ČESKÁ A SLOVENSKÁ FEDERATIVNÍ REPUBLIKA
(19)

FEDERÁLNÍ ÚŘAD PRO VYNÁLEZY

ZVEŘEJNĚNÁ PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(12)

(21) 02148-91.R

(13) A3

(22) 11.07.91

(32) 13.07.90, 15.01.91

(31) 90/0402034, 91/1400079

(33) EP, EP

5(51) C 07 D 405/10,
A 61 K 31/35,
31/47
//(C 07 D 405/10,
215:36,
309:02)

(40) 19.02.92

(71) I.C.I. -Pharma, Cergy Cedex, FR
IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES PLC, Londýn, GB

(72) Bruneau Pierre André Raymond, Reims Cedex, FR

(54) Thioxoheterocyklické sloučeniny, způsob jejich výroby a jejich použití jako léčiv

(57) Thioxoheterocyklické sloučeniny obecného vzorce I, kde Q představuje desetičlenný bicyklický heterocyklický zbytek, obsahující jeden nebo dva dusíkové heteroatomy, který nese 1 nebo 2 thioxosubstituenty a který je popřípadě dále substituován; A^1 představuje přímou vazbu k X^1 nebo alkylenskupinu s 1 až 3 atomy uhlíku; X^1 představuje oxy, thio, sulfinyl, sulfonyl nebo imino; Ar představuje popřípadě substituovaný fenylen nebo pyridylen; R^1 představuje alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, alkenyl se 3 až 4 atomy uhlíku nebo alkinyl se 3 až 4 atomy uhlíku a R^2 a R^3 dohromady tvoří skupinu $-A^2-X^2-X^3$, která spolu s atomem uhlíku, k němuž jsou připojeny zbytky A^2 a A^3, definuje kruh obsahující 5 až 7 kruhových atomů, přičemž A^2 a A^3 představuje vždy alkylen s 1 až 3 atomy uhlíku a X^2 představuje oxy, thio, sulfinyl nebo sulfonyl; a jejich farmaceuticky vhodné soli. Sloučeniny obecného vzorce I jsou inhibitory enzymu 5-lipooxygenázy.

PV 2148-91R

Thioxoheterocyklické sloučeniny, způsob jejich výroby a jejich použití jako léčiv

Oblast techniky

Tento vynález se týká nových thioxoheterocyklických sloučenin a zejména nových thioxoheterocyklických sloučenin, které slouží jako inhibitory enzymu 5-lipoxygenázy (dále označované zkratkou 5-LO). Vynález se také týká způsobů výroby těchto thioxoheterocyklických sloučenin a nových farmaceutických přípravků na jejich bázi. Do rozsahu vynálezu spadá i použití těchto thioxoheterocyklických sloučenin pro léčení různých zánětlivých a/nebo alergických chorob, na nichž se podílejí přímé nebo nepřímé produkty oxidace kyseliny arachidonové, katalyzované 5-LO. Konečně se vynález týká výroby nových léčiv a jejich použití.

Jak již bylo uvedeno výše, dále popsané thioxoheterocyklické sloučeniny jsou inhibitory 5-LO, což je enzym, o němž je známo, že se podílí na katalýze oxidace kyseliny arachidonové, za vzniku kaskádového procesu vedoucího k fyziologicky aktivním leukotrienům, jako je leukotrien B_4 (LTB_4) a peptidolipidových leukotrienů, jako je leukotrien C_4 (LTC_4) a leukotrien D_4 (LTD_4), a různých metabolitů.

Dosavadní stav techniky

Biosyntetický vztah a fyziologické vlastnosti leukotrienů jsou souhrnně uvedeny v publikaci G. W. Taylor a S. R. Clarke, Trends in Pharmocological Sciences, 1986, 7, 100 - 103. O leukotrienech a jejich metabolitech se uvádí, že se podílejí na vzniku a rozvoji různých zánětlivých a alergických chorob, jako je zánět kloubů (zejména reumatiodní artritida, osteoartridita a dna), zánět gastrointestinálního traktu (zejména zánět střev, vředová kolitida a gastritida), choroby kůže (zejména lupenka,

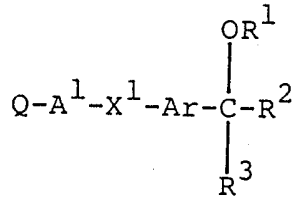
PŘÍL.
ÚŘAD PRO VYNÁLEZY A OBJEVY
1. VII. 91
DOŠLO

ekzém a dermatitida), choroby dýchacího ústrojí (zejména astma, bronchitida, alergická rinitida) a na vzniku a rozvoji různých kardiovaskulárních a cerebrovaskulárních poruch, jako je infarkt myokardu, angina a periferální vaskulární choroba. Leukotrieny jsou kromě toho mediátory zánětlivých chorob, což je způsobeno jejich schopností modulovat funkci lymfocytů a leukocytů. Jiné fyziologicky účinné metabolity kyseliny arachidonové, jako jsou prostaglandiny a tromboxany vznikají působením enzymu cyklooxygenázy na kyselinu arachidonovou.

Nyní se v souvislosti s vynálezem zjistilo, že určité thioxoheterocyklické sloučeniny jsou účinné jako inhibitory enzymu 5-LO a tedy inhibitory biosyntézy leukotrienů. Tyto sloučeniny jsou tedy užitečné jako léčiva vhodná pro léčení například alergických chorob, lupenky, astma, kardiovaskulárních a cerebrovaskulárních chorob a/nebo zánětlivých a artritických chorob, které jsou zprostředkovány úplně nebo zčásti jedním nebo více leukotrieny.

Podstata vynálezu

Předmětem vynálezu jsou thioxohererocyklické sloučeniny obecného vzorce I



(I)

kde

Q představuje desetičlenný bicyklický heterocyklický zbytek obsahující 1 nebo 2 dusíkové heteroatomy, který nese 1 nebo 2 thioxosubstituenty, přičemž tento heterocyklický zbytek popřípadě nese 1, 2 nebo 3 další substituenty, zvolené ze souboru zahrnujícího halogeny, hydroxy, kyano, amino, alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy s 1 až 4 atomy

uhlíku, fluoralkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylamino s 1 až 4 atomy uhlíku, dialkylamino s 1 až 4 atomy uhlíku v každém alkylovém zbytku, aminoalkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylaminoalkyl s 1 až 4 atomy uhlíku v každém z alkylových zbytků, dialkylaminoalkyl s 1 až 4 atomy uhlíku v každém z alkylových zbytků, fenyl a fenylalkyl s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylovém zbytku, přičemž tento fenylový nebo fenylalkylový substituent s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylovém zbytku popřípadě nese substituent zvolený ze souboru zahrnujícího halogeny, alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku a alkoxy s 1 až 4 atomy uhlíku;

A^1 představuje přímou vazbu k X^1 nebo alkylen s 1 až 3 atomy uhlíku;

X^1 představuje oxy, thio, sulfinyl, sulfonyl nebo imino;

Ar představuje fenylen, popřípadě nesoucí jeden nebo dva substituenty zvolené ze souboru zahrnujícího halogeny, hydroxy, amino, nitro, kyano, karbamoyl, ureido, alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylamino s 1 až 4 atomy uhlíku, dialkylamino s 1 až 4 atomy uhlíku v každém z alkylových zbytků, fluoralkyl s 1 až 4 atomy uhlíku a alkanoylamino se 2 až 4 atomy uhlíku; nebo Ar představuje pyridylen;

R^1 představuje alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, alkenyl se 3 až 4 atomy uhlíku nebo alkinyl se 3 až 4 atomy uhlíku; a

R^2 a R^3 dohromady tvoří skupinu obecného vzorce $-A^2-X^2-A^3-$, která spolu s atomem uhlíku, k němuž jsou zbytky A^2 a A^3 připojeny, definuje kruh obsahující 5 až 7 kruhových atomů, přičemž

A^2 a A^3, které jsou stejné nebo různé, jednotlivě představují alkylen s 1 až 3 atomy uhlíku a

X^2 představuje oxy, thio, sulfinyl nebo sulfonyl, přičemž tento kruh může nést 1, 2 nebo 3 substituenty, které jsou stejné nebo různé a jsou zvoleny

ze souboru zahrnujícího hydroxy, alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku a alkoxy s 1 až 4 atomy uhlíku; nebo

R^1 a R^2 dohromady představují skupinu obecného vzorce $-A_2-X_2-A_3-$, která spolu s atomem kyslíku, k němuž je zbytek A^2 připojen a spolu s atomem uhlíku, k němuž je připojen zbytek A^3, definuje kruh obsahující 5 až 7 kruhových atomů, přičemž

A^2 a A^3, které jsou stejné nebo různé, jednotlivě představují alkylen s 1 až 3 atomy uhlíku a

X^2 představuje oxy, thio, sulfinyl nebo sulfonyl,

přičemž tento kruh může nést 1, 2 nebo 3 alkylové substituenty s 1 až 4 atomy uhlíku; a

R^3 představuje alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, alkenyl se 2 až 4 atomy uhlíku nebo alkinyl se 2 až 4 atomy uhlíku;

nebo jejich farmaceuticky vhodné soli.

Pod generickým označením alkyl se v tomto popisu rozumějí alkylové skupinu jak s přímým, tak s rozvětveným řetězcem. Pokud se však používá individuálních označení alkylových skupin, jako je například propyl, rozumí se jím verze s přímým řetězcem. Pro označení jednotlivých alkylskupin s rozvětveným řetězcem se potom používá příslušných specifických názvů označujících jen tyto rozvětvené verze, jako například isopropyl. Podobná konvence se vztahuje i k jiným generickým názvům.

Je třeba chápat, že pokud některá ze sloučenin obecného vzorce I, definovaného shora, se může vyskytovat v různých tautomerních formách, přičemž znázorněný vzorec představuje pouze jednu z těchto nových tautomerních forem, spadají do rozsahu tohoto vynálezu jakékoliv tautomerní formy sloučenin obecného vzorce I, které inhibují 5-LO. Sloučeniny obecného vzorce I nejsou tedy omezeny pouze na tu tautomerní formu, která je znázorněna ve vzorcích.

Dále je třeba chápat, že pokud sloučeniny obecného vzorce I definovaného shora mohou existovat ve formě opticky aktivních nebo racemických forem (v důsledku toho, že obsahují 1 nebo více substituentů, obsahujících asymetrický atom uhlíku), spadají do rozsahu vynálezu všechny tyto opticky aktivní nebo racemické formy, které inhibují 5-LO. Syntéza opticky aktivních forem se může provádět standardními technologiemi organické chemie, které jsou v tomto oboru dobře známy, například tak, že syntéza vychází z opticky aktivních výchozích látek nebo štěpením racemických forem. Podobně i inhibiční vlastnosti proti 5-LO je možno vyhodnocovat standardními laboratorními technikami, které jsou popsány dále.

Jako vhodné významy generických označení uvedených shora je možno uvést tyto významy:

Vhodným významem Q, pokud Q představuje desetičlennou bicyklickou heterocyklickou skupinu, obsahující 1 nebo 2 dusíkové heteroatomy, která nese 1 nebo 2 thioxosubstituenty, je například heterocyklický zbytek s přikondenzovanou benzoskupinou, jako například 2-thioxo-1,2-dihydrochinolinyl, 2-thioxo-1,2,-3,4-tetrahydrochinolinyl, 1-thioxo-1,2-dihydroisochinolinyl, 1-thioxo-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinyl, 4-thioxo-3,4-dihydrochinazolinyl, 2-thioxo-1,2-dihydrochinazolinyl, 2-thioxo-1,2--dihydrochinaoxalinyl, 2-thioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalinyl, 2,3-dithioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalinyl nebo 2,4-dithioxo--1,2,3,4-tetrahydrochinazolinyl, nebo například heterocyklický zbytek s přikondenzovanou pyridoskupinou jako je 2-thioxo-1,2--dihydro-1,7-naftyridinyl, 2-thioxo-1,2,3,4-tetrahydro-1,7--naftyridinyl, 2-thioxo-1,2-dihydro-1,8-naftyridinyl nebo 2-thioxo-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naftyridinyl. Heterocyklický zbytek může být připojen prostřednictvím libovolné polohy, včetně obou kruhů bicyklického heterocyklického zbytku a také prostřednictvím přítomného atomu dusíku. Heterocyklický zbytek může nést na dusíku vhodný substituent, jako je například alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, dialkylaminoalkyl s 1 až 4 atomy uhlíku v každém z alkylových zbytků, fenyl nebo fenylalkyl s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylovém zbytku, vázaný ke kterémukoliv přítomnému atomu dusíku.

Jako vhodné významy substituentů, které mohou být přítomny na zbytku Q nebo Ar nebo na fenylovém nebo fenylalkylovém substituentu (s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylu) zbytku Q, je například možno uvést

halogen:	fluor, chlor, brom a jod;
alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku:	methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl a sek-butyl;
alkoxy s 1 až 4 atomy uhlíku:	methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy a butoxy;
fluoralkyl s 1 až 4 atomy uhlíku:	fluormethyl, difluormethyl, trifluormethyl, 2-fluorethyl, 2,2,2-trifluorethyl a pentafluorethyl;
alkylamino s 1 až 4 atomy uhlíku:	methylamino, ethylamino, propylamino a butylamino; a
dialkylamino s 1 až 4 atomy uhlíku v každém z alkylů:	dimethylamino, diethylamino a dipropylamino.

Jako vhodné významy substituentů, které mohou být přítomny ve zbytku Q je například možno uvést:

aminoalkyl s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylovém zbytku:	aminomethyl, 1-aminoethyl, 2-aminoethyl, 2-aminopropyl a 3-aminopropyl;
alkylaminoalkyl s 1 až 4 atomy uhlíku v každém alkylovém zbytku:	methylaminomethyl, 2-methylaminoethyl, 3-methylaminopropyl, ethylaminomethyl a 2-ethylaminoethyl;
dialkylaminoalkyl s 1 až 4 atomy v každém alkylovém zbytku:	dimethylaminomethyl, 2-dimethylaminoethyl, 3-dimethylaminopropyl, diethylaminomethyl a 2-diethylaminoethyl;
fenylalkyl s 1 až 4 atomy v alkylovém zbytku:	benzyl, fenethyl a 3-fenylpropyl.

Jako vhodný význam zbytku A^1, pokud tento zbytek představuje alkylen s 1 až 3 atomy uhlíku, je například možno uvést methylen, ethylen nebo trimethylen.

Jako vhodné významy zbytku Ar, pokud tento zbytek představuje fenylen, je například možno uvést 1,3-fenylen nebo 1,4-fenylen.

Jako vhodné významy zbytku Ar, pokud tento zbytek představuje pyridylen, je například možno uvést 3,5-pyridylen nebo 2,6-pyridylen.

Jako vhodné významy alkanoylaminosubstituentu se 2 až 4 atomy uhlíku, který může být přítomen na zbytku Ar, je například možno uvést acetamido, propionamido nebo butyramido.

