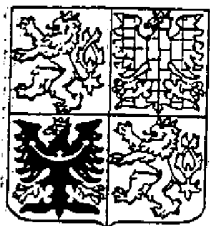


ČESKÁ
REPUBLIKA

(19)



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

ZVEŘEJNĚNÁ PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(12)

(22) 31.12.92

(32) 24.07.90, 18.07.91

(31) 90/9009453, 91EP/9101341

(33) FR, WO

(40) 15.09.93

(21) 4031-92

(13) A3

5(51)

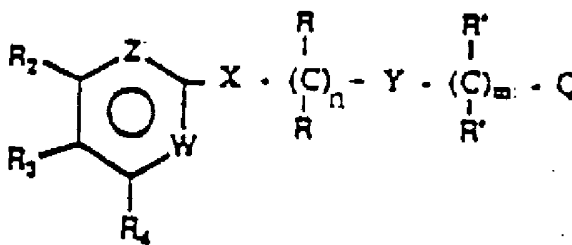
C 07 D 213/64
C 07 D 215/227
C 07 D 401/12
C 07 D 215/38
C 07 D 215/36
C 07 D 239/32
C 07 D 239/78
A 61 K 31/44
A 61 K 31/47

(71) RHONE-POULENC RORER S.A., Antony, FR;

(72) Dereu Norbert, Viry-Ch[^]atillon, FR;
Hendel Wolfram, Köln, DE;
Labaudiniere Richard, Charenton, FR;

(54) Substituované bicycklické bis-arylderiváty,
způsob jejich přípravy a jejich použití ve
farmaceutic kých prostředcích

(57) Sloučeniny uvedeného vzorce a jejich farmaceuticky příja-
tečné soli vykazují selektivní antagonistující vlastnosti vůči
LTB₄ a obsahují arylový nebo teteroarylový mono nebo
bicycklický kruh, ke kterému jsou připojeny alespoň dva
substituenty: 1) substituovaný nebo nesubstituovaný arylo-
vý nebo heteroarylový mono- nebo bicycklický okruh a 2)
substituentový řetězec mající terminální funkční skupinu
karboxylové kyseliny nebo jejího derivátu. Dále jsou po-
psány způsoby přípravy uvedených sloučenin, terapeutické
kompozice obsahující tyto sloučeniny a způsoby léčeni
poruch za použití uvedených kompozic.



PRŮBĚH PRŮBĚHU VLASTNOSTI	URAD PRŮBĚHU VLASTNOSTI	25. 1. 93	00310	003068
---------------------------------	-------------------------------	-----------	-------	--------

Substituované bicyklické bis-arylové sloučeniny vykazující selektivní antagonistickou účinnost vůči leukotrienu B_4 , způsob jejich přípravy a farmaceutické kompozice tyto sloučeniny obsahující

Oblast techniky

Vynález se týká skupiny nových sloučenin, použitelných při léčení onemocnění, u kterých se uplatňuje nežádoucí zánětová nebo hypersensitivní odezva v různých živočišných tkáních. Až dosud byla tato onemocnění léčena různými způsoby a to podle povahy tkáně, ve které dochází k uvedeným odezvám. Uvedené dosavadní způsoby léčení těchto onemocnění spočívají v podávání anti-histaminů, analgetik, jakým je aspirin, topického kamenouhelného dehtu a jiných účinných látek.

Dosavadní stav techniky

V nedávné době se terapeutické postupy používané k mírnění zánětové a hypersensitivní odezvy soustředily na blokování účinku metabolitu kyseliny arachidonové (včetně prostaglandinů), lipogenáz a leukotrienů. Leukotrienové metabolity (LT) se tvoří oxidací lipogenázy (kyselina 5-hydroperoxytetraenová (5-HPETE)), která se zase tvoří specifickou oxidací uhlíku v poloze 5 kyseliny arachidonové. Prvním leukotriem tvořícím se v metabolickém schematu je nestabilní epoxidový meziprodukt leukotrien a_4 (LTA_4), který je prekursorem třídy peptidoleukotrienů, přičemž jako první se v metabolickém schematu tvoří LTC_4 glutathionovou adicí. Postupnou eliminací glutamylového a glycinového zbytku se LTC_4 následně transformuje na LTD_4 a LTE_4 . Uvedené peptidoleukotrieny převážně působí na hladké svaly a ostatní buňky se schopností kontrakce a hrají klíčovou úlohu při hypersensitivních reakcích. Kromě toho jsou uvedené peptidi-leukotrieny spasmogeny, zvyšují vaskulární permeabilitu, aktivují hladké svaly dýchacího ústrojí, stimulují sekreci sliznic a uplatňují se při patogenezi

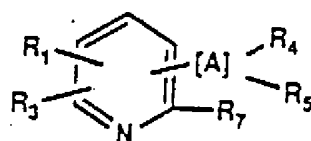
některých zánětových onemocnění, jakými jsou bronchitida, ekto-
pické a atopické ekzémy a psoriáza. O leukotrienech bylo proká-
záno, že se uplatňují při patogenezi zádech, jakými jsou alergické
plicní astmatické poruchy, senná rýma a alergická rhinitida.
Kromě toho mohou LTC₄, LTD₄ a LTE₄ rovněž účinkem na srdce sni-
žovat krevní tlak, protože snižují myokardiální kontraktilitu a
koronární krevní průtok.

Další skupina leukotrienů označovaná jako LTB₄ je odvozena
od LTA₄ adicí vody katalyzovanou hydrolázou. Tento 2,12-dihydroxy-
derivát způsobuje adhezi a chemotaktický pohyb leukocytů, stimu-
luje agregaci, uvolňování enzymů a tvorbu superoxidu v neutrofi-
lech. Kromě toho LTB₄ je potentním chemotaktickým a chemokinetic-
kým činidlem pro eosinofily, makrofágy a monocyty, stimuluje su-
presorové T-lymfocyty a zlepšují přirozenou cytotoxickou buněčnou
aktivitu. LTB₄ je rovněž potentním (nepřímým) bronchokonstrikčním
činidlem, avšak na rozdíl od peptido-leukotrienů C₄, D₄ a E₄
výrazně nestimuluje sliznicovou produkci a indukuje edémy dýcha-
cích cest zvýšením vaskulární permeability.

V minulosti bylo konstatováno, že sloučeniny antagonizu-
jící účinnost LTB₄, mohou být účinně použity při léčení zánětových
onemocnění způsobených enzymy degradujícími tkáň a reaktivními
chemikáliemi uvolňovanými tkáňovou infiltrací a agregací polymorfo-
jaderných leukocytů. Takové chorobné stavy zahrnují zánětová
střevní onemocnění, reperfuční lézi, chronická plicní onemocnění,
různé artritické stavy, zánětové stavy sdružené se zádechou a
psoriáza.

V následující části popisu budou uvedeny sloučeniny, o
kterých bylo prokázáno, že mají protizánětové vlastnosti a/nebo
heterocyklickou strukturu vztahující se ke struktuře sloučenin
podle vynálezu.

V belgickém patentu 724,667 jsou popsány pyridinové deri-
váty obecného vzorce



ve kterém

R_1 znamená atom vodíku nebo mezi jinými i fenylovou skupinu,

R_3 znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu,

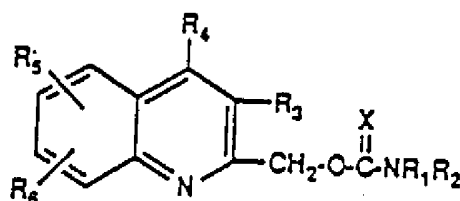
R_4 a R_5 znamenají zejména atom vodíku, alkylovou skupinu nebo fenylovou skupinu,

R_7 znamená skupinu obecného vzorce $-OR_8$ nebo $-SR_8$, ve které R_8 zejména znamená nižší alkylovou skupinu případně substituovanou nitro-skupinou, amino-skupinou nebo atomem halogenu, nebo benzylovou skupinu a

/A/ znamená heterocyklický nebo karbocyklický arylový kruh.

Tyto produkty jsou použitelné v oblasti protizánětlivých činidel.

V patentu US 3,391,146 jsou popsána protizánětlivá činidla obecného vzorce



ve kterém

X znamená atom kyslíku nebo atom síry,

R_1 a R_2 mezi jinými znamenají nižší alkylovou skupinu,

R_3 , R_4 , R_5 a R_6 mezi jinými znamenají alkoxylovou skupinu, alkylthio-skupinu nebo fenylovou skupinu.

V minulosti byly popsány četné sloučeniny mající antagoni-

zující účinnost vůči leukotrienu B_4 . Tyto sloučeniny zahrnují sloučeniny, které mají chemickou strukturu napodobující chemickou strukturu leukotrienů, jakými jsou například produkt SM 9064 firmy Sumitomo, produkty U-75360 a U-75302 firmy UpJohn a produkt CGS 23113 firmy Ciba Geigy. Antagonizující vlastnosti vůči jak LTD_4 , tak i LTB_4 jsou rovněž popsány i u dalších sloučenin, z nichž některé zahrnují monocyklické kruhové struktury a jsou popsány v evropských patentech EP 276064, EP276065 a EP 292977.

Dále uvedené publikace popisují sloučeniny, které jsou příbuzné sloučeninám podle vynálezu, avšak nejsou s nimi totožné, ani u těchto sloučenin nebylo popsáno použití, pro které jsou určeny sloučeniny podle vynálezu.

Zveřejněná evropská patentová přihláška 0090353 popisuje pyridon-2-ové deriváty, které mají boční řetězec se 2 až 3 atomy, na kterém je esterová skupina, a substituci 2- nebo 3-thienylového kruhu v poloze 6. Tyto sloučeniny jsou antiflogistiky.

Zveřejněná evropská patentová přihláška 0210084 uvádí, že bicyklické aryl- a N-heteroaryl-di-substituované amidy jsou použitelné jako anxiolytická činidla.

Japonský patent JP 8258,666 (JP Kokai Tokkyo Koho) uvádí, že pyrimidinové a pyrimidinové sloučeniny mající thioalkylový boční karboxy-řetězec jsou antiulcerózními činidly.

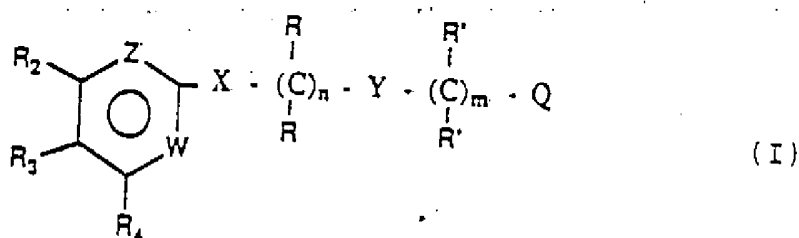
Zveřejněná PCT přihláška WO89/11279 popisuje nekondenzované heteropolycyklické sloučeniny, vykazující interakci s nukleovými kyselinami, inhibující translaci a interferují s virálními replikačními procesy, jakým je zejména replikace HIV.

Vynález zahrnuje skupinu nových sloučenin, které obsahují substituovaný bis-aryl- a/nebo heteroarylmono- a nebo bicyklický kruh a které vykazují selektivní antagonizující účinnost vůči LTB_4 .

Podstata vynálezu

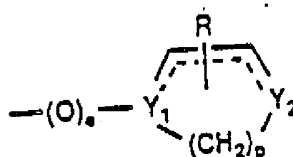
Tento vynález se týká sloučenin majících selektivní antagonistizující vlastnosti vůči LTB_4 a obsahujících aryl- nebo heteroarylmono- nebo bicyklický kruh, ke kterému jsou připojeny alespoň dva substituenty; 1) substituovaný nebo nesubstituovaný aryl- nebo heteroarylmono- nebo bicyklický kruh a 2) substituentový řetězec, ke kterému je připojena terminální funkční skupina karboxylové kyseliny nebo jejího derivátu. Vynález se dále týká způsobů přípravy uvedených sloučenin a terapeutických kompozic obsahujících uvedené sloučeniny a způsobů léčení poruch, při kterých se uplatňuje účinek mediováný agonistem LTB_4 .

Předmětem vynálezu jsou sloučeniny obecného vzorce I



ve kterém

- m znamená 1 až 8,
- n znamená 0 až 8, přičemž
- n+m je rovno 2 až 8,
- X znamená atom síry, atom kyslíku, skupinu NR'' , skupinu $CR'R'$, skupinu $CR'=CR'$, skupinu $CONR''$, skupinu $NR''-CO$ nebo vazbu,
- Y znamená atom síry, atom kyslíku, skupinu NR'' , skupinu $CR'R'$, skupinu $CR'=CR'$, skupinu $CO-NR''$, skupinu $NR''-CO$, skupinu CO , skupinu $CR'-OH$, fenylenovou skupinu, naftylenovou skupinu nebo dusík-obsahující cyklenovou skupinu obecného vzorce.



ve kterém

Y_1 a Y_2 nezávisle znamenají skupinu CR' nebo atom dusíku,

p znamená 1 až 3,

e znamená 0 nebo 1, přičemž e znamená 0 v případě, že

Y_1 znamená atom dusíku,

W a Z nezávisle znamenají skupinu CR' nebo atom dusíku, s výhradou spočívající v tom, že když oba W a Z znamenají atom dusíku, potom $n+m$ je rovno 2 až 7,

R a R' nezávisle znamenají R_1 nebo R_1 -(nižší alkyl)ovou skupinu nebo sousední skupiny R a/nebo R' společně nebo sousední skupiny R' a R'' společně mohou znamenat $-(CH_2)_Y-$, kde Y znamená 2 až 4, a takto tvořit 4- až 16-členný kruh a párové skupiny R a/nebo R' mohou společně tvořit spiro-substituent $-CH_2-(CH_2)_Z-CH_2-$, kde Z znamená 0 až 4, nebo alkyldienylový substituent $=CHR_5$, kde R_5 znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu,

R'' může znamenat atom vodíku, alkylovou skupinu nebo aralkylovou skupinu,

R_1 znamená atom vodíku, alkylovou skupinu, alkenylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu, aralkylovou skupinu, arylovou skupinu, hydroxy-skupinu, alkoxylovou skupinu, aryl-oxy-skupinu, aralkoxy-skupinu, acylovou skupinu, atom halogenu, amino-skupinu, mono- a dialkylamino-skupinu, aralkyl-amino-skupinu, acylamino-skupinu, karboxylovou skupinu, karbalkoxy-skupinu, karbamylovou skupinu nebo mono- a dialkylkarbamylovou skupinu,

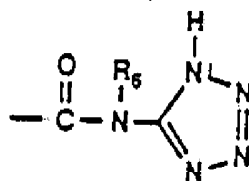
R_2 , R_3 a R_4 nezávisle znamenají R_1 , R_1 -(nižší alkyl)ovou skupinu nebo případně substituovanou mono- nebo bicyklickou arylovou nebo heteroarylovou skupinu obsahující asi 5 až asi 12 atomů, přičemž každý kruh této skupiny obsahuje 0 až 2 heteroatomy zvolené z množiny zahrnující atom dusíku,

atom kyslíku a atom síry, s výhradou spočívající v tom, že uvedené heteroatomy nejsou sousedními atomy kyslíku a/nebo síry, a v tom, že alespoň jeden z R_2 , R_3 a R_4 znamená uvedenou arylovou nebo heteroarylovou skupinu,

R_2 a R_3 nebo R_3 a R_4 mohou společně s kruhem, ke kterému jsou připojeny, tvořit případně substituovaný kondenzovaný bicyklický /5,6/-, /6,6/- nebo /7,6/-kruhový systém, který může obsahovat 0 až 2 heteroatomy v každém kruhu, zvolené z množiny zahrnující atom dusíku, atom kyslíku a atom síry, s výhradou spočívající v tom, že uvedené heteroatomy nejsou sousedními atomy kyslíku a/nebo síry,

R_4 může rovněž znamenat skupinu $X_1-(CH_2)_t-R_3$ za předpokladu, že R_3 znamená uvedený mono- nebo bicyklický arylový kruhový systém, X_1 znamená atom síry, atom kyslíku, skupinu NR'' , skupinu $CR'R'$ nebo skupinu CO a t znamená 1 až 4,

Q a znamená skupinu $COOR_6$, skupinu $COOM$, skupinu $CONR_7R_7$, skupinu CN , skupinu $CONHSO_2R_6$, tetrazolylovou skupinu nebo tetrazolylovou skupinu substituovanou alkylovou skupinou, karboxyalkylovou skupinou nebo karbalkoxyalkylovou skupinou, a skupinu



příčemž

R_6 znamená atom vodíku, alkylovou skupinu nebo aralkylovou skupinu,

R_7 znamená atom vodíku, alkylovou skupinu, aralkylovou skupinu nebo cykloalkylovou skupinu,

M znamená kov nebo amonium a

R_7 a R_7 mohou společně tvořit 3- až 6-členný kruh, s výhradou spočívající v tom, že R_7 znamená atom vodíku v případě, že R_2 a R_3 společně a R_3 a R_4 společně tvoří kondenzovaný kruh,

a jejich farmaceuticky přijatelné soli.

Pokud nebude výslovně uvedeno jinak, mají výše uvedené generické skupiny následující významy.

Bicyklická arylová skupina znamená bicyklický kruhový systém tvořený dvěma kondenzovanými kruhy, které mohou být částečně nebo úplně nenasycenými karbocyklickými a/nebo heterocyklickými kruhy. Výhodné jsou bicyklické 6,6-, 6,5- a 6,7-arylové kruhové systémy a tyto systémy zahrnují naftalen, chinazoliny, benzazepiny, chinolin, isochinolin a purin.

Monocyklická arylová skupina znamená částečně nebo úplně nenasycený karbocyklický nebo heterocyklický kruh. Výhodné monocykly zahrnují benzen, thiofen, pyridin, furan a pyrimidin.

Arylová skupina se vztahuje k částečně nebo úplně nenasycenému karbocyklickému nebo heterocyklickému aromatickému kruhu.

Alkylová skupina samotná nebo s různými zde definovanými substituenty znamená přímou nebo rozvětvenou nasycenou alifatickou uhlovodíkovou skupinu. Výhodnou alkylovou skupinou je nižší alkylová skupina mající 1 až asi 6 uhlíkových atomů. Příklady uvedených alkylových skupin jsou methylová skupina, ethylová skupina, n-propylová skupina, isopropylová skupina, butylová skupina, sek.butylová skupina, terc.butylová skupina, amylová skupina a hexylová skupina.

Alkoxylová skupina znamená (nižší alkyl)-O-skupinu.

Alkenylová skupina znamená přímou nebo rozvětvenou uhlovodíkovou skupinu, která je alespoň jednou nenasycená. Výhodné alkenylové skupiny mají 2 až asi 6 uhlíkových atomů. Příklady těchto alkenylových skupin zahrnují vinylovou skupinu, allylovou skupinu, ethinylovou skupinu a isopropenylovou skupinu.

Výhodnou aryloxy-skupinou je fenoxi-skupina.

Aralkylová skupina znamená alkylovou skupinu substituovanou arylovou skupinou. Výhodnými aralkylovými skupinami jsou benzylová

nebo fenethylová skupina.

Výhodnými aralkoxy-skupinami jsou benzyloxy-skupina a fenethoxylová skupina.

Výhodné atomy halogenu zahrnují atom chloru, atom bromu a atom fluoru. Výhodnou halogenalkylovou skupinou je trifluormethylová skupina.

Výhodnými sloučeninami podle vynálezu jsou sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém

- A) m znamená 1,
n znamená 1 až 7,
X znamená atom síry nebo atom kyslíku,
Y znamená atom kyslíku nebo skupinu CH_2 ,
Z znamená atom dusíku,
W znamená skupinu CR' ,
R a R' nezávisle znamenají atom vodíku nebo alkylovou skupinu,
 R_2 a R_4 nezávisle znamenají atom vodíku nebo arylovou skupinu, zvolenou z množiny zahrnující fenylovou skupinu, thienylovou skupinu nebo furylovou skupinu, která může být substituována 1 až 2 substituenty nezávisle zvolenými z množiny zahrnující alkylovou skupinu, alkoxylovou skupinu, methylenedioxy-skupinu, atom halogenu, halogenalkylovou skupinu, alkylthio-skupinu, nitro-skupinu, amino-skupinu, mono- nebo dialkylamino-skupinu, acetamidovou skupinu, trifluoracetamidovou skupinu nebo benzamidovou skupinu za předpokladu, že alespoň jeden z R_2 a R_4 znamená uvedenou arylovou skupinu,
 R_3 znamená atom vodíku nebo společně s R_2 může tvořit kondenzovaný benzenový kruh, který může být dále substituován atomem halogenu, alkylovou skupinou nebo alkoxylovou skupinou
a
Q znamená skupinu COOR_6 , skupinu COONa , skupinu CONR_7R_7 nebo tetrazolylovou skupinu, kde R_6 znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu a R_7 znamená atom vodíku,

b) m znamená 2 až 7,

n znamená 0,

x znamená vazbu,

y znamená atom síry nebo atom kyslíku,

w a z znamenají atom dusíku,

R znamená atom vodíku,

R' nezávisle znamená atom vodíku nebo skupinu $(CH_2)_x-R_1$, ve které x znamená 0 až 2 a R_1 znamená atom vodíku, alkylovou skupinu, aralkylovou skupinu, arylovou skupinu nebo atom halogenu,

R_2 , R_3 a R_4 nezávisle znamenají atom vodíku nebo arylovou skupinu zvolenou z množiny zahrnující fenylovou skupinu, thienylovou skupinu nebo furylovou skupinu, která může být substituována 1 až 2 substituenty nezávisle zvolenými z množiny zahrnující alkylovou skupinu, alkoxylovou skupinu, hydroxy-skupinu, acetoxy-skupinu, benzyloxy-skupinu, methylenedioxy-skupinu, ethylenedioxy-skupinu, aminomethylenoxy-skupinu, aminovinylenovou skupinu, atom halogenu, halogenalkylovou skupinu, alkylthio-skupinu, nitro-skupinu, amino-skupinu, mono- a dialkylamino-skupinu, acetamidovou skupinu, ureido-skupinu, trifluoracetamido-skupinu nebo benzamido-skupinu nebo arylovou skupinu zvolenou z množiny zahrnující imidazolovou skupinu, thiazolovou skupinu nebo pyridylovou skupinu, která může být substituována + až 2 substituenty nezávisle zvolenými z množiny zahrnující alkylovou skupinu, alkoxylovou skupinu, hydroxy-skupinu, acetoxy-skupinu, benzyloxy-skupinu, atom halogenu, halogenalkylovou skupinu, alkylthio-skupinu, nitro-skupinu, amino-skupinu, mono- a dialkylamino-skupinu, acetamidovou skupinu, trifluoracetamidovou skupinu nebo benzamidovou skupinu za předpokladu, že alespoň jeden z R_2 , R_3 a R_4 znamená uvedenou arylovou skupinu,

R_3 znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu nebo společně s R_2 může tvořit kondenzovaný benzenový kruh, který může být dále substituován atomem halogenu, alkylovou skupinou nebo alkoxylovou skupinou

Q znamená skupinu COOR_6 , skupinu COONa , skupinu CONR_7R_7 nebo tetrazolylovou skupinu, kde R_6 znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu a R_7 znamená atom vodíku,

C) m znamená 2 až 7

n znamená 0

X znamená vazbu,

Y znamená atom síry nebo atom kyslíku,

Z znamená atom dusíku,

W znamená skupinu CR' ,

R znamená atom vodíku,

R' nezávisle znamená atom vodíku nebo skupinu $(\text{CH}_2)_x\text{-R}_1$, kde x znamená 0 až 2 a R_1 znamená atom vodíku, alkylovou skupinu, aralkylovou skupinu, arylovou skupinu nebo atom halogenu,

R_2 , R_3 a R_4 nezávisle znamenají atom vodíku, alkylovou skupinu nebo arylovou skupinu zvolenou z množiny zahrnující fenylovou skupinu, thienylovou skupinu nebo furylovou skupinu, která může být substituována 1 až 2 substituenty nezávisle zvolenými z množiny zahrnující alkylovou skupinu, alkoxylovou skupinu, hydroxy-skupinu, acetoxy-skupinu, benzoyloxy-skupinu, methylendioxy-skupinu, ethylendioxy-skupinu, aminoethylenovou skupinu, aminomethylenoxy-skupinu, aminovinylenovou skupinu, atom halogenu, halogenalkylovou skupinu, alkylthio-skupinu, nitro-skupinu, amino-skupinu, mono- a dialkylamino-skupinu, acetamidovou skupinu, ureido-skupinu, trifluoracetamidovou skupinu nebo benzamidovou skupinu nebo arylovou skupinu zvolenou z množiny zahrnující imidazolovou skupinu, thiazolovou skupinu nebo pyridylovou skupinu, která může být substituována 1 až 2 substituenty nezávisle zvolenými z množiny zahrnující alkylovou skupinu, alkoxylovou skupinu, hydroxy-skupinu, acetoxy-skupinu, benzoyloxy-skupinu, atom halogenu, halogenalkylovou skupinu, alkylthio-skupinu, nitro-skupinu, amino-skupinu, mono- a dialkylamino-skupinu, acetamidovou skupinu, trifluoracetamidovou skupinu nebo benzamidovou skupinu, za předpokladu, že alespoň jeden z R_2 , R_3 a R_4 znamená

uvedenou arylovou skupinu, přičemž v případě alespoň dvou uvedených arylových skupin mohou se takové arylové skupiny vzájemně nacházet v konfiguraci orto,

a

Q znamená skupinu COOR_6 , skupinu COONa , skupinu CONR_7R_7 nebo tetrazolylovou skupinu, kde R_6 a R_7 nezávisle znamenají atom vodíku nebo alkylovou skupinu,

D) m znamená 2 až 7,

n znamená 0,

x znamená atom síry nebo atom kyslíku,

Y znamená vazbu,

Z znamená atom dusíku,

W znamená skupinu CR' ,

R znamená atom vodíku,

R' nezávisle znamená atom vodíku nebo skupinu $(\text{CH}_2)_x\text{-R}_1$, kde x znamená 0-2 a R_1 znamená atom vodíku, alkylovou skupinu, aralkylovou skupinu, arylovou skupinu nebo atom halogenu,

R_2 , R_3 a R_4 nezávisle znamenají atom vodíku, R' nebo skupinu zvolenou z množiny zahrnující fenylovou skupinu, thienylovou skupinu nebo furylovou skupinu, která může být substituována 1 až 2 substituenty nezávisle zvolenými z množiny zahrnující alkylovou skupinu, alkoxylovou skupinu, methylenedioxy-skupinu, atom halogenu, halogenalkylovou skupinu, alkylthio-skupinu, nitro-skupinu, amino-skupinu, mono- a dialkylamino-skupinu, acetamidovou skupinu, tri-fluoracetamidovou skupinu nebo benzamidovou skupinu, za předpokladu, že alespoň jeden z R_2 , R_3 a R_4 znamená uvedenou arylovou skupinu,

a

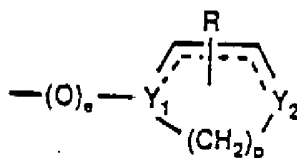
Q znamená skupinu COOR_6 , skupinu COONa , skupinu CONR_7R_7 nebo tetrazolylovou skupinu, kde R_6 a R_7 nezávisle znamenají atom vodíku nebo alkylovou skupinu,

E) n znamená 0 až 4,

m znamená 1 až 5 a

$n+m$ je rovno 2 až 6,

- X znamená atom síry, atom kyslíku, skupinu $\text{CR}'=\text{CR}'$ nebo skupinu $\text{CHR}'-\text{O}$,
 Y znamená fenylovou skupinu nebo heterocyklický kruh obecného vzorce



- kde Y_1 a Y_2 nezávisle znamenají skupinu CR' nebo atom dusíku a p znamená 1 až 3,
 Z znamená atom dusíku,
 W znamená skupinu CR' ,
 R a R' nezávisle znamenají atom vodíku nebo skupinu $(\text{CH}_2)_x-\text{R}_1$, kde x znamená 0 až 2,
 R_1 znamená atom vodíku, alkylovou skupinu, aralkylovou skupinu, arylovou skupinu nebo atom halogenu,
 R_2 znamená atom vodíku, cykloalkylovou skupinu nebo arylovou skupinu zvolenou z množiny zahrnující fenylovou skupinu, thienylovou skupinu nebo furylovou skupinu, která může být substituována 1 až 2 substituenty nezávisle zvolenými z množiny zahrnující alkylovou skupinu, alkoxylovou skupinu, methylendioxy-skupinu, atom halogenu, halogenalkylovou skupinu, alkylthio-skupinu, nitro-skupinu, amino-skupinu, mono- a dialkylamino-skupinu, acetamidovou skupinu, trifluoracetamidovou skupinu nebo benzamidovou skupinu,
 R_3 znamená atom vodíku,
 R_4 znamená atom vodíku nebo arylovou skupinu zvolenou z množiny zahrnující fenylovou skupinu, thienylovou skupinu nebo furylovou skupinu, která může být substituována 1 až 2 substituenty nezávisle zvolenými z množiny zahrnující alkylovou skupinu, alkoxylovou skupinu, methylendioxy-skupinu, atom halogenu, halogenalkylovou skupinu, alkylthio-skupinu, nitro-skupinu, amino-skupinu, mono- a dialkylamino-skupinu, acetamidovou skupinu, trifluoracetamidovou skupinu nebo benzamidovou skupinu, za předpokladu, že

alespoň jeden z R_2 a R_4 znamená uvedenou arylovou skupinu,

a

Q znamená skupinu COOR_6 , skupinu COONa , skupinu CONR_7R_7 nebo tetrazolylovou skupinu, kde R_6 a R_7 nezávisle znamenají atom vodíku nebo alkylovou skupinu,

F) m znamená 1 až 4,

n znamená 1 až 5,

X znamená atom síry nebo atom kyslíku,

Y znamená skupinu $\text{CO-NR}''$, skupinu $\text{NR}''\text{-CO}$, skupinu CO nebo skupinu $\text{CR}'\text{OH}$,

Z znamená atom dusíku,

W znamená skupinu CR' ,

R znamená atom vodíku,

R' nezávisle znamená atom vodíku nebo skupinu $(\text{CH}_2)_x\text{-R}_1$, kde x znamená 0 až 2,

R'' znamená atom vodíku, alkylovou skupinu nebo aralkylovou skupinu,

R_1 znamená atom vodíku, alkylovou skupinu, aralkylovou skupinu, arylovou skupinu nebo atom halogenu,

R_2 znamená atom vodíku, alkylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu nebo arylovou skupinu zvolenou z množiny zahrnující fenylovou skupinu, thienylovou skupinu nebo furylovou skupinu, která může být substituována 1 až 2 substituenty nezávisle zvolenými z množiny zahrnující alkylovou skupinu, alkoxylovou skupinu, methylendioxy-skupinu, atom halogenu, halogenalkylovou skupinu, alkylthio-skupinu, nitro-skupinu, amino-skupinu, mono- a dialkylamino-skupinu, acetamidovou skupinu, trifluoracetamidovou skupinu nebo benzamidovou skupinu,

R_3 znamená atom vodíku,

R_4 znamená atom vodíku nebo arylovou skupinu zvolenou z množiny zahrnující fenylovou skupinu, thienylovou skupinu nebo furylovou skupinu, která může být substituována 1 až 2 substituenty nezávisle zvolenými z množiny zahrnující alkylovou skupinu, alkoxylovou skupinu, methylendioxy-sku-

pinu, atom halogenu, halogenalkylovou skupinu, alkylthio-skupinu, nitro-skupinu, amino-skupinu, mono- a dialkylamino-skupinu, acetamidovou skupinu, trifluoracetamidovou skupinu nebo benzamidovou skupinu, za předpokladu, že alespoň jeden z R_2 a R_4 znamená uvedenou arylovou skupinu, a

Q znamená skupinu COOR_6 , COONa , skupinu CONR_7R_7 nebo tetrazolylovou skupinu, kde R_6 a R_7 nezávisle znamenají atom vodíku nebo alkylovou skupinu,

G) $m+n$ je rovno 2 až 7,

X znamená atom síry, atom kyslíku, skupinu $\text{CR}'\text{R}'$ nebo skupinu $\text{CR}'=\text{CR}'$,

Y znamená skupinu $\text{CR}'\text{R}'$,

Z a W znamenají skupinu CR' ,

R nezávisle znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu,

R' nezávisle znamená atom vodíku, alkylovou skupinu, aralkylovou skupinu, arylovou skupinu nebo atom halogenu,

R_2 znamená atom vodíku, alkylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu nebo arylovou skupinu zvolenou z množiny zahrnující fenylovou skupinu, thienylovou skupinu nebo furylovou skupinu, která může být substituována 1 až 2 substituenty nezávisle zvolenými z množiny zahrnující alkylovou skupinu, alkoxylovou skupinu, methylenedioxy-skupinu, atom halogenu, halogenalkylovou skupinu, alkythio-skupinu, nitro-skupinu, amino-skupinu, mono- a dialkylamino-skupinu, acetamidovou skupinu, trifluoracetamidovou skupinu nebo benzamidovou skupinu,

R_3 znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu,

R_2 a R_3 mohou společně tvořit kondenzovaný benzenový kruh, který může být substituován substituovaným nebo nesubstituovaným R_1 mono- nebo bicyklickým arylovým kruhem a/nebo dále substituován atomem halogenu, alkylovou skupinou, alkoxylovou skupinou nebo aralkoxylovou skupinou,

R_4 znamená atom vodíku nebo arylovou skupinu zvolenou z množiny zahrnující fenylovou skupinu, thienylovou skupinu nebo furylovou skupinu, která může být substituována 1 až 2

substituenty nezávisle zvolenými z množiny zahrnující alkylovou skupinu, alkoxylovou skupinu, methylenedioxy-skupinu, atom halogenu, halogenalkylovou skupinu, alkylthio-skupinu, nitro-skupinu, amino-skupinu, mono- a dialkyl-amino-skupinu, acetamidovou skupinu, trifluoracetamidovou skupinu nebo benzamidovou skupinu, za předpokladu, že alespoň jeden z R_2 a R_4 znamená uvedenou arylovou skupinu, a

Q znamená skupinu COOR_6 , skupinu COONa , skupinu CONR_7R_7 nebo tetrazolylovou skupinu, kde R_6 znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu a R_7 znamená atom vodíku,

H) $m+n$ je rovno 2 až 7,

X znamená atom síry, atom kyslíku, skupinu $\text{CR}'\text{R}'$ nebo skupinu $\text{CR}'=\text{CR}'$,

Y znamená skupinu $\text{CR}'\text{R}'$,

Z znamená atom dusíku nebo skupinu CR' ,

W znamená skupinu CR' ,

R znamená atom vodíku,

R' nezávisle znamená atom vodíku, alkylovou skupinu, aralkylovou skupinu, arylovou skupinu nebo atom halogenu,

R'' znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu,

R_2 znamená atom vodíku, alkylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu, atom halogenu nebo arylovou skupinu zvolenou z množiny zahrnující fenylovou skupinu, thienylovou skupinu nebo furylovou skupinu, která může být substituována 1 až 2 substituenty nezávisle zvolenými z množiny zahrnující alkylovou skupinu, alkoxylovou skupinu, methylenedioxy-skupinu, atom halogenu, halogenalkylovou skupinu, alkylthio-skupinu, nitro-skupinu, amino-skupinu, mono- a dialkylamino-skupinu, acetamidovou skupinu, trifluoracetamidovou skupinu nebo benzamidovou skupinu,

R_3 znamená atom vodíku nebo arylovou skupinu zvolenou z množiny zahrnující fenylovou skupinu, thienylovou skupinu nebo furylovou skupinu, která může být případně substituována 1 až 2 substituenty nezávisle zvolenými z množiny zahrnující alkylovou skupinu, alkoxylovou skupinu, methy-

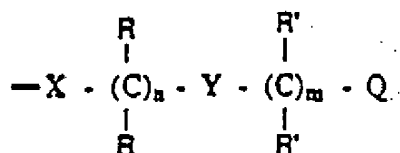
lendioxy-skupinu, atom halogenu, halogenalkylovou skupinu, alkylthio-skupinu, nitro-skupinu, amino-skupinu, mono- a dialkylamino-skupinu, acetamidovou skupinu, trifluoracetamidovou skupinu nebo benzamidovou skupinu, za předpokladu, že alespoň jeden z R_2 a R_4 znamená uvedenou arylovou skupinu,

R_4 znamená skupinu $X_1-(CH_2)_q-R_3$, kde X_1 znamená atom kyslíku, skupinu NR'' , skupinu $CR'R'$ nebo skupinu CO a q znamená 1 až 4,

a

Q znamená skupinu $COOR_6$, skupinu $COONa$, skupinu $CONR_7R_7$ nebo tetrazolylovou skupinu, kde R_6 a R_7 nezávisle znamenají atom vodíku nebo alkylovou skupinu.

