

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

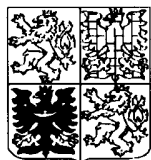
zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

2236-97

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **22. 01. 96**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **27.01.95,**
01.03.95, 11.05.95

(31) Číslo prioritní přihlášky: **95/9501635, 95/9504061,**
95/9509604

(33) Země priority: **GB, GB, GB**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **17. 12. 97**
(Věstník č. 12/97)

(86) PCT číslo: **PCT/GB96/00120**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 96/22978**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁶:

C 07 D 213/30
C 07 D 333/16
C 07 D 317/54
C 07 C 59/70
A 61 K 31/19
A 61 K 31/41
A 61 K 31/44

(71) Přihlášovatel:

RHONE POULENC RORER LIMITED, West
Malling, GB;

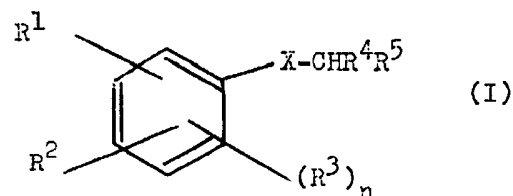
(72) Původce:

Porter Barry, Dagenham Essex, GB;
Smith Christopher, Dagenham Essex, GB;
Walsh Roger John Aitchison, Dagenham
Essex, GB;
Majid Tahir Nadeem, Dagenham Essex, GB;
McCarthy Clive, Dagenham Essex, GB;
Harris Neil Victor, Dagenham Essex, GB;
Astles Peter Charles, Dagenham Essex, GB;
McLay Iain McFarlane, Dagenham Essex,
GB;
Morley Andrew David, Dagenham Essex, GB;
Halley Frank, Dagenham Essex, GB;
Bridge Andrew William, Dagenham Essex,
GB;
Van Sickle Andrew Paul, Dagenham Essex,
GB;

(74) Zástupce:

Kalenský Petr JUDr., Hálkova 2, Praha 2,
12000;

arylovou nebo případně substituovanou heteroarylovou skupinu, R^5 znamená skupinu karboxylovou nebo isoster kyseliny, X znamená kyslík nebo síru, n znamená nulu nebo číslici 1, dále jejich N-oxidy, výchozí sloučeniny (prodrugs) a farmaceuticky vhodné odpovídající soli. Sloučeniny se vyznačují aktivitou jako antagonisti endothelinu a jsou použitelné jako farmaceutická činidla.



(54) Název přihlášky vynálezu:

Substituované fenylové deriváty jako
antagonisti endothelinu

(57) Anotace:

Popisují se sloučeniny obecného vzorce I, kde R^1 znamená skupinu CH, CH_2CN , $CH=CHCN$, CHO nebo $CH=CH.COOH$, R^2 znamená nižší arylalkoxylovou, nižší heteroarylalkoxylovou skupinu, nižší arylalkylthioskupinu, nižší heteroarylovou skupinu, nižší arylalkylthioskupinu, nižší heteroarylalkylthioskupinu, kde každý z arylových nebo heteroarylových zbytků může být případně substituován, R^3 znamená halogen, R^4 případně substituovanou

2236-97
č.j. 052840
Došlo 15. VII. 97
URAD
PRŮMYSLového
VLASTNICTVÍ
PŘÍL.

Substituované fenylové deriváty jako antagonisti endothelinu

Oblast techniky

Tento vynález se týká substituovaných fenylových derivátů, jejich přípravy, farmaceutických přípravků s jejich obsahem a jejich použití při léčbě chorobných stavů v souvislosti s endothelinovými peptidy.

Dosavadní stav techniky

Pod pojmem endotheliny se rozumí skupina peptidů, syntetizovaných hlavně v endotheliálních buňkách a z nich uvolňovaných. Výraz Endothelin (ET) se vztahuje ke skupině homologních peptidů s 21 aminokyselinami, jež byly zjištěny ve třech lišících se isoformách: ET-1, ET-2 a ET-3 a v tomto spise se má za to, že výraz "endothelin" se týká kterékoliv z isoform, nebo i všech. Každý z endothelinových isopeptidů je zakodován zcela přesným genem s přesným chromosomním místem pro každý lidský gen.

Receptorové subtypy ET_A a ET_B , specifické pro endothelin, byly identifikovány, viz Arai H. a spol., Nature 348, 730 (1990) a Sakurai T. a spol., Nature 348, 732 (1990). ET-1 a ET-2 se vážou na ET_A více než ET-3 a stimulování tohoto receptorového subtypu podporuje vasokonstrikci. ET-1, ET-2 a ET-3 se vážou se stejnou afinitou na receptory ET_B a stimulování tohoto receptorového subtypu může vyvolat vasodilataci nebo podporovat vasokonstrukci.

Takže je endothelin důležitě potentním vasokonstriktorem, který vyvolává dlouho trvající jevy v arteriích i cévách. V důsledku toho je způsobilý endothelin vyvolat závažné účinky v kardiovaskulárním systému, zvláště koronárním, renálním, a při mesenterické i cerebrální cirkulaci. Působením endothelinu byly pozorovány i další biologické účinky.

Intravenozní infuze ET-1 krysám vyvolá přechodný hypotenzní účinek, který je následován trvalým zvýšením krevního

tlaku. Dokonce i velmi nízké dávky endothelinu, jež samy jako takové jsou bez účinku na tlak, potencují výsledné účinky jiných vasokonstrikčních látek. Podstatně zvýšené plasmové imunoreaktivní ET-1 hladiny byly pozorovány u pacientů s nesnázemi, jako je myokardiální infarkt počítaje v to akutní infarkt myokardu, koronární srdeční onemocnění, anginy, počítaje v to vasospastickou anginu, preeklampsii, plicní hypertenzi a srdeční selhání.

Krevní oběh v ledvinách je zvláště citlivý na vasokonstrikční účinky ET. Výsledkem je patrné snížení renálního krevního průtoku v důsledku snížení rychlosti glomerulární filtrace, objemu moči a vylučování sodíku i draslíku močí. Endothelin je rovněž mitogenní pro mesangiální buňky. Takže hraje endothelin roli v četných případech ledvinových svízelí, jako je akutní ledvinová insuficience, chronická ledvinová insuficience a nefrotoxicita, indukovaná cyklosporinem. Dále pak erythropoetin vyvolává uvolňování endothelinu, což hraje úlohu při ledvinových komplikacích a hypertenzi, což bývává bočními účinky u pacientů s dialyzou.

Endothelin vyvolává proliferativní odezvu v buňkách vaskulárního hladkého svalstva a to ve spojitosti s pozorováním zvýšené cirkulační hladiny ET-1 při ateroskleróze znamená, že endothelin přispívá k pathogenezi této nemoci, ba i nemocí příbuzných.

Hladina endothelinu se rovněž zvýší po angioplastickém zásahu a projeví se vysokou hladinou restenózy po perkutánním transluminálním angioplastickém postupu.

Cerebrální vaskulatura je velmi citlivá na tlakové účinky endothelinu. Jediná intrethekální injekce ET-1 u psů vede k déle trvající konstrikci basilární arterie. Hypoxie a ischemie mocně stimulují zvýšené uvolňování endothelinu endotheliálními buňkami, zatím se sekrece endogenních vasodilátorů, jako je PGI_2 a endotheliální odvozený relaxační faktor se sníží. Hraje tedy endothelin důležitou úlohu při cerebrální ischemii, jako je mrtvice a subarachnoidní hemorrahie.

Endothelin je mohutným kontraktorem vzduchových tkání počítaje v to lidský bronchus. Dále pak se ukázalo, že endothelin indukuje eikosanoidní uvolňování, má mitogenní vlastnosti pro hladké svalstvo vzduchových cest a vyznačuje se významnými protizánětlivými účinky. Všechny tyto účinky potvrzují, že endothelin hraje důležitou úlohu při plicní patologii, při astmatu a podobných stavech.

Hlediny endothelinu se zvýší v průběhu septického šoku i dalších stavech, vyvolaných endotoxiny, jako je diseminovaná intravaskulární koagulace, migréna, nesnáze gastrointestinálního traktu, třeba vředy a zánětlivé procesy, Raynaud-ovo onemocnění a haemangioendothelioma.

Normální remodelování kostí zahrnuje spojení funkcí osteoklastu a osteoblastu s tím, že nerovnováha těchto funkcí vede k patofysiologickým kostním ztrátám. Oba uvedené buněčné typy produkují endothelin a vlastní i endothelinové receptory. Antagonisti určitých zvolených účinků endothelinu by tedy byly žádoucí při klinické léčbě například kostních ztrát, jako je osteoporosa.

Endothelin-1 vzniká za lidské prostrace, tedy při dokonalém tělesném vyčerpání a v takové tkáni byly identifikovány endothelinové receptory. Protože endothelin je parakrinním kontraktilním a proliferativním faktorem prostrátových žláz, je zde naznačena úloha pro endothelin při benigní prostratické hyperplasis.

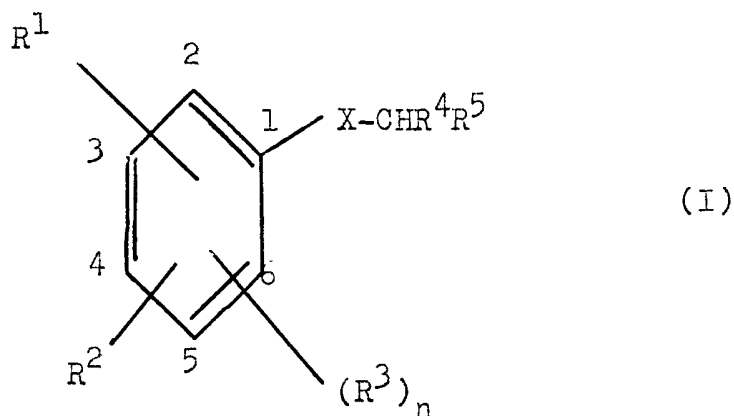
Endothelin vzniká v tumorových buňkách a v pojetí jeho mitogenetických vlastností by byl antagonist endothelinového receptoru vhodným pomocníkem při chemoterapii rakoviny.

Byla pozorována další působení endothelinu na neurotransmisní uvolňování, což svědčí pro jeho úlohu při některých nesnázích centrální nervové soustavy.

Podstata vynálezu

Nyní jsme našli novou skupinu sloučenin s účinky antagonistů endothelinu a použitelných tedy v chemoterapii, zvláště pak při léčbě chorobných stavů spojených s fyziologicky zhoubným nadbytkem endothelinu, nebo ve spojitosti s chorobnými stavy ve spojitosti s patologickými podmínkami,

které lze upravit inhibováním endothelinu. Takže podle prvního aspektu tohoto vynálezu se popisují sloučeniny obecného vzorce I



kde

R^1 znamená skupinu CN, CH_2CH , $CH=CHCN$, CHO nebo $CH=CHCOOH$

R^2 znamená nižší arylalkoxylovou skupinu, nižší heteroarylalkoxylovou skupinu, nižší arylalkylthioskupinu nebo nižší heteroalkylthioskupinu s tím, že každá z uvedených arylových nebo heteroarylových částí může být případně dále substituována,

R^3 znamená halogen,

R^4 znamená případně substituovanou arylovou nebo případně substituovanou heteroarylovou skupinu,

R^5 znamená skupinu karboxylovou nebo kyselý isoster,

X znamená kyslík nebo síru, a

n znamená nulu nebo číslo 1.

Týká se to i jejich N-oxidů a výchozích látek, dále vlastních látek a jejich farmaceuticky přijatelných solí.

Jak je to použito zde právě a pak během popisu vynálezu, mají dále uvedené výrazy v uvozovkách, pokud není výslovně uvedeno jinak, tyto významy:

"Kyselý isoster" znamená skupinu, jež je významně ionizovaná za fyziologické hodnoty pH. Jako příklady vhodných ky-

selých isosterů lze uvést skupiny sulfonové, fosfonové, alkylsulfonylkarbamoylové, tetrazolylovou, arylsulfonylkarbamoylové, heteroarylsulfonylkarbamoylové nebo N-methoxykarbamoylovou.

"Alkoxylová skupina" je alkyl-O-skupina, kde alkylový zbytek v alkoxylové skupině má 1 až 3 atomy uhlíku, a jako příklady lze uvést skupinu methoxylovou, ethoxylovou a n-propoxylovou.

"Alkylová skupina" je alifatická uhlovodíková skupina se řetězcem přímým nebo větveným v řetězci s jedním až asi šesti atomy uhlíku. Jako výhodné alkylové skupiny lze označit ony s jedním až čtyřmi atomy uhlíku, zvláště s jedním nebo dvěma atomy uhlíku. Větvenou skupinou je míněna ta, kde jedna či více nižších alkylových skupin, jako je skupina methylová, ethylová nebo propylová jsou navázány na přímý alkylový řetězec. "Nižší alkylový řetězec" znamená sestavu jednoho až asi čtyř atomů uhlíku, přímou nebo větvenou. Příklady alkylových skupin zahrnují skupinu methylovou, ethylovou, n-propylovou, isopropylovou, n-butylovou, terc.-butylovou a n-pentylovou.

"Arylová skupina" znamená aromatický karbocyklický zbytek s jedním až asi deseti atomy uhlíku. Jako příklady lze uvést skupinu fenylovou nebo naftylovou, případně obě substituované jedním či více arylovými substituenty, které mohou být totožné nebo různé, přičemž případný "substituent na arylové skupině" zahrnuje alkylové skupiny, s výhodou nižší, halogeny, například chlor, brom nebo fluor, dále skupinu trifluormethylovou, nitroskupinu, skupinu kyanovou, alkoxylovou, s výhodou nižší alkoxylovou, dále hydroxylovou, kde alkoxylové a alkylové skupiny mají významy, jak zde již byly uvedeny.

"Nižší arylalkoxylová skupina" znamená skupinu, kde rozsah obou částí má významy, jak zde již byly uvedeny.

"Nižší arylalkylthioskupina" má rovněž významy, jak zde

již byly uvedeny.

"Halogen" znamená fluor, chlor, brom či jod.

"Heteroarylovou skupinou" je míněna pěti- až asi deseti-členná aromatická monocyklická nebo multicyklická uhlíková cyklická soustava, kde jeden či více uhlíkových atomů v cyklickém systému je/jsou nahražen/y jinými prvky, například dusíkem, kyslíkem nebo sírou. Taková skupina může být také substituována jedním či více substituenty. Jako příklady heteroarylových skupin lze uvést skupiny pyridazinylovou, pyrazolylovou, 1,3-benzodioxolylovou, 1,3-benzooxazolylovou, furanylovou, thienylovou, pyridylovou, pyrimidinylovou, isoxazolylovou, thiazolylovou, isothiazolylovou, chinolinylovou, indolylovou, isochinolinylovou, oxazolylovou a 1,2,4-oxadiazolylovou. Jako výhodné heteroarylové skupiny lze označit skupiny (2-, 3- nebo 4-)pyridylovou, 4-isothiazolylovou, 1,3-benzodioxol-5-yllovou, pyridazin-4-yllovou a 3-thienylovou.

"Nižší heteroarylalkoxylová skupina" obsahuje části, jež zde již byly pečlivě popsány. Právě tak "nižší heteroarylalkylthioskupina".

Výrazem "pacient" je míněn člověk či jiný živočich.

"Farmaceuticky přijatelná sůl" znamená formu soli matečné sloučeniny obecného vzorce I, jež je v podstatě neškodná pro pacienta při použití terapeutických dávek, jež mají blahodárné léčivé účinky, které nejsou nijak ovlivňovány nežádoucími postranními účinky, které by bylo lze připsat na účet iontové formy takové soli. Patří sem i obojaké ionty a vnitřní soli sloučenin obecného vzorce I.

Pojem předchozí látka ("prodrug") znamená sloučeninu, třeba ester, jež se mění in vivo metabolickými postupy (třeba hydrolyzou) na sloučeninu obecného vzorce I.

Sloučeniny obecného vzorce I, jejich N-oxidy a předchozí látky (prodrugs) jsou tedy použitelné ve formě volných bází nebo kyselin, či ve formě farmaceuticky vhodných solí a všechny takové formy spadají do rozsahu tohoto vynálezu ve smyslu sloučenin obecného vzorce I, odpovídajícího N-oxidu, předchozí

výchozí látky nebo farmaceuticky vhodné soli.

Pokud je sloučenina dle tohoto vynálezu substituována bázeickou skupinou, pak tvoří adiční sůl s kyselinami, a to je jednoduchá a lépe vyhovující forma k použití. V praxi to znamená, že použití takové soli je nedílnou součástí bezprostředního použití volné bázeické formy. Kyseliny, kterých lze použít při přípravě odpovídajících adičních soli s kyselinami, zahrnují ty kyseliny, které spolu s použitými bázemi tvoří farmaceuticky přijatelné soli, tedy soli, jejichž anionty nejsou toxické pro pacienta ve farmaceutických dávkách takových solí, takže blahodárny inhibiční účinek na endothelin, jak připadá a kontrolované báze, není rušen postranními účinky, které by bylo možno připsat aniontu. Ačkoliv jsou v tomto případě výhodnými farmaceuticky přijatelné soli, mohou se použít všechny adiční soli s kyselinami jako zdroj soli bázeické látky, zvláště když v případě té které soli je taková sůl žádoucí pouze jako meziproduct, jako je tomu například ve formě solí, připravených jen pro účely čištění a identifikování, nebo když se používá jako meziproduct při přípravě farmaceuticky přijatelné soli iontoměničovým postupem.

Farmaceuticky přijatelné adiční soli s kyselinami, které spadají do rozsahu tohoto vynálezu, se mohou odvozovat od těchto kyselin:

z anorganických: kyselina chlorovodíková, sírová, fosforečná a sulfamová,

z organických: kyselina octová, citronová, mléčná, vinná, malonová, methansulfonová, ethansulfonová, benzensulfonová, p-toluensulfonová, cyklohexylsulfamová, chinová a podobné. Takže jako odpovídající kyselé soli lze uvést: hydrohalogenidy, jako jsou hydrochloridy nebo hydrobromidy, sírany, fosforečnany, dusičnany, sulfamáty, octany, soli kyseliny citronové, mléčné, vinné, malonové, oxalové, salicylové, propionové, jantarové, fumarové, maleinové, methylen-bis- β -hydroxynaftoové, dále gentisáty, mesyláty, isothionáty a di-p-toluoylvinany, methansulfonáty, ethansulfonáty, benzensulfonáty, p-toluensulfonáty, cyklohexylsulfamáty a

solí kyseliny chinové.

Pokud je sloučenina dle tohoto vynálezu substituována kyselým substituentem, lze připravit adiční soli s bázemi, které se pak dají pohodlně použít. V praxi znamená to použít bezprostředně nutné množství báze k vázání kyselé formy předmětné látky. Báze, jichž lze použít pro tvorbu předmětných solí, jsou báze, tvořící adiční soli s kyselinami za vzniku farmaceuticky přijatelných solí, to je takových, kde kationty jsou v podstatě netoxické v dávkách, podávaných živočichům, takže blahodárný účinek se zřetelem na inhibování endothelinu, připadající na vrub volné kyselině, není rušen postranními účinky, které by bylo možno připsat na účet kationtu.

Jako farmaceuticky přijatelné soli, počítaje v to soli alkalických kovů a kovů žíravých zemin, spadajících do rozsahu tohoto vynálezu, lze uvést ty, které se odvozují od dále uvedených zásad: hydrid sodíku, hydroxid sodný, draselný, vápenatý, hlinitý, lithný, hořečnatý, zinečnatý, amoniak, ethylendiamin, N-methylglukamin, lysin, arginin, ornithin, cholin, N,N'-dibenzylethylendiamin, chlorprokain, diethanolamin, prokain, N-benzylfemethylamin, diethylamin, piperazin, tris-(hydroxymethyl)-aminoethan, tetramethylamoniumhydroxid apod.

Obeznámeným na tomto úseku bude ihned zřejmé, že sloučeniny obecného vzorce I mohou být spojeny s isomerií, například geometrickou a optickou. Geometrická isomerie se týká cis a trans forem sloučenin podle tohoto vynálezu s alkenylovou částí. Optické isomery obsahují asymetrická centra. Tato asymetrická centra mohou být nezávisle v uspořádání R nebo S. Všechny isomery v rozsahu obecného vzorce I, jakož i jejich směsi spadají do rozsahu tohoto vynálezu.

Takové isomery lze oddělit z jejich směsí použitím nebo přizpůsobením známých postupů, třeba chromatografických, jako je chirální chromatografie nebo stěpení cestou chirálních solí aminů (například α -methylbenzylaminu nebo efedrinu), nebo se oddělují přípravou z vhodných isomerů jejich meziproduktů, například použitím nebo přizpůsobením jinak zde

již popsaných postupů.

Je zcela zřejmé, že v souvislosti s obecným vzorcem I mohou být skupiny R^1 , R^2 a R^3 připojeny v kterékoli vhodné poloze benzenového kruhu. Přitom R^1 je s výhodou připojena v poloze ortho ke skupině $-X-CH_2R^5$ (tedy v poloze -2-). R^3 je s výhodou navázána v poloze -3 na kruhu, R^2 může být s výhodou na kruhu v poloze -5-, tedy para k výhodnému postavení R^1 .

Mimořádné a zvláště výhodné sloučeniny obecného vzorce I zahrnují látky, kde jednotlivé substituenty R^1 až R^5 , X a n mají tyto dále uvedené významy:

R^1 může zvoáště znamenat skupinu CN,

R^2 je s výhodou nižší heteroarylmethoxylová skupina, zvláště výhodně heteroarylmethoxylová skupina a jako příklady heteroarylmethoxylových skupin lze uvést skupinu pyridylmethoxylovou (tj. 3-pyridylmethoxylovou nebo a to zvláště 4-pyridylmethoxylovou), pyridazinylmethoxylovou (například pyridazin-4-ylmethoxylovou), thienylmethoxylovou (například 3-thienylmethoxylovou), isothiazolylmethoxylovou (například 4-isothiazolylmethoxylovou), a 1,3-benzodioxolylmethoxylovou (například 1,3-benzodioxol-5-ylmethoxylovou).

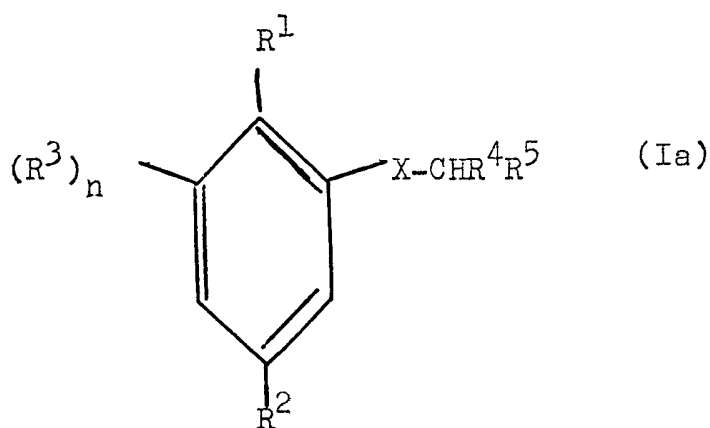
Pokud R^3 znamená halogen jako substituent, pak jde s výhodou o fluor.

R^4 znamená s výhodou případně substituovaný arylový zbytek, výhodněji fenylový, nebo zvláště fenylový se substitucí v ortho-poloze ve vztahu k navázání fenylové skupiny na zbytek molekuly, případně dále substituovaný. Výhodné fenylové skupiny obsahují jako substituenty jeden či více (například 1, 2 nebo 3) substituenty ze skupiny, kterou tvoří nižší alkylové skupiny (například methylová), halogeny (například chlor nebo brom), skupina nitrilová, nižší alkylové skupiny (třeba methoxylová) a skupina trifluormethylová.

R^5 znamená zcela zvláště karboxylovou skupinu,
 X znamená obzvláště kyslík.

Má se za to, že úmyslem tohoto vynálezu je pokrýt
všechny kombinace zvláštních a výhodných skupin, jak zde
byly definovány.

Zvláštní skupina sloučenin podle tohoto vynálezu
jsou látky obecného vzorce Ia



kde obecné symboly R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , n a X mají zde již
dříve uvedené významy, jakož i jejich N-oxidy a výchozí
sloučeniny (prodrugs), také jejich farmaceuticky přijatelné
adiční soli.

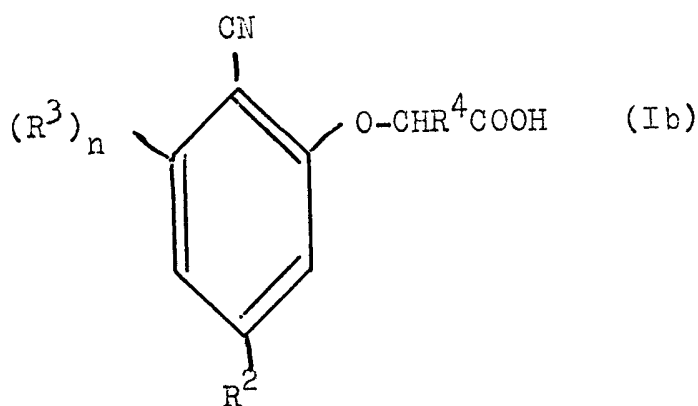
Zvláště výhodnými pak jsou sloučeniny obecného vzor-
ce Ia, kde R^1 znamená nitrilovou skupinu.

Také jsou výhodnými látkami sloučeniny obecného vzor-
ce Ia, kde R^2 znamená nižší heteroarylalkoxylovou skupinu,
zvláště pak heteroarylmethoxylovou skupinu, jako je skupina
pyridylmethoxylová (například 3-pyridylmethoxylová nebo
a to zvláště 4-pyridylmethoxylová), pyridazinylmethoxylová
(například pyridazin-4-ylmethoxylová), thienylmethoxylová
(například 3-thienylmethoxylová), isothiazolylmethoxylová
(například 4-isothiazolylmethoxylová) a 1,3-benzodioxolyl-
methoxylová (například 1,3-benzodioxol-5-ylmethoxylová).

Také jsou výhodnými látkami sloučeniny obecného vzor-
ce Ia, kde $-X-CHR^4R^5$ znamená skupinu $-O-CHR^4R^5$, zvláště

pak znamená-li R^4 případně substituovaný arýlový zbytek a R^5 znamená karboxylovou skupinu. V rámci skupiny $-O-CHR^4R^5$ znamená R^4 s výhodou fenylovou skupinu, substituovanou v poloze ortho k napojení fenylové skupiny na zbytek části R^4 nižší alkylovou skupinou (například methylovou), skupinou trifluormethylovou nebo chlorem s tím, že je případně dále ještě substituována jednou či vícekrát halogenem, nižší alkylovou skupinou, skupinou nitrilovou či nižší alkoxylovou.

Výhodnými látkami sloučenin podle tohoto vynálezu jsou sloučeniny obecného vzorce Ib



kde R^2 , R^3 , R^4 a n mají zde již dříve uvedené významy, jejich N-oxidy, předchozí výchozí látky a odpovídající farmaceuticky přijatelné soli.

Zvláště výhodnými látkami jsou sloučeniny obecného vzorce Ib, kde R^2 znamená heteroarylmethoxylovou skupinu a R^4 případně substituovaný arýlový zbytek (například: tedy fenylovou skupinu, substituovanou v poloze ortho nižší alkylovou skupinou, jako je skupina methylová, dále skupinou trifluormethylovou nebo chlorem, a případně s další substitucí, jednou či vícekrát, například jednou, dvakrát či třikrát substituentem ze skupiny, kterou tvoří halogeny, skupiny nižší alkylové, nitrilové a nižší alkoxylové).

Zvláště výhodnými sloučeninami dle tohoto vynálezu jsou ty látky, kde chirální centrum navázané α -uhlíkovým atomem na část X v seskupení $-X-CHR^4R^5$, nebo α -uhlíkovým atomem na kyslíkový atom ve skupině $-O-CHR^4COOH$ mají konfiguraci (S).

V rámci sloučenin obecných vzorců Ia a Ib znamená R^3 , pokud je tento substituent přítomný, zvláště fluor.

Také jsou zvláště výhodnými sloučeninami látky obecného vzorce Ib, kde R^2 znamená skupinu pyridylmethoxylovou (například 3-pyridylmethoxylovou nebo a to zvláště 4-pyridylmethoxylovou), pyridazinylmethoxylovou (například pyridazin-4-ylmethoxylovou), thienylmethoxylovou (například 3-thienylmethoxylovou), isothiazolylmethoxylovou (například 4-isothiazolylmethoxylovou) a 1,3-benzodioxolylmethoxylovou (například 1,3-benzodioxol-5-ylmethoxylovou).

Prosíme o pochopení, že názvosloví některých zde popisovaných isomerů sloučenin, popisovaných a nárokováných zde, bylo mírně upraveno ve srovnání s názvoslovím, použitým v prioritních přihláškách GB9504061.4 a GB9509604.6, kdeže individuálně připravené enantiomery byly označovány jako pravotočivé (prefix +) ve shodě s tím, jakým směrem za specifikovaných podmínek otáčejí rovinu polarizovaného světla, s následným stanovením absolutní stereochemie pomocí X-paprsků ve shodě s chirálním centrem uhlíkového atomu v postavení α -ke kyslíkovému atomu ve skupině $-O-CH-(2\text{-nethylfenyl})-COOH$ referenčního příkladu, popsáného jako sůl (-)efedrinu a kyseliny (S)-[5-(1,3-benzodioxol-5-ylmethoxy)-2-kyanfenoxy]-[2-methylfenyl]-octové.

Zvláště výhodné sloučeniny k použití dle tohoto vynálezu lze zvolit z dále uvedených látek:

kyselina (RS)-(2-chlorfenyl)-[2-kyan-5-(4-pyridylmethoxy)-fenoxy]-octová,

kyselina (RS)-[2-kyan-5-(3-thienylmethoxy)-fenoxy]-fenyloctová,

kyselina (RS)-(2-chlorfenyl)-[2-kyano-5-(3-thienylmethoxy)-fenoxy]-octová,
 kyselina (RS)-[5-(1,3-benzodioxol-5-ylmethoxy)-2-kyano-benzyl]-fenyloctová,
 kyselina (RS)-[5-(1,3-benzodioxol-5-ylmethoxy)-2-kyano-fenoxy]-(2-trifluormethylfenyl)-octová,
 kyselina (RS)-[2-kyano-S-(3-thienylmethoxy)-fenoxy]-(2-methylfenyl)-octová,
 kyselina (RS)-[5-(1,3-benzodioxol-5-ylmethoxy)-2-kyano-fenoxy]-(2-chlorfenyl)-octová,
 kyselina (RS)-(3-chlorfenyl)-[2-kyano-5-(3-thienylmethoxy)-fenoxy]-octová,
 kyselina (R)-(2-chlorfenyl)-[2-kyano-5-(3-thienylmethoxy)-fenoxy]-octová,
 kyselina (S)-2-chlorfenyl)-[2-kyano-5-(3-thienylmethoxy)-fenoxy]-octová,
 kyselina (RS)-[2-kyano-5-(4-pyridylmethoxy)-fenoxy]-fenyloctová,
 kyselina (RS)-[2-kyano-5-(3-thienylmethoxy)-fenoxy]-(2-fluorfenyl)-octová,
 kyselina (RS)-[2-kyano-5-(4-pyridylmethoxy)-fenoxy]-(2-methylfenyl)-octová,
 kyselina (RS)-[2-kyano-5-(3-thienylmethoxy)-fenoxy]-(2-trifluormethylfenyl)-octová,
 kyselina (RS)-(2-bromfenyl)-[2-kyano-5-(4-pyridylmethoxy)-fenoxy]-octová,
 kyselina (RS)-[2-kyano-5-(4-pyridylmethoxy)-fenoxy]-(2-trifluormethylfenyl)-octová,
 kyselina (S)-[2-kyano-5-(4-pyridylmethoxy)-fenoxy]-(2-methylfenyl)-octová,
 kyselina (RS)-(2-chlorfenyl)-[2-kyano-5-(pyridazin-4-ylmethoxy)-fenoxy]-octová,
 kyselina (RS)-[5-(1,3-benzodioxol-5-ylmethoxy)-2-kyano-fenoxy]-(2-methylfenyl)-octová,
 kyselina (RS)-(2-chlorfenyl)-[2-kyano-5-(isothiazol-4-ylmethoxy)-fenoxy]-octová,

kyselina (RS)-[2-kyano-5-(3-pyridylmethoxy)-fenoxy]-fenyloctová,

kyselina (RS)-[2-formyl-5-(3-thienylmethoxy)-fenoxy]-fenyloctová,

(RS)-N-{[2-kyano-5-(3-thienylmethoxy)-fenoxy]-fenylacetyl}-4-isopropylbenzensulfonamid,

acetoxymethylester kyseliny (RS)-[2-kyano-5-(4-pyridylmethoxy)-fenoxy]-(2-methylfenyl)-octové,

kyselina (RS)-(2-chlorfenyl)-[2-kyano-3-fluor-5-(3-thienylmethoxy)-fenoxy]-octová.

kyselina (RS)-[5-(benzoxazol-6-ylmethoxy)-2-kyanofenoxy]-(2-chlorfenyl)-octová,

kyselina (RS)-[2-kyano-5-(4-pyridylmethoxy)-fenoxy - 2-(3-methyl)-thienyl]-octová,

kyselina (RS)-[(2-kyano-5-(thiazol-5-ylmethoxy)-fenoxy]-(2-methylfenyl)-octová,

kyselina (RS)-(2-chlorfenyl)-[2-kyano-3-fluor-5-(4-pyridylmethoxy)-fenoxy]-octová,

(RS)-2-[(2-chlorfenyl)-(1H-tetrazol-5-yl)-methoxy]-4-(4-pyridylmethoxy)-benzonitril,

kyselina (RS)-[3-chlor-2-kyano-5-(4-pyridylmethoxy)-fenoxy]-(2-chlorfenyl)-octová,

kyselina (RS)-[5-(Benzoxazol-6-ylmethoxy)-2-kyanofenoxy]-2-methylfenyl)-octová,

kyselina (S)-[5-(1,3-benzodioxol-5-ylmethoxy)-2-kyanofenoxy]-(2-methylfenyl)-octová,

kyselina (S)-[5-(1,3-benzodioxol-5-ylmethoxy)-2-kyano-3-fluorfenoxy]-(2-methylfenyl)-octová,

kyselina (RS)-[2-kyano-5-[4-(3-fluorpyridyl)-methoxy]-fenoxy]-(2-methylfenyloctová,

(RS)-2-[(2-methylfenyl)-(1H-tetrazol-5-yl)-methoxy]-4-(4-pyridylmethoxy)-benzonitril,

(RS)-4-(1,3-benzodioxo-5-ylmethoxy -2-[(2-methylfenyl)-(1H-tetrazol-5-yl)-methoxy]-benzonitril,

kyselina (RS)-[2-kyano-3-fluor-5-(4-pyridylmethoxy)-fenoxy]-(2-methylfenyl)-octová,

kyselina (RS)-[5-(benzoxazol-5-ylmethoxy)-2-kyano-3-fluorfenoxy]-(2-methylfenyl)-octová,

kyselina (RS)-[5-(1,3-benzodioxol-5-ylmethoxy)-2-kyano-3-fluorfenoxy]-(2-methylfenyl)-octová,

kyselina (RS)-[5-(benzoxazol-5-yl)-methoxy-2-kyanofenoxy]-(2-methylfenyl)-octová,

kyselina (RS)-(5-benzyloxy-2-kyanofenoxy)-(2-methylfenyl)-octová,

kyselina (RS)-[2-kyano-5-furan-3-ylmethoxy]fenoxy]-(2-methylfenyl)-octová,

(RS)-N-methoxy-[2-kyano-5-(3-thienylmethoxy)-fenoxy]-(2-methylfenyl)acetamid

jakož i solváty (například hydráty) a odpovídající farmaceuticky vhodné soli.