Jako vhodné významy zbytku R^1, pokud tento zbytek představuje alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, je možno například uvést methyl, ethyl, propyl nebo butyl; pokud R^1 představuje alkenyl se 3 až 4 atomy uhlíku, je jako vhodný příklad možno uvést allyl,2-butenyl nebo 3-butenyl; a pokud R^1 představuje alkinyl se 3 až 4 atomy uhlíku, je jako vhodný příklad možno uvést 2-propinyl nebo 2-butinylskupinu.

Jestliže R^2 a R^3 dohromady tvoří skupinu obecného vzorce $-A^2-X^2-A^3-$, která spolu s atomem uhlíku, k němuž jsou připojeny zbytky A^2 a A^3, definuje kruh s 5 až 7 kruhovými atomy, potom je možno jako vhodné významy zbytků A^2 nebo A^3, které jsou stejné nebo různé, jestliže tyto zbytky znamenají alkylen se 2 až 3 atomy uhlíku, uvést například methylen, ethylen nebo trimethylen. Jako vhodné významy substituentů, které mohou být přítomny na tomto 5 až 7členném kruhu, je možno uvést např.:

alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku:	methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl;
alkoxy s 1 až 4 atomy uhlíku:	methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy.

Jestliže R^1 a R^2 dohromady tvoří skupinu obecného vzorce $-A^2-X^2-A^3-$, která spolu s atomem kyslíku, k němuž je připojen zbytek A^2 a s atomem uhlíku, k němuž je připojen zbytek A^3, definuje kruh obsahující 5 až 7 kruhových atomů, potom je jako vhodné významy zbytků A^2 nebo A^3, které jsou stejné nebo různé, jestliže tyto zbytky znamenají alkylen s 1 až 3 atomy uhlíku, uvést například methylen, ethylen nebo trimethylen. Jako vhodné významy alkylových substituentů s 1 až 4 atomy uhlíku, které mohou být přítomny na tomto pěti až sedmičlenném kruhu, je například možno uvést methyl, ethyl, propyl, isopropyl a butyl.

Jako vhodné významy zbytku R^3, pokud tento zbytek představuje alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, je například možno uvést methyl, ethyl, propyl nebo butyl. Pokud tento zbytek představuje alkenyl se 2 až 4 atomy uhlíku, je jako příklad R^3 možno uvést vinyl, allyl, 2-butenyl nebo 3-butenyl. Pokud R^3 představuje alkinyl se 2 až 4 atomy uhlíku, je jako jeho vhodný příklad možno uvést ethinyl, 2-propinyl nebo 2-butinyl.

Jako vhodné farmaceuticky přijatelné soli s thioxoheterocyklickými sloučeninami podle vynálezu je například možno uvést adiční soli sloučenin podle vynálezu s kyselinami, pokud jsou tyto thioxoheterocyklické sloučeniny dostatečně bázické, jako například adiční soli s anorganickými nebo organickými kyselinami, například kyselinou chlorovodíkovou, bromovodíkovou, sírovou, fosforečnou, trifluoroctovou, citronovou nebo maleinovou. Sem také spadají farmaceuticky vhodné soli bicyklických heterocyklických sloučenin podle vynálezu, které jsou dostatečně kyselé, s alkalickými kovy, například sodné nebo draselné soli, s kovy alkalických zemin, například vápenaté nebo horečnaté soli, amonné soli nebo soli s organickými bázemi, které jsou schopny poskytnout fyziologicky přijatelný kationt, například soli s methylaminem, dimethylaminem, trimethylaminem, piperidinem, morfolinem nebo tris-(2-hydroxyethyl)aminem.

Jako konkrétní nové sloučeniny podle vynálezu je například možno uvést thioxoheterocyklické sloučeniny obecného vzorce I, kde

(a) Q představuje desetičlenný heterocyklický zbytek obsahující přikondenzovanou benzoskupinu, obsahující jeden nebo dva dusíkové heteroatomy, nesoucí jeden thioxosubstituent, přičemž tento heterocyklický zbytek popřípadě nese 1, 2 nebo 3 substituenty, které jsou definovány shora, jakožto další substituenty zbytku Q; a A^1, X_1, Ar, R^1, R^2 a R^3 mají shora uvedený význam;

(b) Q představuje 2-thioxo-1,2-dihydrochinolinyl nebo 2-thioxo--1,2,3,4-tetrahydrochinolinyl přičemž tento heterocyklický zbytek popřípadě nese 1, 2 nebo 3 substituenty, které jsou definovány shora, jakožto další substituenty zbytku Q; a A^1, X^1, Ar, R^1, R^2 a R^3 mají shora uvedený význam;

(c) Q představuje 2-thioxo-1,2-dihydrochinolin-5-yl, 2-thioxo--1,2-dihydrochinolin-6-yl, 2-thioxo-1,2-dihydrochinolin-7-yl, 2-thioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-5-yl, 2-thioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-6-yl nebo 2-thioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-7-yl, přičemž tento heterocyklický zbytek popřípadě nese 1, 2 nebo 3 substituenty, které jsou definovány shora, jakožto další substituenty zbytku Q; a A^1, X_1, Ar, R^1, R^2 a R^3 mají shora uvedený význam;

(d) A^1 představuje přímou vazbu k X^1 a X^1 představuje oxy, thio, sulfinyl nebo sulfonyl; a Q, Ar, R^1, R^2 a R^3 mají shora uvedený význam;

(e) A^1 představuje methylen a X^1 představuje oxy, thio, sulfinyl nebo sulfonyl; a Q, Ar, R^1, R^2 a R^3 mají shora uvedený význam;

(f) Ar představuje 1,3-fenylen nebo 1,4-fenylen, který popřípadě nese 1 nebo 2 substituenty zvolené ze souboru zahrnujícího

fluor, chlor, hydroxy, amino, nitro, ureido, methyl, methoxy, methylamino, dimethylamino, trifluormethyl a acetamido a Q, A^1, X^1, R^1, R^2 a R^3 mají shora uvedený význam;

(g) Ar představuje 3,5-pyridylen; a Q, A^1, X^1, R^1, R^2 a R^3 mají shora uvedený význam;

(h) R^1 představuje methyl, ethyl, allyl nebo 2-propinyl a Q, A^1, X^1, Ar, R^2 a R^3 mají shora uvedený význam;

(i) R^2 a R^3 dohromady tvoří skupinu obecného vzorce $-A^2-X^2-A^3-$, která spolu s atomem uhlíku, k němuž jsou připojeny zbytky A^2 a A^3, definuje kruh obsahující 5 až 7 kruhových atomů, přičemž A^2 a A^3 jsou stejné nebo různé a každý z nich představuje methylen, ethylen nebo trimethylen a X^2 představuje oxy, přičemž tento kruh popřípadě nese 1 nebo 2 substituenty zvolené ze souboru zahrnujícího hydroxy, methyl, ethyl, propyl, methoxy a ethoxy; a Q, A^1, X^1, Ar a R^1 mají shora uvedený význam; nebo

(j) R^1 a R^2 dohromady tvoří skupinu obecného vzorce $-A^2-X^2-A^3-$, která spolu s atomem kyslíku, k němuž je připojen zbytek A^2 a atomem uhlíku, k němuž je připojen zbytek A^3, definuje kruh obsahující 5 až 7 kruhových atomů, přičemž A^2 a A^3, které jsou stejné nebo různé, představují vždy methylen nebo ethylen a X^2 představuje oxy, přičemž tento kruh popřípadě nese 1, 2 nebo 3 substituenty zvolené ze souboru zahrnujícího methyl, ethyl a propyl a R^3 představuje methyl nebo ethyl; a Q, A^1, X^1 a Ar mají shora uvedený význam;

nebo jejich farmaceuticky vhodné soli.

Přednostními sloučeninami podle vynálezu jsou thioxoheterocyklické sloučeniny obecného vzorce I, kde

Q představuje 2-thioxo-1,2-dihydrochinolinyl nebo 2-thioxo-1,2,-3,4-tetrahydrochinolinyl, který popřípadě nese 1, 2 nebo 3 substituenty zvolené ze souboru zahrnujícího fluor, chlor, brom, hydroxy, kyano, amino, methyl, ethyl, propyl, methoxy, trifluormethyl, 2-fluorethyl, 2,2,2-trifluorethyl, 2-methylaminomethyl, 2-dimethylaminomethyl, fenyl a benzyl, přičemž fenylový nebo benzylový substituent popřípadě nese substituent zvolený ze souboru zahrnujícího chlor, methyl a methoxy;

A^1 představuje přímou vazbu k X^1 nebo methylen;

X^1 představuje oxy, thio, sulfinyl nebo sulfonyl;

Ar představuje 1,3-fenylen nebo 1,4-fenylen, který popřípadě nese 1 nebo 2 substituenty zvolené ze souboru zahrnujícího fluor, chlor, hydroxy, amino, nitro, ureido, methoxy, dimethylamino, trifluormethyl a acetamido; nebo Ar představuje 3,5-pyridylen;

R^1 představuje methyl, ethyl, allyl nebo 2-propinyl a

R^2 a R^3 dohromady tvoří skupinu obecného vzorce $-A^2-X^2-A^3-$, která spolu s atomem uhlíku, k němuž jsou vázány zbytky A^2 a A^3, definuje kruh, obsahující 5 nebo 6 kruhových atomů, přičemž A^2 představuje ethylen, A^3 představuje methylen nebo ethylen a X^2 představuje oxy, přičemž tento kruh popřípadě nese jeden nebo dva substituenty zvolené ze souboru zahrnujícího methyl, ethyl, propyl, methoxy, ethoxy; nebo

R^1 a R^2 dohromady tvoří skupinu obecného vzorce $-A^2-X^2-A^3-$, která společně s atomem kyslíku k němuž je připojen zbytek A^2 a atomem uhlíku, k němuž je připojen zbytek A^3, definuje kruh, k němuž je připojeno 5 nebo 6 kruhových atomů, přičemž A^2 představuje methylen, A^3 představuje methylen nebo ethylen a X^2 představuje oxy, přičemž tento kruh popřípadě nese 1, 2 nebo 3 substituenty zvolené ze souboru zahrnujícího methyl, ethyl a propyl; a

R^3 představuje methyl nebo ethyl;

nebo jejich farmaceuticky vhodné soli.

Dalšími přednostními sloučeninami podle vynálezu jsou thioxoheterocyklické sloučeniny obecného vzorce I, kde

Q představuje 2-thioxo-1,2-dihyrochinolin-6-yl nebo 2-thioxo--1,2,3,4-tetrahydrochinolin-6-yl, který popřípadě nese 1 nebo 2 substituenty zvolené ze souboru zahrnujícího fluor, chlor, methyl, ethyl, propyl, 2-fluorethyl, 2-dimethylaminoethyl, fenyl a benzyl;

A^1 představuje přímou vazbu k X^1 nebo methylen;

X^1 představuje oxy, thio, sulfinyl nebo sulfonyl;

Ar představuje 1,3-fenylen nebo 1,4-fenylen, který popřípadě nese 1 nebo 2 substituenty zvolené ze souboru zahrnujícího fluor, hydroxy, amino, nitro, ureido, methoxy, dimethylamino, trifluormethyl a acetamido nebo Ar představuje 3,5-pyridylen;

R^1 představuje methyl, ethyl, allyl nebo 2-propinyl; a

R^2 a R^3 dohromady tvoří skupinu obecného vzorce $-A^2-X^2-A^3$, která společně s atomem uhlíku, k němuž jsou připojeny zbytky A^2 a A^3, definuje kruh obsahující 5 nebo 6 kruhových atomů, přičemž A^2 představuje ethylen, A^3 představuje methylen nebo ethylen a X^2 představuje oxy, přičemž tento kruh popřípadě nese 1 nebo 2 substituenty zvolené ze souboru zahrnujícího methyl nebo ethyl; nebo

R^1 a R^2 dohromady tvoří skupinu obecného vzorce $-A^2-X^2-A^3-$, která společně s atomem kyslíku, k němuž je vázán zbytek A^2 a atomem uhlíku, k němuž je vázán zbytek A^3, definuje kruh obsahující 5 kruhových atomů, přičemž A^2 představuje methylen, A^3 představuje methylen a X^3 představuje oxy, přičemž tento kruh popřípadě nese 1, 2 nebo 3 substituenty zvolené ze souboru zahrnujícího mthyl a ethyl a

R^3 představuje methyl nebo ethyl;

nebo jejich farmaceuticky vhodné soli.

Ještě dalšími přednostními sloučeninami podle vynálezu jsou thioxoheterocyklické sloučeniny obecného vzorce I, kde

Q představuje 2-thioxo-1,2-dihydrochinolin-6-yl nebo 2-thioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-6-yl, který popřípadě nese jeden substituent, kterým může být methyl nebo ethyl;

A^1 představuje přímou vazbu k X^1 nebo methylen;

X^1 představuje oxy, thio, sulfinyl nebo sulfonyl;

Ar představuje 1,3-fenylen, který popřípadě nese 1 nebo 2 substituenty zvolené ze souboru zahrnujícího fluor, methoxy, trifluormethyl;

R^1 představuje methyl, ethyl nebo allyl; a

R^2 a R^3 dohromady tvoří skupinu obecného vzorce $-A^2-X^2-A^3-$, která společně s atomem uhlíku, k němuž jsou připojeny zbytky A^2 a A^3, definuje kruh obsahující 5 nebo 6 kruhových atomů uhlíku, přičemž A^2 představuje ethylen, A^3 představuje methylen nebo ethylen a X^2 představuje oxy, přičemž tento kruh popřípadě nese substituent zvolený ze souboru zahrnujícího methyl, ethyl, propyl a methoxy;

nebo jejich farmaceuticky vhodné soli.

Ještě dalšími přednostními sloučeninami podle vynálezu jsou thioxoheterocyklické sloučeniny obecného vzorce I, kde

Q představuje 1-methyl-2-thioxo-1,2-dihydrochinolin-6-yl nebo 1-methyl-2-thioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-6-yl;

A^1 představuje methylen;

X^1 představuje oxy;

Ar představuje 1,3-fenylen nebo 5-fluor-1,3-fenylen;

R^1 představuje methyl; a

R^2 a R^3 dohromady tvoří skupinu obecného vzorce $-A^2-X^2-A^3-$, která společně s atomem uhlíku, k němuž jsou připojeny zbytky A^2 a A^3, definuje kruh obsahující 6 kruhových atomů uhlíku, přičemž A^2 a A^3 představuje vždy ethylen a X^2 představuje oxy, přičemž tento kruh popřípadě nese methylový nebo ethylový substituent v alfa-poloze vzhledem ke zbytku X^2;

nebo jejich farmaceuticky vhodné soli.

