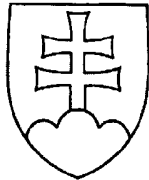


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

PATENTOVÝ SPIS

- (21) Číslo prihlášky: 822-95
(22) Dátum podania prihlášky: 15. 12. 1993
(24) Dátum nadobudnutia účinkov patentu: 7. 1. 2002
Vestník ÚPV SR č.: 1/2002
(31) Číslo prioritnej prihlášky: 994 869
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: 22. 12. 1992
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: US
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: 6. 12. 1995
Vestník ÚPV SR č.: 12/1995
(47) Dátum sprístupnenia patentu verejnosti: 20.12.2001
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: PCT/CA93/00541
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: WO94/14815

(11) Číslo dokumentu:

282 409

(13) Druh dokumentu: B6

(51) Int. Cl.⁷:

C07D 495/04
C07D 491/048
C07D 513/04
A61K 31/44
/(C07D 495/04
C07D3 33:00
C07D 221:00)
(C07D 491/048
C07D 307:00
C07D 221:00)
(C07D 513/04
C07D 277:00
C07D 221:00)

(73) Majiteľ: Merck Frosst Canada & Co. / Merck Frosst Canada & Cie., Halifax, Nova Scotia, CA;

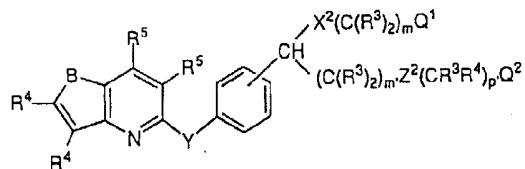
(72) Pôvodca: Young Robert N., Senneville, Quebec, CA;
Labelle Marc, Ile Perrot, Quebec, CA;
Leblanc Yves, Kirkland, Quebec, CA;
Xiang Yi Bin, Cambridge, MA, US;
Lau Cheuk L., Ile Bizard, Quebec, CA;
Dufresne Claude, Dollard Des Ormeaux, Quebec, CA;
Gereau Yves, Ile Perrot, Quebec, CA;

(74) Zástupca: Majlingová Marta, Ing., Bratislava, SK;

(54) Názov: Heterocyklické kyseliny, ich použitie na výrobu farmaceutických prostriedkov a farmaceutický prostriedok s ich obsahom

(57) Anotácia:

Sú opísane heterocyklické kyseliny všeobecného vzorca (I), v ktorom B znamená síru alebo kyslík, R³ znamená atóm vodíka alebo skupinu R², R⁴ znamená atóm vodíka, atóm halogénu, -CN, CF₃ alebo S(O)₂R², R⁵ znamená atóm vodíka alebo atóm halogénu a význam ďalších substituentov a symbolov je uvedený v opise, ako aj ich farmaceuticky prijateľné soli. Tieto zlúčeniny antagonizujú pôsobenie leukotriénov a je možné ich použiť na výrobu farmaceutických prostriedkov na liečenie astmy, alergií, zápalových stavov a ako zlúčeniny s cytoprotektívnym účinkom. Sú vhodné aj na liečenie angíny, kŕčov mozgových ciev, nefritídy, hepatitídy, endotoxémie, ureitídy a odmietnutia štepov. Ďalej je opísaný farmaceutický prostriedok s ich obsahom.



(I)

SK 282409 B6

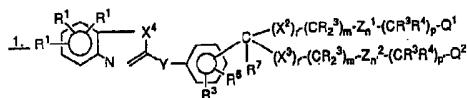
Oblasť techniky

Vynález sa týka skupiny heterocyklických kyselín, ktoré sú antagonizujúce leukotriénu, použitia týchto kyselín na výrobu farmaceutických prostriedkov a tiež farmaceutických prostriedkov s obsahom týchto látok.

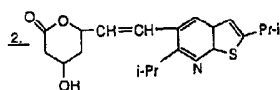
Doterajší stav techniky

Leukotriény tvoria skupinu miestne pôsobiacich hormónov a sú v živých organizmoch produkované z kyseliny arachidonovej. Hlavnými leukotriénmi sú leukotrién B₄ (skratka LTB₄), LTC₄, LTD₄ a LTE₄. Biosyntéza týchto leukotriénov začína pôsobením enzýmu 5-lipoxygenázy na kyselinu arachidonovú za vzniku epoxidu, ktorý je známy ako leukotrién A₄ (LTA₄), ktorý je potom v ďalších enzymatických stupňoch premenený na iné leukotriény. Ďalšie podrobnosti, týkajúce sa biosyntézy a metabolizmu leukotriénov, je možné nájsť v publikácii *Leukotrienes and Lipoxygenases*, ed. J. Rokach, Elsevier, Amsterdam, 1989. Pôsobenie leukotriénov v živých systémoch a ich úloha pri vzniku rôznych chorobných stavov je v uvedenej publikácii taktiež podrobne diskutovaná.

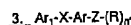
V US patentovom spise č. 4 957 932, Young a ďalší, sa opisujú zlúčeniny uvedeného vzorca (I) ako látky, antagonizujúce leukotrién a ako inhibitory biosyntézy leukotriénu. Zlúčeniny podľa vynálezu sa líšia od uvedených látok predovšetkým odlišným heterocyklickým kruhom na ľavej strane svojej štruktúry. V EP č. 367 235, Fujikawa, sa opisuje thieno[2,3-b]pyridín vzorca (II), ale miesto väzby a povaha hlavného substituenta sú odlišné od zlúčenín podľa vynálezu. V US patentovom spise č. 4 794 188, Musser a ďalší, sa opisujú zlúčeniny vzorca (III) ako inhibitory lipoxygenázy s protizápalovým a protialergickým účinkom. Ale tiež tieto látky sa líšia od zlúčenín podľa vynálezu najmä tým, že skupina Ar₁ je odlišná od skupiny HETA v zlúčeninách podľa vynálezu.



U.S. P. 4,957,932



EP 367,235

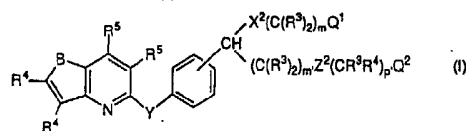


U.S. P. 4,794,188

Podstata vynálezu

Podstata vynálezu tvoria heterocyklické kyseliny, ktoré majú antagonizujúci účinok vzhľadom na leukotrién, použitie týchto látok na výrobu farmaceutických prostriedkov a farmaceutické prostriedky s obsahom týchto látok, ktoré sú určené na liečenie astmy, rôznych alergií, zápalových stavov a okrem toho ide o cytoprotektívne prostriedky. Ďalej je možné tieto farmaceutické prostriedky použiť na liečenie angíny, kŕčov mozgových ciev, zápalu ľadvín, hepatitídy, endotoxémie, ureitídy a odmietnutia štepu.

Podstata vynálezu teda tvoria heterocyklické kyseliny všeobecného vzorca (I)



kde

B znamená síru alebo kyslík;

R² znamená C₁₋₇alkyl, C₃₋₇cykloalkyl, C₂₋₇alkenyl, C₃₋₇cykloalkenyl, C₂₋₇alkinyl, C₅₋₇cykloalkinyl, -CF₃, -CH₂F, -CHF₂, Ph(R²⁶)₂, CH₂Ph(R²⁶)₂ alebo -CH₂CH₂Ph(R²⁶)₂ alebo môžu dve skupiny R², viazané na ten istý atóm tvoriť až osemčlenný kruh s obsahom atómu uhlíka a až dvoch heteroatómov zo skupiny kyslík, síra a dusík;

R³ znamená atóm vodíka alebo skupinu R²;

R⁴ znamená atóm vodíka, atóm halogénu, -CN, CF₃ alebo S(O)₂R²;

R⁵ znamená atóm vodíka, atóm halogénu;

R⁶ znamená -(CH₂)₅-C(R⁷)₂-(CH₂)₅-R⁸ alebo -CH₂CON(R²⁰)₂;

R⁷ znamená atóm vodíka, C₁₋₇alkyl alebo C₃₋₇cykloalkyl;

R⁸ znamená

A) monocyklický alebo bicyklický heterocyklický zvyšok, obsahujúci v jadre 3 až 12 atómov uhlíka a jeden alebo dva heteroatómy zo skupiny dusík, síra a kyslík, pričom každý kruh je tvorený piatimi alebo šiestimi atómami, alebo

B) zvyšok W-R⁹;

R⁹ obsahuje až 21 atómov uhlíka, pričom ide o

1) uhľovodíkový zvyšok alebo

2) acylový zvyšok organickej acyklickej alebo monocyklickej karboxylovej kyseliny s obsahom najviac jedného heteroatómu v kruhu;

R¹¹ znamená C₁₋₇alkyl, C₃₋₇cykloalkyl, -COR¹⁴, -Ph(R²⁶)₂, -CH₂Ph(R²⁶)₂ alebo -CH₂CH₂Ph(R²⁶)₂;

R¹² znamená atóm vodíka, R¹¹ alebo môžu dve skupiny R¹², viazané na ten istý atóm dusíka tvoriť nasýtený kruh s 5 alebo 6 členmi s obsahom atómov uhlíka a až dvoch heteroatómov zo skupiny kyslík, síra alebo dusík;

R¹³ znamená C₁₋₇alkyl, C₂₋₇alkenyl, C₂₋₇alkinyl, C₃₋₇cykloalkyl, C₃₋₇cykloalkenyl, C₅₋₇cykloalkinyl, -CF₃, -Ph(R²⁶)₂, -CH₂Ph(R²⁶)₂ alebo -CH₂CH₂Ph(R²⁶)₂;

R¹⁴ znamená atóm vodíka alebo R¹³;

R²⁰ znamená atóm vodíka, C₁₋₇alkyl, C₃₋₇cykloalkyl, -Ph(R²⁶)₂, -CH₂Ph(R²⁶)₂ alebo -CH₂CH₂Ph(R²⁶)₂ alebo môžu dve skupiny R²⁰, viazané na ten istý atóm dusíka tvoriť nasýtený kruh s 5 alebo 6 členmi, obsahujúci atómy uhlíka a až dva heteroatómy zo skupiny kyslík, síra alebo dusík;

R²³, R²⁴ nezávisle znamenajú atóm vodíka, C₁₋₇alkyl, C₃₋₇cykloalkyl, -CN, -CF₃, -COR³, -CO₂R⁷, CON(R²⁰)₂, OR³, SR², S(O)R², S(O)₂R², -N(R¹²)₂, atóm halogénu;

R²⁶ znamená atóm vodíka, C₁₋₇alkyl, C₃₋₇cykloalkyl, -SR²⁷, -OR²⁸, -N(R²⁸)₂, -CO₂R⁷, -CON(R²⁸)₂, -COR⁷, -CN, -CF₃, -NO₂, -SCF₃ alebo atóm halogénu;

R²⁷ znamená C₁₋₇alkyl, C₃₋₇cykloalkyl, fenyl alebo benzylný;

R²⁸ znamená R²⁷, atóm vodíka alebo -COR⁷ alebo môžu dve skupiny R²⁸, viazané na ten istý atóm dusíka tvoriť kruh s 5 alebo 6 členmi, obsahujúci atómy uhlíka a až dva heteroatómy zo skupiny kyslík, síra alebo dusík;

m a m' nezávisle znamenajú 1 až 6;

p' znamená 0 alebo 1;

s znamená 0 až 3;

Q¹ znamená -CO₂R³, -CO₂R⁶, -CONHS(O)₂R¹³, tetrazol-5-yl alebo -C(R³)₂OH;

Q² znamená C(R³)₂OR³, atóm halogénu, C₁₋₇alkyl alebo C₃₋₇cykloalkyl;

X² znamená S alebo O;

Y znamená -CH=CH-, -CH₂-O-, -CH₂-CH₂-, -C≡C- alebo



Z² znamená HET(R²³R²⁴); a

HET znamená dvojjväzbový zvyšok benzénu alebo tiofénu;

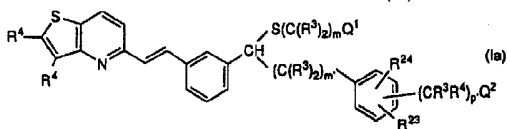
a kde C₃₋₇ cykloalkyl znamená uhl'ovodík obsahujúci jeden alebo viac kruhových systémov s 3 až 7 atómami uhlíka s uhl'ovodíkom, ktorý má až do 7 atómov uhlíka;

C₃₋₇ cykloalkenyl znamená alkenylovú skupinu s 3 až 7 atómami uhlíka, ktorá obsahuje kruhový systém s 3 až 7 atómami uhlíka a v ktorom alkenylová dvojitá väzba môže byť situovaná kdekoľvek v štruktúre; a

C₅₋₇ cykloalkinyl znamená alkinylovú skupinu s 5 až 7 atómami uhlíka, ktorá obsahuje kruhový systém s 3 až 5 atómami uhlíka;

ako aj farmaceuticky prijateľné soli týchto zlúčenín.

Výhodnými zlúčeninami podľa vynálezu všeobecného vzorca (I) sú kyseliny všeobecného vzorca (Ia)



kde

R³ znamená atóm vodíka alebo skupinu R², pričom R² znamená C₁₋₇alkyl, C₃₋₇cykloalkyl alebo môžu dve skupiny

R³, viazané na ten istý atóm uhlíka tvoriť kruh s 3 až 6 členmi, prípadne obsahujúci jeden atóm kyslíka alebo atóm síry;

R⁴ znamená atóm vodíka alebo halogénu, CN, CF₃ alebo S(O)₂R²;

R²³ a R²⁴ nezávisle znamenajú atóm vodíka alebo halogénu, C₁₋₇alkyl, C₃₋₇cykloalkyl;

m a m' nezávisle znamenajú 1 až 5;

p' znamená 0 alebo 1,

Q¹ znamená CO₂R³, tetrazol-5-yl, -CONHS(O)₂R¹³ a

Q² znamená C(R³)₂OH.

V priebehu prihlášky budú použité nasledujúce skratky:

Ac	= acetyl
AIBN	= 2,2'-azobisisobutyronitril
Bn	= benzyl
DHP	= 2,3-dihydro-4H-pyrán
DIBAL	= diizobutylaluminiumhydrid
DIPHOS	= 1,2-bis(difenylfosfín)etán
DMAP	= 4-(dimetylamino)pyridín
DMF	= N,N-dimetylformamid
DMSO	= dimetylsulfoxid
Et ₃ N	= trietylamín
Fur	= furándiyl
KHMDS	= hexametyldisilazan draselný
LDA	= lítiumdiizopropylamid
MCPBA	= kyselina metachlórperbenzoová
Ms	= metánsulfonyl = mesyl
MsO	= metánsulfonyl = mesylát
NBS	= N-brómsukcínimid
NCS	= N-chlór-sukcínimid
NSAID	= nesteroidná protizápalová látka

PCC	= pyridíniumchlórchroman
PDC	= pyridíniumdichroman
Ph	= fenylyl
Phe	= benzéndiyl
PPTS	= pyridínium-p-toluénsulfonyl
pTSA	= kyselina p-toluénsulfonylová
Pye	= pyridíndiyl
rac.	= racemický
Tdz	= 1,2,5-tiadiazol-3,4-diyl
Tf	= trifluórmetylsulfonyl = triflyl
TfO	= trifluórmetylsulfonyl = triflát
Th	= 2- alebo 3-tienyl
THF	= tetrahydrofurán
Thi	= tioféndiyl
THP	= tetrahydropyran-2-yl
TLC	= chromatografia na tenkej vrstve
Ts	= p-toluénsulfonyl = tosyl
TsO	= p-toluénsulfonyl = tosylát
Tz	= 1H (alebo 2H)-tetrazol-5-yl
C ₃ H ₅	= alylyl

Skratky alkylových skupín:

Me	= metyl
Et	= etyl
n-Pr	= n-propyl
i-Pr	= izopropyl
n-Bu	= n-butyl
i-Bu	= izobutyl
s-Bu	= sek.butyl
t-Bu	= terc.butyl
c-Pr	= cyklopropyl
c-Bu	= cyklobutyl
c-Pen	= cyklopentyl
c-Hex	= cyklohexyl

Pojmy alkyl, alkenyl a alkinyl znamenajú lineárne, rozvetvené a cyklické zvyšky a ich kombinácie.

Pojem „alkyl“ zahŕňa cykloalkylové a nižšie alkylové zvyšky až do 20 uhlíkových atómov. Príkladom alkylových skupín môžu byť oktyl, nonyl, undecyl, dodecyl, tridecyl, tetradecyl, pentadecyl, eikosyl, 3,7-dietyl-2,2-dimetyl-4-propylnonyl a podobne.

Pojem „nižší alkyl“ zahŕňa aj pojem „nižší cykloalkyl“ a znamená alkylové skupiny s 1 až 7 atómami uhlíka. Ako príklad nižších alkylových skupín je možné uviesť metyl, etyl, propyl, izopropyl, butyl, s- a t-butyl, pentyl, hexyl, heptyl a podobne.

Cykloalkyl zahŕňa aj nižší cykloalkyl, ide o uhl'ovodíkový zvyšok, obsahujúci jeden alebo väčší počet kruhov s 3 až 12 atómami uhlíka až do 20 uhlíkových atómov. Ako príklady je možné uviesť cyklopropyl, cyklopentyl, cykloheptyl, adamantyl, cyklohexylmetyl, 2-etyl-1-bicyklo[4.4.0]-decyl a podobne.

Nižší cykloalkyl znamená uhl'ovodíkový zvyšok, obsahujúci jeden alebo väčší počet kruhov s 3 až 7 atómami uhlíka s celkovým množstvom až 7 atómov uhlíka. Príkladom týchto skupín môžu byť cyklopropyl, cyklopropylmetyl, cyklobutyl, 2-cyklopentyletyl, cykloheptyl, bicyklo[2.2.1]hept-2-yl a podobne.

Pojem „alkenyl“ zahŕňa aj cykloalkenylové a nižšie alkenylové zvyšky s 2 až 20 atómami uhlíka. Príkladom alkenylových skupín môžu byť alylyl, 5-decen-1-yl, 2-dodecan-1-yl a podobne.

Nižší alkenyl zahŕňa aj nižší cykloalkenyl a znamená alkenylové skupiny s 2 až 7 atómami uhlíka. Ako príklady nižších alkenylových skupín je možné uviesť vinyl, alylyl,

izopropenyl, pentenyl, hexenyl, heptenyl, 1-propenyl, 2-butenyl, 2-metyl-2-butenyl a podobne.

Pojem „cykloalkenyl“ zahŕňa nižšie cykloalkenylové zvyšky a znamená alkenylové skupiny s 3 až 20 atómami uhlíka, včítane kruhov s 3 až 12 atómami uhlíka, v ktorých môže byť alkenylová dvojitá väzba uložená kdekoľvek v štruktúre. Ako príklady takýchto skupín je možné uviesť cyklopropen-1-yl, cyklohexen-3-yl, 2-vinyladamant-1-yl, 5-metylen-dodec-1-yl a podobne.

Nižší cykloalkenylový zvyšok znamená alkenylóvu skupinu s 3 až 7 atómami uhlíka, zahŕňajúci kruh s 3 až 7 atómami uhlíka, pričom dvojitá väzba môže byť umiestnená kdekoľvek v štruktúre. Príkladom nižších cykloalkenylových skupín môžu byť cyklopropen-1-yl, cyklohexe-3-yl, 2-cyklopentyleten-1-yl a podobne.

Pojem „alkinyl“ zahŕňa aj cykloalkinylový zvyšok a nižší alkinylový zvyšok s 2 až 20 atómami uhlíka. Ako príklady alkinylových skupín je možné uviesť etinyl, 2-pen-tadecin-1-yl, 1-eikozin-1-yl a podobne.

Nižšie alkinylové zvyšky zahŕňajú aj nižšie cykloalkinylové zvyšky, ide o skupiny s 2 až 7 atómami uhlíka. Príkladom nižších alkinylových skupín môžu byť etinyl, propargyl, 3-metyl-1-pentynyl, 2-heptynol a podobne.

Cykloalkinylový zvyšok zahŕňa aj nižší cykloalkinylový zvyšok a znamená skupiny s 5 až 20 atómami uhlíka včítane kruhu s 3 až 20 atómami uhlíka. Trojitá väzba môže byť uložená kdekoľvek za predpokladu, že v prípade, že sa táto väzba nachádza vnútri kruhu, musí tento kruh obsahovať aspoň 10 atómov. Príkladom takýchto zvyškov môžu byť cyklo-dodec-3-yl, 3-cyklohexyl-1-propin-1-yl a podobne.

Nižšie cykloalkinylové zvyšky sú skupiny s 5 až 7 atómami uhlíka, zahŕňa kruh s 3 až 5 atómami uhlíka. Príkladom týchto skupín môžu byť cyklopropyletynyl, 3-(cyklobutyl)-1-propinyl a podobne.

Nižšia alkoxykupina obsahuje 1 až 7 atómov uhlíka, pričom môže ísť o priamy, rozvetvený alebo cyklický zvyšok. Ako príklady týchto skupín je možné uviesť metoxy-, etoxy-, propoxy-, izopropoxy-, cyklopropoxy-, cyklohexyloxykupinu a podobne.

Nižšia alkyltioskupina zahŕňa skupiny s 1 až 7 atómami uhlíka s priamou, rozvetvenou alebo cyklickou konfiguráciou. Ako príklady týchto skupín je možné uviesť metyltio-, propyltio-, izopropyltio-, cykloheptyltioskupinu a podobne. Ako príklad je možné uviesť vzorec propyltioskupiny, $-SCH_2CH_2CH_3$.

Nižšia alkylsulfonylová skupina zahŕňa skupiny s 1 až 7 atómami uhlíka s priamym, rozvetveným alebo cyklickým reťazcom. Ako príklady takýchto skupín je možné uviesť metylsulfonyl, 2-butylsulfonyl, cyklohexylmetylsulfonyl a podobne. Na ilustráciu je možné uviesť vzorec 2-butylsulfonylovej skupiny $-S(O)_2CH(CH_3)CH_2CH_3$.

Pod pojmom „alkylkarbonyl“, ktorý zahŕňa aj nižšie alkylkarbonylové zvyšky sa rozumie zvyšky s 1 až 20 atómami uhlíka s priamym, rozvetveným alebo cyklickým reťazcom. Ako príklady alkylkarbonylových skupín je možné uviesť formyl, 2-metylbutanoyl, oktadekanoyl, 11-cyklohexylundekanoyl a podobne. Napríklad 11-cyklohexylundekanoylovú skupinu je možné vyjadriť vzorcom $c\text{-Hex}-(CH_2)_{10}\text{-CO}$.

Nižšie alkylkarbonylové zvyšky obsahujú 1 až 8 atómov uhlíka v priamom, rozvetvenom alebo cyklickom reťazci. Ako príklady týchto zvyškov je možné uviesť formyl, 2-metylbutanoyl, cyklohexylacetyl a podobne. Ako príklad môže byť uvedená 2-metylbutanoylová skupina, ktorú je možné vyjadriť vzorcom $\text{-COCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$.

Pojem $\text{Ph}(\text{R}^{26})_2$ znamená fenylovú skupinu, substituovanú dvoma skupinami R^{26} .

Atómy halogénu zahŕňajú atómy fluóru, chlóru, brómu a jódu.

Význam akéhokoľvek substituenta, napríklad R^7 , R^{12} , R^{26} a podobne v určitej molekule je zásadne nezávislý od významu toho istého substituenta na inom mieste tej istej molekuly. To znamená, že zvyšok $-\text{N}(\text{R}^{12})_2$ môže znamenať skupiny $-\text{NHH}$, $-\text{NHCH}_3$, $-\text{NHC}_6\text{H}_5$ a podobne.

Kruhy, ktoré vzniknú v prípade spojenia dvoch skupín R^2 môžu byť cyklopropánový, cyklobutánový, cyklopentánový, cyklohexánový, cykloheptánový, cyklooktánový, oxetánový, tetrahydrofuranový, tetrahydropyránový, tetrahydrotiofénový, tetrahydrotiopyránový, pyrrolidínový, piperidínový, morfolínový, tiamorfolínový a piperazínový kruh.

Heterocyklické zvyšky, ktoré vzniknú pri spojení dvoch skupín R^{12} , R^{20} alebo R^{27} s atómom dusíka môžu byť pyrrolidínový, piperidínový, morfolínový, tiamorfolínový, piperazínový a N-metylpiperazínový zvyšok.

V prípade, že skupiny Q^1 a R^{22} vytvoria s atómom uhlíka, na ktorý sú viazané, kruh, môže ísť o laktónové, laktámové a tiolaktónové kruhy.

Estery, ktoré sú prekuzory Q (to znamená v prípade, že $\text{Q} = \text{COOR}^6$) zahŕňa také estery, ktoré boli opísané v publikáciách Saari a ďalší, J. Med. Chem., 21, č. 8, 746 až 753, 1978, Sakamoto a ďalší, Chem. Pharm. Bull., 32, č. 6, 2241 až 2248 a Bundgaard a ďalší, J. Med. Chem., 30, č. 3, 451 až 454, 1987. V rámci významu symbolu R^8 je možné uviesť napríklad nasledujúce monocyklické alebo bicyklické heterocyklické zvyšky:

2,5-dioxo-1-pyrrolidinyl
(3-pyridinylkarbonyl)aminoskupina
1,3-dihydro-1,3-dioxo-2H, izoindol-2-yl
1,3-dihydro-2H-izoindol-2-yl
2,4-imidazolindion-1-yl
2,6-piperidindion-1-yl
2-imidazolyl
2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl
piperidin-1-yl
morfolin-1-yl a
piperazin-1-yl.

Pod pojmom „štandardná aminokyselina“ sa rozumie nasledujúce aminokyseliny: alanín, asparagín, kyselina asparagová, arginín, cysteín, kyselina glutamová, glutamín, glycin, histidín, izoleucín, lyzín, metionín, fenylalanín, prolín, serín, treonín, tryptofán, tyrozin a valín, takto sú uvedené kyseliny opísané aj v publikácii F. H. C. Crick, Symposium of the Society of Experimental Biology, 1958, 12, str. 140.

Optické izoméry, diastereoméry a geometrické izoméry.

Niektoré opísané zlúčeniny obsahujú jedno alebo väčší počet centier asymetrie a tým vznikajú diastereoméry a optické izoméry. Vynález zahŕňa všetky takéto diastereoméry a ich racemické a rozdelené, enantiomerne čisté formy a ich farmaceuticky prijateľné soli.

Niektoré z opísaných zlúčenín obsahujú dvojité väzby olefinového typu. Pokiaľ nie je vyslovene uvedené inak, zahŕňa v tomto prípade vynález oba geometrické izoméry týchto zlúčenín, E aj Z.

Soli

Farmaceutické prostriedky podľa vynálezu obsahujú ako svoju účinnú zložku zlúčeninu všeobecného vzorca (I) alebo jej farmaceuticky prijateľnú soľ a okrem toho môžu obsahovať farmaceutický nosič a prípadne ďalšie účinné zložky. Pojem „farmaceuticky prijateľná soľ“ zahŕňa soli,

prípravené s použitím netoxických báz a to anorganických a organických báz. Soli, odvodené od anorganických báz zahŕňajú soli hliníka, amónne soli, soli vápenaté, meďnaté, železnaté, železité, lítné, horečnaté, mangánové, manganičité, draselné, sodné, zinočnaté a podobne. Zvlášť výhodné sú soli amónne, vápenaté, horečnaté, draselné a sodné. Soli, odvodené od farmaceuticky prijateľných netoxických organických báz zahŕňajú soli s primárnymi, sekundárnymi a terciárnymi amínmi, so substituovanými amínmi, včítane prírodné sa vyskytujúcich substituovaných amínov, s cyklickými amínmi a s bázičnými ionomeničovými živcami, môže ísť o soli s arginínom, betaínom, kofeínom, cholínom, N,N-dibenzyletyléndiamínom, dietylaminom, 2-dietylaminoetanolom, 2-dimetylaminoetanolom, etanolaminom, etyléndiamínom, N-etylmorfolínom, N-etyl-piperidínom, glukamínom, glukozamínom, histidínom, hydrabamínom, izopropylamínom, lyzínom, metylglukamínom, morfolínom, piperazínom, piperidínom, polyaminoživcami, prokaínom, purínmi, treobromínom, trietylaminom, trimetylaminom, tripropylaminom, trometamínom a podobne.

V prípade, že zlúčenina podľa vynálezu má bázičnú povahu, je možné pripraviť soli s farmaceuticky prijateľnými netoxickými kyselinami včítane anorganických a organických kyselín. Tieto kyseliny zahŕňajú kyselinu octovú, benzénsulfónovú, benzoovú, gáfosulfónovú, citrónovú, etánsulfónovú, fumarovú, glukonovú, glutamovú, bromovodíkovú, chlorovodíkovú, izetionovú, mliečnu, maleínovú, jablčnú, mandľovú, metánsulfónovú, mukónovú, dusičnú, pamoovú, pantotenovú, fosforečnú, jantárovú, sírovú, vinnú, p-toluénsulfónovú a podobne. Zvlášť výhodné sú kyselina citrónová, bromovodíková, chlorovodíková, maleínová, fosforečná, sírová a vinná.

Je zrejmé, že v uvedených farmaceutických prostriedkoch sa v prípade, že sa ide o zlúčeniny všeobecného vzorca (Ia), rozumejú vždy ich farmaceuticky prijateľné soli.

Použitie zlúčenín podľa vynálezu

Vzhľadom na schopnosti zlúčenín všeobecného vzorca (I) antagonizovať leukotriény, je možné tieto látky použiť na prevenciu alebo na liečenie chorobných príznakov, ktoré boli vyvolané u človeka pôsobením leukotriénov. Ide najmä o liečenie, prevenciu alebo zmiernenie príznakov nasledujúcich ochorení u cicavcov a zvlášť u človeka.