Mezi zvláště výhodné sloučeniny podle tohoto vynálezu patří:

kyselina (RS)-(2-chlorfenyl)-[2-kyano-5-(4-pyridylmethoxy)-fenoxy]octová,

kyselina (S)-[5-(1,3-benzodioxol-5-ylmethoxy)-2-kyanofenoxy]-(2-methylfenyl)-octová,

kyselina (RS)-[5-(1,3-benzodioxol-5-ylmethoxy)-2-kyanofenoxy]-(2-methylfenyl)-octová,

kyselina (RS)-[2-kyano-5-(4-pyridylmethoxy)-fenoxy]-(2-methylfenyl)-octová,

kyselina (S)-[2-kyano-5-(4-pyridylmethoxy)-fenoxy]-(2-methylfenyl)-octová,

kyselina (RS)-[5-(1,3-benzodioxol-5-ylmethoxy)-2-kyano-3-fluorfenyl]-(2-methylfenyl)-octová,

kyselina (S)-[5-(1,3-benzodioxol-5-ylmethoxy)-2-kyano-3-fluorfenyloxy]-(2-methylfenyl)-octová, a

jejich solváty (například hydráty a farmaceuticky vhodné soli.

Za mimořádně vhodnou sloučeninu dle tohoto vynálezu dlužno označit kyselinu (S)-[5-(1,3-benzodioxol-5-ylmethoxy)-5-kyanofen-oxy]-(2-methylfenyl)-octovou, jakož i odpovídající solváty (například hydráty) a dále farmaceuticky vhodné soli.

Sloučeniny obecného vzorce I, jejich N-oxidy, předchozí léčivé látky a farmaceuticky vhodné soli (dále pak označovány slouborně jako "sloučeniny dle tohoto vynálezu" se vyznačují farmakologickou účinností a podle toho mohou mít použití v lékařství. Zvláště pak jsou antagonisty endothelinu, obzvláště endothelinu A. Sloučeniny dle tohoto vynálezu se upravují do formy farmaceutických přípravků k použití při léčbě pacientů trpících některými nesnázemi.

Takže výsledkem tohoto vynálezu jsou předmětné sloučeniny a kompozice s jejich obsahem k použití při léčení pacientů, trpících nebo postižených stavy, které lze zlepšit podáváním inhibitoru endothelinu. Takže sloučeniny podle tohoto vynálezu jsou použitelné například při léčení onemocnění a stavů vůbec, které jsou charakterizovány etiologií ve spojitosti s pathogenními hladinami endothelinu. Jako příklady chorobných stavů, které lze vylepšit podáváním inhibitorů endothelinu, jako jsou sloučeniny podle tohoto vynálezu, lze uvést vaskulární ischemii, například cerebrovaskulární onemocnění čítaje v to cerebrální ischaemii, jako je mrtvice a subarachnoidní hemorrahie, koronární nesnáze, jako je infarkt myokardu čítaje v to akutní myokardiální infarkt, koronární srdeční onemocnění, anginu obvyklou i vasospastickou, preeklampsii, celkovou i plicní hypertenzi i selhání srdce, ledvinové obtíže, jako je akutní i chronická nedostatečná funkce ledvin, nefrotoxicita vyvolaná cyklosporinem, ledvinové komplikace v souvislosti s erythropoetinem i hypertenze, nesnáze gastrointestinálního traktu, jako jsou vředy a zánětlivé procesy střev, Crohnova nemoc, obtíže s periferní skeletální svalovinou, jako je periferní vaskulární onemocnění, ischemie

vůbec, glaukom, atheroskleróza a onemocnění v tomto vztahu, hypertenze, asthma, plicní fibroza, chronické záněty plic, migréna, endotoxinový a hemoragický šok, Raynaudova nemoc, benigní hyperplasia prostaty, rakovinu prostaty ve stadiu metastáz, ztráty kostní tkáně, jako je osteoporosis, restenosis po angioplastice, diabetická neuropathie, dále pak při léčbě hypofunkcí různých orgánů, zvláště způsobených chirurgickými zákroky nebo transplantacemi orgánů, jako jsou třeba játra. Sloučeniny dle tohoto vynálezu jsou i vhodné v lékařství při použití k podpoře hojení se ran i jako pomocné látky při zvládnutí rakoviny.

Podle tohoto vynálezu je tedy popisován způsob léčení pacientů, lidských bytostí či zvířat, postižených stavů, které lze zlepšit podáváním inhibitorů endothelinu, zvláště ETA, například stavů, jak zde již byly vyjmenovány. Záleží to v podávání pacientovi účinné množství sloučeniny dle tohoto vynálezu nebo kompozice s obsahem takové sloučeniny. Výrazem "účinné množství" se míní takové množství sloučeniny dle tohoto vynálezu, jež inhibuje endothelin s prokázaným požadovaným léčivým účinkem.

Do rozsahu tohoto vynálezu patří i farmaceutické kompozice a přípravky s obsahem nejméně jedné sloučeniny dle tohoto vynálezu spolu s farmaceuticky vhodným nosičem a krycí vrstvou. V praxi lze sloučeniny dle tohoto vynálezu podávat parenterálně, rektálně nebo orálně. Lze je také nanášet topicky při léčbě periferních vaskulárních onemocnění.

Přípravky ve smyslu tohoto vynálezu se připravují použitím obvyklých postupů za použití jednoho či více farmaceuticky vhodných adjuvantů či excipientů. Sem patří kromě jiných ředidla, sterilní vodná prostředí a četná netoxická organická rozpouštědla. Přípravky se mohou vyrobit ve formě tablet, kapslí, pilulek, granulek, prášků, vodných roztoků či suspenzí, injikovatelých roztoků, elixírů, krémů, mastí či sirupů a mohou obsahovat dále jedno či více činidel ze skupiny, kterou

tvoří sladidla, příchutě, barviva nebo stabilizátory tak, aby se získaly farmaceuticky přijatelné výrobky.

Volba vehikula a obsah aktivní složky v něm je obecně dána rozpustností a chemickými vlastnostmi produktu, zvláště pak se zřetelem ke způsobu podávání a různým opatřením, jak jsou známa z farmaceutické praxe. Jako excipientia se použijí například laktosa, sodná sůl kyseliny citronové, uhličitán vápenatý, hydrogenfosforečnan vápenatý, z desintegrujících látek třeba škrob, alginové kyseliny a některé komplexní křemičitany ve spojitosti s mazivy, jako je třeba hhořečnatá sůl kyseliny stearové, sodná sůl kyseliny laurylsírové a talek, což jsou látky použitelné při výrobě tablet. Při přípravě kapslí se jeví být výhodným použití laktosy a polyethylenglykolů o vysoké molekulární hmotnosti. V případě vodných suspenzí či roztoků k použití mohou tyto obsahovat emulzifikující činidla, nebo látky usnadňující suspendování či solubilizaci. Také se mohou použít ředidla, jako je sachatosa, ethanol, polyethylenglykol, propylenglykol, glycerol a chloroform či jejich směsi.

Pro parenterální použití připadají v úvahu emulze, suspenze či roztoky produktů dle tohoto vynálezu v rostlinném oleji, například sezamovém, kokosovém či olivovém, nebo za použití vodně-organických roztoků, jako je směs vody a propylenglykolu, mohou se použít injikovatelné organické estery, jako je ethylester kyseliny olejové, jakož i sterilní roztoky vodné farmaceuticky použitelných a vhodných solí. Roztoky solí sloučenin dle tohoto vynálezu jsou zvláště vhodné k podávání intramuskulárními či subkutánními injekcemi. Vodné roztoky, tedy obsahující soli v čisté destilované vodě, se mohou použít rovněž pro intravenozní podávání za předpokladu, že hodnota jejich pH je příslušně upravena. To znamená, že jsou nutným způsobem pufrované a isotonické za použití odpovídajícího množství glukosy či chloridu sodného, pochopitelně po sterilizování teplem, ozářením či nikrofiltrací.

Pro inhlování se připravují vhodné kompozice s obsahem sloučeniny dle tohoto vynálezu běžnými postupx, tak třeba se může sloučenina dle tohoto vynálezu rozpustit či suspendovat ve vhodném nosiči k použití k zamlžení, či se může použít suspenze či roztok jako aerosol, nebo se může absorbovat či adsorbovat na vhodný pevný nosič při použití k inhlování pevného prášku.

Pevné kompozice pro rektální použití jsou čípky, tvarované dle běžných zásad a obsahující nejméně jednu sloučeninu dle tohoto vynálezu.

Kompozicemi pro topická použití jsou krémy a masti, rovněž připravované dle běžných zvyklostí. Jako noči při topickém použití může sloužit Plastibase (gel minerálního oleje s polyethylenem) a obsahující nejméně jednu sloučeninu dle tohoto vynálezu.

Percentuální obsah účinné složky v kompozici dle tohoto vynálezu může kolísat, je pouze třeba, aby představoval podíl vhodného dávkování. Je samozřejmé, že několik jednotek dávkované formy se může podat skoro současně. Použitou dávku stanoví lékař a je závisla na nutných terapeutických účincích, způsobu podávání, délce doby léčby a samozřejmě na stavu pacienta. U dospělých činí dávka obvykle od asi 0,01 do asi 100 mg/kg s výdou asi 0,02 až asi 50 mg/kg, nejvýhodněji od asi 0,1 až do asi 25 mg/kg hmotnosti těla (nebo od asi 1 do asi 5000 mg, s výhodou od asi 5 do asi 2000 mg) jednotlivci v dvou až čtyřech denních dávkách. V každém případě bude dávka dána faktory, platnými pro léčený stav, jako je věk, hmotnost, celkový zdravotní stav a další charakteristiky, které mohou ovlivnit účinnost léčebného prostředku a postupu,

Sloučeniny dle tohoto vynálezu lze podávat tak často, jak je to nutno k dosažení potřebného léčebného účinku. Odezva některých pacientů může být rychlá na vyšší či nižší dávku a může nastat případ, že mnohem nižší dávky budou dostačovat. V případě jiných pacientů může být nutné dlouhotrvající léčení

za použití jedné až čtyř dávek denně, to ve shodě s fyziologickými požadavky toho či onoho pacienta. Obecně řečeno se účinná látka může podávat orálně jednou až čtyřikrát za den. Je tedy třeba říci na rovinu, že v případě četných pacientů nebude třeba leč předsepsat jednu nebo dvě dávky denně.

Sloučeniny dle tohoto vynálezu lze podávat také v kombinaci s enzymovými inhibitory, měnícími endothelin, s antagonisty receptoru angiotensinu II, ledvinovými inhibitory, enzymovými inhibitory konverze angiotensinu, angatonisty α - a β -adrenoreceptoru, jakož i antagonisty, diuretiky, aktivátory draslíkové cesty, antagonisty vápníkové cesty, dusičnany, antiarrhythmickými činidly, pozitivními inotropními činidly antagonisty receptoru serotoninu, jakož i podobnými agnony, antagonisty receptoru histaminu, inhibitory protonového čerpání, antithrombotickými a thrombolytickými činidly, činidly, snižujícími lipidní podíl, antibiotiky a inhibitory fosfodiesteráz. Pokud se upraví do definované pevné dávkovací formy, pak takové kombinace použijí sloučeninu dle tohoto vynálezu v dávkovacím rozsahu, jak je ještě dále popsán spolu s dalšími farmaceuticky aktivními činidly, použitými ve správném dávkovacím ^{zde} rozsahu. Sloučeniny dle tohoto vynálezu lze formulovat do přípravků spolu s použitelnými antifungálními a imunosupresivními činidly, jako je amfotericin B, cyklosporiny a podobné látky, aby totiž spolupůsobily při potlačování hypertenze a sekundárním nefrotoxicitním jevům, připisovaným těmto sloučeninám. Sloučeniny dle tohoto vynálezu se mohou použít i při haemodialyze.

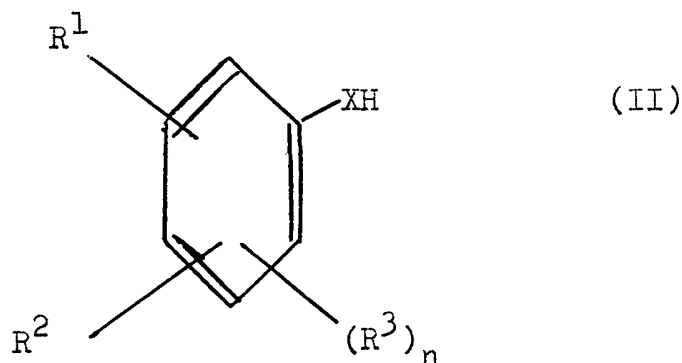
Sloučeniny v rámci tohoto vynálezu se vyznačují významnými farmakologickými vlastnostmi při použití testů, popsáných v literatuře, jak je to podrobně uvedeno ve statí příkladů. Výsledky testů lze korelovat z hlediska farmakologické účinnosti na lidské bytosti a další savce.

Takže podle dalšího předmětu tohoto vynálezu se popisují sloučeniny dle tohoto vynálezu k použití při léčbě pacienta, člověka či zvířete, trpícího nebo postiženého podmínkami, které lze zlepšit podáváním inhibitoru endothelinu, zvláště ETA.

A podle dalšího rysu tohoto vynálezu popisujeme použití sloučenin dle tohoto vynálezu při výrobě léků pro léčení pacientů, lidí, či jiných živočichů, trpících stavu, které lze vylepšit podáváním inhibitoru Endothelinu, zvláště ETA.

Sloučeniny obecného vzorce I lze připravovat použitím nebo úpravou známých postupů, což jsou způsoby, již použité a popsané v literatuře, Při dalších postupech znamenají R^1 až R^5 , X a n to, co bylo řečeno u obecného vzorce I, pokud není výslovně uvedeno jinak.

Takže podle prvního postupu (A) se připravuje sloučenina obecného vzorce I reakcí sloučeniny obecného vzorce II

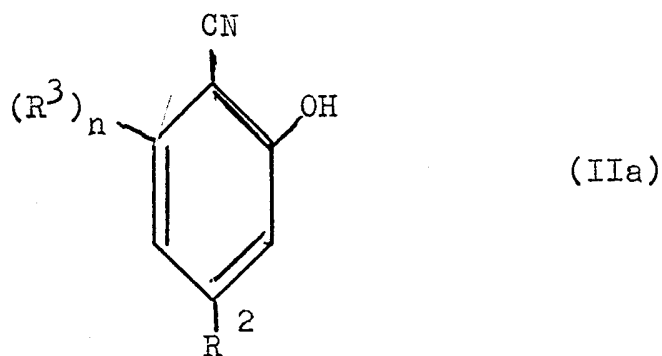


se sloučeninou obecného vzorce III



kde Y znamená odštěpující se skupinu, jako je halogen nebo skupina aryl- nebo alkylsulfonyloxylová (například methan- či p-toluensulfonyloxylová), a R^{5a} znamená chránící skupinu, čítaje v to amoniové soli karboxylových kyselin, to s následným odstraněním chránících skupin.

Sloučeniny obecného vzorce Ib se mohou taktopřipravovat reakcí sloučeniny obecného vzorce IIa



de sloučeninou obecného vzorce IIIa



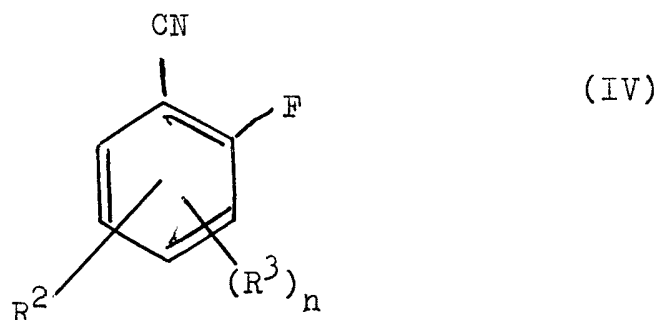
kde kation je odvozen od klasické chirální báze (například efedrinu). Ty které sloučeniny obecného vzorce Ib, kde chirální centrum v souvislosti se skupinou $-OCHR^4COOH$ má konfiguraci (S) se připravují reakcí sloučeniny obecného vzorce IIa se sloučeninou obecného vzorce IIIa, kde kation $N^+H_2R^6R^7$ je odvozen od (-)-efedrinu.

Tato reakce se provádí za přítomnosti vhodné zásady, jako je uhličitán alkalického kovu (například uhličitán draselný či cesný), alkoxidu alkalického kovu (například kalium-terc.-butoxidu), fosforečnanu alkalického kovu (například fosforečnanu draselného, který je zvláště vhodnou bází pro reakci sloučenin IIa s IIIa), nebo hydridu alkalického kovu (například hydridu sodíku). Dále se pak odstraňují stávající chránící skupiny. Reakci lze provést s výhodou v prostředí inertního rozpouštědla, jako je některý ether (například tetrahydrofuran), případně ve směsi s ketonem (například terc.-butylmethyletonem, acetonem nebo methylethyletonem) nebo v prostředí dipolárního aprotického rozpouštědla, jako je například dimethylformamid. Reakci lze provést obvykle za teploty od asi $10^\circ C$ až do teploty varu pod zpětným chladičem.

Pokud R^{5a} znamená alkoxykarbonylovou skupinu, jako je skupina methoxykarbonylová, pak tu lze převést na skupinu karboxylovou hydrolyzou za použití zásady, jako je hydroxid nebo uhličitán alkalického kovu (například hydroxid sodný, lithný, draselný nebo uhličitán draselný) za přítomnosti organického rozpouštědla, jako je některý z etherů (třeba dioxan nebo tetrahydrofuran), případně ve směsi s vodou. Reakce se obvykle běžně provádí za teploty v rozmezí od asi teploty místnosti do teploty varu pod zpětným chladičem. Jinak lze využít hydrolyzu v kyselém prostředí za použití například anorganické kyseliny, jako je chlorovodíková, v

prostředí organického rozpouštědla, jako je některý ether (například dioxan nebo tetrahydrofuran), případně ve směsi s vodou. Reakce se pohodlně provede obvykle za teploty v rozmezí od asi teploty místnosti do asi 80°C. Pokud R^{5a} znamená terc.-butoxykarbonylovou skupinu, pak lze hydrolyzu běžně provést použitím kyseliny trifluoroctové za teploty místnosti.

Podle jiného postupu (B) se může připravit sloučenina obecného vzorce I, kde R¹ znamená nitrilovou skupinu vázanou na kruh v poloze -2- reakcí sloučeniny obecného vzorce IV

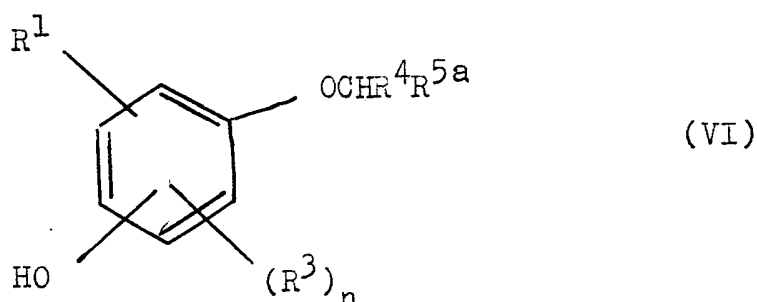


se sloučeninou obecného vzorce V



nebo s odpovídajícím thiolem. Na sloučeninu V se nejprve působí vhodnou bází, jako je hydrid sodíku za vzniku soli alkalického kovu a na tu se působí látkou IV, s výhodou v prostředí inertního rozpouštědla, jako je dimethylsulfoxid a obvykle za teploty v rozmezí od asi teploty místnosti do asi 100°C. Na thiolový derivát lze běžně působit vhodnou bází, jako je alkoxid alkalického kovu (například methoxid sodíku nebo kalium-terc.-butoxid) s následnou reakcí se sloučeninou IV za přítomnosti vhodného rozpouštědla, jako je například některý z alkoholu, třeba methanol, nebo v prostředí etheru, třeba tetrahydrofuranu za teploty od asi teploty místnosti do teploty varu pod zpětným chladičem.

Jiný způsob (C) pro přípravu sloučeniny obecného vzorce I, kde X znamená kyslík a R² je nižší arylalkoxylová skupina nebo nižší heteroarylalkoxylová skupina vychází ze sloučeniny obecného vzorce VI



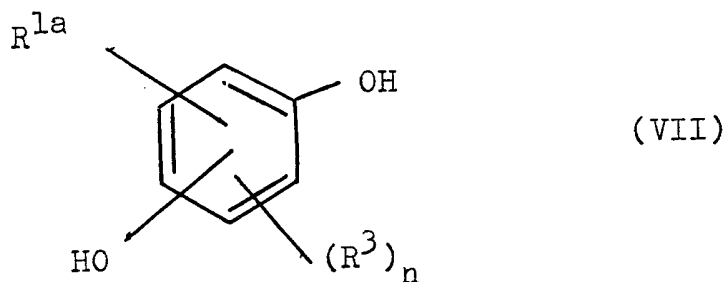
kde R^{5a} má dříve zde již uvedené významy, a na takovou látku se působí arylalkylhalogenidem nebo heteroarylalkylhalogenidem za přítomnosti vhodné báze, jako je uhličitan alkalického kovu (třeba uhličitan draselný) nebo hydrid alkalického kovu, třeba hydrid sodíku) s následujícím odstraněním případné jakékoli chránicí skupiny. Reakce se s výhodou provádí v prostředí inertního rozpouštědla, jako je některý keton (například aceton nebo methylethylketon), nebo v prostředí dipolárního aprotického rozpouštědla, jako je dimethylformamid za teploty od asi 20°C do teploty varu pod zpětným chladičem. Jinak lze působit na sloučeninu vzorce VI arylalkylalkoholem nebo heteroarylalkylalkoholem za přítomnosti triarylfosfinu, jako je třeba trifenylfosfin a dialkylesteru kyseliny azodikarboxylkové, jako je odpovídající diisopropylester nebo diethylester s následným odstraněním jakékoli případné přítomné chránicí skupiny. Reakce se provádí s výhodou v prostředí inertního rozpouštědla, jako je tetrahydrofuran, s výhodou za teploty od asi 0°C do teploty místnosti.

Sloučeniny obecného vzorce I, kde R^5 znamená isoster karboxylové kyseliny, se mohou připravovat zde již popisovanými postupy, nebo z odpovídajících kyselin. Tak například sloučeniny obecného vzorce I, kde R^5 znamená skupinu alkylsulfonylkarbamoylovou, arylsulfonylkarbamoylovou nebo heteroaryl-sulfonylkarbamoylovou, X znamená kyslík a R^2 znamená nižší arylalkoxylovou skupinu nebo nižší heteroarylalkoxylovou skupinu, se připravují ze sloučenin obecného vzorce I, kde R^5 znamená karboxylovou skupinu reakcí s aktivizujícím činidlem, jako je N,N'-karbonyldiimidazol v prostředí inertního rozpouštědla, jako je dichlormethan s následnou reakcí se sodnou solí alkyl-

sulfonamidu, arylsulfonamidu nebo heteroarylsulfonamidu s následným odstraněním chránících skupin. Takovou reakci lze pohodlně provádět v prostředí dipolárního aprotického rozpouštědla, jako je dimethylformamid, zhruba za teploty místnosti.

Předchozí látky (prodrugs) sloučenin obecného vzorce I, kde R^5 znamená karboxylovou skupinu, tedy třeba odpovídající alkylestery počítaje v to acyloxyalkylestery, se mohou běžně připravovat reakcí s odpovídajícím alkylhalogenidem, počítaje v to i acyloxyalkylhalogenidy, to za přítomnosti vhodné báze, jako je uhličitán alkalického kovu (například uvličitán draselný) nebo hydrid alkalického kovu (například hydrid sodíku). Taková reakce se s výhodou provádí v prostředí dipolárního aprotického rozpouštědla, jako je dimethylformamid za teploty místnosti.

Meziprodukty obecného vzorce II, kde R^2 znamená nižší arylalkoxylovou či nižší heteroarylalkoxylovou skupinu a X znamená kyslík, lze snadno připravit ze sloučenin obecného vzorce VII



kde R^{1a} znamená aldehydickou skupinu, zavedením skupin R^2 a R^1 právě v uvedeném sledu.

Skupinu R^2 lze pohodlně zavést reakcí s arylhalogenidem nebo heteroarylhalogenidem, nebo s arylmethanolem či heteroarylmethanolem podle způsobu postupu C.

Pokud R^1 znamená nitrilovou skupinu, pak tu lze zavést běžnými postupy, například reakcí odpovídajícího aldehydu s hydroxylaminem nebo odpovídající solí (třeba hydrochloridem)

za vzniku odpovídajícího oximu, který pak lze dehydratovat, třeba reakcí s anhydridem kyseliny octové. Jinak lze na aldehyd působit nitroalkanem v prostředí octové kyseliny, s výhodou za přítomnosti octanu sodného nebo hydrogenfosforečnanu amonného podle postupu, jak byl popsán v J.Amer.Chem. Soc. 83, 2203 (1961). Dále pak je možno působit na aldehyd kyselinou hydroxylamin-O-sulfonovou s výhodou v alkoholickém prostředí (třeba vodném ethanolu) za teploty asi 20°C s následnou reakcí s hydroxidem alkalického kovu, jako je hydroxid sodný.

Znamená-li R^1 skupinu $-CH_2CN$, pak tu lze zavést redukcí aldehydické funkce na skupinu CH_2OH s následnou záměnou hydroxylové skupiny za vhodnou odštěpující se skupinu, jako je halogen, skupina alkylsulfonyloxylová či arylsulfonyloxylová, která se pak zamění za skupinu $-CH_2CN$ běžnými postupy za použití anorganického kyanidu.

Pokud R^1 znamená skupiny $CH=CHCN$ nebo $CH=CHCOOH$, pak ty lze zavést použitím běžné reakce Wittig-ovy nebo Horner-Emmonsovy reakcí odpovídajícího aldehydu s následným odstraněním jakékoli chránící skupiny, je-li to třeba.

Je samozřejmé, že výše uvedené reakce lze provést také se sloučeninami, kde se jedna nebo obě hydroxylové skupiny sloučeniny vzorce VII nahrazují skupinou $-SH$ za vzniku látky, kde X znamená síru a/nebo R^2 znamená nižší arylalkylthioskupinu či nižší heteroarylalkylthioskupinu.

Sloučeniny obecného vzorce III, kde Y znamená brom, se mohou pohodlně připravovat reakcí odpovídající sloučeniny, kde Y znamená vodík, s N-bromderivátem imidu jantarové kyseliny a azobisisobutyronitrilem v prostředí inertního rozpouštědla za teploty přibližně varu pod zpětným chladičem. Sloučeniny obecného vzorce III, kde Y znamená brom, lze také připravit reakcí odpovídající sloučeniny, kde Y znamená skupinu hydroxylovou, s bromidem uhličitým a trifenylofosfinem v inertním rozpouštědle, jako je dichlormethan zhruba za teplo-

ty místnosti.

Sloučeniny obecného vzorce III, kde Y znamená brom nebo chlor, lze také připravit z odpovídajících sloučenin, kde Y znamená hydroxylovou skupinu, reakcí s thionylbromidem či thionylchloridem v prostředí inertního rozpouštědla, jako je toluen, opět zhruba za teploty místnosti.

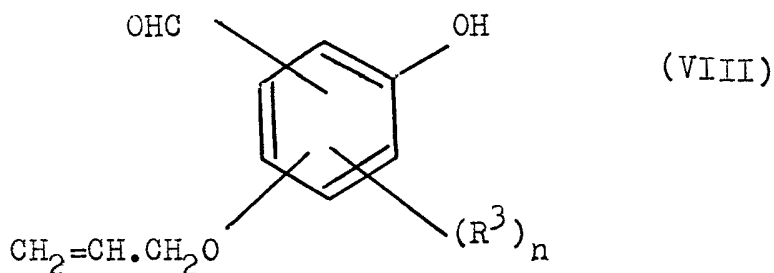
Sloučeniny obecného vzorce III, kde Y znamená alkylsulfonyloxylovou skupinu, jako je methansulfonyloxylová nebo arylsulfonyloxylová, jako je p-toluensulfonyloxylová, se dají běžně připravit reakcí odpovídající sloučeniny, kde Y znamená hydroxylovou skupinu, s alkylsulfonylhalogenidem nebo arylsulfonylhalogenidem, jako jsou methansulfonylchlorid nebo p-toluensulfonylchlorid za přítomnosti báze, třeba pyridinu. Reakce se provede v inertním rozpouštědle, jako je některý halogenovaný uhlovodík, třeba dichlormethan za teploty v rozmezí od asi 20°C do teploty varu pod zpětným chladičem.

Sloučeniny obecného vzorce IIIa, kde Y znamená brom a kation $N^+H_2R^6R^7$ je odvozen od klasické chirální báze (např. (-)-efedrinu) lze připravit ze sloučenin obecného vzorce III, kde Y znamená brom a R^{5a} znamená karboxylovou skupinu, reakcí s vhodnou chirální bází, třeba právě (-)-efedrinem, za přítomnosti činidla, urychlujícího racemizování, jako je například tetra-n-butylamoniumbromid. Reakce se provádí v prostředí inertního rozpouštědla, jako je ethylester kyseliny octové zhruba za teploty místnosti.