Ještě další přednostní sloučeniny podle vynálezu zahrnují thioxoheterocyklické sloučeniny obecného vzorce I, kde

Q představuje 1-methyl-2-thioxo-1,2-dihydrochinolin-6-yl nebo 1-methyl-2-thioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-6-yl;

A^1 představuje methylen; a

X^1 představuje oxy;

nebo

A^1 představuje přímou vazbu k X^1; a

X^1 představuje thio;

Ar představuje 1,3-fenylen nebo 5-fluor-1,3-fenylen;

R^1 představuje methyl; a

R^2 a R^3 dohromady tvoří skupinu obecného vzorce $-A^2-X^2-A^3-$, která společně s atomem uhlíku, k němuž jsou zbytky A^2 a A^3 připojeny, definuje kruh obsahující 6 kruhových atomů, přičemž A^2 a A^3 představuje vždy ethylen a X^2 představuje oxy, přičemž tento kruh popřípadě nese methylový nebo ethylový substituent v alfa-poloze k X^2;

nebo jejich farmaceuticky vhodné soli.

Jako konkrétní sloučeniny podle vynálezu, kterým se dává obzvláštní přednost, je například možno uvést následující thioxoheterocyklické sloučeniny obecného vzorce I nebo jejich farmaceuticky vhodné soli:

4-/5-fluor-3-(1-methyl-2-thioxo-1,2-dihydrochinolin-6-ylmethoxy)-fenyl/-4-methoxytetrahydropyran a 4-/5-fluor-3-(1-methyl-2-thioxo--1,2,3,4-tetrahydrochinolin-6-ylmethoxy)fenyl/-4-methoxytetrahydropyran a jejich farmaceuticky vhodné soli.

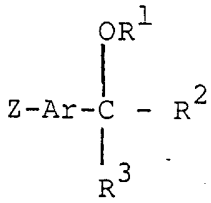
Další thioxoheterocyklickou sloučeninou obecného vzorce I, které se dává přednost je 4-/5-fluor-3-(1-methyl-2-thioxo-1,2,3,4--tetrahydrochinolin-6-ylthio)fenyl/-4-methoxytetrahydropyran a jeho farmaceuticky vhodné soli.

Thioxoheterocyklické sloučeniny obecného vzorce I podle vynálezu nebo jejich farmaceuticky vhodné soli se mohou připravovat jakýmikoliv postupy, kterých je možno používat pro přípravu strukturně příbuzných sloučenin. Tyto postupy rovněž spadají do rozsahu tohoto vynálezu a jsou ilustrovány následujícími reprezentativními příklady, v nichž, pokud není uvedeno jinak, Q, A^1, X^1, Ar, R^1, R^2 a R^3 mají shora uvedený význam. Při přípravě sloučenin obecného vzorce I se tedy postupuje tak, že se:

(a) Sloučenina obecného vzorce

$$Q\text{-}A^1\text{-}X^1\text{-}H$$

kde obecné symboly mají shora uvedený význam, kondenzuje se sloučeninou obecného vzorce II



(II)

kde Z představuje odštěpitelnou skupinu a ostatní symboly mají shora uvedený význam, přičemž, jestliže je ve skupině Q, Ar, R^2 nebo R^3 přítomna aminoskupina, alkylaminoskupina nebo hydroxyskupina, je tato amino, alkylamino nebo hydroxyskupina popřípadě chráněna konvenční chránící skupinou nebo alternativně chráněna být nemusí, načež se popřípadě konvenčními prostředky odštěpí všechny nežádoucí chránící skupiny ve zbytcích Q, Ar, R^2 nebo R^3.

Jako vhodnou odštěpitelnou skupinu Z je například možno uvést halogen nebo sulfonyloxyskupinu, například fluor, chlor, brom, jod, methansulfonyloxyskupinu nebo para-toluensulfonyloxyskupinu.

Vhodnou bází pro kondenzaci je například uhličitan, alkoxid s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxid nebo hydrid alkalického kovu nebo kovu alkalických zemin, například uhličitan sodný, uhličitan draselný, ethoxid sodný, butoxid sodný, hydroxid sodný, hydroxid draselný, natriumhydrid nebo kaliumhydrid, nebo organokovové báze, jako je alkylithium s 1 až 4 atomy uhlíku, například n-butylithium. Kondenzační rekace se účelně provádí ve vhodném inertním rozpouštědle nebo ředidle, například N,N-dimethylformamidu, N,N-dimethylacetamidu, N-methypyrrolidin-2-onu, dimethylsulfoxidu, acetonu, 1,2-dimethoxymethanu nebo tetrahydrofuranu při teplotě v rozmezí například od 10 do 150°C, účelně při 100°C nebo při teplotě blízké 100°C.

Reakce se účelně provádí v přítomnosti vhodného katalyzátoru, například kovového katalyzátoru, například palladia ve valenčním stavu 0 nebo mědi ve valenčním stavu 1, jako například tetrakis(trifenylfosfin)palladia, chloridu měďného nebo bromidu měďného.

Vhodnou chránící skupinou aminoskupiny nebo alkylamino skupiny je například acylová skupina jako alkanoylskupina se 2 až 4 atomy uhlíku (zejména acetyl), alkoxykarbonylskupina s 1 až 4 atomy uhlíku (zejména methoxykarbonyl, ethoxykarbonyl nebo terc-butoxykarbonyl), arylmethoxykarbonylskupina (zejména benzyloxykarbonyl) nebo aroylskupina (zejména benzoyl). Podmínky používané při odstraňování těchto chránících skupin (deprotekci) se samozřejmě mění v závislosti na druhu chránící skupiny. Tak například acylskupinu, jako alkanoyl nebo alkoxykarbonyl nebo aroylskupinu je možno odstraňovat hydrolýzou, pomocí vhodné báze, jako hydroxidu alkalického kovu, například hydroxidu lithného nebo hydroxidu sodného. Alternativně je možno acylové skupiny, jako například terc-butoxykarbonylskupinu odštěpovat působením vhodné kyseliny, jako kyseliny chlorovodíkové, sírové nebo fosforečné nebo kyseliny trifluoroctové. Arylmethoxykarbonylskupinu, jako benzyloxykarbonylskupinu je například možno odštěpovat hydrogenací za použití katalyzátoru, jako je palladium na aktivním uhlí.

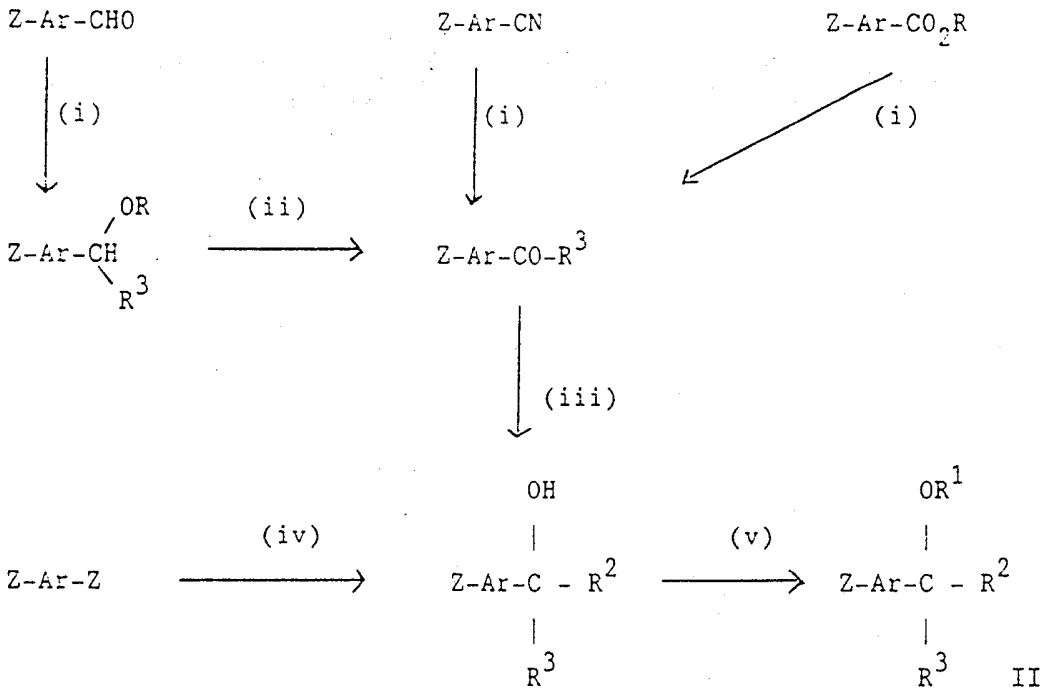
Vhodnou chránící skupinou hydroxyskupiny je například acylskupina, například alkanoyl se 2 až 4 atomy uhlíku (zejména acetyl) aroylskupina (zejména benzoyl) nebo arylmethylskupina (zejména benzyl). Deprotekční podmínky pro tyto chránící skupiny se budou samozřejmě měnit v závislosti na druhu chránící skupiny. Tak například acylskupina, jeko alkonoyl nebo aroyl se může odstraňovat například hydrolýzou pomocí vhodné báze, jako je hydroxid alkalického kovu, například hydroxid lithný nebo hydroxid sodný. Arylmethylskupinu, jako benzyl, je alternativně možno odstraňovat například hydrogenací na katalyzátoru, jako palladiu na uhlí.

Výchozí látky obecného vzorce $A\text{-}A^1\text{-}X^1\text{-}H$ a obecného vzorce II je možno připravovat standardními postupy organické chemie. Když se má například získat výchozí látka obecného vzorce Q-SH, působí se na heterocyklickou látku Q-H, definovanou shora, halogensulfonylačním činidlem, jako například kyselinou chlorsulfanovou, ve vhodném rozpouštědle nebo ředidle, například dichlorethanu nebo pyridinu a při teplotě v rozmezí například od 40 do 150°C, účelně při teplotě 100°C nebo teplotě jí blízké. Meziprodukt, který se takto získá a má obecný vzorec $Q\text{-}SO_2\text{-}Cl$ se může redukovat na sloučeninu obecného vzorce Q-SH působením obvyklého redukčního činidla, jako je například vhodná redukční sůl kovu, jako halogenid kovu, například halogenid cínatý, účelně chlorid cínatý, ve vhodném rozpouštědle nebo ředidle, jako v alkanové kyselině se 2 až 4 atomy uhlíku, například kyselině octové při teplotě například v rozmezí od 40 do 150°C, účelně od 80 do 100°C. Alternativně se jako redukčního činidla může použít vhodného redukujícího kovu, například zinku nebo železa v přítomnosti silné kyseliny, jako kyseliny chlorovodíkové, sírové nebo fosforečné, při teplotě například v rozmezí od 10 do 150°C, účelně při teplotě 100°C nebo teplotě jí blízké. Alternativně se jako redukčního činidla může použít trialkylsilylhalogenidu s 1 až 4 atomy uhlíku v každém z alkylových zbytků, s výhodou trimethylsilyljodidu, ve vhodném rozpouštědle, nebo ředidle, jako je methylenchlorid. V tomto případě se pracuje při teplotě okolí nebo teplotě jí blízké.

Meziprodukty obecného vzorce II, kde Z, Ar, R^1, R^2 a R^3 mají shora uvedený význam je možno získat ze sloučeniny obecného vzorce Z-Ar-Y, kde Z a Ar mají shora uvedený význam a Y znmaená například halogen, formyl, alkanoyl, nitrilovou skupinu nebo alkoxykarbonyl, způsobem, který je ilustrován na schematu I.

Je také možno si všimnout, že meziprodukt obecného vzorce II je možno účelně získat ze sloučeniny obecného vzorce Z-Ar-Y, definované shora, tak, že se obrátí pořadí zavádění skupin R^2 a R^3, kterého je použito ve schematu I.

S c h e m a I



Reakční složky:

(i) R^3Li nebo R^3MgZ, THF

(ii) DDQ nebo MnO_2

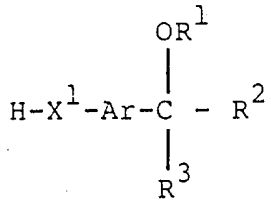
(iii) R^2Li nebo R^2MgZ, THF;

(iv) BuLi nebo Mg, THF; R^2COR^3, THF

(v) R^1Z, báze

Pozn.: R = alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, jako methyl nebo ethyl

(b) Sloučenina obecného vzorce III



(III)

kde obecné symboly mají shora uvedený význam, kondenzuje se sloučeninou obecného vzorce

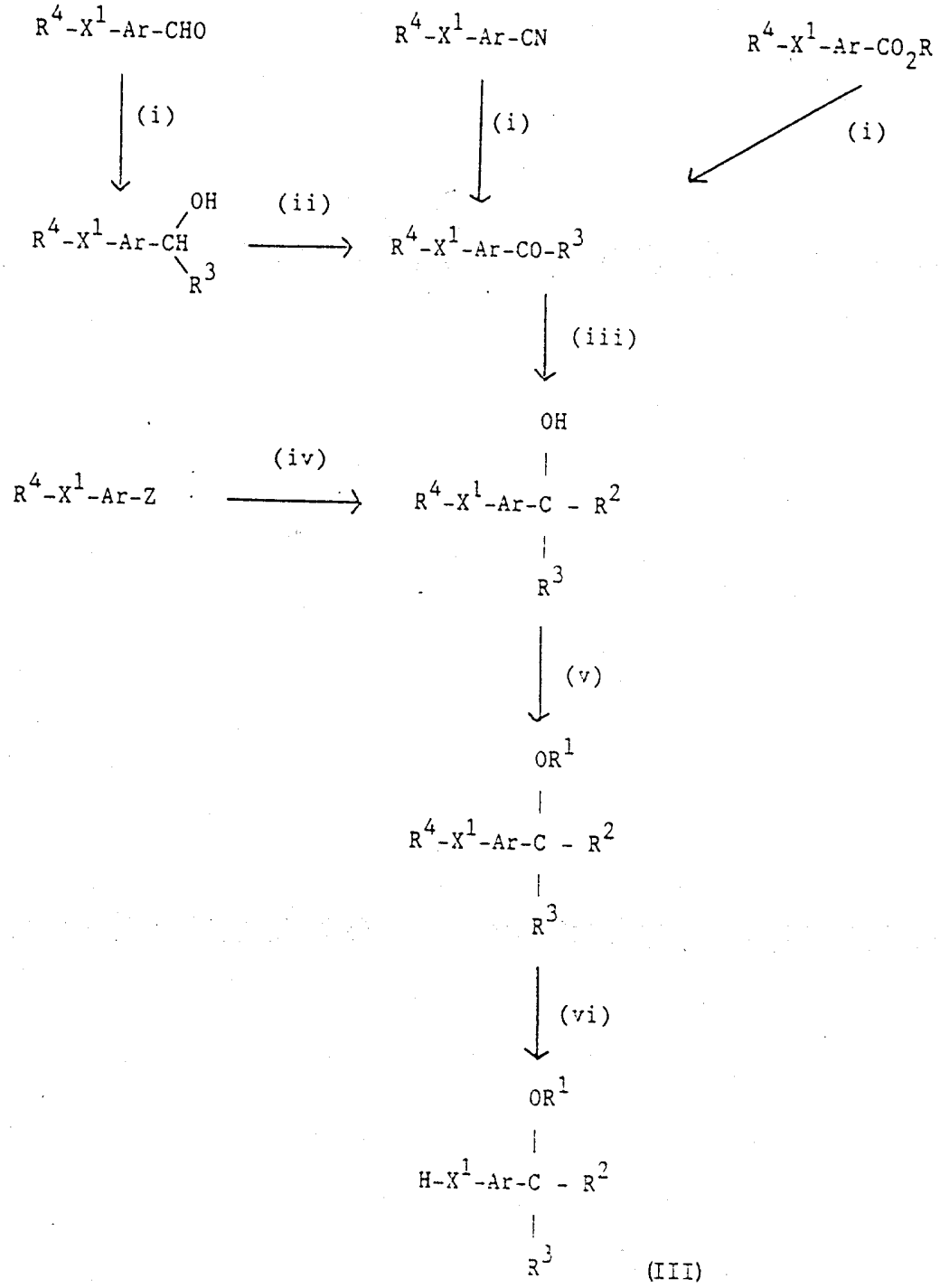
$$Q\text{-}A^1\text{-}Z$$

kde Z představuje odštěpitelnou skupinu; přičemž, jestliže je ve skupině Q, Ar, R^2 nebo R^3 přítomna aminoskupina, alkylaminoskupina nebo hydroxyskupina, je tato amino, alkylamino nebo hydroxyskupina popřípadě chráněna konvenční chránící skupinou nebo alternativně chráněna být nemusí, načež se popřípadě konvenčními prostředky odštěpí všechny nežádoucí chránící skupiny ve zbytcích Q, Ar, R^2 nebo R^3.