1. Pľúcne ochorenia včítane astmy, chronickej bronchitídy a podobných obštrukčných chorôb dýchacích ciest,
2. alergie a alergické reakcie ako nádcha, kontaktné kožné zápal, alergický zápal spojiviek a podobne,
3. zápal, ako artritída alebo zápal časti hrubého čreva,
4. rôzne bolestivé stavy,
5. kožné poruchy, ako atopický exém a podobne,
6. ochorenie srdca a cievneho systému, ako sú angína, ischémia srdcového svalu, zvýšený krvný tlak, zhlukovanie krvných doštičiek a podobne,
7. nedostatočnosť ľadvín z ischémie na imunologickom alebo chemickom (cyklosporín) podklade,
8. migréna alebo iné záchvatovité bolesti hlavy,
9. očné choroby, napríklad zápal dúhovky,
10. hepatitída, ktorá je dôsledkom chemických, imunologických alebo infekčných podnetov,
11. traumatické alebo šokové stavy, napríklad stavy po opálení, endotoxemické stavy a podobne,
12. odmietnutie transplantovaných štepov,
13. prevencia vedľajších príznakov pri liečebnom podávaní niektorých cytokínov, napríklad Interleukínu II alebo faktora nekrózy nádorov,

14. chronické ochorenia pľúc, ako je cystická fibróza, zápal priedušiek a iné ochorenia dýchacích ciest a

15. zápal žlčníka.

Zlúčeniny podľa vynálezu je teda možné použiť na liečenie alebo na prevenciu rôznych chorobných stavov u cicavcov a zvlášť u človeka včítane erozívneho zápalu žalúdočnej sliznice alebo sliznice pažeráka, hnačky, kŕčov mozgových ciev, predčasného pôrodu, samovoľného potratu, ťažkostiach pri menštruácii, ischémie, poškodenia alebo nekrózy pečenej tkaniva, slinivky, ľadvín alebo srdcového svalu chemickými látkami, poškodenia pečene hepatotoxickými látkami, ako je CCl₄ a D-galaktózamín, ischemického zlyhania obličiek, poškodenia pečene na základe iných ochorení, poškodenia slinivky brušnej úrazom alebo stresom a zlyhania obličiek, vyvolaných glycerolom. Zlúčeniny podľa vynálezu majú taktiež cytoprotektívne účinky.

Cytoprotektívne účinky zlúčenín podľa vynálezu je možné pozorovať u človeka a u iných živočíchov, napríklad ako zvýšenú odolnosť žalúdočnej a črevnej sliznice proti rôznym škodlivým látkam, najmä takým, ktoré tieto sliznice dráždia, ako je aspirín alebo infometacín. Okrem zníženia škodlivého účinku nesteroidných protizápalových látok na sliznicu žalúdka a čriev je možné pri pokusoch na zvieratách tiež dokázať, že tieto látky bránia poškodeniu žalúdka po perorálnom podaní silných kyselín, silných zásad, etanolu, hypertonickeho roztoku chloridu sodného a podobne. Na dôkaz cytoprotektívneho účinku je možné použiť dva typy pokusov a to A pokus s poškodením, vyvolaným etanolom a B pokus s vyvolaním vredov po podaní indometacínu, tieto typy skúšok boli opísané v EP 140 684.

Rozmedzie dávok

Veľkosť profylaktickej alebo liečebnej dávky zlúčeniny všeobecného vzorca (I) bude závisieť od povahy a závažnosti liečeného stavu a od zvolenej zlúčeniny všeobecného vzorca (I) a spôsobu jeho podania. Bude tiež závisieť od veku, hmotnosti a reaktivity chorého. Zvyčajne sa denná dávka pri liečení astmy, alergických a zápalových stavov a všeobecne pri liečení stavov, odlišných od cytoprotektívneho použitia pohybuje v rozmedzí približne 0,001 až 100 mg/kg, výhodne 0,01 až 10 mg/kg a zvlášť 0,1 až 1 mg/kg, túto dávku je možné podať naraz alebo rozdelené v čiastkových dávkach. V niektorých prípadoch môže byť potrebné použiť dávky mimo uvedeného rozmedzia.

V prípade, že sa zlúčeniny podľa vynálezu podávajú vnútrožilovo, je vhodné rozmedzie dávok pri liečení astmy, zápalu alebo alergických stavov približne 0,001 až 25 mg, výhodne 0,01 až 1 mg zlúčeniny všeobecného vzorca (I) na kg hmotnosti denne, v prípade nutnosti dosiahnuť cytoprotektívneho účinku je toto rozmedzie 0,1 až 100, výhodne 1 až 100 a zvlášť 1 až 10 mg/kg.

V prípade perorálneho podania je vhodné rozmedzie dávok pri liečení astmy, zápalových stavov a alergií približne 0,01 až 100, výhodne 0,1 až 10 mg/kg a v prípade nutnosti dosiahnuť cytoprotektívneho účinku v rozmedzí 0,1 až 100, výhodne 1 až 100 a zvlášť 10 až 100 mg zlúčeniny všeobecného vzorca (I) na kg a deň.

Pri liečení očných ochorení môžu obsahovať prostriedky na podanie do oka, zvlášť roztoky alebo suspenzie, 0,001 až 1 % hmotnosti zlúčeniny všeobecného vzorca (I) v nosnom prostredí, vhodnom na očné použitie.

Presné množstvo zlúčeniny všeobecného vzorca (I) na použitie na cytoprotektívne účely bude okrem iného závisieť od toho, či je zlúčenina použitá na liečenie už poškodených buniek alebo či sa používa na zabránenie budúceho poškodenia, od povahy buniek, to znamená, že záleží na

tom, či ide napríklad o žalúdočné vredy alebo nekrózu obličiek a tiež od príčiny, ktorá ochorenie spôsobila. Ako príklad použitia zlúčeniny všeobecného vzorca (I) na zabránenie budúceho poškodenia je možné uviesť súčasné podanie zlúčeniny vzorca (I) a NSAID, pri podávaní ktorého by mohlo dôjsť k poškodeniu, napríklad indometacínu. V takomto prípade sa zlúčenina vzorca (I) podáva 30 minút pred až 30 minút po podaní NSAID. Výhodne sa zlúčenina vzorca (I) podáva pred alebo súčasne, napríklad vo forme kombinovaného liečiva.

Farmaceutické prostriedky

Na podanie účinnej dávky zlúčenín podľa vynálezu cicavcom včítane človeka je možné zvoliť akýkoľvek spôsob podania. Môže ísť o podanie perorálne, rektálne, miestne, parenterálne, podanie do oka, do pľúc, do nosa a podobne. Liekové formy sú napríklad tablety, kapsuly, disperzie, suspenzie, roztoky, krémy, masti, aerosóly a podobne.

Farmaceutické prostriedky podľa vynálezu obsahujú ako svoju účinnú zložku zlúčeninu všeobecného vzorca (I) alebo jej farmaceuticky prijateľnú soľ a môžu tiež obsahovať farmaceutický nosič a prípadne ďalšie zložky s liečebným účinkom. Pod pojmom „farmaceuticky prijateľná soľ“ sa rozumie soli s netoxickými, z farmaceutického hľadiska prijateľnými bázami alebo kyselinami včítane anorganických a organických kyselín alebo báz.

Farmaceutické prostriedky zahŕňajú prostriedky, vhodné na perorálne, rektálne, miestne, parenterálne podanie včítane podania podkožného, vnútrošvalového a vnútrožilového, podania do oka, do pľúc, napríklad inhaláciou nosom alebo ústami a tiež podania priamo do nosa, najvhodnejší spôsob podania v danom prípade bude závisieť od povahy a závažnosti liečeného stavu a od povahy účinnej látky. Zlúčeniny môžu byť podané v liekových formách s obsahom jednotlivej dávky, tieto formy sa pripravujú známym spôsobom.

Na podanie inhaláciou je možné zlúčeniny podľa vynálezu spracovať na prostriedky, podávané vo forme aerosólu z balenia pod tlakom alebo z rozprašovača. Účinné látky môžu byť podávané tiež vo forme práškov, ktoré môžu byť vdychované pomocou inhalačného zariadenia. Výhodným systémom na inhaláciu je inhalácia odmeraného množstva (MDI) vo forme suspenzie alebo roztoku zlúčeniny vzorca (I) vo vhodnom hnacom prostriedku, napríklad môže ísť o fluorované uhľovodíky alebo nesubstituované uhľovodíky.

Vhodné prostriedky na miestne podanie zlúčenín všeobecného vzorca (I) sú transdermálne prostriedky, aerosóly, krémy, masti, lotióny, púdre a podobne.

Na praktické použitie je možné zlúčeniny všeobecného vzorca (I) miešať ako účinnú zložku s farmaceutickým nosičom bežným spôsobom. Nosičom môže byť celý rad látok v závislosti od zvoleného spôsobu podania od perorálneho až po vnútrožilové podanie. Pri príprave prostriedkov na perorálne podanie je ako nosné prostredie možno použiť napríklad vodu, glykoly, oleje, alkoholy spolu s látkami na úpravu chuti, konzervačnými prostriedkami, farbivami a podobne, tak ako je to bežné v prípade kvapalných prostriedkov na perorálne podanie, ako sú suspenzie, elixíry a roztoky alebo môže ísť o škroby, cukry, mikrokryštalickú celulózu spolu s rôznymi riedidlami, granulačnými činidlami, klznými látkami, spojivami, dezintegračnými činidlami a podobne, tak ako je to v prípade tuhých prostriedkov na perorálne podanie, ako sú prášky, kapsuly a tablety, pričom tuhé prostriedky sú výhodnejšie než prostriedky kvapalné. Na uľahčenie podania sú tablety a kapsuly najvhodnejšou liekovou formou a pri ich výrobe sa používajú

tuhé nosiče. V prípade potreby je možné tablety potiahnuť bežnými povlakmi na vodnej alebo nevodnej báze.

Okrem uvedených bežných liekových foriem je možné zlúčeniny vzorca (I) podávať aj vo forme prostriedkov s riadeným uvoľnením účinnej látky, tak ako boli opísané napríklad v US patentových spisoch č. 3 845 770, 3 916 899, 3 536 809, 3 598 123, 3 630 200 a 4 008 719.

Farmaceutické prostriedky podľa vynálezu na perorálne podanie môžu byť v delenej forme, napríklad vo forme kapsúl alebo tabliet, z ktorých každá obsahuje vopred stanovené množstvo účinnej zložky alebo vo forme práškov alebo granulátov alebo tiež roztokov alebo suspenzií vo vodnom prostredí, nevodnom prostredí alebo v emulzii typu olej vo vode alebo voda v oleji. Tieto prostriedky je možné pripraviť akýmkoľvek bežným farmaceutickým postupom, všetky tieto postupy zahŕňajú zmiešanie účinnej zložky s nosičom, ktorý môže obsahovať ďalšie pomocné zložky. Obvykle sa postupuje tak, že sa účinná zložka dôkladne premieša s kvapalným nosičom alebo jemným práškovým nosičom a prípadne sa zmes spracuje na požadovaný tvar. Napríklad tablety je možné pripraviť lisovaním alebo odlievaním, prípadne spoločne s ďalšími pomocnými zložkami. Lisované tablety sa pripravujú zlisovaním účinnej zložky vo forme prášku alebo granulátu, prípadne spolu so spojivom, klznou látkou, inertným riedidlom, zmáčadlom alebo dispergačným činidlom. Odlievajúce tablety sa získajú vo vhodnom zariadení zo zmesi práškovej účinnej látky, zvlhčenej inertným kvapalným riedidlom. Každá kapsula alebo tableta výhodne obsahuje jeden až 500 mg účinnej zložky.

Ďalej budú uvedené príklady zloženia jednotlivých liekových foriem s obsahom zlúčenín vzorca (I):

Injekčná suspenzia pre vnútrošvalové podanie

zložka	mg/ml
zlúčenina vzorca (I)	10
metylcelulóza	5,0
Tween 80	0,5
benzylalkohol	9,0
benzalkóniumchlorid	1,0
voda na injekčné podanie do	1 ml

Tablety

zložka	mg/tableta
zlúčenina vzorca (I)	25
mikrokryštalická celulóza	415
polytínylpyrolidón	14,0
vopred gelatinizovaný škrob	43,5
stearan horečnatý	2,5
	500

Kapsuly

zložka	mg/kapsula
zlúčenina vzorca (I)	25
prášková laktóza	573,5
stearan horečnatý	1,5
	600

Aerosól

zložka	množstvo
zlúčenina vzorca (I)	24 mg
lecitín, kvapalný koncentrát NF	1,2 mg
trichlórfuórmetán, NF	4,025 g
chlórdifluórmetán, NF	12,15 g

Vysvetlivky:

NF = odolný proti vzplanutiu

Kombinácie s ďalšími látkami

Okrem zlúčenín všeobecného vzorca (I) môžu farmaceutické prostriedky podľa vynálezu obsahovať ešte ďalšie účinné zložky, napríklad inhibítory cyklooxygenázy, nesteroidné protizápalové látky (NSAID), periférne analgetiká, ako napríklad zomepirac, diflunisal a podobne. Hmotnostný pomer účinnej látky vzorca (I) k druhej účinnej zložke sa môže meniť a bude závisieť od účinnej dávky každej zo zložiek. Zvyčajne sa použije účinná dávka každej z obsiahnutých zložiek. Napríklad v prípade, že sa zlúčenina vzorca (I) kombinuje s NSAID, bude sa hmotnostný pomer zlúčeniny vzorca (I) k NSAID pohybovať zvyčajne v rozmedzí 1000 : 1 až 1 : 1000, výhodne 200 : 1 až 1 : 200. Kombinácie zlúčenín vzorca (I) s inými účinnými látkami sa taktiež budú pohybovať zvyčajne v uvedenom rozmedzí, ale v každom prípade by mala byť použitá účinná dávka každej zo zložiek.

NSAID je možné rozdeliť do piatich základných skupín:

1. deriváty kyseliny propiónovej,
2. deriváty kyseliny octovej,
3. deriváty kyseliny fenamínovej,
4. oxikamové deriváty a
5. deriváty kyseliny bifenylnkarboxylovej,

použiteľné sú tiež farmaceuticky prijateľné soli týchto zlúčenín.

Deriváty kyseliny propiónovej, ktoré je možné použiť, sú napríklad alminoprofén, benoxaprofén, kyselina bukloxová, carptofén, fenbufén, fenoprofén, fluprofén, flurbiprofén, ibuprofén, indoprofén, ketoprofén, miroprofén, naproxén, oxaprozín, piroprofén, pranoprofén, suprofén, kyselina tiaprofénoxová a tioxaprofén. Štruktúrne príbuzné deriváty kyseliny propiónovej s podobnými analgetickými a protizápalovými vlastnosťami sú do tejto skupiny taktiež zahrnuté.

To znamená, že v uvedenom zmysle sú deriváty kyseliny propiónovej nenarkotické látky s analgetickým alebo protizápalovým účinkom v nesteroidnej štruktúre, obsahujúcej voľné skupiny $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{COOH}$ alebo $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$, pričom táto skupina môže byť aj vo forme farmaceuticky prijateľnej soli, napríklad vo forme $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{COO}^-\text{Na}^+$ alebo $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COO}^-\text{Na}^+$ a typicky je viazaná priamo alebo cez karbonylovú funkciu na kruhový systém, výhodne na aromatický kruhový systém.

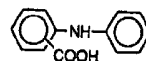
Deriváty kyseliny octovej, ktoré je možné použiť, zahŕňajú indometacín, ktorý je výhodnou látkou z tejto skupiny, acemetamín, alclofenac, clinadac, diclofenac, fenclofenac, kyselinu fenclozovú, fentiazac, furofenac, ibufenac, izoxepac, oxpinac, sulindac, tiopinac, tolmetín, zidometacín, a zomepirac. Do tejto skupiny sú zahrnuté aj príbuzné deriváty kyseliny octovej s podobnými analgetickými a protizápalovými vlastnosťami.

To znamená, že deriváty kyseliny octovej sú v tomto prípade vymedzené ako nesteroidné nenarkotické analgetické a protizápalové látky s voľnou skupinou $-\text{CH}_2\text{COOH}$,

ktorá sa môže nachádzať aj vo forme farmaceuticky prijateľnej soli, napríklad $-\text{CH}_2\text{COO}^-\text{Na}^+$ a typicky je viazaná priamo na kruhový systém, výhodne na aromatický alebo heteroaromatický kruhový systém.

Použiteľné deriváty kyseliny fenamínovej zahŕňajú kyselinu flufénamínovú, meclofénamínovú, mefénamínovú, niflumínovú a tolfénamínovú. Táto skupina však zahŕňa aj príbuzné deriváty týchto kyselín s podobnými analgetickými a protizápalovými vlastnosťami.

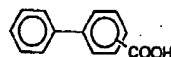
To znamená, že deriváty kyseliny fenamínovej sú na uvedený účel definované ako nenarkotické nesteroidné látky s analgetickým a protizápalovým účinkom, ktoré obsahujú základnú štruktúru vzorca



príčom táto štruktúra môže niesť celý rad substituentov a okrem toho môže voľná skupina $-\text{COOH}$ tvoriť farmaceuticky prijateľné soli, napríklad vo forme $-\text{COO}^-\text{Na}^+$.

Použiteľnými derivátmi kyseliny bifenylnkarboxylovej sú najmä diflunisal a flufenisal. Do tejto skupiny sú však zahrnuté aj štruktúrne príbuzné deriváty, ktoré majú podobné analgetické a protizápalové účinky.

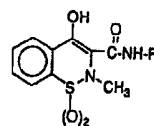
To znamená, že na uvedený účel sú deriváty kyseliny bifenylnkarboxylovej definované ako nenarkotické nesteroidné látky s analgetickým a protizápalovým účinkom so základnou štruktúrou vzorca



príčom táto štruktúra ešte môže niesť celý rad substituentov a okrem toho môže voľná skupina $-\text{COOH}$ tvoriť farmaceuticky prijateľné soli, napríklad vo forme $-\text{COO}^-\text{Na}^+$.

Oxikamové deriváty, ktoré je možné na uvedené účely použiť, sú napríklad izoxikam, piroxikam, sudoxicam a tenoxicam. Zahrnuté sú však aj príbuzné deriváty s podobnými analgetickými a protizápalovými vlastnosťami.

To znamená, že na uvedený účel sú oxikamové deriváty definované ako nenarkotické nesteroidné zlúčeniny, ktoré majú analgetický a protizápalový účinok a ktoré je možné vyjadriť všeobecným vzorcom



kde R znamená arylový alebo heteroarylový kruhový systém.

Zo skupiny NSAID je možné použiť aj nasledujúce zlúčeniny: sodnú soľ amfenacu, aminoprofén, antrazafén, antrafenín, auranofín, bendazaclycinát, benzydanín, beprozín, broperamol, bufezolac, cínmetacín, ciproquazón, cloximat, dazidamín, deboxamet, delmetacín, detomidín, dexindoprofén, diacerefin, difisalamín, difénpyramid, emorfazón, kyselinu enfenamínovú, enolicam, epirizol, etersalat, etodolac, etofenamát, fanetizolmesylát, fenclorac, fendosal, fenflumizol, feprazón, floctafenín, flunixin, fluoxaprofén, fluproquazón, fopirtolín, fosfosal, furclopofén, glucameta-cín, guaimesal, ibuproxam, izofezolac, izonixim, izoprofén, izoxicam, letetamínhydrochlorid, leflunomid, lofemizol, lonazolac vo forme vápenatej soli, lotifazol, loxoprofén, lyzínclonixinát, sodnú soľ meclofenamatu, meseclazón, nabumetón, nictindol, nimesulid, orpanoxín, oxameta-cín, oxapadol, perizoxalitrát, pimeprofén, pimetacín, piproxén, pirazolac, pírfenidón, proglumetacínmaleát, proquazón, pyridoxiprofén, sudoxicam, talmetacín, talniflumát, tenoxi-

cam, tiazolínbutazón, tielavín B, tiamid hydrochlorid, tiflamizol, timegadin, tolpadol, tryptamín a ufenamát.

Ďalej je možné použiť zlúčeniny NSAID tak, ako sú ďalej označené kódovými výrobnými číslami (napríklad Pharmaprojects): 480156S, AA861, AD1590, AFP802, AFP860, AI77B, AP504, AU8001, BPPC, BW540C, CHINOIN 127, CN100, EB382, EL508, F1044, GV3658, ITF182, KCNTEI6090, KME4, LA2851, MR714, MR897, MY309, ONO3144, PR823, PV102, PV108, R830, RS2131, SCR152, SH440, SIR133, SPAS510, SQ27239, ST281, SY6001, TA60, TAI-901 (kyselina 4-benzoyl-1-indánkarboxylová), TVX2706, U60257, UR2301 a WY41770.

Konečne je zo skupiny NSAID možné použiť salicyláty, špecificky kyselinu acetylsalicylovú a fenylobutazóny a ich farmaceuticky prijateľné soli.

Okrem indometacínu sú ďalšími výhodnými látkami typu NSAID kyselina acetylsalicylová, diclofenac, fenbupfén, fenoprofén, flurbiprofén, ibuprofén, ketoprofén, naproxén, fenyloburazol, piroxicam, sulindac a tolmetín.

Farmaceutické prostriedky s obsahom zlúčenín vzorca (I) môžu tiež obsahovať inhibítory biosyntézy leukotriénov tak, ako boli opísané v EP 138 481 z 24. apríla 1985, EP 115 395 z 8. septembra 1984, EP 136 893 z 10. apríla 1985 a EP 140 709 z 8. mája 1985.

Zlúčeniny všeobecného vzorca (I) je možné použiť aj v kombinácii s ďalšími látkami, antagonistickými leukotriény tak, ako boli opísané v EP 106 565 z 25. apríla 1984 a EP 104 885 zo 4. apríla 1984 a s ďalšími známymi látkami tohto typu tak, ako boli opísané napríklad v EP 56 172 (patent bol udelený 21.7.1982) a 61 800 (patent bol udelený 10. júla 1982) a v UK 2 058 785 z 15. apríla 1981.

Farmaceutické prostriedky, ktoré obsahujú zlúčeniny všeobecného vzorca (I), môžu tiež obsahovať ako druhú účinnú zložku antagonisty prostaglandínu, opísané v EP 11 067 z 28. mája 1980 alebo antagonisty tromboxanu z US 4 237 160. Druhou zložkou môžu byť aj inhibítory histimidekarboxylázy, ako α -fluórmetylhistidín z US 4 325 961. Zlúčeniny vzorca (I) môžu byť výhodne kombinované s látkami, antagonistickými H_1 - alebo H_2 -receptory, ako sú acetamazol, aminotiadiazoly z EP 40 696 z 2. decembra 1981, bendryl, cimetidín, famotidín, framamín, histadyl, fenergan, ranitidín, terfenadín a podobne tak, ako boli opísané v US patentových spisoch č. 4 283 408, 4 362 736 a 4 394 508. Farmaceutické prostriedky môžu obsahovať aj inhibítory K^+/H^+ -ATPázy, ako omeprazol z US 4 255 431 a podobne. Zlúčeniny všeobecného vzorca (I) je možné kombinovať aj s väčšinou látok, stabilizujúcich bunky, ako sú 1,3-bis(2-karboxychromon-5-yloxy)-2-hydroxypropán a príbuzné zlúčeniny, opísané v anglických patentových spisoch č. 1 144 905 a 1 144 906. Ďalší vhodný farmaceutický prostriedok môže obsahovať zlúčeniny všeobecného vzorca (I) v kombinácii s antagonistami serotonínu, napríklad s metysergidom, látky, antagonistujúce serotonín boli opísané v Nature, 316, 126 až 131, 1985 a podobne.

Ďalšie výhodné farmaceutické prostriedky môžu obsahovať zlúčeniny všeobecného vzorca (I) v kombinácii s anticholinergnými látkami, ako sú ipratropiumbromid, bronchodilatornými látkami, ako sú β -antagonistické zlúčeniny salbutamol, metaproterenol, terbutalín, fenoterol a podobne a s antiastmatickými látkami, ako sú teofylín, cholíntefofylínát a enprofylín, okrem toho môžu tieto prostriedky obsahovať antagonisty vápnika, ako nifedipín, diltiazem, nitrendipín, verapamil, nimodipín, felodipín a podobne a kortikosteroidy, ako hydrokortizón, metylprednisolón, betametasón, dexametasón, beclometasón a podobne.

Spôsob výroby

Zlúčeniny podľa vynálezu je možné pripraviť podľa nasledujúcich postupov, pri opise ktorých sú tepelné údaje uvádzané v °C.

Postup A

Metylester vzorca (II) sa spracováva prebytkom redukčného činidla, ako lítiumaluminiumhydridu v rozpúšťadle, napríklad THF pri teplote 0 °C za vzniku alkoholu, ktorý sa oxiduje reakčným činidlom, napríklad oxidom manganicítym na aldehyd vzorca (III). Táto látka sa kondenzuje s acetónom v bázičkom prostredí za vzniku tienopyridínu vzorca (IV), ktorý sa potom premieňa na 2,3-disubstituovaný tienopyridín vzorca (V) podľa postupov, opísaných v postupoch B, C a D. Spracovaním tienopyridínu vzorca (V) halogenačným činidlom, napríklad NBS a potom reakciou s trifenylofosfinom sa získa fosfóniová soľ vzorca (VI). Reakciou tejto látky s aldehydom vzorca (VII) v prítomnosti silnej bázy, napríklad terc. butoxidu draselného, bis(trimetylsilyl)amidu draselného alebo butyllítia s následnou hydrolyzou vodným roztokom hydroxidu sodného sa získa zlúčenina vzorca (VIII). Príklady zlúčenín vzorca (VII) sú uvedené v US patentovom spise č. 5 104 882, postupy D a I, v EP č. 480 717, metóda H a v príkladovej časti tejto prihlášky.

Postup B

Na tienopyridín vzorca (IV), získaný podľa postupu A sa pôsobí chloračným činidlom, napríklad kyselinou trichlórízokyanurovou alebo sulfurylchloridom za vzniku 2,3-dichlórtenopyridínu vzorca (Ve). Reakciou zlúčeniny vzorca (IV) s chlóróm v koncentrovanej kyseline sírovej v prítomnosti síranu strieborného sa získa 3-chlórtenopyridín vzorca (Vf). Pôsobením silnej bázy, napríklad alkyllítia alebo LDA na zlúčeninu vzorca (IV) sa získa tienopyridín 2-ylový anión, ktorý reaguje s rôznymi elektrofilnými látkami za zavedenia rôznych substituentov do polohy 2 zlúčeniny vzorca (IV), napríklad:

1. reakciou s NCS alebo chlóróm sa získa 2-chlórtenopyridín vzorca (Va),
2. reakciou s N-fluór-bis(benzénsulfonyl)amidom vzorca (PhS(O)₂)₂NF alebo s chloristanom fluóru FClO₄ sa získa 2-fluórtienopyridín vzorca (Vb),
3. reakciou s brómkyán BrCN je možné získať 2-kyanotienopyridín vzorca (Vc) a
4. reakciou s anhydridom kyseliny trifluórmétsulfónovej sa získa 2-trifluórmetylsulfonyltienopyridín (Vd).

Postup C

2-Chlór- alebo 2-fluórtienopyridín vzorca (Va) a (Vb) sa premení na rôzne 2,3-disubstituované tienopyridínové deriváty niektorých z nasledujúcich postupov:

1. deprotonáciou 2-chlór- alebo 2-fluórtienopyridínu vzorca (Va) a (Vb) pôsobením silnej bázy, ako alkyllítia alebo LDA sa získa 2-chlór- alebo 2-fluórtienopyridín-3-ylový anión a

2. reakciou tohto aniónu s rôznymi elektrofilnými látkami vznikajú rôzne 2,3-disubstituované tienopyridíny.

Napríklad reakciou s N-fluór-bis(benzénsulfonyl)amidom alebo chloristanom fluóru sa získa zlúčenina Vh, reakciou s anhydridom kyseliny trifluórmétsulfónovej sa získa zlúčenina vzorca (Vi), reakciou s N-brómsukcínimidom alebo brómom sa získa zlúčenina (Vj) a reakciou s N-chlór-sukcínimidom alebo chlóróm sa získa zlúčenina vzorca (Vk).

2-Chlór-3-fluórtienopyridín vzorca (Vh), v ktorom X znamená chlór, sa prevedie na 3-fluórtienopyridín vzorca

(Vg) tak, že sa 1. vykonáva reakcia s terc.butyllítium v THF a potom sa 2. uskutoční protonácia pôsobením vody.

Postup D

3-Chlór- alebo 3-fluórtienopyridín vzorca (Vf) a (Vg), pripravený postupom B a postupom C deprotonuje pôsobením silnej bázy, napríklad alkyllítia alebo LDA za vzniku 3-chlór- alebo 3-fluórtienopyridin-2-ylového aniónu, ktorý potom reaguje s rôznymi elektrofilnými zlúčeninami za vzniku 2,3-disubstituovaných tienopyridínov, napríklad reakciou s brómkyánom sa získa zlúčenina VI, reakciou s anhydridom kyseliny trifluórmetánsulfónovej sa získa zlúčenina Vm, reakciou s metánsulfonylchloridom sa získa zlúčenina vzorca (Vn), reakciou s N-fluór-bis(benzénsulfonyl)amidom alebo chloristanom fluóru sa získa zlúčenina Vo a reakciou s N-chlórsukcínimidom alebo chlóróm sa získa zlúčenina Vp.

