

PATENTOVÝ SPIS

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

- (21) Číslo přihlášky: **1997-872**
 (22) Přihlášeno: **26.09.1995**
 (30) Právo přednosti: **29.09.1994 US 1994/314991**
 (40) Zveřejněno: **18.02.1998**
(Věstník č. 2/1998)
 (47) Uděleno: **22.06.2006**
 (24) Oznámení o udělení ve Věstníku: **16.08.2006**
(Věstník č. 8/2006)
 (86) PCT číslo: **PCT/US1995/012225**
 (87) PCT číslo zveřejnění: **WO 1996/010012**

(11) Číslo dokumentu:

296 974

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.:

C07C 317/14 (2006.01)
C07C 311/15 (2006.01)
C07C 317/22 (2006.01)
C07C 317/24 (2006.01)
C07C 317/36 (2006.01)
C07D 213/52 (2006.01)
C07D 213/70 (2006.01)
C07D 215/12 (2006.01)
C07D 295/08 (2006.01)
C07D 333/18 (2006.01)
A61K 31/10 (2006.01)
A61K 31/18 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

(56) Relevantní dokumenty:

WO 9415932 A.

Journal of Organic Chemistry vol.14 no. 1, leden 1949, Washington DC, US str.163-168.

(73) Majitel patentu:

E.I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY,
Wilmington, DE, US

(72) Původce:

Batt Douglas Gux, Wilmington, DE, US
 Pinto Donald Joseph Phillip, Newark, DE, US
 Orwat Michael James, Wilmington, DE, US
 Petraitis Joseph James, Glenmoore, PA, US
 Pitts William John, Newark, DE, US

(74) Zástupce:

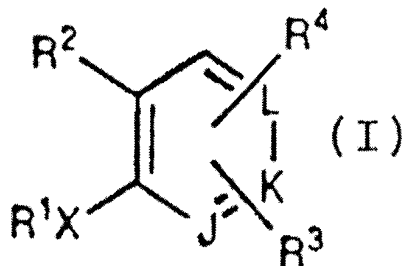
Dr. Karel Čermák, Národní 32, Praha 1, 11000

(54) Název vynálezu:

**Orthosubstituované fenylové sloučeniny, jejich
použití a farmaceutické prostředky na jejich
bázi**

(57) Anotace:

Orthosubstituované fenylové sloučeniny obecného vzorce I,
kde obecné symboly mají význam uvedený v nárocích, jako
takové a pro použití jako léčiva pro léčení zánětlivých chorob
a pyrézy. Farmaceutické prostředky na bázi těchto sloučenin.



CZ 296974 B6

Orthosubstituované fenylové sloučeniny, jejich použití a farmaceutické prostředky na jejich bázi

5 Oblast techniky

Vynález se týká orthosubstituovaných fenylových sloučenin, jako takových a pro použití jako léčivo pro léčení zánětlivých chorob a pyrézy. Dále se vynález týká farmaceutických prostředků na bázi těchto sloučenin.

10

Dosavadní stav techniky

Nesteroidní protizánětlivá léčiva (NSAID) jsou hlavním antireumatickým a protizánětlivým léčebným prostředkem více než 200 let (Weissman, G., Scientific American 84 – 90, 1991). NSAID působí prostřednictvím inhibice biosyntézy prostaglandinu (Vane, J. R., Nature–New Biology 231, 232 – 235, 1971). Konkrétně tato činidla působí jako inhibitory cyklooxygenázy (prostaglandin G/H syntázy). Cyklooxygenáza je prvním enzymem v kaskádě kyseliny arachidonové, vedoucí k prostaglandinům řady D₂, E₂ a F_{2a}. Od meziprojektu PGHS₂ vytvořené působením cyklooxygenázy jsou kromě toho také odvozeny prostacyklin (PGI₂) a tromboxany A₂ a B₂ (Prostaglandins and Related Substances – A Practical Approach (1987); Benedetto, C., McDonald–Gibson, R. G., a Nigam S. a Slater, T. F., eds. IRL Press, Washington, D.C.). Tyto metabolity kyseliny arachidonové se podílejí na procesech bolesti, horečky, srážení krve a zánětu. Kromě toho jsou prostaglandiny zodpovědné za udržování celistvosti gastrointestinální sliznice (Cryer, B., a Feldman, M., Arch Intern. Med. 152, 1145 – 1155, 1992) a funkci ledvin, zejména za podmínek stresu (Whelton, A. a Hamilton, C. W., J. Clin. Pharmacol. 31, 588 – 598, 1994). Činidla inhibující enzym cyklooxygenázu mají tedy prospěšné protizánětlivé a analgetické vlastnosti díky inhibici produkce mediátorů zánětu a bolesti, ale díky mechanismu svého působení mají také nevýhody spojené s funkcí gastrointestinálního traktu a ledvin. Minimalizace a odstranění těchto nevýhod při nových terapiích představuje důvod pro hledání „bezpečných“ NSAID se zlepšeným gastrointestinálním a renálním profilem (Vane, J. R., Nature 367, 215 – 216, 1994).

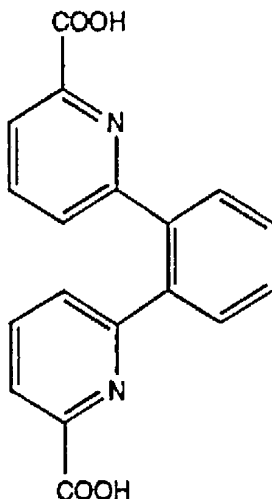
Až donedávna se soudilo, že za veškerou aktivitu prostaglandin G/H₂ syntázy je zodpovědný pouze jeden cyklooxygenázový izozym. Nově však byla identifikována mitogen–indukovatelná forma tohoto enzymu, která byla označena názvem cyklooxygenáza 2 (Cox 2). (Xie, W., Chipman, J. G., Robertson, D. L., Erickson, R. L., a Simmons, D. L., Proc. Natl. Acad. Sci. 88, 2692 – 2696, 1991; Kujubu, D. A., Fletcher, B. S., Varnum, B. C., Lim, R. W., a Herschman, H. R., J. Biol. Chem. 266(20) 12866 – 12872, 1991; Hla, T., a Neilson, K., Proc. Natl. Acad. Sci. 89, 7384 – 7388, 1991; Xie, W., Robertson, D. L. a Simmons, D. L., Drug Development Research 25, 249 – 265, 1992). Cox 2 vykazuje fyzikální a biologické vlastnosti, kterými se liší od klasického druhu cyklooxygenázy Cox 1. Tkáňová a buněčná distribuce Cox 2 spolu s její regulovanou expresí ukazují na její podíl při zánětlivých odpovědích a chorobných stavech, jako je reumatoidní artritida, zatímco exprese Cox 1 je zodpovědná za konstitutivní funkce. Na základě rozdílnosti mezi Cox 1 a Cox 2 je třeba přezkoumat oprávněnost starších hypotéz, spoléhajících se na existenci jediného izozymu, vysvětlujících účinky NSAID. Zejména nelze akceptovat hypotézu přisuzující protizánětlivé a analgetické působení NSAID výlučně inhibici konstitutivního izozymu Cox 1. Mnohem pravděpodobnější je hypotéza, že protizánětlivé a analgetické působení většiny léčiv typu NSAID v odpovědi na chronický stimul je možno vysvětlit inhibicí indukovatelného druhu Cox 2, zatímco gastrointestinální a renální působení existujících NSAID je důsledkem inhibice konstitutivně exprimovaného enzymu Cox 1 (Vane, J. R., Nature 367, 215 – 216, 1994). Od činidel vykazujících selektivní nebo specifickou inhibici Cox 2 lze tedy očekávat zlepšení bezpečnosti vzhledem ke gastrointestinálnímu traktu a ledvinám při zachování vysokého stupně protizánětlivé, antipyretické a analgetické účinnosti.

Možnost získat bezpečnější NSAID na základě selektivní inhibice urychlila vyhodnocování zkoušených sloučenin na purifikovaných enzymatických přípravcích. Přednostní inhibice některého z izoenzymů nebo stejná inhibiční účinnost byla dosažena u řady terapeuticky užitečných NSAID (DeWitt, D. L., Meade, E. A., a Smith, W. L., Amer. J. Med. 95 (Suppl. 2A), 40S – 44S, 1993).

5 Pouze jedna z těchto sloučenin však vykazuje selektivitu vůči Cox 2, totiž 6-methoxynaftyl-octová kyselina (6MNA), nebumeton – aktivní metabolit. Byla popsána i jiná činidla s podobnou selektivitou vůči Cox 2, včetně BF389 (Mitchell, J. A., Akarasereenot, P., Thiemermann, C., Flower, R. J. a Vane, J. R., Proc. Natl. Acad. Sci. 90, 11693 – 11697, 1994) a NS 398 (Futaki N., Takahashi, S., Yokayama, M., Arai, I., Higuchi, S., a Otomo, S., Prostaglandins 47, 55 – 59, 1994; Masferrer, J. L., Zuieifel, B. S., Maning, P. T., Hauser, S. D., Leaky, K. M., Smith, W. G., Isakson, P. C. a Seibert, K., Proc. Natl. Acad. Sci. 91, 3228 – 3232, 1994). Za použití posledně uvedené sloučeniny selektivní inhibice Cox-2 blokuje proinflatorní syntézu prostaglandinu in vivo v odpovědi na karagenan, ale neblokuje syntézu prostaglandinu v žaludku, ani nevytváří gastrické léze (Masferrer et al., viz výše uvedená citace).

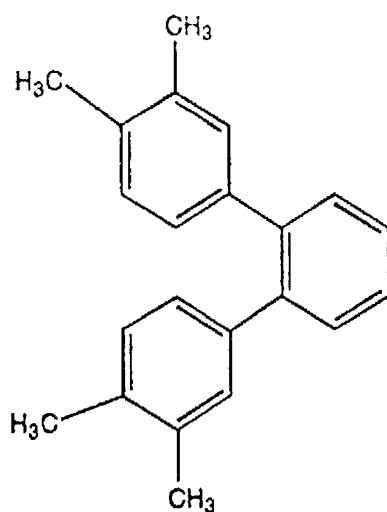
15 O tyto poznatky se opírá premisa, že selektivní inhibitory Cox 2 budou vykazovat silné protizánětlivé vlastnosti při zlepšeném profilu bezpečnosti. Podrobné mechanistické studie ukázaly, že látka NS-398 spolu s druhým selektivním inhibitorem Cox 2, látkou DuP697, dosahuje své selektivity prostřednictvím jedinečného procesu (Copeland, R. A., Williams, J. M., Giannaras, J., Nurnberg, S., Covington, M., Pinto, D., Pick, S., a Trzaskos, J. M., Mechanism of Selective Inhibitor of the Inducible Isoform of Prostaglandin G/H Synthase, v tisku). Tato inhibice je kompetitivní vzhledem k oběma izoenzymům, přičemž selektivity proti Cox 2 se dosahuje v závislosti na čase, v tom smyslu že při delší expozici je inhibice Cox 2 vyšší. V závislosti na čase se dosahuje inhibice extrémně těsnou vazbou, kterou lze zvrátit pouze po denaturaci enzymu a jeho
25 extrakci do organického média.

Newkome, G. R. et al. (J. Org. Chem. 1980, 45, 4380) uvádějí bis-(5-karboxy-2-pyridyl)benzeny vzorce

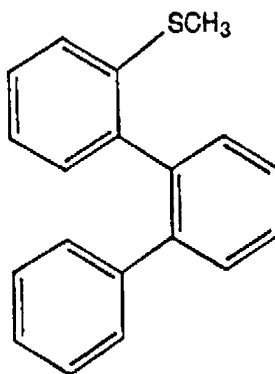


30 ale užitečnost těchto sloučenin není zmiňována.

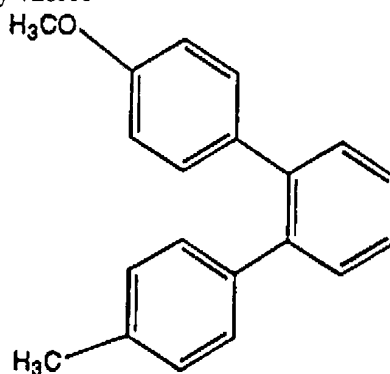
Bushby et al. (J. Chem. Soc. Perkin Trans. I 721, 1986) popisují syntézu substituovaných terfenylů, například sloučeniny vzorce



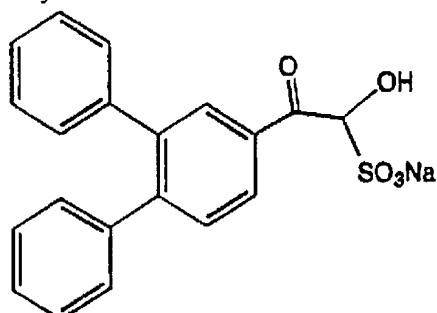
Hori M. et al., (Chem. Pharm. Bull. 22(9), 2020, 1974) popisují syntézu terfenylů včetně 2-fenyl-2'-methylthio-1-bifenyly vzorce



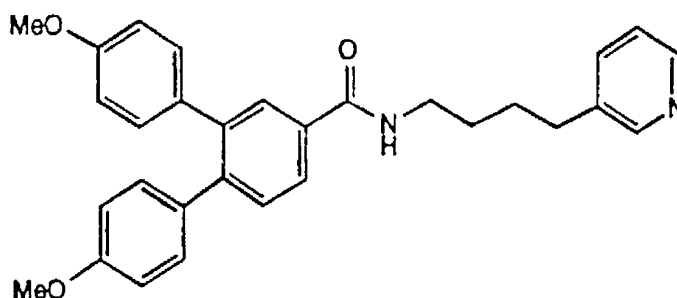
- 5 Kemp et al. (J. Org. Chem. 46, 5441, 1981) popisují syntézu 4-methoxyfenyl-(4'-alkylfenyl-benzenů), například sloučeniny vzorce



Floyd et al., v US patentu 4 613 611 uvádějí monosodnou sůl α -hydroxy- β -oxo[1,1':2',1''-terfenyl]-4-ethansulfonové kyseliny vzorce

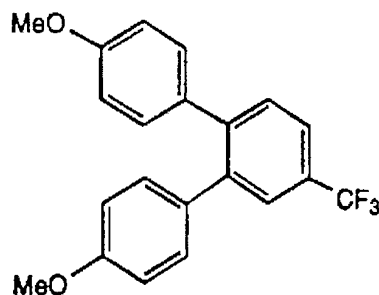


Ortho-bis(dimethoxyfenyl)benzenkarboxamidy, například sloučenina vzorce



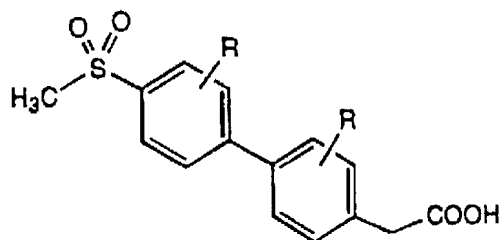
jsou uváděny (Tilley et al., J. Med. Chem. 32, 1814, 1989) jako antagonisty faktoru aktivujícího krevní destičky.

Evropská patentová přihláška EP 130 045 A1, zveřejněná 1. 2. 1985 popisuje substituované bis-(methoxyfenyl)benzeny, například sloučeninu vzorce



jako analgetická a protizánětlivá činidla.

US patent 3 624 142 popisuje 4-methylsulfonylbifenyloctové kyseliny vzorce



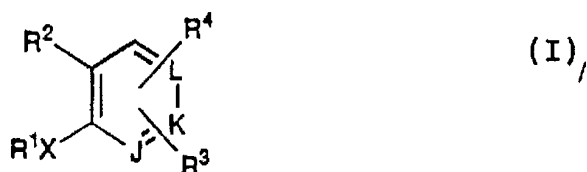
jako protizánětlivá činidla.

V žádném z výše uvedených dokumentů nejsou uvedeny, ani navrženy methylsulfonylsloučeniny podle tohoto vynálezu. Úkolem tohoto vynálezu je tedy vyvinout sloučeniny, které by působily jako inhibitory prostaglandin syntázy, zejména pak selektivními inhibitory Cox 2, jakožto nová protizánětlivá činidla s lepším terapeutickým profilem pro použití při léčení reumatických a zánětlivých chorob a pro léčení horečky.

Podstata vynálezu

Vynález je zaměřen na orthosubstituované fenylové sloučeniny obecného vzorce I uvedeného dále, které jsou inhibitory prostaglandin syntázy, farmaceutické prostředky obsahující tyto sloučeniny a použití těchto sloučenin jako protizánětlivých a antipyretických činidel.

Podle prvního aspektu jsou předmětem vynálezu orthosubstituované fenylové sloučeniny obecného vzorce I



kde

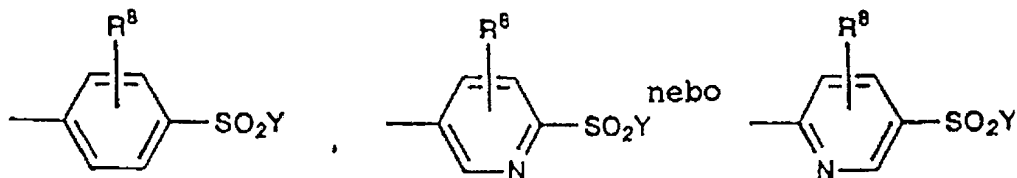
J, K a L představuje každý nezávisle skupinu CR^3 , CR^4 nebo atom dusíku;

- 5 X představuje jednoduchou vazbu (tj. X chybí) nebo skupinu $-(\text{CHR}^5)_2-$, $-\text{CH}=\text{CR}^5-$, $-\text{CR}^5=\text{CH}-$, $-\text{C}\equiv\text{C}-$, $-(\text{CHR}^5)_p\text{Z}-$, $-\text{Z}(\text{CHR}^5)_p-$, $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2-$ nebo $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})-$;

Z představuje atom kyslíku nebo síry;

- 10 R^1 představuje fenylskupinu, která je popřípadě substituována až dvěma substituenty R^7 ; 2-naftylskupinu, která je popřípadě substituována až dvěma substituenty R^7 ; cykloalkylskupinu s 5 až 7 atomy uhlíku, která je popřípadě substituována substituentem R^9 ; cykloalkenylskupinu s 5 až 7 atomy uhlíku, přičemž když R^1 je připojen přímo k heteroatomu, potom tento heteroatom není vázán k atomu uhlíku nesoucímu dvojnou vazbu cykloalkenového kruhu; pěti- až desetičlenný heterocyklický kruhový systém zvolený ze souboru zahrnujícího furyl, tienyl, pyrrol, tiazol, oxazol, N-methylpyrrol, izoxazol, izotiazol, pyrazol, 3-pyridyl, pyridazin, pyrazin, indol, benzofuryl, benzotienyl, benzotiazol, benzoxazol, benzotriazol, benzoizotriazol, benzizoxazol, chinol, izochinol a piperidyl, přičemž tento heterocyklický kruhový systém je popřípadě substituován až dvěma substituenty R^7 ;

R^2 představuje skupinu obecného vzorce



Y představuje skupinu $-\text{CH}_3$ nebo NH_2 ;

- 25 R^3 představuje atom vodíku, fluoru, bromu, chloru nebo jodu, kyanoskupinu, alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, která je popřípadě substituována jedním substituentem R^{12} , halogenalkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkenylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, která je popřípadě substituována jedním substituentem R^{13} , skupinu NO_2 , $\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$, $\text{S}(\text{O})_m\text{R}^{11}$, $\text{SO}_2\text{NR}^{15a}\text{R}^{16}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^6$, $-\text{COOR}^{17}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{15a}\text{R}^{16}$ nebo OR^{18} ;

R^4 představuje atom vodíku, fluoru, bromu, chloru nebo jodu, alkylskupinu s 1 až 2 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 2 atomy uhlíku, halogenalkylskupinu s 1 až 2 atomy uhlíku, trifluormethylskupinu nebo skupinu $-\text{SR}^{10a}$;

nebo alternativně, pokud R^3 a R^4 jsou substituenty na sousedních atomech uhlíku, potom R^3 a R^4 dohromady s atomy uhlíku, ke kterým jsou připojeny, mohou tvořit pěti- až sedmičlenný karbo-
cyklický nebo heterocyklický kruhový systém, přičemž heterocyklický kruhový systém obsahuje 1 až 3 heteroatomy zvolené ze souboru zahrnujícího atom dusíku, kyslíku a síry;

R^5 představuje alkylskupinu s 1 až 2 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 2 atomy uhlíku nebo halogenalkylskupinu s 1 až 2 atomy uhlíku;

- 5 R^6 představuje atom vodíku; alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, která je popřípadě substituována jedním substituentem R^{14} ; fenylskupinu, která je popřípadě substituována až dvěma substituenty R^9 ; cykloalkylskupinu s 5 až 7 atomy uhlíku, která je popřípadě substituována jedním substituentem R^9 ; nebo pěti- až desetičlenný heterocyklický kruhový systém zvolený ze souboru zahrnujícího furyl, tienyl, tiazolyl, oxazolyl, N-methylpyrrolyl, izoxazolyl, izotiazolyl, pyrazolyl, pyridyl, pyridaziny, pyrazinyl a pyrimidinyl, přičemž tento heterocyklický kruhový systém je popřípadě substituován až dvěma substituenty R^7 ;
- 10 R^7 představuje substituent na uhlíku, který je zvolený ze souboru zahrnujícího atom vodíku, fluoru, bromu, chloru a jodu, alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, fenylskupinu, skupinu CH_2OH a CH_2OCH_3 , alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, halogenalkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, skupinu $-SR^{10}$, $NR^{15}R^{16}$, $-C(=O)R^{10}$, $-CH_2COOR^{17}$ a OR^{19} , přičemž když X představuje jednoduchou vazbu, potom R^7 není v poloze ortho vzhledem k X;
- 15 R^8 představuje atom vodíku, fluoru, bromu, chloru nebo jodu, hydroxyskupinu, alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, skupinu vzorce $-(CH_2)_nCOOR^{17}$ nebo skupinu vzorce $-CH=CHCOOR^{17}$;
- 20 R^9 představuje atom vodíku, fluoru, bromu, chloru nebo jodu, hydroxyskupinu, alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku;
- R^{10} představuje atom vodíku nebo alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku;
- 25 R^{10a} představuje alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku;
- R^{11} představuje alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, fluoralkylskupinu s 1 až 2 atomy uhlíku, fenylskupinu nebo benzylskupinu;
- 30 R^{12} představuje atom fluoru, OR^{18} , $NR^{15}R^{16}$, fenylskupinu popřípadě substituovanou až dvěma substituenty R^9 , $-CN$, $-C(=O)R^6$, $-COOR^{17}$, $-C(=O)NR^{15}R^{16}$ nebo heterocyklický kruhový systém zvolený ze souboru zahrnujícího morfolinyl, piperidyl, pyrrolidinyl, furyl, tienyl, pyridyl, piperidaziny, pyrimidinyl, pyrazinyl a tetrahydropyridyl, přičemž tento heterocyklický kruhový systém je popřípadě substituován až dvěma substituenty R^9 ;
- 35 R^{13} představuje skupinu $-CN$, $-C(=O)R^6$, $-COOR^{17}$, $-NO_2$ nebo $NR^{15}R^{16}$;
- R^{14} představuje atom fluoru, hydroxyskupinu, alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, skupinu NH_2 , fenylskupinu, která je popřípadě substituována až dvěma substituenty R^9 , alkylkarbonylskupinu, arylkarbonylskupinu, $-COOR^{17}$ nebo $-C(=O)NH_2$;
- 40 R^{15} představuje atom vodíku, alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, která je popřípadě substituována jedním substituentem R^{23} , arylskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku, cykloalkylskupinu se 3 až 7 atomy uhlíku, cykloalkylalkylskupinu se 4 až 11 atomy uhlíku, alkenylskupinu s 2 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylkarbonylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, alkoxykarbonylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylové části, arylalkoxykarbonylskupinu se 7 až 14 atomy uhlíku v arylalkoxylové části, aryloxykarbonylskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku v arylové části, alkylaminokarbonylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, arylkarbonylskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku v arylové části, alkylsulfonylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, arylsulfonylskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku, alkylarylsulfonylskupinu se 7 až 14 atomy uhlíku nebo arylalkylsulfonylskupinu se 7 až 14 atomy uhlíku;
- 50 R^{15a} představuje atom vodíku, alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, která je popřípadě substituována jedním substituentem R^{23} , arylskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku, cykloalkylskupinu

se 3 až 7 atomy uhlíku, cykloalkylalkylskupinu se 4 až 11 atomy uhlíku, alkenylskupinu s 2 až 4 atomy uhlíku nebo alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku;

R¹⁶ představuje atom vodíku nebo alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku; nebo

alternativně

R¹⁵ a R¹⁶ brány dohromady, tvoří skupinu $-(CH_2)_4-$, $-(CH_2)_5-$, $-(CH_2)_2O(CH_2)_2-$ nebo $-(CH_2)_2NR^{21}(CH_2)_2-$;

R¹⁷ představuje alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo arylalkylskupinu se 7 až 14 atomy uhlíku;

R¹⁸ představuje alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, která je popřípadě substituována až dvěma substituenty R²⁴, arylskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku, cykloalkylskupinu se 3 až 7 atomy uhlíku, alkylkarbonylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, alkylaminokarbonylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, arylalkylkarbonylskupinu se 7 až 14 atomy uhlíku v arylalkylové části nebo arylkarbonylskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku v arylové části, která je popřípadě substituována až dvěma substituenty R⁹;

R¹⁹ představuje alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, halogenalkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxyalkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové a 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, alkylkarbonylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, alkylaminokarbonylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, arylalkylkarbonylskupinu se 7 až 14 atomy uhlíku v arylalkylové části nebo arylkarbonylskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku v arylové části, popřípadě substituovanou až dvěma substituenty R⁹;

R²¹ představuje alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo benzylskupinu;

R²³ představuje atom vodíku nebo fluoru, fenylyskupinu popřípadě substituovanou až dvěma substituenty R⁹, $-C(=O)R^6$, $-COOR^{17}$, $-C(=O)NHR^{16}$ nebo heterocyklický kruhový systém zvolený ze souboru zahrnujícího morfolinyl, piperidyl, pyrrolidinyl, furyl, tienyl a tetrahydropyridyl, přičemž tento heterocyklický kruhový systém je popřípadě substituován až dvěma substituenty R⁹;

R²⁴ představuje atom vodíku nebo fluoru, skupinu NR¹⁵R¹⁶, fenylyskupinu popřípadě substituovanou až dvěma substituenty R⁹, alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylkarbonyloxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, $-C(=O)R^6$, $-COOR^{17}$, $-C(=O)NR^{15}R^{16}$ nebo heterocyklický kruhový systém zvolený ze souboru zahrnujícího morfolinyl, piperidyl, pyrrolidinyl, furyl, tienyl a tetrahydropyridyl, přičemž tento heterocyklický kruhový systém je popřípadě substituován až dvěma substituenty R⁹;

m představuje číslo 0 až 2; a

p představuje číslo 0 až 1;

a jejich farmaceuticky vhodné soli a proléčiva;

přičemž

když J a L představují oba atomy dusíku a K představuje skupinu CR⁴, potom R⁴ nepředstavuje skupinu SR¹⁰;

když jsou R³ a R⁴ brány dohromady za vzniku šestičlenného karbocyklického systému a R¹X je fenylyskupina, potom R² neznámá 4-methylsulfonylfenylyskupinu;

když J představuje dusík, R^3 a R^4 jsou atomy vodíku a R^1X je fenylskupina, potom R^2 neznamená 4-methylsulfonylfenylskupinu; a

když R^3 a R^4 jsou atomy vodíku a R^1X je fenylskupina, potom R^2 neznamená 4-aminosulfonylfenylskupinu.

Přednost se dává sloučeninám obecného vzorce I, kde

J představuje skupinu CH nebo atom dusíku;

K a L každý nezávisle představuje skupinu CR^3 nebo CR^4 ;

10 X představuje jednoduchou vazbu (tj. X chybí), skupinu $-C\equiv C-$ nebo $-(CHR^5)_pZ-$;

R^3 představuje atom vodíku, fluoru nebo bromu, skupinu CN, alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, která je popřípadě substituována substituentem R^{12} ; halogenalkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, NO_2 , SO_mR^{11} , $-C(=O)R^6$ nebo OR^{18} ;

15 R^4 představuje atom vodíku nebo fluoru nebo skupinu CH_3 , nebo,

alternativně, pokud R^3 a R^4 jsou substituenty na sousedních atomech uhlíku, potom R^3 a R^4 spolu s atomy uhlíku, ke kterým jsou připojeny, mohou tvořit pěti- až sedmičlenný karbocyklický kruhový systém;

R^6 představuje atom vodíku, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, která je popřípadě substituována jedním substituentem R^{14} nebo fenylskupinu, která je popřípadě substituována až dvěma substituenty R^9 ; a

25 R^7 představuje substituent na uhlíku zvolený ze souboru zahrnujícího atom vodíku, fluoru a bromu, alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, CH_2OH , CH_2OCH_3 , alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, halogenalkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, $NR^{15}R^{16}$ nebo $-C(=O)R^{10}$; a

ostatní symboly mají význam uvedený v nároku 1;

30 a jejich farmaceuticky vhodným solím a proléčivům, přičemž

když jsou R^3 a R^4 brány dohromady za vzniku šestičlenného karbocyklického systému a R^1X je fenylskupina, potom R^2 neznamená 4-methylsulfonylfenylskupinu;

35 když J představuje dusík, R^3 a R^4 jsou atomy vodíku a R^1X je fenylskupina, potom R^2 neznamená 4-methylsulfonylfenylskupinu; a

40 když R^3 a R^4 jsou atomy vodíku a R^1X je fenylskupina, potom R^2 neznamená 4-aminosulfonylfenylskupinu.