Kondenzační reakce se účelně provádí ve vhodném inertním rozpouštědle, jako například rozpouštědle definovaném shora, při teplotě například v rozmezí od 10 do 150°C, účelně při teplotě 100°C nebo teplotě blízké 100°C. Reakce se může účelně provádět v přítomnosti vhodného katalyzátoru, jako jsou katalyzátory uvedené výše.

Výchozí látky obecného vzorce $Q\text{-}A^1\text{-}Z$ a obecného vzorce III je možno připravovat standardními postupy organické chemie. Příprava těchto výchozích látek je popsána v následujících ilustrativních příkladech. Alternativně je možno výchozí látky získat postupy, které jsou analogické postupům znázorněným na schematu II nebo modifikacemi těchto postupů, které jsou v rozsahu zkušeností běžného organického chemika.

S c h e m a I I



(III)

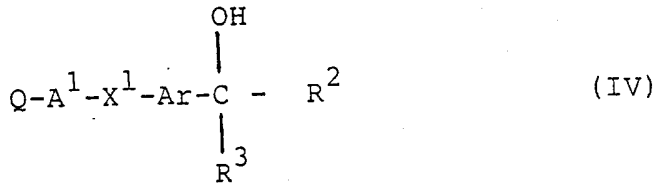
Reakční složky

(i) až (v) jako ve schematu I

(vi) konvenční odštěpování chránící skupiny R^4, kterou je například COMe, THP, CH_2Ph nebo Me.

Vhodnou chránící skupinou R^4, používanou při reakcích, znázorněných ve schematu II, může být kterákoliv z mnoha takových skupin známých v tomto oboru. Může se například jednat o shora definované chránící skupiny. Příklady takových skupin jsou uvedeny ve schematu II. Podmínky zavádění a odštěpování takových chránících skupin jsou popsány ve standardních učebnicích organické chemie, jako je například kniha "Protective Groups in Organic Synthesis", T.W. Green (J. Wiley and Sons, 1981).

(c) Sloučenina obecného vzorce IV



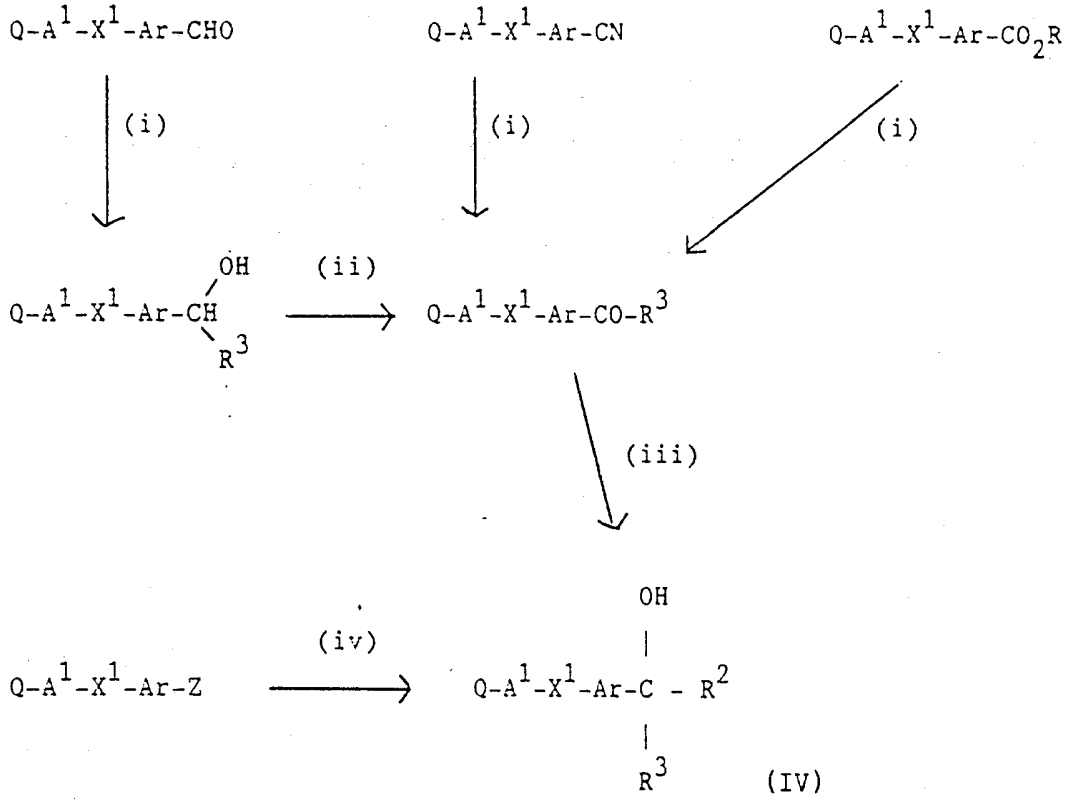
(IV)

kde obecné symboly mají shora uvedený význam, alkyluje sloučeninou obecného vzorce R^1-Z, kde R^1 a Z mají shora uvedený význam, přičemž, jestliže je ve skupině Q, X^1, Ar, R^2 nebo R^3 přítomna amino, imino, alkylaminoskupina nebo hydroxyskupina, je tato amino, imino, alkylamino nebo hydroxyskupina popřípadě chráněna konvenční chránící skupinou nebo alternativně chráněna být nemusí, načež se popřípadě konvenčními prostředky odštěpí všechny nežádoucí chránící skupiny ve zbytcích Q, X^1, Ar, R^2 nebo R^3.

Vhodnou chránící skupinou iminoskupiny může být například jakákoliv z chránících skupin, které byly uvedeny shora, jako chránící skupiny amino nebo alkylaminoskupiny.

Výchozí terciární alkohol obecného vzorce IV se může získat standardními postupy organické chemie. Jak je ukázáno ve schematu III, pro přípravu výchozího terciárního alkoholu obecného vzorce IV je možno použít meziproduktů obecného vzorce Q^1-A^1-X^1-Ar-Y, kde Q, A^1, X^1 a Ar mají shora uvedený význam a Y představuje například halogen, formyl, alkanoyl, nitril nebo alkoxykarbonyl.

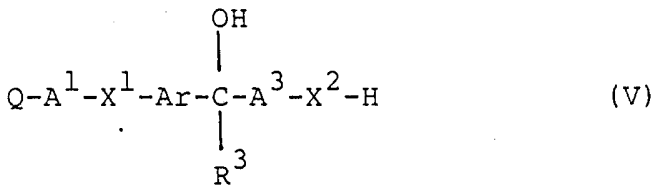
S c h e m a I I I



Reakční složky

(i) až (iv) jako ve schematu I

(d) Pro přípravu sloučenin obecného vzorce I, kde R^1 a R^2 dohromady tvoří skupinu obecného vzorce $-A^2-X^2-A^3-$, která dohromady s atomem kyslíku, k němuž je připojen zbytek A^2, definuje kruh obsahující 5 až 7 kruhových atomů, přičemž A^2, X^2 a A^3 mají shora uvedený význam a R^3 má také shora uvedený význam, se cyklizuje sloučenina obecného vzorce V



(V)

kde obecné symboly mají shora uvedený význam, reakcí s vhodným aldehydem nebo ketonem nebo jeho hemiacetalem nebo acetalem nebo se sloučeninou obecného vzorce $Z-A^2-Z$, kde Z má shora uvedený význam, přičemž, jestliže je ve skupině Q, Ar nebo X^1 přítomna aminoskupina, iminoskupina, alkylaminoskupina nebo hydroxyskupina, je tato aminoskupina, iminoskupina, alkylaminoskupina nebo hydroxyskupina chráněna konvenční chránící skupinou, načež se všechny nežádoucí chránící skupiny zbytků Q, X^1 nebo Ar konvenčními prostředky odštěpí.

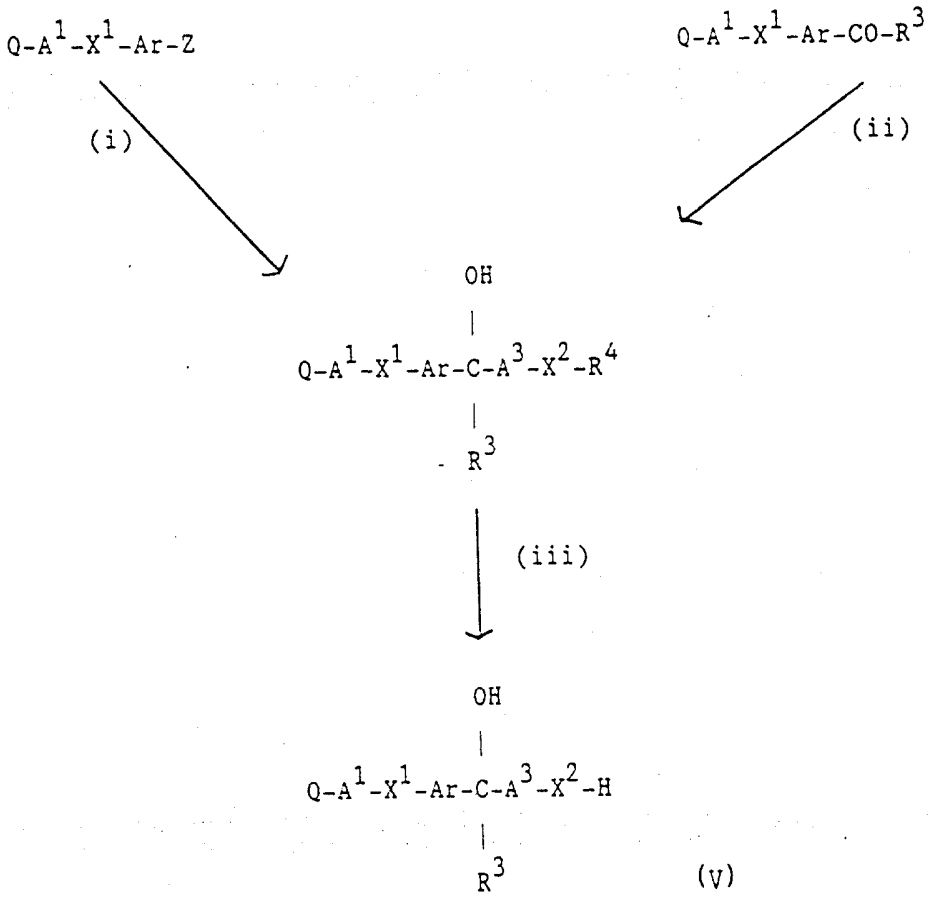
Cyklizace sloučeniny obecného vzorce V vhodným aldehydem nebo ketonem nebo jeho poloacetalem nebo acetalem se účelně provádí v přítomnosti vhodné kyseliny. Jako vhodnou kyselinu pro cyklizační reakcí je například možno uvést anorganickou kyselinu, jako kyselinu chlorovodíkovou, sírovou nebo fosforečnou nebo organickou kyselinu, jako kyselinu para-toluensulfonovou nebo kyselinu trifluoroctovou. Cyklizace se účelně provádí ve vhodném inertním rozpouštědle nebo ředidle, jako například 1,2-dimethoxyethanu nebo tetrahydrofuranu. Přednostně se při reakci používá příslušného aldehydu nebo ketonu nebo jeho poloacetalu nebo acetalu, jak jako reakčního činidla, tak jako rozpouštědla. Cyklizace se provádí například při teplotě od 20 do 150°C, účelně při teplotě varu rozpouštědla nebo ředidla nebo při teplotě blízké jeho teplotě varu.

Cyklizace sloučeniny obecného vzorce V se sloučeninou obecného vzorce $Z-A^2-Z$ se účelně provádí v přítomnosti vhodné báze uvedené výše.

Výchozí terciární alkohol obecného vzorce V se může připravit standardními postupy organické chemie. Jak je zřejmé z následujícího schematu IV, může se při přípravě výchozího terciárního alkoholu obecného vzorce V použít meziproduktů obecného vzorce $Q-A^1-X^1-Ar-Y$, kde Q, A^1, X^1, Ar a Y mají shora uvedený význam.

Při reakci se používá vhodné chránící skupiny R^4, definované výše.

S c h e m a I V



Reakční složky

(i) BuLi či Mg, THF; R^3-CO-A^3-X^2-R^4

(ii) R^4-X^2-A^3-Li či R^4-X^2-A^3-MgZ, THF

(iii) konvenční odštěpování chránící skupiny R^4, kterou je například COMe, THP, CH_2Ph nebo Me

(e) Heterocyklická sloučenina obecného vzorce I, kde Q představuje desetičlenný bicyklický heterocyklický zbytek, obsahující 1 nebo 2 dusíkové heteroatomy, nesoucí 1 nebo 2 oxosubstituenty, nechá reagovat s thiačním činidlem tak, aby se každá oxoskupina převedla na thioxoskupinu, přičemž, jestliže je ve zbytku Q, X^1, Ar, R^2 nebo R^3 přítomna aminoskupina, iminoskupina, alkylaminoskupina nebo hydroxyskupina, může být tato skupina chráněna konvenční chránící skupinou nebo alternativně žádná z těchto skupin chráněna být nemusí, načež se konvenčními prostředky odštěpí všechny nežádoucí chránící skupiny ze zbytků Q, X^1, Ar, R^2 a R^3.

