

PATENTOVÝ SPIS

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **1999-4023**
(22) Přihlášeno: **14.05.1998**
(30) Právo přednosti: **14.05.1997 US 60/047020**
(40) Zveřejněno: **11.07.2001**
(Věstník č. 7/2001)
(47) Uděleno: **21.10.2009**
(24) Oznámení o udělení ve Věstníku: **02.12.2009**
(Věstník č. 48/2009)
(86) PCT číslo: **PCT/US1998/009781**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 1998/051662**

(11) Číslo dokumentu:

301 183

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.:
C07C 323/20 (2006.01)
A61K 31/192 (2006.01)
A61K 31/10 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)

(56) Relevantní dokumenty:

EP 348 203; EP 317 165; EP 621 255; EP 407 788; EP 190 682; WO 96/12703.

(73) Majitel patentu:

ATHEROGENICS, INC., Noroross, GA, US

(72) Původce:

Medford Russell M., Atlanta, GA, US

Somers Patricia K., Atlanta, GA, US

Hoong Lee K., Duluth, GA, US

Meng Charles Q., Noroross, GA, US

(74) Zástupce:

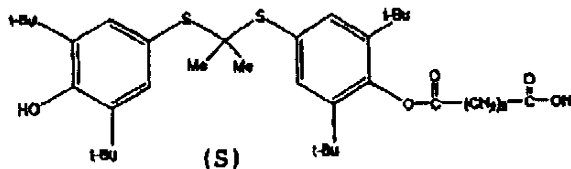
JUDr. Petr Kalenský, Hálkova 2, Praha 2, 12000

(54) Název vynálezu:

Sloučenina a farmaceutický prostředek s jejím obsahem

(57) Anotace:

Nová sloučenina vzorce (S) nebo její farmaceuticky přijatelná sůl a také farmaceutický prostředek pro léčení nemoci zprostředkované exprese VCAM-1, který obsahuje účinné množství svrchu uvedené sloučeniny nebo její farmaceuticky přijatelné soli a farmaceuticky přijatelný nosič. Farmaceutický prostředek je zvláště vhodný pro ošetřování kardiovaskulárních a zánětlivých onemocnění.



CZ 301183 B6

Sloučenina a farmaceutický prostředek s jejím obsahem

Oblast techniky

5

Tento vynález se týká nové, dále popsané sloučeniny a farmaceutického prostředku pro léčení nemoci zprostředkované expresí VCAM-1, která obsahuje takovou sloučeninu.

10 Dosavadní stav techniky

Onemocnění srdečních koronárních cév (CHD, coronary heart disease) zůstává hlavní příčinou smrti v průmyslových zemích. Primární příčinou CHD je ateroskleróza, onemocnění vyznačující se ukládáním lipidů v cévní stěně arterií, které vede ke zúžení cévního průsvitu a nakonec ke kornatění cévního systému.

Protože se ateroskleróza projevuje svou hlavní klinickou komplikací, ischemickou chorobou srdeční, je v průmyslových zemích stále hlavní příčinou smrti. Nyní se tedy přijímá, že ateroskleróza může začít lokálním poškozením arteriálních endotelií s následnou proliferací arteriálních buněk hladkého svalstva od mediální vrstvy k intimní vrstvě spolu s ukládáním lipidů a hromaděním pěnových buněk v místě poškození. Protože se vytvářejí aterosklerotické pláty, postupně se stále více uzavírá postižená céva, a to může časem vést k ischemii nebo infarktu. Tudiž je žádoucí poskytnout způsoby inhibice rozvoje aterosklerózy u pacienta, který to potřebuje.

25

Kardiovaskulární onemocnění se připojuje k několika kauzativním faktorům, které zahrnují hypercholesterolemii, hyperlipidémii a expresi VCAM-1 u cévních endoteliálních buněk.

Exprese VCAM-1

30

Adheze leukocytů na endotel představuje základní, časný jev u široké škály zánětlivých stavů zahrnujících aterosklerózu, autoimunitní onemocnění a bakteriální a virové infekce. Mobilizace leukocytů k endotelu započne, jakmile indukovatelné receptory adhezních molekul na povrchu endoteliálních buněk vzájemně reagují s protireceptory na imunitních buňkách. Cévní endoteliální buňky určují, jaký typ leukocytů (monocyty, lymfocyty nebo neutrofily) se mobilizuje selektivní expresí specifických adhezních molekul, jako například adhezní molekuly cévní buňky-1 (VCAM-1), intracelulární adhezní molekuly-1 (ICAM-1) a E-selektinu. V nejčasnějším stadiu aterosklerotické léze se zde nachází endoteliální exprese VCAM-1 a selektivní mobilizace mononukleárních leukocytů, které exprimují integrinový protireceptor VLA-4. Díky selektivní expresi VLA-1 na monocitech a leukocytech, avšak nikoli neutrofilech, je VCAM-1 důležitá při zprostředkování selektivní adheze mononukleárních leukocytů. Následná konverze leukocytů na pěnové makrofágy má za následek syntézu široké škály zánětlivých cytokinů, růstových faktorů a chemotaktických faktorů, které napomáhají šířit mobilizaci leukocytů a destiček, proliferaci buněk hladké svaloviny, aktivaci endoteliálních buněk a syntéze extracelulární matrix charakteristické pro stárnutí aterosklerotického plaku.

45

VCAM-1 je mediátorem chronických zánětlivých onemocnění, jako například astmatu, revmatoidní artritidy a autoimunitního diabetu. Například je známo, že u astmatiků je zvýšená exprese VCAM-1 a ICAM-1 /Pilewski J.M. a kol., Am. J. Respir. Cell Moll. Biol. 12, 1-3 (1995); Ohkawara Y. a kol., Am. J. Respir. Cell Moll. Biol. 12, 4-12 (1995)/. Navíc blokáda integrinových receptorů pro VCAM-1 a ICAM-1 (VLA-4 a LFA-1) potlačila jak časnou, tak i pozdní fázi reakce u kryšního modelu alergických reakcí dýchacích cest senzitizedovaného ovalbuminem /Rabb A. a kol., J. Respir. Care Med. 149, 1186-1191 (1994)/. Je také zvýšená exprese endoteliálních adhezních molekul včetně VCAM-1 v mikrocirkulaci revmatoidního synovia /Koch A.E. a kol., Lab. Invest. 64, 313-322 (1991); Morales-Ducet J. a kol., Immunol. 149, 1421-

55

1431 (1992)/. Neutralizace protilátek orientovaných proti VCAM-1 nebo jejímu protireceptoru VLA-4 může opozdit nástup diabetu u modelu myši (NOD myši), u kterého se onemocnění spontánně vyvíjí. /Yang X.D. a kol., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90, 10 494–10 498 (1993); Burkly L.C. a kol., Diabetes 43, 523–534 (1994); Baron J.L. a kol., J. Clin. Invest 93, 1700–1708 (1994)/. Monoklonální protilátky proti VCAM-1 mohou mít také příznivý účinek u zvířecích modelů rejekce transplantátu, což naznačuje, že inhibitory exprese VCAM-1 mohou být užitečné při předcházení rejekci transplantátu /Oroz C.G. a kol., Immunol. Lett. 32, 7–12 (1992)/.

VCAM-1 se buňkami exprimuje jak v podobě vázané na membránu, tak i v solubilní podobě. Ukázalo se, že solubilní podoba VCAM-1 in vitro indukuje chemotaxi vaskulárních endoteliálních buněk a stimuluje angiogenní reakci rohovky u krysy /Koch A.F. a kol., Nature 376, 517–519 (1995)/. Inhibitory exprese solubilní VCAM-1 mají potenciální terapeutickou hodnotu při léčbě onemocnění se silnou angiogenní složkou, která zahrnují nádorový růst a metastázy /Folkman J. a Shing Y., Biol. Chem., 10 931–10 934 (1992)/.

VCAM-1 se u kultivovaných lidských vaskulárních endoteliálních buněk exprimuje po aktivaci lipopolysacharidem (LPS) a cytokiny, jako například interleukinem (IL-1) a tumor nekrotizujícím faktorem (TNF- α). Tyto faktory nejsou selektivní pro aktivaci exprese adhezni molekuly buňky.

Patent US 5 380 747 podle Medforda a kol. poučuje o použití dithiokarbamatů, jako například pyrrolidindithiokarbamatů k ošetřování kardiovaskulárních a jiných zánětlivých onemocnění.

Patent US 5 750 351 podle Medforda a kol. a WO 96/30415 podle Emory University popisuje objev, že polynenasycené mastné kyseliny (polyunsaturated fatty acids, PUFAs) a jejich hydroperoxydy (ox-PUFAs), které jsou důležitými složkami oxidativně modifikovaných lipoproteinů s nízkou hustotou (LDL), zvyšují expresi VCAM-1, avšak nikoliv intracelulární adhezni molekuly-1 (ICAM-1) nebo E-selektinu, u lidských aortálních endoteliálních buněk mechanismem, který není zprostředkovan cytokiny nebo jinými necytokinovými signály. To je podstatný objev důležité a dříve neznámé biologické cesty imunitních odpovědí zprostředkovaných VCAM-1.

Genovou expresi VCAM-1, avšak nikoli v ICAM-1 nebo E-selektinu, na buněčném povrchu zvyšují jako nevymezující příklady kyselina linolová, kyselina linolenová, kyselina arachidonová, hydroperoxid kyseliny linolové (13-HPODE) a hydroperoxid kyseliny arachidonové (15-HPETE). Nasycené mastné kyseliny (jako například kyselina stearová) a mononenasycené mastné kyseliny (jako například kyselina olejová) nezvyšují expresi VCAM-1, ICAM-1 nebo E-selektinu.

Indukce VCAM-1 pomocí PUFAs a jejich hydroperoxidů mastných kyselin je potlačena dithiokarbamáty, včetně pyrrolidindi thiokarbamatů (PDTC). To ukazuje, že indukce je zprostředkována oxidovanou signální molekulou, a že indukci se předchází, jestliže se blokuje oxidace molekuly (tj. nedojde k oxidaci), zvrátí se (tj. signální molekula se redukuje), nebo jestli že se jinak předejde interakci redoxního modifikovaného signálu s jeho regulačním cílovým místem.

Buňky, které jsou chronicky vystaveny vyšším nebo normálním hladinám polynenasycených mastných kyselin nebo jejich oxidovaným protikladům, mohou iniciovat imunitní odpověď, která je normální, a která nemá podíl na přítomném ohrožení, vedoucím k chorobnému stavu. Hyper-senzitizace vaskulárních endoteliálních buněk na PUFAs a ox-PUFAs může urychlit tvorbu například aterosklerotického plátu.

Na základě těchto objevů byl popsán ve WO 95/30415 způsob ošetřování aterosklerózy, postangioplastické restenózy, onemocnění koronárních arterií, angíny, onemocnění malých arterií a jiných kardiovaskulárních onemocnění, stejně jako nekardiovaskulárních zánětlivých onemocnění zprostředkovaných VCAM-1, který zahrnuje odstranění, snížení koncentrace nebo předcházení tvorbě oxidovaných polynenasycených mastných kyselin, které zahrnují, ale nejsou omezeny

pouze na oxidovanou kyselinu linolovou ($C_{18}\Delta^{9,12}$), kyselinu linolenovou ($C_{18}\Delta^{6,9,12}$), kyselinu arachidonovou ($C_{20}\Delta^{5,8,11,14}$) a kyselinu eikosatrienovou ($C_{20}\Delta^{8,11,14}$).

- 5 Nevymezující příklady nekardiovaskulárních zánětlivých onemocnění, které jsou zprostředkovány VCAM-1, zahrnují revmatoidní artritidu, astma, dermatitidu a roztroušenou sklerózu.

Hypercholesterolémie a hyperlipidémie

- 10 Hypercholesterolémie je důležitý rizikový faktor spojený s kardiovaskulárním onemocněním. Sérové lipoproteiny jsou přenašeči lipidů v cirkulaci. Lipoproteiny se klasifikují podle své hustoty: chylomikrony, lipoproteiny s velmi nízkou hustotou (very low density lipoproteins, VLDL), lipoproteiny s nízkou hustotou (low density lipoproteins, LDL) a lipoproteiny s vysokou hustotou (high density lipoproteins, HDL). Chylomikrony se především účastní transportu triglyceridů potravy a cholesterolu z intestina do tukové tkáně a jater. VLDL transportují endogenně
15 syntetizované triglyceridy z jater do tukové a jiných tkání. LDL transportují cholesterol do periferních tkání a regulují hladiny endogenního cholesterolu v těchto tkáních. HDL transportují cholesterol z periferních tkání do jater. Cholesterol arteriální stěny pochází téměř výhradně z LDL /Brown a Goldenstein, Ann. Rev. Biochem. 52, 223 (1983); Miller, Ann. Rev. Med. 31, 97 (1980)/. U pacientů s nízkými hladinami LDL je rozvoj aterosklerózy vzácný.

- 20 Steinberg a kol., N. Eng. J. Med. 320, 915–924 (1989) se domníval, že přeměna lipoproteinů s nízkou hustotou (LDL) na oxidativně modifikované LDL (ox-LDL) reaktivními formami kyslíku je hlavním jevem, který zahajuje a rozvíjí aterosklerózu. Oxidované LDL mají komplexní strukturu, skládající se nejméně z několika chemicky odlišných oxidovaných látek, z nichž každá,
25 samotná nebo v kombinaci, může regulovat cytokiny aktivovanou genovou expresi adhezní molekuly. Hydroperoxydy mastných kyselin, jako například hydroperoxid kyseliny linolové (13-HPODE), se tvoří z volných mastných kyselin lipoxygenázami a jsou důležitou složkou oxidovaných LDL.

- 30 Předpokládá se, že tvorba oxidovaných lipidů se uskuteční působením systému buněčné lipoxygenázy, a že oxidované lipidy se následně přesunou do LDL. Potom následuje přechodnými propagační reakce uvnitř LDL, katalyzovaná kovy a/nebo sulfhydrylovými sloučeninami. Předchozí výzkumy ukázaly, že modifikace mastných kyselin kultivovaných endoteliálních buněk může změnit jejich citlivost k oxidativnímu poškození, přičemž suplementace polynenasycenými
35 mastnými kyselinami (PUFA) zvyšuje citlivost k oxidativnímu poškození. Suplementace kultivovaných endoteliálních buněk nasycenými nebo mononenasycenými mastnými kyselinami snižuje jejich citlivost k oxidativnímu poškození, zatímco suplementace polynenasycenými mastnými kyselinami (PUFA) zvyšuje citlivost k oxidativnímu poškození.

- 40 Použitím HPLC analýzy s reverzní fází nativních a zmýdelněných tekutých extraktů LDL se ukázalo, že 13-HPODE je predominantní oxidovanou mastnou kyselinou v LDL, oxidovaných vystavení aktivovanými lidskými monocyty. Chronické oxidovaným LDL poskytuje oxidační signál vaskulárním endoteliálním buňkám, možný prostřednictvím specifického hydroperoxidu mastné kyseliny, který selektivně zvyšuje genovou expresi VCAM-1 indukovanou cytokiny.

- 45 Nepříliš dobře definovaným mechanismem odnímají oblasti cévních stěn s predispozicí k ateroskleróze přednostně cirkulující LDL. Málo známou cestou potom endoteliální, hladkého svalstva a/nebo zánětlivé buňky přeměňují LDL na oxidované LDL. Na rozdíl od LDL, které jsou vychytávány LDL receptorem, oxidované LDL vychytávají mohutně monocyty „scavengers“ receptorem, jehož exprese na rozdíl od LDL receptoru není inhibována, jestliže se zvýší obsah
50 intracelulárních lipidů. Tudíž monocyty pokračují ve vychytávání oxidovaných LDL a stávají se lipidy nasycenými makrofágovými pěnovými buňkami, které vytváří tukový proužek.

- 55 Nyní existuje velké množství dokladů ukazujících, že hypercholesterolémie je důležitým rizikovým faktorem spojeným s onemocněním srdce. Například v prosinci 1994 došel National

Institute of Health Consensus Development Conference Panel k závěru, že trvalé snížení zvýšených hladin krevního cholesterolu (přesně krevních hladin LDL-cholesterolu) bude snižovat riziko srdečních příhod způsobených onemocněním koronárních cév.

- 5 Typicky se cholesterol v krvi teplokrevných živočichů přenáší v určitých lipoproteinových komplexech, jako například chylomikronech, lipoproteinech VLDL, LDL a HDL. Široce se připouští, že LDL fungují způsobem, který přímo vyústí v ukládání LDL-cholesterolu v cévní stěně a HDL fungují způsobem, který vyústí ve vychytávání cholesterolu částicemi HDL z cévní stěny a jeho transportu do jater, kde se metabolizuje /Brown a Goldstein, Ann. Rev. Biochem. 52, 223 (1993);
 10 Miller, Ann. Rev. Med. 31, 97 (1980)/. V různých epidemiologických studiích například dobře korelují hladiny LDL cholesterolu s rizikem onemocnění koronárních cév, zatímco hladiny HDL cholesterolu jsou spojeny se srdečním onemocněním koronárních cév naopak /Patton a kol., Clin. Chem. 29, 1980 (1983)/. Obecně se odborníkem v oboru přijímá, že snížení abnormálně vysokých hladin LDL-cholesterolu je účinnou terapií nejen při léčbě hypercholesterolémie, ale
 15 také při léčbě aterosklerózy.

Kromě toho existuje doklad založený na zvířecích a laboratorních poznatcích, že peroxidace LDL lipidů, jako například částí nenasycených mastných kyselin esterů cholesterolu a fosfolipidů LDL, usnadňuje akumulaci cholesterolu v monocitech/makrofázích, které se popřípadě transformují na pěnové buňky a začínají se ukládat v subendoteliální oblasti cévní stěny. Akumulace pěnových buněk v cévní stěně se rozpoznává jako počátečný jev při vytváření aterosklerotického plátu. Tudíž se domnívá, že peroxidace LDL lipidů je důležitým předpokladem pro snadnou akumulaci cholesterolu v cévní stěně, a následnému vytváření aterosklerotického plátu. Například se ukázalo, že monocity/makrofágy vychytávají a degradují nativní LDL v relativně nízkých
 20 koncentracích a bez výrazné akumulace cholesterolu. Na rozdíl od toho se oxidované LDL vychytávají těmi to monocity/makrofágy v mnohem vyšších koncentracích a s výraznou akumulací cholesterolu /Parthasarathy a kol., J. Clin. Invest. 77, 641 (1986)/. Je tudíž žádoucí poskytnout způsob inhibice peroxidace LDL lipidů u pacienta, který to potřebuje.

30 Zvýšené hladiny cholesterolu jsou spojeny s mnoha chorobnými stavy, které zahrnují restenózu, angínu, mozkovou aterosklerózu a xantom. Je žádoucí poskytnout způsob snížení plazmatického cholesterolu u pacientů s výskytem, nebo s rizikem rozvoje restenózy, angíny, mozkové aterosklerózy, xantomu a jiných chorobných stavů spojených se zvýšenými hladinami cholesterolu.

35 Protože se zjistilo, že hypercholesterolémie je způsobená zvýšením LDL (hyperlipidémií), je snahou snížit hladiny LDL dietní léčbou. Existuje několik druhů léčiv, které se obvykle používají ke snížení hladin LDL, zahrnujících sekvestranty žlučových kyselin, kyselinu nikotinovou (niacin) a inhibitory 3-hydroxy-3-methylglutarylkoenzym A-reduktázy (inhibitory HMG CoA-reduktázy). Probukol a fibrátové deriváty se někdy používají jako doplňková léčba, obvykle
 40 v kombinaci s jinými léčebnými postupy. Inhibitory HMG CoA-reduktázy se nazývají statiny nebo vastatiny. Statiny patří mezi v současnosti nejúčinnější obchodně dostupné účinné látky proti hypercholesterolémii a zahrnují pravastatin (Pravchol, Bristol Myers Squibb), atorvastatin (Warner Lambert/Pfizer), simvastatin (Zocor, Merck), lovastatin (Mevacor, Merck) a fluvastatin (Lescol).

45 Záznamy naznačují, že aterogenní účinky lipoproteinů s nízkou hustotou (LDL) mohou být částečně zprostředkovány jejich oxidativní modifikací. Ukázalo se, že probukol má potenciální antioxidační vlastnosti, a že blokuje oxidativní modifikaci LDL. V souladu s těmito zjištěními se ukázalo, že probukol opravdu zpomaluje rozvoj aterosklerózy u LDL receptor deficientních králíků, jak uvádí Carew a kol., Proc. Natl. Acad. Sci USA 84, 7 725-7 729 (1987). Nejspíše je probukol účinný proto, že je velmi dobře rozpustný v tucích a transportuje se lipoproteiny, a tím je chrání proti oxidativnímu poškození.

Probukol chemicky patří k široce používaným potravním doplňkům 2,[3]-*terc*-butyl-4-hydroxy-anisolu (BHA) a 2,6-*diterc*-butyl-4-methylfenolu (BHT). Jeho úplný chemický název je 4,4'-(isopropylidendithio)-bis-(2,6-*diterc*-butylfenol).

- 5 Probukol se přednostně používá ke snížení sérových hladin cholesterolu u pacientů s hypercholesterolemií. Probukol se obvykle podává ve formě tablet dostupných pod ochrannou známkou Lorelco®. Bohužel probukol je ve vodě téměř nerozpustný a nemůže se tudíž aplikovat intra-
 10 venózně. Ve skutečnosti se probukol in vitro díky své malé mísitelnosti. S pufrů a médiem pro buněčnou kultivaci absorbuje buňkami špatně. Pevný probukol se do krve absorbuje málo a vylučuje se v podstatě v nezměněné formě. Dále se probukol ve formě tablety absorbuje u různých pacientů významně odlišnou rychlostí a v odlišných množstvích. V jedné ze studií /Heeg a kol., Plasma levels of probucol in man after single and repeated oral doses, v: La
 15 Nouvelle Presse Medicale 9, 2 990-2 994 (1980)/ se zjistilo, že se vrcholové koncentrace probukolu v séru liší u jednotlivých pacientů faktorem 20. V další studii /Kazua a kol., J. Lipid Res. 32, 197-204 (1991)/ se pozorovala inkorporace probukolu v množství menším než přibližně 1 µg/10⁶ buněk, jestliže se endoteliální buňky 24 h inkubovaly s 50 µM probukolu.

- Patent US 5 262 439 podle Parthasarathy zveřejňuje analoga probukolu se zvýšenou rozpustností ve vodě, ve kterém jsou jedna nebo obě hydroxylové skupiny nahrazeny esterovými skupinami,
 20 které u sloučeniny zvyšují rozpustnost ve vodě. V jednom ze ztělesnění je substituent zvolen ze skupiny, která se skládá z monoesteru nebo diesteru probukolu a kyseliny jantarové, kyseliny glutarové, kyseliny adipové, kyseliny sebové, kyseliny sebakové, kyseliny azelaové nebo kyseliny maleinové. V dalším ztělesnění je derivátem probukolu monoester nebo diester, ve kterém se ester skládá z alkylové nebo alkenylové skupiny, která zahrnuje funkční skupinu
 25 zvolenou ze skupiny skládající se ze skupiny karboxylové kyseliny, aminoskupiny, soli aminoskupiny, amidoskupin a aldehydových skupin.

- Ve skupině francouzských patentů se zveřejňuje, že určité deriváty probukolu jsou hypocholesterolemické a hypolipemické účinné látky: francouzský patent 2 168 137 (bis-4-hydroxyfenylthio-alkanové estery), francouzský patent 2 140 771 (estery probukolu a kyseliny tetralinylfenoxy-
 30 alkanové), francouzský patent 2 140 769 (deriváty probukolu a kyseliny benzofuryloxyalkanové), francouzský patent 2 134 810 /bis-(3-alkyl-5-*terc*-alkyl-4-thiazol-5-karboxy)fenylthioalkany/, francouzský patent 2 133 024 (bis-(4-nikotinoyloxyfenylthio)propany/ a francouzský patent 2 130 975 /bis-(4-fenoxyalkanoyloxy)fenylthioalkany/.

- 35 V patentu US 5 155 250 podle Parkera a kol. se zveřejňuje, že 2,6-dialkyl-4-silylfenoly jsou antisklerotické účinné látky. Stejně sloučeniny jsou zveřejněny jako účinné látky snižující hladinu cholesterolu WO 95/15760 publikovaném 15. června 1995. V US patentu 5 608 095 podle Parkera a kol. se zveřejňuje, že alkylované 4-silylfenoly inhibují peroxidaci lipoproteinů LDL,
 40 snižují hladinu cholesterolu a inhibují expresi VCAM-1, a jsou tudíž užitečné při ošetřování aterosklerózy.

- Ve skupině evropských patentů a podle Shionogi Seiyaku Kabushiki Kaisha jsou zveřejněny fenolické thioestery k použití při ošetřování arteriosklerózy. V evropském patentu 348 203 jsou
 45 zveřejněny fenolické thioestery, které inhibují denaturaci částic LDL a inkorporaci částic LDL do makrofágů. Sloučeniny jsou užitečné jako antiarteriosklerotické účinné látky. Deriváty těchto sloučenin a kyseliny hydroxamové jsou zveřejněny v evropském patentu 405 788 a jsou užitečné při ošetřování arteriosklerózy, vředů, zánětu a alergie. Karbamoylové deriváty a kyanoderiváty fenolických thioetherů jsou zveřejněny v patentu US 4 954 514 podle Kita a kol.

- 50 V patentu US 4 752 616 podle Hall a kol. jsou zveřejněny kyseliny arylthioalkylfenylkarboxylové k ošetřování trombotických onemocnění. Zveřejněné sloučeniny jsou mimo jiné užitečné jako inhibitory agregace destiček při ošetřování koronární nebo mozkové trombózy a k inhibici bronchokonstrikce.

Ve skupině patentů podle Adir a kol. jsou zveřejněny substituované kyseliny fenoxisomásečné a jejich estery užitečné jako antioxidační a hypolipidemické účinné látky. Tato skupina zahrnuje patent US 5 206 247 a US 5 627 205 podle Regnier a kol. (který odpovídá evropskému patentu 621 255) a evropský patent 763 527.

5

V dokumentu WO 97/15546 společnosti Nippon Shinyaku Co. Ltd. jsou zveřejněny deriváty karboxylových kyselin vhodné pro ošetřování arteriosklerózy, ischemických onemocnění srdce, mozkového infarktu a post-PTCA restenózy.

10 Dow Chemical Company je nástupcem majitele patentů na hypolipidemicky účinné 2-(3,5-di-*tert*-butyl-4-hydroxyfenyl)thiokarboxamidy. Například v patentech US 4 029 812, US 4 076 841 a US 4 078 084 Wagnera a kol. jsou popsány ty sloučeniny, které vedou ke snižování hladin lipidů v krevním séru, zejména cholesterolu a triglyceridů.

15 Díky faktu, že kardiovaskulární onemocnění je v současnosti v USA hlavní příčinou úmrtí, a že 90 % kardiovaskulárních onemocnění se v současnosti diagnostikuje jako ateroskleróza, existuje výrazná potřeba nalézt nové způsoby a farmaceutické účinné látky k jejich ošetřování. Pro tento záměr je důležitá identifikace a zpracování specifických kyslík obsahujících biologických sloučenin, které působí jako selektivní regulátory exprese mediátorů zánětlivého procesu, a zejména VCAM-1. Obecnějším záměrem je určit selektivní způsoby pro potlačení exprese genů citlivých na redox reakce nebo k aktivaci genů citlivých na redox reakce, které jsou potlačeny.

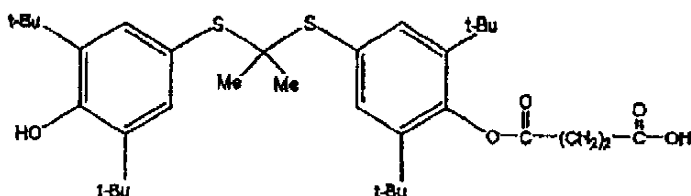
20

Tudíž předmětem tohoto vynálezu je poskytnutí nové sloučeniny a farmaceutického prostředku s jejím obsahem, který je vhodný pro ošetřování kardiovaskulárních a zánětlivých onemocnění.

25

Podstata vynálezu

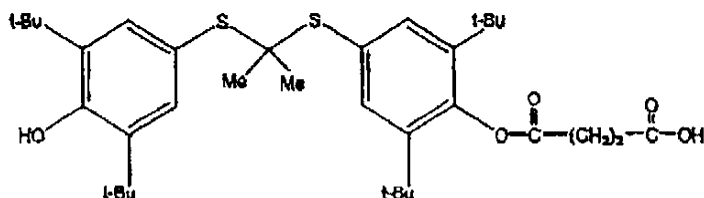
Předmětem tohoto vynálezu je sloučenina vzorce



30

nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

Předmětem tohoto vynálezu je také farmaceutický prostředek pro léčení nemoci zprostředkované expresí VCAM-1, jehož podstata spočívá v tom, že obsahuje účinné množství sloučeniny vzorce



35

nebo její farmaceuticky přijatelné soli a farmaceuticky přijatelný nosič.

Výhodným provedením tohoto vynálezu je svrchu uvedený farmaceutický prostředek, jehož podstata spočívá v tom, že nemocí je kardiovaskulární onemocnění. Přitom účelně kardiovaskulární onemocnění je vybráno ze souboru sestávajícího z aterosklerózy, postangioplastické reste-

40

nózy, onemocnění koronárních arterií, angíny a onemocnění malých arterií, obzvláště kardio-vaskulárním onemocněním je ateroskleróza.

Výhodným provedením tohoto vynálezu je svrchu uvedený farmaceutický prostředek, jehož podstata spočívá v tom, že nemocí je zánětlivé onemocnění. Přitom účelně zánětlivé onemocnění je vybráno ze souboru sestávajícího z revmatoidní artritidy, osteoartritidy, astmatu, dermatitidy, roztroušené sklerózy a lupénky.

Jiným výhodným provedením tohoto vynálezu je svrchu uvedený farmaceutický prostředek, jehož podstata spočívá v tom, že obsahuje svrchu uvedenou sloučeninu v kombinaci s jiným kardiovaskulárním léčivem vybraným ze souboru sestávajícího z látky snižující hladinu lipidů, inhibitorů agregace destiček, antitrombotických látek, blokátorů vápníkových kanálů, inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE) a β -blokátorů.

Ještě jiným výhodným provedením tohoto vynálezu je svrchu uvedený farmaceutický prostředek, jehož podstata spočívá v tom, že svrchu uvedená sloučenina je v kombinaci s jiným protizánětlivým léčivem.

Ještě dalším výhodným provedením tohoto vynálezu je svrchu uvedený farmaceutický prostředek, jehož podstata spočívá v tom, že je ve formě dávkové jednotky. Přitom účelně takovou dávkovou jednotkou jsou tablety, pilulky, pastilky nebo tobolky. Přitom účelně dávková jednotka obsahuje mezi 5 a 1500 mg svrchu uvedené sloučeniny, obzvláště dávková jednotka obsahuje mezi 25 a 750 mg této sloučeniny.

Jiným výhodným provedením tohoto vynálezu je rovněž svrchu uvedený farmaceutický prostředek, jehož podstata spočívá v tom, že farmaceuticky přijatelný nosič je vhodný pro orální dodávání.

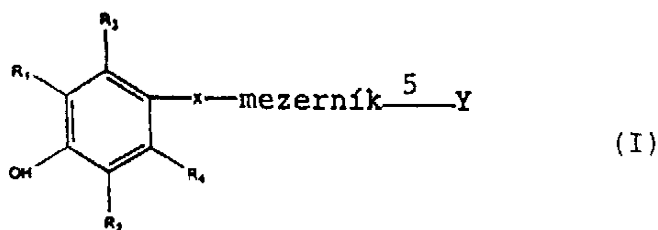
Dalším výhodným provedením tohoto vynálezu je rovněž svrchu uvedený farmaceutický prostředek, jehož podstata spočívá v tom, že farmaceuticky přijatelný nosič je vhodný pro dodávání inhalací nebo farmaceuticky přijatelný nosič je vhodný pro intravenózní dodávání nebo farmaceuticky přijatelný nosič je vhodný pro parenterální dodávání nebo farmaceuticky přijatelný nosič je vhodný pro intraperitoneální dodávání nebo farmaceuticky přijatelný nosič je vhodný pro subkutánní dodávání nebo farmaceuticky přijatelný nosič je vhodný pro topické dodávání nebo farmaceuticky přijatelný nosič je vhodný pro intramuskulární dodávání.

Dále se uvádějí detailnější údaje ilustrující předmět vynálezu. Kromě toho jsou uvedeny údaje srovnávací, stejně jako údaje, které umožňují pochopit navržené řešení v celé jeho šíři, třebaže pouze jeho část je předmětem předloženého patentu.

Navržené řešení poskytuje sloučeninu, farmaceutický prostředek (v popisu též označován jako „přípravek“) a způsob inhibice exprese VCAM-1. Navržené řešení lze použít k ošetřování onemocnění zprostředkovaného VCAM-1, který zahrnuje podávání dále popsané sloučeniny obecného vzorce I nebo II nebo její farmaceuticky přijatelné soli, popřípadě ve farmaceuticky přijatelné nosné látce.

Navržené řešení (dále též označované jako „tento vynález“) poskytuje nové sloučeniny a přípravky, které jsou užitečné jako inhibitory peroxidace LDL lipidů, antiaterosklerotické účinné látky, látky snižující hladiny LDL-lipidů. Ještě dalším předmětem navrženého řešení je poskytnutí nových sloučenin, přípravků a způsobů pro selektivní inhibici exprese VCAM-1, jakož i poskytnutí způsobu ošetřování onemocnění, které je zprostředkované expresí nebo supresí genu citlivého na redox reakce, příklad je MCP-1, IL-6 a trombinový receptor.

