

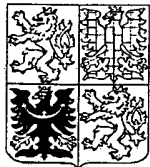
PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:

1999 - 4573

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **15.12.1999**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **23.12.1998 30.08.1999**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1998/113446 1999/151814**

(33) Země priority: **US US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **12.07.2000**
(Věstník č. 7/2000)

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 C 271/08

C 07 C 269/00

A 61 K 31/325

A 61 P 9/00

A 61 P 11/08

A 61 P 1/04

A 61 P 13/12

A 61 P 15/04

(71) Přihlašovatel:

F. HOFFMANN - LA ROCHE AG, Basle, CH;

(72) Původce:

Lopez-Tapia Francisco Javier, Union City, CA, US;

Muehldorf Alexander Victor, Sunnyvale, CA, US;

O'Yang Counde, Sunnyvale, CA, US;

Severance Daniel Lee, San Diego, CA, US;

(74) Zástupce:

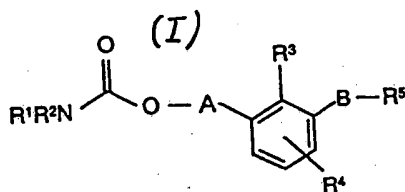
Hořejš Milan Dr. Ing., Národní 32, Praha 1, 11000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Modulátory receptoru prostaglandinu I2 (IP)

(57) Anotace:

Sloučenina obecného vzorce I, kde znamená R^1 a R^2 na sobě nezávisle alkyl, aryl, aralkyl, heteroaryl, cykloalkyl nebo heterocyklyl, R^3 a R^4 na sobě nezávisle H, alkyl, alkoxy, amino, halogen, halogenalkyl, hydroxyalkyl, nitro, aryl, aralkyl nebo heterocyklyl, R^5 -COOR⁶ nebo tetrazolyl, R^6 H nebo skupinu alkyl, A alkylen nebo alkenylen, B -O(CH₂)_m- nebo -(CH₂)_n-, kde znamená m celé číslo 1 až 8 včetně, n celé číslo 0 až 8 včetně, její jednotlivé izomery, racemické a neracemické směsi izomerů nebo farmaceuticky přijatelné soli nebo solváty je vhodný pro výrobu farmaceutických prostředků pro ošetřování stavů, které se zmírňují ošetřením IP receptorovým modulátorem. Dále je popsán způsob výroby sloučeniny obecného vzorce I, její použití a farmaceutický prostředek s jejím obsahem.



CZ 1999 - 4573 A3

O1-3032-99-Ho

Modulátory receptoru prostaglandinu I₂(IP)

Oblast techniky

Vynález se týká modulátorů receptoru prostaglandinu I₂(IP) zejména agonistů receptoru IP, speciálně určitých arylkarboxylových kyselin a derivátů aryltetrazolu, farmaceutických prostředků, které je obsahují a způsobu jejich použití jako léčiv.

Dosavadní stav techniky

Prostacyclin (PGI₂) je členem rodiny prostaglandinů a je to endogenní agonistový ligand pro receptor IP. PGI₂ má různé fyziologické a farmakologické účinky v celém těle a působí zejména na kardiovaskulární systém, zvláště na cévy, na různé krevní buňky včetně destiček, na ledviny, na autonomní nerv a na složky zánětlivého a imunitního systému. Například v kardiovaskulárním systému vyvolává PGI₂ hlubokou vasodilataci, která vede nakonec k hypotensi. Působí také na nevasculární hladké svalstvo k vyvolání bronchodilatace, relaxace dělohy a kontrakce gastrointestinálního hladkého svalstva. Kromě toho snižuje hodnotu pH, obsah pepsinu a celkovou sekreci žaludečních šťáv. V krvi inhibuje PGI₂ shlukování destiček a přispívá k antitrombogenickým vlastnostem nedotčené cévní stěny. Jsou náznaky, že stabilní analogová mimetika PGI₂ mohou zabraňovat ukládání destiček na trombogenickém povrchu jako jsou atherosklerotické destičky. V ledvinách vyvolává PGI₂ vylučování moči ledvinami, vylučování sodíku a draslíku v moči a způsobuje sekreci reninu z ledvinové kůry.