Postup E

Dvojitá väzba v zlúčenine vzorca (VIII) sa redukuje na jednoduchú väzbu boranom v THF. To znamená, že spracovaním zlúčenín vzorca (VIII) prebytkom boranu v THF s následnou hydrolyzou metylesteru sa získa kyselina vzorca (IX).

Postup F

Jódpyridín vzorca (XI) reaguje s trimetylsilylacetylénom vzorca (X) v prítomnosti jodidu meďného a komplexu trifenyfosfínu a chloridu paladnatého za vzniku furanopyridínu vzorca (XII), ktorý sa potom prevedie na 2,3-dichlórfuranopyridín vzorca (XIV) chloráciou pôsobením kyseliny trichlórizokyanurovej alebo sulfurylchloridu, alebo sa premení na zlúčeninu vzorca (XIII) desilyláciou fluorovodíkom v prítomnosti pyridínu. Zlúčeniny vzorca (XIVa) a (XIII) je možné previesť na rôzne 2,3-disubstituované furanopyridíny vzorca (XIV) reakciami, opísanými v postupoch B, C, D a J. Potom je možné zlúčeninu vzorca (XIV) previesť na kyselinu vzorca (XV) postupmi, opísanými v priebehu postupu A.

Postup G

Aldehyd III, pripravený podľa postupu A sa kondenzuje s pyrohroznanom sodným a potom sa produkt esterifikuje metanolom v prítomnosti koncentrovanej kyseliny chlorovodíkovej za vzniku metylesteru vzorca (XVI). Chloráciou tejto látky sulfurylchloridom alebo kyselinou trichlórizokyanurovou sa získa 2,3-dichlórtienopyridín vzorca (XVII), ktorý sa potom prevedie na fosfóniovú soľ vzorca (XVIII) nasledujúcimi reakciami:

1. najskôr sa vykonáva redukcia pomocou DIBAL v THF,
2. hydroxyskupina sa odstráni pôsobením chlóru reakciou s chloračným činidlom, ako napríklad tionylchloridom a
3. uskutoční sa reakcia s trifenyfosfínom v organickom rozpúšťadle, ako napríklad toluéne alebo acetonitrile.

Zlúčenina vzorca (XVIII) sa potom premieňa na výsledný produkt vzorca (VIII) spôsobom, opísaným v postupe A.

Postup H

Na zlúčeninu vzorca (XIX) sa pôsobí chloridom kyseliny v prítomnosti bázy s následnou reakciou so sírnikom fosforečným v THF v prítomnosti bázy, ako napríklad uhličitanu sodného, čím sa získa tiazolpyridín vzorca (XX). Oxidáciou tejto látky pôsobením MCPDA sa získa N-oxid, ktorý sa nechá reagovať s trimetylsilylkyanidom a dialkyl-

karbamoylchloridom za vzniku nitrilu vzorca (XXI). Tento nitril sa premení na fosfóniovú soľ tak, že sa 1. nitril vzorca (XXI) redukuje pôsobením DIBAL v THF za vzniku aldehydu, ktorý sa potom 2. redukuje pôsobením NaBH_4 v zmesi THF a metanolu, potom sa uskutoční 3. mesylácia alkoholu pôsobením mesylchloridu v prítomnosti trietylaminu, potom sa 4. nechá reagovať mesylát v trifenyfosfínom. Fosfóniová soľ sa potom prevedie na výslednú kyselinu spôsobom, ktorý bol opísaný v postupe A.

Postup I

Tiofenester vzorca (XXIV), pripravený spôsobom, známym z literatúry, napríklad podľa K. H. Weber a H. Daniel, *Annalen*, 1979, 328 alebo H. K. Gakhar, A. Khanna a P. Baveja, *Indian J. Chem.*, 16B, 1928, 305 sa premení na tienopyridín XXV tak, že sa

1. redukuje lítiumaluminiumhydridom v THF,
2. produkt sa oxiduje pôsobením oxidu manganičitého,
3. vykonáva sa kondenzácia s acetómom v prítomnosti bázy, napríklad hydroxidu sodného.

Zlúčenina vzorca (XXV) sa premení na zlúčeninu XXVI spôsobom, opísaným v postupe J. Nakoniec sa zlúčenina XXVI premení na výslednú kyselinu vzorca (XXVIII) spôsobom, opísaným v postupe A.

Postup J

Chlorácia tienopyridínu vzorca (XXV) sa vykonáva pôsobením sulfurylchloridu alebo pôsobením kyseliny trichlórizokyanurovej, čím sa získa 2,3-dichlórtienopyridín vzorca (XXVIa).

Deprotonáciou zlúčeniny (XXV) pôsobením silnej bázy, ako napríklad alkyllítia alebo LDA v THF vzniká tienopyridín 2-ylový anión, ktorý sa nechá reagovať s N-chlórsukcínimidom alebo chlóróm za vzniku 2-chlórtienopyridínu vzorca (XXVIb) alebo sa nechá reagovať s N-fluór-bis(benzénsulfonyl)amidom alebo chloristanom fluóru za vzniku 2-fluórtienopyridínu vzorca (XXVIc).

Deprotonáciou zlúčeniny XXVIb pôsobením alkyllítia alebo LDA s následnou reakciou s elektrofilným reakčným činidlom sa získa 2,3-disubstituovaný tienopyridín. Napríklad s brómkyánom sa získa zlúčenina vzorca (XXVIe), reakciou s N-fluór-bis(benzénsulfonyl)amidom alebo chloristanom fluóru sa získa zlúčenina vzorca (XXXIf) a reakciou s anhydridom kyseliny trifluórmetánsulfónovej sa získa zlúčenina vzorca (XXVIId).

Pri spracovaní zlúčenín XXVIa alebo XXVIIf terc.butyllítia sa zastavením reakcie pridaním vodného chloridu amónneho získa zlúčenina XXVIh alebo XXVIg.

Postup K

Ketón vzorca (XXVIII) sa premení na chirálny alylalkohol vzorca (XXIX) pomocou nasledujúcich reakcií:

1. najskôr sa vykonáva chirálna redukcia Coreyovou metódou pôsobením komplexu BH_3 a oxazaborolidínu podľa publikácie J. Am. Chem. Soc., 1987, 109, 5551 a 2925, potom sa
2. uskutoční reakcia s esterom kyseliny α -bróm-metylakrylovej v prítomnosti bázy, potom sa
3. produkt tejto reakcie redukuje pôsobením DIBAL.

Na zlúčeninu vzorca (XXIX) sa pôsobí zmesou diazometánu a $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ a potom mesylchloridom a trietylaminom a nakoniec ešte kyanidom sodným, potom sa hydrolyzou pôsobením hydroxidu draselného získa kyselina vzorca (XXX). Táto kyselina sa premení na terciárny alkohol vzorca (XXXI) litiáciou pôsobením $n\text{BuLi}$ s následným pridaním acetónu. Obe zlúčeniny vzorca (XXX) a (XXXI)

sa premenia na aldehydy XXXI a XXXIII nasledujúcimi reakciami:

1. najskôr sa vykonáva esterifikácia diazometánu,
2. ochranná skupina na THP sa odstráni pomocou PPTS

a

3. uskutoční sa oxidácia oxidom manganičitým.

Aldehydy XXXII a XXXIII sa premenia na výslednú kyselinu XXXIIIa spôsobom, opísaným v postupe A.

Postup L

3-Aminotiofén vzorca (XXXIV) sa premení na aminoketón vzorca (XXXV) reakciou s brómketónom XL, pripraveným so známej zlúčeniny, α,α' -dihydroacetónu v dvoch stupňoch:

1. zavedie sa ochranná skupina pomocou TBDMSCI a
2. vykonáva sa bromácia pôsobením CBr_4 a DIPHCS v prítomnosti bázy, napríklad uhlíčitánu draselného.

Zlúčenina vzorca (XXXV) sa premení na tienopyrazín nasledujúcimi reakciami:

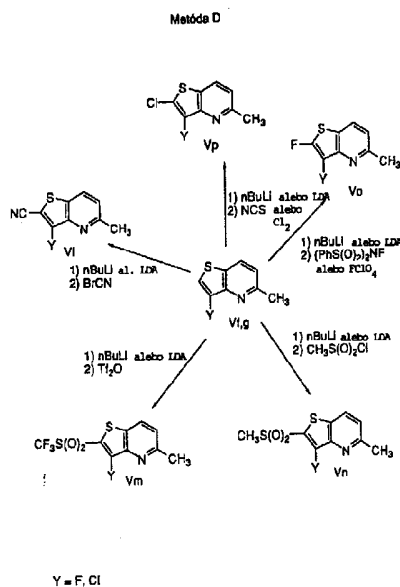
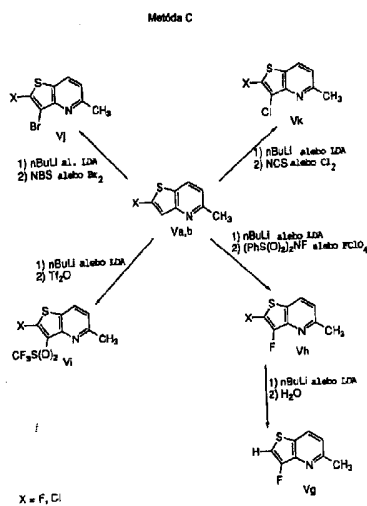
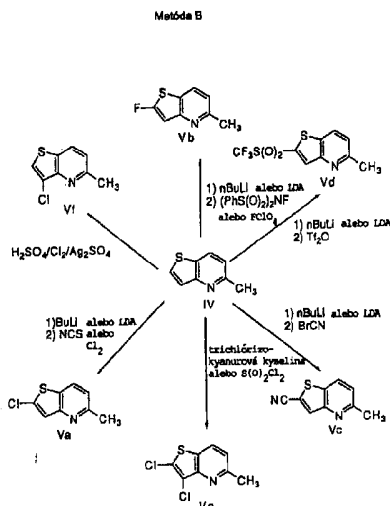
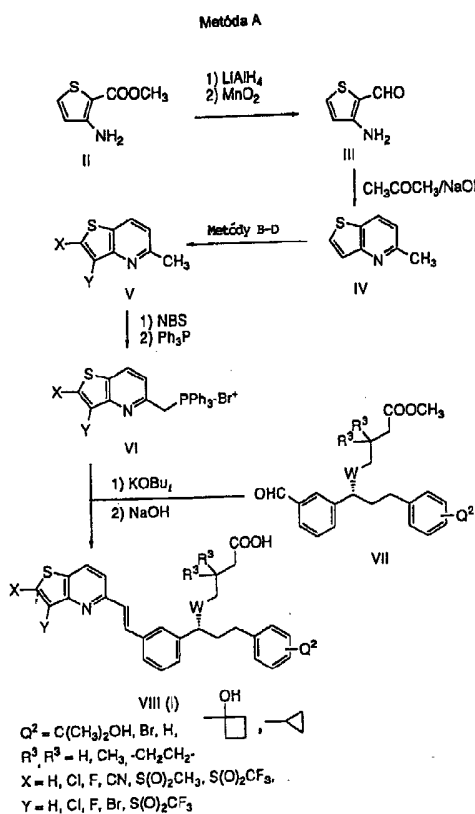
1. vykonáva sa bromácia v polohe α -tiofénového kruhu s použitím ekvivalentného množstva brómu, potom sa
2. bromovaný produkt spracuje pôsobením kvapalného amoniaku pri teplote -80°C , potom sa
3. produkt oxiduje pôsobením kyslíka.

Zlúčenina XXXVI sa potom premení na fluórtienopyrazín vzorca (XXXVII) spôsobom opísaným v postupe B.

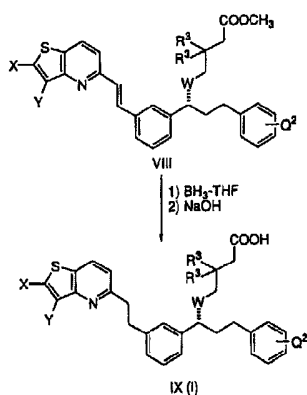
Fosfóniová soľ vzorca (XXXVIII) sa pripraví zo zlúčeniny vzorca (XXXVII) tak, že sa

1. odstráni TBDMS-éter pôsobením PPTS,
2. vykoná sa bromácia tetrabrómmetánom a DIPHOS a
3. uskutoční sa reakcia s trifenylofosfínom.

Výsledný produkt vzorca (XXXIX) sa pripraví z fosfóniovej soli vzorca (XXXVIII) spôsobom, opísaným v postupe A.

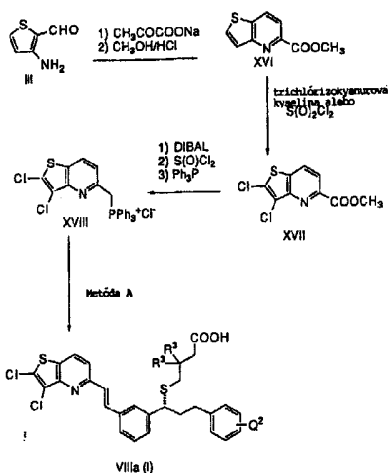


Metóda E



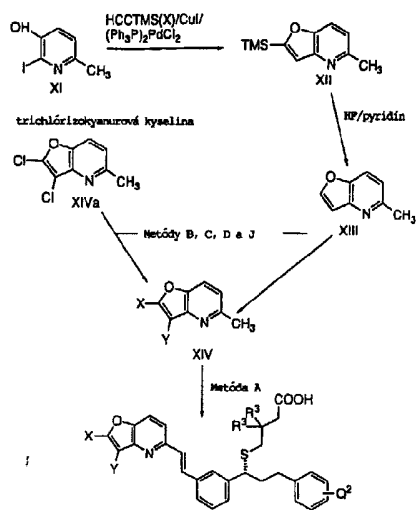
X = H, F, Cl
 Y = H, F, Cl
 Q² = C(CH₃)₂OH
 R³, R^{3'} = H, CH₃, -CH₂CH₂-
 W = O, S

Metóda G



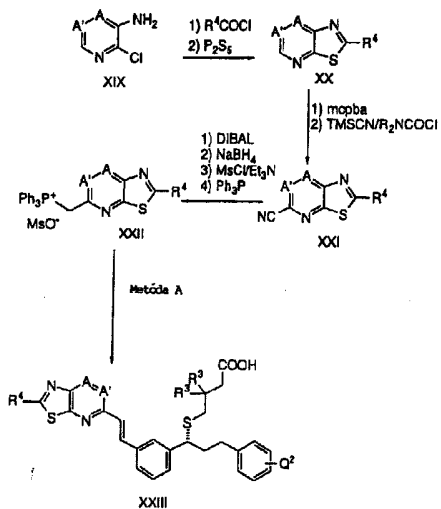
Q² = C(CH₃)₂OH, Br, H, ,
 R³, R^{3'} = H, CH₃, -CH₂CH₂-

Metóda F



Q² = C(CH₃)₂OH, Br, H, ,
 R³, R^{3'} = H, CH₃, -CH₂CH₂-
 X = H, Cl, F, CN, S(O)₂CF₃
 Y = H, Cl, F, Br, S(O)₂CF₃

Metóda H



R⁴ = H, CF₃, CH₃,
 Q² = C(CH₃)₂OH, Br, H, ,
 R³, R^{3'} = H, CH₃, -CH₂CH₂-
 R = nižší alkyl

Tabulka

Pr.	A	A'	B	D	E	Y	Y'	W'
1	CH	CH	S	CCI	CH	CH=CH	SCH ₂ (1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)C(CH ₃) ₂ OH
2	CH	CH	S	CH	CH	CH=CH	SCH ₂ (1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)C(CH ₃) ₂ OH
3	CH	CH	S	CBr	CH	CH=CH	SCH ₂ (1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)C(CH ₃) ₂ OH
4	CH	CH	S	CCI	CCI	CH=CH	SCH ₂ (1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)C(CH ₃) ₂ OH
5	CH	CH	S	CCI	CH	CH=CH	SCH ₂ (1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)C(CH ₃) ₂ OH
6	CH	CH	S	CH	CCI	CH=CH	SCH ₂ (1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)C(CH ₃) ₂ OH
7	CH	CH	S	CH	CF	CH=CH	SCH ₂ (1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)C(CH ₃) ₂ OH
8	CH	CH	S	CF	CF	CH=CH	SCH ₂ (1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)C(CH ₃) ₂ OH
9	CH	CH	S	CF	CF	CH=CH	SCH ₂ (1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)C(CH ₃) ₂ OH
10	CH	CH	S	CCI	CF	CH=CH	SCH ₂ (1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)C(CH ₃) ₂ OH
11	CH	CH	S	CH	CS(O) ₂ Ph	CH=CH	SCH ₂ (1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)C(CH ₃) ₂ OH
12	CH	CH	O	CCI	CCI	CH=CH	SCH ₂ (1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)C(CH ₃) ₂ OH
13	CH	CH	O	CCI	CH	CH=CH	SCH ₂ (1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)C(CH ₃) ₂ OH
14	CH	CH	S	CCI	CCI	CH=CH	SCH ₂ (1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)C(CH ₃) ₂ OH
15	CH	CH	S	CCI	CCI	CH=CH	OCH ₂ (1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)C(CH ₃) ₂ OH
16	CH	CH	S	CCI	CCI	CH=CH	SCH ₂ C(CH ₃) ₂ CH ₂ COOH	(CH ₂) ₂ (1,4-phe)c-Pr
17	CH	CH	S	CCI	CF	CH=CH	SCH ₂ C(CH ₃) ₂ CH ₂ COOH	(CH ₂) ₂ (1,4-phe)c-Pr
18	CH	CH	S	CCI	CCI	CH=CH	SCH ₂ C(CH ₃) ₂ CH ₂ COOH	(CH ₂) ₂ (1,4-phe)c-Pr
19	CH	CH	S	CF	CF	CH=CH	SCH ₂ C(CH ₃) ₂ CH ₂ COOH	(CH ₂) ₂ (1,4-phe)c-Pr
20	CH	CH	S	CF	CH	CH=CH	SCH ₂ (1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)C(CH ₃) ₂ OH
21	CH	CH	S	CS(O) ₂ CF ₃	CCI	CH=CH	SCH ₂ C(CH ₃) ₂ CH ₂ COOH	(CH ₂) ₂ (1,4-phe)c-Pr
22	CH	CH	S	CF	CS(O) ₂ CF ₃	CH=CH	SCH ₂ C(CH ₃) ₂ CH ₂ COOH	(CH ₂) ₂ (1,4-phe)c-Pr
23	CH	CH	S	CCl	CCN	CH=CH	SCH ₂ C(CH ₃) ₂ CH ₂ COOH	(CH ₂) ₂ (1,4-phe)c-Pr
24	CH	CH	S	CBr	CF	CH=CH	SCH ₂ C(CH ₃) ₂ CH ₂ COOH	(CH ₂) ₂ (1,4-phe)c-Pr
25	CH	CH	S	CS(O) ₂ CF ₃	CCI	CH=CH	SCH ₂ C(CH ₃) ₂ CH ₂ COOH	(CH ₂) ₂ (1,4-phe)c-Pr
26	CH	CH	S	CF	CS(O) ₂ CH ₃	CH=CH	SCH ₂ (1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)C(CH ₃) ₂ OH
27	CH	CH	S	CCI	CCN	CH=CH	SCH ₂ (1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)C(CH ₃) ₂ OH
28	CH	CH	O	CH	CCI	CH=CH	SCH ₂ (1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)C(CH ₃) ₂ OH
29	CH	CH	O	CH	CH	CH=CH	SCH ₂ (1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)C(CH ₃) ₂ OH
30	CH	CH	O	CH	CF	CH=CH	SCH ₂ (1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)C(CH ₃) ₂ OH

31	CH	CH	O	CF	CH	CH=CH	SCH ₂ (1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)C(CH ₃) ₂ OH
32	CH	CH	O	CF	CCl	CH=CH	SCH ₂ (1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)C(CH ₃) ₂ OH
33	CH	CH	O	CCl	CF	CH=CH	SCH ₂ (1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)C(CH ₃) ₂ OH
34	CH	CH	O	CF	CF	CH=CH	SCH ₂ (1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)C(CH ₃) ₂ OH
35	CH	CH	O	CS(O) ₂ CF ₃	CCl	CH=CH	SCH ₂ (1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)C(CH ₃) ₂ OH
36	CH	CH	O	CF	CS(O) ₂ CF ₃	CH=CH	SCH ₂ (1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)C(CH ₃) ₂ OH
37	CH	CH	O	CCl	CCN	CH=CH	SCH ₂ (1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)C(CH ₃) ₂ OH
38	CH	CH	O	CBr	CF	CH=CH	SCH ₂ (1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)Br
39	CH	CH	S	CH	CH	CH=CH	SCH ₂ (1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)Br
40	CH	CH	S	CH	CCl	CH=CH	SCH ₂ (1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)Br
41	CH	CH	S	CCl	CH	CH=CH	SCH ₂ (1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)Br
42	CH	CH	S	CH	CF	CH=CH	SCH ₂ (1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)Br
43	CH	CH	S	CF	CH	CH=CH	SCH ₂ (1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)Br
44	CH	CH	S	CF	CCl	CH=CH	SCH ₂ (1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)Br
45	CH	CH	S	CCl	CF	CH=CH	SCH ₂ (1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)Br
46	CH	CH	S	CCl	CCl	CH=CH	SCH ₂ (1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,4-phe)-c-Pr
47	CH	CH	S	CF	CF	CH=CH	SCH ₂ (1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)Br
48	CH	CH	S	CS(O) ₂ CF ₃	CCl	CH=CH	SCH ₂ (1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)Br
49	CH	CH	S	CF	CS(O) ₂ CH ₃	CH=CH	SCH ₂ (1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)Br
50	CH	CH	S	CCl	CCN	CH=CH	SCH ₂ (1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)Br
51	CH	CH	O	CH	CCl	CH=CH	SCH ₂ (1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)Br
52	CH	CH	S	CH	CH	CH=CH	SCH ₂ (1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)Br
53	CH	CH	S	CCl	CH	CH=CH	SCH ₂ (1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)Br
54	CH	CH	S	CH	CF	CH=CH	SCH ₂ (1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)Br
55	CH	CH	S	CF	CH	CH=CH	SCH ₂ (1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)Br
56	CH	CH	S	CF	CCl	CH=CH	SCH ₂ (1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)Br
57	CH	CH	S	CCl	CF	CH=CH	SCH ₂ (1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)Br
58	CH	CH	S	CCl	CCl	CH=CH	SCH ₂ (1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)Br
59	CH	CH	S	CF	CF	CH=CH	SCH ₂ (1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)Br
60	CH	CH	S	CS(O) ₂ CF ₃	CCl	CH=CH	SCH ₂ (1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)Br
61	CH	CH	S	CF	CS(O) ₂ CF ₃	CH=CH	SCH ₂ (1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)Br
62	CH	CH	S	CCl	CCN	CH=CH	SCH ₂ (1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)Br
63	CH	CH	S	CBr	CF	CH=CH	SCH ₂ (1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)Br

64	CH	CH	S	CH	CH	CH	CH	CH	CH=CH	SCH ₂ (1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,4-phe)(1,1-c-Bu)OH
65	CH	CH	S	CH	CH	CH	CH	CH	CH=CH	SCH ₂ (1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,4-phe)(1,1-c-Bu)OH
66	CH	CH	S	CCl	CH	CH	CH	CH	CH=CH	SCH ₂ (1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,4-phe)(1,1-c-Bu)OH
67	CH	CH	S	CH	CF	CH	CH	CH	CH=CH	SCH ₂ (1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,4-phe)(1,1-c-Bu)OH
68	CH	CH	S	CF	CH	CH	CH	CH	CH=CH	SCH ₂ (1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,4-phe)(1,1-c-Bu)OH
69	CH	CH	S	CF	CH	CH	CH	CH	CH=CH	SCH ₂ (1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,4-phe)(1,1-c-Bu)OH
70	CH	CH	S	CCl	CH	CH	CH	CH	CH=CH	SCH ₂ (1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,4-phe)(1,1-c-Bu)OH
71	CH	CH	S	CCl	CH	CH	CH	CH	CH=CH	SCH ₂ (1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,4-phe)(1,1-c-Bu)OH
72	CH	CH	S	CF	CH	CH	CH	CH	CH=CH	SCH ₂ (1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,4-phe)(1,1-c-Bu)OH
73	CH	CH	S	CS(O) ₂ CF ₃	CCl	CH	CH	CH	CH=CH	SCH ₂ (1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,4-phe)(1,1-c-Bu)OH
74	CH	CH	S	CF	CS(O) ₂ CH ₃	CH	CH	CH	CH=CH	SCH ₂ (1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,4-phe)(1,1-c-Bu)OH
75	CH	CH	S	CCL	CCN	CH	CH	CH	CH=CH	SCH ₂ (1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,4-phe)(1,1-c-Bu)OH
76	CH	CH	O	CH	CCL	CH	CH	CH	CH=CH	SCH ₂ (1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,4-phe)(1,1-c-Bu)OH
77	CH	CH	S	CH	CH	CH	CH	CH	CH=CH	SCH ₂ (1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,4-phe)(1,1-c-Bu)OH
78	CH	CH	S	CCl	CH	CH	CH	CH	CH=CH	SCH ₂ (1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,4-phe)(1,1-c-Bu)OH
79	CH	CH	S	CH	CH	CH	CH	CH	CH=CH	SCH ₂ (1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,4-phe)(1,1-c-Bu)OH
80	CH	CH	S	CF	CH	CH	CH	CH	CH=CH	SCH ₂ (1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,4-phe)(1,1-c-Bu)OH
81	CH	CH	S	CF	CH	CH	CH	CH	CH=CH	SCH ₂ (1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,4-phe)(1,1-c-Bu)OH
82	CH	CH	S	CCl	CH	CH	CH	CH	CH=CH	SCH ₂ (1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,4-phe)(1,1-c-Bu)OH
83	CH	CH	S	CCl	CH	CH	CH	CH	CH=CH	SCH ₂ (1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,4-phe)(1,1-c-Bu)OH
84	CH	CH	S	CF	CH	CH	CH	CH	CH=CH	SCH ₂ (1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,4-phe)(1,1-c-Bu)OH
85	CH	CH	S	CS(O) ₂ CF ₃	CCl	CH	CH	CH	CH=CH	SCH ₂ (1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,4-phe)(1,1-c-Bu)OH
86	CH	CH	S	CF	CS(O) ₂ CF ₃	CH	CH	CH	CH=CH	SCH ₂ (1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,4-phe)(1,1-c-Bu)OH
87	CH	CH	S	CCl	CCN	CH	CH	CH	CH=CH	SCH ₂ (1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,4-phe)(1,1-c-Bu)OH
88	CH	CH	S	CBr	CH	CH	CH	CH	CH=CH	SCH ₂ (1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,4-phe)(1,1-c-Bu)OH
89	CH	CH	S	CH	CH	CH	CH	CH	CH=CH	SCH ₂ C(CH ₃) ₂ CH ₂ COOH	(CH ₂) ₂ (1,4-phe)(1,1-c-Bu)OH
90	CH	CH	S	CH	CCl	CH	CH	CH	CH=CH	SCH ₂ C(CH ₃) ₂ CH ₂ COOH	(CH ₂) ₂ (1,4-phe)c-Pr
91	CH	CH	S	CCl	CH	CH	CH	CH	CH=CH	SCH ₂ C(CH ₃) ₂ CH ₂ COOH	(CH ₂) ₂ (1,4-phe)c-Pr
92	CH	CH	S	CH	CF	CH	CH	CH	CH=CH	SCH ₂ C(CH ₃) ₂ CH ₂ COOH	(CH ₂) ₂ (1,4-phe)c-Pr
93	CH	CH	S	CF	CH	CH	CH	CH	CH=CH	SCH ₂ C(CH ₃) ₂ CH ₂ COOH	(CH ₂) ₂ (1,4-phe)c-Pr
94	CH	CH	S	CF	CH	CH	CH	CH	CH=CH	SCH ₂ C(CH ₃) ₂ CH ₂ COOH	(CH ₂) ₂ (1,4-phe)c-Pr
95	CH	CH	S	CCl	CH	CH	CH	CH	CH=CH	SCH ₂ C(CH ₃) ₂ CH ₂ COOH	(CH ₂) ₂ (1,4-phe)c-Pr
96	CH	CH	S	CCl	CCl	CH	CH	CH	CH=CH	OCH ₂ (1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)Br

97	CH	CH	S	CF	CF	CF	CH=CH	SCH ₂ C(CH ₃) ₂ CH ₂ COOH	(CH ₂) ₂ (1,4-phe)c-Pr
98	CH	CH	S	CS(O) ₂ CF ₃	CS(O) ₂ CF ₃	CH=CH	SCH ₂ C(CH ₃) ₂ CH ₂ COOH	(CH ₂) ₂ (1,4-phe)c-Pr	
99	CH	CH	S	CF	CF	CH=CH	SCH ₂ C(CH ₃) ₂ CH ₂ COOH	(CH ₂) ₂ (1,4-phe)c-Pr	
100	CH	CH	S	CCl	CCl	CH=CH	SCH ₂ C(CH ₃) ₂ CH ₂ COOH	(CH ₂) ₂ (1,4-phe)c-Pr	
101	CH	CH	S	CH	CH	CH=CH	SCH ₂ C(CH ₃) ₂ CH ₂ COOH	(CH ₂) ₂ (1,4-phe)c-Pr	
102	CH	CH	S	CH	CH	CH=CH	SCH ₂ C(CH ₃) ₂ CH ₂ COOH	(CH ₂) ₂ (1,4-phe)c-Pr	
103	CH	CH	S	CCl	CCl	CH=CH	SCH ₂ C(CH ₃) ₂ CH ₂ COOH	(CH ₂) ₂ (1,4-phe)c-Pr	
104	CH	CH	S	CH	CH	CH=CH	SCH ₂ C(CH ₃) ₂ CH ₂ COOH	(CH ₂) ₂ (1,4-phe)c-Pr	
105	CH	CH	S	CF	CF	CH=CH	SCH ₂ C(CH ₃) ₂ CH ₂ COOH	(CH ₂) ₂ (1,4-phe)c-Pr	
106	CH	CH	S	CCl	CCl	CH=CH	SCH ₂ C(CH ₃) ₂ CH ₂ COOH	(CH ₂) ₂ (1,4-phe)c-Pr	
124	CH	CH	S	CCl	CCl	CH=CH	SCH ₂ (1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,4-phe)-O-c-Pr	
125	CH	CH	S	CCl	CCl	CH=CH	SCH ₂ (1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,4-phe)-Br	
126	CH	CH	S	CCl	CCl	CH=CH	SCH ₂ (1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,4-phe)C((CH ₂) ₃)OH	

Skúšky na stanovenie biologickej účinnosti

Vlastnosti zlúčenín podľa vynálezu ako antagonistov leukotriénu boli vyhodnotené pri nasledujúcich skúškach:

1. Vázba v bunkách U937 (ľudská bunková línia monocytov), diferencovaných pomocou DMSO na [³H]LTD₄-receptory,
2. väzba na receptory [³H]LTD₄ v pľúcnych membránach morčiat,
3. väzba na receptory [³H]LTD₄ v pľúcnych membránach človeka,
4. skúšky in vitro s priedušnicou morčata a
5. skúšky in vivo na anestetizovaných morčatách.