Svrchu zmíněné sloučeniny mají obecný vzorec I



ve kterém

- 5 X představuje atom kyslíku, síry, skupinu SO, SO₂, CH₂ nebo NH,

mezerník představuje skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující skupiny $-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_n-CO-$, $-(CH_2)_n-N-$, $-(CH_2)_n-O-$, $-(CH_2)_n-S-$, $-(CH_2O)-$, $-(OCH_2)-$, $-(SCH_2)-$, $-(CH_2S)-$, $-(aryl-O)-(O-aryl)-$, $-(alkyl-O)-$, $-(O-alkyl)-$, kde

10

n má hodnotu 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, nebo 10,

- Y představuje substituovanou nebo nesubstituovanou arylovou skupinu, substituovanou nebo nesubstituovanou heteroarylovou skupinu, substituovanou nebo nesubstituovanou alkylovou skupinu, substituovanou nebo nesubstituovanou alkoxy skupinu, substituovanou nebo nesubstituovanou alkoxyalkylovou skupinu, substituovanou nebo nesubstituovanou alkylthio skupinu, substituovanou nebo nesubstituovanou alkylthioalkylovou skupinu, substituovanou nebo nesubstituovanou alkylsulfinylovou skupinu, substituovanou nebo nesubstituovanou alkylsulfynylalkylovou skupinu, substituovanou nebo nesubstituovanou alkylsulfonylovou skupinu, substituovanou nebo nesubstituovanou alkylsulfonylalkylovou skupinu, skupinu obecného vzorce NH₂, NHR, NR₂, SO₂OH, OC(O)R, C(O)OH, C(O)OR, C(O)NH₂, C(O)NHR, C(O)NR₂, SO₂NH₂, SO₂NHR, SO₂NR₂,

15

20

25

R představuje alkylovou skupinu, substituovanou alkylovou skupinu, alkenylovou skupinu, substituovanou alkenylovou skupinu, alkinylovou skupinu, substituovanou alkinylovou skupinu, arylovou skupinu, substituovanou arylovou skupinu, alkylkarboxylovou skupinu, alkylkarboxyalkylovou skupinu, alkylkarboxyarylovou skupinu, heteroarylovou skupinu, substituovanou heteroarylovou skupinu, nebo jsou-li připojeny k atomu dusíku, mohou se dvě sousedící skupiny R spojit, aby vytvořily cyklický kruh s 5 až 7 členy,

30

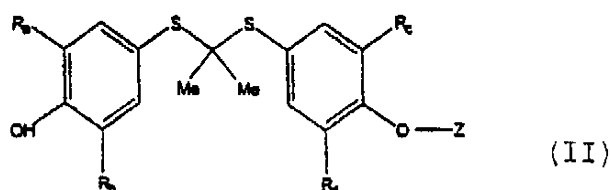
35

R₁ a R₂ nezávisle představují přímou, rozvětvenou nebo cyklickou alkylovou skupinu, která může být substituovaná, arylovou skupinu, substituovanou arylovou skupinu, heteroarylovou skupinu, substituovanou heteroarylovou skupinu, alkarylovou skupinu nebo aralkylovou skupinu, a kde jsou substituenty na skupinách R₁ nebo R₂ zvoleny ze skupiny zahrnující atom vodíku, atom halogenu, alkylovou skupinu, nitroskupinu, aminoskupinu, alkylamino skupinu, dialkylaminoskupinu, acylovou skupinu a acyloxyskupinu,

40

R₃ a R₄ nezávisle představují jakoukoliv skupinu, která neovlivňuje jinak nepříznivě požadované vlastnosti molekuly, zahrnující atom vodíku, atom halogenu nebo skupinu obecného vzorce R₁.

Sloučenina obecného vzorce II má strukturu



ve které

5 R_a , R_b , R_c , a R_d nezávisle představují jakoukoliv skupinu, která neovlivňuje jinak nepříznivě požadované vlastnosti molekuly, zahrnující atom vodíku, přímou, rozvětvenou nebo cyklickou alkylovou skupinu, která může být substituovaná, arylovou skupinu, substituovanou arylovou skupinu, heteroarylovou skupinu, substituovanou heteroarylovou skupinu, alkarylovou skupinu, substituovanou alkarylovou skupinu, aralkylovou skupinu, substituovanou aralkylovou skupinu, substituenty na skupinách obecného vzorce R_a , R_b , R_c a R_d jsou zvoleny ze skupiny zahrnující atom vodíku, atom halogenu, alkylovou skupinu, nitroskupinu, 10 aminoskupinu, alkylovou skupinu substituovanou atomem halogenu, alkylaminoskupinu, dialkylaminoskupinu, acylovou skupinu a acyloxyskupinu,

15 Z je zvolený ze skupiny zahrnující atom vodíku, alkylovou skupinu, substituovanou alkylovou skupinu, alkenylovou skupinu, substituovanou alkenylovou skupinu, alkinylovou skupinu, substituovanou alkinylovou skupinu, arylovou skupinu, aralkylovou skupinu, alkarylovou skupinu, heteroarylovou skupinu, heteroaralkylovou skupinu, uhlovodíkovou skupinu, skupinu obecného vzorce $-(CH_2)-R_e$, $-C(O)-R_g$ a $-C(O)(CH_2)_n-R_h$, kde

(a) jestliže R_a , R_b , R_c a R_d každý představuje *tert*-butyl, Z nesmí představovat atom vodíku a

20 (b) jestliže R_a , R_b , R_c a R_d každý představuje *tert*-butyl, Z nesmí představovat zbytek kyseliny jantarové,

25 R_e je zvolený ze skupiny zahrnující alkylovou skupinu, substituovanou alkylovou skupinu, alkenylovou skupinu, substituovanou alkenylovou skupinu, alkinylovou skupinu, substituovanou alkinylovou skupinu, alkoxyskupinu, substituovanou alkoxyskupinu, alkoxyalkylovou skupinu, substituovanou alkoxyalkylovou skupinu, aminoskupinu, skupinu obecného vzorce NHR , NR_2 , mono nebo polyhydroxysubstituovanou alkylovou skupinu, arylovou skupinu, substituovanou arylovou skupinu, heteroarylovou skupinu, substituovanou heteroarylovou skupinu, acyloxyskupinu, substituovanou acyloxyskupinou, karboxyskupinu, skupinu obecného vzorce $COOR$, $-CH(OH)R_k$, hydroxyskupinu, skupinu $C(O)NH_2$, $C(O)NHR$, $C(O)NR_2$,

35 R_g je zvolený ze skupiny zahrnující alkylovou skupinu, substituovanou alkylovou skupinu, alkenylovou skupinu, substituovanou alkenylovou skupinu, alkinylovou skupinu, substituovanou alkinylovou skupinu, alkoxyskupinu, substituovanou alkoxyskupinu, alkoxyalkylovou skupinu, substituovanou alkoxyalkylovou skupinu, aminoskupinu, skupinu obecného vzorce NHR , NR_2 , mono nebo polyhydroxysubstituovanou alkylovou skupinu, arylovou skupinu, substituovanou arylovou skupinu, heteroarylovou skupinu, substituovanou heteroarylovou skupinu,

40 R_h je zvolený ze skupiny zahrnující alkylovou skupinu, substituovanou alkylovou skupinu, alkenylovou skupinu, substituovanou alkenylovou skupinu, alkinylovou skupinu, substituovanou alkinylovou skupinu, alkoxyskupinu, substituovanou alkoxyskupinu, alkoxyalkylovou skupinu, substituovanou alkoxyalkylovou skupinu, aminoskupinu, skupinu obecného vzorce NHR , NR_2 , mono nebo polyhydroxysubstituovanou alkylovou skupinu, arylovou skupinu, substituovanou arylovou skupinu, heteroarylovou skupinu, substituovanou heteroarylovou skupinou, acyloxyskupinu, substituovanou acyloxyskupinou, karboxyskupinu, skupinu obecného vzorce $COOR$, $-CH(OH)R_k$, hydroxyskupinu, O-fosfát, skupinu $C(O)NH_2$, $C(O)NHR$, $C(O)NR_2$ a jejich farmaceuticky přijatelných solí,

50 nebo v alternativním ztělesnění mohou R_e , R_g , a R_h nezávisle představovat substituent zvyšující rozpustnost sloučeniny ve vodě, který zahrnuje, ale neomezuje se pouze na $C(O)$ -mezerník- SO_3H , kde mezerník má výše definovaný význam, $C(O)$ -mezerník- SO_3M , kde M představuje atom kovu použitý k vytvoření farmaceuticky přijatelné soli, například atom sodíku, $C(O)$ -mezerník-

PO₃HM, C(O)-mezerník-PO₄H, C(O)-mezerník-PO₄M, SO₃M, -PO₃H₂, -PO₃M₂, -PO₃HM, cyklické fosfáty, polyhydroxyalkylovou skupinu, uhlovodíkové skupiny, C(O)-mezerník-[O(C₁₋₃alkyl)_p]_n, kde n má výše definovanou hodnotu a p má hodnotu 1, 2 nebo 3, -[O(C₁₋₃alkyl)_p]_n, karboxyalkylovou skupinu, alkylkarbonylalkylovou skupinu, N,N-dialkylaminoalkylovou skupinu, pyridinylalkylovou skupinu, imidazolylalkylovou skupinu, morfolinylalkylovou skupinu, pyrrolidinylalkylovou skupinu, thiazolylalkylovou skupinu, piperidinylalkylovou skupinu, morfolinylhydroxyalkylovou skupinu, N-pyrrolylovou, piperazinylalkylovou skupinu, N-alkylpiperazinylalkylovou, triazolylalkylovou skupinu, tetrazolylalkylovou skupinu, tetrazolylaminoalkylovou skupinu nebo thiazolylaminoalkylovou skupinu, kde uvedenou alkylovou skupinu představuje nižší alkyl.

Tento vynález obecně poskytuje způsob ošetřování kardiovaskulárních a zánětlivých onemocnění u pacienta, který to potřebuje, který zahrnuje podání účinného množství sloučeniny obecného vzorce I nebo obecného vzorce II řečenému pacientovi.

Tento vynález dále poskytuje způsob inhibice peroxidace lipidů LDL u pacienta, který to potřebuje, zahrnující podání antioxidantivně účinného množství sloučeniny obecného vzorce I nebo obecného vzorce II řečenému pacientovi.

V alternativním ztělesnění se poskytuje způsob potlačení exprese genu citlivého na redoxní reakce nebo aktivace genu, který je potlačen cestou citlivosti na redoxní reakce, zahrnující podání účinného množství sloučeniny obecného vzorce I nebo obecného vzorce II k prevenci oxidace oxidovaného signálu, a typicky oxidace PUFA.

Zástupci genů citlivých na redoxní reakce, které se účastní v prezentaci imunitní reakce zahrnují, ale neomezují se pouze na ty, které exprimují cytokiny zapojené do iniciace imunitní reakce (například IL-1β), chemotaktické faktory, které napomáhají migraci zánětlivých buněk do místa poranění (například MCP-1), růstové faktory (například IL-6 a trombinový receptor) a adhezní molekuly (například VCAM-1 a E-selektin).

Detailní popis vynálezu

Výraz alkylová skupina, jak se zde používá, se týká, pokud není definováno jinak, nasycené přímé, rozvětvené nebo cyklické, primární, sekundární nebo terciární uhlovodíkové skupiny s jedním až deseti atomy uhlíku, a přesněji zahrnuje methyl, ethyl, propyl, isobutyl, cyklopropyl, butyl, isopropyl, *terc*-butyl, pentyl, cyklopentyl, isopentyl, neopentyl, hexyl, isohexyl, cyklohexyl, cyklohexylmethyl, 3-methylpentyl, 2,2-dimethylbutyl a 2,3-dimethylbutyl. Alkylová skupina může být popřípadě substituovaná jednou nebo více skupinami zvolenými ze skupiny zahrnující alkylovou skupinu, halogenoskupinu, hydroxyskupinu, karboxyskupinu, acylovou skupinu, acyloxyskupinu, aminoskupinu, alkylaminoskupinu, arylaminoskupinu, alkoxy skupinu, aryloxyskupinu, nitroskupinu, kyanoskupinu, kyselinu sulfonovou, síran, kyselinu fosfonovou, fosfát nebo fosfonát, podle nutnosti buďto nechráněné, nebo chráněné, jak je známo odborníkovi v oboru, například jak uvádí Greene a kol., *Protective groups in organic synthesis*, John Wiley a synové, 2. vyd, 1991 tímto začleněným odkazem.

Výraz nižší alkyl, jak se zde používá, se týká, pokud není definováno jinak, nasycené přímé, rozvětvené, nebo je-li to vhodné, cyklické (například cyklopropylové) alkylové skupiny.

Také výraz alkylénová skupina se týká nasyceného diylového uhlovodíkového zbytku s přímým nebo rozvětveným uspořádáním sestaveného z jednoho až deseti uhlíkových atomů. V tomto výrazu je zahrnutý methylen, 1,2-ethan-diyl, 1,1-ethandiyl, 1,3-propandiyl, 1,2-propandiyl, 1,3-butandiyl, 1,4-butandiyl a podobně. Alkylénová skupina může být popřípadě substituovaná jednou nebo více skupinami zvolenými ze skupiny zahrnující alkylovou skupinu, halogenoskupinu, hydroxyskupinu, karboxyskupinu, acylovou skupinu, acyloxyskupinu, aminoskupinu, alkyl-

aminoskupinu, arylaminoskupinu, alkoxykupinu, aryloxykupinu, nitroskupinu, kyanoskupinu, kyselinu sulfonovou, síran, kyselinu fosfonovou, fosfát nebo fosfonát, podle nutnosti buďto nechráněné, nebo chráněné, jak je známo odborníkovi v oboru, například jak uvádí Greene a kol., Protective groups in organic synthesis, John Wiley a synové, 2. vyd, 1991 tímto začleněným odkazem.

Výraz „ $-(CH_2)_n-$ “ představuje nasycený uhlovodíkový diylový zbytek s uspořádáním přímého řetězce. Výraz „ n “ se definuje jako hodnota 0 až 10. Řetězec „ $-(CH_2)_n-$ “ tudíž představuje vazbu (tj., když $n = 0$), methylen, 1,2-ethandiyl nebo 1,3-propandiyl, atd.

Výraz arylová skupina, jak se zde používá, se týká, pokud není definováno jinak, fenylu, bifenyly nebo naftylu, a výhodně fenylu. Výraz aralkylová skupina, jak se zde používá, se týká, pokud není definováno jinak, arylové skupiny, jak se definuje výše, připojené k molekule alkylovou skupinou, jak se definuje výše. Výraz alkarylová skupina, jak se zde používá, se týká, pokud není definováno jinak, alkylové skupiny, jak se definuje výše, připojené k molekule arylovou skupinou, jak se definuje výše. V každé z těchto skupin může být alkylová skupina popřípadě substituována, jak se popisuje výše a arylová skupina může být popřípadě substituována jednou nebo více skupinami zvolenými ze skupiny zahrnující alkylovou skupinu, halogenoskupinu, hydroxyskupinu, karboxyskupinu, acylovou skupinu, acyloxykupinu, aminoskupinu, alkylaminoskupinu, arylaminoskupinu, Alkoxykupinu, aryloxykupinu, nitroskupinu, kyanoskupinu, kyselinu sulfonovou, síran, kyselinu fosfonovou, fosfát nebo fosfonát, podle nutnosti buďto nechráněné nebo chráněné, jak je známo odborníkovi v oboru, například jak uvádí Greene a kol., Protective groups in organic synthesis, John Wiley a synové, 2. vyd, 1991. Jmenovitě jsou v oblasti výrazu arylová skupina zahrnuty fenyl, naftyl, fenylmethyl, fenylethyl, 3,4,5-trihydroxyfenyl, 3,4,5-trimethoxyfenyl, 3,4,5-triethoxyfenyl, 4-chlorfenyl, 4-methylfenyl, 3,5-di-*terc*-arylbutyl-4-hydroxyfenyl, 4-fluorfenyl, 4-chlor-1-naftyl, 2-methyl-1-naftylmethyl, 2-naftylmethyl, 4-chlorfenylmethyl, 4-*terc*-arylbutylfenyl, 4-*terc*-arylbutylfenylmethyl a podobně.

Výraz „chráněná“, jak se zde používá, a pokud není definováno jinak, se týká skupiny, která se připojuje k atomu kyslíku, dusíku nebo fosforu, aby předcházela jejich další reakci nebo k jiným účelům. Odborníkovi v oblasti organické syntézy je známa široká škála skupin chránících kyslík nebo dusík.

Výraz „halogenoskupina“, jak se zde používá, zahrnuje atom chlóru, bromu, jodu a fluoru.

Výraz „alkoxykupina“, jak se zde používá, a pokud není definováno jinak, se týká skupiny se strukturou $-O-alkyl$, kde alkylová skupina má význam definovaný výše.

Výraz „acylová skupina“, jak se zde používá, se týká skupiny obecného vzorce $C(O)R'$, kde R' představuje alkylovou skupinu, arylovou skupinu, alkarylovou skupinu nebo aralkylovou skupinu nebo substituovanou alkylovou skupinu, arylovou skupinu, aralkylovou skupinu, alkarylovou skupinu, kde tyto skupiny mají výše definovaný význam.

Jak se zde používá, výraz polynenasycená mastná kyselina (PUFA) se týká mastné kyseliny (typicky C_8 až C_{24}), která má nejméně dvě alkenylové vazby, a zahrnuje, ale není omezen na kyselinu linolovou ($C_{18}\Delta^{9,12}$), kyselinu linolenovou ($C_{18}\Delta^{6,9,12}$), kyselinu arachidonovou ($C_{20}\Delta^{8,11,14}$).

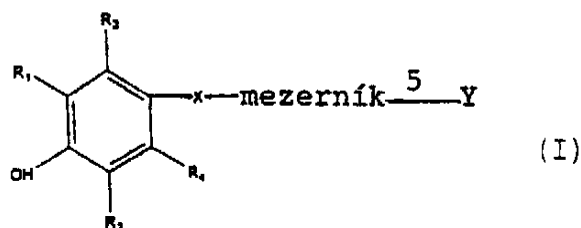
Výraz oxidovaná polynenasycená mastná kyselina (ox-PUFA) se týká nenasycené mastné kyseliny, ve které se nejméně jedna z alkenylových vazeb převede na hydroperoxid. Nevymezení příklady jsou 13-HPODE a 15-HPETE.

Výraz farmaceuticky přijatelné soli nebo komplexy se týká solí nebo komplexů, které udržují požadovanou biologickou účinnost sloučenin tohoto vynálezu a projevují minimální nežádoucí

toxikologické účinky. Nevymezujícími příklady těchto solí jsou (a) adiční soli s kyselinami vytvořené s anorganickými kyselinami (například s kyselinou chlorovodíkovou, kyselinou bromovodíkovou, kyselinou sírovou, kyselinou fosforečnou, dusičnou a podobně) a soli vytvořené s organickými kyselinami, jako například s kyselinou octovou, kyselinou šťavelovou, kyselinou vinnou, kyselinou jantarovou, kyselinou jablečnou, kyselinou citrónovou, kyselinou benzoovou, kyselinou tannovou, kyselinou pamoovou, kyselinou alginovou, kyselinou polyglutamovou, kyselinou naftalensulfonovou, kyselinou naftalendisulfonovou a kyselinu polygalakturonovou, (b) adiční soli s bázemi vytvořené s kationty kovů, jako například zinkem, vápníkem, bismutem, baryem, hořčíkem, hliníkem, mědí, kobaltem, niklem, kadmíem, sodíkem, draslíkem a podobně, nebo s kationtem, vytvořeným z amoniaku, N,N-dibenzylethylendiaminu, D-glukosaminu, tetraethylamonium nebo ethylendiaminu, nebo (c) kombinace (a) a (b), například sůl tannátu zinečnatého, a podobně. V této definici jsou také zahrnuty farmaceuticky přijatelné kvartérní soli známé odborníkovi v oboru, které jmenovitě zahrnují kvartérní amonné soli obecného vzorce NR^+A^- , kde R má výše definovaný význam a A představuje protiiont zahrnující chlorid, bromid, jodid, O-alkyl, toluensulfonát, methylsulfonát, sulfonát, fosfát nebo karboxylát (jako například benzoát, sukcinát, acetát, glykolát, maleát, malát, citrát, tartrát, askorbát, benzoát, cinnamoát, mandeloát, benzoát a difenylacetát.

Onemocnění zprostředkovaná VCAM-1 zahrnují, ale neomezují se pouze na aterosklerózu, postangioplastickou restenózu, onemocnění koronárních arterií, angínu, onemocnění malých arterií a jiná kardiovaskulární onemocnění, stejně jako nekardiovaskulární zánětlivá onemocnění, jako například revmatoidní artritidu, osteoartritidu, astma, dermatitidu, roztroušenou sklerózu a psoriázu.

V jednom ze ztělesnění tento vynález představuje způsob ošetřování onemocnění zprostředkovaných expresí VCAM-1, který zahrnuje podání sloučeniny obecného vzorce I



ve kterém

X představuje atom kyslíku, síry, skupinu SO, SO₂, CH₂ nebo NH,

mezerník představuje skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující skupiny $\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-}$, $\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-CO-}$, $\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-N-}$, $\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-O-}$, $\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-S-}$, $\text{-(CH}_2\text{O)-}$, $\text{-(OCH}_2\text{)-}$, $\text{-(SCH}_2\text{)-}$, $\text{-(CH}_2\text{S)-}$, $\text{-(aryl-O)-(O-aryl)-}$, -(alkyl-O)- , -(O-alkyl)- , kde

n má hodnotu 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, nebo 10,

Y představuje arylovou skupinu, substituovanou arylovou skupinu, heteroarylovou skupinu, substituovanou heteroarylovou skupinu, alkylovou skupinu substituovanou alkylovou skupinu, skupinu NH₂, NHR, NR₂, OC(O)R, C(O)OH, C(O)OR, C(O)NH₂, C(O)NHR, C(O)NR₂,

R představuje alkylovou skupinu, substituovanou alkylovou skupinu, alkenylovou skupinu, substituovanou alkenylovou skupinu, alkinylovou skupinu, substituovanou alkinylovou skupinu, arylovou skupinu, substituovanou arylovou skupinu, alkylkarboxylovou skupinu, alkylkarboxyalkylovou skupinu, alkylkarboxyarylovou skupinu, heteroarylovou skupinu, substituovanou heteroarylovou skupinu, nebo jsou-li připojeny k atomu dusíku, mohou se dvě sousedící skupiny R spojit, aby vytvořily cyklický kruh s 5 až 7 členy,

5 R_1 a R_2 nezávisle představují přímou, rozvětvenou nebo cyklickou alkylovou skupinu, která může být substituovaná, arylovou skupinu, substituovanou arylovou skupinu, heteroarylovou skupinu, substituovanou heteroarylovou skupinu, alkylarylovou skupinu nebo aralkylovou skupinu, a kde jsou substituenty na skupinách R_1 nebo R_2 zvoleny ze skupiny zahrnující atom vodíku, atom halogenu, alkylovou skupinu, nitroskupinu, aminoskupinu, alkylamino-

10 R_3 a R_4 nezávisle představují jakoukoliv skupinu, která neovlivňuje jinak nepříznivě požadované vlastnosti molekuly, zahrnující atom vodíku, atom halogenu nebo skupinu obecného vzorce R_1 .

Upřednostňované sloučeniny tohoto vynálezu zahrnují sloučeniny obecného vzorce (I),

ve kterém

15

X představuje atom síry, skupinu SO, SO₂,

mezerník představuje skupinu $-(CH_2)_n-$ nebo $-(CH_2)_n-CO-$, n má hodnotu 0 až 10,

20

Y představuje arylovou skupinu, substituovanou arylovou skupinu, heteroarylovou skupinu, substituovanou heteroarylovou skupinu, skupinu NH₂, NHR, NR₂, alkylovou skupinu, substituovanou alkylovou skupinu, acyloxyskupinu a substituovanou acyloxyskupinu,

25

R představuje alkylovou skupinu, alkenylovou skupinu, alkinylovou skupinu, arylovou skupinu, alkylkarboxylovou skupinu, alkylkarboxyalkylovou skupinu, alkylkarboxyarylovou skupinu, heteroarylovou skupinu nebo heteroarylovou skupinu substituovanou nitroskupinou, nebo jsou-li připojeny k atomu dusíku, mohou se dvě sousedící skupiny R spojit, aby vytvořily cyklický kruh s 5 až 7 členy,

30

R_1 a R_2 nezávisle představují přímou, rozvětvenou nebo cyklickou alkylovou skupinu s jedním až deseti atomy uhlíku,

R_3 a R_4 nezávisle představují atom vodíku, atom halogenu nebo skupinu obecného vzorce R_1 .

35

Další upřednostňované ztělesnění tohoto vynálezu zahrnuje sloučeniny obecného vzorce (I), ve kterém

X představuje atom síry, skupinu SO, SO₂,

40

mezerník představuje skupinu $-(CH_2)_n-$ nebo $-(CH_2)_n-CO-$, n má hodnotu 0 až 10,

45

Y představuje arylovou skupinu, substituovanou arylovou skupinu, heteroarylovou skupinu, substituovanou heteroarylovou skupinu, skupinu NH₂, NHR, NR₂, alkylovou skupinu, substituovanou alkylovou skupinu, acyloxyskupinu a substituovanou acyloxyskupinu,

50

R představuje alkylovou skupinu, alkenylovou skupinu, alkinylovou skupinu, arylovou skupinu, alkylkarboxylovou skupinu, alkylkarboxyalkylovou skupinu, alkylkarboxyarylovou skupinu, heteroarylovou skupinu nebo heteroarylovou skupinu substituovanou nitroskupinou, nebo jsou-li připojeny k atomu dusíku, mohou se dvě sousedící skupiny R spojit, aby vytvořily cyklický kruh s 5 až 7 členy,

R_1 a R_2 nezávisle představují přímou, rozvětvenou nebo cyklickou alkylovou skupinu s jedním až pěti atomy uhlíku,

55

R_3 a R_4 nezávisle představují atom vodíku.

Další upřednostňované ztělesnění tohoto vynálezu zahrnuje sloučeniny obecného vzorce (I),

ve kterém

5

X představuje atom síry, skupinu SO, SO₂,

mezerník představuje skupinu $-(CH_2)_n-$ nebo $-(CH_2)_n-CO-$, n má hodnotu 0 až 10,

10 Y představuje arylovou skupinu, arylovou skupinu, která je mono nebo polysubstituovaná alkylovou skupinou, alkenylovou skupinou, alkinylovou skupinou, halogenoskupinou, nitro-
skupinou, hydroxyskupinou, karboxyskupinou, skupinou COOR, CONH₂, CONHR, CONR₂, $-(CH_2)_m-OH$, kde m má hodnotu 0 až 10, haloalkylovou skupinou, mono nebo
15 polyhydroxysubstituovanou rozvětvenou alkylovou skupinou, uhlovodíkovou skupinou, skupinou SO₂OH, SO₂NH₂, SO₂NHR, SO₂NR₂ nebo OCOR, heteroarylovou skupinu, hetero-
arylovou skupinu, která je mono nebo polysubstituovaná alkylovou skupinou, alkenylovou skupinou, alkinylovou skupinou, skupinou CH₂NH₂, CH₂NHR, CH₂NR₂, COOH, COOR,
NH₂, NHR, NR₂, přímou, rozvětvenou nebo cyklickou alkylovou skupinu, přímou, rozvět-
20 venou nebo cyklickou alkylovou skupinu substituovanou skupinou OCOR, SO₂OH, COOH
nebo COOR a skupinu OCOR,

R představuje alkylovou skupinu, alkenylovou skupinu, alkinylovou skupinu, arylovou skupi-
nu, alkylkarboxylovou skupinu, alkylkarboxyalkylovou skupinu, alkylkarboxyarylovou sku-
pinu, heteroarylovou skupinu nebo heteroarylovou skupinu substituovanou nitroskupinou,
25 nebo jsou-li připojeny k atomu dusíku, mohou se dvě sousedící skupiny R spojit, aby
vytvořily cyklický kruh s 5 až 7 členy,

R₁ a R₂ nezávisle představují alkylovou skupinu s jedním až pěti atomy uhlíku,

30 R₃ a R₄ nezávisle představují atom vodíku.

Další upřednostňované ztělesnění tohoto vynálezu zahrnuje sloučeniny obecného vzorce (I),

ve kterém

35

X představuje atom síry, skupinu SO, SO₂,

mezerník představuje skupinu $-(CH_2)_n-$ nebo $-(CH_2)_n-CO-$, n má hodnotu 0 až 10,

40 Y představuje arylovou skupinu, arylovou skupinu, která je mono nebo polysubstituovaná alkylovou skupinou, alkenylovou skupinou, alkinylovou skupinou, halogenoskupinou,
nitroskupinou, hydroxyskupinou, karboxyskupinou, skupinou COOR, CONH₂, CONHR, CONR₂, $-(CH_2)_m-OH$, kde m má hodnotu 0 až 10, haloalkylovou skupinou, mono nebo
45 polyhydroxysubstituovanou rozvětvenou alkylovou skupinou, uhlovodíkovou skupinou, skupinou SO₂OH, SO₂NH₂, SO₂NHR, SO₂NR₂ nebo OCOR,

R představuje alkylovou skupinu, alkenylovou skupinu, alkinylovou skupinu, arylovou skupi-
nu, alkylkarboxylovou skupinu, alkylkarboxyalkylovou skupinu, alkylkarboxyarylovou sku-
pinu, heteroarylovou skupinu nebo heteroarylovou skupinu substituovanou nitroskupinou,
50 nebo jsou-li připojeny k atomu dusíku, mohou se dvě sousedící skupiny R spojit, aby
vytvořily cyklický kruh s 5 až 7 členy,

R₁ a R₂ nezávisle představují alkylovou skupinu s jedním až pěti atomy uhlíku,

55 R₃ a R₄ nezávisle představují atom vodíku.

Další upřednostňované ztělesnění tohoto vynálezu zahrnuje sloučeniny obecného vzorce (I),

ve kterém

5

X představuje atom síry, skupinu SO, SO₂,

mezerník představuje skupinu $-(CH_2)_n-$ nebo $-(CH_2)_n-CO-$, n má hodnotu 0 až 10,

10

Y představuje fenylovou skupinu, fenylovou skupinu, která je mono nebo polysubstituovaná alkylovou skupinou, alkenylovou skupinou, alkinylovou skupinou, halogenoskupinou, nitro-skupinou, hydroxyskupinou, karboxyskupinou, skupinou COOR, CONH₂, CONHR, CONR₂, $-(CH_2)_m-OH$, kde m má hodnotu 0 až 10, haloalkylovou skupinou, mono nebo polyhydroxysubstituovanou rozvětvenou alkylovou skupinou, uhlovodíkovou skupinou, sku-

15

R představuje alkylovou skupinu, alkenylovou skupinu, alkinylovou skupinu, alkylkarboxylo-vou skupinu, alkylkarboxyalkylovou skupinu, alkylkarboxyarylovou skupinu, arylovou sku-pinu, heteroarylovou skupinu nebo heteroarylovou skupinu substituovanou nitroskupinou, nebo jsou-li připojeny k atomu dusíku, mohou se dvě sousedící skupiny R spojit, aby vytvo-řily cyklický kruh s 5 až 7 členy,

20

R₁ a R₂ nezávisle představují alkylovou skupinu s jedním až pěti atomy uhlíku,

25

R₃ a R₄ nezávisle představují atom vodíku.

Další upřednostňované ztělesnění tohoto vynálezu zahrnuje sloučeniny obecného vzorce (I), ve kterém

30

X představuje atom síry, skupinu SO, SO₂,

mezerník představuje skupinu $-(CH_2)_n-$, n má hodnotu 0 až 10,

35

Y představuje fenylovou skupinu, fenylovou skupinu, která je mono nebo polysubstituovaná alkylovou skupinou, alkenylovou skupinou, alkinylovou skupinou, halogenoskupinou, nitro-skupinou, hydroxyskupinou, karboxyskupinou, skupinou COOR, CONH₂, CONHR, CONR₂, $-(CH_2)_m-OH$, kde m má hodnotu 0 až 10, haloalkylovou skupinou, mono nebo polyhydroxysubstituovanou rozvětvenou alkylovou skupinou, uhlovodíkovou skupinou, sku-pinou SO₂OH, SO₂NH₂, SO₂NHR, SO₂NR₂ nebo OCOR,

40

R představuje alkylovou skupinu, alkenylovou skupinu, alkinylovou skupinu, alkylkarboxylo-vou skupinu, alkylkarboxyalkylovou skupinu, alkylkarboxyarylovou skupinu, arylovou skupinu, heteroarylovou skupinu nebo heteroarylovou skupinu substituovanou nitroskupi-nou, nebo jsou-li připojeny k atomu dusíku, mohou se dvě sousedící skupiny R spojit, aby vytvořily cyklický kruh s 5 až 7 členy, skupina R může být dále substituovaná alkylovou skupinou, alkylkarboxylovou skupinou, alkylkarboxyalkylovou skupinou nebo alkylkarbo-xyarylovou skupinou,

45

R₁ a R₂ nezávisle představují alkylovou skupinu s jedním až pěti atomy uhlíku,

50

R₃ a R₄ nezávisle představují atom vodíku.

Další upřednostňované ztělesnění tohoto vynálezu zahrnuje sloučeniny obecného vzorce (I),

55

ve kterém

X představuje atom síry, skupinu SO, SO₂,

mezerník představuje skupinu $-(CH_2)_n-CO-$, n má hodnotu 0 až 10,

Y představuje fenylovou skupinu, fenylovou skupinu, která je mono nebo polysubstituovaná alkylovou skupinou, alkenylovou skupinou, alkinylovou skupinou, halogenoskupinou, nitroskupinou, hydroxyskupinou, karboxyskupinou, skupinou COOR, CONH₂, CONHR, CONR₂, $-(CH_2)_m-OH$, kde m má hodnotu 0 až 10, haloalkylovou skupinou, mono nebo polyhydroxysubstituovanou rozvětvenou alkylovou skupinou, uhlovodíkovou skupinou, skupinou SO₂OH, SO₂NH₂, SO₂NHR, SO₂NR₂ nebo OCOR,

R představuje alkylovou skupinu, alkenylovou skupinu, alkinylovou skupinu, alkylkarboxylovou skupinu, alkylkarboxyalkylovou skupinu, alkylkarboxyarylovou skupinu, arylovou skupinu, heteroarylovou skupinu nebo heteroarylovou skupinu substituovanou nitroskupinou, nebo jsou-li připojeny k atomu dusíku, mohou se dvě sousedící skupiny R spojit, aby vytvořily cyklický kruh s 5 až 7 členy,

R₁ a R₂ nezávisle představují alkylovou skupinu s jedním až pěti atomy uhlíku,

R₃ a R₄ nezávisle představují atom vodíku.