Nyní bude věnována pozornost dvěma substituentů, které jsou připojeny k arylovému nebo heteroarylovému mono- nebo bicyklickému kruhovému systému popsanému obecným vzorce I. Výhodným prvním substituentem je substituovaný nebo nesubstituovaný arylový nebo heteroarylový mono- nebo bicyklický kruh, který bude v tomto případě uváděn jako druhá arylová funkce. Výhodným druhým substituentem je řetězec mající terminální funkční skupinu karboxylové skupiny nebo jejího derivátu a odpovídající obecnému vzorci



ve kterém X , Y , Q , R , R' , n a m mají výše uvedené významy.

Je podstatné, aby arylový kruh popsaný obecným vzorce I měl k sobě připojen alespoň jednu z druhých arylových funkčních skupin. Tato může být připojena v obecném vzorci I jako alespoň jeden z R_2 , R_3 a R_4 nebo může být připojena v případě, že R_2 a R_3 společně nebo R_3 a R_4 společně tvoří kondenzovaný kruh, k vytvo-

řenému kondenzovanému kruhu. Tato druhá arylová funkce může být případně substituována alkylovou skupinou, alkoxylovou skupinou, hydroxy-skupinou, methylendioxy-skupinou, atomem halogenu, halogenalkylovou skupinou, thio-skupinou, alkylthio-skupinou, nitro-skupinou, amino-skupinou, mono- a dialkylamino-skupinou, cykloalkylamino-skupinou, acetamidovou skupinou, trifluoracetamidovou skupinou, benzamidovou skupinou, karboxy-skupinou, karbalkoxy-skupinou, karbamylovou skupinou, mono- a dialkylkarbamylovou skupinou nebo arylkarbamylovou skupinou.

Výhodnou polohou pro připojení uvedené druhé arylové funkce je meta-poloha vzhledem k řetězci majícímu terminální funkční skupinu karboxylové kyseliny nebo jejího derivátu.

Jako nejvýhodnější řetězce mající terminální funkční skupinu karboxylové kyseliny nebo jejího derivátu lze uvést:

- $(\text{CH}_2)_{m+n}$ -CR'R'-Q, kde $m+n$ je rovno 3 až 7,
- $(\text{CH}_2)_n$ -CH=CH- $(\text{CH}_2)_m$ -CR'R'-Q, kde $m+n$ je rovno 1 až 5,
- O- $(\text{CH}_2)_{m+n}$ -CR'R'-Q, kde $m+n$ je rovno 3 až 7,
- O- $(\text{CH}_2)_n$ -CH=CH- $(\text{CH}_2)_m$ -CR'R'-Q, kde $m+n$ je rovno 1 až 5,

příčemž v uvedených řetězcích R' znamená atom vodíku nebo nižší alkylovou skupinu a Q znamená tetrazolylovou skupinu, skupinu -COOR₆, ve které R₆ znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu, skupinu COOM nebo skupinu CONR₇R₇, ve kterých M znamená alkalický kov, R₇ znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu nebo R₇ a R₇ společně s atomem dusíku, ke kterému jsou připojeny, tvoří 5- až 6-členný dusík-obsahující kruh.

Kromě uvedených dvou substituentů připojených k arylovému nebo heteroarylovému mono- nebo bicyklickému kruhovému systému, který byl popsán výše, je často žádoucí, aby byl v molekule přítomen i třetí substituent. Tento třetí substituent může být stejný jako substituenty, které jsou již v molekule přítomné, nebo může být od těchto substituentů odlišný. Je výhodné, aby takový třetí substituent byl rovněž substituentem, který byl výše popsán jako druhý arylový substituent. Ten může být

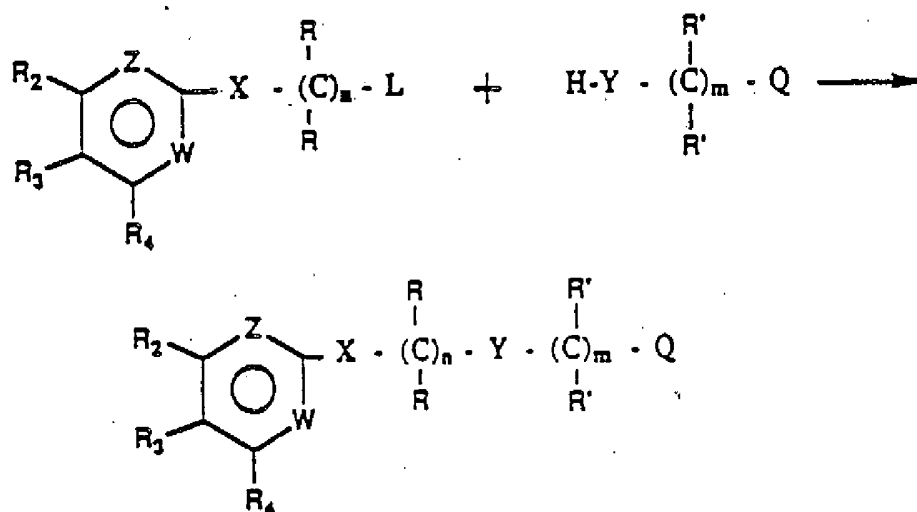
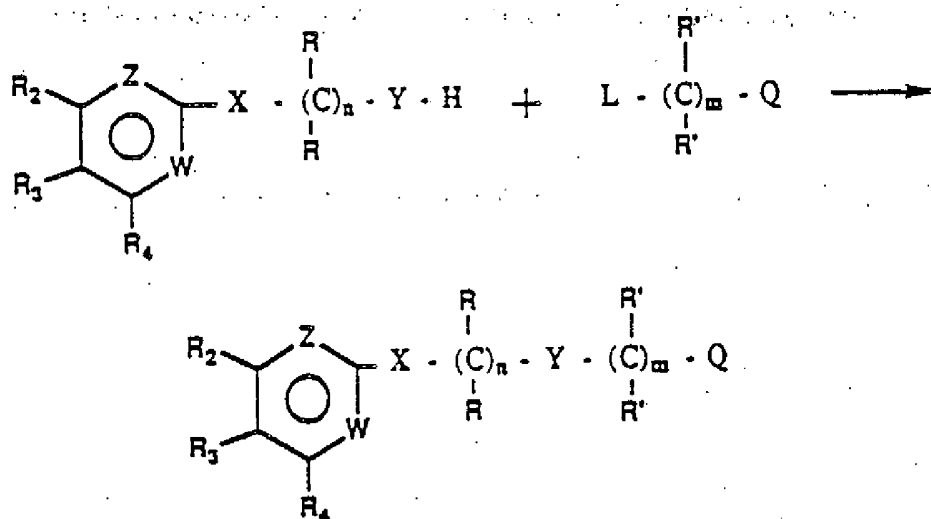
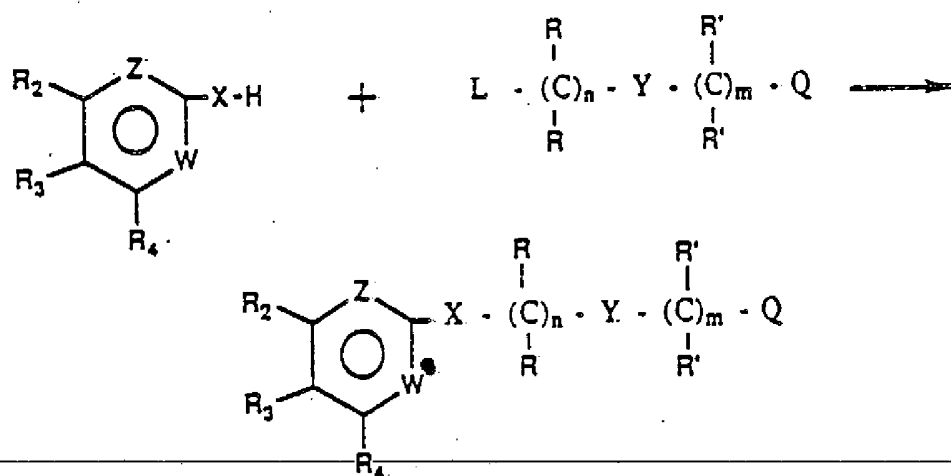
totožný s již přítomným substituentem nebo se může od tohoto již přítomného substituentu lišit, přičemž je dále výhodné, aby takový substituent byl rovněž v meta-poloze vzhledem k řetězci s terminální funkční skupinou karboxylové kyseliny. V těchto vzorcích, ve kterých Z a/nebo W znamenají atom dusíku, je výhodné, když oba R_2 a R_4 znamenají druhou arylovou funkci.

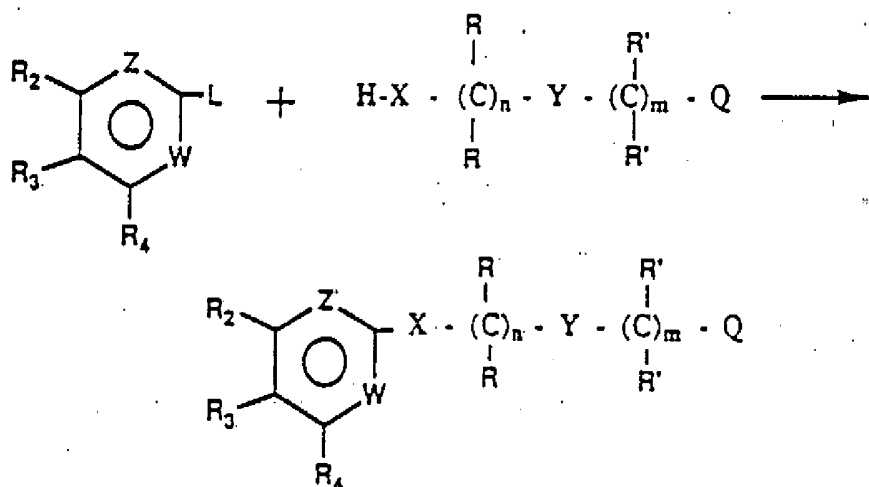
Sloučeniny podle vynálezu mohou být připraveny za použití známých způsobů ze známých sloučenin nebo ze snadno připravitelných meziproduktů. Příkla takových obecných postupů jsou uvedeny v následující části popisu.

Vzhledem k tomu, že sloučeniny podle vynálezu mají alespoň dva přítomné substituenty, je zavedení každého z těchto substituentů do arylového kruhového systému samozřejmě závislé na konkrétních použitých substituentech a na chemických pochodech nezbytných k jejich vytvoření. Optimalizace vlivu reakce vytvářející druhý substituent na již zavedený první substituent je pro zkušeného chemika rutinní záležitostí. Zavedení uvedených substituentů bude rovněž ovlivněno charakterem bicyklického kruhového systému.

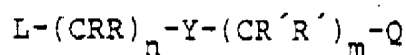
Je vhodné syntetizovat tyto molekuly za použití kondenzačních reakcí probíhajících v reaktivních X- a Y-polohách molekuly. Dále uvedené příklady obecných postupů jsou výchozími postupy pro tvorbu molekul majících požadované substituenty. Substituční schema pro každý z mono- a bicyklických kruhů bude záviset na chemické struktuře konkrétních použitých kruhů. Navržení k tomu potřebných chemických postupů je pro zkušeného chemika rutinní záležitostí.

Pro přípravu těchto sloučenin, ve kterých X nebo Y znamená atom kyslíku, atom síry nebo skupinu NR' , mohou být použity následující reakce nebo kombinace těchto reakcí:

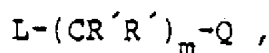




V případě, že X nebo Y znamená atom kyslíku nebo atom síry, mohou být uvedené sloučeniny připraveny kondenzací aryl- nebo heteroaryllalkoholu nebo -thiolu se sloučeninou obecného vzorce



nebo se sloučeninou obecného vzorce



ve kterých Q výhodně znamená nitrilovou, esterovou nebo tetrazolovou skupinu a L znamená odštěpitelnou skupinu, jakou je atom halogenu (výhodně atom bromu) a tosylátová nebo mesylátová skupina.

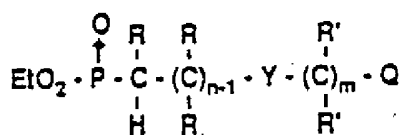
Uvedená reakce se obvykle provádí v přítomnosti libovolného bázeického prostředí, které se obvykle používá k deprotonaci alkoholu nebo thiolu a kterým je zejména alkoxid alkalického kovu, hydrid alkalického kovu nebo uhličitán (například terc.butoxid draselný, ethoxid sodný, hydrid sodný, hydroxid sodný, triethylamin, uhličitán stříbrný, uhličitán draselný, uhličitán sodný, diisopropylethylamin nebo methyalmagnesium halogenidy), v organickém rozpouštědle, jakým je alkohol (například ethanol nebo i-propanol), aromatický uhlovodík (například toluen), amid

(například dimethylformamid) nebo oxid (například dimethylsulfoxid), po dobu 30 minut až 96 hodin v závislosti na charakteru přítomných substituentů. Reakce se obvykle provádí v rozpouštědle, které rozpouští obě reakční složky a které je inertní k těmto reakčním složkám. Tato rozpouštědla zahrnují diethylether, tetrahydrofuran, N,N-dimethylformamid, dimethylsulfoxid a dioxan, přičemž výčet použitelných rozpouštědel není uvedenými rozpouštědly nikterak omezen.

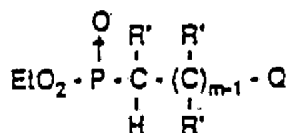
Je samozřejmé, že v případě, kdy R_1 , R_2 , R_3 a R_4 nese amino- nebo alkylamino-skupinu anebo v případě, kdy se uvádí v reakci sloučenina obecného vzorce I, ve kterém Q znamená 5-tetrazolylovou skupinu, je nezbytné chránit amino-skupiny libovolnou vhodnou metodou, která nemodifikuje zbytek molekuly. Tato ochrana se provádí některou ze známých metod pro ochranu aminů, přičemž zavádění a odstraňování ochranných skupin nesmí měnit zbytek molekuly. K tomuto účelu se zejména používají postupy, které jsou popsány T.W. Greene-m v Protective Groups in Organic Synthesis, A. Wiley - Interscience Publication (1981) nebo McOmie-m v Protective Groups in Organic Chemistry. Jakožto příklady ochranných skupin lze uvést methoxykarbonylovou skupinu, ethoxykarbonylovou skupinu, terc.butoxykarbonylovou skupinu, allyloxykarbonylovou skupinu, vinyloxykarbonylovou skupinu, benzyloxykarbonylovou skupinu nebo její substituované deriváty, trichlorethoxykarbonylovou skupinu, formylovou skupinu, acetylovou skupinu, trichloracetylovou skupinu, trifluoracetylovou skupinu, chloracetylovou skupinu, tritylovou skupinu, benzhydrylovou skupinu, benzylovou skupinu nebo allylovou skupinu.

V případě, že X znamená alkylovou skupinu, potom je vhodné připravit tyto sloučeniny Friedel-Craftsovou alkylací nebo Wittigovou reakcí a následnou redukcí.

Ty sloučeniny, ve kterých X a/nebo Y znamenají skupinu $CR'=CR'$, se připraví reakcí příslušného aldehydu nebo ketonu s příslušným Wittigovým činidlem nebo modifikovaným Wittigovým činidlem obecného vzorce



resp. obecného vzorce



ve kterých Q znamená kano-skupinu nebo karbalkoxy-skupinu.

Pokyny pro provádění uvedené Wittigovy reakce nebo modifikované Wittigovy reakce za účelem kontroly tvorby konfigurace trans a cis na dvojné vazbě a isomerace cis- a trans-isomeru lze najít v : A. Maercher, Organic Reactions, 14, 270, 1965.

Aldehydové meziprodukty mohou být připraveny obvyklým způsobem z karboxylové kyseliny působením alkylolithného činidla nebo oxidací odpovídajícího alkoholu. Tento aldehyd může být rovněž získán Friedel-Craftsovou acylací nebo formylací (POCl_3/DMF).

V případě, že X a/nebo Y znamenají skupinu $\text{NR}''\text{-CO}$ nebo skupinu $\text{CO-NR}''$, potom může být požadovaná sloučenina získána kondenzací kyseliny nebo halogenidu kyseliny s příslušným aryl-aminem.

V případě, že je žádoucí připravit sloučeninu, ve které Q znamená karboxylovou skupinu, provede se kondenzace na ester, který se potom převede na kyselinu. Hydrolyza esteru se provede obvyklými postupy, zejména v bázičím prostředí účinkem báze odvozené od alkalického kovu, jakou je hydroxid sodný nebo hydroxid draselný, v alkoholickém nebo vodně-alkalickém roztoku, například

ve směsi ethanolu a vody nebo methanolu a vody), při teplotě mezi 20 °C a teplotou varu reakční směsi pod zpětným chladičem. Tato reakce může být rovněž provedena v přítomnosti halogenidu lithného v kolidinu, výhodně pod inertní atmosférou při teplotě varu reakční směsi pod zpětným chladičem.

V případě, že je žádoucí získat sloučeninu, ve které Q znamená alkoxykarbonylovou skupinu, potom se získaná kyselina převede na ester. Reakce se provádí v alkalickém prostředí, například v přítomnosti báze, jakou je alkoxid alkalického kovu, hydrid alkalického kovu nebo uhličitan v organickém rozpouštědle, jakým je alkohol (například ethanol nebo isopropanol), amid (například dimethylformamid), aromatický uhlovodík (například toluen) nebo oxid (například dimethylsulfoxid), při teplotě 50 až 120 °C.

Konverze nitrilu na kyselinu se provádí kyselou nebo alkalickou hydrolýzou, například kyselinou sírovou ve vodném prostředí při teplotě varu reakční směsi pod zpětným chladičem nebo hydroxidem draselným ve vodném nebo vodně-alkoholickém prostředí při teplotě varu reakční směsi pod zpětným chladičem.

Konverze nitrilové skupiny na 5-tetrazolylovou skupinu se provádí působením nitridu alkalického kovu, například nitridu sodného. Tato reakce se provádí v přítomnosti chloridu amonného v organickém rozpouštědle, jakým je amid (například dimethylformamid nebo dimethylacetamid), při teplotě 80 až 150 °C.

Konverze nitrilu na amid se provádí hydratací v kyselém prostředí, například působením kyseliny mravenčí a kyseliny chlorovodíkové při teplotě asi 20 °C.

Tetrazoly mohou být vytvořeny z nitrilu v různých stupních syntézy působením nitridu alkalického kovu, například nitridu sodného. Reakce se provádí v přítomnosti chloridu amonného v organickém rozpouštědle, jakým je amid (například dimethylformamid nebo dimethylacetamid), při teplotě 80 až 150 °C. Tetrazoly mohou být rovněž připraveny působením kyseliny dusikovodíkové

vytvořené in situ z azidu sodného a kyseliny.

Jednotlivé substituenty nových sloučenin podle vynálezu, například R_1 nebo substituenty arylového nebo heteroarylového kruhu R_1 , R_2 nebo R_3 nebo společné substituenty R_2 a R_3 nebo R_3 a R_4 , mohou být již přítomné ve výchozích látkách, nebo mohou být zavedeny do některého z meziproduktů nebo mohou být zavedeny až po vytvoření finálních produktů známými mechanismy substitučních nebo konverzních reakcí. V případě, že samotné substituenty jsou reaktivní, potom mohou být tyto substituenty chráněny známými technikami. K tomuto účelu může být použito různých o sobě známých ochranných skupin. Příklady mnoha z možných ochranných skupin lze najít v "Protective Groups in Organic Synthesis", T. W. Green, John Wiley and Sons, 1981. Tak například nitroskupina může být zavedena nitrací a tato nitro-skupina může být převedena na jiné skupiny, například na amino-skupinu redukcí, na halogenovou skupinu diazotací amino-skupiny a substitucí diazo-skupiny. Acylové skupiny mohou být zavedeny Friedel-Craftsovou acylací. Tyto acylové skupiny mohou být potom převedeny na odpovídající alkylové skupiny různými metodami, zahrnujícími Woff-Kishnerovu redukci a Clemmensonovou redukci. Amino-skupiny mohou být alkylovány za vzniku mono- a dialkylamino-skupin a merkapto- a hydroxy-skupina mohou být alkylovány za vzniku odpovídajících etherů. Primární alkoholy mohou být oxidovány o sobě známými oxidačními činidly za vzniku karboxylových kyselin nebo aldehydů a sekundární alkoholy mohou být oxidovány za vzniku ketonů. K získání různých substituentů v celé molekule výchozí látky, meziproduktů nebo finálního produktu mohou být takto použity různé typy vhodných substitučních reakcí.

V případě, že je žádoucí získat sloučeninu, která obsahuje amino-substituent, potom může být tato sloučenina získána z odpovídajícího nitro-derivátu libovolnou známou metodou pro redukci nitro-skupiny, při které nedochází ke změně zbytku molekuly. Tato reakce se výhodně provádí redukcí chloridem cínatým v organickém rozpouštědle, jakým je alkohol, například ethanol, při teplotě varu reakční směsi pod zpětným chladičem.

Sloučeniny obecného vzorce I, které obsahují mono- nebo dialkylamino-substituent, benzoylamino-substituent nebo trifluoracetamido-substituent mohou být podle vynálezu rovněž získány z odpovídajícího derivátu, který nese amino-substituent, libovolným známým způsobem pro alkylaci nebo acylaci aminu, při kterém nedochází ke změně zbytku molekuly. Tato alkylační reakce může být provedena působením ethylorthoformiátu nebo odpovídajícího karbonylového derivátu v kyselém nebo neutrálním prostředí a následnou redukcí, například působením borohydridu sodného. Acylační reakce se provádí zejména účinkem reaktivního derivátu kyseliny, například chloridu kyseliny, anhydridu kyseliny, smíšeného anhydridu nebo reaktivního esteru, v organickém rozpouštědle, jakým je chlorované rozpouštědlo (například dichlormethan, dichlorethan, chloroform), amin (například dimethylacetamid nebo dimethylformamid), v přítomnosti činidla vázajícího kyselinu, jakým je dusíkatá organická báze (například triethylamin, dimethylaminopyridin, N-methylmorfolin), při teplotě -40 až 40 °C. Tato reakce se provádí v organickém rozpouštědle, jakým je například toluen, při teplotě varu reakční směsi pod zpětným chladičem.

Výchozí látky používané v rámci vynálezu jsou buď známými sloučeninami nebo mohou být připraveny o sobě známými způsoby. Tak například thioalkoholy mohou být připravené účinkem sulfidu fosforečného na odpovídající hydroxylový derivát a následnou výše uvedenou kondenzační reakcí.

Výchozí heterocyklické alkoholy mohou být připraveny působením alfa-ethylenicky nenasyceného ketonu obecného vzorce $R_2CO-CH=CHR_4$, ve kterém R_1 a R_4 mají výše uvedený význam, na N-karbamoylmethylpyridiniovou sůl (připravenou postupem popsáním O. Albrecht-em a kol. v Helv. Chim. Acta 24, 241E(1941)), v přítomnosti báze, jakou je například hydroxid sodný, a následným zpracováním v kyselém prostředí při teplotě asi 20 °C.

Výchozí heterocyklické alkoholy, ve kterých R_2 tvoří s R_3 benzenový kruh, který je případně substituován, mohou být připraveny ze substituovaného ketoamidu obecného vzorce

R_4 -CO-CH₂-CONH-Ph, ve kterém R_4 má výše uvedený význam a Ph znamená fenylovou skupinu, přičemž uvedený ketoamid může být substituován halogenem, alkylovou skupinou nebo alkoxylovou skupinou, zpracováním v kyselém prostředí. Tato reakce může být provedena v kyselině sírové, výhodně ve vodném roztoku kyseliny sírové, při teplotě asi 100 °C.

Ostatní výchozí látky, kterými jsou nitrily nebo alkoholy, mohou být připraveny postupy, které jsou analogické s postupy popsány pro přípravu sloučenin podle vynálezu.

Sloučeniny podle vynálezu mohou být čištěny známými fyzikálními postupy, jakými jsou například krystalizace, destilace nebo chromatografie.

Některé sloučeniny podle vynálezu mají alespoň jeden asymetrický uhlík, jako například sloučeniny mající odlišné párové skupiny R nebo R'. Dále mohou některé sloučeniny podle vynálezu existovat v konfiguraci cis nebo trans, jako například sloučeniny, ve kterých X a/nebo Y znamená skupinu CR'=CR'. V důsledku toho mohou být takové sloučeniny podle vynálezu získány buď ve formě racemických směsí nebo ve formě individuálních enantiomerů. Požadovaný produkt může být syntetizován ve formě směsi isomerů, načež může být požadovaný isomer oddělen konvenčními postupy, jakými jsou chromatografie nebo frakční krystalizace, a rozštěpen na jednotlivé diastereomery. Syntéza může být rovněž provedena známými stereospecifickými postupy za použití požadované formy meziproduktu, která by rezultovala v dosažení požadované stereospecifičnosti.

Způsoby chromatografického rozdělení cis- a trans-isomerů jsou popsány W.K. Chan-em a kol. v J. Am. Chem. Soc. 96, 3642, 1974.

Je třeba uvést, že do rámce vynálezu spadají nejenom různé isomery, které mohou existovat, ale i různé směsi isomerů, které mohou být vytvořeny. Štěpení sloučenin podle vynálezu a jejich výchozích látek může být provedeno známými postupy. Tyto postupy jsou popsány ve čtyřsvazkové publikaci "Optical Resolution

Procedures for Chemical Compounds", Optical Resolution Information Center, Manhattan Colle, Riverdale, New York. Tyto postupy jsou použitelné při provádění tohoto vynálezu. Další vhodné informace lze nalézt v "Enantiomers, Racemates and Resolutions", Jean Jacques, Andre Collet a Samuel H. Wilen, Jogn Wiley and Sons, New York, 1981. V podstatě je štěpení uvedených sloučenin založeno na rozdílech ve fyzikálních vlastnostech diastereomerů. Konverze racemátů na směs diastereomerů připojením enantiomerně čistého zbytku poskytuje formy, které jsou separovatelné frakční krystalizací, destilací nebo chromatografií.

~~Sloučeniny podle vynálezu tvoří soli s kyselinami v případě,~~
že je v nich přítomna bázecká aminová funkce, a soli s bázemi v případě, že je v nich přítomna kyselá, tj. karboxylová funkce. Všechny takové soli jsou použitelné při izolaci a/nebo čištění nových sloučenin podle vynálezu. Ozvláště cenné jsou farmaceuticky přijatelné soli jak s kyselinami, tak i s bázemi.

V případě, že Q znamená karboxylovou skupinu, mohou být sloučeniny podle vynálezu převedeny na soli kovů nebo adiční soli s dusíkatou bází o sobě známými postupy. Tyto soli mohou být získány působením bází odvozených od kovů (například bází odvozených od alkalických kovů nebo kovů alkalických zemin), amoniaku nebo aminu na sloučeninu podle vynálezu ve vhodném rozpouštědle nebo výměnnou reakcí se solí organické kyseliny. Sraženina vytvořené soli, získaná po případném zahuštění roztoku, se oddělí filtrací, dekantací nebo lyofilizací.

Jako příklady farmaceuticky přijatelných solí lze uvést soli alkalických kovů (sodné, draselné nebo lithné soli), soli kovů alkalických zemin (hořečnaté a barnaté soli), amonné soli a soli dusíkatých bází (soli odvozené od ethanolaminu, diethanolaminu, triethylaminu, trimethylaminu, methylaminu, propylaminu, diisopropylaminu, N,N-dimethylethanolaminu, benzylaminu, dicyklohexylaminu, N-benzyl-beta-fenethylaminu, N,N-dibenzylethylendiaminu, difenylendiaminu, benzhydrylaminu, chininu, cholinu, argininu, lysinu, leucinu a dibenzylaminu). V případě, že sloučenina obecného vzorce I nese alkylaminové skupiny, potom mohou

být tyto sloučeniny převedeny na adiční soli s kyselinami.

Jako příklady adičních solí s farmaceuticky přijatelnými kyselinami lze uvést soli vytvořené s anorganickými kyselinami (hydrochloridy, hydrobromidy, nitráty, sulfáty, fosfáty) nebo s organickými kyselinami (sukcináty, fumaráty, tetráty, acetáty, propionáty, maleáty, citráty, methansulfonáty, paratoluensulfonáty, isothionáty) nebo se substitučními deriváty uvedených sloučenin.

V případě, že Q znamená 5-tetrazolylovou skupinu, mohou být tyto sloučeniny podle vynálezu převedeny na kovové soli se silnými bázemi. Tyto soli mohou být získány působením silné báze odvozené od kovu na sloučeninu podle vynálezu ve vhodném rozpouštědle. Jakožto příklady takových farmaceuticky přijatelných solí lze uvést soli alkalických kovů (sodné, draselné a lithné soli).

V následující části popisu bude vynález blíže objasněn pomocí konkrétních příkladů jeho provedení, které mají pouze ilustrační charakter a nikterak neomezují rozsah vynálezu, který je jednoznačně definován formulací patentových nároků.

V těchto příkladech se chromatografie pod tlakem provádí za tlaku asi 50 kPa a odpařování rozpouštědel se provádí při tlaku asi 3,3 kPa.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

4,6-difenyl-2-pyridon

K roztoku benzyldenacetofenonu (41,6 g) a N-karbamoylmethylpyridiniumchloridu (34,4 g) (připraveného postupem popsáním O. Albrecht-em a kol. v Helv.Chim.Acta 24,241E (1941)) v methanolu (600 ml) se při okolní teplotě přidá 1N roztok hydroxidu sodného (200 ml). Původně žluté zbarvení roztoku přejde do oranžovo-

vého zbarvení, přičemž se vyloučí žlutá sraženina. Reakční směs se míchá při okolní teplotě po dobu 15 minut, načež se přidá kyselina octová (400 ml). Získaný, zelený roztok se míchá při okolní teplotě po dobu jedné hodiny. Rozpouštědlo se potom oddestiluje za atmosférického tlaku v průběhu 4 hodin. Získaný pevný zbytek se vyjme destilovanou vodou (500 ml). Po 1 hodinovém míchání při okolní teplotě se pevný podíl oddělí filtrací, promyje destilovanou vodou (3 x 100 ml) a vysuší za sníženého tlaku při teplotě 60 °C. Produkt se získá ve formě bělavé pevné látky. Teplota tání: 209 až 212 °C.

