

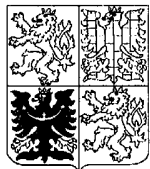
PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

2000 - 2963

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **05.02.1999**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **17.02.1998**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1998/19806438**

(33) Země priority: **DE**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **15.11.2000**
(Věstník č. 11/2000)

(86) PCT číslo: **PCT/EP99/00776**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO99/42453**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 D 239/60	C 07 D 401/12
C 07 D 239/46	A 61 K 31/505
C 07 D 239/52	A 61 P 9/00
C 07 D 239/36	
C 07 D 405/12	
C 07 D 417/12	
C 07 D 403/12	
C 07 D 409/12	

(71) Přihlašovatel:

BASF AKTIENGESELLSCHAFT, Ludwigshafen, DE;

(72) Původce:

Amberg Wilhelm, Schwetzingen, DE;
Jansen Rolf, Mannheim, DE;
Kling Andreas, Mannheim, DE;
Klinge Dagmar, Schriesheim, DE;
Riechers Hartmut, Neustadt, DE;
Hergenröder Stefan, Mainz, DE;
Raschack Manfred, Weisenheim, DE;
Unger Liliane, Ludwigshafen, DE;

(74) Zástupce:

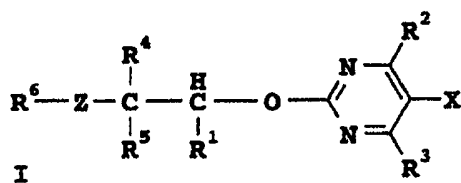
Švorčík Otakar JUDr., Hálkova 2, Praha 2, 12000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Nové deriváty karboxylové kyseliny, obsahující 5-substituovaný pyrimidinový kruh, jejich
příprava a použití**

(57) Anotace:

Řešení se týká derivátů karboxylové kyseliny obecného vzorce I, ve kterém R¹-R⁶, X a Z mají specifický význam a jejich přípravy. Nové sloučeniny jsou vhodné pro léčení poruch, obzvláště jako antagonisté endotelinu.



**Nové deriváty karboxylové kyseliny, obsahující
5-substituovaný pyrimidinový kruh, jejich příprava a použití**

Oblast techniky

Vynález se týká nových derivátů karboxylové kyseliny, které mají 5-substituovaný pyrimidinový kruh, jejich přípravy a použití.

Dosavadní stav techniky

Endotelin je peptid, který se skládá z 21 aminokyselin a je syntetizován a uvolňován vaskulárním endotelem. Endotelin existuje ve třech isoformách, ET-1, ET-2 a ET-3. V následujícím textu "endotelin" nebo "ET" označuje jednu nebo všechny isoformy endotelinu. Endotelin je silný vazokonstriktor a má silné účinky na cévní tonus. Je známo, že tato vazokonstrikce je způsobována vazbou endotelinu k jeho receptoru (Nature, 332, 411-415, 1988; FEBS Letters, 231, 440-444, 1988 a Biochem. Biophys. Res. Commun., 154, 868-875, 1988).

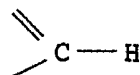
Zvýšené nebo abnormální uvolňování endotelinu způsobuje přetrvávající vazokonstrikci v periferních, ledvinových a mozkových krevních cévách, což může vést k poruchám. V literatuře bylo popsáno, že endotelin je jednou z příčin mnoha poruch; tyto poruchy zahrnují hypertenzi, akutní infarkt myokardu, pulmonární hypertenzi, Raynaudovu nemoc, cerebrální vazospasmus, mrtvici, benigní hypertrofii prostaty, aterosklerózu, astma a rakovinu prostaty (J.

11.08.00

Vascular Med. Biology 2, 207 (1990), J. Am. Med. Association 264, 2868 (1990), Nature 344, 114 (1990), N. Engl. J. Med. 322, 205 (1989), N. Engl. J. Med. 328, 1732 (1993), Nephron 66, 373 (1994), Stroke 25, 904 (1994), Nature 365, 759 (1993), J. Mol. Cell. Cardiol. 27, A234 (1995); Cancer Research 56, 663 (1996), Nature Medicine 1, 944, (1995)).

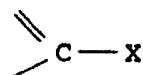
V současné době jsou v literatuře popsány alespoň dva podtypy receptorů endotelinu, receptory ET_A a ET_B (Nature 348, 730 (1990), Nature 348, 732 (1990)). V důsledku toho látky, které inhibují vazbu endotelinu k jednomu nebo oběma receptorům by měly působit jako antagonisté fyziologických účinků endotelinu a měly by proto být cennými léčivými.

Deriváty karboxylové kyseliny a jejich použití jako antagonistů endotelinu je popsáno v WO 95/26716, WO 96/11914, WO 97/9294, WO 97/12878, WO 97/38980, WO 97/38981. Tyto sloučeniny nesou atom dusíku nebo skupinu



v poloze 5 heterocyklu.

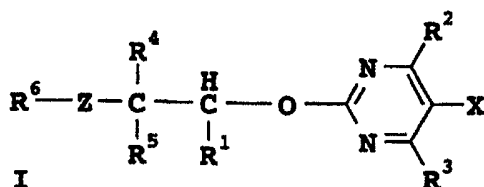
Na rozdíl od toho sloučeniny podle předloženého vynálezu mají v této poloze skupinu



kde X představuje atom halogenu, skupinu hydroxy nebo C₁-C₄-halogenalkyl. Ve srovnání se známými antagonisty endotelinu jsou sloučeniny podle předloženého vynálezu například příznivěji metabolizovány v těle.

Podstata vynálezu

Předložený vynález se týká derivátů karboxylové kyseliny obecného vzorce I



ve kterém R¹ představuje tetrazol nebo skupinu



ve které R představuje:

a) zbytek OR⁷, ve kterém R⁷ představuje:

atom vodíku, kationt alkalického kovu, kationt kovu alkalické zeminy, fyziologicky přijatelný organický amoniový iont jako je terciární C₁-C₄-alkylamonium nebo

amoniový iont;

C₃-C₈-cykloalkyl, C₁-C₈-alkyl, CH₂-fenyl, který může být substituován jedním nebo více následujícími zbytky: atom halogenu, skupina nitro, kyano, C₁-C₄-alkyl, C₁-C₄-halogenalkyl, hydroxy, C₁-C₄-alkoxy, merkaptó, C₁-C₄-alkylthio, amino,

NH(C₁-C₄-alkyl), N(C₁-C₄-alkyl)₂;

C₃-C₆-alkenyl nebo a C₃-C₆-alkinyl skupina, přičemž tyto skupiny mohou popřípadě nést jeden až pět atomů halogenu;

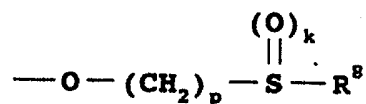
R⁷ může dále představovat fenylový zbytek, který může nést jeden až pět atomů halogenu a/nebo jeden až tři následující zbytky: nitro, kyano, C₁-C₄-alkyl, C₁-C₄-halogenalkyl, hydroxy, C₁-C₄-alkoxy, merkaptó, C₁-C₄-alkylthio, amino,

NH(C₁-C₄-alkyl), N(C₁-C₄-alkyl)₂;

b) 5-členný heteroaromatický kruh jako je pyrrol, pyrazol, imidazol a triazol, který je vázán prostřednictvím atomu dusíku a který může nést jeden nebo dva atomy halogenu nebo jednu nebo dvě C₁-C₄-alkylové skupiny nebo jednu nebo dvě C₁-C₄-alkoxy skupiny.

c) skupinu

11.08.00



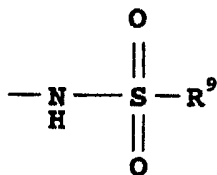
ve které k může být rovno 0, 1 nebo 2, p může být rovno 1, 2, 3 nebo 4 a R⁸ představuje

C₁-C₄-alkyl, C₃-C₈-cykloalkyl, C₃-C₆-alkenyl,
C₃-C₆-alkinyl nebo fenyl, který může být substituován
jedním nebo více, například jedním jeden až třemi,
následujícími zbytky:

atom halogenu, skupina nitro, kyano, C₁-C₄-alkyl,
C₁-C₄-halogenalkyl, hydroxy, C₁-C₄-alkoxy,
C₁-C₄-alkylthio, merkapto, amino,

NH(C₁-C₄-alkyl), N(C₁-C₄-alkyl)₂.

d) zbytek



ve kterém R⁹ představuje:

C₁-C₄-alkyl, C₃-C₆-alkenyl, C₃-C₆-alkinyl,

C₃-C₈-cykloalkyl, kde tyto zbytky mohou nést zbytek C₁-C₄-alkoxy, C₁-C₄-alkylthio a/nebo fenyl, jak je uvedeno pod c);

fenyl, který může být substituován jedním až třemi následujícími zbytky: atom halogenu, skupina nitro, kyano, C₁-C₄-alkyl, C₁-C₄-halogenalkyl, hydroxy, C₁-C₄-alkoxy, C₁-C₄-alkylthio, merkaptó, amino, NH(C₁-C₄-alkyl), N(C₁-C₄-alkyl).