Sloučeniny obecného vzorce IV, kde R^2 znamená nižší arylalkoxylovou či nižší heteroarylalkoxylovou skupinu, se hladce připravují ze sloučenin odpovídajícího typu, kde R^2 znamená hydroxylovou skupinu ve shodě s postupy, popsány u způsobu C zde již dříve. Použitými látkami typu fenolů jsou buď běžně známé látky, k tomu viz například Kelly S.M., Helv.Chim.Acta 67, 1572-1579 (1984) nebo je lze připravit použitím postupů, podobných tamže popsáným. Odpovídající thioly se mohou také použít při přípravě sloučenin vzorce IV,

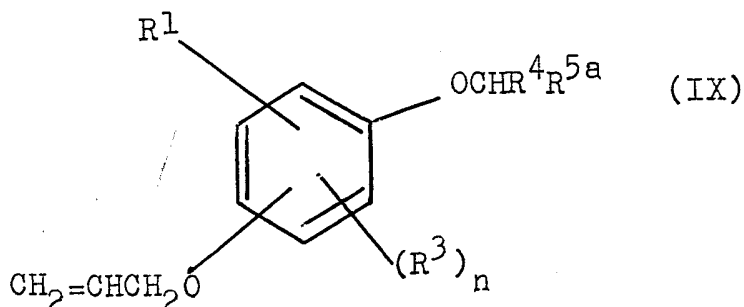
kde R^2 znamená nižší arylalkylthioskupinu nebo nižší hetero-arylalkylthioskupinu.

Sloučeniny obecného vzorce VI se mohou připravovat ze sloučenin obecného vzorce VII, kde R^{1a} znamená aldehydickou skupinu, a to nejprve reakcí uvedené sloučeniny vzorce VII s allylhalogenidem, třeba allylbromidem za přítomnosti vhodné báze, jako je některý z uhličitů, třeba draselný, za vzniku sloučeniny vzorce VIII



Průběh reakce se urychlí přidáním jodidu draselného a tetrabutylamoniumbromidu. Provádí se obvykle v prostředí inertního rozpouštědla, jako je některý z ketonů (třeba aceton nebo methylethylketon) za teploty v rozmezí od asi 20°C do teploty varu pod zpětným chladičem. Jinak lze reakci provést za přítomnosti hydridu alkalického kovu, jako je hydrid sodíku v dipolárním aprotickém rozpouštědle, jako je dimethylformamid za teploty od asi 20°C až do asi 100°C.

Skupinu aldehydickou sloučeniny vzorce VIII lze potom převést na potřebnou skupinu R^1 použitím zde již výše popsaných postupů. Potom lze látku převést na sloučeninu vzorce IX



reakcí se sloučeninou vzorce III podle postupu, popsaného u způsobu A zde výše. Posléze je možno převést sloučeninu vzorce IX na sloučeninu vzorce VI reakcí s 1,4-diazabicyklo[2.2.2]oktanem a tris(trifenylfosfin)rhodiumchloridem, s výhodou v alkoholickém rozpouštědla, třeba vodném ethanolu, za teploty od asi 20°C do teploty varu pod zpětným chladičem.

Meziprodukty obecného vzorce V, odpovídající thiolové deriváty a látky vzorce III, kde Y znamená vodík nebo hydroxylovou skupinu, jsou buď známými popsanými sloučeninami, viz například J.Med.Chem. 17, 34 (1974); Org.Synth., Coll. Vol. I, 336; Ark.Kemi 24B (15 (1947), EP-A-O 617 001 a Tetrah.Letters 36, 1789 (1995) nebo je lze připravit postupy obdobnými těm, jak zde byly uvedeny.

Meziprodukty obecného vzorce V se mohou rovněž připravovat z odpovídajících ketoesterů redukcí hydridem boritosodným v inertním rozpouštědle, jako je tetrahydrofuran za teploty 0°C nebo blízko kolem s následnou hydrolyzou působením báze, jako je hydroxid alkalického kovu, třeba sodný v prostředí organického rozpouštědla, jako je některý z cterů, třeba dioxan, případně za přidání vody. Reakci lze provést za teploty od asi 20°C až do teploty varu pod zpětným chladičem.

Sloučeniny vzorce VII jsou známými látkami, snadno dostupným v obchodní síti. Odpovídající merkaptany či lépe thioly jsou buď známými látkami, nebo se mohou připravovat ze sloučenin vzorce VII použitím běžných postupů.

Podle dalšího předmětu tohoto vynálezu se připravují adiční soli s kyselinami ze sloučenin dle tohoto vynálezu reakcí volné báze s vhodnou kyselinou, to za použití běžně známých postupů. Tak například se taková adiční sůl s kyselinou a sloučeninou dle tohoto vynálezu připraví buď rozpuštěním volné báze ve vodném či vodně-alkoholickém prostředí či jiném prostředí, obsahujícím uvažovanou kyselinu a vzniklá sůl se oziluje zahuštěním roztoku, nebo se provede reakce volné báze s kyselinou v organickém rozpouštědle a v tom případě

se sůl buď sama vysráží nebo se získá zahuštěním roztoku.

Matečné sloučeniny dle tohoto vynálezu lze regenerovat z odpovídajících adičních solí s kyselinami použitím nebo uzpůsobením známých postupů. Tak například lze takovou izilaci matečné sloučeniny provést reakcí odpovídající soli s kyselinou použitím alkalického činidla, jako je vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného nebo vodný roztok amoniaku.

Soli kovů a sloučenin dle tohoto vynálezu lze připravit reakcí s hydridem, hydroxidem, uhličitánem nebo podobnou látkou odpovídajícího vhodného kovu reakcí volné kyselé formy sloučeniny v roztoku vodném či v organickém rozpouštědle. Vodným roztokem může být voda nebo i směs vody s organickým rozpouštědlem, s výhodou s některým z alkoholů, jako je methanol či ethanol, nebo ketonů, jako je třeba aceton. Může to být také ether, jako je tetrahydrofuran, nebo ester, jako je ethylester kyseliny octové. Reakce proběhne za teploty místnosti, nicméně, je-li to vhodné, třeba i za zahřívání.

Soli aminů a sloučenin dle tohoto vynálezu se mohou připravit působením aminu a volné kyseliny v prostředí vodném či organického rozpouštědla, s tím, že vhodnými vodnými prostředími je voda a směsi vody s alkoholy, jako je methanol či ethanol, z etherů třeba tetrahydrofuran, mohou se použít nitrily, jako je acetonitril nebo ketony, třeba aceton. Podobně lze připravit soli aminokyselin.

Matečné sloučeniny dle tohoto vynálezu lze regenerovat ze solí s bázemi použitím zcela známých postupů. Tak například lze regenerovat matečnou látku z její soli s bází působením kyseliny, třeba chlorovodíkové.

Odborníkům bude zcela jasné, že některé ze sloučenin dle tohoto vynálezu nevytvoří stálé adiční soli s kyselinami. Nicméně adiční soli s kyselinami se budou nejpravděpodobněji připravovat ze sloučenin dle tohoto vynálezu s obsahem heteroarylové skupiny, obsahující dusík.

Je zcela jasné, že při použití těchto sloučenin co aktivní látky budou jejich odpovídající soli vhodné při čistění těchto látek, například za využití rozdílů v rozpustnosti soli a matečné látky, při odstraňování vedlejších produktů a/nebo i výchozího materiálu. Postupy jsou obecně známé.

Je také zcela jasné, že může být někdy třeba chránit labilní skupinu, jako je třeba hydroxylová, před prováděním některé reakce, jak je zde výše popisována. Mohou se použít známé postupy zavedení takové ochranné skupiny i její odstranění. Lze tedy například chránit hydroxylovou skupinu formou acyloxylové skupiny, třeba acetoxylové a hydroxylovou skupinu lze pak obnažit báziicky katalyzovanou hydrolyzou. Mohou se použít i další ochranné skupiny pro hydroxylovou funkci, viz například popis v "Protective Groups in Organic Synthesis", Green T.W. (John Wiley and Sons, Inc, 1991).

Příklady provedení vynálezu

V dalších příkladech je doložena příprava sloučenin dle tohoto vynálezu, v referenčních příkladech je popisována příprava meziproductů. Je jasné, že příklady jsou pouze ilustrativní a není zde úmysl právě těmito příklady rozsah vynálezu jakkoli omezovat.

NMR spektra jsou používána obvykle za vyjadřování pomocí ppm vztažmo k tetramethylsilanu. Zkratky použité:

s = singlet,

d = dublet,

t = triplet,

q = kvartet,

m = multiplet,

dd = dublet dubletů

Chirální vysokotlakové kapalinové chromatografické stanovení ke zjištění enantiomerní čistoty jednotlivých izomerů

ve formě volných kyselin bylo prováděno použitím kolony Chiralpak AD (Diacel) s mobilní fází heptan/isopropylalkohol/kyselina trifluoroctová, 400/100/1 obj. Detekce UV 254 nm

Příklad 1

Kyselina (RS)-(2-chkorfebyl)-[2-kyano-5-(4-pyridylmethoxy)-fenoxy]-octová

Roztok 0,35 g látky z referenčního příkladu 7 v 25 ml dioxanu se smíchá s 5 ml 1 N roztoku hydroxidu sodného a reakční směs se míchá 6 hodin za teploty místnosti. Po přidání 50 ml vody se roztok okyslí přidáním 2 N roztoku kyseliny chlorovodíkové na hodnotu pH 2 a provede se trojnásobná extrakce vždy do 25 ml ethylesteru kyseliny octové. Extrakt se spojí, promyje se použitím 25 ml solanky, a po vysušení bezvodým síranem hořečnatým se filtrát zahustí. Zbytek se rozpustí v 10 ml 1 N roztoku hydroxidu sodného, roztok se okyslí na hodnotu pH 2 přidáním koncentrované kyseliny chlorovodíkové, vyloučený pevný podíl se odfiltruje a po promytí vodou se získá takto bledě žlutá pevná látka a další krystalizací z isopropylalkoholu se izoluje 100 mg sloučeniny, jak je uvedena v nadpise, t.t. 225 až 226°C.

Analyza:

pro:?

vypočteno: 63,88 % C, 3,83 % H, 7,10 % N

nalezeno: 63,98 % C, 3,80 % H, 7,07 % N

Příklad 2

Kyselina (RS)-[2-kyano-5-(3-thienylmethoxyfenoxy)]-fenyloctová

K roztoku 600 mg látky z referenčního příkladu 8 v 17 ml dioxanu se přidá 4,74 ml 1 N roztoku hydroxidu sodného a reakční směs se míchá hodinu za teploty místnosti. Přidáním 2 N roztoku kyseliny chlorovodíkové se pH roztoku upraví

na hodnotu 7, destilací se odstraní dioxan, zbytek se zředí vodou a pH roztoku se upraví na hodnotu 1. Směs se extrahuje ethylesterem kyseliny octové, roztok v tomto rozpouštědle se promyje vodou, po vysušení se zahustí. Triturováním zbytku s pentanem se získá takto sloučenina, uvedená v nadpise ve formě žluté pevné látky, výtěžek 440 mg.

Analýza:

vypočteno: 65,7 % C, 4,14 % H, 3,83 % N

nalezeno: 65,7 % C, 4,40 % H, 3,69 % N

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 5,0 (2H, s), 5,65 (1H, s), 6,5 (1H, s), 6,6 (1H, d), 7,05 (1H, d), 7,2-7,4 (5H, m), 7,45 (1H, d), 7,6 (2H, d).

Příklad 3

Kyselina (RS)-(2-chlorfenyl)-[2-kyano-5-(3-thienylmethoxy)-fenoxy]octová

K roztoku 1,5 g látky z referenčního příkladu 11 v 20 ml dioxanu se přidá 13 ml 1 N roztoku hydroxiidu sodného a reakční směs se míchá hodinu za teploty místnosti. Po zředění přidáním 30 ml vody se roztok okyselí 2 N kyselinou chlorovodíkovou na pH hodnoty 1 a směs se extrahuje čtyřikrát do 100 ml ethylesteru kyseliny octové. Organický spojený roztok se promyje čtyřikrát vodou (vždy 50 ml) čtyřikrát solankou (po 50 ml) a po vysušení bezvodým síranem hořečnatým a filtraci se filtrát zahustí. Ke zbylému oleji se přidá 50 ml pentanu; po zahustění zbude krémově zbarvená pevná látka, jež se rozpustí v 20 ml etheru a vysrážením za použití 20 ml pentanu se izoluje 1,5 g sloučeniny, jak je její složení uvedeno v nadpise, jako krémově zbarvená pevná látka, t.t. 68-70°C, Analýza:

pro $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{ClNO}_4\text{S.O,5 Et}_2\text{O}$

vypočteno: 60,07 % C, 3,52 % H, 3,50 % N

nalezeno: 60,29 % C, 4,47 % H, 3,26 % N

Příklad 4

Kyselina (RS)-[5-(1,3-benzodioxol-5-ylmethoxy)-2-kyanofenoxyl]-fenyloctová

K roztoku 0,75 g sloučeniny z příkladu referenčního 16 v 10 ml dioxanu se přidá 5,4 ml 1 N roztoku hydroxidu sodného, reakční směs se míchá 90 minut za teploty místnosti, a po zředění přidáním 10 ml vody se roztok okyselí na hodnotu pH 2 přidáním 2 N roztoku kyseliny chlorovodíkové. Dále se směs extrahuje třikrát do vždy 25 ml ethylesteru kyseliny octové, spojený organický extrakt se promyje použitím 25 ml solanky, vysuší se bezvodým síranem hořečnatým a po filtraci se filtrát zahustí. Zbylý žlutý olej se čistí bleskovou chromatografií na silikagelu za eluování směsí ethylesteru kyseliny octové a petroletheru (b.v. 40-60°C), 1 : 1 obj/obj. Frakce, obsahující očekávaný produkt se spojí a zahustí. Získaná látka se dále čistí bleskovou chromatografií na silikagelu za eluování nejprve směsí petroletheru (b.v. 40 až 60°C) a ethylesteru kyseliny octové, 5 : 1, obj/obj) a dále pak směsí téhož petroletheru a ethylesteru kyseliny octové, 10 : 3 obj/obj. Homogenní frakce s obsahem požadovaného produktu se spojí a zahuštěním se takto získá sloučenina, jak je uvedena v nadpise, výtěžek 1,5 g ve formě krémově zbarvené pevné látky, t.t. 68 až 70°C.

Analyza:

pro $C_{23}H_{17}NO_6 \cdot 0,6 H_2O$

vypočteno: 66,63 % C, 4,44 % H, 3,38 % N

nalezeno: 66,36 % C, 4,95 % H, 2,85 % N

Příklad 5

Kyselina (RS)-[5-(1,3-benzodioxol-5-ylmethoxy)-2-kyanofenoxyl]-(2-trifluormethylfenyl)-octová

K roztoku 0,35 g sloučeniny z referenčního příkladu 19 v 5 ml dioxanu se přidá 2,16 ml 1 N roztoku hydroxidu sodného,

a reakční směs se míchá 2 hodiny za teploty místnosti. Po přidání 10 ml vody se roztok okyselí 2 N roztokem kyseliny chlorovodíkové na pH 1, vzniklá směs se extrahuje třikrát vždy do 20 ml ethylesteru kyseliny octové, spojený organický extrakt se po promytí solankou (20 ml) vysuší bezvodým síranem hořečnatým a po filtraci se filtrát zahustí. Zbylý žlutý olej se čistí bleskovou chromatografií na silikagelu za použití směsi dichlormethanu a methanolu 95 : 5 obj/obj, homogení frakce s očekávaným produktem se spojí a zahustí. Zbytek se trituruje se směsí diisopropyletheru a pentanu, tím se získá sloučenina, jak je její složení uvedeno v nadpise, ve výtěžku 0,25 g jako bílá pevná látka, t.t. 137 až 138°C.

Analyza:

vypočteno 61,15 % C, 3,42 % H, 2,97 % N

nalezeno: 61,08 % C, 3,48 % H, 3,11 % N

Příklad 6

Kyselina (RS)-[2-kyano-5-(3-thienylmethoxy)fenoxy]-(2-methyl-fenyl)-octová

K roztoku 0,55 g sloučeniny z referenčního příkladu 22 v 10 ml dioxanu se přidají 4,5 ml 1 N roztoku hydroxidu sodného, reakční směs se míchá za teploty místnosti po 2 hodiny, zředí se přidáním 10 ml vody a vzniklý roztok se okyselí 2 N roztokem kyseliny chlorovodíkové na pH hodnoty 1. Reakční směs se extrahuje čtyřikrát do 100 ml ethylesteru kyseliny octové, spojený organický extrakt se promyje dvakrát vždy použitím 10 ml vody, dvakrát 10 ml solanky, a po vysušení bezvodým síranem hořečnatým se po filtraci filtrát zahustí. Růžová pevná látka se trituruje s 20 ml pentanu, vzniklý pevný podíl se rozpustí v ethylesteru kyseliny octové a roztok se filtruje vrstvou silikagelu. Zahuštěním filtrátu a triturováním zbytku s etherem (10 ml) se získá 0,28 g sloučeniny, jak je uvedena v názvu, to ve formě bezbarvé pevné látky, t.t. 146 až 148°C.

Analyza:

vypočteno: 66,50 % C, 4,52 % H, 3,69 % N, 8,47 % S

nalezeno: 66,80 % C, 4,49 % H, 3,69 % N, 8,45 % S

Příklad 7

Kyselina (RS)-[5-(1,3-benzodioxol-5-ylmethoxy)-2-kyanofenoxy]-
(2-chlorfenyl)-octová

K roztoku 0,35 g sloučeniny z referenčního příkladu 23 v 5 ml dioxanu se přidají 2 ml 1 N roztoku hydroxidu sodného, reakční směs se míchá hodinu za obvyklé teploty, zředí se dále přidáním 10 ml vody a okyselí se 2 N roztokem kyseliny chlorovodíkové na pH 1. Po trojnásobné extrakci vždy do 20 ml ethylesteru kyseliny octové se spojený organický extrakt promyje použitím 20 ml solanky a po sušení bezvodým síranem hořečnatým se zahuštěním filtrátu získá žlutý olej. Ten se čistí bleskovou chromatografií na silikagelu za použití směsi ethylesteru kyseliny octové a methanolu, 4 : 1, obj/obj. Homogenní frakce s očekávaným produktem se spojí, a po zahuštění se získaný zbytek trituruje se směsí diisopropyletheru a pentanu. Získá se tak 0,25 g sloučeniny, jak je uvedena v nadpise, pevná bílá látka, t.t. 144 až 145°C.

Analyza:

vypočteno: 61,15 % C, 3,42 % H, 2,97 % N

nalezeno: 61,08 % C, 3,48 % H, 3,11 % N

Příklad 8

Kyselina (RS)-(2-bromfenyl)-[2-kyano-5-(3-thienylmethoxy)-
fenoxy]octová

K roztoku 0,48 g sloučeniny z referenčního příkladu 28 v 5 ml dioxanu se přidá 3,14 ml 1 N roztoku hydroxidu sodného, reakční směs se míchá 90 minu za teploty místnosti, zředí dále přidáním 30 ml vody a roztok se okyselí přidáním 2 N roztoku kyseliny chlorovodíkové na pH 2. Směs se dále extra-

huje třikrát vždy do 50 ml ethylesteru kyseliny octové, extrakt se spojí, promyje vodou, vysuší bezvodým síranem hořečnatým a po filtraci se zahuštěním filtrátu získá lehce nahnědlá polotuhá látka, jež se trituruje s pentanem za vzniku 0,39 g látky, jejíž složení je uvedeno v nadpise, bílá pevná látka, t.t. 89 až 98°C.

Příklad 9

Kyselina (RS)-(3-chlorfenyl)-[2-kyano-5-(3-thienylmethoxy)-fenoxy]-octová

K roztoku 1 g látky z referenčního příkladu 31 v 20 ml dioxanu se přidá 9 ml 1 N roztoku hydroxidu sodného, reakční směs se po míchání hodinu za teploty místnosti zředí přidáním 10 ml vody, filtruje se a filtrát se okyselí na pH 1 2 $\frac{1}{2}$ N roztokem kyseliny chlorovodíkové. Reakční směs se extrahuje čtyřikrát vždy do 50 ml ethylesteru kyseliny octové, spojený organický extrakt se promyje použitím 50 ml solanky, vysuší se bezvodým síranem hořečnatým a po filtraci se zahuštěním získá zbytek ve formě oleje, který se zředí přidáním 10 ml etheru. Vzniklý kremově zbarvený pevný produkt se čistí bleskovou chromatografií na oxidu křemičitém za eluování ethylesterem kyseliny octové. Homogenní frakce s očekávaným produktem se spojí a zahustí. Zbytek se rozpustí v 10 ml etheru a zředěním roztoku po přidání 10 ml pentanu se vyloučí 0,3 g sloučeniny, uvedené v nadpise, bezbarvá pevná látka, t.t. 134 až 136°C.

Analyza

vypočteno: 60,48 % C, 4,38 % H, 3,20 % N, 7,33 % S, 8,11 % Cl

nalezeno: 60,72 % C, 4,62 % H, 2,98 % N, 7,08 % S, 7,91 % Cl

Příklad 10

Kyselina (R)-(2-chlorfenyl)-[2-kyano-5-(3-thienylmethoxy)-fenoxy]-octová a kyselina (S)-(2-chlorfenyl)-[2-kyano-5-(3-thienylmethoxy)-fenoxy]-octová

Produkt z příkladu 3 se dělí na odpovídající (R) a (S) enantiomery chirální vysokotlakovou kapalinovou chromatografií za dále uvedených podmínek: kolona Chracel OD, mobilní fáze isopropylalkohol/kyselina trifluorooctová/heptan 10 : 0,25 : 90, objemově, průtoková rychlost 1 ml/min, teplota místnosti, UV: 270 nm.

Příklad 11

Kyselina (RS)-[2-kyano-5-(4-pyridylmethoxy)-fenoxy]-fenyl-octová

K roztoku 0,304 g kyseliny (RS)-mandlové v 10 ml suchého dimethylsulfoxidu se přidá 0,16 g 60%ní disperze hydridu sodíku v minerálním oleji, to za teploty místnosti. Za 15 minut se dále přidá 0,457 g produktu z referenčního příkladu 32 a v míchání se pokračuje za teploty místnosti 1,25 hodin, dále pak 30 minut při 50°C. Po přidání 20 ml vody se roztok okyselí na hodnotu pH 2,5 přidáním 2N roztoku kyseliny chlorovodíkové a po přidání malého množství chloridu sodného se směs extrahuje třikrát vždy použitím 50 ml ethylesteru kyseliny chlorovodíkové. Spojený extrakt se promyje solankou, a po vysušení bezvodým síranem hořečnatým a filtrací se filtrát zahustí. Zbytek se trituruje s pentanem, pevný podíl se promyje etherem a krystalováním z ethylalkoholu se takto získá předmětná sloučenina (viz nadpis) ve výtěžku 0,08 g jako bledě žlutá látka, t.t. 218 až 220°C.

Analýza:

vypočteno: 69,99 % C, 4,48 % H, 7,78 % N

nalezeno: 69,77 % C, 4,43 % H, 7,74 % N

Příklad 12

Kyselina (RS)-[2-kyan-5-(3-thienylmethoxy)fenoxy]-(2-fluor-fenyl)-octová

K roztoku 0,66 g produktu z referenčního příkladu 33 v 6 ml dioxanu se přidá 4,98 ml 1 N roztoku hydroxidu sodného a reakční směs se míchá 90 minut za teploty místnosti. Po dalším přidání 50 ml vody se reakční směs okyselí na pH 2 přidáním 2N roztoku kyseliny chlorovodíkové a reakční směs se extrahuje třikrát do 30 ml ethylesteru kyseliny octové. Spojený organický extrakt se promyje dvakrát vodou (10 ml) a po vysušení bezvodým síranem hořečnatým a filtrací se filtrát zahustí. Zbylý zeleně zbarvený olejíček (0,9 g) se trituruje dvakrát s 30 ml pentanu a získá se tak sloučenina, uvedená v nadpise, to ve formě bledě žluté pevné látky, t.t. 159 až 161°C.

Analyza:

vypočteno: 52,65 % C, 3,68 % H, 3,65 % N, 8,36 % S

nalezeno: 62,4 % C, 3,89 % H, 3,49 % N, 7,95 % S

Příklad 13

Kyselina (RS)-[2-kyano-5-(4-pyridylmethoxy)-fenoxy]-(2-methyl-fenyl)-octová

Do míchané směsi 7,0 g kyseliny (RS)-2-hydroxy-(2-methylfenyl)-octové, viz Lipkin I.I. a Ljubimova C.A., Ž.Obšč. Chim. 18, 701 (1948), Chem. Abstr. 43, 188 (1949) a 9,5 g produktu z referenčního příkladu 32 v suchém dimethylsulfoxidu se přidává po částech 4,0 g 60% hmot. disperze hydridu sodíku v minerálním oleji, celkem 100 mmol a to během hodiny. Reakční směs se dále míchá 3 hodiny za teploty místnosti, zahustí se za sníženého tlaku a zbytek se rozděljuje mezi vodu (500 ml) a tři podíly dichlormethanu (po 200 ml). Vodný podíl se potom okyselí na pH 2 až 3 přidáním koncentrované kyseliny chlorovodíkové, následuje extrakce do 1000 ml ethylesteru kyseliny

octové. Organický roztok se vysuší bezvodým síranem hořečnatým a zahřívá se potom na parní lázni, až se celkový objem sníží na 100 ml. Stáním se vyloučí pevná bílá látka a překryštalováním z isopropylalkoholu se získá 19,0 g sloučeniny, uvedené v nadpise, co bílá pevná látka, t.t. 198-201°C.

Analýza:

vypočteno: 70,58 % C, 4,85 % H, 7,48 % N

nalezeno: 70,42 % C, 4,79 % H, 7,56 % N

Příklad 14

Kyselina (RS)-[2-kyano-5-(3-thienylmethoxy)-fenoxy]-(2-trifluormethylfenyl)-octová

K roztoku 0,8 g sloučeniny z referenčního příkladu 34 v 40 ml dioxanu se přidá 5 ml 1N roztoku hydroxidu sodného, reakční směs se míchá hodinu za teploty místnosti, zředí se vodou a směs se okyselí na pH 1 přidáním 2N roztoku kyseliny chlorovodíkové. Po čtyřnásobné extrakci vždy do 80 ml ethylesteru kyseliny octové se spojený extrakt promyje vodou a šolankou, vždy po 10 ml, vysuší se bezvodým síranem hořečnatým a po filtraci se filtrát zahustí. Zbylý gumovitý produkt se trituruje se směsí 20 ml diethyletheru a 5ml pentanu, zbylý pevný podíl (0,38 g) se rozpustí v ethylesteru kyseliny octové. Roztok se filtruje vrstvou silikagelu, a zahuštěním filtrátu se získá 0,18g sloučeniny složení, jak je uvedeno v nadpise, to ve formě bezbarvé pevné látky, t.t. 38 až 40°C.

Analýza:

vypočteno: 58,19 % C, 3,25 % H, 3,23 % N

nalezeno: 58,55 % C, 3,66 % H, 2,98 % N

Příklad 15

Kyselina (RS)-(2-bromfenyl)-[2-kyano-(4-pyridylmethoxy)-fenoxy]-octová

Do míchaného roztoku 0,46 g kyseliny (RS)- α -hydroxy-

(2-bromfenyl)-octové v 15 ml suchého dimethylsulfoxidu se přidá za teploty místnosti 0,16 g 60%ní disperze hydridu sodíku v minerálním pleji, za hodinu se dále vnese 0,46 g látky z referenčního příkladu 32 a reakční směs se míchá 24 hodin za teploty místnosti. Po přidání 50 ml vody se pH roztoku upraví na hodnotu 3 až 4 přidáním 2N roztoku kyseliny chlorovodíkové, provede se dvojí extrakce vždy do 75 ml ethylesteru kyseliny octové, spojený extrakt se po vysušení bezvodým síranem hořečnatým zahuští a zbytek se čistí bleskovou chromatografií na oxidu křemičitém za eluování zprvu ethylesterem kyseliny octové a potom směsí této látky s methanolem, 4 : 1, obj. Homogenní frakce očekávaného produktu se spojí, zahuští a zbylý žlutý olej se rozpustí v 10 ml 1N roztoku hydroxidu sodného, po filtraci se hodnota pH filtrátu upraví okyselením na 3. Získaný podíl 0,22 g pevné žluté látky se po dobrém promytí vodu překrystaluje z isopropylalkoholu a získá se tím 0,1g sloučeniny, jak je její složení uvedeno v nadpise, ve formě bledě žluté pevné látky, t.t. 171 až 172^oC. Analyza:

vypočteno: 57,42 % C, 3,44 % H, 6,38 % N

nalezeno: 57,1 % C, 4,14 % H, 6,09 % N

Příklad 16

Monohydrochlorid kyseliny (RS)-[2-kyano-5-(4-pyridylmethoxy)-fenoxy]-(2-trifluormethylfenyl)-octové

Do míchaného roztoku 1,1 g kyseliny (RS)- α -hydroxy-(2-trifluormethylfenyl)-octové, viz Belcher R. a spol., Anal.Chim.Acta 10, 34 (1954) v 40 ml suchého dimethylsulfoxidu se přidává po částech za teploty místnosti 0,4 g 60%ní disperze hydridu sodíku v minerálním oleji, reakční směs se míchá 45 minut za teploty místnosti, načež se přidá 1,14 g sloučeniny z referenčního příkladu 32 a v míchání se pokračuje 8 hodin. Dále se ponechá reakční směs stát 3 dny za teploty

místnosti, zahustí se a zbytek se rozděljuje mezi vodu a dichlormethan. Oddělená vodní fáze se okyselí na pH 3 koncentrovanou chlorovodíkovou kyselinou, následuje trojí extrakce do ethylesteru kyseliny octové. spojený organický extrakt se vysuší bezvodým síranem hořečnatým a zbytek po zahuštění filtrátu se trituruje s diethyletherem za vzniku žluté pevné látky. Krystalováním z isopropylalkoholu se takto izoluje 0,1 g sloučeniny, uvedené v nadpise, bílá pevná látka, t.t. 200°C (rozkł.)

Analyza:

pro $C_{22}H_{15}F_3N_2O_4 \cdot HCl$

vypočteno: 56,84 % C, 3,46 % H, 6,03 % N

nalezeno: 57,22 % C, 3,24 % H, 6,10 % N

Příklad 17

Kyselina (S)-[2-kyano-5-(4-pyridylmethoxy)-fenoxy]-(2-methylfenyl)-octová

Roztok 6,0 g směsi z příkladu 13 a 3,0 g (-)-efedrinu v 50 ml ethanolu se ponechá stát za teploty místnosti 18 hodin, vzniklý pevný podíl se odsaje a krystalováním z ethanolu se získá 3,3 g pevné bílé látky. Její vzorek (0,5 g) se rozmíchá do 50 ml vody a po přidání 1N roztoku kyseliny chlorovodíkové až do pH hodnoty 2-3 se vše míchá 15 minut; potom se reakční směs extrahuje dvakrát do vždy 50 ml dichlormethanu, spojený organický roztok se vysuší bezvodým síranem hořečnatým, po filtraci zahustí a krystalováním zbytku z ethylesteru kyseliny octové se získá 0,2 g sloučeniny, jak je uvedena v nadpise, ve formě bílé látky, velmi lehounké, t.t. 215°C, $[\alpha]_D^{20} + 125^\circ$ ($c = 0,005$, diethylsulfoxid).

Analyza:

vypočteno 70,58 % C, 4,85 % H, 7,48 % N

nalezeno: 70,34 % C, 4,89 % H, 7,53 % N

Příklad 18

Kyselina (RS)-(2-chlorfenyl)-[2-kyano-5-(pyridazin-4-yl-methoxy)-fenoxy]-octová

K roztoku 0,2 g sloučeniny z referenčního příkladu 35 v 6 ml dioxanu se přidá 1,47 ml 1N roztoku hydroxidu sodného, reakční směs se míchá hodinu za teploty místnosti, dále se zahustí ve vakuu za teploty 40°C, zbytek se zředí přidáním 6 ml vody s následným okyselením směsí 2N roztokem kyseliny chlorovodíkové až na pH 3. Vyloučený pevný podíl se po filtraci promyje vodou (5ml), s tou se míchá hodinu, po odfiltrování se pevný podíl promyje použitím 6 ml etheru a suší se ve vakuu za teploty 40°C. Získá se tak 0,048 g sloučeniny, jak je uvedena v nadpise ve formě takřka bílé amorfnní pevné látky, t.t. 203 až 205°C.

Analyza:

vypočteno 60,7 % C, 3,57 % H, 10,6 % N

nalezeno: 60,9 % C, 3,71 % H, 10,3 % N

Příklad 19

Kyselina (RS)-[5-(1,3-benzodioxol-5-ylmethoxy)-2-kyanofenoxy]-(2-methylfenyl)-octová

Roztok 11 g kyseliny (RS)- α -hydroxy-(2-methylfenyl)-octové a 14,4 g sloučeniny z referenčního příkladu 36 v 100 ml suchého dimethylsulfoxidu se míchá za teploty místnosti, a přidává se pomalu 5,94 g 60%ní disperze hydridu sodníku v minerálním oleji. Celkově během hodiny. Po dalším míchání 18 hodin za teploty místnosti se reakční směs zahustí, zbytek se rozpustí v 500 ml vody, roztok se promyje třikrát vždy za použití 100 ml ethylesteru kyseliny octové, potom se vodný podíl okyselí na hodnotu pH 1,5 s následnou extrakcí třikrát do 300 ml ethylesteru kyseliny octové. Spojený extrakt se po vysušení bezvodým síranem hořečnatým a s tím spojených postupech zahustí. Zbylý hnědý gumovitý produkt se čistí bleskovou chromatografií na oxidu křemičitém za eluování směsí ethylesteru kyseliny octové a pentanu 3 " 2, obj. Tři z frakcí, které

obsahují očekávaný produkt, se spojí a celek se zahustí. Zbylý bledě žlutý pevný produkt se trituruje se směsí diisopropyletheru a pentanu. Získá se tím 6,85 g sloučeniny, uvedené v nadpise, jako krémově zbarvená pevná látka, t.t. 125 až 126°C.