Větší přednost se dává přednostním sloučeninám obecného vzorce I, kde

R^8 představuje atom vodíku;

R^9 představuje atom vodíku;

45 R^{12} představuje atom fluoru, OR^{18} , CN nebo $-COOR^{17}$;

R^{14} představuje atom vodíku;

R^{15} představuje atom vodíku nebo alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku;

R^{16} představuje atom vodíku nebo alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku;

R^{18} představuje atom vodíku nebo alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku;

R^{19} představuje alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku;

a jejich farmaceuticky vhodným solím a proléčivům,
příčemž

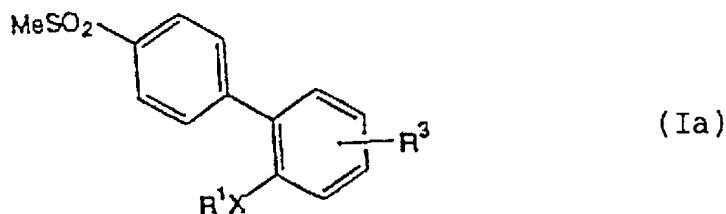
- 5 když jsou R^3 a R^4 brány dohromady za vzniku šestičlenného karbocyklického systému a R^1X je fenylyskupina, potom R^2 neznamená 4-methylsulfonylfenylyskupinu;

když J představuje dusík, R^3 a R^4 jsou atomy vodíku a R^1X je fenylyskupina, potom R^2 neznamená 4-methylsulfonylfenylyskupinu; a

10

když R^3 a R^4 jsou atomy vodíku a R^1X je fenylyskupina, potom R^2 neznamená 4-aminosulfonylfenylyskupinu.

- 15 Zvláštní přednost se dává sloučeninám zvoleným ze souboru zahrnujícího orthosubstituované fenylové sloučeniny obecného vzorce Ia



kde

- 20 R^1X představuje fenyl, 4-fluorfenyl, 3-methoxyfenyl, 4-methoxyfenyl, 3,4-dimethoxyfenyl, 4-hydroxymethylfenyl, 4-methoxymethylfenyl, 4-dimethylaminofenyl, 4-formylfenyl, 2-naftyl, 5-methoxy-2-naftyl, 2-chinolyl, 3-chinolyl, 2-benzotienyl, 5-benzotienyl, 3-pyridyl, fenylacetylenyl, fenoxý, cyklohexenyl, cyklohexyl, 4-fluorfenoxý, cyklohexyloxy, benzyloxy, 1-pyrrolyl nebo 1-piperidyl a

- 25 R^3 představuje atom vodíku, 4-hydroxyskupinu, 4-nitroskupinu, 5-nitroskupinu nebo 4-acetoskupinu;

a jejich farmaceuticky vhodným solím a proléčivům.

- 30 Z orthosubstituovaných fenylových sloučenin obecného vzorce Ia definované výše, se pak dává přednost sloučeninám, kde

R^1X představuje fenylyskupinu a

- 35 R^3 představuje atom vodíku, 4-hydroxyskupinu, 4-nitroskupinu, 5-nitroskupinu nebo 4-acetoskupinu;

nebo

- 40 R^1X představuje 4-fluorfenyl, 3-methoxyfenyl, 4-methoxyfenyl, 3,4-dimethoxyfenyl, 4-hydroxymethylfenyl, 4-methoxymethylfenyl, 4-dimethylaminofenyl, 4-formylfenyl, 2-naftyl, 5-methoxy-2-naftyl, 2-chinolyl, 3-chinolyl, 2-benzotienyl, 5-benzotienyl, 3-pyridyl, fenylacetylenyl, fenoxý, cyklohexenyl, cyklohexyl, 4-fluorfenoxý, cyklohexyloxy, benzyloxy, 1-pyrrolyl nebo 1-piperidyl a

45

R^3 představuje atom vodíku;

a jejich farmaceuticky vhodným solím a proléčivům.

Jako konkrétní zvláště výhodné orthosubstituované fenylové sloučeniny podle vynálezu je možno uvést sloučeniny zvolené ze souboru zahrnujícího

- (a) 2-(4'-methylsulfonylfenyl)-1-bifenyl,
- 5 (b) 2-(4'-methylsulfonylfenyl)-1-(4-fluorfenyl)benzen,
- (c) 2-(4'-methylsulfonylfenyl)-1-(4'-methylfenyl)benzen,
- (d) 2-(4'-methylsulfonylfenyl)-1-(3'-methoxyfenyl),
- (e) 2-(4'-methylsulfonylfenyl)-1-(4'-methoxyfenyl)benzen,
- (f) 2-(4'-methylsulfonylfenyl)-1-(3',4'-methoxyfenyl)benzen,
- 10 (g) 2-(4'-methylsulfonylfenyl)-1-(4'-aminofenyl)benzen,
- (h) 2-(4'-methylsulfonylfenyl)-1-(4'-dimethylaminofenyl)benzen,
- (i) 2-(4'-methylsulfonylfenyl)-1-(4'-benzaldehyd)benzen,
- (j) 2-(4'-methylsulfonylfenyl)-1-(4'-methoxymethylfenyl)benzen,
- (k) 2-(4'-methylsulfonylfenyl)-1-(4'-hydroxymethylfenyl)benzen,
- 15 (l) 2-(4'-methylsulfonylfenyl)-1-(5-benzotienyl)benzen,
- (m) 2-(4'-methylsulfonylfenyl)-1-(2-benzotienyl)benzen,
- (n) 2-(4'-methylsulfonylfenyl)-1-(2-naftyl)benzen,
- (o) 2-(4'-methylsulfonylfenyl)-1-(5'-methoxy-2-naftyl)benzen,
- (p) 2-(4'-methylsulfonylfenyl)-1-(3-pyridyl)benzen,
- 20 (q) 2-(4'-methylsulfonylfenyl)-1-(2-chinolyl)benzen,
- (r) 2-(4'-methylsulfonylfenyl)-1-(3-chinolyl)benzen,
- (s) 2-(4'-methylsulfonylfenyl)-1-(cyklohexenyl)benzen,
- (t) 2-(4'-methylsulfonylfenyl)-1-(cyklohexyl)benzen,
- (u) 2-(4'-methylsulfonylfenyl)-1-(4'-fluorfenyl)-(4'-amino)benzen,
- 25 (v) 2-(4'-methylsulfonylfenyl)-1-(4'-fluorfenyl)-(5'-amino)benzen,
- (w) 2-(4'-methylsulfonylfenyl)-1-(4'-fluorfenyl)-(4'-nitro)benzen,
- (x) 2-(4'-methylsulfonylfenyl)-1-(4'-fluorfenyl)-(5'-nitro)benzen,
- (y) 2-(4'-methylsulfonylfenyl)-1-(4'-fluorfenyl)-(4'-trifluormethyl)benzen,
- (z) 2-(4'-methylsulfonylfenyl)-1-(4'-fluorfenyl)-4-brombenzen,
- 30 (aa) 2-(4'-methylsulfonylfenyl)-1-(4'-fluorfenyl)-4-chlorbenzen,
- (bb) 2-(4'-methylsulfonylfenyl)-1-(4'-fluorfenyl)-4-acetylbenzen,
- (cc) 2-(4'-methylsulfonylfenyl)-1-(4'-fluorfenoxy)benzen,
- (dd) 2-(4'-methylsulfonylfenyl)-1-(cyklohexyloxy)benzen,
- (ee) 2-(4'-methylsulfonylfenyl)-1-(fenoxy)benzen,
- 35 (ff) 2-(4'-methylsulfonylfenyl)-1-(benzyloxy)benzen,
- (gg) 2-(4'-methylsulfonylfenyl)-1-(piperidinyl)benzen,
- (hh) 2-(4'-methylsulfonylfenyl)-1-(fenylacetylen)benzen,
- (ii) 2-(4'-methylsulfonylfenyl)-1-(pyrrolyl)benzen,

(jj) 2-(5-methylsulfonyl-2-pyridyl)-1-(4'-methylfenyl)benzen,

(kk) 2-(5-methylsulfonyl-2-pyridyl)-1-(4'-fluorfenyl)benzen,

(ll) 2-(2-methylsulfonyl-2-pyridyl)-1-bifenyl,

(mm) 3-(4'-methylsulfonylfenyl)-2-(4'-fluorfenyl)pyridin,

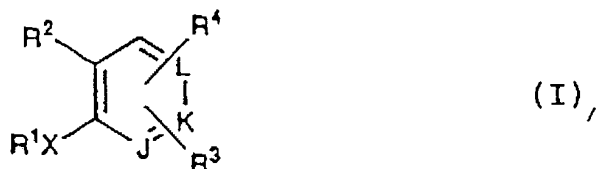
5 (nn) 3-(4'-methylsulfonylfenyl)-2-(4'-methoxyfenyl)pyridin a

(oo) 3-(4'-methylsulfonylfenyl)-2-(4'-methylfenyl)pyridin.

Obzvláště výhodnou sloučeninou obecného vzorce Ia je 3-(4'-methylsulfonylfenyl)-2-(4'-methoxyfenyl)pyridin nebo jeho farmaceuticky vhodná sůl nebo proléčivo.

10

Předmětem vynálezu je také farmaceutický prostředek, který obsahuje protizánětlivé množství orthosubstituované fenylové sloučeniny obecného vzorce I



kde

15

J, K a L představuje každý nezávisle skupinu CR³, CR⁴ nebo atom dusíku;

X představuje jednoduchou vazbu (tj. X chybí) nebo skupinu -(CHR⁵)₂-, -CH=CR⁵-, -CR⁵=CH-, -C≡C-, -(CHR⁵)ₚZ-, -Z(CHR⁵)ₚ-, -C(=O)CH₂- nebo -CH₂C(=O)-;

20

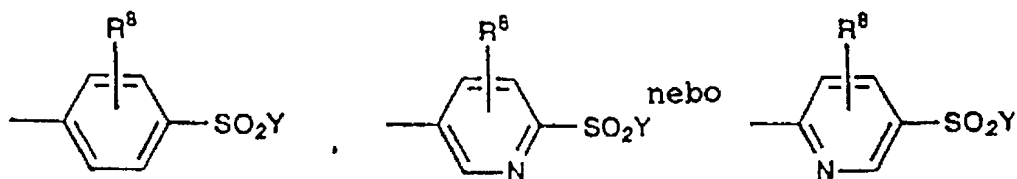
Z představuje atom kyslíku nebo síry;

R¹ představuje fenylskupinu, která je popřípadě substituována až dvěma substituenty R⁷; 2-naftylskupinu, která je popřípadě substituována až dvěma substituenty R⁷; cykloalkylskupinu s 5 až 7 atomy uhlíku, která je popřípadě substituována substituentem R⁹; cykloalkenylskupinu s 5 až 7 atomy uhlíku, přičemž když R¹ je připojen přímo k heteroatomu, potom tento heteroatom není vázán k atomu uhlíku nesoucímu dvojnou vazbu cykloalkenového kruhu; pěti- až desetičlenný heterocyklický kruhový systém zvolený ze souboru zahrnujícího furyl, tienyl, pyrrol, tiazol, oxazol, N-methylpyrrol, izoxazol, izotiazol, pyrazol, 3-pyridyl, pyridazin, pyrazin, indol, benzofuryl, benzotien, benzotiazol, benzoxazol, benzotriazol, benzoizotiazol, benzizoxazol, chinol, izochinol a piperidyl, přičemž tento heterocyklický kruhový systém je popřípadě substituován až dvěma substituenty R⁷;

25

30

35 R² představuje skupinu obecného vzorce



Y představuje skupinu -CH₃ nebo NH₂;

R³ představuje atom vodíku, fluoru, bromu, chloru nebo jodu, kyanoskupinu, alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, která je popřípadě substituována jedním substituentem R¹², halogenalkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkenylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, která je popřípadě

40

substituována jedním substituentem R^{13} , skupinu NO_2 , $\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$, $\text{S}(\text{O})_m\text{R}^{11}$, $\text{SO}_2\text{NR}^{15a}\text{R}^{16}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^6$, $-\text{COOR}^{17}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{15a}\text{R}^{16}$ nebo OR^{18} ;

5 R^4 představuje atom vodíku, fluoru, bromu, chloru nebo jodu, alkylskupinu s 1 až 2 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 2 atomy uhlíku, halogenalkylskupinu s 1 až 2 atomy uhlíku, trifluormethylskupinu nebo skupinu $-\text{SR}^{10a}$;

10 nebo alternativně, pokud R^3 a R^4 jsou substituenty na sousedních atomech uhlíku, potom R^3 a R^4 dohromady s atomy uhlíku, ke kterým jsou připojeny, mohou tvořit pěti- až sedmičlenný karbo-
cyklický nebo heterocyklický kruhový systém, přičemž heterocyklický kruhový systém obsahuje 1 až 3 heteroatomy zvolené ze souboru zahrnujícího atom dusíku, kyslíku a síry;

15 R^5 představuje alkylskupinu s 1 až 2 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 2 atomy uhlíku nebo halogenalkylskupinu s 1 až 2 atomy uhlíku;

20 R^6 představuje atom vodíku; alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, která je popřípadě substituována jedním substituentem R^{14} ; fenylyskupinu, která je popřípadě substituována až dvěma substituenty R^9 ; cykloalkylskupinu s 5 až 7 atomy uhlíku, která je popřípadě substituována jedním substituentem R^9 ; nebo pěti- až desetičlenný heterocyklický kruhový systém zvolený ze souboru zahrnujícího furyl, tienyl, tiazolyl, oxazolyl, N-methylpyrrolyl, izoxazolyl, izotiazolyl, pyrazolyl, pyridyl, pyridaziny, pyrazinyl a pyrimidinyl, přičemž tento heterocyklický kruhový systém je popřípadě substituován až dvěma substituenty R^7 ;

25 R^7 představuje substituent na uhlíku, který je zvolený ze souboru zahrnujícího atom vodíku, fluoru, bromu, chloru a jodu, alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, fenylyskupinu, skupinu CH_2OH a CH_2OCH_3 , alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, halogenalkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, skupinu $-\text{SR}^{10}$, $\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{10}$, $-\text{CH}_2\text{COOR}^{17}$ a OR^{19} , přičemž když X představuje jednoduchou vazbu, potom R^7 není v poloze ortho vzhledem k X;

30 R^8 představuje atom vodíku, fluoru, bromu, chloru nebo jodu, hydroxy skupinu, alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, skupinu vzorce $-(\text{CH}_2)_n\text{COOR}^{17}$ nebo skupinu vzorce $-\text{CH}=\text{CHCOOR}^{17}$;

35 R^9 představuje atom vodíku, fluoru, bromu, chloru nebo jodu, hydroxy skupinu, alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku;

R^{10} představuje atom vodíku nebo alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku;

40 R^{10a} představuje alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku;

R^{11} představuje alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, fluoralkylskupinu s 1 až 2 atomy uhlíku, fenylyskupinu nebo benzylskupinu;

45 R^{12} představuje atom fluoru, OR^{18} , $\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$, fenylyskupinu popřípadě substituovanou až dvěma substituenty R^9 , $-\text{CN}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^6$, $-\text{COOR}^{17}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ nebo heterocyklický kruhový systém zvolený ze souboru zahrnujícího morfolinyl, piperidyl, pyrrolidinyl, furyl, tienyl, pyridyl, piperidaziny, pyrimidinyl, pyrazinyl a tetrahydropyridyl, přičemž tento heterocyklický kruhový systém je popřípadě substituován až dvěma substituenty R^9 ;

50 R^{13} představuje skupinu $-\text{CN}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^6$, $-\text{COOR}^{17}$, $-\text{NO}_2$ nebo $\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$;

R^{14} představuje atom fluoru, hydroxy skupinu, alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, skupinu NH_2 , fenylyskupinu, která je popřípadě substituována až dvěma substituenty R^9 , alkylkarbonylskupinu, arylkarbonylskupinu, $-\text{COOR}^{17}$ nebo $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$;

- R^{15} představuje atom vodíku, alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, která je popřípadě substituována jedním substituentem R^{23} , arylskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku, cykloalkylskupinu se 3 až 7 atomy uhlíku, cykloalkylalkylskupinu se 4 až 11 atomy uhlíku, alkenylskupinu s 2 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylkarbonylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, alkoxykarbonylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylové části, arylalkoxykarbonylskupinu se 7 až 14 atomy uhlíku v arylalkoxylové části, aryloxykarbonylskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku v arylové části, alkylaminokarbonylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, arylkarbonylskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku v arylové části, alkylsulfonylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, arylsulfonylskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku, alkylarylsulfonylskupinu se 7 až 14 atomy uhlíku nebo arylalkylsulfonylskupinu se 7 až 14 atomy uhlíku;
- R^{15a} představuje atom vodíku, alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, která je popřípadě substituována jedním substituentem R^{23} , arylskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku, cykloalkylskupinu se 3 až 7 atomy uhlíku, cykloalkylalkylskupinu se 4 až 11 atomy uhlíku, alkenylskupinu s 2 až 4 atomy uhlíku nebo alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku;
- R^{16} představuje atom vodíku nebo alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku; nebo alternativně
- R^{15} a R^{16} brány dohromady, tvoří skupinu $-(CH_2)_4-$, $-(CH_2)_5-$, $-(CH_2)_2O(CH_2)_2-$ nebo $-(CH_2)_2NR^{21}(CH_2)_2-$;
- R^{17} představuje alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo arylalkylskupinu se 7 až 14 atomy uhlíku;
- R^{18} představuje alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, která je popřípadě substituována až dvěma substituenty R^{24} , arylskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku, cykloalkylskupinu se 3 až 7 atomy uhlíku, alkylkarbonylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, alkylaminokarbonylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, arylalkylkarbonylskupinu se 7 až 14 atomy uhlíku v arylalkylové části nebo arylkarbonylskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku v arylové části, která je popřípadě substituována až dvěma substituenty R^9 ;
- R^{19} představuje alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, halogenalkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxyalkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části a 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, alkylkarbonylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, alkylaminokarbonylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, arylalkylkarbonylskupinu se 7 až 14 atomy uhlíku v arylalkylové části nebo arylkarbonylskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku v arylové části, popřípadě substituovanou až dvěma substituenty R^9 ;
- R^{21} představuje alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo benzylskupinu;
- R^{23} představuje atom vodíku nebo fluoru, fenylylskupinu popřípadě substituovanou až dvěma substituenty R^9 , $-C(=O)R^6$, $-COOR^{17}$, $-C(=O)NHR^{16}$ nebo heterocyklický kruhový systém zvolený ze souboru zahrnujícího morfolinyl, piperidyl, pyrrolidinyl, furyl, tienyl a tetrahydropyridyl, přičemž tento heterocyklický kruhový systém je popřípadě substituován až dvěma substituenty R^9 ;
- R^{24} představuje atom vodíku nebo fluoru, skupinu $NR^{15}R^{16}$, fenylylskupinu popřípadě substituovanou až dvěma substituenty R^9 , alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylkarbonyloxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, $-C(=O)R^6$, $-COOR^{17}$, $-C(=O)NR^{15}R^{16}$ nebo heterocyklický kruhový systém zvolený ze souboru zahrnujícího morfolinyl, piperidyl, pyrrolidinyl, furyl, tienyl a tetrahydropyridyl, přičemž tento heterocyklický kruhový systém je popřípadě substituován až dvěma substituenty R^9 ;

m představuje číslo 0 až 2; a

p představuje číslo 0 až 1;

příčemž

5 když J a L představují oba atomy dusíku a K představuje skupinu CR^4 , potom R^4 nepředstavuje skupinu SR^{10} ;

když jsou R^3 a R^4 brány dohromady za vzniku šestičlenného karbocyklického systému a R^1X je fenylyskupina, potom R^2 neznamená 4-methylsulfonylfenylyskupinu;

10 když J představuje dusík, R^3 a R^4 jsou atomy vodíku a R^1X je fenylyskupina, potom R^2 neznamená 4-methylsulfonylfenylyskupinu; a

15 když R^3 a R^4 jsou atomy vodíku a R^1X je fenylyskupina, potom R^2 neznamená 4-aminosulfonylfenylyskupinu;

nebo její farmaceuticky vhodné soli nebo proléčiva.

20 V prvním výhodném provedení obsahuje tento farmaceutický prostředek protizánětlivé množství orthosubstituované fenylové sloučeniny obecného vzorce I, podle základního provedení, kde

J představuje skupinu CH nebo atom dusíku;

K a L každý nezávisle představuje skupinu CR^3 nebo CR^4 ;

25 X představuje jednoduchou vazbu (tj. X chybí), skupinu $\text{C}\equiv\text{C}-$ nebo $-(\text{CHR}^5)_p\text{Z}-$;

30 R^3 představuje atom vodíku, fluoru nebo bromu, skupinu CN, alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, která je popřípadě substituována substituentem R^{12} ; halogenalkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, NO_2 , $\text{S}(\text{O})_m\text{R}^{11}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^6$ nebo OR^{18} ;

R^4 představuje atom vodíku nebo fluoru nebo skupinu CH_3 , nebo,

35 alternativně, pokud R^3 a R^4 jsou substituenty na sousedních atomech uhlíku, potom R^3 a R^4 spolu s atomy uhlíku, ke kterým jsou připojeny, mohou tvořit pěti- až sedmičlenný karbocyklický kruhový systém;

40 R^6 představuje atom vodíku; alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, která je popřípadě substituována jedním substituentem R^{14} nebo fenylyskupinu, která je popřípadě substituována až dvěma substituenty R^2 ; a

45 R^7 představuje substituent na uhlíku, zvolený ze souboru zahrnujícího atom vodíku, fluoru a bromu, alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, CH_2OH a CH_2OCH_3 , alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, halogenalkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, $\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ nebo $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{10}$; a

ostatní symboly mají význam uvedený v nároku 1;

příčemž

50 když jsou R^3 a R^4 brány dohromady za vzniku šestičlenného karbocyklického systému a R^1X je fenylyskupina, potom R^2 neznamená 4-methylsulfonylfenylyskupinu;

když J představuje dusík, R^3 a R^4 jsou atomy vodíku a R^1X je fenylyskupina, potom R^2 neznamená 4-methylsulfonylfenylyskupinu; a

když R^3 a R^4 jsou atomy vodíku a R^1X je fenylskupina, potom R^2 neznamená 4-aminosulfonyl-fenylskupinu;

5 nebo její farmaceuticky vhodné soli nebo proléčiva.

Ve zvláště výhodném provedení obsahuje tento farmaceutický prostředek protizánětlivé množství bezprostředně výše definované orthosubstituované fenylové sloučeniny obecného vzorce I, kde

R^8 představuje atom vodíku;

10 R^9 představuje atom vodíku;

R^{12} představuje atom fluoru, OR^{18} , CN nebo $-COOR^{17}$;

R^{14} představuje atom vodíku nebo alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku;

R^{16} představuje atom vodíku nebo alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku;

R^{18} představuje atom vodíku nebo alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku;

15 R^{19} představuje alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku;

příčemž

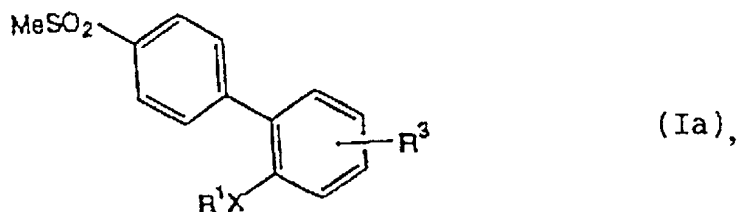
20 když jsou R^3 a R^4 brány dohromady za vzniku šestičlenného karbocyklického systému a R^1X je fenylskupina, potom R^2 neznamená 4-methylsulfonylfenylskupinu;

když J představuje dusík, R^3 a R^4 jsou atomy vodíku a R^1X je fenylskupina, potom R^2 neznamená 4-methylsulfonylfenylskupinu; a

25 když R^3 a R^4 jsou atomy vodíku a R^1X je fenylskupina, potom R^2 neznamená 4-aminosulfonyl-fenylskupinu;

nebo její farmaceuticky vhodné soli a proléčiva.

30 V ještě výhodnějším provedení obsahuje tento farmaceutický prostředek protizánětlivé množství orthosubstituované fenylové sloučeniny obecného vzorce Ia



kde

35 R^1X představuje fenyl, 4-fluorfenyl, 3-methoxyfenyl, 4-methoxyfenyl, 3,4-dimethoxyfenyl, 4-hydroxymethylfenyl, 4-methoxymethylfenyl, 4-dimethylaminofenyl, 4-formylfenyl, 2-naftyl, 5-methoxy-2-naftyl, 2-chinolyl, 3-chinolyl, 2-benzotienyl, 5-benzotienyl, 3-pyridyl, fenylacetylenyl, fenoxi, cyklohexenyl, cyklohexyl, 4-fluorfenoxi, cyklohexyloxy, benzyloxy, 1-pyrrollyl nebo 1-piperidyl a

40 R^3 představuje atom vodíku, 4-hydroxyskupinu, 4-nitroskupinu, 5-nitroskupinu nebo 4-acetoskupinu;

nebo její farmaceuticky vhodné soli nebo proléčiva.

Jako konkrétní farmaceutický prostředek podle vynálezu je možno uvést prostředek, který obsahuje protizánětlivé množství orthosubstituované fenylové sloučeniny zvolené ze souboru sestávajícího z

2-(4-methylsulfonylfenyl)-3-fenylnaftalenu;

5 3-(4-methylsulfonylfenyl)-2-fenylpyridinu a

2-(4-aminosulfonylfenyl)-1-bifenyly,

a jejich farmaceuticky vhodných solí a proléčiv, a farmaceuticky vhodný nosič.

10 Předmětem vynálezu jsou i orthosubstituované fenylové sloučeniny obecného vzorce I, jak jsou definovány v souvislosti s popisem farmaceutického prostředku, pro použití jako léčiva pro inhibici prostaglandin H syntázy nebo pro léčení zánětlivých chorob nebo pyrézy u savců.

15 Sloučeniny podle vynálezu je možno k výše uvedeným účelům podávat samotné nebo v kombinaci s jedním nebo více přídatnými terapeutickými činidly. Při takovém kombinovaném léčení se může dosáhnout určitých výhod ve srovnání s podáváním těchto sloučenin a činidel samotných, které spočívají v možnosti použít nižších dávek obou typů látek. Při sníženém dávkování se minimalizuje rozsah vedlejších účinků a dosahuje se tedy zvýšeného rozmezí bezpečnosti.

20 Pod označením „terapeuticky účinné množství“ se rozumí množství sloučeniny obecného vzorce I, které je při podání této sloučeniny samotné nebo v kombinaci s přídatným terapeutickým činidlem buňce nebo savci schopno inhibovat PGHS-2 a tím zabránit vzniku zánětlivé choroby nebo zlepšovat stav pacienta postiženého touto chorobou nebo zlepšovat nebo zabránit postupu této choroby.

25 Pod označením „podávání v kombinaci“ nebo „kombinované léčení“ se rozumí, že se sloučenina obecného vzorce I a jedno nebo více přídatných terapeutických činidel podává léčenému savci souběžně. Při kombinacím podávání se každá složka může podávat ve stejnou dobu nebo se mohou jednotlivé složky podávat po sobě v jakémkoliv pořadí a v různých okamžicích. Obě složky se tedy mohou podávat odděleně, ale zároveň v dostatečně krátkém časovém odstupu, aby se dosáhlo požadovaného terapeutického účinku.

35 Sloučeniny podle vynálezu mohou obsahovat asymetrická centra. Pokud není uvedeno jinak, spadají všechny chirální, diastereomerické a racemické formy do rozsahu tohoto vynálezu. Popsané sloučeniny mohou také zahrnovat mnoho geometrických izomerů vznikajících na olefinické vazbě, dvojně vazbě C=N apod. a všechny takto odvozené stabilní izomery spadají do rozsahu tohoto vynálezu. Sloučeniny podle tohoto vynálezu mohou obsahovat asymetricky substituované atomy uhlíku a je možno je izolovat v opticky aktivních nebo racemických formách. Způsoby přípravy opticky aktivních forem jsou dobře známy v tomto oboru. Jedná se například o optické štěpení racemických forem nebo o přímou syntézu z opticky aktivních výchozích látek. Pokud není ve vzorci či názvu specificky vyznačena stereochemie, rozumí se, že pod

40 tento vzorec či název spadají všechny chirální, diastereometrické nebo racemické formy a všechny geometrické izomerické formy popsané struktury.

45 Pokud se některá proměnná vyskytuje v kterékoliv složce nebo v kterémkoliv vzorci více než jednou, je její definice při každém výskytu nezávislá na definici při kterémkoliv jiném výskytu. Tak například má-li být znázorněna skupina popřípadě substituována až třemi substituenty R^6 , je substituent R^6 při každém svém výskytu nezávisle zvolen z definičního seznamu všech možných významů R^6 . Jako další příklad je možno uvést skupinu $-N(R^{5a})_2$. V této skupině je každý ze substituentů R^{5a} připojených k dusíkovému atomu nezávisle zvolen z definičního seznamu všech možných významů skupiny R^{5a} . Jako další příklad je možno uvést skupinu $-C(R^7)_2$. V této skupině je každý ze substituentů R^7 připojených k uhlíkovému atomu nezávisle zvolen z definičního seznamu všech možných významů skupiny R^7 .

50

Pokud je vazba k substituentu znázorněna tak, že se kříží s vazbou spojující dva atomy v kruhu, znamená to, že takový substituent může být připojen ke kterémukoliv atomu kruhu.

Pokud u substituentu, který je zahrnut v seznamu, není uveden atom, prostřednictvím kterého je tento substituent připojen ke zbytku sloučeniny obecného vzorce I. Potom může být tento substituent připojen prostřednictvím kteréhokoliv atomu v tomto substituentu. Tak například je-li substituentem piperaziny, piperidyl nebo tetrazolyl, pokud není uvedeno jinak, může být tato piperazinylskupina, piperidylskupina nebo tetrazolylskupina připojena ke zbytku sloučeniny obecného vzorce I prostřednictvím kteréhokoliv atomu piperaziny, piperidylu nebo tetrazolylu.

Kombinace substituentů a/nebo proměnných jsou přípustné pouze za předpokladu, že mají za následek vznik stabilních sloučenin. Pod pojmem „stabilní sloučenina“ nebo „stabilní struktura“ se zde rozumí, že znázorněná sloučenina je dostatečně robustní, aby přežila izolaci z reakční směsi s dosažením užitečného stupně čistoty a zpracování na účinné terapeutické činidlo.

Pod označením „substituovaný“ se zde rozumí, že kterýkoliv alespoň jeden z atomů vodíku připojených k takto označenému atomu je nahrazen substituentem zvoleným z definičního souboru, za předpokladu, že se nepřekročí normální mocnost takového atomu a že má výsledná substituce následek vznik stabilní sloučeniny. Pokud je takovým substituentem ketoskupina (tj. skupina =O), potom jsou takto nahrazeny dva atomy vodíku na příslušném atomu.