Další substituenty jsou definovány dále:

R² představuje atom vodíku, hydroxy, NH₂, NH(C₁-C₄-alkyl), N(C₁-C₄-alkyl)₂, atom halogenu, C₁-C₄-alkyl, C₂-C₄-alkenyl, C₂-C₄-alkinyl, C₁-C₄-hydroxyalkyl, C₁-C₄-halogenalkyl, C₁-C₄-alkoxy, C₁-C₄-halogenalkoxy nebo C₁-C₄-alkylthio, morfolin;

X představuje atom halogenu, C₁-C₄-halogenalkyl, hydroxy;

R³ představuje atom vodíku, hydroxy, NH₂, NH(C₁-C₄-alkyl), N(C₁-C₄-alkyl)₂, atom halogenu, C₁-C₄-alkyl, C₂-C₄-alkenyl, C₂-C₄-alkinyl, C₁-C₄-hydroxyalkyl, C₁-C₄-halogenalkyl, C₁-C₄-alkoxy, C₁-C₄-halogenalkoxy, -NH-O-C₁-C₄-alkyl, C₁-C₄-alkylthio;

R⁴ a R⁵ (které mohou být stejné nebo odlišné) představují:

fenyl nebo naftyl, který může být substituován jedním nebo více následujícími zbytky: atom halogenu, skupina nitro, kyano, hydroxy, C₁-C₄-alkyl, C₁-C₄-halogenalkyl,

C₁-C₄-alkoxy, C₁-C₄-halogenalkoxy, fenoxý, merkaptó,
alkylkarbonyl, alkoxykarbonyl, C₁-C₄-alkylthio, amino,
NH(C₁-C₄-alkyl), N(C₁-C₄-alkyl)₂; nebo

fenyl nebo naftyl, které jsou navzájem ortho-vázány
prostřednictvím přímé vazby, methylenové, ethylenové
nebo ethenyleneové skupiny, atomu kyslíku nebo atomu
síry nebo skupiny SO₂, NH nebo N-alkyl; nebo

pěti nebo šestičlenný heteroaromatický kruh obsahující
jeden až tři atomy dusíku a/nebo jeden atom síry nebo
atom kyslíku, který může nést jeden až čtyři atomy
halogenu a/nebo jeden nebo dva následující zbytky:
C₁-C₄-alkyl, C₁-C₄-halogenalkyl, C₁-C₄-alkoxy,
C₁-C₄-halogenalkoxy, C₁-C₄-alkylthio, fenyl, fenoxý nebo
fenylkarbonyl, kde fenylové zbytky mohou samy nést
jeden až pět atomů halogenu a/nebo jeden až tři
následující zbytky: C₁-C₄-alkyl, C₁-C₄-halogenalkyl,
C₁-C₄-alkoxy, C₁-C₄-halogenalkoxy a/nebo
C₁-C₄-alkylthio;

nebo C₃-C₇-cykloalkyl;

R⁶ představuje atom vodíku,

C₁-C₈-alkyl, C₃-C₆-alkenyl, C₃-C₆-alkinyl nebo
C₃-C₈-cykloalkyl, kde tyto zbytky mohou být mono- nebo
polysubstituované skupinami: hydroxy, merkaptó,
karboxy, atom halogenu, skupina nitro, kyano,
C₁-C₄-alkoxy, C₃-C₆-alkenyloxy, C₃-C₆-alkinyloxy,
C₁-C₄-alkylthio, C₁-C₄-halogenalkoxy,

C₁-C₄-alkylkarbonyl, C₁-C₄-alkoxykarbonyl,
 C₃-C₈-alkylkarbonylalkyl, amino, NH(C₁-C₄-alkyl),
 N(C₁-C₄-alkyl)₂, fenoxý nebo fenyl, kde výše uvedené
 arylové zbytky mohou být mono- nebo polysubstituované,
 například fenyl nebo fenoxý mono- až trisubstituovaný
 atomem halogenu, skupinou nitro, kyano, C₁-C₄-alkyl,
 C₁-C₄-halogenalkyl, C₁-C₄-alkoxy, C₁-C₄-halogenalkoxy,
 merkaptó, karboxy, hydroxy, amino, R¹²,
 C₁-C₄-alkoxykarbonyl, NH(C₁-C₄-alkyl), N(C₁-C₄-alkyl)₂,
 dioxomethylen, dioxoethylen nebo C₁-C₄-alkylthio;

fenyl nebo naftyl, které každý může být substituován
 jedním nebo více následujícími zbytky: atom halogenu,
 skupina nitro, kyano, hydroxy, amino, C₁-C₄-alkyl,
 C₁-C₄-halogenalkyl, C₁-C₄-alkoxy, C₁-C₄-halogenalkoxy,
 fenoxý, C₁-C₄-alkylthio, NH(C₁-C₄-alkyl), N(C₁-C₄-alkyl)₂
 nebo dioxomethylen nebo dioxoethylen;

pěti nebo šestičlenný heteroaromatický kruh obsahující
 jeden až tři atomy dusíku a/nebo jeden atom síry nebo
 atom kyslíku, který může nést jeden až čtyři atomy
 halogenu a/nebo jeden nebo dva následující zbytky:
 C₁-C₄-alkyl, C₁-C₄-halogenalkyl, C₁-C₄-alkoxy,
 C₁-C₄-halogenalkoxy, C₁-C₄-alkylthio, fenyl, fenoxý nebo
 fenylkarbonyl, kde fenylové zbytky mohou samy nést
 jeden až pět atomů halogenu a/nebo jeden až tři
 následující zbytky C₁-C₄-alkyl, C₁-C₄-halogenalkyl,
 C₁-C₄-alkoxy, C₁-C₄-halogenalkoxy a/nebo
 C₁-C₄-alkylthio;

s podmínkou, že jestliže Z není jednoduchá vazba, R₆

může být pouze atom vodíku;

R^{12} představuje C_1 - C_4 -alkyl, C_1 - C_4 -alkylthio, C_1 - C_4 -alkoxy, které mohou nést jeden z následujících zbytků: hydroxy, karboxy, amino, $NH(C_1-C_4-alkyl)$, $N(C_1-C_4-alkyl)_2$, karboxamid nebo $CON(C_1-C_4-alkyl)_2$;

Z představuje atom síry, atom kyslíku nebo jednoduchou vazbu.

V celém předloženém textu platí následující definice:

alkalický kov je například lithium, sodík, draslík;

kov alkalické zeminy je například vápník, hořčík, barium;

organické amoniové ionty jsou protonované aminy jako je například ethanolamin, diethanolamin, ethylendiamin, diethylamin nebo piperazin;

C_3 - C_7 -cykloalkyl je například cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl, cyklohexyl nebo cykloheptyl;

C_1 - C_4 -halogenalkyl může mít přímý nebo rozvětvený řetězec, jako je například fluormethyl, difluormethyl, trifluormethyl, chlordinfluormethyl, dichlorfluormethyl, trichlormethyl, 1-fluorethyl, 2-fluorethyl, 2,2-difluorethyl, 2,2,2-trifluorethyl, 2-chlor-2,2-difluorethyl, 2,2-dichlor-2-fluorethyl, 2,2,2-trichlorethyl nebo pentafluorethyl;

C₁-C₄-halogenalkoxy může mít přímý nebo rozvětvený řetězec, jako je například difluormethoxy, trifluormethoxy, chlordinfluormethoxy, 1-fluorethoxy, 2,2-difluorethoxy, 1,1,2,2-tetrafluorethoxy, 2,2,2-trifluorethoxy, 2-chlor-1,1,2-trifluorethoxy, 2-fluorethoxy nebo pentafluorethoxy;

C₁-C₄-alkyl může mít přímý nebo rozvětvený řetězec, jako je například methyl, ethyl, 1-propyl, 2-propyl, 2-methyl-2-propyl, 2-methyl-1-propyl, 1-butyl nebo 2-butyl;

C₂-C₄-alkenyl může mít přímý nebo rozvětvený řetězec, jako je například ethenyl, 1-propen-3-yl, 1-propen-2-yl, 1-propen-1-yl, 2-methyl-1-propenyl, 1-butenyl nebo 2-butenyl;

C₂-C₄-alkinyl může mít přímý nebo rozvětvený řetězec, jako je například ethinyl, 1-propin-1-yl, 1-propin-3-yl, 1-butin-4-yl nebo 2-butin-4-yl;

C₁-C₄-alkoxy může mít přímý nebo rozvětvený řetězec, jako je například methoxy, ethoxy, propoxy, 1-methylethoxy, butoxy, 1-methylpropoxy, 2-methylpropoxy nebo 1,1-dimethylethoxy;

C₃-C₆-alkenyloxy může mít přímý nebo rozvětvený řetězec, jako je například allyloxy, 2-buten-1-yloxy nebo 3-buten-2-yloxy;

C₃-C₆-alkinyloxy může mít přímý nebo rozvětvený řetězec, jako je například 2-propin-1-yloxy, 2-butin-1-yloxy nebo 3-butin-2-yloxy;

C₁-C₄-alkylthio může mít přímý nebo rozvětvený řetězec, jako je například methylthio, ethylthio, propylthio,

1-methylethylthio, butylthio, 1-methylpropylthio,
2-methylpropylthio nebo 1,1-dimethylethylthio;

C₁-C₄-alkylkarbonyl může mít přímý nebo rozvětvený řetězec,
jako je například acetyl, ethylkarbonyl nebo
2-propylkarbonyl;

C₁-C₄-alkoxykarbonyl může mít přímý nebo rozvětvený řetězec,
jako je například methoxykarbonyl, ethoxykarbonyl, n-
propoxykarbonyl, i-propoxykarbonyl nebo n-butoxykarbonyl;

C₃-C₈-alkylkarbonylalkyl může mít přímý nebo rozvětvený
řetězec, jako je například 2-oxoprop-1-yl, 3-oxobut-1-yl
nebo 3-oxobut-2-yl;

C₁-C₈-alkyl může mít přímý nebo rozvětvený řetězec, jako je
například C₁-C₄-alkyl, pentyl, hexyl, heptyl nebo oktyl;

atom halogenu je například atom fluoru, atom chloru, atom
bromu, atom jodu.

Předložený vynález se dále týká těch sloučenin, ze kterých
sloučeniny obecného vzorce I mohou být uvolňovány
(prekurzory).

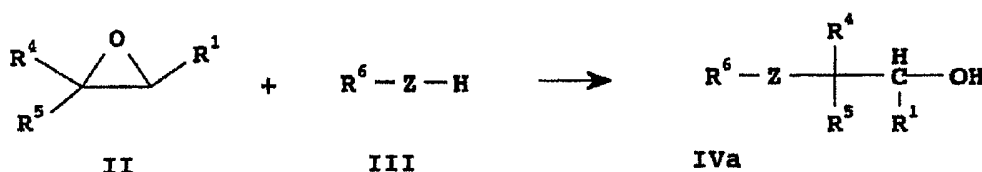
Výhodné jsou ty prekursor, u kterých k uvolňování dochází
za podmínek, které se vyskytují v jistých oddílech těla,
například v žaludku, ve střevech, v krevním oběhu nebo v
játrech.

