^{13}$, $-C(O)NR^{12}R^{12}$ nebo $-NHS(O)_2R^{13}$;

m' představuje číslo 2 nebo 3;

p' představuje číslo 0 nebo 1;

$m + p$ má hodnotu 1 až 5;

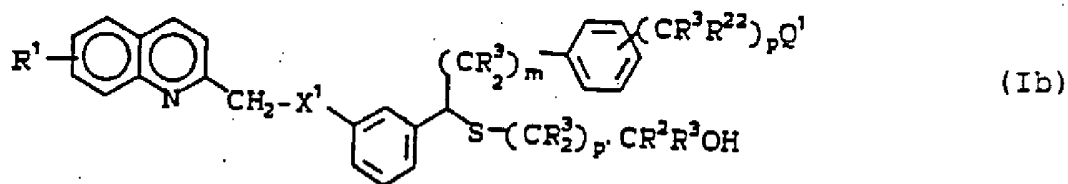
přičemž zbývající symboly mají stejný význam jako v obecném vzorci I;

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 I se větší přednost dává také sloučeninám obecného vzorce Ib



kde

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 Ia.

a jejich farmaceuticky vhodné soli.

Nejvýhodnějšími sloučeninami obecných vzorců Ia a Ib jsou ty sloučeniny, v nichž X^1 představuje kyslík. Nejvýhodnější sloučeniny obecného vzorce Ia také nesou na atomu uhlíku, který stojí v α -poloze vůči skupině Q^1 , nižší alkylskupinu.

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 jak 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 vyskytujících se v přírodě, cyklických aminů a bázických ionexových pryskyřic. Jako příklady takových látek je možno uvést arginin, betain, kofein, cholin, N,N'-dibenzylethylendiamin, diethylamin, 2-diethylaminoethanol, 2-dimethylaminoethanol, ethanolamin, ethylendiamin, 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 bázická, 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, káfrsulfonovou, citronovou, ethansulfonovou, fumarovou, glukonovou, glutamovou, bromovodíkovou, chlorovodíkovou, isethionovou, mléčnou, maleinovou, jablečnou, mandlovcu, 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.

Sloučeniny podle tohoto vynálezu jsou slabými inhibitory biosyntézy leukotrienu. Užitečné jsou zejména proto, že vykazují vynikající účinnost jakožto antagonisty účinků leukotrienů.

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 případech

- 1) plicních poruch, včetně chorob, jako je asthma, 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 erosivní gastritis; erosivní esophagitis; diarhea, cerebrální spasma; předčasná práce k porodu; spontánní potrat; dysmenorhea; ischemie; poškození nebo nekróza hepatické, pankreatické, renální nebo myokardiální tkáně, které je způsobeno škodlivinami; jaterní parenchymální poškození způsobené hepatotoxickými 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 indomethacinu. 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 indomethacinu. 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 antiasthmatického, 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 výhledem 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 používat dávkování ležícího vně shora uvedených hranic.

V případě, že se sloučenina podle vynálezu podává ve formě intravenózního přípravku, leží vhodná dávka v případě antiasthmatického, antiinflammatorního nebo antialergického použití v rozmezí od asi 0,001 do asi 25, přednostně od 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 do 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 antiasthmatickém, 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 ophtalmických přípravků pro okulární podávání tvořených roztoky nebo suspenzemi sloučenin obecného vzorce I ve vhodném ophtalmickém 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 kausativního 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 s výhodou, 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 (ophtalmické podávání), pulmonární podávání (nasální nebo bukální inhalace) nebo nasální podávání. Nejvhodnější způsob podávání bude v každém konkrétním případě záviset na druhu a produktivitě 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 mísícími technikami, kterých se běžně používá ve farmaceutickém 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, mikrokryystalické 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 jakýmikoliv 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 v sypké formě, jako ve formě prášku nebo granulátu, k níž se popřípadě přimísí pojivo, mazadlo, inertní ředidlo a povrchově aktivní látka 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.

<u>Injekční suspenze (I.M.)</u>	<u>mg/ml</u>
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

<u>Tableta</u>	<u>mg/tableta</u>
sloučenina obecného vzorce I	25
mikrokryсталická celulóza	415
Providone	14,0
předželatinovaný škrob	43,5
stearan hořečnatý	2,5

Celkem	500

<u>Kapsle</u>	<u>mg/kapsle</u>
sloučenina obecného vzorce I	25
práškovitá laktóza	573,5
stearan hořečnatý	1,5

Celkem	600

<u>Aerosol</u>	<u>na jedno balení</u>
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 cyklooxygenasy, 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 účinné 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 počátné 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.

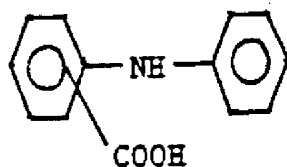
Z derivátů kyseliny octové, kterých je v této souvislosti možno použít, je možno uvést: indomethacin, což je přednostní látka typu NSAID, acemetacin, alclofenac, clidanac, diclofenac,

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 $-CH_2COOH$ (která může být popřípadě ve formě skupiny farmaceuticky vhodné soli, například $-CH_2COO^-Na^+$). 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 kyselinu 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

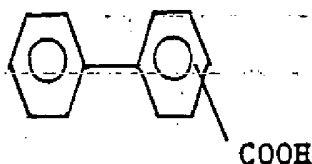


která může nést různé substituenty. Volná karboxylskupina může být v této struktuře přítomna ve formě skupiny farmaceuticky vhodné soli, například ve formě skupiny $-COO^-Na^+$.

Z derivátů bifenylylkarboxylové kyseliny, kterých je v této souvislosti možno použít, je možno uvést diflunisal a flufenisal.

Do této skupiny také spadají strukturně příbuzné deriváty bifenylní karboxylové kyseliny, které mají podobné analgetické a protizánětlivé vlastnosti.

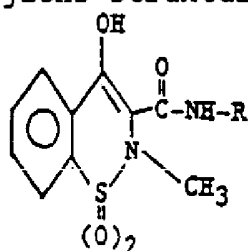
Pod pojmem "deriváty bifenylní karboxylové kyseliny", jak se ho používá v tomto popisu, se tedy rozumějí nenarkotická analgetika a nesteroidní protizánětlivá léčiva obsahující základní strukturu vzorce



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, bendazac lysinát, benzydanine, beprozín, broperamol, bufezolac, cinmetacin, ciproquazone, cloximate, dazidamine, debczamet, delmetacin, detomidine, dexindoprofen, diacerein, di-fisalamine,

difenpyramide, emorfazone, kyselina enfenamová, enolicam, epirizole, etersalate, etodolac, etofenamate, fanetizole mesylát, fenclorac, fendosal, fenflumizole, feprazone, floctafenine, flunixin, flunoxaprofen, fluproquazone, fopirtoline, fosfosal, furclopofen, 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, piffenidone, proglumetacin maleát, proquazone, pyridoxiprofen, sudoxicam, talmetacin, talniflumate, tenoxicam, thiazolinobutazone, thielavin B, tiaramide hydrochlorid, tiflamizole, timegadin, tolpadol, tryptamid a ufenamate.

Také se může použít následujících látek typu NSAID, které jsou označeny kódovacím číslem společnosti (viz například Pharmaprojects): 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, R830, RS2131, SCRI52, SH440, 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.

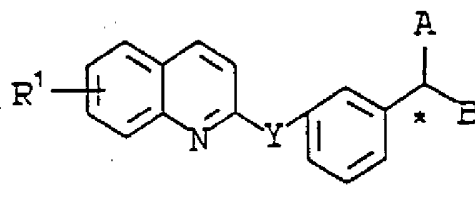
~~Sloučenin obecného vzorce I je také možno používat v kombinaci s antagonisty leukotrienu, jako například látkami zveřejněnými v EP 106 565 (25. dubna 1984) a EP 104 885 (4. dubna 1984) a jinými látkami, které jsou známy v tomto oboru a které jsou například zveřejněny v přihláškách EP č. 56 172 (21. 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 jsou 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 histidinokarboxylasy, jako α -fluormethylhistidin, 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 popsanými 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 antiasthmatickými léčivy, 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.

T a b u l k a I



Př. č.	R ¹	Y	A	B
1	RS	7-Cl CH ₂ O	SCH ₂ CHMeCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
2	RS	7-Cl CH ₂ O	S(CH ₂) ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)C((CH ₂) ₄)OH
3	RS	7-Cl CH ₂ O	S(CH ₂) ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (4-Cl-1,2-phe)CMe ₂ OH
4	RS	7-Cl CH ₂ O	SCH ₂ CHMeCO ₂ H	(1,3-phe)CMe ₂ OH
5	RS	7-Cl CH ₂ O	SCH ₂ (R)CH(NHAc)CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
6	R	7-Cl CH ₂ O	SCH ₂ (S)CHMeCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
7	R	7-Cl CH ₂ O	SCH ₂ (R)CHMeCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
8	S	7-Cl CH ₂ O	SCH ₂ (S)CHMeCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH

Př.	*	R ¹	Y	A	B
9	S	7-Cl	CH ₂ O	SCH ₂ (R)CHMeCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
10	RS	7-Cl	CH ₂ O	SCH ₂ CHEtCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
11	RS	7-Cl	CH ₂ O	S(CH ₂) ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
12	RS	7-Cl	CH ₂ O	SCH ₂ CMe ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
13	RS	7-Cl	CH ₂ S	SCH ₂ CHMeCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
14	RS	7-Cl	CH ₂ O	S(CH ₂) ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
15	RS	7-Br	CH ₂ O	SCH ₂ CHMeCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
16	S	7-Br	CH ₂ O	SCH ₂ (S)CHMeCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
17	R	7-Br	CH ₂ O	SCH ₂ (S)CHMeCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
18	S	7-Cl	CH ₂ O	S(CH ₂) ₂ CO ₂ H	S(CH ₂) ₂ CMe ₂ OH
19	S	7-Cl	CH ₂ O	SCH ₂ CHMeCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,3-phe)C(CF ₃) ₂ OH
20	RS	7-Cl	CH ₂ O	SCH ₂ CHMeCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)C(CF ₃) ₂ OH
21	RS	7-Cl	CH ₂ O	SCH ₂ CHMeCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,3-phe)CMe ₂ OH
22	RS	7-Cl	CH ₂ O	SCH ₂ CHEtCO ₂ H	SCH ₂ CMe ₂ CMe ₂ OH
23	RS	7-Cl	CH ₂ O	SCH ₂ CHMeCMe ₂ OH	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CO ₂ H
24	RS	7-Cl	CH ₂ O	SCH ₂ CHMeCMe ₂ OH	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CONH ₂
25	RS	7-Cl	CH ₂ O	SCH ₂ CHMeCO ₂ H	SCH ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
26	RS	7-Cl	CH ₂ O	SCH ₂ CHMeCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,4-phe)CMe ₂ OH
27	RS	7-Cl	CH ₂ S	SCH ₂ CHEtCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,3-phe)CMe ₂ OH
28	RS	7-Cl	CH ₂ O	SCH ₂ CH(OMe)CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
29	S	7-Cl	CH ₂ O	SCH ₂ (R)CHEtCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
30	RS	7-Cl	CH ₂ O	S(CH ₂) ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CH(CF ₃)OH
31	RS	7-Cl	CH ₂ OCH ₂	SCH ₂ CHEtCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
32	RS	7-F	CH ₂ O	SCH ₂ CH(n-Pr)CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
33	RS	7-Cl	CH ₂ O	SCH ₂ CMe ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
34	RS	7-Cl	CH ₂ O	SCH ₂ CHEtCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,3-phe)CMe ₂ OH
35	RS	7-CF ₃	CH ₂ O	SCH ₂ CHEtCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)C(CF ₃) ₂ OH
36	RS	H	CH ₂ O	SCH ₂ CHEtCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
37	RS	H	CH ₂ O	SCH ₂ CHEtCO ₂ H	(1,3-phe)CMe ₂ OH
38	RS	7-Cl	CH ₂ O	SCH ₂ CHEtCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (4-Br-1,2-phe)CMe ₂ OH

Př. *	R ¹	Y	A	B
39	RS	7-Cl CH ₂ O	SCH ₂ CHEtCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMeEtOH
40	RS	7-Cl CH ₂ O	SCH ₂ CHEtCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CEt ₂ OH
41	RS	7-Cl CH ₂ O	SCH ₂ CHEtCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)C((CH ₂) ₃)OH
42	RS	7-Cl CH ₂ O	SCH ₂ CHMeCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ NH ₂
43	RS	7-Cl CH ₂ O	SCH ₂ CHEtCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ NHMe
44	RS	7-Cl CH ₂ O	SCH ₂ CHEtCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ NMe ₂
45	RS	7-Cl CH₂O	SCH₂CHEtCO₂H	(CH₂)₂(2,5-fur)CMe₂OH
46	RS	7-Cl CH ₂ O	SCH ₂ CHEtCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (2,6-pye)CMe ₂ OH
47	RS	7-Cl CH ₂ O	SCH ₂ CHEtCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (4,2-pye)CMe ₂ OH
48	RS	7-Cl CH ₂ O	SCH ₂ CHEtCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (2,5-thio)CMe ₂ OH
49	RS	7-Cl CH ₂ O	SCH ₂ CHEtCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (3,2-pye)CMe ₂ OH
50	RS	7-CN CH ₂ O	SCH ₂ CHEtCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,4-phe)CMe ₂ OH
51	RS	7-Cl CH ₂ O	SCH ₂ CHEtCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,4-phe)CMe ₂ OH
52	RS	7-Cl CH ₂ O	SCH ₂ CHMeCONHS(O) ₂ Me	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
53	RS	7-Cl CH ₂ O	SCH ₂ CHMeCONH ₂	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
54	RS	7-Cl CH ₂ O	SCH ₂ CHMeCONHMe	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
55	RS	7-Cl CH ₂ O	SCH ₂ CHMeIz	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
56	RS	7-Cl CH ₂ O	SCH ₂ CHEtIz	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CEt ₂ OH
57	RS	7-Cl CH ₂ O	SCH ₂ CHEtCONHS(O) ₂ CF ₃	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
58	RS	7-Cl CH ₂ O	SCH ₂ CHMeNO ₂	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
59	RS	7-Cl CH ₂ O	S(CH ₂) ₂ CONHS(O) ₂ Ph	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
60	R	7-Cl CH ₂ O	SCH ₂ (S)CHEtCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)C(n-Pr) ₂ OH
61	RS	7-Cl CH ₂ O	S(CH ₂) ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CH ₂ CMe ₂ OH
62	S	7-Cl CH ₂ O	SCH ₂ (S)CHEtCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
63	RS	7-Cl CH ₂ O	SCH ₂ CH(n-Pr)CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ NH ₂
64	S	7-Cl CH ₂ O	SCH ₂ CH(CH ₂ (4-ClPh))CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
65	S	7-Cl CH ₂ O	SCH ₂ CH(CH ₂ CH=CH ₂)CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
66	S	7-Cl CH ₂ S(O) ₂	SCH ₂ CHEtCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMeOH

Př.*	R ¹	Y	A	B
67	S	7-Cl CH ₂ O	SCH ₂ CH(CH ₂ SMe)CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
68	S	7-Cl CH ₂ O	SCH ₂ CH(c-Pr)CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
69	S	7-Cl CH ₂ O	SCH ₂ CH(CH ₂ C≡CH)CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
70	S	7-Cl CH ₂ O	SCH ₂ CH(CH ₂ Ph)CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
71	RS	7-Cl CH ₂ O	SCH ₂ CHMeCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMeOH
72	S	7-Cl CH ₂ O	SCH ₂ CHPhCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
73	S	7-Cl CH ₂ S	SCH ₂ CHMeCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CH ₂ CMe ₂ OH
74	S	7-Cl CH ₂ O	SCH ₂ CHEtCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CH ₂ CMe ₂ OH
75	S	7-Cl CH ₂ O	SCH ₂ CH(n-Pr)CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
76	RS	7-Cl CH ₂ O	SCH ₂ CHEtCO ₂ H	(1,2-phe)CMe ₂ OH
77	S	7-Cl CH ₂ O	SCH ₂ CHEtCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)C(CH ₂ OCH ₂)OH
78	RS	7-Cl CH ₂ O	S(CH ₂) ₂ CMe ₂ OH	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CO ₂ H
79	RS	7-Cl CH ₂ O	S(CH ₂) ₂ CMe ₂ OH	(1,3-phe)CO ₂ H
80	RS	7-Cl CH ₂ O	S(CH ₂) ₂ CO ₂ H	CH ₂ CHOH(1,4-phe)CN
81	RS	7-Cl CH ₂ O	S(CH ₂) ₂ CO ₂ H	CH ₂ CHOH(1,3-phe)CN ₂ H
82	RS	7-Cl CH ₂ O	S(CH ₂) ₂ CO ₂ H	CH ₂ CHOH(1,4-phe)CN ₂ H
83	S	7-Cl CH ₂ O	S(CH ₂) ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
84	S	7-Cl CH ₂ O	SCH ₂ CHCF ₃ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
85	S	7-Cl CH ₂ O	S(CH ₂) ₃ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
86	S	7-Cl CH ₂ O	S(CH ₂) ₂ CHMeCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
87	S	7-Cl CH ₂ O	S(O) ₂ CH ₂ (S)CHEtCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
88	S	7-Cl CH ₂ O	SCH ₂ CH(CH ₂ OMe)CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
89	S	7-Cl CH ₂ O	S(CH ₂) ₂ CMe ₂ OH	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CO ₂ H
90	R	7-Cl CH ₂ O	S(CH ₂) ₂ CMe ₂ OH	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CO ₂ H
91	S	7-Cl CH ₂ O	SCH ₂ (S)CHEtCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,3-phe)CMe ₂ OH
92	S	7-Cl CH ₂ O	SCH ₂ CHEtCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,3-phe)(1,1-c-Bu)OH
93	S	7-Cl CH ₂ O	S(CH ₂) ₂ CMe ₂ OH	(CH ₂) ₃ (1,2-phe)COOH

Pr. *	R ¹	Y	A	B	
94	R	7-Cl	CH ₂ O	S(CH ₂) ₂ CO ₂ H	S(CH ₂) ₂ (1-1-c-Pen)OH
95	S	7-Cl	CH ₂ O	SCH ₂ CH(CH ₂ CF ₃)CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
96	S	7-Cl	CH ₂ O	S(CH ₂) ₂ CMe ₂ OH	(CH ₂) ₂ (4-Cl-1,2-phe)CO ₂ H
97	R	7-Cl	CH ₂ O	SCH ₂ (S)CHEtCONHS(O) ₂ Me	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
98	S	7-Cl	CH ₂ O	S(CH ₂) ₂ CMeOH	(CH ₂) ₂ (1,3-phe)CMe ₂ CO ₂ H
99	S	7-Cl	CH ₂ O	S(CH ₂) ₂ CMeOH	(CH ₂) ₂ (1,3-phe)CMeCO ₂ H
100	S	7-Cl	CH ₂ O	S(CH ₂) ₃ CMe ₂ OH	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CO ₂ H
101	S	7-Cl	CH ₂ O	SCH ₂ (S)CHEtCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,4-phe)CMe ₂ OH
102	RS	7-Cl	CH ₂ O	S(CH ₂) ₂ CMe ₂ OH	(CH ₂) ₂ (1,3-phe)CN ₄ H
103	S	7-Cl	CH ₂ O	S(CH ₂) ₃ CMe ₂ OH	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMeCO ₂ H
104	S	7-Cl	CH ₂ O	S(CH ₂) ₃ CMe ₂ OH	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMeCONHS(O) ₂ CH ₃
105	S	7-Cl	CH ₂ O	S(CH ₂) ₂ CMe ₂ OH	(CH ₂) ₃ (1,2-phe)CO ₂ H
106	R	7-Cl	CH ₂ O	S(O) ₂ CH ₂ (S)CHEtCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
107	S	7-Cl	CH ₂ O	S(CH ₂) ₂ CMe ₂ OH	(CH ₂) ₂ (4-Cl-1,2-phe)CMeCO ₂ H
108	S	7-Cl	CH ₂ O	SCH ₂ (S)CMeCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CH ₂ CMe ₂ OH
109	S	7-Cl	CH ₂ O	S(CH ₂) ₃ CMe ₂ OH	(CH ₂) ₂ (4-Cl-1,2-phe)CO ₂ H
110	R	7-Cl	CH ₂ O	S(CH ₂) ₂ CMe ₂ OH	(CH ₂) ₂ (4-Cl-1,2-phe)CO ₂ H
111	S	7-Cl	CH ₂ O	S(CH ₂) ₃ CMe ₂ OH	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ CO ₂ H
112	S	7-Cl	CH ₂ O	S(CH ₂) ₂ CMe ₂ OH	(CH ₂) ₃ (R)CMe ₂ CO ₂ H
113	S	7-Cl	CH ₂ O	S(CH ₂) ₃ CET ₂ OH	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CO ₂ H
114	S	7-Cl	CH ₂ O	S(CH ₂) ₃ CET ₂ OH	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMeCO ₂ H
115	R	7-Cl	CH ₂ O	SCHMeCH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
116	S	7-Cl	CH ₂ O	S(CH ₂) ₃ CMe ₂ OH	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CHEtCO ₂ H
117	S	7-Cl	CH ₂ O	S(CH ₂) ₃ CMe ₂ OH	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CH(α-Pz)CO ₂ H
118	S	7-Cl	CH ₂ O	S(CH ₂) ₃ CMe ₂ OH	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CH(β-Pz)CO ₂ H
119	R	7-Cl	CH ₂ O	SCH ₂ MeCMeCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
120	R	7-Cl	CH ₂ O	S(CH ₂) ₂ CMe ₂ OH	(CH ₂) ₃ (R)CMeCO ₂ H
121	R	7-Cl	CH ₂ O	SCH ₂ (S)CMeCN ₄ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
122	S	7-Cl	CH ₂ O	SCH ₂ (S)CMeCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (3-OH-1,4-phe)CMeOH
123	S	7-Cl	CH ₂ O	S(CH ₂) ₃ CMeOH	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMeCO ₂ H
124	R	7-Cl	CH ₂ O	S(S)CMeCH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH

Př. A	R ¹	Y	A	B
125 R	7-Cl	CH ₂ O	S(R)CHMeCH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
126 R	7-Cl	CH ₂ O	S(S)CHMe(S)CHMeCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
127 R	7-Cl	CH ₂ O	S(R)CHMe(R)CHMeCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
128 R	7-Cl	CH ₂ O	SCHEtCH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
129 S	7-Cl	CH ₂ O	S(CH ₂) ₃ CHMeOH	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CHEtCO ₂ H
130 S	7-Cl	CH ₂ O	SCH ₂ (S)CHMeCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CH(OH)CH ₂ - (OH)Ph
131 R	7-Cl	CH ₂ O	SCMe ₂ CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
132 R	7-Cl	CH ₂ O	SCH ₂ CHMeCH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
133 R	7-Cl	CH ₂ S	SCH ₂ (1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
134 S	7-Cl	CH ₂ SO ₂	SCH ₂ (1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CO ₂ H
135 S	7-Cl	CH ₂ O	S(CH ₂) ₃ CMe ₂ OH	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)(R)CHEtCO ₂ H
136 S	7-Cl	CH ₂ O	S(CH ₂) ₃ CMe ₂ OH	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)(S)CHEtCO ₂ H
137 S	7-Cl	CH ₂ O	S(CH ₂) ₃ CMe ₂ OH	(CH ₂) ₂ (4-Cl-1,2-phe)CHEtCO ₂ H
138 S	7-Cl	CH ₂ O	S(CH ₂) ₃ CMe ₂ OH	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CEt ₂ CO ₂ H
139 S	7-Cl	CH ₂ O	S(CH ₂) ₃ CMe ₂ OH	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CH ₂ CO ₂ H
140 S	7-Cl	CH ₂ O	S(CH ₂) ₃ CMe ₂ OH	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CH(CH)CO ₂ H
141 S	7-Cl	CH ₂ S	SCH ₂ Me ₂ CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CHEtCO ₂ H
142 S	7-Cl	CH ₂ O	S(CH ₂) ₃ CMe ₂ OH	(CH ₂) ₂ CHMeCH ₂ CO ₂ H
143 R	7-Cl	CH ₂ O	SCH ₂ CMe ₂ CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
144 S	7-Cl	CH ₂ O	S(CH ₂) ₄ CMe ₂ OH	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CHEtCO ₂ H
145 S	7-F	CH ₂ O	SCH ₂ Me ₂ CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CO ₂ H
146 S	7-Br	CH ₂ O	SCH ₂ Me ₂ CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CO ₂ H
147 S	7-I	CH ₂ O	SCH ₂ (1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
148 S	7-CF ₃	CH ₂ O	SCH ₂ (1,1-c-Bu)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
149 S	7-CN	CH ₂ O	SCH ₂ Me ₂ CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CEt ₂ OH
150 S	7-NO ₂	CH ₂ O	SCH ₂ (1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
151 R	7-N ₃	CH ₂ O	SCH ₂ (1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
152 RS	7-Cl	CH ₂ O	S(CH ₂) ₂ CMe ₂ OH	(CH ₂) ₂ CMe ₂ CH ₂ CO ₂ H

Př.	*	R ¹	Y	A	B
153	R	7-Cl	CH ₂ O	S(1,2-phe)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
154	R	7-Cl	CH ₂ O	S(CH ₂) ₃ CMe ₂ OH	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CHEtCO ₂ H
155	S	7-Cl	CH ₂ O	S(CH ₂) ₂ CMe ₂ OH	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CHEtCO ₂ H
156	S	7-Cl	CH ₂ O	S(CH ₂) ₃ CMe(4-Cl-Ph)OH	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CHEtCO ₂ H
157	R	7-Cl	CH ₂ O	SCH ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH	(CH ₂) ₂ CMe ₂ CH ₂ CO ₂ H
158	R	7-Cl	CH ₂ O	SCH ₂ (1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
159	R	7-Cl	CH ₂ CH ₂	SCH ₂ (1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
160	R	7-Cl	CH ₂ O	SCH ₂ CMe ₂ CHMeCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
161	S	7-Cl	CH ₂ O	SCH ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH	(CH ₂) ₂ CMe ₂ CH ₂ CO ₂ H
162	R	7-Cl	CH ₂ O	SCHMeCMe ₂ CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
163	R	7-Cl	CH ₂ O	S(1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
164	R	7-Cl	CH ₂ O	S(1,1-c-Pr)CHMeCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
165	R	7-Cl	CH ₂ O	S(1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,3-phe)CMe ₂ OH
166	R	7-Cl	CH ₂ O	S(1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)(1,1-c-Bu)OH
167	R	7-Cl	CH ₂ O	S(1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,3-phe)(1,1-c-Bu)OH
168	R	7-Cl	CH ₂ O	SCH ₂ (1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,3-phe)CMe ₂ OH
169	R	7-Cl	1	SCH ₂ (1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
170	R	7-Cl	OCH ₂	S(1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
171	R	7-F	2	S(1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
172	R	6,7-F ₂	CH ₂ O	S(1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH

1 = (1,1-c-Pr)O

2 = O(1,1-c-Pr)

T a b u l k a I I

Elementární analýza

Př.	Vzorec	Vypočteno			Nalezeno		
		C	H	N	C	H	N
96	$C_{31}H_{30}Cl_2NO_4 \cdot Na \cdot 0,5H_2O$	60,49	5,08	2,28	60,75	5,07	2,33
124	$C_{32}H_{33}ClNO_4 \cdot Na \cdot 1,2H_2O$	63,24	5,87	2,30	63,13	5,68	2,29
131	$C_{33}H_{35}ClNO_4 \cdot Na \cdot 0,3H_2O$	65,45	5,93	2,31	65,45	6,23	2,10
158	$C_{34}H_{35}ClNO_4 \cdot Na \cdot 2,0H_2O$	63,06	6,02	2,16	63,26	6,15	2,12

Příklady provedení vynálezu

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

M e t o d a A

Na bromkyselinu obecného vzorce II se působí dvěma ekvivalenty báze, jako například n-butyllithia, ve vhodném rozpouštědle, jako je tetrahydrofuran, při teplotě $-100^{\circ}C$ a potom při $-78^{\circ}C$. 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.

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.

M e t o d a 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

vzorci 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.

M e t o d a C

Enolacetát sloučeniny obecného vzorce XIV se připraví zahříváním sloučeniny obecného vzorce XIV v isopropylacetátu za přítomnosti kyseliny. Ozonolýzou vzniklého enolesteru se získá aldehyd obecného vzorce XV. Z výchozího bromfenolu, chráněním alkoholu a přidávkem reakčního činidla, jako butyllithia, lithia nebo hořčíku, se získá organokovová sloučenina obecného vzorce XVI, která se nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce XV za vzniku hydroxykyseliny obecného vzorce XVII. Tato hydroxykyselina se nechá reagovat s další organokovovou sloučeninou a reakční směs se rozloží chlortrimethylsilanem. Deprotekce fenolu se provádí za použití reakčního činidla, jako je tetra-butylamoniumfluorid (v případě silyletheru) nebo pyridinium p-toluensulfonát (pokud P představuje 2-tetrahydropyranylskupinu). Reakcí tohoto fenolu s 2-(brommethyl)chinolinovým derivátem za přítomnosti uhličitanu draselného se získá hydroxyketon obecného vzorce XVIII. Získaný benzylalkohol se potom nechá reagovat s methansulfonylchloridem za přítomnosti báze, jako triethylaminu. Takto získaný mesylát se substituuje thiolátovým derivátem obecného vzorce IX za vzniku sloučeniny obecného vzorce XIX. Nakonec se reakcí s organokovovým činidlem nebo redukcí za použití činidla typu tetrahydroboritanu sodného převede sloučenina obecného vzorce XIX na alkohol obecného vzorce XX. Za použití této metody je možno zavést dvě rozdílné skupiny R za vzniku sekundárního nebo nesymetrického terciárního alkoholu.

M e t o d a D

Hydroxykyselina obecného vzorce XVII se cyklizuje na lakton za použití reakčního činidla typu 2-chlor-N-methylpyridiniumjodidu. Deprotekcí fenolové skupiny a kondenzací s (brommethyl)chinolinovým derivátem (způsobem popsáným v metodě C) se získá lakton obecného vzorce XXI. Ke sloučenině obecného vzorce XXI se potom přidá organokovové reakční činidlo a tak se získá diol obecného vzorce XXII. Nakonec se sekundární alkohol substituuje thiolem obecného vzorce IX (způsobem popsáným v metodě C) za vzniku thioetheru obecného vzorce XX.

M e t o d a 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.

M e t o d a 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 enolizuje bází, jako natriumhydridem, a potom

se na ni působí jodidem obecného vzorce XXXI, což je methyl-ester 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, se získá sloučenina obecného vzorce XXXII, která se převede na sloučeninu obecného vzorce XXXIII nebo její epimer způsobem popsáním v metodě G.

M e t o d a G

Hydroxyester obecného vzorce XVII se esterifikuje například zahříváním s methyljodidem a uhličitanem draselným nebo reakcí s diazomethanem. Na vzniklý hydroxyester se působí oxidačním činidlem, jako pyridiniumchlorchromátem nebo 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-deprótekcí fenolové skupiny a reakcí s (brommethyl)chinolinovým derivátem (jako při metodě C) se získá diol obecného vzorce XXXVI, což je chirální sloučenina obecného vzorce XXII. Chráněním sekundární alkoholické skupiny terc.butylchlordifenzylsilanem 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 trifenylfosfinem, diethyl azodikarboxylátem a kyselinou, jako R-(-)-methoxyfenyloctovou kyselinou (chirální kyselina napomáhá štěpení) a 2) takto vzniklý ester se hydrolyzuje působením báze, jako hydroxidu sodného. Potom se získaná sloučenina převede na mesylát, substituují se thiolem

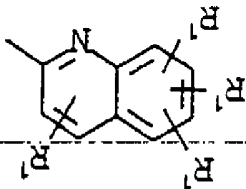
obecného vzorce IX tak jako při metodě C a hydrolyticky se rozštěpí 2-tetrahydropyranylether, například působením pyridinium p-toluensulfonátu v methanolu. Tím se získají thioethery obecného vzorce XXXIXa a XXXIXb.

M e t o d a H

Fenylactová kyselina obecného vzorce XL se redukuje na alkohol obecného vzorce XLI za použití reakčního činidla, jako je boran v tetrahydrofuranu. Ze vzniklé sloučeniny se působením jednoho ekvivalentu Grignardova reakčního činidla připraví alkohol, který se působením hořčíku převede na dimagnesiovou sůl obecného vzorce XLI. Tato sloučenina se přidá ke ketonu nebo aldehydu a tím se získá alkohol obecného vzorce XLII. Potom se připraví bromid obecného vzorce XLIII, 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 dimagnesiová sůl sloučeniny obecného vzorce XLIII a přidá se ke ketonu obecného vzorce IV. Adukt obecného vzorce XLIV se potom nechá reagovat s thiolem obecného vzorce IX způsobem popsáním v metodě C, čímž se získá sloučenina obecného vzorce XLV.

M e t o d a I

Ketoester obecného vzorce XXX se nechá reagovat s jodidem obecného vzorce XLVI a produkt se dekarboxyluje způsobem popsáním v metodě F. Redukcí ketonu reakčním činidlem typu tetrahydroboritanu sodného se získá alkohol obecného vzorce XLVII. Nitril obecného vzorce XLVII se reakcí s organokovovým činidlem v toluenu převede na amin obecného vzorce XLVIII. Potom se provede reakce s thiolem obecného vzorce IX způsobem popsáním v metodě C za vzniku sloučeniny obecného vzorce XLIX. Reakcí jodiidu s aminem



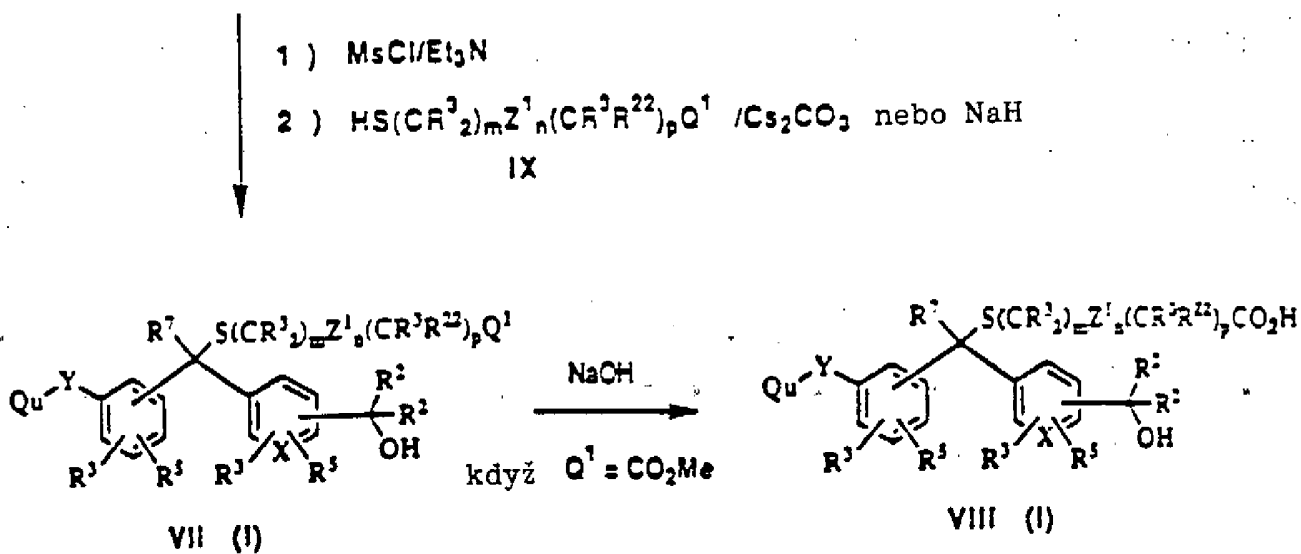
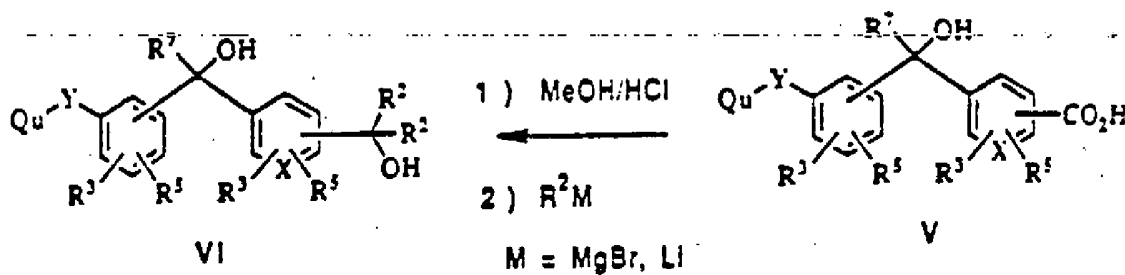
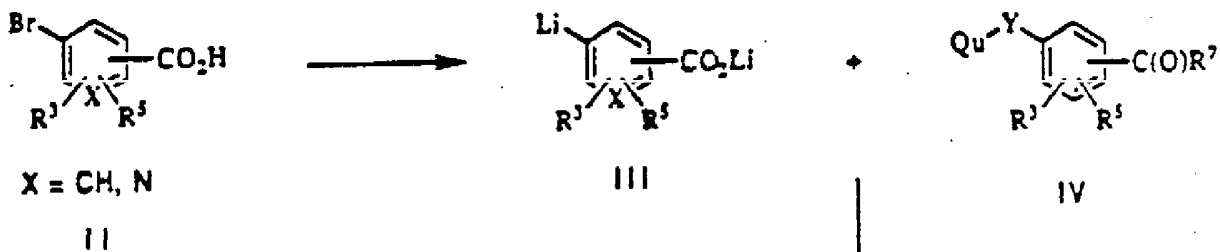
K aldehydicému derivátu obecného vzorce IV se přidá vinylmagnesiumbromid nebo allylmagnesiumbromid za vzniku sloučeniny obecného vzorce LI. Způsobem popsaným v R. C. Larock a další, Tetrahedron Letters, 30, 6 629 (1989) se arylhalogenid obecného vzorce LII kondenzuje s alkoholem obecného vzorce LI za vzniku sloučeniny obecného vzorce LIII. Pokud Q^3 představuje skupinu esteru nebo alkoholu, může se sloučenina obecného vzorce LIII převést na sloučeninu obecného vzorce LIV 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 LIII působením sloučeniny obecného vzorce XXXV (podle metody G) a následující převodní na mesylát a substituce thiolem obecného vzorce LV ke vzniku sloučeniny obecného vzorce LVI, což je struktura reprezentovaná obecným vzorcem Ib.

V následujících reakčních schématech, která znázorňují postupy popsané v předchozích metodách, představuje symbol Q^1 zbytek obecného vzorce

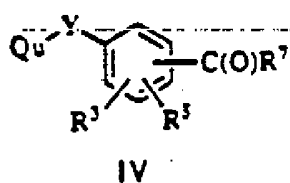
M e t o d a J

I. obecného vzorce XLIX se získá sekundární nebo terciární amin obecného vzorce L. Jak sloučenina obecného vzorce XLIX, tak sloučenina obecného vzorce L spadá do rozsahu obecného vzorce

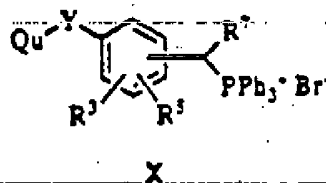
M E T O D A A

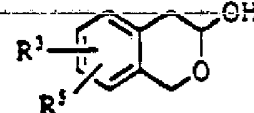


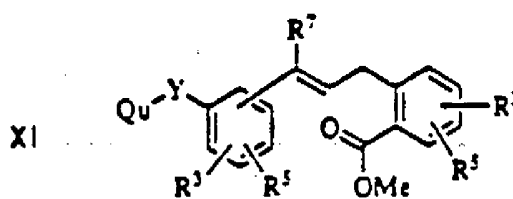
M E T O D A B



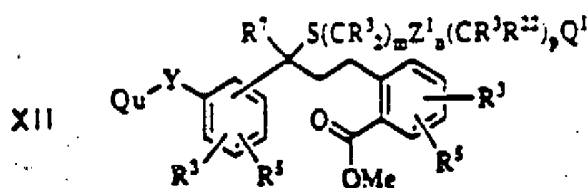
- 1.) NaBH₄
- 2.) CBr₄/DIPHOS
- 3.) PPh₃



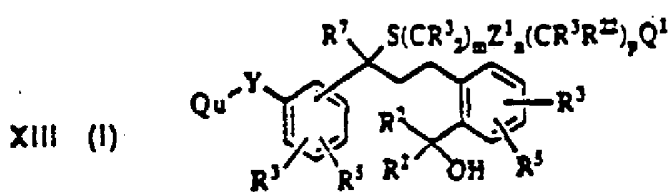
- 1) KHMDS
- 2) 
- 3) MnO₂
- 4) MnO₂/NaCN/MeOH/AcOH



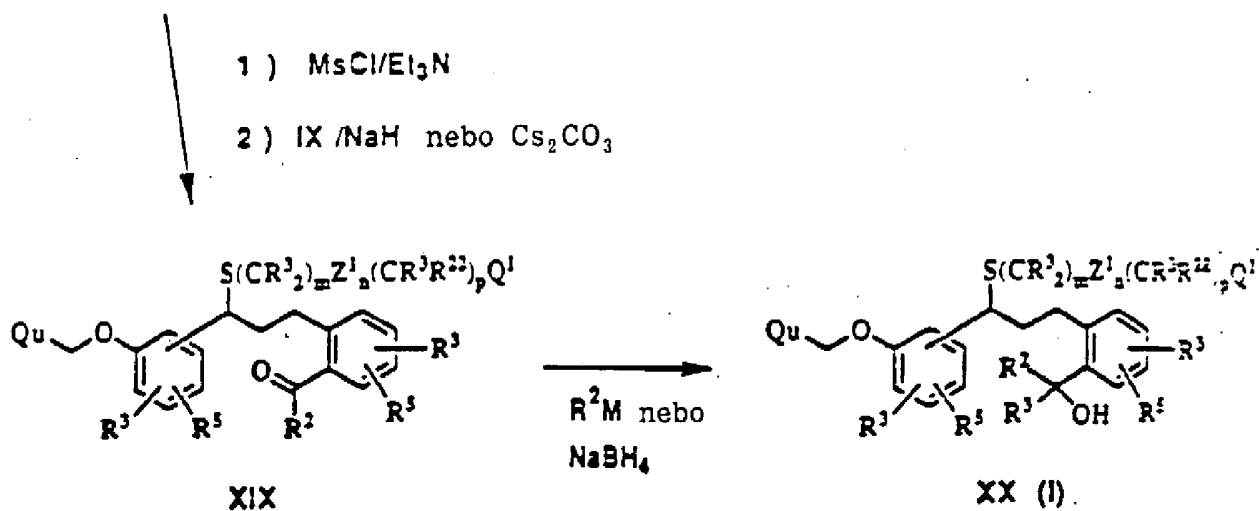
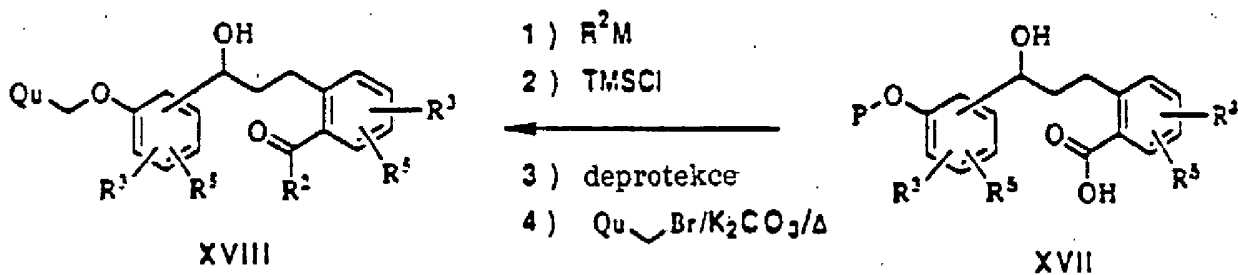
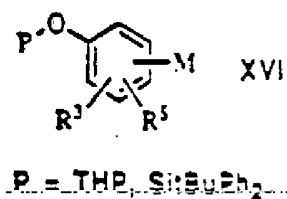
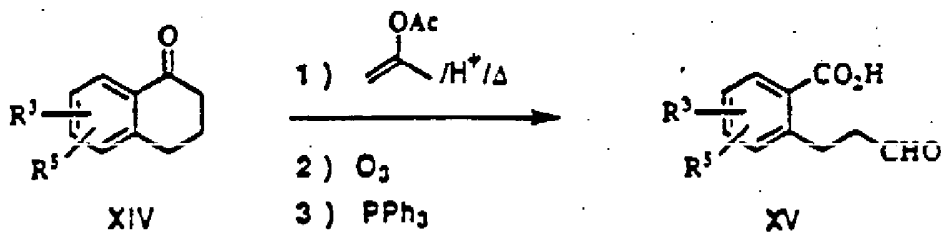
IX /AlCl₃