Analyza:

vypočteno: 68,65 % C, 4,66 % H, 3,28 % N

nalezeno: 69,06 % C, 4,59 % H, 3,36 % N

Dvě další frakce, obsahující očekávaný produkt se spojí a bledě žlutá pevná látka, jak se získá po zahuštění, se trituruje se směsí diisopropylatheru a pentanu za vzniku dalšího podílu 3,8 g sloučeniny, uvedené v nadpise, jako krémově zbarvená pevná látka, t.t. 124 až 125°C.

Analyza:

pro $C_{24}H_{19}NO_6 \cdot 0,1 H_2O$

vypočteno: 68,71 % C, 4,62 % H, 3,34 % N

nalezeno: 68,47 % C, 4,80 % H, 3,27 % N

Příklad 20

Kyselina (RS)-(2-chlorfenyl)-[2-kyano-5-(isothiazol-4-yl-methoxy)-fenoxy]-octová

K roztoku 0,43 g sloučeniny z referenčního příkladu 37 v 30 ml dioxanu se přidává 1N roztok hydroxidu sodného (3ml) a vše se míchá 2 hodiny za teploty místnosti. Po zahuštění směsi se ke zbytku přidá 10 ml vody, a vzniklý roztok se promyje použitím 15 ml etheru. Dále se vodný podíl okyselí na pH hodnoty 1 přidáním 2N roztoku kyseliny chlorovodíkové, okyselený podíl se extrahuje dvakrát vždy do 40 ml ethylesteru kyseliny octové, spojený organický extrakt se promyje dvakrát použitím vždy 15 ml vody, potom 15 ml solanky, načež se po vysušení bezvodým síranem hořečnatým a filtrací filtrát zahustí. Triturováním zbylého gumovitého produktu s 20 ml směsí

pentanu a etheru (2:1, obj.) se získá sloučenina jak je uvedena v nadpise ve výtěžku 0,34 g jako pevná bílá látka, t.t. 194 až 197°C.

Příklad 21

Kyselina (RS)-[2-kyano-5-(3-pyridylmethoxy)-fenoxy]-fenyl-octová.

K roztoku 0,2 g látky z referenčního příkladu 38 v 10 ml dioxanu se přidá 1,2 ml 1N roztoku hydroxidu sodného, reakční směs se míchá 2 hodiny za teploty místnosti, okyselí se potom přidáním 2 N roztoku kyseliny chlorovodíkové na pH 5 a vše se extrahuje do ethylesteru kyseliny octové. Organický extrakt se promyje solankou, a po vysušení bezvodým síranem hořečnatým se po filtraci filtrát zahustí; zbytek se čistí bleskovou chromatografií na oxidu křemičitém za eluování směsí pentanu a ethylesteru kyseliny octové (3 : 1, obj.). Homogenní frakce s obsahem očekávaného produktu se spojí a zahuštěním se získá 0,39 g sloučeniny, uvedené v nadpise, pevná žlutá látka, t.t. 201 až 202°C.

Příklad 22

Kyselina (RS)-[2-formyl-5-(3-thienylmethoxy)-fenoxy]-fenyl-octová.

K roztoku 0,51 g látky z referenčního příkladu 42 v 10 ml dioxanu se přidá 3,63 ml 1N roztoku hydroxidu sodného, reakční směs se míchá 2 hodiny při 25°C, zředí se přidáním 40 ml vody a okyselí na pH 2 3N roztokem kyseliny chlorovodíkové. Po trojí extrakci do vždy 75 ml ethylesteru kyseliny octové se organický roztok promyje použitím 70 ml solanky, po vysušení se zahustí a triturováním zbytku s etherem se získá 0,17 g sloučeniny uvedené v nadpise, jako krémově zbarvená pevná látka, t.t. 172 až 174°C.

Analýza

pro $C_{20}H_{16}O_5S \cdot 0,33 H_2O$

vypočteno: 64,2 % C, 4,49 % H
nalezeno: 64,2 % C, 4,34 % H

Příklad 23

(RS)-N-{[2-Kyano-5-(3-thienylmethoxy)-fenoxy]-fenylacetyl}-4-isopropylbenzensulfonamid

K roztoku 0,73 g sloučeniny z příkladu 3 v 50 ml suchého dichlormethanu se přidá 0,36 g N,N'-karbonyldiimidazolu a reakční směs se míchá 2 hodiny za teploty 25°C. Vývoj oxidu uhličitého šou dobou ustane. K roztoku 0,60 g 4-isopropylbenzensulfonamidu v 20 ml suchého dimethylformamidu se přidá 0,13 g 60%ní disperze hydridu sodíku v minerálním oleji, reakční směs se míchá při 25°C po 2 hodiny, a potom se tento roztok přikapává do roztoku výše uvedeného acylimidazolu a vše se dále míchá při 25°C po 8 hodin. Reakční směs se pak zahustí, zbytek se zředí přidáním 50 ml vody s následnou extrakcí dvakrát vždy do ethylesteru kyseliny octové.

Spojený organický extrakt se promyje vodou, a po vysušení a zahuštění zbuďte oranžový olej, který se čistí bleskovou chromatografií na oxidu křemičitém za eluování etherem. Frakce homogenní z hlediska očekávaného produktu se spojí, vše se zahustí a jako zbytek se izoluje 0,35 g bledě žluté pevné látky a jejím krystalováním ze směsi ethylesteru kyseliny octové a pentanu se získá 0,20 g sloučeniny, uvedené v nadpise. Bezbarvé krystalky, t.t. 187 až 189°C.

Analyza:

vypočteno 63,7 % C, 5,17 % H, 5,17 % N
nalezeno: 63,7 % C, 4,79 % H, 5,12 % N

Příklad 24

Acetoxymethylester kyseliny (RS)-[2-kyan-5-(4-pyridylmethoxy)-fenoxy]-(2-methylfenyl)-octové

K roztoku 0,6 g produktu z příkladu 13 v 50 ml dimet-

hylformamidu se přidává za teploty místnosti a pod argonem 0,072 g 60%ní disperze hydridu sodíku v minerálním oleji a vše se míchá 30 minut. Po přidání 0,24 ml brommethylesteru kyseliny octové se v míchání pokračuje 2 hodiny, reakční směs se potom zahustí a zbytek se čistí bleskovou chromatografií na oxidu křemičitém za použití směsi dichlormethanu a methanolu, 99 : 1, obj. Frakce homogenní z hlediska očekávaného produktu se spojí, zahustí a zbytek se trituruje s pentanem. Získá se tak sloučenina, uvedená v nadpise jako bílá pevná látka, výtěžek 0,34 g, t.t. 127 až 130°C.

Analyza:

vypočteno: 67,26 % C, 4,97 % H, 6,27 % N

nalezeno: 67,13 % C, 4,83 % H, 6,24 % N

Příklad 25

Sodná sůl kyseliny (S)-[2-kyano-5-(4-pyridylmethoxy)-fenoxy]-(2-methylfenyl)-octové

K suspenzi 19,5 g látky z příkladu 17 v 195 ml vody se přidá 510 ml 0,1 N roztoku hydroxidu sodného a vše se míchá 15 minut za teploty 25°C. Odfiltrují se stopy nerozpustných podílů a filtrát se lyofilizuje. Triturování zbytku s etherem se získá zbytek, který se suší 2 hodiny při 50°C (0,1 mm a uvede do rovnováhy 2 dny při 25°C za norm. tlaku. Získá se tak 15,0 g sloučeniny, jak je uvedena v nadpise, to jako bezbarvá pevná látka, t.t. 191 až 193°C (za rozkladu) s měknutím od 130°C.

Analyza:

pro $C_{22}H_{17}N_2O_4Na \cdot H_2O$

vypočteno: 63,8 % C, 4,62 % H, 6,76 % N

nalezeno: 63,8 % C, 4,49 % H, 6,59 % N

Příklad 26

Sodná sůl kyseliny (S)-[5-(1,3-benzodioxol-5-ylmethoxy)-2-kyanofenoxy]-(2-methylfenyl)-octové

Postup A:

K suspenzi 13,5 g sloučeniny z příkladu 35(a) v 50 ml vody se přidá 320 ml 0,1 N roztoku hydroxidu sodného a reakční směs se míchá 30 minut za teploty 25°C. Stopy nerozpuštěných podílů se odfiltrují, filtrát se lyofilizuje a zbylý pevný podíl se překrystaluje z butanolu. Získá se tak 8,15 g sloučeniny, uvedené v nadpise ve formě bílé pevné látky, t.t. 218 až 222°C.

Analyza:

vypočteno: 65,6 % C, 4,20 % H, 3,19 % N

nalezeno: 65,5 % C, 4,15 % H, 3,38 % N

Postup B:

Suspenze 8,0 g sloučeniny z referenčního příkladu 72(a) v 80 ml ethylesteru kyseliny octové se míchá 10 minut za přidání 21 ml 1 N roztoku kyseliny sírové při asi 20°C. Obě vrstvy se oddělí, roztok v ethylesteru kyseliny octové se promyje dvakrát použitím vždy 20 ml vody, a po filtraci se filtrát zředí přidáním 24 ml methanolu. K vzniklému roztoku se přidává vodný 9N roztok hydroxidu sodného (asi 1,5 ml) až hodnota pH roztoku dosáhne 8,5 až 9 při testování papírkem. Destilací se roztok zbaví asi 85 ml těkavých podílů, přidá se 80 ml ethylesteru kyseliny octové a směs se dále destilací zahušťuje až začne spontánně krystalovat (objem destilátu asi 55 ml). Pak se směs míchá za teploty asi 20°C, až po chlazení v ledové lázni je krystalizace skončena. Produkt se odfiltruje, promyje terc.-butylmethyletherem a suší odsáváním, potom ještě při asi 50°C za tlaku 300 mbar a tiská se tak sloučenina, uvedená v nadpise, výtěžek 4,63 g, tj. nad 98%.

Postup C:

Suspenze 220,0 g sloučeniny z referenčního příkladu 72(a) v 1100 ml ethylesteru kyseliny octové se míchá po přidání 282 ml 2 N roztoku kyseliny sírové 30 minut za teploty asi 20°C. Během asi 5 minut se všechny pevné podíly

rozpustí, obě vrstvy se oddělí a po filtraci se organická fáze ethylesteru kyseliny octové promyje použitím asi 220 ml vody a potom použitím 220 ml vodného roztoku chloridu sodného. Organický roztok se rozmíchá s 11,0 g aktivního uhlí a po filtraci se filtrát zahustí za sníženého tlaku. Ke zbytku se přidá 300 ml toluenu a zahuštěním za sníženého tlaku se získá v pevné formě 157,0 g kyseliny (S)-[5-(1,3-benzodioxol-5-ylmethoxy)-2-kyanofenoxy]-(2-methylfenyl)-octové. Za zahřívání se rozpustí tento produkt v 785 ml ethanolu a přidává se vodný 9 N roztok hydroxidu sodného (asi 42 ml) až dle papírku dosáhne hodnota pH rozmezí 8,5 až 9, potom se přidá 1570 ml butanolu a 40 ml vody.

Tento roztok se spojí s roztokem, připraveným obdobně z 415,3 g produktu z referenčního příkladu 72(a), reakční směs se míchá za zahřívání asi na 80°C, zahustí se za sníženého tlaku až do okamžiku, kdy začne směs krystalovat. Potom se ponechá směs vychladnout asi na 20°C, filtruje se a pevný podíl se promyje použitím 350 ml butanolu a 650 ml terc.-butylmethyletheru. Produkt se suší odsáváním, dále při asi 70°C/300 mbar a získá se tím sloučenina, uvedená v nadpise, výtěžek 395,5 g, tj. nad 99%.

Příklad 27

Kyselina (RS)-(2-chlorfenyl)-[2-kyano-3-(~~f~~luor-5-(3-thienylmethoxy)-fenoxy]-octová.

K roztoku 0,95 g produktu z referenčního příkladu 43 v 30 ml dioxanu se přidá 25 ml 1 N roztoku hydroxidu sodného a reakční směs se míchá 4 hodiny za teploty místnosti. Po přidání dalšího podílu 5 ml 1 N roztoku hydroxidu sodného se v míchání pokračuje ještě 30 minut, kdy chromatografování na tenké vrstvě (dichlormethan/methanol, 19 : 1, obj.) lze zjistit, že reakce je skončena. Po přidání 100 ml vody se roztok protřepá s 50 ml diethyletheru a vodný podíl se okyselí na pH hodnoty 1 přidáním 1N roztoku kyseliny chlo-

rovodíkové. Reakční směs se poté extrahuje třikrát vždy použitím 50 ml diethyletheru, spojený organický roztok se promyje použitím 50 ml solanky, vysuší se bezvodým síranem hořečnatým a po filtraci se filtrát zahustí. Zbylý viskózní žlutý olej krystaluje ze směsi ethylesteru kyseliny octové a cyklohexanu za vzniku sloučeniny, uvedené v nadpise, ve výtěžku 0,55 g; krémově zbarvená pevná látka, t.t. 152 až 153°C.

Analýza:

vypočteno: 57,49 % C, 3,11 % H, 3,35 % N, 7,66 % S

nalezeno: 57,78 % C, 3,17 % H, 3,35 % N, 7,41 % S

Příklad 28

Kyselina (RS)-[5-(benzoxazol-6-ylmethoxy)-2-kyanofenoxy]-(2-chlorfenyl)-octová

K roztoku 0,9 g sloučeniny z referenčního příkladu 47 v 10 ml dioxanu se přidá 5 ml 1N roztoku hydroxidu sodného a reakční směs se míchá 1,25 hodin za teploty místnosti. Vznikne temně oranžový roztok, jeho pH se upraví na hodnotu 8 přidáním 2 N roztoku kyseliny chlorovodíkové a reakční směs se zahustí za sníženého tlaku při teplotě 35°C. Získaný gumovitý produkt se rozpustí v 10 ml vody, přidáním 2 N roztoku kyseliny chlorovodíkové se pH upraví na hodnotu 2,5 s následnou extrakcí do ethylesteru kyseliny octové. Spojené extrakty se promyjí vodou, solankou a po vysušení bezvodým síranem hořečnatým se filtrát zahustí. Získá se tak 1,4 g temně hnědého olejovitého zbytku, který se trituruje nejprve s 40 ml pentanu, poté 20 ml diethyletheru za vzniku žlutavé pevné látky ve výtěžku 0,75 g. Ta se čistí bleskovou chromatografií na oxidu křemičitém za použití směsi dichlormethanu a methanolu (14 : 1, obj.). Gomogenní frakce očekávaného produktu se spojí a jejich zahuštěním se získá 0,08 g sloučeniny, jak je uvedena v nadpise ve formě nažloutlé pevné látky, t.t. 172 až

178°C.

Analyza:

pro $C_{23}H_{15}ClN_2O_5 \cdot 0,32 H_2O$

vypočteno: 62,7 % C, 3,58 % H, 6,36 % N

nalezeno: 62,7 % C, 3,63 % H, 6,25 % N

Příklad 29

Kyselina (RS)-[2-kyano-5-(4-pyridylmethoxy)-fenoxy]-[2-(3-methyl)-thienyl]-octová

Reakční směs 1,14 g produktu z referenčního příkladu 49 a 5,7 ml 1N roztoku hydroxidu sodného se míchá v prostředí dioxanu (50 ml) přes noc za teploty místnosti. Po přidání dalšího podílu 5 ml roztoku hydroxidu sodného se v míchání za teploty místnosti pokračuje 3 hodiny, čirý roztok se potom zahustí do sucha a zbytek se opakovaně destiluje azeotropně s toluenem. Zbylý bílý prášek se rozpustí v 20 ml bezvodého dimethylsulfoxidu pod dusíkem a k roztoku se přidá 0,37 g 60%ní disperze hydridu sodíku v minerálním oleji. Dále se reakční směs míchá za teploty místnosti 30 minut, přidá se k ní 1,25 g produktu z referenčního příkladu 32 najednou, a po míchání hodinu za teploty místnosti se reakční směs roztřepává mezi 100 ml ethylesteru kyseliny octové a 100 ml 5%ního vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Oddělený výdňý podíl se okyselí přidáním octové kyseliny na pH 5, vše se extrahuje do ethylesteru kyseliny octové, extrakt se promyje použitím 50 ml vody, vysuší se bezvodým síranem hořečnatým a po filtraci se filtrát zahustí. Krystalizací zbytku z ethylesteru kyseliny octové se získá sloučenina, jak je uvedena v nadpise, výtěžek 0,26 g bílé pevné látky, t.t. 153 až 154°C.

Analyza

pro $C_{20}H_{16}N_2O_4S \cdot 0,5 H_2O$

vypočteno: 61,7 % C, 4,37 % H, 7,20 % N, 8,23 % S

nalezeno: 61,3 % C, 4,25 % H, 7,21 % N, 8,09 % S

Příklad 30

Kyselina (RS)- [2-kyano-5-(thiazol-5-ylmethoxy)fenoxy]-(2-methylfenyl)-octová

Přidává se 0,44 g kyseliny (RS)- α -hydroxy-(2-methylfenyl)-octové po částech do míchané suspenze 0,32 g 60%ní suspenze hydridu sodíku v minerálním oleji v prostředí 10 ml bezvodého dimethylsulfoxidu. Dále se v jedné dávce přidá 0,62 g produktu z referenčního příkladu 50 a směs se míchá hodinu za teploty místnosti. Roztřepává se potom do 100 ml ethylesteru kyseliny octové a 100 ml 5%ního vodného roztoku hydrogenuhličitánu sodného. Vodný podíl se promyje použitím 20 ml ethylesteru kyseliny octové, dále se okyselí na hodnotu pH 5 přidáním kyseliny octové s následnou extrakcí do ethylesteru kyseliny octové. Tento extrakt se promyje použitím 10 ml vody, a po vysušení se zahustí. Krystalováním zbytku ze směsi ethylesteru kyseliny octové a cyklohexanu se získá sloučenina, jak je uvedena v nadpise, výtěžek 0,25 g, t.t. 226 až 227°C.

Analýza:

pro $C_{20}H_{16}N_2O_4S \cdot H_2O$

vypočteno: 60,3 % C, 4,52 % H, 7,04 % N, 8,04 % S

nalezeno: 60,5 % C, 4,28 % H, 6,85 % N, 7,35 % S

Příklad 31

Kyselina (RS)-(2-chlorfenyl)-[2-kyano-3-fluor-5-(4-pyridylmethoxy)-fenoxy]-octová

Roztok 0,72 g látky z referenčního příkladu 51 ve směsi 20 ml dioxanu a 2 ml 1N roztoku hydroxidu sodného se míchá za teploty místnosti 30 minut. Směs se dále zředí přidáním 50 ml vody, po promytí použitím 40 ml diethyletheru se vodný podíl okyselí na pH 4 přidáním 1N roztoku kyseliny chlorovodíkové a následuje trojí extrakce do vždy 40 ml diethyletheru. Organické roztoky se spojí, a po vytřepání použitím 50 ml nasycené solanky a vysušení bezvodým síranem hořečnatým s následnou filtrací se zahuštěním získá žlutý

gumovitý produkt a jeho triturováním se směsí diethyl-etheru a ethylesteru kyseliny octové, 1 : 1, obj., 0,7 g sloučeniny, uvedené v nadpise, krémově zbarvená pevná látka, t.t. 135 až 139°C.

Analyza

vypočteno: 61,09 % C, 3,39 % H, 6,79 % N

nalezeno: 60,93 % C, 3,70 % H, 6,64 % N

Příklad 32

(RS)-2-[(2-Chlorfenyl)-(1H-tetrazol-5-yl)-methoxy]-4-(4-pyridylmethoxy)-benzonitril

K roztoku 0,6 g sloučeniny z referenčního příkladu 58 v 20 ml suchého dimethylsulfoxidu se pod dusíkem přidává 0,23 g 60%ní disperze hydridu sodíku v minerálním oleji, reakční směs se míchá za obvyklé teploty 5 minut, načež se přidá 0,65 g produktu z referenčního příkladu 32 a v míchání se pokračuje 45 minut. Po zředění přidáním 100 ml vody se směsi okyselí 1N roztokem kyseliny chlorovodíkové na pH 4 s následnou extrakcí třikrát do směsi ethylesteru kyseliny octové a methanolu, vždy 60 ml, 9 : 1 obj. Děličku je třeba v této fázi vymýt methanolem k případnému rozpuštění nerozpustných podílů. Spojené extrakty, jakož i methanol z omývání se společně zahustí, zbytek se zředí přidáním 100 ml vody, pH roztoku se upraví na hodnotu 4 přidáním 1N roztoku kyseliny chlorovodíkové, vyloučený pevný podíl se odsaje a jeho sušením se izoluje 0,91 g sloučeniny, uvedené v nadpise, takřka bílá látka, t.t. 108 až 110°C.

Analyza:

pro $C_{21}H_{15}ClN_6O_2 \cdot 1,5 H_2O$

vypočteno: 56, % C, 4,10 % H, 18,66 % N

nalezeno: 55,58 % C, 3,81 % H, 18,8 % N

Příklad 33

Kyselina (RS)-[3-chlor-2-kyano-5-(4-pyridylmethoxy)-fenoxy]-(2-chlorfenyl)-octová

K roztoku 0,3 g sloučeniny z referenčního příkladu 60 v 20 ml dioxanu se přidá 5 ml 1N roztoku hydroxidu sodného a reakční směs se míchá hodinu za teploty místnosti, ponechá se stát za téže teploty ještě 48 hodin, potom se zředí přidáním 30 ml vody a protřepá s 30 ml diethyletheru. Dále se vodný podíl okyslí na hodnotu pH 4 přidáním 1N roztoku kyseliny chlorovodíkové a extrahuje se třikrát směsí methanolu a ethylesteru kyseliny octové 1 : 9, obj., vždy použitím 40 ml. Spojený organický extrakt se promyje použitím 40 ml nasycené solanky, vysuší se bezvodým síranem hořečnatým a po filtraci se zahuštěním filtrátu izoluje 0,15 sloučeniny, uvedené v nadpise, jako krémově zbarvená pevná látka, t.t. 165 až 167°C.

Analyza:

pro $C_{21}H_{14}Cl_2N_2O_4 \cdot 0,5 CH_3OH$

vypočteno: 57,97 % C, 3,39 % H, 6,79 % N

nalezeno: 57,85 % C, 3,59 % H, 6,29 % N.

Příklad 34

Kyselina (RS)-[5-(benzoxazol-6-ylmethoxy)-2-kyanofenoxy]-(2-methylfenyl)-octová

K roztoku 0,9 g sloučeniny z referenčního příkladu 69 v 10 ml dioxanu se přidá 5 ml 1N roztoku hydroxidu sodného, reakční směs se míchá 1,25 hodin za teploty místnosti, načež se hodnota pH vznikého oranžového roztoku upraví na 8 přidáním 2N roztoku kyseliny chlorovodíkové a reakční směs se zahustí ve vakuu za teploty 35°C. Vzniklý gumovitý produkt se rozpustí v 10 ml vody, přidáním 2N roztoku kyseliny chlorovodíkové se pH upraví na 2,5 s následnou extrakcí do ethylesteru kyseliny octové. Extrakt se promyje vodou, so-

lankou a po vysušení bezvodým síranem hořečnatým, filtraci se filtrát zahustí. Jako zbytek se získá 1,4 g temně hnědého oleje, který se trituruje s 40 ml pentanu, dále s 20 ml diethyletheru za vzniku 0,75 g nažloutle zbarvené látky, a ta se čistí bleskovou chromatografií na oxidu křemičitém za použití směsi dichlormethanu a methanolu, 14 : 1, obj. Homogenní frakce z hlediska očekávaného produktu se spojí a jejich zahuštěním se izoluje nažloutlá pevná látka složení, jak je uvedeno v nadpise, t.t. 172 až 178°C,

Analyza:

pro $C_{23}H_{15}ClN_2O_5 \cdot 0,32 H_2O$

vypočteno: 62,7 % C, 3,58 % H, 6,36 % N

nalezeno: 62,70 % C, 3,63 % H, 6,25 % N

Příklad 35

(a) Kyselina (S)-[5-(1,3-benzodioxol-5-ylmethoxy)-2-kyanofenoxyl]-(2-methylfenyl)-octová

Do míchané suspenze 0,58 g sloučeniny z referenčního příkladu 72(a) v 50 ml ethylesteru kyseliny octové se přidá 20 ml 2N roztoku kyseliny chlorovodíkové, reakční směs se míchá 40 minut za teploty místnosti, organická vrstva se potom oddělí, promyje použitím 20 ml 2N roztoku kyseliny chlorovodíkové, dále použitím 20 ml solanky, a po vysušení bezvodým síranem hořečnatým a s tím spojených operací se zahustí. Triturováním zbytku se směsí etheru a pentanu se získá 0,24 g sloučeniny složení, uvedeného v nadpise, to ve formě sklovité bílé pevné látky, t.t. 52 až 56°C

$[\alpha]_D^{20} = +118^\circ$ (c = 0,025 methanol).

Analyza:

vypočteno: 69,06 % C, 4,59 % H, 3,36 % N

nalezeno: 69,09 % C, 4,71 % H, 3,33 % N

(b) Podobným postupem, jak to bylo popsáno v příkladu 35(a), ale za použití sloučeniny z referenčního příkladu 72(b) se může připravit kyselina (S)-[5-(1,3-benzodioxol-5-ylmethoxy)-2-kyano-3-fluorfenoxy]-(2-methylfenyl)-octová

Příklad 36

Kyselina (RS)-[5-(1,3-benzodioxol-5-ylmethoxy)-2-kyanofenoxi]-(2-methylfenyl)-octová

K suspenzi 123 g sloučeniny z referenčního příkladu 73 v 1000 ml dioxanu se přidá 600 ml 1 N roztoku hydroxidu sodného a po míchání 2 hodiny za teploty místnosti se reakční směs zahustí. Zbytek se přidá do 750 ml vody a vzniklá reakční směs se promyje použitím 200 ml ethylesteru kyseliny octové.

Vodný podíl se okyselí na pH 1 přidáním koncentrované kyseliny chlorovodíkové, následuje dvojitá extrakce do vždy 250 ml ethylesteru kyseliny octové, organické extrakty se spojí a zbytek, získaný jejich zahuštěním, se trituruje se směsí ethylesteru kyseliny octové a cyklohexanu. Získá se tím 99,6 g sloučeniny, jak je uvedena v nadpise, jako béžově zbarvená pevná látka, t.t. 124 až 126°C.

Příklad 37

Kyselina (RS)-2-kyano-5-[4-(3-fluorpyridyl)-methoxy]-fenoxi]-(2-methylfenyl)-octová

K roztoku 0,15 g sloučeniny z referenčního příkladu 74 v 10 ml dioxanu se přidá 0,5 ml 1N roztoku hydroxidu sodného, reakční směs se míchá za teploty místnosti 3,5 hodin, přidá se další podíl 0,5 ml 1 N roztoku hydroxidu sodného a v míchání se pokračuje hodinu. Dále se reakční směs zředí přidáním 50 ml vody, její pH se upraví na hodnotu 3 přidáním 2N roztoku kyseliny chlorovodíkové a reakční směs se extrahuje třikrát vždy do 25 ml ethylesteru kyseliny octové. Organický

spojený roztok se po promytí solankou (25 ml) a vysušení bezvodým síranem hořečnatým zahustí a zbytek se trituruje s diisopropylatherem; získaná bledě žlutá pevná látka se promyje pentanem.

Překrystalováním ze směsi ethylesteru kyseliny octové a pentanu se izoluje 0,75 g sloučeniny složení, uvedeného v nadpise ve formě bílé krystalické látky, t.t. 178 až 179°C. Analýza:

vypočteno: 66,34 % C, 4,37 % H, 7,14 % N

nalezeno: 67,31 % C, 4,44 % H, 7,12 % N

Příklad 38

(RS)-2-[(2-Methylfenyl)-(1H-tetrazol-5-yl)-methoxy]-4-(4-pyridylmethoxy)-benzonitril

K míchanému roztoku 0,42 g sloučeniny z referenčního příkladu 76 v 10 ml suchého dimethylsulfoxidu se pod dusíkem přidá za teploty místnosti 0,19 g 60%ní disperze hydridu sodíku v minerálním oleji. Po míchání reakční směsi 30 minut za teploty místnosti se přidá 0,5 g sloučeniny z referenčního příkladu 32, v míchání se pokračuje 5 hodin, dále se přidá 50 ml vody a reakční směs se promyje použitím 50 ml diethyletheru. Přidáním 1N roztoku kyseliny chlorovodíkové se pH vodného podílu upraví na hodnotu 4, vzniklá pevná látka se odfiltruje, promyje dvakrát použitím vždy 10 ml vody a získá se tak 0,34 g sloučeniny, uvedené v nadpise ve formě krémově zbarvené pevné látky, t.t. 132 až 133°C. NMR v(CD₃)₂SO: 2,3 (s, 3H), 5,2 (s, 2H), 6,8 (dd, 1H), 7,0 (d, 1H), 7,25 (m, 4H), 7,4 (dd, 2H), 7,5 (dd, 1H), 7,7 (d, 1H), 8,6 (dd, 2H).

Příklad 39

(RS)-4-(1,3-benzodioxol-5-ylmethoxy)-2-[(2-methylfenyl)-(1H-tetrazol-5-yl)-methoxy]-benzonitril

K míchanému roztoku 0,34 g sloučeniny z referenčního

příkladu 76 v 10 ml suchého dimethylsulfoxidu se přidá za teploty místnosti a pod dusíkem 0,16 g 60%ní disperze hydridu sodíku v minerálním oleji a po míchání 30 minut za teploty místnosti dále roztok 0,5 g z referenčního příkladu 36 v 5 ml suchého dimethylsulfoxidu, načež se v míchání pokračuje 18 hodin. Po přidání 50 ml vody se reakční směs propláchne použitím 50 ml diethyletheru a pH vodné fáze se upraví na hodnotu 2 přidáním 1N roztoku kyseliny chlorovodíkové. Reakční směs se extrahuje čtyřikrát do 50 ml diethyletheru, jednou do 10 ml ethylesteru kyseliny octové, spojené organické extrakty se promyjí třikrát použitím vždy 50 ml vody, a roztok se po vysušení bezvodým síranem hořečnatým zahustí. Krystalováním zbytku ze směsi cyklohexanu a ethylesteru kyseliny octové se získá 0,48 g sloučeniny, jak je její složení uvedeno v nadpise, jako bílá pevná látka, t.t. 106 až 109°C.

Analýza:

vypočteno: 65,30 % C, 4,34 % H, 15,86 % N

nalezeno: 66,04 % C, 4,64 % H, 15,47 % N

Příklad 40

Kyselina (RS)-[2-kyano-3-fluor-5-(4-pyridylmethoxy)-fenoxy]-(2-methylfenyl)-octová

Roztok 0,64 g sloučeniny z referenčního příkladu 78 v 20 ml dioxanu a 5 ml 1 N roztoku hydroxidu sodného se míchá 30 minut za teploty místnosti. Po zředění roztoku přidáním 50 ml vody a promytí použitím 50 ml diethyletheru se hodnota pH vodné fáze upraví na 4 přidáním 1N roztoku kyseliny chlorovodíkové s následnou extrakcí dvakrát do 50 ml diethyletheru. Organické extrakty se po spojení promyjí nasycenou solankou (50 ml) a po vysušení bezvodým síranem hořečnatým se roztok zahustí. Triturováním žlutého gumovitého produktu s diethyletherem se získá takto 0,10 g sloučeniny, uvedené v nadpise

ve formě krémově zbarvené pevné látky, t.t. 163 až 165°C.
NMR-spektrum (CD₃)₂SO : 2,4 (s, 3H), 5,3 (s, 2H), 6,3 (s, 1H), 6,9 (m, 2H), 7,3 (m, 3H), 7,5 (m, 3H), 8,6 (dd, 2H).