Sloučeniny a také meziprodukty pro jejich přípravu, jako

jsou například sloučeniny obecných vzorců II a IV, mohou mít jeden nebo více asymetricky substituované atomy uhlíku. Takové sloučeniny s mohou vyskytovat jako čisté enantiomery nebo čisté diastereomery nebo jako jejich směsi. Výhodné je používání enantiomericky čistých sloučenin jako účinných sloučenin.

Předložený vynález se dále týká použití výše uvedených derivátů karboxylové kyseliny pro přípravu léčiv, obzvláště pro přípravu inhibitorů receptorů endotelinu.

Sloučeniny obecného vzorce IV, ve kterých Z představuje atom síry nebo atom kyslíku (IVa) mohou být připraveny podle WO 96/11914.



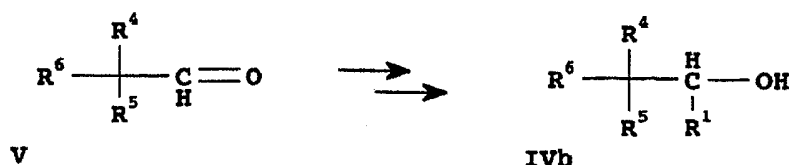
Sloučeniny obecného vzorce III jsou buď známy nebo mohou být syntetizovány například redukcí jejich odpovídajících karboxylových kyselin nebo esterů nebo jinými obecně známými způsoby.

Sloučeniny obecného vzorce IVa mohou být získány v enantiomericky čisté formě transesterifikací s kyselou katalýzou, jak je popsáno v DE 19636046,3.

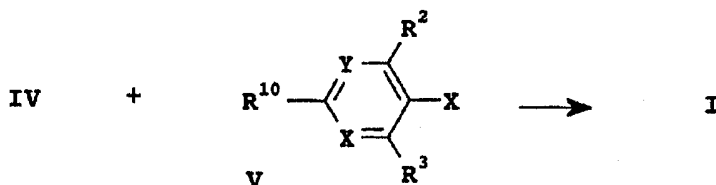
Dále mohou být enantiomericky čisté sloučeniny obecného vzorce IVa získány prováděním klasické separace racemátu na

racemických nebo diastereomerických sloučeninách obecného vzorce IVa použitím vhodných enantiomericky čistých bází. Vhodné báze jsou například 4-chlorfenylethylamin a báze, které jsou uvedeny ve WO 96/11914.

Sloučeniny obecného vzorce IV ve kterých Z představuje jednoduchou vazbu (IVb) mohou být připraveny jak racemicky, tak i v enantiomericky čisté formě, jak je popsáno v WO 97/38981.



Sloučeniny podle předloženého vynálezu, ve kterých substituenty jsou definovány v obecném vzorci I, mohou být připraveny například reakcí derivátu karboxylové kyseliny obecného vzorce IV, ve kterém substituenty jsou jako bylo definováno pro sloučeniny obecného vzorce V.



V obecném vzorci V R^{10} představuje atom halogenu nebo $\text{R}^{11}-\text{SO}_2-$, a R^{11} může být C_1 - C_4 -alkyl, C_1 - C_4 -halogenalkyl nebo fenyl. Reakce se výhodně provádí v inertním rozpouštědle

nebo ředidlo s přidáním vhodné báze, to jest báze, která zajišťuje deprotonaci meziprojektu IV, v rozmezí teplot od teploty okolí do teplota varu rozpouštědla.

Sloučeniny typu I, ve kterých $R^1 = \text{COOH}$, mohou být dále získány přímo pokud meziprojekt IV, ve kterém R^1 představuje COOH , se deprotonuje dvěma ekvivalenty vhodné báze a nechá reagovat se sloučeninami obecného vzorce V. Reakce se opět provádí v inertním rozpouštědle a v teplotním rozmezí od teploty okolí do teploty varu rozpouštědla.

Příklady takových rozpouštědel nebo ředidel jsou alifatické, alicyklické a aromatické uhlovodíky, které mohou být chlorované, jako je například hexan, cyklohexan, petroleumether, ligroin, benzen, toluen, xylen, methylenchlorid, chloroform, tetrachlormethan, ethylchlorid a trichlorethylen, ethery jako je například diisopropylether, diisobutylether, methylterc.-butylether, propylenoxid, dioxan a tetrahydrofuran, nitrily jako je například acetonitril a propionitril, amidy kyselin jako je například dimethylformamid, dimethylacetamid a N-methylpyrrolidon, sulfoxidy a sulfony jako je například dimethylsulfoxid a sulfolan.

Sloučeniny obecného vzorce V jsou známé a některé z nich jsou komerčně dostupné nebo mohou být připraveny obecně známým způsobem.

Jako báze může sloužit hydrid alkalického kovu nebo kovu alkalické zeminy, jako je hydrid sodný, hydrid draselný nebo hydrid vápenatý, uhličitán jako je uhličitán alkalického

kovu, například uhličitan sodný nebo uhličitan draselný, hydroxid alkalického kovu nebo kovu alkalické zeminy jako je hydroxid sodný nebo hydroxid draselný, organokovová sloučenina jako je butyllithium nebo amid alkalického kovu jako je lithium diisopropylamid.

Sloučeniny obecného vzorce I mohou také být připraveny vycházejíce z odpovídajících karboxylových kyselin, to jest sloučenin obecného vzorce I, ve kterých R^1 představuje COOH , a jejich výchozí přeměnu na aktivovanou formu obvyklým způsobem, jako je halogenid kyseliny, anhydrid nebo imidazolid a potom jejich reakcí se vhodnou hydroxylovou sloučeninou HOR^7 . Tato reakce se může provádět v obvyklých rozpouštědlech a často vyžaduje přidání báze jako je například triethylamin, pyridin, imidazol nebo diazabicykloundekan. Tyto dva kroky mohou být zjednodušeny například tak, že se karboxylová kyselina nechá působit na hydroxy sloučeninu v přítomnosti dehydratačního činidla jako je karbodiimid.

Navíc mohou být sloučeniny obecného vzorce I připraveny vycházejíce ze solí odpovídajících karboxylových kyselin, to jest ze sloučenin obecného vzorce I, ve kterých R^1 představuje skupinu COOM , ve které M může být kationt alkalického kovu nebo ekvivalent kationtu kovu alkalické zeminy. Tyto soli mohou být ponechány reagovat s mnoha sloučeninami obecného vzorce $R^7\text{-A}$, kde A je obvyklá nukleofugní odštěpitelná skupina, například atom halogenu, jako je atom chloru, atom bromu, atom jodu nebo aryl- nebo alkylsulfonfyl jako je například toluensulfonfyl a methylsulfonfyl, které mohou být substituovány atomem

halogenu, alkylem nebo halogenalkylem nebo jiná ekvivalentní odštěpitelná skupina. Sloučeniny obecného vzorce R^7-A , které obsahují reaktivní substituent A jsou známy nebo mohou být snadno získány s obecnou znalostí oboru. Tato reakce může být prováděna v obvyklých rozpouštědlech a výhodně se provádí s přidáním báze; v takovém případě jsou vhodné báze, které byly uvedeny výše.

V některých případech je třeba pro přípravu sloučenin I podle předloženého vynálezu použít známé techniky ochranných skupin. Jestliže například $R^6 = 4\text{-hydroxyfenyl}$, hydroxy skupina může být z počátku chráněna jako benzylether, který potom může být odštěpen ve vhodném stadiu reakční posloupnosti.

Sloučeniny obecného vzorce I, ve kterých R^1 představuje tetrazol, mohou být připraveny jak je popsáno v WO 96/11914.

Se zřetelem na biologickou aktivitu jsou výhodné ty deriváty karboxylových kyselin obecného vzorce I - jak jako čisté enantiomery nebo čisté diastereomery nebo jejich směsi - ve kterých substituenty jsou definovány následujícím způsobem:

R^2 představuje atom vodíku, skupiny hydroxy, $N(C_1-C_4\text{-alkyl})_2$, $C_1-C_4\text{-alkyl}$, $C_1-C_4\text{-halogenalkyl}$, $C_1-C_4\text{-alkoxy}$, $C_1-C_4\text{-halogenalkoxy}$, $C_1-C_4\text{-alkylthio}$, atom halogenu;

X představuje atom halogenu, trifluormethyl;

R^3 představuje atom vodíku, hydroxy, $N(C_1-C_4\text{-alkyl})_2$,

C₁-C₄-alkyl, C₁-C₄-halogenalkyl, C₁-C₄-alkoxy,
C₁-C₄-halogenalkoxy, C₁-C₄-alkylthio, atom halogenu;

R⁴ a R⁵ představují fenyl nebo naftyl, který může být substituován jedním nebo více, například jedním až třemi, následujícími zbytky: atom halogenu, kyano, hydroxy, merkapto, amino, C₁-C₄-alkyl, C₁-C₄-halogenalkyl, C₁-C₄-alkoxy, C₁-C₄-halogenalkoxy, C₁-C₄-alkylthio, NH(C₁-C₄-alkyl)₂, N(C₁-C₄-alkyl)₂, C₁-C₄-alkylkarbonyl, C₁-C₄-alkoxykarbonyl;

fenyl nebo naftyl, které jsou navzájem vázány prostřednictvím přímé vazby, methylenové, ethylenové nebo ethenylénové skupiny, atomu kyslíku nebo atomu síry nebo skupinou SO₂, NH nebo N(C₁-C₄-alkyl),

pětičlenný heteroaromatický kruh obsahující jeden nebo dva atomy dusíku a/nebo atom síry nebo atom kyslíku, který může nést jeden nebo dva atomy halogenu a/nebo jeden nebo dva následující zbytky: C₁-C₄-alkyl, C₁-C₄-alkoxy, fenyl, který sám může nést jeden až tři atomy halogenu a/nebo jeden až tři následující zbytky: C₁-C₄-alkyl, C₁-C₄-alkoxy nebo C₁-C₄-alkylthio;

nebo C₃-C₇-cykloalkyl;

R⁶ představuje C₁-C₈-alkyl, C₃-C₆-alkenyl, C₃-C₆-alkinyl nebo C₃-C₈-cykloalkyl, kde tyto zbytky mohou být mono- nebo polysubstituované skupinami: atom halogenu, hydroxy, kyano, C₁-C₄-alkoxy, C₃-C₆-alkenyloxy, C₃-C₆-alkinyloxy, C₁-C₄-alkylthio, C₁-C₄-halogenalkoxy,