Pod pojmem „alkyl“ se rozumí nasycené alifatické uhlovodíkové skupiny s řetězcem přímým a rozvětveným, které obsahují uvedený počet atomů uhlíku (tak například pojem alkylskupina s 1 až 10 atomy uhlíku znamená alkylovou skupinu, která obsahuje 1 až 10 atomů uhlíku). Pod pojmem „halogenalkyl“ se rozumí nasycené alifatické uhlovodíkové skupiny s řetězcem přímým a rozvětveným s uvedeným počtem atomů uhlíku, které jsou substituovány jedním nebo více atomy halogenu (například vzorce $-C_nF_w$, kde n představuje číslo 1 až 3 a w představuje číslo 1 až $(2n + 1)$). Pod pojmem „alkoxy“ se rozumí alkylskupina s uvedeným počtem atomů uhlíku vázaná přes kyslíkový můstek. Pod pojmem „alkylthio“ se rozumí alkylskupina s uvedeným počtem atomů uhlíku vázaná přes atom síry. Pod pojmem „dialkylamino“ se rozumí atom dusíku substituovaný dvěma alkylskupinami s uvedeným počtem atomů uhlíku. Pod pojmem „cykloalkyl“ se rozumí nasycené cyklické skupiny, které zahrnují mono-, bi- nebo polycyklické kruhové systémy, jako je cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl, cyklohexyl, cykloheptyl, cyklooktyl a adamantyl a pod pojmem „bicykloalkyl“ se rozumí nasycené bicyklické skupiny, jako skupiny odvozené od [3.3.0]bicyklooktanu, [4.3.0]bicyklononanu, [4.4.0]bicyklodekanu (dekalinu), [2.2.2]bicyklooktanu apod. Pod pojmem „alkenyl“ se rozumí uhlovodíkové řetězce buď s přímou nebo rozvětvenou konfigurací a jednou nebo více dvojnými vazbami uhlík–uhlík, které se mohou vyskytovat v kterémkoliv stabilním místě celého řetězce. Jako příklady „alkenylskupin“ je možno uvést ethenylskupinu, propenylskupinu apod. Pod pojmem „alkinyl“ se rozumí uhlovodíkový zbytek s řetězcem přímým nebo rozvětveným obsahující jednu nebo více trojných vazeb uhlík–uhlík, které se mohou vyskytovat v kterémkoliv stabilním místě celého řetězce. Jako příklady takových skupin je možno uvést ethinyl, propinyl apod. Pojem „alkylen“, „alkenylene“, „fenylen“ apod. se označují příslušné alkylové, alkenylové a fenylové skupiny, které jsou připojeny dvěma vazbami ke zbytku molekuly obecného vzorce I. Výrazy „alkylen“, „alkenylene“, „fenylen“ apod. mohou být v tomto textu alternativně uváděny jako „-(alkyl)-“, „-(alkenyl)-“, „-(fenylen)-“ apod., přičemž tyto pojmy se považují za ekvivalentní s výše uvedenými pojmy.

Pod pojmem „halogen“, jak se ho používá v tomto textu, se rozumí fluor, chlor, brom a jod a pojmu „protiion“ se používá pro označení malého, negativně nabitého zbytku, jako je chlorid, bromid, hydroxid, acétát, sulfát apod.

Pod pojmem „aryl“ nebo „aromatický zbytek“ se rozumí fenylylskupina nebo naftylylskupina; výrazem „aryllalkyl“ se označuje arylskupina vázaná přes alkylový můstek.

Pod pojmem „karbocyklus“ nebo „karbocyklický zbytek“ se rozumí stabilní tří- až sedmičlenný monocyklický nebo bicyklický nebo sedmi- až čtrnáctičlenný bicyklický nebo tricyklický nebo až 26-členný polycyklický uhlíkatý kruh, který je nasycený, zčásti nenasycený nebo aromatický. Jako neomezuující příklady takových zbytků je možno uvést cyklopropyl, cyklopentyl, cyklohexyl, fenyl, bifenylyl, naftyl, indanyl, adamantyl nebo tetrahydronaftyl (zbytek tetralinu).

Pod pojmem „heterocyklus“ nebo „heteroaryl“ nebo „heterocyklický“ se rozumí stabilní pěti- až sedmičlenný monocyklický nebo bicyklický nebo sedmi- až desetičlenný bicyklický heterocyklický kruh, který je nasycený, zčásti nenasycený nebo aromatický a obsahuje atomy uhlíku a 1 až 4 heteroatomy nezávisle zvolené ze souboru zahrnujícího dusík, kyslík a síru. V takových skupinách mohou být dusíkové a sírové heteroatomy oxidovány a dusíkové heteroatomy mohou být kvaternizovány. Do rozsahu tohoto pojmu také spadají bicyklické skupiny, v nichž je některý z výše definovaných heterocyklických kruhů přikondenzován k benzenovému kruhu. Heterocyklický kruh může být připojen k pendantní skupině na kterémkoliv heteroatomu nebo atomu uhlíku, který umožní vznik stabilní struktury. Výše uvedené heterocyklické kruhy mohou být substituovány na uhlíkovém nebo dusíkovém atomu za předpokladu, že vzniknou stabilní sloučeniny. Jako neomezuující příklady takových heterocyklů je možno uvést pyridyl (pyridinyl), pyrimidinyl, furyl (furanyl), thiazolyl, thienyl, pyrrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, tetrazolyl, benzofuryl, benzothiofenyl, indolyl, chinolyl, izochinolyl, benzimidazolyl, piperidyl (piperidinyl), pyrrolidinyl, 2-pyrrolinyl, tetrahydrofuryl, tetrahydrochinolyl, tetrahydroizochinolyl (tetrahydroizochinolyl), dekahydrochinolyl, oktahydroizochinolyl, pyranyl, izobenzofuryl, 2H-pyrrolyl, izothiazolyl, izoxazolyl, oxazolyl, pyrazinyl, pyridazinyl, indolizinyl, izoindolyl, 3H-indolyl, 1H-indazolyl, pyrrolidinyl, pyrrolinyl, imidazolidinyl, imidazolyl, pyrazolidinyl, pyrazolyl, piperidyl, piperazinyl, indolyl, izoindolyl, morfolinyl nebo oxazolidinyl. Do rozsahu tohoto pojmu také spadají kondenzované kruhy a spirosloučeniny, které obsahují například výše uvedené heterocykly.

Pod pojmem „farmaceuticky vhodné soli“, jak se ho používá v tomto textu, se rozumí deriváty sloučenin obecného vzorce I, které jsou modifikovány vytvořením solí mateřských sloučenin obecného vzorce I s kyselinami nebo bázemi. Jako neomezuující příklady farmaceuticky vhodných solí je možno uvést soli s minerálními nebo organickými kyselinami vytvořené na bazických zbytcích mateřské sloučeniny obecného vzorce I nebo alkalické či organické soli kyselých zbytků mateřských sloučenin, jako jsou soli karboxylových kyselin apod.

Pod označením „proléčiva“ se rozumějí struktury vzniklé kovalentním připojením účinného mateřského léčiva obecného vzorce I k nosiči, z něhož je mateřské léčivo uvolněno in vivo, když je proléčivo podáno savčímu subjektu. Proléčiva sloučenin obecného vzorce I se připravují modifikací funkčních skupin přítomných v těchto sloučeninách takovým způsobem, aby k reverzi takové modifikaci, za vzniku mateřské sloučeniny, došlo při rutinní manipulaci nebo in vivo. Proléčiva zahrnují sloučeniny obecného vzorce I, v nichž jsou hydroxyskupiny, aminoskupiny, merkaptoskupiny nebo karboxyskupiny připojeny k jiné skupině, která se po podání savčímu subjektu znovu odštěpí se současným uvolněním původní hydroxyskupiny, aminoskupiny, merkaptoskupiny nebo karboxyskupiny. Jako neomezuující příklady proléčiv je možno uvést acetáty, formiáty a benzoáty vytvořené na alkoholické nebo aminové funkční skupině sloučeniny obecného vzorce I apod.

Farmaceuticky vhodné soli sloučenin obecného vzorce I zahrnují konvenční netoxické soli nebo kvarterní amoniové soli sloučenin obecného vzorce I, které jsou například vytvořeny za použití netoxických anorganických nebo organických kyselin. Jako příklady konvenčních netoxických solí je možno uvést soli anorganických kyselin, jako je kyselina chlorovodíková, kyselina bromovodíková, kyselina sírová, kyselina amidosulfonová, kyselina fosforečná, kyselina dusičná apod. a soli organických kyselin, jako je kyselina octová, kyselina propionová, kyselina jantarová, kyselina glykolová, kyselina stearová, kyselina mléčná, kyselina jablečná, kyselina vinná, kyselina citronová, kyselina askorbová, kyselina pamoová, kyselina maleinová, kyselina hydroxymaleinová, kyselina fenylacetová, kyselina glutamová, kyselina benzoová, kyselina salicylová, kyselina

sulfanilová, kyselina 2-acetoxybenzoová, kyselina fumarová, kyselina toluensulfonová, kyselina methansulfonová, kyselina ethandisulfonová, kyselina šťavelová; kyselina isethionová apod.

- 5 Farmaceuticky vhodné soli podle vynálezu je možno vyrábět syntézou ze sloučenin obecného vzorce I, které obsahují bazický nebo kyselý zbytek, konvenčními chemickými postupy. Obecně se soli připravují tak, že se volná báze nebo kyselina nechá reagovat se stechiometrickým množstvím nebo nadbytkem požadované solitvorné anorganické nebo organické kyseliny nebo báze ve vhodném rozpouštědle nebo v různých kombinacích rozpouštědel.
- 10 Farmaceuticky vhodné soli sloučeniny obecného vzorce I s bázemi se obecně připravují reakcí kyselin obecného vzorce I s příslušným množstvím báze, jako hydroxidu alkalického kovu nebo kovu alkalických zemin, například hydroxidu sodného, hydroxidu draselného, hydroxidu lithného, hydroxidu vápenatého nebo hydroxidu hořečnatého nebo organické báze, jako je amin, například dibenzylethylendiamin, trimethylamin, piperidin, pyrrolidin, benzylamin apod. nebo
- 15 kvarterní hydroxid amonný, jako například tetramethylamoniumhydroxid apod.

Jak již bylo uvedeno výše, farmaceuticky vhodné soli sloučenin podle vynálezu je možno připravovat reakcí těchto sloučenin ve formě volné kyseliny nebo volné báze se stechiometrickým množstvím příslušné báze nebo kyseliny. Reakce se provádí ve vodě nebo v organickém rozpouštědle nebo ve směsi vody a organického rozpouštědla. Zpravidla se dává přednost nevodným

20 médii, jako je ether, ethylacetát, ethanol, izopropylalkohol nebo acetonitril. Seznam vhodných solí je možno nalézt v publikaci Remington's Pharmaceutical Sciences, 17. vydání, Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985, str. 1418. Tato citace je zde uvedena náhradou za přenesení jejího celého obsahu do popisu tohoto vynálezu.

25
Syntéza

Sloučeniny podle vynálezu je možno připravovat řadou různých způsobů, které jsou dobře známy odborníkům v oboru organické syntézy. Sloučeniny podle vynálezu je možno syntetizovat dále

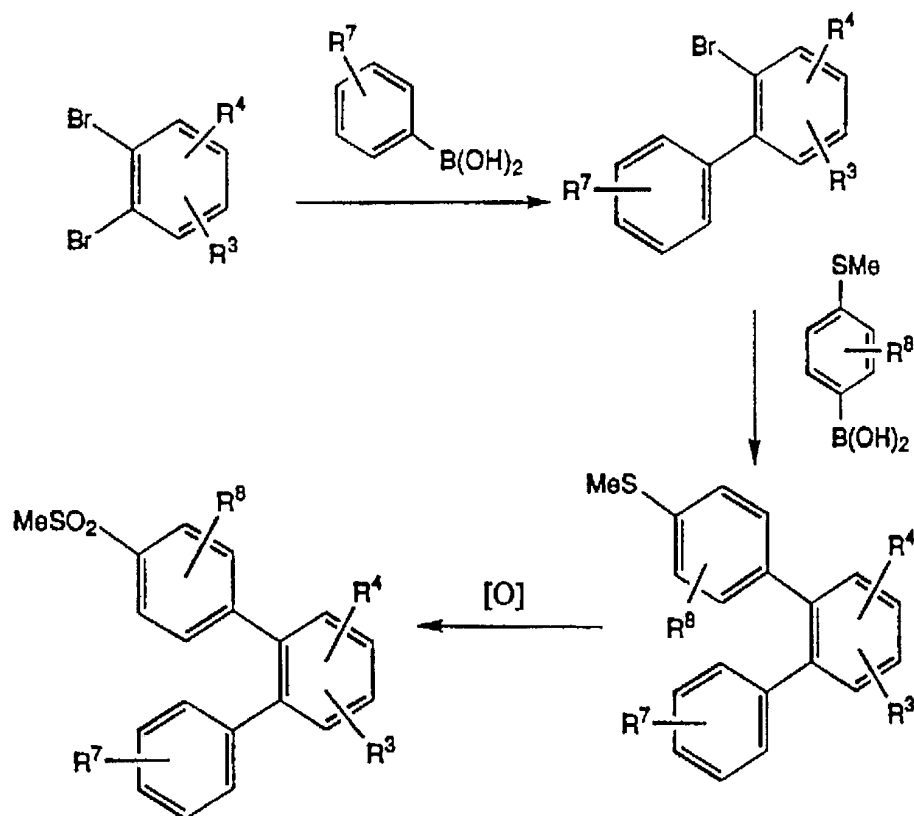
30 popsanými způsoby a syntetickými postupy známými z oboru organické chemie. Také lze použít různých variací dále uvedených či popsaných postupů. Jako neomezuující příklady přednostních postupů je možno uvést postupy charakterizované dále. Všechny citace jsou uvedeny náhradou za přenesení jejich celého obsahu do popisu tohoto vynálezu. Zde i jinde použité zkratky mají tento význam: Me = methyl, Et = ethyl, Ph = fenyl a Tf = trifluormethansulfonyl.

35 Nové sloučeniny obecného vzorce I je možno připravovat za použití reakcí a technologií uvedených v této části popisu. Tyto reakce se provádějí v rozpouštědlech, která jsou vhodná pro použití reakční činidla a látky a pro prováděné transformace. Všechny navržené reakční podmínky, jako je výběr rozpouštědla, reakční atmosféra, reakční teplota, trvání experimentu a způsoby zpracování se při popisu syntetických postupů, který je uveden dále, volí tak, že se jedná o standardní podmínky pro danou reakci. Tato skutečnost je odborníkům v tomto oboru zřejmá. Odborníkům v oboru organické syntézy je dále zřejmé, že funkční skupiny umístěné v různých polohách molekuly musí být kompatibilní s navrženými reakčními činidly a reakčními postupy. Ne všechny

40 sloučeniny obecného vzorce I spadající do dané třídy musí být nutně kompatibilní se všemi reakčními podmínkami vyžadovanými při všech navržených postupech. Omezení substituentů na ty, které jsou kompatibilní s danými reakčními podmínkami, je zřejmé odborníkům v tomto oboru a pro přípravu sloučenin, které takové nekompatibilní substituenty obsahují, je nutno použít alternativních postupů.

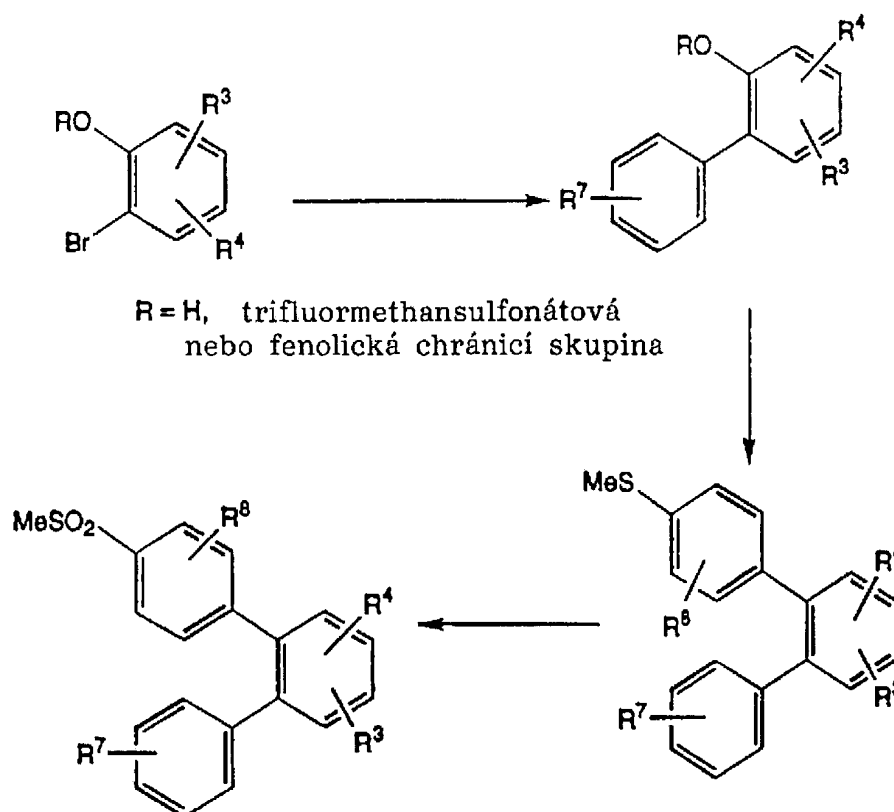
50 Sloučeniny obecného vzorce I, kde R^1 představuje substituovanou arylskupinu, X představuje jednoduchou vazbu (tj. X chybí), R^2 představuje 4-methylsulfonylfenylskupinu a R^3 , R^4 , R^7 a R^8 mají význam uvedený výše, je možno připravovat obecným postupem ilustrovaným ve schématu 1.

Schéma 1



- Kopulací vhodně substituované fenyloboronové kyseliny s ortho-dibrombenzenem postupem, který zavedl Suzuki (A. Suzuki et al., J. Am. Chem. Soc., 1989, 11, 513 a V. N. Kalinin, Russ. Chem. Rev., 1991, 60, 173) se získá směs 2-brombifenyly A a 1,2-diarylbenzenu. Jako neomezu-
 5 zující příklady rozpouštědel vhodných pro tuto kopulaci je možno uvést toluen, dimethylformamid, dioxan a ethanol. Reakce se provádí za přítomnosti katalyzátoru na bázi palladia, například tetrakis(trifenylofosfin)palladia nebo bis(trifenylofosfin)palladiumdichloridu. Odstraňování produktu vzniklého dvojnásobnou kopulací je možno provádět za použití standardních chromatografických
 10 technik známých odborníkům v oboru syntézy organických sloučenin, čímž se získá požadovaný bifenylový meziprodukt. Druhou Suzukiho kopulační reakcí získaného 2-brombifenyly s 4-methylthiofenylboronovou kyselinou za výše popsaných podmínek se získá 2-(4'-methylthio)fenyl-1-bifenyl. Oxidací methylthioskupiny na odpovídající methylsulfonylskupinu se získá
 15 sloučenina obecného vzorce I. Tato oxidace se provádí za použití jakýchkoliv reakčních činidel známých v tomto oboru pro oxidaci merkaptanů na sulfony. Jako neomezuující příklady takových reakčních činidel je možno uvést Oxone ve směsi methanolu a vody (Troost et al. Tet. Lett. 22 (14), 1287, 1981), peroxid vodíku, m-chlorperoxobenzoovou kyselinu nebo hořečnatou sůl monoperoxaftalové kyseliny.
- 20 Alternativně je sloučenina obecného vzorce I, kde R^1 představuje substituovanou arylskupinu, X představuje jednoduchou vazbu a R^2 představuje 4-methylsulfonylfenylskupinu, možno také připravovat z vhodných 2-bromfenolů dostupných na trhu způsobem ilustrovaným ve schématu 2. Suzukiho kopulace 2-bromfenolu s fenyloboronovou kyselinou je možno provádět při výše
 25 popsaných podmínkách za použití volného nebo vhodně chráněného fenolu nebo odpovídajícího trifluormethansulfonátu. Druhou Suzukiho kopulací intermediárního trifluormethansulfonátu a 4-methylthiofenylboronové kyseliny a následnou oxidací výše popsaným způsobem se získá sloučenina obecného vzorce I.

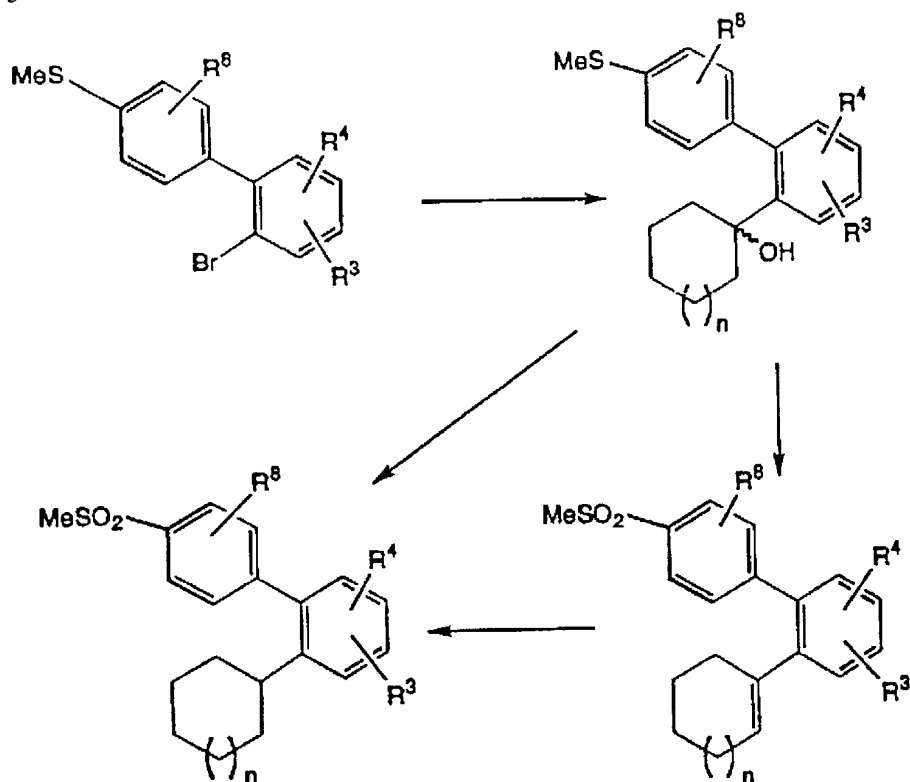
Schéma 2



Sloučeniny obecného vzorce I, kde R^2 představuje methylsulfonylfenylskupinu, X představuje jednoduchou vazbu a R^1 představuje cykloalkenylový nebo cykloalkylový zbytek, je možno vyrobít z 2-brom-(4'-methylthio)bifenyľů reakční sekvencí ilustrovanou ve schématu 3. Potřebná výchozí bifenylová sloučenina se získá Suzukiho kopulací 1,2-dibrombenzenu a 4-methylthiofenylboronové kyseliny za podmínek popsaných výše.

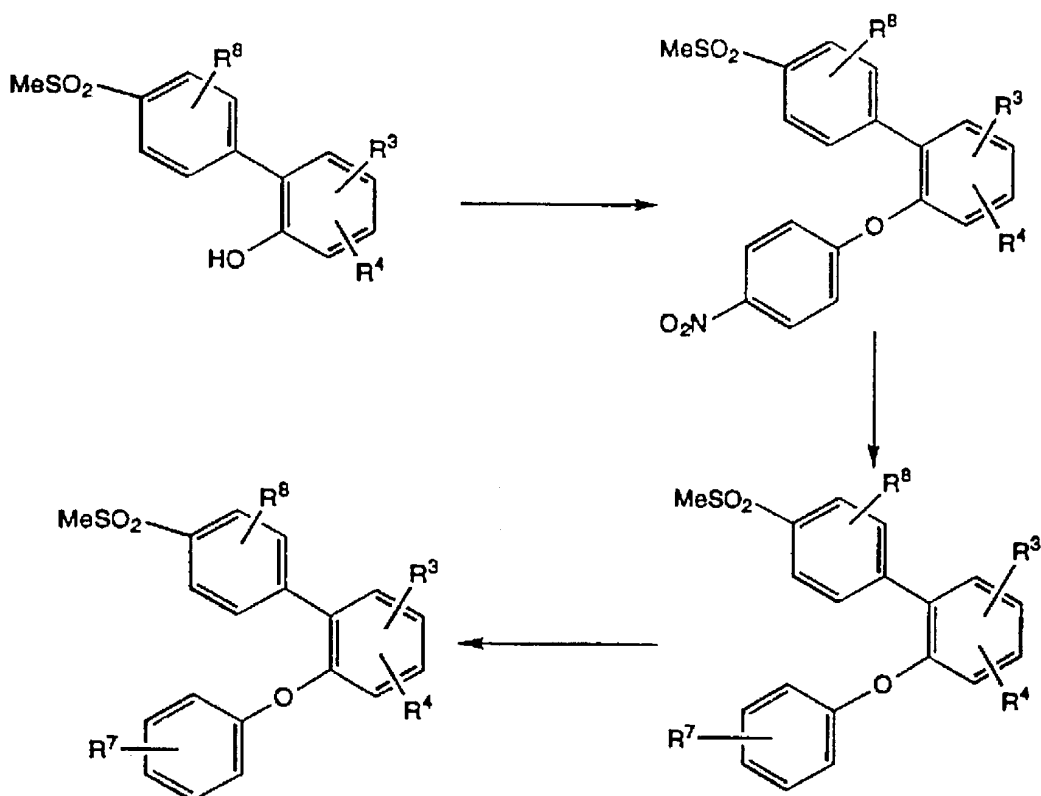
Reakcí 2-brom-(4'-methylthio)bifenyľů se silnou bází při nízké teplotě a následným přidavkem vhodného cykloalkanonu se získá intermediární (1-hydroxycykloalkyl)bifenyľ. Jako vhodnou silnou bází, kterou je možno použít pro tuto reakci, lze uvést n-butyllithium, *tert*-butyllithium nebo methyllithium. Uvedená reakce se provádí v aprotickém rozpouštědle, jako tetrahydrofuranu, etheru, hexanu nebo 1,4-dioxanu. Dehydrataci získaného terciárního alkoholu je možno snadno provést působením katalytického množství silné kyseliny, například p-toluensulfonové kyseliny, ve vhodném rozpouštědle, například toluenu. Výše popsanou oxidací methylthioskupiny na methylsulfonylskupinu se získají sloučeniny obecného vzorce I, kde R^1 představuje cykloalkenylskupinu. Katalytickou hydrogenací této cykloalkenylové sloučeniny za přítomnosti vhodného katalyzátoru, například oxidu platiny, ve vhodném polárním rozpouštědle, například methanolu, se získají sloučeniny obecného vzorce I, kde R^1 představuje cykloalkylskupinu. Alternativně je cykloalkylové sloučeniny možno získat z alkoholického meziprojektu tak, že se nejprve oxiduje methylthioskupina na methylsulfonylskupinu a potom se přímo hydrogenuje terciární alkohol za použití stejných hydrogenačních podmínek, jaké jsou popsány výše pro redukci olefinu.

Schéma 3



Sloučeniny obecného vzorce I, kde X představuje atom kyslíku, R^1 představuje substituovanou nebo nesubstituovanou fenylskupinu a R^2 představuje 4-methylsulfonylfenylskupinu, je možno vyrobít z 2-hydroxy-(4'-methylthio)bifenyly způsobem znázorněným ve schématu 4.

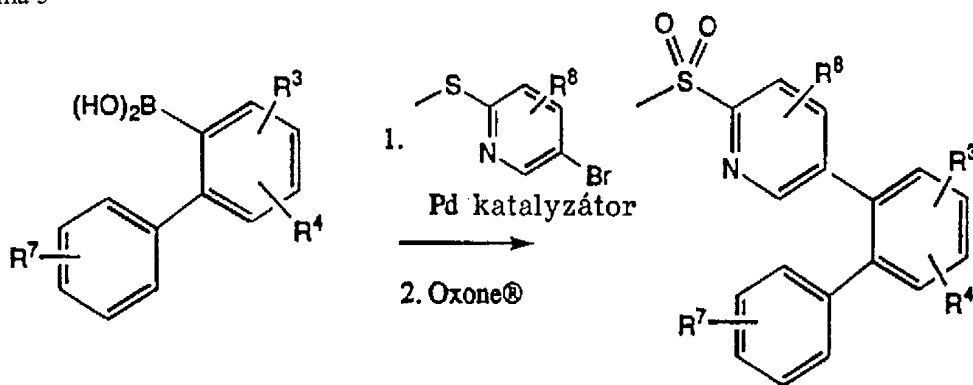
Schéma 4



Reakcí 2-hydroxy-1-(4'-methylsulfonyl)bifenyly (vyrobeného způsobem znázorněným ve schématu 2) s vhodnou bází, například natriumhydridem a následným přidavkem 4-fluor-1-nitrobenzenu se získá 2-(4-nitrofenoxy)bifenylový meziprodukt. Redukcí nitroskupiny (viz „Compendium of Organic Synthetic Methods“, sv. 1, str. 266, 1971) se získá sloučenina obecného vzorce I, kde R^7 představuje aminoskupinu. Deaminaci je možno provést způsobem, který popsali Cadogan J. I. G et al. (J. Chem. Soc. Perkin. Trans. I 541, 1973). Alternativně je aminoskupinu možno převádět přes intermediární diazoniovou sůl na jinou funkcionalizovanou skupinu způsoby, které jsou dobře známy odborníkům v syntéze organických sloučenin. Výše popsanými postupy je možno snadno připravit jiné vhodně substituované aryloethery obecného vzorce I.

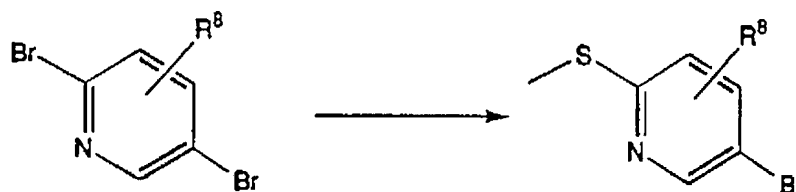
Sloučeniny obecného vzorce 2, kde R^2 představuje 4-methylsulfonylheteroarylskupinu, je možno připravovat Suzukiho kopulací 2-bifenylylboronové kyseliny a vhodně substituovaného 4-methylthioheteroarylbromidu nebo trifluormethansulfonátu katalyzovanou palladiem (viz schéma 5). Oxidací za použití Oxone se selektivně získají methylsulfonylové sloučeniny.

Schéma 5



2-Methylthio-5-bromopyridinová reakční činidla ve schématu 5 je možno vyrobit z 2,5-dibrompyridinů dostupných na trhu jednostupňovou reakcí, jak je to ilustrováno ve schématu 6. Tato reakce se provádí za použití alkalické soli methylmerkaptanu, například methylthiolátu sodného, v polárním aprotickém rozpouštědle, jako bezvodém dimethylformamidu.