Vzhledem k labilitě PGI₂ byla vyvinuta řada chemických jednotlivých analogů, kterým však chybí receptorová selektivita a rychle se rozkládají biotransformací. Stále existuje po-

třeba mocného, dobře snášeného, vysoce selektivního agonistu receptoru IP s farmakokinetiky vhodnými pro dlouhodobý účinek, hodícího se k orálnímu podávání (například QD, BID, TID). Sloučeniny podle vynálezu a prostředky, které je obsahují, odpovídají této potřebě a hodí se k léčení různých poruch s malými vedlejšími účinky.

Americký patentový spis číslo 3 649 637 (Howes a kol.) se týká určitých derivátů fenoxytetrazolu vhodných podle vynálezu k léčení zánětlivých onemocnění.

Americký patentový spis číslo 4 878 942 (Motegi a kol.) se týká určitých derivátů benzamidu, majících podle vynálezu herbicidní a regulační účinky na růst rostlin.

Americké patentové spisy číslo 5 378716, 5 536736, 5 703099 a 5 935 985 (Hamaka a kol.) a evropský patentový spis číslo EP 558062 BI se týkají určitých derivátů fenoxyoctové kyseliny, majících podle vynálezu inhibiční účinek na receptor IP na shlukování krevních destiček.

Americký patentový spis číslo 5 763 489 (Taniguchi a kol.) a zveřejněná přihláška vynálezu PCT číslo WO 95/24393 se týkají určitých derivátů naftalenu, majících podle vynálezu účinek na aktivitu agonistu receptoru IP vhodný k léčení ucpávání tepen, restenozy, arteriosklerozy, cerebrovaskulárních poruch nebo ischemické choroby srdeční.

Britský patentový spis číslo GB 1 079414 (Smith & Nephew) se týká určitých derivátů N-fenyl-o-karbamoylfenoxyoctové kyseliny, majících podle vynálezu analgetický a protizánětlivý účinek.

Německý patentový spis číslo DT 24 32 560 (Boehringer Mannheim) se týká určitých derivátů 2-(4-karbaniloylalkyl)fe-

noxyalkanové kyseliny, vhodné podle vynálezu k léčení atherosklerosy a týká se poloproduktů pro antibiotika se strukturou β -laktamu.

Zveřejněná přihláška vynálezu číslo WO 99/24397 (Fujisawa) se týká určitých benzocykloheptenových derivátů, které mají podle vynálezu účinek na agonist receptoru IP vhodný k léčení ucpávání tepen, cerebrovaskulárních poruch, hepatitické cirhosisy, arteriosklerosy, ischemické choroby srdeční, restenosisy po perkutánní transluminální koronární angioplastice, hypertense a dermatosy.

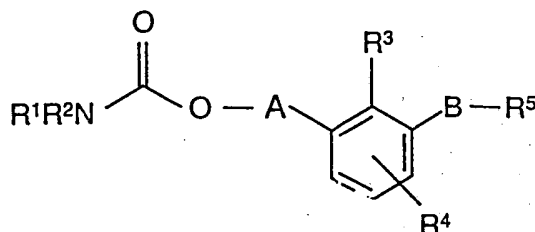
Zveřejněná přihláška vynálezu číslo WO 99/32435 (Fujisawa) se týká určitých naftalenových derivátů, které mají podle vynálezu účinek na agonist receptoru IP vhodný k léčení arteriosklerosy, cerebrovaskulárních poruch, ischemické choroby srdeční, dermatosy, zánětu střeva a k inhibici rakovinových metastáz.

Vavayannis a kol. (Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther. 20, str. 37 až 42, 1985) popisuje určité deriváty dimethylkarbamátu, které mají podle vynálezu anticholinesterázový účinek.

Marsh a kol. (J. Chem. Soc. Chem. Commun. 7 str. 941 až 942, 1996) popisuje některé polyamidové linkery v pevné fázi, které jsou podle vynálezu vhodné k syntese a k přípravě přírodních knihoven proti trypanothinové reduktáze.