C₁-C₄-alkylkarbonyl, hydroxykarbonyl,
C₁-C₄-alkoxykarbonyl, NH(C₁-C₄-alkyl)₂, N(C₁-C₄-alkyl)₂,
fenoxy nebo fenyl, kde výše uvedené arylové zbytky
mohou být mono- nebo polysubstituované, například
mono- až trisubstituované, atomem halogenu, skupinami
C₁-C₄-alkyl, C₁-C₄-halogenalkyl, C₁-C₄-alkoxy,
C₁-C₄-halogenalkoxy, R¹², C₁-C₄-alkoxykarbonyl,
dioxomethylen, dioxoethylen, C₁-C₄-alkylthio, fenyl
nebo fenoxi;

fenyl nebo naftyl, který může být substituován jedním
nebo více následujícími zbytky: atom halogenu, skupina
nitro, kyano, hydroxy, amino, C₁-C₄-alkyl,
C₁-C₄-halogenalkyl, C₁-C₄-alkoxy, C₁-C₄-halogenalkoxy,
fenoxi, C₁-C₄-alkylthio, NH(C₁-C₄-alkyl)₂,
N(C₁-C₄-alkyl)₂;

pět nebo šestičlenný heteroaromatický kruh,
obsahující jeden až tři atomy dusíku a/nebo atom síry
nebo atom kyslíku, který může nést jeden až čtyři
atomy halogenu a/nebo jeden nebo dva následující
zbytky: C₁-C₄-alkyl, C₁-C₄-halogenalkyl, C₁-C₄-alkoxy,
C₁-C₄-halogenalkoxy, C₁-C₄-alkylthio, fenyl, fenoxi nebo
fenylkarbonyl, kde fenyllové zbytky mohou samy nést
jeden až pět atomů halogenu a/nebo jeden až tři
následující zbytky: C₁-C₄-alkyl, C₁-C₄-halogenalkyl,
C₁-C₄-alkoxy, C₁-C₄-halogenalkoxy a/nebo
C₁-C₄-alkylthio;

R¹² představuje C₁-C₄-alkyl, C₁-C₄-alkoxy, nesoucí jeden
následující zbytek: hydroxy, karboxamid nebo

CON(C₁-C₄-alkyl)₂;

Z představuje atom síry, atom kyslíku nebo jednoduchou vazbu.

Obzvláště výhodné jsou sloučeniny obecného vzorce I - jak jako čisté enantiomery a čisté diastereomery nebo jako jejich směsi - ve kterých substituenty jsou definovány následujícím způsobem:

R² představuje C₁-C₄-alkyl, C₁-C₄-alkoxy, obzvláště methyl, ethyl, methoxy, ethoxy, difluormethoxy, trifluormethoxy;

X představuje atom fluoru, trifluormethyl;

R³ představuje C₁-C₄-alkyl, C₁-C₄-alkoxy, C₁-C₄-alkylthio, obzvláště methyl, ethyl, methoxy, ethoxy, difluormethoxy, trifluormethoxy;

R⁴ a R⁵ představují fenyl (jsou stejné nebo odlišné), který může být substituován jedním nebo více, například jedním až třemi, následujícími zbytky: atom halogenu, hydroxy, C₁-C₄-alkyl, C₁-C₄-alkoxy, C₁-C₄-alkylthio nebo

R⁴ a R⁵ představují fenylové skupiny, které jsou navzájem vázány prostřednictvím přímé vazby, methylenové, ethylenové nebo ethenylenové skupina, atomu kyslíku nebo atomu síry nebo skupiny SO₂, NH nebo N(C₁-C₄-alkyl); nebo

thiazol, oxazol, thiofen nebo furan, kde výše uvedené heteroaromatické skupiny mohou být mono- až disubstituované následujícími zbytky: atom halogenu, C₁-C₄-alkyl, C₁-C₄-alkoxy;

R⁴ a R⁵ představují cyklohexyl;

R⁶ představuje C₁-C₈-alkyl, C₃-C₆-alkenyl nebo C₃-C₈-cykloalkyl, kde tyto zbytky mohou být mono- nebo polysubstituované skupinami: atom halogenu, hydroxy, kyano, C₁-C₄-alkoxy, C₃-C₆-alkenyloxy, C₁-C₄-alkylthio, fenoxý nebo fenyl, kde výše uvedené arylové zbytky mohou být mono- nebo polysubstituované, například mono- až trisubstituované, skupinami C₁-C₄-alkyl, C₁-C₄-alkoxy, dioxomethylen, dioxoethylen, C₁-C₄-alkylthio;

fenyl nebo naftyl, který může být substituován jedním nebo více následujícími zbytky: atom halogenu, skupina nitro, kyano, hydroxy, amino, C₁-C₄-alkyl, C₁-C₄-halogenalkyl, C₁-C₄-alkoxy, C₁-C₄-halogenalkoxy, fenoxý, C₁-C₄-alkylthio, C₁-C₄-alkylamino nebo C₁-C₄-dialkylamino;

pěti nebo šestičlenný heteroaromatický kruh, obsahující atom dusíku a/nebo atom síry nebo atom kyslíku, který může nést jeden až čtyři atomy halogenu a/nebo jeden nebo dva následující zbytky: C₁-C₄-alkyl, C₁-C₄-halogenalkyl, C₁-C₄-alkoxy, C₁-C₄-alkylthio, fenyl, fenoxý nebo fenylkarbonyl, kde fenylové zbytky mohou samy nést jeden až pět atomů halogenu a/nebo

jeden až tři následující zbytky: C₁-C₄-alkyl, C₁-C₄-halogenalkyl, C₁-C₄-alkoxy a/nebo C₁-C₄-alkylthio;

Y představuje atom síry, atom kyslíku nebo jednoduchou vazbu.

Sloučeniny podle předloženého vynález přinášejí nový terapeutický potenciál pro léčení hypertenze, pulmonární hypertenze, infarktu myokardu, anginy pectoris, arytmie, akutního/chronického selhání ledvin, chronické srdeční nedostatečnosti, ledvinové nedostatečnosti, cerebrálního vazospasmu, cerebrální ischemie, subarachnoidního krvácení, migrény, astmatu, aterosklerózy, endotoxického šoku, endotoxií indukovaného selhání orgánů, intravaskulární koagulace, restenózy po angioplastice a bypassu, benigní hyperplasii prostaty, hypertenzi nebo selhání ledvin, způsobených ischemií nebo intoxikací, metastáz a růstu mesenchymálních nádorů, selhání ledvin indukovaného kontrastní látkou, pankreatitdy, gastro-intestinálních vředů a erektilní dysfunkce.

Předložený vynález se dále týká kombinací antagonistů receptorů endotelinu obecného vzorce I a inhibitorů systému renin-angiotensin. Inhibitory systému renin-angiotensin jsou inhibitory reninu, antagonisté angiotensinu-II a inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu (ACE). Preferovány jsou kombinace antagonistů receptorů endotelinu obecného vzorce I a inhibitorů ACE.

Předložený vynález se dále týká kombinací antagonistů receptorů endotelinu obecného vzorce I a beta blokerů.

Předložený vynález se dále týká kombinací antagonistů receptorů endotelinu obecného vzorce I a diuretik.

Předložený vynález se dále týká kombinací antagonistů receptorů endotelinu obecného vzorce I a látek, které blokují působení VEGF (vaskulární endoteliální růstový faktor - vascular endothelial growth factor). Takové látky jsou například protilátky proti VEGF nebo specifické vazebné proteiny nebo také látky s nízkou molekulární hmotností, které jsou schopny specificky inhibovat uvolňování VEGF nebo vazbu k receptoru.

Výše uvedené kombinace mohou být podávány současně nebo jedna po druhé v různé době. Mohou být používány jako jediný farmaceutický přípravek nebo jako oddělené přípravky. Aplikační forma se také může lišit, například antagonisté receptorů endotelinu mohou být podávání orálně a VEGF inhibitory parenterálně.

Tyto kombinace přípravků jsou vhodné obzvláště pro léčení a prevenci hypertenze a poruch z ní vznikajících a také pro léčení srdeční nedostatečnosti.

Vysoká aktivita sloučenin může být demonstrována následujícími experimenty:

Studie vazby receptorů

V těchto vazebných studiích byly použity klonované CHO buňky exprimující receptory ET_A nebo ET_B.

Příprava membrán

Buňky CHO exprimující ET_A nebo ET_B receptory byly pěstovány v médiu DMEM NUT MIX F_{12} (Gibco, č. 21331-020) obsahujícím 10% fetální telecí sérum (PAA Laboratories GmbH, Linz, č. A15-022), 1 mM glutaminu (Gibco č. 25030-024), 100 jednotek/ml penicilinu a 100 μ g/ml streptomycinu (Gibco, Sigma č. P-0781). Po uplynutí 48 hodin byly buňky promývány PBS a inkubovány 0,05% PBS obsahujícího trypsin při teplotě 37 °C po dobu 5 minut. Směs byla potom neutralizována médiem a buňky byly sebrány centrifugací při 300 x g.

Pro přípravu membrán byly buňky zředěny na koncentraci 10^8 buněk/ml pufru (50 mM Tris.HCl pufr, pH 7,4) a potom desintegrovány ultrazvukem použitím sonikátoru Branson Sonifier 250 po dobu 40-70 sekund s konstantním výstupem 20.

Testy vazby

Pro testy vazby receptorů ET_A a ET_B byly membrány suspendovány v inkubačním pufru (50 mM Tris-HCl, pH 7,4 s 5 mM $MnCl_2$, 40 mg/ml bacitracinu a 0,2% BSA) v koncentraci 50 μ g proteinu na testovanou směs a inkubovány při teplotě 25 °C s 25 pM [125 I] ET_1 (test receptoru ET_A) nebo 25 pM [125 I] ET_3 (test receptoru ET_B) v přítomnosti a nepřítomnosti testované látky. Nespecifická vazba byla určena použitím 10^{-7} M ET_1 . Po uplynutí 30 minut byla provedena filtrace přes filtry GF/B se skleněnými vlákny (Whatman, Anglie) v přístroji Skatron cell collector (Skatron, Lier, Norsko) pro

oddělení volného a vázaného radioligandu a filtry byly promývány ledově studeným Tris-HCl pufrem, pH 7,4, obsahujícím 0,2% BSA. Radioaktivita shromážděná na filtrech byla měřena použitím kapalinového scintilačního počítače Packard 2200 CA.