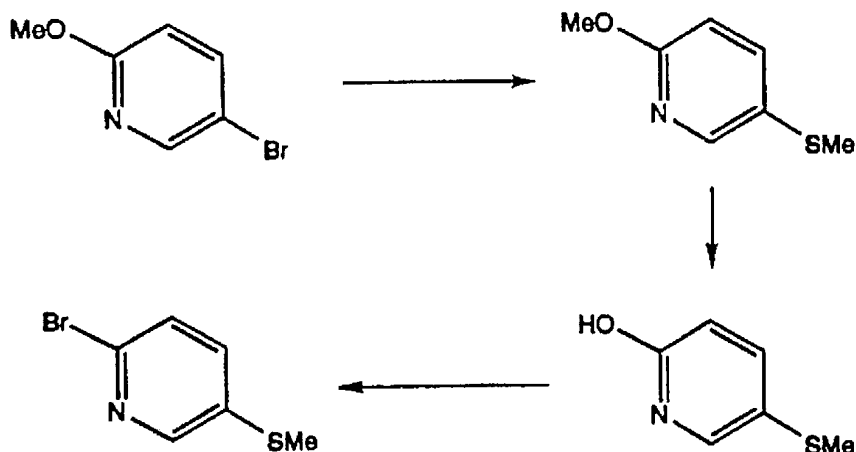
Schéma 6



Podobným postupem je možno z vhodných výchozích látek dostupných na trhu snadno vyrobit jiné brom- nebo hydroxymethylthioheteroarylové výchozí látky, kterých lze použít pro Suzukiho kopulaci s 2-bifenylylboronovou kyselinou.

Například 2-brom-5-methylthiopyridin je možno vyrobit reakcí 2-methoxy-5-brompyridinu (Shiao M. J. et al. Syn. Comm. 20(19), 2971, 1990) s n-butyllithiem v bezvodém tetrahydrofuranu při -78°C a následným rozložením reakční směsi dimethylsulfidem za vzniku 2-methoxy-5-methylthiopyridinu. Demethylací tohoto produktu se získá 2-hydroxy-5-methylthiopyridin, který se nechá reagovat s fosforoxybromidem za vzniku požadovaného 2-brom-5-methylthiopyridinu, kterého se používá jako výchozí látky (viz schéma 7).

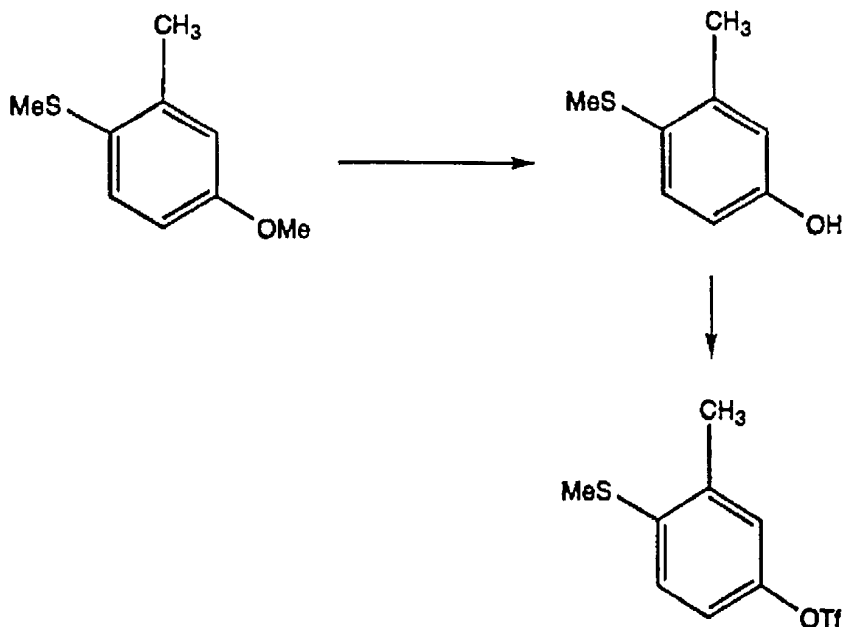
Schéma 7



- Sloučeniny obecného vzorce I, kde X představuje jednoduchou vazbu a R^1 představuje aromatický heterocyklický zbytek, je možno vyrobit nahrazením brombenzenu vhodnou bromheteroarylovou sloučeninou při Suzukiho kopulacích ilustrovaných ve výše uvedených schématech. Jako neomezující příklady vhodných bromheteroarylových sloučenin je možno uvést 2- nebo 3-bromfuran, 2- nebo 3-bromthiofen, 3-brompyridin, 2-brombenzofuran (Baciacchi, E. et al., J. Perk. Trans. II, 1976, 266) a 5-brombenzothiofen (Worden et al., J. Het. Chem. 25, 1271, 1988).
- Sloučeniny obecného vzorce I, kde R^8 je odlišný od vodíku, je možno připravit za použití vhodně substituovaných 4-methylthiofenolů, jako výchozích látek. Tyto fenoly je možno připravovat z obchodně dostupných výchozích látek způsoby známými odborníkům v oboru syntézy organických sloučenin. Jeden z těchto způsobů je ilustrován ve schématu 8. Při postupu podle schématu 8 se 3-methyl-4-methylthioanisol selektivně demethyluje za vzniku odpovídajícího fenolu, který se nechá reagovat s anhydridem trifluormethansulfonové kyseliny za přítomnosti 2,6-lutidinu v methylenchloridu (Gerlach, U., et al., Tet. Lett. 33(38, 5499, 1992). Získaný trifluormethansulfonát je vhodný pro použití při výše popsaných kopulačních postupech za použití palladia. Výsledný methylthio meziprodukt se oxidací na odpovídající sulfon převede výše popsaným způsobem na sloučeninu obecného vzorce I.

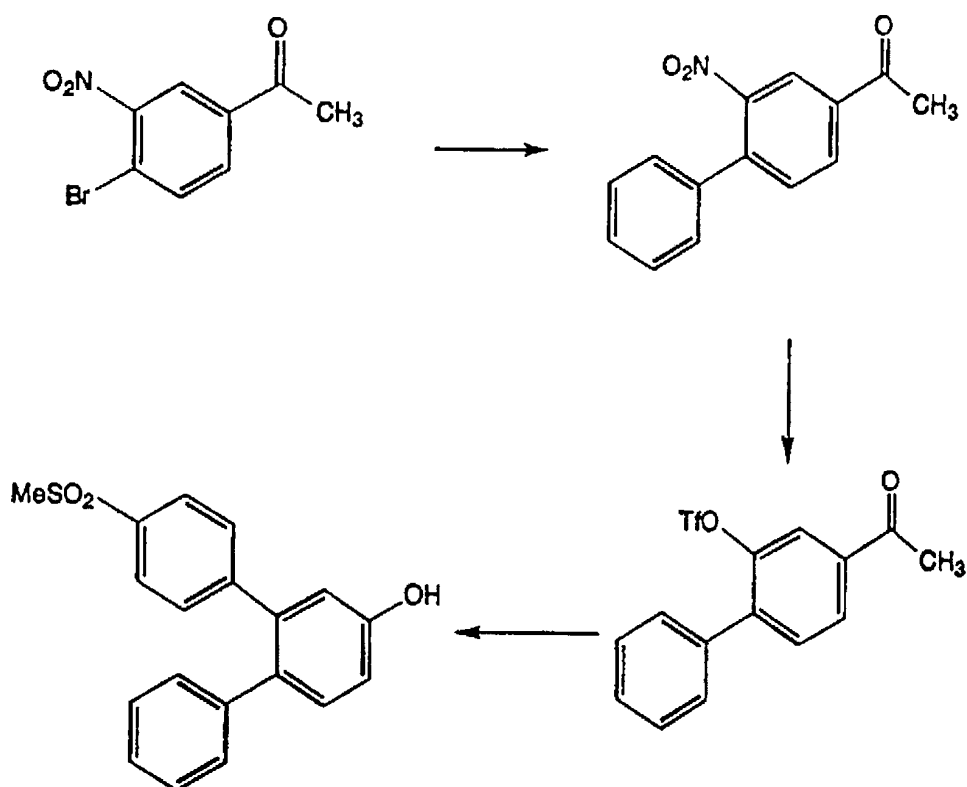
20

Schéma 8



Sloučeniny obecného vzorce I, kde R^3 je odlišný od vodíku, je možno vyrábět za použití vhodné substituovaných brombenzenů dostupných na trhu, jako výchozích látek pro Suzukiho kopulací popsaných výše. Standardními postupy převádění funkčních skupin ve výsledných sloučeninách, kteréžto postupy jsou odborníkům v oboru syntézy organických sloučenin známy, je možno získat sloučeniny obecného vzorce I s jinými substituenty R^3 , pro něž nejsou vhodné výchozí látky dostupné na trhu. Následující schémata slouží pro ilustraci způsobů výroby sloučenin obecného vzorce I se širokou paletou substituentů R^3 .

Schéma 9



Suzukiho kopulací 3-nitro-4-bromacetofenonu a fenyloboronové kyseliny za použití palladia, jako katalyzátoru, se získá 3-nitro-1-acetobifenyl. Redukcí nitroskupiny chloridem cínatým v kyselině chlorovodíkové se získá amin, který je možno působením izoamylnitritu a etherátu fluoridu boritého v methylenchloridu převést na diazoniumfluorborát (Doyle, M. P. et al., J. Org. Chem. 44, 1572, 1979). Diazoniovou sůl je poté možno působením trifluoroctové kyseliny převést přímo na trifluormethansulfonát (Yoneda, N. et al., Chem. Lett. 1991, 459). Výše popsanou kopulací trifluormethansulfonátu a 4-methylthiofenylboronové kyseliny a následnou oxidací přebytkem MCPBA (m-chlorperoxobenzoové kyseliny) se získá sloučenina obecného vzorce I, kde R^3 představuje hydroxyskupinu (schéma 9).

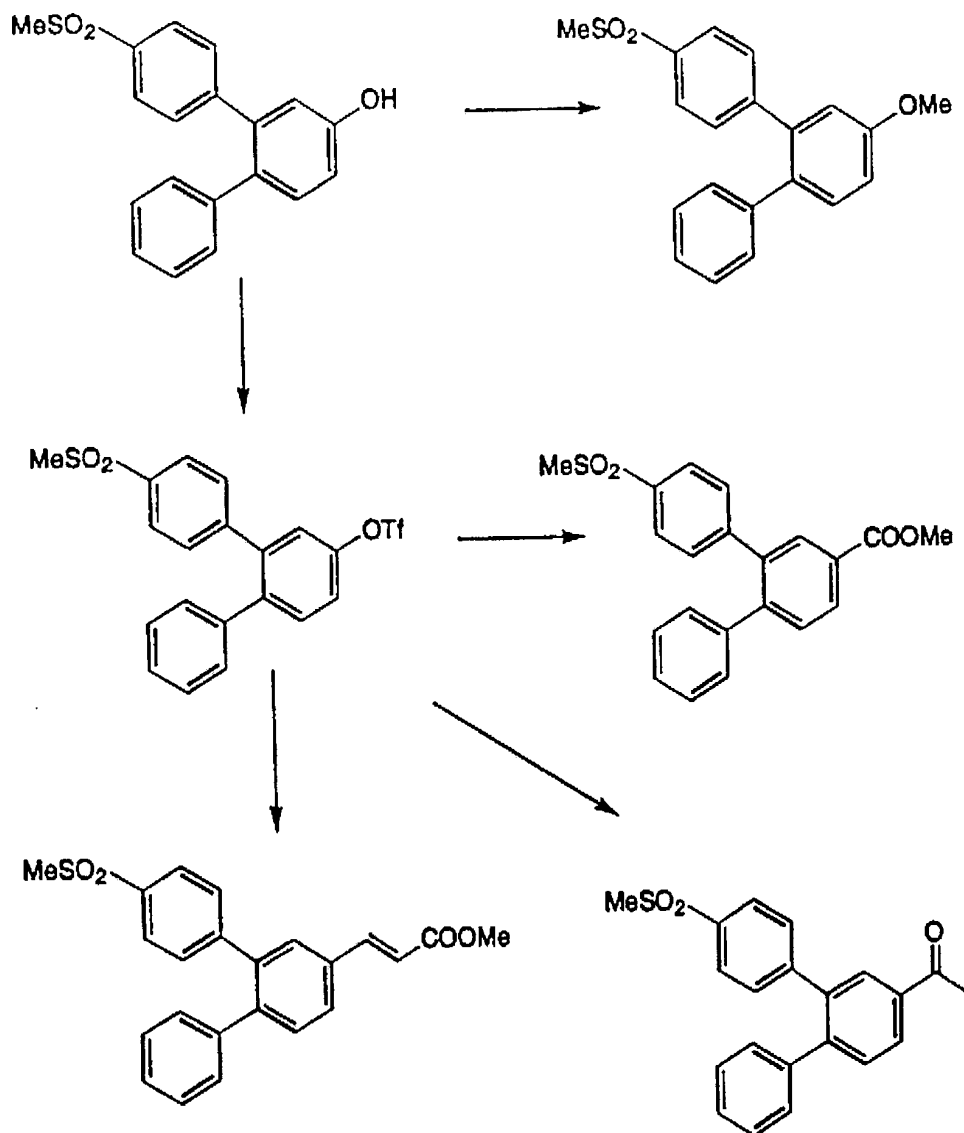
Tato sloučenina slouží jako výchozí látka pro další sloučeniny obecného vzorce I, jak je to ilustrováno ve schématu 10. Převod hydroxyskupiny na etherovou skupinu je možno provádět alkylací za použití natriumhydridu a vhodného alkylhalogenidu v bezvodém tetrahydrofuranu. Hydroxyskupinu je také možno převést na trifluormethansulfonátovou skupinu reakcí s anhydridem trifluormethansulfonové kyseliny za přítomnosti 2,6-lutidinu za použití methylenchloridu, jako rozpouštědla. Vzniklý trifluormethansulfonát je možno podrobit Suzukiho kopulaci katalyzované palladiem (Cachi et al., Tet. Lett. 27(33), 3931, 1986; Kalinin, V., Synthesis 413, 1992) nebo Stilleho kopulaci (Stille, J. K., J. Am. Chem. Soc. 1988, 110, 1557), čímž se jako příslušné produkty získají substituované alkenylové deriváty, ketoderiváty a deriváty karboxylové kyseliny.

Kromě transformací ilustrovaných ve schématu 10 se používá postupů známých odborníkům v oboru syntézy organických sloučenin. Tak je estery možno zmýdelňovat na karboxylové

kyseliny, které lze následně převést na substituované amidy, ketony nebo hydroxamáty. Alkenestery je také možno redukovat katalytickou hydrogenací za použití palladia na aktivním uhlí, jako katalyzátoru, čímž se získají nasycené estery.

5

Schéma 11



Sloučeniny obecného vzorce I, kde R^3 představuje aminoskupinu, je možno vyrobit z 2-[4-methylthiofenyl]-4-aceto-1-bifenylových meziproduktů získaných podle reakčního schématu 9. Tento postup je ilustrován ve schématu 11a. Beckmannovým přesmykem (Donaruma, L. G. et al., Organic Reactions, sv. 11, 1-156, 1960) ketonu a následnou hydrolyzou získaného amidu se získají aminy, které je možno převést na amidy, disubstituované aminy nebo substituované amidy. Při tom se používá postupů, které jsou známy odborníkům v oboru syntézy organických sloučenin. Oxidací methylthioskupiny, jak je popsána výše, se vyrobí sloučeniny obecného vzorce I. Alternativně je možno sloučeniny, kde R^3 představuje aminovou funkční skupinu, také vyrobit z karboxylových kyselin Curtiovým přesmykem (Banthorpe, D. V., „The Chemistry of the Azido Group“, Palai, S., Ed., Interscience, New York, 1971, str. 397 až 405). Tento postup je ilustrován ve schématu 12b.

Schéma 12a

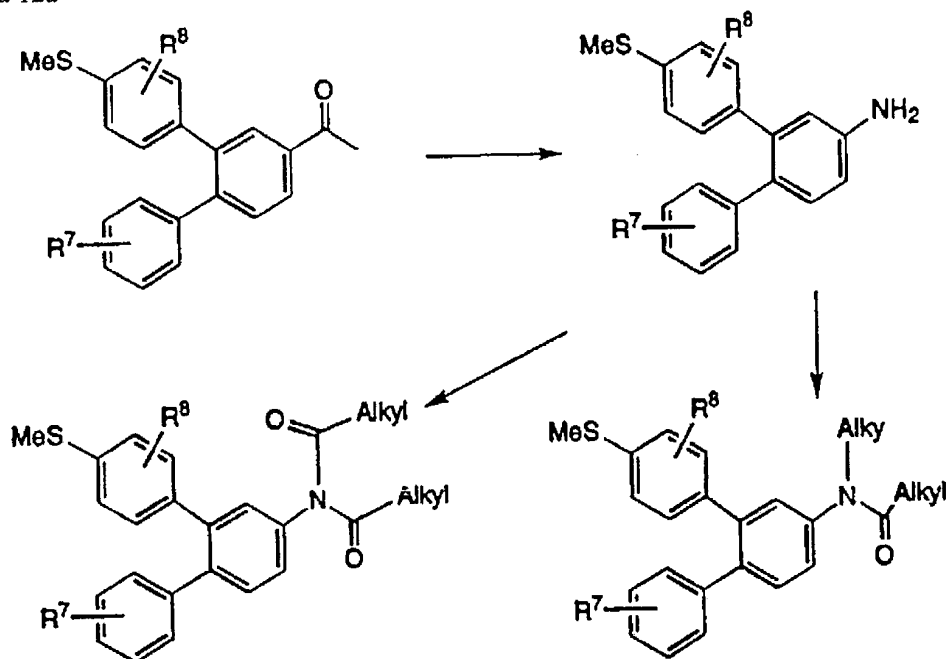
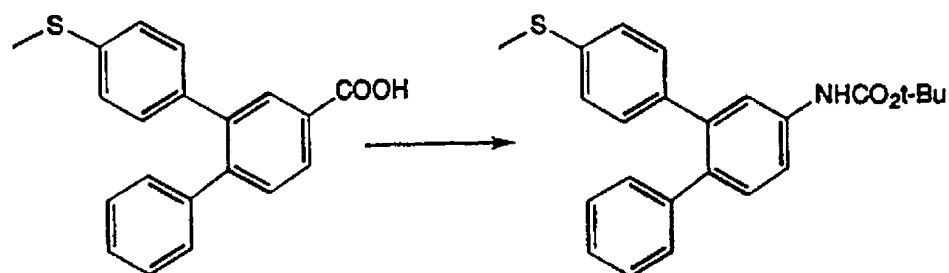


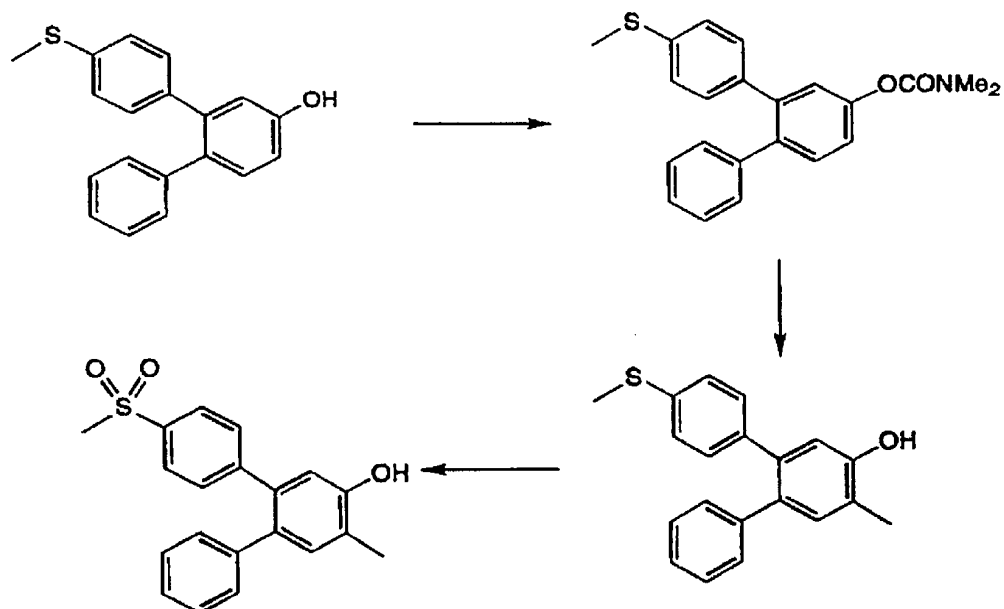
Schéma 12b



5

Sloučeniny obecného vzorce I, kde R³ a R⁴ představují oba atomy vodíku, je možno získat různými postupy známými z dosavadního stavu techniky. Jeden takový postup je ilustrován ve schématu 13.

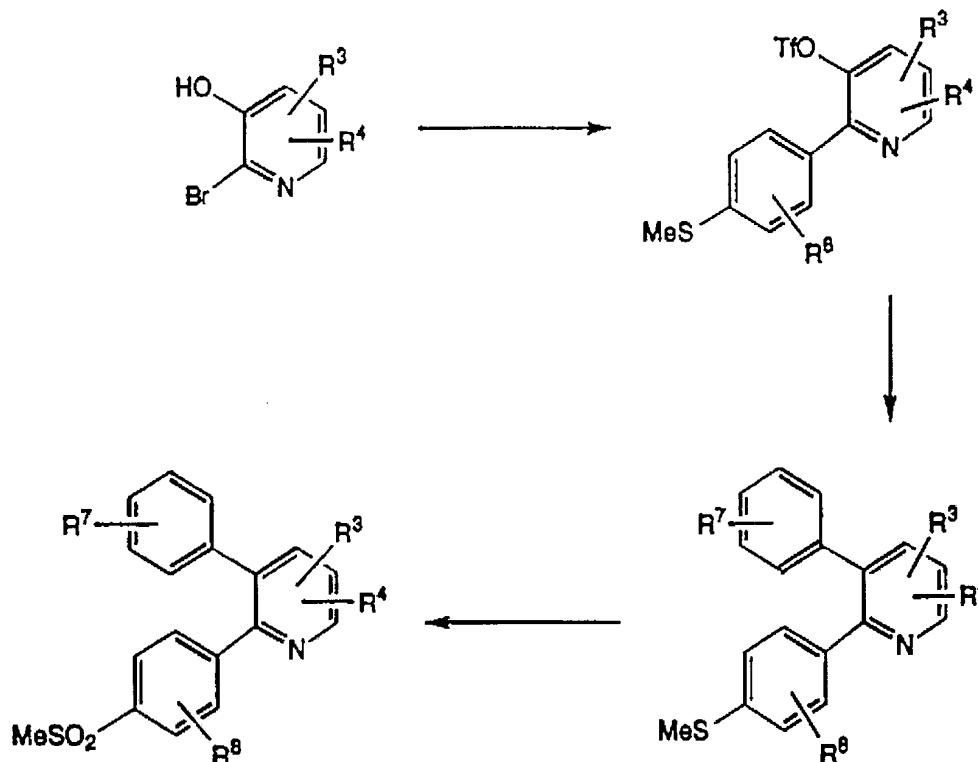
Schéma 13



3-(4'-Methylthio)fenyl-1-hydroxy-4-bifenyl (získaný podle schématu 12) je možno reakcí s natriumhydridem a N,N-dimethylkarbamoylchloridem v bezvodém tetrahydrofuranu převést na N,N-dimethylkarbamát. Přímou orthometalací (Snieckus, V., Chemical Reviews, 1990, 879) za použití sek.butyllithia v bezvodém tetrahydrofuranu a následným rozložením získaného aniontu vhodným elektrofilem (například methyljodidem) se získá meziprodukt, který je možno postupy známými odborníkům v oboru syntézy organických sloučenin převést na různé sloučeniny obecného vzorce I.

Sloučeniny obecného vzorce I, kde jeden nebo více symbolů J, K nebo L představuje atom dusíku, je možno vyrábět nahrazením brom- nebo dibrombenzenů vhodně funkcionalizovanými heterocykly, přičemž se pracuje podle výše uvedených schémat. Tak se například, pokud J představuje atom dusíku, při syntéze sloučenin obecného vzorce I postupuje podle schématu 14.

Schéma 14

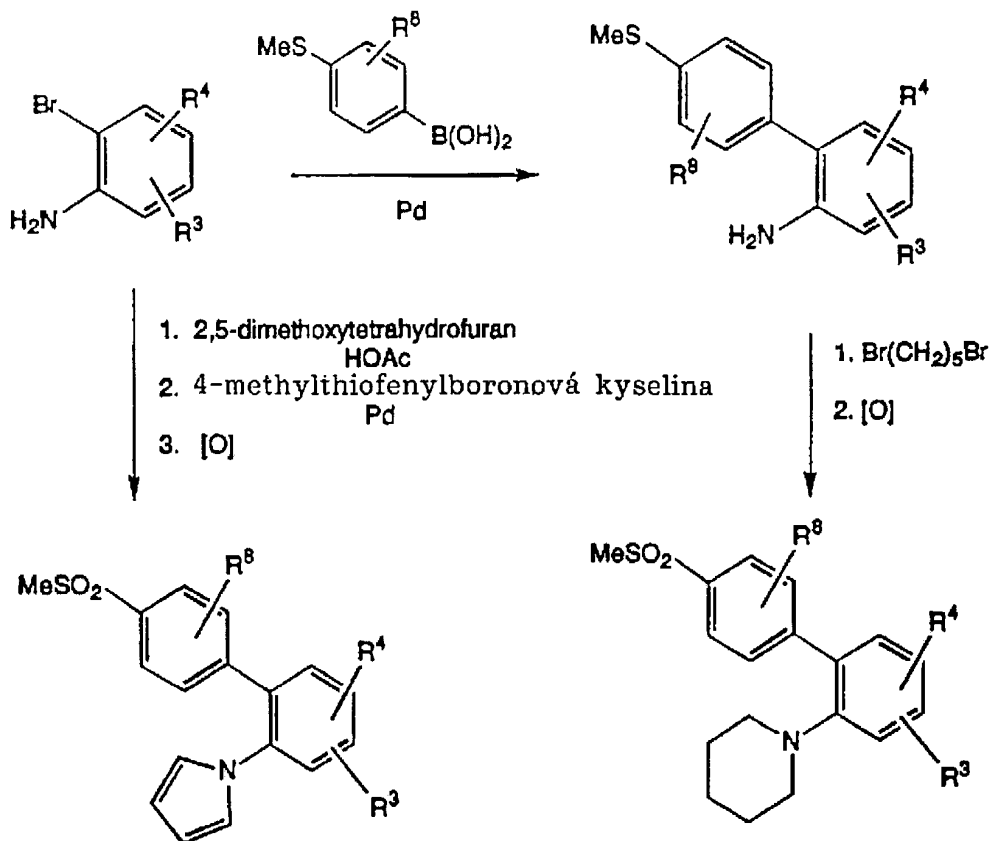


Suzukiho kopulací 2-brom-3-hydroxypyridinu a vhodně substituované fenylboronové kyseliny katalyzovanou palladiem se získá 2-fenyl-3-hydroxypyridin. Konverzí hydroxyskupiny na trifluormethansulfonátovou skupinu za výše uvedených podmínek a následnou Suzukiho kopulací katalyzovanou bezvodým palladiem se získá 2,3-diarylpyridin. Rozpouštědlem vhodným pro tuto kopulaci je bezvodý 1,4-dioxan. Selektivní oxidaci methylthioskupiny je možno provádět za použití Oxone. Tím se získají sloučeniny obecného vzorce I, kde J představuje atom dusíku.

Sloučeniny obecného vzorce I, kde X představuje jednoduchou vazbu a R¹ představuje 1-piperidinylskupinu nebo 1-pyrrolylskupinu, je možno vyrobit z 2-bromanilinu způsobem ilustrovaným ve schématu 15. Suzukiho kopulací 2-bromanilinu a 4-thiomethylfenylboronové kyseliny popsanou výše a následnou kondenzací získaného 2-(4-methylthiofenyl)anilinu s dibrompentanem za přítomnosti aminové báze, jako je triethylamin, se získá odpovídající 1-[2-(4-methylthiofenyl)fenyl]piperidin. Oxidací methylthioskupiny na methylsulfonylskupinu popsanou výše se získají sloučeniny obecného vzorce I, kde R¹ představuje 1-piperidinylskupinu. Alternativně je možno výchozí 2-bromanilin převést na 1-[(2-bromfenyl)fenyl]pyrrol působením 2,5-dimethoxytetrahydrofuranu v ledové kyselině octové. Získaný meziprodukt se

podrobí Suzukiho kopulaci s 4-methyltiofenylboronovou kyselinou a následné oxidaci popsané výše, čímž se získá 1-[2-(4-methylsulfonylfenyl)fenyl]pyrrol.

Schéma 15



5

Vynález je blíže ilustrován v následujících příkladech provedení. Tyto příklady mají výhradně ilustrativní charakter a rozsah vynálezu v žádném ohledu neomezují.

10 Příklady provedení vynálezu

Všechny uváděné teploty tání jsou nekorigovány. Všechny reakce se provádějí pod atmosférou dusíku, pokud není uvedeno jinak. Chemikálií dostupných na trhu se používá bez dodatečných úprav. Chromatografie se provádí za použití silikagelu 60 od firmy Merck (zrnění 38 až 63 μm). Složení elučních činidel se uvádí v poměrech objemových. Organické fáze získané při extrakcích rozpouštědlo–rozpouštědlo se obvykle vysuší síranem hořečnatým, pokud není uvedeno jinak. Rozpouštědla se obvykle odstraňují odpařováním za sníženého tlaku v rotačním odpařováku, pokud není uvedeno jinak. Polohy maxim ve spektrech ^1H NMR jsou uvedeny v dílech na milion dílů (δ) směrem dolů od vnitřního standardu, kterým je tetramethylsilan. Ve spektrech ^1H NMR se používá zkratk, které mají tento význam: s = singlet, d = dublet, m = multiplet a dd = dublet dubletů. Hmotnostní spektra byla získána za použití chemické ionizace amoniakem, jako reagenčním plynem. Mikroanalýzy byly provedeny firmou Quantitative Technologies Inc., Boundbrook, NJ, USA.