Podstata vynálezu

Podstatou vynálezu je sloučenina obecného vzorce I



kde znamená

R¹ a R² na sobě nezávisle skupinu alkylovou, arylovou, aralkylovou, heteroarylovou, cykloalkylovou nebo heterocyklylovou,

R³ a R⁴ na sobě nezávisle atom vodíku, skupinu alkylovou, alkoxy skupinu, aminoskupinu, atom halogenu, skupinu halogenalkylovou, hydroxyalkylovou, nitroskupinu, skupinu arylovou, aralkylovou nebo heterocyklylovou,

R⁵ skupinu -COOR⁶ nebo tetrazolylovou,

R⁶ atom vodíku nebo skupinu alkylovou,

A skupinu alkylenovou nebo alkenylenovou,

B skupinu -O(CH₂)_m- nebo -(CH₂)_n-,
kde znamená
m celé číslo 1 až 8 včetně,
n celé číslo 0 až 8 včetně,

její jednotlivé izomery, racemické a neracemické směsi izomerů nebo farmaceuticky přijatelné soli nebo solváty.

Vynález se také týká farmaceutických prostředků, které obsahují terapeuticky účinné množství alespoň jedné sloučeniny obecného vzorce I nebo jejich jednotlivých izomerů, racemických a neracemických směsí izomerů nebo farmaceuticky přijatelných solí nebo solvátů ve směsi s alespoň jedním, farmaceuticky přijatelným nosičem. Podle výhodného provedení jsou farmaceutické prostředky vhodné pro podávání jedincům, trpícím onemocněním, které se zmírňuje ošetřováním modulátorem IP receptoru, zvláště IP receptorovým agonistem.

Vynález se také týká farmaceutických prostředků vhodných

pro podávání jedincům, přičemž prostředky obsahují terapeuticky účinné množství alespoň jedné sloučeniny obecného vzorce I nebo jejích jednotlivých izomerů, racemických a neracemických směsí izomerů nebo farmaceuticky přijatelných solí nebo solvátů ve směsi s alespoň jedním, farmaceuticky přijatelným nosičem.

Vynález se dále týká způsobu ošetřování, při kterém se podává jedincům, kteří takové ošetření potřebují, terapeuticky účinné množství alespoň jedné sloučeniny obecného vzorce I nebo jejích jednotlivých izomerů, racemických a neracemických směsí izomerů nebo farmaceuticky přijatelných solí nebo solvátů. Podle výhodného provedení se ošetřuje jedinec, který trpí chorobným stavem souvisejícím s nevhodným hojením ran, s nekrozou tkání, s předčasnou kontrakcí dělohy, se žaludečními vředy, se sexuální dysfunkcí mužů i žen, se silnými menstruačními bolestmi, s nevhodnou imunoregulací, s nevhodnou agregací krevních destiček, nebo s nevhodnou neutrofilní funkcí. Podle jiného výhodného provedení jsou sloučeniny obecného vzorce I nebo jejich jednotlivé izomery, racemické a neracemické směsi izomerů nebo farmaceuticky přijatelné soli nebo solváty IP receptorovým modulátorem zvláště IP receptorovým agonistem.

Vynález se dále týká způsobu ošetřování, při kterém se podává jedincům, kteří trpí chorobným stavem souvisejícím s nevhodným prouděním krve, terapeuticky účinné množství alespoň jedné sloučeniny obecného vzorce I nebo jejích jednotlivých izomerů, racemických nebo neracemických směsí izomerů nebo farmaceuticky přijatelných solí nebo solvátů. Podle výhodného provedení se ošetřuje jedinec, který trpí kardiovaskulárním onemocněním, vysokým krevním tlakem, ischemickým onemocněním nebo nemocí ledvin. Podle ještě výhodnějšího provedení se ošetřuje jedinec, který trpí kardiovaskulárním onemocněním, kterým je okluzivní onemocnění periferních arterií (PAOD), bolest v lýtkových svalech při chůzi, kritická ischemie konče-

tin, thrombotické onemocnění, atherosklerosa, thromboangiitis obliterans (Byrgrova nemoc), Raynaudův syndrom, Takayashuova nemoc, migrační superficiální thrombophlebitida cév, akutní arteriální okluze, onemocnění koronárních arterií, restenosa po angioplastii, mrtvice nebo recidiva infarktu myokardu. Podle jiného výhodného provedení jsou sloučeniny obecného vzorce I nebo jejich jednotlivé izomery, racemické nebo neracemické směsi izomerů nebo farmaceuticky přijatelné soli nebo solváty IP receptorovým modulátorem zvláště IP receptorovým agonistem.