Jako vhodné thiační činidlo je například možno uvést jakékoliv činidlo známé v tomto oboru pro konverzi oxoskupin na thioxoskupiny, jako je 2,4-bis-(4-methoxyfenyl)-1,3-dithia-2,4-difosfetan-2,4-disulfid (Lawessonovo reakční činidlo) nebo sulfid fosforečný. Thiační reakce se obvykle provádí za použití stechiometrického množství thiačního reakčního činidla, aby se snížilo nebezpečí poškození jiných funkčních skupin. Reakce se obvykle provádí ve vhodném rozpouštědle nebo ředidle, jako je toluen, xylen nebo tetrahydrofuran při teplotě zpětného toku rozpouštědla nebo ředidla nebo při teplotě jí blízké, tj. při teplotě v rozmezí do 65 do 150°C.

(f) Pro přípravu sloučenin obecného vzorce I, kde X^1 představuje sulfinyl nebo sulfonylskupinu a R^2 a R^3 dohromady tvoří skupinu obecného vzorce $-A^2-X^2-A^3-$ a X^2 představuje sulfinyl nebo sulfonylskupinu nebo kde R^1 a R^2 dohromady představují skupinu obecného vzorce $-A^2-X^2-A^3-$ a X^2 představuje sulfinyl nebo sulfonylskupinu, se oxiduje sloučenina obecného vzorce I, kde X^1 představuje thioskupinu, R^2 a R^3 dohromady představují skupinu obecného vzorce $-A^2-X^2-A^3-$ a X^2 představuje thioskupinu nebo kde R^1 a R^2 dohromady tvoří skupinu obecného vzorce $-A^2-X^2-A^3-$ a X^2 představuje thioskupinu.

Jako vhodné oxidační činidlo je například možno uvést jakékoliv činidlo známé v oboru oxidace thioskupiny na sulfinyl a/nebo sulfonylskupinu, jako je například peroxid vodíku, peroxokyselina (jako kyselina 3-chlorperoxobenzoová nebo kyselina peroxooctová), peroxosíran alkalického kovu (jako peroxosíran draselný), oxid chromitý nebo plynný kyslík v přítomnosti platiny. Oxidace se obvykle provádí za co nejmírnějších podmínek a za použití stechiometrického množství oxidačního činidla, aby se snížilo riziko přeoxidace a poškození jiných funkčních skupin. Reakce se obvykle provádí ve vhodném rozpouštědle nebo ředidle, jako je methylenchlorid, chloroform, aceton, tetrahydrofuran nebo terc-butylmethylether a při teplotě okolí nebo teplotě podobné, tj. při teplotě v rozmezí od 15 do 35°C. Má-li se získat sloučenina obsahující sulfinylskupinu, je potřeba používat mírnějšího oxidačního činidla, například methajodistanu draselného, účelně v polárním rozpouštědle, jako je kyselina octová nebo ethanol. Je samozřejmé, že když se má získat sloučenina obecného vzorce I obsahující sulfonylskupinu, může se oxidovat jak odpovídající sulfinylsloučenina, tak odpovídající thiosloučenina.

(g) Pro přípravu sloučenin obecného vzorce I, kde zbytek Ar nese alkanoylaminový substituent, se acyluje sloučenina obecného vzorce I, kde zbytek Ar nese aminosubstituent.

Jako vhodné acylační činidlo je například možno uvést jakékoliv činidlo, o němž je v tomto oboru známo, že ho lze použít pro acylaci aminoskupin na acylaminoskupiny, například acylhalogenidu, jako je alkanoylchlorid nebo bromid s 2 až 6 atomy uhlíku v alkanoylovém zbytku, v přítomnosti vhodné báze, anhydrid alkanové kyseliny, například anhydrid alkanové kyseliny se 2 až 6 atomy uhlíku nebo směsný anhydrid alkanové kyseliny, jako je například směsný anhydrid vzniklý reakcí alkanové kyseliny s alkoxykarbonylhalogenidem, například alkoxykarbonylchloridem s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylovém zbytku, v přítomnosti vhodné báze. Reakce se obvykle provádí v inertním rozpouštědle nebo ředidle, jako je methylenchlorid, aceton, tetrahydrofuran nebo terc-butylmethylether a při teplotě okolí nebo podobné teplotě, tj. při teplotě v rozmezí od 15 do 45°C. Pokud je zapotřebí používat báze, může se na-

příklad použít pyridinu, 4-dimethylaminopyridinu, triethylaminu, ethyldiisopropylaminu, N-methylmorfolinu, uhličitanu alkalického kovu, například uhličitanu draselného nebo karboxylátu alkalického kovu, například octanu sodného.

(h) Pro přípravu sloučenin obecného vzorce I, kde zbytek Q nese alkylový nebo substituovaný alkylový substituent na přítomném atomu dusíku nebo kde zbytek Ar nese alkoxylový nebo substituovaný alkoxylový substituent, se alkyluje sloučenina obecného vzorce I, kde zbytek Q nese na přítomném atomu dusíku atom vodíku nebo kde zbytek Ar nese hydroxylový substituent.

Jako vhodné alkylační činidlo je například možno uvést jakékoliv činidlo, o němž je v tomto oboru známo, že je ho možno použít pro alkylaci dusíkových atomů nebo hydroxyskupin na alkoxyskupiny nebo substituované alkoxyskupiny, jako je například popřípadě substituovaný alkylhalogenid, například alkylchlorid, bromid nebo jodid nebo substituovaný alkylchlorid, bromid nebo jodid, vždy s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylovém zbytku, v přítomnosti vhodné báze. Jako vhodnou bázi pro alkylační reakce je například možno uvést uhličitan alkalického kovu nebo kovu alkalických zemin, hydroxid sodný, hydroxid draselný, natrium hydrid nebo kalium hydrid. Alkylační reakce se přednostně provádí ve vhodném inertním rozpouštědle nebo ředidle, jako je například N,N-dimethylformamid, dimethylsulfoxid, aceton, 1,2-dimethoxymethan nebo tetrahydrofuran a při teplotě například v rozmezí od 110 do 150°C, účelně při teplotě okolí nebo teplotě jí blízké.

Jestliže se má získat farmaceuticky vhodná sůl nové sloučeniny obecného vzorce I, může se sloučenina obecného vzorce I nechat reagovat s vhodnou kyselinou nebo bází, za použití konvenčních postupů. Jestliže se má získat opticky aktivní forma sloučeniny obecného vzorce I, mohou se shora uvedené reakce provádět za použití opticky aktivních výchozích látek

nebo se může štěpit racemická směs získané sloučeniny. Štěpení se provádí běžnými postupy.

Mnohé z meziproduktů uvedených v tomto popisu jsou nové sloučeniny, například sloučeniny obecných vzorců IV a V a tyto sloučeniny také spadají do rozsahu vynálezu.

Jak již bylo uvedeno výše, sloučeniny obecného vzorce I jsou inhibitory enzymu 5-LO. Účinnost této inhibice je možno demonstrovat jedním nebo více standardními postupy, uvedenými dále:

a) Spektrofotometrický enzymatický zkušební systém "in vitro", kterým se stanovují inhibiční vlastnosti zkoušené sloučeniny v systému, který neobsahuje buňky, za použití 5-LO izolované z neutrofilů morčete, způsobem popsaným v D. Aharony a R. L. Stein (J. Biol. Chem., 1986, 261 (25), 11 512 až 11 519). Tato zkouška poskytuje měřítko vlastních inhibičních vlastností inhibiční sloučeniny proti rozpustné 5-LO v extracelulárním prostředí.

b) Zkušební systém "in vitro", při němž se zkoušená sloučeniny inkubuje s heparinizovanou lidskou krví, potom se k ní přidá kalciový ionofor A23178 a potom se nepřímo měří inhibiční účinky na 5-LO na základě měření množství LTB4, za použití specifických radioimunostanovení, které popsali Carey a Forder (F. Carey a R. A. Forder, Prostaglandins, Leukotrienes Med., 1986, 22, 57; Prostaglandins, 1984, 28, 666; Brit. J. Pharmacol. 1985, 84, 34P). Při těchto stanoveních se používá konjugátu protein-LTB4, vyrobeného postupem popsaným v Young a další (Prostaglandins, 1983, 26(4), 605 - 613). Účinky zkoušené sloučeniny na enzym cyklooxygenázu (který se podílí na alternativní metabolické dráze kyseliny arachidonové a vede ke vzniku prostaglandinů, thromboxanů a podobných metabolitů) se mohou současně měřit za použití specifického radioimunostanovení pro tromboxan B2(TxB2), jak je to popsáno ve shora uvedené publikaci Careye a Fordera. Tato zkouška ukazuje účinky zkoušené sloučeniny proti 5-LO a také cyklooxygenázy v přítom-

nosti krevních buněk a proteinů. Umožňuje odhadnout selektivitu inhibičního účinku proti 5-LO nebo cyklooxygenáze.

c) "Ex vivo" zkušební systém, který je variací zkoušky b) a zahrnuje podání zkoušené sloučeniny (obvykle orálně, ve formě suspenze získané přidáním roztoku zkoušené sloučeniny v dimethylsulfoxidu ke karboxymethylcelulóze), odběry krve, heparinizaci, provokaci pomocí A23178 a radioimunostanovení LTB_4 a TxB_2. Tato zkouška ukazuje biologickou dostupnost zkoušené sloučeniny, jakožto inhibitoru 5-LO nebo cyklooxygenázy.

d) Zkušební systém "in vitro", při němž se měří inhibiční vlastnosti zkoušené sloučeniny proti uvolňování LTC_4 a PGE_2 indukovanému zymosanem na peritoneálních makrofázích v myši, za použití postupu popsaného v J. L. Humes a další, Biochem, Pharmacol., 1983, 32, 2319-2322 a konvenční systémy radioimunostanovení pro měření LTC_4 a PGE_2. Tato zkouška ukazuje inhibiční účinky proti 5-LO a cyklooxygenáze v neproteinovém systému.

e) Systém "in vivo", při němž se měří účinky zkoušené sloučeniny při inhibici zánětlivé odezvy na kyselinu arachidonovou na modelu z králičí kůže, viz D. Aked a další, Brit. J. Pharmacol., 1986, 89, 431 - 438. Tato zkouška představuje model "in vivo" pro inhibitory 5-LO podávané topikálně nebo orálně.

f) Systém "in vivo", při němž se měří účinky zkoušené sloučeniny podávané orálně nebo intravenózně na bronchokonstrikci, závislou na leukotrienu, která je indikována provokací antigenem v morčatech předávkovaných antihistaminem (mepyraminem), beta-adrenergickým blokátorem (propranololem) a inhibitorem cyklooxygenázy (indomethacinem), za použití postupu popsaného v W. H. Anderson a další, British J. Pharmacology, 1983, 78(1), 67 - 574. Tato zkouška představuje další zkoušku "in vivo" pro detekci inhibitorů 5-LO.

g) Systém "in vivo" zahrnující měření účinků zkoušené sloučeniny, podávané orálně proti uvolňování LTB_4, indukovanému zymosanem ve vzduchové kapse, vytvořené v podkožní tkáni na zadku krysích samců. Krysy se anestetizují a vzduchové kapsy se vytvoří injekcí sterilního vzduchu (20 ml). Další vzduchová injekce (10 ml) se podá po 3 dnech. Po 6 dnech od prvního vstříknutí vzduchu se podá zkoušená sloučenina (obvykle orálně, ve formě suspenze vzniklé přidáním hydroxypropylmethylcelulózy k roztoku zkoušené sloučeniny v dimethylsulfoxidu). Potom se do vzduchové kapsy vstříkne zymosan (1 ml 1% suspenze ve fyziologickém roztoku soli). Po 3 hodinách se krysy usmrtí, vzduchové kapsy se promyjí fyziologickým roztokem chloridu sodného a promývací louhy se podrobí stanovení LTB_4 specifickým radioimunopostupem. Tato zkouška ukazuje inhibiční účinky proti 5-LO v zánětlivém prostředí.

Farmakologické vlastnosti sloučenin obecného vzorce I se sice podle očekávání mění s variacemi struktury, obvykle však mají sloučeniny obecného vzorce I při jedné nebo více zkouškách a) až f) inhibiční účinky proti 5-LO v následujících koncentracích nebo dávkách:

Zkouška a): IC_{50} například v rozmezí 0,01 až 30 μM;

Zkouška b): IC_{50} (LTB_4) například v rozmezí 0,01 až 40 μM
IC_{50} (TxB_2) například v rozmezí 40 až 200 μM;

Zkouška c): orální ED_{50} (LTB_4) například v rozmezí 0,1 až 100 mg/kg;

Zkouška d): IC_{50} (LTC_4) například v rozmezí 0,001 až 1 μM,
IC_{50} (PGE_2) například v rozmezí 20 až 1000 μM;

Zkouška e): inhibice zánětu, například v rozmezí 0,3 až 100 μg, intradermálně;

Zkouška f): ED_{50} například v rozmezí 0,5 až 10 mg/kg i.v.;

Zkouška g): orální ED_{50} (LTB_4) v rozmezí například 0,1 až 50 mg/kg.

Když se sloučeniny obecného vzorce I podávají v několikanásobné koncentraci, než je jejich minimální inhibiční dávka, nevykazují žádnou zjevnou toxicitu, ani jiné neobvyklé účinky při zkouškách c), e), f) a/nebo g).

Tak například sloučenina 4-/5-fluor-3-(1-methyl-2-thioxo--1,2,3,4-tetrahydrochinolin-6-ylmethoxy)fenyl/-4-methoxytetrahydropyran vykazuje IC_{50} 0,1 /µM proti LTB_4 při testu b), a orální ED_{50} 1,5 mg/kg proti LTB_4 při testu g); a sloučenina 4-/5-fluor-3-(1-methyl-2-thioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-6-ylthio)-fenyl/-4-methoxytetrahydropyran vykazuje IC_{50} 0,05 /µM proti LTB_4 při testu b) a orální ED_{50} 0,5 mg/kg proti LTB_4 při testu g). Obecně se ze sloučenin obecného vzorce I dává obzvláštní pozornost těm sloučeninám, které vykazují $IC_{50} < 1$ /µM proti LTB_4 při zkoušce b) a orální $ED_{50} < 100$ mg/kg proti LTB_4 při zkouškách a) a/nebo g).

Tyto sloučeniny jsou uvedeny jako příklady sloučenin podle vynálezu, které vykazují selektivní inhibiční vlastnosti proti 5-LO a nikoliv proti cyklooxygenáze. Očekává se, že tato selektivita dodá těmto látkám zlepšené terapeutické vlastnosti, například v tom, že je zbaví vedlejších gastrointestinálních účinků, které jsou často spojovány s inhibitory cyklooxygenázy, jako je indomethacin, nebo alespoň tyto vedlejší účinky sníží.

Předmětem vynálezu jsou také farmaceutické přípravky, které obsahují thioxoheterocyklické sloučeniny obecného vzorce I nebo jejich farmaceuticky vhodné soli, ve spojení s farmaceuticky vhodnými ředidly nebo nosiči.