25 Příklad 1 2-[(4-Methylthiofenyl)]-1-bifenyl (postup 1)

A. 4-methylthiofenylboronová kyselina

K hořčikovým hoblinám (4,3 g, 180 mmol) ochlazeným na 0 °C se pomalu přidá 1M roztok boran–tetrahydrofuranového komplexu (600 ml, 600 mmol). Ke vzniklé směsi se přikape suspen-

30

ze 4-bromthioanisolu (30 g, 148 mmol) v tetrahydrofuranu (75 ml) a poté přidá několik krystalů jodu. Reakční směs se nechá zahřát na teplotu místnosti, 72 hodin míchá a opatrně nalije na 500 g drceného ledu. Výsledný roztok se 1N kyselinou chlorovodíkovou okyselí na pH 3 a nechá přes noc stát. Kyselý roztok se extrahuje diethyletherem. Diethyletherový roztok se extrahuje 1N hydroxidem sodným. Vrstva obsahující hydroxid sodný se okyselí a poté extrahuje diethyletherem. Rozpouštědlo se odpaří a bezbarvé krystaly se překrystalují z ethylacetátu a malého množství vody. Získá se 12,5 g 4-methylthiofenylboronové kyseliny. ^1H NMR (DMSO): δ 7,73 (d, J = 8,42 Hz, 2H), 7,21 (d, J = 8,42 Hz, 2H), 2,47 (s, 3H)

Hmotnostní spektrum (CI, CH_4) m/z 195 ($\text{M}+\text{H}^+$) ester ethylenglykolu

B. 2-Brom-1-(4'-methylthiofenyl)benzen

Směs 4-methylthiofenylboronové kyseliny (31,1 g, 185 mmol), 1,2-dibrombenzenu (35 g, 148 mmol) a tetrabutylamoniumbromidu (1 g, 3,10 mmol) v ethanolu (125 ml) a toluenu (250 ml) se odplyní tak, že se jí 15 minut nechá probublávat dusík. 2M roztok uhličitanu sodného (148 ml, 296 mmol) se odplyní a přidá ke vzniklé směsi. K výsledné směsi se přidá tetrakis-(trifenylfosfin)palladium (0,35 g, 0,303 mmol). Reakční směs se 24 hodin zahřívá ke zpětnému toku, ochladí na teplotu místnosti a filtrací se oddělí pevná látka. Filtrát se zkoncentruje a poté zředí vodou a ethylacetátem. Vodná vrstva se extrahuje ethylacetátem. Organické vrstvy se spojí, promyjí vodným roztokem chloridu sodného a vysuší síranem sodným. Ethylacetátový extrakt se zkoncentruje, přičemž se vyloučí sraženina. Další sraženina se získá po přidání diethyletheru (200 ml). Tato sraženina se oddělí filtrací a filtrát se zkoncentruje na surový olej. Olejovitý zbytek se přečistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití hexanu, jako elučního činidla. Získá se požadovaný produkt (25,75 g, 62 %), který během stání ztuhne (teplota tání 33 až 35 °C).

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,66 (d, J = 8,05 Hz, 1H), 7,36 – 7,28 (m, 6H), 7,21 (m, 1H), 2,52 (s, 3H)

Hmotnostní spektrum m/z 279,1, 281,1 ($\text{M}+\text{H}$)

Analýza pro $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{BrS}$:

vypočteno: C 55,92, H 3,97, Br 28,62

nalezeno: C 56,24, H 4,04, Br 28,96 %.

C. 2-Brom-1-(4'-methylsulfonylphenyl)benzen

Sloučenina z příkladu 1 části B (5,2 g, 18,7 mmol) se rozpustí v dichlormethanu (100 ml). Dichlormethanový roztok se ochladí na 0 °C a přidá se k němu 3-chlorperoxobenzoová kyselina (8,9 g, 41,2 mmol). Vzniklá směs se míchá 18 hodin při teplotě místnosti a zředí dichlormethanem. Zředěná směs se postupně promyje hydrogenuhlíčanem sodným a zředěným hydrogen-siřičitanem sodným, vysuší síranem sodným, přefiltruje a zkoncentruje. Zbytek se přečistí chromatografií na silikagelu za použití směsi hexanu a ethylacetátu v poměru 7 : 1, jako elučního činidla. Získané bezbarvé krystaly se překrystalují ze směsi dichlormethanu a hexanu, čímž se získá čistý produkt (4,02 g, 69 %) o teplotě tání 155 až 157 °C.

^1H NMR (CDCl_3): δ 8,02 (d, J = 8,42 Hz, 2H), 7,71 (d, J = 6,96 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 8,42 Hz, 2H), 7,43 (m, 1H), 7,32 (m, 2H), 3,13 (s, 3H)

IR (KBr) 1306, 1142 cm^{-1}

Analýza pro $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{BrO}_2\text{S}$:

vypočteno: C 50,17, H 3,56, S 10,30

nalezeno: C 50,09, H 3,51, S 10,52 %.

D. 2-[(4-methylthio)fenyl]-1-bifenyl

2-Brom-1-(4'-methylsulfonylphenyl)benzen (4 g, 12,8 mmol), fenylboronová kyselina (1,72 g, 14 mmol) a tetrabutylamoniumbromid (0,21 g, 0,65 mmol) se rozpustí v toluenu (70 ml) a ethanolu (35 ml). Vzniklý roztok se odplyní 15-minutovým probubláváním dusíkem a přidá se

k němu odplyněný 2M uhličitán sodný (14 ml, 28 mmol) a tetrakis(trifenylfosfin)palladium (0,074 g, 0,064 mmol). Reakční směs se 4 hodiny zahřívá ke zpětnému toku a zkoncentruje. Zbytek se zředí vodou a ethylacetátem. Vrstvy se oddělí a vodná vrstva se extrahuje ethylacetátem. Spojené organické vrstvy se promyjí vodným roztokem chloridu sodného, vysuší a
 5 přefiltrují. Filtrát se zkoncentruje a zbytek se přečistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi hexanu a ethylacetátu v poměru 3 : 1, jako elučního činidla a překrystalováním ze směsi dichlormethanu a hexanu. Získá se 2,55 g (65 %) sloučeniny uvedené v nadpisu ve formě bezbarvých krystalů o teplotě tání 136 až 138 °C.

¹H NMR (CDCl₃): δ 7,79 (d, J = 8,42 Hz, 2H), 7,47 (m, 3H), 7,42 (m, 1H), 7,34 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,23 (m, 3H), 7,11 (m, 2H), 3,04 (s, 3H)

Hmotnostní spektrum (CI, CH₄) m/z 309 (M+H), 337 (M+C₂H₅)

Analýza pro C₁₉H₁₆O₂S:

vypočteno: C 74,00, H 5,23, S 10,40

nalezeno: C 74,01, H 5,13, S 10,63 %.

Příklad 1a

2-[(4'-methylthio)fenyl]-1-bifenyl (metoda 2)

A. 2-Fenyl-1-fenoxytrifluormethansulfonát

Směs 2-fenylfenolu (5 g, 24,4 mmol), N,N-dimethylaminopyridinu (0,61 g, 4,99 mmol) a 2,6-lutidinu (4,1 ml, 35,0 mmol) v dichlormethanu (180 ml) se ochladí na -30 °C, načež se k ní přidá anhydrid trifluormethansulfonové kyseliny (5,90 ml, 35,0 mmol) a chladicí lázeň se odstaví. Po 1 hodině při teplotě místnosti se reakční směs promyje 0,5N kyselinou chlorovodíkovou,
 25 vodou, nasyceným hydrogenuhlíčanem sodným a vodným roztokem chloridu sodného, vysuší a přefiltruje. Filtrát se zkoncentruje, čímž se získá požadovaný trifluormethansulfonát (8,80 g, 99 %) ve formě žlutého oleje.

¹H NMR (CDCl₃): δ 7,35 – 7,50 (m, 9H)

Hmotnostní spektrum (CI, CH₄) m/z 303 (M+H), 331 (M+C₂H₄)

B. 2-[(4'-methylthio)fenyl]-1-bifenyl

2-Fenyl-1-fenoxytrifluormethansulfonát (13,75 g, 45,5 mmol), 4-methylthiobenzenboronová kyselina (8,4 g, 50,0 mmol) a fosforečnan draselný (12,6 g, 59,0 mmol) se suspendují v 1,4-dioxanu. Suspenze se odplyní 30minutovým probubláváním dusíkem a přidá se k ní tetra-
 35 kis(trifenylfosfin)palladium (1,30 g, 1,14 mmol). Reakční směs se 24 hodin zahřívá ke zpětnému toku, ochladí a přefiltruje. Filtrát se zkoncentruje a zbytek se rozpustí v ethylacetátu. Ethylacetátový roztok se promyje vodou a vodným roztokem chloridu sodného a vysuší. Surový produkt se přečistí chromatografií na silikagelu za použití hexanu, jako elučního činidla a překrystalováním z ethanolu. Získá se požadovaný produkt (4,27 g) ve formě bílých krystalů
 40 o teplotě tání 42 až 44 °C. Matečný louh se zkoncentruje, čímž se získá další 4,98 g produktu.

¹H NMR (CDCl₃): δ 7,41 (s, 4H), 7,23 (m, 3H), 7,26 (m, 2H), 7,13 – 7,04 (m, 4H), 2,45 (s, 3H)

Hmotnostní spektrum m/z 277,1 (M+H), 294,1 (M+NH₄)

Analýza pro C₁₉H₁₆S:

vypočteno: C 82,56, H 5,84, S 11,60

nalezeno: C 82,39, H 5,77, S 11,60 %.

C. 2-[(4'-methylthio)fenyl]-1-bifenyl

4'-Methylthiofenyl-2-fenylbenzen (2,0 g, 7,30 mmol) se rozpustí v dichlormethanu (60 ml). Dichlormethanový roztok se ochladí na 0 °C a přidá se k němu 3-chlorperoxobenzoová kyselina

(3,40 g, 15,9 mmol). Reakční směs se 3 hodiny míchá, promyje hydrogenuhlíčanem sodným, hydrogensíranem sodným, chloridem sodným a vysuší. Surový produkt se přečistí chromatografií na silikagelu za použití směsi hexanu a ethylacetátu v poměru 4 : 1, jako elučního činidla a překrystalováním ze směsi dichlormethanu a hexanu. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu (0,64 g, 28,6 %) ve formě krystalické pevné látky o teplotě tání 135 až 137 °C.

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,79 (d, J = 8,42 Hz, 2H), 7,47 (m, 3H), 7,42 (m, 1H), 7,34 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,23 (m, 3H), 7,11 (m, 2H), 3,04 (s, 3H)

Hmotnostní spektrum m/z 309 (M+H), 326 (M+NH₄)

KR (KBr): 1312, 1154, 760 cm^{-1}

10 Analýza pro $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{S}$:

vypočteno: C 74,00, H 5,23, S 10,40

nalezeno: C 74,07, H 5,17, S 10,37 %.

15 Příklad 109

1–Cyklohexen–2–(4′–methylsulfonylphenyl)benzen

A. 2–(4′–methylthiofenyl)–1–(1–hydroxy–1–cyklohexyl)benzen

2–Brom–(4′–methylthiofenyl)benzen (3,02 g, 10,8 mmol) se rozpustí v tetrahydrofuranu (35 ml). Vzniklý roztok se ochladí na –78 °C a pomalu se k němu přidá *n*-butyllithium (4,5 ml, 11,3 mmol). Světle žlutá směs se 2 hodiny míchá při –78 °C, načež se k ní přidá cyklohexanon (1,3 ml, 12,9 mmol). Reakční směs se míchá 18 hodin, nechá zahřát na teplotu místnosti, a zředí vodou a ethylacetátem. Vodná vrstva se extrahuje ethylacetátem. Spojené organické vrstvy se vysuší a přefiltrují. Filtrát se zkoncentruje a surový produkt se přečistí chromatografií na silikagelu za použití směsi hexanu a ethylacetátu v poměru 6 : 1, jako elučního činidla. Získá se požadovaný produkt (2,51 g, 77 %) ve formě čirého oleje.

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,58 (d, 1H), 7,36 (m, 2H), 7,27 (m, 4H), 7,04 (dd, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,34 (t, 1H), 1,83 – 1,10 (m, 10H)

Hmotnostní spektrum (s vysokým rozlišením, EI/DEP):

30 vypočteno: M^+ 298,139137, nalezeno: M^+ 298,138665.

B. 1–Cyklohexen–2–(4′–methylthiofenyl)benzen

Sloučenina z příkladu 109, části A (2,17 g, 7,27 mmol) se rozpustí v toluenu (30 ml). Ke vzniklému roztoku se přidá katalytické množství *p*-toluensulfonové kyseliny (0,05 g). Reakční směs se zahřívá ke zpětnému toku, po 4 hodinách ochladí, promyje hydrogenuhlíčanem sodným, vysuší a přefiltruje. Filtrát se zkoncentruje a surový produkt se přečistí chromatografií na silikagelu za použití směsi hexanu a ethylacetátu v poměru 4 : 1, jako elučního činidla a překrystalováním z methanolu. Získá se cykloalken (1,29 g, 65 %) ve formě bílých krystalů o teplotě tání 71 až 73 °C. Matečný loup se zkoncentruje, čímž se získá dalších 0,15 g produktu.

40 ^1H NMR (CDCl_3): δ 8,37 (d, J = 8,42 Hz, 2H), 7,28 (m, 6H), 5,67 (m, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,09 (m, 2H), 1,83 (m, 2H), 1,53 (m, 4H).

Analýza pro $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{S}$:

vypočteno: C 81,38, H 7,19, N 11,43

nalezeno: C 81,17, H 7,16, S 11,53 %

45

C. 1–Cyklohexen–2–(4′–methylsulfonylphenyl)benzen

Sloučenina z příkladu 109 části B (1,35 g, 4,80 mmol) se suspenduje v methanolu (125 ml). Vzniklá suspenze se ochladí na 0 °C a přidá se k ní Oxone® (8,30 g, 13,0 mmol) ve vodě (50 ml). Hustá suspenze se nechá zahřát na teplotu místnosti a 18 hodin míchá. Výsledná směs se zředí

vodou (200 ml) a shromáždí se bílá krystalická látka. Získaný produkt se opláchne vodou, zředěným roztokem hydrogensířičitanu sodného a vodou, vysuší za vakua a přečistí chromatografií na silikagelu za použití směsi hexanu a ethylacetátu v poměru 4 : 1, jako elučního činidla. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu (0,524 g, 35 %) ve formě bezbarvých krystalů o teplotě tání 126 až 128 °C. Matečný louh se zkoncentruje, čímž se získá dalších 0,278 g produktu.

¹H NMR (CDCl₃): δ 7,95 (d, J = 8,42 Hz, 2H), 7,63 (d, J = 8,42 Hz, 2H), 7,36 – 7,25 (dm, 4H), 5,63 (m, 1H), 3,10 (s, 3H), 2,06 (m, 2H), 1,874 (m, H), 1,52 – 1,45 (m, 4H)

Analýza pro C₁₉H₂₀O₂S:

vypočteno: C 73,04, H 6,45, S 10,26

nalezeno: C 73,22, H 6,47, S 10,46 %.

Příklad 130

3-(4'-methylsulfonylphenyl)-4-fenylfenol

A. 3-Nitro-4-fenylacetofenon

Směs 4-brom-3-nitroacetofenonu (2,0 g, 8,19 mmol), fenylboronové kyseliny (1,2 g, 9,83 mmol) a tetrabutylamoniumbromidu (0,13 g, 0,41 mmol) ve 2M uhličitane sodném (35 ml), ethanolu (20 ml) a toluenu (65 ml) se odplyní 30-minutovým probubláváním dusíkem, 4 hodiny zahřívá ke zpětnému toku a ochladí. Vrstvy se oddělí. Vodná vrstva se extrahuje ethylacetátem a spojené organické vrstvy se vysuší a přefiltrují. Filtrát se zkoncentruje a zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití směsi hexanu a ethylacetátu v poměru 4 : 1, jako elučního činidla. Získá se požadovaný produkt (1,98 g, 89 %) ve formě žlutého prášku.

¹H NMR (CDCl₃): δ 8,39 (d, 1H), 8,16 (dd, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,43 (m, 3H), 7,32 (dd, 2H), 2,69 (s, 3H)

Hmotnostní spektrum 242,1 (M+H)

B. 3-Amino-4-fenylacetofenon

Směs produktu z příkladu 130 části A (2,0 g, 8,29 mmol), chloridu cínatého (8,23 g, 36,48 mmol), ethanolu (30 ml) a koncentrované kyseliny chlorovodíkové (7 ml) se 2,5 hodiny zahřívá ke zpětnému toku. Reakční směs se ochladí na 0 °C, zalkalizuje 6M hydroxidem sodným na pH 10 a extrahuje ethylacetátem. Extrakt se vysuší a přefiltruje přes silikagel. Filtrát se zkoncentruje a zbytek promyje na vrstvě silikagelu za použití chloroformu, jako elučního činidla. Rozpouštědlo se odstraní a získá se amin (1,20 g, 69 %) ve formě žlutého prášku.

¹H NMR (CDCl₃): δ 7,47 (d, 1H), 7,46 (s, 3H), 7,38 (dd, 2H), 7,36 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 3,90 (s, 2H), 2,60 (s, 3H)

Hmotnostní spektrum m/z 212,1 (M+H)

C. 5-Aceto-2-fenylbenzendiazoniumtetrafluorborát

Sloučenina z příkladu 130 části B (0,50 g, 2,36 mmol) se rozpouští v dichlormethanu (3 ml). Vzniklý roztok se pomalu při -15 °C přidá k etherátu fluoridu boritého v dichlormethanu (10 ml). Ke vzniklé směsi se přidá roztok izoamylnitritu (0,35 g, 2,60 mmol) v dichlormethanu (3 ml), ledová lázeň se odstaví a vyloučí se hnědá sraženina. K výsledné suspenzi se přidá pentan (20 ml) a vzniklá směs se 20 minut znovu chladí na -15 °C, Filtrací se získá diazoniová sůl (0,76 g) ve formě světle hnědého prášku.

¹H NMR (CDCl₃): δ 9,55 (d, 1H), 8,71 (dd, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,69 (s, 5H), 2,79 (s, 3H)

D. 5-Aceto-2-fenylbenzotrifluormethansulfonát

5-Aceto-2-fenylbenzotriazoliniumtetrafluorborát (1,46 g, 4,79 mmol) se při -15 °C pomalu přidá k trifluormethansulfonové kyselině (10 ml). Reakční směs se 20 minut zahřívá na 50 °C a poté nalije na led (25 g). Vodná vrstva se extrahuje ethylacetátem, vysuší a přefiltruje. Filtrát se zkoncentruje a zbytek se přečistí chromatografií na silikagelu za použití směsi hexanu a ethylacetátu v poměru 4 : 1, jako elučního činidla. Získá se trifluormethansulfonát (0,428 mg, 77 %) ve formě hnědého sirupu.

¹H NMR (CDCl₃): δ 8,04 (dd, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,48 (s, 5H), 2,67 (s, 3H)

Hmotnostní spektrum m/z 345 (M+H)

E. 3-(4'-Methylthiofenyl)-4-fenylacetofenon

Směs sloučeniny z příkladu 130 části D (1,22 g, 3,54 mmol), 4-methylthiofenylboronové kyseliny (0,71 g, 4,25 mmol) a terciárního fosforečnanu draselného (1,13 g, 5,32 mmol) v 1,4-dioxanu se odplyní 15minutovým probubláváním dusíku a přidá se k ní tetrakis(trifenylfosfin)palladium (0,10 g, 0,089 mmol). Reakční směs se 18 hodin zahřívá ke zpětnému toku, ochladí, přefiltruje a filtrát se zkoncentruje. Zbytek se přečistí chromatografií na silikagelu za použití směsi hexanu a ethylacetátu v poměru 4 : 1, jako elučního činidla. Získá se požadovaný produkt (1,02 g, 90 %) ve formě hnědého sirupu.

¹H NMR (CDCl₃): δ 7,99 (d, 2H), 7,53 (d, 1H), 7,48 (s, 2H), 7,27 (d,s, 2H), 7,17 (dd, 2H), 7,14 (q, 3H)

Hmotnostní spektrum m/z 319 (M+H)

F. 3-(4'-Methylsulfonylphenyl)-4-fenylfenol

K produktu z příkladu 130 části E (0,30 g, 0,942 mmol) se přidá peroxooctová kyselina (10 ml) a poté koncentrovaná kyselina sírová (0,25 ml). Reakční směs se 48 hodin míchá při teplotě místnosti a nalije na směs ledu a 20% hydrogensířičitanu sodného (10 ml). Vodná směs se extrahuje ethylacetátem. Organická vrstva se vysuší, přefiltruje a filtrát se zkoncentruje. Zbytek se přečistí opakovanou chromatografií na silikagelu za použití směsi hexanu a ethylacetátu v poměru 2 : 1, jako elučního činidla. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu (0,064 g, 21 %) ve formě bílého prášku.

¹H NMR (CDCl₃): δ 7,79 (d, 2H), 7,35 (d, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,21 (d, 1H), 7,19 (d, 2H), 7,06 (m, 2H), 6,97 (dd, 1H), 6,90 (d, 1H), 4,96 (s, 1H), 3,05 (s, 3H)

Hmotnostní spektrum s vysokým rozlišením m/z
vypočteno: 342,1, nalezeno: 342,116391 (M+NH⁴)

Příklad 151

1-[2-(4-methylsulfonylphenyl)phenyl]piperidin

A. 2-[(4-methylthio)fenyl]valin

Směs 2-bromanilinu (2,0 g, 11,62 mmol), 4-methylthiofenylboronové kyseliny (2,3 g, 13,69 mmol), tetrabutylamoniumbromidu (0,19 g, 0,58 mmol) a 2M uhličitany sodného (12 ml) v 85 ml směsi toluenu a ethanolu v poměru 2 : 1 se odplyní 10minutovým probubláváním dusíkem, načež se k ní přidá tetrakis(trifenylfosfin)palladium (54 mg, 0,047 mmol). Reakční směs se 5 hodin zahřívá ke zpětnému toku, ochladí a zkoncentruje. Zbytek se zředí ethylacetátem a vodou. Vodná vrstva se extrahuje ethylacetátem. Spojené organické vrstvy se vysuší síranem hořečnatým, přefiltrují a zkoncentrují. Surový produkt se chromatografuje za použití směsi hexanu a ethylacetátu, jako elučního činidla. Získá se pevná látka (1,4 g, 56 %) o teplotě tání 70 až 72 °C.

NMR (CDCl₃): δ 7,41 – 7,32 (m, 4H), 7,18 – 7,09 (m, 2H), 6,85 – 6,75 (m, 2H), 3,75 (brd. m, 2H), 2,53 (s, 3H) ppm

Hmotnostní spektrum (NH₃-Cl) m/z 215,9 (M+H⁺, 100%).

5 B. 1-[2-(4-methylthiofenyl)fenyl]piperidin

Ke směsi produktu z části A (0,3 g, 1,39 mmol), ethanolu (10 ml) a triethylaminu (0,39 ml, 2,77 mmol) se přidá 1,5-dibrompentan (0,29 ml, 2,08 mmol). Reakční směs se 48 hodin zahřívá ke zpětnému toku a zkoncentruje. Zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití hexanů, jako elučního činidla. Získá se růžový olej (0,147 g, 37 %).

10 NMR (CDCl₃): δ 8,73 (d, 2H), 7,3 (d, 2H), 7,36 – 7,30 (m, 2H), 7,15 – 7,10 (m, 2H), 2,87 – 2,85 (m, 4H), 2,62 (s, 3H), 1,55 (s, 6H)

Hmotnostní spektrum (NH₃-Cl) m/z 284,2 (M+H⁺, 100%).

C. 1-[2-(4-methylsulfonyl)fenyl]piperidin

15 Ke směsi sloučeniny z příkladu 195 části C (0,145 g, 0,512 mmol) v methanolu (15 ml) ochlazenému na 0 °C se přidá Oxone[®] (0,79 g, 1,28 mmol). Reakční směs se přes noc míchá při teplotě místnosti, zředí methylenchloridem a extrahuje. Spojené organické vrstvy se promyjí hydrogenuhlíčanem sodným, hydrogensířičitanem sodným, chloridem sodným a vysuší síranem hořečnatým. Surový produkt se chromatografuje za použití směsi hexanů a ethylacetátu, jako elučního
20 činidla a překrystalováním ze směsi methylenchloridu a hexanů. Získá se pevná látka (50 mg, 31 %) o teplotě tání 140 až 140,5 °C.

¹H NMR (CDCl₃): δ 7,97 – 7,85 (dd, 4H), 7,36 (t, 1H), 7,23 – 7,20 (dd, 1H), 7,10 – 7,05 (m, 2H), 3,10 (s, 3H), 2,75 (m, 4H), 1,43 (m, 6H)

Hmotnostní spektrum s vysokým rozlišením pro C₁₈H₂₁NSO₂: vypočteno: 316,137126, nalezeno:
25 316,136504

Příklad 153

1-[2-(4'-Methylsulfonyl)fenyl]pyrrol

30

A. 1-(2-bromfenyl)pyrrol

Směs 2-bromanilinu (1,72 g, 10 mmol), 2,5-dimethoxytetrahydrofuranu (1,32 g, 10 mmol) v ledové kyselině octové (4,5 ml) se 2 hodiny pod atmosférou dusíku za míchání zahřívá ke zpětnému toku a poté nechá zchladnout na teplotu místnosti. Rozpouštědlo se odstraní za
35 sníženého tlaku a zbytek se přečistí mžikovou sloupcovou chromatografií za použití směsi hexanů a ethylacetátu v poměru 9 : 1, jako elučního činidla. Získá se požadovaný pyrrol (1,85 g, 8,33 mmol, 83,3 %) ve formě čiré kapaliny.

¹H NMR (CDCl₃): δ 7,70 – 6,35 (m, 8H),

KR (KBr) 3102, 1588 cm⁻¹

40 Hmotnostní spektrum m/z 221,9 (M+H)⁺

B. 1-[2-(4-Methylthiofenyl)fenyl]pyrrol

Směs 1-(2-bromfenyl)pyrrolu (0,666 g, 3,0 mmol), 4-methylthiofenylboronové kyseliny (0,554 g, 1,1 ekvivalentu), 2M vodného roztoku uhličitanu sodného (6 ml) a toluenu (30 ml) se
45 míchá při teplotě místnosti pod atmosférou dusíku. Získanou směsí se 20 minut nechá probublávat dusík a přidá se k ní tetrakis(trifenyfosfin)palladium (100 mg, jako katalyzátor). Reakční směs se 4 hodiny za míchání zahřívá ke zpětnému toku, nechá zchladnout na teplotu místnosti a nalije do 100 ml vody. Vodná směs se extrahuje 3 x 100 ml ethylacetátu. Spojené organické vrstvy se vysuší bezvodým síranem hořečnatým, přefiltrují a za sníženého tlaku se odstraní

rozpouštědlo. Zbytek se přečistí mžikovou sloupcovou chromatografií za použití směsi hexanů a ethylacetátu v poměru 29 : 1, jako elučního činidla. Získá se kopulační produkt ve formě oleje (0,74 g, 2,79 mmol, 92,9 %).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 7,44 – 6,16 (m, 12H), 2,46 (s, 3H)

5 IR (in substantia): 2918, 1596 cm^{-1}

Hmotnostní spektrum m/z 266,0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

C. 1-[2-(4-Methylsulfonylphenyl)phenyl]pyrrol

Směs 1-[2-(4-methylthiofenyl)phenyl]pyrrolu (0,74 g, 2,788 mmol) a methylenchloridu (35 ml) se za chlazení lázní ze směsi soli a ledové vody míchá pod atmosférou dusíku a přidá se k ní v jedné dávce 3-chlorperoxobenzoová kyselina (50 až 60%, 1,924 g, více než 2 ekvivalenty). Vzniklý roztok se nechá zahřát na teplotu místnosti, míchá přes noc a nalije do nasyceného roztoku hydrogensířičitanu sodného. Vzniklá směs se extrahuje methylenchloridem (3 x 50 ml). Spojené organické vrstvy se promyjí nasyceným hydrogenuhlíčitanem sodným, vysuší bezvodým síranem hořečnatým a přefiltrují. Rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku a zbytek se přečistí mžikovou sloupcovou chromatografií za použití směsi hexanů a ethylacetátu v poměru 2 : 1, jako elučního činidla. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu ve formě špinavě bílého prášku (0,16 g, 0,538 mmol, 19,2 %).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 7,88 – 6,15 (m, 12H), 3,06 (s, 3H)

20 IR (KBr): 2922, 1602 cm^{-1}

Hmotnostní spektrum m/z 298,0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Příklad 201

25 1-Fenoxy-2-(4'-methylsulfonylphenyl)benzen

A. 2-(4'-Methylthiofenyl)fenol

Směs 2-bromfenolu (3,0 g, 17,0 mmol), 4-methylthiobenzenboronové kyseliny (3,5 g, 20,8 mmol) a tetrabutylamoniumbromidu (0,28 g, 0,867 mmol) v toluenu (100 ml), ethanolu (25 ml) a 2M uhlíčitanu sodném (50 ml) se odplyní 30-minutovým probubláváním dusíkem a přidá se k ní tetrakis(trifenyfosfin)palladium (0,06 g, 0,052 mmol). Reakční směs se 2,5 hodiny zahřívá ke zpětnému toku, ochladí na teplotu místnosti. Vrstvy se oddělí a vodná vrstva se extrahuje ethylacetátem. Spojené organické vrstvy se vysuší, přefiltrují a filtrát se zkoncentruje. Zbytek se přečistí chromatografií na silikagelu za použití směsi hexanu a ethylacetátu 4 : 1, jako elučního činidla. Získá se požadovaný kopulační produkt (3,03 g, 81 %) ve formě žlutého prášku.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 7,42 (m, 4H), 7,25 (m, 2H), 7,01 (t, 4H), 5,13 (s, 1H), 2,57 (s, 3H)

Hmotnostní spektrum m/z 217 ($\text{M}+\text{H}$)

B. 2-(4''-Nitrofenoxy)-1-(4'-methylthiofenyl)benzen

2-(4'-Methylthiofenyl)fenol (0,4 g, 1,9 mmol) a 1-fluor-4-nitrobenzen (0,27 g, 1,94 mmol) se rozpustí v dimethylformamidu (2 ml). Výsledný roztok se ochladí na 0 °C a přidá se k němu natriumhydrid (80% disperze v oleji, 0,063 g, 2,1 mmol). Reakční směs se nechá zahřát na teplotu místnosti, 18 hodin míchá a zředí ethylacetátem a vodou. Vodná vrstva se extrahuje ethylacetátem. Spojené organické vrstvy se promyjí vodným roztokem chloridu sodného, vysuší, přefiltrují a filtrát se zkoncentruje. Zbytek se přečistí chromatografií na silikagelu za použití směsi hexanu a ethylacetátu v poměru 6 : 1, jako elučního činidla a překrystalováním ze směsi dichlormethanu a hexanu. Získá se požadovaný produkt (0,59 g, 96 %) ve formě žlutých krystalů o teplotě tání 70 až 72 °C.