Pokud není jinak uvedeno, mají jednotlivé výrazy dále uvedený význam. Používaný singulár zahrnuje vždy také plurál, pokud není vysloveně uvedeno jinak.

Výrazem "alkyl" se vždy míní monovalentní rozvětvená nebo nerozvětvená nasycená uhlovodíková skupina, obsahující pouze atomy uhlíku a vodíku s 1 až 12 atomy uhlíku včetně, pokud není vysloveně uvedeno jinak. Příkladně, tedy nikoliv jako omezení, se jako alkyly uvádějí skupina methylová, ethylová, propylová, isopropylová, butylová, isobutylová, sek.-butylová, terc.-butylová, pentylová, n-hexylová, oktylová a dodecylová.

Výrazem "alkylen" se vždy míní divalentní rozvětvená nebo nerozvětvená nasycená uhlovodíková skupina, obsahující pouze atomy uhlíku a vodíku s 1 až 8 atomy uhlíku včetně, pokud není vysloveně uvedeno jinak. Příkladně, tedy nikoliv jako omezení, se jako alkenyly uvádějí skupina methylenová, ethylenová, trimethylenová, propylenová, tetramethylenová, pentamethylenová a ethylethylenová skupina.

Výrazem "alkenylen" se vždy míní divalentní rozvětvená nebo nerozvětvená uhlovodíková skupina, obsahující alespoň jednu dvojnou vazbu s 1 až 8 atomy uhlíku včetně, pokud není vysloveně uvedeno jinak. Alkenylenová skupina zahrnuje cis nebo trans [(E) nebo (Z)] izomerní skupiny nebo jejich směsi,

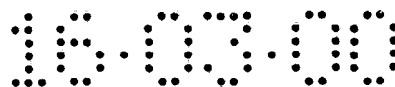
generované asymetrickými atomy uhlíku. Příkladně, tedy nikoliv jako omezení, se jako alkenyleny uvádějí skupina ethenyleneová, 2-propenyleneová, 1-propenyleneová, 2-butenyleneová a 2-pentenyleneová skupina.

Výrazem "alkoxy" se vždy míní skupina -OR, kde znamená R alkyl shora definovaný. Příkladně, tedy nikoliv jako omezení, se jako alkoxy skupiny uvádějí methoxy skupina, ethoxy skupina, isopropoxy skupina, butoxy skupina, sek.-butoxy skupina a isobutoxy skupina.

Výrazem "aralkyl" se vždy míní skupina R'R'', kde znamená R' aryl dále definovaný a R'' alkyl shora definovaný. Příkladně, tedy nikoliv jako omezení, se jako aralkyl uvádějí skupina benzylová, fenylethylová a 3-fenylpropylová skupina.

Výrazem "aryl" se vždy míní monovalentní monocyklická aromatická uhlovodíková skupina, sestávající z jednoho nebo z několika konjugovaných kruhů, přičemž alespoň jeden kruh je aromatické povahy, popřípadě substituovaná hydroxy skupinou, kyanokupinou, nižší alkylovou skupinou, nižší alkoxy skupinou, thioalkylovou skupinou, atomem halogenu, halogenalkylovou skupinou, hydroxyalkylovou skupinou, nitroskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminoskupinou, alkylaminoskupinou, dialkylaminoskupinou, aminokarbonylovou skupinou, karbonylaminoskupinou, aminosulfonylovou skupinou, sulfonylaminoskupinou a/nebo trifluormethylovou skupinou, pokud není uvedeno jinak. Příkladně, tedy nikoliv jako omezení, se jako aryl uvádějí skupina fenyllová, naftyllová, bifenyllová, indanyllová a antrachinonylová skupina.

Výrazem "cykloalkyl" se vždy míní monovalentní nasycená karbocyklická skupina, obsahující jeden nebo několik kruhů, popřípadě substituovaná hydroxy skupinou, kyanoskupinou, alkylovou skupinou, alkoxy skupinou, thioalkylovou skupinou, atomem



halogenu, halogenalkylovou skupinou, hydroxyalkylovou skupinou, nitroskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminoskupinou, alkylaminoskupinou, dialkylaminoskupinou, aminokarbonylovou skupinou, karbonylaminoskupinou, aminosulfonylovou skupinou, sulfonylaminoskupinou a/nebo trifluormethylovou skupinou, pokud není uvedeno jinak. Příkladně, tedy nikoliv jako omezení, se jako cykloalkyl uvádějí skupina cyklopropylová, cyklobutylová, 3-ethylcyklobutylová, cyklopentylová, cyklohexylová a cykloheptylová skupina.