Funkční test antagonistů receptorů endotelinu na cévách

Segmenty králičí aorty byly po počátečním napnutí 2 g a relaxační době 1 hodiny v Krebs-Henseleitovu roztoku při teplotě 37 °C a pH 7,3-7,4 nejprve indukovány na kontrakci pomocí K^+ . Po promytí byla sestrojena křivka závislosti účinku na dávce endotelinu až po maximální hodnotu.

Potenciální antagonisté endotelinu byli podáváni k jiným preparátům ze stejné cévy 15 minut před započítáním určování závislosti účinku na dávce endotelinu. Účinek endotelinu byl vypočítáván jako % K^+ -indukované kontrakce. Účinní antagonisté endotelinu způsobují posun vpravo na křivce závislosti účinku na dávce endotelinu.

Testování ET antagonistů in vivo:

I Samci SD krysy o hmotnosti 250-300 g byli anestetizováni amobarbitalem, s umělým dýcháním, vagotomizací a byli usmrceni propíchnutím míchy. Karotida a jugulární céva byly kateterizovány.

U kontrolních zvířat vedlo intravenózní podávání 1 $\mu\text{g/kg}$ ET_1 ke zřetelnému vzrůstu krevního tlaku, který přetrvával po relativně dlouhou dobu.

Testovaná zvířata dostala i.v. injekci testovaných sloučenin (1 ml/kg) 30 minut před podáním ET₁. Pro určení vlastností ET-antagonismu byly změny krevního tlaku u testovaných zvířat porovnávány se změnami u kontrolních zvířat.

Orální testování smíšených ET_A a ET_B antagonistů:

Samci normotonálních krys o hmotnosti 250-350 g (Sprague Dawley, Janvier) byly předem ošetřeny orálně testovanými látkami. 80 minut později byla zvířata anestetizována uretanem a A. carotis (pro měření krevního tlaku) a V. jugularis (podání velkého endotelinu/endotelinu 1) byly katetrizovány.

Po uplynutí stabilizační fáze byl intravenózně podán velký endotelin (20 µg/kg, aplikační objem 0,5 ml/kg) nebo ET₁ (0,3 µg/kg, aplikační objem 0,5 ml/kg). Krevní tlak a srdeční frekvence byly kontinuálně zaznamenávány po dobu 30 minut. Odlišné a přetrvávající změny krevního tlaku byly vypočítávány jako plocha pod křivkou (AUC). Pro určení antagonistického účinku testovaných látek bylo AUC zvířat, která byla ošetřena testovanou látkou, porovnáno s AUC kontrolních zvířat.

Sloučeniny podle předloženého vynálezu mohou být podávány obvyklým způsobem orálně nebo parenterálně (subkutánně, intravenózně, intramuskulárně, intraperitoneálně). Podání se také může provádět parami nebo spreji do prostoru nosohltanu.

Dávkování závisí na věku, stavu a hmotnosti pacienta a na způsobu podávání. Denní dávka účinné látky je přibližně 0,5-50 mg/kg tělesné hmotnosti při orálním podávání a přibližně 0,1-10 mg/kg tělesné hmotnosti při parenterálním podávání.

Nové sloučeniny mohou být používány v obvyklých pevných nebo kapalných farmaceutických podávacích formách, například jako nepotahované nebo potahované tablety, kapsle, prášky, granule, čípky, roztoky, masti, krémy nebo spreje. Tyto formy se připravují obvyklým způsobem. Účinné látky mohou být pro tento účel zpracovány spolu s obvyklými farmaceutickými pomocnými látkami jako jsou vazebná činidla tablet, plnidla, konzervační činidla, desintegranty tablet, regulátory sypkosti, plastifikátory, smáčedla, disperzanty, emulzifikátory, rozpouštědla, činidla pro zpožděné uvolňování, antioxidanty a/nebo hnací plyny (viz např. H. Sucker a kol.: Pharmazeutische Technologie, Thieme-Verlag, Stuttgart, 1991). Formy pro podávání získané tímto způsobem obvykle obsahují od 0,1 do 90% hmot. účinné složky.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1:

Methyl-2-(4,6-dimethoxy-5-fluorpyrimidin-2-yloxy)-3-methoxy-3,3-difenylpropionát

1,0 g (3,5 mmol) methyl-2-hydroxy-3-methoxy-

3,3-difenylpropionátu, rozpuštěného v DMF, bylo přidáno po kapkách do suspenze 0,18 g NaH (4,2 mmol, 55% v bílém minerálním oleji) v 10 ml DMF. Směs byla míchána při teplotě okolí po dobu 30 minut a potom smíchána s 830 mg (4,8 mmol) 4,6-dimethoxy-5-fluor-2-methylsulfonylpyrimidinu v 10 ml DMF a míchána při teplotě okolí po dobu 2 hodin. Reakční směs byla vlita do směsi ledu a vody a extrahována třikrát diethyletherem. Etherové fáze byly sušeny síranem hořečnatým a následně filtrovány a rozpouštědlo bylo odstraněno za sníženého tlaku. Hnědé reziduum (1,7 g) bylo čištěno pomocí MPLC, což dalo 1,3 g požadovaného produktu, který byl přímo použit v dalších reakcích.

Příklad 2 :

Kyselina 2-(4,6-dimethoxy-5-fluorpyrimidin-2-yloxy)-3-methoxy-3,3-difenylpropionová (A) a kyselina 2-(4-methoxy-5-fluor-6-hydroxypyrimidin-2-yloxy)-3-methoxy-3,3-difenylpropionová (B)

1,3 g (2,9 mmol) methyl-2-(4,6-dimethoxy-5-fluorpyrimidin-2-yloxy)-3-methoxy-3,3-difenylpropionátu bylo rozpuštěno v 10 ml dioxanu a smícháno s 5,9 ml roztoku 1 N KOH. Směs byla míchána při teplotě zpětného toku po dobu čtyř hodin. Do reakční směsi byla přidána voda a vodná fáze byla extrahována dvakrát etherem. Vodná fáze byla okyselena 1 N vodným HCl a extrahována etherem, organická fáze byla sušena nad síranem hořečnatým a rozpouštědlo bylo oddestilováno. Reziduum bylo vyjmuto v etheru vykrytalizovalo a 100 mg produktu B. Matečná tekutina byla smíchána s n-hexanem, což dalo 400 mg produktu A ve formě pevné látky.

A: ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz): 7,2-7,45 (m, 10H); 6,05 (s, 1H); 3,95 (s, 6H); 3,3 (s, 3H).

Teplota tání: 168-170 °C

B: ^1H NMR (DMSO, 250 MHz): 7,1-7,4 (m, 10H); 6,05 (s, 1H); 3,9 (s, 3H); 3,3 (s, 3H).

Teplota tání: 115-117 °C

Příklad 3:

Benzyl-2-(4-morfolino-5-fluorpyrimidin-2-yloxy)-3-methoxy-3,3-difenylpropionát

3,3 g (9 mmol) benzyl-2-hydroxy-3-methoxy-3,3-difenylpropionátu a 4-morfolino-5-fluor-2-chlorpyrimidin, rozpuštěný v DMF, byly přidány po kapkách do suspenze 9,96 g K_2CO_3 (72 mmol) v 40 ml DMF. Směs byla míchána nejprve při teplotě 90 °C po dobu 3 hodin a potom při teplotě 130 °C po dobu 3 hodin. Reakční směs byla vlita do směsi ledu a vody a extrahována třikrát ethylacetátem. Ethylacetátové fáze byly sušeny použitím síranu hořečnatého a následně filtrovány a rozpouštědlo bylo odstraněno za sníženého tlaku. Hnědé reziduum (5,72 g) bylo čištěno pomocí MPLC a použito přímo v následujících reakcích.

Příklad 4:

Kyselina 2-(4-morfolino-5-fluorpyrimidin-2-yloxy)-3-methoxy-

11.08.00

3,3-difenylpropionová

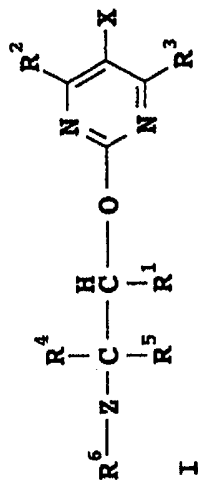
Použitím 300 mg paládia na aktivním uhlí (10%) byl roztok 0,9 g benzyl-2-(4-morfolino-5-fluorpyrimidin-2-yloxy)-3-methoxy-3,3-difenylpropionátu v 30 ml ethylacetátu hydrogenován vodíkem za atmosférického tlaku při teplotě okolí po dobu 3 hodin. Reakční směs byla filtrována a koncentrována a reziduum (900 mg) bylo čištěno pomocí MPLC.

^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz): 8,95 (d, 1H); 7,2-7,5 (m, 10H); 6,05 (s, 1H); 3,8 (s, 8H); 3,3 (s, 3H)

Teplota tání: 174-175 °C

Sloučeniny uvedené v Tabulce I mohou být připraveny obvyklým způsobem.