Další upřednostňované ztělesnění tohoto vynálezu zahrnuje sloučeniny obecného vzorce (I), ve kterém

X představuje atom síry, skupinu SO, SO₂,

mezerník představuje skupinu $-(CH_2)_n-$ nebo $-(CH_2)_n-CO-$, n má hodnotu 0 až 10,

Y představuje fenylovou skupinu, fenylovou skupinu, která je mono nebo polysubstituovaná alkylovou skupinou, alkenylovou skupinou, alkinylovou skupinou, halogenoskupinou, nitroskupinou, hydroxyskupinou, karboxyskupinou, skupinou COOR, CONH₂, CONHR, CONR₂, $-(CH_2)_m-OH$, kde m má hodnotu 0 až 10, haloalkylovou skupinou, mono nebo polyhydroxysubstituovanou rozvětvenou alkylovou skupinou, uhlovodíkovou skupinou, skupinou SO₂OH, SO₂NH₂, SO₂NHR, SO₂NR₂ nebo OCOR,

R představuje alkylovou skupinu, alkylkarboxylovou skupinu, alkylkarboxyalkylovou skupinu, alkylkarboxyarylovou skupinu, arylovou skupinu, heteroarylovou skupinu nebo heteroarylovou skupinu substituovanou nitroskupinou, nebo jsou-li připojeny k atomu dusíku, mohou se dvě sousedící skupiny R spojit, aby vytvořily cyklický kruh s 5 až 7 členy,

R₁ a R₂ nezávisle představují alkylovou skupinu s jedním až pěti atomy uhlíku,

R₃ a R₄ nezávisle představují atom vodíku.

Další upřednostňované ztělesnění tohoto vynálezu zahrnuje sloučeniny obecného vzorce (I),

ve kterém

X představuje atom síry, skupinu SO, SO₂,

mezerník představuje skupinu $-(CH_2)_n-$ nebo $-(CH_2)_n-CO-$, n má hodnotu 0 až 10,

Y představuje fenylovou skupinu, fenylovou skupinu, která je mono nebo polysubstituovaná alkylovou skupinou, halogenoskupinou, nitroskupinou, hydroxyskupinou, karboxyskupinou,

skupinou COOR, CONH₂, CONHR, CONR₂, $-(CH_2)_m-OH$, kde m má hodnotu 0 až 10, haloalkylovou skupinou, mono nebo polyhydroxysubstituovanou rozvětvenou alkylovou skupinou, uhlovodíkovou skupinou, skupinou SO₂OH, SO₂NH₂, SO₂NHR, SO₂NR₂ nebo OCOR,

5

R představuje alkylovou skupinu, alkylkarboxylovou skupinu, alkylkarboxyalkylovou skupinu, alkylkarboxyarylovou skupinu nebo furanylovou skupinu substituovanou nitroskupinou, nebo jsou-li připojeny k atomu dusíku, mohou se dvě sousedící skupiny R spojit, aby vytvořily cyklický kruh s 5 až 7 členy,

10

R₁ a R₂ nezávisle představují alkylovou skupinu s jedním až pěti atomy uhlíku,

R₃ a R₄ nezávisle představují atom vodíku.

15

Další upřednostňované ztělesnění tohoto vynálezu zahrnuje sloučeniny obecného vzorce (I),
ve kterém

X představuje atom síry, skupinu SO, SO₂,

20

mezerník představuje skupinu $-(CH_2)_n-$ nebo $-(CH_2)_n-CO-$, n má hodnotu 0 až 10,

Y představuje heteroarylovou skupinu, heteroarylovou skupinu, která je mono nebo poly-substituovaná alkylovou skupinou, alkenylovou skupinou, alkinylovou skupinou, skupinou CH₂NH₂, CH₂NHR, CH₂NR₂, COOH, COOR,

25

R představuje alkylovou skupinu, alkenylovou skupinu, alkinylovou skupinu, arylovou skupinu, alkylkarboxylovou skupinu, alkylkarboxyalkylovou skupinu, alkylkarboxyarylovou skupinu, heteroarylovou skupinu nebo heteroarylovou skupinu substituovanou nitroskupinou, nebo jsou-li připojeny k atomu dusíku, mohou se dvě sousedící skupiny R spojit, aby vytvořily cyklický kruh s 5 až 7 členy,

30

R₁ a R₂ nezávisle představují alkylovou skupinu s jedním až pěti atomy uhlíku,

35

R₃ a R₄ nezávisle představují atom vodíku.

Další upřednostňované ztělesnění tohoto vynálezu zahrnuje sloučeniny obecného vzorce (I),
ve kterém

40

X představuje atom síry, skupinu SO, SO₂,

mezerník představuje skupinu $-(CH_2)_n-$, n má hodnotu 0 až 10,

45

Y představuje heteroarylovou skupinu, heteroarylovou skupinu, která je mono nebo poly-substituovaná alkylovou skupinou, alkenylovou skupinou, alkinylovou skupinou, skupinou CH₂NH₂, CH₂NHR, CH₂NR₂, COOH, COOR,

50

R představuje alkylovou skupinu, alkenylovou skupinu, alkinylovou skupinu, arylovou skupinu, alkylkarboxylovou skupinu, alkylkarboxyalkylovou skupinu, alkylkarboxyarylovou skupinu, heteroarylovou skupinu nebo heteroarylovou skupinu substituovanou nitroskupinou, nebo jsou-li připojeny k atomu dusíku, mohou se dvě sousedící skupiny R spojit, aby vytvořily cyklický kruh s 5 až 7 členy,

55

R₁ a R₂ nezávisle představují alkylovou skupinu s jedním až pěti atomy uhlíku,

R_3 a R_4 nezávisle představují atom vodíku.

Další upřednostňované ztělesnění tohoto vynálezu zahrnuje sloučeniny obecného vzorce (I),

ve kterém

X představuje atom síry, skupinu SO, SO₂,

mezerník představuje skupinu $-(CH_2)_n-CO-$, n má hodnotu 0 až 10,

Y představuje heteroarylovou skupinu, heteroarylovou skupinu, která je mono nebo polysubstituovaná alkylovou skupinou, alkenylovou skupinou, alkinylovou skupinou, skupinou CH₂NH₂, CH₂NHR, CH₂NR₂, COOH, COOR,

R představuje alkylovou skupinu, alkenylovou skupinu, alkinylovou skupinu, arylovou skupinu, alkylkarboxylovou skupinu, alkylkarboxyalkylovou skupinu, alkylkarboxyarylovou skupinu, heteroarylovou skupinu nebo heteroarylovou skupinu substituovanou nitroskupinou, nebo jsou-li připojeny k atomu dusíku, mohou se dvě sousedící skupiny R spojit, aby vytvořily cyklický kruh s 5 až 7 členy,

R_1 a R_2 nezávisle představují alkylovou skupinu s jedním až pěti atomy uhlíku,

R_3 a R_4 nezávisle představují atom vodíku.

Další upřednostňované ztělesnění tohoto vynálezu zahrnuje sloučeniny obecného vzorce (I),

ve kterém

X představuje atom síry, skupinu SO, SO₂,

mezerník představuje skupinu $-(CH_2)_n-$ nebo $-(CH_2)_n-CO-$, n má hodnotu 0 až 10,

Y představuje isoxazolylovou skupinu nebo furanylovou skupinu, která může být popřípadě mono nebo polysubstituovaná alkylovou skupinou, alkenylovou skupinou, alkinylovou skupinou, skupinou CH₂NH₂, CH₂NHR, CH₂NR₂, COOH, COOR,

R představuje alkylovou skupinu, alkenylovou skupinu, alkinylovou skupinu, arylovou skupinu, alkylkarboxylovou skupinu, alkylkarboxyalkylovou skupinu, alkylkarboxyarylovou skupinu, heteroarylovou skupinu nebo heteroarylovou skupinu substituovanou nitroskupinou, nebo jsou-li připojeny k atomu dusíku, mohou se dvě sousedící skupiny R spojit, aby vytvořily cyklický kruh s 5 až 7 členy,

R_1 a R_2 nezávisle představují alkylovou skupinu s jedním až pěti atomy uhlíku,

R_3 a R_4 nezávisle představují atom vodíku.

Další upřednostňované ztělesnění tohoto vynálezu zahrnuje sloučeniny obecného vzorce (I),

ve kterém

X představuje atom síry, skupinu SO, SO₂,

mezerník představuje skupinu $-(CH_2)_n-$ nebo $-(CH_2)_n-CO-$, n má hodnotu 0 až 10,

- Y představuje isoxazolylovou skupinu, která může být popřípadě mono nebo polysubstituovaná alkylovou skupinou, alkenylovou skupinou, alkinylovou skupinou, skupinou CH_2NH_2 , CH_2NHR , CH_2NR_2 , COOH , COOR ,
- 5 R představuje alkylovou skupinu, alkenylovou skupinu, alkinylovou skupinu, arylovou skupinu, alkylkarboxylovou skupinu, alkylkarboxyalkylovou skupinu, alkylkarboxyarylovou skupinu, heteroarylovou skupinu nebo heteroarylovou skupinu substituovanou nitroskupinou, nebo jsou-li připojeny k atomu dusíku, mohou se dvě sousedící skupiny R spojit, aby vytvořily cyklický kruh s 5 až 7 členy,
- 10 R_1 a R_2 nezávisle představují alkylovou skupinu s jedním až pěti atomy uhlíku,
- R_3 a R_4 nezávisle představují atom vodíku.
- 15 Další upřednostňované ztělesnění tohoto vynálezu zahrnuje sloučeniny obecného vzorce (I),
- ve kterém
- X představuje atom síry, skupinu SO , SO_2 ,
- 20 mezerík představuje skupinu $-(\text{CH}_2)_n-$ nebo $-(\text{CH}_2)_n\text{CO}-$, n má hodnotu 0 až 10,
- Y představuje furanylovou skupinu, která může být popřípadě mono nebo polysubstituovaná alkylovou skupinou, alkenylovou skupinou, alkinylovou skupinou, skupinou CH_2NH_2 , CH_2NHR , CH_2NR_2 , COOH , COOR ,
- 25 R představuje alkylovou skupinu, alkenylovou skupinu, alkinylovou skupinu, arylovou skupinu, alkylkarboxylovou skupinu, alkylkarboxyalkylovou skupinu, alkylkarboxyarylovou skupinu, heteroarylovou skupinu nebo heteroarylovou skupinu substituovanou nitroskupinou, nebo jsou-li připojeny k atomu dusíku, mohou se dvě sousedící skupiny R spojit, aby vytvořily cyklický kruh s 5 až 7 členy,
- 30 R_1 a R_2 nezávisle představují alkylovou skupinu s jedním až pěti atomy uhlíku,
- 35 R_3 a R_4 nezávisle představují atom vodíku.
- Další upřednostňované ztělesnění tohoto vynálezu zahrnuje sloučeniny obecného vzorce (I),
- ve kterém
- 40 X představuje atom síry, skupinu SO , SO_2 ,
- mezerík představuje skupinu $-(\text{CH}_2)_n-$ nebo $-(\text{CH}_2)_n\text{CO}-$, n má hodnotu 0 až 10,
- 45 Y představuje skupinu NH_2 , NHR nebo NR_2 ,
- R představuje alkylovou skupinu, alkenylovou skupinu, alkinylovou skupinu, arylovou skupinu, alkylkarboxylovou skupinu, alkylkarboxyalkylovou skupinu, alkylkarboxyarylovou skupinu, heteroarylovou skupinu nebo heteroarylovou skupinu substituovanou nitroskupinou, nebo jsou-li připojeny k atomu dusíku, mohou se dvě sousedící skupiny R spojit, aby vytvořily cyklický kruh s 5 až 7 členy,
- 50 R_1 a R_2 nezávisle představují alkylovou skupinu s jedním až pěti atomy uhlíku,
- 55 R_3 a R_4 nezávisle představují atom vodíku.

Další upřednostňované ztělesnění tohoto vynálezu zahrnuje sloučeniny obecného vzorce (I),
ve kterém

5

X představuje atom síry, skupinu SO, SO₂,

mezerník představuje skupinu $-(CH_2)_n-$ nebo $-(CH_2)_n-CO-$, n má hodnotu 0 až 10,

10

Y představuje skupinu NH₂, NHR nebo NR₂,

R představuje alkylovou skupinu, nebo jsou-li připojeny k atomu dusíku, mohou se dvě sousedící skupiny R spojit, aby vytvořily cyklický kruh s 5 až 7 členy,

15

R₁ a R₂ nezávisle představují alkylovou skupinu s jedním až pěti atomy uhlíku,

R₃ a R₄ nezávisle představují atom vodíku.

Další upřednostňované ztělesnění tohoto vynálezu zahrnuje sloučeniny obecného vzorce (I),

20

ve kterém

X představuje atom síry, skupinu SO, SO₂,

25

mezerník představuje skupinu $-(CH_2)_n-$, n má hodnotu 0 až 10,

Y představuje skupinu NH₂, NHR nebo NR₂,

30

R představuje alkylovou skupinu, nebo jsou-li připojeny k atomu dusíku, mohou se dvě sousedící skupiny R spojit, aby vytvořily cyklický kruh s 5 až 7 členy,

R₁ a R₂ nezávisle představují alkylovou skupinu s jedním až pěti atomy uhlíku,

R₃ a R₄ nezávisle představují atom vodíku.

35

Další upřednostňované ztělesnění tohoto vynálezu zahrnuje sloučeniny obecného vzorce (I),

ve kterém

40

X představuje atom síry, skupinu SO, SO₂,

mezerník představuje skupinu $-(CH_2)_n-CO-$, n má hodnotu 0 až 10,

Y představuje skupinu NH₂, NHR nebo NR₂,

45

R představuje alkylovou skupinu, nebo jsou-li připojeny k atomu dusíku, mohou se dvě sousedící skupiny R spojit, aby vytvořily cyklický kruh s 5 až 7 členy,

R₁ a R₂ nezávisle představují alkylovou skupinu s jedním až pěti atomy uhlíku,

50

R₃ a R₄ nezávisle představují atom vodíku.

Další upřednostňované ztělesnění tohoto vynálezu zahrnuje sloučeniny obecného vzorce (I),

55

ve kterém

X představuje atom síry, skupinu SO, SO₂,

mezerník představuje skupinu $-(CH_2)_n-$ nebo $-(CH_2)_n-CO-$, n má hodnotu 0 až 10,

5

Y je zvolený ze skupiny zahrnující přímou, rozvětvenou nebo cyklickou alkylovou skupinu, přímou, rozvětvenou nebo cyklickou alkylovou skupinu substituovanou skupinou OCOR, SO₂OH, COOH nebo COOR, a skupinu OCOR,

10

R představuje alkylovou skupinu, alkenylovou skupinu, alkinylovou skupinu a arylovou skupinu, nebo jsou-li připojeny k atomu dusíku, mohou se dvě sousedící skupiny R spojit, aby vytvořily cyklický kruh s 5 až 7 členy,

R₁ a R₂ nezávisle představují alkylovou skupinu s jedním až pěti atomy uhlíku,

15

R₃ a R₄ nezávisle představují atom vodíku.

Další upřednostňované ztělesnění tohoto vynálezu zahrnuje sloučeniny obecného vzorce (I),

20

ve kterém

X představuje atom síry, skupinu SO, SO₂,

mezerník představuje skupinu $-(CH_2)_n-$ nebo $-(CH_2)_n-CO-$, n má hodnotu 0 až 10,

25

Y je zvolený ze skupiny zahrnující přímou, rozvětvenou nebo cyklickou alkylovou skupinu, přímou, rozvětvenou nebo cyklickou alkylovou skupinu substituovanou skupinou OCOR, SO₂OH, COOH nebo COOR, a skupinu OCOR,

30

R představuje alkylovou skupinu, nebo jsou-li připojeny k atomu dusíku, mohou se dvě sousedící skupiny R spojit, aby vytvořily cyklický kruh s 5 až 7 členy,

R₁ a R₂ nezávisle představují alkylovou skupinu s jedním až pěti atomy uhlíku,

35

R₃ a R₄ nezávisle představují atom vodíku.

Další upřednostňované ztělesnění tohoto vynálezu zahrnuje sloučeniny obecného vzorce (I),

ve kterém

40

X představuje atom síry, skupinu SO, SO₂,

mezerník představuje skupinu $-(CH_2)_n-$, n má hodnotu 0 až 10,

45

Y je zvolený ze skupiny zahrnující přímou, rozvětvenou nebo cyklickou alkylovou skupinu, přímou, rozvětvenou nebo cyklickou alkylovou skupinu substituovanou skupinou OCOR, SO₂OH, COOH nebo COOR, nebo skupinu OCOR,

R představuje alkylovou skupinu,

50

R₁ a R₂ nezávisle představují alkylovou skupinu s jedním až pěti atomy uhlíku,

R₃ a R₄ nezávisle představují atom vodíku.

55

Další upřednostňované ztělesnění tohoto vynálezu zahrnuje sloučeniny obecného vzorce (I),

ve kterém

X představuje atom síry, skupinu SO, SO₂,

mezerník představuje skupinu $-(CH_2)_n-CO-$, n má hodnotu 0 až 10,

Y je zvolený ze skupiny zahrnující přímou, rozvětvenou nebo cyklickou alkylovou skupinu, přímou, rozvětvenou nebo cyklickou alkylovou skupinu substituovanou skupinou OCOR,

R představuje alkylovou skupinu,

R₁ a R₂ nezávisle představují alkylovou skupinu s jedním až pěti atomy uhlíku,

R₃ a R₄ nezávisle představují atom vodíku.

Další upřednostňované ztělesnění tohoto vynálezu zahrnuje sloučeniny obecného vzorce (I),

ve kterém

X představuje atom síry, skupinu SO, SO₂,

mezerník představuje skupinu $-(CH_2)_n-$ nebo $-(CH_2)_n-CO-$, n má hodnotu 0 až 10,

Y představuje skupinu obecného vzorce OCOR,

R představuje alkylovou skupinu,

R₁ a R₂ nezávisle představují alkylovou skupinu s jedním až pěti atomy uhlíku,

R₃ a R₄ nezávisle představují atom vodíku.

Další upřednostňované ztělesnění tohoto vynálezu zahrnuje sloučeniny obecného vzorce (I),

ve kterém

X představuje atom síry, skupinu SO, SO₂,

mezerník představuje skupinu $-(CH_2)_n-$, n má hodnotu 0 až 10,

Y představuje skupinu obecného vzorce OCOR,

R představuje alkylovou skupinu,

R₁ a R₂ nezávisle představují alkylovou skupinu s jedním až pěti atomy uhlíku,

R₃ a R₄ nezávisle představují atom vodíku.

Další upřednostňované ztělesnění tohoto vynálezu zahrnuje sloučeniny obecného vzorce (I),

ve kterém

X představuje atom síry, skupinu SO, SO₂,

mezerník představuje skupinu $-(CH_2)_n-CO-$, n má hodnotu 0 až 10,

Y představuje skupinu obecného vzorce OCOR,

R představuje alkylovou skupinu,

5

R₁ a R₂ nezávisle představují alkylovou skupinu s jedním až pěti atomy uhlíku,

R₃ a R₄ nezávisle představují atom vodíku.

10

Příklady tohoto vynálezu zahrnují sloučeniny obecného vzorce I, definované takto:

X = S, R₁ = *terc*-butyl, R₂ = *terc*-butyl, R₃ = H, R₄ = H, mezerík = -CH₂-, Y = 4-karboxy-methylfenyl,

15

X = S, R₁ = *terc*-butyl, R₂ = *terc*-butyl, R₃ = H, R₄ = H, mezerík = -CH₂-, Y = 4-nitrofenyl,

X = S, R₁ = *terc*-butyl, R₂ = *terc*-butyl, R₃ = H, R₄ = H, mezerík = -(CH₂)-, Y = 4-nitrofenyl,

X = S, R₁ = *terc*-butyl, R₂ = *terc*-butyl, R₃ = H, R₄ = H, mezerík = -CH₂-, Y = 4-karboxyethyl,

20

X = S, R₁ = *terc*-butyl, R₂ = *terc*-butyl, R₃ = H, R₄ = H, mezerík = -CH₂-, Y = 3,5-di*terc*-butyl-4-karboxypropanoyloxy,

X = S, R₁ = *terc*-butyl, R₂ = *terc*-butyl, R₃ = H, R₄ = H, mezerík = -CH₂-, Y = 4-karboxyfenyl,

25

X = S, R₁ = *terc*-butyl, R₂ = *terc*-butyl, R₃ = H, R₄ = H, mezerík = -CH₂-, Y = 1-acetyloxy-1-methylethyl,

X = S, R₁ = *terc*-butyl, R₂ = *terc*-butyl, R₃ = H, R₄ = H, mezerík = -CH₂-, Y = 3-nitrofenyl,

30

X = S, R₁ = *terc*-butyl, R₂ = *terc*-butyl, R₃ = H, R₄ = H, mezerík = -CH₂-, Y = 2,4-dinitrofenyl,

X = S, R₁ = *terc*-butyl, R₂ = *terc*-butyl, R₃ = H, R₄ = H, mezerík = -CH₂-, Y = 4-trifluor-methylfenyl,

35

X = S, R₁ = *terc*-butyl, R₂ = *terc*-butyl, R₃ = H, R₄ = H, mezerík = -CH₂-, Y = 2-karboxy-furanyl,

X = S, R₁ = *terc*-butyl, R₂ = *terc*-butyl, R₃ = H, R₄ = H, mezerík = -CH₂-, Y = 4-(N,N-di-methyl)sulfonamidofenyl,

40

X = SO, R₁ = *terc*-butyl, R₂ = *terc*-butyl, R₃ = H, R₄ = H, mezerík = -CH₂-, Y = 4-nitrofenyl,

45

X = SO₂, R₁ = *terc*-butyl, R₂ = *terc*-butyl, R₃ = H, R₄ = H, mezerík = -CH₂-, Y = 4-nitrofenyl,

X = S, R₁ = *terc*-butyl, R₂ = *terc*-butyl, R₃ = H, R₄ = H, mezerík = -CH₂-, Y = 4-acetyloxy-fenyl,

50

X = S, R₁ = *terc*-butyl, R₂ = *terc*-butyl, R₃ = H, R₄ = H, mezerík = -CH₂-, Y = 4-methylfenyl,

X = S, R₁ = *terc*-butyl, R₂ = *terc*-butyl, R₃ = H, R₄ = H, mezerík = -CH₂-, Y = 4-fluorfenyl,

X = S, R₁ = *terc*-butyl, R₂ = *terc*-butyl, R₃ = H, R₄ = H, mezerík = -CH₂-, Y = kyselina ethyl-sulfonová,

55

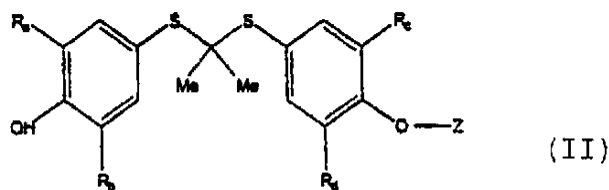
$X = S$, $R_1 = \text{terc-butyl}$, $R_2 = \text{terc-butyl}$, $R_3 = H$, $R_4 = H$, mezerík = $-\text{CH}_2-$, $Y = 2\text{-dimethylaminomethyl}$,

5 $X = S$, $R_1 = \text{terc-butyl}$, $R_2 = \text{terc-butyl}$, $R_3 = H$, $R_4 = H$, mezerík = $-(\text{CH}_2)_3-$, $Y = \text{dimethylamino}$,

$X = S$, $R_1 = \text{terc-butyl}$, $R_2 = \text{terc-butyl}$, R_3 mezerík = $-(\text{CH}_2)_5-$, $Y = \text{acetyloxy}$,

10 $X = S$, $R_1 = \text{terc-butyl}$, $R_2 = \text{terc-butyl}$, R_3 mezerík = $-\text{CH}_2-$, $Y = 4\text{-(2-hydroxy)ethylfenyl}$.

V dalším ztělesnění tohoto vynálezu se poskytuje sloučenina obecného vzorce II a způsob ošetřování onemocnění zprostředkovaného expresí VCAM-1, který zahrnuje podání účinného množství sloučeniny obecného vzorce II



15

ve kterém

R_a , R_b , R_c , a R_d nezávisle představují atom vodíku, přímou, rozvětvenou (například *terc-butyl*) nebo cyklickou alkylovou skupinu, která může být substituovaná, arylovou skupinu, substituovanou arylovou skupinu, heteroarylovou skupinu, substituovanou heteroarylovou skupinu, alkarylovou skupinu, substituovanou aralkylovou skupinu, alkarylovou skupinu, substituovanou aralkylovou skupinu, substituenty na skupinách obecného vzorce R_a , R_b , R_c , a R_d jsou zvoleny ze skupiny zahrnující atom vodíku, atom halogenu, alkylovou skupinu, nitroskupinu, aminoskupinu, alkylovou skupinu substituovanou atomem halogenu, alkylaminoskupinu, dialkylaminoskupinu, acylovou skupinu a acyloxyskupinu,

Z je zvolený ze skupiny zahrnující atom vodíku, alkylovou skupinu, substituovanou alkylovou skupinu, alkenylovou skupinu, substituovanou alkenylovou skupinu, alkinylovou skupinu, substituovanou alkinylovou skupinu, arylovou skupinu, aralkylovou skupinu, alkarylovou skupinu, heteroarylovou skupinu, heteroaralkylovou skupinu, uhlovodíkovou skupinu obecného vzorce $-(\text{CH}_2)-R_e$, $-\text{C}(\text{O})-R_g$ a $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_n-R_h$, kde

(a) jestliže R_a , R_b , R_c , a R_d každý představuje *terc-butyl*, Z nesmí představovat atom vodíku a

(b) jestliže R_a , R_b , R_c , a R_d každý představuje *terc-butyl*, Z nesmí představovat zbytek kyseliny jantarové,

R_e je zvolený ze skupiny zahrnující alkylovou skupinu, substituovanou alkylovou skupinu, alkenylovou skupinu, substituovanou alkenylovou skupinu, alkinylovou skupinu, substituovanou alkinylovou skupinu, alkoxyskupinu, substituovanou alkoxyskupinu, alkoxyalkylovou skupinu, substituovanou alkoxyalkylovou skupinu, aminoskupinu, skupinu obecného vzorce NHR , NR_2 , mono nebo polyhydroxysubstituovanou alkylovou skupinu, arylovou skupinu, substituovanou arylovou skupinu, heteroarylovou skupinu, substituovanou heteroarylovou skupinu, acyloxyskupinu, substituovanou acyloxyskupinou, karboxyskupinu, skupinu obecného vzorce COOR , $-\text{CH}(\text{OH})R_k$, hydroxyskupinu, skupinu $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $\text{C}(\text{O})\text{NHR}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}_2$,

R_g je zvolený ze skupiny zahrnující alkylovou skupinu, substituovanou alkylovou skupinu, alkenylovou skupinu, substituovanou alkenylovou skupinu, alkinylovou skupinu, substituovanou

vanou alkinylovou skupinu, alkoxykupinu, substituovanou alkoxykupinu, alkoxyalkylovou skupinu, substituovanou alkoxyalkylovou skupinu, aminoskupinu, skupinu obecného vzorce NHR , NR_2 , mono nebo polyhydroxysubstituovanou polyalkylovou skupinu, arylovou skupinu, substituovanou arylovou skupinu, heteroarylovou skupinu, substituovanou heteroarylovou skupinu,

R_h je zvolený ze skupiny zahrnující alkylovou skupinu, substituovanou alkylovou skupinu, alkenylovou skupinu, substituovanou alkenylovou skupinu, alkinylovou skupinu, substituovanou alkinylovou skupinu, alkoxykupinu, substituovanou alkoxykupinu, alkoxyalkylovou skupinu, substituovanou alkoxyalkylovou skupinu, aminoskupinu, skupinu obecného vzorce NHR , NR_2 , mono nebo polyhydroxysubstituovanou alkylovou skupinu, arylovou skupinu, substituovanou arylovou skupinu, heteroarylovou skupinu, substituovanou heteroarylovou skupinu, acyloxykupinu, substituovanou acyloxykupinou, karboxyskupinu, skupinu obecného vzorce COOR , $-\text{CH}(\text{OH})\text{R}_k$, hydroxyskupinu, O-fosfát, skupinu $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $\text{C}(\text{O})\text{NHR}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}_2$

a jejich farmaceuticky přijatelných solí,

nebo v alternativním ztělesnění může R_e , R_g , a R_h nezávisle představovat substituent zvyšující rozpustnost sloučeniny ve vodě, který zahrnuje, ale neomezuje se pouze na $\text{C}(\text{O})$ -mezerník- SO_3H , kde mezerník má výše definovaný význam, $\text{C}(\text{O})$ -mezerník- SO_3M , kde M představuje atom kovu použitý k vytvoření farmaceuticky přijatelné soli, například atom sodíku, $\text{C}(\text{O})$ -mezerník- PO_3H_2 , $\text{C}(\text{O})$ -mezerník- PO_3M_2 , $\text{C}(\text{O})$ -mezerník- PO_3HM , $\text{C}(\text{O})$ -mezerník- PO_4H , $\text{C}(\text{O})$ -mezerník- PO_4M , SO_3M , $-\text{PO}_3\text{H}_2$, $-\text{PO}_3\text{M}_2$, $-\text{PO}_3\text{HM}$, cyklické fosfáty, polyhydroxyalkylovou skupinu, uhlovodíkové skupiny, $\text{C}(\text{O})$ -mezerník- $[\text{O}(\text{C}_{1-3}\text{alkyl})_p]_n$, kde n má výše definovanou hodnotu a p má hodnotu 1, 2 nebo 3, $-\text{O}(\text{C}_{1-3}\text{alkyl})_p]_n$, karboxyalkylovou skupinu, alkylkarbonylalkylovou skupinu, N,N-dialkylaminoalkylovou skupinu, pyridinylalkylovou skupinu, imidazolylalkylovou skupinu, morfolinylalkylovou skupinu, pyrrolidinylalkylovou skupinu, thiazolylalkylovou, piperidinylalkylovou skupinu, morfolinylhydroxyalkylovou skupinu, N-pyrrolylovou, piperazinylalkylovou skupinu, N-alkylpiperazinylalkylovou, triazolylalkylovou skupinu, tetrazolylalkylovou skupinu, tetrazolylaminoalkylovou skupinu nebo thiazolylalkylovou skupinu, kde alkylovou skupinu představuje nižší alkyl.

Substituenty na skupinách definovaných výše jsou zvoleny ze skupiny zahrnující alkylovou skupinu, alkenylovou skupinu, alkinylovou skupinu, hydroxyskupinu, halogenoskupinu, nitroskupinu, aminoskupinu, alkylaminoskupinu, dialkylaminoskupinu, karboxyskupinu, arylovou skupinu, heteroarylovou skupinu, skupinu COOR , $-\text{CONH}_2$, CONHR , CONR_2 , haloalkylovou skupinu, alkoxyalkylovou skupinu, mono nebo polyhydroxyalkylovou skupinu, skupinu obecného vzorce CH_2OR , CH_2OH , OCOR , O-fosfát, skupinu SO_2NH_2 , SO_2NHR , SO_2NR_2 .

Upřednostňované ztělesnění tohoto vynálezu zahrnuje sloučeniny obecného vzorce II, ve kterém

R_a , R_b , R_c , a R_d nezávisle představují atom vodíku nebo přímou, rozvětvenou nebo cyklickou alkylovou skupinu s jedním až deseti atomy uhlíku,

Z je zvolený ze skupiny zahrnující atom vodíku, alkylovou skupinu, substituovanou alkylovou skupinu, alkenylovou skupinu, substituovanou alkenylovou skupinu, alkinylovou skupinu, substituovanou alkinylovou skupinu, uhlovodíkovou skupinu, skupinu obecného vzorce $-(\text{CH}_2)-\text{R}_e$, $-\text{C}(\text{O})-\text{R}_g$ a $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_n-\text{R}_h$

a jejich farmaceuticky přijatelné soli.

Další upřednostňované ztělesnění tohoto vynálezu zahrnuje sloučeniny obecného vzorce II,

ve kterém

5 R_a , R_b , R_c , a R_d nezávisle představují atom vodíku nebo přímou, rozvětvenou nebo cyklickou alkylovou skupinu s jedním až pěti atomy uhlíku,

10 Z je zvolený ze skupiny zahrnující atom vodíku, alkylovou skupinu, substituovanou alkylovou skupinu, alkenylovou skupinu, substituovanou alkenylovou skupinu, alkinylovou skupinu, substituovanou alkinylovou skupinu, uhlovodíkovou skupinu, skupinu obecného vzorce $-(CH_2)-R_e$, $-C(O)-R_g$ a $-C(O)-(CH_2)_n-R_h$

a jejich farmaceuticky přijatelné soli.