^1H NMR (CDCl_3): δ 8,11 (d, $J = 9,15$ Hz, 2H), 7,15 (dd, 1H), 7,41 – 7,36 (m, 4H), 7,20 (d, $J = 8,42$ Hz, 2H), 7,14 (dd, 1H), 6,88 (d, $J = 9,15$ Hz, 2H), 2,46 (s, 3H)

IR (KBr): 1514, 1342 cm^{-1}

Analýza pro $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{S}$:

- 5 vypočteno: C 67,64, H 4,48, N 4,15
nalezeno:; C 67,60, H 4,39, N 4,09 %

C. 2-Fenoxy-1-(4'-methylthiofenyl)benzen

- Směs sloučeniny z příkladu 201 části B (0,18 g, 0,53 mmol), železný prach (0,1 g, 1,8 mmol),
10 ledová kyselina octová (0,3 ml, 5 mmol) a ethanol (10 ml) se 4 hodiny zahřívá ke zpětnému toku,
ochladí a přefiltruje. Filtrát se zkoncentruje za sníženého tlaku. K surovému aminu se přidá tetra-
hydrofuran (11 ml), vzniklá směs se zahřeje a přidá se k ní izoamylnitrit (0,143 ml, 1,06 mmol).
Reakční směs se 4 hodiny zahřívá ke zpětnému toku a zkoncentruje. Zbytek se chromatografuje
15 na silikagelu za použití směsi hexanu a dichlormethanu, jako elučního činidla. Získá se požado-
vaný produkt (0,096 g, 61 %) ve formě žlutého oleje.

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,49 (d, $J = 8,42$ Hz, 2H), 7,45 (dd, 1H), 7,30 – 7,19 (m, 6H), 7,05 (m, 2H),
6,94 (d, $J = 8,42$ Hz, 2H), 2,48 (s, 3H)

Hmotnostní spektrum m/z 293 ($\text{M}+\text{H}$).

20 D. 1-Fenoxy-2-(4'-methylsulfonylphenyl)benzen

- Produkt z příkladu 201 části C (0,096 g, 0,35 mmol) se rozpustí v dichlormethanu (5 ml).
Vzniklý roztok se ochladí na 0 °C a přidá se k němu 3-chlorperoxobenzoová kyselina (0,15 g,
0,73 mmol). Reakční směs se 18 hodin míchá při teplotě místnosti a zředí dichlormethanem.
Zředěný roztok se postupně promyje hydrogenuhličitanem sodným, hydrogensířičitanem sodným
25 a chloridem sodným, vysuší a přefiltruje. Filtrát se zkoncentruje a surový produkt se chromato-
grafuje na silikagelu za použití směsi hexanu a ethylacetátu v poměru 4 : 1, jako elučního činidla
a překrystalováním ze směsi dichlormethanu a ethylacetátu. Získá se sloučenina uvedená v nad-
pisu (0,063 g, 56 %) o teplotě tání 130 až 131 °C. Matečný louh se zkoncentruje, čímž se získá
další 0,02 g produktu.

- 30 ^1H NMR (CDCl_3): δ 7,94 (d, $J = 8,79$ Hz, 2H), 7,77 (d, $J = 8,79$ Hz, 2H), 7,46 (dd, 1H), 7,37
(m, 4H), 7,09 (m, 2H), 6,94 (dd, 2H), 3,06 (s, 3H)

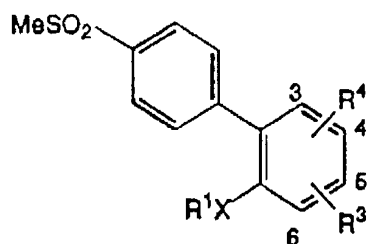
Hmotnostní spektrum m/z 325 ($\text{M}+\text{H}$), 342 ($\text{M}+\text{NH}_4$)

Analýza pro $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{S}$:

- 35 vypočteno: C 70,35, H 4,97, S 9,88
nalezeno: C 70,28, H 4,89, S 9,99

Za použití výše popsaných postupů nebo jejich variací, které jsou odborníkům v oboru syntézy
chemických sloučenin zřejmé, je možno také vyrobit sloučeniny uvedené dále v tabulkách 1 až 3.

T a b u l k a 1



Př. č.	R1X	R3	R4	t.t. (°C)	Hmot. spektrum (M+H) +
1	Ph	H	H	135-137	326 ^a
2	4-F-Ph	H	H	165-167	327
3	4-Me-Ph	H	H	131-133	340 ^a
4	3-MeO-Ph	H	H	121-122	356 ^a
5	4-MeO-Ph	H	H	141-144	339
6	3,4-(MeO) ₂ -Ph	H	H	161-163	386 ^a
7	4-Br-Ph	H	H		
8	3-EtO-Ph	H	H		
9	4-CF ₃ CH ₂ O-Ph	H	H		
10	4-MeOCH ₂ O-Ph	H	H		
11	4-MeCOO-Ph	H	H		
12	4-Me ₂ NCOO-Ph	H	H		
13	4-PhCH ₂ COO-Ph	H	H		
14	4-PhCOO-Ph	H	H		
15	4-PhCH ₂ OOC-Ph	H	H		
16	4-NH ₂ -Ph	H	H	100-103	324
17	3-Cl-Ph	H	H		
18	4-NO ₂ -Ph	H	H		
19	4-EtS-Ph	H	H		
20	4-Me ₂ N-Ph	H	H	180-182	352
21	4-MeC(=O)-Ph	H	H		
22	4-MeC(=O)NH-Ph	H	H		
23	4-PhCH ₂ NH-Ph	H	H		
24	4-PhNH-Ph	H	H		
25	4-MeONH-Ph	H	H		
26	4-MeOOCNH-Ph	H	H		
27	4-PhCH ₂ OOCNH-Ph	H	H		
28	4-PhOOCNH-Ph	H	H		
29	4-MeNHCONH-Ph	H	H		
30	4-PhCONH-Ph	H	H		
31	4-PhSO ₂ NH-Ph	H	H		
32	4-(4-MePhSO ₂ NH)-Ph	H	H		
33	4-PhCH ₂ SO ₂ NH-Ph	H	H		
34	4-N-pyrrolidinyl-Ph	H	H		
35	4-N-piperidinyl-Ph	H	H		
36	4-N-morfolinyl-Ph	H	H		
37	4-(1-piperazinyl)-Ph	H	H		
38	4-(4-Me-1-piperazinyl)-Ph	H	H		

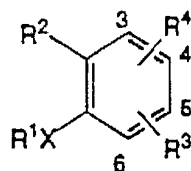
Př. č.	R1X	R3	R4	t.t. (°C)	Hmot. spektrum (M+H) +
39	4-(4-benzyl-1-piperazinyl)-Ph	H	H		
40	4-Br-Ph	H	H		
41	4-CHO	H	H	176	354 ^a
42	4-MeOCH ₂ -Ph	H	H	88	370 ^a
43	4-HOCH ₂ -Ph	H	H	134	356 ^a
44	4-CF ₃ -Ph	H	H		
45	3-pyridazinyl	H	H		
46	2-benzofuranyl	H	H		
47	5-benzothienyl	H	H	183-185	382 ^a
48	2-benzothienyl	H	H	165-167	382 ^a
49	2-naftyl	H	H	183-184	359
50	5-MeO-2-naftyl	H	H	202-204	395
51	3-pyridyl	H	H	190	310
52	2-chinolyl	H	H	148-149	360
53	3-chinolyl	H	H	140-141	360
54	6-chinolyl	H	H		
55	2-thienyl	H	H		
56	2-thiazolyl	H	H		
57	3-thienyl	H	H		
58	2-furyl	H	H		
59	2-oxazolyl	H	H		
60	N-methyl-2-pyrrolyl	H	H		
61	3-isoxazolyl	H	H		
62	3-isothiazolyl	H	H		
63	2-benzothiazolyl	H	H		
64	2-benzoxazolyl	H	H		
65	3-benzindazolyl	H	H		
66	5-benzotriazolyl	H	H		
67	3-benzoisothiazolyl	H	H		
68	3-benzoisoxazolyl	H	H		
69	3-isochinolyl	H	H		
70	1-cyklohexenyl	H	H	126-128	313
71	cyklohexyl	H	H	151-153	332 ^a
72	cyklopentyl	H	H		
73	3-Et-cyklohexyl	H	H		
74	4-MeO-cyklohexyl	H	H		
75	2-Cl-cyklopentyl	H	H		
76	3-F-cyklopentyl	H	H		
77	2-HO-cyklohexyl	H	H		
78	4-F-Ph	4-NH ₂	H	168-170	359 ^a
79	4-F-Ph	5-NH ₂	H	157-159	359 ^a
80	4-F-Ph	4-NO ₂	H	170-172	389 ^a
81	4-F-Ph	5-NO ₂	H	214-216	389 ^a
82	4-F-Ph	4-Me	H		
83	4-F-Ph	4-CF ₃	H		
84	4-F-Ph	4-Br	H		
85	4-F-Ph	4-Cl	H		
86	4-F-Ph	4-CN	H		
87	Ph	4-OH	H	74	342 ^a

Př. č.	R ¹ X	R ³	R ⁴	t.t. (°C)	Hmot. spektrum (M+H) +
88	4-F-Ph	4-OMe	5- Cl		
89	4-F-Ph	4-CH ₂ COOMe	H		
90	4-F-Ph	5-CH ₂ COOMe	H		
91	4-F-Ph	4-COOMe	H		
92	4-F-Ph	5-COOMe	H		
93	4-F-Ph	4-C(=O)Me	H	135	386 ^a
94	Ph	4-SPh	H		
95	Ph	5-SO ₂ Me	H		
96	Ph	4-CH=CH ₂	H		
97	Ph	4-NMe ₂	H		
98	Ph	4-SO ₂ NH ₂	H		
99	Ph	4-SO ₂ CF ₃	H		
100	Ph	4-SO ₂ CH ₂ Ph	H		
101	Ph	4-F	5-F		
102	Ph	4-CONH ₂	H		
103	4-F-Ph	4CH(Me)CO- OMe	H		
104	4-F-Ph	4-C(=O)Ph	H		
105	Ph	5- CH(Me)OMe	H		
106	Ph	4- CH ₂ CH ₂ OPh	H		
107	Ph	4-CH ₂ OCOMe	H		
108	Ph	4- CH ₂ OCH ₂ OMe	H		
109	Ph	H	5- CF ₃		
110	Ph	4-CFH ₂	H		
111	Ph	4-CH ₂ OH	H		
112	Ph	4-CH ₂ O- cyklohexyl	H		
113	Ph	4- CH ₂ OCONHMe	H		
114	Ph	4-CH ₂ OCO- NHCH ₂ Ph	H		
115	Ph	4-CH ₂ OCO- (4-ClPh)	H		
116	Ph	4-CH ₂ OCH ₂ F	H		
117	Ph	4-CH ₂ O- CH ₂ OCOMe	H		
118	Ph	4-CH ₂ O- CH ₂ NMe ₂	H		
119	Ph	4-CH ₂ O- CH ₂ Ph	H		
120	Ph	4-CH ₂ O- CH ₂ COMe	H		
121	Ph	4-CH ₂ O- CH ₂ COOMe	H		

Př. č.	R1X	R3	R4	t.t. (°C)	Hmot. spektrum (M+H) +
123	Ph	4-CH ₂ O- CH ₂ -2- thienyl	H		
124	Ph	4-CH ₂ O- CH ₂ -2- pyridyl	H		
125	Ph	4-CH ₂ NMe ₂	H		
126	Ph	4-CH ₂ Ph	H		
127	Ph	4-CH ₂ CONH ₂	H		
128	Ph	4-CH ₂ -2- thienyl	H		
129	Ph	4-CH ₂ -2- pyrimidyl	H		
130	Ph	4-CH=CHCN	H		
131	Ph	4- CH=CHCOMe	H		
132	Ph	4- CH=CHCOOH	H		
133	Ph	4-CH=CHNO ₂	H		
134	Ph	4-CH=CH- CH ₂ NMe ₂	H		
135	(E)-4-F-C ₆ H ₅ CH=CH-	H	H		
136	2-(4-fluorfenyl)-2- methylethyl	H	H		
137	4-F-C ₆ H ₅ C(CH ₃)=CH-	H	H		
138	fenylthio	H	H		
139	benzylthio	H	H		
140	C ₆ H ₅ CH(CH ₃)S-	H	H		
141	4-fluorfenoxy	H	H	126-128	360
142	4-fluorbenzoyl	H	H		
143	cyklohexyloxy	H	H	olej	331
144	fenoxy	H	H	130-131	325
145	benzyloxy	H	H	95-97	339
146	3-pyridyloxy	H	H		
147	C ₆ H ₅ C(=O)CH ₂ -	H	H		
148	fenoxymethyl	H	H		
149	fenylmethylthio	H	H		
150	C ₆ H ₅ C(=O)CH ₂ -	H	H		
151	1-piperdinyloxy	H	H	140- 140,5	316
152	C ₆ H ₅ C≡C-	H	H	94-96	350 ^a
153	1-pyrrolyl	H	H	133-135	298

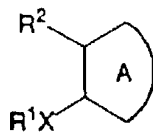
^a (M+NH₄)⁺

T a b u l k a 2



Př. č.	R ¹ X	R ²	R ³	R ⁴	t.t. (°C)	Hmot. spektrum (M+H) +
301	4-MePh	5-MeSO ₂ -2-pyridyl	H	H		
302	4-F-Ph	5-MeSO ₂ -2-pyridyl	H	H		
303	Ph	2-MeSO ₂ -5-pyridyl	H	H	104, 5-107	310
304	Ph	3-F-4-MeSO ₂ -Ph	H	H		
305	Ph	2-Cl-4-MeSO ₂ -Ph	H	H		
306	Ph	3-Me-4-MeSO ₂ Ph	H	H		
307	Ph	3-MeO-4-MeSO ₂ -Ph	H	H		
	4-MeOPh	5-MeSO ₂ -2-pyridyl	H	H		
308						
309	4-MeOPh	2-MeSO ₂ -5-pyridyl	H	H		
310	4-MePh	2-MeSO ₂ -5-pyridyl	H	H		
311	4-F-Ph	2-MeSO ₂ -5-pyridyl	H	H		
312	Ph	4-H ₂ NSO ₂ -Ph	H	H	183-184	310

T a b u l k a 3



Př. č.	R ¹ X	R ²	A	t.t. (°C)	Hmot. spektrum (M+H) +
401	Ph	4-MeSO ₂ Ph	2,3-naftyl	139- 140	359
402	4-F-Ph	4-MeSO ₂ Ph	1,2-naftyl		
403	4-F-Ph	4-MeSO ₂ Ph	1,2,3,4-tetrahydro-6,7-naftyl		
404	4-F-Ph	4-MeSO ₂ Ph	1,2,3,4-tetrahydro-5,6-naftyl		
405	4-F-Ph	4-MeSO ₂ Ph	5,6-benzothienyl		
406	4-F-Ph	4-MeSO ₂ Ph	1-Me-6,5-indolyl		
407	4-F-Ph	4-MeSO ₂ Ph	4,5-benzocykloheptyl		
408	4-F-Ph	4-MeSO ₂ Ph	5,6-indanyl		
409	4-F-Ph	4-MeSO ₂ Ph	5,6-benzimidazolyl		
410	Ph	4-MeSO ₂ Ph	2,3-pyridyl	126- 128	310
411	4-F-Ph	4-MeSO ₂ Ph	2,3-pyridyl	147- 148	328
412	4-MeO-Ph	4-MeSO ₂ Ph	2,3-pyridyl	138- 139	340
413	4-MePh	4-MeSO ₂ Ph	2,3-pyridyl		

Průmyslová využitelnost

- 5 Sloučeniny obecného vzorce I jsou inhibitory prostaglandin syntázy, a proto jich lze použít při léčení zánětlivých chorob a jako antipyretických činidel. Inhibiční účinnost sloučenin podle tohoto vynálezu na prostaglandin G/H syntázu je možno demonstrovat zkouškami inhibice prostaglandinu G/H, například za použití stanovení popsaného dále vyvinutého pro zkoušení inhibitorů prostaglandin G/H syntázy. Přednostní sloučeniny podle tohoto vynálezu selektivně inhibují
- 10 aktivitu PGHS 2 a produkci PGE₂ v humánních monocytech, jak je to demonstrováno za použití buněčného stanovení popsaného dále.

- Sloučeniny obecného vzorce I mají schopnost in vivo snižovat horečku, jak je to například demonstrováno zkouškou na zvířecím modelu popsanou dále. Sloučeniny podle vynálezu
- 15 vykazují také in vivo protizánětlivou účinnost, což je demonstrováno dále za použití standardních zkoušek na zvířecích modelech akutního a chronického zánětu. Sloučeniny podle vynálezu mají také schopnost potlačovat a/nebo inhibovat bolest in vivo, což je demonstrováno dále za použití zvířecího modelu analgezie.

- 20 Zkratkou µg se označuje mikrogram, zkratkou mg miligram, zkratkou g gram, zkratkou µl mikrolitr, zkratkou l liter, zkratkou nM nanomolární, zkratkou µM mikromolární, zkratkou mM milimolární, zkratkou M molární a zkratkou nm nanometr. Označení „Sigma“ se používá jako zkratka pro firmu Sigma-Aldrich Corporation of St. Louis, MO.

- 25 Zkoušená sloučenina je považována za účinnou při stanovení inhibice prostaglandin G/H syntázy, které je popsáno dále, pokud inhibuje prostaglandin G/H syntázu s hodnotou IC₅₀ < 300µM. Selektivní inhibitory PGHS-2 vykazují poměr IC₅₀ vs. PGHS-1/IC₅₀ vs. PGHS-2 větší než 1.

Zkouška inhibice prostaglandin G/H syntázy

Aktivita prostaglandin G/H syntázy (cyklooxygenáza, PGHS, Cox) se stanoví spektrofotometricky v podstatě způsobem, který popsali Kulmacz et al. Při této zkoušce se používá redukujícího substrátu TMPD (4,4',4'-tetramethylfenyldiaminu), který při oxidaci poskytuje intenzivní modré zbarvení, jež je možno monitorovat při 610 nm. Zkouška je přizpůsobena pro formát 96-jamkových mikrotitrových ploten, jak je to popsáno dále. Zkoušené sloučeniny se inkubují se zdrojem enzymu, buď PGHS 1 nebo PGHS 2 ve 125 μ l pufru (40 μ M Trismaleát, 0,8% Tween 20, 1,2 μ M hem, 0,4 mg/ml želatina, pH 6,5) po dobu 2 minut při teplotě místnosti a poté se zahájí reakce přidávkem 125 μ l arachidonové kyseliny v pufru (0,1M Tris/HCl, 0,2% Tween 20, pH 8,5), takže konečná koncentrace arachidonátu je 100 μ M. Reakční plotna se ihned poté umístí do čtecího zařízení pro mikrotitrové plotny a zaznamenávají se hodnoty při 610 nm v intervalech 3 sekundy, celkem po dobu 1,5 min. Reakční rychlost se vypočítá ze směrnice lineární části křivky závislosti absorpance na čase. Rychlosti naměřených u kontrolních vzorků (k nimž nebyly přidány inhibitory) se používá pro výpočet inhibice (%) v případě každé zkoušené sloučeniny. Výsledky jsou vyjádřeny hodnotou IC_{50} , která představuje koncentraci přidané sloučeniny vyvolávající 50% inhibici rychlosti zaměřené u kontrolních vzorků.

Porovnání schopnosti přednostně inhibovat PGHS 2 vzhledem k PGHS 1 se provede porovnáním hodnot IC_{50} naměřených v případě dvou izoform tohoto enzymu. Poměr PGHS 1 IC_{50} /PGHS 2 IC_{50} je označován jako poměr selektivity. Sloučeniny s vyšším poměrem selektivity jsou sloučeniny, které jsou účinnější vůči PGHS 2 izoformě tohoto enzymu.

Hodnoty aktivity reprezentativních sloučenin podle tohoto vynálezu při zkoušce inhibice prostaglandin G/H syntázy popsané výše jsou uvedeny v tabulce A, která následuje.

Symbody použité v tabulce A mají tento význam: +++ znamená $IC_{50} < 10 \mu$ M, ++ znamená $IC_{50} = 10$ až 50μ M a + znamená $IC_{50} = 50$ až 300μ M.

30 Tabulka A

Př. č.	IC_{50} (PGHS2)
1	++
2	++
3	++
35 4	++
5	+++
6	+
16	+
20	++
40 41	++
42	+++
43	+
47	++
48	+++
45 49	++
50	++
51	+
52	+
53	+
50 70	++
71	++
78	+
79	+

pokračování tabulky A

Př. č.	IC ₅₀ (PGHS2)
80	++
5 81	++
87	+
93	++
141	+++
143	+++
10 144	+++
145	+
151	++
152	+++
153	+
15 305	+
312	+++
401	++
410	++
411	++
20 412	++

Buněčné stanovení

Monocyty periferní krve člověka pocházejí od normálního dárce krve a z krve se získají leu-
 25 forézu, po níž následuje izolace elutriací. Monocyty se suspendují v médiu RPMI na koncentrace
 2 x 10⁶ buněk/ml a vzniklá suspenze se navzorkuje na 96-jamkovou mikrotitrovou plotnu při
 koncentraci 200 µl/jamka. Zkoušené sloučeniny rozpuštěné na vhodnou koncentraci v dimethyl-
 sulfoxidu se přidávají k buňkám tak, aby výsledná koncentrace dimethylsulfoxidu v médiu byla
 0,5%. Buňky s roztokem sloučeniny nebo samotným dimethylsulfoxidem se inkubují 1 hodinu
 30 při 37 °C a potom se stimulují přídatkem 1 µg/ml LPS (Lipopolysaccharide, Salmonella
 typehrinum, 5 mg/ml v 0,1% vodné TEA) za účelem indukce aktivity enzymu PGHS 2 a
 produkce prostaglandinu. Buňky se 17,5 hodiny inkubují při 37 °C v prostředí 95 % vzduchu a 5
 % oxidu uhličitého. Potom se oddělí supernatanty pro stanovení rozsahu tvorby prostaglandinu
 35 E2 (PGE2) pomocí EIA (PerSeptive Diagnostics). Schopnost zkoušených sloučenin inhibovat
 produkci PGE2 o 50 % ve srovnání s kulturami, k nimž byl přidán samotný dimethylsulfoxid je
 vyjádřena hodnotou IC₅₀, která představuje měřítko účinnosti proti izozymu PGHS 2.

V tabulce B, která následuje, jsou uvedeny výsledky zkoušení aktivity reprezentativních
 sloučenin podle vynálezu při buněčném stanovení popsaném výše.

40 Symboly použité v tabulce B mají tento význam: +++ znamená IC₅₀ < 10nM, ++ znamená
 IC₅₀ = 10 až 50nM a + znamená IC₅₀ = 51 až 100nM.

Tabulka B

Př. č.	IC ₅₀ (PGE2)
2	++
4	+
5	++
20	++
50 41	+
48	++
49	+
81	+
144	+

Zkouška antipyrexie na kryse

Antipyretická účinnost zkoušených sloučenin se stanoví způsobem popsaným v Smith a Hambourger (J. Pharmacol. Exp. Ther. 54, 346 až 351 (1935)). V den 1 se kryší samci ekvilibrují po dobu 7 hodin v prostoru, kde se provádí zkoušení a potom se zvířatům zamezí přístup k potravě a podá se jim subkutánně 20% roztok Schiffových pivovarských kvasnic (v roztoku chloridu sodného), aby se u nich vyvolala horečka. Kontrolní skupina obdrží pouze samotný roztok chloridu sodného. V den 2, počínaje 19. hodinou po podání výše uvedených látek se začne krysám měřit teplota a podá se jim orální, subkutánní, intraperitoneální nebo intravenózní cestou vhodná dávka zkoušené sloučeniny nebo vehikulum. Teplota se zaznamenává každou hodinu, celkem po dobu 6 hodin. Pyrýza (horečka) je definována jako změna střední rektální teploty mezi kontrolními zvířaty a zvířaty, kterým byly injekčně podány kvasnice. Antipyretická účinnost reflektuje rozsah snížení střední rektální teploty vyvolaný zkoušenou sloučeninou u zvířat, kterým byla podána zkoušená sloučenina ve srovnání se zvířaty, kterým bylo podáno samotné vehikulum. Vypočítá se hodnota ED_{50} , jakožto dávka sloučeniny požadovaná pro snížení pyrýzy o 50 %.

Při výše popsané zkoušce antipyrexie na kryse vykazaly sloučeniny podle vynálezu hodnotu $ED_{50} \leq 30$ mg/kg.

20 Zkouška s edémem kryší pracky vyvolaným karagenanem

Protizánětlivá účinnost zkoušených sloučenin se stanoví způsobem popsaným v Winter C. A., Risley E. A. a Nuss G. W., Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 111, 544 až 547 (1962). V krátkosti lze tuto zkoušku popsat takto: Kryší samci (Lewis) obdrží injekci 0,1 ml 1% karagenanu (v roztoku chloridu sodného) do plantární tkáně jedné zadní pracky. Kontrolním krysám se podá samotný chlorid sodný. Po 3 hodinách se změří otok pracky, jakožto měřítko zánětlivé odpovědi. Zvířatům se podá zkoušená sloučenina nebo vehikulum orální, subkutánní, intraperitoneální nebo intravenózní cestou jednu hodinu přes injekci do polštářku pracky. Snížení otoku zadní pracky dosažené za použití zkoušené sloučeniny ve srovnání s kontrolními zvířaty, kterým bylo podáno pouze vehikulum, představuje měřítko protizánětlivé účinnosti. Vypočítá se hodnota ED_{30} , jakožto dávka sloučeniny potřebná pro snížení rozsahu otoku pracky o 30 %.

Zkouška s adjuvantní arthritidou u krysy

Protizánětlivá účinnost se vyhodnocuje způsobem popsaným v Pearson C. M., Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 91, 95 až 101 (1956). V krátkosti lze použitou zkoušku popsat takto: Kryší samci (Lewis) obdrží injekci úplného Freundova adjuvans (0,1 ml o koncentraci 5 mg/ml v lehkém minerálním oleji) nebo samotný minerální olej (0,1 ml do polštářku zadní tlapky). V den 18 po injekci se měří otok kloubu ve srovnání s kontrolními zvířaty, kterým byl podán pouze minerální olej. Naměřené hodnoty představují měřítko zánětu. Zvířatům se podávají zkoušené sloučeniny nebo vehikulum orální, subkutánní, intraperitoneální nebo intravenózní cestou ode dne 0 do dne 18. Snížení otoku kloubu u zvířat, kterým byla podána zkoušená sloučenina ve srovnání s kontrolními zvířaty ošetřovanými samotným vehikulem představuje měřítko protizánětlivé účinnosti. Vypočítá se hodnota ED_{50} , jakožto dávka sloučeniny, které je zapotřebí pro snížení rozsahu otoku kloubu o 50 % ve srovnání s kontrolními zvířaty.

45 Randall–Selittova zkouška na kryse

Analgetická účinnost zkoušených sloučenin se měří na kryse se zánětem pracky vyvolaným kvasinkami. Jedná se o modifikaci metody popsané v Randall L. O. a Selitto J. J., Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. 3, 409 až 419 (1957) za použití Ugo–Basileho analgesiometru (Stoelting). Před podáním kvasnic se u zvířat nejprve stanoví prahová odpověď na bolest u obou zadních prack (na základě zvukových projevů nebo zápasu), která odpovídá 15cm posunu jezdce analgesiometru. Potom se u pravé zadní pracky vyvolá zánět subplantární injekcí (0,1 ml) 20% vodné suspenze Fleischmannových aktivních sušených kvasinek. Sloučeniny se podávají orálně, subkutánně, intraperitoneálně nebo intravenózně 2 hodiny po injekčním podání kvasinek. Práh odpovědi na

bolest se stanoví 0,5, 1, 2 a 4 hodiny po podání zkoušených sloučenin. Vypočítá se hodnota ED₃₀, jakožto dávka sloučeniny zvyšující práh bolesti o 30 % ve srovnání s kontrolními zvířaty.

Dávkování a prostředky

- 5 Sloučeniny podle vynálezu je možno podávat orálně za použití jakýchkoliv farmaceuticky vhodných dávkovacích forem, které jsou známy v tomto oboru. Účinnou přísadu je možno zapracovat do pevných dávkovacích forem, jako jsou suché prášky, granuláty, tablety nebo kapsle nebo kapalných dávkovacích forem, jako jsou sirupy nebo vodné suspenze. Účinnou přísadu je možno podávat také samotnou, ale zpravidla se při podání kombinuje s farmaceutickým nosičem.
- 10 Podrobný popis vhodných farmaceutických dávkovacích forem je uveden v publikaci Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing.

- Sloučeniny podle vynálezu je možno podávat v takových orálních dávkovacích formách, jako jsou tablety a kapsle (včetně těchto forem s prodlouženým nebo odloženým uvolňováním), pilule, 15 prášky, granule, elixíry, tinktury, suspenze, sirupy a emulze. Podobně je lze také podávat intravenosní cestou (v podobě bolu nebo infuse), intraperitoneální, subkutánní nebo intramuskulární cestou, vždy za použití dávkovacích forem, které jsou dobře známy odborníkům ve farmaceutickém oboru. Účinného, ale netoxického množství požadované sloučeniny se může používat jako protizánětlivého nebo antipyretického činidla.

- 20 Sloučeniny podle vynálezu je možno podávat jakýmkoliv způsobem, při němž se dosáhne kontaktu účinného činidla s místem, kde má činidlo působit (PGHS-2) v těle savce. Je možno je podávat jakýmkoliv konvenčními způsoby, které jsou k dispozici pro podávání farmaceutických činidel, a to jak jednotlivě, tak v podobě kombinací s jinými terapeutickými činidly. Je možno je 25 podávat samotné, ale obvykle se podávají ve formě kombinací s farmaceutickými nosiči zvolenými s ohledem na cestu podávání na základě standardní farmaceutické praxe.

- Režim dávkování sloučenin podle vynálezu se bude samozřejmě měnit v závislosti na takových 30 známých faktorech, jako jsou farmakodynamické vlastnosti konkrétně použitého činidla, způsob a cesta jeho podávání, druh, věk, pohlaví, zdravotní stav a hmotnost pacienta, druh a rozsah symptomů, druh souběžného léčení, frekvence ošetření, cesta podávání, funkce ledvin a jater pacienta a požadovaný účinek. Účinné množství léčiva pro prevenci choroby, čelení chorobě nebo zastavení průběhu choroby či stavu může snadno stanovit a předepsat lékař nebo veterinář s běžnou zkušeností v daném oboru.