Tyto přípravky mohou mít formu vhodnou pro orální podávání, například formu tablet, kapslí, vodných nebo olejových roztoků, suspenzí nebo emulzí; pro topikální podávání, například formu krému, masti, gelu nebo vodného nebo olejového roztoku nebo suspenze; pro nasální podávání, například formu šňupavého přípravku, nasálního spreje nebo nosních kapek; pro vaginální nebo rektální podávání, například formu čípků; pro podávání inhalací, například formu jemně rozděleného prášku nebo kapalného aerosolu; pro sublinguální nebo bukální podávání, například formu tablet nebo kapslí; nebo pro parenterální podávání (například intravenózní, subkutánní, intramuskulární, intravaskulární podávání nebo podávání infusí), například formu sterilních vodných nebo olejových roztoků nebo suspenzí. Tyto přípravky se mohou obecně připravovat obvyklými postupy za použití běžných excipientů.

Množství účinné přísady (tj. thioxoheterocyklické sloučeniny obecného vzorce I nebo její farmaceuticky vhodné soli), které se mísí s jedním nebo více excipienty, za účelem získání jednotkové dávkovací formy, bude nutně kolísat v závislosti na ošetřovaném hostiteli a konkrétně zvoleném způsobu podávání. Tak například přípravek určený pro orální podávání lidem bude obvykle obsahovat 0,5 mg až 2 g účinné složky smíchané s vhodným množstvím excipientů, které může kolísat od asi 5 do asi 98 % hmotnostních, vztaženo na celý přípravek. Jednotlivé dávkovací formy budou obvykle obsahovat asi 1 až asi 500 mg účinné přísady.

Předmětem vynálezu je i použití thioxoheterocyklických sloučenin obecného vzorce I nebo jejich farmaceuticky vhodných solí pro léčení lidí nebo zvířat.

Vynález zahrnuje i způsoby léčení chorob, způsobených úplně nebo zčásti jedním nebo více leukotrieny, při němž se teplokrevným živočichům, vyžadujícím takové léčení, podává účinné množství shora definované účinné přísady. Do rozsahu vynálezu spadá i použití těchto účinných přísad při výrobě

nových léčiv určených k léčení chorob, na nichž se podílejí leukotrieny.

Velikost dávky sloučeniny obecného vzorce I, určené pro terapeutické nebo profylaktické účely bude samozřejmě kolísat v závislosti na druhu a prudkosti onemocnění, věku a pohlaví zvířete nebo humánního pacienta a způsobu podávání. Tyto faktory jsou v lékařství obecně známy. Jak již bylo uvedeno výše, sloučeniny obecného vzorce I jsou užitečné při léčení alergických a zánětlivých onemocnění, které jsou způsobeny zcela nebo zčásti působením metabolitů kyseliny arachidonové, vznikajících při lineární (5-LO katalyzované) dráze, zejména leukotrienů, jejichž tvorba je zprostředkována 5-LO. Jak již bylo uvedeno výše, tyto choroby zahrnují například astmatická onemocnění, alergické reakce, alergickou rinitidu, alergický šok, lupenku, atopickou dermatitidu, kardiovaskulární a cerebrovaskulární poruchy zánětlivého původu, artritické a zánětlivé choroby kloubů a zánětlivé střevní choroby.

Při terapeutickém nebo profylaktickém využití sloučeniny obecného vzorce I se tato sloučenina obvykle podává v denní dávce, například 0,5 až 75 mg/kg tělesné hmotnosti. Tato dávka se může podávat i ve formě několika dílčích dávek. Při parenterálním podávání se obvykle používá nižšího dávkování. Tak například při intravenózním podávání se bude obvykle podávat dávka od 0,5 do 30 mg/kg tělesné hmotnosti. Podobně i při inhalačním podávání se bude používat dávky například od 0,5 do 25 mg/kg tělesné hmotnosti.

Sloučeniny obecného vzorce I jsou sice cenné především jako terapeutická činidla pro použití u teplokrevních zvířat, včetně lidí, jsou však užitečná obecně i pro inhibici enzymu 5-LO. Jejich tedy možno použít jako farmakologických standardů při vývoji nových biologických testů a při výzkumu zaměřeném na nalezení nových farmakologických činidel.

Účinek sloučenin obecného vzorce I na produkci leukotrienu se projevuje určitými cytoprotektivními účinky, například jako snížení nebo potlačení určitých nežádoucích gastrointestinálních účinků způsobovaných nesteroidními protizánětlivými činidly (NSAIA), inhibujícími cyklooxygenázu, jako je indomethacin, kyselina acetylsalicylová, ibuprofen, sulindac, tolmetin a piroxicam. Kromě toho, jestliže se inhibitory 5-LO obecného vzorce I podávají společně s látkami NSAIA, může se snížit dávkování NSAIA činidel, potřebné pro dosažení terapeutického účinku, čímž se sníží pravděpodobnost vzniku nežádoucích vedlejších účinků. V souvislost s tím je předmětem vynálezu také farmaceutický přípravek, který obsahuje thioxoheterocyklickou sloučeninu obecného vzorce I nebo její farmaceuticky vhodnou sůl, definovanou shora, v kombinaci nebo ve směsi s nesteroidním protizánětlivým činidlem inhibujícím cyklooxygenázu (jako jsou látky uvedené shora) a farmaceuticky vhodným ředidlem nebo nosičem. Cytoprotektivní účinky sloučenin obecného vzorce I je například možno demonstrovat na standardním laboratovním modelu, na němž se zjišťuje ochrana proti vzniku vředů v gastrointestinálním traktu krys způsobenému podáváním indomethacinu nebo ethanolu.

Přípravky podle vynálezu mohou kromě toho obsahovat jedno nebo více terapeutických nebo profylaktických činidel, o nichž je známo, že jsou účinné při léčení. Tak například ve farmaceutickém přípravku podle vynálezu, který je určen pro použití při léčení srdečních nebo cévních chorob nebo poruch, může být přítomen známý inhibitor agregace krevních destiček, hypolipidemické činidlo, antihypertensivní činidlo, beta-adrenergický blokátor nebo vasodilatátor. Podobně,ve farmaceutickém přípravku podle vynálezu určeném pro použití při léčení plicních chorob, může být obsažen antihistamin, steroid (jako je beclomethason dipropionát), cromoglykát sodný, inhibitor fosfodiesterázy nebo beta-adrenergický stimulant.

Vynález je blíže ilustrován na následujících neomezujících příkladech, v nichž, pokud není uvedeno jinak:

1. odpařování se provádějí v rotačním odpařováku za vakua a zpracování se provádí po odstranění zbytku pevných látek filtrací;

2. postupy se provádějí při teplotě místnosti, tj. při teplotě 18 až 25°C a pod atmosférou inertního plynu, jako například argonu;

3. sloupcová chromatografie (postupem flash) a středně-tlaká kapalinová chromatografie (MPLC) se provádějí na silikagelu Merck Kieselgel (Art. 9385) nebo Merck Lichroprep RP-18 (Art. 9303), což je oxid křemičitý s reversní fází, získaný od firmy E. Merck, Darmstadt, SRN;

4. výtěžky jsou udávány pouze pro ilustraci a neznamená to, že by se jednalo o nejvyšší možné výtěžky;

5. konečné produkty obecného vzorce I, mají uspokojivou mikroanalýzu a jejich struktura byla potvrzena spektrem NMR a hmotnostním spektrem;

6. meziprodukty obvykle nebyly plně charakterizovány a jejich čistota byla odhadnuta analýzou pomocí chromatografie na tenké vrstvě, infračerveným (IČ) spektrem nebo spektrem NMR;

7. teploty tání nejsou korigovány a byly stanovovány pomocí automatického bodotávku Mettler SP62 nebo v zařízení s olejovou lázní; teploty tání konečných produktů obecného vzorce I byly stanovovány po krystalizaci z obvyklého organického rozpouštědla, jako je ethanol, methanol, aceton, ether nebo hexan, a to buď samotného nebo v jejich směsi; a

8. používá se následujících zkratek

THF	tetrahydrofuran
DMSO	dimethylsulfoxid

Příklady provedení vynálezu

P ř í k l a d 1

2,4-bis(4-methoxyfenyl)-1,3-dithia-2,4-difosfetan-2,4-disulfid (Lawessonovo činidlo, 0,4 g) se po částech přidá k roztoku 4-/5-fluor-3-(1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinolin-6-ylmethoxy)fenyl/-4-methoxytetrahydropyranu (0,397 g) v toluenu (10 ml) a směs se míchá a zahřívá 1,5 hodiny k varu pod zpětným chladičem. Směs se odpaří a zbytek se přečistí sloupcovou chromatografií za použití směsi 19 : 1 (objemově) methylenchlorid : diethylether, jako elučního činidla. Získá se 4-/5-fluor-3-(1-methyl-2--thioxo-1,2-dihydrochinolin-6-ylmethoxy)fenyl/-4-methoxytetrahydropyran (0,068 g, 16 %) o teplotě tání 211 až 213°C.

4-/5-fluor-3-(1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinolin-6-ylmethoxy)-fenyl/-4-methoxytetrahydropyran, použitý jako výchozí látka, se získá takto:

Směs 6-brommethyl-1-methyl-1,2-dihydrochinolin-2-onu (22,0 g), 4-(5-fluor-3-hydroxyfenyl)-4-methoxytetrahydropyranu (20,1 g), uhličitanu draselného (18,0 g) a DMF (300 ml) se míchá 16 hodin při teplotě okolí. Směs se odpaří a zbytek se rozdělí mezi ethylacetát a vodu. Organická fáze se promyje vodou a roztokem kuchyňské soli, vysuší síranem hořečnatým a odpaří. Jako zbytek se získá bílá pevná látka (35 g). Tato pevná látka se přečistí sloupcovou chromatografií za použití směsi 2 : 1 (objemově) methylenchlorid : ethylacetát, jako elučního činidla. Získá se tak požadovaná výchozí látka (30,3 g, 88 %) o teplotě tání 147°C, po překrystalování z ethylacetátu.

NMR spektrum ($CDCl_3$, δ hodnoty) 1,83 až 2,03 (m,4H), 2,98 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,77 až 3,98 (m, 4H), 5,11 (s, 2H), 6,62 (m, 1H), 6,73 (m, 1H), 6,74 (d, 1H), 6,83 (t, 1H), 7,36 až 7,43 (m, 1H), 7,59 až 7,65 (m, 2H), 7,67 (d, 1H).

6-brommethyl-1-methyl-1,2-dihydrochinolin-2-on, použitý jako výchozí látka při shora uvedeném postupu, se získá následujícím způsobem (reakce se opakuje, aby se získalo potřebné množství výchozí látky):

Směs 1,2-dihydro-1,6-dimethylchinolin-2-onu (4,4 g; Helv. Chim. Acta, 1970, 53, 1903), N-bromsukcinimidu (4,53 g), azobisisobutyronitrilu (0,01 g) a tetrachlormethanu (75 ml) se 3 hodiny vaří pod zpětným chladičem. Směs se odpaří a zbytek se rozdělí mezi ethylacetát a vodu. Organická fáze se promyje vodou, vysuší síranem hořečnatým a odpaří. Zbytek se přečistí sloupcovou chromatografií za použití směsi 2 : 1 (objemově) toluen : ethylacetát, jako elučního činidla. Získá se tak požadovaná výchozí látka (4,8 g, 75 %), ve formě pevné látky o teplotě tání 107 až 108°C.

NMR spektrum ($CDCl_3$, δ hodnoty) 3,7 (s, 3H), 4,57 (s, 2H), 6,7 až 7,5 (d, 1H), 7,25 až 7,65 (m, 4H).

4-(5-fluor-3-hydroxyfenyl)-4-methoxytetrahydropyran, použitý jako výchozí latka se získá takto (reakční stupně se opakují, aby se získalo dostatečné množství výchozí látky):

Natriumhydrid (55% /hmot./ disperze v minerálním oleji, 12,4 g) se po částech přidá ke směsi benzylalkoholu (26,7 ml) a DMA (500 ml) a směs se jednu hodinu míchá při teplotě okolí. Opatrně se přidá 1-brom-3,5-difluorbenzen (50 g), po částech tak, aby se regulovala intenzita nastávající exotermické reakce. Směs se 2 hodiny míchá při teplotě okolí a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se rozdělí mezi methylenchlorid a vodu a organická fáze se promyje vodou (4 x 50 ml), vysuší síranem hořečnatým a odpaří. Zbytek se přečistí destilací. Získá se 3-benzyloxy-1-brom-5-fluorbenzen (41,8 g, 57 %) ve formě bezbarvé kapaliny o teplotě tání 124 až 130°C při tlaku 40 Pa.

Roztok části (9,75 g) tohoto produktu v THF (150 ml) se ochladí na -75°C a přikape se roztok n-butyllithia (1,6M v hexanu,

22 ml). Směs se 1 hodinu míchá při -75°C a potom se přikape roztok tetrahydropyran-4-onu (3,47 g) v THF (10 ml). Směs se jednu hodinu míchá při -75°C a potom se nechá ohřát na 0°C. Přidá se nasycený vodný roztok chloridu amonného (50 ml), organická fáze se oddělí, vysuší síranem hořečnatým a odpaří. Zbytek se přečistí sloupcovou chromatografií za použití směsi 1 : 1 (objemově) toluen : ethylacetát, jako elučního činidla. Získá se 4-(3-benzyloxy-5-fluorfenyl)-4-hydroxytetrahydropyran (7,4 g, 71 %) ve formě oleje.

Po dostatečně velkém počtu opakování shora uvedené reakce se takto získaný produkt (12,1 g) rozpustí v THF (150 ml) a k roztoku se po částech přidá natriumhydrid (50% /hmot./ disperze v minerálním oleji, 2,11 g). Směs se jednu hodinu míchá při teplotě okolí, ochladí se v ledové lázni a přikape se k ní methyljodid (3,75 ml). Směs se míchá 18 hodin při teplotě okolí, přidají se 3 kapky 2N vodné kyseliny chlorovodíkové a organické rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se rozdělí mezi ethylacetát a vodu. Organická fáze se oddělí, promyje vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem hořečnatým a odpaří. Získá se tak 4-(3-benzyloxy-5-fluorfenyl)-4-methoxytetrahydropyran (12,5 g, 99 %) ve formě světle žlutého oleje, kterého se používá bez dalšího čištění.

Roztok takto získaného produktu v ethanolu (100 ml) se hydrogenuje v přítomnosti 10% palladia na uhlí, jako katalyzátoru, po dobu 3 hodin. Směs se přefiltruje a filtrát se odpaří. Získá se tak 4-(5-fluor-3-hydroxyfenyl)-4-methoxytetrahydropyran (7,7 g, 86 %) o teplotě tání 123 až 124°C.

p ř í k l a d 2

Postupuje se způsobem popsaným v příkladu 1 s tím rozdílem, že se reakční směs 2 hodiny zahřívá na 90°C. 4-/5-fluor-3-(1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-6-ylmethoxy)fenyl/-4-methoxytetrahydropyran se nechá reagovat s Lawessonovým reakčním

činidlem, za vzniku 4-/5-fluor-3-(1-methyl-2-thioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-6-ylmethoxy)fenyl/-4-methoxytetrahydropyranu ve 20% výtěžku, teplota tání 136 až 138°C.

