



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO

(21) Broj prijave:



HR P990394A A2

HR P990394A A2

(12) PRIJAVA PATENTA

(51) Int. Cl. 7: C 07 C 63/04
A 61 K 31/015
A 61 K 31/192

(22) Datum podnošenja prijave patenta: 20.12.1999.

(41)(43) Datum objave prijave patenta: 31.08.2000.

(31) Broj prve prijave: 60/113,446;
60/151,814;

(32) Datum podnošenja prve prijave: 23.12.1998.;
30.08.1999.;

(33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: US
US

(71) Podnositelj prijave:

(72) Izumitelji:

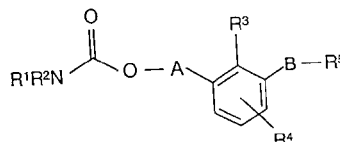
F. Hoffmann - La Roche AG, Grenzacherstrasse 124, 4070 Basel, CH
Francisco Javier Lopez-Tapia, 32667 Foxglove Way, Union City, 94587 CA,
US
Alexander Victor Muehldorf, 756 Dona Avenue, Sunnyvale, 94087 CA, US
Counde O'Yang, 1420 Bellingham Way, Sunnyvale, 98087 CA, US
Daniel Lee Severance, 3927 Nobel Drive, Apt. 168, San Diego, 92122 CA,
US

(74) Punomoćnik:

CPZ - CENTAR ZA PATENTE d.d., ZAGREB, HR

(54) Naziv izuma: DERIVATI ARIL KARBOKSILNIH KISELINA I TETRAZOLA

(57) Sažetak: Ovaj izum odnosi se na spojeve koji su općenito modulatori IP receptora, posebno agonisti IP receptora, i koji se mogu prikazati formulom I:



u kojoj su R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , A i B definirani u opisu, na njihove pojedinačne izomere, racemične ili ne-racemične smjese izomera, ili na njihove farmaceutski prihvatljive soli ili solvate. Izum se nadalje odnosi na farmaceutske sastave koji sadrže takve spojeve i na metode za njihovu upotrebu kao terapijskih sredstava.

HR P990394A A2

Predloženi izum odnosi se na modulatore prostaglandin I₂ (IP) receptora, posebno na IP receptor agoniste, naročito na određene derivate karboksilnih kiselina i aril tetrazola, farmaceutske sastave koji ih sadrže i na metode za njihovu upotrebu kao terapijskih sredstava.

5 Stanje tehnike

Prostaciklin (PGI₂) je član porodice prostaglandina i on je endogeni agonist ligand za IP receptor. PGI₂ pokazuje brojne fiziološke i farmakološke učinke u tijelu i ima istaknuto djelovanje na kardiovaskularni sistem, posebno na krvne žile, razne krvne stanice uključiv trombocite, na bubrege, na autonomne živce i na komponente upalnog i imunskog sistema. Na primjer, u kardiovaskularnom sistemu PGI₂ uzrokuje jaku vazodilataciju koja konačno ima za posljedicu hipotenziju. On također djeluje na ne-vaskularne glatke mišiće čime uzrokuje bronhodilataciju, relaksacije uterusa i kontrakciju gastrointestinalnog glatkog mišića. K tome, on povisuje pH, sadržaj pepsina i opću sekreciju želučane kiseline. U krvi PGI₂ inhibira agregaciju trombocita i doprinosi anti-trombogenicim svojstvima neoštećene vaskularne stijenke. Iz toga se može zaključiti da upotreba stabilnih analognih oponašatelja PGI₂ također može inhibirati taloženje trombocita na trombogene površine kao što su aterosklerotične pločice. U bubrezima PGI₂ potiče diurezu, natriurezu, kaliurezu i uzrokuje sekreciju renina iz bubrežnog korteksa.

Zbog labilnosti PGI₂-a, razvijeno je mnoštvo kemijski jedinstvenih analoga, ali njima nedostaje receptorska selektivnost i/ili se oni brzo razgrađuju s biološkom transformacijom. Općenito, postoji potreba za jakim, dobro podnošljivim i visoko selektivnim IP receptor agonistima s farmakokinetikom prikladnom za dugotrajno, uobičajeno (tj. QD, BID, TID) oralno doziranje. Spojevi predloženog izuma i sastavi koji ih sadrže odgovaraju toj potrebi i oni se mogu upotrijebiti za liječenje raznih poremećaja s manje sporednih učinaka.

U.S. patent br. 3,649,637 (Howes et al.) odnosi se na određene derivate fenoksi tetrazola koji su opisani kao korisni za liječenje upalnih poremećaja.

U.S. patent br. 4,878,942 (Motegi et al.) odnosi se na određene benzamidne derivate za koje piše da imaju herbicidno djelovanje i da djeluju na regulacije rasta biljaka.

U.S. patenti br. 5,378,716; 5,536,736; 5,703,099 i 5,935,985 (Hamaka et al.) i europski patent br. EP 558 062 B1 odnose se na određene derivate fenoksi octene kiseline za koje piše da djeluju inhibicijski prema IP receptoru kod agregacije krvnih pločica.

U.S. patent br. 5,763,489 (Taniguchi et al.) i PCT objavljena patentna prijava W0 95/24393 odnose se na određene derivate naftalena za koje piše da imaju djelovanje IP receptor agonista koji se mogu upotrijebiti za liječenje arterijskog začepjenja, restenoze, arterioskleroze, cerebrovaskularne bolesti ili ishemijske srčane bolesti.

Britanska patentna prijava br. GB 1,079,414 (tvrtke Smith & Nephew) odnosi se na određene derivate N-fenil-o-karbamoilfenoksi octene kiseline za koje piše da imaju analgetsko i anti-upalno djelovanje.

Njemačka patentna prijava br. DT 24 32 560 (tvrtke Boehringer Mannheim) odnosi se na određene derivate 2-(4-karboniloksialkil)fenoksi alkanske kiseline za koje piše da se mogu upotrijebiti za liječenje ateroskleroze i kao intermedijati za antibiotike sa strukturom (3-laktama).

Objavljena PCT patentna prijava W0 99/24397 (tvrtke Fujisawa) odnosi se na određene derivate benzocikloheptena za koje piše da imaju djelovanje IP receptor agonista koji se mogu upotrijebiti za liječenje arterijskog začepjenja, cerebrovaskularne bolesti, hepatičke ciroze, arterioskleroze, ishemijske srčane bolesti, restenoze nakon perkutane transluminalne koronarne angioplastije, hipertenzije i dermatoze.

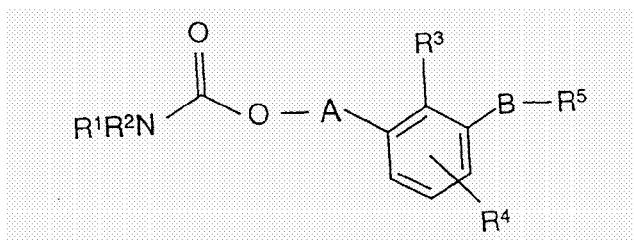
Objavljena PCT patentna prijava W0 99/32435 (tvrtke Fujisawa) odnosi se na određene derivate naftalena za koje piše da imaju djelovanje IP receptor agonista koji se mogu upotrijebiti za liječenje arterioskleroze, cerebrovaskularne bolesti, ishemijske srčane bolesti, dermatoze, upalne crijevne bolesti i za inhibiciju metastaziranja raka.

Vavayannis et al., *Eur. J. Med. Chim. Ther.* 1985, 20, 37-42, odnosi se na određene derivate dimetilkarbamata za koje piše da imaju djelovanje antiholinesteraze.

Marsh et al., *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1996, 8, 941-942 odnosi se na određene poliaminske linkere u krutoj fazi za koje piše da se mogu upotrijebiti u sintezi i pripremanju usmjerenih knjižnica prema tripanotio reduktazi.

Sve ovdje citirane publikacije, patentni i patentne prijave, navedene gore ili u nastavku, smatraju se ovdje ugrađene cijelim svojim sadržajem.

Izumom su dati spojevi formule I:



u kojoj

- 5 R¹ i R² predstavljaju neovisno u svakom slučaju alkil, aril, aralkil, heteroaril, cikloalkil ili heterociklil;
 R³ i R⁴ predstavljaju neovisno u svakom slučaju vodik, alkil, alkoksi, amino, halogen, haloalkil, hidroksialkil, nitro, aril, aralkil ili heterociklil;
 R⁵ predstavlja neovisno u svakom slučaju -COOR ili tetrazolil;
 R⁶ predstavlja neovisno u svakom slučaju vodik ili alkil;
 10 A predstavlja neovisno u svakom slučaju alkilen ili alkenilen;
 B predstavlja neovisno u svakom slučaju -O(CH₂)_m ili -(CH₂)_n;
 m predstavlja neovisno u svakom slučaju cijeli broj od 1 do i uključiv 8;
 n predstavlja neovisno u svakom slučaju cijeli broj od 0 do i uključiv 8;
 ili njihovi pojedinačni izomeri, racemične ili ne-racemične smjese izomera, ili njihove farmaceutski prihvatljiva soli ili
 15 solvati.

Izum se nadalje odnosi na farmaceutske sastave koji sadrže terapijski učinkovitu količinu barem jednog spoja formule I, ili njegovog pojedinačnog izomera, racemične ili ne-racemične smjese izomera, ili njegove farmaceutski prihvatljive soli ili solvata u mješavini s najmanje jednim prikladnim nosačem. U prednosnoj izvedbi, farmaceutski sastavi prikladni
 20 su za davanje subjektu čije stanje bolesti se može ublažiti liječenjem s IP receptor modulatorom, posebno s IP receptor agonistom.

Izum se nadalje odnosi na farmaceutske sastave koji sadrže terapijski učinkovitu količinu barem jednog spoja formule I, ili njegovog pojedinačnog izomera, racemične ili ne-racemične smjese izomera, ili njegove farmaceutski prihvatljive soli ili solvata u mješavini s najmanje jednim farmaceutski prihvatljivim nosačem i koji farmaceutski sastavi su
 25 prikladni za davanje subjektu.

Izum se nadalje odnosi na metodu liječenja koja uključuju davanje subjektu, kojem je potrebno takovo liječenje, terapijski učinkovite količine barem jednog spoja formule I, ili njegovog pojedinačnog izomera, racemične ili
 30 ne-racemične smjese izomera, ili njegove farmaceutski prihvatljive soli ili solvata. U prednosnoj izvedbi subjekt kojem je potrebno takovo liječenje pati od bolesnog stanja povezanog s nepravilnim ozdravljenjem rana, nekrozom tkiva, preuranjenom kontrakcijom maternice, gastričkom ulceracijom, spolnom disfunkcijom kod muškaraca i žena, jakim menstrualnim bolom, nepravilnom imunoregulacijom, nepravilnom agregacijom trombocita, ili nepravilnom funkcijom neutrofila. U drugoj prednosnoj izvedbi spoj formule I, ili njegov pojedinačni izomer, racemična ili ne-racemična smjesa
 35 izomera, ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol ili solvat je IP receptor modulator, posebno IP receptor agonist.

Izum se nadalje odnosi na metodu liječenja koja uključuje davanje subjektu, koji pati od bolesnog stanja povezanog s nepravilnim protokom krvi, terapijski učinkovite količine barem jednog spoja formule I, ili njegovog pojedinačnog
 40 izomera, racemične ili ne-racemične smjese izomera, ili njegove farmaceutski prihvatljive soli ili solvata. U prednosnoj izvedbi, subjekt pati od kardiovaskularnog bolesnog stanja, bolesnog stanja hipertenzije, ishemijskog bolesnog stanja, ili renalnog bolesnog stanja. U izvedbi kojoj se daje veću prednost subjekt pato od kardiovaskularnog bolesnog stanja koje je bolest začepjenja perifernih arterija (PAOD), povremena hromost, kritična ishemija limba, tromboza, ateroskleroza, thromboangiitis obliterans (Buergerova bolest), Raynaudov sindromom, Takayashu-jeva bolest, migracijski superficijalni venski tromboflebitis, akutno arterijsko začepljenje, bolest koronarne arterije, restenoza nakon angioplastije, udar, ili rekurentna miokardijalna infarktacija. U drugoj prednosnoj izvedbi, spoj formule I, ili njegov
 45 pojedinačni izomer, racemična ili ne-racemična smjesa izomera, ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol ili solvat je IP receptor modulator, posebno IP receptor agonist.

Ako nije navedeno drugačije, slijedeći pojmovi koji se koriste u ovoj patentnoj prijavi, uključujući opis i patentne
 50 zahtjeve, imaju dolje date definicije. Treba napomenuti da, kako se ovdje rabi u opisu i u priloženim patentnim zahtjevima, oblici jednine neodređenih i određenih članova (e. "a", "an" i "the") obuhvaćaju također i množinu, osim ako smisao jasno nalaže drugačije.

"Alkil" znači jednovalentan, razgranat ili nerazgranat, zasićen ugljikovodični radikal koji se sastoji samo od ugljikovih i
 55 vodikovih atoma i koji ima od 1 do i uključiv 12 ugljikovih atoma, ako nije navedeno drugačije. Primjeri alkilnih

radikala uključuju ali nisu ograničeni samo na metil, etil, propil, izopropil, butil, izobutil, sek-butil, terc-butil, pentil, n-heksil, oktil, dodecil i slično.

5 "Alkilen" znači dvovalentan, ravan ili razgranat, zasićen ugljikovodični radikal koji se sastoji samo od ugljikovih i vodikovih atoma i koji ima od 8 do i uključiv 12 ugljikovih atoma, ako nije navedeno drugačije. Primjeri alkilenskih radikala uključuju, ali nisu ograničeni samo na metilen, etilen, trimetilen, propilen, tetrametilen, pentametilen, etiletilen i slično.

10 "Alkenilen" znači dvovalentan, ravan ili razgranat nezasićen ugljikovodični radikal koji sadrži najmanje jednu dvostruku vezu i ima od 2 do i uključiv 8 ugljikovih atoma, ako nije navedeno drugačije. Alkenilenski radikali uključuju cis ili trans (E) ili (Z) izomerne skupine ili njihove smjese nastale zbog asimetričnih ugljikovih atoma. Primjeri alkenilenskih radikala uključuju, ali nisu ograničeni samo na etenilen, 2-propenilen, 1-propenilen, 2-butenil, 2-pentenilen i slično.

15 "Alkoksi" znači radikal -OR u kojem R predstavlja alkil definiran kao gore. Primjeri alkoksi radikala uključuju, ali nisu ograničeni samo na metoksi, etoksi, izopropoksi, butoksi, sek-butoksi, izobutoksi i slično.

20 "Aralkil" znači radikal R'R"- gdje R' predstavlja arilni radikal definiran kao ovdje, a R" je alkilni radikal definiran kao gore. Primjeri aralkilnih radikala uključuju ali nisu ograničeni samo na benzil, feniletil, 3-fenil-propil i slično.

25 "Aril" znači jednovalentan, monociklički aromatski ugljikovodični radikal, koji se sastoji od jednog ili više kondenziranih prstenova, u kojima je najmanje jedan prsten aromatske naravi, koji prema potrebi može biti supstituiran s hidroksi, cijano, nižim alkilom, nižim alkoksi, tioalkilom, halogenim, haloalkilom, hidroksialkilom, nitro, alkoksikarbonilom, amino, alkilamino, dialkilamino, amino-karbonilom, karbonilamino, aminosulfonilom, sulfonilamino i/ili trifluormetilom, ako nije navedeno drugačije. Primjeri arilnih radikala uključuju, ali nisu ograničeni samo na fenil, naftil, bifenil, indanil, antrakinolil i slično.

30 "Cikloalkil" znači jednovalentan, zasićen karbociklički radikal koji sadrži jedan ili više prstenova, koji prema potrebi može biti supstituiran s hidroksi, cijano, nižim alkilom, alkoksi, tioalkilom, halogenim, haloalkilom, hidroksialkilom, nitro, alkoksikarbonilom, amino, alkilamino, dialkilamino, aminokarbonilom, karbonil-amino, aminosulfonilom, sulfonilamino, i/ili trifluor-metilom, ako nije navedeno drugačije. Primjeri cikloalkilnih radikala uključuju, ali nisu ograničeni samo na ciklopropil, ciklobutil, 3-etilciklobutil, cikloheksil, cikloheptil i slično.

35 "Heteroaril" znači jednovalentan, aromatski karbociklički radikal koji ima jedan ili više prstenova u koje je ugrađen jedan, dva ili više heteroatoma (odabranih između dušika, kisika ili sumpora), koji prema potrebi može biti supstituiran s hidroksi, cijano, nižim alkilom, nižim alkoksi, tioalkilom, halogenim, haloalkilom, hidroksi-alkilom, nitro, alkoksikarbonilom, amino, alkilamino, dialkilamino, aminokarbonilom, karbonilamino, amino-sulfonilom, sulfonilamino i/ili trifluormetilom, ako nije navedeno drugačije. Primjeri heteroarilnih radikala uključuju, ali nisu ograničeni samo na imidazolil, oksazolil, pirazinil, tiofenil, kinolil, benzofuril, piridil, indolil, pirolil, piranil, naftiridinil i slično.

40 "Heterociklil" znači jednovalentan, zasićen karbociklički radikal koji se sastoji od jednog ili više prstenova, u koji je ugrađen jedan, dva ili više heteroatoma (odabranih između dušika, kisika ili sumpora), koji prema potrebi može biti supstituiran s hidroksi, cijano, nižim alkilom, nižim alkoksi, tioalkilom, halogenim, haloalkilom, hidroksialkilom, nitro, alkoksi-karbonilom, amino, alkilamino, dialkilamino, amino-karbonilom, karbonilamino, aminosulfonilom, sulfonilamino i/ili trifluormetilom, ako nije navedeno drugačije. Primjeri heterocikličkih radikala uključuju, ali nisu ograničeni samo na morfolinil, piperazinil, piperidinil, pirolidinil, tetrahidropiranil, tiomorfolinil i slično.

"Halogen" znači radikal fluor, brom, klor i/ili jod.

50 "Haloalkil" znači alkil, definiran kao ovdje, supstituiran u bilo kojem položaju s jednim ili više halogenih atoma, definiranih kao ovdje. Primjeri haloalkilnih radikala uključuju, ali nisu ograničeni samo na 1,2-difluorpropil, 1,2-diklorpropil, trifluormetil, 2,2,2-trifluoretal, 2,2,2-trikloretil i slično.

55 "Hidroksialkil" znači alkil, definiran kao ovdje, supstituiran s jednom ili više hidroksi skupina. Primjeri hidroksialkilnih radikala uključuju, ali nisu ograničeni samo na hidroksimetil, 2-hidroksietil, 2-hidroksipropil, 3-hidroksipropil, 2-hidroksibutil, 3-hidroksibutil, 4-hidroksibutil, 2,3-dihidroksipropil, 1- (hidroksimetil)-2-hidroksietil, 2,3-dihidroksibutil, 3,4-dihidroksibutil, 2-(hidroksimetil)-3-hidroksipropil slično.

60 "Izomer" znači različite spojeve koji imaju istu molekulsku formulu, koji se razlikuju prirodom ili sekvencom vezanja njihovih atoma ili rasporedom njihovih atoma u prostoru. Izomeri koji se razlikuju rasporedom njihovih atoma u prostoru zovu se "stereoizomeri". Stereoizomeri koji se odnose kao zrcalne slike i optički su aktivni, zovu se "enantiomeri", a stereoizomeri koji nisu međusobne zrcalne slike zovu se "diastereoizomeri".

"Kiralni izomer" znači spoj s kiralnim središtem. On ima dva enatiomerna oblika suprotne kiralnosti i može postojati kao pojedinačni enatiomer ili kao smjesa enantiomera. Smjesa koja sadrži jednaku količinu pojedinačnih enantiomera suprotne kiralnosti zove se "racemična smjesa". Spojevi koji imaju više od jednog kiralnog središta mogu postojati kao pojedinačni diastereoizomeri ili kao smjesa diastereomera, koja se zove "diastereomerna smjesa". Ako postoji jedno kiralno središte, stereoizomer se može karakterizirati apsolutnom konfiguracijom (R ili S) tog kiralnog središta. Apsolutna konfiguracija odnosi se na prostorni raspored supstituenata koji su povezani na kiralno središte. Supstituenti koji su povezani na promatrano kiralno središte označavaju se u skladu sa sekvencnim pravilom prema Cahn, Ingoldu i Prelogu (Cahn et al., *Angew. Chem. Inter. Edit.* 1966, 5, 385; errata 511; Cahn et al., *Angew. Chem.* 1966, 78, 413; Cahn i Ingold, *J. Chem. Soc. (London)* 1951, 612; Cahn et al., *Experientia* 1956, 12, 81; Cahn, *J. Chem. Educ.* 1964, 41, 116).

"Geometrijski izomer" znači diastereomere postoje zbog spriječenosti rotacije oko dvostrukih veza. Te konfiguracije se razlikuju svojim nazivima s prefiksom cis- i tran-, ili Z i E, čime se, u skladu s pravilom Cahn-Ingold-Preloga, označava da se skupine u molekuli nalaze na istoj ili na suprotnoj strani dvostruke veze.

"Atropički izomer" znači izomere koji postoje zbog ograničene rotacije uzrokovane spriječenosti rotacije velikih skupina oko središnje veze.

"Otpusna skupina" znači skupinu sa značenjem koje se s njom uobičajeno povezuje u sintezi u organskoj kemiji, tj. to je atom ili skupina koja se može premjestiti pod uvjetima alkiliranja. Primjeri otpusnih skupina uključuju, ali nisu ograničeni samo na halogen, alkan- ili arilen-sulfonyloksi, kao što je metansulfonyloksi, etansulfonyloksi, tiometil, benzensulfonyloksi, tosiloksi, i tienil-oksi, dihalofosfinoiloksi, prema potrebi supstituiran benziloksi, izopropiloksi, aciloksi i slično.

"Zaštitna skupina" ili "skupina za zaštitu" ima uobičajeno značenje koje se s njom povezuje u sintezi u organskoj kemiji, tj. to je skupina koja selektivno blokira jednu reaktivnu stranu u spoju s više funkcionalnih skupina, tako da se kemijsku reakciju može provoditi selektivno na drugoj nezaštićenoj strani. U određenim postupcima ovog izuma računa se sa zaštitnim skupinama koje blokiraju reaktivne kisikove atome prisutne u reaktantima. Prihvatljive zaštitne skupine za alkoholne ili fenolne hidroksilne skupine, koje se mogu odstraniti uspješno i selektivno, uključuju skupine zaštićene kao acetate, haloalkil karbonate, benzil etere, alkilsilil etere, heterociklični etere, i metil ili druge alkil etere, i slično. Zaštitne ili blokirajuće skupine za karboksilne skupine slične su onima koje su opisane za hidroksilne skupine, i to su ponajprije terc-butil, benzil ili metil esteri.

"Deprotekcija" ili "uklanjanje zaštitne" je postupak kojim se, po završetku selektivne kemijske reakcije, odstranjuje zaštitnu skupinu. Određenim zaštitnim skupinama može se dati prednost pred drugima zbog njihove prikladnosti ili relativno lakog odstranjivanja. Reagenti za deprotekciju zaštićenih hidroksilnih ili karboksilnih skupina uključuju kalijev ili natrijev karbonat, litijev hidroksid u alkoholnim otopinama, cink u metanolu, octenu kiselinu, trifluorocetenu kiselinu, paladijeve katalizatore ili bromov tribromid i slično.

"Proizvoljno" ili "prema potrebi" znači da se iza toga opisan slučaj ili okolnosti mogu ali i ne moraju desiti, i da opis uključuje slučajeve kad se dotični slučaj ili okolnost desi i slučajeve kad se to ne desi. Na primjer, "proizvoljna veza" znači da veza može ili ne mora postojati, i da opis uključuje jednostruku, dvostruku ili trostruku vezu.

"Inertno organsko otapalo" ili "inertno otapalo" znači otapalo koje je inertno pod uvjetima reakcije koju se opisuje u svezi s tim otapalo, uključiv, na primjer, benzen, toluen, acetonitril, tetrahidrofuran, N,N-dimetil-formamid, kloroform, metilen klorid ili diklormetan, dikloretnan, dietil eter, etil acetat, aceton, metil etil keton, metanol, etanol, propanol, izopropanol, terc-butanol, dioksan, piridin, i slično. Ako nije navedeno suprotno, otapala upotrijebljena u reakcijama predloženog izuma su inertna otapala.