Příklad 2

4-(4-chlorfenyl)-6-fenyl-2-pyridon

Opakuje se postup popsany v příkladu 1 s výjimkou, že se použije 3-(4-chlorfenyl)-1-fenyl-2-propen-1-on (10 g), N-karbamoylmethylpyridiniumchlorid (7,1 g), methanol (150 ml), 1N vodný roztok hydroxidu sodného (40 ml) a kyselina octová (80 ml).

Produkt se přečistí tlakovou chromatografií na sloupci silikage-lu (30-60 mm) za použití eluční soustavy tvořené směsí methylen-chloridu a methanolu v poměru 95:5. Produkt se získá ve formě nažloutlé pevné látky.

Teplota tání: 241-243 °C.

V případě, že se opakuje postup popsany v příkladu 2, přičemž se však 3-(4-chlorfenyl)-1-fenyl-2-propen-1-on nahradí sloučeninami uvedenými v tabulce I, potom se získají odpovídající produkty uvedené v dále zařazené tabulce II.

Tabulka I

3-(4-methoxyfenyl)-1-fenyl-2-propen-1-on
1-(4-methoxyfenyl)-3-fenyl-2-propen-1-on
1-(4-trifluormethylfenyl)-3-fenyl-2-propen
1,3-di-(4-chlorfenyl)-2-propen-1-on
1-(4-methylfenyl)-3-fenyl-2-propen-1-on

1-(4-chlorfenyl)-3-(4-methoxyfenyl)-2-propen-1-on
3-(4-chlorfenyl)-1-(4-methoxyfenyl)-2-propen-1-on
3-(2-fluorfenyl)-1-fenyl-2-propen-1-on
1-fenyl-3-(4-trifluormethylfenyl)-2-propen-1-on
3-(3-methoxyfenyl)-1-fenyl-2-propen-1-on
1,3-di-(4-methoxyfenyl)-2-propen-1-on
3-(4-fluorfenyl)-1-fenyl-2-propen-1-on
1-(4-fluorfenyl)-3-fenyl-2-propen-1-on
1-(2-fluorfenyl)-3-fenyl-2-propen-1-on
1-(3-methoxyfenyl)-3-fenyl-2-propen-1-on
3-(3,4-dichlorfenyl)-1-fenyl-2-propen-1-on
3-(4-methylfenyl)-1-fenyl-2-propen-1-on
3-(3-chlorfenyl)-1-fenyl-2-propen-1-on
1-(2-chlorfenyl)-3-fenyl-2-propen-1-on
3-(2-chlorfenyl)-1-fenyl-2-propen-1-on
1-(3-fluorfenyl)-3-fenyl-2-propen-1-on
4-(3-fluorfenyl)-6-fenyl-2-pyridon
3-(4-fluorfenyl)-1-(2-fluorfenyl)-2-propen-1-on
3-(4-methylthiopentyl)-1-fenyl-2-propen-1-on
3-(3,4-methylenedioxyfenyl)-1-fenyl-2-propen-1-on
3-(3-methylfenyl)-1-fenyl-2-propen-1-on
3-(4-dimethylaminofenyl)-1-fenyl-2-propen-1-on
3-(4-nitrofenyl)-1-fenyl-2-propen-1-on
3-(3-nitrofenyl)-1-fenyl-2-propen-1-on
3-fenyl-1-(2-thienyl)-2-propen-1-on
3-fenyl-1-(3-thienyl)-2-propen-1-on
1-(2-chlorfenyl)-3-(3,4-methylenedioxyfenyl)-2-propen-1-on
3-(4-chlorfenyl)propenal
2,2-dimethyl-5-fenyl-4-penten-3-on
4-fenyl-3-buten-2-on
1-cyklopropyl-3-fenyl-2-propen-1-on
1-fenyl-3-(3,4-dimethoxyfenyl)-2-propen-1-on
1-fenyl-3-(4-kyanofenyl)-2-propen-1-on
1-fenyl-3-(3,5-dimethoxyfenyl)-2-propen-1-on.

4-(4-methoxyfenyl)-6-fenyl-2-pyridon

(nažloutlá pevná látka, teplota tání: 227-229 °C),

6-(4-methoxyfenyl)-4-fenyl-2-pyridon

(bělavá pevná látka, teplota tání: 243-245 °C),

6-(4-trifluormethylfenyl)-4-fenyl-2-pyridon

(bělavá látka),

4,6-di-(4-chlorfenyl)-2-pyridon

(bílá pevná látka, teplota tání: 297-298 °C),

6-(4-methylfenyl)-4-fenyl-2-pyridon

(bělavá pevná látka),

6-(4-chlorfenyl)-4-(methoxyfenyl)-2-pyridon

(teplota tání: 264 °C),

4-(4-chlorfenyl)-6-(4-methoxyfenyl)-2-pyridon

(teplota tání: 270 °C),

4-(2-fluorfenyl)-6-fenyl-2-pyridon

(teplota tání: 211-213 °C),

6-fenyl-4-(4-trifluormethylfenyl)-2-pyridon

(teplota tání: 228-229 °C),

4-(3-methoxyfenyl)-6-fenyl-2-pyridon

(teplota tání: 187-188 °C),

4,6-di-(4-methoxyfenyl)-2-pyridon

(teplota tání: 260-262 °C),

4-(4-fluorfenyl)-6-fenyl-2-pyridon

(teplota tání: 215 °C),

6-(4-fluorfenyl)-4-fenyl-2-pyridon

(teplota tání: 220 °C),

6-(2-fluorfenyl)-4-fenyl-2-pyridon

(teplota tání: 224-225 °C),

6-(3-methoxyfenyl)-4-fenyl-2-pyridon

(teplota tání: 202-203 °C),

4-(3,4-dichlorfenyl)-6-fenyl-2-pyridon

(teplota tání: 247 °C),

4-(4-methylfenyl)-6-fenyl-2-pyridon

(teplota tání: 248 °C),

4-(3-chlorfenyl)-6-fenyl-2-pyridon

(teplota tání: 209-210 °C),

6-(2-chlorfenyl)-4-fenyl-2-pyridon

(teplota tání: 213 °C),

4-(2-chlorfenyl)-6-fenyl-2-pyridon
(teplota tání: 238 °C),
6-(3-fluorfenyl)-4-fenyl-2-pyridon
(teplota tání: 248 °C),
4-(3-fluorfenyl)-6-fenyl-2-pyridon
(teplota tání: 201 °C),
4-(4-fluorfenyl)-6-(2-fluorfenyl)-2-pyridon
(teplota tání: 225-226 °C),
4-(4-methylthiofenyl)-6-fenyl-2-pyridon
(teplota tání: 228 °C),
4-(3,4-methylenedioxyfenyl)-6-fenyl-2-pyridon
(teplota tání: 254-255 °C),
4-(3-methylfenyl)-6-fenyl-2-pyridon
(teplota tání: 211 °C),
4-(4-dimethylaminofenyl)-6-fenyl-2-pyridon
(teplota tání: 254-256 °C),
4-(4-nitrofenyl)-6-fenyl-2-pyridon
(teplota tání: 284-285 °C),
4-(3-nitrofenyl)-6-fenyl-2-pyridon
(teplota tání: 210 °C),
4-fenyl-6-(2-thienyl)-2-pyridon
(teplota tání: 212-215 °C),
4-fenyl-6-(3-thienyl)-2-pyridon
(teplota tání: 192-195 °C),
6-(2-chlorfenyl)-4-(3,4-methylenedioxyfenyl)-2-pyridon
(teplota tání: vyšší než 260 °C),
4-(4-chlorfenyl)-2-pyridon
(bělavá pevná látka),
6-terc.butyl-4-fenyl-2-pyridon
(teplota tání: 215-217 °C),
6-methyl-4-fenyl-2-pyridon
(teplota tání: 199-201 °C),
6-cyklopropyl-4-fenyl-2-pyridon
(teplota tání: 207-209 °C),
6-fenyl-4-(3,4-dimethoxyfenyl)-2-pyridon
(teplota tání: 233 °C),

6-fenyl-4-(4-kyanofenyl)-2-pyridon

(teplota tání: 262 °C),

6-fenyl-4-(3,5-dimethoxyfenyl)-2-pyridon

(teplota tání: 256 °C).

Příklad 3

4-Fenyl-2-chinolin

Benzoylacetanilid (150 g) (připravený postupem popsáním Brown-em a kol. v J.Am.Chem.Soc.79,2919 (1957)) v koncentrované kyselině sírové (76%) (130 ml) se zahřívá na teplotu 100 °C po dobu 4 hodin. Reakční směs se potom pomalu a za míchání nalije do destilované vody (3150 ml). Vyloučená sraženina se odfiltruje, promyje vodou a potom acetonem a vysuší za sníženého tlaku při teplotě 40 °C. Získaný zbytek se rekrystalizuje z ethanolu. Požadovaný produkt má formu bílé pevné látky. Teplota tání: 268-269 °C.

Jesliže se opakuje postup podle příkladu 3 s výjimkou, spočívající v tom, že se benzoylacetanilid nahradí sloučeninami uvedenými v následující tabulce III, potom se získají odpovídající produkty uvedené v dále zařazené tabulce IV.

Tabulka III

(4-chlorbenzoyl)acetanilid

(3-chlorbenzoyl)acetanilid

(2-fluorbenzoyl)acetanilid

(č-fluorbenzoyl)acetanilid

(3,4-dichlorbenzoyl)acetanilid

(4-chlorbenzoyl)acetanilid

(3-chlorbenzoyl)acetanilid

(4-nitrobenzoyl)acetanilid

(3-methoxybenzoyl)acetanilid

(4-methoxybenzoyl)acetanilid

(4-methylthiobenzoyl)acetanilid

(3-toluoyl)acetanilid
(4-toluoyl)acetanilid
(3-methylbenzoyl)acetanilid
(4-trifluormethylbenzoyl)acetanilid
(4-dimethylaminobenzoyl)acetanilid
2-methyl-3-oxo-3-fenylpropanilid
benzoyl-p-acetoluidid
(2-methoxybenzoyl)acetanilid
benzoyl-4'-methoxyacetanilid..

Tabulka IV

4-(4-chlorfenyl)-2-chinolinon
(teplota tání: 247-250 °C),
4-(3-chlorfenyl)-2-chinolinon
(teplota tání: 233 °C),
4-(2-fluorfenyl)-2-chinolinon
(teplota tání: 258 °C),
4-(4-fluorfenyl)-2-chinolinon
(teplota tání: 253-254 °C),
4-(3,4-dichlorfenyl)-2-chinolinon
(teplota tání: 255 °C),
6-chlor-4-fenyl-2-chinolinon
(teplota tání: 258 °C),
7-chlor-4-fenyl-2-chinolinon
(teplota tání: 269 °C),
4-(4-nitrofenyl)-2-chinolinon
(teplota tání: 302-303 °C),
4-(3-methoxyfenyl)-2-chinolinon
(bílá pevná látka),
4-(4-methoxyfenyl)-2-chinolinon
(bílá pevná látka),
4-(4-methylthiofenyl)-2-chinolinon
(teplota tání: 226 °C),
4-(3-tolyl)-2-chinolinon
(teplota tání: 209-210 °C),

4-(4-tolyl)-2-chinolinon
(teplota tání: 238-240 °C),
7-methyl-4-fenyl-2-chinolinon
(teplota tání: 267 °C),
4-(4-trifluormethylfenyl)-2-chinolinon
(teplota tání: vyšší než 350 °C),
4-(4-dimethylaminofenyl)-2-chinolin
(teplota tání: 290-293 °C),
4-fenyl-3-methyl-2-chinolin
(teplota tání: 240-241 °C),
4-fenyl-6-methyl-2-chinolinon
(teplota tání: 247 °C),
4-(2-methoxyfenyl)-2-chinolinon
(teplota tání: 241 °C),
6-methoxy-4-fenyl-2-chinolinon
(teplota tání: 253 °C).

Příklad 4

Ethyl-6-/(4,6-difenyl-2-pyridyl)oxy/hexanoát

Suspenze získaná smíšením 4,6-difenyl-2-pyridonu (2,5 g), ethyl-6-bromhexanoátu (3,4 g) a uhličitanu stříbrného (1,4 g) v toluenu (100 ml) se zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem za nepřístupu světla po dobu 24 hodin. Po zfiltrování reakční směsi se filtrát zahustí k suchu za sníženého tlaku při teplotě 40 °C. Olejovitý zbytek se přečistí tlakovou chromatografií na silikagelu (30-60 mm) za použití eluční soustavy tvořené směsí n-hexanu a ethylacetátu v poměru 92:2. Z odpovídající frakce eluátu se získá požadovaný produkt ve formě nažloutlého oleje.

Jestliže se postup uvedený v příkladu 4 opakuje s výjimkou spočívající v tom, že se 6-bromhexanoát nahradí sloučeninami uvedenými v následující tabulce V, potom se získají odpovídající produkty.

Tabulka V

Methyl-6-brom-2,2-dimethylhexanoát
ethyl-7-bromheptanoát
ethyl-4-brombutanoát
ethyl-6-bromhexanoát
ethyl-6-bromhexanoát
ethyl-6-brom-2-methylhexanoát
methyl-6-brom-2,2-dimethylhexanoát
ethyl-6-brom-2-ethyl-2-methylhexanoát
ethyl-7-bromheptanoát
methyl-6-brom-2-ethylhexanoát
ethyl-8-bromoktanoát.

V případě, že se opakuje postup uvedený v příkladu 4, avšak s výjimkou, spočívající v tom, že se 4,6-difenyl-2-pyridon nahradí sloučeninami uvedenými v tabulce VI, potom se získají odpovídající produkty.

Tabulka VI

4-(4-chlorfenyl)-6-fenyl-2-pyridon,
6-(4-chlorfenyl)-4-fenyl-2-pyridon
4-(4-methoxyfenyl)-6-fenyl-2-pyridon
6-(4-methoxyfenyl)-4-fenyl-2-pyridon (teplota tání: 243-245 °C)
6-(4-trifluormethylfenyl)-4-fenyl-2-pyridon
4,6-di-(4-chlorfenyl)-2-pyridon
6-(4-methylfenyl)-4-fenyl-2-pyridon
6-(4-chlorfenyl)-4-(4-methoxyfenyl)-2-pyridon
4-(4-chlorfenyl)-6-(4-methoxyfenyl)-2-pyridon
6-fenyl-4-(4-trifluormethylfenyl)-2-pyridon
6-fenyl-4-(3,4-methylenedioxyfenyl)-2-pyridon
4-(3-methoxyfenyl)-6-fenyl-2-pyridon
4,6-di-(4-methoxyfenyl)-2-pyridon
4-(4-fluorfenyl)-6-fenyl-2-pyridon
6-(4-fluorfenyl)-4-fenyl-2-pyridon
6-(2-fluorfenyl)-4-fenyl-2-pyridon

6-(3-methoxyfenyl)-4-fenyl-2-pyridon
4-(4-methylfenyl)-6-fenyl-2-pyridon
4-(3-chlorfenyl)-6-fenyl-2-pyridon
6-(2-chlorfenyl)-4-fenyl-2-pyridon
4-(3-chlorfenyl)-6-fenyl-2-pyridon
4(4-chlorfenyl)-6-fenyl-2-pyridon
4-fenyl-2-chinolinon
4-(4-chlorfenyl)-2-chinolinon
4-(3-chlorfenyl)-2-chinolinon
4-(2-fluorfenyl)-2-chinolinon
4-(4-fluorfenyl)-2-chinolinon
4-(3,4-dichlorfenyl)-2-chinolinon
6-chlor-4-fenyl-2-chinolinon
7-chlor-4-fenyl-2-chinolinon
(4-nitrofenyl)-2-chinolinon
4-(3-methoxyfenyl)-2-chinolinon
4-(4-methoxyfenyl)-2-chinolinon
4-(4-tolyl)-2-chinolinon
4-(3-tolyl)-2-chinolinon
7-methyl-4-fenyl-2-chinolinon
4-(4-trifluormethylfenyl)-2-chinolinon
4-(4-dimethylaminofenyl)-2-chinolinon
methyl-4-(2-thienyl)-2-chinolinon
4-fenyl-2-pyridon
5,6-difenyl-2-pyridon
5,6-bis-(4-methoxyfenyl)-2-pyridon
6-fenyl-2-pyridon
4,5-bis-(4-chlorfenyl)-2-pyrimidon
4,5-difenyl-2-pyrimidon
7-methoxy-3-fenyl-2-chinolinon
4,5-bis-(4-methoxyfenyl)-2-pyrimidon.

Jestliže se opakuje postup uvedený v příkladu 4 s výjimkou, že se 4,6-difenyl-2-pyridon a 6-bromhexanoát nahradí sloučeninami uvedenými v tabulce V a VI, potom se získají odpovídající produkty. Reprezentativní seznam takto připravených sloučenin je uveden v následující tabulce VII.

Tabulka VII

Methyl-2,2-dimethyl-6-/(4,6-difenyl-2-pyridyl)oxy/hexanoát
(hnědý olej),
ethyl-5-/(4,6-difenyl-2-pyridyl)oxy/pentanoát
(nažloutlý olej),
ethyl-4-/(4,6-difenyl-2-pyridyl)oxy/butanoát
(nažloutlý olej),
methyl-6-/(4,6-difenyl-2-pyridyl)oxy/hexanoát.
(teplota tání: 57-58 °C),
ethyl-6-//4-(4-chlorfenyl)-6-fenyl-2-pyridyl/oxy/hexanoát
(nažloutlý olej),
ethyl-6-//6-(4-chlorfenyl)-4-fenyl-2-pyridyl/oxy/hexanoát
(teplota tání: 84-85 °C),
ethyl-6-//4-(4-methoxyfenyl)-6-fenyl-2-pyridyl/oxy/hexanoát
(nažloutlá pevná látka),
ethyl-6-//6-(4-methylfenyl)-4-fenyl-2-pyridyl/oxy/hexanoát
(nažloutlý olej),
ethyl-6-//6-(4-fluorfenyl)-4-fenyl-2-pyridyl/oxy/hexanoát
(žlutý olej),
ethyl-6-/(4-fenyl-2-chinolyl)oxy/hexanoát,
ethyl-2-methyl-6-/(4-fenyl-2-chinolyl)oxy/hexanoát,
methyl-2,2-dimethyl-6-/(4-fenyl-2-chinolyl)oxy/hexanoát,
ethyl-2-ethyl-2-methyl-6-/(4-fenyl-2-chinolyl)oxy/hexanoát,
ethyl-7-/(4-fenyl-2-chinolyl)oxy/heptanoát,
6-/4-(4-chlorfenyl)-2-chinolyl/oxy/hexanoát,
ethyl-2-methyl-6-//4-(4-chlorfenyl)-2-chinolyl/oxy/hexanoát,
ethyl-2-methyl-6-//4-(4-chlorfenyl)-2-chinolyl/oxy/hexanoát,
methyl-2,2-dimethyl-6-//4-(4-chlorfenyl)-2-chinolyl/oxy/hexanoát,
methyl-2,2-dimethyl-6-//4-(3-chlorfenyl)-2-chinolyl/oxy/hexanoát,
ethyl-2,2-dimethyl-6-//4-(2-fluorfenyl)-2-chinolyl/oxy/hexanoát,
methyl-2,2-dimethyl-6-//4-(4-fluorfenyl)-2-chinolyl/oxy/hexanoát,
methyl-2,2-dimethyl-6-//4-(3,4-dichlorfenyl)-2-chinolyl/oxy/-
hexanoát,
methyl-2,2-dimethyl-6-/(6-chlor-4-fenyl-2-chinolyl)oxy/hexanoát,
methyl-2,2-dimethyl-6-/(7-chlor-4-fenyl-2-chinolyl)oxy/hexanoát,
methyl-2,2-dimethyl-6-//4-(4-nitrofenyl)-2-chinolyl/oxy/hexanoát
(teplota tání: 111-112 °C),

methyl-2,2-dimethyl-6-//4-(3-methoxyfenyl)-2-chinolyl)oxy/hexanoát,
methyl-2,2-dimethyl-6-//4-(4-methoxyfenyl)-2-chinolyl/oxy/hexanoát
(teplota tání: 66-67,5 °C),
ethyl-2-methyl-6-//4-(4-methoxyfenyl)-2-chinolyl/oxy/hexanoát,
methyl-2,2-dimethyl-6-//4-(4-tolyl)-2-chinolyl/oxy/hexanoát,
methyl-2,2-dimethyl-6-/(7-methyl-4-fenyl-2-chinolyl)oxy/hexanoát,
methyl-2,2-dimethyl-6-//4-(4-trifluormethylfenyl)-2-chinolyl/-
oxy/hexanoát,
methyl-2,2-dimethyl-6-//4-(2-thienyl)-2-chinolyl/oxy/hexanoát,
methyl-2,2-dimethyl-6-//4-(4-aminofenyl)-6-fenyl-2-pyridyl/oxy/-
hexanoát (hnědožlutý olej),
methyl-2,2-dimethyl-6-//4-(4-aminofenyl)-2-chinolyl/oxy/hexanoát
(žlutý olej),
ethyl-6-/(4-fenyl-2-pyridyl)oxy/hexanoát
(olej),
ethyl-6-/(4,6-difenyl-2-pyrimidyl)oxy/hexanoát
(žlutý olej),
ethyl-6-/(5,6-difenyl-2-pyridyl)oxy/hexanoát,
methyl-6-/(5,6-difenyl-2-pyridyl)oxy/-2,2-dimethylhexanoát
(teplota tání: 85-87 °C),
ethyl-8-/(5,6-difenyl-2-pyridyl)oxy/oktanoát
(olej),
ethyl-6-//5,6-bis-(4-methoxyfenyl)-2-pyridyl/oxy/hexanoát
(olej),
ethyl-8-//5,6-bis-(4-methoxyfenyl)-2-pyridyl/oxy/oktanoát
(olej),
ethyl-6-/(6-fenyl-2-pyridyl)oxy/hexanoát
(olej),
ethyl-7-/(6-fenyl-2-pyridyl)oxy/hexanoát
(olej),
methyl-6-/(6-fenyl-2-pyridyl)oxy/-2,2-dimethylhexanoát
(olej),
ethyl-8-/(6-fenyl-2-pyridyl)oxy/oktanoát
(olej),
ethyl-6-//4,5-bis-(4-chlorfenyl)-2-pyrimidyloxy/hexanoát
(olej),

ethyl-8-(4,5-difenyl)-2-pyrimidyloxy/oktanoát
(žlutý olej),
ethyl-6-/4,5-bis-(4-methoxyfenyl)-2-pyrimidyloxy/hexanoát
(olej),
ethyl-7-/((4,6-difenyl-2-pyridyl)oxy)/heptanoát
(nažloutlý olej),
ethyl-7-(4,5-difenyl-2-pyrimidyloxy)heptanoát
(olej),
methyl-6-(4,5-difenyl-2-pyrimidyloxy)hexanoát
(žlutá pevná látka),
ethyl-8-(7-methoxy-3-fenyl-2-chinolyloxy)oktanoát
(bezbarvý olej).

Příklad 5

Methyl-2,2-dimethyl-7-/((4,6-difenyl-2-pyridyl)oxy)/heptanoát

Suspenze, získaná smíšením 4,6-difenyl-2-pyridonu (4 g), methyl-7-brom-2,2-dimethylheptanoátu (8,1 g) (přípraveného postupem popsáním v patentu US 4 714 762) a uhličitanu stříbrného (2,2 g) v dimethylformamidu (150 ml) se zahřívá na teplotu 100 °C za nepřístupu světla po dobu 4 dní. Reakční směs se potom zahustí k suchu za sníženého tlaku a teploty 40 °C. Přebytek methyl-7-brom-2,2-dimethylheptanoátu se oddestiluje za sníženého tlaku (100 °C, 10 Pa). Získaný olejovitý zbytek se přečistí tlakovou chromatografií na sloupci silikagelu (30-60 mm) za použití eluční soustavy tvořené směsí n-hexanu a ethylacetátu v poměru 9:1. Z odpovídající frakce eluátu se získá požadovaný produkt ve formě nažloutlého oleje.

Jestliže se opakuje postup uvedený v příkladu 5 s výjimkou spočívající v tom, že se methyl-7-brom-2,2-dimethylheptanoát nahradí sloučeninami uvedenými v následující tabulce VIII, potom se získají odpovídající produkty.

Tabulka VIII

Ethyl-6-brom-2-methylhexanoát
methyl-6-brom-3-ethylhexanoát
ethyl-6-brom-2-ethyl-2-methylhexanoát
methyl-8-brom-2,2-dimethyloktanoát
methyl-8-brom-2,2-dimethyloktanoát
methyl-6-brom-2,2-dimethylhexanoát
ethyl-6-bromhexanoát
methyl-6-brom-2,2-dimethylhexanoát
ethyl-6-brom-2-methylhexanoát
ethyl-8-bromoktanoát
ethyl-6-brom-2-methylhexanoát
methyl-6-brom-2,2-dimethylhexanoát

6-bromhexanoát
ethyl-6-brom-2-methylhexanoát
methyl-3-brommethylbenzoát
methyl-4-brommethylbenzoát
methyl-6-brom-2,2-dimethylhexanoát.

Jestliže se opakuje postup uvedený v příkladu 5 s výjimkou spočívající v tom, že se 4,6-difenyl-2-pyridon nahradí sloučeninami uvedenými v následující tabulce IX, potom se získají odpovídající produkty.

Tabulka IX

6-(4-Trifluormethylfenyl)-4-fenyl-2-pyridon
4-(4-chlorfenyl)-6-(4-methoxyfenyl)-2-pyridon
4-(2-fluorfenyl)-6-fenyl-2-pyridon
6-fenyl-4-(4-trifluormethylfenyl)-2-pyridon
4-(3-methoxyfenyl)-6-fenyl-2-pyridon
4,6-di-(4-methoxyfenyl)-2-pyridon
4-(4-fluorfenyl)-6-fenyl-2-pyridon
6-(2-fluorfenyl)-4-fenyl-2-pyridon
6-(3-methoxyfenyl)-4-fenyl-2-pyridon
4-(3,4-dichlorfenyl)-6-fenyl-2-pyridon
4-(4-dimethylfenyl)-6-fenyl-2-pyridon
4-(3-chlorfenyl)-6-fenyl-2-pyridon

6-(2-chlorfenyl)-4-fenyl-2-pyridon
4-(2-chlorfenyl)-6-fenyl-2-pyridon
4-(3-chlorfenyl)-6-fenyl-2-pyridon
4-(4-chlorfenyl)-6-fenyl-2-pyridon
6-(4-chlorfenyl)-4-fenyl-2-pyridon
4-(3-chlorfenyl)-6-fenyl-2-pyridon
6-(2-fluorfenyl)-4-fenyl-2-pyridon
6-(3-fluorfenyl)-4-fenyl-2-pyridon
4-(3-fluorfenyl)-6-fenyl-2-pyridon
4-(4-fluorfenyl)-6-fenyl-2-pyridon
4-(4-fluorfenyl)-6-(2-fluorfenyl)-2-pyridon
4-(3-methoxyfenyl)-6-fenyl-2-pyridon
4-(4-methylthiofenyl)-6-fenyl-2-pyridon
4-(3,4-methylenedioxyfenyl)-6-fenyl-2-pyridon
4-(3-methylfenyl)-6-fenyl-2-pyridon
4-(4-methylfenyl)-6-fenyl-2-pyridon
4-(4-dimethylaminofenyl)-6-fenyl-2-pyridon
4-(4-nitrofenyl)-6-fenyl-2-pyridon
4-fenyl-6-(2-thienyl)-2-pyridon
4-fenyl-6-(3-thienyl)-2-pyridon
4-(3-tolyl)-2-chinolin
4-(4-nitrofenyl)-6-fenyl-2-pyridon
4-(3-nitrofenyl)-6-fenyl-2-pyridon
6-(2-chlorfenyl)-4-(3,4-methylenedioxyfenyl)-2-pyridon
4-fenyl-3-methyl-2-chinolinon
4-(4-chlorfenyl)-2-pyridon
6-terc.butyl-4-fenyl-2-pyridon
6-methyl-4-fenyl-2-pyridon
6-cyklopropyl-4-fenyl-2-pyridon
6-cyklopropyl-4-fenyl-2-pyridon
6-methyl-4-fenyl-2-chinolin
4-(2-methoxyfenyl)-2-chinolin
6-methoxy-4-fenyl-2-chinolinon
6-fenyl-4-(3,4-dimethoxyfenyl)-2-pyridon.

Jestliže se opakuje postup uvedený v příkladu 5 s výjimkou spočívající v tom, že se 4,6-difenyl-2-pyridon nahradí slou-

čeninou zvolenou z množiny sloučenin uvedených v tabulce VI nebo v tabulce IX a methyl-7-brom-2,2-dimethylheptanoát se nahradí sloučeninou zvolenou z množiny sloučenin uvedených v tabulce V nebo v tabulce VIII, získá se odpovídající produkt. Takto získané reprezentativní sloučeniny jsou uvedené v následující tabulce X.