Uvedené skúšky boli opísané v publikáciách T. R. Jones a ďalší, *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 1991, 69, 1847 až 1854.

Skúšky na astmatických potkanoch

Potkany boli získané z inbrednej línie astmatických potkanov. Boli použité potkanie samice s hmotnosťou 190 až 250 g a okrem toho boli použité aj potkanie samce s hmotnosťou 260 až 400 g.

Vaječný albumín EA s čistotou V, kryštalizovaný a lyofilizovaný, bol získaný od Sigma Chemical Co., St. Louis. Hydroxid hlinitý bol získaný od Regis Chemical Company, Chicago. Metysergidbimalcát bol získaný od Sandoz Ltd., Bazilej.

Podanie skúmanej látky a nasledujúci záznam dýchania boli vykonávané v priehľadnej klietke z plastickej hmoty s vnútornými rozmermi 26 x 15 x 10 cm. Veko klietky bolo snímateľné a pri použití bolo prichytené pevne na mieste štyrmi svorkami, na utesnenie veka bolo použité gumové tesnenie. Stredom každého konca klietky bol pri tesnení zavedený rozprašovač podľa DeVilbissa (č. 40), každá klietka bola taktiež vybavená na každom konci výstupným otvorom. Do jedného konca bol zavedený pneumotachograf (Fleisch č. 0000), toto zariadenie bolo pripojené na Grassov volumetrický tlakový prevádzkač (PT5-A), spojený s elektronickým predzosilňovačom (Buxco Electronics Inc., Sharon, Conn.). Predzosilňovač bol spojený s Dynografom (Beckman, typ R) a s počítačom (Buxco) s analyzátorom tvaru vln a s analyzátorom získaných údajov, počítač bol vybavený špeciálnym softvérom. Pri rozptyľovaní antigénu vo forme aerosólu boli výstupné otvory otvorené a pneumotachograf bol od klietky izolovaný. Potom boli otvory otvorené a pneumotachograf bol spojený s komorou v priebehu záznamu dýchania. Potom boli do rozprašovača uložené 2 ml 3 % roztoku antigénu a aerosól bol vytvorený použitím vzduchu a malého membránového čerpadla (Potter), pracujúceho pri tlaku 0,07 MPa a pri prietoku 8 litrov za minútu.

Potkany boli senzitivované podkožnou injekciou 1 ml suspenzie, obsahujúcej 1 mg EA a 200 mg hydroxidu hlinitého vo fyziologickom roztoku chloridu sodného. Pokusy boli vykonávané 12 a 24 dní po senzitivácii. Aby bolo možné vylúčiť serotonínovú zložku v odpovedi, bola potkanom vnútrožilovo 5 minút pred rozprašením antigénu v aerosóle podaná dávka 3,0 mikrogramov/kg metysergidu. Potom boli potkany vystavené pôsobeniu aerosólu s obsahom 3 % EA vo fyziologickom roztoku chloridu sodného presne na dobu jednej minúty a potom bolo 30 minút zaznamenané dýchanie potkanov. Trvanie zástavy dychu bolo merané pomocou počítača (Buxco).

Zlúčeniny podľa vynálezu boli zvyčajne podané perorálne 2 až 4 hodiny pred rozprašením antigénu alebo vnútrožilovo 2 minúty pred rozprašením antigénu. Skúmané látky boli rozpustené vo fyziologickom roztoku chloridu sodného alebo v 1 % metoccele alebo boli uvedené do sus-

penzie v 1 % metoccele. Podaný objem bol 1 ml/kg pri vnútrožilovom podaní alebo 10 ml/kg perorálne. Pred perorálnym podaním boli potkany udržiavané cez noc nalačno. Účinnosť zlúčenín bola stanovená podľa ich schopnosti skrátiť čas trvania zástavy dychu po podaní antigénu v porovnaní s kontrolnou skupinou, ktorej bolo podané len nosné prostredie. Zvyčajne bola každá látka vyhodnotená v niekoľkých rôznych dávkach a bola stanovená hodnota ED₅₀. Táto je definovaná ako dávka v mg/kg, ktorá skráti trvanie príznakov na 50 %.

Mechanizmus pôsobenia v pľúcach trébovaných bdejších opíc (saimiri)

Pokus spočíval v tom, že trébované opice boli uložené posediačky do aerosólových komôr. Kvôli kontrole bol mechanizmus dýchania zaznamenávaný 30 minút pred pokusom, aby boli získané normálne kontrolné hodnoty pre každú opicu pre deň pokusu. V prípade perorálneho podania boli zlúčeniny rozpustené alebo uvedené do suspenzie v 1 % roztoku metocelu (metylcelulóza, 65HG, 400 impulzov za sekundu) a podané v objeme 1 ml/kg telesnej hmotnosti. Na podanie aerosólu bol použitý rozprašovač s použitím ultrazvuku (deVilbiss). Čas pred pokusom, pri ktorom sa podáva účinná látka, sa mení v rozmedzí 5 minút až 4 hodiny, potom sa podáva vo forme aerosólu leukotrién D₄ (LTD₄) alebo antigén *Ascaris suum* v riedení 1:25.

Po pôsobení antigénu sa údaje po každej minúte spracujú počítačom ako zmena v percentách v porovnaní s kontrolnou hodnotou pre každý zo sledovaných parametrov včítane odporu v dýchacích cestách (R_L) a hodnotu pre dynamiku činnosti pľúc (C_{dyn}). Výsledky pre každú skúmanú látku sú získané za čas najmenej 60 minút po podaní antigénu a tieto výsledky sa potom porovnávajú so skôr získanou kontrolnou hodnotou pre tú istú opicu. Okrem toho sa vypočíta z hodnôt, zaznamenávaných 60 minút po podaní antigénu priemer pre každú opicu, zistia sa oddelene priemery základných hodnôt a priemery po podaní antigénu a v percentách sa vypočíta celková inhibícia LTD₄ alebo antigénu *Ascaris* skúmanou látkou. Na štatistickú analýzu sa použije párový t-test, údaje o metóde je možné získať z publikácií McFarlane, C. S. a ďalší, *Prostaglandins*, 28, 173 až 182, 1984 a McFarlane C. S. a ďalší, *Agents Actions*, 22, 63 až 68, 1987.

Prevenia bronchokonstrikcie, vyvolanej pri alergických ovcích

A. Materiál

Alergické ovce so známou citlivosťou k špecifickému antigénu *Ascaris suum* odpovedajú na inhalačné podanie akútne aj oneskorenou bronchiálnou odpoveďou. Časový priebeh akútnej aj oneskorenej odpovede približne zodpovedá priebehu u astmatikov a tiež farmakologická modifikácia týchto odpovedí prebieha podobne ako u človeka. Účinok antigénu pri týchto ovcích je pozorovaný prevažne vo veľkých dýchacích cestách a ľahko sa sleduje ako zmena odporu v pľúcach alebo ako zmena špecifického odporu pľúcneho tkaniva.

B. Metódy

Príprava zvierat

Na pokus boli použité dospelé ovce so strednou hmotnosťou 35 kg pri rozmedzí 18 až 50 kg. Všetky zvieratá splnili dve podmienky: a) mali prirodzenú kožnú reakciu na extrakt *Ascaris suum* (Greer Diagnostics, Lenois, NC) v riedení 1 : 1000 alebo 1 : 10000 a b) už skôr odpovedali na podanie antigénu *Scaris suum* akútnym kŕčom priedušiek aj

oneskorenou reakciou priedušiek (W. M. Abraham a ďalší, *Am. Rev. Resp. Dis.*, 128, 839 až 844, 1983).

Meranie mechaniky dýchania

Ovce boli bez upokojujúceho prostriedku uložené na podložku brucom dolu a hlavy boli imobilizované. Po miestnom znecitlivení 2 % roztokom lidokaínu bol zavedený do spodnej časti pažeráka katéter vo forme nafukovacieho balónika jednou z nozdier. Potom boli zvieratá inkubované s použitím endotracheálnej trubice druhou nozdrou s použitím ohybného bronchoskopu s optickým vláknom kvôli ľahšiemu zavedeniu. Tlak v pohrudničnej dutine bol stanovený pomocou katétra v pažeráku, ktorý bol naplnený 1 ml vzduchu a bol uložený tak, aby pri vdýchnutí dochádzalo k negatívnemu tlaku s jasne rozoznateľnými osciláciami srdcového pôvodu. Laterálny tlak v priedušnici bol meraný katétrom s bočným otvorom a s vnútorným priemerom 2,5 mm, zavedeným až ku koncu tracheálnej trubice. Transpulmonárny tlak, to znamená tlakový rozdiel medzi tlakom v priedušnici a v pohrudničnej dutine bol meraný pomocou diferenciálneho tlakového prevádzača (DP⁴⁵, Validyne Corp., Northridge, CA). Na meranie pľúcneho odporu R_L bol koniec nazotracheálnej trubice spojený s pneumotachografom (Fleisch, Dyna Science, Blue Bell, PA). Signály pre prietok a pre transpulmonárny tlak boli zaznamenané osciloskopom (Model DR-12, Electronics for Medicine, White Plains, NY), prepojeným s počítačom PDP-11 (Digital Equipment Corp., Maynard, MA) na výpočet R_L on-line z transpulmonálneho tlaku, respiračného objemu, získaného integráciou a prietoku. Na stanovenie R_L sa používa analýza 10 až 15 dychov. Objem plynu v hrudnej dutine V_{ig} sa merá pletyzmografom, čím sa získa špecifický odpor $SR_L = R_L \times V_{ig}$.

Tvorba aerosólu

Aerosól extraktu *Ascaris suum* v pomere 1 : 20 sa vytvorí s použitím rozprašovača na jedno použitie (Raindrop^R, Puritan Bennett), ktorým sa získa aerosól so stredným aerodynamickým priemerom hmotnosti 6,2 μ M (geometrická štandardná odchýlka 2,1) pri stanovení elektrickým analyzátorom rozmeru (Model 3030, Thermal Systems, St. Paul, MN). Výstup z rozprašovača je smerovaný do t-kusa z plastickej hmoty, ktorého jeden koniec je spojený s nazotracheálnou trubicou a druhý s inspiračnou časťou Harvardovho respirátora. Aerosól je vytváraný v objeme 500 ml 20 x za minútu. To znamená, že každej ovci je podaná ekvivalentná dávka antigénu pri podaní placebo aj pri podaní účinnej látky.

Vykonanie pokusu

Pred podaním antigénu sa merá základná hodnota SR_L , skúmaná látka sa začne podávať vo forme infúzie 1 hodinu pred podaním antigénu, meranie SR_L sa opakuje a potom sa ovciam inhaláciou podáva antigén *Ascaris suum*. Potom sa znova merá SR_L okamžite po podaní antigénu a po 1, 2, 3, 4, 5, 6, 6,5, 7, 7,5 a 8 hodinách po podaní antigénu. Časový odstup pokusov s podaním placebo a účinných látok je aspoň 14 dní. V ďalšom pokuse sa ovciam podá väčšia dávka skúmanej látky a potom ešte infúzia skúmanej látky 0,5 až 1 hodinu pred podaním antigénu a 8 hodín po podaní antigénu *Ascaris* tak, ako bolo opísané.

Štatistická analýza

Na porovnanie akútnej okamžitej odpovede na antigén a vrcholu oneskorenej odpovede pri kontrolách aj pri zvieratách, ošetrených podaním skúmaných látok bol použitý

test ANOVA, ide o jednocestnú skúšku podľa Kruskal-Wallis.

Vynález bude vysvetlený nasledujúcimi príkladmi, ktoré však nemajú slúžiť na obmedzenie rozsahu ochrany. V týchto príkladoch, ak nie je uvedené inak,

i) všetky postupy sú vykonávané pri teplote miestnosti, to znamená pri teplote v rozmedzí 18 až 25 °C,

ii) rozpúšťadlo je odparované s použitím rotačného odparovacieho zariadenia za zníženého tlaku v rozmedzí 600 až 4000 Pa pri teplote kúpeľa do 60 °C,

iii) priebeh reakcie sa sleduje chromatografiou na tenkej vrstve TLC, čas reakcie je uvedený len na ilustráciu,

iv) teploty topenia sú uvedené bez opravy, sú uvedené pre látky, pripravené opísaným spôsobom, k polymorfii môže dôjsť pri izolácii materiálov s odlišnou teplotou topenia v niektorých prípadoch,

v) štruktúra a čistota všetkých výsledných produktov sa stanoví s použitím aspoň jednej skúšky zo skupiny TLC, hmotnostná spektrometria, nukleárna magnetická rezonancia NMR alebo mikroanalýza,

vi) výtázky sú uvádzané len na ilustráciu,

vii) v prípade, že sú uvedené, sú výsledky NMR udané vo forme hodnôt delta pre hlavné diagnostické protóny a ide o hodnoty ppm relatívne k tetrametylsilánu TMS ako vnútorného štandardu, stanovenie sa vykonáva pri 300 alebo 400 MHz s použitím uvedeného rozpúšťadla, pre tvar signálu sú použité bežné skratky: s = singlet, d = dublet, t = triplet, m = multiplet, br = široký a podobne, okrem toho Ar znamená aromatický signál,

viii) chemické symboly majú svoj zvyčajný význam, sú použité aj nasledujúce skratky: V = objem, w = hmotnosť, mol = mol, mmol = milimol, eq = ekvivalent.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad 1

1-(((1(R)-(3-(2-(3-Chlórtieno[3,2-b]pyridin-5-yl)etenyl)-fenylyl)-3-(2-(1-hydroxy-1-metyletyl)fenyl)propyl)tio)-metylyl)-cyklopropánacetát sodný

Časť 1: 3-Amino-2-formyltiofén

Do miešaného roztoku 380 ml 1M litiumaluminiumhydridu v tetrahydrofuráne s teplotou 0 °C sa počas 30 minút pridá po častiach 30 g (190 mmol) 3-amino-2-tiofénkarboxylátu. Vzniknutá zmes sa mieša 1 hodinu pri teplote 0 °C a následne sa pomaly po kvapkách pridá 15 ml vody. Po pomalom pridaní 15 ml 3,5 M vodného roztoku hydroxidu sodného sa pridá 43 ml vody a 300 ml tetrahydrofuránu. Zmes sa dôkladne mieša 30 minút a filtruje sa cez celit. Po premytí celitu tetrahydrofuránom sa filtrát zahustí za vzniku oleja, ktorý sa rozpustí v 2 l etylacetátu. Etylacetátový roztok sa suší nad bezvodým síranom horečnatým a filtruje sa. Na vzniknutý surový roztok 3-amino-2-hydroxytiofenu sa pôsobí 100 g oxidu manganičitého. Po 20 hodinách miešania pri teplote miestnosti sa zmes filtruje cez celit a vzniknutý filtrát sa odparuje za vzniku 23,3 g výslednej zlúčeniny s výtazkom 65 %.

¹H-NMR (CDCl₃): 6,10 (2H, široký s), 6,54 (1H, d, J = 5,0 Hz), 7,48 (1H, d, J = 5 Hz), 9,57 (1H, s).

Časť 2: Tieno[3,2-b]pyridin-5-karboxylová kyselina

Do roztoku 10 g (78 mmol) 3-amino-2-formyltiofenu v 50 ml etanolu sa pridá 50 ml 5 % vodného roztoku hydroxidu sodného a 17,16 g (156 mmol) pyrohroznan sodného. Zmes sa 2 hodiny zohrieva pri teplote 60 °C, ochladí sa a po premytí zmesou dietylésteru a etylacetátu v pomere

1 : 1 sa pH zmesi pridaním pri teplote 0 °C 1 M kyseliny chlorovodíkovej upraví na hodnotu 3. Zmes sa filtruje a tuhý podiel sa na vzduchu suší za vzniku 10 g výslednej zlúčeniny s výťažkom 71 %.

¹H-NMR (CD₃SOCD₃): 7,68 (1H, d, J = 5,5 Hz), 8,00 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,28 (1H, d, J = 5,5 Hz), 8,65 (1H, d, J = 8,4 Hz).

Časť 3: 3-Chlórtieno[3,2-b]pyridín-5-karboxylová kyselina

Do roztoku 6,96 g (22,3 mmol) síranu strieborného v 60 ml koncentrovanej kyseliny sírovej sa pri teplote 100 °C pridajú 4 g (22,3 mmol) kyseliny tieno[3,2-b]pyridín-5-karboxylovej. Počas 2 hodín prebublávania chlóróm sa zmes rýchlo mieša, následne sa ochladí a vleje sa na 250 ml ľadu. Zrazenina chloridu strieborného sa oddelí filtráciou, filtrát sa zriedi 500 ml vody a nechá sa cez noc kryštalizovať pri teplote 0 °C. Vzniknutý produkt sa oddelí filtráciou a po sušení vzduchom vznikne 3,04 g výslednej zlúčeniny s výťažkom 64 %.

¹H-NMR (CD₃SOCD₃): 8,10 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,39 (1H, s), 8,72 (1H, d, J = 8,4 Hz).

Časť 4: 3-Chlór-5-(chlórmetyl)tieno[3,2-b]pyridín

Výsledná kyselina z predchádzajúcej časti 3 sa esterifikuje prebytkom diazometánu. Do roztoku 1,2 g (5,6 mmol) zodpovedajúceho esteru v 10 ml tetrahydrofuránu sa pri teplote -78 °C pridá 9,36 ml 1,5 M DIBAL. Vzniknutá zmes sa pri teplote 0 °C mieša 1 hodinu. Po pridaní 0,5 ml metanolu sa pridá 10 ml 0,5 M kyseliny chlorovodíkovej. Vzniknutá zmes sa extrahuje etylacetátom a organický extrakt sa suší bezvodým síranom horečnatým a zahustí sa vo vákuu. Surový produkt sa čistí po absorpcii na stĺpci silikagélú chromatografiou pri elúcii 40 % etylacetátom v hexáne za vzniku 900 mg zodpovedajúceho alkoholu s výťažkom 100 %. Alkohol sa refluxuje 5 minút S(O)Cl₂. Prebytok reakčného činidla sa odstráni vo vákuu a po pridaní hydrogenuhličitanu sodného sa zmes extrahuje etylacetátom. Vzniknutý extrakt sa suší nad bezvodým síranom horečnatým a po zahutnení vznikne 1,2 g výslednej zlúčeniny s výťažkom 98 %.

Časť 5: ((3-Chlórtieno[3,2-b]pyridin-5-yl)metyl)trifenylfosfóniumchlorid

Do roztoku 1,2 g (5,5 mmol) 3-chlór-5-(chlórmetyl)tieno[3,2-b]pyridínu v 20 ml metylkyanidu sa pridá 2,88 g (11 mmol) P(Ph)₃. Zmes sa refluxuje 20 hodín a následne sa odparuje do sucha. Po pridaní 8 ml dietylésteru sa zmes energicky mieša a vzniknuté kryštály sa oddelia filtráciou. Premytím väčším množstvom etanolu vznikne 2,1 g výslednej zlúčeniny s výťažkom 81 %.

¹H-NMR (CD₃SOCD₃): 5,75 (2H, d, J = 18,75 Hz), 7,48 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,65 - 8,00 (15, m), 8,25 (1H, s), 8,55 (1H, d, J = 7,5 Hz).

Časť 6: Cyklický sírnik 1,1-cyklopropándimetanolu

Do roztoku 262 ml 1 M roztoku hydridu boritého v tetrahydrofuráne sa pridá pri teplote 25 °C pod dusíkom 25 g (134 mmol) dietyl-1,1-cyklopropándikarboxylátu. Roztok sa 6 hodín zahrieva pod refluxom, ochladí sa na teplotu miestnosti a následne sa opatrne pridá 300 ml metanolu. Roztok sa 1 hodinu mieša, zahustí sa za vzniku oleja a vzniknutý surový diol sa rozpustí v 234 ml metylénchloridu. Po pridaní po kvapkách počas 15 minút pri teplote 25 °C 15,9 g (134 mmol) SOCl₂ sa zmes mieša ďalších 15 minút, potom sa zmes premyje vodným roztokom hydrogenuhličitanu sodného a organický extrakt sa suší nad síra-

nom sodným. Po filtrácii a zahutnení vznikne biela tuhá látka výslednej zlúčeniny.

Časť 7: 1-(Hydroxymetyl)cyklopropánacetónitril

Do roztoku 14,7 g (99 mmol) cyklického sírnika, ktorého príprava je opísaná v predchádzajúcej časti 6, v 83 ml dimetylformamidu sa pridá 9,74 g (199 mmol) kyanidu sodného. Vzniknutá zmes sa 20 hodín zahrieva pri teplote 90 °C a po jej ochladení sa do nej pridá 400 ml etylacetátu a vzniknutý roztok sa premyje 55 ml nasýteného roztoku hydrogenuhličitanu sodného, štyrikrát 55 ml vody a nasýteným roztokom chloridu sodného. Po sušení nad síranom sodným sa roztok zahustí za vzniku 7,1 g výslednej zlúčeniny s výťažkom 65 %.

Časť 8: 1-(Acetyltiometyl)cyklopropánacetónitril

Do roztoku 42 g (378 mmol) 1-(hydroxymetyl)cyklopropánacetónitrilu, ktorého príprava je opísaná v predchádzajúcej časti 7, v 450 ml metylénchloridu sa pri teplote -30 °C pridá 103,7 ml (741 mmol) trietylamínu. Po kvapkách sa do roztoku pridá 43,3 ml (562 mmol) CH₃S(O)₂Cl a vzniknutá zmes sa zohreje na teplotu 25 °C, premyje sa nasýteným roztokom hydrogenuhličitanu sodného, suší sa nad síranom sodným a zahustí sa vo vákuu za vzniku zodpovedajúceho mesylátu. Po jeho rozpustení v 450 ml dimetylformamidu a ochladení na teplotu 0 °C sa pridá 55,4 g (485 mmol) tioacetátu draselného a zmes sa mieša 18 hodín pri teplote 25 °C. Po pridaní 1,5 l etylacetátu sa roztok premyje hydrogenuhličitanom sodným, suší sa nad síranom sodným a zahustí sa vo vákuu za vzniku 45 g výslednej zlúčeniny s výťažkom 70 %.

Časť 9: Metyl-1-(merkaptometyl)cyklopropánacetát

Do roztoku 45 g (266 mmol) 1-(acetyltiometyl)cyklopropánacetónitrilu z časti 8 tohto príkladu v 1,36 l metanolu sa pridá 84 ml vody a 168 ml koncentrovanej kyseliny sírovej. Po 20 hodinách zahrievania pod refluxom sa zmes ochladí na teplotu 25 °C a pridá sa do nej 1 l vody. Vzniknutý produkt sa dvakrát extrahuje 1,5 l metylénchloridu, organický extrakt sa premyje vodou a suší sa nad síranom sodným. Po zahutnení organického roztoku vznikne 36 g výslednej zlúčeniny s výťažkom 93 %.

Časť 10: 3-(((2-Tetrahydropyranyl)oxy)metyl)benzaldehyd

V 1 l tetrahydrofuránu a 1 l etanolu sa pri teplote 0 °C rozpustí 150 g (1,1 mmol) izořtalaldehydu. Po čistiach sa pridá 11,0 g (291 mmol) hydroborátu sodného a vzniknutá zmes sa 1 hodinu mieša pri teplote 0 °C. Po pridaní 25 % vodného roztoku octanu amónneho a dvojnásobnej extrakcii etylacetátom sa vzniknutý extrakt čistí rýchlou chromatografiou pri elúcii gradientom koncentrácií od 20 % do 40 % etylacetátu v hexánoch. Vznikne 60 g 3-(hydroxymetyl)benzaldehydu.

V 0,44 mmóloch tohto alkoholu sa rozpustí 500 ml metylénchloridu a po pridaní 50 g (0,59 mol) 2,3-dihydro-4H-pyránu a 1 g (5 mmol) kyseliny paratoluénsulfónovej sa zmes cez noc mieša pri teplote miestnosti. Po zahutnení vo vákuu sa vzniknutý zvyšok čistí rýchlou chromatografiou pri elúcii gradientom koncentrácií od 5 % do 15 % etylacetátu v toluéne. Vzniklo 85 g výslednej zlúčeniny.

Časť 11: 1-(3-(((2-Tetrahydropyranyl)oxy)metyl)fenyl)-2-propen-1-ol

Do 85 g (386 mmol) 3-(((2-tetrahydropyranyl)oxy)metyl)benzaldehydu z časti 10 tohto príkladu v 1 l toluénu sa pomaly počas 30 minút pri teplote 0 °C pridá 450 ml (450 mmol) 1 M vinylmagnéziumbromidu v dietyléteri.

Po 1 hodine miešania pri teplote 0 °C sa reakcia zastaví pridaním 25 % vodného roztoku octanu amónneho a extrahuje sa trikrát etylacetátom. Po odparení a čistení rýchlou chromatografiou pri elúcii gradientom koncentrácií od 15 % do 25 % etylacetátu v toluéne vznikne 82 g výslednej zlúčeniny s výťažkom 86 %.

Časť 12: Etyl-2-(3-(3-(((2-tetrahydropranyl)oxy)metyl)-feny)-3-oxopropyl)benzoát

V 200 ml dimetylformamidu sa rozpustí 24,8 g (100 mmol) 1-(3-(((2-tetrahydropranyl)oxy)metyl)-feny)-2-propen-1-olu z časti 11 tohto príkladu a 25,2 g (110 mmol) etyl-2-brómbenzoátu. Po pridaní 4,2 g (100 mmol) chloridu lítneho, 25,5 g (250 mmol) roztoku octanu lítneho vo vode v pomere 1 : 2 a 55 g (200 mmol) n-tetrabutylamóniumchloridu sa vzniknutá zmes trikrát zbaví plynu. Po pridaní 1 g octanu paladnatého sa zmes znovu trikrát zbaví plynu a následne sa zohreje na teplotu 100 °C a pri tejto teplote sa 1 hodinu mieša. Po ochladení na teplotu miestnosti sa reakčná zmes vleje do 600 ml vody, 200 ml 10 % vodného roztoku hydrogenuhlíčitanu sodného a dietyléteru. Surový produkt sa dvakrát extrahuje dietyléterom, premyje sa vodou a nasýteným roztokom chloridu sodného a suší sa nad síranom sodným. Po zahutnení vo vákuu a čistení, po absorpcii na krátky stĺpec silikagélu, chromatografiou pri elúcii 20 % etylacetátom v hexánoch vznikne 34 g výslednej zlúčeniny s výťažkom 86 %.

¹H-NMR (CD₃COCD₃): 8,02 (1H, široký s), 7,92 (1H, d), 7,88 (1H, d), 7,65 (1H, d), 7,50 (3H, m), 7,32 (1H, bt), 4,8 (1H, d), 4,770 (1H, široký b), 4,54 (1H, d), 4,3 (2H, q), 3,82 (1H, m), 3,50 (1H, m), 3,35 (2H, m), 1,9 - 1,45 (8H, m), 1,32 (3H, t).

Časť 13: Etyl-2-(3 (S) hydroxy-3-(((2-tetrahydropranyl)oxy)metyl)fenyl)propyl)benzoát

V 230 ml tetrahydrofuránu sa rozpustí 24,8 g (62,5 mmol) etyl-2-(3-(3-(((2-tetrahydropranyl)oxy)metyl)-feny)-3-oxopropyl)benzoátu, ktorého príprava je opísaná v predchádzajúcej časti 12 tohto príkladu. Po ochladení na teplotu -45 °C sa do zmesi po kvapkách pridá 4,55 g (15,6 mmol) adičného produktu boranu a tetrahydro-1-metyl-3,3-difeny-1H,3H-pyrol[1,2-c][1,3,2]oxaborolu, ktorého príprava je opísaná v J. Org. Chem. 56, 751 (1991). Vzniknutá zmes sa 20 minút mieša pri teplote -45 °C. Počas 30 minút sa po kvapkách pridá 62,5 ml (62,5 mmol) 1,0 M boranu v tetrahydrofuráne a zmes sa 1 hodinu mieša pri teplote -45 °C a po miernom zohriatí na teplotu -20 °C ďalšie 2 hodiny. Po ochladení na teplotu -40 °C sa roztok vleje do 425 ml 25 % vodného roztoku octanu amónneho a 40 ml 1,0 M dietanolamínu pri teplote 0 °C a vzniknutá zmes sa energicky 20 minút mieša. Vzniknutá výsledná zlúčenina sa extrahuje trikrát etylacetátom, suší sa nad síranom horečnatým a zahutí sa za zníženého tlaku. Zvyšok ako olej sa čistí rýchlou chromatografiou pri elúcii gradientom koncentrácií od 25 % do 50 % etylacetátu v hexánoch. Vzniklo 22,6 g oleja výslednej zlúčeniny s výťažkom 91 %.