"Farmaceutski prihvatljivo" znači ono što se može upotrijebiti za pripravljanje farmaceutskog sastava, što je općenito sigurno, netoksično i nije nepoželjno biološki niti drugačije, a uključuje ono što je prihvatljivo za veterinu kao i za upotrebu u humanoj farmaciji.

"Farmaceutski prihvatljiv nosač" znači nosač koji se može upotrijebiti za pripravljanje farmaceutskog sastava, koji je općenito kompatibilan s drugim sastojcima sastava, nije štetan za primaoce i nije nepoželjan biološki niti drugačije, a uključuje nosač koji je prihvatljiv za veterinu kao i za upotrebu u humanoj farmaciji. "Farmaceutski prihvatljiv nosač", kako se rabi u ovom opisu i u patentnim zahtjevima uključuje, jedan ili više od jednog takovog nosača.

"Farmaceutski prihvatljiva sol" spoja znači sol koja je farmaceutski prihvatljiva i koja ima željeno farmaceutsko djelovanje izvornog spoja. Takove soli uključuju, na primjer:

(1) kiselinske adicijske soli dobivene s anorganskim kiselinama kao što je solna kiselina, bromovodična kiselina,

sumporna kiselina, fosforna kiselina, i slično;

ili dobivene s organskim kiselinama kao što je octena kiselina, propionska kiselina, heksanska kiselina, ciklopentanpropionska kiselina, glikolna kiselina, piruvinska kiselina, mliječna kiselina, malonska kiselina, sukcininska kiselina, jabučna kiselina, maleinska kiselina, fumarna kiselina, vinska kiselina, limunska kiselina, benzojeva kiselina, 3-(4-hidroksibenzoil)benzojeva kiselina, cinaminska kiselina, bademova kiselina, metan-sulfonska kiselina, etansulfonska kiselina, 1,2-etan-disulfonska kiselina, 2-hidroksi-etansulfonska kiselina, benzensulfonska kiselina, 2-naftalensulfonska kiselina, 4-metilbiciklo[2.2.2]okt-2-en-1-karboksilna kiselina, gluko-heptanska kiselina, 4,4'-metilenbis(3-hidroksi-2-en-1-karboksilna kiselina), 3-fenilpropionska kiselina, trimetiloctena kiselina, terc-butil-octena kiselina, laurilsumporna kiselina, glukonska kiselina, glutaminska kiselina, hidroksinaftojeva kiselina, salicilna kiselina, stearinska kiselina, mukonska kiselina, i slično;

(2) soli koje se dobiju kad se kiseli proton prisutan u izvornom spoju zamijeni s ionom metala, npr. s ionom alkalijskog metala, s ionom zemno alkalijskog metala, ili s aluminijevim ionom, ili kad koordinira s organskom bazom. Prialjivje organske baze uključuju etanolamin, dietanol-amin, trietanolamin, trimetanamin, N-metil-glukamin, i slično. Prialjivje anorganske baze uključuju aluminijev hidroksid, kalcijev hidroksid, kalijev hidroksid, natrijev karbonat, natrijev hidroksid i slično.

Podrazumijeva se da popis farmaceutski prihvatljivih soli uključuje i oblike adicije otapala ili njihove kristalne oblike, posebno solvate ili polimorfe. Solvati sadrže stehiometrijske ili ne-stehiometrijske količine otapala i često nastaju tijekom kristalizacije. Hidrati nastaju kad je otapalo voda, ili alkoholati nastaju kad je otapalo alkohol. Polimorfi uključuju različite rasporede kristalnog pakovanja istih elemenata sastava spoja. Polimorfi obično imaju različite oblike difrakcije X zraka, infracrvenog spektra, tališta, gustoću, tvrdoću, oblik kristala, optička i električna svojstva, postojanost i topivost. Različiti faktori, kao što je otapalo za prekrizalizaciju, brzina kristalizacije i temperatura pohranjivanja mogu uzrokovati da prevladava jedan kristalni oblik.

"Subjekt" označava sisavca ili ne-sisavca. Primjeri sisavaca uključuju, ali nisu ograničeni samo na svakog člana razreda sisavaca: ljude, ne-humane primata kao što su čimpanze i drugi majmuni i majmunske vrste; životinje koje se uzgajaju na farmama kao što su goveda, konji, ovce, koze, svinje; domaće životinje kao zečevi, psi i mačke; laboratorijske životinje uključiv glodavce kao štakore, miševe i zamorce, i slično. Primjeri ne-sisavaca uključuju, ali nisu ograničeni samo na ptice i slično. Pojam ne označava posebnu starost ili spol.

"Liječenje" ili "tretman" bolesnog stanja uključuje:

- (1) prevenciju poremećaja, tj. uzrokovanje da se klinički simptomi bolesnog stanja ne razviju u subjektu koji može biti izložen ili sklon bolesnom stanju, ali još nema dokaza ili pojave simptoma bolesnog stanja,
- (2) inhibiciju bolesnog stanja, tj. sprečavanje razvoja bolesnog stanja ili njegovih kliničkih simptoma, ili
- (3) otklanjanje bolesnog stanja, tj. uzrokovanje privremenog ili trajnog povlačenja bolesnog stanja ili njegovih kliničkih simptoma.

"Bolesno stanje" znači svaku bolest, uvjet, simptom ili indikaciju.

"Terapeutski učinkovita količina" znači količinu spoja koja, kad se daje subjektu za liječenje bolesnog stanja, je dovoljna da se ostvari takovo liječenje bolesnog stanja. Terapeutski učinkovita količina mijenja se ovisno o spoju, stanju bolesti koju se liječi, težini bolesti koju se liječi, starosti i relativnom zdravlju subjekta, načinu i obliku davanja, procjeni liječnika i o drugim faktorima.

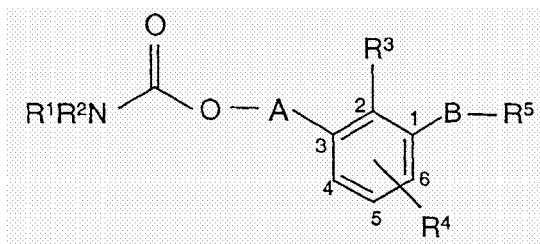
"Modulator" znači molekulu kao što je spoj koji stupa u ciljanu interakciju. Interakcije uključuje, ali nisu ograničene samo na agonist, antagonist i slično, kako je ovdje definiran.

"Agonist" znači molekulu kao što je spoj, lijek, enzim, aktivator ili hormon koji potiče djelovanje druge molekule ili strane receptora.

"Antagonist" znači molekulu kao što je spoj, lijek, enzim, inhibitor ili hormon koji umanjuje ili sprečava djelovanje druge molekule ili strane receptora.

"Farmakološki učinak" obuhvaća učinke proizvedene u subjektu koji postižu željenu svrhu terapije. U prednosnoj izvedbi farmakološki učinak znači liječenje subjekta kojem je potrebno takovo liječenje. Na primjer, farmakološki učinak je jedan od onih učinaka koji rezultira prevencijom, ublažavanjem ili smanjenjem bolesnog stanja povezanog s nepravilnim protokom krvi, nepravilnim ozdravljenjem rana, nekrozom tkiva, preuranjenom kontrakcijom maternice, gastričkom ulceracijom, spolnom disfunkcijom kod muškaraca i žena, ublažavanjem jakog menstrualnog bola, ili nepravilne funkcije neutrofila kod subjekta kojem je potrebno takovo liječenje. U drugoj prednosnoj izvedbi farmakološki učinak znači da je aktivacija IP receptora povezana s terapeutskom koristi u subjektu koji pati od bolesnog stanja koje se može liječiti davanjem IP receptor modulatora, posebno IP receptor agonista.

Dolje je prikazano nazivlje i brojčano označavanje spojeve ovog izuma:



5

Općenito, nomenklatura upotrijebljena u ovom izumu temelji se na računalom potpomognutom sistemu AutoNom Instituta Beilstein za generaciju sistematske nomenklature IUPAC. Međutim, budući da strogo pridržavanje tih preporuka može imati za posljedicu bitnu promjenu naziva ako se promijeni samo jedan supstituent, spojevi su nazvani u obliku koji sadržava dosljednost nomenklature za osnovnu strukturu molekule.

10

Na primjer, spoj formule 1 u kojoj svaki od R^1 i R^2 predstavlja fenil, R^3 je metil, R^4 je vodik, R^5 je $-\text{COOH}$, A je metilen, B je $-\text{O}(\text{CH}_2)_m-$, i m je 1, nazvan je {3-[(difenilkarbamoiloksi)metil]-2-metilfenoksi} octena kiselina.

15

Na primjer, spoj formule 1 u kojoj R^1 predstavlja fenil, R^2 je benzil, svaki od R^3 i R^4 je vodik, R^5 je $-\text{COOH}$, A je propilen, B je $-(\text{CH}_2)_n-$, i n je 2, nazvan je {3-[(benzilfenilkarbamoiloksi)propenil]metil}fenoksi} propionska kiselina.

20

U porodici spojeva predloženog izuma navedenih u sažetku izuma prednosni su određeni spojevi formule 1 u kojoj :
svaki od R^1 i R^2 neovisno i u svakom slučaju predstavlja aril ili aralkil, još bolje fenil ili benzil, ponajbolje fenil;
svaki od R^3 i R^4 neovisno i u svakom slučaju predstavlja vodik, alkil, aril, aralkil ili halogen, još bolje vodik, halogen,
metil, etil, n-propil, izopropil, butil, fenil, benzil, brom ili klor, ponajbolje vodik ili metil;

25

R neovisno i u svakom slučaju predstavlja $-\text{COOR}^6$;

R^6 neovisno i u svakom slučaju predstavlja vodik ili alkil, još volje vodik;

A neovisno i u svakom slučaju predstavlja alkilen ili alkenilen;

B je neovisno i u svakom slučaju $-\text{O}(\text{CH}_2)_m-$;

30

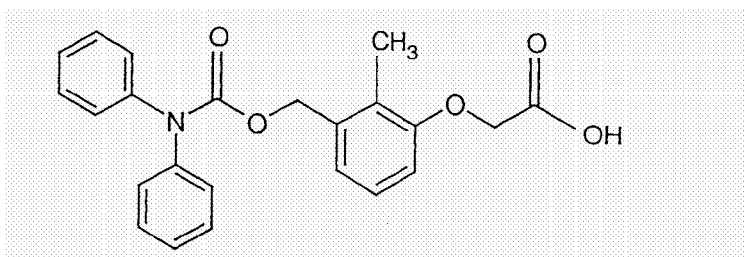
m je neovisno i u svakom slučaju cijeli broj od 1 do i uključiv 5;

n je neovisno i u svakom slučaju cijeli broj od 1 do i uključiv 5.

Podrazumijeva se da prednosni spojevi formule 1 također uključuju izomere spojeva formule 1, posebno cis i trans izomere, ili izomere, racemične i ne-racemične smjese izomera, ili njihove farmaceutski prihvatljive soli ili solvate.

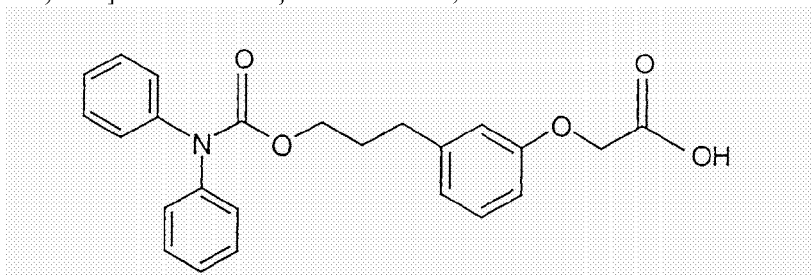
35

Primjeri spojeva kojima se daje posebnu prednost uključuju slijedeće spojeve formule 1, ili pojedinačne izomere, racemične ili ne-racemične smjese izomera, ili njihove farmaceutski prihvatljive soli ili solvate:

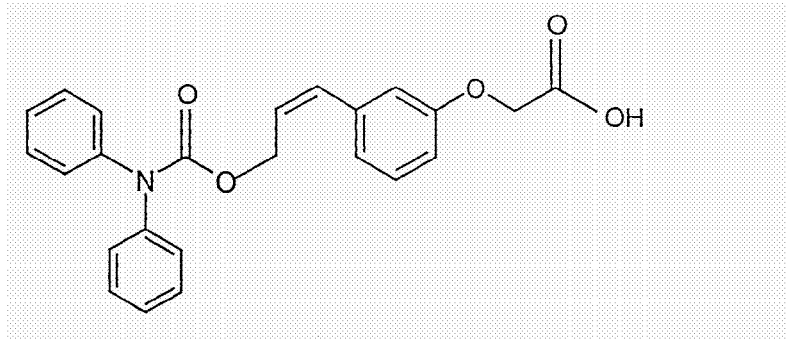


35

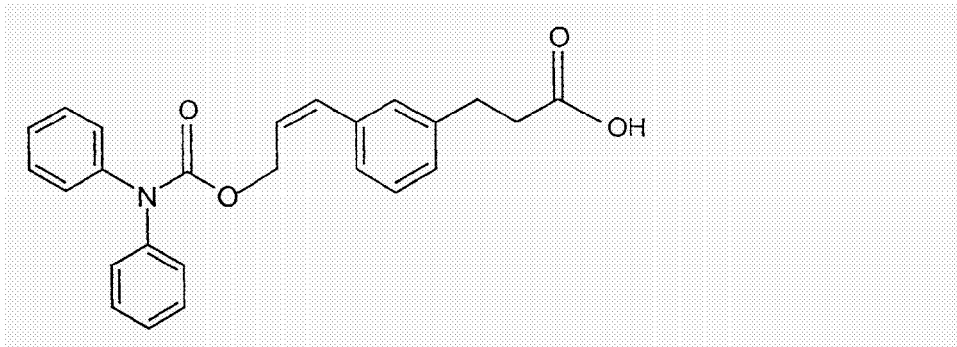
{3-[(difenilkarbamoiloksi)metil]-2-metilfenoksi} octena kiselina;



[3-(3-difenilkarbamoiloksi)propil]fenil} octena kiselina;

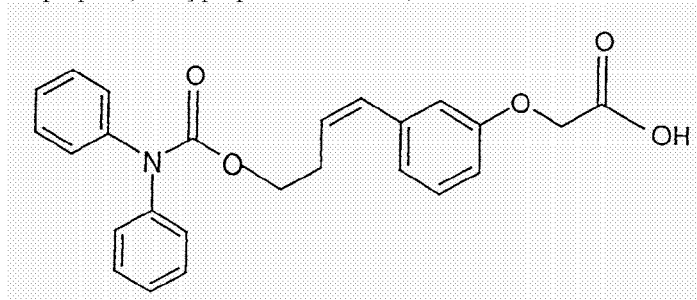


cis-[3-(difenilkarbamoilksipropenil)fenoksi]-octena kiselina;

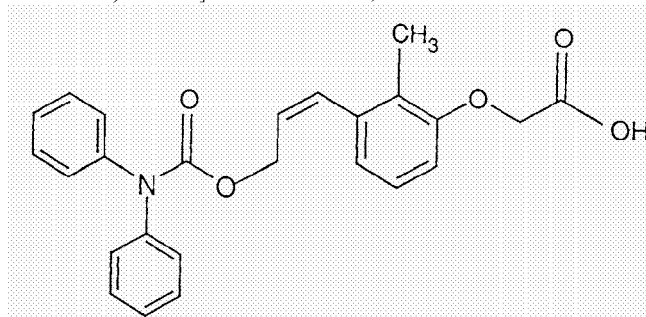


5

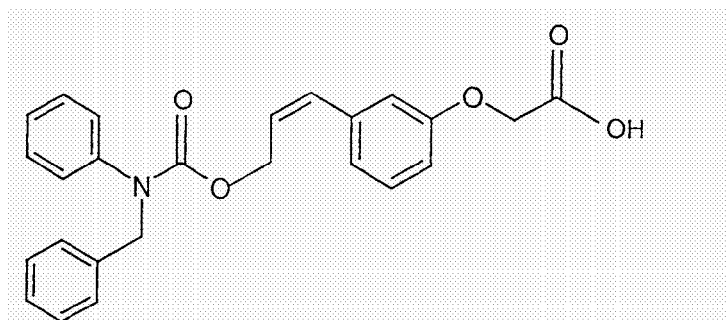
cis-[3-(3-difenilkarbamoilksipropenil)fenil] propionska kiselina;



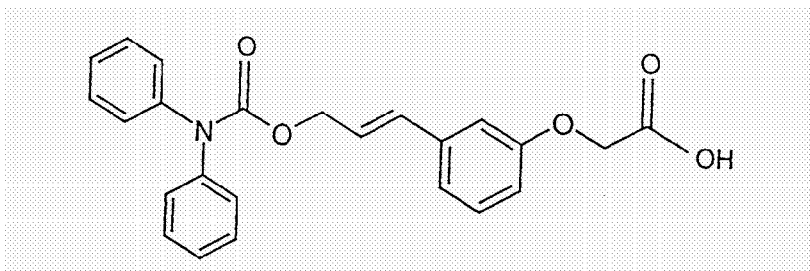
10 cis-[3-(4-difenilkarbamoilksibut-1-enil)fenoksi] octena kiselina;



cis-[3-(3-difenilkarbamoilksipropenil)-2-metil-fenoksi] octena kiselina;

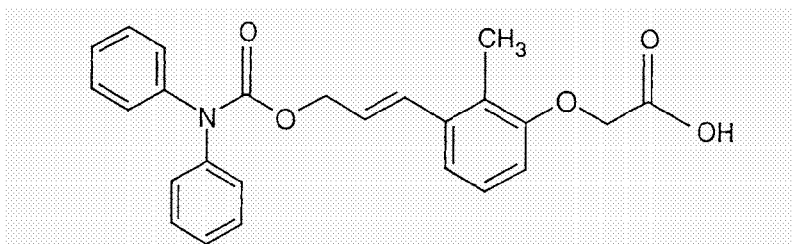


cis-3-[3-(benzilfenilkarbamoiloksipropenil)fenoksi]-octena kiselina;



5

trans-3-[3-(3-difenilkarbamoiloksipropenil)fenoksi] octena kiselina; i



10

trans-3-[3-(3-difenilkarbamoiloksipropenil)-2-metil-fenoksi] octena kiselina.

Skupinu prednosnih spojeva formule 1 predstavljaju oni u kojima A predstavlja alkilen, B je $-O(CH_2)_m$, a m je cijeli broj od 1 do i uključiv 5.

15

Također prednosni spojevi su oni u kojima A predstavlja alkilen, B je $-(CH_2)_n$, a n je cijeli broj od 1 do i uključiv 5.

Prednosni spojevi formule 1 su oni u kojima A predstavlja alkenilen, B je $-O(CH_2)_m$, a m je cijeli broj od 1 do i uključiv 5.

20

Prednosni spojevi formule 1 su također i oni u kojima A predstavlja alkenilen, B je $-(CH^2)_n$, a n je cijeli broj od 1 do i uključiv 5.

Posebni prednosni spojevi su slijedeći:

25

[3-[difenilkarbamoiloksi]metil]-2-metilfenoksi} octena kiselina;

[3-(3-difenilkarbamoiloksi)propil]fenil] octena kiselina;

ili njezin pojedinačni izomer, racemična ili ne-racemična smjesa izomera, ili njezina farmaceutski prihvatljiva sol ili solvat.

30

Daljnja skupina posebno prednosnih spojeva formule 1 uključuje slijedeće:

cis-3-[3-(benzilfenilkarbamoiloksi)propenil]fenoksi]-octena kiselina;

cis-3-[3-(3-difenilkarbamoiloksi)propenil]fenoksi] octena kiselina;

cis-3-[3-(4-difenilkarbamoiloksibut-1-enil)fenoksi] octena kiselina;

cis-3-[3-(3-difenilkarbamoiloksi)propenil]-2-metil-fenoksi] octena kiselina;

35

trans-3-[3-(3-difenilkarbamoiloksi)propenil]fenoksi] octena kiselina; ili

trans-3-[3-(3-difenilkarbamoiloksi)propenil]-2-metil-fenoksi] octena kiselina;

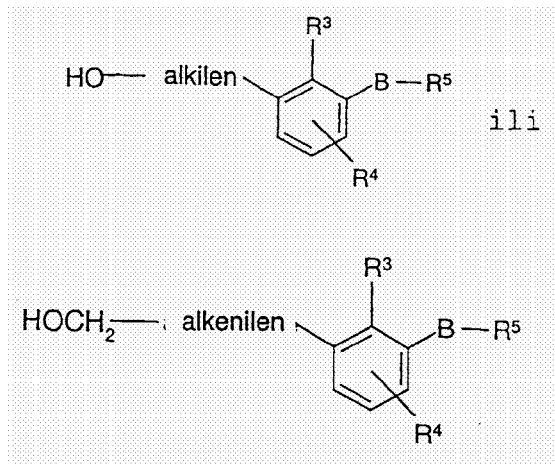
ili njezin pojedinačni izomer, racemična ili ne-racemična smjesa izomera, ili njezina farmaceutski prihvatljiva sol ili

solvat.

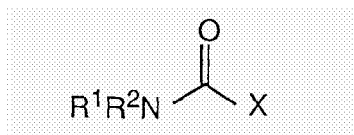
Također posebno prednosni je cis-[3-(3-difenil-karbamoiloksipropenil)fenil] propionska kiselina ili njezin pojedinačni izomer, racemična ili ne-racemična smjesa izomera, ili njezina farmaceutski prihvatljiva sol ili solvat.

5

Također prednostan je postupak za proizvodnju spoja formule 1 prema izumu koji postupak uključuje reakciju spoja jedne od sljedećih formula



sa spojem formule 5



10

u kojoj R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , B, m i n imaju značenja data u zahtjevu 1, a X je halogen.

15

Predloženi izum također uključuje farmaceutski sastav koji sadrži terapijski učinkovitu količinu barem jednog spoja formule 1 u mješavini s najmanje jednim prikladnim nosačem. Predmet izuma su također farmaceutski sastavi definirani kao gore, u kojima je barem jedan spoj formule 1 prikladan za davanje subjektu koji pati od bolesnog stanja koje se može ublažiti liječenjem s IP receptor modulatorom.

20

Daljnji predmet izuma uključuje upotrebu spoja formule 1 za proizvodnju lijekova koji sadrže barem jedan od spojeva formule I.

25

Također predmet predloženog izuma je upotreba spoja formule 1 za proizvodnju lijekova koji sadrže bilo koji spoj formule 1 za liječenje bolesnog stanja povezanog s nepravilnim ozdravljenjem rana, nekrozom tkiva, preuranjenom kontrakcijom maternice, gastričkom ulceracijom, spolnom disfunkcijom kod muškaraca i žena, jakim menstrualnim bolom, nepravilnom imunoregulacijom, nepravilnom agregacijom trombocita, ili nepravilnom funkcijom neutrofila.

30

Daljnji predmet izuma je upotreba spoja prema bilo kojem zahtjevu od 1 do 15, za proizvodnju lijekova koji sadrže barem jedan spoj formule 1 za liječenje bolesnog stanja povezanog sa začepljenjem perifernih arterija (PAOD, e. peripheral arterial occlusive disease), povremenom hromošču, kritičnom ishemijom limba, trombozom, aterosklerozom, thromboangiitis obliterans (Buergerova bolest), Raynaudovim sindromom, Takayashu-jevom bolešču, migracijskim superficijalnim venski tromboflebitisom, akutnim arterijskim začepljenjem, bolešču koronarne arterije, restenozom nakon angioplastije, udarom, rekurentnom miokardijalnom infartacijom, plućnom hipertenzijom, očnom hipertenzijom, tinitusa povezanog s hipertenzijom, ishemije povezane s transplantacijom organa, otkazivanja bubrega, nepravilne diurezije, nepravilne natriurezije, ili nepravilne kaliurezije.

35

Također predmet predloženog izuma su spojevi formule 1 koji su proizvedeni u skladu s opisanim postupkom.

40

Predloženi izum uključuje također metodu za liječenje bolesnog stanja povezanog s IP receptorom, koja metoda uključuje davanje učinkovite količine spoja formule I.