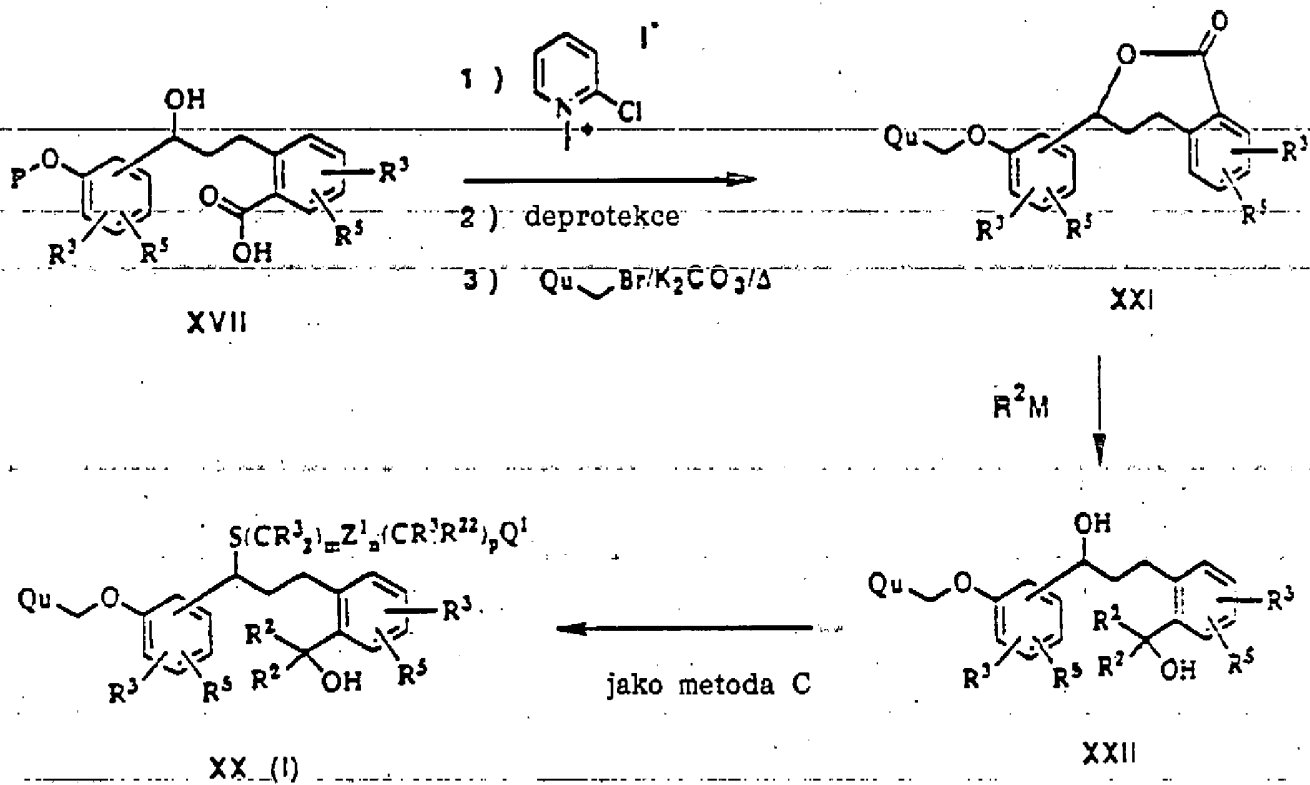
R²M



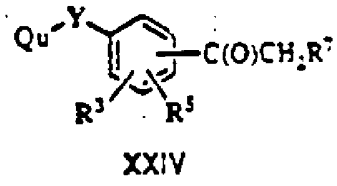
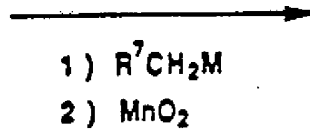
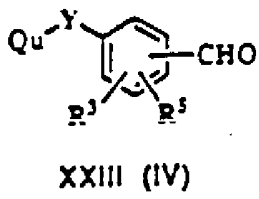
M E T O D A C



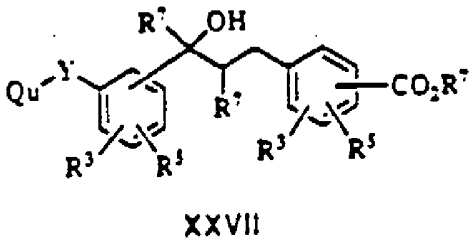
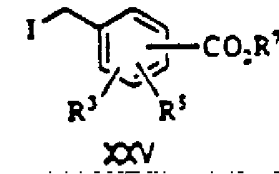
M E T O D A D



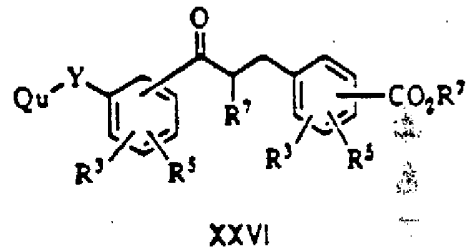
M E T O D A E



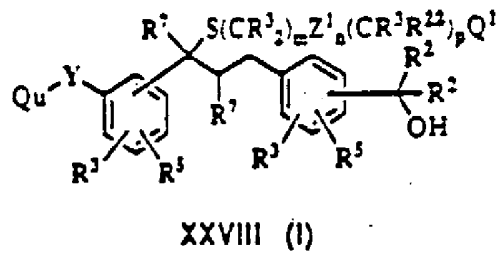
LDA



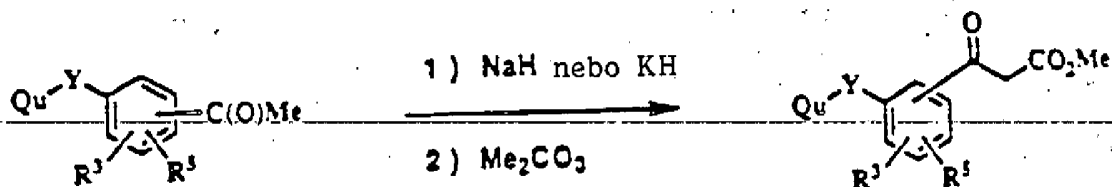
$NaBH_4$ nebo R^7M



jako metoda D

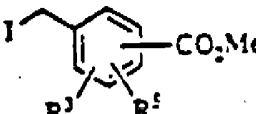


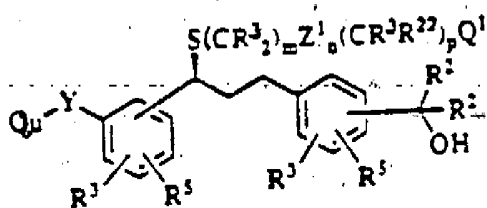
M E T O D A F



XXIX (IV)

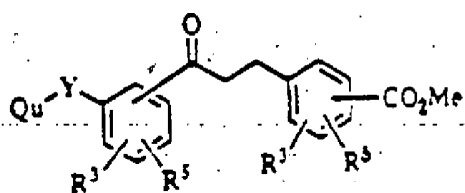
XXX

- 1) NaH
- 2) 
- XXXI (XXV)
- 3) HCl/AcOH
- 4) CH2N2 nebo
MeI / K2CO3



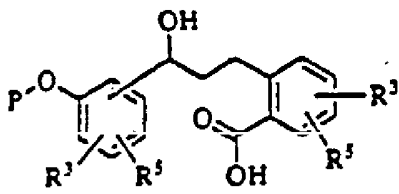
XXXIII (I)

jako metoda G

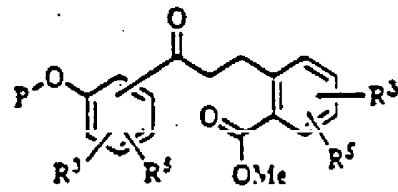
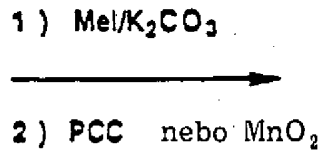


XXXII (XXVI)

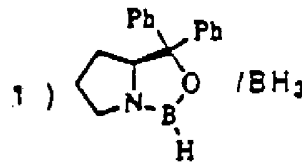
M E T O D A G



XVII

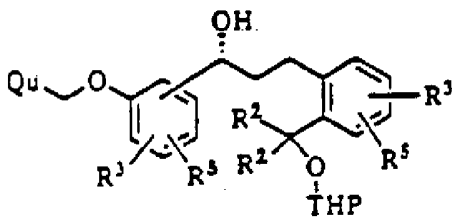


XXXIV

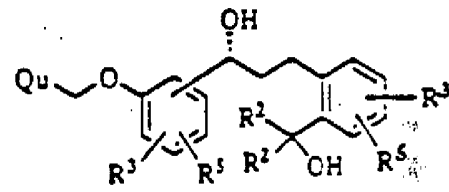
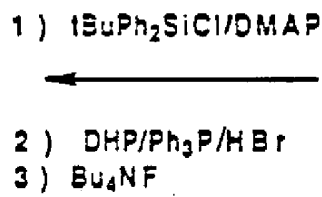


XXXV

- 2) R²M
3) deprotekcce
4) Qu-Br /K₂CO₃/Δ

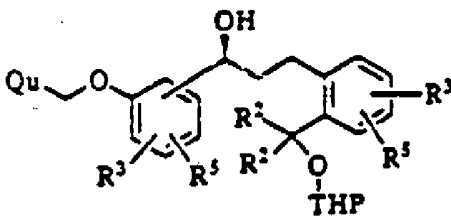


XXXVII



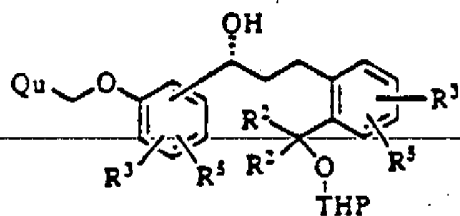
XXXVI (XXII)

- 1) Ph₃P/DEAD/RCO₂H
2) NaOH

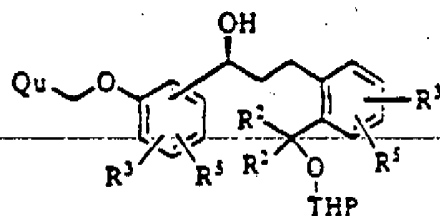


XXXVIII

M E T O D A G (pokračování)

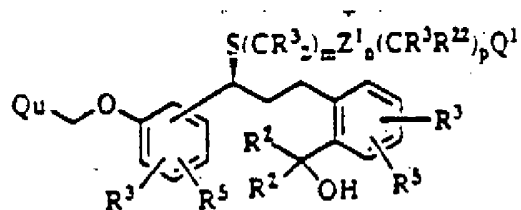


XXXVII

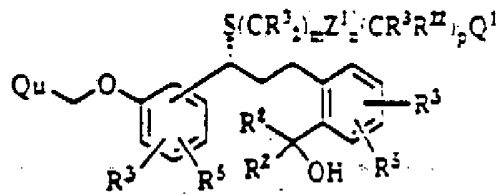


XXXVIII

- 1) MsCl/Et₃N
2) IX /NaH
3) PPTS

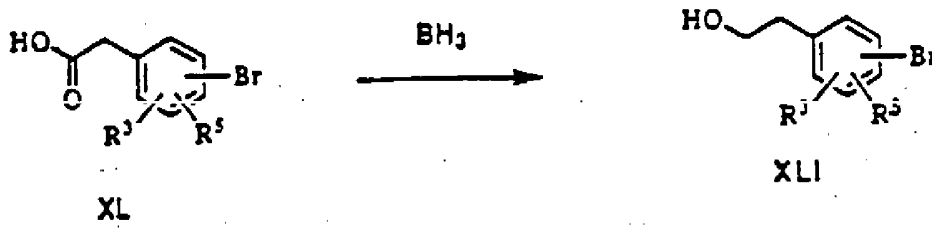


XXXIXa (I)

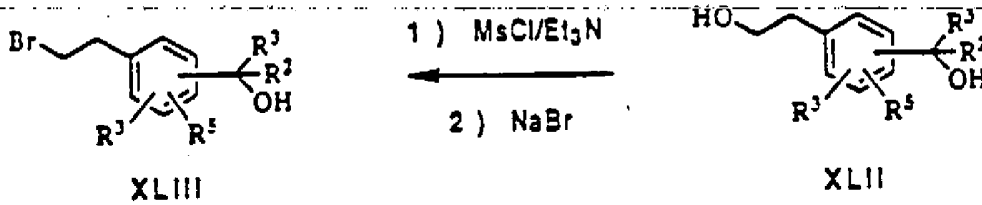


XXXIXb (I)

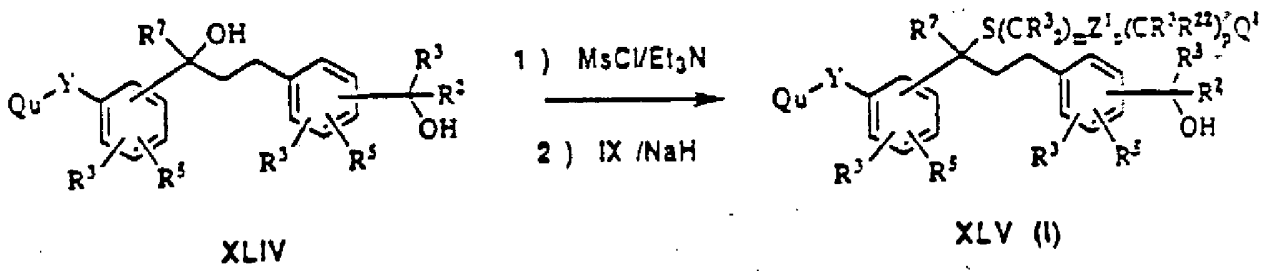
M E T O D A H



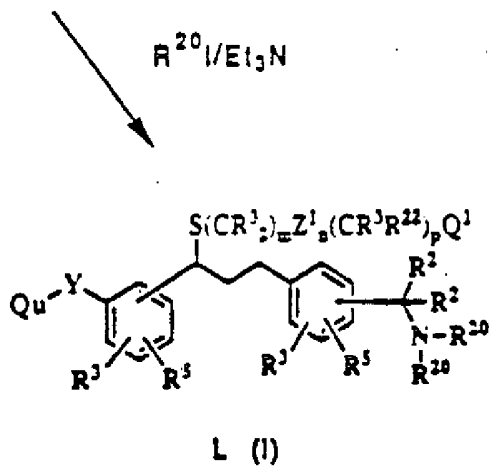
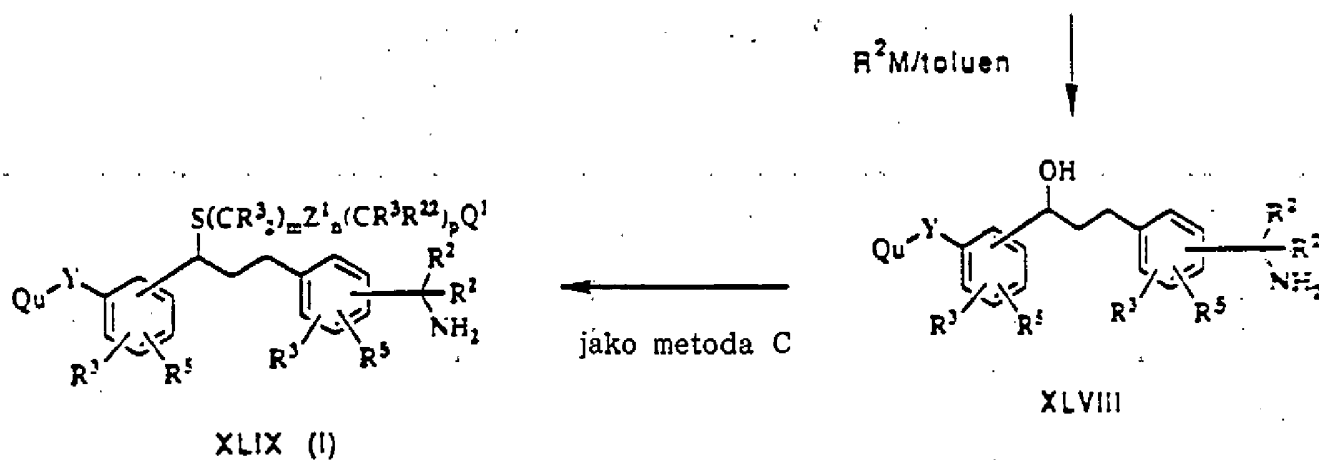
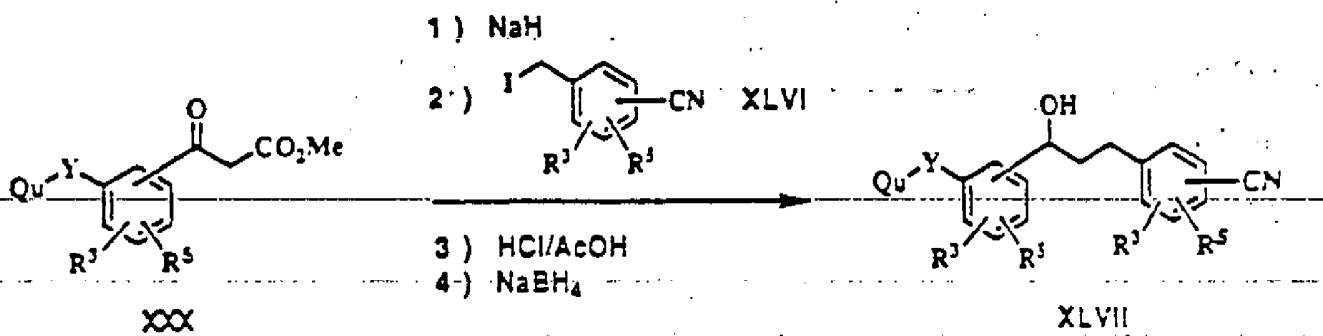
- 1) 1.1 MeMgBr
- 2) Mg
- 3) R²COR³



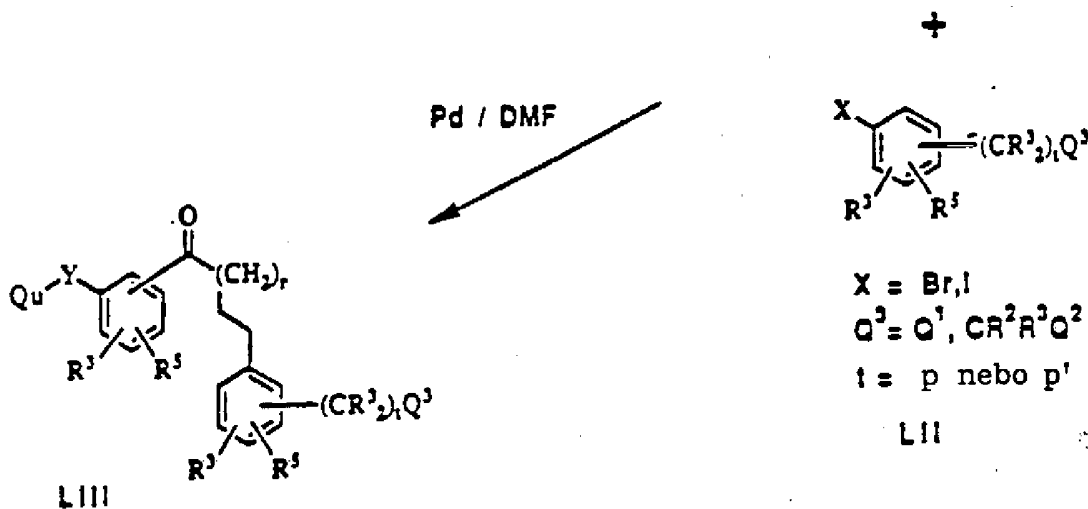
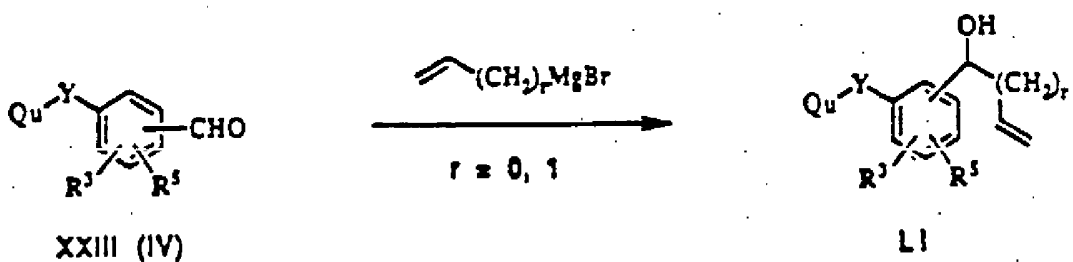
- 1) 1.1 MeMgBr
- 2) Mg
- 3) IV



M E T O D A I

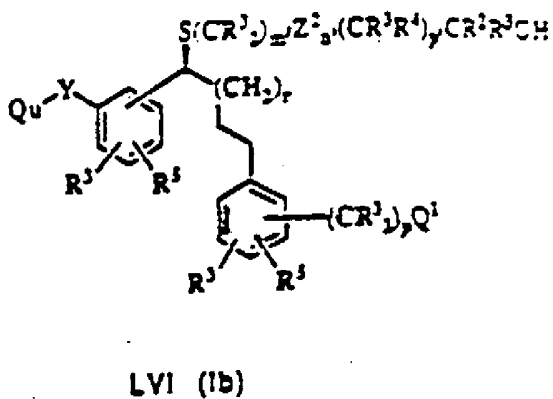
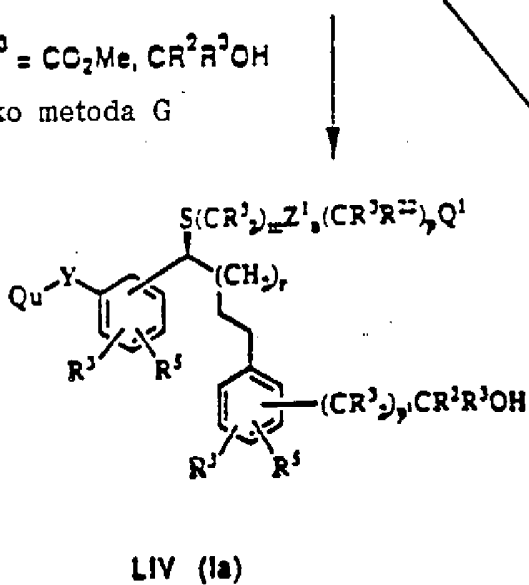


M E T O D A J



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

$Q^3 = Q^1$
 1) chirální redukce
 2) $\text{MsCl} / \text{Et}_3\text{N}$
 3) $\text{HS}(\text{CR}^3)_m\text{Z}^2_n(\text{CR}^3\text{R}^4)_p\text{CR}^2\text{R}^3\text{OH}$
 (LV) / NaH nebo CS_2CO_2



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 následujícími způsoby.