15 Další upřednostňované ztělesnění tohoto vynálezu zahrnuje sloučeniny obecného vzorce II,

ve kterém

20 R_a , R_b , R_c , a R_d nezávisle představují atom vodíku nebo přímou, rozvětvenou nebo cyklickou alkylovou skupinu s jedním až pěti atomy uhlíku,

25 Z je zvolený ze skupiny zahrnující atom vodíku, alkylovou skupinu, substituovanou alkylovou skupinu, alkenylovou skupinu, substituovanou alkenylovou skupinu atom vodíku, alkinylovou skupinu, alkinylovou skupinu substituovanou skupinou $-CH_2$ -aryl, uhlovodíkovou skupinu, skupinu obecného vzorce $-(CH_2)-NR_2$, CH_2 -alkoxyskupinu, $-CH_2-CHOH$, substituovanou CH_2 -arylovou skupinu, $-CH_2$ -alkylovou skupinu, substituovanou $-CH_2$ -alkylovou skupinu, $-CH_2-OCO$ -alkylovou skupinu, substituovanou $-CH_2-OCO$ -alkylovou skupinu, $-CH_2-COOR$, $-CH_2-CH(OH)CH_2NHCH_2COOH$, substituovaný $-CH_2-CH(OH)$ -oxiranyl (kde substituent je zvolený ze skupiny zahrnující atom vodíku, skupinu $-CH_2-OH$, $-CH_2-OCHOH$ -oxiranyl), $-CO$ -arylovou skupinu, substituovanou $-CO$ -arylovou skupinu, $-CO$ -heteroarylovou skupinu, substituovanou $-CO$ -heteroarylovou skupinu, $-CO-(CH_2)_n-COOR$, $-CO-(CH_2)_n-OH$, $-CO-(CH_2)_n-O$ -fosfát, $-CO-(CH_2)_n-CO-NR_2$, $-CO-(CH_2)_n$ -arylovou skupinu, substituovanou $-CO-(CH_2)_n$ -arylovou skupinu, $-CO-(CH_2)_n$ -heteroarylovou skupinu, substituovanou $-CO-(CH_2)_n$ -heteroarylovou skupinu, $-CO-(CH_2)_n-CONH(CH_2)COOR$, $-CO-(CH_2)_n-NOC((CH_2)COOR)_2$, monosacharidy a cyklické monosacharidy a jejich farmaceuticky přijatelné soli.

Další upřednostňované ztělesnění tohoto vynálezu zahrnuje sloučeniny obecného vzorce II,

ve kterém

40 R_a , R_b , R_c , a R_d nezávisle představují atom vodíku nebo přímou, rozvětvenou nebo cyklickou alkylovou skupinu s jedním až pěti atomy uhlíku,

45 Z je zvolený ze skupiny zahrnující atom vodíku, alkylovou skupinu, substituovanou alkylovou skupinu, hydroxyalkylovou skupinu, polyhydroxyalkylovou skupinu, alkenylovou skupinu, hydroxyalkenylovou skupinu, alkenylovou skupinu substituovanou acylovou skupinou, alkoxyalkylovou skupinu, nitrofenylalkylovou skupinu, aminofenylalkylovou skupinu, alkylaminofenylalkylovou skupinu, dialkylaminofenylalkylovou skupinu, aminoalkylovou skupinu, alkylaminoalkylovou skupinu, dialkylaminoalkylovou skupinu, karboxyalkylovou skupinu acyloxyalkylovou skupinu, hydroxyalkylovou skupinu substituovanou oxiranylovou skupinou, oxiranylmethylenovou skupinu substituovanou hydroxyalkylovou skupinou, hydroxyalkoxyalkyloxiranylmethylenovou skupinu substituovanou oxiranylovou skupinou, oxiranylmethylenovou skupinu, karboxyalkylaminohydroxyalkylovou skupinu, alkoxyhydroxyalkylovou skupinu, glukopyranosylovou skupinu, galaktopyranosylovou skupinu, N,N -diacylalkylaminohydroxyalkylovou skupinu, karboxyalkylaminopolyhydroxyalkylo-

5 vou skupinu, (amino) (karboxy) alkylaminohydroxyalkylovou skupinu, acyloxyhydroxy-alkylovou skupinu, polyhydroxyalkylaminohydroxyalkylovou skupinu, CO-karboxy-alkylovou skupinu, CO-nitrofuranylovou skupinu, CO-hydroxyalkylovou skupinu, CO-polyhydroxyalkylovou skupinu, CO-amidoalkylovou skupinu, CO-aminoalkylovou skupinu, CO-alkylaminoalkylovou skupinu, CO-dialkylaminoalkylovou skupinu, CO-acylalkylovou skupinu, CO-alkoxykarbonylalkylovou skupinu, CO-tetrazolylalkylovou skupinu, CO-(acyl) (amino) alkylaminoskupinu, dialkoxykarbonylalkylamidoalkylovou skupinu, CO-hydroxyfenyloxyfosfonoxyalkylovou skupinu,

10 nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli.

Příklady tohoto vynálezu zahrnují sloučeniny obecného vzorce II, ve kterých:

- 15 $R_a = \text{terc-butyl}$, $R_b = \text{terc-butyl}$, $R_c = \text{terc-butyl}$ a $R_d = \text{terc-butyl}$, $Z = 4\text{-nitrofenyl}$,
 $R_a = \text{terc-butyl}$, $R_b = \text{terc-butyl}$, $R_c = \text{terc-butyl}$ a $R_d = \text{terc-butyl}$, $Z = -\text{CO}-(\text{CH}_2)_n\text{COOH}$,
 $R_a = \text{terc-butyl}$, $R_b = \text{terc-butyl}$, $R_c = \text{terc-butyl}$ a $R_d = \text{terc-butyl}$, $Z = -\text{CO}-(5\text{-nitro-2-furanyl})$,
20 $R_a = \text{terc-butyl}$, $R_b = \text{terc-butyl}$, $R_c = \text{terc-butyl}$ a $R_d = \text{terc-butyl}$, $Z = 3\text{-karboxypropyl}$,
 $R_a = 1\text{-methylethyl}$, $R_b = \text{terc-butyl}$, $R_c = \text{methyl}$ a $R_d = \text{methyl}$, $Z = 4\text{-aminobutyl}$,
25 $R_a = \text{terc-butyl}$, $R_b = \text{terc-butyl}$, $R_c = \text{terc-butyl}$ a $R_d = \text{terc-butyl}$, $Z = 4\text{-aminobutyl}$,
 $R_a = \text{terc-butyl}$, $R_b = \text{terc-butyl}$, $R_c = \text{terc-butyl}$ a $R_d = \text{terc-butyl}$, $Z = 3\text{-hydroxypropanoyl}$,
 $R_a = \text{terc-butyl}$, $R_b = \text{terc-butyl}$, $R_c = \text{terc-butyl}$ a $R_d = \text{terc-butyl}$, $Z = \text{terc-butylkarbonyloxymethyl}$,
30 $R_a = \text{terc-butyl}$, $R_b = \text{terc-butyl}$, $R_c = \text{H}$ a $R_d = \text{H}$, $Z = 4\text{-aminobutyl}$,
 $R_a = \text{terc-butyl}$, $R_b = \text{terc-butyl}$, $R_c = \text{H}$ a $R_d = \text{H}$, $Z = 3\text{-karboxypropyl}$,
35 $R_a = \text{terc-butyl}$, $R_b = \text{terc-butyl}$, $R_c = \text{terc-butyl}$ a $R_d = \text{terc-butyl}$, $Z = \text{karboxymethyl}$,
 $R_a = \text{terc-butyl}$, $R_b = \text{terc-butyl}$, $R_c = \text{terc-butyl}$ a $R_d = \text{terc-butyl}$, $Z = 2\text{-(CONH}_2\text{)ethanoyl}$,
40 $R_a = \text{terc-butyl}$, $R_b = \text{terc-butyl}$, $R_c = \text{terc-butyl}$ a $R_d = \text{terc-butyl}$, $Z = \text{CO-aminomethyl}$,
 $R_a = \text{terc-butyl}$, $R_b = \text{terc-butyl}$, $R_c = \text{terc-butyl}$ a $R_d = \text{terc-butyl}$, $Z = \text{CO-2-karboxyethyl}$,
 $R_a = \text{terc-butyl}$, $R_b = \text{terc-butyl}$, $R_c = \text{terc-butyl}$ a $R_d = \text{terc-butyl}$, $Z = \text{CO-(2-methoxykarbonylethyl)}$,
45 $R_a = \text{terc-butyl}$, $R_b = \text{terc-butyl}$, $R_c = \text{terc-butyl}$ a $R_d = \text{terc-butyl}$, $Z = \text{CO-aminomethyl}$,
 $R_a = \text{terc-butyl}$, $R_b = \text{terc-butyl}$, $R_c = \text{terc-butyl}$ a $R_d = \text{terc-butyl}$, $Z = \text{CO-3-karboxypropyl}$,
50 $R_a = \text{terc-butyl}$, $R_b = \text{terc-butyl}$, $R_c = \text{terc-butyl}$ a $R_d = \text{terc-butyl}$, $Z = 3\text{-karboxypropyl}$,
 $R_a = \text{terc-butyl}$, $R_b = \text{terc-butyl}$, $R_c = \text{terc-butyl}$ a $R_d = \text{terc-butyl}$, $Z = \text{CO-2-karboxyethyl}$,

$R_a = \text{terc-butyl}$, $R_b = \text{terc-butyl}$, $R_c = \text{terc-butyl}$ a $R_d = \text{terc-butyl}$, $Z = \text{CO-ammoniummethyl-}$
(chlorid),

5 $R_a = \text{terc-butyl}$, $R_b = \text{terc-butyl}$, $R_c = \text{terc-butyl}$ a $R_d = \text{terc-butyl}$, $Z = 2\text{-hydroxy-2-oxiranyl-}$
ethyl,

$R_a = \text{terc-butyl}$, $R_b = \text{terc-butyl}$, $R_c = \text{terc-butyl}$ a $R_d = \text{terc-butyl}$, $Z = 3\text{-hydroxymethyl-2-}$
oxiranylmethyl,

10 $R_a = \text{terc-butyl}$, $R_b = \text{terc-butyl}$, $R_c = \text{terc-butyl}$ a $R_d = \text{terc-butyl}$, $Z = 3\text{-(2-hydroxy-2-}$
oxiranyl)ethoxy-2-oxiranylmethyl,

$R_a = \text{terc-butyl}$, $R_b = \text{terc-butyl}$, $R_c = \text{terc-butyl}$ a $R_d = \text{terc-butyl}$, $Z = \text{oxiranylmethyl}$,

15 $R_a = \text{terc-butyl}$, $R_b = \text{terc-butyl}$, $R_c = \text{terc-butyl}$ a $R_d = \text{terc-butyl}$, $Z = 2\text{-hydroxy-3-karboxy-}$
methylaminopropyl,

$R_a = \text{terc-butyl}$, $R_b = \text{terc-butyl}$, $R_c = \text{terc-butyl}$ a $R_d = \text{terc-butyl}$, $Z = 2,3,4\text{-trihydroxybutyl}$,

20 $R_a = \text{terc-butyl}$, $R_b = \text{terc-butyl}$, $R_c = \text{terc-butyl}$ a $R_d = \text{terc-butyl}$, $Z = 2\text{-hydroxy-3-ethoxy-}$
propyl,

$R_a = \text{terc-butyl}$, $R_b = \text{terc-butyl}$, $R_c = \text{terc-butyl}$ a $R_d = \text{terc-butyl}$, $Z = 2,3\text{-dihydroxypropyl}$,

25 $R_a = \text{terc-butyl}$, $R_b = \text{terc-butyl}$, $R_c = \text{terc-butyl}$ a $R_d = \text{terc-butyl}$, $Z = \text{ethyl}$,

$R_a = \text{terc-butyl}$, $R_b = \text{terc-butyl}$, $R_c = \text{terc-butyl}$ a $R_d = \text{terc-butyl}$, $Z = 2\text{-ethoxykarbonylethenyl}$,

30 $R_a = \text{terc-butyl}$, $R_b = \text{terc-butyl}$, $R_c = \text{terc-butyl}$ a $R_d = \text{terc-butyl}$, $Z = 4\text{-N,N-dimethylamino-}$
fenethyl,

$R_a = \text{terc-butyl}$, $R_b = \text{terc-butyl}$, $R_c = \text{terc-butyl}$ a $R_d = \text{terc-butyl}$, $Z = \text{CO-2-karboxyethyl}$,

35 $R_a = \text{terc-butyl}$, $R_b = \text{terc-butyl}$, $R_c = \text{terc-butyl}$ a $R_d = \text{terc-butyl}$, $Z = \text{CO-2-karboxyethyl(ester}$
 L-argininu) ,

$R_a = \text{terc-butyl}$, $R_b = \text{terc-butyl}$, $R_c = \text{terc-butyl}$ a $R_d = \text{terc-butyl}$, $Z = 3\text{-methoxykarbonyl-}$
propyl,

40 $R_a = \text{terc-butyl}$, $R_b = \text{terc-butyl}$, $R_c = \text{terc-butyl}$ a $R_d = \text{terc-butyl}$, $Z = 2\text{-karboxyethenyl}$,

$R_a = \text{terc-butyl}$, $R_b = \text{terc-butyl}$, $R_c = \text{terc-butyl}$ a $R_d = \text{terc-butyl}$, $Z = \text{galaktopyranosylmethyl}$,

45 $R_a = \text{terc-butyl}$, $R_b = \text{terc-butyl}$, $R_c = \text{terc-butyl}$ a $R_d = \text{terc-butyl}$, $Z = 3\text{-(N,N-diethylamino-}$
propyl,

$R_a = \text{terc-butyl}$, $R_b = \text{terc-butyl}$, $R_c = \text{terc-butyl}$ a $R_d = \text{terc-butyl}$, $Z = 2\text{-ethoxykarbonylethenyl}$,

50 $R_a = \text{terc-butyl}$, $R_b = \text{terc-butyl}$, $R_c = \text{terc-butyl}$ a $R_d = \text{terc-butyl}$, $Z = \text{karboxymethylamino-}$
karbonylmethyl,

$R_a = \text{terc-butyl}$, $R_b = \text{terc-butyl}$, $R_c = \text{terc-butyl}$ a $R_d = \text{terc-butyl}$, $Z = 1,3\text{-dikarboxypropyl-}$
aminokarbonylmethyl,

$R_a = \text{terc-butyl}$, $R_b = \text{terc-butyl}$, $R_c = \text{terc-butyl}$ a $R_d = \text{terc-butyl}$, $Z = 2\text{-hydroxy-3-(1,3-diethoxykarbonyl)propylaminopropyl}$,

5 $R_a = \text{terc-butyl}$, $R_b = \text{terc-butyl}$, $R_c = \text{terc-butyl}$ a $R_d = \text{terc-butyl}$, $Z = 2,3\text{-dihydroxy-4-karboxymethylaminobutyl}$,

$R_a = \text{terc-butyl}$, $R_b = \text{terc-butyl}$, $R_c = \text{terc-butyl}$ a $R_d = \text{terc-butyl}$, $Z = 2\text{-hydroxy-3-(5-amino-5-karboxylpropylaminopropyl)}$,

10 $R_a = \text{terc-butyl}$, $R_b = \text{terc-butyl}$, $R_c = \text{terc-butyl}$ a $R_d = \text{terc-butyl}$, $Z = 4\text{-ethylkarbonyloxybutyl}$,

$R_a = \text{terc-butyl}$, $R_b = \text{terc-butyl}$, $R_c = \text{terc-butyl}$ a $R_d = \text{terc-butyl}$, $Z = 4\text{-hydroxybutyl}$,

$R_a = \text{terc-butyl}$, $R_b = \text{terc-butyl}$, $R_c = \text{terc-butyl}$ a $R_d = \text{terc-butyl}$, $Z = \text{glukopyranosylmethyl}$,

15 $R_a = \text{terc-butyl}$, $R_b = \text{terc-butyl}$, $R_c = \text{terc-butyl}$ a $R_d = \text{terc-butyl}$, $Z = \text{CO-3-tetrazolylpropyl}$,

$R_a = \text{terc-butyl}$, $R_b = \text{terc-butyl}$, $R_c = \text{terc-butyl}$ a $R_d = \text{terc-butyl}$, $Z = 3\text{-hydroxypropenyl}$,

20 $R_a = \text{terc-butyl}$, $R_b = \text{terc-butyl}$, $R_c = \text{terc-butyl}$ a $R_d = \text{terc-butyl}$, $Z = \text{CH}_2\text{CONH-(CH}_2\text{)CH-(NH}_2\text{)COOH}$,

$R_a = \text{terc-butyl}$, $R_b = \text{terc-butyl}$, $R_c = \text{terc-butyl}$ a $R_d = \text{terc-butyl}$, $Z = \text{CH}_2\text{CONHCH-(COOethyl)CH}_2\text{CH}_2\text{(COOethyl)}$,

25 $R_a = \text{terc-butyl}$, $R_b = \text{terc-butyl}$, $R_c = \text{terc-butyl}$ a $R_d = \text{terc-butyl}$, $Z = \text{glukopyranosylmethyl}$,

$R_a = \text{terc-butyl}$, $R_b = \text{terc-butyl}$, $R_c = \text{terc-butyl}$ a $R_d = \text{terc-butyl}$, $Z = 2,3,4,5,6\text{-pentahydroxyhexan}$,

30 $R_a = \text{terc-butyl}$, $R_b = \text{terc-butyl}$, $R_c = \text{terc-butyl}$ a $R_d = \text{terc-butyl}$, $Z = \text{CO-3-(2-hydroxyfenyl-oxyfosfoxylpropyl)}$,

35 $R_a = \text{terc-butyl}$, $R_b = \text{terc-butyl}$, $R_c = \text{terc-butyl}$ a $R_d = \text{terc-butyl}$, $Z = \text{CO-2,2-dimethyl-3-hydroxypropyl}$,

$R_a = \text{terc-butyl}$, $R_b = \text{terc-butyl}$, $R_c = \text{terc-butyl}$ a $R_d = \text{terc-butyl}$, $Z = 2\text{-hydroxy-3-acetoxypromyl}$,

40 $R_a = \text{terc-butyl}$, $R_b = \text{terc-butyl}$, $R_c = \text{terc-butyl}$ a $R_d = \text{terc-butyl}$, $Z = 2\text{-acetox-3-hydroxypropyl}$,

$R_a = \text{terc-butyl}$, $R_b = \text{terc-butyl}$, $R_c = \text{terc-butyl}$ a $R_d = \text{terc-butyl}$, $Z = \text{CH}_2\text{CH(OH)CH}_2\text{NH-(2,3,4,5,6-pentahydroxyhexan)}$.

45 Sloučeniny obecného vzorce I mohou být připraveny použitím známých postupů a způsobů, nebo jejich běžnými obměnami. Obecné schéma syntézy přípravy sloučenin obecného vzorce I ukazuje schéma A, ve kterém mají všechny substituenty výše definovaný význam, pokud není definováno jinak.

50

Schéma A

55 Syntéza výchozího thiolu, 4-merkapt-2,6-diterc-butylfenolu, je popsána v literatuře (patent US 3 129 262 podle Laufera, začleněný na tomto místě souhrnným odkazem). Výchozí alkyl-

halogenidy jsou obchodně dostupné nebo vyrobené z obchodně dostupných výchozích materiálů způsoby známými průměrnému odborníkovi v oboru.

Množství 4-merkapt-2,6-*diterc*-butylfenolu se rozpustí v ethanolu, aby se vytvořil 0,5M roztok a zpracuje se s 1,2 ekvivalentu 5N vodného roztoku hydroxidu sodného. Po 5 minutách se přidá 1,2 ekvivalentu alkylhalogenidu a reakční směs se 24 hodin mísí při teplotě místnosti. Reakce se ztlumí 1N roztokem HCl na hodnotu pH 7, zředí vodou, extrahuje etherem a vysuší síranem hořečnatým. Produkt se čistí chromatografií na silikagelu.

Výchozí materiály použité v obecném postupu syntézy ukázaném ve schématu A jsou snadno dostupné průměrnému odborníkovi v oboru. Určité výchozí materiály fenolického typu pro různé sloučeniny obecného vzorce I, jako například 2,6-*diterc*-arylbutyl-4-merkaptfenol, jsou popsány například v patentu US 3 576 883, patentu US 3 952 064, patentu US 3 479 407 a v japonském patentu 73-28425.

Obecně se fenol obecného vzorce I může připravit rozpuštěním příslušného 2,6-dialkyl-4-thiofenolu (nebo vhodně chráněných derivátů) v alkoholu, výhodně v ethanolu, a následně přidáním sloučeniny halogenovaného arylu.

Výchozí materiál, 2,6-dialkylsubstituovaný thiofenol, se může chránit některou z mnoha chránících skupin známých průměrnému odborníkovi v oboru. Příklady vhodných skupin chránících fenoly jsou ethery, jako například methoxymethylether, 2-methoxyethoxymethylether, tetrahydropyranylether, *terc*-butylether a benzylether, silylethery, jako například trimethylsilylether a 1-butyldimethylsilylether, estery, jako například acetát a benzoát, karbonáty, jako například methylkarbonát a benzylnkarbonát, stejně jako sulfonáty, jako například methansulfonát a toluen-sulfonát.

Následující příklady poskytují typické syntézy, jak se popisují ve schématu A. Tyto příklady jsou chápány jako pouze ilustrativní a žádným způsobem nejsou zamýšleny k vymezení rozsahu vynálezu. Následující výrazy, jak se zde používají, mají tento význam: „g“ odpovídá gramům, „mmol“ odpovídá milimolům, „ml“ odpovídá mililitrům, „t.v.“ odpovídá teplotě varu, „°C“ odpovídá stupňům Celsia, „mm Hg“ odpovídá milimetrům rtuti, „t.t.“ odpovídá teplotě tání, „mg“ odpovídá miligramům, „μM“ odpovídá mikromolům, „μg“ odpovídá mikrogramům.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

2,6-*Diterc*-butyl-4-thio/4'-(methyl)fenylacetát/fenol

Popis reakce:

238 mg (1 mmol) 2,6-*diterc*-butyl-4-thiofenolu se rozpustilo v 0,7 ml ethanolu a ochladilo na 0 °C. Přidalo se 0,6 ml (3 mmol) 5N roztoku hydroxidu sodného, a následně 229 mg (1 mmol) kyseliny 4-(brommethyl)fenyloctové. Reakce se zahřála na teplotu místnosti a po půlhodině se reakce ukončila. Reakce se přerušila 3,5 ml 1N roztoku kyseliny chlorovodíkové a zředila 25 ml etheru. Etherová vrstva se oddělila a promyla jednou 5 ml vody a jednou 5 ml roztoku chloridu sodného, vysušila síranem hořečnatým, zfiltrovala a odpařila. Chromatografie na silikagelu a eluování směsí etheru a hexanu v poměru 50:50 se dostalo 170 mg 2,6-*diterc*-butyl-4-thio/4'-(methyl)fenylacetát/fenolu.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,24 (s, 2H); 7,17 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 7,11 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 5,20 (s, 1H); 3,91 (s, 2H); 3,59 (s, 2H); 1,33 (s, 18H).

Příklad 2

2,6-Diterc-butyl-4-thio(4'-nitrobenzyl)fenol

5 Popis reakce:

Roztok 68 mg (0,28 mmol) 2,6-diterc-butyl-4-thiofenolu v 0,5 ml ethanolu (denaturovaného) se mísil a zpracoval s 0,06 ml (0,3 mmol) 5N roztoku hydroxidu sodného v deionizované vodě. Po 5 min mísení se přidalo 62 mg (0,29 mmol) 4-nitrobenzylbromidu, aby se dostal oranžový
 10 roztok. Vývoj reakce se monitoroval TLC chromatografií (eluentem byla směs hexanů a hexanů-CH₂Cl₂ v poměru 1:1, zobrazeno UV a PMA/char). Bromid se spotřeboval za 2 h. Směs se potom zalila směsí nasyceného chloridu sodného a ethylacetátu. Vodná vrstva se zpětně extrahovala dvakrát 2 ml ethylacetátu, spojené organické vrstvy se vysušily bezvodým síranem hořečnatým. Vysoušedlo se odstranilo filtrací, rozpouštědlo se odstranilo rotační evaporací, aby
 15 se dostal surový olej. Olej se čistil preparativní tenkovrstevnou chromatografií (pTLC) použitím 2 x 500 μ desek a směsí hexanů a dichlormethanu v poměru 1:1 jako eluentu. Dostalo se 90 mg požadovaného produktu /2,6-diterc-butyl-4-thio(4'-nitrobenzyl)fenol/, výtěžek 86 %.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,10 (d, J = 8,8 Hz, 2H); 7,25 (d, J = 8,8 Hz, 2H); 7,04 (s, 2H);
 20 5,28 (s, 1H); 3,98 (s, 2H); 1,34 (H).

Příklad 3

25 2,6-Diterc-butyl-4-thio(4'-nitrofenethyl)fenol

Popis reakce:

115 mg (0,48 mmol) 2,6-diterc-butyl-4-thiofenolu se přidalo ke 2 ml bezvodého tetrahydrofuranu. Směs se zpracovala s 0,67 mmoly (27 mg) hydridu sodného (60% suspenze v minerálním oleji), aby se dostal čirý, tmavě žlutý roztok. Přidalo se 135 mg (0,49 mmol) 4-nitrofenethyljodidu, aby se dostala tmavě hnědá směs, která se mísila přes noc. Vývoj reakce se monitoroval
 30 TLC chromatografií (třikrát se elovalo směsí hexanů a CH₂Cl₂ v poměru 1:1, zobrazeno UV a PMA/char), a jakmile zůstaly jen stopy výchozího jodidu, reakce se ukončila směsí nasyceného roztoku chloridu sodného a ethylacetátu. Vodná vrstva se zpětně extrahovala dvakrát 5 ml ethylacetátu, spojené organické vrstvy se vysušily bezvodým síranem hořečnatým. Filtrací k odstranění
 35 vysoušedla, a následným odpařením rozpouštědla rotační evaporací se dostal tmavě hnědý olej. Čištěním surového materiálu použitím radiální chromatografie (eluentem byla směs hexanů a dichlormethanu v poměru 10:1, 4mm deska) se dostalo 93 mg 2,6-diterc-butyl-4-thio(4'-nitrofenethyl)fenolu, výtěžek 50 %.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,15 (d, J = 8,8 Hz, 2H); 7,34 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 7,24 (s, 2H);
 45 5,26 (s, 1H); 3,11 (t, J = 7,2 Hz, 2H); 3,09 (t, J = 7,6 Hz, 2H); 1,43 (s, 18H).

Příklad 4

2,6-Diterc-butyl-4-thio(3'-nitrobenzyl)fenol

50 Popis reakce:

72 mg (0,42 mmol) 3-nitrobenzylchloridu a 100 mg (0,42 mmol) 2,6-diterc-butylthiofenolu se rozpustilo v 0,7 ml ethanolu a zpracovalo se s 97 μ l 5N roztoku hydroxidu sodného. Reakční směs se mísila 19,5 h, a potom se reakce přerušila nasyceným roztokem chloridu sodného
 55 a extrahovala ethylacetátem. Vodná vrstva se zpětně extrahovala dvakrát 10 ml ethylacetátu.

Organické části se spojily, vysušily síranem sodným a odpařily na žlutý olej. Surový materiál se na 2 h umístil do vakua. Čištění se provedlo radiální chromatografií použitím desek se 2 mm silikagelu a směsi hexanů a ethylacetátu v poměru 4:1 jako eluentu, dostalo se 108 mg 2,6-*diterc*-butyl-4-thio(3'-nitrobenzyl)fenolu (výtěžek 69 %) jako žlutého oleje.

5

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8,07 (app d, $J = 7,6$ Hz, 1H); 7,87 (s, 1H); 7,48 (AB d, $J = 7,6$ Hz, 1H); 7,42 (AB m, $J = 7,6, 8,0$ Hz, 1H); 7,05 (s, 2H); 5,27 (s, 1H); 3,99 (s, 2H); 1,34 (s, 18H).

10 Příklad 5

2,6-*Diterc*-butyl-4-thio(2',4'-dinitrobenzyl)fenol

Popis reakce:

15

91 mg (0,42 mmol) 2,4-dinitrobenzylchloridu a 100 mg (0,42 mmol) 2,6-*diterc*-butylthiofenolu se rozpustilo v 0,7 ml ethanolu a zpracovalo se s 92 μl 5N roztoku hydroxidu sodného. Reakční směs se mísila 19,5 h, a potom se reakce přerušila nasyceným roztokem chloridu sodného a extrahovala 25 ml ethylacetátu. Vodná vrstva se zpětně extrahovala dvakrát 10 ml ethylacetátu.

20

Organické vrstvy se spojily, vysušily síranem sodným a odpařily na hnědý olej. Čištění oleje se provedlo radiální chromatografií použitím desek se 2 mm silikagelu a směsi hexanů a ethylacetátu v poměru 4:1 jako eluentu, dostalo se 37 mg 2,6-*diterc*-butyl-4-thio(2',4'-dinitrobenzyl)fenolu (výtěžek 21 %) jako žlutého oleje.

25

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8,74 (app d, $J = 2,4$ Hz, 1H); 8,24 (dd, $J = 8,8, 2,4$ Hz, 1H); 7,29 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H); 6,98 (s, 2H); 5,35 (s, 1H); 4,36 (s, 2H); 1,34 (s, 18H).

Příklad 6

30

2,6-*Diterc*(butyl-4-thio-/4'-(trifluormethyl)benzyl)fenol

Popis reakce:

35

100 mg (0,42 mmol) 4-(trifluormethyl)benzylbromidu a 100 mg (0,42 mmol) 2,6-*diterc*-butyl-4-thiofenolu se rozpustilo v 0,7 ml ethanolu a zpracovalo se s 97 μl 5N roztoku hydroxidu sodného. Reakční směs během 30 min zhnědla a objevila se precipitace. Reakční směs se mísila 22 h, a potom se reakce přerušila nasyceným roztokem chloridu sodného a ethylacetátem. Vodné vrstvy se zpětně extrahovaly dvakrát 10 ml ethylacetátu. Spojené organické vrstvy se vysušily síranem sodným a odpařily na hnědooranžovou pevnou látku. Čištění pevné látky radiální chromatografií použitím desek se 4 mm silikagelu a směsi hexanů a ethylacetátu v poměru 4:1 jako eluentu se dostalo 140 mg 2,6-*diterc*-butyl-4-thio-/4'-(trifluormethyl)benzyl)fenolu (výtěžek 84 %) jako žluté pevné látky.

40

45

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,48 (AB d, $J = 8,0$ Hz, 2H); 7,20 (AB d, $J = 8,0$ Hz, 2H); 7,01 (s, 2H); 5,24 (s, 1H); 3,93 (s, 2H); 1,33 (s, 18H).

Příklad 7

50

2,6-*Diterc*-butyl-4-thio(2'-furankarboxylát)-5-methyl)fenol

Popis reakce:

- 116 mg (0,49 mmol) 2,6-*diterc*-butyl-4-thiofenolu se rozpustilo ve 2 ml bezvodého tetrahydrofuranu, mísilo se a zpracovalo se s 23 mg (0,58 mmol) hydridu sodného (60% suspenze v minerálním oleji). Výsledný žlutý roztok se zpracoval s 95 mg (0,54 mmol) methyl-5-(chlormethyl)-2-furoátu. Hnědá směs se mísila 22 h a potom se reakce přerušila roztokem chloridu sodného.
- 5 Extrakcí třikrát 3 ml ethylacetátu, spojením organických vrstev a vysušením síranem hořečnatým s následným odstraněním rozpouštědla rotační evaporací se dostal surový olej. Surový produkt se eluoval na 2 x 500 μ deskách preparativní tenkovrstevné chromatografie (pTLC) (silikagel, směs hexanů a dichlormethanu v poměru 1:1 jako eluent), aby se dostalo 132 mg očekávaného meziproductu (výtěžek 72 %). 132 mg (0,35 mmol) meziproductu se přidalo ke 3 ml směsi methanolu
- 10 tetrahydrofuranu a vody v poměru 4:1:1, mísilo se a zpracovalo se s 50 mg (1,2 mmol) monohydrátu hydroxidu lithného. Směs se mísila 18 h při teplotě místnosti, potom se rozpouštědlo odpařilo, aby se dostalo 94 mg 2,6-*diterc*-butyl-4-thio-(2'-furankarboxylát)-5-methyl/fenolu (výtěžek 74 %) jako žlutohnědé pevné látky.
- 15 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,21 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H); 7,19 (s, 2H); 6,17 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H); 5,30 (široký s, 1H); 4,00 (s, 2H); 1,40 (s, 18H).

Příklad 8

- 20 2,6-*Diterc*-butyl-4-thio(4'-methyl-N,N-dimethylbenzensulfonamid)fenol

Popis reakce:

- 25 180 mg (0,755 mmol) 2,6-*diterc*-butyl-4-thiofenolu se rozpustilo v 1,5 ml ethanolu a zpracovalo se s 0,15 ml (0,75 mmol) 5N roztoku hydroxidu sodného. Po 5 min se přidal roztok 210 mg (0,755 mmol) 4-(N,N-dimethylsulfonamid)benzylbromidu v 1,5 ml ethanolu. Výsledná směs se mísila 3 h při teplotě místnosti. Reakce se 1N roztokem kyseliny chlorovodíkové utlumila na hodnotu pH 7, zředila 3 ml vody, extrahovala dvakrát 10 ml etheru, rozdělila a vysušila síranem
- 30 hořečnatým. Surová reakční směs se čistila sloupcovou chromatografií na silikagelu a eluovala směsí etheru a hexanu v poměru 30:70, a následně směsí etheru a hexanu v poměru 40:60. Příslušné frakce se spojily, aby se dostalo 160 mg požadovaného produktu.

- 35 ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz): δ 7,67 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H); 7,32 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H); 7,08 (s, 2H); 5,27 (s, 1H); 2,69 (s, 6H); 1,36 (s, 18H).