- 35 Pokud se sloučenin podle vynálezu používá k výše popsaným indikacím, leží zpravidla jejich denní orální dávka v rozmezí od asi 0,001 do asi 1000, přednostně 0,01 až 100 a nejvýhodněji 1,0 až 20 mg/kg tělesné hmotnosti. U normálního dospělého muže o hmotnosti asi 70 kg činí tedy vhodná dávka 70 až 1400 mg/den. Z důvodů uvedených výše je třeba výše uvedené dávkování 40 považovat jen za obecné vodítko. V případě intravenosního podávání leží nejvhodnější dávkování v rozmezí od asi 1 do asi 10 mg/kg/min při konstantní rychlosti infuse. Sloučeniny podle vynálezu se s výhodou mohou podávat v podobě jediné dávky za den, ale celkovou denní dávku je také možno rozdělit na 2, 3 nebo 4 dílčí dávky, jejich podání je časově rozloženo v průběhu dne.

- 45 Sloučeniny podle vynálezu se také mohou podávat intranasálně za použití topických prostředků obsahujících vhodná intranasální vehikula. Také se může použít transdermálních prostředků, tj. vhodných náplastí, které jsou dobře známy odborníkům v tomto oboru. Pokud se používá transdermálních systémů dodávky léčiva, je samozřejmě dávkovací režim kontinuální a nikoliv 50 přerušovaný.

Sloučeniny podrobně charakterizované v tomto popisu tvoří účinnou složku farmaceutických prostředků podle vynálezu. V těchto prostředcích jsou sloučeniny podle vynálezu obvykle smíseny s vhodnými farmaceutickými ředidly, excipienty nebo nosiči (které jsou pro jednoduchost všechny označovány kolektivním názvem „nosičové materiály“). Nosičové materiály se volí

s ohledem na zamýšlenou formu prostředku pro dané podávání, jako jsou orální tablety, kapsle, elixíry, sirupy apod. v souladu s konvenční farmaceutickou praxí.

Když se například má účinná léčivová složka podávat v podobě tablety nebo kapsle, kombinuje se s orálními netoxickými inertními farmaceuticky vhodnými nosičovými materiály, jako je laktóza, škrob, sacharóza, glukóza, methylcelulóza, stearan hořečnatý, dicalciumfosfát, síran vápenatý, mannitol, sorbitol apod. Jako nosičové materiály vhodné pro kapalně orální prostředky je možno uvést orální netoxické farmaceuticky vhodné inertní nosičové materiály, jako je ethanol, glycerol, voda apod. Pokud je to žádoucí nebo nutné, mohou se navíc přidávat vhodná pojiva, mazadla, bubřidla a barvicí činidla. Jako vhodná pojiva je možno uvést škrob, želatinu, přírodní cukry, jako je glukóza nebo β -laktóza, škrobová sladidla (kukuřičný sirup), přírodní a syntetické pryskyřice, jako je klovatina, tragant nebo alginát sodný, karboxymethylcelulóza, polyethylenglykol, vosky apod. Mazadla používaná v těchto dávkovacích formách zahrnují olean sodný, stearan sodný, stearan hořečnatý, benzoan sodný, octan sodný, chlorid sodný apod. Jako neomezující příklady bubřidel (desintegračních přísad) je možno uvést škrob, methylcelulózu, agar, bentonit, xanthanovou pryskyřici apod.

Sloučeniny podle vynálezu je také možno podávat ve formě liposomálních dodávkových systémů zahrnujících malé jednovrstvé vesikuly, velké jednovrstvé vesikuly a vícevrstvé vesikuly. Liposomy se mohou vytvářet z různých fosfolipidů, jako je cholesterol, stearylamin a fosfatidylcholin.

Sloučeniny podle vynálezu je také možno kombinovat s rozpustnými polymery, jakožto nosiči léčiv pro zacílení na požadované místo účinku. Jako takové polymery je možno uvést polyvinylpyrrolidon, pyranový kopolymer, polyhydroxypropylmethakrylamid-fenol, polyhydroxyethylaspartamidfenol nebo polyethylenoxid-polylysin substituovaný zbytky kyseliny palmitové. Dále je také možno sloučeniny podle vynálezu kombinovat s třídou biodegradovatelných polymerů, která je užitečná pro dosažení regulovaného uvolňování léčiva. Jako neomezující příklady vhodných biodegradovatelných polymerů je možno uvést kyselinu polymléčnou, kyselinu polyglykolovou, kopolymery kyseliny mléčné a glykolové, poly- ϵ -kaptoprolakton, kyselinu polyhydroxymáselnou, polyorthoestery, polyacetyly, polydihydropyrany, polykanoacyláty a zesíťované nebo amfipatické blokové kopolymery hydrogelů.

Dávkovací formy (farmaceutické prostředky) vhodné pro podávání pacientům mohou obsahovat asi 1 až asi 100 mg účinné přísady, vztaženo na dávkovací jednotku. V těchto farmaceutických prostředcích bude účinná přísada obvykle přítomna v množství od asi 0,5 do asi 95 % hmotnostních, vztaženo na celou hmotnost prostředku.

Účinnou přísadu je možno podávat orálně v pevných dávkovacích formách, jako jsou kapsle, tablety a prášky nebo kapalných dávkovacích formách, jako jsou elixíry, sirupy a suspenze. Také je možno ji podávat parenterálně ve formě sterilních kapalných dávkovacích forem.

Želatinové kapsle mohou obsahovat účinnou přísadu a práškové nosiče, jako je laktóza, škrob, deriváty celulózy, stearan hořečnatý, kyselina stearová apod. Podobných ředidel se také může používat při výrobě lisovaných tablet. Jak tablety, tak kapsle je možno vyrábět jako formy s prodlouženým uvolňováním, které jsou vhodné pro kontinuální uvolňování léčiva v průběhu několika hodin.

Lisované tablety mohou být potaženy cukernými povlaky nebo vhodnými filmy pro zamaskování nepříjemné chuti a pro ochranu tablety před vnější atmosférou nebo enterickými povlaky za účelem dosažení selektivního rozpadu v gastrointestinálním traktu.

Kapalně dávkovací formy pro orální podávání mohou obsahovat barvicí a ochucovací činidla pro zvýšení přijatelnosti těchto forem pro pacienty.

Jako vhodné nosiče pro parenterální roztoky je možno uvést vodu, vhodné oleje, roztok chloridu sodného, roztok dextrózy (glukózy) a podobné cukerné roztoky a dále také glykoly, jako je propylenglykol nebo polyethylenglykoly. Roztoky pro parenterální podávání přednostně obsahují vodorozpuštěnou sůl účinné přísady, vhodné stabilizátory a, je-li to zapotřebí, pufry. Jako vhodné stabilizátory je možno uvést antioxidanty, jako je hydrogensířičitan sodný, sířičitan sodný nebo kyselina askorbová, kterých se může používat jednotlivě nebo ve směsích. Také se používá kyseliny citronové a jejích solí a sodné soli ethylendiamintetraoctové kyseliny (EDTA). Parenterální roztoky mohou kromě toho obsahovat konzervační látky, jako je benzalkoniumchlorid, methyl- nebo propylparaben a chlorbutanol.

Vhodné farmaceutické nosiče jsou popsány v publikaci Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing, což je standardní příručka v tomto oboru. Užitečné farmaceutické dávkovací formy pro podávání sloučenin podle tohoto vynálezu jsou ilustrovány dále.

15 Kapsle

Obvyklým postupem se vyrobí kapsle, takže dávkovací jednotka obsahuje 500 mg účinné přísady, 100 mg celulózy a 10 mg stearanu hořečnatého.

Ve velkém měřítku lze jednotlivé kapsle vyrobit tak, že se standardní dvoudílné tvrdé želatinové kapsle naplní vždy 100 mg práškovité účinné přísady, 150 mg laktózy, 500 mg celulózy a 6 mg stearanu hořečnatého.

Sirup

	% hmotnostní
25 Účinná přísada	10
Kapalný cukr	50
Sorbitol	20
Glycerol	5
Ochucovadla, barvicí činidla	podle potřeby
30 Konzervační činidla	
Voda	podle potřeby

Konečný objem se doplní do 100 % přídavkem destilované vody.

Vodná suspenze

	% hmotnostní
35 Účinná přísada	10
Sodná sůl sacharinu	0,01
Keltrol® (xanthanová pryskyřice potravinářské kvality)	0,2
Kapalný cukr	5
40 Ochucovala, barvicí činidla	podle potřeby
Konzervační činidla	
Voda	podle potřeby

Xanthanová pryskyřice se pomalu přidá do destilované vody a potom se do vzniklé směsi přidá účinná přísada a ostatní přísady prostředku. Výsledná suspenze se nechá projít homogenizátorem pro získání elegantních konečných výrobků.

Resuspendovatelný prášek

	% hmotnostní
50 Účinná přísada	50,0
Laktóza	35,0
Cukr	10,0
Klovatina	4,7
Sodná sůl karboxymethylcelulózy	0,3

Každá ze složek se rozmělní na jemný prášek a vzniklé prášky se spolu promísí na homogenní směs. Alternativně lze prášek získat rozprašovacím vysušením suspendované směsi.

5	Polotuhý gel	
		% hmotnostní
	Účinná přísada	10
	Sodná sůl sacharinu	0,02
	Želatina	2
10	Ochucovadla, barvicí činidla	podle potřeby
	Konzervační činidla	
	Voda	podle potřeby

Želatina se v horké vodě převede na roztok. V tomto roztoku se suspenduje účinná přísada zpracovaná na jemný prášek a potom se zamísí ostatní přísady. Suspenzi se naplní vhodný obal a poté se suspenze nechá zchladnout na gel.

	Polotuhá pasta	
		% hmotnostní
20	Účinná přísada	10
	Gelcarin® (karageninová pryskyřice)	1
	Sodná sůl sacharinu	0,01
	Želatina	2
	Ochucovadla, barvicí činidla	podle potřeby
25	Konzervační činidla	
	Voda	podle potřeby

Gelcarin se v horké vodě (asi 80 °C) převede na roztok. V tomto roztoku se suspenduje účinná přísada zpracovaná na jemný prášek a potom se zamísí sodná sůl sacharinu a ke vzniklé suspenzi se stále ještě za tepla přidají ostatní přísady. Suspenze se homogenizuje a potom se jí naplní vhodné obaly.

	Emulgovatelná pasta	
		% hmotnostní
35	Účinná přísada	30
	Tween® 80 a Span® 80	6
	Keltrol®	0,5
	Minerální olej	63,5

Všechny přísady se spolu pečlivě promísí. Vznikne homogenní pasta.

Měkké želatinové kapsle

Směs účinné přísady a jedlého oleje, jako například sojového oleje, bavlníkového oleje nebo olivového oleje, se pomocí objemového čerpadla vstříkuje do želatiny. Tak se získají měkké želatinové kapsle, z nichž každá obsahuje 100 mg účinné přísady. Vzniklé kapsle se opláchnou a usuší.

Tablety

Konvenčním způsobem se vyrobí tablety, z nichž každá obsahuje 500 mg účinné přísady, 150 mg laktózy, 50 mg celulózy a 10 mg stearanu hořečnatého.

Konvenčním způsobem se také vyrobí velký počet tablet, z nichž každá obsahuje 100 mg účinné přísady, 0,2 mg koloidního oxidu křemičitého, 5 mg stearanu hořečnatého, 275 mg mikrokrystallické celulózy, 11 mg škrobu a 98,8 mg laktózy. Pro zvýšení přijatelnosti pro pacienta a pro časový odklad absorpce se tablety mohou opatřit vhodnými povlaky.

Injekční prostředek

Parenterální prostředek vhodný pro injekční podávání se připraví rozmícháním 1,5 % hmotnostního účinné přísady v 10 % objemových propylenglykolu a vodě. Vzniklý roztok se izotonizuje chloridem sodným a sterilizuje.

Suspenze

Vyrobí se vodná suspenze pro orální podávání, která v 5 ml obsahuje 100 mg jemně rozdělené účinné přísady, 200 mg sodné soli karboxymethylcelulózy, 5 mg benzoanu sodného, 1,0 g roztoku sorbitolu podle US lékopisu a 0,025 ml vanilinu.

Sloučeniny podle vynálezu je možno podávat v kombinaci s druhým terapeutickým činidlem. Sloučenina obecného vzorce I a takové druhé terapeutické činidlo se mohou podávat odděleně nebo v podobě fyzické kombinace umístěné v jediné dávkovací jednotce jakéhokoliv typu. Takové kombinace se mohou podávat jakýmkoliv způsobem, jak to bylo uvedeno výše.

Sloučeninu obecného vzorce I je možno zpracovat spolu s druhým terapeutickým činidlem na jedinou dávkovací jednotku. Tak například mohou být obě účinné přísady smíchány v jediné kapsli, tabletě, prášku nebo kapalíně atd. Pokud sloučenina obecného vzorce I a druhé terapeutické činidlo nejsou zpracovány do podoby jediné dávkovací jednotky, může se sloučenina obecného vzorce I podávat v podstatě ve stejnou dobu jako druhé terapeutické činidlo nebo se může použít jakéhokoliv pořadí podávání obou těchto látek. Tak například se může nejprve podat sloučenina obecného vzorce I a potom druhé terapeutické činidlo. Pokud se podávání neprovádí ve stejnou dobu, přednostně činí časový odstup mezi podáváním sloučeniny obecného vzorce I a druhého terapeutického činidla méně než asi 1 hodinu a přednostně méně než asi 5 až 30 minut.

Přednostní cesta podávání sloučeniny obecného vzorce I je cesta orální. Přestože se dává přednost podávání sloučeniny obecného vzorce I a druhého terapeutického činidla stejnou cestou (tj. obě činidla se například podávají orálně), může se použít i odlišných cest podávání a jiných dávkovacích forem (tak například jedna složka kombinačního produktu se může podávat orálně a druhá složka se může podávat intravenózně). Dávkování sloučeniny obecného vzorce I, pokud se podává samotná nebo v kombinaci s druhým terapeutickým činidlem, se může měnit v závislosti na různých faktorech, jako jsou farmakodynamické vlastnosti konkrétního činidla a způsob a cesta jeho podávání, věk, zdravotní stav a hmotnost pacienta, druh a rozsah symptomů, druh souběžného léčení, frekvence ošetření, podávání a požadovaný účinek, jak to bylo uvedeno výše. Zejména v tom případě, že se obě terapeutická činidla podávají v podobě jediné dávkovací jednotky, existuje možnost chemické interakce mezi smísenými aktivními přísadami. Pokud je sloučenina obecného vzorce I kombinována s druhým terapeutickým činidlem v jediné dávkovací jednotce, je proto tato dávkovací jednotka zhotovena tak, že se v ní fyzikální kontakt mezi oběma účinnými přísadami minimalizuje, přestože jsou obě účinné přísady obsaženy minimalizuje, přestože jsou obě účinné přísady obsažena v jediné dávkovací jednotce. Tak například může být jedna z účinných přísad potažena enterickým povlakem. Když se jedna z účinných přísad opatří enterickým povlakem, je možno nejen minimalizovat styk mezi oběma účinnými přísadami obsaženými v dané kombinaci, nýbrž se také může regulovat rychlost uvolňování jedné z těchto složek v gastrointestinálním traktu tak, že jedna z těchto složek se neuvolní v žaludku, nýbrž až ve střevech. Jedna z účinných přísad může být také potažena látkou zajišťující prodloužené uvolňování. V takovém případě se nejen dosáhne prodlouženého uvolňování této účinné přísady v gastrointestinálním traktu, nýbrž také minimalizace fyzického styku mezi účinnými přísadami tvořícími danou kombinaci. Složka s prodlouženým uvolňováním může být přídatně opatřena enterickým povlakem zajišťujícím, až k jejímu uvolnění dojde teprve ve střevech.

Ještě další přístup zahrnuje vytvoření prostředku na bázi kombinovaného produktu, v němž je jedna složka potažena polymerem pro prodloužené a/nebo enterické uvolňování a druhá složka je také potažena polymerem, jako například hydroxypropylmethylcelulózou (HPMC) nízkoviskozit-

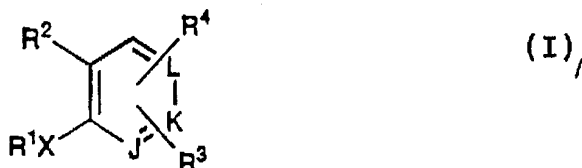
ního typu nebo jinými vhodnými materiály známými v tomto oboru za účelem dalšího vzájemného oddělení účinných přísad. Polymerní povlak vytváří přídatnou bariéru zabráňující interakci s druhou složkou.

- 5 Tyto a jiné způsoby minimalizace styku mezi složkami kombinovaných produktů podle tohoto vynálezu, pokud se tyto produkty podávají v jediné dávkovací formě nebo v oddělených formách, ale ve stejné době, jsou zřejmé odborníkům v tomto oboru vyzbrojenému znalostmi uvedenými v tomto popisu.
- 10 Do rozsahu tohoto vynálezu také spadají farmaceutické soupravy (kity) vhodné pro léčení nebo prevenci zánětlivých chorob, které obsahují jeden nebo více zásobníků obsahujících farmaceutický prostředek zahrnující terapeuticky účinné množství sloučeniny obecného vzorce I. Takové kity mohou dále popřípadě obsahovat jednu nebo více různých konvenčních složek farmaceutických kitů, jako jsou například zásobníky s jedním nebo několika farmaceuticky
- 15 vhodnými nosiči, přídatné zásobníky atd., jak je to zřejmé odborníkům v tomto oboru. Kit může také obsahovat instrukce uvádějící množství složek, která mají být podána, pokyny pro podávání a/nebo pokyny pro mísení složek. Tyto pokyny a instrukce mohou být uvedeny na příbalovém informačním letáku nebo na etiketě.
- 20 Výše uvedené látky a podmínky jsou sice pro provádění tohoto vynálezu důležité, ale neznamená to, že by nebylo možno použít látek a podmínek, které nejsou uvedeny v tomto popisu, pokud nezabraňují dosažení užitku vyplývajícího z realizace tohoto vynálezu.
- Pojem „v podstatě sestávající z“, kterého se používá v těchto podlohách, má svůj obvyklý obsah,
- 25 totiž znamená, že všechny uvedené látky a podmínky jsou pro provádění vynálezu velmi důležité, ale neznamená to, že by nebylo možno použít látek a podmínek, které nejsou uvedeny v tomto popisu, pokud nezabraňují dosažení užitku vyplývajícího z realizace tohoto vynálezu.
- Výše uvedený popis zahrnuje všechny informace, které jsou považovány za důležité, aby odborníkovi v tomto oboru umožnily provádět nárokováný vynález. Jelikož užitečné informace mohou
- 30 být také obsaženy v literárních odkazech, všechny citace jsou uvedeny náhradou za přenesení jejich celého obsahu do popisu tohoto vynálezu.
- Přestože byl vynález popsán na svých specifických provedeních, podrobnosti těchto provedení
- 35 nepředstavují pro vynález žádná omezení. Může se použít různých ekvivalentů, změn a modifikací, které nepředstavují odklon od ducha a rozsahu tohoto vynálezu a rozumí se, že všechna taková ekvivalentní provedení jsou součástí tohoto vynálezu.

40

PATENTOVÉ NÁROKY

- 45 1. Orthosubstituované fenylové sloučeniny obecného vzorce I



kde

J, K a L představuje každý nezávisle skupinu CR³, CR⁴ nebo atom dusíku;

X představuje jednoduchou vazbu, tj. X chybí nebo skupinu $-(CHR^5)_2-$, $-CH=CR^5-$, $-CR^5=CH-$, $-C\equiv C-$, $-(CHR^5)_pZ-$, $-Z(CHR^5)_p-$, $-C(=O)CH_2-$ nebo $-CH_2C(=O)-$;

Z představuje atom kyslíku nebo síry;

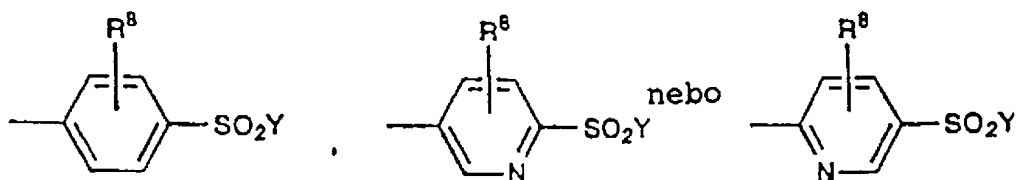
5

R^1 představuje fenylskupinu, která je popřípadě substituována až dvěma substituenty R^7 ; 2-naftylskupinu, která je popřípadě substituována až dvěma substituenty R^7 ; cykloalkylskupinu s 5 až 7 atomy uhlíku, která je popřípadě substituována substituentem R^9 ; cykloalkenylskupinu s 5 až 7 atomy uhlíku, přičemž když R^1 je připojen přímo k heteroatomu, potom tento heteroatom není vázán k atomu uhlíku nesoucímu dvojnou vazbu cykloalkenového kruhu; pěti- až desetičlenný heterocyklický kruhový systém zvolený ze souboru zahrnujícího furyl, tienyl, pyrrolyl, tiazolyl, oxazolyl, N-methylpyrrolyl, izoxazolyl, izotiazolyl, pyrazolyl, 3-pyridyl, pyridaziny, pyrazinyl, indolyl, benzofuryl, benzotienyl, benzo-

10

15

R^2 představuje skupinu obecného vzorce



20

Y představuje skupinu $-CH_3$ nebo NH_2 ;

25

R^3 představuje atom vodíku, fluoru, bromu, chloru nebo jodu, kyanoskupinu, alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, která je popřípadě substituována jedním substituentem R^{12} , halogenalkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkenylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, která je popřípadě substituována jedním substituentem R^{13} , skupinu NO_2 , $NR^{15}R^{16}$, $S(O)_mR^{11}$, $SO_2NR^{15a}R^{16}$, $-C(=O)R^6$, $-COOR^{17}$, $-C(=O)NR^{15a}R^{16}$ nebo OR^{18} ;

30

R^4 představuje atom vodíku, fluoru, bromu, chloru nebo jodu, alkylskupinu s 1 až 2 atomy uhlíku, alkokyskupinu s 1 až 2 atomy uhlíku, halogenalkylskupinu s 1 až 2 atomy uhlíku, trifluormethylskupinu nebo skupinu $-SR^{10a}$;

nebo alternativně, pokud R^3 a R^4 jsou substituenty na sousedních atomech uhlíku, potom R^3 a R^4 dohromady s atomy uhlíku, ke kterým jsou připojeny, mohou tvořit pěti- až sedmičlenný karbocyklický nebo heterocyklický kruhový systém, přičemž heterocyklický kruhový systém obsahuje 1 až 3 heteroatomy zvolené ze souboru zahrnujícího atom dusíku, kyslíku a síry;

35

R^5 představuje alkylskupinu s 1 až 2 atomy uhlíku, alkokyskupinu s 1 až 2 atomy uhlíku nebo halogenalkylskupinu s 1 až 2 atomy uhlíku;

40

R^6 představuje atom vodíku; alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, která je popřípadě substituována jedním substituentem R^{14} ; fenylskupinu, která je popřípadě substituována až dvěma substituenty R^9 ; cykloalkylskupinu s 5 až 7 atomy uhlíku, která je popřípadě substituována jedním substituentem R^9 ; nebo pěti- až desetičlenný heterocyklický kruhový systém zvolený ze souboru zahrnujícího furyl, tienyl, tiazolyl, oxazolyl, N-methylpyrrolyl, izoxazolyl, izotiazolyl, pyrazolyl, pyridyl, pyridaziny, pyrazinyl a pyrimidinyl, přičemž tento heterocyklický kruhový systém je popřípadě substituován až dvěma substituenty R^7 ;

45

R^7 představuje substituent na uhlíku, který je zvolený ze souboru zahrnujícího atom vodíku, fluoru, bromu, chloru a jodu, alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, fenylskupinu, skupinu

CH_2OH a CH_2OCH_3 , alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, halogenalkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, skupinu $-\text{SR}^{10}$, $\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{10}$, $-\text{CH}_2\text{COOR}^{17}$ a OR^{19} , přičemž když X představuje jednoduchou vazbu, potom R^7 není v poloze ortho vzhledem k X;

- 5 R^8 představuje atom vodíku, fluoru, bromu, chloru nebo jodu, hydroxyskupinu, alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, skupinu vzorce $-(\text{CH}_2)_n\text{COOR}^{17}$ nebo skupinu vzorce $-\text{CH}=\text{CHCOOR}^{17}$;
- 10 R^9 představuje atom vodíku, fluoru, bromu, chloru nebo jodu, hydroxyskupinu, alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku;
- R^{10} představuje atom vodíku nebo alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku;
- 15 R^{10a} představuje alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku;
- R^{11} představuje alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, fluoralkylskupinu s 1 až 2 atomy uhlíku, fenylyskupinu nebo benzylskupinu;
- 20 R^{12} představuje atom fluoru, OR^{18} , $\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$, fenylyskupinu popřípadě substituovanou až dvěma substituenty R^9 , $-\text{CN}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^6$, $-\text{COOR}^{17}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ nebo heterocyklický kruhový systém zvolený ze souboru zahrnujícího morfolinyl, piperidyl, pyrrolidinyl, furyl, tienyl, pyridyl, piperidazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl a tetrahydropyridyl, přičemž tento heterocyklický kruhový systém je popřípadě substituován až dvěma substituenty R^9 ;
- 25 R^{13} představuje skupinu $-\text{CN}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^6$, $-\text{COOR}^{17}$, $-\text{NO}_2$ nebo $\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$;
- R^{14} představuje atom fluoru, hydroxyskupinu, alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, skupinu NH_2 , fenylyskupinu, která je popřípadě substituována až dvěma substituenty R^9 , alkylkarbonylskupinu, arylkarbonylskupinu, $-\text{COOR}^{17}$ nebo $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$;
- 30 R^{15} představuje atom vodíku, alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, která je popřípadě substituována jedním substituentem R^{23} , arylskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku, cykloalkylskupinu se 3 až 7 atomy uhlíku, cykloalkylalkylskupinu se 4 až 11 atomy uhlíku, alkenylskupinu s 2 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylkarbonylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, alkoxykarbonylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylové části, arylalkoxykarbonylskupinu se 7 až 14 atomy uhlíku v arylalkoxylové části, aryloxykarbonylskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku v arylové části, alkylaminokarbonylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, arylkarbonylskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku v arylové části, alkylsulfonylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, arylsulfonylskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku, alkylarylsulfonylskupinu se 7 až 14 atomy uhlíku nebo arylalkylsulfonylskupinu se 7 až 14 atomy uhlíku;
- 35 R^{15a} představuje atom vodíku, alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, která je popřípadě substituována jedním substituentem R^{23} , arylskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku, cykloalkylskupinu se 3 až 7 atomy uhlíku, cykloalkylalkylskupinu se 4 až 11 atomy uhlíku, alkenylskupinu s 2 až 4 atomy uhlíku nebo alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku;
- 45 R^{16} představuje atom vodíku nebo alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku; nebo
- 50 alternativně
- R^{15} a R^{16} brány dohromady, tvoří skupinu $-(\text{CH}_2)_4-$, $-(\text{CH}_2)_5-$, $-(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2-$ nebo $-(\text{CH}_2)_2\text{NR}^{21}(\text{CH}_2)_2-$;

- R¹⁷ představuje alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo arylalkylskupinu se 7 až 14 atomy uhlíku;
- 5 R¹⁸ představuje alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, která je popřípadě substituována až dvěma substituenty R²⁴, arylskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku, cykloalkylskupinu se 3 až 7 atomy uhlíku, alkylkarbonylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, alkylaminokarbonylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, arylalkylkarbonylskupinu se 7 až 14 atomy uhlíku v arylalkylové části nebo arylkarbonylskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku v arylové části, která je popřípadě substituována až dvěma substituenty R⁹;
- 10 R¹⁹ představuje alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, halogenalkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxyalkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové a 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, alkylkarbonylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, alkylaminokarbonylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, arylalkylkarbonylskupinu se 7 až 14 atomy uhlíku v arylalkylové části nebo arylkarbonylskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku v arylové části, popřípadě substituovanou až dvěma substituenty R⁹;
- 15 R²¹ představuje alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo benzylskupinu;
- 20 R²³ představuje atom vodíku nebo fluoru, fenylskupinu popřípadě substituovanou až dvěma substituenty R⁹, -C(=O)R⁶, -COOR¹⁷, -C(=O)NHR¹⁶ nebo heterocyklický kruhový systém zvolený ze souboru zahrnujícího morfolinyl, piperidyl, pyrrolidinyl, furyl, tienyl a tetrahydropyridyl, přičemž tento heterocyklický kruhový systém je popřípadě substituován až dvěma substituenty R⁹;
- 25 R²⁴ představuje atom vodíku nebo fluoru, skupinu NR¹⁵R¹⁶, fenylskupinu popřípadě substituovanou až dvěma substituenty R⁹, alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylkarbonyloxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, -C(=O)R⁶, -COOR¹⁷, -C(=O)NR¹⁵R¹⁶ nebo heterocyklický kruhový systém zvolený ze souboru zahrnujícího morfolinyl, piperidyl, pyrrolidinyl, furyl, tienyl a tetrahydropyridyl, přičemž tento heterocyklický kruhový systém je popřípadě substituován až dvěma substituenty R⁹;
- 30 m představuje číslo 0 až 2; a
p představuje číslo 0 až 1;
a jejich farmaceuticky vhodné soli a proléčiva;
- 35 přičemž
když J a L představují oba atomy dusíku a K představuje skupinu CR⁴, potom R⁴ nepředstavuje skupinu SR¹⁰;
- když jsou R³ a R⁴ brány dohromady za vzniku šestičlenného karbocyklického systému a R¹X je fenylskupina, potom R² neznámá 4-methylsulfonylfenylskupinu.
- 40 když J představuje dusík, R³ a R⁴ jsou atomy vodíku a R¹X je fenylskupina, potom R² neznámá 4-methylsulfonylfenylskupinu; a
- 45 když R³ a R⁴ jsou atomy vodíku a R¹X je fenylskupina, potom R² neznámá 4-aminosulfonylfenylskupinu.