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

Studie vazby LTD₄ 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 23 (1989).

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

Stanovení inhibice 5-lipoxygenasy

Aktivita 5-lipoxygenasy se měří na základě konverze ¹⁴C/-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⁺/K⁺ 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 ¹⁴C/-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/LM kyselina citronová (30 : 4 : 1). Vzorky se odstřeďují 5 minut při zrychlení 1 000 x g a organické fáze se analyzují chromatografií 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-lipoxagenasy 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 trisočnému (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/cm³) způsobem popsáným v Boyum, A., Scand. J. Clin. Lab. Invest., (21, Supp 97), 77 (1968). Kontaminující erythrocyty se odstraní lysis po expozici chloridu amoněmu (0,16M) v Tris pufru (pH 7,65) a PMN leukocyty se resuspendují v množství 5×10^5 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, $2,5 \times 10^5$ buněk) se umístí do plastových zkumavek a inkubují ($37^\circ C$, 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 vzor-

ků, přidávkem vehikula. Syntéza se nechá probíhat 5 minut při

$37^\circ C$ a potom se reakce zastaví přidávkem chladného methanolu

(0,25 ml). Z celé PMN reakční směsi se odeberou vzorky pro radioimunostanovení LTB_4 .

Do zkumavek se uvedou vzorky (50 ml) autentického LTB_4 o známé koncentraci v pufru pro radioimunostanovení (RIA)

(fosforečnan draselný 1 mM; dvojsodná sůl kyseliny ethylendi-

amintetraoctové 0,1 mM; Thimerosal 0,025 mM; želatina 0,1 %, pH 7,3) nebo PMN reakční směsi zředěné v poměru 1 : 1 puftrem

RIA. Potom se přidá 3H - LTB_4 (10 nCi ve 100 ml pufru RIA) a

LTB_4 -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 $4^\circ C$. Aby

se oddělil LTB_4 vázaný k protilátce od volného LTB_4 , 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; $4^\circ C$). Supernatanty obsahující LTB_4 vázaný k protilátce se dekantují do lahvíček, do kterých se potom

přidá Aquasol 2 (4 ml). Radioaktivita se vyhodnotí kapalinovou scintilační spektrometrií. Předběžnými studiemi se zjistilo,

že obsah methanolu vneseného do radioimunostanovení neovlivňuje výsledky. Specificita antiséra a citlivost postupu byly pop-

psány v publikaci Rokach, J.; Hayes, E. C.; Girard, Y.; Lombardo, D. L.; Maycock, A. L.; Rosenthal, A. S.; Young, R. N.; Zamboni, R.; Zweerink, E. J. Prostaglandins Leukotrienes and Medi-

cine, 13, 21 (1984). Vypočítá se množství LTB_4 prodávaného

ve zkušebních a kontrolních vzorcích (přibližně 20 ng/10⁶ buněk). Za použití čtyřparametrového algoritmu se zkonstruuje křivky závislosti odpovědi na inhibiční dávce a z těchto křivek se stanoví hodnoty IC₅₀.

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 asthmatických kryších

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

Potřebný vaječný albumin (EA), jakosti "grade V" v překrystalovaném 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 ustí 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.

Krasy se sensitizují injekčním podáním (subkutánně) 1 ml suspenze obsahující 1 mg EA a 200 mg hydroxidu hlinitého ve fyziologickém roztoku. Krasy se používá v rozmezí od 12. do 24. dne po sensitizaci. Aby se eliminovala serotoninová složka odpovědi, krasy se předběžně ošetří 5 minut před provokací aerosolem intravenózním podáním 3,0 mg/kg methysergidu. Potom se krasy 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 krasy 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_{50} . 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 pulmo-

nární mechaniky, aby se stanovily normální kontrolní hodnoty pro tento den. Pro orální podávání se sloučeniny rozpustí nebo suspendují v 1% roztoku methocelu (methylocelulóza, 65HG, 400 mPa.s) a podávají v objemu 1 ml/kg tělesné hmotnosti. Pro podávání sloučenin ve formě aerosolu se používá ultrazvukového rozprašovací zařízení DeVilbiss. Doba předběžného ošetřování opic před provokací podáním dávky aerosolu buď leukotrienu D₄ (LTD₄) 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 zprůměrují (jak hodnoty základní linie odpovídající historii, tak zkušební hodnoty) a vypočtených hodnot se použije pro výpočet celkového procenta inhibice odpovědi na LTD₄ 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 resistance nebo jako specifická plicní resistance.

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 reagovaly 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 anesthesii 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). Zkouškou systému zabráněním měniči tlaku a katetr se zjistí, že nedochází k žádnému fázovému posunu mezi tlakem a tokem až k frekvenci 9 Hz. Pro měření pulmonární resistance (R_L) se nejvzdálenější konec nasotracheální

rourky připojí k pneumotachografu (Fleisch, Dyna Sciences, Blue Bell, PA, USA). Signály toku a tranpulmonárního 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 tranpulmonárního 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. Specifická 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^(R) Puritan Bennett), který vytváří aerosol s hmotnostním středním aerodynamickým průměrem 6,2 μM (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 min^{-1} . Tím se zajistí, že každá ovce obdrží ekvivalentní antigenu, 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 minimálními obdobími 14 dnů. Při další studii se ovce dostává dávka zkoušené

sloučeniny ve formě bolu a potom se podává zkoušená sloučenina infúzí 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 ANOVA testu.

Vynález se 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 1

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

Metoda A

Stupeň 1: 3-((7-chlor-2-chinolyl)methoxy)benzaldehyd

Suspenze 7-chlor-2-(brommethyl)chinolinu (50,5 g, 197 mmol, EP 233 763, příklad 4, stupeň 1), 3-hydroxybenzaldehydu (22,9 g, 188 mmol) a uhličitanu draselného (51,7 g, 375 mmol) v 600 ml acetonu se 2 hodiny zahřívá na teplotu zpětného toku. Po ochlazení se přidá 200 ml dichlormethanu a směs se přefiltruje přes celit za použití směsi aceton : dichlormethan (3 : 1). Titulní sloučenina se přečistí flash chromatografií na oxidu křemičitém za použití směsi ethylacetátu : toluen (5 : 95). Získá se

46,64 g produktu (výtěžek 83 %). (Produkt se může alternativně přečistit rozmixováním ve směsi ether : hexan, 7 : 1.)

$^1\text{H NMR}$ (CD_3COCD_3): δ 5,47 (2H, s), 7,40 (1H, m), 7,53 - 7,64 (4H, m), 7,78 (1H, d), 8,03 (1H, d), 8,05 (1H, d), 8,43 (1H, d), 10,00 (1H, s).

Stupeň 2: 3-((7-chlor-2-chinolyl)methoxy)benzenmethanol.

Aldehyd ze stupně 1 (46,64 g, 156,6 mmol) se rozpustí ve 300 ml tetrahydrofuranu. K roztoku se při 0°C přidá 800 ml ethanolu a potom tetrahydroboritan sodný (5,93 g, 157 mmol). Směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 1 hodiny a potom se nalije do chladného 25% vodného roztoku octanu amonného. Organická rozpouštědla se odpaří a alkohol jmenovaný v nadpise se extrahuje směsí toluen : tetrahydrofuran (1 : 1), vysuší síranem sodným a přefiltruje přes silikagel. Získá se 47,9 g sloučeniny jmenované v nadpise.

Stupeň 3: 2-((3-(brommethyl)fenoxy)methyl)-7-chlorchinolin

K benzylalkoholu ze stupně 2 (47,0 g, 157 mmol) a tetrabrommethanu (60,08 g, 181 mmol) v dichlormethanu (750 ml) se při 0°C přidá roztok 1,2-bis(difenylfosfino)ethanu (DIPFOS, 36,29 g, 91,1 mmol) v dichlormethanu (350 ml) a výsledná směs se míchá nejprve 45 minut při 0°C a potom 30 minut při teplotě místnosti. Ke směsi se přidá ether a potom se směs přefiltruje přes vrstvu silikagelu, který se promyje směsí ethylacetát : toluen (20 : 80). Získá se 40,35 g (70 %) čisté tituliní sloučeniny.

$^1\text{H NMR}$ (CD_3COCD_3): δ 4,62 (2H, s), 5,40 (2H, s), 7,04 (1H, d), 7,08 (1H, d), 7,21 (1H, s), 7,30 (1H, t), 7,60 (1H, dd), 7,76 (1H, d), 8,02 (1H, d), 8,05 (1H, s), 8,42 (1H, d).

Stupeň 4: ((3-((7-chlor-2-chinolyly)methoxy)fenyl)methyl)tri-
fenylfosfoniumbromid

Bromid ze stupně 3 (26,45 g, 72,9 mmol) a trifenylfosfin (28,7 g, 109 mmol) se 7 hodin zahřívá na teplotu zpětného toku v acetonitrilu (250 ml). Ke směsi se při teplotě místnosti přidá ether a olej se oddělí. Tento olej vykristaluje v průběhu trituratione. Pevná látka se odfiltruje a 20 hodin šlehá v etheru. Získá se 44,87 g (98 %) titulní fosfoniové soli.

^1H NMR ($\text{CD}_3\text{COCD}_3/\text{CD}_3\text{SOCD}_3$): δ 5,15 (2H, s), 5,23 (2H, d), 6,69 (1H, d), 6,77 (1H, s), 7,02 (1H, d), 7,19 (1H, dd), 7,56 (1H, d), 7,62 - 7,80 (13H, m), 7,85 - 7,95 (3H, m), 8,04 (1H, s), 8,08 (1H, d), 8,48 (1H, d).

Stupeň 5: 2-(3-(3-((7-chlor-2-chinolyly)methoxy)fenyl)-2-propenyl)benzenmethanol

Při teplotě -10°C se 0,65M roztok hexamethyldisilazidu draselného (KHMDs) v toluenu (21 ml, 13,65 mmol) přikape k suspenzi fosfoniové soli ze stupně 4 (8,457 g, 13,53 mmol) v tetrahydrofuranu (70 ml) a směs se 30 minut míchá při 0°C . Ke vzniklé směsi se při teplotě -78°C pomalu přidá roztok 1H-3-hydroxy-3,4-dihydrobenzo(c)pyranu (1,141 g, 7,61 mmol) v tetrahydrofuranu (14 ml). Směs se nechá ohřát na teplotu místnosti a potom se další 3 hodiny míchá. Přidá se 25% vodný roztok octanu amonného a produkty se extrahují ethylacetátem. Extrakt se vysuší síranem sodným a přečistí flash chromatografií na silikagelu za použití směsi ethylacetát : toluen (10 : 90 a 15 : 85). Sloučenina jmenovaná v nadpisu (2,84 g, 90% výtěžek) se získá ve formě směsi cis : trans, které se použije jako takové v následujícím stupni.

^1H NMR (CD_3COCD_3): δ 3,60 (2H, d), 4,55 a 4,72 (2H, s), 5,37 (2H, s), 5,75 a 6,35 - 6,57 (2H, m), 6,91 (1H, d), 6,99 (1H, d), 7,12 - 7,30 (5H, m), 7,43 (1H, m), 7,60 (1H, d), 7,73 (1H, d), 8,00 (2H, m), 8,40 (1H, d).

Stupeň 6: 2-(3-(3-((7-chlor-2-chinolyl)methoxy)fenyl)-2-propenyl)-benzaldehyd

K roztoku benzylalkoholu ze stupně 5 (2,899 g, 6,20 mmol) v ethylacetátu (120 ml) se po částech přidá aktivovaný oxid manganičitý (10,15 g, 114 mmol) a reakční směs se sleduje chromatografií na tenké vrstvě (za použití směsi ethylacetátu : toluen, 7,5 : 92,5). Když je reakce ukončena (přibližně za 2 hodiny), přefiltruje se směs přes oxid křemičitý, zkoncentruje a titulní sloučenina se přečistí flash chromatografií na silikagelu za použití směsi ethylacetát : toluen, 2,5 : 97,5. Získá se 2,18 g produktu (výtěžek 85 %).

$^1\text{H NMR}$ (CD_3COCD_3): δ 4,00 (2H, d), 5,35 (2H, s), 5,72 a 6,30 - 6,60 (2H, m, cis:trans směs), 6,90 - 8,10 (12H, m), 8,39 (1H, d), 10,33 (1H, s).

Stupeň 7: Methyl 2-(3-(3-((7-chlor-2-chinolyl)methoxy)fenyl)-2-propenyl)benzoát

K roztoku aldehydu ze stupně 6 (17,26 g, 41,7 mmol) v 1,5 litru směsi methanol : tetrahydrofuran (2 : 1) se přidá kyanid sodný (20 g, 408 mmol), kyselina octová (5,7 ml, 93,9 mmol) a aktivovaný oxid manganičitý (90 g, 1,01 mol) a výsledná směs se 16 hodin míchá. Anorganická pevná látka se odfiltruje a promyje ethylacetátem. Ke spojeným organickým fázím se přidá 25% vodný roztok octanu amonného (1,7 litru). Dvě fáze se oddělí a vodná vrstva se reextrahuje ethylacetátem. Organické fáze se promyjí roztokem chloridu sodného a vysuší síranem sodným. Flash chromatografií zbytku na silikagelu za použití toluenu a směsi ethylacetát : toluen (2,5 : 97,5) se získá 15,63 g (84 %) titulního esteru.

$^1\text{H NMR}$ (CD_3COCD_3): δ 3,70 a 3,82 - 3,85 (3H, m, cis:trans směs), 5,38 (2H, 2s), 5,70 a 6,47 (2H, 2m), 6,87 - 8,05 (12H, m), 8,38 (1H, d).

Stupeň 8: 3-((1-(3-((7-chlor-2-chinolylyl)methoxy)fenyl)-3-(2-(methoxykarbonyl)fenyl)propyl)thio)-2-methylpropanová kyselina

Při teplotě -10°C se chlorid hlinitý (2,437 g, 18,3 mmol) přidá k roztoku styrenu ze stupně 7 (1,013 g, 2,28 mmol) a 3-merkaptó-2-methylpropanové kyseliny (356 mg, 2,96 mmol), (která byla získána hydrolyzou ethyl 3-merkaptó-2-methylpropanoátu [viz příklad 1, metoda B, stupeň 6] způsobem popsaným v příkladu 7, stupeň 4 nebo alternativně hydrolyzou ethyl-3-(acetylthio)-2-methylpropanoátu působením hydroxidu sodného) ve 25 ml dichlormethanu a směs se 2 hodiny míchá ve tmě při 0°C . Potom se přidá chladný vodný roztok octanu amonného, ethylacetát a tetrahydrofuran a výsledná směs se míchá tak dlouho, dokud se olej úplně nerozpustí. Produkt se extrahuje směsí ethylacetát : tetrahydrofuran (1 : 1), extrakt se vysuší síranem sodným a zkoncentruje. Sodná sůl kyseliny se připraví v ethanolu pří-
davkem 500 μl 10N hydroxidu sodného. Sůl se přečistí na ionexové pryskyřici Amberlite XAD-8, přičemž elucí vodou se oddělí sodná sůl 3-merkaptó-2-methylpropanové kyseliny a elucí methanolem se získá titulní kyselina ve formě nečisté sodné soli. Tato sloučenina se rozpustí v nasyceném vodném chloridu amonném, extrahuje směsí ethylacetát : tetrahydrofuran (1 : 1), extrakt se vysuší síranem sodným a přečistí flash chromatografií na silikagelu za použití směsi aceton : toluen : kyselina octová (5 : 95 : 1). Získá se 766 mg (60% výtěžek) kyseliny jmenované v nadpise.

^1H NMR (CD_3COCD_3): δ 1,12 (3H, 2d, směs diastereomerů), 2,12 (2H, td), 2,30 - 3,08 (5H, m), 3,84 (3H, s), 3,95 (1H, dd), 5,45 (2H, s), 7,01 (2H, m), 7,16 - 7,36 (4H, m), 7,45 (1H, dd), 7,60 (1H, c), 7,78 (1H, d), 7,83 (1H, d), 8,00 (1H, d), 8,05 (1H, s), 8,42 (1H, d).

Stupeň 9: 3-((1-(3-((7-chlor-2-chinolylyl)methoxy)fenyl)-3-(2-(2-hydroxy-2-propyl)fenyl)propyl)thio)-2-methylpropanová kyselina

K esteru ze stupně 8 (626 mg, 1,11 mmol) rozpuštěnému v 10 ml tetrahydrofuranu při 0°C se pomalu přidá 1,5M roztok methylmagnesiumbromidu (4,0 ml, 6,0 mmol) a směs se 2 hodiny míchá při 0°C a potom 2 hodiny při teplotě místnosti. Potom se ke směsi při 0°C přidá vodný nasycený 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 (5 : 95 : 1 a 7,5 : 92,5 : 1). Čistá titulní sloučenina se nakonec získá pomocí HPLC na sloupci μ Porasilu (průměr: 12 mm, průtok: 8,9 ml.min⁻¹) za použití směsi aceton : toluen : kyselina octová (5 : 95 : 1). Získá se 246 mg produktu (výtěžek 39 %).

¹H NMR (CD₃COCD₃): δ 1,10 (3H, 2d, směs diastereomerů), 1,54 (6H, s), 2,16 (2H, m), 2,36 (1H, m), 2,46 - 2,87 (3H, m), 3,12 (1H, m), 4,00 (1H, dd), 5,42 (2H, s), 6,95 - 7,34 (7H, m), 7,40 (1H, m), 7,60 (1H, dd), 7,77 (1H, d), 8,01 (1H, d), 8,06 (1H, s), 8,43 (1H, d).

Stupeň 10:

Ke kyselině ze stupně 9 (243 mg, 431 μ mol) v 10 ml ethanolu se přidá 1,0N roztok hydroxidu sodného (430 μ l). Rozpuštědla se odpaří a produkt se lyofilizuje. Získá se 250 mg sloučeniny jmenované v nadpise ve formě nažloutlé pevné látky.

Analýza pro: C₃₂H₃₃ClNO₄Na.H₂O

vypočteno: C, 63,61; H, 5,84; N, 2,32

nalezeno: C, 63,40; H, 5,62; N, 2,37

Metoda B

Stupeň 1: 3,4-dihydro-1-naftylacetát

Směs α -tetralonu (200 ml, 1,5 mol) a koncentrované kyseliny

sírové (4 ml) v isopropenylacetátu (1,0 litru, 9,08 mol) se přes noc zahřívá na teplotu zpětného toku. Směs se ochladí na teplotu místnosti a prefiltruje přes směs celitu, hydrogenuhličitanu sodného a oxidu křemičitého (přibližně v poměru 1 : 1 : 0,2) za použití ethylacetátu, jako elučního činidla. Roztok se zkoncentruje a tak se získá 317,1 g surového titulního produktu o teplotě varu 90°C za tlaku 66,5 Pa.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 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 2: 2-(3-oxopropyl)benzoová kyselina

Při -50°C se 200 ml methanolu přidá k roztoku enolacetátu ze stupně 1 (214 g, přibližně 1,4 mol) v 800 ml acetonu. Tímto roztokem se při -78°C probublává ozon po dobu 7 hodin (nebo tak dlouho, až přebytek ozonu vytvoří zelené zbarvení). Přebytek ozonu se vyfouká proudem dusíku a ke směsi se přidá roztok trifenylfosfinu (327 g, 1,25 mol) v 1 litru acetonu. Přidávání se děje pomalu při teplotě -78°C. Teplota se pomalu zvýší v průběhu 30 minut na -10°C, potom se pomalu přidá 1N kyselina chlorovodíková (700 ml) a směs se 16 hodin míchá při teplotě 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 v průběhu dvouhodinového míchání. Spojené vodné extrakty se okyselí koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou a extrahují ethylacetátem. Extrakt se vysuší síranem sodným, rozpouštědlo se odpaří a kyselina octová se odstraní společným odpařováním s toluenem. Získá se 139,6 g sloučeniny jmenované v nadpise (výtěžek vztažený na stupně 1 a 2 činí 75 %) ve formě bílé pevné látky.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2,88 (2H, t), 3,36 (2H, t), 7,35 (2H, dd), 7,53 (1H, dd), 8,11 (1H, d), 9,26 (1H, s).