Příklad 9

- 40 2,6-*Diterc*-butyl-4-sulfinyl(4'-nitrobenzyl)fenol

Popis reakce:

- 45 157 mg (0,42 mmol) 2,6-*diterc*-butyl-4-thio(3'-nitrobenzyl)fenolu se přidalo přidal se mCPBA. Po 15 min se ke 4,2 ml dichlormethanu a reakční směs zředila 15 ml etheru a dvakrát promyla 5 ml nasyceného vodného roztoku uhličitanu sodného, a následně jednou 5 ml vody a jednou 5 ml roztoku chloridu sodného. Etherová vrstva se vy sušila síranem hořečnatým, zfiltrovala a odpařila. Výsledný olej se čistil radiální chromatografií na silikagelu za eluování v koncentračním gradientu od směsi etheru a hexanu v poměru 30:70 ke směsi etheru a hexanu v poměru
- 50 80:20. Příslušné frakce se spojily ($R_f = 0,2$, směs etheru a hexanu v poměru 80:20) a odpařily, aby se dostalo 50 mg 2,6-*diterc*-butyl-4-thio(3'-nitrobenzyl)fenolsulfoxidu.

- 55 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8,11 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H); 7,07 (široký s, 4H); 5,57 (široký s, 1H); 4,13 (d, $J = 12,4$ Hz, 2H); 4,01 (d, $J = 12,4$ Hz, 2H); 1,36 (s, 18H).

Příklad 10

2,6-*Diterc*-butyl-4-/sulfonyl(4'-nitrobenzyl)/fenol

5 Popis reakce:

157 mg (0,42 mmol) 2,6-*diterc*-butyl-4-thio(3'-nitrobenzyl)fenolu se přidalo ke 4,2 ml dichlor-
methanu a přidal se mCPBA. Po 15 min se reakční směs zředila 15 ml etheru a dvakrát promyla
5 ml nasyceného vodného roztoku uhličitanu sodného, a následně jednou 5 ml vody a jednou
10 5 ml roztoku chloridu sodného. Etherová vrstva se vysušila síranem hořečnatým, zfiltrovala a
odpařila. Provedla se chromatografie výsledného oleje radiální silikagelovou chromatografií za
eluování v koncentračním gradientu od směsi etheru a hexanu v poměru 30:70 ke směsi etheru a
hexanu v poměru 80:20. Příslušné frakce se spojily ($R_f = 0,5$, směs etheru a hexanu v poměru
80:20) a odpařily, aby se dostalo 72 mg produktu.

15 8,16 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H); 7,38 (s, 2H); 7,29 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H); 5,84 (s, 1H); 4,35 (s, 18H).

Příklad 11

20 2,6-*Diterc*-butyl-4-thio-(4'-acetoxybenzyl)fenol

Popis reakce:

25 Roztok 110 mg (0,46 mmol) 2,6-*diterc*-butylthiofenolu ve 4 ml bezvodého dimethylformamidu
se zpracoval s 25 mg (0,63 mmol) hydridu sodného (60% disperze v minerálním oleji) a nechal
se 15 min mísit při teplotě místnosti. Oranžová směs se zpracovala se 77 mg (0,42 mmol)
4-(chloromethyl)fenylacetátu za vzniku rezavě hnědé barvy. Směs se mísila 6,5 h, potom se zředila
20 ml ethylacetátu a promyla 25 ml deionizované vody. Organická vrstva se promyla nasyceným
30 roztokem chloridu sodného a potom se odpařila, aby se dostal surový olej. Čištěním
sloupcovou chromatografií na silikagelu použitím směsi hexanů a ethylacetátu v poměru 4:1 jako
eluentu se dostalo 38 mg 2,6-*diterc*-butyl-4-thio(4'-acetoxybenzyl)fenolu (výtěžek 21 %) jako
oleje.

35 $^1\text{HNMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 7,17 (AB d, $J = 8,8$ Hz, 2H); 7,10 (s, 2H); 6,97 (AB d, $J = 8,8$ Hz,
2H); 5,23 (s, 1H); 3,94 (s, 2H); 2,29 (s, 3H); 1,37 (s, 18H).

Příklad 12

40 2,6-*Diterc*-butyl-4-thio(4'-methylbenzyl)fenol

Popis reakce:

45 Roztok 153 mg (0,64 mmol) 2,6-*diterc*-butylthiofenolu v 1,6 ml bezvodého tetrahydrofuranu se
mísil a zpracoval s 34 mg (0,85 mmol) hydridu sodného (60% suspenze v minerálním oleji), aby
se dostala tmavá, oranžově hnědá směs. Přidalo se 122 mg (0,66 mmol) 4-methylbenzylbromidu.
Směs se mísila přes noc. Vývoj reakce se monitoroval TLC chromatografií (hexany jako eluent,
zobrazeno UV a PMA/char). Po přibližně 24 h se vznik produktu detekoval TLC (PMA barvením
50 se dostala modročerná skvrna). Reakce se ukončila směsí nasyceného chloridu sodného a ethyl-
acetátu. Vodná vrstva se zpětně extrahovala dvakrát 5 ml ethylacetátu, spojené organické vrstvy
se vysušily bezvodým síranem hořečnatým, a potom zfiltrovaly k odstranění vysoušedla.
Odpařením rozpouštědla rotační evaporací se dostal surový olej, který se dvakrát eluoval použi-
tím 2 x 500 μ desek preparativní tenkovrstevné chromatografie (silikagel, hexany jako eluent).

Izolovalo se 70 mg 2,6-*diterc*-butyl-4-thio(4'-methylbenzyl)fenolu (výtěžek 32 %) jako žluté pevné látky.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,10 (s, 2H); 7,07 (s, 4H); 5,22 (s, 1H); 3,94 (s, 2H); 2,33 (s, 3H); 1,38 (s, 18H).

Příklad 13

2,6-*Diterc*-butyl-4-thio(4'-fluorbenzyl)fenol

Popis reakce:

Roztok 110 mg (0,46 mmol) 2,6-*diterc*-butylthiofenolu v 0,7 ml ethanolu se zpracoval s 92 µl 5N roztoku hydroxidu sodného. Hnědá směs se potom zpracovala s 52 µl (0,42 mmol) 4-fluorbenzylbromidu a míšila 24 h. Směs se zalila nasyceným roztokem chloridu sodného a extrahovala 20 ml ethylacetátu. Vodná vrstva se zpětně extrahovala dvakrát 10 ml ethylacetátu. Spojené organické vrstvy se vysušily síranem sodným a potom odpařily, aby se dostal surový produkt. Čištěním MPLC (silikagel) s použitím gradientu rozpouštědel od 100 % hexanů ke směsi hexanů a ethylacetátu v poměru 19:1 se dostalo 119 mg produktu, který byl kontaminován výchozím thiolem. Dalším čištěním preparativní tenkovrstevnou chromatografií (pTLC) použitím 2 x 500µ desek se silikagelem a směsi hexanů a ethylacetátu v poměru 19:1 jako eluentu se dostalo 34 mg 2,6-*diterc*-butyl-4-thio(4'-fluorbenzyl)fenolu (výtěžek 34 %).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,09 (AB t, J = 8,8 Hz, 2H); 7,07 (s, 2H); 6,92 (AB t, J = 8,8 Hz, 2H); 5,23 (s, 1H); 3,91 (s, 2H); 1,36 (s, 18H).

Příklad 14

2,6-*Diterc*-butyl-4-thio(3'-propansulfonát)fenol

Popis reakce:

200 mg (0,84 mmol) 2,6-*Diterc*-butylthiofenolu a 207 mg (0,92 mmol) kyseliny 3-brompropan-sulfonové se přidalo k ethanolu a zpracoval se s 0,18 ml 5N roztoku hydroxidu sodného. Reakce se potom nechala mísit 90 h, a potom se reakce ukončila 1 ml 0,3N roztoku kyseliny chlorovodíkové a extrahovala 10 ml ethylacetátu. Organická vrstva se vysušila síranem hořečnatým, rozpouštědlo se odpařilo rotační evaporací na silikagelu a čistila se MPLC použitím gradientu rozpouštědel 100 % CH₂Cl₂, a následně 100 ml směsi CH₂Cl₂ a methanolu v poměru 4:1, a následně směsi CH₂Cl₂ a methanolu v poměru 4:1 obsahující 0,4 ml acetonu, dostalo se 126 mg 2,6-*diterc*-butyl-4-thio(3'-propansulfonát)fenolu (výtěžek 42 %) jako bělavé pevné látky.

¹H NMR ((CD₃)₂SO, 400MHz): δ 7,06 (s, 2H); 2,88 (app t, J = 7,2, 7,6 Hz, 2H); 2,52–2,48 (m, 2H); 1,88 (s, 2H); 1,80 (pent, J = 7,2, 7,6Hz, 2H); 1,35 (s, 18H).

LRMS: Neg. Ion. ES 359 (M-H).

Příklad 15

2,6-*Diterc*-butyl-4-thio[5'-methyl-2'-(dimethylamino)methyl/furan]fenol

Popis reakce:

5 Roztok 112 mg (0,24 mmol) 2,6-*diterc*-butyl-4-thiofenoldisulfidu a 25 mg (0,13 mmol) 2-((dimethylamino)methyl)-5-(hydroxymethyl)furanu ve 2,4 ml bezvodého tetrahydrofuranu se zpracoval se s 32 mg (0,13 mmol) tributylfosfinu. Reakční směs se 60 h mísila, potom se rozpouštědlo odpařilo rotační evaporací, aby se dostal světle žlutý olej. Surový olej se čistil radiální chromatografií (2mm deska silikagelu, směs CH₂Cl₂ a methanolu v poměru 95:5 jako eluent), aby se dostalo 7,3 mg sloučeniny pojmenované v nadpise jako světle žluté amorfni pevné látky (výtěžek 7,5 %).

10 ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,17 (s, 2H); 6,22 (d, J = 3,2 Hz, 1H); 5,97 (d, J = 3,2 Hz, 1H); 5,22 (široký s, H); 3,95 (s, 2H); 3,72 (s, 2H); 2,37 (s, 6H); 1,40 (s, 18H).

15 Příklad 16

2,6-*Diterc*-butyl-4-thio/3'-(dimethylamino)propyl/fenol

Popis reakce:

20 Roztok 119 mg (0,5 mmol) 2,6-*diterc*-butylthiofenolu v 1,5 ml bezvodého dimethylformamidu se mísil a zpracoval s 22 mg (0,55 mmol) hydridu sodného (60% disperze v minerálním oleji). Přidalo 79 mg (0,5 mmol) 3-(dimethylamino)propylchloridhydrochloridu a hnědá směs se 2 dny mísila. TLC chromatografie (eluentem byla směs hexanů a CH₂Cl₂ v poměru 1:1, zobrazeno UV a PMA/char) ukázala převahu výchozích látek. Směs se zpracovala s 0,5 mmol 5N roztoku hydroxidu sodného, a potom se mísila přes noc. Analýza TLC ukázala výskyt nové UV-aktivní látky (nízký R_f, pruhy). Reakce se ukončila směsí nasyceného chloridu sodného a ethylacetátu. Vodná vrstva se zpětně extrahovala ethylacetátem, spojené organické vrstvy se vysušily bezvodým síranem hořečnatým. Vysoušedlo se odstranilo filtrací. Odpařením rozpouštědla rotační evaporací se dostal hnědý olej. Čištěním preparativní tenkovrstevnou chromatografií (pTLC) použitím 2 x 500 μ desek (silikagel) a ethanolu jako eluentu se dostalo 61 mg 2,6-*diterc*-butyl-4-thio/3'-(dimethylamino)propyl/fenolu jako světle žluté pevné látky (výtěžek 37 %).

30 ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,24 (s, 2H); 5,20 (s, 1H); 2,85 (t, J = 7,6, 7,2 Hz, 2H); 2,37 (t, J = 7,6, 7,2 Hz, 2H); 2,20 (s, 6H); 1,77 (q, J = 7,6, 7,0 Hz, 2H); 1,42 (s, 18H).

Příklad 17

40 2,6-*Diterc*-butyl-4-thio[-1'-(acetoxy)/pentyl]fenol

Popis reakce:

45 200 mg (0,84 mmol) 2,6-*Diterc*-butyl-4-thiofenolu se rozpustilo v 7, 6 ml dimethylformamidu a zpracoval se 46 mg (1,1 mmol) hydridu sodného (60% disperze v minerálním oleji), aby se dostala oranžová směs. Po 15 min se přidalo 0,12 ml (0,76 mmol) 5-chlorpentylacetátu. Směs se mísila 25 h, potom se zředila 20 ml ethylacetátu a promyla 25 ml vody. Organické vrstva se promyla roztokem chloridu sodného, a potom se odpařila rotační evaporací. Surová látka se čistila radiální chromatografií (2mm deska se silikagelem, směs hexanů a ethylacetátu v poměru 85:15 jako eluentu), aby se dostalo 93 mg 2,6-*diterc*-butyl-4-thio[-1'-(acetoxy)/pentyl]fenolu jako světle žluté amorfni pevné látky (výtěžek 30 %).

55 ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,23 (s, 2H); 5,20 (s, 1H); 4,05 (app t, J = 6,4, 7,2 Hz, 2H); 2,83 (app t, J = 6,8, 7,2 Hz, 2H); 2,04 (s, 3H); 1,66–1,58 (široký m, 4H); 1,50–1,42 (široký m, 2H); 1,43 (s, 18H).

Příklad 18

2,6-*Diterc*-butyl-1-methoxy-4-thio/4'-(trifluormethyl)benzyl/benzen

5 Popis reakce:

60 mg (0,15 mmol) 2,6-*Diterc*-butyl-4-thio/4'-(trifluormethyl)benzyl/fenolu se přidalo k 0,75 ml dimethylformamidu a přidalo se 9 mg (0,225 mmol) 60% disperze hydridu sodného minerálním oleji, a následně 0,014 ml (0,225 mmol) methyljodidu. Po 0,5 h se reakce přerušila 10 1 ml 1N roztoku kyseliny chlorovodíkové a zředila 10 ml etheru. Etherová vrstva se promyla jednou 3 ml vody a jednou 3 ml roztoku chloridu sodného, vysušila síranem hořečnatým, zfiltrovala a odpařila. Výsledný olej se čistil radiální silikagelovou chromatografií za eluování hexanem, a následně směsí etheru a hexanu v poměru 1:99, aby se dostalo 20 mg produktu.

15 ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,48 (d, J = 8,0 Hz, 2H); 7,20 (d, J = 8,0 Hz, 2H); 7,01 (s, 2H); 3,93 (s, 2H); 3,60 (s, 3H); 1,33 (s, 18H).

Příklad 19

20

2,6-*Diterc*-butyl-4-thio/4'-(methyl)fenylethanol/fenol

Popis reakce:

25 300 mg (0,86 mmol) Sloučeniny z příkladu 1 se rozpustilo v 17,2 ml tetrahydrofuranu a ochladilo na -78 °C. Přidalo se 1,72 ml (1,72 mmol) 2M roztoku borandimethylsulfidu v tetrahydrofuranu a mísilo se přes noc pod dusíkovou atmosférou, přičemž se ochlazená lázeň nechala ohřát na teplotu místnosti. Reakce se ochladila na teplotu 0 °C, přidalo se 0,5 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové a mísilo se přes noc. Rozpouštědla v reakční směsi se odpařila ve vakuu a odpa- 30 rek se rozpustil ve 25 ml ethylacetátu, jednou promyl 5 ml roztoku chloridu sodného, jednou 5 ml 1N roztoku hydroxidu sodného a jednou 5 ml roztoku chloridu sodného. Vrstva ethylacetátu se vysušila síranem hořečnatým, zfiltrovala, odpařila a provedla se chromatografie na silikagelu za eluování směsí etheru a hexanů v poměru 40:60, aby se vy těžilo 198 mg produktu.

35 ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,12 (s, 4H); 7,09 (s, 2H); 5,21 (s, 1H); 3,94 (s, 2H); 3,84 (široký s, 2H); 2,84 (t, J = 6,8 Hz, 2H); 1,36 (s, 18H).

Sloučeniny obecného vzorce II, ve kterém z tvoří etherovou skupinu, se mohou připravit známými postupy a způsoby, nebo jejich běžnými obměnami. Obecné schéma syntézy přípravy slou- 40 čenin obecného vzorce II, ve kterém z tvoří etherovou skupinu, ukazuje schéma B, ve kterém mají všechny substituenty výše definovaný význam, pokud není definováno jinak.

Schéma B

45

Množství probukolu (obchodně dostupného od Sigma Cemicsals) se v 0,1M roztoku tetrahydrofuranu zpracuje se 2 ekvivalenty hydridu sodného a mísí se 30 min při teplotě místnosti. K reakční směsi se přidají 3 ekvivalenty primárního alkylbromidu nebo alkyljodidu a reakce se mísí 16 h při teplotě místnosti. Reakce se ukončí 1N vodným roztokem kyseliny chlorovodíkové a zředí ethylacetátem. Vodná vrstva se odstraní a vrstva ethylacetátu se promyje vodou, a potom nasyceným vodným roztokem chloridu sodného. Roztok ethylacetátu se vysuší síranem hořeč- 50 natým, zfiltruje gravitační filtrací nebo ve vakuu, a potom odpaří. Produkt se čistí silikagelovou chromatografií.

Alternativním způsobem přípravy sloučenin obecného vzorce II, ve kterém Z tvoří etherovou skupinu, je zpracování probukolu s primárním alkoholem způsobem podle Mitsunobu, Synthesis 1, 1981).

- 5 Druhým alternativním způsobem přípravy sloučenin obecného vzorce II, ve kterém Z tvoří etherovou skupinu, je zpracování probukolu s primárním alkylbromidem nebo alkyljodidem v acetonitrilu v přítomnosti fluoridu draselného absorbovaného na oxidu hlinitém způsobem podle Ando a kol., Bull. Chem. Soc. Jpn. 55, 2504–2507 (1982).
- 10 Sloučeniny obecného vzorce II, ve kterém Z tvoří esterovou skupinu, mohou být připraveny použitím dobře známých postupů a způsobů uznávaných průměrným odborníkem v oboru. Obecné schéma syntézy přípravy sloučenin obecného vzorce II, ve kterém Z tvoří esterovou skupinu, ukazuje schéma C, ve kterém mají všechny substituenty výše definovaný význam, pokud není definováno jinak.

Schéma C

- Množství probukolu se v 0,1M roztoku tetrahydrofuranu zpracuje se 2 ekvivalenty hydridu sodného a mísí 30 min při teplotě místnosti. K reakční směsi se přidají 3 ekvivalenty primárního chloridu nebo anhydridu kyseliny a reakce se mísí 16 h při teplotě místnosti. Reakce se přeruší 1N vodným roztokem kyseliny chlorovodíkové a zředí ethylacetátem. Vodná vrstva se odstraní a vrstva ethylacetátu se promyje vodou, a potom nasyceným vodným roztokem chloridu sodného. Roztok ethylacetátu se vysuší síranem hořečnatým, zfiltruje gravitační filtrací nebo ve vakuu, a potom odpaří. Produkt se čistí silikagelovou chromatografií.

- Výchozí materiály použité v popsáných obecných způsobech syntézy ve výše uvedených reakčních schématech jsou snadno dostupné nebo se mohou snadno připravit podle standardních způsobů a postupů. Probukol je snadno dostupný od Sigma Chemicals.

- 30 Následující příklady poskytují typické syntézy, jak se popisují ve schématech B a C. Tyto příklady jsou chápány jako pouze ilustrativní a žádným způsobem nejsou zamýšleny k vymezení rozsahu tohoto vynálezu.

Příklad 20

4–{[1–/(3,5–Bis(1,1–dimethylethyl)–4–hydroxyfenyl)thio/–1–methylethyl]thio}–2,6–bis(1,1–dimethylethyl)fenylmethylester kyseliny pentandiové

Popis reakce:

- 2,8 g (5,5 mmol) probukolu se přidalo ke 25 ml tetrahydrofuranu, přidalo se 528 mg (13,2 mmol) 60% hydridu sodného v minerálním oleji, a následně se přidalo 0,751 ml (6,6 mmol) methylchloroformylbutyrátu. Po 2 h se reakce ukončila 3 ml methanolu, a následně 10 ml vody. Reakční směs se extrahovala 50 ml etheru, odpařila a provedla se chromatografie na silikagelu za eluování v koncentračním gradientu od směsi etheru a hexanů v poměru 0:100 ke směsi etheru a hexanů v poměru 20:80. Reakcí se dostalo 500 mg produktu.

- 50 ¹H NMR (CDCl₃): 7,63 (s, 2H); 7,45 (s, 2H); 5,82 (s, 1H); 3,71 (s, 3H); 2,73 (t, J = 7,6 Hz, 2H); 2,50 (t, J = 7,2 Hz, 2H); 2,07 (pent, J = 7,6 Hz, 2H); 1,47 (s, 6H); 1,44 (s, 18H); 1,34 (s, 18H).

Příklad 21

4-{{1-/(3,5-bis(1,1-dimethylethyl)-4-/(4-nitrofenyl)methoxy/fenyl/thio)-1-methylethyl]thio}-2,6-bis(1,1-dimethylethyl)fenol

Popis reakce:

Roztok 100 mg (0,19 mmol) probukolu v 1 ml bezvodého dimethylformamidu se mísil a zpracoval s 11 mg (0,28 mmol) hydridu sodného (60% disperze v minerálním oleji), a následně se přidalo 63 mg (0,24 mmol) 4-nitrobenzyljodidu. Směs se 18 h mísila, během této doby se zbarvila žlutozeleně. Směs se přelila roztokem chloridu sodného, a potom se extrahovala třikrát 2 ml etheru. Spojené organické vrstvy se vysušily síranem hořečnatým, zfiltrovaly a rotační evaporací odpařily, aby se dostal hnědý olej. Čištěním radiální chromatografií (2mm vrstva silikagelu, směs hexanů a CH₂Cl₂ v poměru 1:1 jako eluent) se dostalo 53 mg produktu (výtěžek 43 %).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,06 (d, J = 7,6 Hz, 2H); 7,35 (s, 2H); 7,14 (d, J = 7,2 Hz, 2H); 6,79 (s, 2H); 5,41 (s, 1H); 3,13 (s, 2H); 1,45–1,43 (přesahující s, 21H); 1,14 (s, 21H).

Příklad 22

/4-{{1-/(3,5-bis(1,1-dimethylethyl)-4-hydroxyfenylthio/-1-methylethyl]thio)-2,6-bis(1,1-dimethylethyl)fenyl/monoester kyseliny butandiové

Popis reakce:

Do 50ml baňky se zpětným chladičem se přidalo 1,0 g (1,93 mmol) probukolu a 16 ml tetrahydrofuranu. K roztoku se přidalo 0,23 g (5,75 mmol) 60% hydridu sodného v minerálním oleji. K bílé zakalené směsi se přidalo 0,58 g (5,8 mmol) anhydridu kyseliny jantarové ve 12 ml tetrahydrofuranu. Reakce se zbarvila tmavě purpurově a mísila se 3 h při teplotě místnosti. Tmavě purpurově zbarvená reakční směs se okyselila 25 ml 1N roztoku kyseliny chlorovodíkové a dvakrát extrahovala 50 ml ethylacetátu. Organické extrakty se vysušily síranem hořečnatým, zfiltrovaly a odpařily za obdržení oranžové pevné látky. Oranžová pevná látka se rozpustila v etheru a provedla se chromatografie na silikagelu za eluování v koncentračním gradientu od směsi hexanu a etheru v poměru 70:30 ke směsi hexanu a etheru v poměru 0:100. Příslušné frakce se spojily a odpařily za obdržení 170 mg (0,276 mmol) bílé pevné látky (výtěžek 14 %).

TLC (silikagel, směs etheru a hexanu v poměru 60:40 + 10 kapek acetonu, R_f = 0,35);

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,61 (s, 2H); 7,43 (s, 2H); 5,38 (s, 1H); 2,97 (t, J = 6,8 Hz, 2H); 2,76 (t, J = 6,8 Hz, 2H); 1,45 (s, 8H); 1,42 (s, 16H); 1,32 (s, 18H).

Příklad 23

4-{{1-/(3,5-Bis(1,1-dimethylethyl)-4-hydroxyfenyl)thio/-1-methylethyl]thio)-2,6-bis(1,1-dimethylethyl)fenylester kyseliny 5-nitro-2-furankarboxylové

Popis reakce:

Roztok 200 mg (0,39 mmol) probukolu ve 3,9 ml bezvodého tetrahydrofuranu se zpracoval s 23 mg (0,58 mmol) hydridu sodného (60% disperze v minerálním oleji) a mísil se 10 min při teplotě místnosti. Po přidání 136 mg (0,77 mmol) 4-nitrofuroylchloridu se čirá směs zbarvila purpurově. Směs se mísila 47 h, během této doby se zbarvila hnědě a objevila se precipitace.

Reakční směs se zředila 40 ml ethylacetátu, promyla 15 ml vody, potom se vysušila síranem sodným a rotační evaporací se odpařila, aby se dostala surová, žlutooranžová látka. Čištěním radiální chromatografií (2mm vrstva silikagelu, směs hexanů a CH₂Cl₂ v poměru 1:1 jako eluent) se dostalo 83 mg 4,4'-(isopropylidendithio)-O-(5''-nitro-2''-furoyl)-2',6'-*diterc*-Butylfenol/(2,6-*diterc*-butylfenolu) (výtěžek 33 %).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,70 (s, 2H); 7,50 (d, J = 4,0 Hz, 1H); 7,45 (d, J = 3,6 Hz, 1H); 7,45 (s, 2H); 5,39 (s, 1H); 1,50 (s, 6H); 1,45 (s, 14H); 1,35 (s, 22H).

Příklad 24

Kyselina 4-[4-{[1-(3,5-bis(1,1-dimethylethyl)-4-hydroxyfenyl)thio]-1-methylethyl}thio]-2,6-dimethylfenoxy]butanová

Popis reakce:

0,24 g (0,55 mmol) 4,4'-(Isopropylidendithio)-(2',6'-dimethylfenol)-(2,6-*diterc*-butylfenolu) se rozpustilo v 5,5 ml bezvodého dimethylformamidu. Ke směsi se přidalo 33 mg (1,38 mmol) hydridu sodného, a následně 188 mg (0,83 mmol) methyl-4-jodbutyrátu. Výsledná směs se mísila 4,5 h při teplotě místnosti, během této doby se zbarvila zeleně. Reakce se ukončila asi 6 ml 0,3N roztoku kyseliny chlorovodíkové, která způsobila zbarvení směsi na žluto. Po zředění směsi 25 ml etheru se promyla 10 ml vody a 10 ml roztoku chloridu sodného. Roztok se vysušil síranem hořečnatým, a potom se rotační evaporací odpařil. Čištěním MPLC (silikagel, gradient rozpouštědla od 100 % hexanů, a následně směs hexanů a etheru v poměru 90:10, a následně směs hexanů a etheru v poměru 80:20) se dostalo 197 mg požadovaného meziproduktu jako žlutého oleje (výtěžek 67 %). 187 mg (0,35 mmol) oleje se přidalo ke 3,5 ml směsi methanolu, tetrahydrofuranu a vody v poměru 4:1:1. Přidalo se 44 mg (1,05 mmol) monohydrátu hydroxidu lithného a směs se mísila 1,75 h při teplotě místnosti. Reakční směs se potom okyselila 0,1N roztokem kyseliny chlorovodíkové na hodnotu pH 4. Extrakcí třikrát 15 ml ethylacetátu, s následným vysušením spojených extraktů síranem hořečnatým a odpařením rotační evaporací se poskytl surový produkt. Čištěním MPLC (silikagel, gradient rozpouštědla od 100 % hexanů ke směsi etheru a hexanů v poměru 60:40 (okyselené stopou kyseliny octové)) se dostalo 100 mg 4,4'-(isopropylidendithio)-O-(γ-butyryl)-2',6'-dimethylfenol/(2,6-*diterc*-butylfenolu) jako žluté pěny (výtěžek 55 %).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,44 (s, 2H); 7,25 (s, 2H); 5,38 (s, 1H); 3,83 (app t, J = 6,0 Hz, 2H); 2,68 (app t, J = 8,0 Hz, 2H); 2,25 (s, 6H); 2,14 (m, 2H); 1,47 (s, 6H); 1,45 (s, 18H).

Příklad 25

4-[4-{[1-(4-(4-Aminobutoxy)-3,5-bis(1,1-dimethylethyl)fenyl)thio]-1-methylethyl}thio]-2,6-bis-(1,1-dimethylethyl)fenol

Popis reakce:

622 mg (1,44 mmol) 4,4'-(Isopropylidendithio)-(2',6'-dimethylfenol)-(2,6-*diterc*-butylfenolu) se rozpustilo ve 14,4 ml bezvodého dimethylformamidu a zpracovalo se 144 mg (3,6 mmol) hydridu sodného. Přidalo se 266 mg (0,72 mmol) tetrabutylammoniumjodidu, a následně 608 mg (2,2 mmol) (N-brombutyl)ftalimidu. Směs se mísila 17 h při teplotě místnosti, během této doby se zbarvila tmavě zeleně. Směs se přelila 6 ml 0,3N roztoku kyseliny chlorovodíkové, potom se zředila 100 ml etheru. Promytí se provedlo 50 ml vody a 50 ml roztoku chloridu sodného. Vodná vrstva se zpracovala s chloridem sodným, a potom se zpětně extrahovala etherem. Spojené organické vrstvy se vysušily síranem hořečnatým, a potom odpařily rotační evaporací. Čištěním

MPLC (silikagel, gradient rozpouštědla od 100 % hexanů ke směsi hexanů a etheru v poměru 75:25) se dostalo 750 mg požadovaného produktu jako žlutohnědého oleje (výtěžek 82 %). 563 mg (0,89 mmol) meziproduktu se rozpustilo v 8,9 ml bezvodého dimethylformamidu a zpracovalo s 0,83 ml (27 mmol) hydrátu hydrazinu. Směs se mísila 42 h při teplotě místnosti. Reakční směs se zpracovala s 8,9 ml 1N roztoku kyseliny chlorovodíkové a mísila 1,5 h, přidal se hydrogenuhličitan sodný, aby se upravilo pH na hodnotu 7, a potom se reakční směs extrahovala dvakrát 15 ml ethylacetátu a vysušila síranem hořečnatým. Odpařením rozpouštědla rotační evaporací, s následným čištěním MPLC (silikagel, gradient rozpouštědla od směsi methanolu a CH₂Cl₂ v poměru 50:50 ke směsi methanolu, CH₂Cl₂ a NH₄OH v poměru 49,5:49,5:1 se dostalo 93 mg 4,4'-(isopropylidendithio)-O-(aminobutyl)-2',6'-dimethylfenol/(2,6-diterc-butylfenolu) (výtěžek 21 %).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,42 (s, 2H); 7,22 (s, 2H); 5,55 (s, 1H); 3,76 (app t, J = 6,8 Hz, 2H); 2,78 (app t, J = 6,8 Hz, 2H); 2,24 (s, 6H); 1,83 (m, 2H); 1,66 (m, 2H); 1,45 (s, 6H); 1,42 (s, 18H).

Příklad 26

4-[4-{[1-/(4-(4-Aminobutoxy)-3,5-bis(1,1-dimethylethyl)fenyl)thio/-1-methylethyl]thio}-2,6-bis-(1,1-dimethylethyl)fenol

Popis reakce:

5 g (9,7 mmol) Probukolu se rozpustilo ve 14,5 ml bezvodého dimethylformamidu a zpracovalo se s 3,82 g (13,6 mmol) (N-brombutyl)ftalimidu a 7,03 g (48,4 mmol) fluoridu draselného na oxidu hlinitém. Reakční směs se mísila 18 h při teplotě místnosti, potom 4 h při teplotě 80 °C. Směs se zfiltrovala přes frit a zbytek se promyl jednou 10 ml vody a 10 ml etheru. Filtrát se zředil 200 ml etheru, a potom se promyl 50 ml vody a 50 ml roztoku chloridu sodného. Spojené organické vrstvy se vysušily síranem hořečnatým a odpařily rotační evaporací. Čištěním MPLC (silikagel, gradient rozpouštědla od 100 % hexanů ke směsi hexanů a etheru v poměru 80:20) se dostalo 346 mg požadovaného meziproduktu jako hnědé pěny (výtěžek 5 %). 314 mg (0,44 mmol) meziproduktu se přidalo ke 4,4 ml dimethylformamidu a zpracovalo s 0,41 ml (13 mmol) hydrátu hydrazinu, aby se dostala zelená barva. Směs se mísila 16 h při teplotě místnosti, potom se zpracovala se 4,7 ml 1N roztoku kyseliny chlorovodíkové a mísila dalších 1,5 h. Přidal se hydrogenuhličitan sodný, aby se upravilo pH na hodnotu 7. Extrakcí dvakrát 30 ml ethylacetátu, s následným promytím organických extraktů 20 ml roztoku chloridu sodného, vysušením síranem hořečnatým a odpařením rozpouštědla rotační evaporací se dostala kapalná látka zelené barvy. Čištěním MPLC (silikagel, gradient rozpouštědla od 100 % CH₂Cl₂ ke směsi CH₂Cl₂ a methanolu v poměru 90:10) se dostalo 182 mg 4,4'-(isopropylidendithio)-O-(aminobutyl)-2',6'-diterc-butylfenol/(2,6-diterc-butylfenolu) jako žluté pevné látky (výtěžek 71 %).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,52 (s, 2H); 7,44 (s, 2H); 5,28 (s, 1H); 5,25 (široký s, 2H); 3,72–3,69 (m, 2H); 2,92–2,88 (m, 2H); 1,94–1,90 (m, 2H); 1,73–1,69 (m, 2H); 1,43 (s, 22H); 1,40 (s, 20H).

Příklad 27

4-[[1-/(3,5-Bis(1,1-dimethylethyl)-4-hydroxyfenyl)thio/-1-methylethyl]thio]-2,6-bis(1,1-dimethylethyl)fenylester kyseliny 4-hydroxybutanové

Popis reakce:

K roztoku 6,17 g (10 mmol) sloučeniny z příkladu 22 ve 200 ml tetrahydrofuranu ochlazenému na -78°C se pomalu přidalo 10 ml 2M roztoku boranmethylsulfidu v tetrahydrofuranu. Výsledná směs se mísila přes noc pod dusíkovou atmosférou, přičemž se chladná lázeň nechala ohřát na teplotu místnosti. Potom se ochladila na teplotu 0°C , přidaly se 4 ml 37% kyseliny chlorovodíkové a směs se mísila přes noc při teplotě místnosti. Směs se odpařila na odparek a rozdělila mezi 100 ml ethylacetátu a 100 ml roztoku chloridu sodného. Organická fáze se promyla 100 ml 1N roztoku hydroxidu sodného, a potom 100 ml roztoku chloridu sodného, vysušila se síranem hořečnatým a odpařila. Chromatografií na silikagelu (dichlormethan jako eluent) se dostala sloučenina pojmenovaná v nadpise jako viskózní odparek. Krystalizací ze směsi hexanů a dichlormethanu se dostalo 5,5 g bílé krystalické látky. T. t.: 138 až 139°C .