Izum se također odnosi na metodu za liječenje bolesnog stanja povezanog s nepravilnim ozdravljenjem rana, nekrozom tkiva, preuranjenom kontrakcijom maternice, gastričkom ulceracijom, spolnom disfunkcijom kod muškaraca i žena, jakim menstrualnim bolom, nepravilnom imunoregulacijom, nepravilnom agregacijom trombocita, nepravilnom funkcijom neutrofila, začepljenjem perifernih arterija (PAOD, povremenom hromošču, kritičnom ishemijom limba,

trombozom, aterosklerozom, thromboangiitis obliterans (Buergerova bolest), Raynaudovim sindromom, Takayashu-jevom bolešću, migracijskim superficijalnim venski tromboflebitisom, akutnim arterijskim začepljenjem, bolešću koronarne arterije, restenozom nakon angioplastije, udarom, rekurentnom miokardijalnom infarktacijom, plućnom hipertenzijom, očnom hipertenzijom, tinitusa povezanog s hipertenzijom, ishemije povezane s transplantacijom organa, otkazivanja bubrega, nepravilne diurezije, nepravilne natriurezije, ili nepravilne kaliurezije, koja metoda uključuje davanje učinkovite količine spoja formule I.

Predmet predloženog izuma je također farmaceutski sastav prikladan za davanje subjektu koji pripravak sadrži terapijski učinkovitu količinu barem jednog spoja formule I u mješavini s najmanje jednim prikladnim nosačem.

Daljnji predmet izuma je metoda za liječenje koja uključuje davanje subjektu kojem je potrebno takovo liječenje terapijski učinkovite količine barem jednog spoja formule I.

Također predmet izuma je gore spomenuta metoda pri čemu subjekt pati od bolesnog stanja povezanog s nepravilnim ozdravljenjem rana, nekrozom tkiva, preuranjenom kontrakcijom maternice, gastičkom ulceracijom, spolnom disfunkcijom kod muškaraca i žena, jakim menstrualnim bolom, nepravilnom imunoregulacijom, nepravilnom agregacijom trombocita, ili nepravilnom funkcijom neutrofila.

Predmet izuma je nadalje gore spomenuta metoda pri čemu spoj je IP recept modulator, posebno IP receptor agonist.

Daljnji predmet izuma je metoda liječenja koja uključuje davanje subjektu koji pati od bolesnog stanja povezanog s nepravilnim protokom krvi, terapijski učinkovite količine barem jednog spoja formule I, posebno gdje je nepravilan protok krvi kardiovaskularno bolesno stanje, posebno ako je kardiovaskularno bolesno stanje začepljenje perifernih arterija (PAOD, povremena hromost, kritična ishemija limba, tromboza, ateroskleroza, thromboangiitis obliterans (Buergerova bolest), Raynaudov sindrom, Takayashu-jeva bolest, migracijski superficijalni venski tromboflebitis, akutno arterijsko začepljenje, bolest koronarne arterije, restenoza nakon angioplastije, udar, rekurentna miokardijalna infarktacija.

Predmet izuma je također gornja metoda kad je dotični spoj IP receptor modulator, posebno IP receptor agonist.

Predmet izuma je također gornja metoda kad je bolesno stanje povezano s nepravilnim protokom krvi bolesno stanje hipertenzije, posebno plućna hipertenzija, očna hipertenzija, ili tinitus povezan s hipertenzijom.

Daljnji predmet izuma je gornja metoda kad je bolesno stanje povezano s nepravilnim protokom krvi bolesno stanje ishemije, posebno ishemija povezana s transplantacijom alografta.

Također daljnji predmet izuma je gornja metoda kad je bolesno stanje povezano s nepravilnim protokom krvi bubrežno bolesno stanje, posebno otkazivanje bubrega, nepravilna diurezija, nepravilna natriurezija ili nepravilna kaliurezija.

Spojevi prema izumu mogu se proizvesti metodama prikazanim u donjim shemama reakcija sinteze.

Polazni materijali i reagenti za pripravljanje ovih spojeva mogu se dobiti od komercijalnih dobavljača kao što je Aldrich Chemical Co., ili ih stručnjaci mogu proizvesti poznatim metodama i postupcima opisanim u literaturi kao što je *Fieser and Flese's Reagents for Organic Syntheses*, Wiley & Sons; New York, 1991, sv. 1-15; *Rodd's Chemistry of Carbon Compounds*, Elsevier Science Publishers, 1989, sv. 1-5 i Dodaci; *Organic Reactions*, Wiley & Sons: New York, 1991, sv. 1-40. Slijedeće sheme su samo ilustracije nekih metoda po kojima se mogu sintetizirati spojevi ovog izuma i mogu se izvršiti različite modifikacije prema ovim shemama pa se stručnjaka upućuje na ove publikacije.

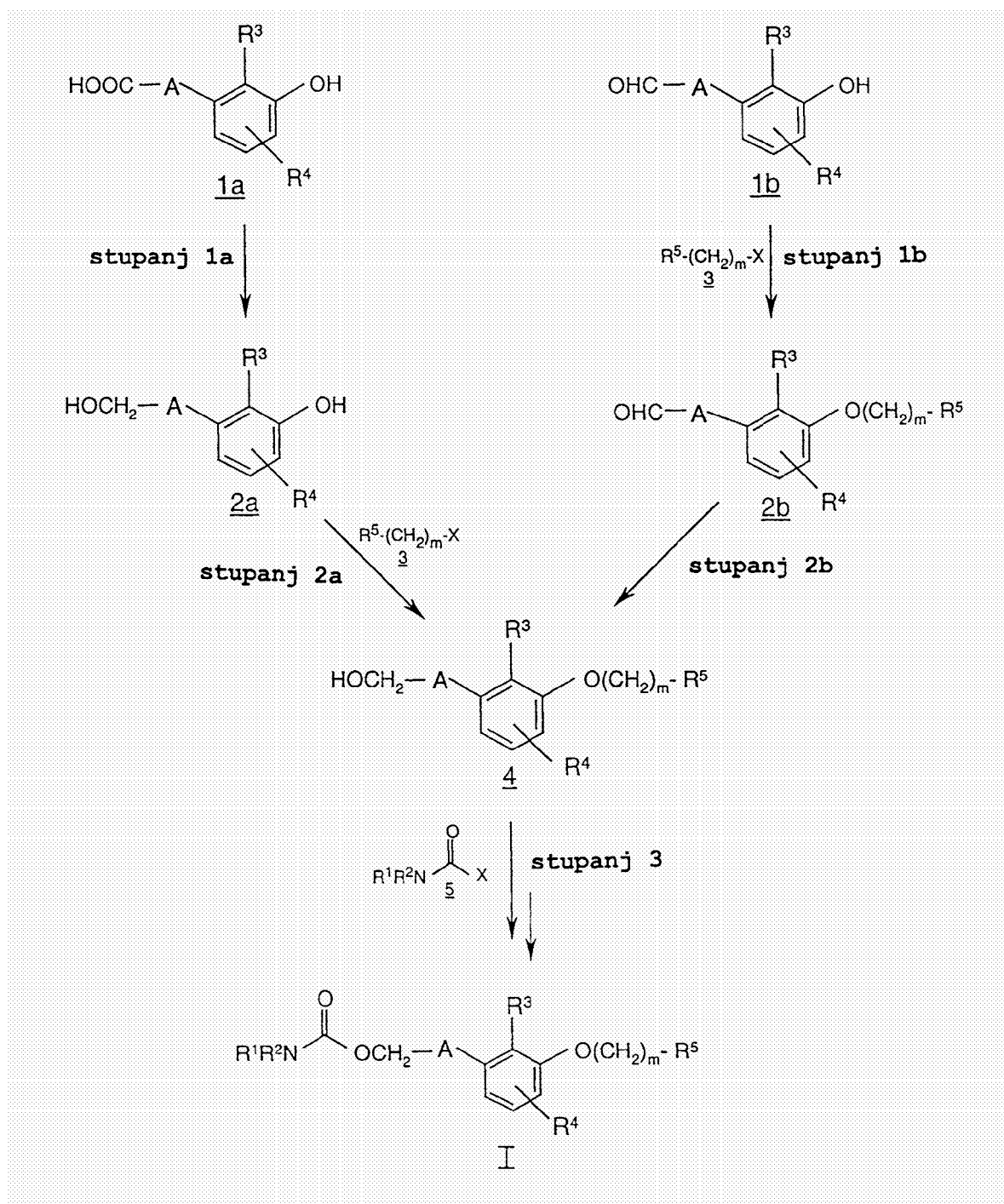
Polazni materijali i intermedijati iz reakcijskih shema mogu se, po želji, izolirati i očistiti poznatim postupcima, koji uključuju, ali nisu ograničeni samo na filtraciju, destilaciju, kristalizaciju, kromatografiju, i slično. Takovi se materijali mogu karakterizirati primjenom poznatih sredstava uključiv fizičke konstante i spektralne podatke.

Ako nije navedeno drugačije, ovdje opisane reakcije se odvijaju pod atmosferskim tlakom pri temperaturi u području od pribl. -70°C do pribl. 150°C , još bolje od pribl. 0°C do pribl. 125°C , a najbolje i uobičajeno pri prib. sobnoj temperaturi (ili temperaturi okoline), npr. pribl. 20°C .

Shema A, B, C i D prikazuju alternativne metode za dobivanje spojeva formule I.

Shema A

Shema A prikazuje metodu za pripravljanje spoja formule I u kojoj C predstavlja $-\text{O}(\text{CH}_2)_m-$, a R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , A i m su definirani kao u sažetku izuma.



Općenito, polazni spoj formule 1a je komercijalno dostupan, ili je poznat, ili ga stručnjak može lako sintetizirati. Na primjer, sinteza spoja 1a u kojoj R predstavlja brom, a R je vodik, opisana u Beijer, P.H., *Rec. Trav. Chlm. Pays-Bas.* 1929, 48, 1010, a tamo gdje R³ predstavlja klor i R⁴ je vodik, opisali su Beuhler et al., u *J. Amer. Chem. Soc.* 1946, 68, 574-577.

Spoj formule 1a može se također proizvesti zamjenom 2-metoksi skupine u 2-(2,3-dimetoksifenil)-4,4-dimetil-4,5-dihidro-oksazolu s alkilnom skupinom u prisutnosti Grignardovog reagenta ili organo-litijeveog reagenta metodama koje su stručnjacima poznate. Zatim hidrolizom 4,5-dihidro-oksazolne skupine u dobivenom spoju s jakim kiselinom kao što je vodena sumporna kiselina pod modificiranim uvjetima Meyerove reakcije, zatim cijepljenjem 3-metoksi skupine na hidroksi skupinu s prikladnim eterskim reagentom za cijepljenje kao što je borov tribromid ili s koncentriranom kiselinom kao što je boromovodična kiselina, pri prednosno borov tribromid daje kao proizvod spoj formule 1a. Prikladna otapala za reakciju uključuju aprotionska otapala kao što je tetrahidrofuran, benzen, toluen i slično.

Općenito, polazni spoj formule 1b može se komercijalno dobiti od tvrtke Aldrich Chemical Company, ili je poznat, ili

da stručnjak može lako sintetizirati.

U stupnju 1a, hidroksimetil fenol 2a je proizveden redukcijom skupine karboksilne kiseline 1a u alkoholnu skupinu uobičajenim metodama. Prikladni redukcijski uvjeti uključuju litij-aluminijev hidrid, boran ili derivate borana u aprotonskom organskom otapalu kao što je dietil eter, dioksan, tetrahidrofuran i slično. Spoj 2a može se također proizvesti cijepljenjem ftaloilne skupine 3-hidroksiftalnog anhidrida i zatim redukcijom dobivenog proizvoda u diol. Prikladni uvjeti za cijepljenje anhidrida i redukciju uključuju litij-aluminijev hidrid, boran ili boran komplekse u aprotonskom organskom otapalu kao što je tetrahidrofuran, dietil eter, dioksan, glikol eteri i slično.

U stupnju 2a, hidroksimetoksifenoksi karboksilni ester 4 može se proizvesti alkiliranjem hidroksi skupine u spoju 2a s prikladnim reagentom 3 za alkiliranje formule $R^5-(CH_2)_m-X$, u kojoj R predstavlja zaštićenu karboksilnu skupinu, a X je halogen, posebno brom ili klor. Reakcija se odvija u prisutnosti slabe baze kao što je kalijev karbonat, cezijev karbonat, natrijev karbonat i slično, pod uvjetima Williamsove sinteze. Prikladna inertna otapala za reakciju uključuju aprotonska organska otapala kao što je aceton, dioksan, tetrahidrofuran i slično. Sredstva za alkiliranje spoja 3 su komercijalno dostupna, ili ih stručnjak može sintetizirati.

Alternativno, formilfenoksi karboksilni ester 2b, u stupnju 1b, može se proizvesti alkiliranjem hidroksi skupine u spoju 1b s prikladnim sredstvom za alkiliranje 3 formule $R^5-(CH_2)_m-X$ kako je opisano gore u stupnju 2a. K tome, spoj 2b može se sintetizirati metodama, koje su stručnjaku poznate, oksidacijom primarne alkohone skupine u odgovarajuću aldehidnu skupinu s prikladnim oksidacijskim sredstvom, kao što je dimetil sulfoksid, octeni anhidrid, oksalil klorid, tosil klorid, i slično. Na primjer, sinteza spoja formule 2b u kojoj R^3 predstavlja metil, R^4 je vodik, R je terc-butil ester karboksilne kiseline i m je 1, opisali su Marx, M. i Tidwell, T., *J. Org. Chem.*, 1984, 49, 788-793.

Alternativno, u stupnju 2b, hidroksimetilfenoksi karboksilni ester 4 može se proizvesti redukcijom aldehidne skupine u spoju 2b u alkoholnu skupinu na uobičajen način.

Prikladni uvjeti redukcije aldehida uključuju redukciju s litijskim hidridom kao što je litij-aluminijev hidrid, ili s bornim hidridom, kao što je natrijev borhidrid, ili hidrogeniranjem upotrebom platinskog ili paladijevog katalizatora u prikladnom protonskom otapalu. K tome, spoj formule 4, u kojoj A predstavlja razgranatu alkilensku skupinu, može se proizvesti obradom spoja 2b s organometalnim reagentom kao što je Grignardov reagent ili alkil-litijev reagent. Prikladna otapala za reakciju uključuju aprotonska otapala kao što su tetrahidrofuran, dietil eter i slično.

U stupnju 3, spoj formule 1 može se proizvesti raznim metodama koje su stručnjacima poznate. Na primjer, spoj formule 1 može se proizvesti aciliranjem spoja 4 sa sredstvom za aciliranje 5 formule $R^1R^2NC(O)X$, u kojoj X predstavlja halogen, posebno brom ili klor. Reakcija se odvija u prisutnosti jake baze kao što su litijevi alkilamidi, alkil-litij ili kalijev bis(trimetil)silil. Prikladna inertna organska otapala za reakciju uključuju aprotonska organska otapala kao što su dietil eter, tetrahidrofuran i slično. Sredstva za aciliranje 5 su komercijalno dostupna ili ih stručnjak može lako sintetizirati. Na primjer, spoj 5 s različitim R^1 i R^2 , može se sintetizirati obradom odgovarajućeg amina formule R^1R^2NH s acil halidom kao što je oksalil klorid, fozgen ili ekvivalenti fozgena i slično.

Spoj formule I, u kojoj R^5 predstavlja $-COOR^6$ ili tetrazolil, može se općenito proizvesti sa zaštićenom skupinom i zatim se konačni proizvod dobije uobičajenim metodama deprotekcije. Na primjer, spoj formule I, u kojoj R^5 predstavlja $-COOR^6$, proizveden je sa zaštićenom karboksilnom skupinom, kao što je alkil ester, i zatim je deprotekcijom dobivena karboksilna kiselina. Reakcija se odvija u prisutnosti jake baze kao što je vodeni litijev hidroksid, natrijev hidroksid ili kalijev hidroksid u protonskom organskom otapalu, kao što je metanol, etanol, voda i njihova mješavina.

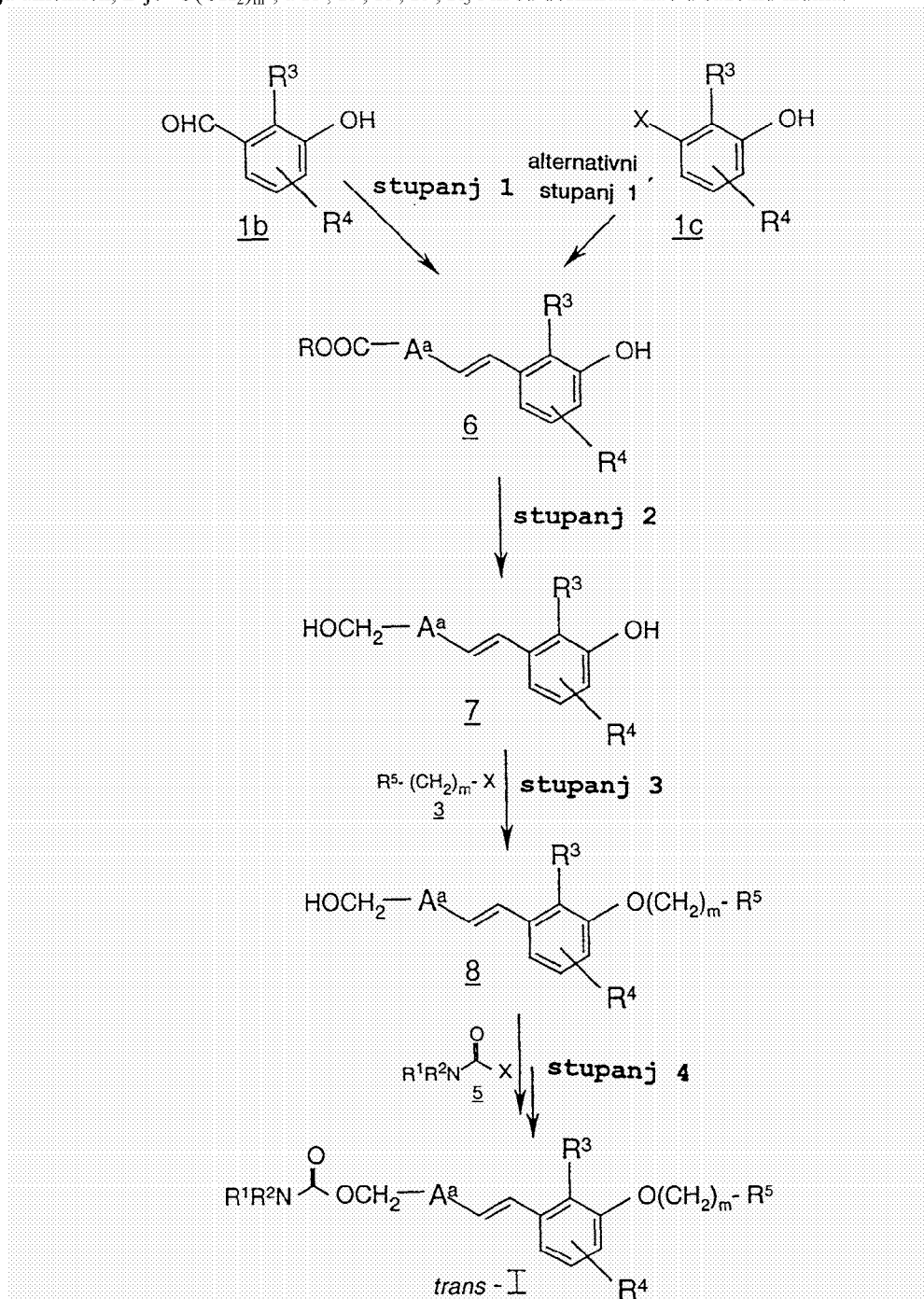
Spoj formule I, u kojoj R^5 predstavlja tetrazolil, može se proizvesti kao zaštićeni tetrazolil, kao što je trifenilmetil (tritol) tetrazolil i zatim deprotekcijom. Spoj 2a može se obraditi sa sredstvom za alkilaciju formule $N=C-(CH_2)_m-X$, u kojoj X predstavlja halogen, posebno brom ili klor. Reakcija se odvija u prisutnosti slabe baze kao što je kalijev karbonat, cezijev karbonat, ili natrijev karbonat, u aprotonskom otapalu kao što je aceton, dioksan, tetrahidrofuran, N,N-dimetilformamid, i slično. U slijedećem stupnju, cijano proizvod reagira sa sredstvom za aciliranje 5 formule $R^1R^2CN(O)X$, u kojoj X predstavlja brom ili klor, i zatim s natrijevim azidom koji se pridružuje k cijano skupini sa slijedećom ciklizacijom čime nastaje tetrazolilna skupina. Reakcija se odvija u prisutnosti katalizatora kao što je amonijev klorid, u aprotonskom otapalu kao što je aceton, dioksan, tetrahidrofuran, N,N-dimetilformamid, i slično. Alternativno, za uvođenje azidne skupine bez katalizatora može se upotrijebiti trimetilsilil ili trimetilkositreni azid.

Primjeri pripravljanja spoja 1a dati su pripravi 1. Primjeri pripravljanja spoja formule 1 primjenom reakcijskih uvjeta opisanih u shemi A dati su u primjerima 1 do 5.

Shema B

Shema A prikazuje alternativnu metodu za pripravljanje spoja formule I, posebno trans izomera spoja formule I, u kojoj

A predstavlja alkenilen, B je $-\text{O}(\text{CH}_2)_m-$, a $\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^4, \text{R}_5$ i m su definirani kao u sažetku izuma.



5 Alternativni polazni spojevi, hidroksibenzaldehid 1b ili halogenirani fenol 1c, u kojem X predstavlja halogen, prednostno brom ili jod, su komercijalno dostupni, na primjer od tvrtke Aldrich Chemical Company, ili su poznati, ili ih stručnjak može lako sintetizirati.

10 U stupnju 1, trans-hidroksifenilalkilenil karboksilni ester 6, gdje R predstavlja (C_1-C_4) alkil i A^3 je veza, alkenil ili alkenilen, može se proizvesti pod u struci poznatim uvjetima. Na primjer, spoj 6 može se proizvesti reakcijom aldehida 1b s alkiliden-trifenilfosforanom ili alkiliden fosfonatom, koji se dobije in situ obradom fosfonijeve soli ili fosfonata, kao što je alkil fosfonoacetat, s jakim bazom kao što je litijev hidrid ili natrijev hidrid pod uvjetima Wittigove ili Hornerove reakcije. Spoj 6 također se može proizvesti obradom aldehida 1b s 1,8-diazabiciklo [5.5.0] undec-7-en (DBU) i litijevim halidom pod reakcijskim uvjetima koje su opisali Blanchette, M.A. et al., *Tetrahedron Lettes*, 1984, 25, 2183. Prikladna otapala za reakciju olefinacije uključuju inertna aprotionska otapala kao što je acetonitril, 15 tetrahidrofuran i slično.

U alternativnom stupnju 1, trans-hidroksifenil-alkilenil karboksilni ester 6, gdje R predstavlja (01-04)-alkil, može se također proizvesti reakcijom halogeniranog fenola lc s akrilnim esterom, kao što je etil akrilat, u prisutnosti liganda fosfina, kao što je tri (o-tolil)fosfin, zajedno s paladijevom soli, kao što je paladij(II) acetat. Reakcija se odvija u prisutnosti baze kao što je trietilamin, u inertnoj atmosferi, na primjer pod uvjetima reakcije spajanja Heckovog tipa. Prikladna otapala za reakciju uključuju aprotionska otapala kao što su acetonitril, tetrahidrofuran i slično.

U stupnju 2, trans-hidroksifenilalkilenil alkohol 7 proizveden je selektivnom redukcijom skupine karboksilnog estera u spoju 6 u odgovarajuću alkoholnu skupinu. Prikladni uvjeti redukcije karboksilnog estera uključuju litijev borhidrid, litij-aluminijev hidrid, diizobutil-aluminijev hidrid (DIBAL-H), boran ili derivate borana. Prednosne redukcijske uvjete opisali su Trost, B.M et al., *J. Org. Chem.*, 1980, 45, 1838, i oni uključuju upotrebu soli *ate kompleksa* oblikovane od DIBAL-H i alkil-litijevog spoja kao što je n-butil-litij. Prikladna aprotionska otapala za reakciju uključuju tetrahidrofuran, heksan, dimetoksietan, dioksan i slično.

U stupnju 3, trans-hidroksimetilalkilenil fenoksi karboksilni ester 8, proizveden je postupkom opisanim u shemi A, stupanj 2a, na primjer alkiliranjem hidroksi skupine spoja 7 s prikladnim sredstvom za alkiliranje 3 formule $R^5-(CH_2)_m-X$, u kojoj R^5 je zaštićena karboksilna skupina.