Příklad 41

Kyselina (RS)-[5-benzoxazol-6-ylmethoxy)-2-kyano-3-fluorfenoxi]-(2-methylfenyl)-octová

Roztok 0,35 g sloučeniny z referenčního příkladu 81 v 20 ml dioxanu a 3 ml 1N roztoku hydroxidu sodného se míchá hodinu za teploty místnosti a potom se nechá za téže teploty stát 18 hodin. Po zahuštění reakční směsi na malý objem se přidá 50 ml vody a směs se protřepe s 50 ml diethyletheru. Vodný podíl se okyselí na pH 6 přidáním 1N roztoku kyseliny chlorovodíkové, následuje trojí extrakce vždy do 50 ml ethylesteru kyseliny octové. Organický spojený roztok se promyje použitím 50 ml nasycené solanky a po vysušení bezvodým síranem hořečnatým se zahustí. Triturováním zbylé oranžové pevné látky s methanolem se získá 0,24 g sloučeniny, uvedené v nadpise ve formě oranžového pevného zbytku, t.t. 193 až 194°C.

Analyza

pro C₂₄H₁₇N₂O₅F .0,5 CH₃O

vypočteno: 66,63 % C, 4,24 % H, 6,25 % N

nalezeno: 65,93 % C, 4,00 % H, 5,9 % N

Příklad 42

Kyselina (RS)-[5-(1,3-benzodioxol-5-ylmethoxy)-2-kyano-3-fluorfenoxi]-(2-methylfenyl)-octová

Roztok 1,42 g produktu z referenčního příkladu 82 v 20 ml dioxanu se smíchá s 5 ml 1N roztoku hydroxidu sodného a reakční směs se míchá 5 hodin za teploty místnosti, zahustí se na malý objem a zředí vodou (50 ml). Po protřepání s 50 ml diethyletheru se vodný podíl okyselí na pH 6 přidáním 1N roz-

toku kyseliny chlorovodíkové a tento roztok se extrahuje jednou do 50 ml diethyletheru a dvakrát do 50 ml ethylesteru kyseliny octové. Organické roztoky se spojí, promyjí použitím 50 ml nasycené solanky a po vysušení bezvodým síranem hořečnatým se zahuštěním filtrátu získá bezbarvý olej, který se trituruje s pentanem. Ve formě krémově zbarvené pevné látky se takto připraví 0,65 g látky, uvedené v nadpise, t.t. 110 až 117°C.

NMR (CDCl₃): 2,5 (s, 3H), 4,9 (s, 2H), 5,8 (s, 1H), 6,0 (s, 2H), 6,2 (m, 1H), 6,4 (dd, 1H), 6,8 (m, 3H), 7,3 (m, 3H), 7,6 (dd, 1H).

Příklad 43

Kyselina (RS)-[5-(benzoxazol-5-yl)-methoxy-2-kyanofenoxy]-(2-methylfenyl)-octová

Do roztoku 0,12 g látky z referenčního příkladu 83 v 10 ml dioxanu se za teploty místnosti přidá 1 ml 1N vodného roztoku hydroxidu sodného, po 3 hodinách pak 20 ml vody a směs se extrahuje do 20 ml ethylesteru kyseliny octové. Zbýlý vodný podíl se okyselí na pH 1 přidáním koncentrované chlorovodíkové kyseliny, následuje trojí extrakce vždy do 25 ml ethylesteru kyseliny octové. Spojený organický roztok se promyje použitím 25 ml solanky a po vysušení bezvodým síranem hořečnatým se zahustí. Krystalováním zbytku z ethylesteru kyseliny octové se izoluje 80 mg sloučeniny, uvedené v nadpise, ve formě bílé pevné látky, t.t. 189 až 191°C.

Analýza:

pro C₂₄H₁₈N₂O₅·0,5 H₂O

vypočteno: 68,10 % C, 4,52 % H, 6,62 % N

nalezeno: 68,03 % C, 4,49 % H, 6,34 % N

Příklad 44

Kyselina (RS)-(5-benzyloxy-2-kyanofenoxy)-(2-methylfenyl)-octová

K roztoku 0,49 g látky z referenčního příkladu 85 v 10 ml

dioxanu se za teploty místnosti přidají 3 ml 1N vodného roztoku hydroxidu sodného, po 30ti minutách 20 ml vody a směs se extrahuje do 20 ml ethylesteru kyseliny octové. Vodný podíl se okyselí na pH 1 přidáním koncentrované kyseliny chlorovodíkové, a po trojnásobné extrakci vždy do 25 ml ethylesteru kyseliny octové se spojený organický roztok promyje použitím 25 ml solanky, vysuší se bezvodým síranem hořečnatým a po filtraci se filtrát zahustí. Zbytek se čistíbleskovou chromatografií na oxidu křemičitém za eluování směsí methanolu a dichlormethanu 1:19, obj. Homogenní frakce s obsahem očekávaného produktu se spojí a zahustí. Triturováním zbytku s diethyletherem a pentanem se získá 80 mg sloučeniny, uvedené v nadpise, to jako bílá pevná látka, t.t. 128 až 130°C.

Analýza:

vypočteno: 73,98 % C, 5,13 % H, 3,75 % N

nalezeno: 73,91 % C, 5,26 % H, 3,69 % N

Příklad 45

Kyselina (RS)-[2-kyano-5-(furan-3-ylmethoxy)-fenoxy]-(2-methylfenyl)-octová

K roztoku 1,01 g sloučeniny z referenčního příkladu 86 v 20 ml dioxanu se přidá za teploty místnosti 8 ml 1N vodného roztoku hydroxidu sodného, za hodinu se roztok zahustí, zbytek se zředí přidáním 10 ml vody a jeho hodnota pH se upraví na 2 přidáním 2N vodného roztoku kyseliny chlorovodíkové. Takto připravená reakční směs se extrahuje dvakrát do 20 ml ethylesteru kyseliny octové, spojený extrakt se promyje vodou, po vysušení bezvodým síranem hořečnatým se zahustí a zbytek se rozpustí v 30 ml 1N vodného roztoku hydroxidu sodného. Takto připravený roztok se promyje dvěma podíly po 40 ml etheru, jeho hodnota pH se upraví na 1 přidáním 2 N vodného roztoku kyseliny chlorovodíkové, následuje trojí extrakce do vždy 30 ml ethylesteru

kyseliny octové. Spojený organický extrakt se po vysušení bezvodým síranem hořečnatým zahustí ve vakuu a získá se tím 0,29 g bezbarvé pevné látky. Překrystalováním z diisopropyletheru se takto izoluje 0,18 g sloučeniny, uvedené v nadpise, to ve formě bezbarvých krystalků, t.t. 141 až 143°C.

Analyza:

vypočteno: 69,4 % C, 4,72 % H, 3,86 % N

nalezeno: 69,5 % C, 4,81 % H, 4,12 % N

Příklad 46

(RS)-N-Methoxy-[2-kyano-5-(3-thienylmethoxy)-fenoxy]-
(2-methylfenyl)-acetamid

K roztoku 0,37 g látky z příkladu 6 v 10 ml dichlormethanu se přidá 0,28 g chloridu kyseliny oxalové a reakční směs se zahřívá 3 hodiny do varu pod zpětným chladičem. Po vychlazení na teplotu místnosti se reakční směs zahustí, zbytek se znovu rozpustí v 15 ml dichlormethanu a po přidání 0,15 ml triethylaminu a 0,09 hydrochloridu methoxylaminu se reakční směs míchá 2 hodiny za teploty místnosti. Po zahuštění do sucha se zbytek zředí přidáním 50 ml vody, roztok se extrahuje dvakrát vždy do 50 ml ethylesteru kyseliny octové, spojený organický roztok se promyje použitím 30 ml solanky a po vysušení bezvodým síranem hořečnatým se zahustí. Zbytek se čistí bleskovou chromatografií na oxidu křemičitém za eluování směsí ethylesteru kyseliny octové a pentanu, 1 : 1, obj., frakce s očekávaným produktem se spojí a zbytek získaný zahuštěním se trituruje s diethyletherem. Jako bílá pevná látka se tím získá ve výtěžku 0,1 g sloučenina, uvedená v nadpise., t.t. 155 až 156°C.

Analyza

vypočteno 64,69 % C, 4,94 % H, 6,86 % N

nalezeno: 64,69 % C, 5,13 % H, 6,61 % N

Referenční příklad 1

4-Allyloxy-2-hydroxybenzaldehyd

Směs 15 g 2,4-dihydroxybenzaldehydu, 9,6 ml allylbromidu, 15,4 g uhličitanu draselného, 18,5 g jodidu draselného a 3,59 g tetra-n-butylamoniumbromidu se zahřívá v prostředí 200 ml methylethylketonu hodinu do varu pod zpětným chladičem. Po filtraci se reakční směs odpaří a zbytek se rozděljuje mezi 100 ml ethylesteru kyseliny octové a 100 ml vody.

Po zahuštění oddělené organické fáze se čistí 20 g zbylého olejovitého produktu bleskovou chromatografií na oxidu křemičitém za použití směsi pentanu a ethylesteru kyseliny octové, 95 : 5, obj., frakce homogenní z hlediska očekávaného produktu se spojí a zahuštěním se získá 13,8 g látky, jak je uvedena v nadpise, ve formě oleje.

Referenční příklad 2

Oxim 4-allyloxy-2-hydroxybenzaldehydu.

Směs 7,48 g látky z referenčního příkladu 1, 3,32 g hydrochloridu hydroxylaminu a 3,12 ml pyridinu se v prostředí 100 ml ethanolu zahřívá hodinu do varu pod zpětným chladičem, potom se zahustí a zbytek se rozděljuje mezi 100 ml ethylesteru kyseliny octové a 100 ml vody. Po vysušení organické fáze bezvodým síranem hořečnatým se organický roztok zahustí na malý objem a přidáním 80 ml pentanu se izoluje 5,5 g sloučeniny, jak je uvedena v nadpise, bezvarvá pevná látka, t.t. 74 až 76°C.

Referenční příklad 3

2-Acetoxy-4-allyloxybenzonitril

Směs 11,75 g sloučeniny z referenčního příkladu 2, 0,2 g octanu sodného a 100 ml anhydridu kyseliny octové se zahřívá

3 hodiny do varu pod zpětným chladičem, po ochlazení se za míchání opatrně přidá 600 ml vody s následnou extrakcí třikrát vždy do 200 ml ethylesteru kyseliny octové. Organické extrakty se spojí, roztok se promyje použitím 150 ml vody, téhož objemu solanky a po vysušení bezvodým síranem hořečnatým se filtrát zahustí. Zbylý bledě oranžový olej se čistí bleskovou chromatografií na oxidu křeničitém zprvu za eluování směsí ethylesteru kyseliny octové a pentanu, 1 : 9, obj., potom směsí těchto látek 15 : 85, obj., frakce, obsahující očekávaný produkt se spojí a jejich zahuštěním se získá látka, uvedená v nadpisu, výtěžek 13,7 g, bledě žlutý olej.

Referenční příklad 4

4-Allyloxy-2-hydroxybenzonitril

Roztok 13,7 g sloučeniny z referenčního příkladu 3 ve směsi 15 ml methanolu a 50 ml tetrahydrofuranu se smíchá za teploty místnosti s roztokem 8,72 g uhličitanu draselného v 100 ml vody. Po dvou hodinách se reakční směs zředí přidáním 100 ml vody, dalším přidáním 2 N roztoku kyseliny chlorovodíkové se hodnota pH upraví na 1 s následnou extrakcí do 200 ml ethylesteru kyseliny octové. Tato látka v množství 200 ml se použije třikrát, spojený extrakt se promyje použitím 200 ml solanky a po vysušení bezvodým síranem hořečnatým se zahustí. Krystalováním takřka bílé pevné látky z diisopropyletheru se izoluje 4,7 g sloučeniny, jak je uvedena v nadpise, takřka bílá pevná látka, t.t. 134 až 136°C.

Referenční příklad 5

Methylester kyseliny (RS)-(5-allyloxy-2-kyanofenoxy)-(2-chlorfenyl)-octové

Směs 3,31 g látky z referenčního příkladu 4, 3,31 g látky z referenčního příkladu 10 a 2,37 g uhličitanu draselného se v prostředí 20 ml dimethylformamidu míchá za teploty

místnosti 2 hodiny, zředí se potom přidáním 30 ml vody, koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou se okyselí na pH 2 a extrahuje se třikrát vždy do 40 ml ethylesteru kyseliny octové. Spojený organický roztok se promyje použitím 30 ml solanky a po vysušení bezvodým síranem hořečnatým se filtrát zahustí. Zbytek se čistí bleskovou chromatografií na oxidu křemičitém za použití směsi ethylesteru kyseliny octové a pentanu, 1 : 4, obj., frakce homogenní z hlediska očekávaného produktu se spojí a jejich zahuštěním se izoluje 1,15 g látky složení uvedeného v nadpise.

Referenční příklad 6

Methylester kyseliny (RS)-(2-chlorfenyl)-(2-kyano-5-hydroxy-fenoxy)-octové

K míchanému roztoku 1,15 g látky z referenčního příkladu 5 ve směsi 5 ml vody a 50 ml ethanolu se přidá 0,75 g 1,4-diazabicyklo[2.2.2]oktanu a 0,3 g tris-(trifenylfosfin)-rhodium^I-chloridu a reakční směs se zahřívá 5 hodin do varu pod zpětným chladičem; po zahuštění do sucha se zbytek rozděljuje mezi 50 ml ethylesteru kyseliny octové a 50 ml 2N roztoku kyseliny chlorovodíkové. vodná fáze se extrahuje do 25 ml ethylesteru kyseliny octové, celkový organický roztok se promyje solankou a po vysušení bezvodým síranem hořečnatým se filtrát zahustí. Zbytek se čistí bleskovou chromatografií na oxidu křemičitém za eluování směsí ethylesteru kyseliny octové a pentanu, 1 : 2, obj. Frakce s očekávaným produktem se spojí a jejich zahuštěním se izoluje 0,62 g sloučeniny, jak je její složení uvedeno v nadpise, ve formě žlutého oleje.

Referenční příklad 7

Methylester kyseliny (RS)-(2-chlorfenyl)-[2-kyano-5-(4-pyridylmethoxy)-fenoxy]-octové

Do roztoku 0,63 g sloučeniny z referenčního příkladu 6

v 25 ml acetonu se přidá 0,28 g uhličitanu draselného a 0,36 g hydrochloridu 4_pikolylochloridu, reakční směs se zahřívá 24 hodin do varu pod zpětným chladičem a po zahuštění se zbytek rozděluje mezi 100 ml ethylesteru kyseliny octové a 75 ml vody. Organická fáze se promyje dvakrát vždy za použití 20 ml 0,1 N roztoku kyseliny chlorovodíkové, dále použitím 50 ml solanky a po vysušení bezvodým síranem hořečnatým se filtrát zahustí. Zbýlý olej stáním pomalu tuhne. Pevná látka se rozmíchá do 30 ml ethylesteru kyseliny octové a po filtraci se zahuštěním filtrátu izoluje 0,35 g slpučeniny, uvedené v nadpise ve formě voskovité, třeshňově zbarvené pevné látky.

Referenční příklad 8

Methylester kyseliny (RS)-[2-kyano-5-(3-thienylmethoxy)-fenoxy]-fenyloctové

K roztoku 1,0 g látky z referenčního příkladu 25 v 14 ml dimethylformamidu se přidá 60%ní disperze hydridu sodíku v minerálním oleji a vše se míchá 10 minut za teploty místnosti. K roztoku se dále přidá 1,02 g methylesteru kyseliny (RS) 4-bromfenyloctové, po hodinovém míchání při 25°C se reakční směs zředí vodou a extrahuje se do ethylesteru kyseliny octové. Extrakt se promyje solankou, vysuší se a zahustí. Zbytek se promyje etherem a krystalováním ze směsi ethylesteru kyseliny octové a cyklohexanu se získá látka, uvedená v nadpise jako bezbarvá pevná látka, výtěžek 0,91 g, t.t. 112 až 114°C.

Referenční příklad 9

Methylester kyseliny 2-chlorfenyloctové

Roztok 10,0 g kyseliny 2-chlorfenyloctové v 100 ml methanolu se po přidání kapky koncentrované kyseliny sírové

zahřívá 2 hodiny do varu pod zpětným chladičem, potom se reakční směs zahustí na polovinu objemu a následuje rozdělování mezi 100 ml ethylesteru kyseliny octové a 100 ml vody. Organická fáze se po vysušení bezvodým síranem hořečnatým zahustí, čímž se izoluje 10,0 g sloučeniny, uvedené v nadpise jako bezbarvý olej.

Referenční příklad 10

Methylester kyseliny (RS)- Δ -brom-(2-chlorfenyl)octové

Směs 5,0 g vzorku z referenčního příkladu 9, 5,3 g N-bromimidu kyseliny jantarové a 0,38 g azobisisobutyronitridu se v prostředí 50 ml suchého chloroformu zahřívá 6 hodin do varu pod zpětným chladičem, dále se reakční směs po vychladnutí promyje třikrát vždy 30ti ml vody, organická fáze se po vysušení bezvodým síranem hořečnatým zahustí. Zbylý olej se čistí bleskovou chromatografií na oxidu křemičitém za eluování směsí ethylesteru kyseliny octové a pentanu, 5 : 95, obj. Homogenní frakce s očekávaným produktem se spojí a zahuštěním se získá sloučenina, uvedená v nadpise, 4,0 g, olej.

Referenční příklad 11

Methylester kyseliny (RS)-(2-chlorfenyl)-[2-kyano-5-(3-thienyl-methoxy)-fenoxy]-octové

K roztoku 2,0 g látky z referenčního příkladu 25 v 80 ml dimethylformamidu se přidá 0,22 g 60%ní disperze hydridu sodíku v minerálním oleji, reakční směs se míchá 10 minut za teploty místnosti, načež se přidá 1,7 g látky z referenčního příkladu 10 a v míchání za teploty 25°C se pokračuje hodinu. Reakční směs se potom roztřepává mezi 100 ml ethylesteru kyseliny octové a 100 ml vody, organický podíl se promyje dvěma dávkami solanky po 100 ml a po vysušení bezvodým síranem hořečnatým se zahuštěním získá olej, který se trituruje s 50 ml pentanu. Jako bezbarvá pevná látka se

takto získá 1,75 sloučeniny, jak je její složení uvedeno v nadpise, t.t. 102 až 104°C.

Analyza:

vypočteno: 60,94 % C, 3,89 % H, 3,38 % N, 7,74 % S

nalezeno: 60,97 % C, 3,88 % H, 3,31 % N, 7,16 % S

Referenční příklad 12

4-(1,3-Benzodioxol-5-ylmethoxy)-2-hydroxybenzaldehyd.

Směs 22,94 g 2,4-dihydroxybenzaldehydu, 3,4-methylen-dioxybenzylchloridu, 34,43 g uhličitanu draselného, 41,33 g jodidu draselného a 6 g tetra-n-butylamoniumbromidu se v prostředí methylethylketonu zahřívá 3 hodiny do varu pod zpětným chladičem. Reakční směs se po filtraci zahustí, zbytek se rozděluje mezi 400 ml ethylesteru kyseliny octové a též objem vody, vodná fáze se dále extrahuje dvakrát vždy do 200 ml ethylesteru kyseliny octové. Organické fáze se spojí, celek se vysuší bezvodým síranem hořečnatým a po filtraci zahustí. Jako zbytek se získá béžově zbarvená pevná látka a ta se čistí bleskovou chromatografií na oxidu křemičitém za eluování zprvu směsí pentanu a ethylesteru kyseliny octové 95 : 5, obj., později téže směsi, ale 9 : 1, obj, posle směsí těchto dvou rozpouštědel 85 : 15, obj. Homogenní frakce s očekávaným produktem se spojí a zahuštěním se takto připraví 14,2 g sloučeniny, uvedené v nadpise, jako bílá pevná látka.

Referenční příklad 13

Oxim 4-(1,3-benzodioxol-5-ylmethoxy)-2-hydroxybenzaldehydu

Směs 3,9 g vzorku z referenčního příkladu 12, 0,99 g hydrochloridu hydroxylaminu a 1,25 ml pyridinu se v prostředí 100 ml ethanolu zahřívá 90 minut do varu pod zpětným chladičem.

Reakční směs se potom roztřepává mezi 100 ml ethylesteru kyseliny octové a 10⁰ ml vody, vodný podíl se extrahuje dvěma dávkami po 100 ml ethylesteru kyseliny octové, všechny organické podíly se spojí a jako celek promyjí použitím po 100 ml 1N roztoku kyseliny chlorovodíkové a solanky, načež se po vysušení bezvodým síranem hořečnatým získá zahuštěním filtrátu 2,6 g sloučeniny, uvedená v nadpise, jako bílá pevná látka.

Referenční příklad 14

2-Acetoxy-4-(1,3-benzodioxol-5-ylmethoxy)-benzonitril

Směs 2,6 g sloučeniny z referenčního příkladu 13, 0,03 g octanu sodného a 15 ml anhydridu kyseliny octové se zahřívá 3,5 hodin do varu pod zpětným chladičem, po vychladnutí na teplotu místnosti se směs odstaví na 3 dny. Dále se opatrně zředí přidáním 250 ml vody za míchání, nerozpustný materiál se odfiltruje a překrystaluje ze směsi diisopropyletheru a ethylesteru kyseliny octové za vzniku 1,52 g sloučeniny, uvedené v nadpise, krémově zbarvená pevná látka.

Referenční příklad 15

4-(1,3-Benzodioxol-5-ylmethoxy)-2-hydroxybenzonitril

postup AA

Roztok 1,5 g sloučeniny z referenčního příkladu 14 ve směsi 15 ml methanolu a 7 ml tetrahydrofuranu se smíchá za teploty místnosti s roztokem 0,66 g uhličitanu draselného v 10 ml vody. Roztok se pomalu barví červenovo-hnědě, za hodinu se zředí přidáním 30 ml vody a vše se extrahuje třikrát vždy do 75 ml ethylesteru kyseliny octové. Organické extrakty se spojí, a po promytí solankou (30 ml) a vysušení bezvodým síranem hořečnatým se zahuštěním filtrátu získá předmětná sloučenina ve výtěžku 1,34 g jako pískově zbarvená pevná látka.

postup B:

K míchané suspenzi 845,0 g sloučeniny z referenčního příkladu 12 v 7770 ml ethanolu se přidá roztok 470,7 g kyseliny hydroxylamin-0-sulfonové v 1110 ml destilované vody. Hodinovým mícháním za teploty 25 až 30°C vznikne čirý roztok, ten se ochladí asi na 5°C a během 3 hodin se přikapává 1550 ml 9,1N roztoku hydroxidu sodného za udržování teploty v rozmezí 5 až 15°C. Za této teploty se směs míchá, až dle vyhodnocení chromatografií na tenké vrstvě je reakce skončena, zhruba za 1 až 1,5 hodin. Za udržování teploty pod 30°C se pH upraví na hodnotu 1 až 2 přidáváním koncentrované kyseliny chlorovodíkové, směs se zředí přidáním 3900 ml destilované vody, míchá se za teploty 25 až 30°C 30 minut, vyloučený produkt se odsaje, promyje použitím 3900 ml destilované vody a suší se při 45 až 50°C ve vakuu 500 až 750 torr za vzniku 760,0 g sloučeniny, uvedené v nadpise.

Referenční příklad 16

Methylester kyseliny (RS)-[5-(1,3-benzodioxol-5-ymethoxy)-2-kyanofenoxy]-fenyloctové

Směs 1,3 g sloučeniny z referenčního příkladu 15, 1,22 g methylesteru kyseliny (RS)-2-bromfenyloctové a 1,0 g uhličitanu draselného se v prostředí 10 ml dimethylformamidu míchá 2 hodiny za teploty místnosti. Po přidání 30 ml vody se roztok okyslí na pH 2 přidáním koncentrované kyseliny chlorovodíkové. Směs se potom extrahuje třikrát vždy do 30 ml ethylesteru kyseliny octové, extrakt se spojí a po promytí použitím 30 ml solanky a vysušení bezvodým síranem hořečnatým se filtrát zahustí. Stáním se pomalu vyloučí jako bílá pevná látka 0,77 g sloučeniny, uvedené v nadpise.

Referenční příklad 17

Methylester kyseliny 2-trifluormethylfenyloctové

Roztok 5,0 g kyseliny 2-trifluormethylfenyloctové v 30 ml methanolu se po přidání 5 kapiček koncentrované kyseliny síro-

vé zahřívá do varu pod zpětným chladičem 2 hodiny. Reakční směs se zahustí, zbytek se zředí přidáním 100 ml ethylesteru kyseliny octové, tento roztok se promyje pomocí 25 ml 1N roztoku hydroxidu sodného, dále 25 ml solanky, vysuší se bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěním filtrátu se izoluje takto 5,04 g sloučeniny, uvedené v nadpise, jako bezbarvý olej.

Referenční příklad 18

Methylester kyseliny (RS)- α -brom-(2-trifluormethylfenyl)-octové

Směs 5,0 g sloučeniny z referenčního příkladu 17, 4,22 g N-bromimidu jantarové kyseliny a 0,33 g azobisisobutyronitrilu se v prostředí 40 ml suchého chloroformu zahřívá 18 hodin do varu pod zpětným chladičem. Reakční směs se potom promyje třikrát vždy použitím 25 ml vody, roztok v rozpouštědle se dále vysuší bezvodým síranem hořečnatým a po filtraci se zahustí. Zbylý žlutý olej se čistí dále bleskovou chromatografií na oxidu křemičitém za eluování směsí ethylesteru kyseliny octové a pentanu, 1 : 3, obj. Homogenní frakce se zřetelem na očekávaný produkt se spojí a zahuštěním se získá 5,8 g sloučeniny, uvedené v nadpise, ve formě žlutého oleje.

Referenční příklad 19

Methylester kyseliny (RS)-[5-(1,3-benzodioxol-5-ylmethoxy)-2-kyanofenyl]-(2-trifluormethylfenyl)-octové

Směs 0,5 g sloučeniny z referenčního příkladu 15, 0,58 g z referenčního příkladu 18 a 0,38 g uhličitanu draselného se míchá v prostředí 5 ml dimethylformamidu 1,5 hodin za teploty místnosti. Po zředění přidáním 20 ml vody se reakční směs okyselí na pH 1 přidáním koncentrované kyseliny chlorovodíkové, a kyselý roztok se extrahuje třikrát vždy do 20 ml ethylesteru kyseliny octové. Organické extrakty se spojí a po promytí 20 ml solanky a vysušení bezvodým síranem hořečnatým a filtraci se získá žlutá polopevná látka. Jejím triturováním

s etherem se izoluje 0,36 g sloučeniny, uvedené v nadpise, jako bledě béžově zbarvená pevná látka.

Referenční příklad 20

Methylester kyseliny (RS)- Δ -hydroxy-(2-methylfenyl)-octové

Roztok 3,6 g kyseliny (RS)- Δ -hydroxy-(2-methylfenyl)-octové v 80 ml methanolu, obsahující 2 kapky koncentrované kyseliny sírové se zahřívá 2 hodiny do varu pod zpětným chladičem. Po zahuštění reakční směsi se zbylý olejovitý podíl roztřepává mezi ethylester kyseliny octové a vodu, organická fáze se promyje vodou, vysuší se bezvodým síranem hořečnatým a po filtraci se zahuštěním filtrátu získá 2,5 g sloučeniny, uvedené v nadpise, jako bezbarvý olej.

Referenční příklad 21

Methylester kyseliny (RS)- Δ -brom-(2-methylfenyl)-octové
postup A:

Do míchaného roztoku 2,0 g sloučeniny z referenčního příkladu 20 v 30 ml suchého dichlormethanu se za teploty 0°C přidá 0,727 g trifenylofosfinu a 0,92 g bromidu uhličitého, reakční směs se míchá 3 hodiny za teploty místnosti, zahustí se, získaný olej se rozpustí v etheru a roztok se filtruje vrstvičkou oxidu křemičitého s promytím této vrstvy etherem. Spojené podíly z filtrace a promývání se zahustí a zbylý olej se čistí bleskovou chromatografií na oxidu křemičitém za eluování směsí ethylesteru kyseliny octové a pentanu, 1 : 4, obj. Homogenní frakce s přihlédnutím k očekávanému produktu se spojí a jejich zahuštěním se získá 1,8 g sloučeniny, uvedené v nadpise, jako bezbarvý olej.

postup B:

K míchanému roztoku 63,2 g látky z referenčního příkladu 20 v 250 ml suchého toluenu se přidá za teploty místnosti 27 ml thionylbromidu, reakční směs se ponechá stát 3 dny za teploty místnosti a promývá se roztokem hydrogenuhličitanu

sodného, až podíly z promývání reagují neutrálně, následuje dvojí promytí solankou vždy za použití 100 ml, dále vysušení bezvodým síranem hořečnatým. Zahuštěním po filtraci se získá 74,5 g sloučeniny uvedené v nadpise ve formě bledě žlutého oleje.

Referenční příklad 22

Methylester kyseliny (RS)-[2-kyano-5-(3-thienylmethoxy)-fenoxyl]-(2-methylfenyl)-octové

K roztoku 0,7 g sloučeniny z referenčního příkladu 25 v 60 ml dimethylformamidu se přidá 0,11 g 60%ní disperze hydridu sodíku v minerálním oleji a reakční směs se míchá 40 minut za teploty místnosti. K roztoku se potom přidá 0,726 g sloučeniny z referenčního příkladu 21, v míchání za teploty místnosti se pokračuje 2 hodiny, dále se pak reakční směs zahustí a roztřepává mezi ethylester kyseliny octové a vodu. Organická fáze po promytí solankou se vysuší bezvodým síranem hořečnatým, filtrát se zahustí a zbylý olej se čistí bleskovou chromatografií na oxidu křemičitém za eluování směsí ethylesteru kyseliny octové a pentanu, 1 : 4, obj. Homogenní frakce se zřetelem na očekávaný produkt se spojí, zahuštěním získaný zbylý pevný podíl se trituruje se směsí pentanu a etheru za vzniku 0,6 g sloučeniny, uvedené v nadpise, bezbarvá pevná látka t.t. 102 až 104°C.

Referenční příklad 23

Methylester kyseliny (RS)-[5-(1,3-benzodioxol-5-ylmethoxy)-2-kyanofenyl]-(2-chlorfenyl)-octové

Směs 1,5 g sloučeniny z referenčního příkladu 15, 1,62 g z referenčního příkladu 10 a 1,16 g uhličitanu draselného se v předtředí 15 ml dimethylformamidu míchá 90 minut za teploty místnosti. Po zředění reakční směsi přidáním 30 ml vody a okyselením na pH 2 přidáním koncentrované kyseliny chlorovodíkové se vše extrahuje třikrát vždy do 40 ml ethyl-

esteru kyseliny octové, spojený extrakt se po promytí 30 ml solanky a vysušení bezvodým síranem hořečnatým i filtraci zahustí. Zbylá žlutá polopená hmota se čistí dále bleskovou chromatografií na oxidu křemičitém zprávu použitím směsi ethylesteru kyseliny octové a pentanu 1 : 4, obj., potom téže směsi 3 : 10, obj. Homogenní frakce s obsahem očekávaného produktu se spojí a zahuštěním se získá látka, uvedená v nadpise, výtěžek 0,36 g, bezbarvý olej, pomalu tuhnoucí stáním.

Referenční příklad 24

2-Hydroxy-4-(3-thienylmethoxy)-benzaldehyd.

K míchanému roztoku 31,8 g 3,4-dihydroxybenzaldehydu se v prostředí 150 ml dimethylformaldehydu přidává po částech během 30 minut za teploty místnosti 11,96 g 60%ní disperze hydridu sodíku v minerálním oleji. Po dalších 15ti minutách se do reakční směsi přikapává roztok 35 g 5-chlormethylthiofenu v 50 ml dimethylformamidu a reakční směs se míchá 2 hodiny při 70°C. Po ochlazení a oddestilování rozpouštědla se zbytek rozděljuje mezi 200 ml ethylesteru kyseliny octové a 200 ml 0,5N roztoku kyseliny chlorovodíkové, vodný podíl se extrahuje dvakrát do vždy 100 ml ethylesteru kyseliny octové. Spojený organický roztok se po promytí solankou (100 ml) a vysušení bezvodým síranem hořečnatým i filtraci zahustí. Zbytek se čistí bleskovou chromatografií na oxidu křemičitém za použití směsi ethylesteru kyseliny octové a pentanu, 1 : 4, obj. a získá se tak bezbarvý olej, krystalující stáním. Tato látka se překrystaluje z diisopropyletheru a izoluje se takto 8 g sloučeniny, uvedené v nadpise ve formě bílé pevné látky.