Stupeň 3: 2-(3-hydroxy-3-(3-(2-tetrahydropyranyloxy)fenyl)propylbenzoová kyselina

Při teplotě -10°C se roztok aldehydu ze stupně 2 (5,045 g, 28,3 mmol) v 50 ml tetrahydrofuranu přikape k 0,57M roztoku 3-(2-tetrahydropyranyloxy)fenylmagnesiumbromidu v tetrahydrofuranu (120 ml, 68,4 mmol, který se připraví z 2-(3-bromfenoxy)tetrahydropyranu a hořčíku v tetrahydrofuranu, načež se odfiltruje přebytek hořčíku) a směs se 30 minut míchá při teplotě místnosti. Potom se ke směsi při 0°C přidá 25% vodný roztok octanu amonného. Sloučenina jmenovaná v nadpise se extrahuje ethylacetátem, extrakt se vysuší síranem sodným a přečistí flash chromatografií na silikagelu za použití směsi aceton : toluen : kyselina octová (5 : 95 : 1 a 15 : 85 : 1). Výtěžek činí 9,74 g (97 %).

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,54 - 1,78 (3H, m), 1,78 - 2,20 (5H, m), 2,97 - 3,14 (2H, m), 3,62 (1H, m), 3,93 (1H, ddd), 4,74 (1H, t), 5,47 (1H, dt), 6,92 - 7,03 (2H, m), 7,08 (1H, br s), 7,20 - 7,33 (3H, m), 7,46 (1H, dd), 7,98 (1H, m).

Stupeň 4: 3-(3-(2-acetylfenyl)-1-hydroxypropyl)fenol

Při teplotě 0°C se 1,5M roztok methyllithia (7,5 ml, 11,25 mmol) přikape k roztoku hydroxykyseliny ze stupně 3 (343 mg, 2,65 mmol) ve 30 ml tetrahydrofuranu a směs se po dobu 1 hodiny míchá při 0°C . Potom se ke směsi přidá při 0°C čerstvě předestilovaný chlortrimethylsilan (TMSCl) (2,8 ml, 22,1 mmol) a směs se jednu hodinu míchá při teplotě místnosti. Potom se při 0°C přidá 50 ml 2N kyseliny chlorovodíkové a roztok se 1,5 hodiny míchá při teplotě místnosti. Titulní produkt se extrahuje ethylacetátem a extrakt se vysuší síranem sodným a přečistí flash chromatografií na silikagelu za použití směsi aceton : toluen (10 : 90 a 15 : 95). Získá se 436 mg požadovaného produktu (výtěžek 61 %).

^1H NMR (CD_3COCD_3): δ 1,94 (2H, td), 2,56 (3H, s), 2,97 (2H, m), 4,26 (1H, d, OH), 4,56 (1H, br t), 6,68 (1H, br d), 6,82 (1H, d), 6,88 (1H, br s), 7,12 (1H, dd), 7,30 (1H, dd), 7,32 (1H, d), 7,43 (1H, dd), 7,75 (1H, d), 8,21 (1H, s, OH).

Stupeň 5: 3-(2-acetylphenyl)-1-(3-((7-chlor-2-chinolylyl)methoxy)-phenyl)propanol

Směs fenolu ze stupně 4 (3,322 g, 12,3 mmol), uhličitanu draselného (4,08 g, 29,5 mmol) a 2-(brommethyl)-7-chlorchinolinu (3,771 g, 14,7 mmol) v 60 ml acetonu se 8 hodin zahřívá na teplotu zpětného toku. Potom se přidá CD_2Cl_2 (100 ml) a směs se přefiltruje přes silikagel za použití ethylacetátu. Flash chromatografií zbytku na silikagelu za použití směsi ethylacetát : toluen (15 : 85 a 20 : 80) se získá 5,145 g (94 %) sloučeniny jmenované v nadpise.

^1H NMR (CDCl_3): δ 2,02 (2H, td), 2,61 (3H, s), 2,94 (2H, m), 3,27 (1H, d, OH), 4,65 (1H, td), 5,36 (2H, s), 6,88 (1H, dd), 6,96 (1H, d), 7,08 (1H, s), 7,20 - 7,32 (3H, m), 7,42 (1H, dd), 7,48 (1H, d), 7,64 - 7,78 (3H, m), 8,07 (1H, s), 8,15 (1H, d).

Stupeň 6: Ethyl 3-merkpto-2-methylpropanoát

Při teplotě -20°C se 3N roztok hydroxidu sodného (150 ml, 450 mmol) přikape k roztoku ethyl 3-(acetylthio)-2-methylpropanoátu (66,47 g, 349 mmol, který se získá z ethylmethakrylátu způsobem popsáným v příkladu 10, stupeň 1) v 700 ml methanolu a směs se míchá při této teplotě po dobu 30 minut. Potom se přidá 25% vodný roztok octanu amonného a thiol jmenovaný v nadpise se extrahuje ethylacetátem. Extrakt se vysuší síranem hořečnatým, zkoncentruje a zbytek se předestiluje. Získá se 42,52 g (82 %) titulní sloučeniny ve formě oleje o teplotě varu 96 až 98°C (2 kPa).

^1H NMR (CDCl_3): δ 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-((3-(2-acetylphenyl)-1-(3-((7-chlor-2-chinolylyl)-methoxy)fenyl)propyl)thio)-2-methylpropanoát

Při teplotě -40°C se přidá triethylamin (1,60 ml, 11,5 mmol) a methansulfonylchlorid (750 μl , 9,69 mmol) k roztoku alkoholu ze stupně 5 (3,296 g, 7,39 mmol) v 74 ml dichlormethanu a směs se míchá jednu hodinu při teplotě -40°C a potom 45 minut při teplotě -10°C . Potom se přidá nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného a mesylát se extrahuje dichlormethanem. Extrakt se vysuší síranem sodným a zkoncentruje. K tomuto mesylátu ve 150 ml bezvodého acetonitrilu se přidá ethyl 3-merkapto-2-methylpropanoát (2,20 ml, přibližně 15 mmol) a uhlíčitán cesný (7,57 g, 23,2 mmol) a směs se míchá pod atmosférou dusíku po dobu 2 hodin. Potom se 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 ethylacetát : toluen (2,5 : 97,5 a 5 : 95). Získá se 3,881 g (91 %) požadované sloučeniny.

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,13 (3H, 2d, směs diastereomerů), 1,23 (3H, 2t), 2,09 (2H, td), 2,30 (1H, dd), 2,40 - 2,78 (6H, m), 2,90 (1H, m), 3,81 (1H, 2t), 4,11 (2H, 2q), 5,38 (2H, s), 6,90 (1H, br. d), 6,95 (1H, d), 7,07 (1H, br. d), 7,14 (1H, d), 7,20 - 7,30 (2H, m), 7,37 (1H, dd), 7,50 (1H, dd), 7,66 (1H, d), 7,73 (1H, d), 7,76 (1H, d), 8,09 (1H, s), 8,18 (1H, d).

Stupeň 8: 3-((3-(2-acetylphenyl)-1-(3-((7-chlor-2-chinolylyl) methoxy)fenyl)propyl)thio)-2-methylpropanová kyselina

Směs esteru ze stupně 7 (3,844 g, 6,67 mmol a 1,5N roztoku hydroxidu sodného (13 ml) v 55 ml směsi methanol : tetrahydrofuran (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 a extrakt se vysuší síranem sodným a přečistí flash chromatografií na silikagelu za použití směsi aceton : toluen : kyselina octová (5 : 95 : 1). Získá se 3,491 g (95 %) požadovaného produktu.

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,16 (3H, 2d, směs diastereomerů), 2,08 (2H, td), 2,38 (1H, m), 2,57 - 2,78 (6H, m), 2,91 (1H, m), 3,83 (1H, 2t), 5,38 (2H, s), 6,88 (1H, d), 6,94 (1H, d), 7,07 (1H, br s), 7,12 - 7,30 (3H, m), 7,35 (1H, dd), 7,49 (1H, d), 7,65 (1H, d), 7,70 (1H, d), 7,75 (1H, d), 8,10 (1H, s), 8,18 (1H, d).

Stupeň 9:

K dobře míchanému roztoku methyketonu ze stupně 8 (2,955 g, 5,39 mmol) ve 100 ml bezvodého toluenu se při teplotě -10°C přikape 1,5M roztok methylmangesiumbromidu (9,0 ml, 13,5 mmol) a suspenze 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 etheru a při 0°C se k roztoku přidá diazomethan. Po skončení reakce se přidá kyselina octová a potom 25% vodný roztok octanu amonného. Ester se extrahuje ethylacetátem, extrakt se promyje 5% vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, vysuší síranem sodným a 2x přečistí flash chromatografií na silikagelu. Eluce se provádí nejprve směsí ethylacetát : hexan (20 : 80) a poté směsí ethylacetát : toluen (7,5 : 92,5). Čistý ester se hydrolyzuje hydroxidem sodným tak, jako ve stupni 8, a sočná sůl se připraví podle metody A, stupeň 10.

P ř í k l a d 2

Natrium 3-((1-(3-((7-chlor-2-chinolylyl)methoxy)fenyl)-3-(2-(1-hydroxy-1-cyklopentyl)fenyl)propyl)thio)propanoát

Stupeň 1: 2-(3-(3-(difenyl(2-methyl-2-propyl)siloxo)fenyl)-3-hydroxypropyl)benzoová kyselina

Sloučenina jmenovaná v nadpisu se získá způsobem popsaným v příkladu 1, metoda B, stupeň 3 s tím rozdílem, že se 3-(2-tetrahydropyranyloxy)fenylmagnesiumbromid nahradí 3-(difenyl(2-methyl-2-propyl)siloxo)fenylmagnesiumbromidem. Výtěžek činí 90 %.

$^1\text{H NMR}$ (CD_3COCD_3): δ 1,09 (9H, s), 1,83 (2H, td), 2,97 (2H, m), 4,49 (1H, dd), 6,63 (1H, br d), 6,86 (1H, br s), 6,90 (1H, d), 7,05 (1H, dd), 7,24 (1H, d), 7,32 (1H, dd), 7,35 - 7,53 (7H, m), 7,73 - 7,78 (4H, m), 7,94 (1H, d).

Stupeň 2: 4,5-dihydro-3-(3-(difenyl(2-methyl-2-propyl)siloxo)fenyl-2-benzoxepin-1(3H)-on

K hydroxykyselině ze stupně 1 (25,58 g, 50,09 mmol) a triethylaminu (22 ml, 158 mmol) ve 250 ml směsi dichlormethan : acetonitril (4 : 1) se při 0°C přidá 2-chlor-1-methylpyridiniumjodid (rozemletý produkt, 20,35 g, 79,7 mmol) a výsledná směs se míchá při 0°C po dobu 2,5 hodiny. Potom se ke směsi přidá 25% vodný roztok octanu amonného a titulní laktone se extrahuje ethylacetátem. Extrakt se vysuší síranem sodným a přečistí flash chromatografií na silikagelu za použití směsi ethylacetát : hexan (10 : 90 a 15 : 95). Získá se 23,0 g produktu (93% výtěžek).

Stupeň 3: 4,5-dihydro-3-(3-hydroxyfenyl)-2-benzoxepin-1(3H)-on

Při teplotě 0°C se 1,0M roztok tetrabutylamoniumpfluoridu (60 ml) přidá k roztoku laktone ze stupně 2 (23,0 g, 46,7 mmol)

a kyseliny octové (7,0 ml, 122 mmol) ve 250 ml bezvodého tetrahydrofuranu a výsledná směs se 2 hodiny míchá při teplotě 0°C. Potom se ke směsi přidá 25% vodný roztok octanu amonného, titulní fenol se extrahuje ethylacetátem a extrakt se vysuší síranem sodným a přečistí flash chromatografií na silikagelu za použití směsi ethylacetát : toluen (10 : 90 a 15 : 85). Získá se 11,45 g požadovaného produktu (výtěžek 96 %).

Stupeň 4: 3-(3-((7-chlor-2-chinolyl)methoxy)fenyl)-4,5-dihydro-
-2-benzoxepin-1(3H)-on

Způsobem popsaným v příkladu 1, metoda B, stupeň 5, se produkt ze stupně 3 převede na titulní sloučeninu. Dosažený výtěžek činí 90 %.

^1H NMR ($\text{CD}_3\text{COCD}_3/\text{CD}_3\text{SOCD}_3$): δ 2,16 - 2,45 (2H, m),
2,86 - 3,10 (2H, m), 5,11 (1H, dd), 5,38 (2H, s),
7,01 - 7,12 (2H, m), 7,24 (1H, br s), 7,30 (1H, dd),
7,39 - 7,50 (2H, m), 7,57 - 7,70 (3H, m), 7,74 (1H,
d), 8,04 (1H, s), 8,07 (1H, d), 8,47 (1H, d).

Stupeň 5: 1-(2-(3-(3-((7-chlor-2-chinolyl)methoxy)fenyl)-3-
-hydroxypropyl)fenyl)cyklopentanol

K laktonu ze stupně 4 (1,004 g, 2,335 mmol) v 5 ml bezvodého tetrahydrofuranu se při teplotě místnosti přidá suspenze (0,70M) 1,4-di(brommagnesio)butanu v tetrahydrofuranu (J. Org. Chem., 45, 1 828 (1980); 5,3 ml, 3,7 mmol). Přidávání se děje po kapkách a směs se 30 minut míchá a potom rozloží při 0°C chladným 25% vodným roztokem octanu amonného. Cyklopentanci jmenovaný v nadpisu se extrahuje ethylacetátem, extrakt se vysuší síranem sodným a přečistí flash chromatografií na silikagelu za použití směsi ethylacetát : toluen (15 : 85 a 20 : 80). Získá se 1,006 g požadované látky (výtěžek 88 %).

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,65 - 1,82 (2H, m), 1,82 - 2,30 (9H, m, včetně OH), 2,95 - 3,20 (3H, m, včetně OH), 4,63 (1H, dd), 5,34 (2H, s), 6,88 (1H, d), 6,95 (1H, d), 7,06 (1H, br s), 7,10 - 7,30 (4H, m), 7,38 (1H, d), 7,50 (1H, d), 7,67 (1H, d), 7,76 (1H, d), 8,06 (1H, br s), 8,14 (1H, d).

Stupeň 6:

Postupuje se způsobem popsaným v příkladu 1, metoda B, stupeň 7, přičemž benzylalkohol ze stupně 5 se substituuje methyl 3-merkaptopropanoátem (výtěžek činí 50 %). Potom se ester hydrolyzuje způsobem popsaným v příkladu 1, metoda B, stupeň 8 a připraví se sodná sůl způsobem popsaným v příkladu 1, metoda A, stupeň 10.

Analýza pro $\text{C}_{33}\text{H}_{33}\text{ClNO}_4\text{SNa}\cdot 1,5\text{H}_2\text{O}$

vypočteno: C, 63,40; H, 5,80; N, 2,24

nalezeno: C, 63,44; H, 5,74; N, 2,21

P ř í k l a d 3

Natrium 3-((3-(4-chlor-2-(2-hydroxy-2-propyl)fenyl)-1-(3-((7-chlor-2-chinolyl)methoxy)fenyl)propyl)thio)propanoát

Způsobem popsaným v příkladu 1, metoda B, stupeň 1, se 2,7-chlortetralon (kanadský patent č. 974.997) převede na 5-chlor-2-(3-oxopropyl)benzoovou kyselinu. Dále se postupuje způsobem popsaným v příkladu 2 s tím rozdílem, že se použije 1,4-di(brommagnesio)butanu a tetrahydrofuranu (jako rozpouštědla) místo methylmagnesiumchloridu a toluenu ve stupni 5. Z výchozí 5-chlor-2-(3-oxopropyl)benzoové kyseliny se získá sloučenina jmenovaná v nadpise.

Analýza pro $\text{C}_{31}\text{H}_{30}\text{Cl}_2\text{NO}_4\text{SNa}\cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$

vypočteno: C, 60,49; H, 5,08; N, 2,28; S, 5,21; Na, 3,73

nalezeno: C, 60,46; H, 4,88; N, 2,24; S, 5,37; Na, 3,59.

P ř í k l a d 5

Natrium N-acetyl-2-(R)-amino-3-((1-(3-((7-chlor-2-chinolylyl)-methoxy)fenyl)-3-(2-(2-hydroxy-2-propyl)fenyl)propyl)thio)propanoát

Stupeň 1: 2-(3-(3-((7-chlor-2-chinolylyl)methoxy)fenyl)-3-hydroxypropyl)- α,α -dimethylbenzenmethanol

Postupuje se způsobem popsaným v příkladu 2, stupeň 1 až 5 s tím rozdílem, že se použije 1,4-di(brommagnesium)butanu a tetrahydrofuranu (jako rozpouštědla) místo methylmagnesiumchloridu a toluenu ve stupni 5. Získá se titulní sloučenina.

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,67 (6H, d), 2,07 (2H, td), 2,39 (1H, s, OH), 3,00 - 3,25 (3H, m, obsahující OH), 4,65 (1H, br t), 5,35 (2H, s), 6,89 (1H, dd), 6,96 (1H, d), 7,06 (1H, s), 7,12 - 7,29 (4H, m), 7,47 (1H, d), 7,50 (1H, dd), 7,68 (1H, d), 7,75 (1H, d), 8,06 (1H, s), 8,15 (1H, d).

Stupeň 2:

Mesylát diolu ze stupně 1 (729 mg, 1,58 mmol) se připraví způsobem posaným v příkladu 1, metoda B, stupeň 7. K roztoku tohoto surového mesylátu a N-acetyl-L-cysteinu (546 mg, 3,35 mmol) v 15 ml bezvodého dimethylformamidu se při teplotě 0°C přidá 60% disperze natriumhydridu v oleji (530 mg, 13,3 mmol) a směs se 2 hodiny míchá při teplotě místnosti. Potom se ke směsi přidá 25% vodný roztok octanu amonného a vzniklý roztok se okyslí kyselinou octovou a extrahuje směsí ethylacetát : tetrahydrofuran (1 : 1). Organické vrstvy se vysuší síranem sodným a odpaří. Flash chromatografií zbytku na silikagele za použití směsi methanol : dichlormethan : kyselina octová (2,5 : 97,5 : 1, 3,7 : 96,3 : 1 a 7,5 : 92,5 : 1) se získá nejprve N-acetyl-2-(R)-amino-3-((1-(3-((7-chlor-2-chinolylyl)methoxy)fenyl)-3-(2-(2-propenyl)fenyl)propyl)thio)propanová kyselina

a potom kyselina jmenovaná v nadpisu. Sodná sůl této kyseliny se připraví způsobem popsaným v příkladu 1, metoda B, stupeň 10. Výtěžek činí 480 mg (50 %).

Analýza pro: $C_{33}H_{34}ClN_2O_5SNa \cdot H_2O$

vypočteno: C, 61,25; H, 5,61; N, 4,33

nalezeno: C, 61,14; H, 5,24; N, 4,27

P ř í k l a d 6

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

Stupeň 1: Methyl 2-(3-(3-(difenyl(2-methyl-2-propyl)siloxy)fenyl)-
-3-hydroxypropyl)benzoát

K produktu z příkladu 2, stupeň 1 (95 g, 0,187 mol) v acetonu (1 liter) se přidá uhličitan draselný (55 g, 0,374 mol) a methyljodid (128 ml, 1,31 mol). Směs se 1,5 hodiny vaří pod zpětným chladičem a potom se ochladí na teplotu místnosti. Přidá se ethylacetát (1 liter) a potom se uhličitan draselný od reakční směsi odfiltruje. Filtrát se odpaří do sucha a tím se získá 93 g (98 %) tituluního esteru.

1H NMR (CD_3COCD_3): δ 1,08 (9H, s), 1,76 (2H, m), 2,86 (2H, m), 3,80 (3H, s), 4,20 (1H, d), 4,50 (1H, m), 6,66 (1H, d), 6,91 (2H, m), 7,05 (1H, t), 7,25 (1H, t), 7,30 (1H, t), 7,35 - 7,53 (6H, m), 7,75 (5H, m), 7,83 (1H, d).

Stupeň 2: Methyl 2-(3-(3-(difenyl(2-methyl-2-propyl)siloxy)fenyl)-
-3-oxopropyl)benzoát

Alkohol ze stupně 1 (93 g, 0,179 mol) rozpuštěný v dichloro-
methanu (300 ml) se přidá ke směsi molekulárního síta 4A (24 g,

rozemletý produkt) a pyridiniumchlorchromátu (PCC, 69 g, 0,321 mol) v dichlormethanu (1 litr) při 10°C. Potom se směs nechá ohřát v průběhu 2 hodin na 20°C a přidá se k ní ether (1 litr). Směs se přefiltruje přes oxid křemičitý a promyje etherem (2 litry) a směsí ethylacetát : hexan, 1 : 1 (1 litr). Filtrát se odpaří a surový zbytek se přečistí flash chromatografií na silikagelu za použití směsi ethylacetát : hexan (10 : 90). Získá se 81-g titulní sloučeniny (výtěžek 87 %).