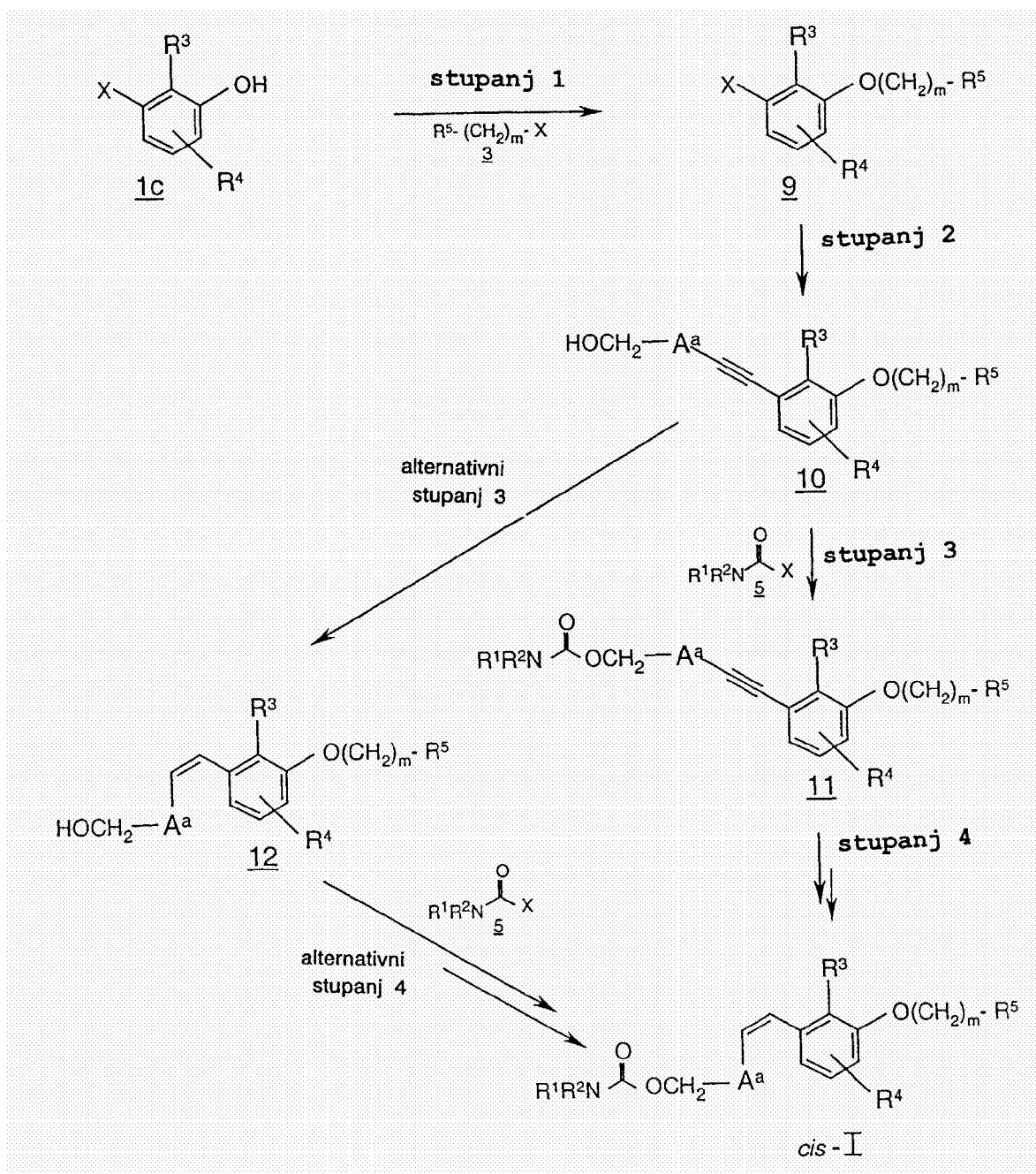
U stupnju 4, trans izomer spoja formule 1 proizveden je postupkom opisanim u shemi A, stupanj 3, na primjer, aciliranjem spoja 8 sa sredstvom za aliciranje 5 formule $R^1R^2NC(O)X$, u kojoj X predstavlja halogen, posebno brom ili klor.

Proizvoljno, spoj formule I, u kojoj A predstavlja alkilen, može se proizvesti selektivnim hidrogeniranjem dvostruke veze u proizvodu ili bilo kojem intermedijarnom spoju sintetiziranom prije krajnjeg proizvoda, čime se dobiju odgovarajući zasićeni spojevi. Prikladni uvjeti selektivne redukcije uključuju katalitičku redukciju kao što je to Raney nikl, paladij na ugljenu, nikl borid, metalna platina ili njen oksid, i slično, ponajprije metalni paladij ili njegov oksid. Prikladna otapala za reakciju uključuju inertna organska otapala kao što su etil acetat, metanol i slično. Prednosno, spojevi 6, 7 i 8 se selektivno hidrogeniraju, čime se dobiju spojevi formule 1 u kojoj A predstavlja alkilen.

Primjeri pripravljanja trans izomera spoja formule I, primjenom reakcijskih uvjeta opisanih u shemi B, dati su u primjerima 6 i 7. Primjeri pripravljanja spoja formule 1 u kojoj A predstavlja alkilen, primjenom reakcijskih uvjeta opisanih u shemi B, dati su u primjerima 11 i 12.

Shema C

Shema C prikazuje alternativnu metodu za pripravljanje spoja formule I, posebno cis izomera spoja formule I, u kojoj A predstavlja alkenilen, B je $-O(CH_2)_m-$, a R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 i m su definirani kao u sažetku izuma.



Polazni halogenirani fenol **1c**, gdje X predstavlja halogen, prednostno brom ili jod, je komercijalno dostupan, na primjer od tvrtke Aldrich Chemical Company, ili je poznat, ili ga stručnjak može lako sintetizirati.

5

U stupnju 1, halofenoksi karboksilni ester **9** proizveden je postupkom opisanim u shemi A, stupanj 2a, alkiliranjem hidroksi skupine u spoju **1c** s prikladnim sredstvom za alkiliranje **3** formule $R^5-(CH_2)_m-X$, u kojoj R^5 je zaštićena karboksilna skupina.

10 U stupnju 2, hidroksimetilalkinil fenoksi karboksilni ester **10**, gdje A^a predstavlja vezu, alkenil ili alkenilen, proizveden je reakcijom spoja **9** s alkinil alkoholom, kao što je propargil alkohol, pod uvjetima reakcije acetilenskog povezivanja. Reakcija se odvija u prisutnosti organo-paladijevog katalizatora, kao što je na primjer tetrakis (trifenilfosfin)-paladij(0) ili bis (trifenil-fosfin)-paladij(II) klorid, prema potrebi u prisutnosti bakrenog halogenida kao katalizatora, npr. bakar(II) jodida. Prikladno otapalo za reakciju je pirolidin, koji dodatno služi kao reagent. Alternativno, reakcija se može provesti

15 u prisutnosti diizopropilamina, prema potrebi u prisutnosti bakrenog halogenida kao katalizatora, u prikladnom aprotionskom otapalu kao što je tetrahidrofuran.

U stupnju 3, alkinilfenoksi karboksilni ester **11** proizveden je postupkom opisanim u shemi A, stupanj 3, na primjer aciliranjem spoja **10** sa sredstvom za aciliranje **5** formule $R^1R^2N-C(=O)-X$, u kojoj X predstavlja halogen, posebno brom ili

klor.

5 U stupnju 4, cis izomer spoja formule I proizveden je selektivnom pretvorbom trostruke veze u spoju 11 u cis dvostruku vezu pod uvjetima djelomičnog hidrogeniranja. Prikladni katalizatori za selektivno djelomično halogeniranje alkina u cis alken uključuju diizobutilaluminijev hidrid (DIBAL) ili vodik s paladijevim katalizatorom, kao što je Lindlarov katalizator. Reakcija se odvija uz dodatak sredstva za pospješivanje selektivnosti, kao što je kinolin u protonskom organskom otapalu kao što je metanol.

10 U alternativnom stupnju 3, cis-hidroksimetilalkenil fenoksi karboksilni ester 12 proizveden je selektivnom pretvorbom trostruke veze u spoju 10 u cis dvostruku vezu, pod uvjetima djelomičnog hidrogeniranja opisanim gore u stupnju 3.

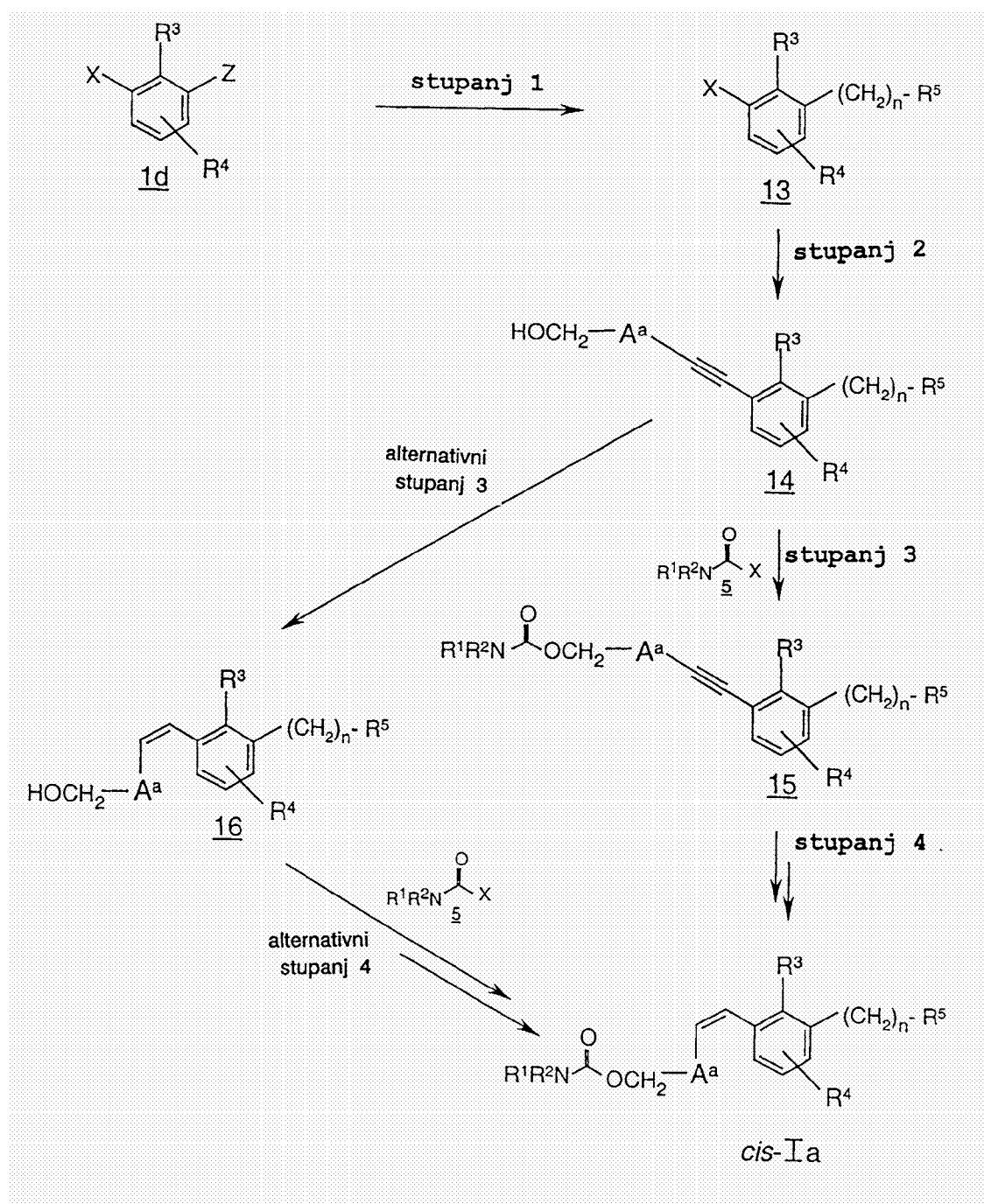
15 U alternativnom stupnju 4, cis izomer spoja formule 1 proizveden je postupkom opisanim u shemi A, stupanj 4, na primjer aciliranjem spoja 12 sa sredstvom za aciliranje 5 formule $R^1R^2NC(O)X$, u kojoj X predstavlja halogen, posebno brom ili klor.

20 Prema potrebi, spoj formule I, u kojoj A predstavlja alkilen, može se proizvesti selektivnim hidrogeniranjem dvostruke veze ugljik-ugljik u proizvodu ili u bilo kojem od intermedijarnih spojeva sintetiziranim prije krajnjeg proizvoda, da se dobije odgovarajući zasićeni spoj. Prikladni uvjeti selektive redukcije uključuju katalitičku redukciju, kao što je Raney nikl, paladij na ugljenu, nikl borid, metalna platina ili njen oksid, i slično, ponajprije metalni paladij ili njegovi oksidi. Prikladna otapala za ovu reakciju jesu inertna organska otapala kao etil acetat, metanol i slično. Prednosno, spojevi 10, 11 ili 12 se selektivno hidrogeniraju da se dobiju spojevi formule 1 u kojoj A predstavlja alkilen.

25 Primjeri pripravljanja cis izomera spoja formule 1 primjenom reakcijskih uvjeta opisanih u shemi C dati su primjerima 8 do 10.

Shema D

Shema A prikazuje alternativnu metodu za pripravljanje spoja formule I, u kojoj A predstavlja alkenilen, B je $-(CH_2)_n-$, a R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R i n su definirani kao u sažetku izuma.



cis izomer spoja formule Ia, u kojoj B je -(CH₂)_n, sintetiziran je na sličan način kako je opisano u shemi C, ali primjenom različitih polaznih spojeva, tako da se dobije željeni krajnji proizvod.

- 5 Polazni spoj **1d**, gdje X predstavlja halogen, ponajprije brom ili jod, a Z je halogen, prednostno brom ili jod, ili -CHO ili -(CH₂)_nCOOH, gdje n je definiran kao u sažetku izuma, komercijalno je dostupan, na primjer od tvrtke Aldrich Chemical Company, ili je poznat ili ga stručnjak može lako sintetizirati.

- 10 U stupnju 1, halofenil karboksilni ester **14**, gdje A^a je veza, alkilen ili alkenilen, može se proizvesti raznim metodama. Na primjer, spoj **13** gdje n je 3, proizveden je spajanjem spoja **1d**, u kojem svaki od X i Z predstavlja halogen, s vinil karboksilnim esterom, kao što je metil-3-butenolat, u prisutnosti sredstva za hidroboratiranje, kao što je 9-borbiciklo[3.3.1]nonan dimer (9-BBN). Reakcija se odvija u prisutnosti katalizatora za povezivanje, kao što je paladijev klorid i trikalijev fosfat, u aprotoskom otapalu kao što je diklormetan, N,N-dimetilformamid, tetrahidrofur i slično. Transesterifikacija dobivenog karboksilnog estera vrši se obradom s alkoholom kao što je 2-metil-2-propanol i bazom kao što je n-butil-litij u inertoj atmosferi.

Alternativno, spoj **13**, gdje n je 2, može se također proizvesti obradom spoja **1d**, gdje X predstavlja halogen i Z je -CHO,

s alkiliden-trifenilfosforanom ili alkiliden fosfonatom, koji je dobiven in situ s prisutnošću fosfonijeve soli ili fosfonata kao što je alkil fosfono-acetat, s jakom bazom kao što je litijev hidrid ili natrijev hidrid, pod uvjetima Wittigove ili Hornerove reakcije. Dobiveni proizvod, alkenil karboksilni ester, se selektivno hidrogenira, čime se dobije odgovarajući zasićen spoj. Prikladni uvjeti selektivne redukcije uključuju katalitičku redukciju, kao što je Raney niklom, paladij na ugljenju, nikl borid, metalna platina ili s njezin oksid i slično, u inertnom organskom otapalu kao što je etil acetat, metanol i slično.

U stupnju 2, hidrokimetilalkilnilfenil karboksilni ester 14 proizveden je postupkom opisanim u shemi C, stupanj 2, na primjer obradom spoja 13 s alkinil alkoholom kao što je propargil alkohol. Alternativno, spoj 14, u kojem n je 0 ili 1, može se prizvesti izravno reakcijom polaznog spoja Id, u kojem X predstavlja halogen, a Z je $-(CH_2)_nCOOH$ i gdje n je 0 ili 1, odnosno s alkinil alkoholom kao što je propargil alkohol.

Zatim se u stupnjevima 3 i 4, ili u alternativnim stupnjevima 3 i 4, cis izomer spoja formule Ia proizvede postupkom koji odgovara postupku opisanim u shemi C.

Proizvoljno, spoj formule Ia, u kojoj A predstavlja alkenil i B je $-(CH_2)_n-$, može se proizvesti selektivnim hidrogeniranjem dvostruke veze ugljik-ugljik u proizvodu ili u bilo kojem intermedijarnom spoju sintetiziranom prije krajnjeg proizvoda, čime se dobije odgovarajući zasićen spoj. Prikladni uvjeti za selektivnu redukciju uključuju uvjete katalitičke redukcije kao što je Raney nikl, paladij na ugljenu, nikl borid, metalna platina ili njezin oksid, i slično, ponajprije metalni paladij ili njegov oksid. Prikladna otapala za reakciju jesu inertna organska otapala kao etil acetat, metanol i slično. Prednosno, spojevi 14, 15 ili 16 se selektivno hidrogeniraju da se dobiju spojevi formule Ia u kojoj A predstavlja alkenil.

Primjeri pripremljanja spoja formule Ia primjenom reakcijskih uvjeta opisanih u shemi D dati su u primjerima 13 do 15.

Opća upotrebljivost

Spojevi predloženog izuma su IP receptor modulatori, posebno IP receptor agonisti, i kao takovi djeluju kao selektivni agonisti prema IP receptoru. Prema očekivanju, ti bi se spojevi (i sastavi koji ih sadrže) mogli upotrijebiti u prevenciji i liječenju raznih bolesti kod sisavaca, posebno ljudi, koje bolesti su izravno ili posredno povezane s bolesnim stanjima protoka krvi.

Posebno, očekuje se mogućnost upotrebe spojeva ovog izuma za liječenje bolesnog stanja povezanog s bolesnim stanjem kardiovaskularnih bolesti koje uključuju, ali nisu ograničene samo na bolesti začepjenja perifernih arterija (PAOD), kao što je povremena hromost, kritična ishemija limba, tromboza, ateroskleroza, thromboangiitis obliterans (Buergerova bolest), Raynaudov sindrom, Takayashu-jeva bolest, migracijski superficijalni venski tromboflebitis, akutno arterijsko začepljenje, bolest koronarne arterije, restenoza nakon angioplastije, udar, rekurentna miokardijalna infarktacija.

Spojevi predloženog izuma također se mogu upotrijebiti za liječenje bolesnih stanja hipertenzije koja uključuju, ali nisu ograničena samo na opću hipertenziju, plućnu hipertenziju, očnu hipertenziju i tinitus povezan s hipertenzijom.

K tome spojevi predloženog izuma također se mogu upotrijebiti za liječenje bolesnih stanja povezanih s ishemijom, koja uključuju, ali nisu ograničena samo na ishemiju povezanu s transplantacijom alografta, kao što je transplantacija bubrega ili transplantacije drugih organa. Spojevi predloženog izuma također se mogu upotrijebiti za liječenje bolesnih stanja bubrega, koja uključuju, ali nisu ograničena samo na otkazivanje bubrega, nepravilnu diureziju, nepravilnu natriureziju, ili nepravilnu kaliureziju.

Spojevi predloženog izuma mogu se upotrijebiti za liječenje i drugih bolesnih stanja povezanih s bolesnim stanjima koja uključuju, ali nisu ograničena samo na nepravilno ozdravljenje rana, nekrozu tkiva, preuranjenu kontrakciju maternice, gastričku ulceraciju, spolnu disfunkciju kod muškaraca i žena, jaki menstrualni bol, nepravilnu imunoregulaciju, nepravilnu agregaciju trombocita, ili nepravilnu funkciju neutrofila.

Kao rezultat ublažavanja bolesnog stanja protoka krvi, koje se nalazi u uzročnoj pozadini bola povezanog s tim bolesnim stanjem, može se također smanjiti ili otkloniti. Na primjer, upotreba spojeva predloženog izuma može dovesti do oslobađanja od perifernih neuropatija povezanih s npr. dijabetskom neuropatijom, post-traumatskim bolom, post-kirurškim bolom, bolom povezanim s kemoterapijom itd.

Ove i druge terapijske upotrebe opisane su, na primjer, u *Goodman & Gilman u The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 9. izd. McGraw-Hill, New York, 1996, pogl. 26, 601-616; Coleman, R.A., *Pharmacological Reviews* 1994, 46:205-229; Harrison, *Principals of Internal Medicine*, 14. izd. McGraw-Hill, New York, 1998, 1398-1403; *Handbook of Phase I/II Clinical Drug Trials*, O'Grady, J. i Joubert, P.H. izdavači, CRS Press, New York, 1997, 249-

278.

Ispitivanje

5 Afinitet u smislu IP receptora za spojeve ovog izuma može se utvrditi premještanjem radioliganda iz humanih membrana trombocita koji umnažaju endogeni IP receptor ili stanice ovarija kineskog hrčka koje umnažaju rekombinantni IP receptor štakora. Potonji pokus opisan je s više pojedinosti u primjeru 23.

10 Mogućnost u smislu IP receptor agonista za spojeve ovog izuma može se utvrditi mjerenjem cikličke akumulacije AMP-a u pokusu u kojem se koriste humani trombociti ili stanice ovarija kineskog hrčka koje umnažaju rekombinantni IP receptor. Potonji pokus opisan je s više pojedinosti u primjeru 24.

15 Pretpostavljena učinkovitost spojeva u smislu IP receptor agonista može se utvrditi psećim modelom periferne vaskularne bolesti. Ova pokus utvrđen je kao životinjski model privremen hromosti i opisan je s više pojedinosti u primjeru 25.

Aplikacija i farmaceutski sastav

20 Izum obuhvaća farmaceutski sastav koji sadrži spoj predloženog izuma, uključiv izomere, racemične ili ne-racemične smjese izomera, ili njegove farmaceutski prihvatljive soli ili solvate s jednim ili više farmaceutski prihvatljivih nosača, i prema potrebi druge terapijske i/ili profilaktičke sastojke.

25 Općenito, spojevi ovog izuma daju se u terapijski učinkovitoj količini na bilo koji prihvaćen način davanja sredstava koja služe za sličnu upotrebu. Prikladna područja doziranja jesu 1-2500 mg dnevno, ponajprije 1-1500 mg dnevno, a najbolje 1-500 mg dnevno, ovisno o brojnim faktorima, kao što je ozbiljnost bolesti koju se liječi, starost i relativno zdravlje primaoca, jačina upotrijebljenog spoja, put i oblik davanja, indikacija prema kojoj je usmjereno davanje, te izbor i iskustvo uključenog liječnika. Stručnjak za liječenje takovih bolesti moći će bez provođenja pokusa i na osnovi vlastitog znanja i objavljivanja ove patentne prijave odrediti terapijski učinkovitu količinu spojeva ovog izuma za datu bolest.

30 Općenito, spojevi ovog izuma mogu se dati kao farmaceutske formulacije, uključujući one koje su prikladne za oralno (u usta ili ispod jezika), rektalno, nazalno, površinski, plućno, vaginalno ili parenteralno (intramuskularno, intraarterijski, intratekalno, subkutano i intravensko) davanje ili u obliku prikladnom za davanje inhalacijom ili insulacijom. Prednosni način davanja je oralno primjenom uobičajenog dnevnog režima doziranja koji se može prilagoditi prema stupnju napada.

40 Spojevi ovog izuma, zajedno s uobičajenim pomoćnim tvarima, nosačima ili sredstvima za razređivanje, mogu se dovesti u oblik farmaceutskog sastava i jediničnih doza. Farmaceutski sastavi i oblici jediničnog doziranja mogu sadržavati uobičajene sastojke u uobičajenim omjerima, sa ili bez dodatnih aktivnih spojeva ili tvari, i jedinični oblici mogu sadržavati bilo koju prikladnu količinu aktivnog sastojka primjerenu predviđenom rasponom dnevne doze koju će se upotrijebiti. Farmaceutski sastav može se upotrijebiti kao krutina, kao što su tablete ili punjene kapsule, polukapsule, puderi, formulacije za usporeno oslobađanje, ili tekućine kao otopine, suspenzije, emulzije, eliksiri, ili punjene kapsule za oralnu upotrebu;

45 ili u obliku čepića za rektalno ili vaginalno davanje; ili u obliku sterilnih injekcijskih otopina za parenteralnu upotrebu. Prikladni tipični jedinični oblici doziranja jesu stoga formulacije koje po tableti sadrže tisuću (1000) miligrama aktivnog sastojka, ili općenitije, sto (100) miligrama do petsto (500) miligrama.