4-/5-fluor-3-(1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-6-ylmethoxy)fenyl/-4-methoxytetrahydropyran, použitý jako výchozí látka, se získá takto:

Směs 4-/5-fluor-3-(1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinolin-6-ylmethoxy)fenyl/-4methoxytetrahydropyranu (0,628 g), oxidu platiny (0,19 g), ethylacetátu (20 ml) a ethanolu (20 ml) se míchá 8 hodin za tlaku vodíku 0,5 MPa. Směs se přefiltruje a filtrát se odpaří. Zbytek se přečistí sloupcovou chromatografií za použití nejprve směsi 9 : 1 (objemově) methylenchlord : diethylether a potom směsi 7 : 3 (objemově) stejných rozpouštědel, jako elučního činidla. Získá se tak olejovitý produkt, který vykrystaluje po trituraci pod diethyletherem. Výtěžek požadované látky je 0,325 g (51 %) a její teplota tání je 133°C.

P ř í k l a d 3

Postupuje se způsobem uvedeným v příkladu 1 pouze s tím rozdílem, že se reakční směs vaří pod zpětným chladičem po dobu 15 minut. 4-/5-fluor-3-(1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-6-ylthio)fenyl/-4-methoxytetrahydropyran se nechá reagovat s Lawessonovým reakčním činidlem za vzniku 4-/5-fluor-3-(1-methyl-2-thioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-6-ylthio)fenyl/-4-methoxytetrahydropyranu v 85% výtěžku, o teplotě tání 133,6 až 134,2°C.

4-/5-fluor-3-(1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-6-ylthio)fenyl/-4-methoxytetrahydropyran, použitý jako výchozí látka se získá následujícím způsobem:

Butyllithium (1,4M roztok v hexanu, 1,43 ml) se přikape ke směsi 6-merkapto-1-methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-onu (0,386 g), 4-(3,5-difluorfenyl)-4-methoxytetrahydropyranu

(0,547 g) a N-methylpyrrolidin-2-onu (6 ml), která byla předem ochlazena v ledové lázni. Směs se za míchání nechá ohřát na teplotu místnosti. Potom se směs 2 hodiny zahřívá na 145°C, načež se z ní oddestiluje hexan. Získaná směs se ochladí na teplotu okolí a rozdělí mezi ethylacetát a vodu. Organická fáze se promyje vodou a 1N roztokem hydroxidu sodného ve vodě, vysuší síranem hořečnatým a odpaří. Zbytek se přečistí sloupcovou chromatografií za použití směsí methylenchlorid : diethylether s rostoucí polaritou, jako elučního činidla. Získá se tak požadovaná výchozí látka (0,404 g, 50 %) o teplotě tání 124 až 125°C.

6-merkapto-1-methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-on, použitý na přípravu výchozí látky, se připraví následujícím způsobem

Směs 1-methyl-1,2-dihydrochinolin-2-onu (8 g), 10% palladia na uhlíku, jako katalyzátoru (2 g) a ethanolu (60 ml) se 24 hodin míchá pod atmosférou vodíku za tlaku 0,35 MPa. Směs se přefiltruje a odpaří. Zbytek se přečistí sloupcovou chromatografií za použití směsi 9 : 1 (objemově) methylechlorid : diethylether, jako elučního činidla. Získá se tak 1-methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-on (7,88 g, 98 %) ve formě oleje.

Část (1,6 g) takto získaného produktu se přikape ke kyselině chlorsulfonové (8 ml) a směs se 2,5 hodiny zahřívá na 80°C. Směs se ochladí na teplotu okolí, nalije na směs ledu a vody a extrahuje ethylacetátem. Organická fáze se promyje vodou, vysuší síranem hořečnatým a odpaří. Získá se 1-methyl-2-oxo-1,2-3,4-tetrahydrochinolin-6-ylsulfonylchlorid (1,97 g, 76 %) o teplotě tání 137 až 139°C.

NMR spektrum ($CDCl_3$, δ hodnoty) 2,7 až 3,25 (m, 4H), 3,41 (s, 3H), 7,13 (d, 1H), 7,80 až 8,10 (m, 2H).

Trimethylsillyljodid (5 g) se přikape k roztoku části (1,2 g) produktu získaného shora uvedeným způsobem v methylenchloridu (40 ml) a směs se míchá 16 hodin při teplotě okolí. Směs se

promyje nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným vodným roztokem siřičitanu sodného, vysuší síranem hořečnatým a odpaří. Zbytek se přečistí sloupcovou chromatografií za použití směsi 9 : 1 (objemově) methylenchlorid : diethylether jako elučního činidla. Získá se tak di(1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-6-yl)disulfid (0,418 g, 43 %) o teplotě tání 130 °C.

NMR spektrum (CD_3COCD_3, δ hodnoty) 2,40 až 3,0 (m, 4H), 3,26 (s, 3H), 6,84 (d, 1H), 7,15 až 7,40 (m, 2H).

Shora uvedené stupně se opakují a k suspenzi disulfidu (0,576 g) v 1,4-dioxanu (5 ml) se postupně přidá trifenylfosfin (0,432 g), voda (2,5 ml) a koncentrovaná kyselina chlorovodíková (1 kapka). Směs se 1 hodinu míchá při teplotě okolí. Potom se směs rozdělí mezi ethylacetát a vodu. Organická fáze se promyje vodou a nasyceným roztok chloridu sodného, vysuší síranem hořečnatým a odpaří. Olej získaný jako zbytek vykrystaluje po trituraci ve směsi petroletheru (teplota varu 60 až 80 °C) a diethyletheru. Získá se tak 6-merkapto-1-methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-on (0,456 g, 80 %) o teplotě tání 84 °C.

4-(3,5-difluorfenyl)-4-methoxytetrahydropyran, použitý při přípravě výchozí látky, se získá následujícím způsobem:

Grignardovo činidlo se připraví z 3,5-difluorbrombenzenu (38,6 g) a hořčíku (4,88 g) ve směsi toluenu (100 ml) a tetrahydrofuranu (50 ml) takto: 3,5-difluorbrombenzen se rozpustí v toluenu (50 ml) a část vzniklého roztoku (přibližně 5 %) se přidá k míchané suspenzi hořčíku ve směsi toluenu (50 ml) a THF (50 ml). Směs se míchá přibližně 40 minut při teplotě okolí (tak dlouho, dokud není pozorováno naskočení exotermické reakce vedoucí ke vzniku Grignardova činidla). Směs se ochladí v ledové lázni na teplotu asi 15 až 20 °C a potom se přidá zbytek roztoku 3,5-difluorbrombenzenu. Směs se 2 hodiny míchá při teplotě okolí.

K části (100 ml) takto získaného Grignardova činidla, ochlazeného na teplotu 15 až 20°C se v průběhu 1 hodiny přikape tetrahydropyran-4-on (10,69 g). Směs se 2 hodiny míchá při teplotě okolí, potom se ochladí v ledové lázni a postupně se k ní přidá vodný roztok kyseliny chlorovodíkové (500 g/l, 25 ml) a roztok kuchyňské soli (300 g/l, 52 ml). Toluenová vrstva se oddělí a vodná vrstva se extrahuje toluenem (32 ml). Organické roztoky se spojí a promyjí vodou (4 x 32 ml). Roztok se odpaří za sníženého tlaku na objem 16,3 ml. Získá se koncentrovaný (900 g/l) roztok 4-(3,5-difluorfenyl)-4-hydroxytetrahydropyranu v toluenu. Koncentrát se ohřeje na 60°C, přidá se chlorbenzen (22,25 ml) a teplota se udržuje při 60°C. Směs se nechá zchladnout na teplotu okolí a potom se ochladí v ledové lázni přibližně na teplotu 0 až 5°C. Sraženina se izoluje a promyje hexanem (2 x 10 ml). Získá se 4-(3,5-difluorfenyl)-4-hydroxytetrahydropyran (12,2 g).

Část (7,15 g) takto získané látky se rozpustí v N-methylpyrrolidin-2-onu (25 ml) a roztok se přidá k suspenzi natriumhydridu (60% /hmot./ disperze v minerálním oleji, 3,34 g) v N-methylpyrrolidin-2-onu (32 ml), která se ochladí v ledové lázni přibližně na 20°C. Směs se 30 minut míchá při této teplotě. K této směsi se přidá methyljodid (5,22 g) rozpuštěný v N-methylpyrrolidin-2-onu (2 ml). Výsledná směs se ohřeje na 30°C a 2 hodiny míchá. Směs se odpaří. Získá se 4-(3,5-difluorfenyl)-4-methoxytetrahydropyran, kterého se použije bez dalšího čištění.

P ř í k l a d 4

V tomto příkladu jsou ilustrovány reprezentativní farmaceutické dávkovací formy, které obsahují sloučeninu obecného vzorce I nebo její farmaceuticky vhodnou sůl (v předpisech označovanou jako sloučenina X), vhodné pro terapeurickou nebo profylaktickou aplikaci u lidí.

a) Tablety I

Složka	mg/tableta
a) sloučenina X	100
laktóza Ph. Eur.	182,75
sodná sůl kroskarmelózy	12,0
pasta z kukuřičného škrobu (koncentrace 50g/l)	2,25
stearan hořečnatý	3,0

b) Tablety II

Složka	mg/tableta
sloučenina X	50
laktóza Ph. Eur.	223,75
sodná sůl kroskarmelózy	6,0
kukuřičný škrob	15,0
polyvinylpyrrolidon (pasta o koncentraci 50g/l)	2,25
stearan hořečnatý	3,0

c) Tablety III

Složka	mg/tableta
sloučenina X	1,0
laktóza Ph. Eur.	93,25
sodná sůl kroskarmelózy	4,0
kukuřičný škrob (pasta o koncentraci 50 g/l)	0,75
stearan hořečnatý	1,0

d) Kapsle

Složka	mg/kapsle
sloučenina X	10
laktóza Ph. Eur.	488,5
stearan hořečnatý	1,5

e) Injekce I

Složka	(50 g/l)
sloučenina X	50 g/l
1N roztok hydroxidu sodného	15 % objemových
0,1M kyselina chlorovodíková (pro nastavení na pH 7,6)	
polyethylengylkol 400	45 g/l
voda pro injekce do jednoho litru	

f) Injekce II

Složka	(10 g/l)
sloučenina X	10 g/l
fosforečnan sodný BP	36 g/l
0,1M roztok hydroxidu sodného	15,0 % objemových
voda pro injekce do jednoho litru	

g) Injekce III

Složka	(1 g/l, hodnota pH upravena pufrem na 6)
sloučenina X	1 g/l
fosforečnan sodný BP	22,6 g/l
kyselina citronová	3,8 g/l
polyethylenglykol 400	35 g/l
voda pro injekce do jednoho litru	

h) Aerosol I

Složka	mg/ml
sloučenina X	10,0
sorbitan trioleát	13,5
trichlorfluormethan	910,0
dichlordifluormethan	490,0

i) Aerosol II

Složka	mg/ml
sloučenina X	0,2
sorbitan trioleát	0,27
trichlorfluormethan	70,0
dichlordifluormethan	280,0
dichlortetrafluorethan	1 094,0

j) Aerosol III

Složka	mg/ml
sloučenina X	2,5
sorbitan trioleát	3,38
trichlorfluormethan	67,5
dichlordifluormethan	1 086,0
dichlortetrafluorethan	191,6

k) Aerosol IV

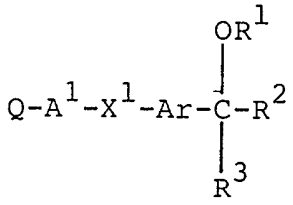
Složka	mg/ml
sloučenina X	2,5
sojový lecithin	2,7
trichlorfluormethan	67,5
dichlordifluormethan	1 086,0
dichlortetrafluorethan	191,6

Shora uvedené přípravky je možno připravovat konvenčními postupy, které jsou dobře známy ve farmaceutickém oboru. Tablety a) až c) je možno obvyklým způsobem opatřit enterickým povlakem, například povlakem z acetátftalátu celulózy. Aerosolové přípravky h) až k) je možno aplikovat pomocí standardních zásobníků s dávkovačem. Suspenzní činidla sorbitan trioleát a sojový lecithin je možno nahradit alternativními suspenzními činidly, jako je sorbitan monooleát, sorbitan seskvioleát, polysorbát 80, polyglycerolooleát nebo kyselina olejová.

ÚŘAD
PV 2148-91R
03307

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Thioxoheterocyklické sloučeniny obecného vzorce I



(I)

kde

Q představuje desetičlenný bicyklický heterocyklický zbytek obsahující 1 nebo 2 dusíkové heteroatomy, který nese 1 nebo 2 thioxosubstituenty, přičemž tento heterocyklický zbytek popřípadě nese 1, 2 nebo 3 další substituenty, zvolené ze souboru zahrnujícího halogeny, hydroxy, kyano, amino, alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy s 1 až 4 atomy uhlíku, fluoralkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylamino s 1 až 4 atomy uhlíku, dialkylamino s 1 až 4 atomy uhlíku v každém alkylovém zbytku, aminoalkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylaminoalkyl s 1 až 4 atomy uhlíku v každém z alkylových zbytků, dialkylaminoalkyl s 1 až 4 atomy uhlíku v každém z alkylových zbytků, fenyl a fenylalkyl s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylovém zbytku, přičemž tento fenylový nebo fenylalkylový substituent s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylovém zbytku popřípadě nese substituent zvolený ze souboru zahrnujícího halogeny, alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku a alkoxy s 1 až 4 atomy uhlíku;

A^1 představuje přímou vazbu k X^1 nebo alkylen s 1 až 3 atomy uhlíku;

X^1 představuje oxy, thio, sulfinyl, sulfonyl nebo imino;

Ar představuje fenylen, popřípadě nesoucí jeden nebo dva substituenty zvolené ze souboru zahrnujícího halogeny, hydroxy, amino, nitro, kyano, karbamoyl, ureido, alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylamino s 1 až 4 atomy uhlíku, dialkylamino s 1 až 4 atomy uhlíku v každém z alkylových zbytků, fluoralkyl s 1 až 4 atomy uhlíku a alkanoylamino se 2 až 4 atomy uhlíku; nebo Ar představuje pyridylen;

R^1 představuje alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, alkenyl se 3 až 4 atomy uhlíku nebo alkinyl se 3 až 4 atomy uhlíku; a

R^2 a R^3 dohromady tvoří skupinu obecného vzorce $-A^2-X^2-A^3-$, která spolu s atomem uhlíku, k němuž jsou zbytky A^2 a A^3 připojeny, definuje kruh obsahující 5 až 7 kruhových atomů, přičemž

A^2 a A^3, které jsou stejné nebo různé, jednotlivě představují alkylen s 1 až 3 atomy uhlíku a

X^2 představuje oxy, thio, sulfinyl nebo sulfonyl, přičemž tento kruh může nést 1, 2 nebo 3 substituenty, které jsou stejné nebo různé a jsou zvoleny ze souboru zahrnujícího hydroxy, alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku a alkoxy s 1 až 4 atomy uhlíku; nebo

R^1 a R^2 dohromady představují skupinu obecného vzorce $-A_2-X_2-A_3-$, která spolu s atomem kyslíku, k němuž je zbytek A^2 připojen a spolu s atomem uhlíku, k němuž je připojen zbytek A^3, definuje kruh obsahující 5 až 7 kruhových atomů, přičemž

A^2 a A^3, které jsou stejné nebo různé, jednotlivě představují alkylen s 1 až 3 atomy uhlíku a

X^2 představuje oxy, thio, sulfinyl nebo sulfonyl,

přičemž tento kruh může nést 1, 2 nebo 3 alkylové substituenty s 1 až 4 atomy uhlíku; a

R^3 představuje alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, alkenyl se 2 až 4 atomy uhlíku nebo alkinyl se 2 až 4 atomy uhlíku;

nebo jejich farmaceuticky vhodné soli.