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,63 (s, 2H); 7,45 (s, 2H); 5,38 (s, 1H); 3,76 (t, 2H); 2,79 (t, 2H); 2,01 (m, 2H); 1,47 (s, 6H); 1,44 (s, 18H); 1,34 (s, 18H).

Příklad 28

[4-{[1-(3,5-Bis(1,1-dimethylethyl)-4-hydroxyfenyl)thio]-1-methylethyl}thio]-2,6-bis(1,1-dimethylethyl)fenoxymethylester kyseliny 2,2-dimethylpropanové

Popis reakce:

K suspenzi 5,17 g (10 mmol) probukolu ve 30 ml acetonitrilu se přidalo 6,0 g (40 mmol) chloromethylpivalátu a 8,0 g 40% fluoridu draselného na oxidu hlinitém. Výsledná směs se mísila 18 h pod dusíkovou atmosférou za refluxování. Po ochlazení na teplotu místnosti se zfiltrovala a promyla 100 ml dichlormethanu. Filtrát se promyl 100 ml roztoku chloridu sodného, vysušil síranem hořečnatým a odpařil. Chromatografií na silikagelu (eluentem byla směs hexanů a dichlormethanu v poměru 4:1) se dostalo 0,39 g sloučeniny pojmenované v nadpise jako žlutého oleje.

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,59 (s, 2H); 7,45 (s, 2H); 5,49 (s, 2H); 5,38 (s, 1H); 1,464 (s, 6H); 1,457 (s, 18H); 1,445 (s, 18H); 1,28 (s, 9H).

Příklad 29

4-{[1-(4-(4-Aminobutoxy)-fenyl)thio]-1-methylethyl}thio]-2,6-bis-(1,1-dimethylethyl)fenol

Popis reakce:

Roztok 75 mg (0,18 mmol) 4,4'-(isopropylidendithio)-fenol-(2,6-diterc-butylfenolu) ve 2 ml bezvodého dimethylformamidu se mísil a zpracoval s 9 mg (0,23 mmol) hydridu sodného (60% disperze v minerálním oleji), aby se dostala žlutá směs. Přidalo se 63 mg (0,22 mmol) N-(4-brombutyl)ftalimidu, a následně 33 mg (0,22 mmol) jodidu sodného. Směs se zahřála na 120°C a zbarvila se tmavozeleně. Po 24 h ukázala TLC (silikagel, CH_2Cl_2 jako eluent, zobrazeno pomocí UV, PMA/char) přítomnost výchozí látky pouze ve stopách. Reakční směs se ochladila na teplotu místnosti, potom se promyla vždy 3 ml etheru a 3 ml nasyceného roztoku chloridu sodného. Vodná vrstva se zpětně extrahovala 3 ml etheru, spojené organické vrstvy se vysušily síranem hořečnatým, zfiltrovaly a odpařily rotační evaporací, aby se dostal tmavě hnědý olej. Čištěním sloupcovou chromatografií (silikagel, sloupec 20×170 mm, CH_2Cl_2 jako eluent) se dostalo 69 mg požadovaného meziprojektu (výtěžek 69 %). 69 mg (0,11 mmol) meziprojektu se přidalo k 1 ml dimethylformamidu a mísilo. Přidalo se 8 μl (0,16 mmol) hydrátu hydrazinu, který způsobil barevnou změnu ze žluté na sytě modrozelenou. Reakční směs se mísila 1 týden při teplotě místnosti, během této doby se zbarvila jasně žlutě. TLC ukázala přítomnost výchozí látky.

Přidalo se dalších 0,5 ml (10,3 mmol) hydrátu hydrazinu, směs se mísila dalších 24 h, po této době se výchozí látka úplně spotřebovala. Směs se přelila 12N kyselinou chlorovodíkovou, aby se pH upravilo na hodnotu 3. Po 5 min mísení se přidal nasycený roztok hydrogenuhličitanu sodného, aby se neutralizovala kyselina (konečná hodnota pH = 7). Přidal se ethylacetát a vodná vrstva se zpětně extrahovala dvakrát 2 ml ethylacetátu. Spojené organické vrstvy se vysušily síranem hořečnatým, zfiltrovaly a odpařily rotační evaporací. Surový produkt se čistil sloupcovou chromatografií (silikagel, sloupec 15 x 110 mm, ethanol jako eluent), aby se dostalo 25 mg 4,4'-(isopropylidendithio)-/O-(aminobutyl)fenol/(2,6-*diterc*-butylfenolu) jako žluté pevné látky. (výtěžek 48 %).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,50 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 7,42 (s, 2H); 6,83 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 5,36 (široký s, 1H); 3,97 (široký m, 1H); 3,10 (široký m, 2H); 2,01–1,86 (přesahující m, 4H); 1,43 (s, 24H).

Příklad 30

Kyselina [4-{[1-(3,5-bis(1,1-dimethylethyl)-4-hydroxyfenyl)thio]-1-methylethyl}thio]-fenoxy]butanová

Popis reakce:

Roztok 242 mg (0,6 mmol) 4,4'-(isopropylidendithio)-(fenol)-(2,6-*diterc*-butylfenolu) v 6 ml bezvodého dimethylformamidu se mísil a zpracoval s 53 mg (1,3 mmol) hydridu sodného (60% disperze v minerálním oleji), aby se dostal hnědý roztok. Reakční směs se zpracovala se 131 μl (0,9 mmol) methyl-4-jódbutyrátu. Vývoj reakce se monitoroval TLC s použitím CH₂Cl₂ jako eluentu (zobrazeno pomocí UV, PMA/char). Po 24 h TLC tmavě zeleného roztoku ukázala převahu produktu. Směs se promyla nasyceným roztokem chloridu sodného a etherem. Vodná vrstva se zpětně extrahovala dvakrát 6 ml etheru, spojené organické vrstvy se vysušily síranem hořečnatým, zfiltrovaly a odpařily rotační evaporací, aby se dostal surový olej. Sloupcovou chromatografií (silikagel, sloupec 20 x 185 mm) s použitím jako eluentu se dostalo 232 mg požadovaného meziproduktu (výtěžek 77 %), který se přidal ke 3 ml směsi methanolu, tetrahydrofuranu a vody v poměru 4:1:1, a směs se mísila. Světle žlutý roztok se zpracoval se 39 mg (0,92 mmol) monohydrátu hydroxidu lithného, aby se dostal zelenožlutý roztok. Směs se mísila při teplotě místnosti, dokud se nespotebovala všechna výchozí látka (asi 18 h), potom se zpracovala s 12N roztokem kyseliny chlorovodíkové, aby se pH upravilo na hodnotu 2 (žlutá směs). Přidalo se 5 ml etheru, vodná vrstva se zpětně extrahovala dvakrát 5 ml ethylacetátu. Spojené organické vrstvy se vysušily síranem hořečnatým, zfiltrovaly a odpařily rotační evaporací, aby se dostala surová pevná látka. Čištěním sloupcovou chromatografií (silikagel, sloupec 15 x 180 mm, směs hexanů a ethanolu v poměru 3:1 jako eluent) se dostalo 62 mg 4,4'-(isopropylidendithio)-/O-(γ-aminobutyrát)fenol/(2,6-*diterc*-butylfenolu) jako oleje (výtěžek 40 %).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,47 (d, J = 8,0 Hz, 2H); 7,40 (s, 2H); 6,80 (d, J = 7,6 Hz, 2H); 5,35 (s, 1H); 3,93 (širokým, 2H); 2,51 (široký m, 2H); 2,07 (široký m, 2H); 1,42 (s, 18H); 1,25 (s, 6H).

Příklad 31

Kyselina [4-{[1-(3,5-bis(1,1-dimethylethyl)-4-hydroxyfenyl)thio]-1-methylethyl}thio]-2,6-bis-(1,1-dimethylethyl)fenoxy]octová

Popis reakce:

K 1,5 ml Dimethylformamidu se přidalo 0,5 g (0,967 mmol) probukolu a 0,31 g (1,45 mmol) ethyl-2-jódacetátu a 0,7 g 40% fluoridu draselného na oxidu hlinitém a reakční směs se mísila 24 h. Reakční směs se zředila 25 ml etheru, zfiltrovala a dvakrát promyla 5 ml vody. Etherová vrstva se vysušila síranem hořečnatým, zfiltrovala a odpařila. Výsledný olej se čistil radiální chromatografií na silikagelu za eluování směsí etheru a hexanů v poměru 5:95, aby se dostalo 160 mg ethylesteru produktu. Ethylester se rozpustil ve 4 ml směsi tetrahydrofuranu, vody a methanolu v poměru 4:1:1, přidalo se 50 mg monohydrátu hydroxidu lithného a reakční směs se 1 h mísila. Reakční směs se neutralizovala 1N roztokem kyseliny chlorovodíkové a extrahovala dvakrát 10 ml etheru, vysušila síranem hořečnatým, zfiltrovala a odpařila rotační evaporací. Chromatografií na silikagelu a eluováním směsí etheru a hexanů v poměru 50:50 se dostalo 90 mg produktu.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,55 (s, 2H); 7,40 (s, 2H); 5,35 (s, 1H); 4,40 (s, 2H); 1,43 (s, 6H); 1,41 (s, 9H); 1,39 (s, 9H).

Příklad 32

4-[[1-(3,5-Bis(1,1-dimethylethyl)-4-hydroxyfenyl)thio]-1-methylethyl]thio}-2,6-bis-(1,1-dimethylethyl)fenylester glycinu

Popis reakce:

K roztoku 3,0 g (5,8 mmol) probukolu v 58 ml tetrahydrofuranu se přidalo 1,16 g (29,0 mmol) 60% hydridu sodného a reakční směs se mísila 0,5 h při teplotě místnosti. Přidal se kyselý chlorid ftaloylglycinu a reakční směs se mísila další 0,5 h. Reakční směs se potom zředila 150 ml ethylacetátu, přelila 5 ml vody, potom promyla dvakrát 50 ml vody a jednou 50 ml roztoku chloridu sodného. Organická vrstva se vysušila síranem hořečnatým, zfiltrovala a odpařila. Provedla se chromatografie výsledného oleje na silikagelu za eluování 10% směsí ethylacetátu a hexanu, a následně 20% směsí ethylacetátu a hexanu, aby se dostalo 610 mg esteru ftaloylglycinu. Ester ftaloylglycinu se přidal k 8,6 ml dimethylformamidu a přidalo se 0,136 ml (2,34 mmol) hydrátu hydrazinu a reakční směs se mísila přes noc. Přidalo se 5 ml 1N roztoku kyseliny chlorovodíkové a reakční směs se mísila další hodinu. Reakční směs se zředila 25 ml ethylacetátu a promyla jednou 10 ml vodného roztoku hydrogenuhlíčitanu sodného. Vrstva ethylacetátu se vysušila síranem hořečnatým, zfiltrovala, odpařila a provedla se chromatografie na silikagelu za eluování 1% směsí methanolu a dichlormethanu, a následně 1,5% směsí methanolu a dichlormethanu, aby se dostalo 334 mg produktu.

7,64 (s, 2H); 7,45 (s, 2H); 5,39 (široký s, 1H); 3,76 (s, 2H); 1,48 (s, 6H); 1,44 (s, 18H); 1,33 (s, 18H).

Příklad 33

[4-[[1-(3,5-bis(1,1-Dimethylethyl)-4-hydroxyfenyl)thio]-1-methylethyl]thio}-2,6-bis-(1,1-dimethylethyl)fenyl]monoester kyseliny pentandiové

Popis reakce:

Do 50ml baňky se zpětným chladičem se přidal 1,0 g (1,93 mmol) probukolu a 20 ml tetrahydrofuranu. K roztoku se přidalo 0,16 g (4 mmol) 60% hydridu sodného v minerálním oleji. K bílé zakalené směsi se přidalo 0,170 g (3 mmol) anhydridu kyseliny glutarové ve 12 ml tetrahydrofuranu. Reakční směs se mísila 3 h při teplotě místnosti. Reakční směs se okyselila 25 ml 1N roz-

toku kyseliny chlorovodíkové a dvakrát se extrahovala 50 ml ethylacetátu. Organické extrakty se vysušily síranem hořečnatým, zfiltrovaly a odpařily za obdržení žlutého oleje. Žlutý olej se rozpustil v etheru a provedla se chromatografie na silikagelu s koncentračním gradientem od směsi hexanu a etheru v poměru 70:30 ke směsi hexanu a etheru v poměru 0:100. Příslušné frakce se spojily a odpařily za obdržení bílé pevné látky.

7,62 (s, 2H); 7,45 (s, 2H); 5,37 (s, 1H); 2,75 (t, J = 7,2 Hz, 2H); 2,55 (t, J = 7,2 Hz, 2H); 2,09 (m, 2H); 1,47 (s, 6H); 1,44 (s, 18H); 1,43 (H).

Příklad 34

Kyselina 4-[4-{[1-(3,5-bis(1,1-dimethylethyl)-4-hydroxyfenyl)thio]-1-methylethyl}thio]-2,6-bis-(1,1-dimethylethyl)fenoxy]butanová

Popis reakce:

5 g (9,7 mmol) Probukolu se mísilo spolu s 3,1 g (13,6 mmol) methyl-4-jódbutyrate v 15 ml dimethylformamidu. K reakční směsi se přidalo 7 g (48 mmol) 40% fluoridu draselného na oxidu hlinitém a mísení pokračovalo přes noc při teplotě místnosti. Zelená reakční směs se zfiltrovala do dělicí nálevky, zředila 50 ml ethylacetátu a dvakrát promyla 20 ml vody a jednou 20 ml nasyceného vodného roztoku chloridu sodného. Ethylacetátová vrstva se vysušila síranem hořečnatým, zfiltrovala, odpařila a provedla se chromatografie na silikagelu za eluování v koncentračním gradientu od směsi dichlormethanu a hexanu v poměru 10:90 ke směsi dichlormethanu a hexanu v poměru 60:40. Příslušné frakce se spojily a odpařily, aby se obdrželo 442 mg bílé pevné látky. Methylester se přidal k 5 ml směsi tetrahydrofuranu, methanolu a vody v poměru 4:1:1 a přidalo se 63 mg (1,5 mmol) hydroxidu lithného. Po 2,5 h se reakce ukončila a přerušila 3 ml 1N roztoku kyseliny chlorovodíkové a extrahovala 15 ml ethylacetátu. Roztok s ethylacetátem se promyl 3 ml nasyceného roztoku chloridu sodného, vysušil síranem hořečnatým, zfiltroval a odpařil. Chromatografií na silikagelu za eluování gradientem rozpouštědel od směsi etheru a hexanu v poměru 10:90 ke směsi etheru a hexanu 50:50 se dostalo 308 mg produktu.

7,53 (s, 2H); 7,45 (s, 2H); 5,37 (s, J = 6,8 Hz, 2H); 3,77 (t, 1H); 2,55 (t, J = 7,6 Hz, 2H); 2,16 (m, 2H); 1,44 (s, 24H); 1,41 (s, 18H).

Příklad 35

α -{[4-{[1-(3,5-Bis(1,1-dimethylethyl)-4-hydroxyfenyl)thio]-1-methylethyl}thio]-2,6-bis-(1,1-dimethylethyl)fenoxy]methyl}oxiranmethanol

3-{[4-{[1-(3,5-Bis(1,1-dimethylethyl)-4-hydroxyfenyl)thio]-1-methylethyl}thio]-2,6-bis-(1,1-dimethylethyl)fenoxy]methyl}oxiranmethanol

α -{[3-[4-{[1-(3,5-Bis(1,1-dimethylethyl)-4-hydroxyfenyl)thio]-1-methylethyl}thio]-2,6-bis-(1,1-dimethylethyl)fenoxy/methyl]oxiranyl/methoxy]methyl}oxiranmethanol

K roztoku 5,16 g (10 mmol) probukolu v 50 ml acetonitrilu se přidalo 1,6 ml (20 mmol) 1,3-butadiendiepoxydu a 2,9 g (20 mmol) 40% fluoridu draselného na oxidu hlinitém. Výsledná směs se mísila 18 h pod dusíkovou atmosférou za refluxování. Po ochlazení na teplotu místnosti se přidala ke 150 ml dichlormethanu, dvakrát promyla 100 ml vody, vysušila hořčíkem a odpařila. Chromatografií na silikagelu (směs hexanu a dichlormethanu v poměru 2:1, 1:1, 1:2, a potom dichlormethan jako eluent) se dostalo 0,47 g α -{[4-{[1-(3,5-bis(1,1-dimethylethyl)-4-hydroxyfenyl)thio]-1-methylethyl}thio]-2,6-bis-(1,1-dimethylethyl)fenoxy]methyl}oxiran-methanolu, 0,15 g 3-{[4-{[1-(3,5-bis(1,1-dimethylethyl)-4-hydroxyfenyl)thio]-1-methyl-

ethyl]thio}-2,6-bis-(1,1-dimethylethyl)fenoxy]methyl}oxiranmethanolu a 0,05 g α -{[3-[4-{[1-(3,5-bis(1,1-dimethylethyl)-4-hydroxyfenyl)thio]-1-methylethyl]thio}-2,6-bis-(1,1-dimethylethyl)fenoxy/methyl]oxiranyl/methoxy]methyl}oxiranmethanolu.

5 α -{[4-{[1-(3,5-Bis(1,1-dimethylethyl)-4-hydroxyfenyl)thio]-1-methylethyl]thio}-2,6-bis-(1,1-dimethylethyl)fenoxy]methyl}oxiranmethanol

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 7,56 (s, 2H); 7,45 (s, 2H); 5,38 (s, 1H); 4,10-4,17 (m, 1H); 3,83-3,97 (m, 2H); 3,27-3,32 (m, 1H); 2,83-2,94 (m, 2H); 2,18 (široký s, 1H); 1,46 (s, 6H); 1,45 (s, 18H); 1,44 (s, 18H).

3-{[4-{[1-(3,5-Bis(1,1-dimethylethyl)-4-hydroxyfenyl)thio]-1-methylethyl]thio}-2,6-bis-(1,1-dimethylethyl)fenoxy]methyl}oxiranmethanol

15 ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 7,56 (s, 2H); 7,45 (s, 2H); 5,39 (s, 1H); 4,38 (m, 2H); 4,00 (m, 2H); 3,89 (m, 2H); 1,34-1,41 (m, 42H).

α -{[3-[4-{[1-(3,5-Bis(1,1-dimethylethyl)-4-hydroxyfenyl)thio]-1-methylethyl]thio}-2,6-bis-(1,1-dimethylethyl)fenoxy/methyl]oxiranyl/methoxy]methyl}oxiranmethanol

20 ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 7,54 (s, 2H); 7,45 (s, 2H); 5,39 (s, 1H); 4,24 (široký m, 1H); 3,93 (m, 1H); 3,81 (m, 1H); 3,77 (široký m, 1H); 3,16 (m, 1H); 3,06 (m, 1H); 2,91 (m, 2H); 2,85 (m, 2H); 2,84 (m, 1H); 2,75 (m, 2H); 1,41-1,44 (m, 42H).

25 Příklad 36

4-{[1-(3,5-Bis(1,1-dimethylethyl)-4-(oxiranylmethoxy)fenyl)thio]-1-methylethyl]thio}-2,6-bis-(1,1-dimethylethyl)fenol

30 K roztoku 2,58 g (5 mmol) v 50 ml tetrahydrofuranu ochlazenému na 0 °C se přidalo 0,66 ml (10 mmol) glycidolu, 2,62 g (10 mmol) triethylfosfinu a 1,57 ml (10 mmol) diethylazodikarboxylátu. Výsledná směs se mísila 48 h pod dusíkovou atmosférou za refluxování a potom se odpařila. Chromatografií na silikagelu (směs hexanů a dichlormethanu v poměru 4:1, 2:1) se dostalo 1,01 g sloučeniny pojmenované v nadpise jako viskózního odparku.

35 ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 7,56 (s, 2H); 7,44 (s, 2H); 5,39 (s, 1H); 4,40 (m, 1H); 3,75 (m, 1H); 3,39 (m, 1H); 2,91 (m, 1H); 2,77 (m, 1H); 1,40-1,49 (m, 42H).

40 Příklad 37

N-{3-[4-{[1-(3,5-Bis(1,1-dimethylethyl)-4-hydroxyfenyl)thio]-1-methylethyl]thio}-2,6-bis-(1,1-dimethylethyl)fenoxy]-2-hydroxypropyl}glycin

45 K suspenzi 0,17 g (0,28 mmol) 4-{[1-(3,5-bis(1,1-dimethylethyl)-4-(oxiranylmethoxy)fenyl)thio]-1-methylethyl]thio}-2,6-bis-(1,1-dimethylethyl)fenolu v 10 ml ethanolu se přidalo 43 mg (0,57 mmol) glycinu a 1 ml triethylaminu. Výsledná směs se mísila přes noc pod dusíkovou atmosférou za refluxování. Směs se po zahřátí změnila v roztok. Potom se odpařila. Chromatografií na silikagelu (směs dichlormethanu a methanolu v poměru 10:1 až 1:1) se dostalo 99 mg sloučeniny pojmenované v nadpise.

55 ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 7,52 (s, 2H); 7,43 (s, 2H); 5,37 (s, 1H); 4,58 (široký s, 1H); 3,79 (široký m, 2H); 3,67 (m, 1H); 3,30 (m, 1H); 3,21 (m, 1H); 3,13 (m, 1H); 1,43 (s, 18H); 1,41 (s, 6H); 1,38 (s, 18H).

Příklad 38

{4-[4-{[1-(3,5-Bis(1,1-dimethylethyl)-4-hydroxyfenyl)thio]-1-methylethyl}thio]-2,6-bis-(1,1-dimethylethyl)fenoxy]-2-hydroxypropyl]-1,2,3-butantriol

5

K roztoku 0.15 g α -{4-[4-{[1-(3,5-bis(1,1-dimethylethyl)-4-hydroxyfenyl)thio]-1-methylethyl}thio]-2,6-bis-(1,1-dimethylethyl)fenoxy)methyl}oxiranmethanolu v 5 ml acetonitrilu se přidal 1 ml vody a 10 kapek koncentrované kyseliny sírové. Výsledná směs se mísila 48 h při teplotě místnosti, a potom se přidala k 50 ml roztoku chloridu sodného, extrahovala třikrát 50 ml dichlormethanu, vysušila síranem hořečnatým a odpařila. Chromatografií na silikagelu (směs dichlormethanu a ethylacetátu v poměru 3:1 jako eluent) se dostalo 26 mg sloučeniny pojmenované v nadpise jako bezbarvého viskózního odparku.

10

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): 7,54 (s, 2H); 7,43 (s, 2H); 5,36 (s, 1H); 4,27 (m, 1H); 3,98 (m, 2H); 3,75 (m, 2H); 1,36–1,44 (m, 42H).

15

Příklad 39

20

4-{[1-(3,5-Bis(1,1-dimethylethyl)-4-(3-ethoxy-2-hydroxypropoxy)fenyl)thio]-1-methylethyl}thio]-2,6-bis-(1,1-dimethylethyl)fenol

3-[4-{[1-(3,5-bis(1,1-dimethylethyl)-4-hydroxyfenyl)thio]-1-methylethyl}thio]-2,6-bis-(1,1-dimethylethyl)fenoxy]-1,2-propandiol

25

K suspenzi 0.32 g α -{[3-{4-[4-{[1-(3,5-bis(1,1-dimethylethyl)-4-hydroxyfenyl)thio]-1-methylethyl}thio]-2,6-bis-(1,1-dimethylethyl)fenoxy)methyl}oxiranyl/methoxy)methyl}oxiranmethanolu v 10 ml ethanolu se přidalo 1,5 ml 1N roztoku hydroxidu sodného. Výsledná směs se mísila 3 dny za refluxování a potom se odpařila. Odparek se rozdělil mezi 50 ml ethylacetátu a 50 ml roztoku chloridu sodného. Organická fáze se promyla 50 ml roztoku chloridu sodného, vysušila síranem hořečnatým a odpařila. Chromatografií na silikagelu (směs hexanů a dichlormethanu v poměru 1:1, dichlormethan, a potom směs dichlormethanu a ethylacetátu v poměru 4:1 jako eluent) se obdrželo 58 mg 3-[4-{[1-(3,5-bis(1,1-dimethylethyl)-4-hydroxyfenyl)thio]-1-methylethyl}thio]-2,6-bis-(1,1-dimethylethyl)fenoxy]-1,2-propandiolu a směs, která obsahovala 4-{[1-(3,5-bis(1,1-dimethylethyl)-4-(3-ethoxy-2-hydroxypropoxy)fenyl)thio]-1-methylethyl}thio]-2,6-bis-(1,1-dimethylethyl)fenol, která se znovu podrobila sloupcové chromatografii (směs hexanů a ethylacetátu v poměru 5:1 jako eluent) a obdrželo se 52 mg 4-{[1-(3,5-bis(1,1-dimethylethyl)-4-(3-ethoxy-2-hydroxypropoxy)fenyl)thio]-1-methylethyl}thio]-2,6-bis-(1,1-dimethylethyl)fenolu v čisté formě.

30

35

4-{[1-(3,5-Bis(1,1-dimethylethyl)-4-(3-ethoxy-2-hydroxypropoxy)fenyl)thio]-1-methylethyl}thio]-2,6-bis-(1,1-dimethylethyl)fenol

40

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): 7,55 (s, 2H); 7,45 (s, 2H); 5,38 (s, 1H); 4,35 (m, 1H); 4,11 (m, 1H); 3,83 (m, 2H); 3,62 (m, 1H); 3,57 (m, 2H); 1,43–1,46 (m, 42H); 1,22 (t, 3H).

45

3-[4-{[1-(3,5-Bis(1,1-dimethylethyl)-4-hydroxyfenyl)thio]-1-methylethyl}thio]-2,6-bis-(1,1-dimethylethyl)fenoxy]-1,2-propandiol

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): 7,56 (s, 2H); 7,45 (s, 2H); 5,38 (s, 1H); 4,32 (m, 1H); 3,94 (dd, 1H); 3,85 (m, 1H); 3,77 (m, 1H); 3,66 (m, 1H); 1,40–1,44 (m, 42H).

50

Příklad 40

4-[[1-/(3,5-Bis(1,1-dimethylethyl)-4-ethoxyfenyl)thio/-1-methylethyl]thio]-2,6-bis-(1,1-dimethylethyl)fenol

5

3-[4-[[1-/(3,5-Bis(1,1-dimethylethyl)-4-hydroxyfenyl)thio/-1-methylethyl]thio]-2,6-bis-(1,1-dimethylethyl)fenoxy]ethylester kyseliny (*E*)-2-propenové

10

3-[4-[[1-/(3,5-Bis(1,1-dimethylethyl)-4-ethoxyfenyl)thio/-1-methylethyl]thio]-2,6-bis-(1,1-dimethylethyl)fenoxy]ethylester kyseliny (*E*)-2-propenové

15

K roztoku 5,16 g (10 mmol) probukolu v 50 ml tetrahydrofuranu se přidalo 1,2 ml (12 mmol) ethylpropiolátu a 7 ml (50 mmol) triethylaminu. Výsledná směs se mísila přes víkend pod dusíkovou atmosférou za refluxování. Po ochlazení na teplotu místnosti se přidala ke 100 ml roztoku chloridu sodného, extrahovala třikrát 100 ml dichlormethanu, vysušila síranem hořečnatým a odpařila. Chromatografií na silikagelu (směs hexanů a dichlormethanu v poměru 9:1 až čistý dichlormethan jako eluent) se dostalo 0,51 g 4-[[1-/(3,5-bis(1,1-dimethylethyl)-4-ethoxyfenyl)thio/-1-methylethyl]thio]-2,6-bis-(1,1-dimethylethyl)fenolu, 0,37 g 3-[4-[[1-/(3,5-bis(1,1-dimethylethyl)-4-hydroxyfenyl)thio/-1-methylethyl]thio]-2,6-bis-(1,1-dimethylethyl)fenoxy]ethylesteru kyseliny (*E*)-2-propenové a 0,54 g 3-[4-[[1-/(3,5-bis(1,1-dimethylethyl)-4-ethoxyfenyl)thio/-1-methylethyl]thio]-2,6-bis-(1,1-dimethylethyl)fenoxy]ethylesteru kyseliny (*E*)-2-propenové

20

25

4-[[1-/(3,5-Bis(1,1-dimethylethyl)-4-ethoxyfenyl)thio/-1-methylethyl]thio]-2,6-bis-(1,1-dimethylethyl)fenol

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 7,52 (s, 2H); 7,45 (s, 2H); 5,37 (s, 1H); 3,76 (kvad., 2H); 3,85 (m, 1H); 1,39–1,45 (m, 45H).

30

3-[4-[[1-/(3,5-Bis(1,1-dimethylethyl)-4-hydroxyfenyl)thio/-1-methylethyl]thio]-2,6-bis-(1,1-dimethylethyl)fenoxy]ethylester kyseliny (*E*)-2-propenové

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 7,62 (s, 2H); 7,44 (s, 2H); 6,40 (d, 1H); 5,38 (s, 1H); 5,02 (d, 1H); 4,23 (kvad., 2H); 1,47 (s, 6H); 1,44 (s, 18H); 1,42 (s, 18H); 1,30 (t, 3H).

35

3-[4-[[1-/(3,5-Bis(1,1-dimethylethyl)-4-ethoxyfenyl)thio/-1-methylethyl]thio]-2,6-bis-(1,1-dimethylethyl)fenoxy]ethylester kyseliny (*E*)-2-propenové

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 7,62 (s, 2H); 7,51 (s, 2H); 6,40 (d, 1H); 5,03 (d, 1H); 4,23 (kvad., 2H); 3,76 (kvad., 2H); 1,25–1,48 (m, 48H).

40

Příklad 41

45

[4-[[1-/(3,5-Bis(1,1-dimethylethyl)-4-methoxyfenyl)thio/-1-methylethyl]thio]-2,6-bis-(1,1-dimethylethyl)fenyl]monoester kyseliny butandiové

Popis reakce:

50

1,13 g (1,83 mmol) sloučeniny z příkladu 22 se přidá ke 3,6 ml dimethylformamidu a za 0,25 h po přidání 0,342 ml (5,5 mmol) methyljodidu se přidalo 183 mg (4,6 mmol) 60% hydridu sodného. Reakční směs se nechala mísit přes noc. Reakce se ukončila 2 ml vody, zředila 50 ml etheru. Etherová vrstva se dvakrát promyla 10 ml vody a jednou 10 ml nasyceného vodného roztoku chloridu sodného, vysušila se síranem hořečnatým, zfiltrovala a odpařila. Sloupcovou chromatografií na silikagelu a eluováním v koncentračním gradientu od směsi etheru a hexanů

55

v poměru 0:100 ke směsi etheru a hexanů v poměru 40:60 se dostalo 556 mg dimethylovaného produktu. Produkt se přidal k 5 ml směsi tetrahydrofuranu, methanolu a vody v poměru 4:1:1 a přidalo se 63 mg (1,5 mmol) hydroxidu lithného. Po 2,5 h se reakce ukončila a přerušila 3 ml 1N roztoku kyseliny chlorovodíkové a extrahovala 15 ml ethylacetátu. Roztok ethylacetátu se promyl 3 ml nasyceného vodného roztoku chloridu sodného, vysušil síranem hořečnatým, zfiltraval a odpařil. Chromatografií na silikagelu za eluování gradientem rozpouštědel od směsi etheru a hexanů v poměru 10:90 ke směsi etheru a hexanů v poměru 50:50 se dostalo 400 mg produktu.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,62 (s, 2H); 7,45 (s, 2H); 5,37 (s, 1H); 3,71 (s, 3H); 2,75 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H); 2,55 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H); 2,09 (m, 2H); 1,46 (s, 6H); 1,44 (s, 18H); 1,42 (s, 18H).

Příklad 42

4-{[1-(4-{2-[4-(Dimethylamino)fenyl]ethoxy}-3,5-bis-(1,1-dimethylethyl)fenyl)thio]-1-methylethyl]thio}-2,6-bis-(1,1-dimethylethyl)fenol

Popis reakce:

600 mg (1,16 mmol) Probukolu se rozpustilo v 11,6 ml tetrahydrofuranu a zpracovalo se s 608 mg (2,3 mmol) triethylfosfinu, 0,37 ml (2,3 mmol) diethylazokarboxylátu a 383 mg (2,3 mmol) 4-(dimethylamino)fenethylalkoholu. Hnědá směs se mísila 41,5 h za refluxování. Rozpouštědlo se odstranilo rotační evaporací, aby se dostal hnědý olej. Čištěním chromatografií se dostalo 256 mg 4,4'-(isopropylidendithio) [O-(4''-(dimethylamino)fenethyl)-2',6'-diterc-butylfenol] (2,6-diterc-butylfenolu) jako oleje (výtěžek 33 %).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,52 (s, 2H); 7,45 (s, 2H); 7,12 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H); 6,74 (široký d, $J = 8,0$ Hz, 2H); 5,38 (s, 1H); 3,84 (app t, $J = 8,0, 8,8$ Hz, 2H); 3,09 (app t, $J = 7,6, 8,8$ Hz, 2H); 2,93 (s, 6H); 1,45-1,44 (přesahující s, 42H).