$^1\text{H NMR}$ (CD_3COCD_3): δ 1,16 (9H, s), 3,12 (2H, m), 3,23 (2H, m), 3,86 (3H, s), 7,08 (1H, m), 7,28 (1H, t), 7,38 - 7,45 (7H, m), 7,55 (1H, t), 7,80 (7H, m), 7,95 (1H, d).

Stupeň 3: Methyl 2-(3-(3-(difenyl(2-methyl-2-propyl)siloxy)fenyl)-3-(R)-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, 5 551 až 5 553 (1987); 3,82 g, 0,014 mol) přidá k roztoku ketonu ze stupně 2 v tetrahydrofuranu (556 ml). K výsledné směsi se v průběhu 10 minut pomalu přidá 1,0M komplex $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (111 ml). Po 15 minutách se reakční směs rozloží 2M kyselinou chlorovodíkovou (250 ml). Směs se extrahuje ethylacetátem, organická fáze se promyje 25% vodným roztokem octanu amonného a potom nasyceným roztokem chloridu sodného. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Získaný olej se přečistí flash chromatografií (za použití směsi obsahující 20 % ethylacetátu v hexanu). Získá se 70 g (výtěžek 95 %) sloučeniny jmenované v nadpise.

$[\alpha]_D^{22} = + 10^\circ$ (c = 1,4, tetrahydrofuran)

Stupeň 4: α, α -dimethyl-2-(3-(3-(difenyl(2-methyl-2-propyl)siloxy)fenyl)-3-(R)-hydroxypropyl)benzenmethanol

Při teplotě 0°C se 3,0M roztok methylmagnesiumchloridu (90 ml, 270 mmol) pomalu přidá k roztoku methyl 2-(3-(3-(difenyl-

(2-methyl-2-propyl)siloxy)fenyl)-3-(R)-hydroxypropyl)benzoátu (stupeň 3, 32,0 g, 61 mmol) ve 350 ml toluenu a směs se míchá 30 minut při 0°C a potom 30 minut při teplotě místnosti. Potom se přidá při 0°C 25% vodný roztok octanu amonného a produkty se extrahují ethylacetátem. Extrakt se vysuší síranem sodným a přečistí flash chromatografií na silikagelu za použití směsi ethylacetát : toluen (5 : 95 a 10 : 90). Získá se nejprve produkt enolizace, tj. 3-(2-acetylphenyl)-1-(3-(difenyl(2-methyl-2-propyl)siloxy)fenyl)-1-(R)-propanol a potom terciární alkohol jmenovaný v nadpise. Výtěžek činí 20,48 g (64 %).

(Enolizační produkt se může znovu podrobit Grignardově reakci za použití stejného postupu a tím se získá další titulní sloučenina.)

Stupeň 5: 2-(3-(3-((7-chlor-2-chinoly)l) methoxy) fenyl)-3-(R)-hydroxypropyl)- α,α -dimethylbenzenmethanol

Způsobem popsáným v příkladu 2, stupeň 3, se silylether ze stupně 4 hydrolyzuje na fenol ($[\alpha]_D = + 20,6^\circ / c = 1,85$, tetrahydrofuran/). Tento fenol se převede na titulní sloučeninu způsobem popsáným v příkladu 1, metoda B, stupeň 5. Výtěžek činí 87 %, $[\alpha]_D = + 10,7^\circ$ ($c = 2,02$, tetrahydrofuran).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1,65 (6H, d), 2,07 (2H, td), 2,44 (1H, s, OH), 3,00 - 3,26 (3H, m, 1 OH), 4,64 (1H, t), 5,34 (2H, s), 6,88 (1H, dd), 6,95 (1H, d), 7,06 (1H, s), 7,10 - 7,30 (4H, m), 7,46 (1H, d), 7,50 (1H, d), 7,67 (1H, d), 7,76 (1H, d), 8,06 (1H, s), 8,15 (1H, d).

Stupeň 6: 2-(3-(3-((7-chlor-2-chinoly)l) methoxy) fenyl)-3-(R)-difenyl(2-methyl-2-propyl)siloxy)propyl)- α,α -dimethylbenzenmethanol

Směs diolu ze stupně 5 (24,37 g, 52,75 mmol), triethylamin

(22,0 ml, 158 mmol), 4-(dimethylamino)pyridinu (10,96 g, 89,7 mmol) a terc.butylchlorodifenylsilanu (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 přečistí 2x flash chromatografií na silikagelu za použití nejprve směsi ethylacetát : toluen (2,5 : 97,5) a potom za použití směsi ethylacetát : toluen (5 : 95). Získá se 28,92 g (79 %) tituluného silyletheru.

$$[\alpha]_D = +26,5^\circ \quad (c = 1,91, \text{ tetrahydrofuran})$$

Stupeň 7: 7-chlor-2-((3-(3-(2-(2-(2-tetrahydropyranyloxy)-2-propyl)fenyl)-1-(R)-difenyl(2-methyl-2-propyl)siloxy)-propyl)fenoxymethyl)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 smíchají ve 200 ml dichlormethanu a směs se míchá po dobu 2 dnů. Rozpouštědlo se odpaří a tituluň produkt se přečistí flash chromatografií na silikagelu za použití toluenu a směsi ethylacetát : toluen (1,5 : 98,5 a 2,5 : 97,5). Výtěžek činí 29,90 g (92 %).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1,05 (9H, s), 1,25 - 1,46 (9H, m), 1,55 - 1,77 (3H, m), 1,95 (2H, td), 2,32 - 2,62 (1H, m), 2,94 - 3,22 (1H, m), 3,30 (1H, m), 3,86 (1H, m), 4,23 (1H, t), 4,78 (1H, t), 5,34 (2H, s), 6,80 - 6,90 (2H, m), 6,90 - 7,55 (15H, m), 7,63 - 7,78 (4H, m), 8,09 (1H, s), 8,15 (1H, d).

Stupeň 8: 1-(R)-(3-((7-chlor-2-chinolylyl)methoxy)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

tetrabutylamoniumfluoridu v tetrahydrofuranu (100 ml) a výsledný roztok se 15 hodin udržuje při 8°C a potom 2 hodiny míchá při teplotě místnosti. Potom se 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). Výtěžek činí 17,51 g (84 %).

$[\alpha]_D = +7,35^\circ$ (c = 1,98, tetrahydrofuran)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1,38 - 1,90 (12H, m), 1,90 - 2,24 (2H, m), 2,88 - 3,50 (4H, m, 1 OH), 4,00 (1H, m), 4,53 (1H, m), 4,80 (1H, m), 5,37 (2H, s), 6,90 (1H, m), 7,01 (1H, m), 7,07 - 7,36 (6H, m), 7,50 (1H, dd), 7,69 (1H, dd), 7,75 (1H, d), 8,08 (1H, s), 8,16 (1H, d).

Stupeň 9: 1-(S)-(3-((7-chlor-2-chinolyl)methoxy)fenyl)-3-(2-(2-(2-tetrahydropyranyloxy)-2-propyl)fenyl)propanol

Při teplotě 0°C se diethylazodikarboxylát (7,6 ml, 48,3 mmol) přikape k roztoku alkoholu ze stupně 8 (17,47 g, 31,97 mmol), trifenylfosfinu (12,60 g, 48,04 mmol) a R-(-)- α -methoxy-fenylactové kyseliny (8,07 g, 48,6 mmol) v 320 ml bezvodého tetrahydrofuranu. Směs se 30 minut míchá při 0°C a potom se rozpouštědla odpaří. Zbytek se flash chromatografuje na silikagelu za použití směsi ethylacetát : toluen (2,5 : 97,5, 5 : 95 a 7,5 : 92,5), čímž se získá 21,84 g (98 %) invertovaného alkoholu ve formě esteru kyseliny mandlové.

$[\alpha]_D = -6,02^\circ$ (c = 1,99, tetrahydrofuran)

Získaný ester se hydrolyzuje na titulní alkohol způsobem popsaným v příkladu 1, metoda B, stupeň 8.

$[\alpha]_D = -8,95^\circ$ (c = 2,23, tetrahydrofuran)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3)-spektrum je identické se spektrem isomeru ze stupně 8.

Stupeň 10: 3-((1-(R)-3-((7-chlor-2-chinolylyl)methoxy)fenyl)-3-(2-(2-(2-tetrahydropyranyloxy)-2-propyl)fenyl)propyl)-thio-2-(S)-methylpropanová kyselina

Postupuje se způsobem popsaným v příkladu 5, stupeň 2 s tím rozdílem, že se N-acetyl-L-cystein nahradí 3-merkpto-2-(S)-methylpropanovou kyselinou (která se připraví z-obchodně-dostupné 3-(acetylthio)-2-(S)-methylpropanové kyseliny způsobem popsaným v příkladu 7, stupeň 4). Z výchozího benzylalkoholu ze stupně 9 se přitom připraví titulní sloučenina ve výtěžku 70 %.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1,20 (3H, d), 1,33 - 1,50 (7H, br s), 1,55 - 1,80 (5H, m), 2,12 (2H, m), 2,35 (1H, m), 1,97 - 3,40 (5H, m), 3,87 (2H, m), 4,33 (1H, m), 5,37 (2H, s), 6,88 (1H, d), 6,97 (1H, d), 7,04 - 7,34 (6H, m), 7,50 (1H, d), 7,69 (1H, d), 7,75 (1H, d), 8,10 (1H, s), 8,17 (1H, d).

Stupeň 11:

Směs kyseliny ze stupně 10 (3,524 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 do sucha. 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.

$[\alpha]_D = +83,8^\circ$ ($c = 1,42$, tetrahydrofuran)

Sodná sůl se připraví způsobem popsaným v příkladu 1, metoda A, stupeň 10.

$[\alpha]_D = +95,2^\circ$ ($c = 1,04$, tetrahydrofuran)

p ř í k l a d 7

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

Stupeň 1: Methyl 3-(methansulfonyloxy)-2-(S)-methylpropanoát

Roztok methyl 3-hydroxy-2-(S)-methylpropanoátu (35 g, 295 mmol) v 830 ml dichlormethanu se pod atmosférou dusíku ochladí na -60°C . Za rychlého míchání se přidá methansulfonylchlorid (24 ml, 310 mmol) a potom triethylamin (50 ml, 345 mmol) v průběhu 90 sekund. Po skončení přidavku se vytvoří těžká bílá sraženina, v důsledku jejíhož vzniku ustane magnetické míchání. Chladicí lázeň se odstaví a teplota reakční směsi se nechá vzrůst na teplotu místnosti. Reakční směs se nalije do 25% vodného roztoku octanu amonného. Organická fáze se oddělí, vysuší síranem hořečnatým a odpaří. Získá se titulní sloučenina ve formě bezbarvého oleje (59,1 g, 102 %).

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1,28 (3H, d), 2,93 (1H, m), 3,05 (3H, s), 3,74 (3H, s), 4,33 (2H, ddd).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +10,9^{\circ}$ (c=2,0, CHCl_3).

Stupeň 2: Methyl 3-acetylthio-2-(R)-methylpropanoát

Pod inertní atmosférou se 31,6 ml (442 mmol) thiooctové kyseliny ochladí na -10°C . Potom se v průběhu půl hodiny přikape triethylamin (41,4 ml, 295 mmol), čímž vznikne světle žlutý roztok. Směs se nechá ohřát na 10°C a přidá se k ní mesylát ze stupně 1. Po 5 minutách se chladicí lázeň odstaví. Po půlhodinovém míchání teplota směsi vzroste přibližně na 55°C a nabude temně oranžového zbarvení. Potom se směs ochladí na teplotu místnosti a 36 hodin míchá. Dále se směs nalije do 25% vodného roztoku octanu amonného a 2x extrahuje ethylacetátem. Organické podíly se promyjí 5% vodným roztokem octanu amonného, vysuší síranem sodným a rozpouštědlo se odpaří. Předestilováním zbytku se získá titulní sloučenina ve formě žlutého oleje o teplotě varu 64 až 67°C za tlaku 40 Pa. Získá se 43,17 g produktu (výťažek činí 83 %).

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,31 (3H, d), 2,30 (3H, s), 2,67 (1H, m), 3,05 (2H, m), 3,72 (3H, s).
[α] $_D^{20}$ = + 51° (c=2,0, EtOH).
[α] $_D^{20}$ = + 49.6° (c=2,0, MeOH).

Stupeň 3: 3-acetylthio-2-(R)-methylpropanová kyselina

Roztok jodidu lithného (58,8 g, 438 mmol) a 38,6 g (219 mmol) esteru ze stupně 2 se pod inertní atmosférou 16 hodin zahřívá na 125°C. Černý roztok se ochladí a zředí 600 ml ethylacetátu. Směs se promyje 15% vodným roztokem hydrogensíranu sodného (400 ml), který obsahuje 1 % siřičitanu sodného. Vodná fáze se 4x reextrahuje 600 ml ethylacetátu. Organické fáze se vysuší síranem sodným a zbaví rozpouštědla odpařením. Zbytek se předestiluje, přičemž se získá titulní sloučenina ve formě žlutého oleje o teplotě varu 97 až 104°C (za tlaku 8 Pa). Získá 21,42 g produktu (výtěžek činí 60 %).

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,31 (3H, d), 2,38 (3H, s), 2,75 (1H, m), 3,10 (2H, m), 10,5 (1H, br s).
[α] $_D^{20}$ = +41,7° (c=1,0, EtOH).

Stupeň 4: 3-merkpto-2-(R)-methylpropanová kyselina

Suspenze uhličitanu draselného (7,5 g, 55 mmol) v 50 ml methanolu se odplyní probubláváním dusíkem po dobu 15 minut. Potom se suspenze ochladí na -5°C a přidá se k ní tetrahydroboritan sodný (38 mg, 1 mmol). Po 5 minutách se dále přidá thiol-ester ze stupně 3 (4 g, 25 mmol). Chladicí lázeň se odstaví. Když teplota reakční směsi dosáhne teploty místnosti, pomalu se přidá ledová kyselina octová (7,5 ml, 125 mmol) a reakční směs se nalije do směsi 10% vodné kyseliny chlorovodíkové (25 ml) a v roztoku chloridu sodného (25 ml). Směs se extrahuje 2x 50 ml dichlormethanu a potom se organická fáze promyje 10% kyselinou chlorovodíkovou (10 ml), roztokem chloridu sodného (10 ml), vysuší síranem sodným a odpaří. Získá se žlutý zbytek.

z něhož se destilací v límce při 100°C za tlaku 2 kPa získá titulní sloučenina ve formě bezbarvého oleje.

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,30 (3H, d), 1,58 (1H, t), 2,8 (3H, m), 10,3 (1H, velmi široký s)
[α] $_D^{20}$ = +26,5° (c=2,0, MeOH).

(Pro enantiomerní sloučeninu udává Chem. Pharm. Bull. 30, 3 139 (1982) hodnotu [α] $_D^{20}$ = -27,6° (c = 2,0, methanol)).

Stupeň 5: 3-((1-(R)-(3-((7-chlor-2-chinolyloxy)methoxy)fenyl)-3-(2-(2-(2-tetrahydropyranyloxy)-2-propyl)fenyl)propyl)-thio)-2-(R)-methylpropanová kyselina

Postupuje se způsobem popsaným v příkladu 5, stupeň 2 s tím rozdílem, že se použije 3-merkapt-2-(R)-methylpropanové kyseliny místo N-acetyl-L-cysteinu. Titulní sloučenina se připraví z benzylalkoholu z příkladu 6, stupeň 9.

^1H NMR (CD_3COCD_3): δ 1,08 (3H, d), 1,36 (6H, m), 1,53 - 1,70 (8H, m), 2,08 (1H, m), 2,33 (1H, dd), 2,58 (2H, m), 2,91 (1H, t), 3,25 (1H, m), 3,83 (1H, m), 4,03 (1H, m), 4,41 (1H, m), 5,38 (2H, s), 6,93 - 7,33 (8H, m), 7,58 (1H, dd), 7,75 (1H, d), 8,00 (2H, m), 8,41 (1H, d).

Stupeň 6:

Z tetrahydropyranyletheru ze stupně 1 se titulní sloučenina připraví způsobem popsaným v příkladu 6, stupeň 11.

[α] $_D^{22}$ = + 75,8° (c=0,86, THF).

^1H NMR (CD_3COCD_3): δ 1,03 (3H, d), 1,41 a 1,53 (6H, 2s), 1,95 (1H, m), 2,30 (3H, m), 2,53 (1H, dt), 2,83 (1H, m), 3,11 (1H, m), 3,91 (1H, dd), 5,38 (2H, s), 6,86 - 7,08 (5H, m), 7,15 (1H, s), 7,23 (1H, t), 7,30 (1H, m), 7,55 (1H, dd), 7,72 (1H, d), 8,00 (2H, m), 8,38 (1H, d).

Analýza pro $C_{32}H_{33}ClNO_4SNa.H_2O$

vypočteno: C, 63,61; H, 5,84; N, 2,31

nalezeno: C, 63,76; H, 5,69; N, 2,26

P ř í k l a d 8

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

Stupeň 1: 3-((1-(S)-3-((7-chlor-2-chinolyloxy)methoxy)fenyl)-3-(2-(2-(2-tetrahydropyranyloxy)-2-propyl)fenyl)propyl)thio)-2-(S)-methylpropanová kyselina

Postupuje se způsobem popsaným v příkladu 5, stupeň 2 s tím rozdílem, že se použije 3-merkaptó-2-(S)-methylpropanoátu místo N-acetyl-L-cysteinu. Titulní sloučenina se připraví z benzylalkoholu z příkladu 6, stupeň 8.

1H NMR (CD_3COCD_3): δ 1,08 (3H, d), 1,40 (6H, m), 1,50 - 1,70 (8H, m), 2,11 (1H, m), 2,36 (1H, dd), 2,58 (2H, m), 2,85 (1H, t), 3,26 (1H, m), 3,71 (1H, m), 4,03 (1H, m), 4,38 (1H, m), 5,30 (2H, s), 6,93 - 7,33 (8H, m), 7,51 (1H, dd), 7,66 (1H, d), 8,03 (2H, m), 8,35 (1H, d).

Stupeň 2:

Titulní sloučenina se připraví z tetrahydropyranyletheru ze stupně 1 způsobem popsaným v příkladu 6, stupeň 11.

$[\alpha]_D^{22} = -77,8^\circ$ (c = 0,74, tetrahydrofuran)

^1H NMR (CD_3COCD_3): δ 1,03 (3H, d), 1,40 a 1,53 (6H, 2s), 1,91 (1H, m), 2,36 (3H, m), 2,53 (1H, dt), 2,85 (1H, m), 3,11 (1H, m), 3,91 (1H, dd), 5,33 (2H, s), 6,83 - 7,03 (5H, m), 7,11 (1H, s), 7,20 (1H, t), 7,28 (1H, m), 7,53 (1H, dd), 7,70 (1H, d), 7,91 (1H, d), 8,00 (1H, br s), 8,30 (1H, d).

Analýza pro $\text{C}_{32}\text{H}_{33}\text{ClNO}_4\text{SNa}\cdot\text{H}_2\text{O}$

vypočteno: C, 63,61; H, 5,84; N, 2,32

nalezeno: C, 63,64; H, 5,67; N, 2,28

P ř í k l a d 9

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

Stupeň 1: 3-((1-(S)-3-((7-chlor-2-chinoly) methoxy) fenyl)-3-(2-(2-(2-tetrahydropyranyloxy)-2-propyl) fenyl) propyl) thio)-2-(R)-methylpropanová kyselina

Postupuje se způsobem popsaným v příkladu 5, stupeň 2, s tím rozdílem, že se použije 3-merkapt-2-(R)-methylpropanoátu místo N-acetyl-L-cysteinu. Titulní sloučenina se připraví z benzyloholu z příkladu 6, stupeň 8.

^1H NMR (CD_3COCD_3): δ 1,11 (3H, d), 1,38 (6H, m), 1,51 - 1,70 (8H, m), 2,11 (1H, m), 2,36 (1H, m), 2,53 (1H, m), 2,66 (1H, dd), 2,93 (1H, t), 3,28 (1H, m), 3,83 (1H, m), 4,03 (1H, m), 4,41 (1H, m), 5,41 (2H, s), 6,93 - 7,33 (8H, m), 7,58 (1H, dd), 7,76 (1H, d), 8,00 (2H, m), 8,41 (1H, d).

Stupeň 2:

Titulní sloučenina se připraví z tetrahydropyranyletheru ze stupně 1, způsobem popsaným v příkladu 6, stupeň 11.

$[\alpha]_D^{22} = -99,5^\circ$ ($c=0,93$, THF).

$^1\text{H NMR}$ (CD_3COCD_3): δ 1,03 (3H, d), 1,43 a 1,50 (6H, 2s), 1,95 (1H, m), 2,27 (3H, m), 2,58 - 3,10 (3H, m), 3,88 (1H, br t), 5,33 (2H, s), 6,86 - 7,03 (5H, m), 7,15 (1H, s), 7,20 (1H, t), 7,33 (1H, m), 7,53 (1H, dd), 7,71 (1H, d), 7,95 (1H, d), 8,00 (1H, s), 8,33 (1H, d).