Tabulka I



Č.	R ₁	R ₄ , R ₅	R ₆	R ₂	R ₃	X	Z
I-1	COOCH ₃	fenyl	methyl	OMe	OMe	F	O
I-2	COOH	fenyl	methyl	OMe	OMe	F	O
I-3	COOH	fenyl	CH ₃ -S-CH ₂ -CH ₂ -	OMe	OMe	F	O
I-4	COOH	fenyl	methyl	OMe	OMe	F	-
I-5	COOH	fenyl	ethyl	OMe	OMe	F	O
I-6	COOH	fenyl	isopropyl	OMe	OMe	F	O
I-7	COONa	fenyl	fenyl	OMe	Me	F	S
I-8	COOH	fenyl	3,4-di-OMe-fenyl-CH ₂ -CH ₂ -	OMe	OMe	F	O
I-9	COOH	fenyl	(CH ₃) ₂ -CH-SO ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	OMe	OMe	F	O
I-10	COOH	fenyl	CH ₃ -S-CH ₂ -CH ₂ -	OMe	Me	F	O
I-11	COOH	fenyl	4-OMe-fenyl-CH ₂ -CH ₂ -	OMe	OMe	F	O
I-12	COOH	fenyl	methyl	Me	OMe	F	-
I-13	COOH	fenyl	(CH ₃) ₂ -CH-SO ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	OMe	NH-OMe	F	O
I-14	COOH	fenyl	n-propyl	OMe	OMe	F	O
I-15	COOCH ₃	fenyl	n-propyl	OMe	OMe	CF ₃	O

14.08.00

Č.	R ₁	R ₄ , R ₅	R ₆	R ₂	R ₃	X	Z
I-16	COOH	fenyl	methyl	OMe	OMe	F	S
I-17	COOH	fenyl	n-propyl	OMe	OEt	F	O
I-18	COOH	fenyl	n-butyl	OMe	OMe	F	O
I-19	COOH	fenyl	isobutyl	OMe	OMe	F	O
I-20	COOH	fenyl	isobutyl	Me	Me	F	O
I-21	COOH	fenyl	3,4-di-OMe-fenyl-CH ₂ -CH ₂ -	Me	Me	F	O
I-22	COOH	fenyl	terc.-butyl	OMe	Me	F	O
I-23	COOH	fenyl	cyklopropyl-CH ₂ -	Me	OMe	F	O
I-24	COOH	fenyl	methyl	OMe	CF ₃	F	-
I-25	COOH	fenyl	cyklopentyl	OMe	OMe	F	O
I-26	COOH	fenyl	cyklohexyl	Me	Me	F	O
I-27	COOH	fenyl	(CH ₃) ₃ C-CH ₂ -CH ₂ -	OEt	OEt	F	O
I-28	COOH	fenyl	3,4-dioxomethylen-benzyl	OMe	OMe	F	S
I-29	COOH	fenyl	(CH ₃) ₂ CH-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	OMe	OMe	F	O
I-30	COOH	fenyl	HO-CH ₂ -CH ₂ -	OEt	OMe	F	O
I-31	COOH	fenyl	HO ₂ C-(CH ₂) ₂ -	Et	Et	F	O
I-32	COOH	fenyl	cyklopropylmethylen	OMe	OMe	F	O
I-33	COOH	fenyl	H	Me	Me	F	O
I-34	COOH	fenyl	fenyl	OMe	OMe	F	O
I-35	COOH	fenyl	3,4-di-OMe-fenyl-CH ₂ -CH ₂ -	OMe	Me	F	O
I-36	COOH	fenyl	methyl	CH ₃	CH ₃	F	-
I-37	COOCH ₃	fenyl	fenyl	Me	Me	F	O
I-38	COOH	fenyl	4-isopropyl-fenyl	OMe	Me	F	O
I-39	COOH	fenyl	4-SMe-fenyl	OMe	OMe	F	O
I-40	COOH	fenyl	4-OMe-fenyl	Me	Me	F	O
I-41	COOH	fenyl	3-Et-fenyl	CF ₃	CF ₃	F	O

11.08.00

C.Č.	R ₁	R ₄ , R ₅	R ₆	R ₂	R ₃	X	Z
I-42	COOH	fenyl	2-Me-fenyl	OMe	OMe	F	O
I-43	COOH	fenyl	2-Cl-fenyl	OMe	OMe	F	O
I-44	COOH	2-Me-fenyl	methyl	OMe	OMe	F	S
I-45	COOH	fenyl	3-Br-fenyl	OMe	OMe	F	O
I-46	COOH	fenyl	4-F-fenyl	OMe	OMe	F	O
I-47	COOH	fenyl	4-F-fenyl	Me	Me	F	O
I-48	COOH	fenyl	methyl	Et	Me	F	-
I-49	COOH	fenyl	4-Me-fenyl	OMe	OMe	F	O
I-50	COOH	fenyl	3-NO ₂ -fenyl	Me	OMe	F	O
I-51	COOH	fenyl	2-HO-fenyl	OMe	OMe	F	O
I-52	COOH	fenyl	3,4-di-OMe-fenyl	OMe	OMe	F	O
I-53	COOH	fenyl	3,4-dioxomethylen-fenyl	Me	Me	F	O
I-54	COOH	fenyl	methyl	Et	Et	F	S
I-55	COOH	fenyl	3,4,5-tri-OMe-fenyl	OMe	OMe	F	O
I-56	COOH	fenyl	benzyl	OMe	OMe	F	O
I-57	COOH	fenyl	2-Cl-benzyl	OMe	Me	F	O
I-58	COOH	fenyl	3-Br-benzyl	OMe	CF ₃	F	O
I-59	COOH	fenyl	4-F-benzyl	OMe	OMe	Cl	O
I-60	COOH	fenyl	2-Me-benzyl	CF ₃	OMe	F	O
I-61	COOH	fenyl	methyl	Et	Et	F	-
I-62	COOH	fenyl	2-Me-benzyl	Me	OMe	F	O
I-63	COOH	fenyl	3,4-di-Me-fenyl-CH ₂ -CH ₂ -	OMe	H	F	O
I-64	COOH	fenyl	3-Et-benzyl	OMe	OMe	F	O
I-65	COOH	fenyl	4-isopropyl-benzyl	Me	Me	F	O
I-66	COOH	fenyl	4-OMe-3-propyl-benzyl	OMe	OMe	F	O
I-67	COOH	fenyl	2-Me-5-propyl-benzyl	Me	OMe	F	O

Č.	R ₁	R ₄ , R ₅	R ₆	R ₂	R ₃	X	Z
I-68	COOH	fenyl	2-Me-5-propyl-benzyl	Et	Et	F	O
I-69	COOH	fenyl	4-Me-2-propyl-benzyl	OMe	OMe	F	O
I-70	COOH	4-F-fenyl	methyl	OMe	OMe	F	O
I-71	COOCH ₃	4-F-fenyl	methyl	Et	Et	F	O
I-72	COOH	4-Cl-fenyl	methyl	OMe	OMe	F	O
I-73	COOH	fenyl	methyl	OMe	OMe	F	-
I-74	COOH	4-Me-fenyl	methyl	OMe	OMe	F	O
I-75	COOH	4-OMe-fenyl	ethyl	OMe	OMe	F	O
I-76	COOH	4-Me-fenyl	methyl	Me	Me	F	O
I-77	COOH	fenyl	3,4-di-OMe-fenyl-CH ₂ -CH ₂ -	Et	Et	F	O
I-78	COOH	3-CF ₃ -fenyl	n-propyl	OMe	OMe	F	O
I-79	COOH	fenyl	3,4-di-OMe-fenyl-CH ₂ -CH ₂ -	Et	Me	F	O
I-80	COOH	4-F-fenyl	ethyl	OMe	OMe	F	O
I-81	COOH	fenyl	3-OMe-fenyl-CH ₂ -CH ₂ -	Et	Me	F	O
I-82	COOCH ₃	fenyl	methyl	OMe	OMe	F	S
I-83	COOH	3-Cl-fenyl	ethyl	OMe	OMe	F	O
I-84	COOH	2-F-fenyl	methyl	OMe	OMe	F	O
I-85	COOH	2-F-fenyl	methyl	OMe	OMe	F	O
I-86	COOH	2-Me-fenyl	methyl	OMe	OMe	F	O
I-87	COOH	fenyl	3,4-di-Cl-fenyl-CH ₂ -CH ₂ -	Et	Me	F	O
I-88	COOH	fenyl	3,4-di-Cl-fenyl-CH ₂ -CH ₂ -	OMe	OMe	F	O
I-89	COOH	4-CF ₃ -fenyl	methyl	OMe	OMe	F	O
I-90	COOH	fenyl	ethyl	Me	Me	F	-
I-91	COOH	fenyl	methyl	OMe	OEt	F	O
I-92	COOCH ₃	fenyl	methyl	OMe	OEt	F	O
I-93	COOH	fenyl	ethyl	OMe	NH-OMe	F	O

Č.	R ₁	R ₄ , R ₅	R ₆	R ₂	R ₃	X	Z
I-94	COOH	4-OCF ₃ -fenyl	n-propyl	OMe	OCF ₃	F	O
I-95	COOH	fenyl	propyl	OMe	OCF ₃	F	S
I-96	COOH	fenyl	propyl	Me	Me	F	-
I-97	COOH	fenyl	methyl	OMe	CF ₃	F	O
I-98	COOH	4-F-fenyl	benzyl	Me	Me	F	O
I-99	COOH	fenyl	3-Cl-fenyl-CH ₂ -CH ₂ -	Et	Me	F	O
I-100	COOH	fenyl	4-Cl-fenyl-CH ₂ -CH ₂ -	OMe	OMe	F	O
I-101	COOH	4-fenyl	3,4-di-Cl-fenyl-CH ₂ -CH ₂ -	Et	Me	F	O
I-102	COOH	4-fenyl	3,4-di-Cl-fenyl-CH ₂ -CH ₂ -	OMe	OMe	F	O
I-103	COOH	fenyl	3,5-di-Cl-fenyl-CH ₂ -CH ₂ -	Et	Me	F	O
I-104	COOH	fenyl	3,5-di-OMe-fenyl-CH ₂ -CH ₂ -	OMe	OMe	F	O
I-105	COOH	fenyl	fenyl	OMe	OMe	F	S
I-106	COOH	fenyl	3,4-di-Cl-fenyl-CH ₂ -CH ₂ -	Et	Me	F	S
I-107	COOH	fenyl	3,4-di-OMe-fenyl-CH ₂ -CH ₂ -	OMe	OMe	F	O
I-108	COOH	fenyl	3,4-di-Me-fenyl-CH ₂ -CH ₂ -	Et	Me	F	O
I-109	COOH	fenyl	3,4-di-Et-fenyl-CH ₂ -CH ₂ -	OMe	OMe	F	O
I-110	COOH	4-F-fenyl	H	OMe	Me	F	O
I-111	COOH	fenyl	3,4-di-Me-fenyl-CH ₂ -CH ₂ -	Et	Me	F	S
I-112	COOH	fenyl	4-isopropyl-fenyl-CH ₂ -CH ₂ -	OMe	OMe	F	O
I-113	COOH	4-F-fenyl	3,4-di-Me-fenyl-CH ₂ -CH ₂ -	Et	Me	F	O
I-114	COOH	fenyl	4-Et-fenyl-CH ₂ -CH ₂ -	OMe	OMe	F	O
I-115	COOH	fenyl	methyl	Me	Me	F	O
I-116	COOH	fenyl	methyl	Et	Et	F	O
I-117	COOH	fenyl	methyl	Me	Me	CF ₃	O
I-118	CONHSO ₂ fenyl	fenyl	ethyl	OMe	CF ₃	F	-
I-119	COOH	fenyl	methyl	OMe	Me	F	O