Tabulka X

Ethyl-2-methyl-6-/(4,6-difenyl-2-pyridyl)oxy/hexanoát
(načervenalý olej),

~~methyl-2-ethyl-6-/(4,6-difenyl-2-pyridyl)oxy/hexanoát~~

(žlutý olej),

ethyl-2-ethyl-2-methyl-6-/(4,6-difenyl-2-pyridyl)oxy/hexanoát
(žlutý olej),

methyl-2,2-dimethyl-8-/(4,6-difenyl-2-pyridyl)oxy/oktanoát
(žlutý olej),

methyl-2,2-dimethyl-6-//4-(4-chlorfenyl)-6-fenyl-2-pyridyl/oxy/-
hexanoát (nažloutlý olej),

methyl-2,2-dimethyl-6-//4-(4-methoxyfenyl)-6-fenyl-2-pyridyl/oxy-
hexanoát (bezbarvý olej),

ethyl-2-methyl-6-//4-(4-methoxyfenyl)-6-fenyl-2-pyridyl/oxy/hexa-
noát (bezbarvý olej),

ethyl-6-//4-(2-fluorfenyl)-6-fenyl-2-pyridyl/oxy/hexanoát
(žlutý olej),

ethyl-6-//6-fenyl-4-(4-trifluormethylfenyl)-2-pyridyl/oxy/hexanoát
(nažloutlý olej),

ethyl-6-//4-(3-methoxyfenyl)-6-fenyl-2-pyridyl/oxy/hexanoát
(bezbarvý olej),

methyl-2,2-dimethyl-6-//4-(3-methoxyfenyl)-6-fenyl-2-pyridyl/-
oxy/hexanoát (žlutý olej),

ethyl-6-//4-(4-fluorfenyl)-6-fenyl-2-pyridyl/oxy/hexanoát
(žlutý olej),

methyl-2,2-dimethyl-6-//4-(4-fluorfenyl)-6-fenyl-2-pyridyl/oxy/-
hexanoát (nažloutlý olej),

ethyl-6-//6-(2-fluorfenyl)-4-fenyl-2-pyridyl/oxy/hexanoát
(bezbarvý olej),

ethyl-6-//4-(4-methylfenyl)-6-fenyl-2-pyridyl/oxy/hexanoát
(nažloutlý olej),

ethyl-6-//4-(3-chlorfenyl)-6-fenyl-2-pyridyl/oxy/hexanoát
(nažloutlý olej),

ethyl-6-//6-(2-chlorfenyl)-4-fenyl-2-pyridyl/oxy/hexanoát
(nažloutlý olej),

ethyl-2-methyl-6-//4-(3-chlorfenyl)-6-fenyl-2-pyridyl/oxy/hexanoát
(žlutý olej),

ethyl-2-methyl-6-//4-(4-chlorfenyl)-6-fenyl-2-pyridyl/oxy/hexa-
noát (žlutý olej),

methyl-6-//4-(4-chlorfenyl)-6-fenyl-2-pyridyl/oxy/hexanoát
(teplota tání: 97-98 °C),

ethyl-2-methyl-6-//6-(2-fluorfenyl)-4-fenyl-2-pyridyl/oxy/hexanoát
(žlutý olej),

methyl-2,2-dimethyl-6-//6-(2-fluorfenyl)-4-fenyl-2-pyridyl/oxy/-
hexanoát (žlutý olej),

ethyl-6-//6-(3-fluorfenyl)-4-fenyl-2-pyridyl/oxy/hexanoát
(bezbarvý olej),

ethyl-6-//4-(3-fluorfenyl)-6-fenyl-2-pyridyl/oxy/hexanoát
(žlutý olej),

ethyl-2-methyl-6-//4-(4-fluorfenyl)-6-fenyl-2-pyridyl/oxy/hexanoát
(žlutý olej),

ethyl-6-//4-(4-fluorfenyl)-6-(2-fluorfenyl)-2-pyridyl/oxy/hexa-
noát (žlutý olej),

ethyl-2-methyl-6-//4-(3-methoxyfenyl)-6-fenyl-2-pyridyl/oxy/hexa-
noát (žlutý olej),

ethyl-6-//4-(4-methylthiofenyl)-5-fenyl-2-pyridyl/oxy/hexanoát
(teplota tání: 55 °C),

ethyl-6-//4-(3,4-methylenedioxyfenyl)-6-fenyl-2-pyridyl/oxy/-hexa-
noát (bílá pevná látka),

ethyl-2-methyl-6-//4-(3,4-methylenedioxyfenyl)-6-fenyl-2-pyridyl/-
oxy/hexanoát (nažloutlý olej),

ethyl-6-//4-(3-methylfenyl)-6-fenyl-2-pyridyl/oxy/hexanoát
(nažloutlý olej),

ethyl-2-methyl-6-//4-(4-methylfenyl)-6-fenyl-2-pyridyl/oxy/hexa-
noát (nažloutlý olej),

ethyl-6-//4-(4-dimethylaminofenyl)-6-fenyl-2-pyridyl/oxy/hexanoát (žlutá pevná látka),

ethyl-6-//4-(4-nitrofenyl)-6-fenyl-2-pyridyl/oxy/hexanoát (teplota tání: 75-76 °C),

ethyl-6-//4-fenyl-6-(2-thienyl)-2-pyridyl/oxy/hexanoát (žlutý olej),

methyl-2,2-dimethyl-6-//4-fenyl-6-(2-thienyl)-2-pyridyl/oxy/hexanoát (nažloutlý olej),

ethyl-6-//4-fenyl-6-(3-thienyl)-2-pyridyl/oxy/hexanoát (žlutý olej),

methyl-2,2-dimethyl-6-//4-fenyl-6-(3-thienyl)-2-pyridyl/oxy/hexanoát (nažloutlý olej),

ethyl-8-/(4-fenyl-2-chinolyl)oxy/oktanoát,

methyl-2,2-dimethyl-6-//4-(3-tolyl)-2-chinolyl/oxy/hexanoát,

methyl-2,2-dimethyl-6-//4-(4-dimethylaminofenyl)-2-chinolyl/oxy/hexanoát,

ethyl-6-//4-(4-nitrofenyl)-6-fenyl-2-pyridyl/oxy/hexanoát,

ethyl-6-//4-(4-aminofenyl)-6-fenyl-2-pyridyl/oxy/hexanoát,

ethyl-2-methyl-6-//4-(4-nitrofenyl)-6-fenyl-2-pyridyl/oxy/hexanoát (žlutý olej),

ethyl-2-methyl-6-//4-(4-aminofenyl)-6-fenyl-2-pyridyl/oxy/hexanoát (žlutý olej),

methyl-2,2-dimethyl-6-//4-(4-nitrofenyl)-6-fenyl-2-pyridyl/oxy/hexanoát (teplota tání: 90-91 °C),

methyl-2,2-dimethyl-6-//4-(4-nitrofenyl)-6-fenyl-2-pyridyl/oxy/hexanoát (teplota tání: 90-91 °C),

ethyl-6-//4-(3-nitrofenyl)-6-fenyl-2-pyridyl/oxy/hexanoát (žlutý olej),

ethyl-6-//6-(2-chlorfenyl)-4-(3,4-methyldioxyfenyl)-2-pyridyl/oxy/-2-methylhexanoát (olej),

ethyl-6-//6-(2-chlorfenyl)-4-fenyl-2-pyridyl/oxy/-2-methylhexanoát (olej),

methyl-2,2-dimethyl-6-//3-methyl-4-fenyl-2-chinolyl)oxy/hexanoát (olej),

methyl-6-/(4-fenyl-2-pyridyl)oxy/-2,2-dimethylhexanoát (olej),

methyl-6-//4-(4-chlorfenyl)-2-pyridyl/oxy/-2,2-dimethylhexanoát (olej),

ethyl-6-/(6-terc.butyl-4-fenyl-2-pyridyl)oxy/hexanoát
(olej),
methyl-6-/(6-terc.butyl-4-fenyl-2-pyridyl)oxy/-2,2-dimethylhe-
xanoát (olej),
ethyl-6-/(6-methyl-4-fenyl-2-pyridyl)oxy/hexanoát
(olej),
methyl-6-/(6-methyl-4-fenyl-2-pyridyl)oxy/2,2-dimethylhexanoát
(olej),
ethyl-6-/(6-cyklopropyl-4-fenyl-2-pyridyl)oxy/hexanoát
(olej),
methyl-6-/(6-cyklopropyl-4-fenyl-2-pyridyl)oxy/-2,2-dimethylhe-
xanoát (olej),
methyl-6-/(6-methyl-4-fenyl-2-chinolyl)oxy/-2,2-dimethylhexanoát
(olej),
methyl-6-/4-(2-methoxyfenyl)-2-chinolyl/oxy/-2,2-dimethylhexanoát
(olej),
ethyl-6-/(6-methoxy-4-fenyl-2-cinolyl)oxy/hexanoát
(olej),
ethyl-6-//6-fenyl-4-(3,4-dimethoxyfenyl)-2-pyridyl/oxy/hexanoát
(olej),
4-/(4,6-difenyl-2-pyridyl)oxymethyl/benzoát
(teplota tání: 115 °C),
methyl-3-/(4,6-difenyl-2-pyridyl)oxymethyl/benzoát
(olej),
methyl-6-/(4,6-difenyl-2-pyrimidyl)oxy/-2,2-dimethylhexanoát
(žlutá pevná látka).

Příklad 6

Kyselina 6-/(4,6-difenyl-2-pyridyl)oxy/hexanová

K roztoku ethyl-6-/(4,6-difenyl-2-pyridyl)oxy/hexanoátu
(3,7 g) v ethanolu (100 ml) se přidají pecičky hydroxidu sodného
(0,6 g). Reakční směs se potom zahřívá na teplotu varu pod
zpětným chladičem po dobu jedné hodiny, načež se zahustí k suchu
za sníženého tlaku. Získaný zbytek se rozpustí v destilované
vodě (150 ml). Hodnota pH vodné fáze se nastaví na asi 5 přidáním

2N vodného roztoku kyseliny chlorovodíkové. Směs se potom extrahuje methylenchloridem (3 x 50 ml). Organické fáze se sloučí, promyjí destilovanou vodou (3 x 50 ml), vysuší nad síranem sodným a zahustí k suchu za sníženého tlaku při teplotě 40 °C. Získaný pevný produkt se přečistí rekrystalizací ze směsi n-hexanu a ethylacetátu v poměru 10:1 (55 ml). Požadovaný produkt se získá ve formě bílých krystalů.

Teplota tání: 87-88 °C.

Jestliže se opakuje postup uvedený v příkladu 6 s výjimkou, spočívající v tom, že se 6-/(4,6-difenyl-2-pyridyl)oxy/hexanoát nahradí sloučeninou z množiny sloučenin uvedených v tabulce VII nebo tabulce X, potom se získá odpovídající produkt. Reprezentativní takto připravené sloučeniny jsou uvedeny v následující tabulce XI:

Tabulka XI

Kyselina 2,2-dimethyl-6-/(4,6-difenyl-2-pyridyl)oxy/hexanová
(teplota tání: 109-111 °C),
kyselina 7-/(4,6-difenyl-2-pyridyl)oxy/heptanová
(bílé krystaly, teplota tání: 104-106 °C),
kyselina 5-/(4,6-difenyl-2-pyridyl)oxy/pentanová
(teplota tání: 160-163 °C),
kyselina 4-/(4,6-difenyl-2-pyridyl)oxy/butanová
(teplota tání: 125-128 °C),
2,2-dimethyl-7-/(4,6-difenyl-2-pyridyl)oxy/heptanová
(teplota tání: 98-99 °C),
kyselina 2-methyl-6-/(4,6-difenyl-2-pyridyl)oxy/hexanová
(teplota tání: 87-88 °C),
kyselina 2-ethyl-6-/(4,6-difenyl-2-pyridyl)oxy/hexanová
(teplota tání: 115 °C),
kyselina 2-ethyl-2-methyl-6-/(4,6-difenyl-2-pyridyl)oxy/hexanová
(teplota tání: 119-120 °C),
kyselina 2,2-dimethyl-8-/(4,6-difenyl-2-pyridyl)oxy/oktanová
(teplota tání: 80 °C),
kyselina 6-//4-(4-chlorfenylyl)-6-fenyl-2-pyridyl)oxy/hexanová
(teplota tání: 108-110 °C),

kyselina 2,2-dimethyl-6-fenyl-2-pyridyl/oxy/hexanová

(teplota tání: 101-103 °C),

kyselina 6-//6-(4-chlorfenyl)-4-fenyl-2-pyridyl/oxy/hexanová

(teplota tání: 103-105 °C),

kyselina 6-//4-(4-methoxyfenyl)-6-fenyl-2-pyridyl/oxy/hexanová

(teplota tání: 74-76 °C),

kyselina 2,2-dimethyl-6-//4-(4-methoxyfenyl)-6-fenyl-2-pyridyl/-

oxy/hexanová (teplota tání: 108,5 °C),

kyselina 2-methyl-6-//4-(4-methoxyfenyl)-6-fenyl-2-pyridyl/oxy/-

hexanová (teplota tání: 86 °C),

kyselina 6-//6-(4-methoxyfenyl)-4-fenyl-2-pyridyl/oxy/hexanová

(teplota tání: 88-90 °C),

kyselina 6-//6-(4-trifluormethylfenyl)-4-fenyl-2-pyridyl/oxy/hexa-

nová (teplota tání: 113-114 °C),

kyselina 6-//4,6-di-(4-chlorfenyl)-2-pyridyl/oxy/hexanová

(teplota tání: 84-86 °C),

6-//6-(4-methylfenyl)-4-fenyl-2-pyridyl/oxy/hexanová

(teplota tání: 76-78 °C),

kyselina 6-//6-(4-chlorfenyl)-4-(4-methoxyfenyl)-2-pyridyl/oxy/he-

xanová (teplota tání: 110-112 °C),

kyselina 6-//4-(4-chlorfenyl)-6-(4-methoxyfenyl)-2-pyridyl/oxy/-

hexanová (teplota tání: 129-130 °C),

kyselina 6-//4-(2-fluorfenyl)-6-fenyl-2-pyridyl/oxy/hexanová

(teplota tání: 100-101 °C),

kyselina 6-//6-fenyl-4-(4-trifluormethylfenyl)-2-pyridyl/oxy/hexa-

nová (teplota tání: 90-91 °C),

kyselina 6-//4-(3-methoxyfenyl)-6-fenyl-2-pyridyl/oxy/hexanová

(teplota tání: 115-116 °C),

kyselina 2,2-dimethyl-6-//4-(3-methoxyfenyl)-6-fenyl-2-pyridyl/-

oxy/hexanová (teplota tání: 89 °C),

kyselina 6-//4,6-di-(4-methoxyfenyl)-2-pyridyl/oxy/hexanová

(teplota tání: 118 °C),

kyselina 6-//4-(4-fluorfenyl)-6-fenyl-2-pyridyl/oxy/hexanová

(teplota tání: 95-96 °C),

kyselina 2,2-dimethyl-6-//4-(4-fluorfenyl)-6-fenyl-2-pyridyl/oxy/-

hexanová (teplota tání: 119-121 °C),

kyselina 6-//6-(4-fluorfenyl)-4-fenyl-2-pyridyl/oxy/hexanová
(teplota tání: 94-95 °C),

kyselina 6-//6-(2-fluorfenyl)-4-fenyl-2-pyridyl/oxy/hexanová
(teplota tání: 86-87 °C),

kyselina 6-//6-(3-methoxyfenyl)-4-fenyl-2-pyridyl/oxy/hexanová
(teplota tání: 91 °C),

kyselina 6-//4-(3,4-dichlorfenyl)-6-fenyl-2-pyridyl/oxy/hexanová
(teplota tání: 101 °C),

kyselina 6-//4-(4-methylfenyl)-6-fenyl-2-pyridyl/oxy/hexanová
(teplota tání: 101-102 °C),

kyselina 6-//4-(3-chlorfenyl)-6-fenyl-2-pyridyl/oxy/hexanová
(teplota tání: 61-63 °C),

6-//6-(2-chlorfenyl)-4-fenyl-2-pyridyl/oxy/hexanoát sodný
(teplota tání: 255 °C, za rozkladu),

kyselina 6-//4-(2-chlorfenyl)-6-fenyl-2-pyridyl/oxy/hexanová
(teplota tání: 73 °C, za rozkladu),

kyselina 2-methyl-6-//4-(3-chlorfenyl)-6-fenyl-2-pyridyl/oxy/hexanová
(teplota tání: 55-57 °C),

kyselina 2-methyl-6-//4-(4-chlorfenyl)-6-fenyl-2-pyridyl/oxy/hexanová
(teplota tání: 97-98 °C),

kyselina 2,2-dimethyl-6-//4-(3-chlorfenyl)-6-fenyl-2-pyridyl/oxy/hexanová
(teplota tání: 118 °C),

kyselina 2-methyl-6-//6-(2-fluorfenyl)-4-fenyl-2-pyridyl/oxy/hexanová
(teplota tání: 87 °C),

kyselina 2,2-dimethyl-6-//6-(2-fluorfenyl)-4-fenyl-2-pyridyl/oxy/hexanová
(teplota tání: 133 °C),

kyselina 6-//6-(3-fluorfenyl)-4-fenyl-2-pyridyl/oxy/hexanová
(teplota tání: 93 °C),

kyselina 6-//4-(3-fluorfenyl)-6-fenyl-2-pyridyl/oxy/hexanová
(teplota tání: 101 °C),

kyselina 2-methyl-6-//4-(4-fluorfenyl)-6-fenyl-2-pyridyl/oxy/hexanová
(teplota tání: 101 °C),

kyselina 6-//4-(4-fluorfenyl)-6-(2-fluorfenyl)-2-pyridyl/oxy/hexanová
(teplota tání: 86 °C),

kyselina 2-methyl-6-//4-(3-methoxyfenyl)-6-fenyl-2-pyridyl/oxy/hexanová
(teplota tání: 103 °C),

- kyselina 6-//4-(4-methylthiofenyl)-6-fenyl-2-pyridyl/oxy/hexanová (teplota tání: 104,5 °C),
- kyselina 6-//4-(3,4-methylenedioxyfenyl)-6-fenyl-2-pyridyl/oxy/-hexanová (teplota tání: 124-126 °C),
- kyselina 2-methyl-6-//4-(3,4-methylenedioxyfenyl)-6-fenyl-2-pyridyl/oxy/hexanová (teplota tání: 123-125 °C),
- kyselina 6-//4-(3-methylfenyl)-6-fenyl-2-pyridyl/oxy/hexanová (teplota tání: 67 °C),
- kyselina 2,2-dimethyl-6-//4-(3,4-methylenedioxyfenyl)-6-fenyl-2-pyridyl/oxy/hexanová (teplota tání: 166-167 °C),
- kyselina 2-methyl-6-//4-(4-methylfenyl)-6-fenyl-2-pyridyl/oxy/hexanová (teplota tání: 83-85 °C),
- kyselina 6-//4-(4-dimethylaminofenyl)-6-fenyl-2-pyridyl/oxy/hexanová (teplota tání: 159 °C),
- kyselina 6-//4-(4-nitrofenyl)-6-fenyl-2-pyridyl/oxy/hexanová (teplota tání: 118-119 °C),
- 6-//4-fenyl-6-(2-thienyl)-2-pyridyl/oxy/hexanová (teplota tání: 71-73 °C),
- kyselina 2,2-dimethyl-6-//4-fenyl-6-(2-thienyl)-2-pyridyl/oxy/-hexanová (teplota tání: 121-122 °C),
- kyselina 6-//4-fenyl-6-(3-thienyl)-2-pyridyl/oxy/hexanová (teplota tání: 109-110 °C),
- kyselina 2,2-dimethyl-6-//4-fenyl-6-(3-thienyl)-2-pyridyl/oxy/-hexanová (teplota tání: 104-106 °C),
- kyselina 6-/(4-fenyl-2-chinolyl)oxy/hexanová (teplota tání: 80-81 °C),
- kyselina 2-methyl-6-/(4-fenyl-2-chinolyl)oxy/hexanová (teplota tání: 81 °C),
- kyselina 2,2-dimethyl-6-/(4-fenyl-2-chinolyl)oxy/hexanová (teplota tání: 118-120 °C)
- kyselina 2-ethyl-2-methyl-6-/(4-fenyl-2-chinolyl)oxy/hexanová (bezbarvý olej, infračervené spektrum (KBr): 1697 cm⁻¹),
- kyselina 7-/(4-fenyl-2-chinolyl)oxy/heptanová (teplota tání: 62-65 °C),
- kyselina 8-/(4-fenyl-2-chinolyl)oxy/oktanová (teplota tání: 68 °C),

- kyselina 6-//4-(4-chlorfenyl)-2-chinolyl/oxy/hexanová
(teplota tání: 75-77 °C),
- kyselina 2-methyl-6-//4-(4-chlorfenyl)-2-chinolyl/oxy/hexanová
(teplota tání: 103-104 °C),
- kyselina 2-ethyl-6-//4-(4-chlorfenyl)-2-chinolyl/oxy/hexanová
(teplota tání: 122-123 °C),
- kyselina 2,2-dimethyl-6-//4-(4-chlorfenyl)-2-chinolyl/oxy/hexanová
(teplota tání: 110-111 °C),
- kyselina 2,2-dimethyl-6-//4-(3-chlorfenyl)-2-chinolyl/oxy/hexanová
(teplota tání: 115 °C),
- kyselina 2,2-dimethyl-6-//4-(2-fluorfenyl)-2-chinolyl/oxy/hexanová
(teplota tání: 91 °C),
- kyselina 2,2-dimethyl-6-//4-(4-fluorfenyl)-2-chinolyl/oxy/hexanová
(teplota tání: 78-79 °C),
- kyselina 2,2-dimethyl-6-//4-(3,4-dichlorfenyl)-2-chinolyl/oxy/hexanová
(teplota tání: 163-164 °C),
- kyselina 2,2-dimethyl-6-/(6-chlor-4-fenyl-2-chinolyl)oxy/hexanová
(teplota tání: 141 °C),
- kyselina 2,2-dimethyl-6-/(7-chlor-4-fenyl-2-chinolyl)oxy/hexanová
(teplota tání: 102 °C),
- kyselina 2,2-dimethyl-6-//4-(4-nitrofenyl)-2-chinolyl/oxy/hexanová
(teplota tání: 85-92 °C),
- kyselina 2,2-dimethyl-6-//4-(3-methoxyfenyl)-2-chinolyl)oxy/hexanová
(nažloutlý olej, infračervené spektrum (KBr) 1699 cm⁻¹),
- kyselina 2,2-dimethyl-6-//4-(4-methoxyfenyl)-2-chinolyl/oxy/hexanová
(teplota tání: 108-109 °C),
- kyselina 2-methyl-6-//4-(4-methoxyfenyl)-2-chinolyl/oxy/hexanová
(teplota tání: 80-81 °X),
- kyselina 2,2-dimethyl-6-//4-(3-tolyl)-2-chinolyl/oxy/hexanová
(teplota tání: 78-79 °C),
- kyselina 2,2-dimethyl-6-//4-(4-tolyl)-2-chinolyl/oxy/hexanová
(teplota tání: 93-94 °C),
- kyselina 2,2-dimethyl-6-/(7-methyl-4-fenyl-2-chinolyl)oxy/hexanová
(bezbarvý olej),
- kyselina 2,2-dimethyl-6-//4-(4-trifluormethylfenyl)-2-chinolyl/oxy/hexanová
(teplota tání: 128-129 °C),

- kyselina 2,2-dimethyl-6-//4-(4-dimethylaminofenyl)-2-chinolyl/-oxy/hexanová (teplota tání: 121-122 °C),
- kyselina 2,2-dimethyl-6-//4-(2-thienyl)-2-chinolyl/oxy/hexanová (teplota tání: 132-134 °C),
- kyselina 2-methyl-6-//4-(4-aminofenyl)-6-fenyl-2-pyridyl/oxy/hexanová (teplota tání: 134-136 °C),
- kyselina 6-//4-(4-aminofenyl)-6-fenyl-2-pyridyl/oxy/hexanová (teplota tání: 131-133 °C),
- kyselina 2,2-dimethyl-6-//4-(4-aminofenyl)-6-fenyl-2-pyridyl/oxy/-hexanová (teplota tání: 123-125 °C),
- kyselina 6-//4-(4-methylaminofenyl)-6-fenyl-2-pyridyl/oxy/hexanová (teplota tání: 115-117 °C),
- kyselina 6-//4-(4-isopropylaminofenyl)-6-fenyl-2-pyridyl/oxy/hexanová (teplota tání: 101 °C),
- kyselina 6-//4-(4-methylaminofenyl)-6-fenyl-2-pyridyl/oxy/-2,2-dimethylhexanová (teplota tání: 144 °C),
- kyselina 6-//6-(2-chlorfenyl)-4-(3,4-methylenedioxyfenyl)-2-pyridyl/-oxy/-2-methylhexanová (teplota tání: 109 °C),
- kyselina 6-//6-(2-chlorfenyl)-4-fenyl-2-pyridyl/oxy/-2-methylhexanová (teplota tání: 89 °C),
- kyselina 2,2-dimethyl-6-/(3-methyl-4-fenyl-2-chinolyl)oxy/hexanová (teplota tání: 148-149 °C),
- kyselina 2,2-dimethyl-6-/(4-fenyl-2-chinolyl)amino/hexanová (teplota tání: 176-177 °C),
- kyselina 2,2-dimethyl-6-/(4-fenyl-2-chinolyl)thio/hexanová (teplota tání: 99-100 °C),
- kyselina 6-/(4-fenyl-2-pyridyl)oxy/hexanová (teplota tání: 54-56 °C),
- kyselina 6-/(4-fenyl-2-pyridyl)oxy/-2,2-dimethylhexanová (teplota tání: 121,5 °C),
- kyselina 6-//4-(4-chlorfenyl)-2-pyridyl/oxy/-2,2-dimethylhexanová (teplota tání: 88-90 °C),
- kyselina 6-/(6-terc.butyl-4-fenyl-2-pyridyl)oxy/hexanová (teplota tání: 71-73 °C),
- kyselina 6-/(6-terc.butyl-4-fenyl-2-pyridyl)oxy/-2,2-dimethylhexanová (teplota tání: 82-84 °C),

kyselina 6-/(6-methyl-4-fenyl-2-pyridyl)oxy/hexanová
(teplota tání: 67-69 °C),

kyselina 6-/(6-methyl-4-fenyl-2-pyridyl)oxy/-2,2-dimethylhexa-
nová (teplota tání: 114-116 °C),

kyselina 6-/(6-cyklopropyl-4-fenyl-2-pyridyl)oxy/hexanová
(teplota tání: 86-88 °C),

kyselina 6-/(6-cyklopropyl-4-fenyl-2-pyridyl)oxy/-2,2-dimethyl-
hexanová (teplota tání: 90 °C),

kyselina 6-/(6-methyl-4-fenyl-2-chinolyl)oxy/-2,2-dimethylhexa-
nová (teplota tání:),

kyselina 6-//4-(2-methoxyfenyl)-2-chinolyl/oxy/-2,2-dimethylhexa-
nová (teplota tání: 152 °C),

kyselina 6-/(6-methoxy-4-fenyl-2-chinolyl)oxy/hexanová
(teplota tání: 108-110 °C),

kyselina 6-//6-fenyl-4-(3,4-dimethoxyfenyl)-2-pyridyl/oxy/hexanová
(teplota tání: 103 °C),

kyselina 6-//6-fenyl-4-(4-karboxyfenyl)-2-pyridyl/oxy/hexanová
(teplota tání: 166-168 °C),

kyselina 6-//6-fenyl-4-(3,5-dimethoxyfenyl)-2-pyridyl/oxy/hexanová
(teplota tání: 99 °C),

kyselina 4-/(4-difenyl-2-pyridyl)oxymethyl/benzoová
(teplota tání: 203 °C),

kyselina 3-/(4,6-difenyl-2-pyridyl)oxymethyl/benzoová
(teplota tání: 174 °C),

N-/4-(4,6-difenyl-2-pyridyloxy)butanoyl/glycin
(teplota tání: 182 °C),

kyselina 6-/(4,6-difenyl-2-pyrimidyl)oxy/hexanová
(teplota tání: 104-105 °C),

kyselina 6-/(4,6-difenyl-2-pyrimidyl)oxy/-2,2-dimethylhexanová
(teplota tání: 127-129 °C),

kyselina 6-/(5,6-difenyl-2-pyridyl)oxy/hexanová
(teplota tání: 141-142 °C),

kyselina 6-/(5,6-difenyl-2-pyridyl)oxy/-2,2-dimethylhexanová
(teplota tání: 116-117 °C),

8-/(5,6-difenyl-2-pyridyl)oxy/oktanoát sodný
(infračervené spektrum: 1562 cm⁻¹),

kyselina 6-//5,6-bis-(4-methoxyfenyl)-2-pyridyl/oxy/hexanová
(teplota tání: 98 °C),

kyselina 8-//5,6-bis-(4-methoxyfenyl)-2-pyridyl/oxy/oktanová
(teplota tání: 107 °C),

kyselina 6-/(6-fenyl-2-pyridyl)oxy/hexanová
(teplota tání: 63 °C),

kyselina 7-/(6-fenyl-2-pyridyl)oxy/heptanová
(teplota tání: 55 °C),

kyselina 6-/(6-fenyl-2-pyridyl)oxy/-2,2-dimethylhexanová
(teplota tání: 74-75 °C),

8-/(6-fenyl-2-pyridyl)oxy/oktanoát sodný
(infračervené spektrum: 1563 cm⁻¹),

kyselina 6-/4,5-bis-(4-chlorfenyl)-2-pyrimidyloxy/hexanová
(teplota tání: 153 °C),

2,2-dimethyl-8-(4,5-difenyl-2-pyrimidylthio)oktanová
(teplota tání: 109 °C),

kyselina 9-(4,5-difenyl-2-pyrimidylthio)nonanová
(teplota tání: 90-92 °C),

kyselina 8-(4,5-difenyl-2-pyrimidyloxy)oktanová
(teplota tání: 106 °C),

kyselina 6-/4,5-bis-(4-methoxyfenyl)-2-pyrimidyloxy/hexanová
(teplota tání: 142-143 °C),

kyselina 7-(4,5-difenyl-2-pyrimidyloxy)heptanová
(teplota tání: 178-180 °C),

kyselina 6-(4,5-difenyl-2-pyrimidyloxy)hexanová
(teplota tání: 141-142 °C),

kyselina 6-(4,5-difenyl-2-pyrimidylthio)hexanová
(teplota tání: 103-105 °C),

8-(4,5-difenyl-2-pyrimidylthio)oktanoát sodný
(infračervené spektrum: 1562 cm⁻¹),

8-(7-methoxy-3-fenyl-2-chinolylthio)oktanoát sodný
(infračervené spektrum: 1562 cm⁻¹),

8-(4-fenyl-2-chinazolylthio)oktanoát sodný
(infračervené spektrum: 1563 cm⁻¹),

8-/(4-fenyl-2-chinolyl)thio/oktanoát sodný
(infračervené spektrum: 1563 cm⁻¹).

Příklad 7

6-/(4,6-difenyl-2-pyridyl)oxy/hexanonitril

Postupuje se stejně jako v příkladu 4 za použití 4,6-difenyl-2 pyridonu (6,18 g) a 6-bromhexanonitrilu (6,60 g) namísto 6-bromhexanoátu, uhličitanu stříbrného (6,89 g) a toluenu (300 ml), přičemž se reakční směs zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem po dobu 72 hodin. Získaný produkt se přečistí tlakovou chromatografií na sloupci silikagelu (30-60 mm) za použití eluční soustavy tvořené směsí n-hexanu a ethylacetátu v poměru 9,5:0,5.

Z příslušné frakce eluátu se získá 6-/(4,6-difenyl-2-pyridyl)oxy/-hexanonitril ve formě bílého pevného produktu, který se přímo použije při následujících reakcích.

Jestliže se opakuje postup uvedený v příkladu 7 s výjimkou spočívající v tom, že se 4,6-difenyl-2-pyridon nahradí sloučeninou zvolenou z množiny sloučenin uvedených v tabulce VI nebo tabulce II, potom se připraví odpovídající sloučenina.

Stejně jak je to popsáno v příkladu 7, jestliže se opakuje postup uvedený v příkladu 4 s výjimkou spočívající v tom, že se namísto uvedeného esteru použije 6-bromhexanonitril nebo 6-brom-2,2-dimethylhexanonitril a tyto sloučeniny se uvedou v reakci se sloučeninami z tabulky VI, potom se připraví odpovídající sloučeniny. Reprezentativní takto připravené sloučeniny jsou popsány v následující tabulce XIA.

Tabulka XIA

2,2-Dimethyl-6-/(4,6-difenyl-2-pyridyl)oxy/hexanonitril
(teplota tání: 71 °C),

6-/(4-fenyl-2-chinolyl)/hexanonitril
(nažloutlý olej),

2,2-dimethyl-6-/(4-fenyl-2-chinolyl)oxy/hexanonitril
(teplota tání: 35 °C),

2,2-dimethyl-6-//4-(4-chlorfenyl)-2-chinolyl/oxy/hexanonitril
(teplota tání: 29 °C).

6-//4-(4-chlorfenyl)-2-chinolyl/oxy/hexanonitril

(teplota tání: 32 °C),

6-//6-fenyl-4-(3,4-methyendioxyfenyl)-2-pyridyl/oxy/hexanonitril

(teplota tání: 108 °C),

6-//6-fenyl-4-(3,4-methyendioxyfenyl)-2-pyridyl/oxy/-2,2-dime-
thylhexanonitril

(teplota tání: 108 °C).

Příklad 8

6-/(4,6-difenyl-2-pyridyl)oxy/hexanamid

Roztokem 6-/(4,6-difenyl-2-pyridyl)oxy/hexanonitrilu (2,5 g) v kyselině mravenčí (98-100%, 1,1 ml) se po dobu 4 hodin probublává bezvodý chlorovodík. Reakční směs se potom vyjme ethylacetátem (100 ml). Organická fáze se promyje 1N hydroxidem sodným, vysuší nad síranem sodným a zahustí k suchu za sníženého tlaku při teplotě 40 °C. Získaný pevný zbytek se přečistí rekrystalizací z toluenu, přičemž se získá 6-/(4,6-difenyl-2-pyridyl)oxy/hexanamid ve formě bílých krystalů.

Teplota tání: 118-120 °C).

Jestliže se postupuje stejně jako v příkladu 8 s výjimkou, spočívající v tom, že se 6-/(4,6-difenyl-2-pyridyl)oxy/hexanonitril nahradí sloučeninou připravenou postupem podle příkladu 7, jakou je sloučenina z tabulky XIA, potom se získá odpovídající produkt.

Příklad 9

5-//5-(4,6-difenyl-2-pyridyl)oxy/pentyl/-/1H/-tetrazol

K roztoku 6-/(4,6-difenyl-2-pyridyl)oxy/hexanonitrilu (5 g) v dimethylformamidu (50 ml) se přidá nitrid sodný (3,8 g) a chlorid amonný (3,1 g). Reakční směs se zahřívá na teplotu 120 °C po dobu 96 hodin, načež se vyjme destilovanou vodou (100 ml). Po extrakci ethylacetátem (100 ml) se organická fáze promyje destilovanou vodou (2 x 50 ml, vysuší nad síranem sodným a za-

hustí k suchu za sníženého tlaku při teplotě 40 °C. Takto získaný zbytek se přečistí tlakovou chromatografií na sloupci silikagelu (30-60 mm) za použití eluční soustavy tvořené směsí n-hexanu a ethylacetátu v poměru 1:1 a potom rekrystalizací z toulenu. Požadovaný 5-//5-(4,6-difenyl-2-pyridyl)oxy/pentyl/-/1H/-tetrazol se získá ve formě bílých krystalů.

Teplota tání: 144-145 °C.

Jestliže se postupuje stejně jako v příkladu 9 s výjimkou spočívající v tom, že se 6-/4,6-difenyl-2-pyridyl)oxy/hexanonitril nahradí sloučeninou připravenou postupem podle příkladu 7, potom se připraví reprezentativní sloučeniny uvedené v následující tabulce XII.

Tabulka XII

5-/1,1-dimethyl-5-/(4,6-difenyl-2-pyridyl)oxy/pentyl/-/1H/-tetrazol (teplota tání: 160-162 °C),
5-/5-/(4-fenyl-2-chinolyl)oxy/pentyl/-/1H/-tetrazol (teplota tání: 134 °C),
5-/1,1-dimethyl-5-/(4-fenyl-2-chinolyl)oxy/pentyl/-/1H/-tetrazol (teplota tání: 170-172 °C),
5-/1,1-dimethyl-5-//4-(4-chlorfenyl)-2-chinolyl/oxy/pentyl/-/1H/-tetrazol (teplota tání: 165-167 °C),
5-/5-//4-(4-chlorfenyl)-2-chinolyl/oxo/pentyl/-/1H/-tetrazol (teplota tání: 92-94 °C).

Příklad 10

5-/5-//6-fenyl-4-(3,4-methylenedioxyfenyl)-2-pyridyl/oxy/pentyl/-1H-tetrazol

Použitím postupu, který je analogický s postupem popsaným v příkladu 9, s výjimkou spočívající v tom, že se použije 2,4 g 6-//6-fenyl-4-(3,4-methylenedioxyfenyl)-2-pyridyl/oxy/-hexanonitrilu, 1,65 g azidu sodného, 1,3 g triethylaminhydrochloridu (namísto chloridu amonného) a 90 ml N-methylpyrrolidonu (namísto dimethyl-

formamidu) jako výchozí látky (70 hodin, 150 °C) se po přečištění mžikovou chromatografií na silikagelu (30-60 mm) za použití eluční soupravy tvořené ethylacetátem a rekrystalizací z 18 ml acetonitrilu získá požadovaný 5-/5-//6-fenyl-4-(3,4-methyldioxyfenyl)-2-pyridyl/oxy/pentyl/-1H-tetrazol.

Teplota tání: 150 °C).