Referenční příklad 25

2-Hydroxy-4-(3-thienylmethoxy)-benzonitril

Směd 7,7 g látky z referenčního příkladu 24, 4,74 ml nitroethanu, 5,4 g octanu sodného a 6,6 ml ledové kyseliny

octové se zahřívá 14 hodin do varu pod zpětným chladičem. Po ochlazení se reakční směs zředí vodou (50 ml) a vše se extrahuje třikrát vždy do 50 ml ethylesteru kyseliny octové. Spojený organický extrakt se promyje pomocí 50 ml nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného, vysuší se bezvodým síranem hořečnatým a po filtraci se filtrát zahustí. Zbytek se čistí bleskovou chromatografií na oxidu křemičitém za eluování směsí ethylesteru kyseliny octové a pentanu, 3 : 7, obr. Získá se tak 7,6 g sloučeniny uvedené v nadpise, bledě žlutá pevná látka.

Referenční příklad 26

Methylester kyseliny 2-bromfenyloctové

Roztok 5,6 g kyseliny 2-bromfenyloctové v 80 ml methanolu se po přidání 6 kapek koncentrované kyseliny sírové zahřívá do varu pod zpětným chladičem 12 hodin. Reakční směs se potom zahustí, zbytek se rozpustí v 100 ml etheru, roztok se promyje vodou, vysuší se bezvodým síranem hořečnatým a po filtraci se filtrát zahustí za vzniku 5,8 g sloučeniny, uvedené v nadpise, lehce oranžový olej.

Referenční příklad 27

Methylester kyseliny (RS)- α -brom-(2-bromfenyl)-octové

Směs 2,29 g sloučeniny z referenčního příkladu 26, 1,78 g N-bromimidu kyseliny jantarové a 0,145 g azobisisobutyronitrilu se v prostředí 25 ml ~~xxxxxxx~~ suchého chloroformu zahřívá 6 hodin do varu pod zpětným chladičem. Po promytí solankou se zahuštěním organického roztoku získá takto 2,9 g sloučeniny uvedené v nadpise ve formě oranžového oleje.

Referenční příklad 28

Methylester kyseliny (RS)-(2-bromfenyl)-[2-kyano-5-(3-thienylmethoxy)-fenoxy]-octové

Do roztoku 0,693 g sloučeniny z referenčního příkladu

25 v prostředí 10 ml dimethylformamidu se přidává 0,12 g 60%ní disperze hydridu sodíku v minerálním oleji a reakční směs se míchá za teploty místnosti 15 minut. Potom se přidá 1,7 g sloučeniny z referenčního příkladu 27, v míchání za teploty 25°C se pokračuje hodinu, reakční směs se potom zředí přidáním 60 ml vody a extrahuje se ethylesterem kyseliny octové. Po promytí organického extraktu vodou a solankou i vysušení bezvodým síranem hořečnatým a filtrací se zahuštěním roztoku získá olej, který se čistí bleskovou chromatografií na oxidu křemičitém za eluování směsí pentanu a etheru 3 : 2, obj.. Homogenní frakce s obsahem očekávaného produktu se spojí, zahustí a triturováním zbytku s etherem se získá 0,52 g sloučeniny, uvedené v nadpise, bílá pevná látka, t.t. 92 až 95°C.

Analyza:

vypočteno: 55,03 % C, 3,52 % H, 3,06 % N, 6,99 % S

nalezeno: 55,17 % C, 3,58 % H, 3,10 % N, 7,37 % S

Referenční příklad 29

Methylester kyseliny 3-chlorfenyloctové

Roztok 10,0 g kyseliny 3-chlorfenyloctové v 80 ml methanolu se po přidání 2 kapek koncentrované kyseliny sírové zahřívá 3 hodiny do varu pod zpětným chladičem, reakční směs se zahustí a zbytek se roztřepává mezi 100 ml vždy ethylesteru kyseliny octové a vody. Organický roztok se vysuší bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěním filtrátu se izoluje 9,8 g sloučeniny, uvedené v nadpise, to ve formě bezbarvého oleje.

Referenční příklad 30

Methylester kyseliny (RS)- α -brom-(3-chlorfenyl)-octové

Reakční směs 5,0 g látky z referenčního příkladu 29, 5,3 g N-bromimidu kyseliny jantarové a 0,38 g azobisisobutyronitrilu se v prostředí 50 ml suchého chloroformu zahřívá 6

hodin do varu pod zpětným chladičem. Po čtyřnásobném promytí vždy použitím 50 ml vody se organický roztok vysuší bezvodým síranem hořečnatým, po filtraci se filtrát zahustí a zbylý olej se čistí bleskovou chromatografií na oxidu křemičitém za použití směsi ethylesteru kyseliny octové a pentanu 5 : 95, obj. Homogenní frakce s očekávaným produktem se spojí a jejich zahuštěním se izoluje 4,3 g sloučeniny, uvedené v nadpise v olejovité formě.

Referenční příklad 31

Methylester kyseliny (RS)-(3-chlorfenyl)-[2-kyano-5-(3-thienylmethoxy)-fenoxy]-octové

K roztoku 2,0 g látky z referenčního příkladu 25 v 80 ml dimethylformamidu se přidá 0,22 g 60%ní disperze hydridu sodíku v minerálním oleji, reakční směs se míchá hodinu za teploty místnosti, do roztoku se dále přidá 1,7 g látky z referenčního příkladu 30 a reakční směs se míchá 2 hodiny za teploty 25°C. Po zahuštění reakční směsi se zbytek roztřepává mezi 200 ml ethylesteru kyseliny octové a též objem vody, organická fáze se promyje dvakrát vodou a jednou solankou, vždy po 50 ml, po vyšušení bezvodým síranem hořečnatým se filtrát zahustí a zbylý olej se čistí bleskovou chromatografií na oxidu křemičitém za eluování směsí ethylesteru kyseliny octové a pentanu 1 : 4, obj. Frakce, z hlediska očekávaného produktu se spojí a jejich zahuštěním se získá 1,0 g sloučeniny, jak je její složení uvedeno v nadpise.

Referenční příklad 32

2-Fluor-4-(4-pyridylmethoxy)-benzonitril

Směs 10,96 g 2-fluor-4-hydroxybenzonitrilu, viz Kelly S.K., *Helv.Chim.Acta* 67, 1572-1579 (1984), 53,2 g uhličitanu draselného, 6,64 g jodidu draselného, 0,4 g tetra-n-butylamoniumbromidu a 14,4 - 4-pikolylochloridu se v prostředí 600 ml methylethylketonu zahřívá za míchání 3 hodiny do varu pod zpětným chladičem. Po filtraci se nerozpustný podíl promyje methylethyl-

ketonem, původní filtrát se spojí s podílem z promývání, celek se zahustí a zbytek se roztřepává mezi 300 ml ethylesteru kyseliny octové a 150 ml vody, vodný podíl se extrahuje dvakrát vždy do 100 ml ethylesteru kyseliny octové a spojený organický roztok v tomto rozpouštědle se promyje použitím 100 ml solanky. Po vysušení bezvodým síranem hořečnatým a zahuštění se zbytek krystaluje ze směsi ethylesteru kyseliny octové a pentanu s výtěžkem 11,5 g sloučeniny, uvedené v nadpise ve formě třeshňově zbarvené pevné látky, t.t. 132 až 133°C.

Referenční příklad 33

Methylester kyseliny (RS)-[2-kyano-5-(3-thienylmethoxy)-fenoxyl]-(2-fluorfenyl)-octové

Do roztoku 0,693 g sloučeniny z referenčního příkladu 25 v 10 ml dimethylformamidu se přidá 0,12 g 60%ní disperze hydridu sodíku v minerálním oleji a reakční směs se potom míchá 30 minut za teploty místnosti. Po dalším přidání 1,8 g methylesteru kyseliny (RS)-2-brom-(2-fluorfenyl)-octové se v míchání za teploty místnosti pokračuje 2 hodiny, reakční směs se zahustí a roztřepává mezi ethylester kyseliny octové a vodu. Organický roztok se promyje solankou a po vysušení bezvodým síranem sodným se filtrát zahustí. Zbýlý hnědý olej (1,8 g) se čistí bleskovou chromatografií na oxidu křemičitém za eluování dichlormethanem. Frakce homogenní z hlediska očekávaného produktu se spojí a zahuštěním se získá pevná látka, která se trituruje se směsí pentanu a etheru. Výsledkem je 0,75 g sloučeniny, uvedené v nadpise jako bílá pevná látka, t.t. 104 až 106°C.

Analýza

vypočteno 63,67 % C, 4,06 % H, 3,53 % N, 8,07 % S

nalezeno: 63,71 % C, 4,09 % H, 3,8 % N, 7,8 % S

Referenční příklad 34

Methylester kyseliny (RS)-[2-kyano-5-(3-thienylmethoxy)-fenoxyl]-(2-trifluormethylfenyl)-octové

Do roztoku 1,5 g sloučeniny z referenčního příkladu 25

v 100 ml dimethylformamidu se přidá 0,24 g 60%ní disperze hydridu sodíku v minerálním oleji a reakční směs se míchá 30 minut za teploty místnosti, po následném přidání 1,8 g sloučeniny z referenčního příkladu 18 pokračuje míchání za teploty místnosti další dvě hodiny, reakční směs se zahustí a zbytek se roztřepává do vždy 100 ml ethylesteru kyseliny octové a 100 ml vody. Organický roztok se promyje solankou a po vysušení bezvodým síranem hořečnatým se filtrát zahustí. Zbylý olej (0,98 g) se čistí bleskovou chromatografií na oxidu křemičitém za eluování směsí ethylesteru kyseliny octové a pentanu, 1 : 4, obj. Frakce, z hlediska očekávaného produktu homogenní se spojí a dalším odpařením se získá pevná látka a jejím triturováním se směsí pentanu a etheru 0,8 g sloučeniny, uvedené v nadpise, to ve formě bezbarvé pevné látky, t.t. 104 až 108°C.

Referenční příklad 35

Methylester kyseliny (RS)-(2-chlorfenyl)-[2-kyano-5-(pyridazin-4-ylmethoxy)-fenoxy]-octové

Do míchaného roztoku 0,481 g sloučeniny z referenčního příkladu 6 a 0,25 g hydrochloridu 4-chlormethylpyridazinu v 6 ml dimethylformamidu se za teploty 5°C přidá 0,121g 60%ní disperze hydridu sodíku v minerálním oleji, reakční směs se míchá hodinu při 5°C, nechá se vytemperovat na teplotu místnosti, za té se dále míchá 2 hodiny, potom 4 hodiny za teploty 60°C, zahustí se a zbylý olej se roztřepává mezi 50 ml ethylesteru kyseliny octové a 20 ml vody. Vodná fáze se extrahuje třikrát vždy do ethylesteru kyseliny octové, spojený roztok v tomto, rozpouštědle se promyje použitím 5 ml solanky, vysuší se bezvodým síranem hořečnatým a po filtraci se zahustí. Zbylý olej hmotnosti 700 mg se čistí bleskovou chromatografií na oxidu křemičitém za použití směsi dichlormethanu a methanolu, 99 : 1, obj. Frakce, homogenní z hlediska očekávaného produktu se spojí a zahuštěním se získá 0,2 g sloučeniny uvedené v nadpise, jako bílá

pevná látka, t.t. 136 až 138°C.

Analyza:

vypočteno: 61,54 % C, 3,93 % H, 10,25 % N

nalezeno: 61,45 % C, 3,92 % H, 10,11 % N

Referenční příklad 36

4-(1,3-benzodioxol-5-ylmethoxy)-2-fluorbenzonitril

Směs 30 g 2-fluor-4-hydroxybenzonitrilu, viz Kelly S.M., *Helv.Chim.Acta* 67, 1572-1575 (1984), 45.36 g uhličitanu draselného a 42,65 g 3,4-methylenedioxybenzylchloridu se míchá v prostředí 500 ml dimethylformamidu 2 hodiny za teploty 90°C. Po filtraci se filtrát zahustí, zbytek se rozmíchá do 500 ml ethylesteru kyseliny octové a filtrací se získá 32,1 g sloučeniny, uvedené v nádpise, jako krémově zbarvená pevná látka, t.t. 139 až 140°C.

Referenční příklad 37

Methylester kyseliny (RS)-(2-chlorfenyl)-[2-kyano-5-(isothiazol-4-ylmethoxy)-fenoxy]-octové

Do míchaného roztoku 2,2 g trifenylofosfinu v tetrahydrofuranu se za teploty -5°C přikapává 1,65 ml diisopropylazodikarboxylátu, reakční směs se míchá 30 minut při 5°C a přidá se roztok 1,5 g látky z referenčního příkladu 6 v 5 ml suchého tetrahydrofuranu, dále ještě 0,5 g 4-hydroxymethylisothiazolu s výsledkem tvorby červeně zbarveného roztoku. Teplota reakční směsi se nechá vystoupit na 20°C, takto ponechá 18 hodin a zahustí se. Ke zbytku se přidá 40 ml ethylesteru kyseliny octové, organická fáze se promyje dvakrát vodou a potom solankou vždy po 20 ml, po vysušení bezvodým síranem hořečnatým se filtrát zahustí. 7 g zbylého ambrově

zbarveného produktu se čistí bleskovou chromatografií na oxidu křemičitém za eluování směsí etheru a pentanu 1 : 1, obj., frakce, homogenní z hlediska očekávaného produktu se spojí, a zahuštěním se získá 1,44 g žluté gumy a jejím triturováním s 25 ml etheru se izoluje sloučenina, uvedená v nadpise, jako bílá pevná látka.

Referenční příklad 38

Methylester kyseliny (RS)-[2-kyano-5-(3-pyridylmethoxy)-fenoxy]-fenyloctové

Směs 0,5 g látky z referenčního příkladu 41, 0,55g methylesteru kyseliny (RS)- α -bromfenyloctové a 0,5 g uhličitanu draselného se v prostředí 25 ml dimethylformamidu míchá za teploty místnosti 1,5 hodin. Reakční směs se potom zředí vodou, pH roztoku se upraví na hodnotu 4 až 5 přidáním 2N roztoku kyseliny chlorovodíkové a směs se extrahuje do ethylesteru kyseliny octové. Organický extrakt se promyje solankou, a po vysušení bezvodým síranem hořečnatým a filtrací se zahuštěním získá olej, který se čistí bleskovou chromatografií na silikegelu za eluování směsí pentanu a ethylesteru kyseliny octové 3 : 1, obj. Frakce, homogenní z hlediska očekávaného produktu se spojí a jejich zahuštěním se získá 0,52 g sloučeniny, uvedené v nadpise: bílá pevná látka.

Referenční příklad 39

2-Hydroxy-4-(3-pyridylmethoxy)-benzaldehyd

Směs 25 g 2,4-dihydroxybenzaldehydu, 38,2 g hydrochloridu 3-pikolylochloridu, 91 g uhličitanu draselného, 0,5 g jodidu draselného a 0,5 g tetra-n-butylamoniumbromidu se v prostředí 1000 ml methylethylketonu zahřívá 4 hodiny do varu pod zpětným chladičem, po filtraci se reakční směs zahustí. Zbytek se roztřepává mezi ethylester kyseliny octové a vodu, okylenou kyselinou octovou, organická fáze se promyje vodou, vysuší se

bezvodým síranem hořečnatým a po filtraci se zahuštěním filtrátu získá zbytek, který se čistí bleskovou chromatografií na oxidu křemičitém za eluování zprvu směsí pentanu a ethylesteru kyseliny octové 3 : 1, obj., později směsí těchto látek 1 : 1, obj., posléze směsí těchto látek 85 : 15, obj. Frakce, homogenní z hlediska očekávaného produktu se spojí a zahuštěním se izoluje sloučenina, uvedená v nadpise, výtěžek 5 g takřka bílé látky.

Referenční příklad 40

Oxim 2-hydroxy-4-(3-pyridylmethoxy)-benzaldehydu

Směs 5 g sloučeniny z referenčního příkladu 39, 1,72 g hydrochloridu hydroxylaminu a 2 ml pyridinu se v prostředí 100 ml ethanolu zahřívá 1,5 hodin do varu pod zpětným chladičem. Po zahuštění reakční směsi se triturováním zbylého oleje s diethyletherem získá sloučenina, uvedená v nadpise, výtěžek 2,7 g.

Referenční příklad 41

2-Hydroxy-4-(3-pyridylmethoxy)-benzonitril

Směs 2,5 g sloučeniny z referenčního příkladu 40, 0,03 g octanu sodného a 10 ml anhydridu kyseliny octové se zahřívá 90 minut do varu pod zpětným chladičem, po ochlazení se opatrně zředí přidáním 250 ml vody za míchání, filtruje se a do ethylesteru kyseliny octové se extrahuje hnědý olej. Zahuštěním organického extraktu s následnou krystalizací z isopropylalkoholu se izoluje 2,15 g 2-acetoxy-4-(3-pyridylmethoxy)-benzonitrilu, který se rozpustí v 10 ml methanolu a po přidání 7,5 ml tetrahydrofuranu se za teploty místnosti přidá roztok 1 g uhličitanu draselného v 10 ml vody. Po dvou

hodinách se reakční směs zředí přidáním 50 ml vody, pH se upraví na hodnotu 4 přidáním 2 N roztoku kyseliny chlorovodíkové, směs se extrahuje do ethylesteru kyseliny octové, spojený extrakt se po promytí solankou a vysušení bezvodým sírahem hořečnatým zahustí. Jako zbytek se získá takto 1,12 g sloučeniny, uvedené v nadpise, jako bílá pevná látka.

Referenční příklad 42

Methylester kyseliny (RS)-[2-formyl-5-(3-thienylmethoxy)-fenoxy]-fenyloctové

Směs 3,00 g sloučeniny z referenčního příkladu 24, 3,23 g methylesteru kyseliny (RS)- α -bromfenyloctové a 2,65 g uhličitanu draselného se v prostředí 50 ml dimethylformamidu míchá 90 minut při 25°C, Poté se přidá do reakční směsi 50 ml vody, vše se okyselí na pH 3 přidáním koncentrované kyseliny chlorovodíkové s následnou extrakcí pětkrát vždy do 100 ml ethylesteru kyseliny octové. Spojený organický extrakt se promyje použitím 100 ml solanky, vysuší se a zahustí. Zbývá krémově zbarvená látka se promyje diethyletherem a získá se tak 2,80 g sloučeniny, uvedené v nadpise, jako bílá pevná látka.

Referenční příklad 43

Methylester kyseliny (RS)-(2-chlorfenyl)-[2-kyano-3-fluor-5-(3-thienylmethoxy)-fenoxy]-octové

Do roztoku 0,97 g sloučeniny z referenčního příkladu 44 v 40 ml suchého tetrahydrofuranu se přidá 0,17 g 60%ní disperze hydridu sodíku v minerálním oleji, reakční směs se míchá 30 minut za teploty místnosti, kdy se přidá do reakční směsi roztok 1,12 g sloučeniny z referenčního příkladu 10 v 10 ml suchého dimethylformamidu a v míchání reakční směsi se pokračuje za teploty místnosti 2 hodiny. Potom se reakční směs zředí přidáním 100 ml vody, pH roztoku se upraví na hodnotu 3 přidáním 1N roztoku kyseliny chlorovodíkové

a okyselený roztok se extrahuje čtyřikrát do 50 ml ethylesteru kyseliny octové. Spojený organický extrakt se promyje použitím 50 ml solanky, po vysušení bezvodým síranem hořečnatým se filtrát zahustí. Zbylý temně žlutý olejovitý produkt se přečistí bleskovou chromatografií na oxidu křemičitém za použití směsi petroletheru a ethylesteru kyseliny octové, 4 : 1, obj. Frakce, homogenní z hlediska očekávaného produktu se spojí a zahuštěním se získá 0,95 g sloučeniny, uvedené v nadpise, ve formě bílé pevné látky, t.t. 141 až 144°C.

Referenční příklad 44

2-Fluor-6-hydroxy-4-(3-thienylmethoxy)-benzonitril

Směs 1 g sloučeniny z referenčního příkladu 45, 0,6 g nitroethanu, 0,66 g octanu sodného a 1 ml ledové kyseliny octové se zahřívá 2 hodiny do varu pod zpětným chladičem. Po ochlazení reakční směsi na teplotu místnosti se přidá 50 ml vody, a reakční směs se extrahuje třikrát do 50 ml ethylesteru kyseliny octové. Spojený organický extrakt se promyje použitím 50 ml nasyceného roztoku solanky, vysuší se bezvodým síranem hořečnatým a po filtraci se zahustí. Zbylý hnědý olej se čistí bleskovou chromatografií na oxidu křemičitém za eluování směsí ethylesteru kyseliny octové a pentanu, 1 : 2, obj. Frakce, homogenní z hlediska očekávaného produktu se spojí a zahuštěním se získá 250 mg sloučeniny, uvedené v nadpise, jako žlutá pevná látka.

Referenční příklad 45

2-Fluor-6-hydroxy-4-(3-thienylmethoxy)-benzaldehyd

Do roztoku 2 g látky z referenčního příkladu 46 v 50 ml dimethylformamidu se přidává po částech během 30 minut 0,52 g 60%ní disperze hydridu sodníku v minerálním oleji za chlazení na 0°C. Za této teploty se reakční směs míchá 30 minut, přidá se roztok 1,72 g 3-chlormethylthiofenu v 50 ml dimethylformamidu a reakční směs se míchá 16 hodin

za teploty 60°C. Potom se reakční směs zahustí a zbytek se rozděluje mezi 50 ml diethyletheru a 50 ml vody. Vodný podíl, se extrahuje čtyřikrát použitím vždy 50 ml diethyletheru, organický roztok se spojí, promyje se použitím 50 ml solanky a po vysušení bezvodým síranem hořečnatým se zahustí. Zbytek se čistí bleskovou chromatografií na oxidu křemičitém za eluování směsí ethylesteru kyseliny octové a pentanu, 1 : 4, obj. Frakce, homogenní z hlediska očekávaného produktu se spojí a zahuštěním se získá bledě žlutá pevná látka, ta se trituruje s diisopropyletherem a získá se tím 1,1 g sloučeniny, uvedené v nadpise: žlutá pevná látka.

Referenční příklad 46

2,4-Dihydroxy-6-fluorbenzaldehyd

Do energicky míchaného fosforoxychloridu (14,4 g) se při chlazení na 0°C dnese 12,7 g dimethylformamidu a reakční směs se míchá za uvedené teploty 30 minut, a potom se do ní přidá 6 l 3,5-dihydroxyfluorbenzenu. Vzhikne lepkavý červeně zbarvený sirup, teplota se nechá vystoupit na 20°C a v míchání se pokračuje 2 hodiny, načež se reakční směs ponechá stát 14 hodin. Po přidání 100 ml vody se reakční směs extrahuje třikrát použitím vždy 100 ml ethylesteru kyseliny octové. spojený organický roztok se promyje solankou v množství 100 ml, vysuší se bezvodým síranem hořečnatým a po filtraci se filtrát zahustí. Zbytek se čistí bleskovou chromatografií na oxidu křemičitém za eluování směsí ethylesteru kyseliny octové a pentanu, 1 : 2, obj. Homogenní frakce se zřetelem na očekávaný produkt se spojí a jejich zahuštěním se získá oranžově zbarvená látka a jejím triturováním s ethylesterem kyseliny octové se izolují 2 g sloučeniny, uvedené v nadpise ve formě žluté pevné látky.

Referenční příklad 47

Methylester kyseliny (RS)-[5-(benzoxazol-6-ylmethoxy)-2-kyanofenoxy]-(2-chlorfenyl)-octové

Směs 3,24 g sloučeniny z referenčního příkladu 6, 2,17 g sloučeniny z referenčního příkladu 48 a 1,41 g uhlíčitánu draselného se v prostředí 60 ml suchého dimethylformamidu míchá pod dusíkem za teploty místnosti 18 hodin. Po zahuštění reakční směsi se ke zbytku přidá 60 ml vody, získaný roztok se extrahuje třikrát vždy do 60 ml ethylesteru kyseliny octové, spojené extrakty se promyjí dvakrát vodou (40 ml), dále použitím 50 ml solanky a po vysušení bezvodým síranem hořečnatým se filtrát zahustí. Zbylý materiál se čistí bleskovou chromatografií na oxidu křemičitém, to za použití k eluování směsi diethyletheru a pentanu, 1 : 1, obj. Frakce, homogenní se zřetelem na očekávaný produkt se spojí a zahuštěním se izoluje zbytek, který se trituruje dvakrát s 10 ml pentanu, získá se tím 1,49 g sloučeniny složení uvedeného v nadpise ve formě bílé pevné látky, t.t. 157 až 159°C.

Analýza:

vypočteno: 64,22 % C, 3,82 % H, 6,24 % N, 7,89 % Cl

nalezeno: 64,9 % C, 3,96 % H, 6,33 % N, 7,77 % Cl

Referenční příklad 48

6-Brommethylbenzoxazol

Směs 5,0 g 6-methylbenzoxazolu, viz Gupton J.T., Correia K.F. a Foster B.S., Synthe.Communications 16, 365 (1986), 7,0 g N-bromimidu kyseliny jantarové a 0,55 g azabisobutyronitrilu se v prostředí 100 ml suchého chloroformu zahřívá hodinu do varu pod zpětným chladičem. Ochlazená reakční směs se promyje třikrát vodou vždy po 40 ml, a po vysušení bezvodým síranem hořečnatým se filtrát zahustí.

Zbylá oranžově zbarvená viskozní pevná látka se trituruje dvakrát s 50 ml pentanu, čímž se získá 6,20 g sloučeniny, jak je uvedena v nadpise, jako nehnědle zbarvená pevná látka, t.t. 52 až 56°C.

Referenční příklad 49

Ethylester kyseliny (RS)- α -hydroxy- [2-(3-methyl)thienyl]-octové

Míchaný roztok 5,5 g ethylesteru kyseliny 2-[2-(3-methyl)-thienyl]-2-oxooctové v 50 ml tetrahydrofuranu se po přidání 2 ml vody ochladí v lázni z acetonu a ledu, vnese se 0,45 g hydridu boritosodného, reakční směs se míchá hodinu v ledové lázni a přidáním malého množství acetonu se rozruší nadbytek hydridu boritosodného. Směs se potom silně zahustí a zbytek se roztěpává mezi ethylester kyseliny octové a 0,1 N roztok kyseliny chlorovodíkové. Organická fáze se promyje 5%ním vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, potom vodou, vysuší se bezvodým síranem hořečnatým a po filtraci se filtrát zahustí. Zbytek se čistí průchodem krátkým ložem oxidu křemičitého s vymýváním zprvu směsí dichlormethanu a cyklohexanu 1 : 1, obj., potom přímo dichlormethanem. Frakce homogenní z hlediska očekávaného produktu se spojí a zahuštěním se získá očekávaná látka se složením, uvedeným v nadpise, výtěžek 1,14 g bezbarvého pohyblivého oleje.

Referenční příklad 50

2-Fluor-4-(thiazol-5-ylmethoxy)-benzonitril

V malém množství (asi 10 ml) bezvodého tetrahydrofuranu se rozpustí 4,0 g diisopropylazodikarboxylátu a získaný roztok se přikapává do míchaného roztoku 5,2 g trifenylfosfinu v 150 ml bezvodého tetrahydrofuranu pod dusíkem a za chlazení na 0°C. Reakční směs se při 0°C míchá 15 minut a během té doby se vyloučí bílá sraženina, do které se přidává po kapkách směs 2-fluor-4-hydroxybenzonitrilu v množství 2,0 g

viz Kelly S.M., *Helv.Chim.Acta* 67, 1572-1579 (1984) a 2,3 g thiazol-5-methanolu v 20 ml bezvodého tetrahydrofuranu za udržování teploty na 0°C či lépe níže. Reakční směs se míchá v chladicí lázni ještě další dvě hodiny, teplota se nechá vystoupit na 20°C a po stání za této teploty přes noc se reakční směs roztřepává mezi 200 ml ethylesteru kyseliny octové a 200 ml nasyceného vodného roztoku chloridu amonného. Po oddělení se organická vrstva promyje použitím 100 ml vody, a po vysušení bezvodým síranem hořečnatým a filtrací se zahustí. Zbytek se čistí bleskovou chromatografií na oxidu křemičitém s eluováním směsí ethylesteru kyseliny octové a cyklohexanu, 1 : 1, obj. Frakce, homogenní z hlediska očekávaného produktu se spojí a zahuštěním se izoluje sloučenina složení uvedeného v nadpise, jako bledě žlutá pevná látka, výtěžek 2,0 g.

Referenční příklad 51

Methylester kyseliny (RS)-(2-chlorfenyl)-[2-kyano-3-fluor-5-(4-pyridylmethoxy)-fenoxy]-octové

Směs 0,6 g produktu z referenčního příkladu 52, 0,32 g hydrochloridu 4-pikolylochloridu, 1,24 g uhličitanu draselného, 0,15 g jodidu draselného a 20 mg tetra-n-butylamoniumbromidu se v prostředí 30 ml methylethylketonu zahřívá k varu pod zpětným chladičem hodinu. Po zahuštění směsi se zbytek rozděljuje mezi 50 ml 10%ního roztoku kyseliny octové a 50 ml ethylesteru kyseliny octové, organická vrstva se oddělí a vodný podíl se extrahuje dvakrát vždy do 250 ml ethylesteru kyseliny octové. Organické podíly se spojí, celek se promyje použitím 50 ml nasycené solanky a po vysušení bezvodým síranem hořečnatým se zahuštěním filtrátu získá 0,72 g látky složení, jak je uvedeno v nadpise ve formě hnědého oleje, který se dále použije bez jakéhokoli čistění.

Referenční příklad 52

Methylester kyseliny (RS)-(2-chlorfenyl)-(2-kyano-3-fluor-5-hydroxyfenoxy)-octové

Roztokem 0,66 g sloučeniny z referenčního příkladu 53 ve směsi 60 ml ethanolu a 6 ml vody se 20 minut probublává dusík, vnese se 0,04 g diazabicyklo [2.2.2] oktanu a 0,125 g tris-(trifenylfosfin)-rhodium^Ichloridu a směs se vyhřeje do varu pod zpětným chladičem. Zahřívá se takto 4,5 hodin, ochladí se na teplotu místnosti a rozděljuje mezi 50 ml 1N roztoku kyseliny chlorovodíkové a 50 ml ethylesteru kyseliny octové. Po oddělení organické vrstvy se vodný podíl protřepává dvakrát vždy s 50 ml ethylesteru kyseliny octové, spojený organický roztok se promyje použitím 50 ml nasycené solanky, a po vysušení bezvodým síranem hořečnatým se filtrát zahustí. Zbýlý olejovitý produkt se čistí bleskovou chromatografií na oxidu křemičitém za eluování směsí ethylesteru kyseliny octové a petroletheru 33 : 67, obj. Frakce homogenní se zřetelem na očekávaný produkt je spojí a zahustěním se získá sloučenina složení uvedeného v nadpise, žlutý olej: 0,6 g.

Referenční příklad 53

Methylester kyseliny (RS)-(5-allyloxy-2-kyano-3-fluorfenoxy)-(2-chlorfenyl)-octové

K roztoku 0,52 g produktu z referenčního příkladu 54 v 30 ml suchého dimethylformamidu se pod dusíkem přidá 0,12 g 60%ní disperze hydridu sodíku v minerálním oleji, reakční směs se míchá za teploty místnosti 20 minut, načechá se do ní přikapává roztok 0,78 g sloučeniny z referenčního příkladu 10 v 10 ml suchého dimethylformamidu. Vzniklý roztok se míchá hodinu za teploty místnosti, rozsahu se přidáním 50 ml vody, vzniklý roztok se okyselí na hodnotu pH 1 přidáním 1 N roztoku

kyseliny chlorovodíkové s následující extrakcí čtyřikráte do 40 ml diethyletheru. Organické extrakty se spojí a po promytí použitím 50 ml nasycené solanky a vysušení bezvodým síranem hořečnatým se filtrát odpaří. Zbylý červený olej se čistí budeskovou chromatografií na oxidu křemičitém za eluování směsí ethylesteru kyseliny octové a petroletheru 1 : 5, obj. Frakce homogenní z hlediska očekávaného produktu se spojí a zahuštěním se získá 1,01 g sloučeniny, uvedené v nadpise, ve formě bezbarvé pěny.

Referenční příklad 54

4-Allyloxy-2-fluor-6-hydroxybenzonitril

Směs 1,1 g produktu z referenčního příkladu 55, 20 ml methanolu a 13,5 ml 10%ního roztoku uhličitanu draselného se míchá za teploty místnosti 30 minut s následným zahuštěním na skutečně malý objem. Zbytek se rozděluje mezi 50 ml vody a 50 ml pentanu, vodný podíl se okyselí na pH 1 přidáním 1N roztoku kyseliny chlorovodíkové s následnou extrakcí třikrát vždy do 40 ml diethyletheru. Získaný spojený organický extrakt se promyje použitím 50 ml nasycené solanky, vysuší se bezvodým síranem hořečnatým a po filtraci se zahustí. Zbylá slabě narůžovělá pevná látka se trituruje s pentanem a získá se tím sloučenina, uvedená v nadpisu, výtěžek 0,87 g, slabě narůžovělá pevná látka, t.t. 153 až 155°C.