$[\alpha]_D^{25} = -32,6$, (c = 3, CHCl₃).

Časť 14: 1(S)-3-(((2-Tetrahydropranyl)oxy)metyl)fenyl)-3-(2-(1-hydroxy-1-metyletyl)fenyl)propan-1-ol

S použitím Dean-Starkovho prístroja naplneného molekulárnymi sitami na odstránenie vody sa refluxuje 2,5-hodiny v 200 ml tetrahydrofuránu 17,25 g (70 mmol) chloridu ceritého. Suspenzia farby slonovej kosti sa ochladí na teplotu -5 °C a počas pridávania po kvapkách 114 ml (340 mmol) 3 M roztoku metylmagnéziumchloridu v tetrahydrofuráne sa vnútorná teplota udržuje medzi -10 °C až 0 °C.

Šedá suspenzia sa najskôr 2 hodiny mieša a následne sa pomaly kanylou pridá do 27,1 g (68 mmol) roztoku hydroxyesteru, ktorého príprava je opísaná v časti 13 tohto príkladu, v 200 ml tetrahydrofuránu. Vzniknutá zmes sa 1,5-hodiny mieša pri teplote nižšej alebo rovnajúcej sa ako 0 °C a následne sa vleje do 1 l 1 M roztoku ľadovej kyseliny octovej a 500 ml etylacetátu a vzniknutá zmes sa 30 minút mieša. Po upravení pH zmesi na 6 až 7 sa surová zlúčenina dva-krát extrahuje etylacetátom a zlúčené organické extrakty sa premyjú nasýteným vodným roztokom hydrogenuhlíčitanu sodného a následne nasýteným roztokom chloridu sodného. Po absorpcii na krátky stĺpec silikagélu sa premyté extrakty čistia chromatografiou pri elúcii gradientom koncentrácií od 30 % do 50 % etylacetátu v hexánoch za vzniku 24,5 g výslednej zlúčeniny s výťažkom 95 %.

Časť 15: Metyl-1-(((1(R)-3-(((2-tetrahydropranyl)oxy)-metyl)fenyl)-3-(2-(1-hydroxy-1-metyletyl)fenyl)propyl)-tio)metyl)ciklopropánacetát

V 40 ml metylkyanidu a 10 ml dimetylformamidu sa rozpustí 17,9 g (46,6 mmol) 1(S)-3-(((2-tetrahydropranyl)oxy)metyl)fenyl)-3-(2-(1-hydroxy-1-metyletyl)fenyl)propan-1-olu, ktorého príprava je opísaná v časti 14 tohto príkladu a vzniknutá zmes sa pod dusíkom ochladí na teplotu -42 °C. Po pridaní 8,5 ml diizopropyletylamínu sa po kvapkách pridá 3,6 ml (46,6 mmol) metánsulfonylchloridu. Počas 1,5-hodiny miešania mechanickým miešadlom sa privedie teplota zmesi na -42 °C až -35 °C a následne sa ochladí na teplotu -45 °C. Po pridaní 7,84 g (48,9 mmol) tiolu z časti 9 tohto príkladu sa po kvapkách pridá 15 ml dimetylformamidu a do reakčnej zmesi sa pridá počas 20 minút s použitím striekačky 65 ml (97,9 mmol) 1,75 M terc.butyloxidu draselného v tetrahydrofuráne. Po 5 hodinách miešania, v ktorých bola zmes pomaly zohrievaná z -35 °C na -22 °C za vzniku veľmi hustého priehľadného gélu. Reakcia sa ukončí pridaním 250 ml nasýteného vodného roztoku chloridu amónneho a 300 ml etylacetátu a vzniknutý produkt sa extrahuje etylacetátom, premyje sa vodou a nasýteným roztokom chloridu sodného a suší sa nad síranom horečnatým. Po čistení rýchlou chromatografiou pri elúcii gradientom koncentrácií od 20 % do 30 % etylacetátu v hexánoch vznikne 16,8 g výslednej zlúčeniny s výťažkom 68 %.

Časť 16: Metyl-1-(((1(R)-3-(hydroxymetyl)fenyl)-3-(2-(1-hydroxy-1-metyletyl)fenyl)propyl)tio)metyl)ciklopropánacetát

Do 50 μl pyridínu sa pod dusíkom pridá 9,02 g (17,1 mol) hydroxyesteru, ktorého príprava je opísaná v časti 15 tohto príkladu, v 60 ml bezvodého metanolu. Po pridaní 1,1 g (4,3 mmol) pyridíniump-sulfonátu (PPTS) sa reakčná zmes 3,5-hodiny mieša pri teplote 55 °C a následne cez noc pri teplote miestnosti. Zmes sa zahutí vo vákuu, zvyšok sa rozpustí v 500 ml etylacetátu a premyje sa vodou, nasýteným vodným roztokom hydrogenuhlíčitanu sodného, dihydrogenfosforečnanovým pufrom (pH 4,5) a nasýteným roztokom chloridu sodného. Po sušení nad síranom horečnatým a odparení rozpúšťadiel sa vzniknutý zvyšok čistí rýchlou chromatografiou pri elúcii gradientom koncentrácií od 40 % do 60 % etylacetátu v hexánoch. Vznikne 6,85 g výslednej zlúčeniny s výťažkom 91 %.

¹H-NMR (CD₃COCD₃): 7,41 (2H, m), 7,27 (3H, m), 7,09 (3H, m), 4,63 (2H, d), 4,19 (1H, t), 3,95 (1H, t), 3,88 (1H, s), 3,57 (3H, s), 3,1 (1H, ddd), 2,8 (1H, ddd), 2,5 (2H, s), 2,4 (2H, d), 2,17 (2H, m), 1,52 (6H, s), 0,52 - 0,35 (4H, m).

Časť 17: Metyl-1-(((1(R)-(3-formylfenyl)-3-(2-(1-hydroxy-1-metyletyl)fenyl)propyl)tio)metyl)cyklopropánacetát

Do 6,8 g (15,4 mmol) dihydroxyesteru z časti 16 tohto príkladu v 150 ml etylacetátu sa pri teplote 50 °C pridá 6,7 g (76,8 mmol) oxidu manganičitého. Po 30 minútach miešania pri teplote 50 °C sa pridá ďalšia časť (6,7 g) oxidu manganičitého a o 30 minút neskoršie posledná časť 6,7 g oxidu manganičitého. Po 1 hodine sa teplá reakčná zmes filtruje cez celit a filtračný koláč sa premyje etylacetátom. Po odparení rozpúšťadiel vznikne 5,62 g výsledného aldehydu s výťažkom 83 %.

¹H-NMR (CD₃COCD₃): 10,4 (1H, s), 7,9 (1H, široký s), 7,8 (2H, m), 7,58 (1H, t), 7,38 (1H, bd), 7,1 (3H, m), 4,1 (1H, t), 3,54 (3H, s), 3,13 (1H, ddd), 2,85 (1H, ddd), 2,51 (2H, s), 2,49 (2H, d), 2,2 (2H, m), 1,51 (6H, s), 0,52 - 0,32 (4H, m).

Časť 18: Metyl-1-(((1(R)-(3-(2-(3-chlórtieno[3,2-b]pyridin-5-yl)etenyl)fenyl)-3-(2-(1-hydroxy-1-metyletyl)fenyl)propyl)tio)metyl)cyklopropánacetát

Do suspenzie 409 g (0,85 mmol) ((3-chlórtieno[3,2-b]pyridin-5-yl)metyl)trifenylfosfóniumchloridu, ktorého príprava je opísaná v časti 5 tohto príkladu, v 5 ml tetrahydrofuránu sa pri teplote -78 °C pridá 0,716 ml 1 M roztoku terc.butyloxidu draselného v tetrahydrofuráne. Zmes sa 30 minút zohrieva na teplotu miestnosti a pred pridaním 300 mg (0,7 mmol) aldehydu, ktorého príprava je opísaná v časti 17 tohto príkladu, sa zmes ochladí na teplotu -78 °C. Po 30 minútach miešania reakčnej zmesi pri teplote -78 °C sa reakčná zmes na 15 minút zohreje sa teplotu 0 °C. Do reakčnej zmesi sa pridá vodný roztok octanu amónneho a zmes sa extrahuje etylacetátom, organické extrakty sa premyjú nasýteným roztokom chloridu sodného, sušia sa nad síranom horečnatým a zahustia sa za vzniku oleja, ktorý sa po absorpcii na stípec silikagélú čistí chromatografiou pri elúcii zmesou 20 etylacetátu v hexáne. Vznikne 429 mg výslednej zlúčeniny s výťažkom 98 %.

¹H-NMR (CD₃COCD₃): 0,35 - 0,55 (4H, m), 1,55 (6H, s), 2,1 - 2,3 (2H, m), 2,45 (2H, d, J = 7,5 Hz), 2,55 (2H, s), 2,8 - 2,95 (1H, m), 3,1 - 3,25 (1H, m), 3,55 (3H, s), 4,05 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,05 - 7,15 (4H, m), 7,4 (2H, d, J = 3,75 Hz), 7,5 (1H, d, J = 15 Hz), 7,6 (1H, m), 7,75 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,8 (1H, s), 7,85 - 7,95 (1H, d, J = 15 Hz), 8,05 (1H, s), 8,45 (1H, d, J = 8 Hz).

Časť 19: 1-(((1(R)-(3-(2-(3-Chlórtieno[3,2-b]pyridin-5-yl)-etenyl)fenyl)-3-(2-(1-hydroxy-1-metyletyl)fenyl)propyl)tio)metyl)cyklopropánacetát sodný

Do roztoku esteru, ktorého príprava je opísaná v časti 18 tohto príkladu, v 1 ml tetrahydrofuránu a 1 ml metanolu sa pridá 1,4 ml 1 M vodného roztoku hydroxidu sodného. Po 20 hodinách miešania pri teplote 25 °C sa pridá chlorid amónny. Reakčná zmes sa extrahuje etylacetátom, organický extrakt sa premyje nasýteným roztokom chloridu sodného, suší sa nad síranom horečnatým a zahustí sa za vzniku oleja, ktorý sa čistí po absorpcii na stípci silikagélú chromatografiou pri elúcii zmesou 20 % etylacetátu a 5 % roztoku kyseliny octovej v hexáne. Vznikne 330 mg zodpovedajúcej kyseliny s výťažkom 79 %. Do tejto kyseliny v 3 ml etanolu sa pridá 1,0 ekv. 1 M hydroxidu sodného, následne sa rozpúšťadlo odparí a produkt sa lyofilizuje za vzniku výslednej zlúčeniny.

Hmotnostné spektrum pre C₃₃H₃₃ClNO₃S₂Na (M+1):

vypočítané: 614,1566

nájdené: 614,1566.

¹H-NMR (CD₃COCD₃): 0,2 - 0,43 (4H, m), 1,53 (6H, 2s), 2,26 (2H, m), 2,28 (2H, s), 2,6 (2H, s), 2,75 - 2,85 (1H, m),

2,95 - 3,3 (1H, m), 4,04 (1H, dd, J = 7,5 Hz, J = 11,25 Hz), 7,01 - 7,08 (3H, m), 7,33 - 7,35 (3H, m), 7,42 - 7,47 (1H, d, J = 16,5 Hz), 7,53 (1H, d, J = 7 Hz), 7,65 (1H, s), 7,66 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,82 - 7,88 (1H, d, J = 17 Hz), 8,0 (1H, s), 8,34 - 8,37 (1H, d, J = 8,5 Hz).

Príklad 2

1-(((1(R)-(3-(2-(Tieno[3,2-b]pyridin-5-yl)etenyl)fenyl)-3-(2-(1-hydroxy-1-metyletyl)fenyl)propyl)tio)metyl)cyklopropánacetát sodný

Časť 1: ((Tieno[3,2-b]pyridin-5-yl)metyl)trifenylfosfónium chlorid

Podľa postupu uvedeného v častiach 4 až 5 príkladu 1 a s použitím kyseliny tieno[3,2-b]pyridin-5-karboxylovej vznikla výsledná zlúčenina.

¹H-NMR (CDCl₃): 7,2 (2H, dd), 7,5 - 8,0 (17H, m), 8,2 (2H, m).

Časť 2: 1-(((1(R)-(3-(2-(Tieno[3,2-b]pyridin-5-yl)etenyl)fenyl)-3-(2-(1-hydroxy-1-metyletyl)fenyl)propyl)tio)metyl)cyklopropánacetát sodný

Podľa postupu uvedeného v častiach 18 až 19 príkladu 1 a s použitím výslednej zlúčeniny časti 1 tohto príkladu vznikne výsledná zlúčenina.

¹H-NMR (CDCl₃): 0,5 (4H, m), 1,6 (6H, 2s), 2,1 (2H, m), 2,4 (2H, m), 2,6 (2H, m), 2,9 (1H, m), 3,2 (1H, m), 4,0 (1H, t), 7,1 (3H, m), 7,2 - 7,5 (6H, m), 7,6 (2H, t), 7,8 (2H, t), 8,2 (1H, d, J = 8 Hz).

Analýza pre C₃₃H₃₄NO₃S₂Na

vypočítané C 68,37, H 5,91, N 2,42 %

nájdené C 68,54, H 5,96, N 2,46 %.

Príklad 3

1-(((1(R)-(3-(2-(3-Brórtieno[3,2-b]pyridin-5-yl)etenyl)fenyl)-3-(2-(1-hydroxy-1-metyletyl)fenyl)propyl)tio)metyl)cyklopropánacetát sodný

Časť 1: Metyl-3-brórtieno[3,2-b]pyridin-5-karboxylát

Do roztoku 10 % kyseliny chlorovodíkovej v 10 ml metanolu sa pridá 1,0 g (5,6 mmol) kyseliny tieno[3,2-b]pyridin-5-karboxylovej, ktorej príprava je opísaná v časti 2 príkladu 1. Zmes sa refluxuje 2 hodiny a po ochladení na teplotu miestnosti sa polovica množstva rozpúšťadla odparí a zvyšok sa rozdelí do etylacetátu a vody. Pridaním tuhého hydrogenuhlčitanu sodného sa privedie pH zmesi na bázičné pH. Po oddelení, sušení a odparení organickej vrstvy vzniklo 0,75 g metyltieno[3,2-b]pyridínkarboxylátu s výťažkom 70 %.

Roztok 0,4000 g (2,07 mmol) metyltieno[3,2-b]pyridínkarboxylátu v 2 ml chloroformu sa nechá pri teplote 0 °C 2 hodiny prebublávať kyselinou chlorovodíkovou. Rozpúšťadlo sa odstráni za zníženého tlaku a tuhý podiel sa v uzavretej trubici v zmesi 2 ml brómu a 2 ml chloroformu 12 hodín zohrieva na teplotu 70 °C. Po ochladení sa pridá 10 % roztok hydrogenuhlčitanu sodného a reakčná zmes sa extrahuje trikrát 50 ml metylénchloridu. Organické podiely sa premyjú hydrogenosiričitanom sodným a sušia sa nad síranom sodným.

Organické rozpúšťadlá sa odstránia odparením a vzniknutý bromid sa čistí po absorpcii na stípec silikagélú rýchlou chromatografiou pri elúcii zmesou etylacetátu a hexánu v pomere 3 : 7 za vzniku 0,343 g výslednej zlúčeniny s výťažkom 61 %.

¹H-NMR (CDCl₃): 4,06 (3H, m), 7,89 (1H, s), 8,19 (1H, d), 8,33 (1H, d). Hmotnostné spektrum m/e 272 (m⁺ + 1).

Časť 2: 3-Brómtieno[3,2-b]pyridín-5-metanol

Do roztoku 0,388 g (1,42 mmol) metylesteru z predchádzajúcej časti 1 tohto príkladu v 5 ml tetrahydrofuránu s teplotou -78 °C sa počas 5 minút pridá 3,55 mmolov DIBAL. Reakčná zmes sa nechá 30 minút zahriať na teplotu 0 °C a reakcia sa ukončí pridaním metanolu. Po pridaní roztoku vínanu sodnodraselného sa zmes extrahuje etylacetátom. Organický podiel sa suší nad síranom sodným a rozpúšťadlo sa oddelí odparením za vzniku zvyšku v podobe oleja, ktorý sa po absorpcii na silikagél čistí rýchlou chromatografiou pri elúcii zmesou etylacetátu a hexánu v pomere 2 : 3. Vznikne 0,338 g výsledného alkoholu s výťažkom 98 %.

¹H-NMR (CDCl₃): δ 3,97 (1H, t), 4,94 (2H, d), 7,29 (1H, d), 7,79 (1H, s), 8,16 (1H, d).

Časť 3: 3-Bróm-5-(chlórmetyl)tieno[3,2-b]pyridín

Zmes 5 ml tionylchloridu a 0,331 g (1,35 mmol) alkoholu pripraveného v časti 2 tohto príkladu sa 30 minút zahrieva na teplotu 70 °C a následne sa rozpúšťadlo odparí. Vzniknutý zvyšok sa preniesie do uhlíčitanu sodného a extrahuje sa dichlórmetánom. Organické podiely sa sušia nad síranom sodným, rozpúšťadlo sa odstráni a vzniknutý zvyšok sa po absorpcii na silikagél čistí rýchlou chromatografiou pri elúcii zmesou etylacetátu a hexánu v pomere 5 : 95 za vzniku 0,170 g výsledného chloridu s výťažkom 48 %.

¹H-NMR (CD₃COCD₃): δ 4,90 (2H, s), 7,58 (1H, d), 8,20 (1H, s), 8,55 (1H, d).

Časť 4: ((3-Brómtieno[3,2-b]pyridín-5-yl)metyl)trifenylfosfóniumchlorid

Zmes 0,165 g (0,62 mmol) chloridu, pripraveného v časti 3 tohto príkladu a 0,325 g (1,24 mmol) trifenylfosfínu v 4 ml acetonitrilu sa refluxuje 12 hodín. Po ochladení zmesi sa rozpúšťadlo odstráni. Surová tuhá látka sa pretrepáva so zmesou acetónu a éteru v pomere 1 : 1 za vzniku 0,296 g výslednej zlúčeniny s výťažkom 91 %.

¹H-NMR (CDCl₃): δ 6,04 (2H, d), 7,58 - 7,71 (10H, m), 7,94 - 7,99 (6H, m), 8,08 (1H, d), 8,26 (1H, d).

Časť 5: Metyl-1-(((1(R)-(3-(2-(3-brómtieno[3,2-b]pyridín-5-yl)etenyl)fenyl)-3-(2-(1-hydroxy-1-metyletyl)fenyl)propyl)tio)metyl)cyklopropánacetát

Do suspenzie 0,290 g (0,55 mmol) suspenzie zlúčeniny pripravenej v časti 4 tohto príkladu v 3 ml tetrahydrofuránu sa pri teplote -78 °C pridá 0,57 ml (0,57 mmol) 1 M t-butoxidu draselného. Teplota zlúčeniny sa na 20 minút zvýši na teplotu 0 °C a po znížení na teplotu -78 °C sa do zmesi pridá 1,47 ml (0,44 mmol) 0,5 M roztoku metyl-1-(((1(R)-(3-formylfenyl)-3-(2-(1-hydroxy-1-metyletyl)fenyl)propyl)tio)metyl)cyklopropánacetátu (časť 17 príkladu 1). Kúpeľ sa preniesie na 1 hodinu do 0 °C a reakcia sa ukončí pridaním 25 % vodného roztoku octanu amónneho. Organické rozpúšťadlá sa odstránia odparením a vzniknutý zvyšok sa po absorpcii na silikagél čistí rýchlou chromatografiou pri elúcii zmesou etylacetátu a hexánu v pomere 30 : 70 za vzniku 0,270 g výslednej zlúčeniny s výťažkom 94 %.

¹H-NMR (CD₃COCD₃): δ 0,38 - 0,51 (4H, m), 1,55 (6H, s), 2,22 (2H, m), 2,42 (2H, AB), 2,55 (2H, s), 2,89 (1H, m), 3,14 (1H, m), 3,57 (3H, s), 3,90 (1H, s), 4,05 (1H, t), 7,04 - 7,25 (3H, m), 7,40 (3H, m), 7,50 (1H, d), 7,5 (1H, m), 7,70 (1H, d), 7,76 (1H, s), 7,90 (1H, s), 8,13 (1H, s), 8,39 (1H, d).

Časť 6: 1-(((1(R)-(3-(2-(3-Brómtieno[3,2-b]pyridín-5-yl)etenyl)fenyl)-3-(2-(1-hydroxy-1-metyletyl)fenyl)propyl)tio)metyl)cyklopropánacetát sodný

Do 0,279 g (0,41 mmol) metylesteru pripraveného v predchádzajúcej časti 5 v 2 ml zmesi 0,5 ml metanolu a 1,5 ml tetrahydrofuránu sa pridá 0,41 ml (0,82 mmol) 2 M roztoku hydroxidu sodného a vzniknutá zmes sa 12 hodín mieša. Roztok sa vleje do 25 % vodného roztoku octanu amónneho a extrahuje sa etylacetátom. Organické rozpúšťadlá sa odstránia odparením a surový olej sa po absorpcii na silikagél čistí rýchlou chromatografiou pri elúcii zmesou etylacetátu a hexánu v pomere 40 : 60 s 2 % kyselinou octovou za vzniku 0,224 g zodpovedajúcej kyseliny karboxylovej s výťažkom 86 %. Táto kyselina sa rozpustí v etanole a do roztoku sa pridá 1 ekv. 1 M hydroxidu sodného. Rozpúšťadlá sa odstránia a zvyšok ako olej sa lyofilizuje za vzniku 0,231 g výslednej zlúčeniny s výťažkom 99 %.

Hmotnostné spektrum pre C₃₃H₃₃BrNaNO₃S₂ + H⁺:

vypočítané: 658,1060

nájdené: 658,1061.

Príklad 4

1-(((1(R)-(3-(2-(2,3-Dichlór-tieno[3,2-b]pyridín-5-yl)etenyl)fenyl)-3-(2-(1-hydroxy-1-metyletyl)fenyl)propyl)tio)metyl)cyklopropánacetát sodný

Časť 1: Metyl-2,3-dichlór-tieno[3,2-b]pyridín-5-karboxylát

Zmes 0,20 g (1,03 mmol) tieno[3,2-b]pyridín-5-karboxylátu a 0,962 g (4,14 mmol) kyseliny trichlórizokyanurovej sa refluxuje 16 hodín v metylkyanide. Po odstránení rozpúšťadla sa surový produkt čistí po absorpcii na silikagéli chromatografiou pri elúcii 5 % etylacetátom v toluéne za vzniku 0,189 g výslednej zlúčeniny s výťažkom 70 %.

¹H-NMR (C₆D₆): δ 3,55 (3H, s), 6,75 (1H, d, J = 6,5 Hz), 7,75 (1H, d, J = 6,5 Hz).

Časť 2: 2,3-Dichlór-5-(chlórmetyl)tieno[3,2-b]pyridín

S použitím 0,100 g (0,38 mmol) metyl-2,3-dichlór-tieno[3,2-b]pyridín-5-karboxylátu a podľa postupu uvedeného v častiach 2 a 3 príkladu 1 vznikne výsledná zlúčenina s výťažkom 99 %.

¹H-NMR (CDCl₃): δ 4,74 (2H, s), 7,50 (1H, d), 8,00 (1H, d).

Časť 3: ((2,3-Dichlór-tieno[3,2-b]pyridín-5-yl)metyl)trifenylfosfóniumchlorid

S použitím 0,078 g (0,30 mmol) 2,3-dichlór-5-(chlórmetyl)tieno[3,2-b]pyridínu a podľa postupu uvedeného v časti 4 príkladu 3 vznikne výsledná zlúčenina s výťažkom 81 %.

¹H-NMR (CDCl₃): δ 6,05 (1H, d), 7,50 - 8,00 (16H, m), 8,42 (1H, d).

Časť 4: Metyl-1-(((1(R)-(3-(2-(2,3-dichlór-tieno[3,2-b]pyridín-5-yl)etenyl)fenyl)-3-(2-(1-hydroxy-1-metyletyl)fenyl)propyl)tio)metyl)cyklopropánacetát

S použitím 0,280 g (0,54 mmol) ((2,3-dichlór-tieno[3,2-b]pyridín-5-yl)metyl)trifenylfosfóniumchloridu a podľa postupu uvedeného v časti 18 príkladu 1 vznikne výsledná zlúčenina s výťažkom 77 %.

¹H-NMR (CD₃COCD₃): δ 0,45 (4H, m), 1,56 (6H, s), 2,20 (2H, m), 2,42 (2H, AB), 2,56 (2H, s), 2,88 (1H, m), 3,15 (1H, m), 3,58 (3H, s), 4,06 (1H, t), 7,13 (3H, m), 7,40 - 7,50 (4H, m), 7,59 (1H, m), 7,71 (1H, d), 7,76 (1H, s), 7,92 (1H, d), 8,31 (1H, d).

Časť 5: 1-(((1(R)-(3-(2-(2,3-Dichlórtieno[3,2-b]pyridin-5-yl)etenyl)fenyl)-3-(2-(1-hydroxy-1-metyletyl)fenyl)propyl)tio)metyl)cyklopropánacetát sodný

S použitím 0,176 g (0,27 mmol) metylesteru predchádzajúcej časti 4 a podľa postupu uvedeného v časti 19 príkladu 1 vznikne výsledná zlúčenina s výťažkom 86 %.

Analýza pre $C_{33}H_{32}Cl_2NNaO_3S_2 \cdot 1,5 H_2O$

vypočítané C 58,66, H 5,22, N 2,07, Cl 10,49 %
nájdené C 58,78, H 5,15, N 2,27, Cl 11,06 %.

Príklad 5

1-(((1(R)-(3-(2-(3-Chlórtieno[3,2-b]pyridin-5-yl)etyl)-fenyl)-3-(2-(1-hydroxy-1-metyletyl)fenyl)propyl)tio)metyl)cyklopropánacetát sodný

Časť 1: Metyl-1-(((1(R)-(3-(2-(3-chlórtieno[3,2-b]pyridin-5-yl)etyl)fenyl)-3-(2-(1-hydroxy-1-metyletyl)fenyl)propyl)tio)metyl)cyklopropánacetát

Do roztoku 270 mg (0,456 mmol) metyl-1-(((1(R)-(3-(2-(3-chlórtieno[3,2-b]pyridin-5-yl)etenyl)fenyl)-3-(2-(1-hydroxy-1-metyletyl)fenyl)propyl)tio)metyl)-cyklopropánacetátu (časť 18, príkladu 1) v tetrahydrofuráne sa pri teplote 0 °C pridá 1,36 ml (1,37 mmol) 1 M roztoku hydridu boritého v tetrahydrofuráne. Zmes sa 5 hodín mieša pri teplote miestnosti a po pridaní 25 % vodného roztoku octanu amónneho a extrakcii etylacetátom sa vzniknutý extrakt čistí rýchlou chromatografiou pri elúcii 15 % etylacetátom v toluéne za vzniku 110 mg nasýtenej výslednej zlúčeniny s výťažkom 41 %.

Časť 2: 1-(((1(R)-(3-(2-(3-Chlórtieno[3,2-b]pyridin-5-yl)etyl)fenyl)-3-(2-(1-hydroxy-1-metyletyl)fenyl)propyl)tio)metyl)cyklopropánacetát sodný

S použitím esteru z predchádzajúcej časti 1 a podľa postupu uvedeného v časti 19 príkladu 1 vznikne hydrolyzou kyselina s výťažkom 90 %.

1H -NMR (300 MHz, CD_3COCD_3): δ 0,30 - 0,55 (4H, m), 1,50 (6H, 2s), 2,10 - 2,20 (2H, m), 2,40 (2H, m), 2,50 (2H, s), 2,80 (1H, m), 3,10 (1H, m), 3,15 (2H, m), 3,30 (2H, m), 3,45 (1H, m), 7,15 - 7,45 (8H, m), 8,00 (1H, s), 8,30 (1H, d).

Potom sa pripraví sodná soľ kyseliny.

Analýza pre $C_{33}H_{35}ClNS_2O_3Na \cdot 3 H_2O$

vypočítané C 59,19, H 6,18, N 2,09 %
nájdené C 59,16, H 5,92, N 2,08 %.

Príklad 6

1-(((1(R)-(3-(2-(2-Chlórtieno[3,2-b]pyridin-5-yl)etenyl)fenyl)-3-(2-(1-hydroxy-1-metyletyl)fenyl)propyl)tio)metyl)cyklopropánacetát sodný

Časť 1: 2-Chlór-5-metyltieno[3,2-b]pyridín

Do roztoku 3,60 g (24 mmol) 5-metyltieno[3,2-b]pyridínu a 100 μ l N,N-diizopropylamínu v 80 ml tetrahydrofuránu sa pri teplote -78 °C pridá po kvapkách 16 ml (25,6 mmol) roztoku n-butyllítia a vzniknutá zmes sa mieša 20 minút pri teplote -78 °C. Po pridaní roztoku 4,5 g (34 mmol) N-chlórsukcínimidu kanylou v 300 ml tetrahydrofuránu pri teplote -10 °C sa vzniknutá zmes 30 minút mieša pri teplote -10 °C. Do zmesi sa pridá nasýtený roztok chloridu amónneho, produkt sa extrahuje etylacetátom, suší sa nad síranom horečnatým a zahusť sa za vzniku oleja. Po absorpcii na silikagéli sa čistí chromatografiou pri elúcii 15 % roztokom etylacetátu v hexáne za vzniku 3,60 g výslednej zlúčeniny s výťažkom 81 %.