Jestliže se postupuje stejně jako v příkladu 10, avšak za použití 5-/6-//6-fenyl-4-(3,4-methyldioxyfenyl)-2-pyridyl/oxy/-2-methyl-2-hexanonitrilu, potom se připraví 5-//6-fenyl-4-(3,4-methyldioxyfenyl)-2-pyridyl/oxy/-2-methyl-2-hexyl/-1H-tetrazol. Teplota tání: 198 °C).

Příklad 11

3-/(4,6-difenyl-2-pyridyl)oxy/-1-propanol

Postupuje se stejně jako v příkladu 4 s výjimkou spočívající v tom, že se použije 4,6-difenyl-2-pyridon (15 g), čerstvě destilovaný 3-brom-1-propanol (16,5 ml), uhličitan stříbrný (8,4 g) a toluen (600 ml). Reakční směs se potom zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem po dobu 144 hodin. Získaný produkt se přečistí chromatograficky pod tlakem na sloupci silikagelu (30-60 mm) za použití eluční soustavy tvořené směsí n-hexanu a ethylacetátu v poměru 7:3. Z odpovídající frakce eluátu se získá požadovaný produkt ve formě bílého pevného prášku.

Teplota tání: 94 °C.

Příklad 12

2-/3-/(4,6-difenyl-2-pyridyl)oxy/propyloxy/acetát sodný

K terc.butylátu draselnému (5,52 g) v terc.butanolu (60 ml) zahřátému na 100 °C se ve formě homogenního pevného produktu přidá směs 3-/(4,6-difenyl-2-pyridyl)oxy/-1-propanolu (5 g) a 2-bromacetátu draselného (4,35 g). Tento přídatek se provádí v průběhu jedné hodiny. Reakční směs se potom zahřívá na teplotu 100 °C

po dobu 48 hodin, načež se nalije do ledové vody (100 g). pH vodné fáze se nastaví na hodnotu 5 přidáním 1N kyseliny chlorovodíkové. Reakční směs se potom extrahuje dichlormethanem (3 x 50 ml) po nasycení vodné fáze chloridem sodným. Sloučené organické fáze se vysuší nad síranem sodným a zahustí k suchu za sníženého tlaku při teplotě 40 °C. Získaný olejovitý zbytek se přečistí tlakovou chromatografií na sloupci silikagelu (30-60 mm) za použití eluční soustavy tvořené směsí n-hexanu a diethyletheru v poměru 65:35 a potom v poměru 40:60 a nakonec směsí etheru a methanolu v poměru 9:1. K získanému bílému produktu vyjmutému acetone (5 ml) se přidá pecičkovitý hydroxid sodný (0,19 g) a destilovaná voda (1 ml). Směs se míchá po dobu 60 hodin při okolní teplotě. Vyloučená sraženina se odfiltruje, promyje ethyletherem a vysuší za sníženého tlaku při teplotě 40 °C. Tímto způsobem se získá požadovaný produkt ve formě bílého pevného produktu. Teplota tání: 285-288 °C.

Příklad 13

Ethyl-6-//4-(4-aminofenyl)-6-fenyl-2-pyridyl/oxy/hexanoát

Žlutá suspenze, získaná smíšením ethyl-6-//4-(4-nitrofenyl)-6-fenyl-2-pyridyl/oxy/hexanoátu (5,3 g), chloridu cínatého (11,6 g) v ethanolu (100 ml) se zahřívá na teplotu 70 °C po dobu dvou hodin a 30 minut pod inertní atmosférou. Takto získaný čirý hnědý roztok se zahustí k suchu za sníženého tlaku. Získaný zbytek se vyjme destilovanou vodou (100 ml). Hodnota pH této vodné fáze se nastaví na 6 přidáním hydrogenuhličitanu sodného. Roztok se potom extrahuje ethylacetátem (3 x 200 ml). Organické fáze se sloučí, promyjí destilovanou vodou (3 x 50 ml), vysuší nad síranem sodným a zahustí k suchu za sníženého tlaku při teplotě 40 °C. Získaný zbytek se přečistí tlakovou chromatografií na sloupci silikagelu (30-60 mm) za použití eluční soustavy tvořené směsí n-hexanu a ethylacetátu v poměru 7:3. Z odpovídající frakce eluátu se požadovaný produkt získá ve formě nažloutlého oleje.

Jestliže se postupuje stejně jako v příkladu 13 s výjimkou spočívající v tom, že se 6-//4-(4-nitrofenyl)-6-fenyl-2-pyridyl/-oxy/hexanoát nahradí sloučeninou zvolenou ze sloučenin uvedených v následující tabulce XIII, potom se získají odpovídající sloučeniny z dále zařazené tabulky XIV.

Tabulka XIII

Ethyl-2-methyl-6-//4-(4-nitrofenyl)-6-fenyl-2-pyridyl/oxy/hexanoát (žlutý olej),
ethyl-2-methyl-6-//4-(3-nitrofenyl)-6-fenyl-2-pyridyl/oxy/hexanoát,
methyl-2,2-dimethyl-6-//4-(4-nitrofenyl)-6-fenyl-2-pyridyl/oxy/-hexanoát (teplota tání: 90-91 °C),
methyl-2,2-dimethyl-6-//4-(4-nitrofenyl)-2-chinolyl/oxy/hexanoát,
methyl-6-//4-(3-nitrofenyl)-6-fenyl-2-pyridyl/oxy/hexanoát (žlutý olej).

Tabulka XIV

Ethyl-2-methyl-6-//4-(4-aminofenyl)-6-fenyl-2-pyridyl/oxy/hexanoát (žlutý olej),
ethyl-2-methyl-6-//4-(3-aminofenyl)-6-fenyl-2-pyridyl/oxy/hexanoát,
methyl-2,2-dimethyl-6-//4-(4-aminofenyl)-6-fenyl-2-pyridyl/oxy/-hexanoát (hnědožlutavý olej),
methyl-2,2-dimethyl-6-//4-(4-aminofenyl)-2-chinolyl/oxy/hexanoát (žlutá pevná látka),
methyl-6-//4-(3-aminofenyl)-6-fenyl-2-pyridyl/oxy/hexanoát (žlutý olej).

Příklad 14

Kyselina 6-//4-(4-aminofenyl)-6-fenyl-2-pyridyl/oxy/hexanová

Postupuje se stejně jako v příkladu 4 s výjimkou spočívající v tom, že se použije ethyl-6-//4-/4-aminofenyl)-6-fenyl-2-pyridyl/oxy/hexanoát (3,9 g), pecičkový hydroxid draselný (0,81 g) rozpuštěný v destilované vodě (10 ml) a ethanol (150 ml). Reakč-

ní směs se zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem po dobu dvou hodin. Produkt se potom přečistí rekrystalizací z toluenu (70 ml), přičemž se získá kyselina 6-//4-(4-aminofenyl)-6-fenyl-2-pyridyl/oxy/hexanová ve formě žlutavých krystalů. Teplota tání: 131-133 °C.

Jestliže se postupuje stejně jako v příkladu 14 s výjimkou spočívající v tom, že se 6-//4-(4-aminofenyl)-6-fenyl-2-pyridyl)-oxy/hexanoát nahradí sloučeninou zvolenou z množiny sloučenin uvedených v tabulce XIII nebo tabulce XIV, potom se připraví odpovídající sloučeniny z tabulky XV.

Tabulka XV

Kyselina 2-methyl-6-//4-(4-nitrofenyl)-6-fenyl-2-pyridyl/oxy/hexanová,
kyselina 2-methyl-6-//4-(3-nitrofenyl)-6-fenyl-2-pyridyl/oxy/hexanová,
kyselina 2,2-dimethyl-6-//4-(4-nitrofenyl)-6-fenyl-2-pyridyl/oxy/hexanová,
kyselina 2,2-dimethyl-6-//4-(4-nitrofenyl)-2-chinolyl/oxy/hexanová (teplota tání: 150-151 °C),
kyselina 6-//4-(3-nitrofenyl)-6-fenyl-2-pyridyl/oxyhexanová,
kyselina 2-methyl-6-//4-(4-aminofenyl)-6-fenyl-2-pyridyl/oxy/hexanová (teplota tání: 134-136 °C),
kyselina 2-methyl-6-//4-(3-aminofenyl)-6-fenyl-2-pyridyl/oxy/hexanová,
kyselina 2,2-dimethyl-6-//4-(4-aminofenyl)-6-fenyl-2-pyridyl/oxy/hexanová (teplota tání: 123-125 °C),
kyselina 2,2-dimethyl-6-//4-(4-aminofenyl)-2-chinolyl/oxy/hexanová (teplota tání: 150-151 °C),
kyselina 6-//4-(3-aminofenyl)-6-fenyl-2-pyridyl/oxy/hexanová (teplota tání: 101 °C).

Příklad 15

Ethyl-2-methyl-6-//4-(4-aminofenyl)-6-fenyl-2-pyridyl/oxy/hexanoát

Postupuje se stejně jako v příkladu 12 s výjimkou spočívající v tom, že se použije 2-methyl-6-//4-(4-nitrofenyl)-6-fenyl-2-pyridyl/oxy/hexanoát (2,5 g), chlorid cínatý (5,3 g) a ethanol (100 ml). Zbytek získaný po extrakci a zahuštění organických fází k suchu, se použije jako takový v následujícím stupni. Požadovaný produkt má formu žlutého oleje).

Příklad 16

Ethyl-6-//4-(4-methylaminofenyl)-6-fenyl-2-pyridyl/oxy/hexanoát

Směs obsahující 3 g 6-//4-(4-aminofenyl)-6-fenyl-2-pyridyl/oxy/hexanoátu z příkladu 13 (tabulka XIII), ethylorthoformiát (5,5 ml) a kyselinu trifluoroctovou (25 kapek) se zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem po dobu 17 hodin. Reakční směs se potom zahustí k suchu za sníženého tlaku (0,13 kPa) při teplotě 80 °C. Získaný olejovitý zbytek (3,5 g) se vyjme ethanolem (40 ml). K takto získané žluté suspenzi, chlazené na teplotu 5 °C na ledu, se pomalu přidá borohydrid sodný (1,1 g). Reakční směs se potom zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem po dobu jedné hodiny. Získaný roztok se nalije do ledové vody (100 ml), extrahuje ethyletherem (100 ml). Sloučené organické fáze se promyjí destilovanou vodou až do neutrální reakce, vysuší nad síranem sodným a zahustí k suchu za sníženého tlaku při teplotě 40 °C. Získaný olejovitý zbytek se přečistí tlakovou chromatografií na sloupci silikagelu (30-60 mm) za použití eluční soustavy tvořené směsí n-hexanu a ethylacetátu, přičemž se požadovaný produkt získá z příslušné frakce eluátu ve formě žlutého oleje.

Jestliže se postupuje stejně jako v příkladu 16 s výjimkou spočívající v tom, že se ethyl-//4-(4-aminofenyl)-6-fenyl-2-pyridyl/oxy/hexanoát nahradí methyl-6-//4-(4-aminofenyl)-6-fenyl-2-pyridyl/oxy/-2,2-dimethylhexanoátem, potom se připraví methyl-6-//4-(4-methylaminofenyl)-6-fenyl-2-pyridyl/oxy/-2,2-dimethylhexanoát.

Teplota tání: 77 °C.

Příklad 17

Ethyl-6-//4-(4-isopropylaminofenyl)-6-fenyl-2-pyridyl/oxy/hexanoát

K roztoku ethyl-6-//4-(4-aminofenyl)-6-fenyl-2-pyridyl/oxy/-hexanoátu (3 g) a acetonu (0,54 ml) v kyselině octové (45 ml), přivedenému na teplotu 15 °C, se pomalu přidá borohydrid sodný (1,14 g) takou rychlostí, aby teplota reakční směsi nepřestoupila 22 °C. Reakční směs se potom míchá při okolní teplotě po dobu 4 hodin. Reakční směs se potom nalije do destilované vody (150 ml) a extrahuje ethyletherem (2 x 100 ml). Sloučené organické fáze se promyjí destilovanou vodou až do neutrální reakce, vysuší nad síranem sodným a zahustí k suchu za sníženého tlaku při teplotě 40 °C. Získaný olejovitý zbytek se přečistí tlakovou chromatografií na sloupci silikagelu (30-60 mm) za použití eluční soustavy tvořené směsí n-hexanu a ethylacetátu v poměru 9:1. Požadovaný produkt se získá z odpovídající frakce eluátu ve formě žlutého oleje.

Příklad 18

Kyselina 6-//4-(4-benzamidofenyl)-6-fenyl-2-pyridyl/oxy/hexanová

K roztoku ethyl-6-//4-(4-aminofenyl)-6-fenyl-2-pyridyl/oxy/hexanoátu (4 g), triethylaminu (1,7 ml) a špachtle 4-dimethylaminopyridinu (DMAP) v chloroformu (40 ml) se pomalu při okolní teplotě přidá benzoylchlorid (1,38 ml) v roztoku v chloroformu (20 ml). Teplota se zvýší na 33 °C. Reakční směs se potom míchá při okolní teplotě po dobu 21 hodin, načež se hydrolyzuje destilovanou vodou (50 ml). Organická fáze se dekantuje. Vodná fáze se extrahuje dichlormethanem (2 x 50 ml). Sloučené organické fáze se promyjí destilovanou vodou do neutrální reakce, vysuší nad síranem sodným a zahustí k suchu za sníženého tlaku při teplotě 40 °C. Po přečištění rekrystalizací ze směsi n-hexanu a ethylacetátu v poměru 1:1 (100 ml) se produkt použije přímo v následujícím reakčním stupni.

Potom se opakuje postup uvedený v příkladu 3 s výjimkou spočívající v tom, že se použije dříve získaný ethyl-6-//4-(4-benzamidofenyl)-6-fenyl-2-pyridyl/oxy/hexanoát, pecičkový hydroxid draselný (0,7 g) rozpuštěný v destilované vodě (15 ml) a ethanol (150 ml). Reakční směs se zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem po dobu dvou hodin. Produkt se přečistí rekrystalizací z ethylacetátu (50 ml). Tímto způsobem se získá požadovaný produkt ve formě bělavých krystalů.

Teplota tání: 167-169 °C.

Příklad 19

Kyselina 6-//4-(4-trifluoracetamidofenyl)-6-fenyl-2-pyridyl/-oxy/hexanová

K roztoku kyseliny 6-//4-(4-aminofenyl)-6-fenyl-2-pyridyl/-oxy/hexanové (1 g) v tetrahydrofuranu (15 ml) se pomalu přidá při teplotě 0 °C anhydrid kyseliny trifluoroctové (é,5 ml). Reakční směs se míchá po dobu jedné hodiny při okolní teplotě, načež se nalije na led. Tetrahydrofuran se potom odpaří při teplotě 25 °C a za sníženého tlaku a zbylá vodná fáze se extrahuje chloroformem. Organická fáze se promyje destilovanou vodou až do neutrální reakce a vysuší nad síranem sodným a potom zahustí k suchu za sníženého tlaku při teplotě 40 °C. Získaný pevný zbytek se přečistí tlakovou chromatografií na sloupci silikagelu (30-60 mm) za použití eluční soustavy tvořené n-hexanem a ethylacetátem v poměru 4:6 a potom následnými rekrystalizacemi, přičemž poprvé se produkt rekrystalizuje ze směsi n-hexanu a ethylacetátu v poměru 3:5 (40 ml) a podruhé se produkt rekrystalizuje z toluenu (20 ml). Požadovaný produkt se získá ve formě nažloutlých krystalů.

Teplota tání: 178-180 °C.

Příklad 20

Kyselina 8-/(4-fenyl-2-chinolyl)oxy/oktanová

K suspenzi terc.butylátu draselného (26 g) v bezvodém dimethylformamidu (800 ml) se přidá 4-fenyl-2-chinolin (44,3 g). Tato směs se zahřívá po dobu jedné hodiny na teplotu 120 °C. Potom se přidá ethyl-8-bromoktanoát (50,2 g) v roztoku v bezvodém dimethylformamidu (250 ml). Reakční směs se potom zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem po dobu jedné hodiny, ochladí na ledu, zfiltruje a zahustí k suchu za sníženého tlaku. Zbytek se vyjme vodou (1 litr). Vodná fáze se okyselí na pH 4 kyselinou octovou a extrahuje dichlormethanem (3 x 250 ml). Sloučené organické fáze se promyjí destilovanou vodou, vysuší nad síranem sodným a zahustí k suchu za sníženého tlaku. Po přečištění tlakovou chromatografií na sloupci silikagelu (30-60 mm) za použití eluční soustavy tvořené směsí n-hexanu a ethylacetátu v poměru 9:1 se takto získaný ester zpracuje postupem uvedeným v příkladu 4 s výjimkou spočívající v tom, že se použije pecičkový hydroxid sodný (3 g) rozpuštěný v destilované vodě (50 ml) a ethanolu (500 ml). Produkt se přečistí tlakovou chromatografií na sloupci silikagelu (30-60 mm) za použití eluční soustavy tvořené směsí n-hexanu a ethylacetátu v poměru 1:1. Požadovaný produkt se potom získá z odpovídající frakce eluátu ve formě bílého pevného produktu.

Teplota tání: 68 °C.

Příklad 21

Kyselina 2,2-dimethyl-6-//4-(4-nitrofenyl)-2-chinolyl/oxy/hexanová

Směs tvořená methyl-2,2-dimethyl-6-//4-(4-nitrofenyl)-2-chinolyl/oxy/hexanoátem (2,95 g) a bezvodým jodidem lithným (6,1 g) ve 2,4,6-kolidinu (115 ml) se zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem pod inertní atmosférou po dobu jedné hodiny a 30 minut, načež se nalije do 2N roztoku kyseliny chlorovodíkové (150 ml) při teplotě 0 °C. Vodná fáze se extrahuje ethyletherem (3 x 50 ml). Sloučené organické fáze se promyjí destilovanou vodou až do neutrální reakce, vysuší nad síranem

sodným a potom zahustí k suchu za sníženého tlaku. Získaný zbytek se přečistí chromatograficky na sloupci silikagelu (30-60 mm) za použití eluční soustavy tvořené směsí n-hexanu a ethylacetátu v poměru 1:1. Požadovaný produkt se získá z příslušné frakce eluátu ve formě bílé pevné látky.

Teplota tání: 85-92 °C.

Příklad 22

Kyselina 2,2-dimethyl-6-//4-(4-methylthiofenyl)-2-chinolil/oxy/-hexanová

Suspenze, získaná smíšením 4-(4-methylthiofenyl)-2-chinolinu (5 g), methyl-6-brom-2,2-dimethylhexanoátu (6,6 g) a uhličitanu draselného (2,6 g) v dimethylformamidu (50 ml), se zahřívá na teplotu 100 °C po dobu 90 hodin. Reakční směs se potom nalije do destilované vody (400 ml). Vodná fáze se zfiltruje a potom extrahuje ethyletherem (150 ml). Organická fáze se promyje destilovanou vodou, vysuší nad síranem sodným a zahustí k suchu za sníženého tlaku. Přebytek methyl-6-brom-2,2-dimethylhexanoátu se oddestiluje za sníženého tlaku (100 °C, 10 kPa, kulíčkový destilační přístroj). Po přečištění chromatografií na sloupci silikagelu (50-200 mm) za použití elučního činidla tvořeného dichlormethanem se získaný ester zpracuje postupem podle příkladu 20 s výjimkou spočívající v tom, že se použije jodid lithný (4,1 g) a 2,4,6-kolidin (80 ml). Reakční směs se zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem po dobu 3 hodin. Produkt se přečistí chromatograficky na silikagelu (50-200 mm) za použití eluční soustavy tvořené směsí dichlormethanu a methanolu v poměru 98:2 a potom rekrystalizací ze směsi dichlormethanu a petroletheru. Požadovaný produkt se získá ve formě nažloutlých krystalů.

Teplota tání: 106-107 °C.

Příklad 23

1-/6-(4-fenyl-2-chinolyloxy)hexanoyl/pyrrolidin

K roztoku 5 g kyseliny 6-/(4-fenyl-2-chinolyl)oxy/hexanové ve 120 ml tetrahydrofuranu se přidá 2,9 g 1,1'-karbonyldiimidazolu. Tato směs se míchá po dobu 2 hodin při teplotě 50 °C. Po ochlazení se přidá 1,3 g pyrrolidinu a směs se míchá přes noc při okolní teplotě. Tetrahydrofuran se odežene za vakua a zbytek se rozdělí mezi ethylacetát a vodu. Ethylacetátový roztok se promyje vodou, vysuší nad síranem sodným, zfiltruje a zahustí za vakua. Rezultující pevný zbytek se potom přečistí mřížkovou chromatografií na sloupci silikagelu (30-60 mm) za použití eluční soustavy tvořené směsí cyklohexanu a ethylacetátu v poměru 3:7. Požadovaný 1-/6-(4-fenyl-2-chinolyloxy)hexanoyl/pyrrolidin ve formě bílého pevného produktu. Teplota tání: 52-54 °C.

Jestliže se postupuje stejně jako v příkladu 23 s výjimkou spočívající v tom, že se kyselina 4-/(4,6-difenyl-2-pyridyl)oxy/butanová použije namísto kyseliny 6-/(4-fenyl-2-chinolyl)oxy/hexanové a anilin se použije namísto pyrrolidonu, potom je připraveným produktem 4-/(4,6-difenyl-2-pyridyl)oxy/butanilid. Teplota tání: 158 °C.

Jestliže se postupuje stejně jako v příkladu 23 s výjimkou spočívající v tom, že se použije kyselina 4-/(4,6-difenyl-2-pyridyl)oxy/butanová namísto kyseliny 6-/(4-fenyl-2-chinolyl)oxy/hexanové a DBU a glycinethylesterhydrochlorid se použijí namísto pyrrolidonu, potom je připraveným produktem ethyl-N-/4-(4,6-difenyl-2-pyridyloxy)butanoyl/glycinát. Teplota tání: 93 °C.

Příklad 24

Kyselina 7-/4-fenyl-2-chinolyl)-6-hepten-1-ová

K suspenzi 47,6 g (6-karboxyhexyl)trifenylfosfoniumjodidu v 600 ml toluenu se přidá 21,2 g terc.butoxidu draselného.

Reakční směs se potom zahřívá na teplotu 90 °C po dobu dvou hodin pod atmosférou dusíku. Po ochlazení se získaná oranžová suspenze sloučí s roztokem 10 g 4-fenyl-2-chinolylkarboxaldehydu (připraveným postupem popsáním E.A.Fehnel-em, J.O.C. 1966,31,2899) ve 150 ml toluenu. Reakční směs se potom míchá po dobu dvou hodin při okolní teplotě, načež se nalije do 800 ml vody a organická vrstva se odlije. Vodná vrstva se okyselí na pH 5 1N kyselinou chlorovodíkovou a extrahuje dichlormethanem (3 x 200 ml). Sloučené extrakty se promyjí vodou, vysuší nad síranem sodným a odpaří za vakua. Zbytek se přečistí mžikovou chromatografií na sloupci silikagelu (30-60 mm) za použití eluční soustavy tvořené směsí n-hexanu a ethylacetátu v poměru 92:8 a rekrystalizací z 80 ml, přičemž se kyselina 7-(4-fenyl-2-chinolyl)-6-hepten-1-ová získá ve formě bělavé pevné látky.
Teplota tání: 152-154 °C.

Příklad 25

Kyselina 7-(4-fenyl-2-chinolyl)heptanová

Směs 1,75 g kyseliny 7-(4-fenyl-2-chinolyl)-6-hepten-1-ové, 0,18 g paladia na aktivním uhlí (10% hm./hm.) a 100 ml tetrahydrofuranu se hydrogenuje po dobu jedné hodiny za normálního tlaku při okolní teplotě. Po filtraci a vakuovém zahuštění se pevný zbytek rozmíchá ve 100 ml diethyletheru a potom rekrystalizuje ze 40 ml acetonu, přičemž se požadovaná kyselina 7-(4-fenyl-2-chinolyl)heptanová získá ve formě bělavého pevného produktu.

Teplota tání: 137-139 °C.

Jestliže se postupuje stejně jako v příkladu 25 s výjimkou, že se kyselina 7-(3-benzylfenyl)-6-heptenová použije místo kyseliny 7-(4-fenyl-2-chinolyl)-6-hepten-1-ové, potom je připraveným produktem kyselina 7-(3-benzylfenyl)heptanová.
Teplota tání: 39 °C.

Příklad 26

Methyl-2,2-dimethyl-6-/(4-fenyl-2-chinolyl)amino/hexanoát

Směs 3,2 g 2-chlor-4-fenylchinolinu (přípraveného postupem popsaným S.Kwon-em a K. Isagawa-ou v Yoki Gosei Kagaku Shi 1973,31,313) a 5,9 g methyl-6-amino-2,2-dimethylhexanoátu se zahřívá na teplotu 100 °C po dobu 8 hodin. Po ochlazení se zbytek přečistí chromatograficky na silikagelu za použití eluční soustavy tvořené směsí dichlormethanu a methanolu v poměru 98:2. Požadovaný methyl-2,2-dimethyl-6-/(4-fenyl-2-chinolyl)amino/-hexanoát se získá z odpovídající frakce eluátu ve formě oleje.

Příklad 27

Kyselina 2,2-dimethyl-6-/(4-fenyl-2-chinolyl)thio/hexanová,
methyl-2,2-dimethyl-6-/(4-fenyl-2-chinolyl)thio/hexanoát

K roztoku 4 g methyl-2,2-dimethyl-6-merkaptohexanoátu ve 100 ml dimethylformamidu se přidá 0,55 g hydridu sodného (50% hm./hm. disperze v minerálním oleji). Směs se míchá po dobu 2 hodin až do ukončení kypění. Přidá se roztok 5 g 2-chlor-4-fenylchinolinu v 50 ml dimethylformamidu. Získaná směs se míchá na teplotu 60 °C po dobu 8 hodin. Po ochlazení se přidá 10 ml methanolu a směs se odpaří. Zbytek se přečistí mžikovou chromatografií na sloupci silikagelu (30-60 mm) za použití eluční soustavy tvořené směsí hexanu a ethylacetátu v poměru 8:2. Požadovaný methyl-2,2-dimethyl-6-/(4-fenyl-2-chinolyl)thio/hexanoát se získá ve formě oleje z příslušné frakce eluátu.

Jestliže se postupuje stejně jako v příkladu 27 s výjimkou spočívající v tom, že se namísto 2-chlor-4-fenylchinolinu použijí sloučeniny z následující tabulky XVI a namísto methyl-2,2-dimethyl-6-merkaptohexanoátu se použijí sloučeniny z následující tabulky XVII, potom se připraví odpovídající produkty. Reprezentativní takto připravené sloučeniny jsou uvedeny v dále zařazené tabulce XVIII.

Tabulka XVI

2-Chlor-4,5-difenylpyrimidin
2-chlor-7-methoxy-3-fenylchinolin
2-chlor-4-fenylchinazolin
2-chlor-4-fenylchinolin.

Tabulka XVII

Methyl-2,2-dimethyl-8-merkaptooktanoát
ethyl-9-merkaptanoát
ethyl-6-merkaptohexanoát
ethyl-8-merkaptooktanoát
methyl-8-merkaptooktanoát.

Tabulka XVIII

2,2-Dimethyl-8-(4,5-difenyl-2-pyrimidylthio)oktanoát
(bezbarvý olej),
ethyl-9-(4,5-difenyl-2-pyrimidylthio)nonanoát
(bezbarvý olej),
ethyl-6-(4,5-difenyl-2-pyrimidylthio)hexanoát
(bezbarvý olej),
ethyl-8-(4,5-difenyl-2-pyrimidylthio)oktanoát
(bezbarvý olej),
ethyl-8-(7-methoxy-3-fenyl-2-chinolylthio)oktanoát
(bezbarvý olej),
methyl-8-/(4-fenyl-2-chinolyl)thio/oktanoát
(olej).

Příklad 28

4-(2-thienyl)-2-chinolinon

K roztoku 2-(2-acetylamino-benzoyl)thiofenu (4,8 g) v ethanolu (60 ml) se přidá ethoxid sodný (3,2 g). Reakční směs se potom zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem po dobu

9 hodin, načež se k ní opět přidá ethoxid sodný (0,5 g) a směs se zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem po dobu 10 hodin. Směs se nalije do ledové vody (200 ml). Vyloučená sraženina se odfiltruje, promyje destilovanou vodou až do neutrální reakce, načež se promyje acetonem (3 x 50 ml) a vysuší za sníženého tlaku při teplotě 40 °C. takto získaný zbytek se rekrystalizuje z athanolu a požadovaný produkt se takto získá ve formě žluté pevné látky.

Teplota tání: 262-264 °C.

Příklad 29

Kyselina 6-(3,5-difenylfenoxy)hexanová

A) 3,5-Difenylnisol

Ke směsi 150 ml tetrahydrofuranu a 34 ml 3M roztoku fenylmagnesiumbromidu v diethyletheru, zahřáté na teplotu 40 °C a udržované pod atmosférou argonu, se přidá 15 g 3,5-dichloranisolů a 5,5 g chloridu bis(trifenylfosfin)nikelnatého. Rezultující černá směs se potom zahřívá na teplotu 65 °C po dobu 6 hodin, načež se nalije do 400 ml nasyceného vodného roztoku chloridu amonného. Po extrakci ethylacetátem (3 x 150 ml) se sloučené organické extrakty promyjí vodou, vysuší nad síranem hořečnatým a zahustí za vakua. Získaný pevný zbytek se mžikově chromatografuje na sloupci silikagelu (30-60 mm) za použití eluční soustavy tvořené směsí n-hexanu a ethylacetátu v poměru 20:0,1 a rekrystalizuje z 20 ml methanolu, přičemž se získá požadovaný 3,5-difenylnisol ve formě bílého pevného produktu. Teplota tání: 93-94 °C.

B) 3,5-difenylfenol

Směs 4,7 g 3,5-difenylnisolu a 5,3 g pyridiniumhydrochloridu se zahřívá po dobu 5 hodin na teplotu 185 °C. Po ochlazení se zbytek rozdělí mezi 100 ml diethyletheru a 120 ml vody. Organická vrstva se potom promyje vodou, vysuší nad síranem

sodným a odpaří. Získaný zbytek se suspenduje v 50 ml n-hexanu a zfiltruje, přičemž se získá požadovaný 3,5-difenylfenol ve formě bílého pevného produktu.

Teplota tání: 97 °C,

výtěžek: 3,75 g (85 %).

C) Ethyl-6-(3,5-difenylfenoxy)hexanoát

K suspenzi 0,78 g hydridu sodného (55% hm./hm. disperze v minerálním oleji) ve 300 ml dimethylformamidu se přidá roztok 2 g 3,5-difenylfenolu v 10 ml dimethylformamidu. Směs se míchá po dobu 5 hodin při okolní teplotě až do okamžiku, kdy reakční směs přestane kypět. Potom se přidá 2,2 g ethyl-6-bromhexanoátu a získaná směs se míchá při okolní teplotě přes noc. Směs se potom zahřívá na teplotu 40 °C po dobu 20 hodin. Po ochlazení se získaná směs nalije do 100 ml vody a extrahuje ethylacetátem (3 x 100 ml). Sloučené extrakty se promyjí vodou, vysuší nad síranem sodným a zahustí za vakua. Získaný zbytek se mžikově chromatografuje na sloupci silikagelu (30-60 mm) za použití eluční soustavy tvořené směsí n-hexanu a ethylacetátu, přičemž se získá 1 g ethyl-6-(3,5-difenylfenoxy)hexanoátu ve formě oleje, který se bez dalšího čištění použije v následujícím reakčním stupni.

D) Kyselina 6-(3,5-difenylfenoxy)hexanová

Postupuje se stejně jako v příkladu 1 s výjimkou spočívající v tom, že se vychází z 1 g ethyl-6-(3,5-difenylfenoxy)hexanoátu, 0,22 g pecičkového hydroxidu draselného, 5 ml vody a 5 ml ethanolu (zahřívání na teplotu varu pod zpětným chladičem po dobu 2 hodin), načež se po rekrystalizaci ze směsi 10 ml n-hexanu a 2 ml ethylacetátu získá požadovaná kyselina 6-(3,5-difenylfenoxy)hexanová ve formě bílého pevného produktu.

Teplota tání: 104 °C.

Kyselina 6-(4-fenyl-2-chinazolinyl-oxo)hexanová

K suspenzi 1,74 g 6-hydroxyhexanoátu draselného (přípraveného z ϵ -kaprolaktonu) ve 35 ml sulfoaneátu se při teplotě 60 °C přidá 0,64 g hydridu sodného (55% hm./hm. disperze v minerálním oleji). Směs se míchá po dobu 30 minut na teplotu 140 °C až do okamžiku, kdy ustane kypění směsi. Potom se přidají 3 g 2-chlor-4-fenylchinazolinu a rezultující směs se zahřívá na teplotu 140 °C po další 2 hodiny. Směs se potom nalije do 500 ml vody, neutralizuje kyselinou octovou a extrahuje dichlormethanem (3 x 300 ml). Sloučené extrakty se promyjí vodou, vysuší nad síranem sodným a odpaří. Zbytek se chromatografuje na sloupci silikagelu (50-200 mm) za použití eluční soustavy tvořené směsí diethyletheru a methanolu v poměru 95:5. Získaný produkt se potom promyje n-hexanem a zfiltruje, přičemž se získá požadovaná kyselina 6-(4-fenyl-2-chinazolinyl-oxo)hexanová ve formě bělavé pevné látky.

Výtěžek: 0,4 g (10 %),
teplota tání: 112-114 °C).