50 Spojevi predloženog izuma mogu se formulirati na razne načine za oblike doziranja oralne aplikacije. Farmaceutski sastavi i oblici doziranja kao aktivan sastojak mogu sadržavati spojeve izuma ili njihove farmaceutski prihvatljive soli ili njihove kristalne oblike. Farmaceutski prihvatljivi nosači mogu biti kruti ili tekući. Kruti oblik pripravaka uključuje pudere, tablete, dražeje, kapsule, kašete, čepiće i granule koje se mogu dispergirati. Kruti nosač može biti jedna ili više tvari, koje također mogu djelovati kao sredstvo za razređivanje, začinska sredstva, sredstva za pospješivanje otapanja, lubrikanti, sredstva za suspendiranje, veziva, konzervansi, sredstva za rastvaranje tableta, ili materijal za kapsuliranje. U puderima nosač je fino usitnjena kruta tvar, koju se pomiješa s fino usitnjenim aktivnim sastojkom. U tabletama aktivnu komponentu se pomiješa s nosačem koji ima potreban kapacitet vezanja u prikladnim omjerima, kompaktnog oblika i željene veličine. Puderi i tablete sadrže prednosno od 1 do pribl. 70% aktivnog spoja. Prikladni nosači jesu magnezijev karbonat, magnezijev stearat, talk, šećer, laktoza, pektin, dekstrin, škrob, želatina, tragakant, metilceluloza, natrijeva kabroksi-metilceluloza, vosak niskog tališta, kakao maslac, i slično. Pojam "pripravak" odnosi se također na formulaciju aktivnog spoja s materijalom za kapsuliranje kao nosačem za izradu kapsule u kojoj se nalazi aktivna komponenta sa ili bez nosača, ili okružena s nosačem koji se nalazi zajedno s njom. Slično, također su obuhvaćene kašete i pastile.

60 Tablete, puderi, kapsule, dražeje, kašete i pastile kao kruti oblici mogu biti prikladni za oralno davanje.

Drugi oblici prikladni za oralno davanje uključuju pripravke u tekućem obliku, uključiv emulzije, sirupe, eliksire, vodene otopine, vodene suspenzije ili krute oblike pripravaka koji su predviđeni da se kratko prije upotrebe prevedu u tekuće oblike pripravaka. Emulzije se mogu biti pripraviti u otopinama, u vodenim otopinama propilen glikola ili mogu sadržavati emulgatore kao što su lecitin, sorbitan monooleat ili akacija. Vodene otopine mogu se pripraviti otapanjem aktivne komponente u vodi uz dodatak prikladnog bojila, začina, stabilizatora i sredstva za zgušnjavanje. Vodene suspenzije mogu se pripraviti dispergiranjem fino usitnjene aktivne komponente u vodi s viskoznom materijalom, kao što je prirodna ili sintetička guma, smole, metilceluloza, natrijeva karboksimetil-celuloza, i druga poznata sredstva za pripremanje suspenzija. Pripravci u tekućem obliku uključuju otopine, suspenzije, i emulzije, i osim aktivne komponente mogu sadržavati bojila, začine, stabilizatore, pufere, umjetne i prirodne zaslađivače, sredstva za dispergiranje, zgušnjavanje, pospešivanje otapanja i slično.

Spojevi izuma mogu se formulirati za parenteralno davanje (npr. injekcijom, na primjer bolus injekcijom ili trajnom infuzijom) i mogu imati oblik jediničnog doziranja u ampulama, prethodno napunjenim bočicama, infuzijskim posudama malog volumena ili u posudama s više doza uz dodatak konzervansa. Sastavi mogu imati oblik suspenzije, otopine, ili emulzije u ulju ili u vodenom vehiklu, na primjer otopina u vodenom polietilen glikolu. Primjeri uljenog ili nevodnog nosača, sredstava za razređivanje, otapala ili vehikla uključuju propilen glikol, polietilen glikol, biljna ulja (npr. maslinovo ulje) i injekcijske organske estere (npr. etil oleat), i mogu sadržavati sredstva za formulacije kao što je konzervans, sredstvo za kvašenje, emulgator ili sredstvo za suspendiranje, stabilizator i/ili sredstvo za dispergiranje. Alternativno, aktivan sastojak može biti u obliku praha dobivenog aseptičkom izolacijom iz sterilne krute tvari ili liofilizacijom iz otopine koju se priprema prije upotrebe s prikladnim vehiklom, npr. sa sterilnom vodom bez pirogena.

Spojevi predloženog izuma mogu se formulirati za površinsko davanje na epidermu kao pomasti, kreme ili losioni, ili kao transdermalni flaster. Pasti i kreme mogu se formulirati, na primjer, s vodenom ili s uljnom osnovom uz dodatak prikladnog sredstva za zgušnjavanje i/ili sredstva za želiranje. Losioni se mogu formulirati s vodenom ili uljnom osnovom i oni općenito također sadrže jedan ili više emulgatora, stabilizatora, sredstava za dispergiranje, suspendiranje, zgušnjavanje ili bojanje. Formulacije prikladne za površinsko davanje u usta uključuju pastile koje sadrže aktivno sredstvo u začinskoj osnovi, uobičajeno saharozi i akaciji ili tragakantu; pastile koje sadrže aktivan sastojak u inertnoj osnovi, kao u želatini i glicerinu, ili saharozi i akaciji; i sredstva za ispiranje ustiju koja sadrže aktivan sastojak u prikladnom tekućem nosaču.

Spojevi predloženog izuma mogu se formulirati za davanje kao čepići. Vosak niskog tališta, kao što je mješavina glicerida masne kiseline ili kakao maslaca, najprije se otopi i zatim se, na primjer, miješanjem homogeno dispergira aktivnu komponentu. Zatim se homogenu mješavinu puni u kalupe uobičajene veličine, pusti se ohladiti i skrutnuti.

Spojevi predloženog izuma mogu se formulirati za vaginalno davanje. To su pesari, tamponi, kreme, gelovi, paste, pjene ili sprejevi, koji osim aktivnog sastojaka sadrže takove nosače koje su u struci poznati kao prikladni.

Spojevi predloženog izuma mogu se formulirati za nazalno davanje. U gnijezdo nosa na uobičajen način mogu se izravno aplicirati otopine ili suspenzije, na primjer s kapalicom, pipetom ili sprejem. Formulacije se mogu predvidjeti u obliku jednostruke ili višestruke doze. U posljednjem slučaju pacijent može s kapalicom ili pipetom odmjeriti odgovarajući, prethodno utvrđen volumen otopine ili suspenzije. U slučaju spreja to se može postići, na primjer, pomoću odmjerne pumpice za atomizaciju spreja.

Spojevi predloženog izuma mogu se formulirati za davanje u aerosolu, posebno u respiratorni trakt, i uključuju intranazalno davanje. Spoj općenito ima malu veličinu čestica, na primjer reda veličine 5 mikrona ili manju. Čestice takove veličine mogu se dobiti sredstvima koja su poznata u struci, na primjer mikronizacijom. Aktivan sastojak je predviđen u komprimiranom pakovanju s odgovarajućim potisnim sredstvom kao što je klorfluorogljik (CFC), na primjer diklorodifluormetan, triklorfluormetan ili diklortetrafluoretan, ugljični dioksid ili neki drugi prikladni plin. Aerosol također može sadržavati površinski aktivno sredstvo kao što je lecitin. Dozu lijeka može se kontrolirati s odmjernim ventilom. Alternativno, aktivni sastojci mogu se predvidjeti u obliku suhog praha, na primjer praškaste mješavine spoja u odgovarajućoj praškastoj osnovi kao što je laktoza, škrob, derivati škroba, kao hidroksipropilmetil celuloza i polivinil-pirolidin (PVP). Praškasti nosač oblikuje gel u nosnom gnijezdu. Praškasti sastav može biti u obliku jedinične doze, na primjer u kapsulama ili pregradama od npr. želatine ili sjajnog pakovanja, iz kojeg se puder može dati pomoću inhalatora.

Po želji, mogu se pripraviti formulacije sa crijevnim prevlakama prilagođenom za trajno ili kontrolirano usporeno oslobađanje aktivnog sastojaka.

Farmaceutski pripravci su prednosno u obliku jedinične doze. U takovom obliku, pripravak je podijeljen u jedinične doze koje sadrže odgovarajuće količine aktivne komponente. Oblik jedinične doze može biti zapakirani pripravak, pri čemu pakovanje sadrži odvojene količine pripravka, kao što su zapakirane tablete, kapsule, i puderi u bočicama ili ampulama. Također, oblik jediničnog doziranja može biti sama kapsula, tableta, kašeta ili pastila, ili se njihov

odgovarajući broj može nalaziti u zapakiranom obliku.

Drugi prikladni farmaceutski nosači i njihove formulacije opisani su u *Remington, The Science and Practice of Pharmacy* 1995, izdavač E.W. Martin, Mack Publishing Company, 19. izd. Easton, Pennsylvania. Tipične farmaceutske formulacije koje sadrže spoj predloženog izuma opisane u u primjerima 16 do 22.

PRIMJERI

Slijedeći postupci pripravljanja i primjeri dati su da bi se stručnjacima omogućilo bolje razumijevanje i provedbu predloženog izuma. Oni se ne smiju smatrati ograničenjem smisla izuma, već samo njegovom ilustracijom i njegovim primjerom.

Priprava 1

Priprava spojeva formule 1a

1A. Priprava 3-hidroksimetil-2-metilbenzojeve kiseline

Otopinu 3-amino-2-metilbenzojeve kiseline (43,1 g, 285 mmolova), vodu (700 ml) i sumpornu kiselinu (55 ml) kratko se zagrije da se dobije bistru otopinu i zatim se ohladi na temperaturu ispod 5°C. U obrocima i uz održavanje unutarnje temperature ispod 7°C dodaje se otopinu natrijevog nitrata (21 g, 300 mmolova) u minimalnoj količini vode. Nakon miješanja približno 30 minuta na ledenoj kupelji u smjesu se dodaje ureu (7 g) da se odstrani suvišak nitrila. K diazonijevoj otopini dodaje se hladnu otopinu 98%-tne sumporne kiseline (20 ml) u vodi (1000 ml) i sjedinjenu reakcijsku smjesu zagrije se polako na 90°C. Polako se dodaje natrijev hidroksid (410 mg). Smjesu se ekstrahira s etil acetatom, organski sloj se osuši preko natrijevog sulfata i ispari, čime se dobije 3-hidroksi-2-metilbenzojevu kiselinu kao žutu krutu tvar (44,4 g, -100%).

1B. Priprava 3-hidroksi-2-izopropilbenzojeve kiseline

2-(2,3-dimetoksifenil)-4,4-dimetil-4,5-dihidrooksazol je proizveden primjenom metode koju su opisali A.I. Meyers et al., *J. Org. Chem.*, 1978, 43, 1372-1379.

Izopropilmagenzijev klorid (2,0 M u dietil eteru) (18,75 ml, 37,5 mmolova) dodaje se kap po kap k otopini 2-(2,3-dimetoksifenil)-4,4-dimetil-4,5-dihidrooksazola (7,06 g, 30,0 mmolova) u svježe destiliranom tetrahidrofuranu, pri sobnoj temperaturi. Smjesu se miješa preko noći, pogasi se s vodom i razrijedi s dietil eterom. Slojevi se odvoje i vodeni sloj se ispere dva puta s dietil eterom. Sjedinjeni organski ekstrakti se osuše preko bezvodnog natrijevog sulfata i koncentriraju u vakuumu. Očisti se vakuumskom kromatografijom na silika gelu ispirući s heksan/etil acetatom, čime se dobije 2-(2-izopropil-3-metoksifenil)-4,4-dimetil-4,5-dihidrooksazol kao bistro ulje (7,08 g, 95,4%).

Otopinu 2-(2-izopropil-3-metoksifenil)-4,4-dimetil-4,5-dihidrooksazola (6,18 g, 25 mmolova) u 35%-tnoj otopini sumporne kiseline (40 ml) miješa se 48 sati pod refluksom. Kad se ohladi polako se dodaje natrijev hidroksid (18,15 g). Reakcijsku smjesu se ekstrahira s dietil eterom i sjedinjeni organski ekstrakti se ekstrahiraju s otopinom natrijevog bikarbonata. Bikarbonatni ekstrakti se zatim zakiscele s 3N solnom kiselinom, profiltriraju i osuše, čime se dobije 2-izopropil-3-metoksibenzojevu kiselinu kao bijelu kristaliničnu krutu tvar (1,73 g, 35,7%).

Otopinu 1M bor tribromida u diklormetanu (15 ml, 15 mmolova) dodaje se kap po kap k otopini 2-izopropil-3-metoksibenzojeve kiseline u diklormetanu. Miješa se 2 sata i zatim se reakcijsku smjesu ohladi na 0°C, pogasi se s vodom i slojevi se odvoje. Vodeni sloj se ekstrahira s diklormetanom. Sjedinjeni organski ekstrakti se osuše preko bezvodnog natrijevog sulfata i koncentriraju u vakuumu. Ostatak se očisti vakuumskom kromatografijom na silika gelu ispirući s diklormetan/metanolom i 1%-tnom octenom kiselinom, čime se dobije 3-hidroksi-2-izopropilbenzojevu kiselinu kao bijelu kristaliničnu krutu tvar (1,32 g, 97,5%).

1C. Priprava 3-hidroksi-2-fenilbenzojeve kiseline

2M vodenu otopinu natrijevog bikarbonata (10 ml) dodaje se k suspenziji etil estera 2-brom-3-metoksibenzojeve kiseline (2,06 g, 7,7 mmolova), benzenborne kiseline (1,11 g) i tetrakis(trifenilfosfin)paladija (0) (0,30 g) u toluenu (35 ml) u atmosferi dušika. Smjesu se miješa 2 sata pri 80°C, prelije se u vodu i ekstrahira s dietil eterom. Organski sloj se ispari, a ostatak se kromatografira ispirući s heksan/acetonom (3:1), čime se dobije polukruto ulje. Prekristalizacijom iz dietil eter/heksana dobije se etil ester 3-metoksi-2-fenilbenzojeve kiseline kao bezbojni kristali (0,69 g, 34%).

Etil ester 3-metoksi-2-fenilbenzojeve kiseline (0,53 g) i piridin hidroklorid (6 g) pomiješaju se u atmosferi dušika, i zatim se smjesu grije 1 sat pri 180°C. Talinu se prelije u razrijeđenu vodenu solnu kiselinu i ekstrahira s etil acetatom. Očisti se kromatografijom na silika gelu ispirući s heksan/acetonom (2:1), čime se dobije 3-hidroksi-2-fenilbenzojevu kiselinu kao bijelu krutu tvar (0,25 g, 58%).

Primjer 1{2-klor-3-[(difenilkarbamoiloksi)metil]fenoksi} octena kiselina

1A. Priprava 2-klor-3-hidroksimetilfenola

5 2-klor-3-hidroksibenzojeva kiselina sintetizirana je metodom koju su opisali Buehler et al., *J. Amer. Chem. Soc.* 1946, 68, 574-577.

Otopinu 2-klor-3-hidroksibenzojeve kiseline (2,59 g, 15 mmolova) u tetrahidrofuranu doda se kap po kap k otopini borana (48 mmolova) u tetrahidrofuranu (150 ml) pri temperaturi 0°C. Zatim se reakcijsku smjesu zagrije na 60°C i
10 pusti miješati preko noći. Kad se ohladi smjesu se pogasi s vodom i zaluži s 3M natrijevim hidroksidom. Vodeni sloj se odvoji, zakiseli s 3M solnom kiselinom i ekstrahira s diklormetanom. Sjedinjeni organski ekstrakti se osuše preko natrijevog sulfata i koncentriraju u vakuumu. Prekristalizacijom iz etanol/heksana dobije se 2-klor-3-hidroksimetilfenol kao bijela kristalinična kruta tvar (1,63 g, 64,8%). 1B. Priprava metil estera (2-klor-3-hidroksimetilfenoksi) octene kiseline

15 Cezijev karbonat (3,42 g, 10,5 mmolova) doda se k otopini 2-klor-3-hidroksimetilfenola (1,59 g, 10 mmolova) u acetonu pri sobnoj temperaturi i reakcijsku smjesu se pusti miješati 30 minuta. Zatim se doda metil bromacetat (1,68 g, 11 mmolova). Smjesu se miješa preko noći, profiltrira i filtrat se koncentrira u vakuumu. Čišćenjem ostatka vakuumskom kromatografijom na silika gelu ispirući s diklormetan/metanolom dobije se metil ester (2-klor-3-hidroksimetilfenoksi) octene kiseline kao bijela kristalinična kruta tvar (1,94 g, 84,1%).

1C. Priprava {2-klor-3-[(difenilkarbamoiloksi)metil]-fenoksi} octene kiseline

Otopinu metil estera (2-klor-3-hidroksimetilfenoksi) octene kiseline (1,94 g, 8,41 mmolova) u tetrahidrofuranu ohladi se na -78°C, pomiješa se s kalijevim bis(trimetil-silil)amidom (10,1 mmolova) i pusti se miješati pribl. jedan sat pri
25 -78°C. Kap po kap doda se otopinu difenil-karbamil klorida (2,92 g, 12,6 mmolova) u tetrahidrofuranu i dobivenu smjesu se pusti preko noći zagrijati na sobnu temperaturu. Smjesu se pogasi s vodom i slojevi se odvoje. Vodeni sloj se ekstrahira još dva puta s dietil eterom. Sjedinjeni organski ekstrakti se osuše preko natrijevog sulfata i koncentriraju u vakuumu. Čišćenjem ostatka vakuumskom kromatografijom na silika gelu ispirući s heksan/acetonom (4:1) dobije se metil ester {2-klor-3-[(difenilkarbamoiloksi)metil]fenoksi} octene kiseline kao bijela kristalinična kruta tvar (1,72 g,
30 48,0%).

Metil ester {2-klor-3-[(difenilkarbamoiloksi)metil]-fenoksi} octene kiseline (0,64 g, 1,5 mmola) otopi se u mješavini metanola (20 ml), vode (5 ml) i tetrahidrofurana (2 ml). Doda se vodenu otopinu litijevog hidroksida (0,07 g, 1,65 mmola) i smjesu se pusti miješati preko noći. Smjesu se koncentrira u vakuumu, a ostatak se razrijedi s vodom i ispere s dietil eterom. Vodeni sloj se zakiseli s 3M solnom kiselinom pri čemu nastane bijeli talog koji se odfiltrira i osuši. Prekristalizacijom iz metanola dobije se {2-klor-3-[(difenilkarbamoiloksi)metil]fenoksi} octena kiselina kao bijele iglice (0,47 g, 76,5%); talište: 182,2-182, 9°C; ¹H NMR 4,66 (s, 2H); 5,30 (s, 2H); 6,83 (dt, J=7,5 Hz, 2H); 7,11 (t, J=8,0 Hz); 7,28 (m, 10H); ¹³C NMR 64,98 (t), 66,02 (t), 112,96 (d), 121,62 (d), 126,27 (d), 126,93 (d), 127,02 (d), 128,94 (d), 135,79 (s), 142,34 (s), 153,68 (s), 154,27 (s), 170,26 (s). Analiza za C₂₂H₁₈C₁NO₅: izračunato: C, 64,16; H, 4,41; N, 3,40; nađeno: C, 64,30; H, 4,39; N, 3,56.

Primjer 2{3-[(difenilkarbamoiloksi)metil]-2-metilfenoksi} octena kiselina

2A. Priprava 3-hidroksimetil-2-metilfenola

Otopinu 3-hidroksi-2-metilbenzojeve kiseline (44,4 g, 285 mmolova) (proizvedena kako je opisano u pripravi 1A) u suhom tetrahidrofuranu (200 ml) doda se uz miješanje i pri temperaturi 0°C k 1M boranu u tetrahidrofuranu (800 ml). Dobivenu polukrutu smjesu se grije u obloženom grijačem loncu malo ispod refluksa i grijanje se drži 15 minuta. U reakcijsku smjesu doda se metanol (200 ml). Dobivenu bistru otopinu se ispari u vakuumu i zatim se ispari s daljnjim obrocima metanola, čime se dobije 3-hidroksimetil-2-metilfenol (30,3 g, 99%). 2B. Priprava terc-butil estera (3-hidroksimetil-2-metil-fenoksi) octene kiseline

Terc-butil bromacetat (75 g, 385 mmolova) doda se k otopini/suspenciji 3-hidroksimetil-2-metilfenola (46,6 g, 337 mmolova) i finog praškastog kalijevog karbonata (60 g) u acetonu (500 ml). Smjesu se grije pod refluksom pribl. 40 sati ili do završetka reakcije. Krutu tvar se odfiltrira, a tekući ostatak se ispari. Ostatak se očisti vakuumskom kromatografijom na silika gelu ispirući s acetom/heksanom, čime se dobije terc-butil ester (3-hidroksimetil-2-metil-fenoksi) octene kiseline kao blijedo žuto ulje (80,1 g, 96%).

2C. Priprava {3-[(difenilkarbamoiloksi)metil]-2-metil-fenoksi} octene kiseline

Otopinu terc-butil estera (3-hidroksimetil-2-metil-fenoksi) octene kiseline (80,1 g, 318 mmolova) u tetrahidrofuranu

(400 ml) ohladi se na -50°C i pomiješa s litijevim diizopropilamidom (325 mmola), svježe pripremljenim iz diizopropilamina (49 ml) i 2,5 M n-butil-litija (130 ml) u tetrahidrofuranu (100 ml). Nakon pribl. 30 minuta pri -50°C , doda se otopinu difenilkarbamoil klorida (80,8 g, 350 mmolova) u tetrahidrofuranu (100 ml). Dobivenu reakcijsku smjesu se miješa još 30 minuta i zatim se pusti kroz 3 sata zagrijati na sobnu temperaturu. Otopinu se ispari u vakuumu, prelije u razrijeđenu solnu kiselinu i ekstrahira s dietil eterom. Organski sloj se osuši preko otopine soli, ispari i očisti vakuumskom kromatografijom na silika gelu ispirujući s aceton/heksanom (1:5 \rightarrow 1:3), čime se dobije terc-butil ester {3-[(difenilkarbamoiloksi)metil]-2-metilfenoksi} octene kiseline kao bijela kruta tvar (104,1 g, 73%).

Terc-butil ester {3-[(difenilkarbamoiloksi)metil]-2-metilfenoksi} octene kiseline (104,1 g, 233 mmola) i litijev hidroksid (10,3 g, 245 mmolova) otopi se u mješavini vode (100 ml) i metanola (300 ml) i tetrahidro-furana (300 ml). Smjesa postane kruta, ali se ponovno postane tekuća nakon grijanja pod reflusom. Bistru otopinu se miješa pribl. 16 pri sobnoj temperaturi i ispari u vakuumu. Ostatak se prelije u razrijeđenu solnu kiselinu i ekstrahira s diklormetanom. Isparavanjem otapala i prekrizalizacijom ostatka iz heksan/acetona dobije se {3-[(difenilkarbamoiloksi)metil]-2-metilfenoksi} octena kiselina kao bijele granule (87,0 g, 95%). Talište: $180,1-180,7^{\circ}\text{C}$. Analiza za $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{NO}_5$: izračunato: C, 70,58; H, 5,41; N, 3,58; nađeno: C, 70,51; H, 5,37; N, 3,76.