1H -NMR ($CDCl_3$): δ 2,65 (3H, s), 7,12 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,34 (1H, s), 7,90 (1H, d, J = 7,5 Hz).

Časť 2: 5-(Brómmetyl)-2-chlórtieno[3,2-b]pyridín

Zmes 0,371 g (2,0 mmol) zlúčeniny pripravenej v predchádzajúcom príklade 1, 0,396 g (2,2 mmol) N-brómsukcínimidu a benzoylperoxidu v 10 ml tetrachlórmethánu sa refluxuje 10 hodín za osvetlenia žiarovkou na denné svetlo. Po ochladení na teplotu miestnosti sa rozpúšťadlo odstráni a vzniknutý bromid sa po absorpcii na silikagéli čistí rýchlou chromatografiou pri elúcii 5 % roztokom etylacetátu v hexáne za vzniku 0,284 g výslednej zlúčeniny s výťažkom 46 %.

1H -NMR ($CDCl_3$): δ 4,63 (2H, s), 7,38 (1H, s), 7,40 (1H, d), 8,04 (1H, d).

Časť 3: ((2-Chlórtieno[3,2-b]pyridin-5-yl)metyl)trifenylfosfóniumbromid

Pri teplote miestnosti sa 20 hodín mieša roztok 0,304 g (1,16 mmol) bromidu pripraveneho v predchádzajúcej časti 2 a 0,455 g (1,73 mmol) trifenylfosfinu v 6 ml acetonitrilu. Po pridaní éteru sa tuhá látka premyje éterom za vzniku 0,550 g výslednej zlúčeniny s výťažkom 91 %.

1H -NMR (CD_3COCD_3 - CD_3SOCD_3): 5,68 (2H, d), 7,37 (1H, s), 7,42 (1H, d), 7,775 (6H, m), 7,80 - 7,95 (9H, m), 8,38 (1H, d).

Časť 4: 1-(((1(R)-(3-(2-(2-Chlórtieno[3,2-b]pyridin-5-yl)etenyl)fenyl)-3-(2-(1-hydroxy-1-metyletyl)fenyl)propyl)tio)metyl)cyklopropánacetát sodný

S použitím 0,484 g (0,91 mmol) fosfóniumbromidu z predchádzajúcej časti 3 a podľa postupu uvedeného v častiach 18 a 19 príkladu 1 vznikne výsledná zlúčenina s výťažkom 86 %.

1H -NMR ($CDCl_3$) kyseliny δ 0,38 - 0,61 (4H, m), 1,61 (3H, s), 1,64 (3H, s), 2,20 (2H, m), 2,31 - 2,45 (2H, m), 2,50 (1H, d, J = 14 Hz), 2,62 (1H, d, J = 13 Hz), 2,90 (1H, m), 3,19 (1H, m), 4,00 (1H, t), 7,08 - 7,19 (2H, m), 7,21 - 7,48 (8H, m), 7,57 (1H, d, J = 16 Hz), 7,69 (1H, s), 7,96 (1H, d, J = 8,2 Hz).

Príklad 7

1-(((1(R)-(3-(2-(2-Fluórtieno[3,2-b]pyridin-5-yl)etenyl)fenyl)-3-(2-(1-hydroxy-1-metyletyl)fenyl)propyl)tio)metyl)cyklopropánacetát sodný

Časť 1: 2-Fluór-5-metyltieno[3,2-b]pyridín

Do roztoku 2,23 g (15 mmol) 5-metyltieno[3,2-b]pyridínu v 35 ml tetrahydrofuránu sa pridá 80 μ l (0,6 mmol) diizopropylamínu a potom sa pri teplote -78 °C pridá 10,3 ml 1,4 M roztoku n-butyllítia v hexáne a vzniknutá zmes sa mieša 15 minút pri teplote -78 °C. Po pridaní 6,9 g (22 mmol) N-fluórbis(benzénsulfonyl)amidu v 30 ml tetrahydrofuránu sa reakčná zmes 1 hodinu mieša pri teplote -78 °C, zohreje sa na teplotu 0 °C a 2 hodiny sa pri teplote 0 °C mieša. Po spracovaní vodným roztokom chloridu amónneho a etylacetátom sa vzniknutá zlúčenina čistí chromatografiou pri elúcii zmesou toluénu a etylacetátu v pomere 6 : 1 za vzniku 1,18 g výslednej zlúčeniny s výťažkom 47 %.

1H -NMR ($CDCl_3$) δ 7,87 (1H, d, J = 8 Hz), 7,11 (1H, d, J = 8 Hz), 6,88 (1H, d, J = 2,5 Hz), 2,64 (3H, s).

Vznikla aj ďalšia zlúčenina vzorca 2-(fenylsulfonyl)-5-metyltieno[3,2-b]pyridín.

1H -NMR ($CDCl_3$) δ 2,69 (3H, s), 7,25 (1H, d), 7,27 (1H, s), 7,50 - 7,65 (3H, m), 8,05 (3H, m).

Časť 2: 1-(((1(R)-(3-(2-(2-Fluórtieno[3,2-b]pyridin-5-yl)etenyl)fenyl)-3-(2-(1-hydroxy-1-metyletyl)fenyl)propyl)tio)metyl)cyklopropánacetát sodný

Zlúčenina sa pripraví podľa postupu uvedeného v časťach 2 až 4 príkladu 6.

$^1\text{H-NMR}$ δ 0,24 - 0,45 (4H, m), 1,5 - 1,53 (6H, 2s), 1,13 - 2,35 (2H, m), 2,35 (2H, s), 2,6 (2H, d, $J = 5$ Hz), 2,77 - 2,85 (1H, m), 3,1 - 3,25 (1H, m), 4,03 (1H, t, $J = 7,5$ Hz), 7,0 - 7,07 (4H, m), 7,3 - 7,37 (4H, m), 7,46 (1H, s), 7,49 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7,68 - 7,71 (1H, d, $J = 9$ Hz), 7,76 (1H, s), 8,17 (1H, d, $J = 8$ Hz).

Príklad 8

1-(((1(R)-(3-(2-(2,3-Difluórtieno[3,2-b]pyridin-5-yl)etenyl)-fenyl)-3-(2-(1-hydroxy-1-metyletyl)fenyl)propyl)tio)metyl)cyklopropánacetát sodný

Časť 1: 2,3-Difluór-5-metyltieno[3,2-b]pyridín

Do roztoku 1,00 g (6,00 mmol) 2-fluór-5-metyltieno[3,2-b]pyridínu (príklad 7, časť 1) v 30 ml tetrahydrofuránu sa pri teplote -78 °C pridá 6,6 mmol roztoku n-butyllítia a po 5 minútach sa teplota zmesi zvýši na teplotu -20 °C a po 0,5 minúty sa nechá zmesou prebublávať perchlorylfluorid. Po zohriatí zmesi na teplotu 0 °C a vliati do 10 % roztoku hydrogenuhličitanu sodného sa zmes extrahuje etylacetátom. Rozpúšťadlo sa odparovaním oddelí a výsledná zlúčenina sa po absorpcii na silikagéli čistí rýchlou chromatografiou pri elúcii zmesou etylacetátu a hexánu v pomere 1 : 3 za vzniku 0,376 g výslednej zlúčeniny s výťažkom 34 %.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2,67 (3H, s), 7,81 (1H, d), 7,84 (1H, d).

Časť 2: 5-Brómmetyl-2,3-difluórtieno[3,2-b]pyridín

Zmes 0,518 g (2,8 mmol) zlúčeniny, pripravenej v predchádzajúcom príklade 1, 0,548 g (3,08 mmol) N-brómsukcínimidu a 0,034 g (0,14 mmol) benzoylperoxidu v 12 ml tetrachlórmetánu sa refluxuje 2 hodiny za osvetlenia žiarovkou na denné svetlo. Po ochladení na teplotu miestnosti sa rozpúšťadlo odstráni a vzniknutý bromid sa po absorpcii na silikagéli čistí rýchlou chromatografiou pri elúcii toluénom za vzniku 0,341 g výslednej zlúčeniny s výťažkom 46 %.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 4,67 (2H, s), 7,49 (1H, d), 7,98 (1H, dd).

Časť 3: ((2,3-Difluórtieno[3,2-b]pyridin-5-yl)metyl)trifenylfosfóniumbromid

Pri teplote miestnosti sa 20 hodín mieša roztok 0,335 g (1,27 mmol) bromidu, pripraveného v predchádzajúcej časti 2 a 0,366 g (1,40 mmol) trifenylfosfínu v 4 ml acetonitrilu. Po odstránení rozpúšťadla sa surová tuhá látka pretrepe so zmesou acetónu a éteru v pomere 1 : 1 za vzniku 0,493 g výslednej zlúčeniny s výťažkom 74 %.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 5,96 (2H, d), 7,63 - 8,04 (16H, m), 8,21 (1H, d).

Časť 4: Metyl-1-(((1(R)-(3-(2-(2,3-difluórtieno[3,2-b]pyridin-5-yl)etenyl)fenyl)-3-(2-(1-hydroxy-1-metyletyl)fenyl)propyl)tio)metyl)cyklopropánacetát

Zlúčenina sa pripraví podľa postupu uvedeného v časti 18 príkladu 1 s použitím 0,484 g (0,91 mmol) fosfóniumbromidu z predchádzajúcej časti 3 s výťažkom 66 %.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3COCD_3) δ 0,45 (4H, m), 1,55 (6H, s), 2,20 (2H, m), 2,40 (2H, AB systém), 2,55 (2H, s), 2,89 (1H, m), 3,18 (1H, dt), 3,57 (3H, s), 3,90 (1H, s), 4,05 (1H, t), 7,10 - 7,25 (3H, m), 7,35 - 7,45 (4H, m), 7,56 (1H, m), 7,62 (1H, d), 7,75 (1H, s), 7,85 (1H, d), 8,23 (1H, d).

Časť 5: 1-(((1(R)-(3-(2-(2,3-Difluórtieno[3,2-b]pyridin-5-yl)etenyl)fenyl)-3-(2-(1-hydroxy-1-metyletyl)fenyl)propyl)tio)metyl)cyklopropánacetát sodný

Do roztoku 0,200 g (0,33 mmol) metylesteru pripraveného v predchádzajúcej časti 4 v 1,6 ml zmesi tetrahydrofuránu a vody v pomere 1 : 1 sa pridá 0,016 g (0,66 mmol) tuhého hydroxidu lítneho a vzniknutá zmes sa 2 dni mieša. Roztok sa vleje do 10 % roztoku octanu amónneho a extrahuje sa etylacetátom. Organické rozpúšťadlá sa odstránia odparením a surový olej sa po absorpcii na silikagéli čistí rýchlou chromatografiou pri elúcii zmesou etylacetátu a hexánu 4 : 6 s 2 % kyselinou octovou za vzniku 0,183 g zodpovedajúcej kyseliny karboxylovej s výťažkom 94 %. Táto kyselina sa rozpustí v etanole a do roztoku sa pridá 1 ekv. hydroxidu sodného. Rozpúšťadlá sa odstránia a zvyšok ako olej sa pridá do vody a lyofilizuje sa za vzniku 0,183 g výslednej zlúčeniny s výťažkom 96 %.

Analýza pre $\text{C}_{33}\text{H}_{32}\text{F}_2\text{NNaO}_3\text{S}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$
vypočítané C 60,80, H 5,58, N 2,50 %
nájdené C 60,85, H 5,11, N 2,14 %.

Príklad 9

1-(((1(R)-(3-(2-(2-Chlór-3-fluórtieno[3,2-b]pyridin-5-yl)etenyl)fenyl)-3-(2-(1-hydroxy-1-metyletyl)fenyl)propyl)tio)metyl)cyklopropánacetát sodný

Časť 1: 2-Chlór-3-fluór-5-metyltieno[3,2-b]pyridín

Do roztoku 550 mg (3 mmol) 2-chlór-5-metyltieno[3,2-b]pyridínu (časť 1 príklad 6) a 14 μl (0,1 mmol) diizopropylamínu v 12 ml tetrahydrofuránu sa pri teplote -78 °C pridá 2,3 ml 1,4 M roztoku n-butyllítia v hexáne a vzniknutá zmes sa mieša 10 minút pri teplote -78 °C. Po 15 sekundách prebublávania FCIO_4 reakčnou zmesou sa ihneď zmení tmavočervená farba zmesi na žltú a zmes sa 15 minút mieša pri teplote -78 °C, zohreje sa na teplotu 0 °C a 15 minút sa pri teplote 0 °C mieša. Po premytí vodným roztokom chloridu amónneho a extrakcii etylacetátom sa vzniknutá zlúčenina čistí po absorpcii na stĺpci silikagélu chromatografiou pri elúcii zmesou toluénu a etylacetátu v pomere 10 : 1 za vzniku 340 mg výslednej zlúčeniny s výťažkom 57 %.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,88 (1H, dd, $J = 8$ Hz, $J' = 0,5$ Hz), 7,20 (1H, d, $J = 8$ Hz), 2,70 (3H, s).

Časť 2: 5-Brómmetyl-2-chlór-3-fluórtieno[3,2-b]pyridín

Výsledná zlúčenina sa vyrobí podľa postupu uvedeného v časti 2 príkladu 8.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,0 (1H, dd, $J = 8$ Hz, $J' = 0,5$ Hz), 7,52 (1H, d, $J = 8$ Hz), 4,69 (2H, s).

Časť 3: ((2-Chlór-3-fluórtieno[3,2-b]pyridin-5-yl)metyl)trifenylfosfóniumbromid

Výsledná zlúčenina sa vyrobí podľa postupu uvedeného v časti 3 príkladu 8.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6) δ 8,46 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7,88 - 7,68 (15H, m), 7,42 (1H, d, $J = 8$ Hz), 5,67 (2H, d, $J = 14$ Hz).

Časť 4: Metyl-1-(((1(R)-(3-(2-(2-chlór-3-fluórtieno[3,2-b]pyridin-5-yl)etenyl)fenyl)-3-(2-(1-hydroxy-1-metyletyl)fenyl)propyl)tio)metyl)cyklopropánacetát

Výsledná zlúčenina sa vyrobí podľa postupu uvedeného v časti 18 príkladu 1 s použitím fosfóniovej soli pripravenej v časti 3.

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7,95 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 14 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,49 (m, 2H), 7,38 - 7,08 (m, 7H), 3,92 (t, J = 7 Hz, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,12 (m, 1H), 2,85 (m, 1H), 2,49 (s, 2H), 2,38 (s, 2H), 2,20 (m, 2H), 1,60 (s, 3H), 1,58 (s, 3H), 0,50 (m, 4H).

Časť 5: 1-(((1R)-3-(2-(2-Chlór-3-fluórtieno[3,2-b]-pyridin-5-yl)etenyl)fenyl)-3-(2-(1-hydroxy-1-metyletyl)fenyl)propyl)tio)metylcyklopropánacetát sodný

Zlúčenina sa vyrábí podľa postupu uvedeného v časti 19 príkladu 1 za použitia metylesteru z predchádzajúcej časti 4.

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7,90 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 5, 1H), 7,62 (d, J = 9 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 9 Hz, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,35 - 7,05 (m, 7H), 3,97 (t, J = 7 Hz, 1H), 3,16 (m, 1H), 2,88 (m, 1H), 2,58 - 2,34 (m, 4H), 2,18 (m, 2H), 1,60 (s, 3H), 1,59 (s, 3H), 0,47 (m, 4H).

Príklad 10

1-(((1R)-3-(2-(3-Chlór-2-fluórtieno[3,2-b]pyridin-5-yl)-etenyl)fenyl)-3-(2-(1-hydroxy-1-metyletyl)fenyl)propyl)tio)metylcyklopropánacetát sodný

Časť 1: 3-Chlór-2-fluór-5-metyltieno[3,2-b]pyridín

Do roztoku 461 mg (2,74 mmol) 2-fluór-5-metyltieno[3,2-b]pyridínu (časť 1 príklad 7) a 14 µl (0,1 mmol) diizopropylamínu v 12 ml tetrahydrofuránu sa pri teplote -78 °C pridá 2,15 ml 1,4 M roztoku n-butyllítia v hexáne a vzniknutá zmes sa mieša 10 minút pri teplote -78 °C. Po pridaní 585 mg (4,4 mmol) N-chlórsukcinimidu v 10 ml tetrahydrofuránu pri teplote -78 °C sa zmes 20 minút mieša pri teplote -78 °C, zohreje sa na teplotu 0 °C a 30 minút sa pri teplote 0 °C mieša. Po rozdelení do chloridu amónneho a etylacetátu sa vzniknutá zlúčenina čistí po absorpcii na stĺpci silikagélu chromatografiou pri elúcii zmesou hexánu a etylacetátu v pomere 8 : 1 za vzniku 350 mg výslednej zlúčeniny s výťažkom 63 %.

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7,88 (d, J = 8, 1H), 7,18 (d, J = 8, 1H), 2,770 (s, 3H).

Časť 2: 1-(((1R)-3-(2-(3-Chlór-2-fluórtieno[3,2-b]-pyridin-5-yl)etenyl)fenyl)-3-(2-(1-hydroxy-1-metyletyl)fenyl)propyl)tio)metylcyklopropánacetát sodný

Zlúčenina sa pripraví podľa postupu uvedeného v častiach 2 až 4 príkladu 8 za použitia zlúčeniny z predchádzajúcej časti 1 tohto príkladu.

¹H-NMR (CD₃COCD₃) δ 0,2 - 0,55 (4H, m), 1,5 (3H, s), 1,55 (3H, s), 2,1 (2H, m), 2,25 (2H, s), 2,65 (2H, s), 2,70 - 2,85 (1H, m), 3,15 - 3,25 (1H, m), 4,05 (1H, t, J = 7,5 Hz), 6,95 - 7,1 (3H, m), 7,3 - 7,4 (4H, m), 7,5 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,65 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,7 (1H, s), 7,85 (1H, d, J = 15 Hz), 8,28 (1H, d, J = 7,5 Hz).

Príklad 11

1-(((1R)-3-(2-(2-Fenylsulfonyl)tieno[3,2-b]pyridin-5-yl)-etenyl)fenyl)-3-(2-(1-hydroxy-1-metyletyl)fenyl)propyl)tio)metylcyklopropánacetát sodný

Výsledná zlúčenina sa pripraví podľa postupu uvedeného v častiach 2 až 4 príkladu 6 za použitia (2-(fenylsulfonyl)-5-metyltieno[3,2-b]pyridínu, ktorá bola získaná v časti 1 príkladu 7.

¹H-NMR kyseliny (CDCl₃) δ 0,36 - 0,53 (3H, m), 0,58 (1H, m), 1,61 (3H, s), 1,63 (3H, s), 2,05 (1H, s), 2,19 (2H, m), 2,34 - 2,52 (3H, m), 2,60 (1H, d), 2,90 (1H, m), 3,19 (1H, m), 4,0 (1H, t), 7,07 - 7,20 (3H, m), 7,23 - 7,38 (4H, m), 7,43 (1H, m), 7,50 - 7,70 (6H, m), 8,03 - 8,13 (4H, m).

Analýza pre C₃₉H₃₈NNaO₅S₃ · 3,6 H₂O

vypočítané C 59,69, H 5,81, N 1,78 %

nájdene C 59,68, H 5,70, N 1,52 %.

Príklad 12

1-(((1R)-3-(2-(2,3-Dichlórfuro[3,2-b]pyridin-5-yl)etenyl)fenyl)-3-(2-(1-hydroxy-1-metyletyl)fenyl)propyl)tio)metylcyklopropánacetát sodný

Časť 1: 2-(Trimetylsilyl)-6-metylfuro[3,2-b]pyridín

Pod refluxom sa 20 hodín zohrieva zmes 20 g (85 mmol) 2-jód-6-metylpyridin-3-olu, 2,1 g (11 mmol) jodidu meďného, 23,4 g (238 mmol) trimetylsilylacetylénu a 5,37 g (7,65 mmol) chloridu bis(trifenylfosfin)paladnatého v 380 ml trietylamínu. Po ochladení zmesi a riedení éterom sa zmes filtruje cez celit, filtrát sa vo vákuu zahusť a zvyšok sa čistí po absorpcii na silikagéli chromatografiou pri elúcii 10 % roztokom etylacetátu v hexáne. Vznikne 15 g výslednej zlúčeniny s výťažkom 86 %.

¹H-NMR (CD₃COCD₃) δ 0,40 (9H, s), 2,54 (3H, s), 7,12 (1H, d, J = 8 Hz), 7,14 (1H, s), 7,75 (1H, d, J = 8 Hz).

Časť 2: 2,3-Dichlór-5-metylfuro[3,2-b]pyridín

Do roztoku 1,05 g (5,15 mmol) 2-trimetylsilyl-5-metylfurano[3,2-b]pyridínu v 16 ml metylénchloridu sa pri teplote 0 °C pridá 1,2 g (5,15 mmol) kyseliny trichlórizokyanurovej. Zmes sa 30 minút mieša pri teplote 0 °C a potom pri teplote miestnosti 20 hodín. Po pridaní 30 % roztoku etylacetátu v hexáne sa reakčná zmes filtruje cez krátky stĺpec silikagélu pri elúcii väčším množstvom 30 % roztoku etylacetátu v hexáne. Odparením filtrátu vznikne 1,0 g výslednej zlúčeniny s výťažkom 96 %.

¹H-NMR (CD₃COCD₃) δ 2,61 (3H, s), 7,33 (1H, d, J = 8 Hz), 7,84 (1H, d, J = 8 Hz).

Časť 3: ((2,3-Dichlórfuro[3,2-b]pyridin-5-yl)metyl)trifenylfosfóniumbromid

Do roztoku 0,5 g (2,47 mmol) 2,3-dichlór-5-metylfurano[3,2-b]pyridínu v 15 ml tetrachlórmetánu sa pridá 0,44 g (2,47 mmol) N-brómsukcinimidu a 2 mg benzoylperoxidu. Zmes sa mieša 1 hodinu a fotolyzuje za použitia osvetlenia žiarovkou na denné svetlo. Vzniknutá zmes sa ochladí a filtruje cez celit. Po odparení filtrátu sa vzniknutý olej rozpustí v 10 ml metylkyanidu a do zmesi sa pridá 1,29 g (4,94 mmol) trifenyfosfinu. Vzniknutá zmes sa 20 hodín mieša pri teplote miestnosti, rozpúšťadlo sa odstráni a vzniknutý zvyšok sa rozotrie s éterom. Po filtrácii vznikne 1 g výslednej zlúčeniny s výťažkom 77 %.

¹H-NMR (CDCl₃) δ 5,9 (2H, d, J = 15 Hz), 7,55 - 8,00 (16H, m), 8,2 (1H, d, J = 9 Hz).

Časť 4: Metyl-1-(((1R)-3-(2-(2,3-Dichlórfuro[3,2-b]-pyridin-5-yl)etenyl)fenyl)-3-(2-(1-hydroxy-1-metyletyl)fenyl)propyl)tio)metylcyklopropánacetát

Zlúčenina sa vyrábí s výťažkom 92 % podľa postupu uvedeného v časti 18 príkladu 1 za použitia fosfóniovej soli pripravenej v časti 3.

¹H-NMR (CD₃COCD₃) δ 0,40 - 0,50 (4H, m), 1,53 (6H, s), 2,20 (2H, m), 2,40 (2H, AB systém), 2,57 (2H, s), 2,90 (1H, m), 3,15 (1H, s), 3,59 (3H, s), 3,9 (1H, s), 4,05 (1H, t), 7,10 (3H, m), 7,40 (4H, m), 7,55 (1H, m), 7,62 (1H, d), 7,74 - 7,80 (2H, m), 7,91 (1H, d).

Časť 5: 1-(((1(R)-3-(2-(2,3-Dichlórfuro[3,2-b]pyridin-5-yl)-etenyl)fenyl)-3-(2-(1-hydroxy-1-metyletyl)fenyl)propyl)tio)-metyl)cyklopropánacetát sodný

Zlúčenina sa s výťažkom 86 % vyrobí podľa postupu uvedeného v časti 19 príkladu 1 za použitia 0,176 g (0,27 mmol) metylesteru z predchádzajúcej časti 4.

Analýza pre C₃₃H₃₂Cl₂NNaO₄S · 1,5 H₂O

vypočítané C 60,08, H 5,36, N 2,12, Cl 10,75 %
nájdene C 60,04, H 5,01, N 2,06, Cl 11,07 %

Príklad 13

1-(((1(R)-3-(2-(3-Chlórfuro[3,2-b]pyridin-5-yl)etenyl)fenyl)-3-(2-(1-hydroxy-1-metyletyl)fenyl)propyl)tio)metyl)cyklopropánacetát sodný

Časť 1: 3-Chlór-5-metylfuro[3,2-b]pyridín

Do roztoku 0,661 g (3,27 mmol) 2,3-dichlór-5-metylfuro[3,2-b]pyridínu (časť 2 príkladu 12) v 16 ml tetrahydrofuránu sa pridá 4,04 ml (6,87 mmol) 1,7 M roztoku t-butyllítia. Po 30 minútach sa reakcia skončí pridaním metanolu a roztoku chloridu amónneho pri teplote -78 °C. Reakčná zmes sa uvedie na teplotu miestnosti a extrahuje sa etylacetátom, organické rozpúšťadlá sa odstránia odparením a vzniknutá zlúčenina sa čistí po absorpcii na stĺpec silikagélu rýchlou chromatografiou pri elúcii zmesou etylacetátu a hexánu v pomere 1 : 4 za vzniku 0,444 g výslednej zlúčeniny s výťažkom 81 %.

¹H-NMR (CDCl₃) δ 2,71 (3H, s), 7,16 (1H, d), 7,65 (1H, d), 7,84 (1H, s).

Časť 2: 5-Brómmetyl-3-chlórfuro[3,2-b]pyridín

Podľa postupu uvedeného v časti 2 príkladu 8 a za použitia 0,245 g (1,46 mmol) 3-chlór-5-metylfuro[3,2-b]pyridínu vznikne výsledná zlúčenina s výťažkom 46 %.

¹H-NMR (CDCl₃) δ 4,70 (2H, s), 7,50 (1H, d), 7,78 (1H, d), 7,90 (1H, s).

Časť 3: ((3-Chlórfuro[3,2-b]pyridin-5-yl)metyl)trifenylfosfóniumbromid

Podľa postupu uvedeného v časti 3 príkladu 8 a za použitia 0,162 g (0,65 mmol) 5-brómmetyl-3-chlórfuro[3,2-b]pyridínu vznikne výsledná zlúčenina s výťažkom 86 %.

¹H-NMR (CDCl₃) δ 5,90 (2H, m), 7,55 - 8,00 (17H, m), 8,25 (1H, d).

Časť 4: Metyl-1-(((1(R)-3-(2-(3-chlórfuro[3,2-b]pyridin-5-yl)etenyl)fenyl)-3-(2-(1-hydroxy-1-metyletyl)fenyl)propyl)tio)metyl)cyklopropánacetát

Výsledná zlúčenina sa vyrobí s výťažkom 75 % podľa postupu uvedeného v časti 18 príkladu 1 a za použitia 0,273 g (0,53 mmol) ((3-chlórfuro[3,2-b]pyridin-5-yl)metyl)trifenylfosfóniumbromidu.

¹H-NMR (CD₃COCD₃) δ 0,40 - 0,55 (4H, m), 1,55 (6H, s), 2,23 (2H, m), 2,40 (2H, AB systém), 2,58 (2H, s), 2,90 (1H, m), 3,20 (1H, m), 3,60 (3H, s), 3,90 (1H, s), 4,05 (1H, t), 7,13

(2H, m), 7,40 - 7,60 (6H, m), 7,65 (1H, d), 7,70 - 7,85 (2H, m), 7,95 (1H, d), 8,30 (1H, s).

Časť 5: 1-(((1(R)-3-(2-(3-Chlórfuro[3,2-b]pyridin-5-yl)-etenyl)fenyl)-3-(2-(1-hydroxy-1-metyletyl)fenyl)propyl)tio)-metyl)cyklopropánacetát sodný

Výsledná zlúčenina sa s výťažkom 83 % vyrobí podľa postupu uvedeného v časti 5 príkladu 8 za použitia 0,160 g (0,28 mmol) metylesteru z predchádzajúcej časti 4.