Příklad 31

Kyselina 7-(3-benzylfenyl)-6-heptenová

Postupuje se stejně jako v příkladu 24 s výjimkou spočívající v tom, že se vychází z 1 g 3-benzylbenzaldehydu, 5,5 g (6-karboxyhexyl)trifenylfosfoniumjodidu, 2,5 g terc.butoxidu draselného a 40 ml toluenu (1 hodina, 50 °C), načež se po přečištění mžikovou chromatografií na sloupci silikagelu (30-60 mm) za použití eluční soustavy tvořené směsí n-hexanu, ethylacetátu a kyseliny octové v poměru 8:2:0,05 získá požadovaná kyselina 7-(3-benzylfenyl)-6-heptenová.
Teplota tání: 68 °C.

Výchozí 3-benzylbenzaldehyd se připraví způsobem, který je analogický se způsobem popsaným pro 3,5-difenylanisol v příkladu 29 s výjimkou spočívající v tom, že se vychází z 23 g 2-(3-brom-

fenyl)-1,3-dioxalanu namísto 3,5-dichloranisol, 62 ml 3M roztoku benzylmagnesiumbromidu v tetrahydrofuranu namísto 3M roztoku fenylmagnesiumbromidu v diethyletheru, 0,87 g chloridu bis(tri-fenylfosfin)nikelnatého a 200 ml tetrahydrofuranu, načež se po deprotektčním stupni působením směsi 46 g silikagelu (50-200 mm) a 4,6 ml 10% vodného roztoku kyseliny šťavelové ve 250 ml dichlormethanu získá požadovaný 3-benzylbenzaldehyd ve formě bělavého pevného produktu.

Příklad 32

Methyl-2,2-dimethyl-6-/(4,6-difenyl-2-pyridyl)oxy/hexanoát

Postupuje se stejně jako v příkladu 4 s výjimkou spočívající v tom, že se použije 4,6-difenyl-2-pyridon (4 g), methyl-2,2-dimethylhexanoát (5,8 g) (připravený postupem popsáným v patentu EP 108 592), uhličitán stříbrný (2,3 g) a toluen (150 ml). Produkt se přečistí chromatograficky pod tlakem na sloupci silikagelu (30-60 mm) za použití eluční soustavy tvořené směsí n-hexanu a ethylacetátu v poměru 95:5, načež se požadovaný produkt získá z příslušné frakce eluátu ve formě hnědého oleje.

Příklad 33

Kyselina 2,2-dimethyl-6-/(4,6-difenyl-2-pyridyl)oxy/hexanová

Postupuje se stejně jako v příkladu 6 s výjimkou spočívající v tom, že se použije 2,2-dimethyl-6-/(4,6-difenyl-2-pyridyl)oxy/hexanoát (5 g), hydroxid draselný ve formě peciček (1,1 g) a ethanol (100 ml). Reakční směs se potom zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem po dobu 24 hodin. Produkt se přečistí tlakovou chromatografií na sloupci silikagelu (30-60 mm) za použití eluční soustavy tvořené směsí n-hexanu a ethylacetátu v poměru 8:2. Požadovaný produkt se potom získá z příslušné frakce eluátu ve formě bílých krystalů.
Teplota tání: 115 °C.

Příklad 34

Methyl-2-ethyl-6-/(4,6-difenyl-2-pyridyl)oxy/hexanoát

Postupuje se stejně jako v příkladu 5 s výjimkou spočívající v tom, že se použije 4,6-difenyl-2-pyridinon (2,8 g) (přípravený postupem, který je analogický s postupem popsáním v patentu EP 108 592, z methylbutanoátu), methyl-6-brom-2-ethylhexanoát (5,4 g), uhličitan stříbrný (1,6 g) a dimethylformamid (100 ml). Reakční směs se zahřívá na teplotu 100 °C po dobu 31 hodin a potom ještě na teplotu 120 °C po dobu 40 hodin. Produkt se přečistí chromatograficky pod tlakem na sloupci sílikagelu (30-60 mm) za použití eluční soustavy tvořené směsí n-hexanu a ethylacetátu v poměru 9:1. Požadovaný produkt se získá z příslušné frakce eluátu ve formě žlutého oleje.

Příklad 35

Kyselina 2-ethyl-6-/(4,6-difenyl-2-pyridyl)oxy/hexanová

Postupuje se stejně jako v příkladu 6 s výjimkou spočívající v tom, že se použije methyl-2-ethyl-6-/(4,6-difenyl-2-pyridyl)oxy/hexanoát (3,15 g), pecičkový hydroxid draselný (0,9 g) rozpuštěný v destilované vodě (20 ml) a ethanolu (100 ml). Reakční směs se potom zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem po dobu 8 hodin. Produkt se přečistí rekrystalizací ze směsi n-hexanu a ethylacetátu v poměru 2:1 (40 ml) a získá se takto ve formě bílých krystalů.
Teplota tání: 115 °C.

Příklad 36

Ethyl-2-ethyl-2-methyl-6-/(4,6-difenyl-2-pyridyl)oxy/hexanoát

Postupuje se stejně jako v příkladu 5 s výjimkou spočívající v tom, že se použije 4,6-difenyl-2-pyridinon (3 g), ethyl-

6-brom-2-ethyl-2-methylhexanoát (6,44 g (připravený postupem popsáným K.E.Moeller-em v Brenstoff-Chem., 47, 10 (1966)), uhličitan stříbrný (1,68 g) a dimethylformamid (110 ml). Reakční směs se potom zahřívá na teplotu 100 °C po dobu 121 hodin. Produkt se přečistí tlakovou chromatografií na sloupci silikagelu (30-60 mm) za použití eluční soustavy tvořené směsí n-hexanu a ethylacetátu v poměru 9:1. Požadovaný produkt se získá z příslušné frakce eluátu ve formě žlutého oleje.

Příklad 37

Kyselina 2-ethyl-2-methyl-6-/(4,6-difenyl-2-pyridyl)oxy/hexanová

Postupuje se stejně jako v příkladu 6 s výjimkou spočívající v tom, že se použije ethy- 2-ethyl-2-methyl-6-/(4,6-difenyl-2-pyridyl)oxy/hexanoát (3,6 g), pecičkový hydroxid draselný (0,95 g) rozpuštěný v destilované vodě (20 ml) a ethanolu (50 ml). Reakční směs se zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem po dobu 120 hodin. Produkt se potom přečistí tlakovou chromatografií na sloupci silikagelu (30-60 mm) za použití eluční soustavy tvořené směsí n-hexanu a ethylacetátu v poměru 75:25) a potom rekrystalizací ze směsi n-hexanu a ethylacetátu v poměru 2:1 (40 ml), přičemž se požadovaný produkt získá ve formě bílých krystalů.

Teplota tání: 119-120 °C).

Příklad 38

Ethyl-2-methyl-6-//4-(3,4-methylenedioxyfenyl)-6-fenyl-2-pyridyl/-oxy/hexanoát

Postupuje se stejně jako v příkladu 5 s výjimkou spočívající v tom, že se použije 4-(3,4-methylenedioxyfenyl)-6-fenyl-2-pyridinon (2,5 g), ethyl-6-brom-2-methylhexanoát (4 g), uhličitan stříbrný (1,2 g) a dimethylformamid (100 ml). Reakční směs se zahřívá na teplotu 100 °C po dobu 72 hodin. Produkt se potom pře-

čistí tlakovou chromatografií na sloupci silikagelu (30-60 mm) za použití eluční soustavy tvořené směsí n-hexanu a ethylacetátu v poměru 9:1. Požadovaný produkt se získá z příslušné frakce eluátu ve formě nažloutlého produktu).

Příklad 39

Kyselina 2-methyl-6-//4-(3,4-methylenedioxyfenyl)-6-fenyl-2-pyridyl/oxy/hexanová

Postupuje se stejně jako v příkladu 6 s výjimkou spočívající v tom, že se použije ethyl-2-methyl-6-//4-(3,4-methylenedioxyfenyl)-6-fenyl-2-pyridyl/oxy/hexanoát (2,6 g), hydroxid draselný ve formě peciček (0,5 g) rozpuštěný v destilované vodě (10 ml) a ethanolu (150 ml). Reakční směs se zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem po dobu 4 hodin. Produkt se přečistí rekrystalizací ze směsi n-hexanu a ethylacetátu v poměru 5:3 (80 ml), přičemž se požadovaný produkt získá ve formě bílých krystalů.

Teplota tání: 123-125 °C.

Příklad 40

2,2-dimethyl-6-/(4,6-difenyl-2-pyridyl)oxy/hexanonitril

Postupuje se stejně jako v příkladu 4 s výjimkou spočívající v tom, že se použije 4,6-difenyl-2-pyridinon (6,3 g), 6-brom-2,2-dimethylhexanonitril (2,60 g) (připravený postupem popsáním M.Larcheveque-m a kol. v Bull. Soc. Chim. Fr., 1710 (1974)), uhličitan stříbrný (3,5 g) a toluen (300 ml). Produkt se přečistí tlakovou chromatografií na sloupci silikagelu (30-60 mm) za použití eluční směsi tvořené n-hexanem a ethylacetátem v poměru 9,5:0,5, načež se finální produkt získá z příslušné frakce eluátu ve formě nažloutlé pevné látky.

Teplota tání: 71 °C.

Příklad 41

5-/1,1-dimethyl-5-/(4,6-difenyl-2-pyridyl)oxy/pentyl/-/1H/-tetrazol

Postupuje se stejně jako v příkladu 9 s výjimkou spočívající v tom, že se použije 2,2-dimethyl-6-/(4,6-difenyl-2-pyridyl)oxy/hexanonitril (3,5 g), nitrid sodný (2,4 g), chlorid amonný (2 g) a dimethylformamid (40 ml). Reakční směs se zahřívá na teplotu 120 °C po dobu 96 hodin. Produkt se přečistí tlakovou chromatografií na sloupci silikagelu (30-60 mm) za použití eluční soustavy tvořené směsí n-hexanu a ethylacetátu v poměru 9:1. Získaný pevný zbytek se vyjme ethyletherem (100 ml). Po jednohodinovém míchání při okolní teplotě se pevný podíl oddělí filtrací, promyje ethyletherem (3 x 30 ml) a potom vysuší za sníženého tlaku, přičemž se požadovaný produkt získá ve formě bílého pevného produktu.

Teplota tání: 160-162 °C.

Příklad 42

V některých případech mohou existovat různé stereoisomerní produkty. Vynález se neomezuje pouze na určitý specifický stereoisomer, nýbrž zahrnuje všechny možné individuální isomery a jejich směsi. Stereoisomery sloučenin podle vynálezu mohou být separovány standardními technikami, například přímo chromatografií na chirálním nosiči nebo separací čistých diastereoisomerních prekurzorů. Tak například N-/6-(4,6-difenyl-2-pyridyloxy)-2-methylhexanoyl/-1R,5S)-10,2-kafrsultam může být získán přikapáním roztoku 1,8 g 6-(4,6-difenyl-2-pyridyloxy)-2-methylhexanoylchloridu v 10 ml toluenu ke směsi 2 g (+)-10,2-kafrsultamu a 0,44 g hydridu sodného (50% hm./hm. disperze v minerálním oleji) ve 20 ml toluenu. Získaná směs se míchá přes noc. Po přidání 70 ml vody se směs extrahuje toluenem (3 x 70 ml). Sloučené extrakty se vysuší nad síranem hořečnatým, zfiltrují a odpaří, přičemž se získá 0,7 g požadované diastereoisomerní směsi (50:50). Tyto diastereoisomery mohou

být odděleny vysokotlakou kapalinovou chromatografií na chirálním nosiči Chiracel OD při průtoku 1 ml/minutu a tlaku 4,9 MPa a za použití eluční soustavy tvořené směsí heptanu a ethanolu v poměru 95:5 a retenčních časů 9,84 resp. 12,01 minuty.

Čisté stereoisomerní kyseliny 6-(4,6-difenyl-2-pyridyloxy)-2-methylhexanové mohou být připraveny z výše popsaných diastereoisomerů zmýdelněním postupem popsaným W. Polzerem a kol. v Tetrahedron Letters, 1989, 30, 5603 a 6009.

Sloučeniny podle vynálezu mají potentní účinnost jako antagonisté leukotrienu B_4 a jako takové mají cennou terapeutickou hodnotu při léčení zánětových stavů a hypersensitivních odezev. Leukotrien B_4 se uplatňuje při onemocněních, jakými jsou revmatoidní artritida, dna, psoriáza a zánětové střevní onemocnění, a proto sloučeniny, které vykazují antagonizující vlastnosti vůči leukotrienu B_4 mohou být použitelné při kontrole uvedených stavů. Sloučeniny obecného vzorce I a jejich soli jsou zejména použitelné v osteoartikulární oblasti. Na základě jejich afinity k receptorům leukotrienu B_4 tyto sloučeniny interferují s tímto agonistem blokováním jeho účinku v úrovni receptoru.

Afinita těchto sloučenin k receptorům leukotrienu B_4 byla úspěšně prokázána měřením jejich účinku na vazbu tritium- značeného leukotrienu B_4 k jeho receptorům za použití membrán ze sleziny morčete postupem, který je analogický s postupem popsaným J.B. Chengem v J. of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 236, 126 (1986). Při tomto testovacím postupu jsou sloučeniny podle vynálezu účinné v koncentracích mezi asi 0,5 a asi 5 000 nM (IC_{50}). Kromě toho byla prokázána účinnost sloučenin podle vynálezu ve funkci antagonistů leukotrienu B_4 technikou antagonismu pulmonární parenchymální kontrakce indukované leukotrienem B_4 , popsanou P. Siroisem a kol. v Pharmacology 31, 225-236 (1985). Při této testovací technice jsou sloučeniny podle vynálezu obecného vzorce I a jejich farmaceuticky přijatelné soli účinné při koncentracích mezi asi 1 a asi 10000 nM. V případě, že se sloučeniny podle vynálezu

použijí při těchto testech, ukazuje se, že tyto sloučeniny mohou být považovány za účinné jako antagonisté leukotrienu B₄. Výsledky získané testováním reprezentativních sloučenin podle vynálezu jsou uvedeny v následující tabulce XIX.

Tabulka XIX

Sloučenina	IC ₅₀ /nM	
	Vazba (Cheng)	Parenchym
kyselina 6-/(4,6-difenyl-2-pyridyl)oxy/hexanová	3	300
kyselina 2,2-dimethyl-6-/(4,6-difenyl-2-pyridyl)oxy/hexanová	5	10
kyselina 7-/(4,6-difenyl-2-pyridyl)oxy/heptanová	25	1300
kyselina 5-/(4,6-difenyl-2-pyridyl)oxy/pentanová	50	2000
kyselina 4-/(4,6-difenyl-2-pyridyl)oxy/butanová	300	
kyselina 2,2-dimethyl-7-/(4,6-difenyl-2-pyridyl)oxy/heptanová	15	30
kyselina 2-methyl-6-/(4,6-difenyl-2-pyridyl)oxy/hexanová	4	10
kyselina 2-ethyl-6-/(4,6-difenyl-2-pyridyl)oxy/hexanová	3	70
kyselina 2-ethyl-2-methyl-6-/(4,6-difenyl-2-pyridyl)oxy/hexanová	17	
kyselina 2,2-dimethyl-8-/(4,6-difenyl)oxy/oktanová	22	

Tabulka XIX (pokračování)

Sloučenina	IC ₅₀ /nM	
	Vazba (Cheng)	Parenchym
methyl-6-/(4,6-difenyl-2-pyridyl)-oxy/hexanoát	40	>10000
kyselina 6-//4-(4-chlorfenyl)-6-fenyl-2-pyridyl/oxy/hexanová	10	1000
kyselina 2,2-dimethyl-6-//4-(4-chlorfenyl)-6-fenyl-2-pyridyl/oxy/-hexanová	100	
kyselina 2,2-dimethyl-6-//4-(4-chlorfenyl)-6-fenyl-2-pyridyl/oxy/-hexanová	100	
ethyl-6-//6-(4-chlorfenyl)-4-fenyl-2-pyridyl/oxy/hexanoát	5000	
kyselina 6-//6-(4-chlorfenyl)-4-fenyl-2-pyridyl/oxy/hexanová	1000	
kyselina 6-//4-(4-methoxyfenyl)-6-fenyl-2-pyridyl/oxy/hexanová	15	1100
kyselina 2,2-dimethyl-6-//4-(4-methoxyfenyl)-6-fenyl-2-pyridyl/oxy/-hexanová	50	170
kyselina 2-methyl-6-//4-(4-methoxyfenyl)-6-fenyl-2-pyridyl/oxy/hexanová	4	20

Tabulka XIX (pokračování)

Sloučenina	IC ₅₀ /nM Vazba (Cheng) Parenchym
kyselina 6-//6-(4-methoxyfenyl)- 4-fenyl-2-pyridyl/oxy/hexanová	1000
kyselina 6-//6-(4-trifluormethyl- fenyl)-4-fenyl-2-pyridyl/oxy/hexa- nová	1200
kyselina 6-//4,6-di-(4-chlorfenyl)-2- pyridyl/oxy/hexanová	1200
kyselina 6-//6-(4-methylfenyl)-4- fenyl-2-pyridyl/oxy/hexanová	300
kyselina 6-//6-(4-chlorfenyl)-4-(4- methoxyfenyl)-2-pyridyl/oxy/hexanová	1200
	>10000
kyselina 6-//4-(4-chlorfenyl)-6-(4- methoxyfenyl)-2-pyridyl/oxy/hexanová	1700
kyselina 6-//4-(2-fluorfenyl)-6- pyridyl/oxy/hexanová	10
	1700
kyselina 6-//6-fenyl-4-(4-trifluor- methylfenyl)-2-pyridyl/oxy/hexanová	110
kyselina 6-//4-(3-methoxyfenyl)-6- pyridyl/oxy/hexanová	8
	200
kyselina 2,2-dimethyl-6-//4-(3-metho- xyfenyl)-6-fenyl-2-pyridyl/oxy/hexa- nová	2
	30

Tabulka XIX (pokračování)

Sloučenina	IC ₅₀ /nM	
	Vazba (Cheng)	Parenchym
kyselina 6-//4,6-di-(4-methoxyfenyl)-2-pyridyl/oxy/hexanová	3000	
kyselina 6-//4-(4-fluorfenyl)-6-fenyl-2-pyridyl/oxy/hexanová	3	800
kyselina 2,2-dimethyl-6-//4-(4-fluorfenyl)-2-pyridyl/oxy/hexanová	7	300
kyselina 6-//6-(4-fluorfenyl)-4-fenyl-2-pyridyl/oxy/hexanová	30	1700
kyselina 6-//6-(2-fluorfenyl)-4-fenyl-2-pyridyl/oxy/hexanová	3	60
kyselina 6-//6-(3-methoxyfenyl)-4-fenyl-2-pyridyl/oxy/hexanová	500	
kyselina 6-//4-(3,4-dichlorfenyl)-6-fenyl-2-pyridyl/oxy/hexanová	500	
kyselina 6-//4-(4-methylfenyl)-6-fenyl-2-pyridyl/oxy/hexanová	15	100
kyselina 6-//4-(3-chlorfenyl)-6-fenyl-2-pyridyl/oxy/hexanová	4	
6-//6-(2-chlorfenyl)-4-fenyl-2-pyridyl/oxy/hexanoát sodný	1,8	200

Tabulka XIX (pokračování)

Sloučenina	IC ₅₀ /nM	
	Vazba (Cheng)	Parenchym
kyselina 6-//4-(2-chlorfenyl)-6-fenyl-2-pyridyl/oxy/hexanová	200	
kyselina 2-methyl-6-//4-(3-chlorfenyl)-6-fenyl-2-pyridyl/oxy/hexanová	5,5	1000
kyselina 2-methyl-6-//4-(4-chlorfenyl)-6-fenyl-2-pyridyl/oxy/hexanová	5,5	70
kyselina 2,2-dimethyl-6-//4-(3-chlorfenyl)-6-fenyl-2-pyridyl/oxy/hexanová	13	1000
kyselina 2-methyl-6-//6-(2-fluorfenyl)-4-fenyl-2-pyridyl/oxy/hexanová	4	6
kyselina 2,2-dimethyl-6-//6-(2-fluorfenyl)-2-pyridyl/oxy/hexanová	5	80
kyselina 6-//6-(3-fluorfenyl)-4-fenyl-2-pyridyl/oxy/hexanová	4	150
kyselina 6-//4-(3-fluorfenyl)-6-fenyl-2-pyridyl/oxy/hexanová	3	200
kyselina 2-methyl-6-//4-(4-fluorfenyl)-2-pyridyl/oxy/hexanová	1,7	60
kyselina 6-//4-(4-fluorfenyl)-6-(2-fluorfenyl)-2-pyridyl/oxy/hexanová	10	1000

Tabulka XIX (pokračování)

Sloučenina	IC ₅₀ /nM	
	Vazba (Cheng)	Parenchym
kyselina 6-//4-(4-methylthiofenyl)- 6-fenyl-2-pyridyl/oxy/hexanová	10	3000
kyselina 6-//4-(3,4-methylenedioxy- fenyl)-6-fenyl-2-pyridyl/oxy/hexanová	1	5
kyselina 2-methyl-6-//4-(3,4-me- thylenedioxyfenyl)-6-fenyl-2-pyridyl/- oxy/hexanová	7	2,5
kyselina 2,2-dimethyl-6-//4-(3,4-me- thylenedioxyfenyl)-6-fenyl-2-pyridyl/- oxy/hexanová	7	140
kyselina 6-//4-(3-methylfenyl)-6-fe- nyl-2-pyridyl/oxy/hexanová	15	
kyselina 2-methyl-6-//4-(4-methylfe- nyl)-6-fenyl-2-pyridyl/oxy/hexanová	13	20
kyselina 6-//4-(4-dimethylaminofenyl)- 6-fenyl-2-pyridyl/oxy/hexanová	30	6000
kyselina 6-//4-(4-nitrofenyl)-6-fe- nyl-2-pyridyl/oxy/hexanová	50	
kyselina 6-//4-fenyl-6-(2-thienyl)- 2-pyridyl/oxy/hexanová	50	300

Tabulka XIX (pokračování)

Sloučenina	IC ₅₀ /nM	
	Vazba (Cheng)	Parenchym
kyselina 2,2-dimethyl-6-//4-fenyl-6-(2-thienyl)-2-pyridyl/oxy/-hexanová	15	1000
kyselina 6-//4-fenyl-6-(3-thienyl)-2-pyridyl/oxy/hexanová	10	1000
kyselina 2,2-dimethyl-6-//4-fenyl-6-(3-thienyl)-2-pyridyl/oxy/hexanová	5	100
kyselina-/(4-fenyl-2-chinolyl)oxy/-hexanová	700	
kyselina 2-methyl-6-/(4-fenyl-2-chinolyl)oxy/hexanová	550	
kyselina 2,2-dimethyl-6-/(4-fenyl-2-chinolyl)oxy/hexanová	150	
kyselina 2-ethyl-2-methyl-6-/(4-fenyl-2-chinolyl)oxy/hexanová	110	
kyselina 7-/(4-fenyl-2-chinolyl)oxy/-heptanová	1800	
kyselina 8-/(4-fenyl-2-chinolyl)oxy/-oktanová	2000	
kyselina 6-//4-(4-chlorfenyl)-2-chinolyl/oxy/hexanová	30	

Tabulka XIX (pokračování)

Sloučenina	IC ₅₀ /nM	
	Vazba (Cheng)	Parenchym
kyselina 2-methyl-6-//4-(4-chlorfenyl)- 2-chinolyl/oxy/hexanová		30
kyselina 2-ethyl-6-//4-(4-chlorfe- nyl)-2-chinolyl/oxy/hexanová		200
kyselina 2,2-dimethyl-6-//4-(4-chlor- fenyl)-2-chinolyl/oxy/hexanová		15
kyselina 2,2-dimethyl-6-//4-(3-chlor- fenyl)-2-chinolyl/oxy/hexanová		1100
kyselina 2,2-dimethyl-6-//4-(2-fluor- fenyl)-2-chinolyl/oxy/hexanová		800
kyselina 2,2-dimethyl-6-//4-(4-fluor- fenyl)-2-chinolyl/oxy/hexanová		150
kyselina 2,2-dimethyl-6-//-(3,4-di- chlorfenyl)-2-chinolyl/oxy/hexanová		3500
kyselina 2,2-dimethyl-6-/(6-chlor-4- fenyl-2-chinolyl)oxy/hexanová		2500
kyselina 2,2-dimethyl-6-/(7-chlor-4- fenyl-2-chinolyl)oxy/hexanová		2000
kyselina 2,2-dimethyl-6-//4-(4-nitro- fenyl)-2-chinolyl/oxy/hexanová		150

Tabulka XIX (pokračování)

Sloučenina	IC ₅₀ /nM	
	Vazba (Cheng)	Parenchym
kyselina 2,2-dimethyl-6-//4-(3-methoxyfenyl)-2-chinolyl/oxy/hexanová	300	
kyselina 2,2-dimethyl-6-//4-(4-methoxyfenyl)-2-chinolyl/oxy/hexanová	10	
kyselina 2-methyl-6-//4-(4-methoxyfenyl)-2-chinolyl/oxy/hexanová	16	
kyselina 2,2-dimethyl-6-//4-(3-tolyl)-2-chinolyl/oxy/hexanová	3500	
kyselina 2,2-dimethyl-6-//4-(4-tolyl)-2-chinolyl/oxy/hexanová	30	
kyselina 2,2-dimethyl-6-/(7-methyl-4-fenyl-2-chinolyl)oxy/hexanová	2000	
kyselina 2,2-dimethyl-6-//4-(4-trifluormethylfenyl)-2-chinolyl/oxy/hexanová	300	
kyselina 2,2-dimethyl-6-//4-(4-dimethylaminofenyl)-2-chinolyl/oxy/hexanová	30	
kyselina 2,2-dimethyl-6-//4-(2-thienyl)-2-chinolyl/oxy/hexanová	200	

Tabulka XIX (pokračování)

Sloučenina	IC ₅₀ /nM	
	Vazba (Cheng)	Parenchym
6-/(4,6-difenyl-2-pyridyl)oxy/- hexamid	160	10000
5-//5-(4,6-difenyl-2-pyridyl)oxy/- pentyl/-/1H/-tetrazol	10	10
5-/1,1-dimethyl-5-/(4,6-difenyl-2- pyridyl)oxy/pentyl/-/1H/-tetrazol	7	20
5-/5-/(4-fenyl-2-chinolyl)oxy/pentyl/- /1H/-tetrazol	500	
5-/1,1-dimethyl-5-/(4-fenyl-2-chinolyl)- oxy/pentyl/-/1H/-tetrazol	400	
5-/1,1-dimethyl-5-//4-(4-chlorfenyl)- 2-chinolyl/oxy/pentyl/-/1H/-tetrazol	30	
5-/5-//4-(4-chlorfenyl)-2-chinolyl/- oxy/pentyl/-1H/-tetrazol	25	
2-/3-/(4,6-difenyl-2-pyridyl)oxy/pro- pyloxy/acetát	100	
kyselina 6-//4-(4-aminofenyl)-6-fe- nyl-2-pyridyl/oxy/hexanová	2	40
kyselina 2-methyl-6-//4-(4-aminofenyl)- 6-fenyl-2-pyridyl/oxy/hexanová	5	20

Tabulka XIX (pokračování)

Sloučenina	IC ₅₀ /nM	
	Vazba (Cheng)	Parenchym
kyselina 2,2-dimethyl-6-//4-(4-aminofenyl)-6-fenyl-2-pyridyl/oxy/hexanová	10	1
kyselina 6-//4-(3-aminofenyl)-6-fenyl-2-pyridyl/oxy/hexanová	12	
kyselina 2,2-dimethyl-6-//4-(4-aminofenyl)-2-chinolyl/oxy/hexanová	40	
kyselina 6-//4-(4-methylaminofenyl)-6-fenyl-2-pyridyl/oxy/hexanová	5	150
kyselina 6-//4-(4-isopropylaminofenyl)-6-fenyl-2-pyridyloxy/hexanová	22	
kyselina 6-//4-(4-benzamidofenyl)-6-fenyl-2-pyridyl/oxy/hexanová	4000	
kyselina 6-//4-(4-trifluoracetamidofenyl)-6-fenyl-2-pyridyl/oxy/hexanová	150	
kyselina 6-//4-(4-methylaminofenyl)-6-fenyl-2-pyridyl/oxy/-2,2-dimethylhexanová	8	
kyselina 6-//6-(2-chlorfenyl)-4-(3,4-methylenedioxyfenyl)-2-pyridyl/oxy/-2-methylhexanová	2	

Tabulka XIX (pokračování)

Sloučenina	IC ₅₀ /nM	
	Vazba (Cheng)	Parenchym
5-/5-//6-fenyl-4-(3,4-methylenedioxy-fenyl)-2-pyridyl/oxy/pentyl/-1H-tetrazol	2	
kyselina 2,2-dimethyl-6-/(3-methyl-4-fenyl-2-chinolyl)oxy/hexanová	8000	
kyselina 6-/(4-fenyl-2-pyridyl)oxy/-hexanová	900	
kyselina 6-/(4-fenyl-2-pyridyl)oxy/-2,2-dimethylhexanová	40	3000
kyselina 6-//4-(4-chlorfenyl)-2-pyridyl/oxy/-2,2-dimethylhexanová	20	
kyselina 6-/(6-terc.butyl-4-fenyl-2-pyridyl)oxy/hexanová	300	2000
kyselina 6-/(6-terc.butyl-4-fenyl-2-pyridyl)oxy/-2,2-dimethylhexanová	40	1000
kyselina 6-/(6-methyl-4-fenyl-2-pyridyl)oxy/hexanová	200	
kyselina 6-/(6-methyl-4-fenyl-2-pyridyl)oxy-2,2-dimethylhexanová	10	
kyselina 6-/(6-cyklopropyl-4-fenyl-2-pyridyl)oxy/hexanová	40	

Tabulka XIX (pokračování)

Sloučenina	IC ₅₀ /nM	
	Vazba (Cheng)	Parenchym
kyselina 6-/(6-cyklopropyl-4-fenyl-2-pyridyl)oxy/-2,2-dimethylhexanová	4	200
kyselina 6-/(6-methyl-4-fenyl-2-chinolyloxy/-2,2-dimethylhexanová	5000	
4-/(4,6-difenyl-2-pyridyl)oxy/butanilid	>1000	
kyselina 4-/(4,6-difenyl-2-pyridyl)-oxymethyl/benzoová	350	10000
N-/4-(4,6-difenyl-2-pyridyloxy)-butanoyl/glycin	16	
kyselina 6-/(4,6-difenyl-2-pyrimidyl)-oxy/hexanová	150	
kyselina 6-/(4,6-difenyl-2-pyrimidyl)-oxy-2,2-dimethylhexanová	10	1000
kyselina 6-/(5,6-difenyl-2-pyridyl)-oxy/-2,2-dimethylhexanová	10000	
8-/(5,6-difenyl-2-pyridyl)oxy/oktaoát sodný	10000	
kyselina 8-//5,6-bis-(4-methoxyfenyl)-2-pyridyl/oxy/oktanová	3000	

Tabulka XIX (pokračování)

Sloučenina	IC ₅₀ /nM	
	Vazba (Cheng)	Parenchym
kyselina 6-/(6-fenyl-2-pyridyl)oxy/- 2,2-dimethylhexanová	2000	
8-/(6-fenyl-2-pyridyl)oxy/oktanoát sodný	6000	
kyselina 2,2-dimethyl-8-(4,5-difenyl- 2-pyrimidylthio)oktanová	2500	
kyselina 8-(4,5-difenyl-2-pyrimidyl- oxy)oktanová	8500	
kyselina 6-/4,5-bis-(4-methoxyfenyl)- 2-pyrimidyloxy/hexanová	8000	
kyselina 6-(4,5-2-pyrimidylthio)he- xanová	8000	
8-(4,5-difenyl-2-pyrimidylthio)okta- noát sodný	3000	
kyselina 6-(3,5-difenylfenoxy)hexano- vá	8	
kyselina 7-(3-benzylfenyl)-6-heptano- vá	10000	
kyselina 7-(3-benzylfenyl)heptanová	7000	

Tabulka XIX (pokračování)

Sloučenina	IC ₅₀ /nM	
	Vazba (Cheng)	Parenchym
8-(4-fenyl-2-chinazolythio)okta- noát sodný	9000	
1-/6-(fenyl-2-chinolyloxy)hexanoyl/- pyrrolidin	12	
kyselina 7-(4-fenyl-2-chinoly1)-6- hepten-1-ová	27	
kyselina 7-(4-fenyl-2-chinoly1)hepta- nová	36	
kyselina 2,2-dimethyl-6-/(4-fenyl-2- chinoly1)thio/hexanová	33	
kyselina 6-//4-(2-methoxyfenyl)-2- chinoly1/oxy/-2,2-dimethylhexanová	36	
kyselina 6-/(6-methoxy-4-fenyl-2-chi- noly1)oxy/hexanová	30	
8-/(4-fenyl-2-chinoly1)thio/oktanoát sodný	31	
kyselina 6-//6-fenyl-4-(3,4-dimethoxy- fenyl)-2-pyridyl/oxy/hexanová	21	
kyselina 6-//6-fenyl-4-(4-karboxyfe- nyl)-2-pyridyl/oxy/hexanová	32	

Tabulka XIX (pokračování)

Sloučenina	IC ₅₀ /nM	
	Vazba (Cheng)	Parenchym
kyselina 6-//6-fenyl-4-(3,5-dimethoxy-fenyl)-2-pyridyl/oxy/hexanová	50	
kyselina 6-/(5,6-difenyl-2-pyridyl)-oxy/hexanová	15	
kyselina 6-//5,6-bis-(4-methoxyfenyl)-2-pyridyl/oxy/hexanová	37	
kyselina 6-/4,5-bis-(4-chlorfenyl)-2-pyrimidyloxy/hexanová	48	
kyselina 7-(4,5-difenyl-2-pyrimidyl-oxy)heptanová	22	
kyselina 6-(4,5-difenyl-2-pyrimidyl-oxy)hexanová	35	

Výhodou sloučenin podle vynálezu je rovněž jejich velmi nízká toxicita. Na myších bylo prokázáno, že toxicita sloučenin podle vynálezu je vyšší než 200 mg/kg při perorálním podání. Pro stanovení účinnosti sloučenin podle vynálezu mohou být rovněž použity následující testy. Za účelem stanovení inhibičních vlastností testovaných sloučenin vůči vazbě leukotrienu B_4 k jeho receptorům může být použit test, při kterém se vyhodnocuje vazba leukotrienu B_4 k polymorfonukleární membráně morčete. Sloučeniny, které jsou účinné při tomto testu, mohou být potom použity při LTB_4 -indukovaném agregačním testu s peritoneální PMN-membránou morčete. Tento LTB_4 -indukovaný agregační test stanovuje antagonistující účinnost sloučenin. Ke stanovení účinnosti in vivo se používá LTB_4 -indukovaný kotoučový test.