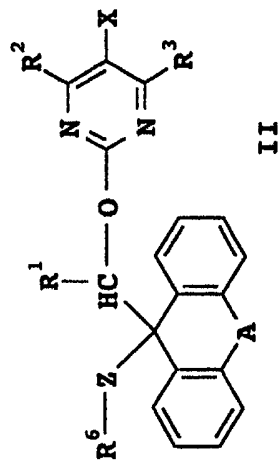
Č.	R ₁	R ₄ , R ₅	R ₆	R ₂	R ₃	X	Z
I-120	COOH	cyklohexyl	methyl	OMe	OMe	F	O
I-121	COOH	fenyl	methyl	OMe	OH	F	O
I-122	COOCH ₃	2-F-fenyl	methyl	OMe	OMe	F	O
I-123	COOC ₂ H ₅	3-Cl-fenyl	methyl	OMe	OMe	F	O
I-124	COOH	fenyl	fenyl	OMe	Me	F	S
I-125	COOCH ₃	fenyl	isopropyl	OMe	Me	F	O
I-126	COOC ₂ H ₅	fenyl	s-butyl	OMe	Cl	F	O
I-127	CONHSO ₂ fenyl	3-CF ₃ -fenyl	methyl	OMe	Cl	F	O
I-128	CONHSO ₂ fenyl	fenyl	ethyl	OMe	OMe	F	-
I-129	COOH	fenyl	2,3-di-Cl-fenyl-CH ₂ -CH ₂ -	Et	Me	F	O
I-130	COOH	fenyl	2,3-di-OMe-fenyl-CH ₂ -CH ₂ -	OMe	OMe	F	O
I-131	COOH	4-Cl-fenyl	3,4-di-Me-fenyl-CH ₂ -CH ₂ -	OMe	Me	F	O
I-132	COOH	fenyl	3,4-di-Et-fenyl-CH ₂ -CH ₂ -	OMe	Me	F	O
I-133	COOH	fenyl	2,6-di-Cl-fenyl-CH ₂ -CH ₂ -	Et	Me	F	S
I-134	COOH	fenyl	2,6-di-OMe-fenyl-CH ₂ -CH ₂ -	OMe	OMe	F	O
I-135	COOH	fenyl	2,6-di-Me-fenyl-CH ₂ -CH ₂ -	Et	Me	F	O
I-136	COOH	fenyl	2,5-di-Cl-fenyl-CH ₂ -CH ₂ -	OMe	OMe	F	O
I-137	COOC ₂ H ₅	fenyl	trifluorethyl	Me	Me	F	O
I-138	COOH	fenyl	n-propyl	Et	Me	F	-
I-139	COOH	fenyl	HO-CH ₂ -(HO-CH)-CH ₂ -	Me	Me	F	O
I-140	COOH	fenyl	HO-CH ₂ -(HO-CH)-CH ₂ -	OMe	OMe	F	O
I-141	COOH	4-Cl-fenyl	HO-CH ₂ -(HO-CH)-CH ₂ -	OMe	Me	F	O
I-142	COOH	fenyl	HO-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	OMe	Me	F	O
I-143	COOH	fenyl	HO-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	Et	Me	F	S
I-144	COOH	fenyl	HO-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	OMe	OMe	F	O
I-145	COOH	fenyl	HO-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	Et	Me	F	O

Č.	R ₁	R ₄ , R ₅	R ₆	R ₂	R ₃	X	Z
I-146	COOH	fenyl	3-Cl-fenyl	OMe	Me	F	S
I-147	COOH	fenyl	HO-CH ₂ -CH ₂ - fenyl	OMe	OMe	F	O
I-148	COOH	fenyl	fenyl	Me	Me	F	O
I-149	COOH	fenyl	fenyl	Me	OMe	F	O
I-150	COOH	fenyl	fenyl	CF ₃	CF ₃	F	O
I-151	COOH	fenyl	fenyl	Et	OMe	F	O
I-152	COOH	fenyl	fenyl	Et	Et	F	O
I-153	COOH	fenyl	2-thiazolyl	OMe	OMe	F	O
I-154	COOCH ₃	2-F-fenyl	fenyl	OMe	OMe	F	O
I-155	COOC ₂ H ₅	3-Cl-fenyl	fenyl	OMe	OMe	F	O
I-156	COOCH ₃	fenyl	4-Br-fenyl	OMe	Me	F	O
I-157	COOC ₂ H ₅	fenyl	4-thiazolyl	OMe	Cl	F	O
I-158	COOH	fenyl	ethyl	OMe	OMe	F	-
I-159	COOH	4-F-fenyl	methyl	ethyl	OMe	F	O
I-160	CONHSO ₂ fenyl	4-F-fenyl	fenyl	OMe	OMe	F	O
I-161	COOC ₂ H ₅	fenyl	4-imidazolyl	OMe	CF ₃	F	O
I-162	CONHSO ₂ fenyl	4-CF ₃ -fenyl	fenyl	OMe	Cl	F	O
I-163	COOCH ₃	fenyl	4-F-fenyl	Me	OCF ₃	F	O
I-164	COOC ₂ H ₅	fenyl	2-dimethylaminofenyl	Me	Me	F	O
I-165	COOH	fenyl	propyl	Me	OMe	F	-
I-166	COOH	fenyl	n-pentyl	Me	Me	F	O
I-167	COOH	cyklohexyl	methyl	OMe	OMe	F	O
I-168	COOH	fenyl	methyl	morfolinyl	H	F	O
I-169	COOH	fenyl	fenyl	CF ₃	CF ₃	F	S
I-170	COOH	3-F-fenyl	methyl	OMe	OMe	F	O
I-171	COOH	3-OMe-fenyl	methyl	Me	OMe	F	O
I-172	COOH	fenyl	methyl	Et	CF ₃	F	O

11.08.00

Č.	R ₁	R ₄ , R ₅	R ₆	R ₂	R ₃	X	Z
I-173	COOH	3-F-phenyl	methyl	OMe	Me	F	O
I-174	COOH	phenyl	propyl	OMe	CF ₃	F	-
I-175	CONHSO ₂ phenyl	phenyl	methyl	Me	Me	F	O
I-176	CONHSO ₂ CH ₃	phenyl	methyl	Me	Me	F	O
I-177	COONa	phenyl	methyl	Et	Me	F	O
I-178	CONHSO ₂ CH ₃	phenyl	methyl	Et	Me	F	O
I-179	tetrazolyl	phenyl	methyl	OMe	OMe	F	O
I-180	COOH	phenyl	propyl	Et	Et	F	-
I-181	COOH	phenyl	propyl	OMe	OMe	F	-
I-182	COOH	3-Me-phenyl	methyl	OMe	OMe	F	O
I-183	COOH	4-F-phenyl	methyl	OMe	Me	F	O

Tabulka II



Č.	R ₁	A	R ₆	R ₂	R ₃	X	Z
II-1	COOH	vazba	methyl	OMe	OMe	F	O
II-2	COOH	CH ₂	methyl	OMe	OMe	F	O
II-3	COOH	CH ₂ -CH ₂	methyl	OMe	OMe	F	O
II-4	COOH	CH=CH	methyl	OMe	OMe	F	O
II-5	COOH	O	methyl	OMe	OMe	F	O
II-6	COOH	S	methyl	OMe	OMe	F	O
II-7	COOH	NH(CH ₃)	methyl	OMe	OMe	F	O
II-8	COOH	vazba	isopropyl	OMe	OMe	F	O
II-9	COOH	vazba	p-isopropylfenyl	OMe	OMe	F	O
II-10	COOH	vazba	benzyl	OMe	OMe	F	O
II-11	COOH	CH=CH	ethyl	OMe	OMe	F	O
II-12	COOH	CH=CH	(CH ₃) ₂ -CH ₂ -	OMe	OMe	F	O
II-13	COOH	CH=CH	cyklopropyl-CH ₂ -	OMe	OMe	F	O

11.08.00

Příklad 5

Použitím vazebných testů popsaných výše byly data receptorové vazby měřeny pro sloučeniny uvedené výše.

Výsledky jsou přehledně uvedeny v Tabulce 3.