2. Thioxoheterocyklické sloučeniny obecného vzorce I podle nároku 1, kde

Q představuje 2-thioxo-1,2-dihydrochinolinyl nebo 2-thioxo-1,2,-3,4-tetrahydrochinolinyl, který popřípadě nese 1, 2 nebo 3 substituenty zvolené ze souboru zahrnujícího fluor, chlor, brom, hydroxy, kyano, amino, methyl, ethyl, propyl, methoxy, trifluormethyl, 2-fluorethyl, 2,2,2-trifluorethyl, 2-methylaminomethyl, 2-dimethylaminomethyl, fenyl a benzyl, přičemž fenylový nebo benzylový substituent popřípadě nese substituent zvolený ze souboru zahrnujícího chlor, methyl a methoxy;

A^1 představuje přímou vazbu k X^1 nebo methylen;

X^1 představuje oxy, thio, sulfinyl nebo sulfonyl;

Ar představuje 1,3-fenylen nebo 1,4-fenylen, který popřípadě nese 1 nebo 2 substituenty zvolené ze souboru zahrnujícího fluor, chlor, hydroxy, amino, nitro, ureido, methoxy, dimethylamino, trifluormethyl a acetamido; nebo Ar představuje 3,5-pyridylen;

R^1 představuje methyl, ethyl, allyl nebo 2-propinyl a

R^2 a R^3 dohromady tvoří skupinu obecného vzorce $-A^2-X^2-A^3-$, která spolu s atomem uhlíku, k němuž jsou vázány zbytky A^2 a A^3, definuje kruh, obsahující 5 nebo 6 kruhových atomů, přičemž A^2 představuje ethylen, A^3 představuje methylen nebo ethylen a X^2 představuje oxy, přičemž tento kruh popřípadě nese jeden nebo dva substituenty zvolené ze souboru zahrnujícího methyl, ethyl, propyl, methoxy, ethoxy; nebo

R^1 a R^2 dohromady tvoří skupinu obecného vzorce $-A^2-X^2-A^3-$, která společně s atomem kyslíku k němuž je připojen zbytek A^2 a atomem uhlíku, k němuž je připojen zbytek A^3, definuje kruh, k němuž je připojeno 5 nebo 6 kruhových atomů, přičemž A^2 představuje methylen, A^3 představuje methylen nebo ethylen a X^2 představuje oxy, přičemž tento kruh popřípadě nese 1, 2 nebo 3 substituenty zvolené ze souboru zahrnujícího methyl, ethyl a propyl; a

R^3 představuje methyl nebo ethyl;

3. Thioxoheterocyklické sloučeniny obecného vzorce I podle nároku 1,

Q představuje 2-thioxo-1,2-dihydrochinolin-6-yl nebo 2-thioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-6-yl, který popřípadě nese jeden substituent, kterým může být methyl nebo ethyl;

A^1 představuje přímou vazbu k X^1 nebo methylen;

X^1 představuje oxy, thio, sulfinyl nebo sulfonyl;

Ar představuje 1,3-fenylen, který popřípadě nese 1 nebo 2 substituenty zvolené ze souboru zahrnujícího fluor, methoxy, trifluormethyl;

R^1 představuje methyl, ethyl nebo allyl; a

R^2 a R^3 dohromady tvoří skupinu obecného vzorce $-A^2-X^2-A^3-$, která společně s atomem uhlíku, k němuž jsou připojeny zbytky A^2 a A^3, definuje kruh obsahující 5 nebo 6 kruhových atomů uhlíku, přičemž A^2 představuje ethylen, A^3 představuje methylen nebo ethylen a X^2 představuje oxy, přičemž tento kruh popřípadě nese substituent zvolený ze souboru zahrnujícího methyl, ethyl, propyl a methoxy;

nebo jejich farmaceuticky vhodné soli.

4. Thioxoheterocyklické sloučeniny obecného vzorce I podle nároku 1,

Q představuje 1-methyl-2-thioxo-1,2-dihydrochinolin-6-yl nebo 1-methyl-2-thioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-6-yl;

A^1 představuje methylen;

X^1 představuje oxy;

Ar představuje 1,3-fenylen nebo 5-fluor-1,3-fenylen;

R^1 představuje methyl; a

Ar představuje 1,3-fenylen nebo 5-fluor-1,3-fenylen;

R^1 představuje methyl; a

R^2 a R^3 dohromady tvoří skupinu obecného vzorce $-A^2-X^2-A^3-$, která společně s atomem uhlíku, k němuž jsou připojeny zbytky A^2 a A^3, definuje kruh obsahující 6 kruhových atomů uhlíku, přičemž A^2 a A^3 představuje vždy ethylen a X^2 představuje oxy, přičemž tento kruh popřípadě nese methylový nebo ethylový substituent v alfa-poloze vzhledem ke zbytku X^2;

nebo jejich farmaceuticky vhodné soli.

5. Thioxoheterocyklické sloučeniny obecného vzorce I podle nároku 1, kde

Q představuje 1-methyl-2-thioxo-1,2-dihydrochinolin-6-yl nebo 1-methyl-2-thioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-6-yl;

A^1 představuje methylen; a

X^1 představuje oxy;

nebo

A^1 představuje přímou vazbu k X^1; a

X^1 představuje thio;

Ar představuje 1,3-fenylen nebo 5-fluor-1,3-fenylen;

R^1 představuje methyl; a

R^2 a R^3 dohromady tvoří skupinu obecného vzorce $-A^2-X^2-A^3-$, která společně s atomem uhlíku, k němuž jsou zbytky A^2 a A^3 připojeny, definuje kruh obsahující 6 kruhových atomů, přičemž A^2 a A^3 představuje vždy ethylen a X^2 představuje oxy, přičemž tento kruh popřípadě nese methylový nebo ethylový substituent v alfa-poloze k X^2;

nebo jejich farmaceuticky vhodné soli.

6. Thioxoheterocyklické sloučeniny obecného vzorce I nebo jejich farmaceuticky vhodné soli podle nároku 1, zvolené ze souboru zahrnujícího 4-/5-fluor-3-(1-methyl-2-thioxo-1,2-dihydrochinolin-6-ylmethoxy)fenyl/-4-methoxytetrahydropyran a 4-/5-fluor-3-(1-methyl-2-thioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-6-ylmethoxy)-fenyl/-4-methoxytetrahydropyran.

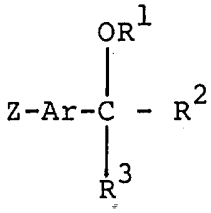
7. Thioxoheterocyklická sloučenina obecného vzorce I nebo její farmaceuticky vhodné soli podle nároku 1, kterou je 4-/5-fluor-3-(1-methyl-2-thioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-6-ylthio)fenyl/-4-methoxytetrahydropyran.

8. Způsob přípravy thioxoheterocyklických sloučenin obecného vzorce I nebo jejich farmaceuticky vhodných solí podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se

(a) sloučenina obecného vzorce

$$Q\text{-}A^1\text{-}X^1\text{-}H$$

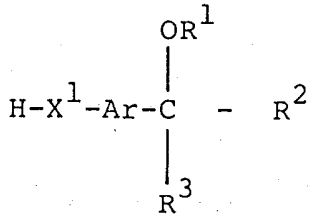
kde obecné symboly mají shora uvedený význam, kondenzuje se sloučeninou obecného vzorce II



(II)

kde Z představuje odštěpitelnou skupinu a ostatní symboly mají shora uvedený význam, přičemž, jestliže je ve skupině Q, Ar, R^2 nebo R^3 přítomna aminoskupina, alkylaminoskupina nebo hydroxyskupina, je tato amino, alkylamino nebo hydroxyskupina popřípadě chráněna konvenční chránící skupinou nebo alternativně chráněna být nemusí, načež se popřípadě konvenčními prostředky odštěpí všechny nežádoucí chránící skupiny ve zbytcích Q, Ar, R^2 nebo R^3;

(b) sloučenina obecného vzorce III



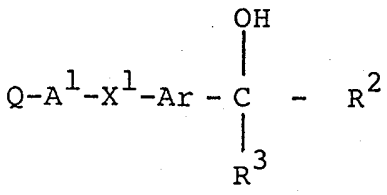
(III)

kde obecné symboly mají shora uvedený význam, kondenzuje se sloučeninou obecného vzorce

$$Q\text{-}A^1\text{-}Z$$

kde Z představuje odštěpitelnou skupinu; přičemž, jestliže je ve skupině Q, Ar, R^2 nebo R^3 přítomna aminoskupina, alkylaminoskupina nebo hydroxyskupina, je tato amino, alkylamino nebo hydroxyskupina popřípadě chráněna konvenční chránící skupinou nebo alternativně chráněna být nemusí, načež se popřípadě konvenčními prostředky odštěpí všechny nežádoucí chránící skupiny ve zbytcích Q, Ar, R^2 nebo R^3;

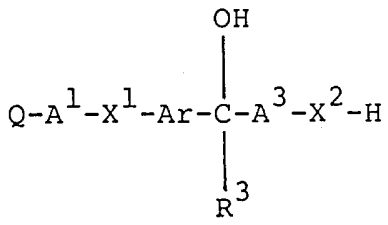
c) sloučenina obecného vzorce IV



(IV)

kde obecné symboly mají shora uvedený význam, alkyluje sloučeninou obecného vzorce R^1-Z, kde R^1 a Z mají shora uvedený význam, přičemž, jestliže je ve skupině Q, X^1, Ar, R^2 nebo R^3 přítomna amino, imino, alkylaminoskupina nebo hydroxyskupina, je tato amino, imino, alkylamino nebo hydroxyskupina popřípadě chráněna konvenční chránící skupinou nebo alternativně chráněna být nemusí, načež se popřípadě konvenčními prostředky odštěpí všechny nežádoucí chránící skupiny ve zbytcích Q, X^1, Ar, R^2 nebo R^3;

(d) pro přípravu sloučenin obecného vzorce I, kde R^1 a R^2 dohromady tvoří skupinu obecného vzorce $-A^2-X^2-A^3-$, která dohromady s atomem kyslíku, k němuž je připojen zbytek A^2, definuje kruh obsahující 5 až 7 kruhových atomů, přičemž A^2, X^2 a A^3 mají shora uvedený význam a R^3 má také shora uvedený význam, cyklizuje sloučenina obecného vzorce V



(V)

kde obecné symboly mají shora uvedený význam, reakcí s vhodným aldehydem nebo ketonem nebo jeho hemiacetalem nebo acetalem nebo se sloučeninou obecného vzorce $Z-A^2-Z$, kde Z má shora uvedený význam, přičemž, jestliže je ve skupině Q, Ar nebo X^1 přítomna aminoskupina, iminoskupina, alkylaminoskupina nebo hydroxyskupina, je tato aminoskupina, iminoskupina, alkylaminoskupina nebo hydroxyskupina chráněna konvenční chránící skupinou, načež se všechny nežádoucí chránící skupiny zbytků Q, X^1 nebo Ar konvenčními prostředky odštěpí;

(e) heterocyklická sloučenina obecného vzorce I, kde Q představuje desetičlenný bicyklický heterocyklický zbytek, obsahující 1 nebo 2 dusíkové heteroatomy, nesoucí 1 nebo 2 oxosubstituenty, nechá reagovat s thiačním činidlem tak, aby se každá oxoskupina převedla na thioxoskupinu, přičemž, jestliže je ve zbytku Q, X^1, Ar, R^2 nebo R^3 přítomna aminoskupina, iminoskupina, alkylaminoskupina nebo hydroxyskupina, může být tato skupina chráněna konvenční chránící skupinou nebo alternativně žádná z těchto skupin chráněna být nemusí, načež se konvenčními prostředky odštěpí všechny nežádoucí chránící skupiny ze zbytků Q, X^1, Ar, R^2 a R^3;

(f) pro přípravu sloučenin obecného vzorce I, kde X^1 představuje sulfinyl nebo sulfonylskupinu a R^2 a R^3 dohromady tvoří skupinu obecného vzorce $-A^2-X^2-A^3-$ a X^2 představuje sulfinyl nebo sulfonylskupinu nebo kde R^1 a R^2 dohromady představují skupinu obecného vzorce $-A^2-X^2-A^3-$ a X^2 představuje sulfinyl nebo sulfonylskupinu, oxiduje sloučenina obecného vzorce I, kde X^1 představuje thioskupinu, R^2 a R^3 dohromady představují skupinu obecného vzorce $-A^2-X^2-A^3-$ a X^2 představuje thioskupinu nebo kde R^1 a R^2 dohromady tvoří skupinu obecného vzorce $-A^2-X^2-A^3$ a X^2 představuje thioskupinu;

(g) pro přípravu sloučenin obecného vzorce I, kde zbytek Ar nese alkanoylaminový substituent, acyluje sloučenina obecného vzorce I, kde zbytek Ar nese aminosubstituent; nebo

(h) pro přípravu sloučenin obecného vzorce I, kde zbytek Q nese alkylový nebo substituovaný alkylový substituent na přítomném atomu dusíku nebo kde zbytek Ar nese alkoxylový nebo substituovaný alkoxylový substituent, se alkyluje sloučenina obecného vzorce I, kde zbytek Q nese na přítomném atomu dusíku atom vodíku nebo kde zbytek Ar nese hydroxylový substituent;

a jestliže se má získat farmaceuticky vhodná sůl nové sloučeniny obecného vzorce I, může se sloučenina obecného vzorce I nechat reagovat s vhodnou kyselinou nebo bází, za použití konvenčních postupů.

9. Farmaceutický přípravek, v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje thioxoheterocyklickou sloučeninu obecného vzorce I nebo její farmaceuticky vhodnou sůl podle kteréhokoliv z nároku 1 až 7, ve spojení s farmaceuticky vhodným ředidlem nebo nosičem.

10. Použití thioxoheterocyklických sloučenin obecného vzorce I nebo jejich farmaceuticky vhodných solí podle kteréhokoliv z nároků 1 až 7 pro výrobu nového léčiva, určeného k léčení chorob nebo stavů zprostředkovaných leukotrieny.

p. s. JUDr. Jarmila Traplová