Analýza pre C₃₃H₃₃CINNaOS₄ · 2 H₂O

vypočítané C 62,49, H 5,89, N 2,21, Cl 5,59 %
nájdene C 62,23, H 5,33, N 2,20, Cl 5,34 %

Príklad 14

(R)-1-((3-(2-Brómfenyl)-1-(3-(2-(2,3-dichlórtieno[3,2-b]-pyridin-5-yl)etenyl)fenyl)propoxy)metyl)cyklopropánacetát sodný

Časť 1: 3-(2-Brómfenyl)-1-(3-(((2-tetrahydropranyl)oxy)metyl)fenyl)-1-propanón

Zmes 30,14 g (121 mmol) 1-(3-(((2-tetrahydropranyl)oxy)metyl)fenyl)-2-propen-1-olu (časť 11 príkladu 1), 16 ml 1,2-dibrómbenzénu, 830 mg octanu paladnatého, 5,38 g chloridu lítneho, 31,6 g roztoku octanu lítneho vo vode v pomere 1 : 2 a 67,96 g n-tetrabutylamóniumchloridu v 240 ml dimetylformamidu sa zbaví plynu a zohrieva sa pod dusikom 30 minút pri teplote 85 °C a následne 45 minút pri teplote 90 °C. Zmes sa vloží do ľadu a 2 l 25 % vodného roztoku octanu amónneho. Výsledný ketón sa extrahuje etylacetátom, suší sa nad síranom sodným a po absorpcii na stĺpec silikagélu sa čistí chromatografiou pri elúcii zmesou etylacetátu a hexánu v pomere 10 : 90 za vzniku 29,53 g výslednej zlúčeniny s výťažkom 60 %.

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7,97 (1H, s), 7,90 (1H, d), 7,57 (2H, t), 7,45 (1H, dd), 7,32 (1H, dd), 7,24 (1H, dd), 7,09 (1H, m), 4,83 (1H, d), 4,74 (1H, t), 4,55 (1H, d), 3,92 (1H, m), 3,58 (1H, m), 3,32 (2H, m), 3,20 (2H, m), 1,95 - 1,45 (6H, m).

Časť 2: 3-(2-Brómfenyl)-1(R)-3-(((2-tetrahydropranyl)oxy)metyl)fenyl)-1-propanol

Do roztoku 29,00 g (72 mmol) 3-(2-brómfenyl)-1-(3-(((2-tetrahydropranyl)oxy)metyl)fenyl)-1-propanónu (časť 1 tohto príkladu) v 260 ml bezvodého tetrahydrofuránu sa pri teplote reakčnej zmesi -55 °C pridá po kvapkách 4,07 g (0,2 ekv.) roztoku (S)-tetrahydro-1-metyl-3,3-difenyl-1H,3H-pyrol-[1,3,2]oxaborolu, ktorého príprava je opísaná v J. Org. Chem. 56, 751 (1991), v 70 ml tetrahydrofuránu a následne 75 ml 1,0 M roztoku boranu v tetrahydrofuráne. Zmes sa nechá počas 3 hodín zohriať na teplotu -20 °C a po ochladení na teplotu -45 °C sa reakcia skončí 10 % vodným roztokom dietanolamínu. Po pridaní 25 % vodného roztoku octanu amónneho sa vzniknutý alkohol extrahuje etylacetátom, suší sa nad síranom sodným a filtruje sa cez silikagél pri elúcii zmesou etylacetátu a toluénu v pomere od 5 : 95 do 10 : 90. Vznikne 27,52 g výslednej zlúčeniny s výťažkom 94 %.

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7,53 (1H, d), 7,40 - 7,16 (6H, m), 7,05 (1H, m), 4,80 (1H, d), 4,72 (2H, m), 4,50 (1H, d), 3,93 (1H, m), 3,55 (1H, m), 2,90 (1H, m), 2,80 (1H, m), 2,08 (2H, m), 1,95 (1H, d, OH), 1,90 - 1,48 (6H, m).

Časť 3: Metyl-2-((3-(2-brómfenyl)-1(R)-3-(((2-tetrahydropranyl)oxy)metyl)fenyl) propoxy)metyl)propenoát

Do miešaného roztoku 29,5 g (73 mmol) 3-(2-bromfenylyl)-1(R)-3-(((2-tetrahydropyranilyloxy)metylfenyl)-1-propanolu (časť 2 tohto príkladu) v 400 ml dimetylformamidu sa pri teplote 0 °C po častiach pridá 2,4 g (100 mmol) 95 % roztoku hydridu sodného a zmes sa 1 hodinu mieša pri teplote 0 °C. Po pridaní 10 ml (88 mmol) metyl-2-(brommetyl)akrylátu sa zmes 8 hodín mieša pri teplote 0 °C a cez noc pri teplote miestnosti. Reakcia sa ukončí pridaním nasýteného vodného roztoku chloridu amónneho, zmes sa extrahuje éterom, premyje sa nasýteným roztokom chloridu sodného, suší sa nad síranom sodným a čistí sa rýchlou chromatografiou pri elúcii zmesou etylacetátu a hexánu v pomere 1 : 5 za vzniku 20,0 g výslednej zlúčeniny s výťažkom 82 %.

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7,50 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,37 - 7,17 (6H, m), 7,04 (1H, m), 6,33 (1H, br, s), 5,97 (1H, br, s), 4,79 (1H, d, J = 11 Hz), 4,70 (1H, m), 4,50 (1H, d, J = 11 Hz), 4,35 (1H, dd), 4,12 (1H, d), 4,02 (1H, d), 3,92 (1H, m), 3,73 (3H, s), 3,55 (1H, m), 2,90 (1H, m), 2,78 (1H, m), 2,12 (1H, m), 2,00 (1H, m), 1,90 - 1,50 (6H, m).

Časť 4: 2-((3-(2-Brómfenyl)-1(R)-3-(((2-tetrahydropyranilyloxy)metylfenyl)propoxy)metyl)-2-propen-1-ol

Do roztoku 29,69 g (59 mmol) metyl-2-((3-(2-bromfenylyl)-1(R)-3-(((2-tetrahydropyranilyloxy)metylfenyl)-propoxy)metyl)propenoátu (časť 3 tohto príkladu) v 300 ml metylénchloridu sa pri teplote -78 °C pomaly pridá 99 ml (149 mmol) 1,5 M roztoku diizobutylaluminiumhydridu v toluéne a vzniknutá zmes sa 30 minút mieša pri teplote -78 °C. Po pridaní 2 M roztoku kyseliny vínnej sa roztok neutralizuje pridaním 10 M roztoku hydroxidu sodného. Vzniknutá zlúčenina sa extrahuje etylacetátom, suší sa nad síranom sodným a po zahustení vznikne 29,60 g výsledného alkoholu s výťažkom 96 %.

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7,52 (1H, d), 7,38 - 7,13 (6H, m), 7,03 (1H, m), 5,14 (2H, AB systém), 4,80 (1H, d), 4,74 (1H, t), 4,53 (1H, d), 4,33 (1H, dd), 4,30 (2H, AB systém), 3,97 (1H, d), 3,92 (1H, m), 3,88 (1H, d), 3,55 (1H, m), 2,90 (1H, m), 2,75 (1H, m), 2,19 - 1,50 (9H, m).

Časť 5: 1-((3-(2-Brómfenyl)-1(R)-3-(((2-tetrahydropyranilyloxy)metylfenyl)propoxy)metyl)cyklopropán metanol

Do roztoku 20,45 g (43,0 mmol) 2-((3-(2-bromfenylyl)-1(R)-3-(((2-tetrahydropyranilyloxy)metylfenyl)-propoxy)metyl)-2-propen-1-olu (časť 4 tohto príkladu) v 80 ml tetrahydrofuránu sa pri teplote 0 °C súčasne a po častiach pridá 500 mg octanu paladnatého a 1,84 ml 0,4 M metyldiamínu v éteri. Po skončení reakcie sa zmes filtruje cez malý stĺpec silikagélu a zlúčenina sa zahustí. Vzniknutý zvyšok sa čistí po absorpcii na stĺpci silikagélu rýchlou chromatografiou pri elúcii zmesou etylacetátu a toluénu v pomere 15:85 za vzniku 12,40 g výslednej zlúčeniny s výťažkom 59 %.

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7,51 (1H, d), 7,38 - 7,14 (6H, m), 7,05 (1H, m), 4,79 (1H, 2d), 4,72 (1H, br s), 4,50 (1H, 2d), 4,25 (1H, dd), 3,92 (1H, m), 3,65 (1H, m), 3,54 (2H, m), 3,28 (2H, AB systém), 2,90 (1H, m), 2,78 (1H, m), 2,65 (1H, m), 2,18 - 1,50 (8H, m), 0,55 (2H, m), 0,43 (2H, m).

Časť 6: 1-((3-(2-Brómfenyl)-1(R)-3-(((2-tetrahydropyranilyloxy)metylfenyl)propoxy)metyl)cyklopropán acetonitril

Do roztoku 15,30 g (31,3 mmol) alkoholu z predchádzajúcej časti 5 v 200 ml metylénchloridu sa pri teplote -40 °C pridá 2,90 ml (37,5 mmol) metánsulfonylchloridu a 6,50 ml (46,6 mmol) trietylamínu a vzniknutý roztok sa 30 minút mieša pri teplote -40 °C a 1 hodinu pri teplote 0 °C. Po pridaní nasýteného vodného roztoku hydrogenuhlčitanu sodného sa vzniknutý mesylát extrahuje metylénchloridom, suší sa nad síranom sodným, zahustí sa a dvakrát sa stripuje toluénom. Do roztoku tohto mesylátu v 240 ml bezvodého dimetylsulfoxidu sa pridá 7,69 g (1577 mmol) kyanidu sodného a vzniknutá zmes sa cez noc mieša pri teplote miestnosti. Po pridaní 1 l vody a následne 250 ml nasýteného roztoku hydrogenuhlčitanu sodného sa zlúčenina extrahuje éterom, premyje sa nasýteným roztokom chloridu sodného a suší sa nad síranom sodným. Po absorpcii na stĺpec silikagélu sa čistí rýchlou chromatografiou pri elúcii zmesou etylacetátu a toluénu v pomere 5 : 95 za vzniku 13,43 g výslednej zlúčeniny.

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7,54 (1H, d), 7,38 - 7,15 (6H, m), 7,06 (1H, m), 4,80 (1H, d), 4,72 (1H, m), 4,50 (1H, d), 4,26 (1H, dd), 3,94 (1H, m), 3,57 (1H, m), 3,32 (1H, d), 3,09 (1H, d), 2,93 (1H, m), 2,81 (1H, m), 2,75 (1H, d), 2,45 (1H, d), 2,18 - 1,50 (8H, m), 0,68 - 0,49 (4H, m).

Časť 7: Kyselina 1-((3-(2-bromfenylyl)-1(R)-3-(((2-tetrahydropyranilyloxy)metylfenyl)propoxy)metyl)cyklopropán- octová

Zmes 13,22 g (26,5 mmol) 1-((3-(2-bromfenylyl)-1(R)-3-(((2-tetrahydropyranilyloxy)metylfenyl)propoxy)-metyl)cyklopropánacetonitrilu (časť 6 tohto príkladu), 330 ml 8 M roztoku hydroxidu draselného a 130 ml etanolu sa zahrieva pod refluxom 17 hodín. Po pridaní 500 ml 25 % vodného roztoku octanu amónneho a 190 ml kyseliny octovej pri teplote miestnosti pri pH zmesi približne pH 6 sa produkt extrahuje etylacetátom a suší sa nad síranom sodným. Zvyšok sa čistí rýchlou chromatografiou pri elúcii zmesou etylacetátu, toluénu a kyseliny octovej v pomere 10 : 90 : 1 za vzniku 10,34 g výslednej kyseliny s výťažkom 75 %.

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7,52 (1H, d), 7,35 - 7,10 (6H, m), 7,06 (1H, m), 4,79 (1H, d), 4,74 (1H, m), 4,54 (1H, d), 4,38 (1H, m), 3,94 (1H, m), 3,60 (1H, m), 3,39 (1/2H, d), 3,28 (1/2H, d), 3,20 (1/2H, d), 3,03 (1/2H, d), 2,89 (1H, m), 2,78 (1H, m), 2,78 (1/2H, d), 2,63 (1/2H, d), 2,45 (1/2H, d), 2,28 (1/2H, d), 2,18 (1H, m), 2,05 (1H, m), 1,95 - 1,50 (6H, m), 0,62 - 0,43 (4H, m).

Časť 8: Metyl-1-((3-(2-bromfenylyl)-1(R)-3-(hydroxymetyl)fenyl)propoxy)metyl)cyklopropánacetát

Pri teplote 0 °C sa metylénchlorid esterifikuje 1,816 g (3,51 mmol) výslednej kyseliny z predchádzajúcej časti v zmesi éteru a tetrahydrofuránu. Prebytok metylénchloridu sa odstráni pridaním kyseliny octovej, zlúčenina sa zahustí a dvakrát stripuje toluénom. Vzniknutý ester sa rozpustí v 20 ml metanolu a následne v 7 μl pyridínu a po pridaní 220 mg (0,88 mmol) pyridinium-p-toluénsulfonátu sa vzniknutá zmes 6 dní mieša. Rozpúšťadlo sa odparí, do zmesi sa pridá 25 % vodný roztok octanu amónneho a zlúčenina sa extrahuje etylacetátom, suší sa nad síranom sodným a po absorpcii na stĺpci silikagélu sa čistí rýchlou chromatografiou pri elúcii zmesou etylacetátu a hexánu v pomere 30 : 70 za vzniku 1,53 g výslednej zlúčeniny s výťažkom 97 %.

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7,50 (1H, d), 7,35 - 7,18 (6H, m), 7,04 (1H, m), 4,70 (2H, d), 4,21 (1H, dd), 3,63 (3H, s), 3,18 (2H, AB systém), 2,93 (1H, m), 2,78 (1H, m), 2,45 (2H, s), 2,08 (1H, m), 1,98 (1H, m), 1,95 (1H, t, OH), 0,58 - 0,40 (4H, m).

Časť 9: (R)-1-((3-(2-Brómfenyl)-1-(3-(2-(2,3-dichlórtieno[3,2-b]pyridin-5-yl)etenyl)fenyl)propoxy)metyl)cyklopropánacetát sodný

Výsledná zlúčenina sa pripraví podľa postupu uvedeného v častiach 17 až 19 príkladu 1 ale za použitia ((2,3-dichlórtieno[3,2-b]pyridin-5-yl)metyl) trifenylfosfónium-bromidu (časť 3 príkladu 4) v časti 18, z esteru z časti 8 tohto príkladu.

¹H-NMR (kyselina CDCl₃) δ 8,02 (1H, d), 7,68 (1H, d), 7,60 - 7,48 (4H, m), 7,43 - 7,34 (2H, m), 7,28 - 7,19 (3H, m), 7,07 (1H, m), 4,34 (1H, dd), 3,38 (1H, d), 3,19 (1H, d), 2,93 (1H, m), 2,80 (1H, m), 2,70 (1H, d), 2,49 (1H, d), 2,18 (1H, m), 2,08 (1H, m), 0,64 - 0,47 (4H, m).

Príklad 15

1-(((1(R)-((3-(2-(2,3-Dichlórtieno[3,2-b]pyridin-5-yl)etenyl)fenyl)-3-(2-(1-hydroxy-1-metyletyl)fenyl)propoxy)metyl)cyklopropánacetát sodný

Časť 1: Metyl-1-((3-(2-(1-hydroxy-1-metyletyl)fenyl)-1(R)-((3-(((2-tetrahydropyranil)oxy)metyl)fenyl)propoxy)metyl)cyklopropánacetát

Do zmrznutého roztoku 2,216 g (4,28 mmol) kyseliny pripravenej v časti 7 príkladu 14 v 30 ml tetrahydrofuránu sa pri teplote -100 °C pridá 5,9 ml 1,6 M roztoku butyllítia v hexánoch a vzniknutá zmes sa 30 minút mieša pri teplote -78 °C. Po pridaní 630 µl (8,6 mmol) acetónu sa zmes 1 hodinu mieša pri teplote -78 °C a následne sa nechá zahriať na teplotu -20 °C, pridá sa nasýtený vodný roztok chloridu amónneho a produkt sa extrahuje etylacetátom. Pri teplote 0 °C sa pridá približne 0,5 M roztok diazometánu a po dokončenej esterifikácii sa prebytok metyldiamínu odstráni pridaním kyseliny octovej. Roztok sa suší nad síranom sodným, zahusť sa, stripuje sa toluénom a vzniknutý zvyšok sa čistí rýchlou chromatografiou pri elúcii zmesou etylacetátu a hexánu v pomere od 15 : 85 do 35 : 65. Vznikne po prvé redukovaná východisková zlúčenina (desbromo) a po druhé produkt vzniknutý adíciou acetónu a k esteru a po tretie výsledná zlúčenina.

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7,40 (1H, d), 7,34 - 7,08 (7H, m), 4,80 (1H, d), 4,72 (1H, m), 4,50 (1H, d), 4,33 (1H, dd), 3,93 (1H, m), 3,64 (3H, s), 3,57 (1H, m), 3,30 (1H, d), 3,20 (1H, m), 3,14 (1H, d), 2,96 (1H, m), 2,58 (1H, d), 2,33 (1H, d), 2,17 - 1,48 (8H, m), 1,65 (6H, 2s), 1,27 (1H, s, OH), 0,51 (4H, m).

Časť 2: 1-(((1(R)-((3-(2-(2,3-Dichlórtieno[3,2-b]pyridin-5-yl)etenyl)fenyl)-3-(2-(1-hydroxy-1-metyletyl)fenyl)propoxy)metyl)cyklopropánacetát sodný

Podľa postupu uvedeného v častiach 16 až 19 príkladu 1 a za použitia ((2,3-dichlórtieno[3,2-b]pyridin-5-yl)metyl)trifenylfosfóniumbromidu (časť 3 príkladu 4) v časti 18, vznikne výsledná sodná soľ pripravená z esteru z časti 1 tohto príkladu.

¹H-NMR (kyselina, CDCl₃) δ 8,00 (1H, d), 7,70 (1H, d), 7,60 - 7,50 (3H, m), 7,42 - 7,30 (3H, m), 7,26 (2H, m), 7,20 - 7,08 (2H, m), 4,45 (1H, dd), 3,30 (1H, m), 3,31 (1H, d), 3,20 (1H,

d), 2,95 (1H, m), 2,58 (1H, d), 2,38 (1H, d), 2,18 (1H, m), 2,07 (1H, m), 1,70 (6H, 2s), 0,64 - 0,47 (4H, m).

Príklad 16

1-(((3-(4-Cyklopropylfenyl)-1(R)-((3-(2-(2,3-dichlórtieno[3,2-b]pyridin-5-yl)etenyl)fenyl)propyl)tio)metyl)cyklopropán-acetát sodný

Časť 1: 3-(1-Hydroxy-2-propen-1-yl)benzoniťril

Po kvapkách sa do roztoku 25 g (0,190 mmol) 3-kyanobenzaldehydu v 576 ml tetrahydrofuránu pri teplote -10 °C pridá roztok 202 ml (0,201 mmol) vinylmagnéziumbromidu v tetrahydrofuráne. Po 15 minútach sa reakčná zmes vleje do chladného 25 % vodného roztoku octanu amónneho a extrahuje sa etylacetátom. Vzniknutá zmes sa čistí rýchlou chromatografiou za vzniku 17,5 g výslednej zlúčeniny s výťažkom 60 %.

Časť 2: 3-(1-Hydroxy-2-propen-1-yl)benzaldehyd

Do roztoku 17,0 g (0,107 mmol) nitrilu pripraveného v predchádzajúcej časti 1 v 465 ml tetrahydrofuránu sa po kvapkách pri teplote -78 °C pridá 157 ml (0,235 mmol) roztoku DIBAL. Vzniknutá zmes sa pomaly ochladí na teplotu 0 °C a po skončení reakcie sa reakčná zmes vleje do 1 l 10 % vodného roztoku kyseliny vínnej a 1 hodinu sa mieša. Vzniknutý produkt sa extrahuje etylacetátom a čistí sa rýchlou chromatografiou pri elúcii 40 % až 50 % roztokom etylacetátu v hexáne za vzniku 15 g výsledného aldehydu s výťažkom 88 %.

Časť 3: 1-(3-(2-(2,3-Dichlórtieno[3,2-b]pyridin-5-yl)etenyl)fenyl)-2-propen-1-ol

Do suspenzie 10 g (19,4 mmol) fosfóniovej soli pripravenej v časti 3 príkladu 4 v 110 ml tetrahydrofuránu sa pri teplote -78 °C pridá 17,8 ml (17,8 mmol) 1 M roztoku terc.butoxidu draselného v tetrahydrofuráne. Po 10 minútach miešania pri teplote 0 °C sa žltá zmes preniesie na 15 minút do teploty miestnosti a následne sa ochladí na teplotu -78 °C. Do ochladenej zmesi sa pridá 2,63 g (16,23 mmol) výsledného aldehydu z predchádzajúcej časti 2 v 40 ml tetrahydrofuránu a vzniknutá reakčná zmes sa 1 hodinu mieša pri teplote 0 °C a 1 hodinu pri teplote miestnosti. Reakčná zmes sa neutralizuje pridaním 25 % vodného roztoku octanu amónneho, extrahuje sa etylacetátom a čistí sa rýchlou chromatografiou za vzniku 4,0 g výslednej zlúčeniny s výťažkom 70 %.

Časť 4: 3-(4-Cyklopropylfenyl)-1-(3-(2-(2,3-dichlórtieno[3,2-b]pyridin-5-yl)etenyl)fenyl)propan-1-on

Zmes 1,0 g (2,77 mmol) výsledného alkoholu z predchádzajúcej časti 3, 1,35 g (5,50 mmol) 4-(jódfenyl)cyklopropánu, 135 mg chloridu lítneho, 749 mg octanu lítneho a 50 mg octanu paladnatého v 6,98 ml dimetylformamidu sa prebubláva dusíkom, následne sa pod dusíkom počas 10 minút zohreje na teplotu 70 °C a spracuje sa 25 % vodným roztokom octanu amónneho a etylacetátom. Organický podiel sa odparí do sucha a vzniknutá tuhá látka sa spracuje acetónom za vzniku 650 mg ketónu ako bielej tuhej látky. Filtrát sa čistí cez silikagél za vzniku 200 mg výsledného ketónu.

Časť 5: 3-(4-Cyklopropylfenyl)-1(S)-(3-(2-(2,3-dichlórtieno[3,2-b]pyridín-5-yl)etenyl)fenyl)propan-1-ol

Pri teplote -30 °C sa do roztoku 904 mg (2,82 mmol) (1)-B-chlórdiizopinokamfylboranu v 4,0 ml metylénchloridu pridá roztok 45 mg (0,934 mmol) výsledného ketónu z prechádzajúcej časti 4 v 4,6 ml metylénchloridu a teplota sa počas 3 hodín pomaly zvyšuje na teplotu 0 °C. Po pridaní nasýteného roztoku chloridu amónneho sa zmes cez noc mieša pri teplote miestnosti a po neutralizácii 25 % vodným roztokom octanu amónneho sa produkt extrahuje etylacetátom. Po odparení sa do vzniknutého zvyšku pridá éter a následne 1 M roztok kyseliny chlorovodíkovej. Vzniknutý hydrochlorid sa filtruje a premyje trikrát éterom. Do suspenzie tejto soli vo vode a etylacetátu sa pridá 1 M roztok hydroxidu sodného a 10 % roztok dietanolamínu. Po odparení vznikne 270 mg výsledného alkoholu s výťažkom 60 %.

Časť 6: 5-(2-(3-(3-(4-Cyklopropylfenyl)-1(S)-(metánsulfonyloxy)propyl)fenyl)etenyl)-2,3-dichlórtieno-[3,2-b]pyridín

Do roztoku 230 mg (0,47 mmol) výsledného alkoholu z predchádzajúcej časti 5 v 2,5 ml metylénchloridu sa pri teplote -40 °C pridá 100 µl (0,717 mmol) trietylamínu a 45,0 µl (0,574 mmol) metánsulfonylchloridu a vzniknutá reakčná zmes sa zohreje na teplotu 0 °C. Po 10 minútach sa pridá nasýtený roztok hydrogenuhlčitanu sodného a vzniknutý mesylát sa extrahuje metylénchloridom, suší sa nad síranom sodným, odparuje sa a dvakrát sa destiluje toluénom. Takto vzniknutá výsledná zlúčenina sa použije na ďalšiu syntézu.

Časť 7: 1-(((3-(4-Cyklopropylfenyl)-1(R)-(3-(2-(2,3-dichlórtieno[3,2-b]pyridín-5-yl)etenyl)fenyl)propyl)tio)metyl)cyklopropanacetát sodný

Roztok 63,0 mg (0,431 mmol) kyslého tiolu získaného hydrolyzou esteru z časti 9 príkladu 1 v 1,7 ml tetrahydrofuránu sa prebubláva dusíkom. Počas 15 minút sa po kvapkách pridá pri teplote -15 °C n-butyllítium a po 15 minútach pri teplote -15 °C sa teplota pomaly zvýši na -5 °C. Do vzniknutej suspenzie sa pri teplote -20 °C pridá 230 mg (0,411 mmol) roztoku mesylátu pripraveného v predchádzajúcej časti 6 v 1,7 ml tetrahydrofuránu a teplota sa pomaly zvýši na -5 °C a potom na 0 °C až teplotu miestnosti. Po 2 hodinách sa reakcia číreho roztoku ukončí pridaním 25 % vodného roztoku octanu amónneho, extrahuje sa etylacetátom a suší sa nad síranom sodným. Vzniknutý zvyšok sa čistí rýchlou chromatografiou pri elúcii 50 % roztokom etylacetátu v hexáne a následne 50 % roztokom etylacetátu v hexáne s 1 % roztokom kyseliny octovej za vzniku 160 mg výslednej zlúčeniny s výťažkom 75 %.

¹H-NMR (300 MHz, CD₃COCD₃) δ 0,30 - 0,50 (4H, m), 0,60 - 0,85 (4H, m), 1,85 (1H, m), 2,15 (2H, m), 2,48 (2H, s), 2,55 (2H, AB systém), 2,60 (2H, m), 3,95 (1H, t), 7,00 (4H, AA BB systém), 7,30 - 7,75 (3H, m), 7,60 (1H, m), 7,68 (1H, s), 7,75 (1H, d), 7,89 (1H, d), 8,49 (1H, d).

Príklad 123

(R)-1-(((3-(2-(1-Hydroxy-1-metyletyl)fenyl)-1-(3-(2-(2-metyl-tiazolo[5,4-b]pyridín-5-yl)etenyl)fenyl)propyl)tio)metyl)-cyklopropanacetát sodný

Časť 1: N-Acetyl-2-chlór-3-pyridínamin

Do roztoku 14,9 g (116 mmol) 2-chlór-3-pyridínaminu v 300 ml tetrahydrofuránu sa pridá 32 g (232 mmol) uhličitanu draselného a 12 ml (169 mmol) acetylchloridu a zmes sa cez noc mieša pri teplote miestnosti. Po pridaní nasýteného roztoku chloridu amónneho sa produkt extrahuje etylacetátom, suší sa nad síranom sodným a filtruje sa cez silikagél za vzniku 20,81 g výsledného amidu. ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8,73 (1H, d), 8,13 (1H, d), 7,65 (1H, br s, NH), 7,28 (1H, dd), 2,27 (3H, s).

Časť 2: 2-Metyltiazolo[5,4-b]pyridín

V 400 ml tetrahydrofuránu sa asi 30 minút mieša 56,5 g sírnika fosforečného a 13,7 g uhličitanu sodného. Do roztoku sa pridá roztok 17,32 g výslednej zlúčeniny z predchádzajúcej časti 1 v 100 ml tetrahydrofuránu a zmes sa cez noc mieša pri teplote miestnosti. Po pridaní 500 ml 2 M roztoku hydroxidu sodného sa zmes mieša 2 hodiny pri teplote miestnosti, produkt sa extrahuje etylacetátom, premyje sa nasýteným roztokom chloridu sodného, suší sa nad síranom sodným a čistí sa po absorpcii na stĺpci silikagélu rýchlou chromatografiou pri elúcii zmesou etylacetátu a toluénu v pomere 20 : 80 za vzniku 12,07 g výslednej zlúčeniny s výťažkom 83 %.

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8,54 (1H, d), 8,18 (1H, d), 7,40 (1H, dd), 2,88 (3H, s).

Časť 3: 2-Metyltiazolo[5,4-b]pyridín N-oxid

Do roztoku 8,00 g výslednej zlúčeniny pripravenej v predchádzajúcej časti 2 v 400 ml metylénchloridu sa pridá 26,0 g kyseliny m-chlórpbenzoovej a zmes sa cez noc mieša pri teplote miestnosti. Po pridaní 0,5 M roztoku hydroxidu sodného sa produkt šesťkrát extrahuje metylénchloridom, suší sa nad síranom sodným a čistí sa po absorpcii na stĺpec silikagélu rýchlou chromatografiou pri elúcii zmesou acetónu a toluénu v pomere 70 : 30 a zmesou acetónu, toluénu a metanolu v pomere 40 : 40 : 20.

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8,29 (1H, d), 7,86 (1H, d), 7,38 (1H, dd), 2,88 (3H, s).

Časť 4: 5-Kyano-2-metyltiazolo[5,4-b]pyridín

Do roztoku 4,706 g (28,3 mmol) zlúčeniny pripravenej v predchádzajúcej časti 3 v 60 ml metylénchloridu sa pridá 7,6 ml (57 mmol) trimetylsilylkyanidu a vzniknutá zmes sa 30 minút mieša pri teplote miestnosti. Po pridaní 5,2 ml (56 mmol) dimetylkarbamylchloridu sa zmes cez noc zohrieva pod refluxom a následne sa pri teplote 0 °C pridá 60 ml 2 M roztoku hydroxidu sodného. Zmes sa 1 hodinu mieša pri teplote 0 °C, produkt sa extrahuje etylacetátom, suší sa nad síranom sodným a čistí sa po absorpcii na stĺpec silikagélu rýchlou chromatografiou pri elúcii zmesou etylacetátu a toluénu v pomere 10 : 90 za vzniku 4,50 g výslednej zlúčeniny s výťažkom 91 %.

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8,26 (1H, d), 7,80 (1H, d), 2,93 (3H, s).