Tabulka 3

Data vazby receptorů (hodnoty K_i)

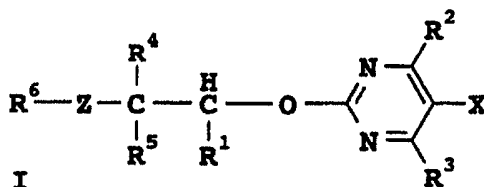
Sloučenina	ET _A [nM]	ET _B [nM]
I-2	7,4	1200
I-121	61	> 10000
I-168	4000	> 7000

Zastupuje:

Dr. Otakar Švorčík

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Derivát karboxylové kyseliny obecného vzorce I



ve kterém:

R¹ představuje tetrazol nebo skupinu



R představuje

a) zbytek OR⁷, kde R⁷ představuje:

atom vodíku, kationt alkalického kovu, kationt kovu alkalické zeminy, fyziologicky přijatelný organický amoniový iont nebo amoniový iont;

C₃-C₈-cykloalkyl, C₁-C₈-alkyl, CH₂-fenyl, s možnou substitucí jedním nebo více následujícími zbytky: atom halogenu, skupina nitro, kyano, C₁-C₄-alkyl, C₁-C₄-halogenalkyl, hydroxy, C₁-C₄-alkoxy, merkapto, C₁-C₄-alkylthio, amino, NH(C₁-C₄-alkyl), N(C₁-C₄-alkyl)₂;

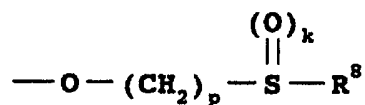
C₃-C₆-alkenylovou nebo C₃-C₆-alkinylovou skupinua, přičemž tyto skupiny mohou popřípadě nést jeden až pět atomů halogenu;

R⁷ může dále představovat fenylový zbytek, který může nést jeden až pět atomů halogenu a/nebo jeden až tři následující zbytky: nitro, kyano, C₁-C₄-alkyl, C₁-C₄-halogenalkyl, hydroxy, C₁-C₄-alkoxy, merkapto, C₁-C₄-alkylthio, amino,

NH(C₁-C₄-alkyl), N(C₁-C₄-alkyl)₂;

b) 5-členný heteroaromatický kruh jako je pyrrolyl, pyrazolyl, imidazolyl a triazolyl, který je vázán prostřednictvím atomu dusíku a který může nést jeden nebo dva atomy halogenu nebo jednu nebo dvě C₁-C₄-alkylové skupiny nebo jednu nebo dvě C₁-C₄-alkoxy skupiny,

c) skupinu



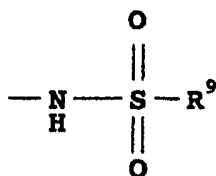
ve které k může být rovno 0, 1 nebo 2, p může být rovno 1, 2, 3 nebo 4 a R⁸ představuje

C₁-C₄-alkyl, C₃-C₈-cykloalkyl, C₃-C₆-alkenyl,

C₃-C₆-alkynyl nebo fenyl, s možnou substitucí jedním nebo více, například jedním až třemi, následujícími zbytky:

atom halogenu, skupina nitro, kyano, C₁-C₄-alkyl, C₁-C₄-halogenalkyl, hydroxy, C₁-C₄-alkoxy, C₁-C₄-alkylthio, merkaptó, amino, NH(C₁-C₄-alkyl), N(C₁-C₄-alkyl)₂,

d) zbytek



ve kterém R⁹ představuje:

C₁-C₄-alkyl, C₃-C₆-alkenyl, C₃-C₆-alkynyl, C₃-C₈-cykloalkyl, kde tyto zbytky mohou nést zbytek C₁-C₄-alkoxy, C₁-C₄-alkylthio a/nebo fenylový zbytek jak je uvedeno v bodě c);

fenyl, který může být substituován jedním až třemi následujícími zbytky: atom halogenu, skupina nitro, kyano, C₁-C₄-alkyl, C₁-C₄-halogenalkyl, hydroxy, C₁-C₄-alkoxy, C₁-C₄-alkylthio, merkaptó, amino, NH(C₁-C₄-alkyl), N(C₁-C₄-alkyl)₂,

R² představuje atom vodíku, skupinu hydroxy, NH₂,

NH(C₁-C₄-alkyl), N(C₁-C₄-alkyl)₂, atom halogenu,
C₁-C₄-alkyl, C₂-C₄-alkenyl, C₂-C₄-alkinyl,
C₁-C₄-hydroxyalkyl, C₁-C₄-halogenalkyl, C₁-C₄-alkoxy,
C₁-C₄-halogenalkoxy nebo C₁-C₄-alkylthio, morfolin;

X představuje atom halogenu, C₁-C₄-halogenalkyl, hydroxy;

R³ představuje atom vodíku, skupinu hydroxy, NH₂,
NH(C₁-C₄-alkyl), N(C₁-C₄-alkyl)₂, atom halogenu,
C₁-C₄-alkyl, C₂-C₄-alkenyl, C₂-C₄-alkinyl,
C₁-C₄-hydroxyalkyl, C₁-C₄-halogenalkyl, C₁-C₄-alkoxy,
C₁-C₄-halogenalkoxy, -NH-O-C₁-C₄-alkyl, C₁-C₄-alkylthio;

R⁴ a R⁵ (které mohou být stejné nebo odlišné) představují:

fenyl nebo naftyl, který mohou být substituovány
jedním nebo více následujícími zbytky: atom halogenu,
skupina nitro, kyano, hydroxy, C₁-C₄-alkyl,
C₁-C₄-halogenalkyl, C₁-C₄-alkoxy, C₁-C₄-halogenalkoxy,
fenoxy, merkpto, alkylkarbonyl, alkoxykarbonyl,
C₁-C₄-alkylthio, amino, NH(C₁-C₄-alkyl), N(C₁-C₄-alkyl)₂;
nebo

fenyl nebo naftyl, které jsou navzájem ortho-vázány
prostřednictvím přímé vazby, methylenové, ethylenové
nebo ethenyleneové skupiny, atomu kyslíku nebo atomu
síry nebo skupiny SO₂, NH nebo N-alkyl; nebo

pěti nebo šestičlenný heteroaromatický kruh,
obsahující jeden až tři atomy dusíku a/nebo jeden atom
síry nebo atom kyslíku, který může nést jeden až čtyři

atomy halogenu a/nebo jeden nebo dva následující zbytky: C₁-C₄-alkyl, C₁-C₄-halogenalkyl, C₁-C₄-alkoxy, C₁-C₄-halogenalkoxy, C₁-C₄-alkylthio, fenyl, fenoxo nebo fenylkarbonyl, kde fenylové zbytky mohou samy nést jeden až pět atomů halogenu a/nebo jeden až tři následující zbytky: C₁-C₄-alkyl, C₁-C₄-halogenalkyl, C₁-C₄-alkoxy, C₁-C₄-halogenalkoxy a/nebo C₁-C₄-alkylthio;

nebo C₃-C₇-cykloalkyl;

R⁶ představuje atom vodíku,

C₁-C₈-alkyl, C₃-C₆-alkenyl, C₃-C₆-alkinyl nebo C₃-C₈-cykloalkyl, kde tyto zbytky mohou být mono- nebo polysubstituované skupinami: hydroxy, merkapto, karboxy, atom halogenu, nitro, kyano, C₁-C₄-alkoxy, C₃-C₆-alkenyloxy, C₃-C₆-alkinyloxy, C₁-C₄-alkylthio, C₁-C₄-halogenalkoxy, C₁-C₄-alkylkarbonyl, C₁-C₄-alkoxykarbonyl, C₃-C₈-alkylkarbonylalkyl, amino, NH(C₁-C₄-alkyl), N(C₁-C₄-alkyl)₂, fenyl mono- nebo polysubstituovaný, například fenyl nebo fenoxo, které jsou mono- až trisubstituované atomem halogenu, skupinou nitro, kyano, C₁-C₄-alkyl, C₁-C₄-halogenalkyl, C₁-C₄-alkoxy, C₁-C₄-halogenalkoxy nebo C₁-C₄-alkylthio;

fenyl nebo naftyl, který může být substituován jedním nebo více následujícími zbytky: atom halogenu, skupina nitro, kyano, hydroxy, amino, C₁-C₄-alkyl, C₁-C₄-halogenalkyl, C₁-C₄-alkoxy, C₁-C₄-halogenalkoxy, fenoxo, C₁-C₄-alkylthio, NH(C₁-C₄-alkyl), N(C₁-C₄-alkyl)₂

nebo dioxomethylen nebo dioxoethylen;

pěti nebo šestičlenný heteroaromatický kruh obsahující jeden až tři atomy dusíku a/nebo jeden atom síry nebo atom kyslíku, který může nést jeden až čtyři atomy halogenu a/nebo jeden nebo dva následující zbytky: C₁-C₄-alkyl, C₁-C₄-halogenalkyl, C₁-C₄-alkoxy, C₁-C₄-halogenalkoxy, C₁-C₄-alkylthio, fenyl, fenoxý nebo fenylkarbonyl, kde fenylové zbytky mohou samy nést jeden až pět atomů halogenu a/nebo jeden až tři následující zbytky: C₁-C₄-alkyl, C₁-C₄-halogenalkyl, C₁-C₄-alkoxy, C₁-C₄-halogenalkoxy a/nebo C₁-C₄-alkylthio;

s podmínkou, že jestliže Z není jednoduchá vazba, R₆ může být pouze atom vodíku;

Z představuje atom síry, atom kyslíku nebo jednoduchou vazbu,

a fyziologicky přijatelné soli a enantiomericky čisté a diastereomericky čisté formy.

2. Použití derivátu karboxylové kyseliny obecného vzorce I podle nároku 1 pro léčení nemocí.

3. Použití sloučenin obecného vzorce I podle nároku 1 jako antagonistů receptorů endotelinu.

4. Použití derivátu karboxylové kyseliny obecného vzorce I podle nároku 1 pro přípravu léčiv pro léčení onemocnění,

souvisejících se zvýšenou hladinou endotelinu.

5. Použití derivátu karboxylové kyseliny obecného vzorce I podle nároku 1 pro přípravu léčiv pro léčení onemocnění, ve kterých endotelin přispívá k jejich vývinu a/nebo postupu.

6. Použití derivátu karboxylové kyseliny obecného vzorce I podle nároku 1 pro léčení chronické srdeční nedostatečnosti, restenózy, vysokého krevního tlaku, pulmonární hypertenze, akutního/chronického selhání ledvin, cerebrální ischemie, astmatu, benigní hyperplasie prostaty a rakoviny prostaty.

7. Kombinace derivátu karboxylové kyseliny obecného vzorce I podle nároku 1 a jedné nebo více aktivních sloučenin, zvolených ze souboru, zahrnujícího inhibitory systému renin-angiotensin jako jsou inhibitory reninu, antagonisté angiotensinu-II, inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu (ACE), smíšené inhibitory ACE/neutrálních endopeptidáz (NEP), β -blokey, diuretika, antagonisté vápníku a VEGF-blokující látky.

8. Léčebný přípravek pro orální, parenterální a intraparenterální podávání, obsahující v jednotlivé látce kromě obvyklých pomocných látek alespoň jeden derivát karboxylové kyseliny obecného vzorce I podle nároku 1.

Zastupuje:

Dr. Otakar Švorčík