2
I
c
c
c

al
L

Referenční příklad 55

2-Acetoxy-4-allyloxy-6-fluorbenzonitril

Směs 0,96 g látky z referenčního příkladu 56, 20 mg octanu sodného a anhydridu kyseliny octové se zahřívá 90 minut do varu pod zpětným chladičem. Po ochlazení na teplotu místnosti se reakční směs zředí přidáním 50 ml vody s následnou extrakcí čtyřikrát do vždy 30 ml diethyletheru. Spojený organický extrakt se promyje pomocí 50 ml nasycené solanky a po vysušení bezvodým síranem hořečnatým a filtrací se zahuštěním čirého roztoku získá 1,13 g sloučeniny, uvedená v nadpise ve formě červeno/růžového oleje, který se dále použije bez jakéhokoli čistění.

Referenční příklad 56

4-Allyloxy-2-fluor-6-hydroxybenzaloxim

Reakční směs 0,92 g látky z referenčního příkladu 57, 0,33 g hydrochloridu hydroxylaminu, 0,37 g pyridinu se v prostředí 50 ml ethanolu zahřívá hodinu do varu pod zpětným chladičem, směs se potom nechá vychladnout na teplotu místnosti, zahustí se na malý objem s následným roztřepáváním mezi 50 ml vody a 50 ml diethyletheru. Vodný podíl se extrahuje dvakrát do vždy 50 ml diethyletheru. Spojený organický extrakt se promyje použitím 50 ml nasycené solanky, vysuší se bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěním filtrátu se získá sloučenina, uvedená v nadpise, to ve formě růžového oleje, výtěžek 0,99 g, a tato látka se dále použije bez jakéhokoli čistění.

Referenční příklad 57

4-Allyloxy-2-fluor-6-hydroxybenzaldehyd

Směs 2g látky z referenčního příkladu 46, 0,78 g allylbromidu, 0,97 g uhličitanu draselného a 0ml4 g jodidu draselného se v prostředí 100 ml methylethylketonu zahřívá do varu

pod zpětným chladičem po 2 hodiny. Reakční směs se potom vlije do 200 ml vody s následnou extrakcí třikrát do 100 ml dietylétheru. Spojené organické extrakty se po promytí použitím 200 ml nasycené solanky a vysušení bezvodým síranem hořečnatým zahustí a zbylý hnědý olej se čistí bleskovou chromatografií na oxidu křemičitém za eluování směsí ethylesteru kyseliny octové a pentanu 12 : 88, obj. Frakce, homogenní z hlediska očekávaného produktu se spojí a zahuštěním se získá 0,92 sloučeniny složení, uvedeného v nadpise, ve formě bledě žlutého oleje.

Referenční příklad 58

(RS)-(2-Chlorfenyl)-(1H-tetrazol-5-yl)-methanol

Do míchaného roztoku 4,26 g sloučeniny z referenčního příkladu 59 ve směsi 400 ml acetonitrilu a 50 ml vody se vnáší během 10ti minut 35 g dusičnanu ceričitoamonného za chlazení na teplotu 5°C. Ta se nechá vystoupit na 20°C, v míchání se pokračuje 8 hodin, reakční směs se zředí přidáním 800 ml dichlormethanu, roztok se promyje použitím 600 ml vody. Po vysušení oddělené organické fáze bezvodým síranem hořečnatým se tato zahustí a zbytek se čistí bleskovou chromatografií na oxidu křemičitém za eluování směsí ethylesteru kyseliny octové a pentanu, 1 : 1, obj. Frakce, homogenní z hlediska připravovaného produktu se spojí a zahuštěním se izoluje 1,33 g sloučeniny, uvedené v nadpise, jako pevná látka, t.t. 130 až 132°C.

Analyza: ~~PKK~~

vypočteno: 45,62 % C, 3,38 % H, 26,6 % N

nalezeno: 45,93 % C, 3,35 % H, 26,0 % N

Referenční příklad 59

(RS)-(2-Chlorfenyl)-[1-(4-methoxybenzyl)-1H-tetrazol-5-yl]-methanol

Pod dusíkem se ochladí na -95°C roztok 6,12 g 1-(4-metho-

xybentyl)-tetrazolů, viz Satoh Y a Marcopulos M, Tetrah. Letters 36, 1759-1762, (1995), a 10 ml N,N,N',N'-tetramethylen-diaminu v 10 ml suchého tetrahydrofuranu a během 15 minut se vkapává 2, M roztoku n-butyllithia v hexanu. Reakční směs se ponechá za chlazení na -80°C 15 minut a dále se za udržování téže teploty či pod -80°C přikapává během 10ti minut 4,53 g 2-chlorbenzaldehydu. Za uvedené teploty -80°C či níže se reakční směs míchá 30 minut, potom se její teplota nechá vystoupit na 20°C a po rozhašení směsi přidáním 50 ml roztoku chloridu amonného se organická fáze oddělí. Vodný podíl se extrahuje třikrát vždy do 50 ml ethylesteru kyseliny octové, spojené organické roztoky se vysuší bezvodým síranem hořečnatým a po filtraci se filtrát zahustí. Zbytek se čistí bleskovou chromatografií na oxidu křemičitém za eluování zprvu směsí ethylesteru kyseliny octové a pentanu, 1 : 1, obj., potom směsí těchto rozpouštědel 2 : 1, obj., frakce, homogenní z hlediska připravovaného produktu se spojí a zahuštěním se izoluje sloučenina, jak je uvedena v nadpise, 1,33 g, bílá pevná látka, t.t. 128 až 130°C .

Analýza

vypočteno: 58,1 % C, 4,57 % H, 16,94 % N

nalezeno: 58,22 % C, 4,74 % H, 17,15 % N

Referenční příklad 60

Methylester kyseliny (RS)-[3-chlor-2-kyano-5-(4-pyridylmethoxy)-fengxy]-(2-chlorfenyl)-octové

Směs 0,15 g sloučeniny z referenčního příkladu 61, 0,15 g hydrochloridu 4-pikolylochloridu, 0,59 g uhlíkatého draselného, 70 mg jodidu draselného a 10 mg tetra-n-butylationiumbromidu se v prostředí 20 ml methylethylketonu zahřívá hodinu do varu pod zpětným chladičem. Pozahuštění se zbytek roztřepává

použitím 30 ml 10%ní kyseliny octové a 30 ml ethylesteru kyseliny octové, po oddělení organické vrstvy se vodný podíl extrahuje ještě dvakrát do 30 ml ethylesteru kyseliny octové. Spojený organický extrakt se promyje nasycenou solankou (30 ml), a po vysušení bezvodým síranem hořečnatým se zahuštěním filtrátu získá sloučenina, uvedená v nadpise ve formě bledě zelené gumocité hmoty ve výtěžku 0,3 g. Tento produkt se použije dále bez jakéhokoli čistění,

Referenční příklad 61

Methylester kyseliny (RS)-(3-chlor-2-kyano-5-hydroxyfenyl)-
-(2-chlorfebyl)-octové

Roztokem 0,66 g sloučeniny z referenčního příkladu 62 ve směsi 20 ml ethanolu a 2 ml vody se 20 minut probublává dusík, přidá se 0,021 g diazabicyklo[2.2.2]-oktanu a 61 mg tris-(trifenylfosfin)-rhodium^I-chloridu a reakční směs se zahřívá k varu pod zpětným chladičem 2 hodiny. Následuje roz-
třepávání do 40 ml 1N roztoku kyseliny chlorovodíkové a 40 ml ethylesteru kyseliny octové, organická vrstva se oddělí, vodný podíl se extrahuje ještě dvakrát použitím vždy 40 ml ethylesteru kyseliny octové. Spojený organický roztok se promyje nasycenou solankou (40 ml), a po vysušení bezvo-
dým síranem hořečnatým se filtrát zahustí. Zbylý žlutý olej se čistí bleskovou chromatografií na oxidu křemičitém za eluo-
vání směsí ethylesteru kyseliny octové a petroletheru, 33 : 67, obj., homogenní frakce se spojí a odpařením se získá 0,3 g sloučeniny, uvedené v nadpise, jako bezbarvý olej.

Referenční příklad 62

Methylester kyseliny (RS)-5-allyloxy-3-chlor-2-kyanofenoxy)-
(2-chlorfenyl)-octové

Do roztoku 0,37 g sloučeniny z referenčního příkladu 63 v 20 ml suchého dimethylformamidu se přidává pod dusíkem

0,76 g 60%^ení disperze hydridu sodíku v minerálním oleji. Reakční směs se míchá za teploty místnosti po 20 minut, načež se přikapává roztok 0,51 g sloučeniny z referenčního příkladu 10 v 5 ml suchého dimethylformamidu. Takto připravená směs se míchá za teploty místnosti hodinu, zředí se přidáním 50 ml vody, okyselí se na pH hodnoty 1 přidáním 1N roztoku kyseliny chlorovodíkové s následnou extrakcí třikrát vždy do 40 ml diethyletheru. Organický roztok se promyje použitím 40 ml nasycené solanky, vysuší se bezvodým síranem hořečnatým, zahustí a zbylý žlutý olej se čistí bleskovou chromatografií na oxidu křemičitém za eluování směsí ethylesteru kyseliny octové a petroletheru, 1 : 4, obj., frakce homogenní z hlediska očekávaného produktu se spojí a zahuštěním roztoku se získá 0,36 g sloučeniny, uvedené v nadpise, jako bílá pevná látka.

Referenční příklad 63

4-Allyloxy-2-chlor-6-hydroxybenzonitril

Roztok 0,63 g sloučeniny z referenčního příkladu 64 v 20 ml methanolu se za přítomnosti 3 ml 10%ního roztoku uhličitanu draselného míchá 30 minut za teploty místnosti, zahustí se dále na malý objem a tento podíl se roztřepává mezi 50 ml vody a 30 ml diethyletheru. Organická vrstva po oddělení není k potřebě, vodný podíl se okyselí na pH 1 přidáním 1N roztoku kyseliny chlorovodíkové a tento roztok se extrahuje čtyřikrát vždy do 40 ml diethyletheru. Spojený organický roztok se promyje použitím 30 ml nasycené solanky, a po vysušení bezvodým síranem hořečnatým se zahuštěním získá 0,37 g sloučeniny, uvedené v nadpise, bílá pevná látka, t.t. 175 až 176°C.

Referenční příklad 64

2-Acetoxy-4-allyloxy-6-chlorbenzonitril

Směs 0,63 g sloučeniny z referenčního příkladu 65, 20 mg

octanu sodného a anhydridu kyseliny octové se zahřívá 90 minut do varu pod zpětným chladičem, po vychladnutí se reakční směs zředí přidáním 50 ml vody, vše se extrahuje čtyřikráte do 30 ml diethyletheru, spojený organický roztok se promyje třikrát vždy použitím 40 ml nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného, dále 50 ml nasycené solanky, vysuší se bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěním filtrátu se izoluje sloučenina, uvedená v nadpise, 0,75 g žlutohnědé gumovité látky, jež se použije dále bez jakéhokoli čistění.

Referenční příklad 65

Oxim 4-allyloxa-2-chlor-6-hydroxybenzaldehydu

Směs 0,53 g sloučeniny z referenčního příkladu 66, 0,17g hydrochloridu hydroxylaminu, 0,2 g pyridinu a 30 ml ethanolu se míchá za varu pod zpětným chladičem hodinu. Po zahuštění na malý objem se zbytek roztřepává mezi 50 ml vody a 50 ml diethyletheru, vodný podíl se oddělí a extrahuje dvakrát vždy do 50 ml diethyletheru. Spojený organický roztok se promyje použitím 50 ml nasycené solanky a po vysušení bezvodým síranem hořečnatým se zahuštěním filtrátu získá sloučenina, jak je uvedena v nadpise, bílá pevná látka, 0,63 g, t.t. 65 až 66°C.

Referenční příklad 66

4-Allyloxy-2-chlor-6-hydroxybenzaldehyd

Směs 3,7 g sloučeniny z referenčního příkladu 67, 1,3 g allylbromidu, 1,5 g uhličitanu draselného a 200 mg jodidu draselného se v prostředí 100 ml methylethylketonu zahřívá 2 hodiny do varu pod zpětným chladičem. Dále se reakční směs vlije do 200 ml vody s následnou extrakcí třikrát vždy do 100 ml diethyletheru. Spojený organický roztok se promyje nasycenou solankou (200 ml) a po vysušení bezvodým síranem

hořečnatým, filtrací a zahuštění filtrátu se zbylý hnědý olej čistí bleskovou chromatografií na oxidu křemičitém za eluování směsí ethylesteru kyseliny octové a petroletheru, 1 : 8, obj. Homogenní frakce se spojí a zahuštěním celku se získá 0,53 g sloučeniny, uvedené v nadpise, jako bledě žlutá krystalická látka, t.t. 35 až 36°C.

Referenční příklad 67

2-Chlor-4,6-dihydroxybenzaldehyd

Během 20 minut se přikapává do 10,84 ml dimethylformamidu 19,49 g pyrofosforylchloridu za udržování teploty při 5°C. Do viskozní směsi se potom přidá roztok 10,17 g sloučeniny z referenčního příkladu 68 v 5 ml dimethylformamidu a směs se energicky míchá za teploty místnosti 7 hodin, odstaví na dalších 18 hodin, neutralizuje se potom přidáním 1000 ml nasyceného vodného roztoku octanu sodného s následnou extrakcí třikrát vždy do 400 ml ethylesteru kyseliny octové. Spojený organický extrakt se promyje použitím 300 ml nasycené solanky a po vysušení bezvodým síranem hořečnatým se filtrát zahustí. Zbylý oranžově zbarvený olej se čistí bleskovou chromatografií na oxidu křemičitém za použití směsi methanolu a dichlormethanu, 2 : 98, obj. Homogenní frakce se spojí a zahuštěním se izoluje 3,7 g sloučeniny, uvedené v nadpise, to ve formě žlutého oleje.

Referenční příklad 68

5-Chlor-1,3-dihydroxybenzen

Do roztoku 20,71 g 5-chlor-1,3-dimethoxybenzenu v 50 ml dichlormethanu se za chlazení na -78°C přikapává 56 ml roztoku bromidu boritého v 250 ml dichlormethanu za stálého udržování uvedené teploty. Teplota směsi se nechá pomalu vystoupit na 20°C, směs se takto ponechá 48 hodin, rozhasí se přidáním 100 ml vody (je třeba použít hydroxidu sodného)

a potom se reakční směs roztřepává do 100 ml vody a 1000 ml dichlormethanu. Po oddělení organické vrstvy se vodný podíl extrahuje dvakrát směsí dichlormethanu a methanolu, vždy 500 ml, 98 : 2, obj. Spojený organický roztok se promyje použitím 200 ml nasycené solanky a po vysušení bezvodým síranem hořečnatým se zahuštěním filtrátu takto získá 10,17 g sloučeniny, uvedené v nadpise, ve formě žlutooranžového oleje, který e použije dále bez jakéhokoli čistění.

Referenční příklad 69

Methylester kyseliny (RS)-[5-(benzoxazol-6-ylmethoxy)-2-kyanofenoxy]-(2-methylfenyl)-octové

Směs 3,24 g sloučeniny z referenčního příkladu 70, 2,17 g z referenčního příkladu 48 a 1,41 g uhličitanu draselného se v prostředí 60 ml suchého dimethylformamidu míchá pod dusíkem za teploty místnosti 18 hodin. Po zahuštění se zbytek zředí přidáním 60 ml vody, roztok se extrahuje třikrát vždy do 60 ml ethylesteru kyseliny octové, organický spojený roztok se promyje dvakrát vodou (po 40 ml), jednou použitím 50 ml solanky a po vysušení bezvodým síranem hořečnatým se filtrát zahustí. Zbylá látka se čistí bleskovou chromatografií na oxidu křemičitém za použití směsi diethyletheru a pentanu, 1 : 1, obj., a frakce, homogenní z hlediska očekávaného produktu se spojí. Koncentrováním se takto získá zbytek, a ten se trituruje dvakrát vždy s 10 ml pentanu. Výsledkem je 1,49 g sloučeniny, uvedené v nadpise, bílá pevná látka, t.t. 157 až 159°C.

Analýza:

vypočteno: 64,22 % C, 3,82 % H, 6,24 % N, 7,89 % Cl

nalezeno: 64,9 % C, 3,96 % H, 6,33 % N, 7,77 % Cl

Referenční příklad 70

Methylester kyseliny (RS)-(2-kyano-5-hydroxyfenoxy)-(2-methylfenyl)-octové

Do míchaného roztoku 17,9 g sloučeniny z referenčního

příkladu 71 v 700 ml methanolu se vnese 11,9 g diazabicyklo[2.2.2]oktanu a 2,45 g tris-(trifenylyfosfin)rhodium^Ichloridu a reakční směs se zahřívá hodinu do varu pod zpětným chladičem, zahustí se a ke zbytku se přidá 400 ml 2 N roztoku kyseliny chlorovodíkové. Následuje čtyřnásobná extrakce vždy do 200 ml ethylesteru kyseliny octové, organický roztok po spojení se promyje vodou, solankou, vysuší se bezvodým síranem hořečnatým a po filtraci se filtrát zahustí. Zbylý olej se čistí bleskovou chromatografií na oxidu křemičitém za eluování směsí ethylesteru kyseliny octové a pentanu, 1 : 1, obj. Frakce, homogenní se zřetelem na očekávaný produkt se spojí, zahustí a zbytek se trituruje s pentanem. Takto se připraví 9,5 g sloučeniny, uvedené v nadpise, bezbarvá pevná látka, t.t. 114 až 121°C.

Analyza:

vypočteno: 68,7 % C, 5,09 % H, 4,71 % N

nalezeno: 68,7 % C, 5,06 % H, 4,51 % N

Referenční příklad 71

Methylester kyseliny (RS)-(5-allyloxy-2-kyanofenoxy)-(2-methylfenyl)-octové

K míchanému roztoku 35,0 g sloučeniny z referenčního příkladu 4 v 350 ml suchého dimethylformamidu se přidává po částech 8,0 g 60%ní disperze, [], hydridu sodíku v minerálním oleji, reakční směs se míchá za obvyklé teploty místnosti 30 minut, a po přidání 48,6 g sloučeniny z referenčního příkladu 21 se v míchání pokračuje 24 hodin. Dále se reakční směs zahustí ve vakuu 0,01 mm při 45°C a ke zbytku se přidá 250 ml vody, následuje trojí extrakce vždy do 250 ml ethylesteru kyseliny octové. Spojený organický podíl se po promytí vodou vysuší bezvodým síranem hořečnatým, po filtraci se zahustí a zbylý olej se čistí bleskovou chromatografií na oxidu křemičitém s eluováním do dichlormethanu. Homogenní frakce se zřetelem na očekávaný produkt se spojí a zahustí.

Triturováním zbytku s pentanem se získá 46,6 g sloučeniny, uvedené v nadpise ve formě bezbarvé bílé látky, t.t. 98 až 99°C.

Analyza:

vypočteno: 71,2 % C, 5,71 % H, 4,07 % N

nalezeno: 71,2 % C, 5,71 % H, 4,07 % N

Referenční příklad 72

(a) Sůl (-)-efedrinu a kyseliny (S)-[5-(1,3-benzodioxol-5-ylmethoxy)-2-kyanofenoxy]-(2-methylfenyl)-octové

Metoda A:

K roztoku 0,5 g sloučeniny z příkladu 19 v 5 ml diethyl-etheru se přidá roztok (-)-efedrinu (0,2 g) v 10 ml diethyl-etheru, reakční směs se míchá 30 minut za teploty místnosti, zahustí se a zbytek se překrystaluje dvakrát ze směsi ethyl-esteru kyseliny octové a pentanu a získá se tak 0,15 g (99,7%) sloučeniny, uvedené v nadpise, bílá pevná látka, t.t. 171 až 173°C.

Analyza: .

vypočteno: 70,09 % C, 5,88 % H, 4,81 % N

nalezeno: 69,92 % C. 5,89 % H. 4,87 % N

Metoda B:

Po částech se přidává 30,0g sloučeniny z referenčního příkladu 87 (73%) sledem vždy asi 2,5 g každých 15 minut během 3 hodin do míchané, husté bílé suspenze 18,62 g sloučeniny z příkladu 15 a 73,42 g práškového fosforečnanu draselného v 200 ml methylethylketonu za teploty asi 18°C. Reakční směs se míchá za teploty místnosti (asi 22°C) po dobu 2,5 hodin, po přidání 125 ml destilované vody se upraví pH směsi na hodnotu 7 až 7,5 přidáním asi 1,18 N roztoku kyseliny chlorovodíkové (cca 35 ml). Vodná vrstva se oddělí,

přidá se 150 ml čerstvě destilované vody a těkavé organické podíly se odstraní destilací, až destilační teplota dosáhne 80°C. Po přidání 15 ml ethanolu se v destilaci pokračuje, až objem destilátu dosáhne 15 ml. Zbytek se vyhřeje a pomalu se přidává 95 ml ethanolu, až se reakční směs uvede do stavu homogenně vroucího roztoku, který se potom míchá pomalu za ochlazování. Za teploty 55°C se přidají očkovací semínka a v chlazení se pokračuje až do 5°C. Produkt se odfiltruje, promyje se suspendováním dvakrát do 100 ml destilované vody a vysuší se odsáváním. Takto získaný produkt se suspenduje ve směsi 74 ml ethylesteru kyseliny octové a 222 ml terc.-butylmethyletheru, směs se potom zahřívá do varu pod zpětným chladičem s azeotropním odnímáním vody (D^{an} a Stark) nejméně 5 hodin. Suspenze se ochladí asi na 20°C a filtruje, pevný produkt se promyje použitím 20 ml terc.-butylmethyletheru a následným sušením asi při 50°C se získá 21,3 g (97,2%) sloučeniny, uvedené v nadpise.

Metoda C:

Roztok 137,5 g kalium-terc.-butoxidu v 500 ml tetrahydrofuranu se přikapává během hodiny do míchané suspenze 207,1 g (cca 78%) sloučeniny z referenčního příkladu 87 a 94,27 g sloučeniny z referenčního příkladu 15 v 950 ml tetrahydrofuranu za udržování teploty v rozmezí 16 až 19°C. Reakční směs se míchá asi za teploty 22°C po 90 minut, během 5ti minut se zředí přidáním 1050 ml destilované vody, pH roztoku se upraví na hodnotu 7 až 7,5 přidáním kyseliny chlorovodíkové (asi 1,8 N) a směs se zahušťuje destilací, až teplota destilátu dosáhne asi 92°C, potom se přidá 200 ml ethanolu a v destilaci se pokračuje, až teplota destilátu dosáhne asi 91°C. Během asi 10 minut se přidá do horké reakční směsi 600 ml ethanolu, takže reakční směs tvoří homogenní vroucí roztok, zahřívání se přeruší a roztok se nechá pomalu chlazenout za míchání až na 20°C. Vyloučený produkt se odsaje, promyje tak, že se dvakrát resuspenduje v 500 ml destilované

vody, odsaje a sáním suší. Potom se produkt suspenduje ve směsí 375 ml ethylesteru kyseliny octové a 1125 ml terc.-butylmethyletheru a reakční směs se zahřívá do varu pod zpětným chladičem za azeotropního odnímání vody (nástavec Dean a Stark) nejméně 5 hodin. Po ochlazení suspenze na 20°C se tato filtruje, produkt na filtru se promyje použitím 100 ml terc.-butylmethyletheru) a sušením za teploty asi 50°C se získá sloučenina, uvedená výše v nadpisu, výtěžek 107,7 g, (asi 97,2%).

b)

Podobným postupem jako při metodě A), ale za náhrady produktu dle příkladu 19 produktem dle příkladu 42 se může připravit sůl (-)-afedrinu a kyseliny (S)-[5-(1,3-benzodioxol-5-ylmethoxy)-2-kyano-1-fluorfenoxy]-(2-methylfenyl)-octové.

Referenční příklad 73

Methylester kyseliny (RS)-[5-(1,3-benzodioxol-5-ylmethoxy)-2-kyanofenoxý]-(2-methylfenyl)-octové

Metoda A:

Směs 120 g sloučeniny z referenčního příkladu 70, 82,4 g 3,4-methylenedioxybenzylchloridu a 83,8 g uhličitanu draselného se v prostředí 650 ml dimethylformamidu míchá za teploty místnosti 90 minut, potom dalších 90 minut za teploty 50°C. Po filtraci se filtrát zahustí, zbytek se rozpustí v 500 ml ethylesteru kyseliny octové, roztok se promyje použitím 150 ml 1N roztoku hydroxidu sodného, dále 150 ml solanky, vysuší se bezvodým síranem hořečnatým a filtrát se zahustí. Triturováním zbytku s diethyletherem se získá takto 135,5g sloučeniny, uvedené v nadpise jako krémově zbarvená pevná látka, t.t. 107 až 108°C.

Metoda B:

K roztoku 39,6 g sloučeniny z referenčního příkladu 15 v 500 ml dimethylformamidu se přidá 6 g 60%ní disperze hydridu sodíku v minerálním oleji, reakční směs se míchá za teploty místnosti 20 minut, načež se po přidání roztoku 39,4 g sloučeniny z referenčního příkladu 21 v 50 ml dimethylformamidu pokračuje v míchání 3 hodiny. Potom se reakční směs zahustí a rozděljuje se mezi 500 ml ethylesteru kyseliny octové a 30^o ml vody, vodný podíl se extrahuje dvakrát vždy do 200 ml ethylesteru kyseliny octové, organické roztoky se spojí a vše se po promytí působením 250 ml solanky a vysušení bezvodým síranem hořečnatým zahustí. Triturováním zbytku s diethyletherem se získá 75,4 g sloučeniny, uvedené v nadpise, ve formě bílé pevné látky, t.t. 112 až 114°C.

Referenční příklad 74

Methylester kyseliny (RS)-{2-kyano-5-[4-(3-fluorpyridyl)-methoxy]-fenoxy}-(2-methylfenyl)-octové

Do roztoku 0,26 g produktu z referenčního příkladu 70 v 5 ml suchého dimethylformamidu se přidá 0,122 g uhlíčitanu draselného a reakční směs se máchá za teploty místnosti 15 minut. Přidá se roztok 0,18 g sloučeniny z referenčního příkladu 75 v 1 ml suchého dimethylformamidu a v míchání se pokračuje 3 hodiny. Reakční směs se zředí přidáním 100 ml vody a vše se extrahuje třikrát do 20 ml ethylesteru kyseliny octové. Spojený extrakt se prémie použitím 25 ml solanky, po vysušení bezvodým síranem hořečnatým se filtrát zahustí. Zbylý olej krystaluje stáním po dobu noci za teploty místnosti. Triturováním se směsí dichlormethanu a ethylesteru kyseliny octové, 4 : 1, obj., se získá 0,05 g sloučeniny složení, uvedeného v nadpise, jako bílá pevná látka, t.t. 166 až 167°C.

Rozpustný materiál se čistí bleskovou chromatografií na oxidu křemičitém za eluování směsí dichlormethanu a ethylesteru octové kyseliny, 9 : 1, obj. Frakce, homogenní z hlediska očekávaného produktu se spojí a zahuštěním získaný žlutý olej poskytuje triturováním s pentanem další podíl 0,1 g sloučeniny, uvedené v nadpise, jako bílá pevná látka, t.t. 167 až 168°C.

Referenční příklad 75

4-Brommethyl-2-fluorpyridin

K roztoku 0,5 g 2-fluor-4-methylpyridinu v 50 ml chlořoformu se přidá 1,35 g N-bromimidu kyseliny jantarové a 0,25 g azobisisobutyronitrilu a reakční směs se zahřívá do varu pod zpětným chladičem 30 hodin, po ochlazení na teplotu místnosti se promyje použitím 30 ml vody. Chloroformový roztok se zahustí a takto připravený hnědý olej se čistí bleskovou chromatografií na oxidu křemičitém za eluování zprvu směsí ethylesteru kyseliny octové a pentanu 1 : 9, obj., potom obdobnou směsí těchto látek 15 : 85, obj. Frakce, homogenní z hlediska očekávaného produktu se spojí a zahuštěním se izoluje 0,18 g sloučeniny, jak je uvedena v nadpise, jako žlutý olej.

Referenční příklad 76

(RS)-(2-Methylfenyl)-(1H-tetrazol-5-yl)-methanol

Ro roztoku 9,27 g sloučeniny z referenčního příkladu 77 ve směsi 250 ml acetonitrilu a 40 ml vody se po vychlazení v ledové lázni přidává během 10ti minut 82,2 g dusičnanu ceričitoamonného, teplota reakční směsi se nechá vystoupit na 20°C; směs se míchá 2,5 hodin, zředí přidáním 800 ml dichlormethanu a tento roztok se promyje použitím 400 ml vody. Organická fáze se po vysušení bezvodým síranem hořečnatým a filtrací zahustí, zbytek se čistí bleskovou chromatografií

na oxidu křemičitém za eluování směsí ethylesteru kyseliny octové a pentanu, 1 : 1, obj., frakce homogenní z hlediska očekávaného produktu se spojí a jejich zahuštěním se získá 4,8 g sloučeniny, uvedené v nadpise, jako krémově zbarvená látka, t.t. 124 až 126°C.

Referenční příklad 77

(RS)-[1-(4-methoxybenzyl)-1H-tetrazol-5-yl]-(2-methylfenyl)-methanol

Do míchaného roztoku 7,04 g 1-(4-methoxybenzyl)-tetrazolu, viz Tetrah.Letters 1995, 1759-1762 ve směsi 120 ml suchého tetrahydrofuranu a 12 ml N,N,N',N'-tetramethylethylenediaminu se pod dusíkem a za chlazení na -85°C přikapává 18 ml 2,5N roztoku n-butyllithia v hexanu během 10ti minut. Za uvedeného chlazení se po pětiminutovém míchání přikapává během 10ti minut roztok 4,4 g o-tolualdehydu v 20 ml suchého tetrahydrofuranu, reakční směs se za nepřerušovaného chlazení míchá 30 minut, teplota se potom ponechá vystoupit na teplotu místnosti, reakční směs se rozruší přidáním 50 ml nasyceného vodného roztoku chloridu amonného a organická fáze se oddělí. Vodný podíl se extrahuje třikrát použitím 100 ml ethylesteru kyseliny octové, spojený organický extrakt se po vysušení bezvodým síranem hořečnatým zahustí. Zbytek se čistí bleskovou chromatografií na oxidu křemičitém za eluování zprvu směsí ethylesteru kyseliny octové a pentanu, 1 : 1, obj., potom podobné směsi 66 : 34, obj., frakce, homogenní z hlediska připravovaného produktu se spojí a jejich zahuštěním se izoluje takto 9,8 g sloučeniny, uvedené v nadpise, bílá pevná látka, t.t. 90 až 92°C.

Analýza:

vypočteno: 65,79 % C, 5,85 % H, 18,05 % N

nalezeno: 65,91 % C, 5,9 % H, 18,1 % N

Referenční příklad 78

Methylester kyseliny (RS)-[2-kyano-3-fluor-5-(4-pyridylmethoxy)-fenoxy]-(2-methylfenyl)-octové

Směs 0,5 g sloučeniny z referenčního příkladu 79, 0,29 g hydrochloridu 4-pikolylochloridu, 1,11 g uhličitanu draselného, 130 mg jodidu draselného a 20 mg tetra-n-butylamoniumbromidu se v prostředí 30 ml methylethylketonu zahřívá hodinu do varu pod zpětným chladičem a po zahustění směsi se zbytek roztěpává mezi 50 ml 10%ního roztoku kyseliny octové a 50 ml ethylesteru kyseliny octové. Po oddělení organické fáze se vodný podíl promyje dvakrát po 50 ml ethylesteru kyseliny octové, spojený organický roztok se po promytí 50 ml nasycené solanky vysuší bezvodým síranem hořečnatým a zahustěním filtrátu se izoluje 0,64 g sloučeniny, uvedené v nadpise, jako žlutý olej a ten se použije dále bez jakéhokoli čistění.

Referenční příklad 79

Methylester kyseliny (RS)-[2-kyano-3-fluor-5-hydroxyfenoxy]-(2-methylfenyl)-octové

Roztokem 3,1 g sloučeniny z referenčního příkladu 80 ve směsi 100 ml ethanolu a 10 ml vody se probublává 20 minut dusík, do roztoku se potom přidá 0,2 g 1,4-azabicyklo [2.2.2]-oktanu a 610 mg tris-(trifenylfosfin)-rhodium^I-chloridu a reakční směs se zahřívá 4,5 hodin do varu pod zpětným chladičem. Po ochlazení na teplotu místnosti následuje rozdělování mezi 50 ml 1N roztoku kyseliny chlorovodíkové a 50 ml ethylesteru kyseliny octové, organická vrstva se oddělí, vodný podíl se extrahuje třikrát vždy do 50 ml ethylesteru kyseliny octové, organické roztoky se spojí a po promytí nasycenou solankou (50 ml) a vysušení bezvodým síranem hořečnatým se zahustěním filtrátu získá 3,7 g sloučeniny, uvedené v nadpise

ve formě žluté gumovité látky, jež se dále použije bez jakéhokoli čistění.