Test pro inhibitory vazby (3H)- LTB_4 k membránám odvozeným od polymorfonukleárních leukocytů morčete

Příprava testovaných sloučenin

Testované sloučeniny se rozpustí, přičemž získané roztoky mají 100xvyšší koncentraci, než je nejvyšší požadovaná koncentrace pro testování. Roztoky testovaných sloučenin se sériově zředí tak, aby všechna zředění byla 100 násobně vyšší než požadovaná testová koncentrace. Sloučeniny se obvykle rozpustí v dimethylsulfoxidu. V případě, že testované sloučeniny jsou v dimethylsulfoxidu nerozpustné, jsou směsi zahřáty nebo sonifikovány za účelem iniciace solubilizace. Testované sloučeniny mohou být rovněž rozpuštěny v ethanolu.

Finální testové koncentrace v dimethylsulfoxidu nebo ethanolu mohou činit 1,0 % a 2,0 % (obj./obj.; tyto koncentrace nemají žádný měřitelný účinek na specifickou vazbu.

Příprava membránové receptorové frakce

Za účelem získání polymorfonukleárních leukocytů (PMN)

se 25 až 30 samečkům morčete Hartley s tělesnou hmotností 250 až 350 g intraperitoneálně injikuje 6 ml 8% roztoku kaseinátu sodného. Po 18 až 24 hodinách se morčata utratí oddělením hlavíček. Peritoneální dutina se vypláchne 15 ml izolačního pufru. Buňky se izolují a odstřeďují při 200 x g po dobu 10 minut. Kontaminující červené krvinky mohou být odstraněny hypotonickou lyzí. Buňky se opětovně izolují v izolačním pufru, načež se odstřeďují stejně jako v předešlém případě. Zfiltrují se přes gázu a znovu odstřeďují. Rezultující peleta se suspenduje ve třech ml sonifikačního pufru, vyhodnotí co do počtu buněk a získaná suspenze se upraví na koncentraci 1×10^8 buněk/ml. Tato suspenze se podrobí lyzi 5 30 sekundovými ultrazvukovými periodami oddělenými jednodominutovými intervaly. Získaný homogenát se odstřeďuje při 200 x g po dobu 10 minut při teplotě 4 °C. Alikvoty supernatantu se převedou do kyvet vysokorychlostní odstředivky (1 kyveta pro 3 morčata). Tyto kyvety se odstřeďují při 49 000 x g po dobu 15 minut při teplotě 4 °C. Získané pelety se resuspendují třemi 5 sekundovými ultrazvukovými periodami oddělenými 20 sekundovými intervaly. Získaná suspenze se odstřeďuje při 50000 x g po dobu 20 minut při teplotě 4 °C. Rezultující pelety se přechovávají při teplotě -70 °C až po dobu 3 měsíců.

Za účelem použití při vazebném testu se peleta rozmrazí při okolní teplotě a suspenduje v 9 ml testovacího pufru (za případného použití sonifikace).

Vazebný test

Každá testovací kyveta obsahuje následující složky:

- 345 ml testovacího pufru,
- 5 ml roztoku testované sloučeniny nebo rozpouštědla,
- 50 ml $^3\text{H-LTB}_4$ (0,50 nM) a
- 100 ml proteinového preparátu (0,2 mg).

Inkubace se provádí při teplotě 30 °C po dobu 40 minut

na vodní lázni. Reakce se odstartují přidáním roztoku (^3H)-LTB₄. Vzorky se izolují za použití zařízení Brandel M42 Harvester určeného provazebné testy. Kyvety by měly být proplachnuty celkem 19 ml chladného promývacího pufru.

Filtry se potom převedou do 7 ml scintilačních kyvet z plastické hmoty, načež se do nich přidá 6,0 ml příslušné scintilační kapaliny (například Scintiverse). Po 12 hodinové ekvilibrační periodě se vyhodnotí radioaktivita pomocí kapalinového scintilačního počítače určeného pro tritium.

Použijí se následující kontrolní kyvety:

- a) celková vazba: není přidána žádná testovaná sloučenina; pufr je substituován;
- b) nespecifická vazba: je přidán neznačený ligand v koncentraci 1 mM;
- c) rozpuštědlová kontrola: jestliže je testovaná sloučenina rozpuštěna v rozpouštědle, je nezbytné provést stanovení celkové vazby a nespecifické vazby u vzorků obsahujících rozpouštědlo a neobsahujících testovanou sloučeninu.

Výpočet:

Specifická vazba je definována jako množství radiačně značeného ligandu, kterému je bráněno ve vazbě 1000 násobným přebytkem neznačeného ligandu, tj. celková vazba minus nespecifická vazba. Tato operační definice je ověřena Scatchardovou analýzou celkové vazby.

Inhibice specifické vazby je definována jako redukce specifické vazby způsobená testovanou sloučeninou:

$$\frac{SB_C - SB_T}{SB_C} \times 100$$

přičemž v uvedeném vzorci SB_C znamená specifickou vazbu v nepřítomnosti testované sloučeniny a SB_T znamená specifickou vazbu v přítomnosti testované sloučeniny. Hodnoty I_{50} (koncentrace potřebná k 50% inhibici specifické vazby) se stanoví grafickou analýzou specifické vazby stanovené v přítomnosti různých koncentrací testované sloučeniny.

Výsledky tohoto testu ukazují, že sloučeniny podle vynálezu vykazují použitelné vázebné vlastnosti k receptoru leukotrienu B_4 , které jsou využitelné při léčení zánětových stavů a hypersensitivních odezev.

LTB₄-indukovaná tvorba kotoučů u morčete

Leukotrien B_4 hraje roli mediátoru celulárně indukovaného zánětu. Indukce chemokineze a chemotaxi PMN a makrofágu účinkem LTB₄ přispěla k jeho sdružení s vasculárními aspekty akutních zánětových reakcí.

Při tomto testu způsobí intradermální injekce 0,1 ml roztoku (10 mg/ml) leukotrienu B_4 do hřbetní pokožky morčete vytvoření odezvového kotouče. Tento kotouč se zviditelní předcházející intravenózní injekcí indikátorového 1% Evansova modrého barviva. Po dvouhodinové inkubaci následující po aplikaci leukotrienu B_4 se morčata utratí asfyxi působením oxidu uhličitého. Jejich hřbetní kůže se osvětlí a průměry odezvových míst se srovnají s průměry odezvových míst, způsobených pouhou injekcí vehikula.

Příprava morčat a manipulace s nimi

Morčata musí být udržována v karanténě po dobu 5 až 7 dnů před započítáním testu. Den před testem se morčatům oholí hřbet a zadní okončtiny, přičemž se dává pozor, aby nedošlo k pořezání kůže. Po oholení se morčata udržují v režimu půstu, přičemž je jim poskytována pouze voda.

V den testu se morčata zváží a opatří inkoustem provedenými číslicemi 1 až 5 v každé skupině. Skupiny pokusných zvířat se vytvoří náhodným rozdělením pokusných zvířat do skupin.

Příprava a způsob podání testovaných sloučenin

Perorálními vehikuly jsou polyethylenglykol PEG 400 (2 ml/kg) a methocel (0,5 % hm./obj.) (10 ml/kg). Expozice ultrazvukem realizovaná pomocí Bransonova sonifikátoru zajistí homogenní suspendování nebo rozpuštění testovaných sloučenin. Sloučeniny pro parenterální podání se rozpustí ve fyziologickém roztoku za přítomnosti 0,1N kyseliny chlorovodíkové a 0,1N hydroxidu sodného a pH získaného roztoku se nastaví na hodnotu blízkou neutrálnímu pH.

I když jsou testované sloučeniny obvykle podávány perorálně, mohou být použity i jiné způsoby podání, jakými jsou intravenózní, intraperitoneální nebo subkutánní podání.

Příprava leukotrienu B₄ pro intradermální injekci

Leukotrien B₄ je připraven ve formě zásobního roztoku (50 mg/ml) v ethanolu a je přechováván při teplotě -80 °C až do okamžiku vlastního použití. Zásobní roztok nebo příslušný alikvot se přeneseme z ampule do 10 ml lékovky pomocí Pasteurovy pipety. Zásobní roztok se potom odpaří k suchu pod pomalým pravidelným proudem plynného argonu.

Separátně se roztok čerstvě připraveného 0,25% bovinního albuminu ve fosfátem-pufrovaném fyziologickém roztoku pro-

bublává argonem až k dosažení nasycení (přibližně 5 minut). Toto argonem-nasycené vehikulum se potom použije k rekonstituu-
vání roztoku odparku zásobního LTB_4 tak, aby bylo dosaženo fi-
nální pracovní koncentrace 10 mg/ml. Kaučukovou zátkou uzavře-
ná lékovka s pracovním roztokem LTB_4 se v průběhu testu udržu-
je na směsi ledu a vody.

Příprava roztoku Evansovy modři

Vzhledem k tomu, že Evansova modř je snadno viditelným
indikátorem, který se váže k plasmovým proteinům, bylo toto
barvivo vybráno pro měření odezvových kotoučů, vyvolaných tes-
tem. Barvivo Evansova modř se rozpustí v takovém množství, aby
se dosáhlo 1% (hm./obj.) koncentrace v 0,9% (hm./obj.) fyziolo-
gickém roztoku. Podle počtu pokusných zvířat zúčastněných na
testu se zvolí počet 1 ml umělohmotných injekčních stříkaček,
opatřených púlpalcovými jehlami kalibru 27 a naplněných
1% roztokem uvedeného barviva.

Provedení testu

Testované sloučeniny nebo jejich kontrolní ekvivalenty
se podávají třípalcovými kanylami kalibru 16. Bezprostředně
po této aplikaci se morčatů intravenózně injikuje 1 ml 1% Evan-
sovy modři do digitální žíly v levé nebo pravé oholené zadní
okončetině. Tato injekce se nejlépe provede za použití 1 ml
umělohmotné injekční stříkačky opatřené púlpalcovou jehlou
kalibru 27. Bezprostředně po vstříknutí Evansovy modři se mor-
četi injikuje intrakutánně do každého ze dvou míst na dělicí
linii oholeného hřbetu 0,1 ml připraveného argonem-nasyceného
roztoku LTB_4 (1 mg/0,1 ml). Do třetího místa se intrakutánně
injikuje argonem-nasycený 0,25% bovinní albumin ve fosfátem
pufrovaném fyziologickém roztoku a toto místo slouží jako
kontrolní pokus pro stanovení účinku vehikula.

2 hodiny po vznětu LTB_4 se morčata usmrtí inhalací oxi-
du uhličitého. Tento oxid uhličitý se zavádí kaučukovou hadicí

ze zásobníku, přičemž tato kaučuková hadice je zavedena do plastického pytle, ve kterém jsou uloženy klece s morčaty. Asfyxie probíhá asi po dobu 5 minut.

Po usmrcení pokusných zvířat se jim narovná hřbetní kůže do té míry, aby bylo možné změřit dva kolmé průměry rezultujících odezvových kotoučů. Plocha každého kotouče se vypočte za použití vzorce:

$$\text{plocha} = \pi r^2.$$

Výpočet a statistické vyhodnocení

U každého morčete se vypočte průměr ze dvou ploch kotoučů vyvolaných v uvedených dvou vpichových místech, přičemž se provede korekce vzhledem k ploše kotouče indukovaného pouhým vehikulem tvořeným 0,25% bovinním albuminem ve fosfátem pufrovaném fyziologickém roztoku. Potom se vypočte střední plocha pro každou pokusnou skupinu zvířat s odpovídající standardní chybou.

Pro výpočet procentické inhibice plochy kotouče indukované vehikulem účinkem testované sloučeniny se použije následující rovnice:

$$\text{Střední plocha kotouče}_{(\text{vehikulum})} - \text{Střední plocha kotouče}_{(\text{test.slouč.})}$$

$$\text{Střední plocha kotouče}_{(\text{vehikulum})}$$

Při pokusech s násobnými dávkami může být dávka testované sloučeniny, která způsobí 50% inhibici (ED_{50} , vypočtena z regresní rovnice pro odezvu jako procentická inhibice (y) a logaritmická dávka (x), přičemž se ED_{50} vyhodnotí z:

$$\hat{y}(50) = bx + m, \text{ kde :}$$

$\hat{y}$ = 50% inhibice,
x = dávka testované sloučeniny,
b = směrnice přímky dávka-odezva a
m = úsečka přímky dávka-odezva.

95% konfidenční meze ED_{50} se vypočtou z regresní rovnice metodou podle Lichfielda a Wilcoxonova:

$$ED_{25} = \hat{y}(25) = bx + m,$$
$$ED_{75} = \hat{y}(75) = bx + m \quad a$$

$$S = \frac{(ED_{75}/ED_{50}) + (ED_{50}/ED_{25})}{2}$$

kde S je směrnicová funkce použitá pro výpočet limitního faktoru fED_{50} 2,77/ N, když $fED_{50} = S$. 2,77 je kalkulant, N je druhá odmocnina počtu pokusných zvířat použitých pro všechny dávky a fED_{50} je faktor pro stanovení horní (RU) a spodní (RL) meze ED_{50} , když platí: $RU = ED_{50} \times fED_{50}$ a $RL = ED_{50} / fED_{50}$. Statistický význam libovolné inhibice způsobené působením testované sloučeniny může být vypočten zpracováním dat Studentovou operací.

Validita a specifičnost testu

Za účelem reprodukovatelnosti, citlivosti a snadného měření rezultujícího kotouče byla zvolena vznětová dávka leukotrienu B_4 1 mg/0,1 ml/místo. Testy ukázaly, že velikost kotoučů vyvolaných LTB_4 je v přímé souvislosti s podanou dávkou.

Jakožto rutinní testová časová perioda byly zvoleny 2 hodiny inkubace po intradermálním podání LTB_4 . Provedené testy prokázaly, že po uplynutí této dvouhodinové periody se vytvoří měřitelné a reprodukovatelné kotouče.

Vzhledem k výsledkům tohoto testu získaným pro sloučeniny podle vynálezu bylo prokázáno, že tyto sloučeniny mají

využitelné vlastnosti antagonistů LTB_4 .

V následující části popisu bude uveden ještě jeden test pro stanovení schopnosti sloučenin podle vynálezu vystupovat jako antagonisté leukotrienu B_4 .

Agregační test s polymorfonukleárními leukocyty morčete

Izolace polymorfonukleárních leukocytů (PMN) morčete

2 samečkům morčete s tělesnou hmotností 250 až 300 g, lehce anestetizovaným oxidem uhličitým nebo etherem se intra-peritoneálně injikuje 6 ml 6% kaseinátu sodného (ve fyziologickém roztoku). Následující den (18 až 24 hodin po injekci) se pokusná zvířata usmrtí oddělením hlavy nebo předávkováním oxidu uhličitého podle SOP pro neklinické laboratorní testovací metody.

Odstraní se střední sekce abdominální kůže a do peritoneální dutiny se injikuje 13 ml Hanksova pufru (obsahujícího 500 ml 10 mM EDTA/500 ml Hanksova pufru) plus 2 ml 7% citranu sodného. Morče se potom 5 krát otočí tam a zpět. Potom se na levé straně středové čáry abdominální stěny provede malá incize (přičemž se dbá toho, aby nedošlo k proříznutí krevního řečiště). Za použití ohněm ošetřené Pasteurovy pipety se převede fufr s buňkami z abdominální dutiny do dvou promytých Nalgenových (Oak Ridge) odstředivkových kyvet (do každé z kyvet se umístí polovina z celkového množství pufru a buněk). Kyvety se potom doplní na objem 50 ml dalším množstvím citrát-Hanksova pufru a kyvety se odstřeďují při 4000 otáčkách za minutu po dobu 10 minut.

Každá z získaných pelet se resuspenduje v 1 ml citrát-Hanksova pufru a získané suspenze se zředí na objem 50 ml dalším množstvím téhož pufru. Buňky se potom inkubují po dobu 30 minut při okolní teplotě v alikvotovém mixéru Hema-Tek. Buňky se potom zfiltrují přes dvě vrstvy gázy do 50 ml plastikových nádobek za účelem odstranění agregátů PMN a potom se převede do nových promytých 50 ml Nalgenových odstředivkových kyvet.

Buňky se odstřeďují po dobu 5 minut, resuspendují v 50 ml čerstvého pufru, opět odstřeďují a potom resuspendují ve 3 ml citrátu-prostého Hanksova pufru (po každém odstředění se buňky vždy resuspendují vždy v 1 ml požadovaného čerstvého pufru).

Alikvot promytých buněk, zředěný 50 krát, se vyhodnotí co do počtu buněk za použití mikroskopu a hematocytometru.

PMS se počítají následujícím způsobem:

1. 50 ml buněk se zředí na objem 450 ml Hanksovým puforem.
2. 50 ml suspenze rezultující ze stupně 1 se zředí 150 ml Hanksova pufru plus 50 ml toluidinové modři (50 násobné celkové zředění). 10 ml suspenze ze stupně 2 se zavede do hemacytometru a buňky se spočtou v 16 velkých čtvercích (počítaný objem = 1 ml). V hemacytometru se pracuje při 40 násobném zvětšení. Neobarvené buňky jsou PMN.

Výpočet: za předpokladu, že bylo napočítáno 149 ml

$$\frac{\text{počet napočítaných buněk} \times \text{zředovací faktor} \times 2 \text{ ml}}{\text{požadovaná finální koncentrace buněk}} = \frac{\text{Finální objem potřebného pufru/ml}}{\text{buněk}}$$

$$\text{buňky/ml} = 149 / 0,0001 = 1\,490\,000 \text{ buněk/ml}$$

$$\frac{1,49 \times 10^6 \times 50 \times 1}{3 \times 10^7} = \frac{7,45 \times 10^8}{3 \times 10^7} = 2,48 \text{ ml/ml počítaných buněk}$$

Buňky musí být takto zředěny 2,48 krát Hanksovým puforem ($2,48 \times 3 = 7,44 \text{ ml}$; $7,44 - 3,0 = 4,44$; přidá se 4,44 ml pufru ke 3 ml promytých buněk). Takto se získá 7,44 ml buněk o koncen-

traci 3×10^7 buněk/ml.

Nastavení přístroje

Kyvety obsahující 1×10^7 buněk/ml (166 ml PMN plus 334 ml pufru) plus malé magnetky se umístí do vzorkových jamek agrometru. Knoflík Chart Advance se otočí na 30 cm/h. Útlumový číselník se otočí do střední polohy a sníží se nastavení záznamového milivoltového rozmezí na maximálně 50 mV. Stlačí se červené tlačítko "nula" na agrometru a poznamená se přesná poloha záznamových per. Levé číselníky "PPP" agrometru se pro každou polohu kyvety otočí doleva nebo doprava tak, aby se přidružená záznamová pera posunula do přesných poloh zaznamenaných při stlačení červeného tlačítka "nula". Elektrické obvody jsou nyní vyváženy. S výjimkou malých balančních doladění se nesmí provádět žádné další změny poloh per nastavením číselníků "PPM".

Jedna z kyvet se z agrometru vyjme a zaznamená se (pozitivní) směr pohybu záznamového pera. Kyveta se opětovně uloží do agrometru. Za použití otočného knoflíku záznamového zařízení se záznamové pero posune v pozitivním směru na 95% lini diagramového papíru. Pera by se nyní neměla pohybovat v případě, kdy je stlačeno červené tlačítko "nula". Pero by se rovněž nemělo pohybovat v případě, kdy rozsah mV-citlivosti je změněn na maximálně 20 nebo 10 mV (ponechá se na maximálně 10 mV).

PMN-agregace by měla způsobit pohyb pera v negativním směru po diagramovém papíru. Potom se provede srovnatelné nastavení pro druhý kanál agrometru avšak vynulování záznamového pera se provede na opačné straně diagramového papíru. Nakonec by stlačení tlačítka "nula" buď záznamového zařízení nebo agrometru mělo způsobit pohyb per o více než jeden nebo dva milimetry. Touto konfigurací zařízení se dosáhne maximální odchylky pera v odezvu na agregaci buněk.

Agregační test

Do kyvety obsahující 334 ml pufru a malý magnet se přidá 166 ml PMN, 10 mM Ca^{2+} /mg $^{++}$ (70/et mM; 1,4/0,7 mM finálně) a 5 ml 10 mM cytochalasinu-beta a obsah kyvety se vyhřívá v agregometru (37 °C) po dobu 5 minut, načež se přidá 1 ml testované sloučeniny v dimethylsulfoxidu nebo pouze dimethylsulfoxidový nosič samotný. Zaznamenává se případný účinek sloučeniny po dobu 2 minut, načež se přidá 5 ml vznětového agonisty (LTB_4 , PAF, atd.) a pozoruje se odezva po dobu alespoň 2 minut. Standardní koncentrace agonistů použité při tomto testu jsou: pro kyselinu arachidonovou: 6 mM, pro LTB_4 : 0,3 nM, pro PAF: 30 pM a pro FMLP: 0,6 nM.

Agregace se kvantifikuje měřením (v milimetrech) průměrné maximální výchylky zaznamenané linie pera jednu minutu nebo méně po přidání LTB_4 . Maximální odezva na kontrolní vznět kyselinou arachidonovou se může rozvíjet poněkud pomaleji než v tomto případě.

Každý kanál agregometru-rekordéru by měl zahrnovat vlastní sérii kontrolních agregací. Sloučeniny by měly být testovány alespoň dvakrát při každé požadované koncentraci. Pozorovaná inhibiční aktivita je vyjádřena jako střední procentická změna (inhibice) zjištěná vzhledem ke kontrolním měřením provedeným v daném kanálu. Kontrolní stanovení musí zahrnovat příslušné slepé pokusy týkajícího se samotného rozpouštědla.

Výsledky výše uvedeného testu ukazují, že sloučeniny podle vynálezu inhibují účinnost leukotrienu LTB_4 .

Vynález se rovněž týká farmaceutických kompozic, jejichž podstata spočívá v tom, že obsahují produkt obecného vzorce I nebo jeho sůl, případně v kombinaci s některým dalším kompatibilním produktem, který může být inertní nebo fyziologicky aktivní. Sloučeniny podle vynálezu mohou být podávány ve formě kompozice savci v různých aplikačních formách odpovídajících zvolenému způsobu podání, jakým je například parenterální, perorální, rektální nebo topické podání. Parenterální podání v tomto ohledu zahrnuje intravenózní podání, intramuskulární podání,

subkutánní podání, intraokulární podání, intrasynoviální podání, transepteliální podání, včetně transdermálního podání, oftalmického podání, sublingválního podání a bukalního podání. Topické podání zahrnuje oftalmické podání, okulární podání a nasální inhalaci insuflací a aplikací aerosolu a rektální podání zahrnuje systemické podání.

Účinná sloučenina může být podávána perorálně, například společně s inertním ředidlem nebo s asimilovatelným jedlým nosičem, nebo může být zapouzdřena ve tvrdé nebo měkké želatinové kapsle anebo může být slisována do tablet nebo může být přidána

do potravy. Za účelem perorálního podání může být účinná sloučenina kombinována s pomocnou látkou a použita ve formě nedigerovatelných tablet, bukalních tablet, kapslí, elixírů, suspenzí, sirupů, vaflí a podobně. Jakožto pevné aplikační perorální formy lze uvést tablety, pilulky, prášky nebo granule. Takové kompozice a preparáty by měly obsahovat alespoň 0,1 % účinné sloučeniny. Obsah účinné látky v těchto kompozicích a preparátech se může samozřejmě měnit a může se vhodně pohybovat mezi asi 2 až asi 6 %, vztaženo na hmotnost dané aplikační jednotky. Takové terapeuticky použitelné kompozice obsahují takové množství účinné sloučeniny, aby bylo dosaženo vhodného dávkování. Výhodné kompozice nebo přípravky podle vynálezu se připraví tak, aby perorální dávkovací jednotková forma obsahovala asi 50 až asi 300 mg účinné sloučeniny.

Tablety, pastilky, pilulky, kapsle a podobné aplikační formy mohou rovněž obsahovat následující složky: pojivo, jako tragant, akácii, kukuřičný škrob nebo želatinu, excipienty, jako dikalciumfosfát, desintegrační činidlo, jako kukuřičný škrob, bramborový škrob, kyselina alginová a podobně, mazivo, jako stearát hořečnatý, a sladidlo, jako sacharóza, laktóza nebo sacharin, jakož i aromatizační činidlo, jako máta pepřná, olej z libavky položené nebo třešňové aroma. V případě, že dávkovací jednotkovou formou je kapsle, potom tato kapsle může kromě výše uvedených látek obsahovat také kapalný nosič. Jakožto po-

vlakové materiály nebo materiály modifikující fyzikální formu dávkovací jednotky mohou být přítomny různé jiné látky. Tak například tablety, pilulky nebo kapsle mohou být ovrstveny šelakem nebo cukrem anebo oběma těmito látkami. Syrup nebo elixír mohou obsahovat účinnou sloučeninu, sacharózu jako sladidlo, metyl- a propylparabeny jako konzervační činidla, barvivo a aroma- tizační činidlo, jakým je třešňové nebo pomerančové aroma. Je samozřejmé, že jakýkoliv materiál použitý při přípravě jakékoliv dávkovací jednotkové formy by měl být farmaceuticky čistý a v použitém množství v podstatě netoxický. Kromě toho může být účinná sloučenina zabudována do přípravku nebo formulace s pravidelným uvolňováním účinné složky.

Kompozicemi pro parenterální podání mohou být vodné nebo nevodné sterilní roztoky, suspenze nebo emulze. Roztoky účinné sloučeniny ve formě volné báze nebo ve formě její farmaceuticky přijatelné soli mohou být připraveny ve vodě vhodně smíšené s povrchově aktivní látkou, jakou je například hydroxypropylcelulóza. Jakožto rozpouštědla mohou být použity propylenglykol, polyethylenglykol, rostlinné oleje, zejména olivový olej, a injikovatelné organické estery, například ethyloléat. Tyto kompozice mohou rovněž obsahovat přísady, zejména smáčecí, emulgační nebo dispergační činidla. Disperze může být připravena v glycerolu, kapalných polyethylenglykolech a v jejich směsích a v olejích. Při obvyklých skladovacích a aplikačních podmínkách tyto přípravky obsahují konzervační činidlo zabraňující růstu mikroorganismů. Sterilizace těchto přípravků může být provedena různými způsoby, například filtrací přes bakteriální filtr, přidáním sterilizačních činidel ke kompozici, ozáření nebo tepelným působením. Tyto přípravky mohou být rovněž připraveny ve formě sterilních pevných kompozic, které se bezprostředně před jejich použitím rozpustí ve sterilní vodě nebo v jiném injikovatelném sterilním prostředí.

Kompozicemi pro rektální podání jsou čípky nebo rektální kapsle, které mohou vedle účinné látky obsahovat excipienty, jakými jsou kakaové máslo nebo produkt Suppocire. Kompozice pro

topické podání mohou například zahrnovat krémy, pomády nebo lotiony.

Farmaceutické formy vhodné pro injekční použití zahrnují sterilní vodné roztoky nebo disperze a sterilní prášky pro improvizovanou přípravu sterilních injekčních roztoků nebo disperzí. V každém případě musí být aplikační forma sterilní a musí být dostatečně tekutá k tomu, aby byla snadno průchodná injekční stříkačkou. Může být stabilní za použitých výrobních a skladovacích podmínek a musí být chráněna pro kontaminaci mikroorganismy, jakými jsou bakterie a houby. Nosičem může být rozpouštědlo nebo disperzní prostředí zahrnující například vodu, ethanol, polyol (například glycerol, propylenglykol a kapalný polyethylen-glykol), jejich vhodné směsi a rostlinné oleje. Fluidita může být udržována například použitím povlakových materiálů, například lecitinu, udržováním požadované velikosti částic v případě disperze a použitím povrchově aktivních činidel. Prevence proti účinku mikroorganismů může být dosažena použitím různých antibakteriálních a antifungálních činidel, jakými jsou například parabeny, chlorbutanol, fenol, kyselina sorbová a thimerosal. V mnoha případech může být výhodné použít isotonická činidla, jakými jsou například cukry nebo chlorid sodný. Prolongované absorpce injikovatelných kompozic může být dosaženo použitím činidel pozdržujících tuto absorpci, například použitím mono-stearátu hlinitého nebo želatiny.

Sterilní injekční roztoky mohou být připraveny zabudováním účinné sloučeniny do požadovaného množství rozpouštědla obsahujícího různé z výše uvedených přísad a následnou sterilizační filtrací. Disperze se obvykle připraví zabudováním účinné látky do sterilního vehikula, které obsahuje základní disperzní prostředí a další požadované přísady, které již byly vyjmenovány výše. V případě sterilních prášků pro přípravu sterilních injikovatelných roztoků jsou výhodnými způsoby přípravy vakuové sušení a mrazová sublimace (lyofilizace), které poskytují prášek účinné látky plus libovolné požadované přísady, získaný z předběžně sterilizačně zfiltrovaného roztoku.

V humánní terapii mohou být sloučeniny podle vynálezu zejména vhodné pro léčení onemocnění zánětového původu. Mohou být proto velmi vhodné v osteoartikulární patologii při léčbě artritidy, revmatoidní polyartritidy, spondylartritidy, dny, artrózy, chondrokalcinózy, jakož i v dalších zánětových patologických uplatňujících se v plicích, v zažívacím traktu (ulcerózní kolitida, hepatický zánět, cirhóza, choroby tračníku, Crohnova nemoc), na pokožce (psoriáza, opar, akné, erytém, ekzém, dermatitida), v očích, nosním traktu, ústní dutině a na zubech. Tyto sloučeniny mohou být rovněž použity při léčení nasálních a bronchiálních alergií (astma). Sloučeniny podle vynálezu mohou být rovněž použity při léčení zánětů sdružených s inkorporací implantátů zlepšením jejich kompatibility s okolní tkání. Tyto sloučeniny mohou rovněž sehrát roli při imunoregulaci (autoimunitní choroby), ischemii a reperfuzi (zejména srdce). Tyto produkty mohou rovněž vykazovat blahodárný účinek při léčení hypertermie a polesti.

Dávkování terapeutických činidel podle vynálezu, které bude nejvhodnější pro profylaxi nebo léčení a které bude závislé na způsobu podání a zejména na konkrétní zvolené účinné sloučenině, jakož i na stavu konkrétního pacienta podrobujícího se léčení, bude stanoveno ošetřujícím lékařem. Ošetřující lékař zpravidla započne léčení s malými dávkami, které budou pomalu zvyšovány až do okamžiku, kdy se za daných okolností dosáhne optimálního účinku. Toto terapeutické dávkování se bude obvykle pohybovat od 0,1 do 100 M/den nebo od asi 0,1 mg do asi 50 mg/kg tělesné hmotnosti denně a mohou být i vyšší, přičemž účinná látka může být podávána v několika odlišných dávkovacích jednotkách. Vyšší dávkování je žádoucí pro perorální dávkování. Obvykle ošetřující lékař stanoví dávku, kterou považuje za nejvhodnější vzhledem k věku, tělesné hmotnosti a ostatním specifickým parametrům pacienta podrobujícího se léčení.

Terapeutické sloučeniny podle vynálezu mohou být podávány savci samotné nebo v kombinaci s farmaceuticky přijatelnými nosiči, které již byly uvedeny výše a jejichž množství je

dáno rozpustností a chemickou povahou použité účinné sloučeniny, zvoleným způsobem podání a standardní farmaceutickou praxí.

Následující příklady ilustrují kompozice podle vynálezu.

Příklad A

Tablety s obsahem účinné látky mající následující složení se připraví obvyklou farmaceutickou technikou:

kyselina 2,2-dimethyl-6-/(4,6-difenyl-2-pyridyl)oxy/hexanová	100	mg
škrob	332	mg
silika	120	mg
stearát hořečnatý	12	mg.

Příklad B

Tablety s obsahem účinné sloučeniny mající následující složení se připraví obvyklou farmaceutickou technikou:

5-/2,2-dimethyl-5-/(4,6-difenyl-2-pyridyl)-oxy/pentyl/-/1H/-tetrazol	100	mg
kukuřičný škrob	332	mg
silika	120	mg
stearát hořečnatý	12	mg.