Výrazem "heteroaryl" se vždy míní monovalentní aromatická karbocyklická skupina, sestávající z jednoho nebo z několika kruhů a mající jeden, dva nebo tři heteroatomy (ze souboru zahrnujícího atom dusíku, kyslíku a síry) v kruhu, popřípadě substituovaná hydroxyskupinou, kyanoskupinou, nižší alkylovou skupinou, nižší alkoxyskupinou, thioalkylovou skupinou, atomem halogenu, halogenalkylovou skupinou, hydroxyalkylovou skupinou, nitroskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminoskupinou, alkylaminoskupinou, dialkylaminoskupinou, aminokarbonylovou skupinou, karbonylaminoskupinou, aminosulfonylovou skupinou, sulfonylaminoskupinou a/nebo trifluormethylovou skupinou, pokud není uvedeno jinak. Příkladně, tedy nikoliv jako omezení, se jako heteroaryl uvádějí skupina imidazolylová, oxazolylová, pyrazinylová, thiofenylová, chinolylová, benzofurylová, pyridinylová, indolylová, pyrrolylová, pyranolylová a naftyridinylová skupina.

Výrazem "heterocyklyl" se vždy míní monovalentní nasycená karbocyklická skupina, sestávající z jednoho nebo z několika kruhů a mající jeden, dva nebo tři heteroatomy (ze souboru zahrnujícího atom dusíku, kyslíku a síry) v kruhu, popřípadě substituovaná hydroxyskupinou, kyanoskupinou, nižší alkylovou skupinou, nižší alkoxyskupinou, thioalkylovou skupinou, atomem halogenu, halogenalkylovou skupinou, hydroxyalkylovou skupinou, nitroskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, aminoskupinou, al-

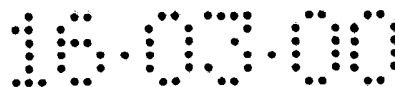
kylaminoskupinou, dialkylaminoskupinou, aminokarbonylovou skupinou, karbonylaminoskupinou, aminosulfonylovou skupinou, sulfonylaminoskupinou a/nebo trifluormethylovou skupinou, pokud není uvedeno jinak. Příkladně, tedy nikoliv jako omezení, se jako heterocyklyl uvádějí skupina morfolinylová, piperazinylová, piperidinylová, pyrrolidinylová, tetrahydropyranylová a thiomorfolinylová skupina.

Výrazem "halogen" se vždy míní atom fluoru, chloru, bromu nebo jodu.

Výrazem "halogenalkyl" se vždy míní shora definovaný alkyl substituovaný ve kterékoliv poloze jedním nebo několika atomy halogenu. Příkladně, tedy nikoliv jako omezení, se jako halogenalkyly uvádějí skupina 1,2-difluorpropylová, 1,2-dichlorpropylová, trifluormethylová, 2,2,2-trifluorethylová a 2,2,2-trichlorethylová skupina.

Výrazem "hydroxyalkyl" se vždy míní shora definovaný alkyl substituovaný jednou nebo několika hydroxylovými skupinami. Příkladně, tedy nikoliv jako omezení, se jako hydroxyalkyly uvádějí skupina hydroxymethylová, 2-hydroxyethyllová, 2-hydroxypropylová, 3-hydroxypropylová, 2-hydroxybutylová, 3-hydroxybutylová, 4-hydroxybutylová, 2,3-dihydroxypropylová, 1-(hydroxymethyl)-2-hydroxyethyllová, 2,3-dihydroxybutylová, 3,4-dihydroxybutylová a 2-(hydroxymethyl)-3-hydroxypropylová skupina.

Výrazem "izomer" se vždy míní různé sloučeniny, které mají stejný molekulový vzorec, avšak odlišnou povahu nebo odlišný sled vazeb mezi svými atomy nebo odlišné uspořádání svých atomů v prostoru. Izomery, které se liší uspořádáním svých atomů v prostoru, se označují jako "stereoizomery". Stereoizomery, které jsou vzájemnými zrcadlovými obrazy a jsou opticky aktivní, se označují jako "enantiomery" a stereoizomery, které nejsou vzájemnými zrcadlovými obrazy, se označují jako "dia-



stereoizomery".