Primjer 3

3A. Postupkom opisanim u primjeru 2, ali zamjenom 3-hidroksi-2-metilbenzojeve kiseline u primjeru 2A s drugim spojevima formule 1a, odgovarajućim postupcima proizvedeni su slijedeći spojevi formule I:
{2, 6-dimetil-3-[(difenilkarbamoiloksi)metil]fenoksi} octena kiselina;

talište: $177,6-178,1^{\circ}\text{C}$. ^1H NMR 2,21 (s, 3H); 2,27 (s, 3H); 4,62 (s, 2H); 5,30 (s, 2H); 6,65 (d, $J=8,4$ Hz, 1H); 6,93 (d, $J=8,4$ Hz); 7,22 (m, 10H); ^{13}C NMR 11,83 (q), 19,25 (q), 62,53 (t), 65,67 (t), 112,19 (d), 126,14 (d), 126,90 (d), 128,02 (d), 128,07 (d), 128,88 (d), 131,96 (s), 134,02 (s), 142,51 (s), 153,88 (s), 154,79 (s), 172,66 (s). Analiza za $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{NO}_5 \cdot 0,1\text{H}_2\text{O}$, izračunato: C, 70,78; H, 5,74; N, 3,44; nađeno: C, 70,52; H, 5,67; N, 3,52.

{2-brom-3-[(difenilkarbamoiloksi)metil]fenoksi} octena kiselina;

talište: $188,2-189,0^{\circ}\text{C}$. Analiza za $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{BrNO}_5$, izračunato: C, 57,91; H, 3,98; N, 3,07; nađeno: C, 57,91; H, 3,98; N, 3,13.

{3-[(difenilkarbamoiloksi)metil]-2-fenilfenoksi} octena kiselina;

talište: $181,0-181,5^{\circ}\text{C}$. Analiza za $\text{C}_{28}\text{H}_{23}\text{NO}_5$:

izračunato: C, 74,16; H, 5,11; N, 3,09; nađeno: C, 73,84; H, 5,15; N, 3,19.

{3-[(difenilkarbamoiloksi)metil]-2-etilfenoksi} octena kiselina;

talište: $160,9-161,7^{\circ}\text{C}$. ^1H NMR 0,95 (t, $J=7,4$ Hz, 3H); 2,57 (q, $J=7,4$, 2H); 4,69 (s, 2H); 5,17 (s, 2H); 6,79 (d, $J=7,9$ Hz, 1H); 6,81 (d, $J=7,9$ Hz, 1H); 7,08 (t, $J=7,9$, 1H); 7,30 (m, 10H); 12,98 (bs, 1H). ^{13}C NMR 13,79 (q), 18,58 (t), 64,60 (t), 64,92 (t), 111,27 (d), 121,35 (d), 126,28 (d), 127,07 (d), 128,91 (d), 130,80 (s), 134,65 (s), 142,26 (s), 153,74 (s), 155,45 (s), 170,19 (s). Analiza za $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{NO}_5$, izračunato: C, 71,10; H, 5,72; N, 3,45; nađeno: C, 70,98; H, 5,71; N, 3,61.

{3-[(difenilkarbamoiloksi)metil]-2-propilfenoksi} octena kiselina;

talište: $51,0-54,0^{\circ}\text{C}$. ^1H NMR 0,858 (t, $J=7,4$ Hz, 3H);

1,41 (sextet, $J=7,4$, 2H); 2,56 (t, $J=7,7$ Hz, 2H); 4,33 (s, 2H); 5,17 (s, 2H); 6,76 (t, $J=8,8$ Hz, 2H); 7,02 (t, $J=8,0$ Hz, 1H); 7,29 (m, 10H). ^{13}C NMR 14,44 (q), 22,33 (t), 27,58 (t), 65,18 (t), 66,50 (t), 111,49 (d), 120,71 (d), 126,12 (d), 126,31 (d), 127,12 (d), 128,97 (d), 129,29 (s), 134,64 (s), 142,34 (s), 153,84 (s), 156,43 (s), 170,43 (s).

Analiza za $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{NO}_5 \cdot 0,55\text{H}_2\text{O}$: izračunato: C, 69,83; H, 6,12; N, 3,39; nađeno: C, 69,93; H, 6,13; N, 3,26.

{3-[(difenilkarbamoiloksi)metil]-2-izopropilfenoksi} octena kiselina terc-butilaminska sol (0,49 g, 58,4%);

talište: $173,7-182,2^{\circ}\text{C}$. ^1H NMR 6 (ppm) 1,19 (s, 3H); 1,21 (s, 9H); 3,05 (septet, $J=6,8$, 1H); 4,16 (s, 2H); 5,12 (s, 2H); 6,72 (d, $J=7,6$ Hz, 1H); 6,74 (d, $J=8,4$ Hz, 1H); 6,98 (tr, $J=7,9$ Hz, 1H); 7,29 (m, 10 H); 8,33 (br s, 3H); ^{13}C NMR δ (ppm) 20,50 (q), 27,41 (q), 28,06 (d), 50,13 (s), 66,32 (t), 67,89 (t), 113,09 (d), 121,59 (d), 126,02 (d), 126,34 (d), 127,23 (d), 129,00 (d), 133,49 (s), 134,37 (s), 142,39 (s), 153,84 (s), 158,15 (s), 171,13 (s). Analiza za $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{NO}_5 \cdot \text{C}_4\text{H}_{11}\text{N}$, izračunato: C, 70,71; H, 7,37; N, 5,69; nađeno: C, 70,75; H, 7,39; N, 5,84.

3B. Otopinu 3-hidroksifitnog anhidrida (0,77 g, 4,7 mmola) u tetrahidrofuranu (15 ml) reafektira se 18 sati s kompleksom boran-tetrahidrofuranom (20 ml). Dobivenu suspenziju se ohladi i razgradi sa suviškom metanola (razvijanje plina) i otapala se odstrane u vakuumu. Ostatak se ispari s metanolom, čime se dobije (2,3-bis-hidroksi-metil)fenol kao bijela kruta tvar (0,72 g, 98%). Nakon toga, postupkom opisanim u primjeru 2, ali zamjenom 3-hidroksimetil-2-metilfenola u primjeru 2B s (2,3-bis-hidroksimetil)fenolom i odgovarajućim postupkom kao u

primjeru 2C, proizveden je slijedeći spoj formule I:

{3-[(difenil-karbamoiloksi)metil]-2-hidroksimetil-fenoksi} octena kiselina;
talište: 137,2-137,9°C. Analiza za C₂₃H₂₁NO₆: izračunato: C, 67,81; H, 5,20; N, 3,44; nađeno: C, 67,81; H, 5,24; N, 3,57.

3C. Postupkom opisanim u primjeru 2, ali zamjenom difenil-karbamil klorida u primjeru 2C s N-fenil-N-piridin-3-ilkarbamil kloridom ili N-cikloheksil-N-fenilkarbamil kloridom i odgovarajućim postupkom, proizvedeni su slijedeći spojevi formule I:

{2-metil-3-[(fenilpiridin-3-ilkarbamoiloksi)metil]-fenoksi} octena kiselina;
talište: 180,1-180,7°C. Analiza za C₂₂H₂₀NO₅•0,35H₂O: izračunato: C, 66,27; H, 5,23; N, 7,03; nađeno: C, 66,41; H, 5,36; N, 6,76.

{3-[(cikloheksilfenilkarbamoiloksi)metil]fenoksi} octena kiselina;
talište: 175,5-176,2°C. ¹H NMR 0,90 (m, 1H) ; 1,10 (m, 2H) ; 1,32 (m, 2H) ; 1,53 (m, 1H) ; 1,71 (m, 2H) ; 1,89 (m, 2H); 2,10 (s, 3H) ; 4,15 (m, 1H) ; 4,58 (s, 2H) ; 5,08 (s, 2H) ; 6,70 (m, 2H) ; 7,06 (m, 3H) ; 7,32 (m, 3H) ; ¹³C NMR 11,04 (q), 25,28 (t), 25,83 (t), 31,96 (t), 56,85 (d), 65,37 (t), 65,73 (t), 111,23 (d), 121,60 (d), 125,90 (s), 125,98 (d), 127,45 (d), 128,61 (d), 130,05 (d), 136,45 (s), 138,20 (s), 156,20 (s), 171,21 (s). Analiza za C₂₃H₂₇NO₅: izračunato: C, 69,50; H, 6,85; N, 3,52; nađeno: C, 69,36; H, 6,85; N, 3,70.

Primjer 4

{3-[(difenilkarbamoiloksi)metil]fenoksi} octena kiselina

4A. Priprava metil estera (3-formilfenoksi) octene kiseline

Praškasti kalijev karbonat (5 g) doda se k otopini 3-hidroksibenzaldehida (3,1 g, 25 mmolova) i metil brom-acetata (4,6 g, 30 mmolova) otopljenog u acetonu (40 ml) i smjesu se miješa 4 sata pod refluksom. Zatim se reakcijsku smjesu prelije u suvišak vode, ekstrahira s diklormetanom i ispari. Dobiveno žuto ulje se destilira na cijevi s kuglastim proširenjem (1 mm Hg, 150°C), čime se dobije metil ester (3-formilfenoksi) octene kiseline kao bezbojno ulje (4,53 g, 93%).

4B. Priprava metil estera (3-hidroksimetilfenoksi) octene kiseline

Otopinu natrijevog borhidrida (1 g) u vodi (10 ml) brzo se doda k otopini metil estera (3-formilfenoksi) octene kiseline (4,53 g) u metanolu (50 ml). Nakon otprilike 10 minuta dobivenu bistru otopinu se zakiseli sa suviškom 10%-tne vodene solne kiseline, prelije u vodu, ekstrahira s diklormetanom i ispari. Kromatografijom preko silika gela ispirući s 5%-tnim aceton/diklormetanom dobije se metil ester (3-hidroksimetilfenoksi) octene kiseline bezbojno ulje (2,51 g, 55%).

4C. {3-[(difenilkarbamoiloksi)metil]fenoksi} octena kiselina

Metil ester (3-hidroksimetilfenoksi) octene kiseline (400 mg, 2 mmola) i difenilkarbamil klorid (580 mg, 2,5 mmola) pomiješaju se u piridinu (2 ml). Dobivenu žutu otopinu se pusti stajati 10 dana u atmosferi dušika. Zatim se smjesu prelije u vodu, ekstrahira s diklormetanom i ispari. Čišćenjem ostatka kromatografijom na silika gelu ispirući s 5%-tnim aceton/diklormetanom dobije se metil ester {3-[(difenilkarbamoiloksi)metil]fenoksi} octene kiseline kao bezbojna kruta tvar (575 mg, 73%).

Metil ester {3-[(difenilkarbamoiloksi)metil]fenoksi} octene kiseline se hidrolizira postupkom opisanim u primjeru 2C, čime se dobije {3-[(difenilkarbamoiloksi)-metil]fenoksi} octenu kiselinu kao bijelu krutu tvar (353 mg, 65%); talište: 142,2-143,8°C; ¹H NMR 4,63 (s, 2H) ; 5,11 (s, 2H) ; 6,82 (m, 3H) ; 7,30 (m, 11H) ; 12,80 (bs, 1H). Analiza za C₂₂H₁₉NO₅: izračunato: C, 70,02; H, 5,07; N, 3,71; nađeno: C, 70,06; H, 5,07; N, 3,89.

Primjer 5

{3-[(1-difenilkarbamoiloksi)etil]-2-metilfenoksi} octena kiselina

5A. Priprava terc-butil estera (3-formil-2-metilfenoksi) octene kiseline

Terc-butil ester (3-hidroksimetil-2-metilfenoksi) octene kiseline proizveden je po metodi koju su opisali Marx, M. i Tidwell, T., *J. Org. Chem.*, 1984, 49, 788-793.

Oksalil klorid (0,46 ml, 5,25 mmolova) doda se kap po kap k otopini dimetil sulfoksida (0,88 ml, 12,50 mmolova) u diklormetanu (40 ml). Smjesu se ohladi na -78°C i pusti miješati 1 sat. U reakcijsku smjesu pusti se doticati otopinu terc-butil estera (3-hidroksimetil-2-metilfenoksi) octene kiseline (1,26, 5,00 mmolova) u diklormetanu i pusti se miješati još 1 sat pri -78°C. Doda se trietilamin (3,49 ml, 25 mmolova). Reakcijsku smjesu se pusti zagrijati na sobnu

temperaturu, prelije se u vodu i slojevi se odvoje. Vodeni sloj se ekstrahira dva puta s diklormetanom. Sjedinjeni organski ekstrakti se isperu s 2N solnom kiselinom i sa zasićenim natrijevim bikarbonatom, osuše preko bezvodnog natrijevog sulfata i koncentriraju u vakuumu. Čišćenjem kromatografijom na silika gelu ispirući s heksan/acetonom dobije se terc-butil ester (3-formil-2-metilfenoksi) octene kiseline kao blago žuta kristalinična kruta tvar (1,07 g, 85,9%).

5B. Priprava terc-butil estera [3-(1-hidroksietil)-2-metilfenoksi] octene kiseline

Terc-butil ester (3-formil-2-metilfenoksi) octene kiseline (0,94 g, 3,75 mmola) otopi se u svježe destiliranom tetrahidrofuranu i ohladi se na -78°C . Kap po kap doda se metil magnezijev klorid (2,62 ml, 7,88 mmolova) i smjesu se 10 pusti miješati dva sata pri -78°C . Smjesu se pusti zagrijati na sobnu temperaturu, miješa se još šest sati, zatim se oprezno pogasi s vodom i ekstrahira s etil acetatom. Organski ekstrakti se osuše preko bezvodnog natrijevog sulfata i koncentriraju u vakuumu. Čišćenjem kromatografijom na silika gelu ispirući s heksan/acetonom dobije se terc-butil ester 3-[(1-hidroksietil)-2-metil-fenoksi] octene kiseline kao bistro ulje (594 mg, 59,5%).

15 5C. Priprava [3-(1-difenilkarbamoiloksi)etil]-2-metil-fenoksi] octene kiseline

Terc-butil ester [3-(1-hidroksietil)-2-metilfenoksi]-octene kiseline (553 mg, 2,00 mmola) i difenilkarbamil klorid (695 mg, 3,00 mmola) otope se u svježe destiliranom tetrahidrofuranu (30 ml) i otopinu se ohladi na -78°C . Kap po kap doda se litijev diizopropil amid (1,20 ml, 2,40 mmola). Smjesu se pusti zagrijati na sobnu temperaturu i miješa se preko noći, 20 pogasi se s dietil eterom i slojevi se odvoje. Organski sloj se osuši preko bezvodnog natrijevog sulfata i koncentrira u vakuumu. Čišćenjem kromatografijom na silika gelu ispirući s heksan/acetonom (9:1) dobije se terc-butil ester [3-(1-difenilkarbamoil-oksietil)-2-metilfenoksi]-octene kiseline kao bistro ulje (411 mg, 44,5%).

Terc-butil ester [3-(1-difenilkarbamoiloksi)etil]-2-metilfenoksi] octene kiseline (346 mg, 0,75 mmola) otopi se u metanolu (25 ml) i vodi (10 ml). Doda se vodenu otopinu litijevog hidroksida (69 mg, 1,65 mmola) i smjesu se miješa 6 25 sati pri sobnoj temperaturi. Smjesu se koncentrira u vakuumu, a ostatak se razrijedi s vodom i ispere s dietil eterom. Vodeni sloj se zakiseli s razrijeđenom solnom kiselinom i ekstrahira s diklormetanom. Organski ekstrakt se osuši preko bezvodnog natrijevog sulfata i koncentrira u vakuumu, čime se dobije {3-[(1-difenilkarbamoiloksi)etil]-2-metilfenoksi} octenu kiselinu kao bistru pjenu (293 mg, 96,4%); talište: $57,0\text{--}69,0^{\circ}\text{C}$. ^1H NMR 1,35 (d, J=6,5 Hz, 3H); 2,13 (s, 3H); 4,67 (s, 2H); 5,96 (q, J=6,5 Hz, 1H); 6,67 (d, J=7,8 Hz, 1H); 6,74 (d, J=8,2 Hz, 1H); 7,08 (t, J=8,0 Hz, 1H); 7,26 (m, 6H); 7,39 (m, 4H); 12,99 (br s, 1H); 30 ^{13}C NMR 9,56 (q), 20,44 (q), 63,82 (t), 69,83 (d), 109,33 (d), 116,41 (d), 121,56 (s), 125,20 (d), 125,28 (d), 125,99 (d), 127,87 (d), 140,33 (s), 141,21 (s), 154,96 (s), 169,16 (s). Analiza za $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{ClNO}_5 \cdot 0,14\text{CH}_2\text{Cl}_2$: izračunato: C, 69,47; H, 5,62; N, 3,36; nađeno: C, 69,41; H, 5,62; N, 3,78.

35 Primjer 6

trans-[3-(3-difenilkarbamoiloksipropenil)fenoksi] octena kiselina

6A. Priprava metil estera trans-3-(3-hidroksifenil)akrilne kiseline

Otopinu trimetil fosfonoacetata (9,94 ml, 61,4 mmola), litijevog klorida (2,60 g, 12,2 mmolova) i 1,8-diaza 40 -biciklo[5.4.0]undec-5-ena (DBU) (15,92 ml, 106,5 mmolova) u acetonitrilu (80 ml) miješa se 30 minuta pri sobnoj temperaturi u atmosferi dušika. Doda se 3-hidroksi-benz-aldehid (5,00 g, 40,9 mmolova) i smjesu se miješa još 3 sata pri sobnoj temperaturi. Doda se vodu i vodenu fazu se ekstrahira s dietil eterom. Sjedinjene organske frakcije se isperu s vodom, s otopinom soli, osuše preko magnezijevog sulfata i ispare do suhog. Čišćenjem vakuumskom kromatografijom ispirući s heksan/etil acetatom dobije se metil ester trans-3-(3-hidroksifenil)akrilne kiseline kao bijela kristalinična 45 krutina (6,30 g, 86%).

6B. Priprava trans-3-(3-hidroksipropenil)fenola

Litij n-butildiizobutilaluminijev hidrid proizveden je in situ dodatkom 1,0 M diizobutilaluminijevog hidrida (DIBAL) u toluenu (16,8 ml, 16,8 mmolova) k otopini 2,5 M n-butil-litija u heksanu (6,73 ml, 16,8 mmolova) pri -5°C u atmosferi argona. Doda se tetrahidrofuran (70 ml) i smjesu se ohladi na -78°C . K smjesi se tijekom 15 minuta kap po kap doda otopinu metil estera trans-3-(3-hidroksifenil)-akrilne kiseline (1,0 g, 5,61 mmolova) u tetrahidrofuranu (70 ml), pomiješane otopine se pusti zagrijati na -20°C i miješa se 3 sata. Smjesu se ohladi na -78°C i doda se natrijev sulfat dekahidrat (6 g), zatim se doda zasićen amonijev klorid (150 ml) i koncentriranu solnu kiselinu do pH 2-3. Smjesu se ekstrahira s diklormetanom i ekstrakt se ispere s vodom, otopinom soli, osuši preko natrijevog sulfata i koncentrira do 55 suhog. Čišćenjem vakuumskom kromatografijom ispirući s heksan/etil acetatom dobije se trans-3-(3-hidroksipropenil)fenol (0,58 g, 68%) kao bistra kristalinična krutina. 6C. Priprava terc-butil estera trans-[3-(3-hidroksi-propenil)fenoksi] octene kiseline

Otopinu terc-butil bromacetata (0,60 ml, 4,03 mmola) i kalijevog karbonata (1,12 g, 8,06 mmolova) doda se k otopini trans-3-(3-hidroksipropenil)fenola (0,58 g, 3,84 mmola) u acetonu (15 ml) pri sobnoj temperaturi u atmosferi argona i miješa se otprilike 20 minuta. Smjesu se profiltrira i filtrat se koncentrira do suhog. Čišćenjem vakuumskom kromatografijom ispirući s heksan/etil acetatom dobije se čisti terc-butil ester trans-[3-(3-hidroksi-propenil)fenoksi]

octene kiseline kao bistro ulje (0,987 g, 97%) .

6D. Priprava trans-[3-(3-difenilkarbamoiloksipropenil)-fenoksi] octene kiseline

Otopinu terc.butil estera trans-[3-(3-hidroksi-propenil)fenoksi] octene kiseline (0,50 g, 1,89 mmola) u tetrahidrofuranu (15 ml) doda se k otopini 2,0 M litijevog diizopropilamida u heptan/tetrahidrofuran/etilbenzenu (1,04 ml, 2,08 mmola) i difenilkarbamil klorida (0,46 g, 1,98 mmola) pri -78°C i u atmosferi argona. Smjesu se pusti da dosegne 0-5°C i drži se pri toj temperaturi 16 sati. Doda se zasićeni amonijev klorid i proizvod se ekstrahira s diklormetanom. Ekstrakt se ispere s vodom, otopinom soli, osuši preko natrijevog sulfata i koncentrira do suhog. Čišćenjem vakuumskom kromatografijom ispirući s heksan/etil acetatom (7:3) dobije se terc-butil ester trans-[3-(3-difenil -karbamoiloksipropenil)fenoksi] octene kiseline kao bijela kristalinična krutina (0,56 g, 65%).

1,0 M litijev hidroksid (1,46 ml, 1,46 mmola) doda se k otopini terc-butil estera trans-[3-(3-difenilkarbamoil -oksipropenil)fenoksi] octene kiseline (0,56 g, 1,22 mmola) u metanolu (2 ml) , tetrahidrofuranu (2 ml) pri sobnoj temperaturi i u atmosferi dušika. Smjesu se miješa 3 sata pri sobnoj temperaturi. Otapalo se ispari, doda se vodu i zatim se s 2N solnom kiselinom zakiseli na pH 1-2 i proizvod se ekstrahira s etil acetatom. Ekstrakt se ispere s vodom, otopinom soli, osuši preko magnezijevog sulfata i koncentrira do suhog. Prekristalizacijom iz dietil eteru dobije se trans -[3-(3-difenilkarbamoiloksipropenil)-fenoksi] octenu kiselinu (0,38 g, 78%) kao bijelu kristaliničnu krutinu, talište 112,4-113,7°C.

20 Primjer 7

trans-[3-(3-difenilkarbamoiloksipropenil)-2-metilfenoksi] octena kiselina

7A. Priprava etil estera trans-3- (3-hidroksi-2-metil-fenil)akrilne kiseline

Etil akrilat (1,16 ml, 10,7 mmolova), paladijev acetat (60,1 mg, 0,27 mmola) , tri-o-tolilfosfin (160 mg, 0,54 mmola) i trietilamin (1,62 ml) dodaju se k otopini 3-brom-2-metil fenola (1 g, 5,35 mmolova) u acetonitrilu (2,5 ml) u atmosferi dušika. Smjesu se grije 16 sati pri 82°C i ohladi. Doda se 1N solnu kiselinu i smjesu se ekstrahira s etil acetatom. Ekstrakt se ispere s vodom i otopinom soli, osuši s natrijevim sulfatom i koncentrira do suhog. Čišćenjem vakuumskom kromatografijom ispirući s heksan/etil acetatom dobije se etil ester trans-3-(3~hidroksi~2-metil-fenil)akrilne kiseline kao bistro ulje (480 mg, 43,5%). 7B. Priprava trans-[3-(3-difenilkarbamoiloksipropenil)-2-metilfenoksi] octene kiseline

Postupkom opisanim u primjeru 6, ali zamjenom metil estera trans-3-(3-hidroksifenil)akrilne kiseline u primjeru 6B s etil esterom trans-3-(3-hidroksi-2-metilfenil)akrilne kiseline i postupajući kao u primjeru 6C dobije se trans-[3-(3 -difenilkarbamoiloksipropenil)-2-metilfenoksi] octenu kiselinu kao bijelu krutu tvar (141 mg; 89%), talište 118,0-118,6°C.