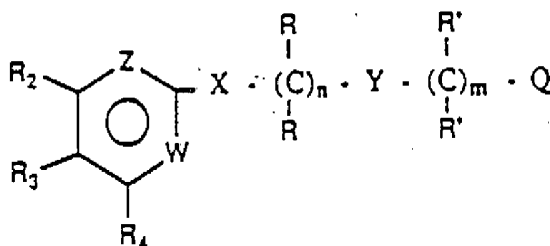
300 Dr. Jaroslav Fiedler

K. A. Kubel

PATENTOVÉ

NÁROKY

1. Sloučenina obecného vzorce



PRIL.
VLASTNICTVI
PRŮM. VLASTNOSTI
URAD
25. 1. 93
00510
1100808
12

ve kterém

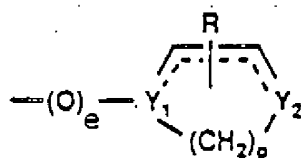
m znamená 1 až 8,

n znamená 0 až 8, přičemž

n+m je rovno 2 až 8,

X znamená atom síry, atom kyslíku, skupinu NR", skupinu CR'R', skupinu CR'=CR', skupinu CONR", skupinu NR"-CO nebo skupinu CHR'-O nebo vazbu,

Y znamená atom síry, atom kyslíku, skupinu NR", skupinu CR'R', skupinu CR'=CR', skupinu CO-NR", skupinu NR"-CO, skupinu CO, skupinu CR'-OH, fenylenovou skupinu, naftylenovou skupinu nebo dusík-obsahující cyklenovou skupinu obecného vzorce



ve kterém

Y_1 a Y_2 nezávisle znamenají skupinu CR' nebo atom dusíku za předpokladu, že alespoň jeden z Y_1 nebo Y_2 znamená atom dusíku,

p znamená 1 až 3,

e znamená 0 nebo 1, přičemž e znamená 0 v případě, že Y_1 znamená atom dusíku,

W a Z znamenají atom dusíku, když $n+m$ je rovno 2 až 6,

W a Z znamenají skupinu CR' , když $n+m$ je rovno 2 až 8 a

jeden z W a Z znamená atom dusíku a druhý z nich znamená skupinu CR' , když $n+m$ je rovno 2 až 8,

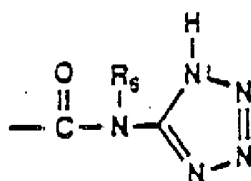
R a R' nezávisle znamenají R_1 nebo R_1 -(nižší alkyl)ovou skupinu nebo sousední skupiny R a/nebo R' společně nebo sousední skupiny R' a R'' společně mohou znamenat $-(CH_2)_Y-$, kde Y znamená 2 až 4, a takto tvořit 4- až 6-členný kruh a párové skupiny R a/nebo R' mohou společně tvořit spiro-substituent $-CH_2-(CH_2)_Z-CH_2-$, kde Z znamená 0 až 4, nebo alkyldienylový substituent $=CHR_5$, kde R_5 znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu,

R'' může znamenat atom vodíku, alkylovou skupinu nebo aralkylovou skupinu,

R_1 znamená atom vodíku, alkylovou skupinu, alkenylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu, aralkylovou skupinu, arylovou skupinu, hydroxy-skupinu, alkoxylovou skupinu, aryl-oxy-skupinu, aralkoxy-skupinu, acylovou skupinu, atom halogenu, amino-skupinu, mono- a dialkylamino-skupinu, aralkyl-amino-skupinu, acylamino-skupinu, karboxylovou skupinu, karbalkoxy-skupinu, karbamoylovou skupinu nebo mono- a dialkylkarbamoylovou skupinu,

R_2 , R_3 a R_4 nezávisle znamenají R_1 , R_1 -(nižší alkyl)ovou skupinu nebo případně substituovanou mono- nebo bicyklickou arylovou nebo heteroarylovou skupinu obsahující 5 až 12 atomů, přičemž každý kruh této skupiny obsahuje 0 až 2 heteroatomy zvolené z množiny zahrnující atom dusíku,

- atom kyslíku a atom síry, s výhradou spočívající v tom, že uvedené heteroatomy nejsou sousedními atomy kyslíku a/nebo síry, a v tom, že alespoň jeden z R_2 , R_3 a R_4 znamená uvedenou arylovou nebo heteroarylovou skupinu, nebo
- R_2 a R_3 nebo R_3 a R_4 mohou společně s kruhem, ke kterému jsou připojeny, tvořit případně substituovaný kondenzovaný bicyklický /5,6/-, /6,6/- nebo /7,6/-kruhový systém, který může obsahovat 0 až 2 heteroatomy v každém kruhu, zvolené z množiny zahrnující atom dusíku, atom kyslíku a atom síry, s výhradou spočívající v tom, že uvedené heteroatomy nejsou sousedními atomy kyslíku a/nebo síry,
- R_4 může rovněž znamenat skupinu $X_1-(CH_2)_t-R_3$ za předpokladu, že R_3 znamená uvedený mono- nebo bicyklický arylový kruhový systém; X_1 znamená atom síry, atom kyslíku, skupinu NR'' , skupinu $CR'R'$ nebo skupinu CO a t znamená 1 až 4,
- a
- Q znamená skupinu $COOR_6$, skupinu $COOM$, skupinu $CONR_7R_7$, skupinu CN , skupinu $CONHSO_2R_6$, tetrazolylovou skupinu nebo tetrazolylovou skupinu substituovanou alkylovou skupinou, karboxyalkylovou skupinou nebo karbalkoxyalkylovou skupinou, a skupinu



příčemž

- R_6 znamená atom vodíku, alkylovou skupinu nebo aralkylovou skupinu,
- R_7 znamená atom vodíku, alkylovou skupinu, aralkylovou skupinu nebo cykloalkylovou skupinu,
- M znamená kov nebo amonium a
- R_7 a R_7 mohou společně tvořit 3- až 6-členný kruh, s výhradou spočívající v tom, že R_7 znamená atom vodíku v případě, že R_2 a R_3 společně nebo R_3 a R_4 společně tvoří kondenzovaný kruh a $n+m$ je menší než 5,

příčemž ve výše uvedených významech

alkylová skupina znamená přímou nebo rozvětvenou nasycenou alifatickou uhlovodíkovou skupinu a nižší alkylová skupina znamená alkylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy,

alkenylová skupina znamená přímou nebo rozvětvenou alespoň jednou nenasycenou uhlovodíkovou skupinu se 2 až 6 uhlíkovými atomy,

alkoxylová skupina znamená (nižší alkyl)-O-skupinu,

cykloalkylová skupina znamená nasycený cyklický alifatický uhlovodíkový kruh se 3 až 6 uhlíkovými atomy,

arylová skupina znamená částečně nebo úplně nenasycený karbocyklický nebo heterocyklický kruh,

aralkylová skupina znamená alkylovou skupinu substituovanou arylovou skupinou a

acylová skupina znamená skupinu odvozenou od alkanové kyseliny odstraněním její hydroxylové skupiny,

nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

2. Sloučenina podle nároku 1, ve které

m znamená 1,

n znamená 1 až 7,

X znamená atom síry nebo atom kyslíku,

Y znamená atom kyslíku nebo skupinu CH_2 ,

Z znamená atom dusíku,

W znamená skupinu CR' ,

R a R' nezávisle znamenají atom vodíku nebo alkylovou skupinu,

R_2 a R_4 nezávisle znamenají atom vodíku nebo arylovou skupinu zvolenou z množiny zahrnující fenylovou skupinu, thienylovou skupinu nebo furylovou skupinu, která může být substituována 1 až 2 substituenty nezávisle zvolenými z

množiny zahrnující alkylovou skupinu, alkoxylovou skupinu, methyendioxy-skupinu, atom halogenu, trifluomethylovou skupinu, alkylthio-skupinu, nitro-skupinu, amino-skupinu, mono- a dialkylamino-skupinu, acetamidovou skupinu, trifluoracetamidovou skupinu nebo benzamidovou skupinu, za předpokladu, že alespoň jeden z R_2 a R_4 znamená uvedenou arylovou skupinu,

R_3 znamená atom vodíku nebo společně s R_2 může tvořit kondenzovaný benzenový kruh, který může být dále substitován atomem halogenu, alkylovou skupinou nebo alkoxylovou skupinou,

a

Q znamená skupinu COOR_6 , skupinu COONa , skupinu CONR_7R_7 nebo tetrazolylovou skupinu, kde R_6 a R_7 nezávisle znamenají atom vodíku nebo alkylovou skupinu.

3. Sloučenina podle nároku 1, ve které

m znamená 2 až 7,

n znamená 0,

X znamená vazbu,

Y znamená atom síry nebo atom kyslíku,

W a Z znamenají atom dusíku,

R znamená atom vodíku,

R' nezávisle znamená atom vodíku nebo skupinu $(\text{CH}_2)_x\text{-R}_1$, ve které x znamená 0 až 2 a R_1 znamená atom vodíku, alkylovou skupinu, aralkylovou skupinu, arylovou skupinu nebo atom halogenu,

R_2 , R_3 a R_4 nezávisle znamenají atom vodíku nebo arylovou skupinu zvolenou z množiny zahrnující fenylovou skupinu, thienylovou skupinu nebo furylovou skupinu, která může být substituována 1 až 2 substituenty nezávisle zvolenými z množiny zahrnující alkylovou skupinu, alkoxylovou skupinu, hydroxy-skupinu, acetoxy-skupinu, benzyloxy-skupinu, methyendioxy-skupinu, ethyendioxy-skupinu, aminomethylenoxy-skupinu, aminovinylenovou skupinu, atom halogenu,

- halogenalkylovou skupinu, alkylthio-skupinu, nitro-skupinu, amino-skupinu, mono- a dialkylamino-skupinu, acetamidovou skupinu, ureido-skupinu, trifluoracetamidovou skupinu nebo benzamidovou skupinu nebo arylovou skupinu zvolenou z množiny zahrnující imidazolovou skupinu, thiazolovou skupinu nebo pyridylovou skupinu, která může být substituována 1 až 2 substituenty nezávisle zvolenými z množiny zahrnující alkylovou skupinu, alkoxylovou skupinu, hydroxy-skupinu, acetoxy-skupinu, benzoyloxyskupinu, atom halogenu, halogenalkylovou skupinu, alkylthio-skupinu, nitro-skupinu, amino-skupinu, mono- a dialkylamino-skupinu, acetamidovou skupinu, trifluoracetamidovou skupinu nebo benzamidovou skupinu, za předpokladu, že alespoň jeden z R_2 , R_3 a R_4 znamená uvedenou arylovou skupinu, nebo R_3 společně s R_2 může tvořit kondenzovaný benzenový kruh, který může být dále substituován atomem halogenu, alkylovou skupinou nebo alkoxylovou skupinou,
- a
- Q znamená skupinu COOR_6 , skupinu COONa , skupinu CONR_7R_7 nebo tetrazolylovou skupinu, kde R_6 znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu a R_7 znamená atom vodíku nebo může znamenat alkylovou skupinu v případě, kdy R_3 společně s R_2 tvoří kondenzovaný benzenový kruh a $n+m$ je menší než 5.
4. Sloučenina podle nároku 1, ve které
- m znamená 2 až 8,
- n znamená 0,
- X znamená vazbu,
- Y znamená atom síry nebo atom kyslíku,
- Z znamená atom dusíku,
- W znamená skupinu CR' ,
- R znamená atom vodíku,
- R' nezávisle znamená atom vodíku nebo skupinu $(\text{CH}_2)_x\text{-R}_1$, ve které x znamená 0 až 2 a R_1 znamená atom vodíku, alkylovou skupinu, aralkylovou skupinu, arylovou skupinu nebo atom

halogenu,

R_2 , R_3 a R_4 nezávisle znamenají atom vodíku, alkylovou skupinu nebo arylovou skupinu zvolenou z množiny zahrnující fenylovou skupinu, thienylovou skupinu nebo furylovou skupinu, která může být substituována 1 až 2 substituenty nezávisle zvolenými z množiny zahrnující alkylovou skupinu, alkoxylovou skupinu, hydroxy-skupinu, acetoxy-skupinu, benzoyloxyskupinu, methylendioxy-skupinu, ethylendioxy-skupinu, aminomethylenoxy-skupinu, aminovinylenovou skupinu, atom halogenu, halogenalkylovou skupinu, alkylthio-skupinu, nitro-skupinu, amino-skupinu, mono- a dialkylamino-skupinu, acetamidovou skupinu, ureido-skupinu, trifluoracetamidovou skupinu nebo benzamidovou skupinu nebo arylovou skupinu zvolenou z množiny zahrnující imidazolovou skupinu, thiazolovou skupinu nebo pyridylovou skupinu, která může být substituována 1 až 2 substituenty nezávisle zvolenými z množiny zahrnující alkylovou skupinu, alkoxylovou skupinu, hydroxy-skupinu, acetoxy-skupinu, benzoyloxyskupinu, atom halogenu, halogenalkylovou skupinu, alkylthio-skupinu, nitro-skupinu, amino-skupinu, mono- a dialkylamino-skupinu, acetamidovou skupinu, trifluoracetamidovou skupinu nebo benzamidovou skupinu, za předpokladu, že alespoň jeden z R_2 , R_3 a R_4 znamená uvedenou arylovou skupinu a v případě více než jedné uvedené arylové skupiny jsou tyto arylové skupiny ve vzájemné konfiguraci orto,

a

Q znamená skupinu COOR_6 , skupinu COONa , skupinu CONR_7R_7 nebo tetrazolylovou skupinu, kde R_6 a R_7 nezávisle znamenají atom vodíku nebo alkylovou skupinu.

5. Sloučenina podle nároku 1, ve které

m znamená 2 až 8,

n znamená 0,

X znamená atom síry nebo atom kyslíku,

Y znamená vazbu,

- Z znamená atom dusíku,
W znamená skupinu CR',
R znamená atom vodíku,
R' nezávisle znamená atom vodíku nebo skupinu $(CH_2)_x-R_1$, ve které x znamená 0 až 2 a R_1 znamená atom vodíku, alkylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu, aralkylovou skupinu, arylovou skupinu nebo atom halogenu,

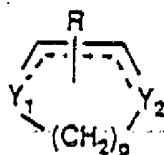
R_2 , R_3 a R_4 nezávisle znamenají atom vodíku, R' nebo arylovou skupinu zvolenou z množiny zahrnující fenylovou skupinu, thienylovou skupinu nebo furylovou skupinu, která může být substituována 1 až 2 substituenty nezávisle zvolenými z množiny zahrnující alkylovou skupinu, alkoxylovou skupinu, methylendioxy-skupinu, atom halogenu, halogenalkylovou skupinu, alkylthio-skupinu, nitro-skupinu, amino-skupinu, mono- a dialkylamino-skupinu, acetamidovou skupinu, tri-fluoracetamidovou skupinu nebo benzamidovou skupinu, za předpokladu, že alespoň jeden z R_2 , R_3 a R_4 znamená uvedenou arylovou skupinu,

a

Q znamená skupinu $COOR_6$, skupinu $COONa$, skupinu $CONR_7R_7$ nebo tetrazolylovou skupinu, kde R_6 a R_7 nezávisle znamenají atom vodíku nebo alkylovou skupinu.

6. Sloučenina podle nároku 1, ve které

- n znamená 0 až 4,
m znamená 0 až 5, přičemž
n+m je rovno 0 až 6,
X znamená atom síry, atom kyslíku, skupinu $CR'=CR'$ nebo skupinu $CHR'-O$,
Y znamená fenylovou skupinu nebo heterocyklický kruh obecného vzorce



ve kterém Y_1 a Y_2 nezávisle znamenají skupinu CR' nebo atom dusíku za předpokladu, že alespoň jeden z Y_1 a Y_2 znamená atom dusíku, a p znamená 1 až 3,

Z znamená atom dusíku,

W znamená skupinu CR' ,

R a R' nezávisle znamenají atom vodíku nebo skupinu $(CH_2)_x-R_1$, ve které x znamená 0 až 2,

R_1 znamená atom vodíku, alkylovou skupinu, aralkylovou skupinu, arylovou skupinu nebo atom halogenu,

R_2 znamená atom vodíku, alkylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu nebo arylovou skupinu zvolenou z množiny zahrnující fenylovou skupinu, thienylovou skupinu nebo furylovou skupinu, která může být substituována 1 až 2 substituenty nezávisle zvolenými z množiny zahrnující alkylovou skupinu, alkoxylovou skupinu, methylendioxy-skupinu, atom halogenu, halogenalkylovou skupinu, alkythio-skupinu, nitro-skupinu, amino-skupinu, mono- a dialkylamino-skupinu, acetamidovou skupinu, trifluoracetamidovou skupinu nebo benzamidovou skupinu,

R_3 znamená atom vodíku,

R_4 znamená atom vodíku nebo arylovou skupinu zvolenou z množiny zahrnující fenylovou skupinu, thienylovou skupinu nebo furylovou skupinu, která může být substituována 1 až 2 substituenty nezávisle zvolenými z množiny zahrnující alkylovou skupinu, alkoxylovou skupinu, methylendioxy-skupinu, atom halogenu, halogenalkylovou skupinu, alkylthio-skupinu, nitro-skupinu, amino-skupinu, mono- a dialkylamino-skupinu, acetamidovou skupinu, trifluoracetamidovou skupinu nebo benzamidovou skupinu, za předpokladu, že alespoň jeden z R_2 a R_4 znamená uvedenou arylovou skupinu,

a

Q znamená skupinu $COOR_6$, skupinu $COONa$, skupinu $CONR_7R_7$ nebo tetrazolylovou skupinu, kde R_6 a R_7 nezávisle znamenají atom vodíku nebo alkylovou skupinu.

7. Sloučenina podle nároku 1, ve které

m	znamená 1 až 4,
n	znamená 1 až 5,
X	znamená atom síry nebo atom kyslíku,
Y	znamená skupinu CO-NR", skupinu NR"-CO, skupinu CO nebo skupinu CR'OH,
Z	znamená atom dusíku,
W	znamená skupinu CR',
R	znamená atom vodíku,
R'	nezávisle znamená atom vodíku nebo skupinu (CH ₂) _x -R ₁ , kde x znamená 0 až 2,
R"	znamená atom vodíku, alkylovou skupinu nebo aralkylovou skupinu,
R ₁	znamená atom vodíku, alkylovou skupinu, aralkylovou skupinu, arylovou skupinu nebo atom halogenu,
R ₂	znamená atom vodíku, alkylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu nebo arylovou skupinu zvolenou z množiny zahrnující fenylovou skupinu, thienylovou skupinu nebo furylovou skupinu, která může být substituována 1 až 2 substituenty nezávisle zvolenými z množiny zahrnující alkylovou skupinu, alkoxylovou skupinu, methylendioxy-skupinu, atom halogenu, halogenalkylovou skupinu, alkylthio-skupinu, nitro-skupinu, aminovou skupinu, mono- a dialkylaminovou skupinu, acetamidovou skupinu, trifluoracetamidovou skupinu nebo benzamidovou skupinu,
R ₃	znamená atom vodíku,
R ₄	znamená atom vodíku nebo arylovou skupinu zvolenou z množiny zahrnující fenylovou skupinu, thienylovou skupinu nebo furylovou skupinu, která může být substituována 1 až 2 substituenty nezávisle zvolenými z množiny zahrnující alkylovou skupinu, alkoxylovou skupinu, methylendioxy-skupinu, atom halogenu, halogenalkylovou skupinu, alkylthio-skupinu, nitro-skupinu, amino-skupinu, mono- a dialkylamino-skupinu, acetamidovou skupinu, trifluoracetamidovou skupinu nebo benzamidovou skupinu, za předpokladu, že alespoň jeden z R ₂ a R ₄ znamená uvedenou arylovou skupinu

Q znamená skupinu COOR_6 , skupinu COONa , skupinu CONR_7R_7 nebo tetrazolylovou skupinu, kde R_6 a R_7 nezávisle znamenají atom vodíku nebo alkylovou skupinu.

8. Sloučenina podle nároku 1, ve které

$m+n$ je rovno 2 až 8,

X znamená atom síry, atom kyslíku, skupinu $\text{CR}'\text{R}'$ nebo skupinu $\text{CR}'=\text{CR}'$,

Y znamená skupinu $\text{CR}'\text{R}'$,

Z a W znamenají skupinu CR' ,

R nezávisle znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu,

R' nezávisle znamená atom vodíku, alkylovou skupinu, aralkylovou skupinu, arylovou skupinu nebo atom halogenu,

R_2 znamená atom vodíku, alkylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu nebo arylovou skupinu zvolenou z množiny zahrnující fenylovou skupinu, thienylovou skupinu nebo furylovou skupinu, která může být substituována 1 až 2 substituenty nezávisle zvolenými z množiny zahrnující alkylovou skupinu, alkoxylovou skupinu, methylendioxy-skupinu, atom halogenu, halogenalkylovou skupinu, alkylthio-skupinu, nitro-skupinu, amino-skupinu, mono- a dialkylamino-skupinu, acetamidovou skupinu, trifluoracetamidovou skupinu nebo benzamidovou skupinu,

R_3 znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu,

R_2 a R_3 společně mohou tvořit kondenzovaný benzenový kruh, který může být substituován substituovaným nebo nesubstituovaným R_1 mono- nebo bicyklickým arylovým kruhem a/nebo dále substituován atomem halogenu, alkylovou skupinou, alkoxylovou skupinou nebo aralkoxylovou skupinou,

R_4 znamená atom vodíku nebo arylovou skupinu zvolenou z množiny zahrnující fenylovou skupinu, thienylovou skupinu nebo furylovou skupinu, která může být substituována 1 až 2 substituenty nezávisle zvolenými z množiny zahrnující alkylovou skupinu, alkoxylovou skupinu, methylendioxy-skupinu, atom halogenu, halogenalkylovou skupinu, alkylthio-

skupinu, nitro-skupinu, amino-skupinu, mono- a dialkyl-amino-skupinu, acetamidovou skupinu, trifluoracetamidovou skupinu nebo benzamidovou skupinu, za předpokladu, že alespoň jeden z R_2 a R_4 znamená uvedenou arylovou skupinu, a

Q znamená skupinu COOR_6 , skupinu COONa , skupinu CONR_7R_7 nebo tetrazolylovou skupinu, kde R_6 znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu a R_7 znamená atom vodíku nebo může znamenat alkylovou skupinu v případě, že R_2 a R_3 tvoří společně kondenzovaný benzenový kruh a $m+n$ je menší než 5.

9. Sloučenina podle nároku 1, ve které

$m+n$ je rovno 2 až 7,

X znamená atom síry, atom kyslíku, skupinu $\text{CR}'\text{R}'$ nebo skupinu $\text{CR}'=\text{CR}'$,

Y znamená skupinu $\text{CR}'\text{R}'$,

Z znamená atom dusíku nebo skupinu CR' ,

W znamená CR' ,

R znamená atom vodíku,

R' nezávisle znamená atom vodíku, alkylovou skupinu, aralkylovou skupinu, arylovou skupinu nebo atom halogenu,

R'' znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu,

R_2 znamená atom vodíku, alkylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu, atom halogenu nebo arylovou skupinu zvolenou z množiny zahrnující fenylovou skupinu, thienylovou skupinu nebo furylovou skupinu, která může být substituována 1 až 2 substituenty nezávisle zvolenými z množiny zahrnující alkylovou skupinu, alkoxylovou skupinu, methylenedioxy-skupinu, atom halogenu, halogenalkylovou skupinu, alkylthio-skupinu, nitro-skupinu, amino-skupinu, mono- a dialkylamino-skupinu, acetamidovou skupinu, trifluoracetamidovou skupinu nebo benzamidovou skupinu,

R_3 znamená atom vodíku nebo arylovou skupinu zvolenou z množiny zahrnující fenylovou skupinu, thienylovou skupinu nebo furylovou skupinu, která může být substituována 1 až 2 sub-

stituenty nezávisle zvolenými z množiny zahrnující alkylovou skupinu, alkoxylovou skupinu, methylendioxy-skupinu, atom halogenu, halogenalkylovou skupinu, alkylthio-skupinu, nitro-skupinu, amino-skupinu, mono- a dialkylamino-skupinu, acetamidovou skupinu, trifluoracetamidovou skupinu nebo benzamidovou skupinu, za předpokladu, že alespoň jeden z R_2 a R_4 znamená uvedenou arylovou skupinu,

R_4 znamená skupinu $X_1-(CH_2)_q-R_3$, ve které X_1 znamená atom kyslíku, skupinu NR'' , skupinu $CR'R'$ nebo skupinu CO a q znamená 1 až 4,

a

Q znamená skupinu $COOR_6$, skupinu $COONa$, skupinu $CONR_7R_7$ nebo tetrazolylovou skupinu, kde R_6 a R_7 nezávisle znamenají atom vodíku nebo alkylovou skupinu.

10. Sloučenina podle nároku 1, ve které alespoň jeden z R_2 , R_3 a R_4 znamená substituovanou nebo nesubstituovanou mono- nebo bicyklickou arylovou nebo heteroarylovou skupinu nebo R_2 a R_3 společně nebo R_3 a R_4 společně znamenají kondenzovaný kruh a mohou být případně substituovány, přičemž uvedená substituce je nezávisle zvolena z množiny zahrnující alkylovou skupinu, alkoxylovou skupinu, hydroxy-skupinu, acetoxy-skupinu, benzoyloxy-skupinu, methylendioxy-skupinu, ethylendioxy-skupinu, aminomethylenoxy-skupinu, aminovinylenovou skupinu, atom halogenu, halogenalkylovou skupinu, thio-skupinu, alkylthio-skupinu, nitro-skupinu, amino-skupinu, mono- a dialkylamino-skupinu, cykloalkylamino-skupinu, ~~acetamido~~-skupinu, ureido-skupinu, trifluoracetamidovou skupinu, benzamidovou skupinu, karboxy-skupinu, alkoxykarbonylovou skupinu, karbamoylovou skupinu, mono- a dialkylkarbamoylovou skupinu nebo arylkarbamoylovou skupinu.

11. Sloučenina podle nároku 1, kterou je kyselina 2,2-dimethyl-6-/(4,6-difenyl-2-pyridyl)oxy/hexanová nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

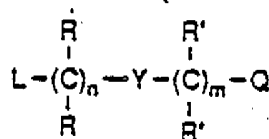
12. Sloučenina podle nároku 1, kterou je kyselina 2-ethyl-6-/(4,6-difenyl-2-pyridyl)oxy/hexanová nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

13. Sloučenina podle nároku 1, kterou je kyselina 2-ethyl-2-methyl-6-/(4,6-difenyl-2-pyridyl)oxy/hexanová nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

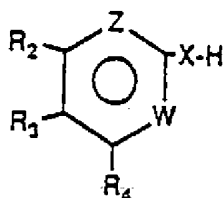
14. Sloučenina podle nároku 1, kterou je kyselina 2-methyl-6-//4-(3,4-methylenedioxyfenyl)-6-fenyl-2-pyridyl/oxy/hexanová nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

15. Sloučenina podle nároku 1, kterou je 5-/1,1-dimethyl-5-/(4,6-difenyl-2-pyridyl)oxy/pentyl/-/1H/-tetrazol nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl.

16. Způsob přípravy sloučeniny podle nároku 1, v y z n a č e n ý t í m , že se sloučenina obecného vzorce

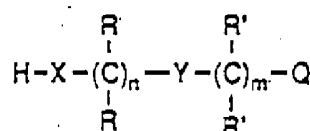


ve kterém Q znamená nitrilovou, esterovou nebo tetrazolylovou skupinu a L znamená odštěpitelnou skupinu, uvede v bázičském prostředí v reakci se sloučeninou obecného vzorce

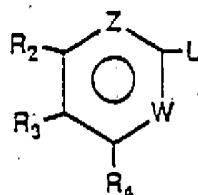


a v případě, že je žádoucí připravit sloučeninu, ve které Q znamená karboxylovou skupinu, převede se získaný ester na kyselinu a/nebo se získaný produkt případně převede na sůl.

17. Způsob přípravy sloučeniny podle nároku 1, v y z n a č e -
n ý t í m , že se hydroxy-, thiol- nebo amino-sloučenina obecného vzorce

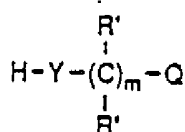


ve kterém Q znamená nitrilovou, esterovou nebo tetrazolylovou skupinu, uvede v reakci se sloučeninou obecného vzorce

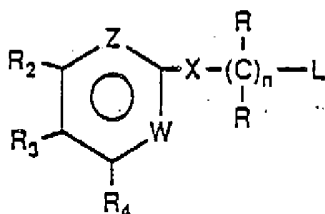


ve kterém L znamená odštěpitelnou skupinu, a v případě, že je žádoucí připravit sloučeninu, ve které Q znamená karboxylovou skupinu, převede se získaný ester na kyselinu a/nebo se získaný produkt případně převede na sůl.

18. Způsob přípravy sloučeniny podle nároku 1, v y z n a č e -
n ý t í m , že se sloučenina obecného vzorce

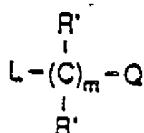


ve kterém Q znamená nitrilovou, esterovou nebo tetrazolylovou skupinu a L znamená odštěpitelnou skupinu, uvede v základním prostředí v reakci se sloučeninou obecného vzorce

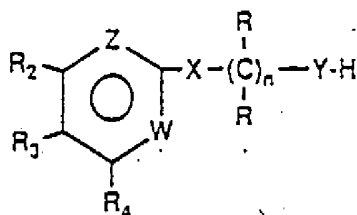


a v případě, že je žádoucí připravit sloučeninu, ve které Q znamená karboxylovou skupinu, převede se získaný ester na kyselinu a/nebo se získaný produkt případně převede na sůl.

19. Způsob přípravy sloučeniny podle nároku 1, v y z n a č e - n ý t í m , že se sloučenina obecného vzorce

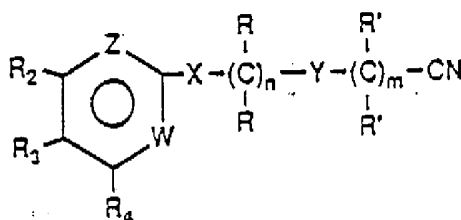


ve kterém Q znamená nitrilovou, esterovou nebo tetrazolylovou skupinu a L znamená odštěpitelnou skupinu, uvede v reakci s hydroxy-, thiol- nebo amino-sloučeninou obecného vzorce



a v případě, že je žádoucí připravit sloučeninu, ve které Q znamená karboxylovou skupinu, převede se získaný ester na kyselinu a/nebo se získaný produkt případně převede na sůl.

20. Způsob přípravy sloučeniny podle nároku 1, v y z n a č e n ý t í m , že se nitril obecného vzorce



konvertuje libovolným známým způsobem pro konverzi nitrilové skupiny na karboxylovou, amidovou nebo 5-tetrazolylovou skupinu, při kterém nedochází ke změně zbytku molekuly.

21. Způsob přípravy sloučeniny podle nároku 1, ve které R₂ a/nebo R₄ obsahují amino-substituent, v y z n a č e n ý t í m , že se produkt podle nároku 1, ve kterém uvedená skupina obsahuje nitro-substituent, konvertuje libovolným známým způsobem pro redukci nitro-skupiny na amino-skupinu, při kterém nedochází ke změně zbytku molekuly, a získaný produkt se případně převede na sůl.

22 Způsob přípravy sloučeniny podle nároku 1, ve které R₂ a/nebo R₄ obsahují alkylamino- nebo dialkylamino-substituent,

v y z n a č e n ý t í m , že se produkt podle nároku 1, ve kterém uvedená skupina obsahuje amino-substituent, konvertuje libovolným známým způsobem pro alkylaci amino-skupiny, při kterém nedochází ke změně zbytku molekuly, a získaný produkt se případně převede na sůl.

23. Způsob přípravy sloučeniny podle nároku 1, ve které R_1 a/nebo R_2 obsahují benzoylamino- nebo trifluoracetamido-substituent, v y z n a č e n ý t í m , že se produkt podle nároku 1, ve kterém uvedená skupina obsahuje amino-substituent, konvertuje libovolným známým způsobem pro acylaci amino-skupiny, při kterém nedochází ke změně zbytku molekuly.

24. Farmaceutická kompozice, v y z n a č e n á t í m , že obsahuje alespoň jednu sloučeninu podle nároku 1 v kombinaci s farmaceuticky přijatelným ředidlem nebo farmaceuticky přijatelnou pomocnou látkou.

25. Sloučenina definovaná v nároku 1, pro použití k léčení hypersensitivních onemocnění u lidí a savců.

26. Sloučenina definovaná v nároku 1, pro použití k léčení zánětlivých onemocnění u lidí a savců.

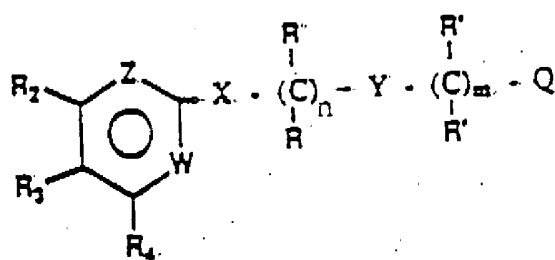
Zastupuje:

JUDr. Jarmila Tráplová

009443	09. III. 93	URAD PRŮMYSLOVÉHO VLASTNICTVÍ	Příl.
--------	-------------	-------------------------------------	-------

-XIX-
-XIX-

Vzorec pro anotaci ~~X~~



PRIL.
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNÍČTVO
URAD
25. 1. 93
00510
003068
2. J.

W. 21