Výrazem "chirální izomer" se vždy míní sloučenina s jedním chirálním centrem. Má dvě enantiomerní formy s opačnou chiralitou a může existovat buď jako individuální enantiomer nebo jako směs enantiomerů. Směs, obsahující stejné množství individuálních enantiomerních forem opačné chiralitity, se označuje jako "racemická směs". Sloučeniny s více než s jedním chirálním centrem, mohou existovat buď jako individuální diastereomer nebo jako směs diastereomerů a označují se jako "diastereomerní směs". Pokud je obsaženo jedno chirální centrum, může být stereoizomer charakterizován absolutní konfigurací (R nebo S) svého chirálního centra. Absolutní konfigurace se týká uspořádání v prostoru substituentů vázaných na chirální centrum. Substituenty, vázané na uvažované chirální centrum, jsou řazeny podle Cahnova, Ingoldova a Prelogova pravidla ([Sequence Rule of Cahn, Ingold and Prelog], Cahn a kol., Angew. Chem. Inter. Edit. 5, str. 385, Errata 511, 1966; Cahn a kol., Angew. Chem. 78 str. 413, 1966; Cahn a Ingold, J.Chem. Soc. (London) 612, 1951; Cahn a kol., Experientia 12, str. 81, 1956; Cahn, J. Chem. Educ. 41, str. 116, 1964).

Výrazem "geometrický izomer" se vždy míní diastereomery, jejichž existence je založena na bráněné rotaci okolo dvojných vazeb. Tyto konfigurace se liší ve svém označení předznakem cis- a trans- nebo Z a E, které naznačují, že jsou skupiny na stejné nebo na protější straně se zřetelem na dvojnou vazbu v molekule podle Cahnova, Ingoldova a Prelogova pravidla.

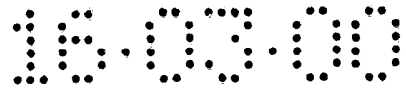
Výrazem "atropický izomer" se vždy míní isomery, jejichž existence je založena na omezené rotaci způsobené bráněním rotace velkých skupin okolo centrální vazby.

Výrazem "uvolňovaná skupina" se vždy míní skupina běžně známá v syntetické organické chemii, tedy atom nebo skupina

vytěsnitelná za podmínek alkylace. Příkladně, tedy nikoliv jako omezení, se jako uvolňovaná skupina uvádějí atom halogenu, alkansulfonyloxyskupina, arylensulfonyloxyskupina, například methansulfonyloxyskupina, ethansulfonyloxyskupina, thiomethyllová skupina, benzensulfonyloxyskupina, tosyloxyskupina, thienyloxyskupina, dihalogenfosfinoyloxyskupina, popřípadě substituovaná benzyloxyskupina, isopropyloxyskupina a acyloxyskupina.

Výrazem "chránící skupina" se vždy míní skupina běžně známá v syntetické organické chemii, tedy skupina selektivně blokující reaktivní místo ve sloučenině s několika reaktivními skupinami tak, aby chemická reakce probíhala selektivně na jiné nechráněné reaktivní skupině. Určité způsoby podle vynálezu se provádějí po blokování reaktivních atomů kyslíku v reakčních složkách chránícími skupinami. Přijatelnými chránícími skupinami pro alkoholové nebo fenolové hydroxylové skupiny, které se následně mohou selektivně odstraňovat, jsou skupiny chráněné jako acetáty, halogenalkylkarbonáty, benzylethery, alkylsilyl ethery, heterocyklyl ethery, methylethery nebo jiné alkylethery. Chránícími nebo blokujícími skupinami pro karboxylové skupiny jsou podobné skupiny jako pro hydroxylové skupiny, s výhodou skupina terc.-butylová, benzylová nebo methyl-esterové skupiny.