2. Orthosubstituované fenylové sloučeniny podle nároku 1 obecného vzorce I, kde

- J představuje skupinu CH nebo atom dusíku;
- 50 K a L každý nezávisle představuje skupinu CR³ nebo CR⁴;
- X představuje jednoduchou vazbu, tj. X chybí, skupinu -C≡C- nebo -(CHR⁵)_pZ-;

R^3 představuje atom vodíku, fluoru nebo bromu, skupinu CN, alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, která je popřípadě substituována substituentem R^{12} ; halogenalkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, NO_2 , SO_mR^{11} , $-C(=O)R^6$ nebo OR^{18} ;

R^4 představuje atom vodíku nebo fluoru nebo skupinu CH_3 , nebo,

alternativně, pokud R^3 a R^4 jsou substituenty na sousedních atomech uhlíku, potom R^3 a R^4 spolu s atomy uhlíku, ke kterým jsou připojeny, mohou tvořit pěti- až sedmičlenný karbocyklický kruhový systém;

R^6 představuje atom vodíku, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, která je popřípadě substituována jedním substituentem R^{14} nebo fenylyskupinu, která je popřípadě substituována až dvěma substituenty R^9 ; a

R^7 představuje substituent na uhlíku zvolený ze souboru zahrnujícího atom vodíku, fluoru a bromu, alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, CH_2OH , CH_2OCH_3 , alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, halogenalkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, $NR^{15}R^{16}$ nebo $-C(=O)R^{10}$; a

ostatní symboly mají význam uvedený v nároku 1;

a jejich farmaceuticky vhodné soli a proléčiva, přičemž

když jsou R^3 a R^4 brány dohromady za vzniku šestičlenného karbocyklického systému a R^1X je fenylyskupina, potom R^2 neznamená 4-methylsulfonylfenylyskupinu;

když J představuje dusík, R^3 a R^4 jsou atomy vodíku a R^1X je fenylyskupina, potom R^2 neznamená 4-methylsulfonylfenylyskupinu; a

když R^3 a R^4 jsou atomy vodíku a R^1X je fenylyskupina, potom R^2 neznamená 4-aminosulfonylfenylyskupinu.

3. Orthosubstituované fenylové sloučeniny podle nároku 2 obecného vzorce I, kde

R^8 představuje atom vodíku;

R^9 představuje atom vodíku;

R^{12} představuje atom fluoru, OR^{18} , CN nebo $-COOR^{17}$;

R^{14} představuje atom vodíku;

R^{15} představuje atom vodíku nebo alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku;

R^{16} představuje atom vodíku nebo alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku;

R^{18} představuje atom vodíku nebo alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku;

R^{19} představuje alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku;

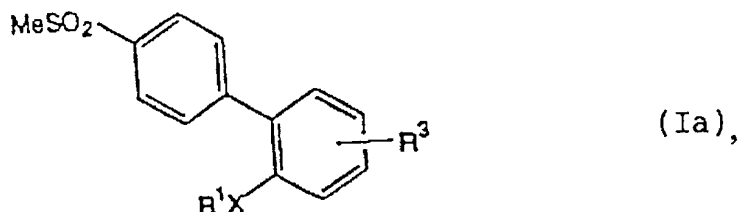
a jejich farmaceuticky vhodné soli a proléčiva, přičemž

když jsou R^3 a R^4 brány dohromady za vzniku šestičlenného karbocyklického systému a R^1X je fenylyskupina, potom R^2 neznamená 4-methylsulfonylfenylyskupinu;

když J představuje dusík, R^3 a R^4 jsou atomy vodíku a R^1X je fenylyskupina, potom R^2 neznamená 4-methylsulfonylfenylyskupinu; a

když R^3 a R^4 jsou atomy vodíku a R^1X je fenylskupina, potom R^2 neznámá 4-aminosulfonyl-fenylskupinu.

4. Orthosubstituované fenylové sloučeniny podle nároku 1 obecného vzorce Ia



5 kde

R^1X představuje fenyl, 4-fluorfenyl, 3-methoxyfenyl, 4-methoxyfenyl, 3,4-dimethoxyfenyl, 4-hydroxymethylfenyl, 4-methoxymethylfenyl, 4-dimethylaminofenyl, 4-formylfenyl, 2-naftyl, 5-methoxy-2-naftyl, 2-chinolyl, 3-chinolyl, 2-benzotienyl, 5-benzotienyl, 3-pyridyl, fenylacetylenyl, fenoxy, cyklohexenyl, cyklohexyl, 4-fluorfenoxy, cyklohexyl-oxy, benzyloxy, 1-pyrrolyl nebo 1-piperidyl a

R^3 představuje atom vodíku, 4-hydroxyskupinu, 4-nitroskupinu, 5-nitroskupinu nebo 4-aceto-skupinu;

15 a jejich farmaceuticky vhodné soli a proléčiva.

5. Orthosubstituované fenylové sloučeniny podle nároku 4 obecného vzorce Ia, kde

R^1X představuje fenylskupinu a

20 R^3 představuje atom vodíku, 4-hydroxyskupinu, 4-nitroskupinu, 5-nitroskupinu nebo 4-aceto-skupinu; nebo

25 R^1X představuje 4-fluorfenyl, 3-methoxyfenyl, 4-methoxyfenyl, 3,4-dimethoxyfenyl, 4-hydroxymethylfenyl, 4-methoxymethylfenyl, 4-dimethylaminofenyl, 4-formylfenyl, 2-naftyl, 5-methoxy-2-naftyl, 2-chinolyl, 3-chinolyl, 2-benzotienyl, 5-benzotienyl, 3-pyridyl, fenylacetylenyl, fenoxy, cyklohexenyl, cyklohexyl, 4-fluorfenoxy, cyklohexyl-oxy, benzyloxy, 1-pyrrolyl nebo 1-piperidyl a

30 R^3 představuje atom vodíku; a jejich farmaceuticky vhodné soli a proléčiva.

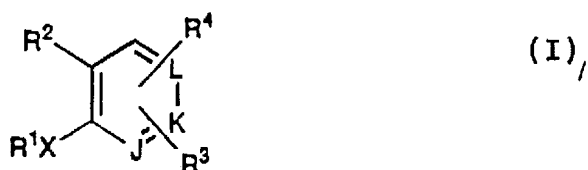
6. Orthosubstituované fenylové sloučeniny podle nároku 1, zvolené ze souboru zahrnujícího

- (a) 2-(4'-methylsulfonylfenyl)-1-bifenyl,
- 35 (b) 2-(4'-methylsulfonylfenyl)-1-(4-fluorfenyl)benzen,
- (c) 2-(4'-methylsulfonylfenyl)-1-(4'-methylfenyl)benzen,
- (d) 2-(4'-methylsulfonylfenyl)-1-(3'-methoxyfenyl),
- (e) 2-(4'-methylsulfonylfenyl)-1-(4'-methoxyfenyl)benzen,
- (f) 2-(4'-methylsulfonylfenyl)-1-(3',4'-methoxyfenyl)benzen,
- 40 (g) 2-(4'-methylsulfonylfenyl)-1-(4'-aminofenyl)benzen,
- (h) 2-(4'-methylsulfonylfenyl)-1-(4'-dimethylaminofenyl)benzen,
- (i) 2-(4'-methylsulfonylfenyl)-1-(4'-benzaldehyd)benzen,
- (j) 2-(4'-methylsulfonylfenyl)-1-(4'-methoxymethylfenyl)benzen,

- (k) 2-(4'-methylsulfonylphenyl)-1-(4'-hydroxymethylphenyl)benzen,
 (l) 2-(4'-methylsulfonylphenyl)-1-(5-benzotienyl)benzen,
 (m) 2-(4'-methylsulfonylphenyl)-1-(2-benzotienyl)benzen,
 (n) 2-(4'-methylsulfonylphenyl)-1-(2-naftyl)benzen,
 5 (o) 2-(4'-methylsulfonylphenyl)-1-(5'-methoxy-2-naftyl)benzen,
 (p) 2-(4'-methylsulfonylphenyl)-1-(3-pyridyl)benzen,
 (q) 2-(4'-methylsulfonylphenyl)-1-(2-chinolyl)benzen,
 (r) 2-(4'-methylsulfonylphenyl)-1-(3-chinolyl)benzen,
 (s) 2-(4'-methylsulfonylphenyl)-1-(cyklohexenyl)benzen,
 10 (t) 2-(4'-methylsulfonylphenyl)-1-(cyklohexyl)benzen,
 (u) 2-(4'-methylsulfonylphenyl)-1-(4'-fluorfenyl)-(4'-amino)benzen,
 (v) 2-(4'-methylsulfonylphenyl)-1-(4'-fluorfenyl)-(5'-amino)benzen,
 (w) 2-(4'-methylsulfonylphenyl)-1-(4'-fluorfenyl)-(4'-nitro)benzen,
 (x) 2-(4'-methylsulfonylphenyl)-1-(4'-fluorfenyl)-(5'-nitro)benzen,
 15 (y) 2-(4'-methylsulfonylphenyl)-1-(4'-fluorfenyl)-(4'-trifluormethyl)benzen,
 (z) 2-(4'-methylsulfonylphenyl)-1-(4'-fluorfenyl)-4-brombenzen,
 (aa) 2-(4'-methylsulfonylphenyl)-1-(4'-fluorfenyl)-4-chlorbenzen,
 (bb) 2-(4'-methylsulfonylphenyl)-1-(4'-fluorfenyl)-4-acetylbenzen,
 (cc) 2-(4'-methylsulfonylphenyl)-1-(4'-fluorfenoxy)benzen,
 20 (dd) 2-(4'-methylsulfonylphenyl)-1-(cyklohexyloxy)benzen,
 (ee) 2-(4'-methylsulfonylphenyl)-1-(fenoxy)benzen,
 (ff) 2-(4'-methylsulfonylphenyl)-1-(benzyloxy)benzen,
 (gg) 2-(4'-methylsulfonylphenyl)-1-(piperidinyl)benzen,
 (hh) 2-(4'-methylsulfonylphenyl)-1-(fenylacetylen)benzen,
 25 (ii) 2-(4'-methylsulfonylphenyl)-1-(pyrrolyl)benzen,
 (jj) 2-(5-methylsulfonyl-2-pyridyl)-1-(4'-methylfenyl)benzen,
 (kk) 2-(5-methylsulfonyl-2-pyridyl)-1-(4'-fluorfenyl)benzen,
 (ll) 2-(2-methylsulfonyl-2-pyridyl)-1-bifenyl,
 (mm) 3-(4'-methylsulfonylphenyl)-2-(4'-fluorfenyl)pyridin,
 30 (nn) 3-(4'-methylsulfonylphenyl)-2-(4'-methoxyfenyl)pyridin a
 (oo) 3-(4'-methylsulfonylphenyl)-2-(4'-methylfenyl)pyridin.

7. Orthosubstituovaná fenylová sloučenina podle nároku 1 obecného vzorce Ia, kterou je
 35 3-(4'-methylsulfonylphenyl)-2-(4'-methoxyfenyl)pyridin nebo jeho farmaceuticky vhodná sůl
 nebo proléčivo.

8. Farmaceutický prostředek, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že obsahuje protizánětlivé
 množství orthosubstituované fenylové sloučeniny obecného vzorce I



kde

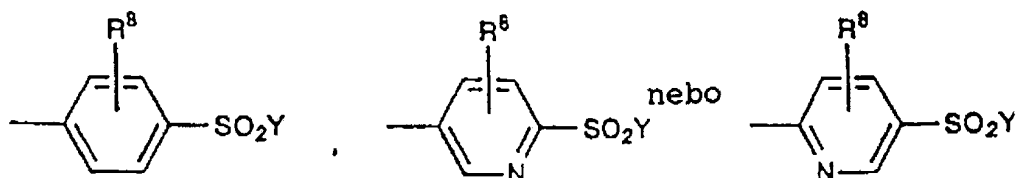
J, K a L představuje každý nezávisle skupinu CR^3 , CR^4 nebo atom dusíku;

- 5 X představuje jednoduchou vazbu, tj. X chybí nebo skupinu $-(\text{CHR}^5)_2-$, $-\text{CH}=\text{CR}^5-$, $-\text{CR}^5=\text{CH}-$, $-\text{C}\equiv\text{C}-$, $-(\text{CHR}^5)_p\text{Z}-$, $-\text{Z}(\text{CHR}^5)_p-$, $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2-$ nebo $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})-$;

Z představuje atom kyslíku nebo síry;

- 10 R^1 představuje fenylskupinu, která je popřípadě substituována až dvěma substituenty R^7 ; 2-naftylskupinu, která je popřípadě substituována až dvěma substituenty R^7 ; cykloalkylskupinu s 5 až 7 atomy uhlíku, která je popřípadě substituována substituentem R^9 ; cykloalkenylskupinu s 5 až 7 atomy uhlíku, přičemž když R^1 je připojen přímo k heteroatomu, potom tento heteroatom není vázán k atomu uhlíku nesoucímu dvojnou vazbu cykloalkenového kruhu; pěti- až desetičlenný heterocyklický kruhový systém zvolený ze souboru zahrnujícího furyl, tienyl, pyrrol, tiazol, oxazol, N-methylpyrrol, izoxazol, izotiazol, pyrazol, 3-pyridyl, pyridazinyl, pyrazinyl, indol, benzofuryl, benzotienyl, benzotiazol, benzoxazol, benzotriazol, benzoizotriazol, benzizoxazol, chinol, izochinol a piperidyl, přičemž tento heterocyklický kruhový systém je popřípadě substituován až dvěma substituenty R^7 ;

R^2 představuje skupinu obecného vzorce



Y představuje skupinu $-\text{CH}_3$ nebo NH_2 ;

- 25 R^3 představuje atom vodíku, fluoru, bromu, chloru nebo jodu, kyanoskupinu, alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, která je popřípadě substituována jedním substituentem R^{12} , halogenalkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkenylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, která je popřípadě substituována jedním substituentem R^{13} , skupinu NO_2 , $\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$, $\text{S}(\text{O})_m\text{R}^{11}$, $\text{SO}_2\text{NR}^{15a}\text{R}^{16}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^6$, $-\text{COOR}^{17}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{15a}\text{R}^{16}$ nebo OR^{18} ;

R^4 představuje atom vodíku, fluoru, bromu, chloru nebo jodu, alkylskupinu s 1 až 2 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 2 atomy uhlíku, halogenalkylskupinu s 1 až 2 atomy uhlíku, trifluormethylskupinu nebo skupinu $-\text{SR}^{10a}$;

nebo alternativně, pokud R^3 a R^4 jsou substituenty na sousedních atomech uhlíku, potom R^3 a R^4 dohromady s atomy uhlíku, ke kterým jsou připojeny, mohou tvořit pěti- až sedmičlenný karbocyklický nebo heterocyklický kruhový systém, přičemž heterocyklický kruhový systém obsahuje 1 až 3 heteroatomy zvolené ze souboru zahrnujícího atom dusíku, kyslíku a síry;

R^5 představuje alkylskupinu s 1 až 2 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 2 atomy uhlíku nebo halogenalkylskupinu s 1 až 2 atomy uhlíku;

- 5 R^6 představuje atom vodíku; alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, která je popřípadě substituována jedním substituentem R^{14} ; fenylskupinu, která je popřípadě substituována až dvěma substituenty R^9 ; cykloalkylskupinu s 5 až 7 atomy uhlíku, která je popřípadě substituována jedním substituentem R^9 ; nebo pěti- až desetičlenný heterocyklický kruhový systém zvolený ze souboru zahrnujícího furyl, tienyl, tiazolyl, oxazolyl, N-methylpyrrolyl, izoxazolyl, izotiazolyl, pyrazolyl, pyridyl, pyridaziny, pyrazinyl a pyrimidinyl, přičemž tento heterocyklický kruhový systém je popřípadě substituován až dvěma substituenty R^7 ;
- 10 R^7 představuje substituent na uhlíku, který je zvolený ze souboru zahrnujícího atom vodíku, fluoru, bromu, chloru a jodu, alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, fenylskupinu, skupinu CH_2OH a CH_2OCH_3 , alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, halogenalkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, skupinu $-SR^{10}$, $NR^{15}R^{16}$, $-C(=O)R^{10}$, $-CH_2COOR^{17}$ a OR^{19} , přičemž když X představuje jednoduchou vazbu, potom R^7 není v poloze ortho vzhledem k X;
- 15 R^8 představuje atom vodíku, fluoru, bromu, chloru nebo jodu, hydroxyskupinu, alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, skupinu vzorce $-(CH_2)_nCOOR^{17}$ nebo skupinu vzorce $-CH=CHCOOR^{17}$;
- 20 R^9 představuje atom vodíku, fluoru, bromu, chloru nebo jodu, hydroxyskupinu, alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku;
- R^{10} představuje atom vodíku nebo alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku;
- 25 R^{10a} představuje alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku;
- R^{11} představuje alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, fluoralkylskupinu s 1 až 2 atomy uhlíku, fenylskupinu nebo benzylskupinu;
- 30 R^{12} představuje atom fluoru, OR^{18} , $NR^{15}R^{16}$, fenylskupinu popřípadě substituovanou až dvěma substituenty R^9 , $-CN$, $-C(=O)R^6$, $-COOR^{17}$, $-C(=O)NR^{15}R^{16}$ nebo heterocyklický kruhový systém zvolený ze souboru zahrnujícího morfolinyl, piperidyl, pyrrolidinyl, furyl, tienyl, pyridyl, piperidaziny, pyrimidinyl, pyrazinyl a tetrahydropyridyl, přičemž tento heterocyklický kruhový systém je popřípadě substituován až dvěma substituenty R^9 ;
- 35 R^{13} představuje skupinu $-CN$, $-C(=O)R^6$, $-COOR^{17}$, $-NO_2$ nebo $NR^{15}R^{16}$;
- R^{14} představuje atom fluoru, hydroxyskupinu, alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, skupinu NH_2 , fenylskupinu, která je popřípadě substituována až dvěma substituenty R^9 , alkylkarbonylskupinu, arylkarbonylskupinu, $-COOR^{17}$ nebo $-C(=O)NH_2$;
- 40 R^{15} představuje atom vodíku, alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, která je popřípadě substituována jedním substituentem R^{23} , arylskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku, cykloalkylskupinu se 3 až 7 atomy uhlíku, cykloalkylalkylskupinu se 4 až 11 atomy uhlíku, alkenylskupinu s 2 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylkarbonylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, alkoxykarbonylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylové části, arylalkoxykarbonylskupinu se 7 až 14 atomy uhlíku v arylalkoxylové části, aryloxykarbonylskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku v arylové části, alkylaminokarbonylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, arylkarbonylskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku v arylové části, alkylsulfonylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, arylsulfonylskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku, alkylarylsulfonylskupinu se 7 až 14 atomy uhlíku nebo arylalkylsulfonylskupinu se 7 až 14 atomy uhlíku;
- 50 R^{15a} představuje atom vodíku, alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, která je popřípadě substituována jedním substituentem R^{23} , arylskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku, cykloalkylskupinu se 3

až 7 atomů uhlíku, cykloalkylalkylskupinu se 4 až 11 atomů uhlíku, alkenylskupinu s 2 až 4 atomů uhlíku nebo alkoxy skupinu s 1 až 4 atomů uhlíku;

R¹⁶ představuje atom vodíku nebo alkylskupinu s 1 až 4 atomů uhlíku; nebo

alternativně

R¹⁵ a R¹⁶ brány dohromady, tvoří skupinu $-(CH_2)_4-$, $-(CH_2)_5-$, $-(CH_2)_2O(CH_2)_2-$ nebo $-(CH_2)_2NR^{21}(CH_2)_2-$;

R¹⁷ představuje alkylskupinu s 1 až 4 atomů uhlíku nebo arylalkylskupinu se 7 až 14 atomů uhlíku;

R¹⁸ představuje alkylskupinu s 1 až 4 atomů uhlíku, která je popřípadě substituována až dvěma substituenty R²⁴, arylskupinu se 6 až 10 atomů uhlíku, cykloalkylskupinu se 3 až 7 atomů uhlíku, alkylkarbonylskupinu s 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové části, alkylaminokarbonylskupinu s 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové části, arylalkylkarbonylskupinu se 7 až 14 atomů uhlíku v arylalkylové části nebo arylkarbonylskupinu se 6 až 10 atomů uhlíku v arylové části, která je popřípadě substituována až dvěma substituenty R⁹;

R¹⁹ představuje alkylskupinu s 1 až 4 atomů uhlíku, halogenalkylskupinu s 1 až 4 atomů uhlíku, alkoxyalkylskupinu s 1 až 4 atomů uhlíku v alkoxylové a 1 až 4 atomů uhlíku v alkylové části, alkylkarbonylskupinu s 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové části, alkylaminokarbonylskupinu s 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové části, arylalkylkarbonylskupinu se 7 až 14 atomů uhlíku v arylalkylové části nebo arylkarbonylskupinu se 6 až 10 atomů uhlíku v arylové části, popřípadě substituovanou až dvěma substituenty R⁹;

R²¹ představuje alkylskupinu s 1 až 4 atomů uhlíku nebo benzylskupinu;

R²³ představuje atom vodíku nebo fluoru, fenylskupinu popřípadě substituovanou až dvěma substituenty R⁹, $-C(=O)R^6$, $-COOR^{17}$, $-C(=O)NHR^{16}$ nebo heterocyklický kruhový systém zvolený ze souboru zahrnujícího morfolinyl, piperidyl, pyrrolidinyl, furyl, tienyl a tetrahydropyridyl, přičemž tento heterocyklický kruhový systém je popřípadě substituován až dvěma substituenty R⁹;

R²⁴ představuje atom vodíku nebo fluoru, skupinu NR¹⁵R¹⁶, fenylskupinu popřípadě substituovanou až dvěma substituenty R⁹, alkoxy skupinu s 1 až 4 atomů uhlíku, alkylkarbonyloxyskupinu s 1 až 4 atomů uhlíku v alkylové části, $-C(=O)R^6$, $-COOR^{17}$, $-C(=O)NR^{15}R^{16}$ nebo heterocyklický kruhový systém zvolený ze souboru zahrnujícího morfolinyl, piperidyl, pyrrolidinyl, furyl, tienyl a tetrahydropyridyl, přičemž tento heterocyklický kruhový systém je popřípadě substituován až dvěma substituenty R⁹;

m představuje číslo 0 až 2; a

p představuje číslo 0 až 1;

nebo jejich farmaceuticky vhodné soli nebo proléčiva,

přičemž

když J a L představují oba atomy dusíku a K představuje skupinu CR⁴, potom R⁴ nepředstavuje skupinu SR¹⁰;

když jsou R³ a R⁴ brány dohromady za vzniku šestičlenného karbocyklického systému a R¹X je fenylskupina, potom R² neznámá 4-methylsulfonylfenylskupinu;

když J představuje dusík, R^3 a R^4 jsou atomy vodíku a R^1X je fenylskupina, potom R^2 neznamená 4-methylsulfonylfenylskupinu; a

když R^3 a R^4 jsou atomy vodíku a R^1X je fenylskupina, potom R^2 neznamená 4-aminosulfonylfenylskupinu.

9. Farmaceutický prostředek podle nároku 8, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že obsahuje protizánětlivé množství orthosubstituované fenylové sloučeniny obecného vzorce I, kde

J představuje skupinu CH nebo atom dusíku;

K a L každý nezávisle představuje skupinu CR^3 nebo CR^4 ;

X představuje jednoduchou vazbu, tj. X chybí, skupinu $-C\equiv C-$ nebo $-(CHR^5)_pZ-$;

R^3 představuje atom vodíku, fluoru nebo bromu, skupinu CN, alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, která je popřípadě substituována substituentem R^{12} ; halogenalkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, NO_2 , SO_mR^{11} , $-C(=O)R^6$ nebo OR^{18} ;

R^4 představuje atom vodíku nebo fluoru nebo skupinu CH_3 , nebo,

alternativně, pokud R^3 a R^4 jsou substituenty na sousedních atomech uhlíku, potom R^3 a R^4 spolu s atomy uhlíku, ke kterým jsou připojeny, mohou tvořit pěti- až sedmičlenný karbocyklický kruhový systém;

R^6 představuje atom vodíku; alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, která je popřípadě substituována jedním substituentem R^{14} nebo fenylskupinu, která je popřípadě substituována až dvěma substituenty R^9 ; a

R^7 představuje substituent na uhlíku zvolený ze souboru zahrnujícího atom vodíku, fluoru a bromu, alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, CH_2OH , CH_2OCH_3 , alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, halogenalkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, $NR^{15}R^{16}$ nebo $-C(=O)R^{10}$; a

ostatní symboly mají význam uvedený v nároku 1;

příčemž

když jsou R^3 a R^4 brány dohromady za vzniku šestičlenného karbocyklického systému a R^1X je fenylskupina, potom R^2 neznamená 4-methylsulfonylfenylskupinu;

když J představuje dusík, R^3 a R^4 jsou atomy vodíku a R^1X je fenylskupina, potom R^2 neznamená 4-methylsulfonylfenylskupinu; a

když R^3 a R^4 jsou atomy vodíku a R^1X je fenylskupina, potom R^2 neznamená 4-aminosulfonylfenylskupinu;

nebo jejich farmaceuticky vhodné soli nebo proléčiva.

10. Farmaceutický prostředek podle nároku 9, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že obsahuje protizánětlivé množství orthosubstituované fenylové sloučeniny obecného vzorce I, kde

R^8 představuje atom vodíku;

R^9 představuje atom vodíku;

R^{12} představuje atom fluoru, OR^{18} , CN nebo $-COOR^{17}$;

R^{14} představuje atom vodíku;

R^{15} představuje atom vodíku nebo alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku;

R^{16} představuje atom vodíku nebo alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku;

R^{18} představuje atom vodíku nebo alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku;

5 R^{19} představuje alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku;

příčemž

když jsou R^3 a R^4 brány dohromady za vzniku šestičlenného karbocyklického systému a R^1X je fenylskupina, potom R^2 neznamená 4-methylsulfonylfenylskupinu;

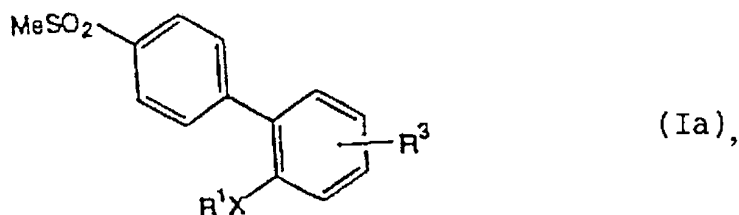
10

když J představuje dusík, R^3 a R^4 jsou atomy vodíku a R^1X je fenylskupina, potom R^2 neznamená 4-methylsulfonylfenylskupinu; a

15 když R^3 a R^4 jsou atomy vodíku a R^1X je fenylskupina, potom R^2 neznamená 4-aminosulfonylfenylskupinu;

a jejich farmaceuticky vhodné soli a proléčiva.

20 11. Farmaceutický prostředek podle nároku 8, **vyznačující se tím**, že obsahuje protizánětlivé množství orthosubstituované fenylové sloučeniny obecného vzorce Ia



kde

25 R^1X představuje fenyl, 4-fluorfenyl, 3-methoxyfenyl, 4-methoxyfenyl, 3,4-dimethoxyfenyl, 4-hydroxymethylfenyl, 4-methoxymethylfenyl, 4-dimethylaminofenyl, 4-formylfenyl, 2-naftyl, 5-methoxy-2-naftyl, 2-chinolyl, 3-chinolyl, 2-benzotienyl, 5-benzotienyl, 3-pyridyl, fenylacetylenyl, fenoxo, cyklohexenyl, cyklohexyl, 4-fluorfenoxo, cyklohexyloxy, benzyloxy, 1-pyrrolyl nebo 1-piperidyl a

30 R^3 představuje atom vodíku, 4-hydroxyskupinu, 4-nitroskupinu, 5-nitroskupinu nebo 4-acetoskupinu;

nebo jejich farmaceuticky vhodné soli a proléčiva.

35 12. Farmaceutický prostředek podle nároku 8, **vyznačující se tím**, že obsahuje protizánětlivé množství orthosubstituované fenylové sloučeniny zvolené ze souboru sestávajícího z

2-(4-methylsulfonylfenyl)-3-fenylnaftalenu;

3-(4-methylsulfonylfenyl)-2-fenylpyridinu a

2-(4-aminosulfonylfenyl)-1-bifenyly,

40 a jejich farmaceuticky vhodných solí a proléčiv, a farmaceuticky vhodný nosič.

13. Orthosubstituované fenylové sloučeniny obecného vzorce I, jak jsou definovány v nároku 8, pro použití jako léčiva pro inhibici prostaglandin H syntázy u savců.

14. Orthosubstituované fenylové sloučeniny obecného vzorce I, zvolené ze souboru sestávajícího z
2-(4-methylsulfonylphenyl)-3-fenylnaftalenu;
3-(4-methylsulfonylphenyl)-2-fenylpyridinu a
5 2-(4-aminosulfonylphenyl)-1-bifenyly,
a jejich farmaceuticky vhodných solí a proléčiv, pro použití jako léčiva pro inhibici prostaglandin H syntázy u savců.
15. Orthosubstituované fenylové sloučeniny obecného vzorce I, jak jsou definovány v nároku 8,
10 pro použití jako léčení zánětlivých chorob u savců.
16. Orthosubstituované fenylové sloučeniny obecného vzorce I, zvolené ze souboru sestávajícího z
2-(4-methylsulfonylphenyl)-3-fenylnaftalenu;
15 3-(4-methylsulfonylphenyl)-2-fenylpyridinu a
2-(4-aminosulfonylphenyl)-1-bifenyly,
a jejich farmaceuticky vhodných solí a proléčiv, pro použití jako léčiva pro léčení zánětlivých chorob u savců.
- 20 17. Orthosubstituované fenylové sloučeniny obecného vzorce I, jak jsou definovány v nároku 8, pro použití jako léčiva pro léčení pyrézy u savců.
18. Orthosubstituované fenylové sloučeniny obecného vzorce I, zvolené ze souboru sestávajícího z
25 2-(4-methylsulfonylphenyl)-3-fenylnaftalenu;
3-(4-methylsulfonylphenyl)-2-fenylpyridinu a
2-(4-aminosulfonylphenyl)-1-bifenyly,
a jejich farmaceuticky vhodných solí a proléčiv, pro použití jako léčiva pro léčení pyrézy u savců.
- 30 19. Orthosubstituována fenylová sloučenina obecného vzorce I, jak je definována v nároku 8, zvolená ze souboru sestávajícího z
2-(4-methylsulfonylphenyl)-3-fenylnaftalenu;
3-(4-methylsulfonylphenyl)-2-fenylpyridinu a
35 2-(4-aminosulfonylphenyl)-1-bifenyly.