Analýza pro $\text{C}_{32}\text{H}_{33}\text{ClNO}_4\text{SNa}\cdot\text{H}_2\text{O}$

vypočteno: C, 63,61; H, 5,84; N, 2,32

nalezeno: C, 63,71; H, 5,70; N, 2,29

P ř í k l a d 1 0

Natrium 3-((1-(3-((7-chlor-2-chinolyloxy)methoxy)fenyl)-3-(2-(2-hydroxy-2-propyl)fenyl)propyl)thio)-2-ethylpropanoát

Stupeň 1: Ethyl 2-((acetylthio)methyl)butanoát

Ethyl 2-ethylpropanoát (5 g, 39 mmol) se zředí 5,6 ml (78 mmol) kyseliny thiooctové a směs se 36 hodin míchá při 65°C . Potom se směs zředí etherem, promyje vodou a organická fáze se vysuší síranem sodným. Odpařením do sucha se získá sloučenina jmenovaná v nadpise ve formě oranžového oleje, kterého se použije jako takového v následujícím stupni.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 0,96 (3H, t), 1,28 (3H, t), 1,70 (3H, m), 2,35 (3H, s), 3,10 (2H, m), 4,18 (2H, q).

Stupeň 2: Ethyl 2-(merkaptomethyl)butanoát

K roztoku thioesteru ze stupně 1 (5,00 g, 24,5 mmol) v methanolu (15 ml) se při teplotě 0°C a pod dusíkovou atmosférou přidá uhličitan draselný (9,67 g, 73,5 mmol). Výsledná směs se 0,5 hodiny míchá při 0°C a potom se k ní přidá kyselina octová (8,82 g, 147 mmol) a 25% vodný roztok octanu amonného. Titulní sloučenina se extrahuje ethylacetátem, extrakt se vysuší síranem

sodným, rozpouštědlo se oddestiluje a zbytek se přečistí destilací v límcovce (200°C, 0,1 MPa). Získá se 1,700 g titulní sloučeniny (výtěžek 45 %).

^1H NMR (CD_3COCD_3): δ 0,86 (3H, t), 1,25 (3H, t), 1,65 (2H, kvintet), 1,78 (1H, t), 2,45 (1H, kvintet), 2,68 (2H, m), 4,15 (2H, q).

Stupeň 3: Ethyl 3-((1-(3-((7-chlor-2-chinolyl)methoxy)fenyl)-3-(2-(2-hydroxy-2-propyl)fenyl)propyl)thio)-2-ethylpropanoát

Jako výchozí látky se použije diolu z příkladu 5, stupeň 1. Postupuje se způsobem popsaným v příkladu 1, metoda B, stupeň 7 s tím rozdílem, že se použije thiolu ze stupně 2 místo ethyl 2-(merkaptomethyl)butanoátu. Titulní sloučenina se připraví ve výtěžku 64 %.

^1H NMR (CD_3COCD_3): δ 0,75 (3H, 2t), 1,21 (3H, m), 1,46 (2H, kvintet), 1,51 (6H, s), 2,08 (2H, m), 2,25 - 2,63 (3H, m), 2,78 (1H, m), 3,08 (1H, m), 3,91 (1H, m), 4,08 (2H, m), 5,40 (2H, s), 6,92 - 7,10 (5H, m), 7,16 (1H, m), 7,25 (1H, t), 7,38 (1H, m), 7,58 (1H, dd), 7,75 (1H, dd), 8,00 (2H, m), 8,41 (1H, d).

Stupeň 4:

K roztoku esteru ze stupně 3 (540 mg, 0,89 mmol) v methanolu (20 ml) se přidá voda (4 ml). K výsledné suspenzi se přidá uhličitán draselný a potom 10N hydroxid sodný (120 μl). Směs se přes noc zahřívá na 45°C. Potom se reakční směs neutralizuje přidávkem 25% vodného roztoku octanu amonného a titulní sloučenina se extrahuje ethylacetátem. Extrakt se vysuší síranem sodným a odpaří za sníženého tlaku. Flash chromatografií na kyselině křemičité (za použití 20 % acetonu v toluenu) se získá čistá kyselina v množství 300 mg (výtěžek 59 %). Z této kyseliny se připraví sodná sůl způsobem popsaným v příkladu 1, metoda A, stupeň 10.

Analýza pro: $C_{33}H_{35}ClNO_4SNa \cdot 2,5H_2O$

vypočteno: C, 61,46; H, 6,20; N, 2,17

nalezeno: C, 61,42; H, 6,03; N, 2,12

P ř í k l a d 1 1

Natrium-3-((1-(3-((7-chlor-2-chinolyl)methoxy)fenyl)-3-(2-(2-hydroxy-2-propyl)fenyl)propyl)thio)propanoát

Jako výchozí látky se použije diolu z příkladu 5, stupeň 1. Postupuje se způsobem popsaným v příkladu 10, stupně 3 a 4 s tím rozdílem, že se použije methyl 3-merkaptopropanoátu místo thiolu ze stupně 2. Získá se titulní sloučenina.

Analýza pro: $C_{31}H_{31}ClNO_4SNa \cdot 1,5H_2O$

vypočteno: C, 62,18; H, 5,07; N, 2,33

nalezeno: C, 62,29; H, 5,52; N, 2,31

P ř í k l a d 1 2

Natrium 3-((1-(3-((7-chlor-2-chinolyl)methoxy)fenyl)-3-(2-(2-hydroxy-2-propyl)fenyl)propyl)thio)-2,2-dimethylpropanoát

Stupeň 1: Methyl 2,2-dimethyl-3-merkaptopropanoát

Postupuje se způsobem popsaným v Chem. Abstr. 53, 11490C. Přitom se z 3-brom-2,2-dimethylpropanoátu (J. Am. Chem. Soc., 77, 3 016 (1955)) získá thiol jmenovaný v nadpise.

Stupeň 2:

Vychází se z diolu z příkladu 5, stupeň 1. Postupuje se způsobem popsaným v příkladu 10, stupně 3 až 4 s tím rozdílem, že se použije methyl 2,2-dimethyl-3-merkaptopropanoátu místo thiolu ze stupně 2. Získá se titulní sloučenina.

Analýza pro: $C_{33}H_{35}ClNO_4SNa \cdot 2H_2O$

vypočteno: C, 62,36; H, 6,13; N, 2,20

nalezeno: C, 62,58; H, 5,98; N, 2,15

P ř í k l a d 3 0

3-((1-(3-((7-chlor-2-chinoly) methoxy) fenyl)-3-(2-(1-hydroxy-2,2,2-trifluorethyl) fenyl) propyl) thio) propanová kyselina.

Analýza pro: $C_{30}H_{27}ClF_3SNO_4S$

vypočteno: C, 61,07; H, 4,61; N, 2,37; S, 5,43

nalezeno: C, 61,27; H, 4,69; N, 2,40; S, 5,44

P ř í k l a d 6 2

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

Analýza pro $C_{33}H_{35}ClNO_4SNa \cdot 2H_2O$

vypočteno: C, 62,31; H, 6,13; N, 2,20

nalezeno: C, 62,40; H, 6,25; N, 2,10

P ř í k l a d 6 4

Natrium 3-((1-(S)-3-((7-chlor-2-chinoly) methoxy) fenyl)-3-(2-(2-hydroxy-2-propyl) fenyl) propyl) thio)-2-((4-chlorfenyl)-methyl) propanoát

Analýza pro $C_{38}H_{36}Cl_2NO_4SNa \cdot 3H_2O$

vypočteno: C, 60,80; H, 5,64; N, 1,87

nalezeno: C, 60,91; H, 5,08; N, 1,88

P ř í k l a d 6 5

2-(((1-(S)-3-((7-chlor-2-chinoly1)methoxy)fenyl)-3-(2-(2-hydroxy-2-propyl)fenyl)propyl)thio)methyl-4-pentanová kyselina

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,58 (6H, s), 2,05-2,20 (2H, m), 2,20-2,40 (2H, m), 2,40-2,70 (3H, m), 2,70-2,85 (1H, m), 3,00-3,15 (1H, m), 3,90 (1H, q), 4,95-5,10 (2H, m), 5,40 (2H, s), 5,55-5,75 (1H, m), 6,88 (1H, dd), 6,95 (1H, dd), 7,05-7,18 (4H, m), 7,20 (1H, d), 7,35 (1H, d), 7,50 (1H, dd), 7,70 (1H, dd), 7,75 (1H, dd), 8,10 (1H, br s), 8,15 (1H, d).

Analýza pro $\text{C}_{34}\text{H}_{35}\text{ClNO}_4\text{SNa}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (sodná sůl titulní sloučeniny)

vypočteno: C, 63,00; H, 6,06; N, 2,16

nalezeno: C, 63,25; H, 6,05; N, 2,22

P ř í k l a d 6 7

Natrium 3-(((1-(S)-3-((7-chlor-2-chinoly1)methoxy)fenyl)-3-(2-(2-hydroxy-2-propyl)fenyl)propyl)thio)-2-(methylthiomethyl)-propanoát

Analýza pro $\text{C}_{33}\text{H}_{35}\text{ClNO}_4\text{S}_2\text{Na}\cdot 1,5\text{H}_2\text{O}$

vypočteno: C, 60,07; H, 5,81; N, 2,12

nalezeno: C, 60,02; H, 6,01; N, 2,10

P ř í k l a d 6 8

Natrium 3-(((1-(S)-3-((7-chlor-2-chinoly1)methoxy)fenyl)-3-(2-(2-hydroxy-2-propyl)fenyl)propyl)thio)-2-cyklopropylpropanoát

Analýza pro $\text{C}_{34}\text{H}_{35}\text{ClNO}_4\text{SNa}$

vypočteno C, 66,71; H, 5,76; N, 2,29

nalezeno: C, 66,74; H, 5,74; N, 2,05

P ř í k l a d 6 9

Natrium 2-(((1-(S)-3-((7-chlor-2-chinoly1)methoxy)fenyl)-3-(2-(2-hydroxy-2-propyl)fenyl)propyl)thio)methyl)-4-pentanoát

$[\alpha]_D = -80^\circ$ (c = 1,00, ethanol)

Analýza pro $C_{34}H_{33}ClNO_4SNa \cdot 2H_2O$

vypočteno: C, 63,20; H, 5,77; N, 2,17

nalezeno: C, 63,13; H, 5,25; N, 2,14

P ř í k l a d 7 0

Natrium 3-(((1-(S)-3-((7-chlor-2-chinoly1)methoxy)fenyl)-3-(2-(2-hydroxy-2-propyl)fenyl)propyl)thio)-2-(fenylmethyl)-propanoát

$[\alpha]_D = -72^\circ$ (c = 1,0, ethanol)

P ř í k l a d 7 1

Natrium 3-(((1-(3-((7-chlor-2-chinoly1)methoxy)fenyl)-3-(2-(2-hydroxyethyl)fenyl)propyl)thio)-2-methylpropanoát

Analýza pro $C_{31}H_{31}ClNO_4SNa \cdot H_2O$

vypočteno: C, 63,10; H, 5,64; N, 2,37

nalezeno: C, 63,15; H, 5,74; N, 2,34

P ř í k l a d 7 2

Natrium 3-(((1-(S)-3-((7-chlor-2-chinoly1)methoxy)fenyl)-3-(2-(2-hydroxy-2-propyl)fenyl)propyl)thio)-2-fenylpropanoát

Analýza pro $C_{37}H_{35}ClNO_4SNa \cdot 1,5H_2O$

vypočteno: C, 65,82; H, 5,67; N, 2,07

nalezeno: C, 65,64; H, 5,68; N, 2,03

P ř í k l a d 1 3 1

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

Stupeň 1: 3-benzylthio-3-methylbutanová kyselina

Roztok 3,3-dimethylakrylové kyseliny (7 g, 70 mmol) a benzylmerkaptanu (8,9 ml, 7,5 mmol) v piperidinu (70 ml) se 2 dny zahřívá na teplotu zpětného toku. Potom se piperidin odpaří a produkt se rozdělí mezi ethylacetát a 1N vodný roztok kyseliny chlorovodíkové. Organická fáze se promyje roztokem chloridu sodného a vysuší síranem hořečnatým. Po odpaření rozpouštědla se produkt předestiluje v límce za vysokého vakua (133 Pa), čímž se získá 15,5 g sloučeniny jmenované v nadpise (výtěžek 99 %).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 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 -70°C . K amoniaku se přidá po malých kouscích za intenzivního míchání 8,3 g sodíku (0,35 mol). 3-benzylthio-3-methylbutanová kyselina ze stupně 1 (15,5 g, 69 mmol) se rozpustí v tetrahydrofuranu (50 ml) a získaný roztok se při -78°C přikape k výše uvedené směsi. Tmavě modrý roztok, který vznikne se 1 hodinu míchá při -78°C a potom se k němu přidává pevný chlorid amonný a vodný roztok chloridu amonného tak dlouho, dokud modré zbarvení nezmizí. Potom se roztok zahřeje na teplotu místnosti a amoniak se odpaří v proudu dusíku. Reakční směs se okyslí kyselinou octovou, extrahuje ethylacetátem, promyje roztokem chloridu sodného a vysuší síranem hořečnatým. Rozpouštědlo se odpaří a zbývajícího oleje se použije bez dalšího čištění.

^1H NMR (CDCl_3) 1,50 (6H, s), 2,38 (1H, s) a 2,72 (2H, s).

Stupeň 3:

Sloučenina jmenovaná v nadpise se připraví z enantiomeru alkoholu z příkladu 6, stupeň 8 a 3-merkpto-3-methylbutanové kyseliny způsobem popsaným v metodě J.

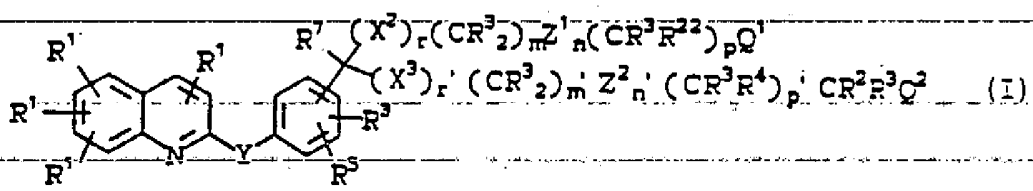
2094-91 Z

003311
21 1 92
URAD
ROVNVALEZY
A OBJEVY

- I.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Etherkyseliny hydroxyalkylchinolinu obecného vzorce I



kde

- R¹ představuje vodík, halogen, skupinu vzorce -CF₃, -CN, -NO₂ nebo N₃;
- R² představuje nižší alkylskupinu, nižší alkenylskupinu, nižší alkinylskupinu, skupinu vzorce -CF₃, -CH₂F, -CHF₂, -CH₂CF₃, popřípadě substituovanou fenylskupinu, popřípadě substituovanou benzylskupinu, popřípadě substituovanou 2-fenethylskupinu nebo dvě skupiny R² 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;
- R³ představuje vodík nebo R²;
- CR³R²² může představovat zbytek standardní aminokyseliny;
- R⁴ představuje halogen, skupinu vzorce -NO₂, -CN, -CR³, -SR³, NR³R³, NR³C(O)R⁷ nebo R³;
- R⁵ představuje vodík, halogen, skupinu vzorce -NO₂, -N₃, -CN, -SR², -NR³R³, -OR³, nižší alkylskupinu nebo skupinu vzorce -C(O)R³;
- R⁶ představuje skupinu vzorce -(CH₂)_s-C(R⁷R⁷)-(CH₂)_s-R³ nebo -CH₂C(O)NR¹²R¹²;

- 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 nebo kyslíku, přičemž každý z kruhů tohoto heterocyklického zbytku je utvořen z 5 nebo 6 atomů nebo
- B) zbytek obecného vzorce $W-R^9$;
- R^9 představuje zbytek obsahující až 20 atomů uhlíku, kterým je (1) alkylskupina nebo (2) alkylkarbonylskupina odvozená od organické acyklické nebo monocyklické karboxylové kyseliny, která neobsahuje v kruhu více než 1 heteroatom;
- R^{10} představuje skupinu obecného vzorce $-SR^{11}$, $-OR^{12}$ nebo $-NR^{12}R^{12}$;
- R^{11} představuje nižší alkylskupinu, skupinu obecného 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 vytvářejí kruh s 5 nebo 6 členy, který obsahuje 1 až 2 heteroatomy zvolené ze souboru zahrnujícího atomy kyslíku, síry a dusíku;
- R^{13} představuje nižší alkylskupinu, nižší alkenylskupinu, nižší alkinylskupinu, 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^{17} představuje nižší alkylskupinu, nižší alkenylskupinu, nižší alkinylskupinu nebo popřípadě substituovanou fenylskupinu, benzylskupinu nebo 2-fenethylskupinu;

R^{18} představuje nižší alkylskupinu, nižší alkenylskupinu, nižší alkinylskupinu, trifluormethylskupinu nebo popřípadě substituovanou fenylskupinu, benzylskupinu nebo 2-fenethylskupinu;

R^{19} představuje nižší alkylskupinu, nižší alkenylskupinu, nižší alkinylskupinu, trifluormethylskupinu nebo popřípadě substituovanou fenylskupinu, benzylskupinu nebo 2-fenethylskupinu;

R^{20} představuje vodík, alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, popřípadě substituovanou fenylskupinu, benzylskupinu, fenethylskupinu nebo pyridylskupinu nebo dvě skupiny R^{20} 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^{21} představuje vodík nebo R^{17} ;

R^{22} představuje R^4 , skupinu obecného vzorce CHR^7OR^3 nebo CHR^7SR^2 ;

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

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 po 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^1 představuje kyslík, síru nebo skupinu vzorce $S(O)$, $S(O)_2$ nebo 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 obecného vzorce $-CR^3R^3-X^1-$, $-X^1-CR^3R^3-$, $-CR^3R^3-X^1-CR^3R^3-$, $-NR^3C(O)-$ nebo $-C(O)NR^3-$;

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;

a jejich farmaceuticky vhodné soli.

2. Etherkyseliny podle nároku 1, 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 ;

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, který 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, trifluoromethylskupinu 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 CH_2SR^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 znamená číslo 1 a X^2 představuje skupinu vzorce $\text{CR}^{13}\text{R}^{16}$;

$m + n + p$ 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 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^3$, 1H (nebo 2E) 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 $-\text{NER}^3$, 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^1 představuje kyslík, síru nebo skupinu vzorce WR^3 ;

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

Y představuje skupinu obecného vzorce $-\text{CR}^3\text{R}^3-\text{X}^1-$;

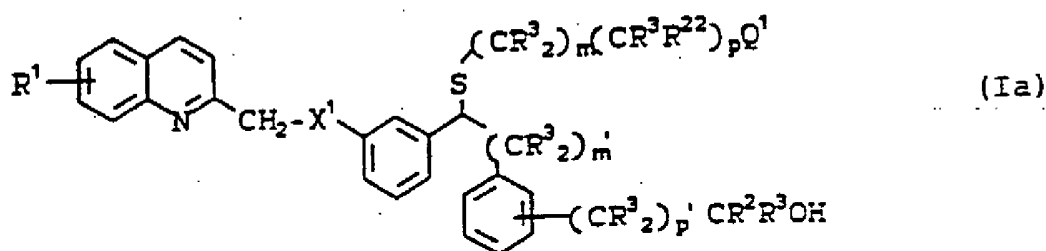
z^1 a z^2 nezávisle představuje vždy skupinu vzorce $-\text{HET}(-\text{R}^3-\text{R}^5)-$ a

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

a jejich farmaceuticky vhodné soli.

3. Etherkyseliny podle nároku 1, v nichž R^{22} , stojící v -poloze vůči Q^1 , představuje nižší alkylskupinu, trifluormethylskupinu nebo popřípadě substituovanou fenylskupinu.

4. Etherkyseliny podle nároku 1, jejichž struktura odpovídá obecnému vzorci Ia



kde

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

R^{22} představuje R^3 , $-\text{CH}_2\text{OR}^3$ nebo $-\text{CH}_2\text{SR}^2$;

Q^1 představuje $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, 1H (nebo 2H)-tetrazol-5-yl, $-\text{C}(\text{O})\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^{13}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{12}\text{R}^{12}$ nebo $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^{13}$;

m' představuje číslo 2 nebo 3;

p' představuje číslo 0 nebo 1;

$m + p$ má hodnotu 1 až 5;

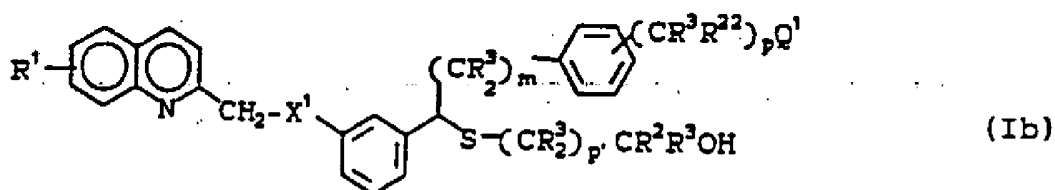
a jejich farmaceuticky vhodné soli.

5. Etherkyseliny podle nároku 4, kde m' představuje číslo 0.

6. Etherkyseliny podle nároku 4, kde X¹ představuje kyslík.

7. Etherkyseliny podle nároku 6, kde atom uhlíku stojící v α-poloze vůči zbytku Q¹ je substituován nižší alkylskupinou.

8. Etherkyseliny podle nároku 1, jejichž struktura odpovídá obecnému vzorci Ib



kde

R¹ představuje vodík, halogen, trifluormethylskupinu nebo kyanoskupinu;

R²² představuje R³, -CH₂OR³ nebo -CH₂SR²;

Q¹ představuje -C(O)OH, 1H (nebo 2H)-tetrazol-5-yl, -C(O)NHS-(O)₂R¹³, -C(O)NR¹²R¹² nebo NHS(O)₂R¹³;

m představuje číslo 0, 2 nebo 3;

p představuje číslo 0 nebo 1;

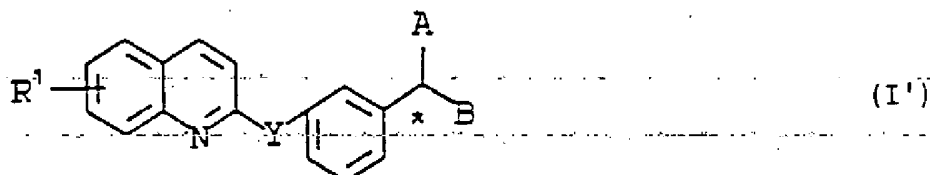
p' představuje číslo 1 až 4;

m + p má hodnotu 0 až 4;

a jejich farmaceuticky vhodné soli.