Příklad 43

4,4'-(1-Methylethyliden)bis{thio[2,6-bis-(1,1-dimethylethyl)-4,1-fenyl]oxy-2,1-ethandiyl}bis-N,N-dimethylbenzamin

Popis reakce:

600 mg (1,16 mmol) Probukolu se rozpustilo v 11,6 ml tetrahydrofuranu a zpracovalo se s 608 mg (2,3 mmol) triethylfosfinu, 0,37 ml (2,3 mmol) diethylazodikarboxylátu a 383 mg (2,3 mmol) 4-(dimethylamino)fenethylalkoholu. Hnědá směs se mísila 41,5 h za refluxování. Rozpouštědlo se odpařilo rotační evaporací, aby se dostal hnědý olej. Čištěním chromatografií se dostalo 155 mg 4,4'-(isopropylidendithio)-bis-[(4''-(dimethylamino)fenethyl)-2',6'-diterc-butylfenol] jako světle růžové pevné látky (výtěžek 16 %).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,50 (s, 4H); 7,12 (d, $J = 8,8$ Hz, 4H); 6,74 (široký d, $J = 8,0$ Hz, 4H); 3,84 (app t, $J = 7,6, 8,8$ Hz, 4H); 3,09 (app t, $J = 8,0, 8,8$ Hz, 4H); 2,93 (s, 12H); 1,43-1,42 (přesahující s, 42H).

Příklad 44

[4-{[1-(3,5-Bis(1,1-dimethylethyl)-4-hydroxyfenyl)thio]-1-methylethyl]thio}-2,6-bis-(1,1-dimethylethyl)fenyl]monoester kyseliny butandiové a l-argininu

Popis reakce:

5 K roztoku 1,67 g (2,7 mmol) sloučeniny z příkladu 22 ve 30 ml methanolu se přidá 0,47 g (2,7 mmol) l-argininu. Výsledná směs se mísila 2 h při teplotě místnosti a potom zfiltrovala. Filtrát se odpařil a odparek se rozpustil v minimálním množství etheru. Potom se přidaly hexany, aby se vysrážela sloučenina pojmenovaná v nadpise. Zfiltrovala se a vysušila za vakua, aby se obdrželo 1,75 g bělavé pevné látky. T.t.: 185 až 190 °C.

10 ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 7,60 (s, 2H); 7,42 (s, 2H); 5,37 (s, 1H); 3,64 (široký s, 1H); 3,11 (široký s, 2H); 2,96 (široký s, 2H); 2,58 (široký s, 2H); 1,41–1,44 (m, 26H); 1,23–1,31 (m, 20H).

Příklad 45

15 Kyselina 3-[4-{[1-(3,5-bis(1,1-dimethylethyl)-4-hydroxyfenyl)thio]-1-methylethyl}thio]-2,6-bis-(1,1-dimethylethyl)fenoxy)-(E)-2-propenová

20 K roztoku 0,16 g (0,26 mmol) 3-[4-{[1-(3,5-bis(1,1-dimethylethyl)-4-hydroxyfenyl)thio]-1-methylethyl}thio]-2,6-bis-(1,1-dimethylethyl)fenoxy]ethylesteru kyseliny (E)-2-propenové v 5 ml tetrahydrofuranu se přidaly 2 ml vody a 42 mg (1 mmol) monohydrátu hydroxidu lithného. Výsledná směs se mísila přes noc za refluxování. Po ochlazení na teplotu místnosti se přidala k 50 ml dichlormethanu, promyla roztokem chloridu sodného, vysušila síranem hořečnatým a odpařila. Chromatografií na silikagelu (směs hexanů a ethylacetátu v poměru 4:1 jako eluent) se
25 dostalo 22 mg sloučeniny pojmenované v nadpise jako viskózního odparku.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 7,63 (s, 2H); 7,44 (s, 2H); 6,52 (d, 1H); 5,39 (s, 1H); 5,08 (d, 1H); 1,47 (s, 6H); 1,44 (s, 18H); 1,42 (s, 18H).

30

Příklad 46

35 6-O-[4-{[1-(3,5-Bis(1,1-dimethylethyl)-4-hydroxyfenyl)thio]-1-methylethyl}thio]-2,6-bis-(1,1-dimethylethyl)fenyl]-1,2:3,4-bis-O-(1-methylethyliden)-α-D-galaktopyranóza

K roztoku 2,58 g (5 mmol) probukolu a 1,8 ml (10 mmol) 1,2,3,4-di-O-isopropyliden-D-galaktopyranózy ve 100 ml tetrahydrofuranu se přidalo 2,62 g (10 mmol) triethylfosfinu a 1,57 ml (10 mmol) diethylazodikarboxylátu. Výsledná směs se mísila 72 h pod dusíkovou atmosférou za refluxování. Odpařila se. Chromatografií na silikagelu (směs cyklohexanu a ethylacetátu v poměru 30:1 jako eluent) se dostalo 0,16 g sloučeniny pojmenované v nadpise.
40

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 7,53 (s, 2H); 7,45 (s, 2H); 5,60 (s, 1H); 4,65 (m, 2H); 4,35 (m, 4H); 1,59 (s, 6H); 1,44 (s, 18H); 1,43 (s, 18H); 1,37 (s, 6H); 1,33 (s, 6H).

45

Příklad 47

50 4-{[1-(4-[3-(Dimethylamino)propoxy]-3,5-bis-(1,1-dimethylethyl)fenyl)thio]-1-methylethyl}thio]-2,6-bis-(1,1-dimethylethyl)fenol

Popis reakce:

0,5 g (0,97 mmol) Probukolu se rozpustilo v tetrahydrofuranu, ochladilo se na 0 °C a přidalo se 0,287 ml (1,94 mmol) 3-hydroxypropyldiethylamin, a následně 0,508 g (1,94 mmol) trifenyfosfinu a 0,31 ml (1,94 mmol) diethylazodikarboxylátu. Reakce se zahřívala pod refluxem a ref-
55

luxování pokračovalo 30 h. Reakční směs se odpařila a čistila chromatografií na silikagelu za eluování směsí methanolu a etheru v poměru 20:80, aby se dostal produkt.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,52 (s, 2H); 7,27 (s, 2H); 3,74 (t, J = 1,6 Hz, 2H); 2,56 (q, J = 7,2 Hz, 2H); 2,03 (pent, J = 7,6 Hz, 2H); 1,44 (q, J = 3,2 Hz, 4H); 1,42 (s, 24H); 1,25 (t, J = 3,3 Hz, 6H).

Příklad 48

N-{{4-{{1-/(3,5-Bis(1,1-dimethylethyl)-4-hydroxyfenyl)thio/-1-methylethyl}thio}-2,6-bis-(1,1-dimethylethyl)fenoxy}acetyl}glycin

Popis reakce:

K 50 mg (0,087 mmol) kyseliny [4-{{1-/(3,5-bis(1,1-dimethylethyl)-4-hydroxyfenyl)thio/-1-methylethyl}thio}-2,6-bis-(1,1-dimethylethyl)fenoxy]octové v 0,87 ml methylenchloridu se přidalo 15,8 mg (0,11 mmol) glycinethylesterhydrochloridu, 22 mg (0,11 mmol) 1-(3-dimethylaminopropyl-3-ethylkarbodimidhydrochloridu a 28 mg (0,23 mmol) dimethylaminopyridinu. Reakční směs se přes noc mísila a dichlormethan se odpařil. Reakce se zředila 10 ml etheru a dvakrát promyla 3 ml vody, vysušila síranem hořečnatým, zfiltrovala a odpařila. Surová směs se čistila chromatografií na silikagelu a eluováním směsí etheru a hexanu v poměru 50:50 se dostalo 50 mg ethylesteru produktu. Ethylester se rozpustil v 1 ml směsi tetrahydrofuranu, vody a methanolu v poměru 2:1:1 a přidalo se 15 mg monohydrátu hydroxidu lithného a reakce se mísila 1 h. Reakce se neutralizovala 1N roztokem kyseliny chlorovodíkové a dvakrát extrahovala 10 ml etheru, vysušila síranem hořečnatým, zfiltrovala a odpařila, aby se dostalo 25 mg produktu.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,56 (s, 2H); 7,42 (s, 2H); 5,39 (široký s, 1H); 4,31 (s, 2H); 4,22 (d, J = 5,2 Hz, 2H); 1,44 (s, 6H); 1,42 (s, 9H); 1,39 (s, 9H).

Příklad 49

Kyselina N-{{4-{{1-/(3,5-bis(1,1-dimethylethyl)-4-hydroxyfenyl)thio/-1-methylethyl}thio}-2,6-bis-(1,1-dimethylethyl)fenoxy}acetyl}glutamová

Popis reakce:

Ke 100 mg (0,174 mmol) kyseliny [4-{{1-/(3,5-bis(1,1-dimethylethyl)-4-hydroxyfenyl)thio]-1-methylethyl}thio]-2,6-bis-(1,1-dimethylethyl)fenoxy]octové v 1,8 ml dichlormethanu se přidalo 54 mg (0,22 mmol) diethylesterhydrochloridu kyseliny glutamové, 44 mg (0,22 mmol) 1-(3-dimethylaminopropyl-3-ethylkarbodimidhydrochloridu a 55 mg (0,45 mmol) dimethylaminopyridinu. Reakční směs se přes noc mísila a dichlormethan se odpařil. Reakce se zředila 10 ml etheru a dvakrát promyla 3 ml vody, vysušila síranem hořečnatým, zfiltrovala a odpařila. Surová směs se čistila chromatografií na silikagelu a eluováním směsí etheru a hexanu v poměru 50:50 se dostalo 130 mg diethylesteru požadovaného produktu. Diethylester se rozpustil ve 3 ml směsi tetrahydrofuranu, vody a methanolu v poměru 2:1:1 a přidalo se 100 mg monohydrátu hydroxidu lithného a reakce se mísila 1 h. Reakce se neutralizovala 1N roztokem kyseliny chlorovodíkové a dvakrát extrahovala 10 ml etheru, vysušila síranem hořečnatým, zfiltrovala a odpařila, aby se dostalo 45 mg produktu.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,57 (s, 2H); 7,42 (s, 2H); 5,37 (s, 1H); 4,83 (m, 1H); 4,28 (s, 2H); 2,56 (m, 2H); 1,44 (s, 6H); 1,43 (s, 9H); 1,41 (s, 9H).

Příklad 50

N-{3-[4-{[1-(3,5-Bis(1,1-dimethylethyl)-4-hydroxyfenyl)thio]-1-methylethyl]thio}-2,6-bis-(1,1-dimethylethyl)fenoxy]-2-hydroxypropyl}diethyldiester kyseliny 1-glutamové

5

Popis reakce:

K suspenzi 0,12 g (0,20 mmol) 4-{[1-(3,5-bis(1,1-dimethylethyl)-4-(oxiranylmethoxy)fenyl)-thio]-1-methylethyl}thio}-2,6-bis-(1,1-dimethylethyl)fenolu a 0,24 g (1 mmol) diethylester-
10 hydrochloridu kyseliny 1-glutamové v 15 ml ethanolu se přidaly 2 ml triethylaminu. Výsledná směs se mísila 18 h pod dusíkovou atmosférou ze refluxování. Odpařila se. Chromatografií na silikagelu (směs dichlormethanu a methanolu v poměru 5:1 jako eluent) se dostal žlutý olej, který se znovu podrobil chromatografii (směs dichlormethanu a methanolu v poměru 10:1 jako eluent), aby se dostalo 16 mg sloučeniny pojmenované v nadpise jako bílého viskózního zbytku.

15

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 7,53 (s, 2H); 7,42 (s, 2H); 5,36 (s, 1H); 4,90 (m, 1H); 3,85 (m, 2H); 3,55–3,75 (m, 7H); 2,01 (m, 2H); 1,39–1,42 (m, 48H); 1,23 (m, 2H).

20 Příklad 51

4-[4-{[1-(3,5-Bis(1,1-dimethylethyl)-4-hydroxyfenyl)thio]-1-methylethyl}thio]-2,6-bis-(1,1-dimethylethyl)fenoxy]butylester kyseliny 2-propenové

25 K roztoku 2,58 g (5 mmol) se přidal 1 ml trifenylofosfinu probukolu v 50 ml 4-hydroxybutylakrylátu, a 1,57 ml (10 mmol) tetrahydrofuranu 2,62 g (10 mmol) diethylazodicarboxylátu. Výsledná směs se mísila přes víkend pod dusíkovou atmosférou ze refluxování. Odpařila se. Chromatografií na silikagelu (směs hexanů a dichlormethanu v poměru 4:1 jako eluent) se dostalo 0,92 g sloučeniny pojmenované v nadpise jako hnědého oleje.

30

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 7,54 (s, 2H); 7,46 (s, 2H); 6,42 (dd, 1H); 6,14 (dd, 1H); 5,84 (dd, 1H); 5,38 (s, 1H); 4,23 (t, 2H); 3,75 (t, 2H); 1,97 (m, 2H); 1,82 (m, 2H); 1,46 (s, 6H); 1,45 (s, 18H); 1,42 (s, 18H).

35

Příklad 52

4-{[1-(3,5-Bis(1,1-dimethylethyl)-4-(4-hydroxybutoxy)fenyl)thio]-1-methylethyl}thio}-2,6-bis-(1,1-dimethylethyl)fenol

40

K suspenzi 0,82 g 4-[4-{[1-(3,5-bis(1,1-dimethylethyl)-4-hydroxyfenyl)thio]-1-methylethyl}thio]-2,6-bis-(1,1-dimethylethyl)fenoxy]butylesteru kyseliny 2-propenové ve 20 ml methanolu se přidalo 0,5 g uhlíčitanu draselného. Výsledná směs se mísila přes noc při teplotě místnosti pod dusíkovou atmosférou. Přilila se k 50 ml vody, extrahovala dvakrát 50 ml dichlormethanu, vysušila síranem hořečnatým a odpařila. Chromatografií na silikagelu (směs hexanů a ethylacetátu v poměru 4:1 jako eluent) se dostalo 0,52 g sloučeniny pojmenované v nadpise jako bezbarvého oleje.

45

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 7,54 (s, 2H); 7,46 (s, 2H); 3,71–3,77 (m, 4H); 1,96 (m, 2H); 1,72 (m, 2H); 1,46 (s, 6H); 1,45 (s, 18H); 1,43 (s, 18H).

50

Příklad 53

6-O-[4-{[1-(3,5-Bis(1,1-dimethylethyl)-4-hydroxyfenyl)thio]-1-methylethyl]thio}-2,6-bis-(1,1-dimethylethyl)fenyl]- β -D-glukopyranóza

5

K roztoku 1,8 g (3,5 mmol) probukolu ve 20 ml tetrahydrofuranu se přidal 1,0 g (2,9 mmol) 1,2,3,4-tetra-O-acetyl- β -D-glukopyranózy, 0,92 g (3,5 mmol) trifenyfosfinu a 0,55 ml (3,5 mmol) diethylazodikarboxylátu. Výsledná směs se mísila dvě hodiny pod dusíkovou atmosférou ze refluxování. Odpařila se. Chromatografií na silikagelu (směs hexanů a ethylacetátu v poměru 4:1 jako eluent) se dostalo 0,92 g sloučeniny pojmenované v nadpise jako bělavé pevné látky.

10

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): 7,53 (s, 2H); 7,45 (s, 2H); 5,80 (d, 1H); 5,38 (s, 1H); 5,33 (dd, 1H); 5,16 (dd, 1H); 4,90 (dd, 1H); 4,19 (m, 1H); 3,88 (m, 1H); 3,74 (m, 1H); 2,14 (s, 3H); 2,06 (s, 3H); 2,03 (s, 3H) 2,02 (s, 3H); 1,45 (s, 18+6H); 1,38 (s, 18H).

15

Příklad 54

4-{[1-(3,5-Bis(1,1-dimethylethyl)-4-hydroxyfenyl)thio]-1-methylethyl]thio}-2,6-bis-(1,1-dimethylethyl)fenylester kyseliny 1-*H*-tetrazol-1-butanové

20

K roztoku 60 mg (0,1 mmol) 4-{[1-(3,5-bis(1,1-dimethylethyl)-4-hydroxyfenyl/thio]-1-methylethyl]thio}-2,6-bis-(1,1-dimethylethyl)fenylesteru kyseliny 4-hydroxybutanové v 10 ml tetrahydrofuranu se přidal 14 mg (0,2 mmol) 1-*H*-tetrazolu, 52 mg (0,2 mmol) trifenyfosfinu a 0,03 ml (0,2 mmol) diethylazodikarboxylátu. Výsledná směs se mísila 2 h pod dusíkovou atmosférou ze refluxování. Odpařila se. Chromatografií na silikagelu (směs hexanů a ethylacetátu v poměru 4:1 jako eluent) se dostalo 57 mg sloučeniny pojmenované v nadpise jako oleje.

25

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): 8,56 (s, 1H); 7,64 (s, 2H); 7,45 (s, 2H); 5,39 (s, 1H); 4,84 (t, 2H); 2,74 (t, 2H); 2,47 (m, 2H); 1,47 (s, 6H); 1,45 (s, 18H); 1,33 (s, 18H).

30

Příklad 55

35

4-{[1-(3,5-Bis(1,1-dimethylethyl)-4-(hydroxy-1-propenyl)oxy/fenyl)thio]-1-methylethyl]thio}-2,6-bis-(1,1-dimethylethyl)fenol

K roztoku 65 mg (0,1 mmol) 3-[4-{[1-(3,5-bis(1,1-dimethylethyl)-4-hydroxyfenyl/thio]-1-methylethyl]thio}-2,6-bis-(1,1-dimethylethyl)fenoxy]ethylesteru kyseliny (*E*)-2-propenové v 15 ml tetrahydrofuranu se přidal 1 ml 1M roztoku hydridu hydroxidu lithného v tetrahydrofuranu. Výsledná směs se přes noc mísila pod dusíkovou atmosférou za refluxování. Přidalo se 20 ml nasyceného roztoku chloridu amonného a směs se 0,5 h mísila. Extrahovala se třikrát 50 ml dichlormethanu a organická fáze se vysušila síranem hořečnatým a odpařila. Chromatografií na silikagelu (směs hexanů a ethylacetátu v poměru 4:1 jako eluent) se dostalo 46 mg sloučeniny pojmenované v nadpise jako oleje.

40

45

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): 7,61 (s, 2H); 7,45 (s, 2H); 5,99 (d, 1H); 5,39 (s, 1H); 4,84 (m, 1H); 4,46 (m, 2H); 1,47 (s, 6H); 1,45 (s, 18H); 1,42

50

Příklad 56

N^6 -{[4-{[1-(3,5-Bis(1,1-dimethylethyl)-4-hydroxyfenyl)thio]-1-methylethyl]thio}-2,6-bis-(1,1-dimethylethyl)fenoxy]acetyl}-L-lysin

5

Popis reakce:

Ke 150 mg (0,26 mmol) [4-{[1-(3,5-bis(1,1-dimethylethyl)-4-hydroxyfenyl)thio]-1-methylethyl]thio}-2,6-bis-(1,1-dimethylethyl)fenoxy]esteru kyseliny octové v 1,8 ml dichlormethanu se přidalo 79 mg (0,34 mmol) methylesterhydrochloridu lysinu 130 mg (0,67 mmol) 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodimidhydrochloridu a 82 mg (0,67 mmol) dimethylaminopyridinu. Reakční směs se přes noc mísila a dichlormethan se odpařil. Reakce se zředila 10 ml etheru a promyla dvakrát 3 ml vody, vysušila síranem hořečnatým, zfiltrovala a odpařila. Surová směs se čistila chromatografií na silikagelu a eluováním směsí etheru a hexanů v poměru 70:30 se dostalo 128 mg methylesteru produktu. Methylester se rozpustil ve 3 ml směsi tetrahydrofuranu, vody a methanolu v poměru 2:1:1 a přidalo se 50 mg monohydrátu hydroxidu lithného a reakční směs se 1 h mísila. Reakční směs se odpařila a čistila na silikagelu za eluování směsí methanolu a hexanů v poměru 20:80, aby se dostalo 67 mg produktu.

20 7,58 (s, 2H); 7,44 (s, 2H); 6,86 (m, 1H); 5,39 (s, 1H); 4,75 (m, 1H); 4,29 (d, J = 7,2 Hz, 2H); 3,44 (m, 2H); 2,10 (m, 2H); 1,95 (m, 2H); 1,82 (m, 2H); 1,46 (s, 6H); 1,44 (s, 9H); 1,42 (s, 9H).

Příklad 57

25

6-O-[4-{[1-(3,5-Bis(1,1-dimethylethyl)-4-hydroxyfenyl)thio]-1-methylethyl]thio}-2,6-bis-(1,1-dimethylethyl)fenyl]-D-glukopyranóza

K suspenzi 0,68 g 6-O-[4-{[1-(3,5-bis(1,1-dimethylethyl)-4-hydroxyfenyl)thio]-1-methylethyl]thio}-2,6-bis-(1,1-dimethylethyl)fenyl]-β-D-glukopyranózy v 50 ml methanolu se přidal 1 g uhličitany draselného a směs se přes noc mísila pod dusíkovou atmosférou ze refluxování. Přidala se k 200 ml vody, extrahovala se třikrát 150 ml ethylacetátu, promyla se 100 ml roztoku chloridu sodného, vysušila hořčíkem a odpařila. Chromatografií na silikagelu (směs dichlormethanu a methanolu v poměru 10:1 až 5:1 jako eluent) se dostalo 0,26 g sloučeniny pojmenované v nadpise jako bělavé pevné látky.

35 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): 7,52 (s, 2H); 7,44 (s, 2H); 5,36 (s, 1H); 5,31 (s) a 4,78 (široký s, 1H); 3,30–4,38 (široký m, 6H); 1,38–1,43 (m, 42H).

40

Příklad 58

6-O-[4-{[1-(3,5-Bis(1,1-dimethylethyl)-4-hydroxyfenyl)thio]-1-methylethyl]thio}-2,6-bis-(1,1-dimethylethyl)fenyl]-D-glucitol

45

K roztoku 70 mg 6-O-[4-{[1-(3,5-bis(1,1-dimethylethyl)-4-hydroxyfenyl)thio]-1-methylethyl]thio}-2,6-bis-(1,1-dimethylethyl)fenyl]-D-glukopyranózy v 5 ml tetrahydrofuranu se přidal borohydrid sodný a směs se mísila 2 h pod dusíkovou atmosférou při teplotě místnosti. Potom se přidaly 2 ml nasyceného roztoku chloridu amonného a směs se mísila další hodinu. Přidala se k 50 ml vody, extrahovala se třikrát 50 ml dichlormethanu. Organická fáze se vysušila hořčíkem a odpařila. Chromatografií na silikagelu (směs dichlormethanu a methanolu v poměru 100:12 jako eluent) se dostalo 19 mg sloučeniny pojmenované v nadpise jako bílé pevné látky.

55 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): 7,54 (s, 2H); 7,44 (s, 2H); 5,36 (s, 1H); 4,35 (m, 1H); 3,30–4,10 (m, 7H); 1,40–1,44 (m, 42H).

Příklad 59

5 4-{[Hydroxy(2-hydroxyfenyl)fosfynyl]oxy}-4-{[1-/[3,5-bis(1,1-dimethylethyl)-4-hydroxy-fenyl]thio/-1-methylethyl]thio}-2,6-bis-(1,1-dimethylethyl)fenylester kyseliny butanové

10 K roztoku 60 mg (0,1 mmol) kyseliny 4-{[1-/[3,5-bis(1,1-dimethylethyl)-4-hydroxyfenyl/-thio]-1-methylethyl]thio}-2,6-bis-(1,1-dimethylethyl)fenylesteru kyseliny butanové v 1 ml pyridinu se přidalo 21 mg (0,11 mmol) 1,2-fenylfosforochloridátu a směs se mísila 1 h pod dusíkovou atmosférou při teplotě místnosti. Odpařila se a zbytek se rozpustil v 10 ml dichlormethanu. Ke směsi se přidal 1 ml vody a 0,5 ml kyseliny octové a směs se 0,5 h mísila. Přidala se k 50 ml vody a extrahovala dvakrát 50 ml dichlormethanu. Organická fáze se vysušila hořčíkem a odpařila. Chromatografií na silikagelu (směs dichlormethanu a methanolu v poměru 5:1 jako eluent) se dostalo 21 mg sloučeniny pojmenované v nadpise jako bílé pevné látky.

15 ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 7,58 (s, 2H); 7,44 (s, 2H); 7,15 (široký s, 1H); 6,87 (široký s, 2H); 6,71 (široký s, 1H); 5,37 (s, 1H); 3,97 (široký s, 2H); 2,48 (široký s, 2H); 1,83 (široký s, 2H); 1,45 (s, 6H); 1,43 (s, 18H); 1,24 (s, 18H).

20 Příklad 60

25 4-{[1-/[3,5-Bis-(1,1-dimethylethyl)-4-hydroxyfenyl]thio/-1-methylethyl]thio}-2,6-bis-(1,1-dimethylethyl)fenylester kyseliny 4-hydroxy-3,3-dimethylbutanové

Popis reakce:

Do baňky se přidalo 2,3 g (4,46 mmol) probukolu a 23 ml tetrahydrofuranu. K roztoku se přidalo 0,23 g (5,75 mmol) 60% hydridu sodného v minerálním oleji. K bílé zakalené směsi se přidal 1 g (7,6 mmol) anhydridu kyseliny 2,2-dimethyljantarové. Reakce se mísila 3 h při teplotě místnosti. Tmavě purpurová reakční směs se okyselila 25 ml 1N roztoku kyseliny chlorovodíkové a extrahovala se dvakrát 50 ml ethylacetátu. Organické extrakty se vysušily síranem hořečnatým, zfiltrovaly se a odpařily. Výsledná surová směs se rozpustila v etheru a provedla se chromatografie na silikagelu v koncentračním gradientu od směsi hexanu a etheru v poměru 70:30 ke směsi hexanu a etheru v poměru 0:100. Příslušné frakce se spojily a odpařily za obdržení 700 mg bílé pevné látky. 214 mg (0,332 mmol) bílé pevné látky se přidalo k 6 ml tetrahydrofuranu a přidalo se 0,665 ml (0,664 mmol) 2M roztoku borandimethylsulfidu v tetrahydrofuranu a reakční směs se mísila 6 h. Reakce se přerušila 0,100 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové a reakce se mísila přes noc. Reakce se zředila 25 ml etheru, jednou promyla 5 ml vody, jednou 5 ml roztoku hydrogenuhličitanu sodného a jednou 5 ml roztoku chloridu sodného. Etherová vrstva se vysušila síranem hořečnatým, zfiltrovala a odpařila. Radiální chromatografií na silikagelu a eluováním v koncentračním gradientu od směsi hexanu a etheru v poměru 100:0 ke směsi hexanu a etheru v poměru 50:50 poskytla 85 mg produktu.

45 ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,64 (s, 2H); 7,46 (s, 2H); 5,39 (s, 1H); 3,48 (d, J = 6,8 Hz, 2H); 2,73 (s, 2H); 1,47 (s, 6H); 1,45 (s, 9H); 1,35 (s, 9H); 1,11 (s, 6H).

50 Příklad 61

1-[4-{[1-/[3,5-Bis-(1,1-dimethylethyl)-4-hydroxyfenyl]thio/-1-methylethyl]thio}-2,6-bis-(1,1-dimethylethyl)fenyl]ester kyseliny 4-sulfoxybutanové

Reakce:

12,5 g (20,75 mmol) kyseliny 4-[[1-[3,5-bis(1,1-dimethylethyl)-4-hydroxyfenylthio]-1-methylethyl]thio]-2,6-bis-(1,1-dimethylethyl)fenylesteru kyseliny butanové se rozpustilo ve 150 ml dimethylformamidu a přidalo se 12,5 g (87,5 mmol) komplexu oxidu sírového s trimethylaminem. Směs se mísila přes noc při teplotě místnosti. Odpařila se a odparek se rozpustil ve 100 ml dichlormethanu a promyl dvakrát 50 ml vody. Vodná fáze se extrahovala 75 ml dichlormethanu. Spojená organická fáze se vysušila síranem hořečnatým a odpařila. Chromatografii na silikagelu (směs dichlormethanu a methanolu v poměru 10:1, 5:1 jako eluent) se dostal zbytek, který se použil v dalším kroku reakce.

Výše uvedený produkt se rozpustil ve 200 ml tetrahydrofuranu. Přidal se roztok 0,8 g (20 mmol) hydroxidu sodného v 5 ml vody. Směs se mísila 2 h při teplotě místnosti a potom se odpařila. K odparku se přidalo 200 ml 1N roztoku hydroxidu sodného a 0,5 h se mísilo. Zfiltrovalo se a shromáždila se žlutavá pevná látka, která se vysušila do konstantní hmotnosti (9,23 g).

Tento vynález také zahrnuje použití sloučenin obecných vzorců (I) a (II) k inhibici peroxidace LDL lipidů a k inhibici rozvoje aterosklerózy u pacienta, který to potřebuje.

Jak se zde používá, výraz „pacient“ se týká teplokrevných živočichů nebo savců, a zvláště lidí, kteří potřebují výše popsanou léčbu.

Následující příklady ilustrují použití sloučenin obecného vzorce I podle tohoto vynálezu. Tyto příklady jsou pouze ilustrující a žádným způsobem nejsou zamýšleny k vymezení rozsahu tohoto vynálezu.

Příklad 62

Protokol stanovení lipidů a určení IC_{50}

Příprava HEPG2

Buňky HEPG2 se začaly kultivovat v 10 ml směsi MEM, 10% FBS, 1mM pyruvátu sodného. Buňky se inkubovaly v inkubátoru tkáňové kultivace. Buňky se rozdělily do 4 x 96 jamek plotny obsahujících MEM, 10% FBS, 1mM pyruvát sodný a nechaly se růst k přibližně 50% splynutí a potom se odstranily.

1. Den-ošetření

Buňky se na 24 h ošetřily požadovanou koncentrací sloučenin ve 100 μ l DMEM, 1% RSA. Sloučeniny se rozpustily v dimethylsulfoxidu. Ke stanovení koncentrace IC_{50} je rozmezí koncentrací 10 až 40 μ M, přičemž každá z koncentrací se vezme třikrát.

Ve stejný den se 4 x 96 jamek plotny NuncImmunoSorb potře 100 μ l myší antihumánní monoklonální protilátky ApoB 1D1 (ředění v 1XPBS 1:1000, pH 7,4). Nátěr se nechá přes noc.

2. Den-ELISA test ApoB

Potřená plotna se třikrát promyje 1XPBS, pH 7,4, -0,05% Tween 20. Ke zvoleným jamkám se přidá 100 μ l standardů. Standardy ApoB se připraví v koncentraci 6,25, 3,12, 1,56, 0,78, 0,39 ng, přičemž každá koncentrace se vezme třikrát.

Pro vzorky:

5 Ke každé jamce s příslušným vzorkem se přidá 90 μ l 1XPBS, pH 7,4, -0,05% Tween 20. 10 μ l média se z ploten ošetřených HEPG2 přenesou na plotnu s testem ELISA na ApoB. Plotna se za mírného kývání inkubuje 2 h při teplotě místnosti.

10 Natřená plotna se třikrát promyje 1XPBS, pH 7,4, -0,05% Tween 20. Přidá se 100 μ l ovčí anti-humánní polyklonální protilátky od Boehringer Mannheim (ředění 1:2000 v 1XPBS, pH 7,4, -0,05%, Tween 20). Inkubuje se za mírného kývání 1 h při teplotě místnosti. Natřená plotna se třikrát promyje 1XPBS, pH 7,4, -0,05% Tween 20. Přidá se 100 μ l králičí antiovcí protilátky IgG (ředění 1XPBS 1:2000, pH 7,4, -0,05%, Tween 20). Inkubuje se za mírného mísení 1 h při teplotě místnosti. Natřená plotna se třikrát promyje 1XPBS, pH 7,4, -0,05% Tween 20. Přidá se 100 μ l substrátu (10 ml destilované vody, 100 μ l TMB (10 mg/ml) a 1 μ l peroxidu vodíku).
15 Nechá se vyvinout zbarvení a reakce se ukončí 25 μ l 8N roztoku kyseliny sírové. Jamky se měří přístrojem MicroPlate Reader @ 450 nM. Akumulace ApoB v médiu se graficky zobrazí jako procenta kontroly pro každý vzorek a její koncentrace. Z grafu se stanoví koncentrace IC₅₀.

Příklad 63

20 Zkoušení VCAM-1

Dělení buněk:

25 Do dvou ze čtyř souvisejících plotem P150 se nanese trypsin a buňky se přenesou do 50ml kónické centrifugační zkumavky. Buňky se obalí, resuspendují a spočítají vylučovacím způsobem thetrypan blue.

Buňky se resuspendují v koncentraci 36 000 buněk/ml a rozdělí se do jamek po 1 ml.

30 Buňky se rozdělí do 24 jamek ploten tkáňové kultivace. Buňky v každé jamce by měly následující den přibližně z 90 až 95 % splývat. Buňky by neměly být starší než pasáž 8.

Příprava sloučenin:

35 Sloučeniny ve vodě rozpustné

40 Sloučeniny se nejprve stanovují v 50 μ M a 10 μ M koncentraci. 50mM zásobní roztok každé sloučeniny se vnese do kultivačního média. Zásobní roztok se zředí na 5mM a 1mM. Jakmile se do jamky (1 ml média/jamka) přidá 10 μ l 5mM roztoku, bude konečná koncentrace 50 μ M. Přidáním 10 μ l 1mM roztoku do jamky se dostane konečná koncentrace 10 μ M.

Sloučeniny nerozpustné ve vodě

45 Sloučeniny, které se v kultivačním médiu nerozpustí, se resuspendují v dimethylsulfoxidu v 25mM koncentraci. Zásobní roztok se potom zředí na konečnou koncentraci v kultivačním médiu. Staré médium se odsaje a přidá se 1 ml nového média se sloučeninou. Například: jestliže konečná koncentrace bude 50 μ M, přidá se 2 μ l 25mM zásobního roztoku na ml kultivačního média. 50mM roztok se zředí na nižší koncentrace.

50 Přidání sloučenin:

Sloučeniny se přidávají na plotnu (každá sloučenina se vezme dvakrát). Jedna plotna se testuje na expresi VCAM a jedna plotna se testuje na expresi ICAM.