Referenční příklad 80

Methylester kyseliny (RS)-[5-allyloxy-2-kyano-3-fluorfenoxy]-(2-methylfenyl)-octové

Do míchaného roztoku 3,0 g sloučeniny z referenčního příkladu 54 v 90 ml suchého dimethylformamidu se přidá pod dusíkem 0,68 g 60%ní disperze hydridu sodíku v minerálním oleji, reakční směs se míchá 20 minut za teploty místnosti a pak se přikypává roztok 4,15 g látky z referenčního příkladu 21 v 10 ml suchého dimethylformamidu. Po 3 hodinách míchání za teploty místnosti se reakční směs rozruší přidáním 200 ml vody, přidáním roztoku 1N kyseliny chlorovodíkové se hodnota pH upraví na 1 s následnou extrakcí pětkrát vždy do 50 ml diethyletheru. Spojený etherový roztok se promyje nasycenou solankou (50 ml) a po vysušení bezvodým síranem hořečnatým a filtrací se filtrát zahustí. Zbylý červený olej se čistí bleskovou chromatografií na oxidu křemičitém za použití směsi ethylesteru kyseliny octové a petroletheru, 1 : 5, obj. Frakce homogenní z hlediska očekávaného produktu se spojí a zahuštěním se získá sloučenina, uvedená v nadpise, 3,1 g bílé pevné látky, t.t. 100 až 102°C.

Referenční příklad 81

Methylester kyseliny (RS)-[5-(benzoxazol-6-ylmethoxy)-2-kyano-3-fluorfenoxy]-(2-methylfenyl)-octové

Směs 0,5 g sloučeniny z referenčního příkladu 79, 0,37 g látky z referenčního příkladu 48, 1,11g uhličitanu draselného, 130 mg jodidu draselného a 20 mg tetra-n-butylamoniumbromidu se zahřívá v prostředí 30 ml methylethylketonu hodinu do varu pod zpětným chladičem. Po zahuštění do sucha se zbytek rozděl-

luje mezi 50 ml vody a 50 ml ethylesteru kyseliny octové, vodný podíl se po odstranění organické fáze extrahuje dvakrát vždy do 50 ml ethylesteru kyseliny octové, spojený organický roztok se po promytí solankou (50 ml) a vysušením bezvodým síranem sodným s následnou filtrací zahustí. Zbylý bebarvý gumovitý produkt se čistí bleskovou chromatografií na oxidu křemičitém za použití směsi ethylesteru kyseliny octové a pentanu, 66 : 34, obj. Frakce, homogenní z hlediska připravovaného produktu se spojí a zahuštěním se připraví 0,35 g sloučeniny, uvedené v nadpise, jako bebarvá gumovitá látka.

Referenční příklad 82

Methylester kyseliny (RS)-[5-(1,3-benzodioxol-5-ylmethoxy)-2-kyano-3-fluorfenoxyl]-(2-methylfenyl)-octové

Směs 0,5 g sloučeniny z referenčního příkladu 79, 0,30 g 3,4-methylenedioxybenzylchloridu, 1,11 g uhličitanu draselného, 130 mg jodidu draselného a 20 mg tetra-n-butylamoniumbromidu se v prostředí 30 ml methylethylketonu zahřívá hodinu do varu pod zpětným chladičem. Po zahuštění reakční směsi se zbytek rozděluje mezi 50 ml vody a 50 ml ethylesteru kyseliny octové, organický podíl se oddělí a vodný extrahuje dvakrát vždy do 50 ml ethylesteru kyseliny octové. Spojený organický roztok se promyje použitím 50 ml nasycené solanky, vysuší se bezvodým síranem hořečnatým a po filtraci se filtrát zahustí. Výsledkem je 0,66 g sloučeniny, uvedené v nadpise, ve formě hnědého oleje. Ten se dále použije bez jakéhokoli čistění.

Referenční příklad 83

Methylester kyseliny (RS)-5-(benzoxazol-5-yl)-methoxy-2-kyanofenoxyl-(2-methylfenyl)-octové

Směs 0,50 g sloučeniny z referenčního příkladu 70, 0,35 g

látky. z referenčního příkladu 84, 0,23 g uhličitanu draselného a 10 ml dimethylformamidu se míchá 90 minut za teploty místnosti. Po zahuštění reakční směsi se zbytek zředí přidáním 30 ml vody s následnou extrakcí dvakrát vždy do 50 ml ethylesteru kyseliny octové. Spojený organický extrakt se promyje dvakrát použitím vždy 20 ml 1N vodného roztoku hydroxidu sodného, stejným objemem solanky a po vysušení bezvodým síranem hořečnatým a filtrací se zahuštěním získá zbytek, který se čistí bleskovou chromatografií na oxidu křemičitém s eluováním směsí ethylesteru kyseliny octové a pentanu, 1 : 4, obj. Frakce, homogenní z hlediska očekávaného produktu se spojí a zahuštěním se izoluje takto 0,12 g sloučeniny, uvedené v nadpise, ve formě bezbarvého oleje.

Referenční příklad 84

5-Brommethylbenzoxazol

Roztok 0,5 g 5-methylbenzoxazolu v 20 ml chloformu s obsahem 0,18 g N-bromimidu kyseliny jantarové a 0,05 g azoisobutyronitrilu se zahřívá 2 hodiny do varu pod zpětným chladičem. Po ochlazení na teplotu místnosti se k reakční směsi přidá 30 ml vody, organický roztok se oddělí a vodný podíl se extrahuje do 30 ml dichlormethanu. Spojené organické roztoky se po promytí 30 ml solanky vysuší bezvodým síranem hořečnatým, filtrát se zahuští a zbytek se trituruje s pentanem. Připraví se tak sloučenina, uvedená v nadpise, výtěžek 0,36 g takřka bílé látky, pevné, t.t. 90 až 93°C.

Referenční příklad 85

Methylester kyseliny (RS-(5-benzyloxy-2-kyanofenoxy)-(2-methylfenyl)-octové

Směs 0,50 g sloučeniny z referenčního příkladu 70, 0,24 ml benzylchloridu, 0,28 g uhličitanu draselného a 10 ml dimethylformamidu se míchá 18 hodin za teploty místnosti, potom se zředí přidáním 30 ml vody s následnou extrakcí dvakrát

vždy do 50 ml ethylesteru kyseliny octové, Organický spojený roztok se promyje dvakrát použitím 1 N vodného roztoku hydroxiidu sodného (vždy 20 ml), stejným objemem solanky, vysuší se bezvodým síranem hořečnatým a po zahuštění filtrátu se zbytek trituruje se směsí pentanu a ethylesteru kyseliny octové. Izoluje se tak 0,49 g sloučeniny složení, jak je uvedeno v nadpise, bílá pevná látka, t.t. 134 až 136°C.

Referenční příklad 86

Methylester kyseliny (RS)-[2-kyano-5-(furan-3-ylmethoxy)-fenoxy]-(2-methylfenyl)-octové

Do míchaného roztoku 1,04 g trifenylfosfinu v 30 ml tetrahydrofuranu se přidá za chlazení na 0°C 0,78 g diisopropylazodikarboxylátu a získaná suspenze se míchá po 20 minut. Přidá se k ní 1,19 g roztoku sloučeniny z referenčního příkladu 70 a 0,39 g furan-3-methanolu v 20 ml tetrahydrofuranu, reakční směs se míchá za teploty místnosti po 2 hodiny, reakční směs se zahustí a zbytek se rozpustí v 80 ml etheru. Po dvojitým promytí tohoto roztoku vždy použitím 20 ml vody a vysušení bezvodým síranem hořečnatým se filtrát zahustí. Získaný zbytek se čistí bleskovou chromatografií na oxidu křemičitém s eluováním směsí pentanu a etheru, 3 : 2, obj. Frakce, homogenní se zřetelem na připravovaný produkt, se spojí a jejich zahuštěním se získá sloučenina, uvedená v nadpise, výtěžek 1,3 g, bezbarvá pevná látka, znečištěná dle ¹HNMR diisopropylhydrazindikarboxylátem.

Referenční příklad 87

Sůl (-)-efedrinu a kyseliny α -brom-(2-methylfenyl)-octové

Roztok 27,17 g (-)-efedrinu v 198 ml ethylesteru kyseliny octové se přikapává během 3 hodin do míchaného roztoku 39,7 g kyseliny α -brom-(2-methylfenyl)-octové a 5,75 g tetra-n-butyámoniumbromidu v 278 ml ethylesteru kyseliny octové za zdržování teploty v rozmezí 20 až 23°C. Takto

připravená suspenze se míchá při 20 až 23°C 2 hodiny, filtruje se a určitý podíl filtrátu, asi 300 až 350 ml se použije k dalšímu přenosu reakční směsi na filtr. Produkt se promyje dvakrát použitím vždy 100 ml ethylesteru kyseliny octové, následuje trojnásobné promytí vždy použitím 100 ml terc.-butyl-methyletheru a sušením při 35/40°C ve vakuu 40 až 50 torr se získá 47,2 g sloučeniny, uvedené v nadpise, tj. 78% dle stanovení chirální vysokotlakovou kapalinovou chromatografií za použití kolony Chiralpak AS (Diacel) s mobilní fází heptan/isopropylalkohol/kyselina trifluoroctová 960/40/2 dle objemu, detekce UF 254 nM.

Testy in vitro

A) Příprava receptorů ETA

Buňky A10 se ponechají růst za přítomnosti Dulbecco-modifikovaného prostředí s obsahem 10% hovězího sera. Dva dny po sklizni buběk z konečného prostředí se buňky odškrábnou z ochranné nádoby a odstřeďují se za 1500 otáček/10 minut při 4°C v odstředivce. Získané destičky se promyjí použitím 50 mM Hepes-ova pufru, pH 7,3 s obsahem 1mM chloridu vápenatého a 5 mM chloridu hořečnatého s resuspendováním za hustoty 140.000 buněk/ml v témže prostředí.

Suspenze buněk se potom zmrazí za užití směsí methanolu a pevného oxidu uhličitého s uskladněním za teploty -20°C jak je to třeba. K použití při testech se buňky ředí na potřebnou hustotu Hepes-ovým odfrem, pH 7,3.

B) Příprava ET_B Receptorů

Usmrtí se krysy přetnutím šíjw a mozková tkáň se vnese do ledem vychlazeného Tris-pufu, pH 7,4 s obsahem 0,25 M sacharosy, 3 mM kyseliny ethylendiamintetraoctové a malého množství inhibitorů proteás. Po homogenizování za použití homogenizátoru ze skla a teflonu se vzorky odstřeďují za teploty 4°C po 17 minut za 1000g, vzniklá horní kapalina se zachová.

Tento podíl se odstřeďuje 35 minut/4000g při 4°C a peletky se resuspendují v 50mM tris-pufre, pH 7,4, změří se koncentrace proteinu. Alikvotní podíly po 100 ml se zmrazí ve směsi methanolu a pevného oxidu uhličitého s uskladněním při -20°C, jak je to třeba. Pro použití se vzorek testované látky ředí na potřebnou koncentraci tris-pufrem, pH 7,4, s obsahem 0,1% albuminu s hovězího sera.

C) Testovací postupy

Byly provedeny testy za použití filtrace na moliporních destičkách s 96 žlábků s filtry 0,22 μ m v konečném objemu 250 ml. Směsi obsahující testovanou látku a (125 I)-ET-1 (20pM) v pufru hodnoty 7,4 s obsahem 0,1% albuminu hovězího séra se smísí buď s buňkami A10 nebo mozkovým proteinem. Celkové a nespecifické vazby se zmaří za nepřítomnosti či přítomnosti neznačené látky ET-1 (100 nM). Na jednu vlnku se použije asi 60.000 buněk A10 nebo 5 μ g mozkového proteinu. Destičky se inkubují na 2 hodiny při 37°C dříve než se reakce zakončí filtrací ve vakuu. Destičky se promyjí dvakrát při 4°C testovaným pufrem a filtry se použijí pro γ -počítání.

D) Výsledky

Sloučeniny dle tohoto vynálezu se vyznačují 50%ním inhibováním vazby (125 I)-ET-1 na A10 buňky ET_A receptorů v koncentraci od asi 10⁻⁹M až asi do 10⁻⁶M, s výhodou od asi 10⁻⁹M až asi do 10⁻⁸M. Sloučeniny dle tohoto vynálezu jsou selektivnějšími od asi 19.000 násobku do asi 50ti násobku pro receptory ET_A nebo receptory ET_B.

Testy in vivo

Účinek ET_A antagonistů v závislosti na dávkě byl vyhodnocen na tlakové odezvě vyvolané ET-1 za přítomnosti BQ 788

u připoutané krysy. Samci krysy (Sprague Dawley), hmotnost 250 až 250 g byli isoflurenem anestetizováni, připoutání a zavěno umělé dýchání. Krční žíla a karotida byly kanulovány pro podávání vehikula nebo testované látky, měřen byl krevní tlak i rychlost srdečních tepů. Byly podávány BQ 788 (3mg/kg) a testované sloučeniny 25 μ mol/kg, a to intravenózně 10 minut před kumulativní dývkovou odezvovou křivkou ET-1 (0,01 až 10 nmol/kg). U látek podle tohoto vynálezu u připoutaných krys byly pozorovány paralelní posuny směrem vpravo od kontroly vehikula v závislosti na dávce. Posun od vehikula pro každou antagonistickou látku ET byl propočten použitím dávky ET-1, jež způsobila změnu 40 mm Hg diastolického krevního tlaku. Rozmezí posunů, vyvolaných sloučeninami v rámci tohoto vynálezu za intravenózní dávky 25 μ mol/kg byl v rozmezí od 3 do 80, přičemž výhodná účinnost byla blíže k osmdesátinosábku.

JUDr. PETR KALENČÍK
advokát

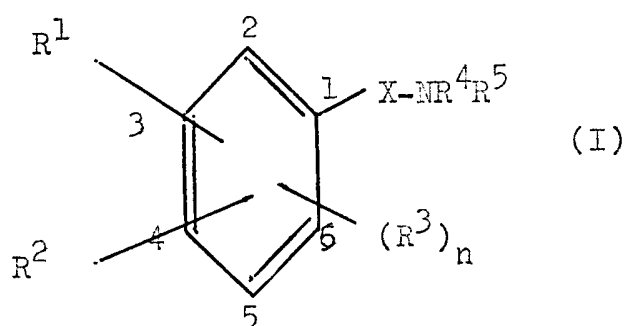
SPOLEČNÁ ADVOKÁTNÍ KANCELAR
VŠETČKA A PARTNERI
Hájkova 7
120 00 Praha 2

2236-97

Č.j.	52840
DOŠLO	15. VII. 97
URAD	PRŮMYSL. OVĚHO
VLASTNÍCTVÍ	PŘÍL.

P A T E N T O V Ě N Á R O K Y

1. Sloučeniny obecného vzorce I



kde

R^1 znamená skupinu CN, CH_2CH , $CH=CHCN$, CHO nebo $CH=CHCOOH$

R^2 znamená nižší arylalkoxylovou nebo nižší heteroarylalkoxylovou skupinu, nižší arylalkylthioskupinu nebo nižší heteroarylalkylthioskupinu, kdy každý z arylových nebo heteroarylových zbytků je případně substituován,

R^3 znamená halogen,

R^4 znamená případně substituovanou arylovou nebo případně substituovanou heteroarylovou skupinu,

R^5 znamená karboxylovou skupinu nebo kyselý isoster,

X znamená kyslík či síru, a

n znamená nulu nebo číslici 1,

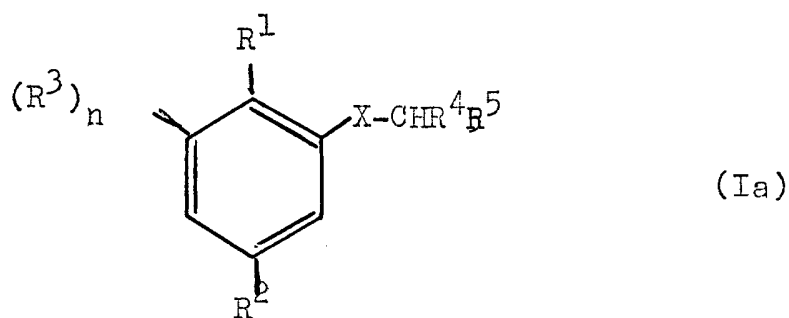
dále jejich N-oxidy, výchozí látky a odpovídající farmaceuticky přijatelné soli.

2. Sloučenina podle nároku 1, kde R^1 na navázán na kruh v poloze -2-.

3. Sloučenina podle nároku 1 nebo 2, kde R^2 je navázán na kruh v poloze 5.

4. Sloučenina podle kteréhokoli z předchozích nároků, kde R^3 je navázán na kruh v poloze 3.

5. Sloučenina obecného vzorce Ia



kde obecné symboly R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , n a X mají významy, jak byly uvedeny v nároku 1, jejich N-oxidy a výchozí látky, jakož i farmaceuticky přijatelné soli.

6. Sloučenina podle kteréhokoli z předchozích nároků, kde R^1 znamená skupinu CN.

7. Sloučenina podle kteréhokoli z předchozích nároků, kde R^2 znamená nižší heteroakylakoxylovou skupinu,

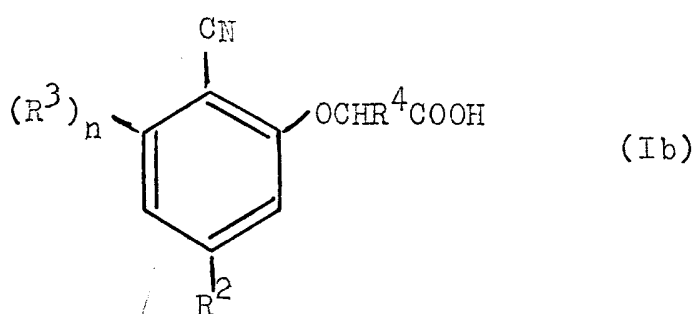
8. Sloučenina podle nároku 7, kde R^2 znamená skupinu heteroarylmethoxylovou.

9. Sloučenina podle kteréhokoli z předchozích nároků, kde R^4 znamená případně substituovanou aryllovou skupinu.

10. Sloučenina podle kteréhokoli z předchozích nároků, kde R^5 znamená skupinu karboxylovou.

11. Sloučenina podle kteréhokoli z předchozích nároků, kde X znamená kyslík.

12. Sloučenina obecného vzorce Ib



kde R^2 , R^3 , R^4 a n mají významy, jak jsou uvedeny v kterémkoli přináležejícím předchozím nároku, jejich N-oxidy a výchozí látky, jakož i odpovídající farmaceuticky příja-

telné soli.

13. Sloučenina podle kteréhokoli z předcházejících nároků, kde R^2 znamená skupinu pyridylmethoxylovou, pyridazinylmethoxylovou, thienylmethoxylovou, isothiazolylmethoxylovou nebo 1,3-benzodioxolylmethoxylovou.

14. Sloučenina podle kteréhokoli z předcházejících nároků, kde R^3 znamená fluor.

15. Sloučenina podle kteréhokoli z předcházejících nároků, kde R^4 znamená fenylovou skupinu, substituovanou v poloze ortho k fenylové skupině vztažmo ke zbytku se skupinou R^4 , nižší alkylovou skupinou, skupinou trifluormethylovou nebo chlorem s případnou ještě další substitucí jednou či vícekrátě halogenem, nižší alkylovou či nižší alkoxylovou skupinou či nitrilovou skupinou.

16. Sloučenina podle kteréhokoli z předcházejících nároků, kde chirální centrum, navázané na uhlíkový atom v poloze Δ k částici X ve skupině $-X-CHR^4R^5$, nebo na uhlíkový atom v poloze Δ ke kyslíkovému atomu ve skupině $-OCHR^4COOH$ má konfiguraci (S).

17. Sloučenina ze skupiny, kterou tvoří:
kyselina (RS)-(2-chlorfenyl)-[2-kyano-5-(4-pyridylmethoxy)-fenoxy]-octová,
kyselina (RS)-[2-kyano-5-(3-thienylmethoxy)-fenoxy]-fenyloctová,
kyselina (RS)-(2-chlorfenyl)-[2-kyano-5-(3-thienylmethoxy)-fenoxy]-octová,
kyselina (RS)-[5-(1,3-benzodioxol-5-ylmethoxy)-2-kyanofenoxy]-fenyloctová,
kyselina (RS)-[5-(1,3-benzodioxol-5-ylmethoxy)-2-kyanofenoxy]-(2-trifluormethylfenyl)-octová,
kyselina (RS)-[2-kyano-5-(3-thienylmethoxy)-fenoxy]-(2-methylfenyl)-octová,
kyselina (RS)-[5-(1,3-benzodioxol-5-ylmethoxy)-2-kyanofenoxy]-(2-chlorfenyl)-octová,

kyselina (RS)-(2-bromfenyl)-[2-kyano-5-(3-thienylmethoxy)-fenoxy]-octová,
kyselina (RS)-(2-chlorfenyl)-[2-kyano-5-(3-thienylmethoxy)-fenoxy]-octová,
kyselina (R)-(2-chlorfenyl)-[2-kyano-5-(3-thienylmethoxy)-fenoxy]-octová,
kyselina (S)-(2-chlorfenyl)-[2-kyano-5-(3-thienylmethoxy)-fenoxy]-octová,
kyselina (RS)-[2-kyano-5-(4-pyridylmethoxy)-fenoxy]-fenyl-octová,
kyselina (RS)-[2-kyano-5-(3-thienylmethoxy)-fenoxy]-(2-fluorfenyl)-octová,
kyselina (RS)-[2-kyano-5-(4-pyridylmethoxy)-fenoxy]-(2-methylfenyl)-octová,
kyselina (RS)-[2-kyano-5-(3-thienylmethoxy)-fenoxy]-(2-trifluormethylfenyl)-octová,
kyselina (RS)-(2-bromfenyl)-[2-kyano-5-(4-pyridylmethoxy)-fenoxy]-octová,
kyselina (RS)-[2-kyano-5-(4-pyridylmethoxy)-fenoxy]-(2-trifluormethylfenyl)-octová,
kyselina (S)-[2-kyano-5-(4-pyridylmethoxy)-fenoxy]-(2-methylfenyl)-octová,
kyselina (RS)-(2-chlorfenyl)-[2-kyano-5-(pyridazin-4-ylmethoxy)-fenoxy]-octová,
kyselina (RS)-[5-(1,3-benzodioxol-5-ylmethoxy)-2-kyanofenoxy]-(2-methylfenyl)-octová,
kyselina (RS)-(2-chlorfenyl)-[2-kyano-5-(isothiazol-4-ylmethoxy)-fenoxy]-octová,
kyselina (RS)-[2-kyano-5-(3-pyridylmethoxy)-fenoxy]-fenyl-octová,
kyselina (RS)-[2-formyl-5-(3-thienylmethoxy)-fenoxy]-fenyl-octová,
(RS)-N-[2-kyano-5-(3-thienylmethoxy)-fenoxy]-fenylacetyl}-4-isopropylbenzensulfonamid,
acetoxymethylester kyseliny (RS)-[2-kyano-5-(4-pyridylmethoxy)-fenoxy]-(2-methylfenyl)-octové,

kyselina (RS)-(2-chlorfenyl)-[2-kyano-3-fluor-5-(3-thienyl-methoxy)-fenoxy]-octová,
kyselina (RS)-[5-(benzoxazol-6-ylmethoxy)-2-kyanofenoxy]-
(2-chlorfenyl)-octová,
kyselina (RS)-[2-kyano-5-(4-pyridylmethoxy)-fenoxy]-[2-(3-methyl)-thienyl]-octová,
kyselina (RS)-[2-kyano-5-(thiazol-5-ylmethoxy)-fenoxy]-(2-methylfenyl)-octová,
kyselina (RS)-(2-chlorfenyl)-[2-kyano-3-fluor-5-(5-pyridyl-methoxy)-fenoxy]-octová,
(RS)-2-[2-chlorfenyl)-(1H-tetrazol-5-yl)-methoxy]-4-(4-pyridylmethoxy)-benzonitril,
kyselina (RS)-[3-chlor-2-kyano-5-(4-pyridylmethoxy)-fenoxy]-
(2-chlorfenyl)-octová,
kyselina (RS)-[5-(benzoxazol-6-ylmethoxy)-2-kyanofenoxy]-(2-methylfenyl)-octová,
kyselina (S)-[5-(1,3-benzodioxol-5-ylmethoxy)-2-kyanofenoxy]-(2-methylfenyl)-octová,
kyselina (S)-[5-(1,3-benzodioxol-5-ylmethoxy)-2-kyano-3-fluorfenoxy]-(2-methylfenyl)-octová,
kyselina (RS)-[2-kyano-5-(4-(3-fluorpyridyl)-methoxy)-fenoxy]-(2-methylfenyl)-octová,
(RS)-2-[2-methylfenyl)-(1H-tetrazol-5-yl)-methoxy]-4-(4-pyridylmethoxy)-benzonitril,
(RS)-4-(1,3-benzodioxol-5-ylmethoxy)-2-[2-methylfenyl)-(1H-tetrazol-5-yl)-methoxy]-benzonitril,
kyselina (RS)-[2-kyano-3-fluor-5-(4-pyridylmethoxy)-fenoxy]-(2-methylfenyl)-octová,
kyselina (RS)-[5-(benzoxazol-6-ylmethoxy)-2-kyano-3-fluorfenoxy]-(2-methylfenyl)-octová,
kyselina (RS)-[5-(1,3-benzodioxol-5-ylmethoxy)-2-kyano-3-(fluorfenoxy)]-(2-methylfenyl)-octová,
kyselina (RA)-5-benzyloxy-2-kyanofenoxy-(2-methylfenyl)-octová,

kyselina (RS)-[2-kyano-5-(furan-3-ylmethoxy)-fenoxy]-(2-methylfenyl)-octová,
(RS)-N-methoxy-[2-kyano-5-(3-thienylmethoxy)-fenoxy]-(2-methylfenyl)-acetamid,
jejich solváty, například hydráty a farmaceuticky přijatelné
adiční soli.

18. Sloučenina ze skupiny, kterou tvoří

Kyselina (RS)-(2-chlorfenyl)-[2-kyano-5-(4-pyridylmethoxy)-fenoxy]-octová,
kyselina (S)-[5-(1,3-benzodioxol-5-ylmethoxy)-2-kyanofenoxy]-(2-methylfenyl)-octová,
kyselina (RS)-[5-(1,3-benzodioxol-5-ylmethoxy)-2-kyanofenoxy]-(2-methylfenyl)-octová,
kyselina (RS)-[2-kyano-5-(4-pyridylmethoxy)-fenoxy]-(2-methylfenyl)-octová,
kyselina (S)-[2-kyano-5-(4-pyridylmethoxy)-fenoxy]-(2-methylfenyl)-octová,
kyselina (RS)-[5-(1,3-benzodioxol-5-ylmethoxy)-2-kyano-3-fluorfenoxy]-(2-methylfenyl)-octová,
kyselina (S)-[5-(1,3-benzodioxol-5-ylmethoxy)-2-kyano-3-fluorfenoxy]-2-methylfenyl]-octová, a
odpovídající solvátům například hydráty a odpovídající farmaceuticky přijatelné soli.

19. Kyselina (S)-[5-(1,3-benzodioxol-5-ylmethoxy)-2-kyanofenoxy]-(2-methylfenyl)-octová, její solváty, například hydráty a odpovídající farmaceutické vhodné soli.

20. Farmaceutický přípravek, obsahující sloučeninu podle nároku 1 spolu s farmaceuticky vhodným nosičem či excipients.

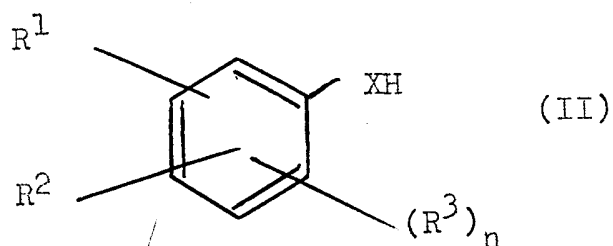
21. Farmaceutický přípravek k použití při léčbě chorobného stavu ve spojitosti se zhoubně nadměrným množstvím endothelinu nebo stavem onemocnění spojeným s patologickými podmínkami, které lze modulovat inhibováním endothelinu s tím, že přípravek obsahuje účinné množství sloučeniny dle nároku 1.

22. Sloučenina dle nároku 1 k použití v lékařství.

23. Použití sloučeniny dle nároku 1 k výrobě léku při ošetřování chorobného stavu ve spojitosti s fyziologickým nadbytkem endothelinu nebo chorobného stavu ve spojitosti s patologickými podmínkami, které lze modulovat inhibováním endothelinu.

24. Použití sloučeniny dle nároku 1 v kombinací terapii s jedním či více inhibitory konverze endothelinu, antagonistů receptoru angiotensinu II, ledvinových anhibitorů, inhibitorů enzymů přeměňujících angiotensin, agonistů α - a β -adrenoreceptorů a antagonistů, diuretik, aktivátoru draslíkové cesty, antagonistů cesty vápníku, dusičnanů, antiarytmických činidel, pozitivních inotropních činidel, agonistů receptorů serotoninu i odpovídajících antagonistů, antagonistů faktoru aktivujících destičky, antagonistů receptoru histaminu, inhibitorů protonového čerpání, činidel antithrombotických a thrombolytických, činidel snižujících lipidy, antibiotických činidel a inhibitorů fosfodiesteras; při léčbě chorobných stavů ve spojitosti s fyziologicky zhoubným nadbytkem endothelinu nebo onemocněními, spojenými s patologickými stavy, jež lze modulovat inhibováním endothelinu.

25. Způsob přípravy sloučenin obecného vzorce I dle bodu 1, vyznačující se tím, že se
A) působí na sloučeninu obecného vzorce II



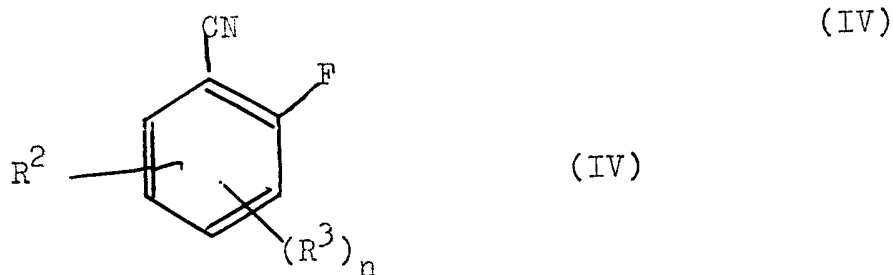
sloučeninou obecného vzorce III



kde Y znamená odštěpující se skupinu, jako je halogen nebo skupina aryl- či alkylsulfonyloxylová, například

methansulfonyloxylová či p-toluensulfonyloxylová a R^{5a} znamená chráněný derivát R^5 , počítaje v to amoniové soli karboxylových kyselin, to s následným odstraněním ochránících skupin, nebo

B), pokud R^1 znamená nitrilovou skupinu, vázanou na cyklus v poloze -2-, se působí na sloučeninu obecného vzorce IV

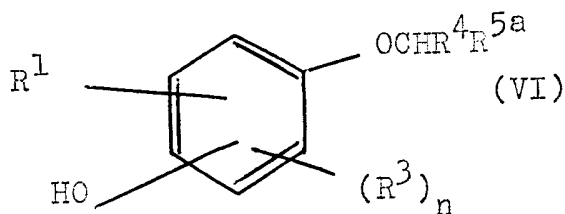


sloučeninou obecného vzorce V



nebo odpovídajícím thiolem, nebo

C) pokud X znamená kyslík a R^2 je nižší arylalkoxylová či nižší heteroarylalkoxylová skupina, působí se na sloučeninu obecného vzorce VI



kde R^{5a} znamená chráněný/derivát R^5 , arylalkylhalogenidem nebo heteroarylalkylhalogenidem za přítomnosti vhodné báze

s následným odstraněním jakékoli ochranní skupiny, pokud je přítomna, to za tvorby soli nebo výchozí látky s konverzí R^5 na α -soster karboxylové kyseliny jako případný další stupeň.

26. Způsob léčení chorobných stavů schopných zlepšení při podávání inhibitoru endothelinu, záležející v tom, že se podává postiženému pacientovi účinné množství sloučeniny podle nároku 1.

27. Sloučenina, jak je zde v podstatě popsána s odvoláním na příklady.

JUDr. Petr VALLISCH
advokát.


SPOLEČNÁ ADVOKÁTNÍ KANCELAR
VŠETEČKA A PARTNERI
Hájkova 2
130 00 Praha 3