9. Etherkyseliny podle nároku 8, v nichž X^1 představuje kyslík.

10. Etherkyseliny podle nároku 1, jejich struktura odpovídá obecnému vzorci I'



kde jednotlivé substituenty mají následující význam:

č.	*	R ¹	Y	A	B
1	RS	7-Cl	CH ₂ O	SCH ₂ CHMeCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
2	RS	7-Cl	CH ₂ O	S(CH ₂) ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)C((CH ₂) ₄)OH
3	RS	7-Cl	CH ₂ O	S(CH ₂) ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (4-Cl-1,2-phe)CMe ₂ OH
4	RS	7-Cl	CH ₂ O	SCH ₂ CHMeCO ₂ H	(1,3-phe)CMe ₂ OH
5	RS	7-Cl	CH ₂ O	SCH ₂ (R)CH(NHAc)CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
6	R	7-Cl	CH ₂ O	SCH ₂ (S)CHMeCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
7	R	7-Cl	CH ₂ O	SCH ₂ (R)CHMeCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
8	S	7-Cl	CH ₂ O	SCH ₂ (S)CHMeCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
9	S	7-Cl	CH ₂ O	SCH ₂ (R)CHMeCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
10	RS	7-Cl	CH ₂ O	SCH ₂ CHEtCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
11	RS	7-Cl	CH ₂ O	S(CH ₂) ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
12	RS	7-Cl	CH ₂ O	SCH ₂ CMe ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
13	RS	7-Cl	CH ₂ S	SCH ₂ CHMeCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
14	RS	7-Cl	CH ₂ O	S(CH ₂) ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
15	RS	7-Br	CH ₂ O	SCH ₂ CHMeCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
16	S	7-Br	CH ₂ O	SCH ₂ (S)CHMeCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
17	R	7-Br	CH ₂ O	SCH ₂ (S)CHMeCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
18	S	7-Cl	CH ₂ O	S(CH ₂) ₂ CO ₂ H	S(CH ₂) ₂ CMe ₂ OH

Č.	*	R ¹	Y	A	B
19	S	7-Cl	CH ₂ O	SCH ₂ CHMeCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,3-phe)C(CF ₃) ₂ CH
20	RS	7-Cl	CH ₂ O	SCH ₂ CHMeCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)C(CF ₃) ₂ CH
21	RS	7-Cl	CH ₂ O	SCH ₂ CHMeCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,3-phe)CMe ₂ OH
22	RS	7-Cl	CH ₂ O	SCH ₂ CHEtCO ₂ H	SCH ₂ CMe ₂ CMe ₂ OH
23	RS	7-Cl	CH ₂ O	SCH ₂ CHMeCMe ₂ OH	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CO ₂ H
24	RS	7-Cl	CH ₂ O	SCH ₂ CHMeCMe ₂ OH	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CONH ₂
25	RS	7-Cl	CH ₂ O	SCH ₂ CHMeCO ₂ H	SCH ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
26	RS	7-Cl	CH ₂ O	SCH ₂ CHMeCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,4-phe)CMe ₂ OH
27	RS	7-Cl	CH ₂ S	SCH ₂ CHEtCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,3-phe)CMe ₂ OH
28	RS	7-Cl	CH ₂ O	SCH ₂ CH(OMe)CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
29	S	7-Cl	CH ₂ O	SCH ₂ (R)CHEtCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
30	RS	7-Cl	CH ₂ O	S(CH ₂) ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CH(CF ₃)CH
31	RS	7-Cl	CH ₂ OCH ₂	SCH ₂ CHEtCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
32	RS	7-F	CH ₂ O	SCH ₂ CH(n-Pr)CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
33	RS	7-Cl	CH ₂ O	SCH ₂ CMe ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
34	RS	7-Cl	CH ₂ O	SCH ₂ CHEtCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,3-phe)CMe ₂ OH
35	RS	7-CF ₃	CH ₂ O	SCH ₂ CHEtCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)C(CF ₃) ₂ CH
36	RS	H	CH ₂ O	SCH ₂ CHEtCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
37	RS	H	CH ₂ O	SCH ₂ CHEtCO ₂ H	(1,3-phe)CMe ₂ OH
38	RS	7-Cl	CH ₂ O	SCH ₂ CHEtCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (4-Br-1,2-phe)CMe ₂ CH
39	RS	7-Cl	CH ₂ O	SCH ₂ CHEtCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMeEtOH
40	RS	7-Cl	CH ₂ O	SCH ₂ CHEtCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CEt ₂ OH
41	RS	7-Cl	CH ₂ O	SCH ₂ CHEtCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)C((CH ₂) ₃)CH
42	RS	7-Cl	CH ₂ O	SCH ₂ CHMeCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ NH ₂
43	RS	7-Cl	CH ₂ O	SCH ₂ CHEtCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CHMeNHMe
44	RS	7-Cl	CH ₂ O	SCH ₂ CHEtCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CHMeNMe ₂
45	RS	7-Cl	CH ₂ O	SCH ₂ CHEtCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (2,5-fur)CMe ₂ OH
46	RS	7-Cl	CH ₂ O	SCH ₂ CHEtCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (2,6-pyr)CMe ₂ OH
47	RS	7-Cl	CH ₂ O	SCH ₂ CHEtCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (4,2-pyr)CMe ₂ OH
48	RS	7-Cl	CH ₂ O	SCH ₂ CHEtCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (2,5-thio)CMe ₂ CH

Č.	#	R ¹	Y	A	B
49	RS	7-Cl	CH ₂ O	SCH ₂ CHEtCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (3,2-pye)CMe ₂ OH
50	RS	7-CN	CH ₂ O	SCH ₂ CHEtCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,4-phe)CMe ₂ OH
51	RS	7-Cl	CH ₂ O	SCH ₂ CHEtCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,4-phe)CMe ₂ OH
52	RS	7-Cl	CH ₂ O	SCH ₂ CHMeCONHS(O) ₂ Me	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
53	RS	7-Cl	CH ₂ O	SCH ₂ CHMeCONH ₂	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
54	RS	7-Cl	CH ₂ O	SCH ₂ CHMeCONHMe	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
55	RS	7-Cl	CH ₂ O	SCH ₂ CHMeTz	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
56	RS	7-Cl	CH ₂ O	SCH ₂ CHEtTz	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
57	RS	7-Cl	CH ₂ O	SCH ₂ CHEtCONHS(O) ₂ CF ₃	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
58	RS	7-Cl	CH ₂ O	SCH ₂ CHMeNO ₂	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
59	RS	7-Cl	CH ₂ O	S(CH ₂) ₂ CONHS(O) ₂ Ph	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
60	R	7-Cl	CH ₂ O	SCH ₂ (S)CHEtCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)C(n-Pr) ₂ OH
61	RS	7-Cl	CH ₂ O	S(CH ₂) ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CH ₂ CMe ₂ OH
62	S	7-Cl	CH ₂ O	SCH ₂ (S)CHEtCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
63	RS	7-Cl	CH ₂ O	SCH ₂ CH(n-Pr)CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ NH ₂
64	S	7-Cl	CH ₂ O	SCH ₂ CH(CH ₂ (4-ClPh))CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
65	S	7-Cl	CH ₂ O	SCH ₂ CH(CH ₂ CH=CH ₂)CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
66	S	7-Cl	CH ₂ S(O) ₂	SCH ₂ CHEtCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMeOH
67	S	7-Cl	CH ₂ O	SCH ₂ CH(CH ₂ SMe)CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
68	S	7-Cl	CH ₂ O	SCH ₂ CH(c-Pr)CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
69	S	7-Cl	CH ₂ O	SCH ₂ CH(CH ₂ C≡CH)CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
70	S	7-Cl	CH ₂ O	SCH ₂ CH(CH ₂ Ph)CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
71	RS	7-Cl	CH ₂ O	SCH ₂ CHMeCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMeOH
72	S	7-Cl	CH ₂ O	SCH ₂ CHPhCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
73	S	7-Cl	CH ₂ S	SCH ₂ CHMeCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CH ₂ CMe ₂ OH
74	S	7-Cl	CH ₂ O	SCH ₂ CHEtCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CH ₂ CMe ₂ OH
75	S	7-Cl	CH ₂ O	SCH ₂ CH(n-Pr)CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
76	RS	7-Cl	CH ₂ O	SCH ₂ CHEtCO ₂ H	(1,2-phe)CMe ₂ OH

№.	*	R ¹	Y	A	B
77	S	7-Cl	CH ₂ O	SCH ₂ CHEtCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)C(CH ₂ OCH ₂)OH
78	RS	7-Cl	CH ₂ O	S(CH ₂) ₂ CMe ₂ OH	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CO ₂ H
79	RS	7-Cl	CH ₂ O	S(CH ₂) ₂ CMe ₂ OH	(1,3-phe)CO ₂ H
80	RS	7-Cl	CH ₂ O	S(CH ₂) ₂ CO ₂ H	CH ₂ CHOH(1,4-phe)CN
81	RS	7-Cl	CH ₂ O	S(CH ₂) ₂ CO ₂ H	CH ₂ CHOH(1,3-phe)CN ₄ H
82	RS	7-Cl	CH ₂ O	S(CH ₂) ₂ CO ₂ H	CH ₂ CHOH(1,4-phe)CN ₄ H
83	S	7-Cl	CH ₂ O	S(CH ₂) ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
84	S	7-Cl	CH ₂ O	SCH ₂ CHCF ₃ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
85	S	7-Cl	CH ₂ O	S(CH ₂) ₃ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
86	S	7-Cl	CH ₂ O	S(CH ₂) ₂ CHMeCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
87	S	7-Cl	CH ₂ O	S(O) ₂ CH ₂ (S)CHEtCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
88	S	7-Cl	CH ₂ O	SCH ₂ CH(CH ₂ OMe)CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
89	S	7-Cl	CH ₂ O	S(CH ₂) ₂ CMe ₂ OH	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CO ₂ H
90	R	7-Cl	CH ₂ O	S(CH ₂) ₂ CMe ₂ OH	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CO ₂ H
91	S	7-Cl	CH ₂ O	SCH ₂ (S)CHEtCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,3-phe)CMe ₂ OH
92	S	7-Cl	CH ₂ O	SCH ₂ CHEtCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,3-phe)(1,1-c-Bu)OH
93	S	7-Cl	CH ₂ O	S(CH ₂) ₂ CMe ₂ OH	(CH ₂) ₃ (1,2-phe)COOH
94	R	7-Cl	CH ₂ O	S(CH ₂) ₂ CO ₂ H	S(CH ₂) ₂ (1-1-c-Pen)OH
95	S	7-Cl	CH ₂ O	SCH ₂ CH(CH ₂ CF ₃)CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
96	S	7-Cl	CH ₂ O	S(CH ₂) ₂ CMe ₂ OH	(CH ₂) ₂ (4-Cl-1,2-phe)CO ₂ H
97	R	7-Cl	CH ₂ O	SCH ₂ (S)CHEtCONHS(O) ₂ Me	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ CH
98	S	7-Cl	CH ₂ O	S(CH ₂) ₂ CMeOH	(CH ₂) ₂ (1,3-phe)CMe ₂ CO ₂ H
99	S	7-Cl	CH ₂ O	S(CH ₂) ₂ CMeOH	(CH ₂) ₂ (1,3-phe)CHMeCO ₂ H
100	S	7-Cl	CH ₂ O	S(CH ₂) ₃ CMe ₂ OH	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CO ₂ H
101	S	7-Cl	CH ₂ O	SCH ₂ (S)CHEtCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,4-phe)CMe ₂ CH
102	RS	7-Cl	CH ₂ O	S(CH ₂) ₂ CMe ₂ OH	(CH ₂) ₂ (1,3-phe)CN ₄ H
103	S	7-Cl	CH ₂ O	S(CH ₂) ₃ CMe ₂ OH	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMeCO ₂ H
104	S	7-Cl	CH ₂ O	S(CH ₂) ₃ CMe ₂ OH	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CHMeCONHS(O) ₂ CH ₃
105	S	7-Cl	CH ₂ O	S(CH ₂) ₂ CMe ₂ OH	(CH ₂) ₃ (1,2-phe)CO ₂ H

č. *	R ¹	Y	A	B
106 R	7-Cl	CH ₂ O	S(O) ₂ CH ₂ (S)CHEtCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
107 S	7-Cl	CH ₂ O	S(CH ₂) ₂ CMe ₂ OH	(CH ₂) ₂ (4-Cl-1,2-phe)CHMeCO ₂ H
108 S	7-Cl	CH ₂ O	SCH ₂ (S)CHMeCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CH ₂ CMe ₂ OH
109 S	7-Cl	CH ₂ O	S(CH ₂) ₃ CMe ₂ OH	(CH ₂) ₂ (4-Cl-1,2-phe)CO ₂ H
110 R	7-Cl	CH ₂ O	S(CH ₂) ₂ CMe ₂ OH	(CH ₂) ₂ (4-Cl-1,2-phe)CO ₂ H
111 S	7-Cl	CH ₂ O	S(CH ₂) ₃ CMe ₂ OH	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ CO ₂ H
112 S	7-Cl	CH ₂ O	S(CH ₂) ₂ CMe ₂ OH	(CH ₂) ₃ (R)CHMe ₂ CO ₂ H
113 S	7-Cl	CH ₂ O	S(CH ₂) ₃ CEt ₂ OH	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CO ₂ H
114 S	7-Cl	CH ₂ O	S(CH ₂) ₃ CEt ₂ OH	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CHMeCO ₂ H
115 R	7-Cl	CH ₂ O	SCHMeCH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
116 S	7-Cl	CH ₂ O	S(CH ₂) ₃ CMe ₂ OH	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CHEtCO ₂ H
117 S	7-Cl	CH ₂ O	S(CH ₂) ₃ CMe ₂ OH	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CH(n-Pr)CO ₂ H
118 S	7-Cl	CH ₂ O	S(CH ₂) ₃ CMe ₂ OH	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CH(i-Pr)CO ₂ H
119 R	7-Cl	CH ₂ O	SCH ₂ MeCHMeCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
120 R	7-Cl	CH ₂ O	S(CH ₂) ₂ CMe ₂ OH	(CH ₂) ₃ (R)CHMeCO ₂ H
121 R	7-Cl	CH ₂ O	SCH ₂ (S)CHMeCN ₄ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
122 S	7-Cl	CH ₂ O	SCH ₂ (S)CHMeCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (3-OH-1,4-phe)CHMeCE
123 S	7-Cl	CH ₂ O	S(CH ₂) ₃ CHMeOH	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CHMeCO ₂ H
124 R	7-Cl	CH ₂ O	S(S)CHMeCH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
125 R	7-Cl	CH ₂ O	S(R)CHMeCH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
126 R	7-Cl	CH ₂ O	S(S)CHMe(S)CHMeCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
127 R	7-Cl	CH ₂ O	S(R)CHMe(R)CHMeCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
128 R	7-Cl	CH ₂ O	SCHEtCH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
129 S	7-Cl	CH ₂ O	S(CH ₂) ₃ CHMeOH	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CHEtCO ₂ H
130 S	7-Cl	CH ₂ O	SCH ₂ (S)CHMeCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CH(OH)CH ₂ (CE)H
131 R	7-Cl	CH ₂ O	SCMe ₂ CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
132 R	7-Cl	CH ₂ O	SCH ₂ CHMeCH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH

Č. *	R ¹	Y	A	B
133 R	7-Cl	CH ₂ S	SCH ₂ (1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
134 S	7-Cl	CH ₂ SO ₂	SCH ₂ (1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CO ₂ H
135 S	7-Cl	CH ₂ O	S(CH ₂) ₃ CMe ₂ OH	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)(R)CHEtCO ₂ H
136 S	7-Cl	CH ₂ O	S(CH ₂) ₃ CMe ₂ OH	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)(S)CHEtCO ₂ H
137 S	7-Cl	CH ₂ O	S(CH ₂) ₃ CMe ₂ OH	(CH ₂) ₂ (4-Cl-1,2-phe)CHEtCO ₂ H
138 S	7-Cl	CH ₂ O	S(CH ₂) ₃ CMe ₂ OH	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CEt ₂ CO ₂ H
139 S	7-Cl	CH ₂ O	S(CH ₂) ₃ CMe ₂ OH	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CH ₂ CO ₂ H
140 S	7-Cl	CH ₂ O	S(CH ₂) ₃ CMe ₂ OH	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CH(OH)CO ₂ H
141 S	7-Cl	CH ₂ S	SCH ₂ CMe ₂ CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CHEtCO ₂ H
142 S	7-Cl	CH ₂ O	S(CH ₂) ₃ CMe ₂ OH	(CH ₂) ₂ CHMeCH ₂ CO ₂ H
143 R	7-Cl	CH ₂ O	SCH ₂ CMe ₂ CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
144 S	7-Cl	CH ₂ O	S(CH ₂) ₄ CMe ₂ OH	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CHEtCO ₂ H
145 S	7-F	CH ₂ O	SCH ₂ CMe ₂ CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CO ₂ H
146 S	7-Br	CH ₂ O	SCH ₂ CMe ₂ CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CO ₂ H
147 S	7-I	CH ₂ O	SCH ₂ (1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CHEtCO ₂ H
148 S	7-CF ₃	CH ₂ O	SCH ₂ (1,1-c-Bu)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMeCO ₂ H
149 S	7-CN	CH ₂ O	SCH ₂ CMe ₂ CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CHEtCO ₂ H
150 S	7-NO ₂	CH ₂ O	SCH ₂ (1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CO ₂ H
151 R	7-N ₃	CH ₂ O	SCH ₂ (1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
152 RS	7-Cl	CH ₂ O	S(CH ₂) ₂ CMe ₂ OH	(CH ₂) ₂ CMe ₂ CH ₂ CO ₂ H
153 R	7-Cl	CH ₂ O	S(1,2-phe)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
154 R	7-Cl	CH ₂ O	S(CH ₂) ₃ CMe ₂ OH	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CHEtCO ₂ H
155 S	7-Cl	CH ₂ O	S(CH ₂) ₂ CMe ₂ OH	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CHEtCO ₂ H
156 S	7-Cl	CH ₂ O	S(CH ₂) ₃ CMe(4-Cl-Ph)OH	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CHEtCO ₂ H
157 R	7-Cl	CH ₂ O	SCH ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH	(CH ₂) ₂ CMe ₂ CH ₂ CO ₂ H
158 R	7-Cl	CH ₂ O	SCH ₂ (1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
159 R	7-Cl	CH ₂ O		(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
160 R	7-Cl	CH ₂ O	SCH ₂ CMe ₂ CHMeCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
161 S	7-Cl	CH ₂ O	SCH ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH	(CH ₂) ₂ CMe ₂ CH ₂ CO ₂ H

č. *	R ¹	Y	A	B
162 R	7-Cl	CH ₂ O	SCHMeCMe ₂ CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
163 R	7-Cl	CH ₂ O	S(1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
164 R	7-Cl	CH ₂ O	S(1,1-c-Pr)CHMeCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
165 R	7-Cl	CH ₂ O	S(1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,3-phe)CMe ₂ OH
166 R	7-Cl	CH ₂ O	S(1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)(1,1-c-Bu)OH
167 R	7-Cl	CH ₂ O	S(1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,3-phe)(1,1-c-Bu)OH
168 R	7-Cl	CH ₂ O	SCH ₂ (1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,3-phe)CMe ₂ OH
169 R	7-Cl	1 & 2	SCH ₂ (1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
170 R	7-Cl	OCH ₂	S(1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
171 R	7-F	1 & 2	S(1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
172 R	6,7-F ₂	CH ₂ O	S(1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH

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

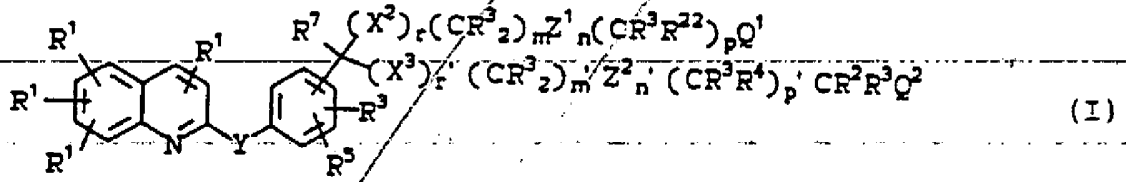
12. Farmaceutický přípravek podle nároku 11, v y z n a č u j í c í s e t í m , že přídatně obsahuje účinné množství druhé účinné složky zvolené ze souboru zahrnujícího nesteroidní protizánětlivá léčiva, periferní analgetická činidla, inhibitory cyklooxygenasy, antagonisty leukotrienu, inhibitory biosyntézy leukotrienu, antagonisty H₂-receptorů, antihistaminická činidla, antagonisty prostaglandinu, antagonisty thromboxanu, inhibitory thromboxansynthetasy a ACE antagonisty.

13. Farmaceutický přípravek podle nároku 12, v y z n a č u j í c í s e t í m , že druhou účinnou složkou je nesteroidní protizánětlivé činidlo.

14. Farmaceutický přípravek podle nároku 13, v y z n a -
č u j í c í s e t í m , že hmotnostní poměr sloučeniny po-
dle nároku 1 ke druhé účinné složce leží v rozmezí od asi
1 000 : 1 do asi 1 : 1 000.

MP-1064-91-Ho

Vzorec pro anotaci (I)



PRIL
PROJEKTY
OBJEVY
URAD
2 1 1 9 2
130
0 0 0 1 4
2

Bliv!

1