35 Primjer 8

cis-[3-(3-difenilkarbamoiloksipropenil)-2-metilfenoksi] octena kiselina

8A. Priprava terc-butil estera (3-brom-2-metilfenoksi) octene kiseline

Terc-butil bromacetat (1,08 ml, 7,27 mmolova) i kalijev karbonat (2,01 g, 14,55 mmolova) dodaju se k otopini 3-brom -2-metilfenola (1,29 g, 6,92 mmolova) u acetonu (17 ml) i smjesu se miješa 5 sati pri sobnoj temperaturi i u atmosferi dušika. Smjesu se profiltrira i filtrat se ispari do suhog, čime se dobije terc-butil ester (3-brom-2-metilfenoksi) octene kiseline kao blijedo žuto ulje (2,12 g, 100%). 8B. Priprava terc-butil estera [3-(3-hidroksiprop-1-inil)-2-metilfenoksi] octene kiseline

Tetrakis (trifenilfosfin)paladij(0) (0,41 g, 0,35 mmola) i propargil alkohol (0,83 ml, 14,3 mmolova) dodaju se k otopini terc-butil estera (3-brom-2-metilfenoksi) octene kiseline (2,13 g, 7,08 mmolova) u pirolidinu (21 ml) pri sobnoj temperaturi i u atmosferi argona. Smjesu se grije 2,5 sata pri 75-80°C. Doda se suvišak zasićenog amonijevog klorida i smjesu se ekstrahira s dietil eterom. Ekstrakt se ispere s otopinom soli, osuši preko natrijevog sulfata i koncentrira do suhog. Čišćenjem vakuumskom kromatografijom ispirući s heksan/etil acetatom dobije se terc-butil ester [3-(3 -hidroksiprop-1-inil)-2-metilfenoksi] octene kiseline kao ulje, (0,38 g, 19,5%). 8C. Priprava terc-butil estera [3-(3 -difenilkarbamoiloksi-prop-1-inil)-2-metilfenoksi] octene kiseline

2,0 M litijev diizopropilamid u toluen/heptan/etil-benzenu (0,77 ml, 1,54 mmola) doda se uz miješanje k otopini terc -butil estera [3-(3-hidroksiprop-1-inil)-2-metilfenoksi] octene kiseline (370 mg, 1,34 mmola) u tetrahidrofuranu (4 ml) pri -78°C i u atmosferi argona. Smjesu se miješa 10 minuta i doda se kruti difenilkarbamoil klorid (310 mg, 1,34 mmola) . Smjesu se pusti zagrijati na 0-5°C i miješa se 16 sati. Doda se zasićeni amonijev klorid i smjesu se ekstrahira s dietil eterom. Ekstrakt se ispere s otopinom soli, osuši preko natrijevog sulfata i koncentrira do suhog. Čišćenjem vakuumskom kromatografijom ispirući s heksan/etil acetatom dobije se terc-butil ester [3-(3-difenilkarbamoiloksi-prop -1-inil)-2-metilfenoksi] octene kiseline kao bezbojno ulje (220 mg, 35%) .

8D. Priprava cis-[3-(3-difenilkarbamoiloksipropenil)-2-metilfenoksi] octene kiseline

Kinolin (22 µl) i Lindlarov katalizator (22 mg) dodaju se k otopini terc-butil estera [3-(3-difenilkarbamoioksi-prop-1-inil)-2-metilfenoksi] octene kiseline (215 mg, 0,46 mmola) u metanolu (2 ml) u atmosferi dušika. Smjesu se miješa 35 minuta u balonu napunjenim s vodikom. Smjesu se profiltrira i filtrat se osuši do suhog. Čišćenjem vakuumskom kromatografijom ispirući s heksan/etil acetatom (92,5:7,5) dobije se terc-butil ester cis-[3-(3-difenil

5 -karbamoioksi-propenil)-2-metilfenoksi] octene kiseline kao bezbojno ulje (150 mg; 69,4%).

Litijev hidroksid monohidrat (13 mg, 0,31 mmola) doda se uz miješanje k otopini terc-butil estera cis-[3-(3-hidroksi-propenil)-2-metilfenoksi] octene kiseline (144 mg, 0,30 mmola) u tetrahidrofuranu (1,4 ml), metanolu (0,31 ml) i vodi (0,3 ml) pri sobnoj temperaturi i u atmosferi dušika. Smjesu se miješa 4 sata pri sobnoj temperaturi, doda se 1N solnu kiselinu do pH 1-2, zatim se doda vodu i ekstrahira s etil acetatom. Ekstrakt se ispere s otopinom soli, osuši preko natrijevog sulfata i koncentrira do suhog. Kristalizacijom iz diklormetan/heksana dobije se cis-[3-(3-difenilkarbamoioksi-propenil)-2-metilfenoksi] octenu kiselinu kao bijelu krutu tvar (141 mg, 89%), talište 133,4-135,5°C.

15 **Primjer 9**

cis-[3-(3-difenilkarbamoioksi-propenil)fenoksi] octena kiselina

9A. Priprava terc-butil estera (3-bromfenoksi)octene kiseline

Terc-butil bromacetat (1,88 ml, 12,69 mmolova) i kalijev karbonat (3,5 g, 25,38 mmolova) dodaju se k otopini 3-bromfenola (2,09 g, 12,08 mmolova) u acetonu (30 ml) i smjesu se miješa 5 sati pri sobnoj temperaturi i u atmosferi dušika. Zatim se smjesu profiltrira i filtrat se ispari do suhog, čime se dobije terc-butil ester (3-bromfenoksi)octene kiseline kao bezbojno ulje (3,53 g, 100%) .

9B. Priprava terc-butil estera [3-(3-hidroksi-prop-1-inil)-fenoksi] octene kiseline

Tetrakis(trifenilfosfin)paladij(0) (0,66 g, 0,57 mmola) i propargil alkohol (1,34 ml, 22,97 mmola) dodaju se k otopini terc-butil estera (3-bromfenoksi)octene kiseline (3,3 g, 11,49 mmolova) u pirolidinu (35 ml) pri sobnoj temperaturi i u atmosferi argona. Smjesu se grije 2,5 sata pri 75-80°C. Doda se suvišak zasićenog amonijevog klorida i smjesu se ekstrahira s dietil eterom. Ekstrakt se ispere s otopinom soli, osuši preko natrijevog sulfata i koncentrira do suhog. Čišćenjem vakuumskom kromatografijom ispirući s heksan/etil acetatom dobije se terc-butil ester [3-(3-hidroksi-prop-1-inil)fenoksi] octene kiseline kao blijedo žuto ulje (1,93 g, 64%).

9C. Priprava terc-butil estera cis-[3-(3-hidroksi-propenil)fenoksi] octene kiseline

Kinolin (54 µl) i Lindlarov katalizator (54 mg) dodaju se uz miješanje k otopini terc-butil estera [3-(3-hidroksi-prop-1-inil)fenoksi] octene kiseline (574 mg, 2,09 mmola) u metanolu (4,3 ml) u atmosferi dušika. Smjesu se miješa 1 sat u balonu napunjenim s vodikom, profiltrira i filtrat se osuši do suhog. Ostatak se očisti vakuumskom kromatografijom ispirući s heksan/etil acetatom, otopi se u dietil eteru, ispere s 2N solnom kiselinom (10 ml) i s 10%-tnim natrijevim bikarbonatom, osuši preko natrijevog sulfata i koncentrira, čime se dobije terc-butil ester cis-[3-(3-hidroksi-propenil)fenoksi] octene kiseline kao bezbojno ulje (420 mg; 76%).

9D. Priprava cis-[3-(3-difenilkarbamoioksi-propenil)-fenoksi] octene kiseline

2,0 M litijev diizopropilamid u otopini tetrahidro-furan/heptan/etilbenzena (0,9 ml, 1,8 mmola) doda se k miješanoj otopini terc-butil estera cis-[3-(3-hidroksi-propenil)fenoksi] octene kiseline (421 mg, 1,56 mmola) u tetrahidrofuranu (4,5 ml) pri -78°C u atmosferi argona. Smjesu se miješa 10 minuta i doda se kruti difenilkarbamoil klorid (361 mg, 1,56 mmola). Smjesu se pusti zagrijati na 0-5°C i miješa se 16 sati. Doda se zasićeni amonijev klorid i smjesu se ekstrahira s etil acetatom. Ekstrakt se osuši preko natrijevog sulfata i koncentrira do suhog. Čišćenjem vakuumskom kromatografijom ispirući s heksan/etil acetatom (9:1)- dobije se terc-butil ester cis-[3-(3-difenil-karbamoioksi-propenil)fenoksi] octene kiseline (433 mg, 60,4%).

Litijev hidroksid monohidrat (48,2 mg, 1,15 mmola) doda se uz miješanje k otopini terc-butil estera cis-[3-(3-hidroksi-propenil)fenoksi] octene kiseline (421 mg, 1,04 mmola) u tetrahidrofuranu (4,9 ml), metanolu (1,3 ml) i vodi (1,2 ml) pri sobnoj temperaturi i u atmosferi dušika i miješa se 4 sata pri sobnoj temperaturi. Doda se 1N solnu kiselinu do pH 1-2, i zatim vodu. Smjesu se ekstrahira s etil acetatom i ekstrakt se ispere s otopinom soli, osuši preko natrijevog sulfata i koncentrira do suhog. Dobiveno ulje se otopi u dietil eteru (3,5 ml) i doda se terc-butilamin (94 µl). Dobivenu suspenziju se profiltrira i krutu tvar se ispere s dietil eterom, čime se dobije terc-butilaminska sol cis-[3-(3-difenilkarbamoioksi-propenil)-fenoksi] octene kiseline (360 mg, 82,5%), talište 132,3-135°C.

Primjer 10

10A. Postupkom opisanim u primjeru 8 ili u primjeru 9, ali proizvoljnom zamjenom 3-brom-2-metilfenola u primjeru 8A ili 3-bromfenola u primjeru 9A s drugim spojevima formule 1c, ili zamjenom terc-butil bromacetata s drugim spojevima formule 3, ili zamjenom propargil alkohola s drugim alkinil alkoholima, i odgovarajućim postupkom

proizvedeni su slijedeći spojevi formule I:

cis-[3-(4-difenilkarbamoiloksi-but-1-enil)-fenoksi] octena kiselina terc-butilaminska sol, talište 112,5-112,8°C,
 cis-[3-(5-difenilkarbamoiloksi-pent-1-enil)fenoksi] octena kiselina terc-butilaminska sol, analiza za C₂₆H₂₃NO₅:
 izračunato: C, 71,41; H, 7,19; N, 5,55; nađeno: C, 71,02; H, 7,12; N, 5,54,
 5 cis-[3-(6-difenilkarbamoiloksiheks-1-enil) fenoksi] octena kiselina terc-butilaminska sol, talište 87,0-88,5°C,
 cis-[3-(3-difenilkarbamoiloksi-propenil) fenoksi] maslačna kiselina terc-butilaminska sol, talište 102-106°C, i
 cis-[3-(3-difenilkarbamoiloksi-propenil)fenoksi] pentanska kiselina, talište 56,3-56,7°C.

10B. Postupkom opisanim u primjeru 8 ili u primjeru 9, ali proizvoljnom zamjenom 3-brom-2-metilfenola u primjeru
 10 8A ili 3-bromfenola u primjeru 9A s drugim spojevima formule Ic, ili zamjenom difenilkarbamil klorida s drugim
 spojevima formule 5 i odgovarajućim postupkom proizvedeni su slijedeći spojevi formule I:
 cis-{3-[3-(metilfenilkarbamoiloksi-propenil)fenoksi] octena kiselina terc-butilaminska sol, talište 152,3-154,2°C; i
 cis-{3-[3-(benzilfenilkarbamoiloksi-propenil)fenoksi] octena kiselina terc-butilaminska sol, talište 107,0-108,5°C.

15 Primjer 11

[3-(3-difenilkarbamoiloksi-propenil)fenil] octena kiselina

11A. Priprava metil estera 3-(3-hidroksifenil)octene kiseline

10% -tni paladij na ugljenu (0,31 g) dodaje se k otopini metil estera trans-3-(3-hidroksifenil)akrilne kiseline (31,0 g, 17,4
 20 mmolova) (proizveden kako je opisano u primjeru 6A) u etil acetatu (30 ml) pri sobnoj temperaturi u atmosferi dušika.
 Smjesu se hidrogenira 4 sata pod tlakom vodika u balonu. Katalizator se odfiltrira i filtrat se koncentrira do suhog. Sirov
 metil ester 3-(3-hidroksi-fenil)propionske kiseline (3,16 g) upotrebljava se izravno u slijedećem stupnju.

11B. Priprava 3-(3-hidroksipropil)fenola

25 1,0 M litij-aluminijev hidrid u tetrahidrofuranu (35,07 ml, 35,07 mmolova) dodaje se k otopini metil estera 3-(3-
 -hidroksifenil) propionske kiseline (3,16 g, 17,5 mmolova) u tetrahidrofuranu (30 ml) pri 0-5°C i u atmosferi argona.
 Smjesu se miješa 6 sati pri sobnoj temperaturi, k smjesi se dodaje natrijev sulfat dekahidrat (15 g), zatim se ohladi na 0-
 5°C i kap po kap dodaje se vodu (pribl. 10 ml) i koncentriranu solnu kiselinu do pH 2-3. Smjesu se ekstrahira s etil
 30 acetatom, ekstrakt se ispere s vodom, otopinom soli, osuši se preko magnezijevog sulfata i koncentrira do suhog.
 Čišćenjem vakuumskom kromatografijom ispirući s heksan/etil acetatom dobije se 3-(3-hidroksi-propil)fenol kao bistro
 ulje (2,34 g, 88%). 11C. Priprava terc-butil estera [3-(3-hidroksipropil)-fenoksi] octene kiseline

Terc-butil bromacetat (2,39 ml, 16,2 mmolova) i kalijev karbonat (4,47 g, 32,3 mmola) dodaju se k otopini 3-(3-
 -hidroksipropil)fenola (2,34 g, 15,4 mmolova) u acetonu. Smjesu se miješa pribl. 20 sati pri sobnoj temperaturi,
 35 profiltrira, i ekstrakt se koncentrira do suhog. Čišćenjem vakuumskom kromatografijom ispirući s heksan/etil acetatom
 dobije se terc-butil ester [3-(3-hidroksipropil)fenoksi] octene kiseline kao bistro ulje (3,65 g, 89%).

11D. Priprava [3-(3-difenilkarbamoiloksi-propil)fenil]octene kiseline

Otopinu 2,0 M litijevog diizopropilamida (7,57 ml, 15,1 mmolova) i otopinu difenilkarbamil klorida (3,35 g, 14,5
 40 mmolova) u tetrahidrofuranu (100 ml) dodaje se k otopini terc-butil estera [3-(3-hidroksipropil)fenoksi] octene kiseline u
 tetrahidrofuranu (40 ml). Smjesu se pusti da dosegne 0-5°C i drži 16 sati pri toj temperaturi. Dodaje se zasićeni amonijev
 klorid i smjesu se ekstrahira s diklormetanom. Organski sloj se ispere s otopinom soli, osuši preko natrijevog sulfata i
 koncentrira do suhog. Čišćenjem kromatografijom na silika gelu ispirući s aceton/heksanom (7:3) dobije se terc-butil
 45 ester [3-(3-difenilkarbamoiloksi-propil)fenil] octene kiseline kao žuto ulje (3,88 g, 61%). Zatim se hidrolizom estera i
 prekristalizacijom dobije se [3-(3-difenilkarbamoiloksi-propil)fenil] octenu kiselinu kao bijelu kristaliničnu krutu tvar
 (0,47 g, 54%), talište 133,7-134,6°C.

Primjer 12

50 Postupkom opisanim u primjeru 11, ali zamjenom metil estera trans-3-(3-hidroksifenil)akrilne kiseline u primjeru 11A s
 drugim spojevima formule 6 i odgovarajućim postupkom, proizvedeni su slijedeći spojevi formule I:

[3-(2-difenilkarbamoiloksi-etil)fenil] octena kiselina, talište 123,0-123,3°C;
 [3-(4-difenilkarbamoiloksi-butil)fenil] octena kiselina, talište 117,8-119,6°C;
 [3-(5-difenilkarbamoiloksi-pentil)fenil] octena kiselina, talište 128,1-128,7°C;
 55 [3-(6-difenilkarbamoiloksi-heksil)fenil] octena kiselina, talište 99,8-101,7°C;
 [3-(3-difenilkarbamoiloksi-propil)-2-metilfenil] octena kiselina, talište 128,7-129,2°C;
 [3-(3-difenilkarbamoiloksi-propil)-2-metilfenil] pentanska kiselina, talište 81,5-81,9°C.

Primjer 13cis-[3-(4-difenilkarbamoiloksipropenil)fenil] propionska kiselina

13A. Priprava terc-butil estera 3-(3-bromfenil)akrilne kiseline

5 Otopinu terc-butildietil fosfonoacetata (2,86 ml, 12,2 mmolova), litijev klorid (0,52 g, 12,2 mmolova) i 1,8-diazabiciklo[5.4.0]undec-7-en (DBU) (1,57 ml, 10,54 mmolova) u acetonitrilu (25 ml) miješa se 30 minuta pri sobnoj temperaturi i u atmosferi dušika. Doda se 3-brom-benzaldehid (0,95 ml, 10,5 mmolova) i smjesu se miješa još 3 sata pri sobnoj temperaturi. Doda se vodu i vodenu fazu se ekstrahira s dietil eterom. Sjedinjene organske frakcije se isperu s vodom, otopinom soli, osuše se preko magnezijevog sulfata i ispare do suhog. Čišćenjem vakuumskom kromatografijom ispirući s heksan/etil acetatom dobije se terc-butil ester 3-(3-bromfenil)akrilne kiseline kao bistro ulje

10 (2,24 g, 97%).

13B. Priprava terc-butil estera 3-(3-bromfenil)propionske kiseline

15 Platina (IV) oksid (0,002 g, 0,032 mmola) doda se k otopini terc-butil estera 3-(3-bromfenil)akrilne kiseline (2,24 g, 7,90 mmolova) u metanolu (7 ml) i tetrahidrofuranu (1 ml) pri sobnoj temperaturi u atmosferi dušika. Smjesu se hidrogenira 10 sati pod tlakom balona. Smjesu se profiltrira i filtrat se koncentrira do suhog. Čišćenjem vakuumskom kromatografijom ispirući s heksan/etil acetatom dobije se terc-butil ester 3-(3-bromfenil)propionske kiseline kao bistro ulje (1,32 g, 58%).

20 13C. Priprava terc-butil ester [3-(3-hidroksiprop-1-inil)-fenil] propionske kiseline

Tetrakis(trifenilfosfino)paladij (0) (0,41 g, 0,14 mmola), bakreni jodid (0,5 g, 0,25 mmola) i propargil alkohol (0,29 ml, 4,91 mmola) dodaju se k otopini terc-butil estera 3-(3-bromfenil)propionske kiseline (2,13 g, 7,08 mmolova) u pirolidinu (8 ml) pri sobnoj temperaturi i u atmosferi argona. Smjesu se grije 5 sati pri 75-80°C. Kad se ohladi na sobnu temperaturu, doda se zasićeni amonijev klorid i smjesu se ekstrahira s dietil eterom. Ekstrakt se ispere s otopinom soli, osuši preko magnezijevog sulfata i koncentrira do suhog. Čišćenjem vakuumskom kromatografijom ispirući s heksan/etil acetatom (85:15) dobije se terc-butil ester [3-(3-hidroksiprop-1-inil)fenil] propionske kiseline kao žuto ulje

25 (0,21 g, 33%).

13D. Priprava cis-[3-(4-difenilkarbamoiloksipropenil) fenil]propionske kiseline

30 Postupkom opisanim u primjeru 8, ali zamjenom terc-butil estera [3-(3-hidroksiprop-1-inil)-2-metilfenoksi] octene kiseline u primjeru 8C s terc-butil ester [3-(3-hidroksiprop-1-inil)fenil] propionske kiseline i odgovarajućim postupkom kao u primjeru 8D, dobije se cis-[3-(3-difenilkarbamoiloksipropenil)fenil] propionsku kiselinu kao bistro ulje (0,14 g, 75%). Kristalizacijom iz dietil etera s terc-butilaminom dobije se terc-butilaminsku sol cis-[3-(4-difenilkarbamoiloksipropenil)fenil] propionske kiseline (570 mg, 75%), talište 131,8-132,4°C.

35

Primjer 14

14A. Postupkom opisanim u primjeru 13, ali zamjenom 3-brom-benzaldehida s 3-bromfenilooctenom kiselinom, zamjenom propargil alkohola s drugim alkinil alkoholom i odgovarajućim postupkom proizveden je slijedeći spoj

40 formule 1:

cis-[3-(4-difenilkarbamoiloksibut-1-enil)fenil] octena kiselina terc-butilaminska sol; talište 151,2-153, 1°C.

14B. Postupkom opisanim u primjeru 13, ali zamjenom 1,3-dibrombenena s 3-jodbenzojevom kiselinom u primjeru 13A, proizvoljnom zamjenom propargil alkohola s drugim alkinil alkoholom, i odgovarajućim postupkom proizvedeni su slijedeći spojevi formule I:

45

cis-[3-(3-difenilkarbamoiloksipropenil)fenil] benzojeva kiselina, talište 137,5-137,8°C.

cis-[3-(4-difenilkarbamoiloksibut-1-enil)fenil] benzojeva kiselina terc-butilaminska sol, talište 172,8-176, 8°C; i

cis-3-(3-difenilkarbamoiloksipropenil) benzojeva kiselina terc-butilaminska sol, talište 180,5-184,0°C.

50 14C. Postupkom opisanim u primjeru 13, ali zamjenom 3-brom-benzaldehida s 3-bromfenilooctenom kiselinom, zamjenom propargil alkohola s nekim drugim alkinil alkoholom, hidrogeniranjem dvostruke veze ugljik-ugljik u odgovarajuću zasićenu vezu i odgovarajućim postupkom proizveden je slijedeći spoj formule 1a:

cis-[3-(3-difenilkarbamoiloksibut-1-enil)fenil] octena kiselina terc-butilaminska sol; talište 112,3-113, 1°C.

Primjer 15[3-(4-difenilkarbamoiloksipropenil)fenil] maslačna kiselina

15A. Priprava metil estera 4-(3-bromfenil) maslačne kiseline

60 [9-borbicklo[3.3.1]nonan dimer] (13,4 ml, 6,68 mmolova) (9-BBN dimer) doda se k otopini metil-3-butenoa (0,71 ml, 6,68 mmolova) u tetrahidrofuranu (2,7 ml) pri 0-5° i u atmosferi argona, i smjesu se miješa 4 sata. Doda se N,N-dimetilformamid (27 ml) , paladij(II) klorid, diklormetan (130 g, 0,16 mmolova), 1,3-dibrombenzen (0,77 ml, 61,37 mmolova) i kalijev fosfat (praškasti, 1,5 g, 6,94 mmolova) . Smjesu se miješa preko noći pri 50°C. Doda se vodu i

Sastojci se pomiješaju tako da se dobije suspenziju za oralno davanje.

Primjer 19

5

Parenteralna formulacija (IV)

Sastojak	% masa/masa
aktivni spoj	0,25 g
natrijev klorid	q.s. za izotoničnost
voda za injekcije	100 ml

10 Aktivnu tvar se otopi u dijelu vode za injekcije. Zatim se uz miješanje doda količinu natrijevog klorida dovoljnu da se dobije izotoničnu otopinu. Otopinu se nadopuni s ostatkom vode za injekcije, profiltrira kroz 0,2 mikronski membranski filter i pakira pod sterilnim uvjetima.

Primjer 20

15 Formulacija za čepiće

Sastojak	% masa/masa	
aktivni sastojak		1,0%
polietilen glikol	1000	74,5%
polietilen glikol	4000	24,5%

Sastojci se zajedno samelju, pomiješaju na parnoj kupelji i pune u kalupe koji sadrže 2,5 g ukupne mase.

20 Primjer 21

Površinska formulacija

Sastojak	Grami
aktivni spoj	0,2-2
Span 60	2
Tween 60	2
mineralno ulje	5
petrolat	10
metil paraben	0,15
propil paraben	0,05
BHA (butilirani hidroksi anisol)	0,01
voda	q.s. 100

25 Svi sastojci, osim vode, se pomiješaju i griju uz miješanje pri pribl. 60°C. Zatim se doda dovoljnu količinu vode temperature pribl. 60°C i snažno se miješa da se dobije emulziju sastojaka, i zatim se doda q.s. vode do pribl. 100 g.

Primjer 22

30 Formulacije za nazalni sprej

Kao formulacije za nazalni sprej pripravljeno je nekoliko vodenih suspenzija koje su sadržavale od 0,025-0,5% aktivnog spoja. Formulacije su proizvoljno sadržavale inaktivne sastojke kao što je mikrokristalinična celuloza, natrijeva karboksimetilceluloza, dekstroza i slično. Za podešavanje pH vrijednosti može se dodati solnu kiselinu. Formulacije za nazalni sprej mogu se dati pomoću odmjerne pumpice za nazalni sprej koja pri aktiviranju ispušta tipično 50-100 mikrolitara formulacije. Sprej se tipično dozira s 2-5 aktiviranja svakih 4-12 sati.

Primjer 23

40 Ispitivanje vezanja IP receptora

Afinitet spojeva ovog izuma prema IP receptoru utvrđen je primjenom pokusa premještanja radioliganda upotrebom

stanica ovarija kineskog hrčka koje umnažaju rekombinantni IP receptor štakora. Taj pokus je modifikacija dobro poznatih postupaka u kojima se kao radioligand upotrebljava [³H].