Časť 5: 5-Formyl-2-metyltiazolo[5,4-b]pyridín

Do suspenzie 4,42 g (25 mmol) výslednej zlúčeniny z predchádzajúcej časti 4 v 100 ml bezvodého tetrahydrofuránu sa pri teplote -78 °C pridá po kvapkách 40 ml 1,5 M roztoku diizobutylaluminiumhydridu v toluéne a vzniknutá zmes sa 2 hodiny mieša pri teplote -78 °C. Po

pridaní 10 % roztoku kyseliny vínnej sa zmes mieša pri teplote miestnosti 2 hodiny, neutralizuje sa 10 M roztokom hydroxidu sodného a extrahuje sa etylacetátom. Vzniknutý produkt sa suší nad síranom sodným a čistí sa po absorpcii na stĺpec silikagélou rýchlou chromatografiou pri elúcii zmesou etylacetátu a hexánu v pomere 20 : 80 za vzniku 3,733 g výslednej zlúčeniny s výťažkom 83 %.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 10,13 (1H, s), 8,33 (1H, d), 8,12 (1H, d), 2,95 (3H, s).

Časť 6: 5-(Hydroxymetyl)-2-metyltiazolo[5,4-b]pyridín

Do suspenzie 3,733 g (21 mmol) výslednej zlúčeniny z predchádzajúcej časti 5 v 200 ml etanolu sa pri teplote 0 °C pridá 800 mg (21 mmol) hydroborátu sodného a vzniknutá zmes sa 5 minút mieša pri teplote 0 °C. Po pomalom pridaní nasýteného vodného roztoku chloridu amónneho sa vzniknutý produkt extrahuje etylacetátom a tetrahydrofuránom v pomere 1 : 1, suší sa nad síranom sodným a čistí sa po absorpcii na stĺpec silikagélou rýchlou chromatografiou pri elúcii zmesou acetónu a toluénu v pomere 30 : 70 za vzniku 3,49 g výslednej zlúčeniny s výťažkom 92 %.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,15 (1H, d), 7,37 (1H, d), 4,89 (2H, d), 3,45 (1H, t, OH), 2,87 (3H, s).

Časť 7: 5-((Metánsulfonyl)oxy)metyl)-2-metyltiazolo[5,4-b]-pyridín

Do roztoku 303 mg (1,68 mmol) alkoholu pripraveného v predchádzajúcej časti 6 v 17 ml metylénchloridu sa pri teplote -40 °C pridá 350 μl (2,5 mmol) trietylamínu a 170 μl (2,2 mmol) metánsulfonylchloridu a vzniknutý roztok sa mieša 30 minút pri teplote -40 °C a 2 hodiny pri teplote 0 °C. Po pridaní nasýteného vodného roztoku hydrogenuhlčitanu sodného sa vzniknutý produkt extrahuje metylénchloridom, suší sa nad síranom sodným, zahutí sa a stripuje dvakrát toluénom.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,23 (1H, d), 7,48 (1H, d), 5,43 (2H, s), 3,10 (3H, s), 2,88 (3H, s).

Časť 8: ((2-Metyltiazolo[5,4-b]pyridin-5-yl)metyl)trifenylfosfónium metánsulfonát

Roztok 1,68 mmol mesylátu pripraveného v predchádzajúcej časti 7 a 660 mg (2,52 mmol) trifenylfosfinu v 8 ml bezvodého metylkyanidu sa 2 hodiny zohrieva pod refluxom, rozpúšťadlo sa odstráni odparením a vzniknutý olej sa rozotrie s éterom a éter sa dvakrát dekantuje. Po opätovnom rozotretí s 25 ml éteru počas víkendy sa rozpúšťadlo dekantuje za vzniku veľmi hygroskopickú tuhej látky, ktorá sa suší vo vákuu za vzniku 732 mg výslednej zlúčeniny s výťažkom 84 %.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO) δ 8,20 (1H, d), 7,65 - 7,90 (15H, m), 7,41 (1H, d), 5,58 (2H, d), 2,77 (3H, s), 2,29 (3H, s).

Časť 9: (R)-1-(((3-(2-(1-Hydroxy-1-metyletyl)fenyl)-1-(3-(2-(2-metyltiazolo[5,4-b]pyridin-5-yl)etenyl)-fenyl)propyl)tio)-metyl)ciklopropánacetát sodný

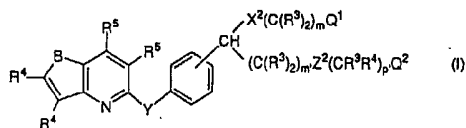
Zlúčenina sa pripraví podľa postupu uvedeného v častiach 18 až 19 príkladu 1 za použitia výslednej zlúčeniny z predchádzajúcej časti 8.

Analýza pre $\text{C}_{33}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_2\text{Na} \cdot 3,6 \text{H}_2\text{O}$

vypočítané C 60,09, H 6,45, N 4,25 %
nájdené C 60,04, H 6,41, N 4,28 %

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Heterocyklické kyseliny všeobecného vzorca (I)



kde

B znamená síru alebo kyslík;

R^2 znamená C_{1-7} alkyl, C_{3-7} cykloalkyl, C_{2-7} alkenyl, C_{3-7} cykloalkenyl, C_{2-7} alkinyl, C_{5-7} cykloalkinyl, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CHF}_2$, $\text{Ph}(\text{R}^{26})_2$, $\text{CH}_2\text{Ph}(\text{R}^{26})_2$ alebo $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}(\text{R}^{26})_2$ alebo môžu dve skupiny R^2 , viazané na ten istý atóm tvoriť až osemčlenný kruh s obsahom atómu uhlíka a až dvoch heteroatómov zo skupiny kyslík, síra a dusík;

R^3 znamená atóm vodíka alebo skupinu R^2 ;

R^4 znamená atóm vodíka, atóm halogénu, $-\text{CN}$, CF_3 alebo $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^2$;

R^5 znamená atóm vodíka alebo atóm halogénu;

R^6 znamená $-(\text{CH}_2)_s-\text{C}(\text{R}^7)_2-(\text{CH}_2)_t-\text{R}^8$ alebo $-\text{CH}_2\text{CON}(\text{R}^{20})_2$;

R^7 znamená atóm vodíka, C_{1-7} alkyl alebo C_{3-7} cykloalkyl;

R^8 znamená

A) monocyklický alebo bicyklický heterocyklický zvyšok, obsahujúci v jadre 3 až 12 atómov uhlíka a jeden alebo dva heteroatómy zo skupiny dusík, síra a kyslík, pričom každý kruh je tvorený piatimi alebo šiestimi atómami, alebo

B) zvyšok W-R^9 ;

R^9 obsahuje až 21 atómov uhlíka, pričom ide o

1. uhľovodíkový zvyšok alebo

2. acylový zvyšok organickej acyklickej alebo monocyklickej karboxylovej kyseliny s obsahom najviac jedného heteroatómu v kruhu;

R^{11} znamená C_{1-7} alkyl, C_{3-7} cykloalkyl, $-\text{COR}^{14}$, $-\text{Ph}(\text{R}^{26})_2$, $-\text{CH}_2\text{Ph}(\text{R}^{26})_2$ alebo $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}(\text{R}^{26})_2$;

R^{12} znamená atóm vodíka, R^{11} alebo môžu dve skupiny R^{12} , viazané na ten istý atóm dusíka tvoriť nasýtený kruh s 5 alebo 6 členmi s obsahom atómov uhlíka a až dvoch heteroatómov zo skupiny kyslík, síra alebo dusík;

R^{13} znamená C_{1-7} alkyl, C_{2-7} alkenyl, C_{2-7} alkinyl, C_{3-7} cykloalkyl, C_{3-7} cykloalkenyl, C_{5-7} cykloalkinyl, $-\text{CF}_3$, $-\text{Ph}(\text{R}^{26})_2$, $-\text{CH}_2\text{Ph}(\text{R}^{26})_2$ alebo $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}(\text{R}^{26})_2$;

R^{14} znamená atóm vodíka alebo R^{13} ;

R^{20} znamená atóm vodíka, C_{1-7} alkyl, C_{3-7} cykloalkyl, $-\text{Ph}(\text{R}^{26})_2$, $-\text{CH}_2\text{Ph}(\text{R}^{26})_2$ alebo $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}(\text{R}^{26})_2$ alebo môžu dve skupiny R^{20} , viazané na ten istý atóm dusíka tvoriť nasýtený kruh s 5 alebo 6 členmi, obsahujúci atómy uhlíka a až dva heteroatómy zo skupiny kyslík, síra alebo dusík;

R^{23} , R^{24} nezávisle znamenajú atóm vodíka, C_{1-7} alkyl, C_{3-7} cykloalkyl, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{COR}^1$, $-\text{CO}_2\text{R}^7$, $\text{CON}(\text{R}^{20})_2$, OR^3 , SR^2 , $\text{S}(\text{O})\text{R}^2$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^2$, $-\text{N}(\text{R}^{13})_2$, atóm halogénu;

R^{26} znamená atóm vodíka, C_{1-7} alkyl, C_{3-7} cykloalkyl, $-\text{SR}^{27}$, $-\text{OR}^{28}$, $-\text{N}(\text{R}^{28})_2$, $-\text{CO}_2\text{R}^7$, $-\text{CON}(\text{R}^{28})_2$, $-\text{COR}^7$, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{SCF}_3$ alebo atóm halogénu;

R^{27} znamená C_{1-7} alkyl, C_{3-7} cykloalkyl, fenyl alebo benzyl;

R^{28} znamená R^{27} , atóm vodíka alebo $-\text{COR}^7$ alebo môžu dve skupiny R^{28} , viazané na ten istý atóm dusíka tvoriť

kruh s 5 alebo 6 členmi, obsahujúci atómy uhlíka a až dva heteroatómy zo skupiny kyslík, síra alebo dusík;

m a m' nezávisle znamenajú 1 až 6;

p' znamená 0 alebo 1;

s znamená 0 až 3;

Q¹ znamená -CO₂R³, -CO₂R⁶, -CONHS(O)₂R¹³, tetrazol-5-yl alebo -C(R³)₂OH;

Q² znamená C(R³)₂OR³, atóm halogénu, C₁₋₇alkyl alebo C₃₋₇cykloalkyl;

X² znamená S alebo O;

Y znamená -CH=CH-, -CH₂-O-, -CH₂-CH₂-, -C≡C- alebo



Z² znamená HET(R²³R²⁴) a

HET znamená dvojitý zvyšok benzénu alebo tiofénu;

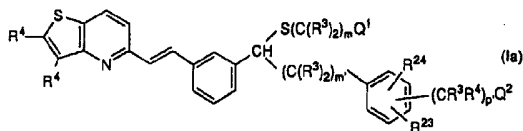
a kde C₃₋₇cykloalkyl znamená uhlíkovodík obsahujúci jeden alebo viac kruhových systémov s 3 až 7 atómami uhlíka s uhlíkovodíkom, ktorý má až do 7 atómov uhlíka;

C₃₋₇cykloalkenyl znamená alkenylovú skupinu s 3 až 7 atómami uhlíka, ktorá obsahuje kruhový systém s 3 až 7 atómami uhlíka, v ktorom alkenylová dvojitá väzba môže byť situovaná kdekoľvek v štruktúre; a

C₅₋₇cykloalkinyl znamená alkinylovú skupinu s 5 až 7 atómami uhlíka, ktorá obsahuje kruhový systém s 3 až 5 atómami uhlíka;

ako aj farmaceuticky prijateľné soli týchto zlúčenín.

2. Heterocyklické kyseliny podľa nároku 1, všeobecného vzorca (Ia)



kde

R³ znamená atóm vodíka alebo skupinu R², pričom R² znamená C₁₋₇alkyl, C₃₋₇cykloalkyl alebo môžu dve skupiny R³, viazané na ten istý atóm uhlíka, tvoriť kruh s 3 až 6 členmi, prípadne obsahujúci jeden atóm kyslíka alebo atóm síry;

R⁴ znamená atóm vodíka alebo halogénu, CN, CF₃ alebo S(O)₂R²;

R²³ a R²⁴ nezávisle znamenajú atóm vodíka alebo halogénu, C₁₋₇alkyl, C₃₋₇cykloalkyl;

m a m' nezávisle znamenajú 1 až 5;

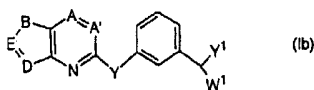
p' znamená 0 alebo 1,

Q¹ znamená CO₂R³, tetrazol-5-yl, -CONHS(O)₂R¹³

a

Q² znamená C(R³)₂OH.

3. Heterocyklické kyseliny podľa nároku 1, všeobecného vzorca (Ib)



kde jednotlivé symboly majú význam, uvedený v nasledujúcej tabuľke:

Tabulka

Pr.	A	A'	B	D	E	Y	Y'	W'
1	CH	CH	S	CCl	CH	CH=CH	SCH ₂ (1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)C(CH ₃) ₂ OH
2	CH	CH	S	CH	CH	CH=CH	SCH ₂ (1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)C(CH ₃) ₂ OH
3	CH	CH	S	CBr	CH	CH=CH	SCH ₂ (1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)C(CH ₃) ₂ OH
4	CH	CH	S	CCl	CCl	CH=CH	SCH ₂ (1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)C(CH ₃) ₂ OH
5	CH	CH	S	CCl	CH	CH=CH	SCH ₂ (1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)C(CH ₃) ₂ OH
6	CH	CH	S	CH	CCl	CH=CH	SCH ₂ (1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)C(CH ₃) ₂ OH
7	CH	CH	S	CH	CF	CH=CH	SCH ₂ (1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)C(CH ₃) ₂ OH
8	CH	CH	S	CF	CF	CH=CH	SCH ₂ (1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)C(CH ₃) ₂ OH
9	CH	CH	S	CF	CCl	CH=CH	SCH ₂ (1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)C(CH ₃) ₂ OH
10	CH	CH	S	CCl	CF	CH=CH	SCH ₂ (1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)C(CH ₃) ₂ OH
11	CH	CH	S	CH	CS(O) ₂ Ph	CH=CH	SCH ₂ (1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)C(CH ₃) ₂ OH
12	CH	CH	O	CCl	CCl	CH=CH	SCH ₂ (1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)C(CH ₃) ₂ OH
13	CH	CH	O	CCl	CH	CH=CH	SCH ₂ (1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)C(CH ₃) ₂ OH
14	CH	CH	S	CCl	CCl	CH=CH	OCH ₂ (1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)Br
15	CH	CH	S	CCl	CCl	CH=CH	OCH ₂ (1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)C(CH ₃) ₂ OH
16	CH	CH	S	CCl	CCl	CH=CH	SCH ₂ C(CH ₃) ₂ CH ₂ COOH	(CH ₂) ₂ (1,4-phe)c-Pr
17	CH	CH	S	CCl	CF	CH=CH	SCH ₂ C(CH ₃) ₂ CH ₂ COOH	(CH ₂) ₂ (1,4-phe)c-Pr
18	CH	CH	S	CCl	CCl	CH=CH	SCH ₂ C(CH ₃) ₂ CH ₂ COOH	(CH ₂) ₂ (1,4-phe)c-Pr
19	CH	CH	S	CF	CF	CH=CH	SCH ₂ C(CH ₃) ₂ CH ₂ COOH	(CH ₂) ₂ (1,4-phe)c-Pr
20	CH	CH	S	CF	CH	CH=CH	SCH ₂ (1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)C(CH ₃) ₂ OH
21	CH	CH	S	CS(O) ₂ CF ₃	CCl	CH=CH	SCH ₂ C(CH ₃) ₂ CH ₂ COOH	(CH ₂) ₂ (1,4-phe)c-Pr
22	CH	CH	S	CF	CS(O) ₂ CF ₃	CH=CH	SCH ₂ C(CH ₃) ₂ CH ₂ COOH	(CH ₂) ₂ (1,4-phe)c-Pr
23	CH	CH	S	CCL	CCN	CH=CH	SCH ₂ C(CH ₃) ₂ CH ₂ COOH	(CH ₂) ₂ (1,4-phe)c-Pr
24	CH	CH	S	CBr	CF	CH=CH	SCH ₂ C(CH ₃) ₂ CH ₂ COOH	(CH ₂) ₂ (1,4-phe)c-Pr
25	CH	CH	S	CS(O) ₂ CF ₃	CCl	CH=CH	SCH ₂ C(CH ₃) ₂ CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)C(CH ₃) ₂ OH
26	CH	CH	S	CF	CS(O) ₂ CH ₃	CH=CH	SCH ₂ (1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)C(CH ₃) ₂ OH
27	CH	CH	S	CCl	CCN	CH=CH	SCH ₂ (1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)C(CH ₃) ₂ OH
28	CH	CH	O	CH	CCl	CH=CH	SCH ₂ (1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)C(CH ₃) ₂ OH
29	CH	CH	O	CH	CH	CH=CH	SCH ₂ (1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)C(CH ₃) ₂ OH

30	CH	CH	O	CH	CF	CH=CH	SCH ₂ (1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)C(CH ₃) ₂ OH
31	CH	CH	O	CF	CH	CH=CH	SCH ₂ (1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)C(CH ₃) ₂ OH
32	CH	CH	O	CF	CCl	CH=CH	SCH ₂ (1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)C(CH ₃) ₂ OH
33	CH	CH	O	CCl	CF	CH=CH	SCH ₂ (1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)C(CH ₃) ₂ OH
34	CH	CH	O	CF	CF	CH=CH	SCH ₂ (1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)C(CH ₃) ₂ OH
35	CH	CH	O	CS(O) ₂ CF ₃	CCl	CH=CH	SCH ₂ (1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)C(CH ₃) ₂ OH
36	CH	CH	O	CF	CS(O) ₂ CF ₃	CH=CH	SCH ₂ (1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)C(CH ₃) ₂ OH
37	CH	CH	O	CCl	CCN	CH=CH	SCH ₂ (1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)C(CH ₃) ₂ OH
38	CH	CH	O	CBr	CF	CH=CH	SCH ₂ (1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)C(CH ₃) ₂ OH
39	CH	CH	S	CH	CH	CH=CH	SCH ₂ (1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)Br
40	CH	CH	S	CH	CCl	CH=CH	SCH ₂ (1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)Br
41	CH	CH	S	CCl	CH	CH=CH	SCH ₂ (1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)Br
42	CH	CH	S	CH	CF	CH=CH	SCH ₂ (1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)Br
43	CH	CH	S	CF	CH	CH=CH	SCH ₂ (1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)Br
44	CH	CH	S	CF	CCl	CH=CH	SCH ₂ (1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)Br
45	CH	CH	S	CCl	CF	CH=CH	SCH ₂ (1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)Br
46	CH	CH	S	CCl	CCl	CH=CH	SCH ₂ (1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,4-phe)c-Pr
47	CH	CH	S	CF	CF	CH=CH	SCH ₂ (1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)Br
48	CH	CH	S	CS(O) ₂ CF ₃	CCl	CH=CH	SCH ₂ (1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)Br
49	CH	CH	S	CF	CS(O) ₂ CH ₃	CH=CH	SCH ₂ (1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)Br
50	CH	CH	S	CCl	CCN	CH=CH	SCH ₂ (1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)Br
51	CH	CH	O	CH	CH	CH=CH	SCH ₂ (1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)Br
52	CH	CH	S	CH	CH	CH=CH	SCH ₂ (1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)Br
53	CH	CH	S	CCl	CH	CH=CH	SCH ₂ (1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)Br
54	CH	CH	S	CH	CF	CH=CH	SCH ₂ (1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)Br
55	CH	CH	S	CF	CH	CH=CH	SCH ₂ (1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)Br
56	CH	CH	S	CF	CCl	CH=CH	SCH ₂ (1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)Br
57	CH	CH	S	CCl	CF	CH=CH	SCH ₂ (1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)Br
58	CH	CH	S	CCl	CCl	CH=CH	SCH ₂ (1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)Br
59	CH	CH	S	CF	CF	CH=CH	SCH ₂ (1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)Br
60	CH	CH	S	CS(O) ₂ CF ₃	CCl	CH=CH	SCH ₂ (1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)Br
61	CH	CH	S	CF	CS(O) ₂ CF ₃	CH=CH	SCH ₂ (1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)Br
62	CH	CH	S	CCl	CCN	CH=CH	SCH ₂ (1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)Br

63	CH	CH	S	S	CH	CF	CH=CH	SCH ₂ (1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)Br
64	CH	CH	S	S	CH	CH	CH=CH	SCH ₂ (1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,4-phe)(1,1-c-Bu)OH
65	CH	CH	S	S	CH	CCl	CH=CH	SCH ₂ (1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,4-phe)(1,1-c-Bu)OH
66	CH	CH	S	S	CH	CH	CH=CH	SCH ₂ (1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,4-phe)(1,1-c-Bu)OH
67	CH	CH	S	S	CH	CF	CH=CH	SCH ₂ (1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,4-phe)(1,1-c-Bu)OH
68	CH	CH	S	S	CF	CH	CH=CH	SCH ₂ (1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,4-phe)(1,1-c-Bu)OH
69	CH	CH	S	S	CF	CF	CH=CH	SCH ₂ (1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,4-phe)(1,1-c-Bu)OH
70	CH	CH	S	S	CCl	CF	CH=CH	SCH ₂ (1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,4-phe)(1,1-c-Bu)OH
71	CH	CH	S	S	CCl	CCl	CH=CH	SCH ₂ (1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,4-phe)(1,1-c-Bu)OH
72	CH	CH	S	S	CF	CF	CH=CH	SCH ₂ (1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,4-phe)(1,1-c-Bu)OH
73	CH	CH	S	S	CS(O) ₂ CF ₃	CCl	CH=CH	SCH ₂ (1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,4-phe)(1,1-c-Bu)OH
74	CH	CH	S	S	CF	CS(O) ₂ CH ₃	CH=CH	SCH ₂ (1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,4-phe)(1,1-c-Bu)OH
75	CH	CH	S	S	CCL	CCN	CH=CH	SCH ₂ (1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,4-phe)(1,1-c-Bu)OH
76	CH	CH	O	O	CH	CCL	CH=CH	SCH ₂ (1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,4-phe)(1,1-c-Bu)OH
77	CH	CH	S	S	CH	CH	CH=CH	SCH ₂ (1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,4-phe)(1,1-c-Bu)OH
78	CH	CH	S	S	CH	CH	CH=CH	SCH ₂ (1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,4-phe)(1,1-c-Bu)OH
79	CH	CH	S	S	CH	CF	CH=CH	SCH ₂ (1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,4-phe)(1,1-c-Bu)OH
80	CH	CH	S	S	CF	CH	CH=CH	SCH ₂ (1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,4-phe)(1,1-c-Bu)OH
81	CH	CH	S	S	CF	CCl	CH=CH	SCH ₂ (1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,4-phe)(1,1-c-Bu)OH
82	CH	CH	S	S	CCl	CF	CH=CH	SCH ₂ (1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,4-phe)(1,1-c-Bu)OH
83	CH	CH	S	S	CCl	CCl	CH=CH	SCH ₂ (1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,4-phe)(1,1-c-Bu)OH
84	CH	CH	S	S	CF	CF	CH=CH	SCH ₂ (1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,4-phe)(1,1-c-Bu)OH
85	CH	CH	S	S	CS(O) ₂ CF ₃	CCl	CH=CH	SCH ₂ (1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,4-phe)(1,1-c-Bu)OH
86	CH	CH	S	S	CF	CS(O) ₂ CF ₃	CH=CH	SCH ₂ (1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,4-phe)(1,1-c-Bu)OH
87	CH	CH	S	S	CCl	CCN	CH=CH	SCH ₂ (1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,4-phe)(1,1-c-Bu)OH
88	CH	CH	S	S	CBr	CF	CH=CH	SCH ₂ (1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,4-phe)(1,1-c-Bu)OH
89	CH	CH	S	S	CH	CH	CH=CH	SCH ₂ C(CH ₃) ₂ CH ₂ COOH	(CH ₂) ₂ (1,4-phe)c-Pr
90	CH	CH	S	S	CH	CCl	CH=CH	SCH ₂ C(CH ₃) ₂ CH ₂ COOH	(CH ₂) ₂ (1,4-phe)c-Pr
91	CH	CH	S	S	CCl	CH	CH=CH	SCH ₂ C(CH ₃) ₂ CH ₂ COOH	(CH ₂) ₂ (1,4-phe)c-Pr
92	CH	CH	S	S	CH	CF	CH=CH	SCH ₂ C(CH ₃) ₂ CH ₂ COOH	(CH ₂) ₂ (1,4-phe)c-Pr
93	CH	CH	S	S	CF	CH	CH=CH	SCH ₂ C(CH ₃) ₂ CH ₂ COOH	(CH ₂) ₂ (1,4-phe)c-Pr
94	CH	CH	S	S	CF	CCl	CH=CH	SCH ₂ C(CH ₃) ₂ CH ₂ COOH	(CH ₂) ₂ (1,4-phe)c-Pr
95	CH	CH	S	S	CCl	CF	CH=CH	SCH ₂ C(CH ₃) ₂ CH ₂ COOH	(CH ₂) ₂ (1,4-phe)c-Pr

96	CH	CH	S	CCl	CCl	CH=CH	OCH ₂ (1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)Br
97	CH	CH	S	CF	CF	CH=CH	SCH ₂ C(CH ₃) ₂ CH ₂ COOH	(CH ₂) ₂ (1,4-phe)c-Pr
98	CH	CH	S	CS(O) ₂ CF ₃	CCl	CH=CH	SCH ₂ C(CH ₃) ₂ CH ₂ COOH	(CH ₂) ₂ (1,4-phe)c-Pr
99	CH	CH	S	CF	CS(O) ₂ CH ₃	CH=CH	SCH ₂ C(CH ₃) ₂ CH ₂ COOH	(CH ₂) ₂ (1,4-phe)c-Pr
100	CH	CH	S	CCl	CCN	CH=CH	SCH ₂ C(CH ₃) ₂ CH ₂ COOH	(CH ₂) ₂ (1,4-phe)c-Pr
101	CH	CH	S	CH	CCl	CH=CH	SCH ₂ C(CH ₃) ₂ CH ₂ COOH	(CH ₂) ₂ (1,4-phe)c-Pr
102	CH	CH	S	CH	CH	CH=CH	SCH ₂ C(CH ₃) ₂ CH ₂ COOH	(CH ₂) ₂ (1,4-phe)c-Pr
103	CH	CH	S	CCl	CH	CH=CH	SCH ₂ C(CH ₃) ₂ CH ₂ COOH	(CH ₂) ₂ (1,4-phe)c-Pr
104	CH	CH	S	CH	CF	CH=CH	SCH ₂ C(CH ₃) ₂ CH ₂ COOH	(CH ₂) ₂ (1,4-phe)c-Pr
105	CH	CH	S	CF	CH	CH=CH	SCH ₂ C(CH ₃) ₂ CH ₂ COOH	(CH ₂) ₂ (1,4-phe)c-Pr
106	CH	CH	S	CF	CCl	CH=CH	SCH ₂ C(CH ₃) ₂ CH ₂ COOH	(CH ₂) ₂ (1,4-phe)c-Pr
124	CH	CH	S	CCl	CCl	CH=CH	SCH ₂ (1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,4-phe)-O-c-Pr
125	CH	CH	S	CCl	CCl	CH=CH	SCH ₂ (1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,4-phe)-Br
126	CH	CH	S	CCl	CCl	CH=CH	SCH ₂ (1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,4-phe)C((CH ₂) ₃)OH

4. Farmaceutický prostriedok, **v y z n a -**
č u j ú c i s a t ý m, že obsahuje účinné množstvo heterocyklickej kyseliny všeobecného vzorca (I) alebo (Ia), alebo (Ib) podľa niektorého z nárokov 1 až 3 alebo farmaceuticky prijateľnú soľ tejto kyseliny a farmaceutický nosič.

5. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 4, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že ďalej obsahuje účinné množstvo druhej účinnej zložky zo skupiny nesteroidných protizápalových látok, periférnych analgetických látok, inhibítorov cyklooxygenázy, antagonistov leukotriénu, inhibítorov biosyntézy leukotriénov, antagonistov H₁- alebo H₂ receptorov, antihistamínových látok, antagonistov prostaglandínu a antagonistov ACE.

6. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 5, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že druhou účinnou zložkou je nesteroidná protizápalová látka.

7. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 6, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že hmotnostný pomer heterocyklickej kyseliny, podľa nároku 1, 2 alebo 3, alebo jej soli k druhej účinnej zložke je v rozmedzí 1000 : 1 až 1 : 1000.

8. Heterocyklické kyseliny podľa nároku 1, 2 alebo 3, alebo ich farmaceuticky prijateľné soli na použitie na prevenciu účinkov leukotriénov.

9. Heterocyklické kyseliny podľa nároku 1, 2 alebo 3, alebo ich farmaceuticky prijateľné soli na použitie na liečenie astmy.

10. Heterocyklické kyseliny podľa nároku 1, 2 alebo 3, alebo ich farmaceuticky prijateľné soli na použitie na liečenie zápalového ochorenia oka u cicavcov.

11. Použitie heterocyklických kyselín podľa nároku 1, 2 alebo 3, alebo ich farmaceuticky prijateľných solí na výrobu lieku na prevenciu účinkov leukotriénov.

12. Použitie heterocyklických kyselín podľa nároku 1, 2 alebo 3, alebo ich farmaceuticky prijateľných solí na výrobu lieku na liečenie astmy.

13. Použitie heterocyklických kyselín podľa nároku 1, 2 alebo 3, alebo ich farmaceuticky prijateľných solí na výrobu lieku na liečenie zápalového ochorenia oka u cicavcov.

Koniec dokumentu