5 Ihned po přidání sloučenin se do každé jamky přidá TNF. Do každé jamky se obvykle přidá TNF v koncentraci 100 jednotek/ml. Protože každá dávka TNF se liší počtem jednotek, každá nová dávka se titruje ke stanovení optimální koncentrace. Proto se tato koncentrace bude měnit. Jestliže se použije 100 jednotek/ml, zředí se TNF na koncentraci 10 jednotek/ μ l a do každé jamky se přidá 10 μ l.

10 Plotny se inkubují přes noc (přibližně 16 h) při teplotě 37 °C v prostředí 5% CO₂. Další den se plotny zkontrolují pod mikroskopem, aby se pozorovala přítomnost viditelných znaků toxicity. Proveďte se záznam všech úmrtí buněk, zhmoždění, morfologických změn, stejně tak i změn nerozpustných sloučenin (rozdělení nebo zakalení).

15 Příklad 64

Testy ELISA

20 Za účelem stanovení MCP-1 se 500 μ l média ušetří a zmrazí na teplotu -70 °C. Buňky se jednou promyjí roztokem Hanks Balance Salt Solution (HBSS) nebo PBS v množství přibližně 1 ml/-jamka. Opatrně se vylíje promývací roztok a potom se plotna nasaje na pruhy papíru. Přidá se buďto HBSS v množství 250 μ l/jamka + 5% FCCP na plotnu (ne do jamek s primární protilátkou), nebo primární protilátka zředěná HBSS + 5% FCS v množství 250 μ l/jamka. Inkubuje se 30 min při teplotě 37 °C. Jamky se promyjí dvakrát HBSS nebo PBS v množství 5 ml/jamka a plotny se po poslední lázni jemně nasají na pruhy papíru. Přidá se sekundární HRP-konjugovaná protilátka zředěná HBSS + 5% FCS v množství 250 μ l/jamka ke každé jamce včetně prázdných jamek (ne primární protilátka). Inkubuje se 30 min při teplotě 37 °C. Jamky se promyjí čtyřikrát HBSS nebo PBS v množství 5 ml/jamka a plotny se po poslední lázni jemně nasají na pruhy papíru. Přidá se roztok substrátu v množství 250 μ l/jamka. Inkubuje se při teplotě místnosti v temnu, dokud se nevyvine odpovídající zbarvení (modrá). Zaznamenaná se doba provedené inkubace (typicky 15 až 30 min). Přidá se ukončovací roztok (8N roztok kyseliny sírové) v množství 75 μ l/jamka a odečítá se při vlnové délce 450 nm.

Protilátky a roztoky

35 1. Roztok substrátu se připraví těsně před použitím a obsahuje:

Voda	10 ml
30% peroxid vodíku	1 μ l
TMB (3,3',5,5'-tetramethylbenzidin)	100 μ l

40 Zásobní roztok TMB: k 10 mg TMB se přidá 1 ml acetonu. Uchová se při 4 °C, chráněno před světlem.

45 2. VCAM-1 protilátka: zásobní roztok: 1 μ g/ μ l konečná koncentrace 0,25 μ g/ml

25 μ l zásobního roztoku VCAM-1 (Southern Biotechnology) se smísí s 10 ml HBSS + 5% FCS

3. ICAM-1 protilátka: zásobní roztok: 1 μ g/ μ l konečná koncentrace 0,25 μ g/ml

50 25 μ l zásobního roztoku ICAM-1 (Southern Biotechnology) se smísí s 10 ml HBSS + 5% FCS

4. Sekundární protilátka: HRP-konjugovaný kozi antimyší IgG zředěný 1:500

20 μ l zásobního roztoku ICAM-1 (Southern Biotechnology) se smísí s 10 ml HBSS + 5% FCS

Stupeň inhibice sloučenin obecných vzorců I a II se stanovil zkouškami popsány v příkladech 62 až 64. Výsledky předkládá tabulka I.

5

Tabulka I

Sloučenina	IC ₅₀ VCAM-1 nebo % inhibice v [μM]	LD ₅₀	IC ₅₀ ApoB/HepG2 nebo % inhibice v [μM]
2,6-diterc.butyl-4-thio/4'- (methyl) fenylacetát/fenol	80	200	7 % v 15
2,6-diterc.butyl-4-thio(4'- nitrobenzyl) fenol	10	200	27
2,6-diterc.butyl-4-thio(4'- nitrofenethyl) fenol	15	0,4	NE
2,6-diterc.butyl-4-thio- (butyrát) fenol	75	200	NE
2,6-diterc.butyl-4-thio(3',5'- diterc.butyl-4-hydroxybutan- dioát) fenol	6	50	NE
2,6-diterc.butyl-4-thio/4'- (methyl) benzoát/fenol	NE	>100	NE
2,6-diterc.butyl-4-thio(2'- acetoxy, 2'-methylpropyl) fenol	50		NE
2,6-diterc.butyl-4-thio(3'- nitrobenzyl) fenol	13	200	20
2,6-diterc.butyl-4-thio(2',4'- dinitrobenzyl) fenol	8	400	32

/2,6-diterc.butyl-4-thio(4'-trifluormethyl)benzyl/fenol	5	300	16
2,6-diterc.butyl-4-thio/(2'-furankarboxylát)-5-methyl/fenol	40	400	NE
2,6-diterc.butyl-4-thio(4'-methyl-N,N-dimethylbenzen-sulfonamid) fenol	20	350	31
2,6-diterc.butyl-4-sulfinyl-(4'-nitrobenzyl) fenol	50	<100	NE
2,6-diterc.butyl-4-/sulfonyl(4'-nitrobenzyl)/fenol	40	100	25
2,6-diterc.butyl-4-thio(4'-acetoxybenzyl) fenol	18	75	40
2,6-diterc.butyl-4-thio(4'-methylbenzyl) fenol	75		22
2,6-diterc.butyl-4-thio(4'-fluorbenzyl) fenol	35		30
2,6-diterc.butyl-4-thio(3'-propansulfonát) fenol	25 % v 50		
2,6-diterc.butyl-4-thio/5'-methyl-2'-[(dimethylamino)methyl]furan/fenol	10		19
2,6-diterc.butyl-4-thio/3'-(dimethylamino)propyl/fenol	30 % v 50	100	
2,6-diterc.butyl-4-thio/[1'-(acetoxy)]pentyl/fenol	40 % v 50	100	30
2,6-diterc.butyl-1-methoxy-4-thio/4'-(trifluormethyl)benzyl/benzen	NE		<10
2,6-diterc.butyl-4-thio/4'-(methyl) fenylethanol/fenol	15	50	53 % v 15
4-([1-/3,5-bis(1,1-dimethylethyl)-4-(4-nitrofenyl)methoxy-fenyl]thio/-1-methylethyl)thio)-2,6-bis(1,1-dimethylethyl) fenol	30 % v 50	>100	17 % v 15
[4-([1-/3,5-bis(1,1-dimethylethyl)-4-hydroxyfenyl]thio/-1-methylethyl)thio)-2,6-bis(1,1-dimethylethyl) fenyl]monoester kyseliny butanové	5,6	23	65 % v 15
4-([1-/3,5-bis(1,1-dimethylethyl)-4-hydroxyfenyl]thio/-1-methylethyl)thio)-2,6-bis(1,1-dimethylethyl) fenylester kyseliny 5-nitro-2-furankarboxylové	25	400	17 % v 15

kyselina 4-[4-([1-/[3,5-bis(1,1-dimethylethyl)-4-hydroxyfenyl]thio/-1-methylethyl]thio)-2,6-dimethylfenoxy]butanová	19	75	41 % v 15
4-([1-/[4-(4-aminobutoxy)-3,5-bis(1,1-dimethylethyl)fenyl]thio/-1-methylethyl]thio)-2,6-bis(1,1-dimethylethyl)fenol	8	25	
4-([1-/[4-(4-aminobutoxy)-3,5-bis(1,1-dimethylethyl)fenyl]thio/-1-methylethyl]thio)-2,6-bis(1,1-dimethylethyl)fenol	9	25	
4-([1-/[3,5-bis(1,1-dimethylethyl)-4-hydroxyfenyl]thio/-1-methylethyl]thio)-2,6-bis(1,1-dimethylethyl)fenylester kyseliny 4-hydroxybutanové	6	250	81 % v 15
[4-([1-/[3,5-bis(1,1-dimethylethyl)-4-hydroxyfenyl]thio/-1-methylethyl]thio)-2,6-bis(1,1-dimethylethyl)fenoxy]methylster kyseliny 2,2-dimethylpropanové	25 %		
4-([1-/[4-(4-aminobutoxy)fenyl]thio/-1-methylethyl]thio)-2,6-bis(1,1-dimethylethyl)fenol	3	12,5	
kyselina 4-[4-([1-/[3,5-bis(1,1-dimethylethyl)-4-hydroxyfenyl]thio/-1-methylethyl]thio)fenoxy]butanová	19	>100	47 % v 15
kyselina [4-([1-/[3,5-bis(1,1-dimethylethyl)-4-hydroxyfenyl]thio/-1-methylethyl]thio)-2,6-bis(1,1-dimethylethyl)fenoxy]octová	10	50	NE
4-([1-/[3,5-bis(1,1-dimethylethyl)-4-hydroxyfenyl]thio/-1-methylethyl]thio)-2,6-bis(1,1-dimethylethyl)fenylester kyseliny 4-amino-4-oxobutanové	8	25	
4-([1-/[3,5-bis(1,1-dimethylethyl)-4-hydroxyfenyl]thio/-1-methylethyl]thio)-2,6-dimethylfenylester glycinu	10 % v 20	35	
[4-([1-/[3,5-bis(1,1-dimethylethyl)-4-hydroxyfenyl]thio/-1-methylethyl]thio)-2,6-dimethylfenyl]monoester kyseliny butandiové	8	20	

[4-([1-/[3,5-bis(1,1-dimethylethyl)-4-hydroxyfenyl]thio/-1-methylethyl]thio)-2,6-bis(1,1-dimethylethyl)fenylmethylmonoester kyseliny butandiové	40 % v 100		
4-([1-/[3,5-bis(1,1-dimethylethyl)-4-hydroxyfenyl]thio/-1-methylethyl]thio)-2,6-bis(1,1-dimethylethyl)fenylester glycinu	5	25	30 % v 5
(1-methylethyliden)-bis[thio/2,6-bis(1,1-dimethylethyl)-4,1-fenylen/]ester kyseliny pentandiové	NE	25	
[4-([1-/[3,5-bis(1,1-dimethylethyl)-4-hydroxyfenyl]thio/-1-methylethyl]thio)-2,6-bis(1,1-dimethylethyl)fenyl]monoester kyseliny pentandiové	8,7	25	70 % v 15
kyselina 4-[4-([1-/[3,5-bis(1,1-dimethylethyl)-4-hydroxyfenyl]-thio/-1-methylethyl]thio)-2,6-bis(1,1-dimethylethyl)fenoxy]-butanová	11	25	77 % v 15
(1-methylethyliden)-bis[thio/2,6-bis(1,1-dimethylethyl)-4,1-fenylen/]ester kyseliny butandiové	NE	25	
(1-methylethyliden)-bis[bis/thio-2,6-bis(1,1-dimethylethyl)-4,1-fenylen/]ester glycindihydrochloridu	NE		
α -([4-([1-/[3,5-bis(1,1-dimethylethyl)-4-hydroxyfenyl]thio/-1-methylethyl]thio)-2,6-bis(1,1-dimethylethyl)fenoxy)methyl)-oxiranmethanol	45		
3-([4-([1-/[3,5-bis(1,1-dimethylethyl)-4-hydroxyfenyl]thio/-1-methylethyl]thio)-2,6-bis(1,1-dimethylethyl)fenoxy)methyl)-oxiranmethanol	>100		NE
α -([3-([4-([1-/[3,5-bis(1,1-dimethylethyl)-4-hydroxyfenyl]thio/-1-methylethyl]thio)-2,6-bis(1,1-dimethylethyl)fenoxy)methyl)oxiranyl/methoxymethyl)oxiranmethanol	60		

4-([1-/([3,5-bis(1,1-dimethylethyl)-4-(oxiranylmethoxy)fenyl]thio/-1-methylethyl]thio)-2,6-bis(1,1-dimethylethyl)fenol	NE v 50		
N-(3-[4-([1-/([3,5-bis(1,1-dimethylethyl)-4-hydroxyfenyl]thio/-1-methylethyl]thio)-2,6-bis(1,1-dimethylethyl)fenoxy]-2-hydroxypropyl)glycin	16	50	45 % v 15
(4-[4-([1-/([3,5-bis(1,1-dimethylethyl)-4-hydroxyfenyl]thio/-1-methylethyl]thio)-2,6-bis(1,1-dimethylethyl)fenoxy]-2-hydroxypropyl)1,2,3-butantriol	6	20	6 % v 1
4-([1-/([3,5-bis(1,1-dimethylethyl)-4-(3-ethoxy-2-hydroxypropoxy)fenyl]thio/-1-methylethyl]thio)-2,6-bis(1,1-dimethylethyl)fenol	75		
3-[4-([1-/([3,5-bis(1,1-dimethylethyl)-4-hydroxyfenyl]thio/-1-methylethyl]thio)-2,6-bis(1,1-dimethylethyl)fenoxy]-1,2-propandiol	30		40 % v 15
4-([1-/([3,5-bis(1,1-dimethylethyl)-4-ethoxyfenyl]thio/-1-methylethyl]thio)-2,6-bis(1,1-dimethylethyl)fenol	NE v 50		
3-[4-([1-/([3,5-bis(1,1-dimethylethyl)-4-hydroxyfenyl]thio/-1-methylethyl]thio)-2,6-bis(1,1-dimethylethyl)fenoxy]-ethylester kyseliny (E)-2-propenové	NE v 50		
[4-([1-/([3,5-bis(1,1-dimethylethyl)-4-methoxyfenyl]thio/-1-methylethyl]thio)-2,6-bis(1,1-dimethylethyl)fenyl]-monoester kyseliny butandiové	NE		89 % v 15
4-([1-/([4-/2-[4-(dimethylamino)fenyl]ethoxy/-3,5-bis(1,1-dimethylethyl)fenyl]thio/-1-methylethyl]thio)-2,6-bis(1,1-dimethylethyl)fenol	55		
4,4'-[(1-methylethyliden)-bis(thio[2,6-bis(1,1-dimethylethyl)-4,1-fenyl]oxy-2,1-ethandiyl)]-bis(N,N-dimethyl)benzenamin	NE		

[4-([1-/[3,5-bis(1,1-dimethylethyl)fenyl]-thio/-1-methylethyl]thio)-2,6-bis(1,1-dimethylethyl)fenylbutandioát]-L-argininu	15	50	93 % v 15
4-([1-/[3,5-bis(1,1-dimethylethyl)-4-hydroxyfenyl]thio/-1-methylethyl]thio)-2,6-bis(1,1-dimethylethyl)fenylmethylester kyseliny pentandiové	80		NE
kyselina 3-[4-([1-/[3,5-bis(1,1-dimethylethyl)-4-hydroxyfenyl]-thio/-1-methylethyl]thio)-2,6-bis(1,1-dimethylethyl)fenoxy]-(E)-2-propenová	30		NE
6-O-[4-([1-/[3,5-bis(1,1-dimethylethyl)-4-hydroxyfenyl]-thio/-1-methylethyl]thio)-2,6-bis(1,1-dimethylethyl)fenyl]-1,2:3,4-bis-O-(1-methylethyliden)- α -D-galaktopyranóza	45		
4-([1-/[4-3-(dimethylamino)-propoxy/-3,5-bis(1,1-dimethylethyl)fenyl]thio/-1-methylethyl]thio)-2,6-bis(1,1-dimethylethyl)-fenol	22 % v50		
N-([4-([1-/[3,5-bis(1,1-dimethylethyl)-4-hydroxyfenyl]-thio/-1-methylethyl]thio)-2,6-bis(1,1-dimethylethyl)fenoxy]-acetyl)glycin	15	50	83 % v 15
kyselina N-([4-([1-/[3,5-bis(1,1-dimethylethyl)-4-hydroxyfenyl]-thio/-1-methylethyl]thio)-2,6-bis(1,1-dimethylethyl)-fenoxy]acetyl)glutamová	75	100	94 % v 15
N-[3-[4-([1-/[3,5-bis(1,1-dimethylethyl)-4-hydroxyfenyl]-thio/-1-methylethyl]thio)-2,6-bis(1,1-dimethylethyl)fenoxy]-2-hydroxypropyl]diethyldiester kyseliny L-glutamové	10	50	
N-[4-[4-([1-/[3,5-bis(1,1-dimethylethyl)-4-hydroxyfenyl]-thio/-1-methylethyl]thio)-2,6-bis(1,1-dimethylethyl)fenoxy]-2,3-dihydroxybutyl]glycin	50	>100	

N ⁶ -[3-[4-([1-/[3,5-bis(1,1-dimethylethyl)-4-hydroxyfenyl]-thio/-1-methylethyl]thio)-2,6-bis(1,1-dimethylethyl)fenoxy]-2-hydroxpropyl]-L-lysin	75	100	
4-[4-([1-/[3,5-bis(1,1-dimethylethyl)-4-hydroxyfenyl]thio/-1-methylethyl]thio)-2,6-bis(1,1-dimethylethyl)fenoxy]butylester kyseliny 2-propenové	75		
4-([1-/[3,5-bis(1,1-dimethylethyl)-4-(4-hydroxybutoxy)-fenyl]thio/-1-methylethyl]thio)-2,6-bis(1,1-dimethylethyl)fenol	125		
6-O-[4-([1-/[3,5-bis(1,1-dimethylethyl)-4-hydroxyfenyl]-thio/-1-methylethyl]thio)-2,6-bis(1,1-dimethylethyl)fenyl]-β-D-glukopyranóza	30 % v 50		
4-([1-/[3,5-bis(1,1-dimethylethyl)-4-hydroxyfenyl]-thio/-1-methylethyl]thio)-2,6-bis(1,1-dimethylethyl)fenylester kyseliny 1H-tetrazolbutanové	25 % v 50		
4-([1-/[3,5-bis(1,1-dimethylethyl)-4-(3-hydroxy-1-propenyl)oxy/fenyl]thio/-1-methylethyl]thio)-2,6-bis(1,1-dimethylethyl)fenol	55		
N ⁶ -([4-([1-/[3,5-bis(1,1-dimethylethyl)-4-hydroxyfenyl]-thio/-1-methylethyl]thio)-2,6-bis(1,1-dimethylethyl)fenoxy]-acetyl)-L-lysin	30 % v 50	NE	
6-O-[4-([1-/[3,5-bis(1,1-dimethylethyl)-4-hydroxyfenyl]-thio/-1-methylethyl]thio)-2,6-bis(1,1-dimethylethyl)fenyl]-D-glukopyranóza	10	50	
6-O-[4-([1-/[3,5-bis(1,1-dimethylethyl)-4-hydroxyfenyl]-thio/-1-methylethyl]thio)-2,6-bis(1,1-dimethylethyl)fenyl]-D-glucitol	15	50	

4-((hydroxy(2-hydroxyfenoxy)-fosforyl)oxy)-4-((1-/(3,5-bis(1,1-dimethylethyl)-4-hydroxyfenyloxy)-1-methylethylthio)-2,6-bis(1,1-dimethylethyl)-fenoxy) kyseliny butanové	43	75	
4-((1-/(3,5-bis(1,1-dimethylethyl)-4-hydroxyfenyloxy)-1-methylethylthio)-2,6-bis(1,1-dimethylethyl)fenoxy) kyseliny 4-hydroxy-3,3-dimethylbutanové	110		90 % v 15
1-(4-((1-/(3,5-bis(1,1-dimethylethyl)-4-hydroxyfenyloxy)-1-methylethylthio)-2,6-bis(1,1-dimethylethyl)fenoxy) kyseliny 4-sulfoxybutanové	20	50	NE

Farmaceutické prostředky

- 5 Savci a přesněji lidé trpící některým z výše popsaných stavů se mohou ošetřovat topickým, systémovým nebo transdermálním podáním prostředku obsahujícího účinné množství sloučeniny obecného vzorce I nebo obecného vzorce II nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli, popřípadě s farmaceuticky přijatelnou nosnou látkou nebo ředidlem.

- 10 Prostatek se podává subkutánně, intravenózně, intraperitoneálně, intramuskulárně, parenterálně, perorálně, submukózně, inhalací, transdermálně pomocí náplasti s prodlouženým uvolňováním nebo topicky v rozmezí dávek účinných při ošetřování cílového stavu. Účinná dávka může být ihned stanovena použitím běžných způsobů a sledováním výsledků získaných za stejných okolností. Při stanovení účinné dávky se zvažuje mnoho faktorů, které zahrnují, ale neomezuji se
- 15 pouze na typ pacienta, jeho hmotnost, věk a celkový zdravotní stav, výskyt určitého onemocnění, stupeň rozvinutí nebo závažnosti onemocnění, individuální odpověď pacienta, konkrétní podávanou sloučeninu, způsob podání, charakteristiky biologické dostupnosti podávaného přípravku, zvolený režim dávek a současně použitá léčba. Typické systémové dávky pro všechny zde popsané stavy jsou v rozmezí 0,1 mg/kg až 500 mg/kg tělesné hmotnosti denně jako jednotlivá denní dávka nebo rozdělené denní dávky. Pro popsané stavy se upřednostňuje dávkování v rozmezí 5
- 20 až 1500 mg denně. Pro požadované stavy se ještě více upřednostňuje dávkování 25 až 750 mg denně. Typické dávky k topické aplikaci jsou v rozmezí 0,001 až 100 % hmotn, účinné sloučeniny.

- 25 Sloučenina se podá na dostatečně dlouhou dobu, aby se zmírnily nežádoucí příznaky a klinické znaky spojené s ošetřovaným stavem.

- Účinná sloučenina je obsažena ve farmaceuticky přijatelné nosné látce nebo ředidle v dostatečném množství, aby se terapeutické množství sloučeniny dopravilo pacientovi in vivo za nepřítomnosti vážných nežádoucích účinků.

- 30 Koncentrace účinné sloučeniny v prostředku s léčivem bude záviset na podílech absorpce, inaktivace a exkrece léčiva, stejně jako na jiných faktorech známých odborníkovi v oboru. Připomíná se, že hodnoty dávek se také budou lišit podle závažnosti stavu, který se má zmírnit. Dále se rozumí, že pro určitého jedince by se měl určitý dávkovací režim časem upravit podle individuální potřeby a profesionálního posouzení osoby podávající nebo dohlížející na podávání prostředků, a že tato zde uvedená dávkovací rozmezí jsou pouze příkladná a nejsou zamýšleny k vymeze-
- 35

ní rozsahu nebo použití nárokovaných sloučenin. Účinná složka se může podat najednou, nebo se může rozdělit do několika menších dávek podaných v různých časových intervalech.

Výhodným způsobem podání účinné sloučeniny k systémovému dodání je perorální podání. Perorální prostředky budou obvykle zahrnovat inertní ředidlo nebo požitelnou nosnou látku. Mohou se uzavřít do želatinových tobolek nebo slisovat do tablet. Pro účel perorálního terapeutického podání se účinná sloučenina může zpracovat spolu s excipienty a použít ve formě tablet, pastilek nebo tobolek. Jako součást prostředku mohou být zahrnuty farmaceuticky přijatelná pojiva a/nebo adjuvantní látky.

Tablety, dražé, tobolky, pastilky a podobně mohou obsahovat některou z následujících složek nebo sloučenin podobné povahy: pojivo, jako například mikrokrytalickou celulózu, tragan nebo želatinu, excipient, jako například škrob nebo laktózu, rozvolňovadlo, jako například kyselinu alginovou, Primogel nebo kukuřičný škrob, vlhčivo, jako například stearan hořečnatý nebo Sterotes, kluznou látku, jako například koloidní oxid křemičitý, sladidlo, jako například sacharózu nebo sacharin nebo ochucovadlo, jako například peppermint, methylsalicylát nebo pomerančovou příchut'.

Jestliže je dávkovou formou tobolka, může kromě látek výše uvedeného typu obsahovat kapalnou nosnou látku, jako například mastný olej. Navíc mohou dávkové formy obsahovat různé jiné látky, které modifikují fyzickou podobu dávkové formy, například potah cukrem, šelakem nebo jinými enterálními látkami.

Sloučeniny nebo jejich soli se mohou podat jako součást elixíru, suspenze, sirupu, oplatky, žvýkačky a podobně. Sirup může kromě účinných sloučenin obsahovat sacharózu jako sladidlo a určitá konzervační činidla, barviva a ochucovadla.

Sloučenina se také může smísit s jinými účinnými látkami, které nesnižují požadovaný účinek, nebo s látkami, které doplňují požadovaný účinek. Účinné sloučeniny se mohou podat v kombinaci s jinými léčivými používanými k ošetřování kardiovaskulárních onemocnění, která zahrnují látky snižující hladinu lipidů, jako například probukol a kyselinu nikotinovou, inhibitory agregace destiček, jako například aspirin, antitrombotické látky, jako například kumadin, blokátory vápníkových kanálů, jako například verapamil, diltiazem a nifedipin, inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE-inhibitory), jako například kaptopril a enalapril a β -blokátory, jako například propanalol, terbutalol a labetalol. Sloučeniny se také mohou podat v kombinaci s nesteroidními protizánětlivými látkami, jako například s ibuprofenem, indomethacinem, fenoprofenem, kyselinou mefenamovou, kyselinou flufenamovou a sulindakem. Sloučenina se také může podat s kortikosteroidy.

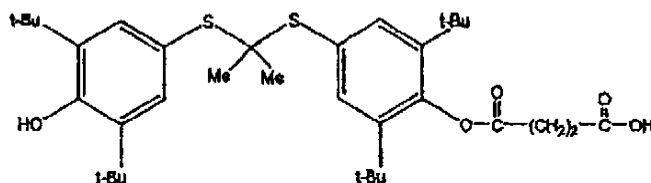
Roztoky nebo suspenze použité k parenterální, intradermální, subkutánní nebo topické aplikaci mohou obsahovat následující složky: sterilní ředidlo, jako například vodu pro injekci, roztok chloridu sodného, ztužené oleje, polyethylenglykoly, glycerin, propylenglykol nebo jiná syntetická rozpouštědla, antibakteriální látky, jako například benzylalkohol nebo methylparabeny, antioxidanty, jako například kyselinu askorbovou nebo disířičitan sodný, chelatační činidla, jako například kyselinu ethylendiamintetraoctovou, pufrý, jako například acetáty, citráty nebo fosfáty a činidla k úpravě tonicity, jako například chlorid sodný nebo dextrózu. pH se může upravit kyselinami nebo zásadami, jako například kyselinou chlorovodíkovou nebo hydroxidem sodným. Paranterální přípravek se může uzavřít do ampulí, jednorázových injekcí nebo vícedávkových lahviček ze skla nebo z plastu.

Pokud se podávají intravenózně, jsou upřednostňovanými nosnými látkami fyziologický roztok chloridu sodného, bakteriostatická voda, Cremophor ELTM (BASF, Parsippany, NJ) nebo roztok chloridu sodného pufovaný fosfátem.

- V upřednostňovaném ztělesnění se účinné sloučeniny připravují s nosnými látkami, které ochrání sloučeninu proti rychlé eliminaci z těla, jako například přípravek s řízeným uvolňováním zahrnující implantáty a dopravní systémy s mikroenkapsulací. Mohou se použít biodegradovatelné, biokompatibilní polymery, jako například ethylenvinilacetát, polyanhydridy, kyselina polyglykolová, kolagen, polyorthoestery a kyselina polymléčná. Způsoby přípravy takových přípravků budou 5
známy odborníkovi v oboru. Látky se mohou také obchodně získat od společnosti Alza Corporation a Nova Pharmaceuticals, Inc. Suspenze liposomů (včetně liposomů s monoklonálními protilátkami k virovým antigenům směřovaných do infikovaných buněk) se také upřednostňují jako farmaceuticky přijatelné nosné látky. Tyto se mohou připravit způsoby známými odborníkovi 10
v oboru, například jak je popisováno v patentu US 4 522 811 (který je začleněn na tomto místě celkovým odkazem). Liposomové přípravky se mohou připravit například rozpuštěním příslušných lipidů (jako například stearylfosfatidylethanolaminu, staroylfosfatidylcholinu, arachidoyl-
fosfatidylcholinu a cholesterolu) v anorganickém rozpouštědle, které se potom odpaří a zanechá po sobě tenký film suchého lipidu na povrchu obalu. Potom se do obalu vpraví vodný roztok 15
sloučeniny. Obal se potom ručně otáčí, aby se uvolnila tuková látka ze stran obalu a aby se rozpýtily agregáty lipidů, čímž se vytvoří liposomová suspenze. Vhodná vehikula nebo nosné látky k topické aplikaci se mohou připravit běžnými způsoby, jako například lotia, suspenze, mazání, krémy, gely, tinktury, spreje, prášky, pasty, transdermální systémy s pozvolným uvolňováním, 20
čípky k aplikaci na sliznici konečníku, pochvy, nosu nebo úst. Kromě dalších látek uvedených výše pro systémové podání se mohou k přípravě topických prostředků použít zahušťovadla, změkčovadla a stabilizátory. Příklady zahušťovadel zahrnují petrolatum, vosk z ovčí vlny, xanthanovou gumu nebo polyethylen, humektantů například sorbitol, emolientů například minerální olej, lanolin a jeho deriváty nebo skvalen.
- 25 Modifikace a obměny tohoto vynálezu týkající se sloučenin, které snižují supresi VCAM-1 a způsoby léčby onemocnění zprostředkovaných expresí VCAM-1 budou jasné odborníkovi v oboru z předchozího detailního popisu tohoto vynálezu. Tyto modifikace a obměny jsou zamýšleny k přijetí do oblasti připojených nároků.

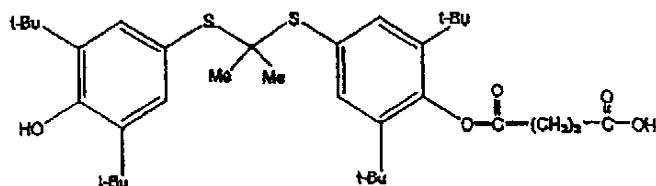
PATENTOVÉ NÁROKY

1. Sloučenina vzorce



nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

2. Farmaceutický prostředek pro léčení nemoci zprostředkované expresí VCAM-1, vyznačující se tím, že obsahuje účinné množství sloučeniny vzorce



nebo její farmaceuticky přijatelné soli a farmaceuticky přijatelný nosič.

3. Farmaceutický prostředek podle nároku 2, **vyznačující se tím**, že nemocí je kardiovaskulární onemocnění.
- 5 4. Farmaceutický prostředek podle nároku 3, **vyznačující se tím**, že kardiovaskulární onemocnění je vybráno ze souboru sestávajícího z aterosklerózy, postangioplastické restenózy, onemocnění koronárních arterií, angíny a onemocnění malých arterií.
- 10 5. Farmaceutický prostředek podle nároku 3, **vyznačující se tím**, že kardiovaskulárním onemocněním je ateroskleróza.
6. Farmaceutický prostředek podle nároku 2, **vyznačující se tím**, že nemocí je zánětlivé onemocnění.
- 15 7. Farmaceutický prostředek podle nároku 6, **vyznačující se tím**, že zánětlivé onemocnění je vybráno ze souboru sestávajícího z revmatoidní artritidy, osteoartritidy, astmatu, dermatitidy, roztroušené sklerózy a lupénky.
- 20 8. Farmaceutický prostředek podle nároku 3, **vyznačující se tím**, že obsahuje tuto sloučeninu v kombinaci s jiným kardiovaskulárním léčivem vybraným ze souboru sestávajícího z látky snižující hladinu lipidů, inhibitorů agregace destiček, antitrombotických látek, blokátorů vápníkových kanálů, inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE) a β -blokátorů.
- 25 9. Farmaceutický prostředek podle nároku 6, **vyznačující se tím**, že tato sloučenina je v kombinaci s jiným protizánětlivým léčivem.
10. Farmaceutický prostředek podle nároku 2, **vyznačující se tím**, že je ve formě dávkové jednotky.
- 30 11. Farmaceutický prostředek podle nároku 10, **vyznačující se tím**, že dávkovou jednotkou jsou tablety, pilulky, pastilky nebo tobolky.
12. Farmaceutický prostředek podle nároku 10, **vyznačující se tím**, že dávková jednotka obsahuje mezi 5 a 1500 mg této sloučeniny.
- 35 13. Farmaceutický prostředek podle nároku 10, **vyznačující se tím**, že dávková jednotka obsahuje mezi 25 a 750 mg této sloučeniny.
- 40 14. Farmaceutický prostředek podle nároku 2, **vyznačující se tím**, že farmaceuticky přijatelný nosič je vhodný pro orální dodávání.
15. Farmaceutický prostředek podle nároku 2, **vyznačující se tím**, že farmaceuticky přijatelný nosič je vhodný pro dodávání inhalací.
- 45 16. Farmaceutický prostředek podle nároku 2, **vyznačující se tím**, že farmaceuticky přijatelný nosič je vhodný pro intravenózní dodávání.
17. Farmaceutický prostředek podle nároku 2, **vyznačující se tím**, že farmaceuticky přijatelný nosič je vhodný pro parenterální dodávání.
- 50 18. Farmaceutický prostředek podle nároku 2, **vyznačující se tím**, že farmaceuticky přijatelný nosič je vhodný pro intraperitoneální dodávání.

19. Farmaceutický prostředek podle nároku 2, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že farmaceuticky přijatelný nosič je vhodný pro subkutánní dodávání.

5 20. Farmaceutický prostředek podle nároku 2, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že farmaceuticky přijatelný nosič je vhodný pro topické dodávání.

21. Farmaceutický prostředek podle nároku 2, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že farmaceuticky přijatelný nosič je vhodný pro intramuskulární dodávání.

10

Konec dokumentu

15