5 Stanica ovarija kineskog hrčka koje umnažaju rekombinantni IP receptor štakora držane su u mediju Hams F-12 s 10%-
tnim fetalnim govedim serumom i 250 µg/ml genetricina, pri 37°C i 5% ugljičnog dioksida. Stanice uskupljane preko
leda upotrebom 2 mM EDTA u fosfatno puferiranoj otopini soli (bez kalcij/magnezija, 4°C) i centrifugirane pri 500 x g.
Utvrđen je broj stanica i talog je pohranjem pri -70°C.

10 Talog je otopljen pri sobnoj temperaturi i zatim je razrijeđen u puferu za pokuse (20 mM tris-HCl, 5 mM magnezijevog
klorida, pH 7,4) do odgovarajuće koncentracije i kratko homogeniziran. Suspenzija taloga konačno je dodana u pokusne
eprovete koje su sadržavale pufer, ispitni spoj i radioligand. Epruvete su inkubirane 1 sat pri 25°C, isprane tri puta s
ledeno hladnim puferom za pokuse i vezana radioaktivnost utvrđena je pomoću tekućinskog scintilacijskog brojača.

15 Postupkom poklapanja ponovljene krivulje za svaki ispitni spoj utvrđena je koncentracija koja daje 50% inhibicije
vezanja (1050) i Hillov nagib. Inhibicijska konstanta disocijacije (K_i) za svaki spoj utvrđena je u skladu s metodom
Chenga i Prusoffa (1973).

Ocijenjeni su brojni spojevi izuma i nađeno je da su oni aktivni u ovom pokusu s područjem pK_i od približno 4,8 do 7,2.

20 **Primjer 24**

Ispitivanje djelovanja u smislu IP receptor agonista

25 Sposobnost djelovanja spojeva izuma u smislu IP receptor agonista utvrđena je mjerenjem cikličke akumulacije AMP-a
posredovane agonistom u pokusu s upotrebom stanica ovarija kineskog hrčka koje umnažaju rekombinantni IP receptor
štakora. Cikličke AMP razine utvrđene su primjenom pokusa ispiranja pločice adenilat ciklaza cAMP (New England
Nuclear). Stanice ovarija kineskog hrčka koje umnažaju rekombinantni IP receptor štakora držane su u Hamovoj
mješavini s 10% fetalnog govedeg seruma i 250 (J-g/ml genetricina pri 37°C i 5% ugljičnog dioksida (95% O₂)). Stanice
30 su skupljane pri približno 90% konfluencije upotrebom otopine soli puferirane s Dulbecco fosfatnim puferom koja je
sadržavala 2 mM EDTA i isprane su jednom pri 1000 x g i ponovno suspendirane u puferu za ispiranje. U alikvotnom
uzorku utvrđen je protein. Stanična suspenzija je centrifugirana pri 1000 x g i namještena na 110-140 E+3 stanica/50 µl
u puferu za stimulaciju i detekciju iz garniture za provedbu pokusa.

35 Ispitni spojevi ili vehikl inkubirani su s 50 µl stanica (110-140 E+3 stanice) 5 minuta pri sobnoj temperaturi. Nakon
inkubacije u jamice je dodano 100 µl otopine za lizu/tragača i radioaktivnost je izračunata na mikro pločici Packard
Topcount brojača nakon inkubacije preko noći. Količina radioaktivnog cAMP-a vezanog na antitijelo obrnuto je
proporcionalna koncentraciji dodatog ne-radioaktivnog cAMP-a. Zatim su određene vrijednosti pEC₅₀ i usporedene sa
standardnim vrijednostima agonista.

40 Ocijenjeni su brojni spojevi izuma i nađeno je da su aktivni u ovom pokusu s pEC₅₀ >4,82 za stimulaciju međustaničnog
cAMP-a.

Primjer 25

Model za privremeno hramanje na psima

45 Pretpostavljena učinkovitost spojeva kao IP receptor agonista može se identificirati u psećem modelu periferne
vaskularne bolesti. Ublažavanje simptoma privremenog šepanja može se odrediti mjerenjem izvršne sposobnosti pasa s
kirurški izazvanom arterijskom insuficijencijom stražnjeg limba primjenom modificirane metode koju su opisali Bohm,
et al., *Arch. Pharmacol.* 1990, 341, dodatak R61.

50 Ukratko, prije kirurškog uključenja femoralne ligatacije/ablacije i okluzije malih arterija sa super finim Sephadexom, psi
su bili uvježbani za okretanje nožnog mlina i izmjeren je učinak izvršenja (odnos i brzina) za svakog psa na osnovi
vremena za kliničke simptome (hramanje ili prestanak okretanja mlina). Pet do 10 dana nakon kirurške obrade, ponovno
je izmjerena tolerancija izvršenja sve dok nije dosegnut osnovni učinak prije kirurškog zahvata. Krajnja točka ispitivanja
55 izvršenja bilo je opažanje kliničkih znakova šepanja kao hramanja, ili prestanak vršenja zadaće pokretanja mlina. 1-3
puta tjedno prije i nakon pokretanja mlina izmjeren je protok krvi za normalni i kirurški obrađen stražnji limb.

Reakcija na dan nakon operacije uspoređena je s danom prije operacije primjenom sparenog t testa. Razlika između
60 obrađene i kontrolne skupine ispitana je primjenom t testa s dva uzorka svakog dana ispitivanja.

U ovom modelu spojevi izuma povisuju vrijeme trčanja na nožnom mlinu u usporedbi s kontrolnim životinjama tijekom
određenog vremenskog intervala nakon kirurške intervencije. Psi uvježbani na nožnom mlinu pokazali su dramatično

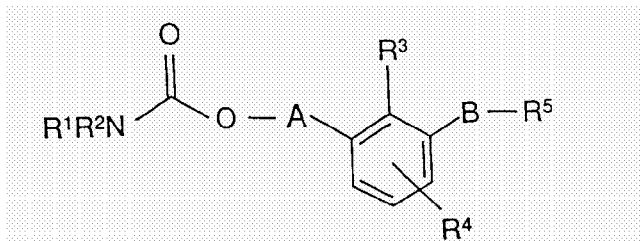
smanjenje vremena trčanja nakon kirurškog uklanjanja femoralne arterije. Tipično psi trebaju 21-28 dana nakon kirurškog zahvata za povratak normalnog vremena trčanja na nožnom mlinu; međutim, psi obrađeni sa spojevima izuma povratili su normalno vrijeme trčanja u roku od 5-10 dana nakon obrade.

- 5 Budući da je predloženi izum opisan pomoću specifičnih izvedbi, stručnjak treba podrazumijevati da su moguće razne izmjene i supstitucije ekvivalenata, čime se ne udaljava od stvarnog smisla i duha izuma. K tome, mogu se izvršiti mnoge modifikacije zbog prilagođenja posebnoj situaciji, materijalu, sastavu tvari, postupku, stupnju ili stupnjevima postupka, prema objektivnom duhu i smislu predloženog izuma. Smatra se da su sve takove modifikacije u granicama smisla ovdje priloženih patentnih zahtjeva.

10

PATENTNI ZAHTJEVI

1. Spoj formule 1



15

naznačen time, da

R^1 i R^2 predstavljaju neovisno u svakom slučaju alkil, aril, aralkil, heteroaril, cikloalkil ili heterociklil;

R^3 i R^4 predstavljaju neovisno u svakom slučaju vodik, alkil, alkoksi, amino, halogen, haloalkil, hidroksialkil, nitro, aril, aralkil ili heterociklil;

R^5 predstavlja neovisno u svakom slučaju $-\text{COOR}^6$ ili tetrazolil;

20

R^6 predstavlja neovisno u svakom slučaju vodik ili alkil;

A predstavlja neovisno u svakom slučaju alkenil ili alkenilen;

B predstavlja neovisno u svakom slučaju $-\text{O}(\text{CH}_2)_m-$ ili $-(\text{CH}_2)_n-$;

m predstavlja neovisno u svakom slučaju cijeli broj od 1 do i uključiv 8;

n predstavlja neovisno u svakom slučaju cijeli broj od 0 do i uključiv 8;

25

ili njegov pojedinačni izomer, racemična ili ne-racemična smjesa izomera, ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol ili solvat.

2. Spoj prema zahtjevu 1, **naznačen time**, da svaki od R^1 i R^2 neovisno predstavlja aril ili aralkil.

3. Spoj prema zahtjevu 1 ili 2, **naznačen time**, da svaki od R^1 i R^2 neovisno predstavlja fenil ili benzil.

30

4. Spoj prema bilo kojem zahtjevu od 1 do 3, **naznačen time**, da svaki od R^3 i R^4 neovisno predstavlja vodik, alkil, aril, aralkil ili halogen.

5. Spoj prema bilo kojem zahtjevu od 1 do 4, **naznačen time**, da svaki od R^3 i R^4 neovisno predstavlja vodik, metil, etil, n-propil, izopropil, butil, fenil, benzil, brom ili klor.

6. Spoj prema bilo kojem zahtjevu od 1 do 5, **naznačen time**, da R^5 predstavlja $-\text{COOR}^6$.

7. Spoj prema bilo kojem zahtjevu od 1 do 6, **naznačen time**, da R^6 predstavlja vodik.

35

8. Spoj prema bilo kojem zahtjevu od 1 do 7, **naznačen time**, da A predstavlja alkenil, B je $-\text{O}(\text{CH}_2)_m-$ a m je cijeli broj od 1 do i uključiv 5.

9. Spoj prema zahtjevu 8, **naznačen time**, da je to [3-(difenilkarbamoioksi)metil]-2-metilfenoksi} octena kiselina; [3-(3-difenilkarbamoioksi)propil]fenil]-octena kiselina;

ili njezin pojedinačni izomer, racemična ili ne-racemična smjesa izomera, ili njezina farmaceutski prihvatljiva sol ili solvat.

40

10. Spoj prema bilo kojem zahtjevu od 1 do 7 **naznačen time**, da B je $-(\text{CH}_2)_n-$ a n je cijeli broj od 0 do i uključiv 5.

11. Spoj prema bilo kojem zahtjevu od 1 do 7, **naznačen time**, da A predstavlja alkenilen, B je $-\text{O}(\text{CH}_2)_m-$ a m je cijeli broj od 1 do i uključiv 5.

45

12. Spoj prema zahtjevu 11, **naznačen time**, da je to

cis-[3-[3-(benzilfenilkarbamoioksi)propenil]fenoksi]-octena kiselina;

cis-[3-(3-difenilkarbamoioksi)propenil]fenoksi] octena kiselina;

cis-[3-(4-difenilkarbamoioksi)but-1-enil]fenoksi] octena kiselina;

cis-[3-(3-difenilkarbamoioksi)propenil]-2-metil-fenoksi] octena kiselina;

50

trans-[3-(3-difenilkarbamoioksi)propenil]fenoksi] octena kiselina; ili

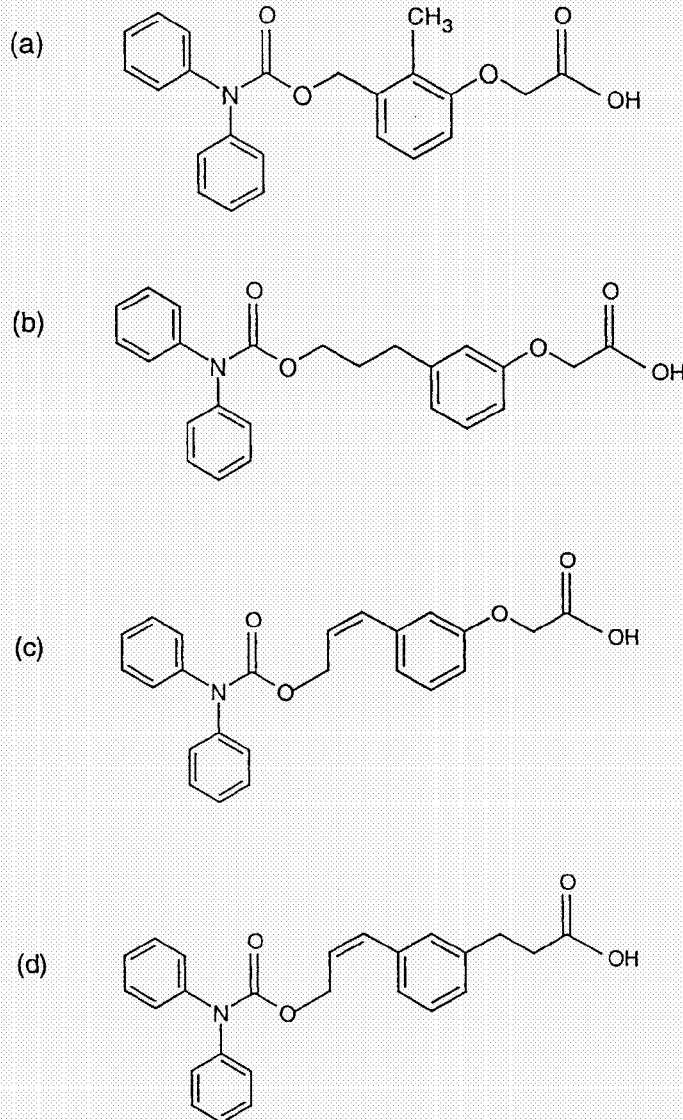
trans-[3-(3-difenilkarbamoioksi)propenil]-2-metil-fenoksi] octena kiselina;

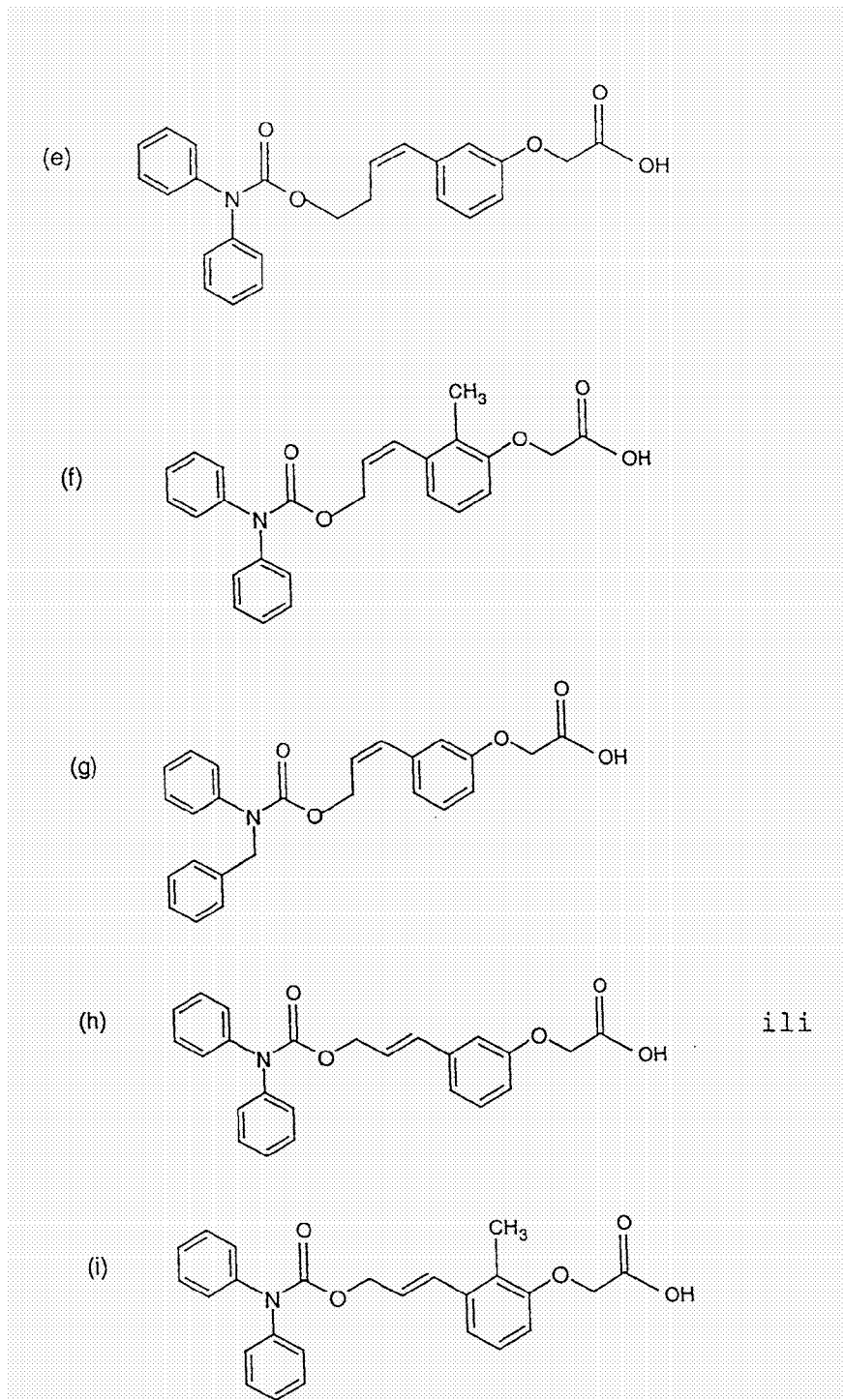
ili njezin pojedinačni izomer, racemična ili ne-racemična smjesa izomera, ili njezina farmaceutski prihvatljiva sol ili solvat.

13. Spoj prema bilo kojem zahtjevu od 1 do 7, **naznačen time**, da A predstavlja alkenilen, B je $-(\text{CH}_2)_n-$, a n je cijeli broj od 1 do i uključiv 5.

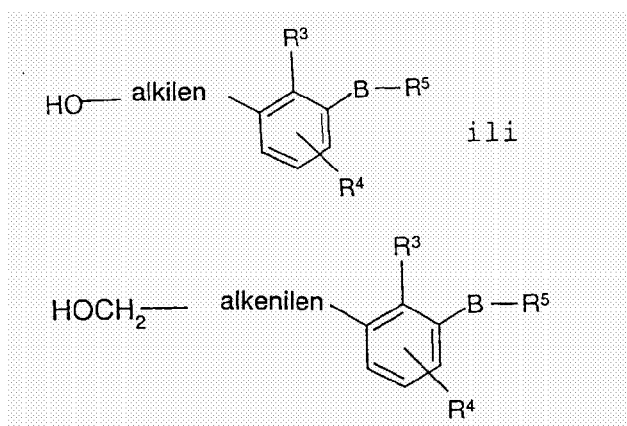
55

14. Spoj prema zahtjevu 13, **naznačen time**, da je to cis-[3-(3-difenilkarbamoioksipropenil)fenil] propionska kiselina ili njezin pojedinačni izomer, racemična ili ne-racemična smjesa izomera, ili njezina farmaceutski prihvatljiva sol ili solvat.
15. Spoj prema bilo kojem zahtjevu od 1 do 11, ili njegov pojedinačni izomer, racemična ili ne-racemična smjesa izomera, ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol ili solvat, **naznačen time**, da je odabran između:

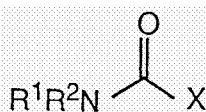




16. Postupak za proizvodnju spoja prema bilo kojem zahtjevu od 1 do 15, **naznačen time**, da obuhvaća reakciju spoja jedne od slijedećih formula



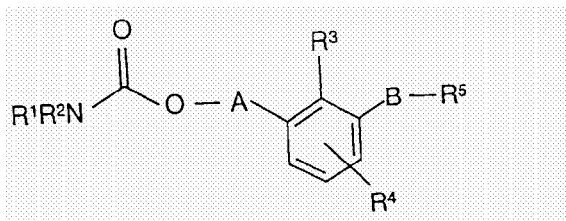
sa spojem formule 5



- 5 u kojoj R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , B, m i n imaju značenja data u zahtjevu 1, a X je halogen.
17. Farmaceutski sastav, **naznačen time**, da sadrži terapijski učinkovitu količinu barem jednog spoja prema bilo kojem zahtjevu od 1 do 15 u mješavini s najmanje jednim prikladnim nosačem.
18. Farmaceutski sastav prema zahtjevu 17, **naznačen time**, da je barem jedan spoj prema bilo kojem zahtjevu od 1 do 15 prikladan za davanje pacijentu čije bolesno stanje se može ublažiti liječenjem s modulatorom IP receptora.
- 10 19. Upotreba spoja prema bilo kojem zahtjevu od 1 do 15, **naznačena time**, da se on koristi za proizvodnju lijekova koji sadrže barem jedan spoj prema bilo kojem zahtjevu od 1 do 15.
20. Upotreba spoja prema bilo kojem zahtjevu od 1 do 15, **naznačena time**, da se on koristi za proizvodnju lijekova koji sadrže barem jedan spoj prema bilo kojem zahtjevu od 1 do 15 za liječenje bolesnog stanja povezanog s nepravilnim ozdravljenjem rana, nekrozom tkiva, preuranjenom kontrakcijom maternice, gastričkom ulceracijom, spolnom disfunkcijom kod muškaraca i žena, jakim menstrualnim bolom, nepravilnom imunoregulacijom, nepravilnom agregacijom trombocita, ili nepravilnom funkcijom neutrofila.
- 15 21. Upotreba spoja prema bilo kojem zahtjevu od 1 do 15, **naznačena time**, da se on koristi za proizvodnju lijekova koji sadrže barem jedan spoj prema bilo kojem zahtjevu od 1 do 15 za liječenje bolesnog stanja povezanog sa začepljenjem perifernih arterija (PAOD, e. peripheral arterial occlusive disease), povremenom hromošću, kritičnom ishemijom limba, trombozom, aterosklerozom, thromboangiitis obliterans (Buergerova bolest), Raynaudovim sindromom, Takayashu-jevom bolešću, migracijskim superficijalnim venski tromboflebitisom, akutnim arterijskim začepljenjem, bolešću koronarne arterije, restenozom nakon angioplastije, udarom, rekurentnom miokardijalnom infarktacijom, plućnom hipertenzijom, očnom hipertenzijom, tinitusa povezanog s hipertenzijom, ishemije povezane s transplantacijom organa, otkazivanja bubrega, nepravilne diurezije, nepravilne natriurezije, ili nepravilne kaliurezije.
- 20 22. Spojevi prema bilo kojem zahtjevu od 1 do 15, **naznačeni time**, da su proizvedeni u skladu s postupkom prema zahtjevu 16.
23. Postupak za liječenje bolesnog stanja povezanog s IP receptorom, **naznačena time**, da ona uključuje davanje učinkovite količine spoja prema bilo kojem zahtjevu od 1 do 15.
- 30 24. Postupak za liječenje bolesnog stanja povezanog s nepravilnim ozdravljenjem rana, nekrozom tkiva, preuranjenom kontrakcijom maternice, gastričkom ulceracijom, spolnom disfunkcijom kod muškaraca i žena, jakim menstrualnim bolom, nepravilnom imunoregulacijom, nepravilnom agregacijom trombocita, ili nepravilnom funkcijom neutrofila, začepljenjem perifernih arterija (PAOD), povremenom hromošću, kritičnom ishemijom limba, trombozom, aterosklerozom, thromboangiitis obliterans (Buergerova bolest), Raynaudovim sindromom, Takayashu-jevom bolešću, migracijskim superficijalnim venski tromboflebitisom, akutnim arterijskim začepljenjem, bolešću koronarne arterije, restenozom nakon angioplastije, udarom, rekurentnom miokardijalnom infarktacijom, plućnom hipertenzijom, očnom hipertenzijom, tinitusa povezanog s hipertenzijom, ishemije povezane s transplantacijom organa, otkazivanja bubrega, nepravilne diurezije, nepravilne natriurezije, ili nepravilne kaliurezije, **naznačena time**, da ona uključuje davanje učinkovite količine spoja prema bilo kojem zahtjevu od 1 do 15.
- 35 25. Izum, **naznačen time**, da je u skladu s gornjim opisom.
- 40

SAŽETAK

45 Ovaj izum odnosi se na spojeve koji su općenito modulatori IP receptora, posebno agonisti IP receptora, i koji se mogu prikazati formulom I:



- u kojoj su R¹, R², R³, R⁴, R⁵, A i B definirani kao u opisu, na njihove pojedinačne izomere, racemične ili ne-racemične smjese izomera, ili na njihove farmaceutski prihvatljive soli ili solvate. Izum se nadalje odnosi na farmaceutske sastave koji sadrže takove spojeve i na metode za njihovu upotrebu kao terapijskih sredstava.
- 5