Výrazem "odstraňování chránící skupiny" se vždy míní způsob, při kterém se chránící skupina odstraňuje po ukončení selektivní reakce. Určité chránící skupiny mohou být výhodné ve srovnání s jinými chránícími skupinami, jelikož jsou běžné a poměrně snadno odstraitelné. Jakožto činidla k odstranění chránících skupin z hydroxylových nebo karboxylových skupin se příkladně uvádějí uhličitany sodné nebo draselné, hydroxid lithný v alkoholovém roztoku, zinek v methanolu, kyselina octová, trifluoroctová, palladiové katalyzátory nebo bromid boritý.



Výrazem "případný nebo popřípadě" se vždy míní, že následné opatření je možné, nikoliv však nutné a že jsou tedy zahrnuty skutečnosti a okolnosti, které existují nebo neexistují. Například výraz "případná vazba" znamená, že vazba je nebo není obsažena a že se vazbou míní jednoduchá, dvojná nebo trojná vazba.

Výrazem "inertní organické rozpouštědlo nebo inertní rozpouštědlo" se vždy míní rozpouštědlo, které je inertní za popisovaných reakčních podmínek, přičemž se příkladně uvádějí benzen, toluen, acetonitril, tetrahydrofuran, N,N-dimethylformamid, chloroform, methylenchlorid čili dichlormethan, dichlorethan, diethylether, ethylacetát, aceton, methylethylketon, methanol, ethanol, propanol, isopropanol, terc.-butanol, dioxan a pyridin. Pokud není uvedeno jinak, jsou rozpouštědly, používanými při reakcích podle vynálezu, inertní rozpouštědla.

Výrazem "farmaceuticky přijatelný" se vždy míní vhodný pro přípravu farmaceutického prostředku, to znamená obecně bezpečný, netoxický a ani biologicky nebo jinak nežádoucí a přijatelný jak pro veterinální tak pro humánní farmaceutické použití.

Výrazem "farmaceuticky přijatelný nosič" se vždy míní nosič vhodný pro přípravu farmaceutického prostředku, který je obecně kompatibilní s ostatními složkami prostředku, který není škodlivý pro ošetřovaného jedince a není biologicky nebo jinak nežádoucí a je přijatelný jak pro veterinální tak pro humánní farmaceutické použití. Farmaceuticky přijatelným nosičem se vždy míní jeden nebo několik takových nosičů.

Výrazem "farmaceuticky přijatelná sůl" sloučeniny se vždy míní sůl, která je farmaceuticky přijatelná a má žádanou farmakologickou účinnost mateřské sloučeniny. Jako takové soli se příkladně uvádějí:

(1) adiční soli s kyselinami, vytvářené s anorganickými kyselinami, jako jsou například kyselina chlorovodíková, bromovodíková, sírová, dusičná a fosforečná; nebo vytvářené s organickými kyselinami, jako jsou například kyselina octová, propionová, hexanová, cyklopentanpropionová, glykolová, hroznová, mléčná, malonová, jantarová, jablečná, maleinová, fumarová, vinná, citronová, benzoová, 3-(4-hydroxybenzoyl)benzoová, skořicová, mandlová, methansulfonová, ethansulfonová, 1,2-ethandisulfonová, 2-hydroxyethansulfonová, benzensulfonová, 2-naftalensulfonová, 4-methylbicyklo[2.2.2]okt-2-E-en-1-karboxylová, glukohexonová, 4,4'-methylenbis-(3-hydroxy-2-en-1-karboxylová), 3-fenylpropionová, trimethyloctová, terciární butyloctová, laurylsírová, glukonová, glutamová, hydroxynaftoová, salicylová, stearová a mukonová kyselina;

(2) soli vytvářené náhradou kyselého protonu v mateřské sloučenině kovovým iontem, například iontem alkalického kovu, kovu alkalické zeminy nebo hlinitým iontem; nebo koordináty s organickou zásadou. Jakožto přijatelné organické zásady se příkladně uvádějí ethanolamin, diethanolamin, triethanolamin, tromethamin a N-methylglukamin. Jakožto přijatelné anorganické zásady se příkladně uvádějí hydroxid hlinitý, vápenatý, draselný, uhličitán sodný a hydroxid sodný.

Farmaceuticky přijatelné soli samozřejmě zahrnují také adiční formy s rozpouštědlem nebo krystalické formy, zvláště solváty nebo polymorfy. Solváty obsahují buď stechiometrické množství nebo nestechiometrické množství rozpouštědla a často se vytvářejí v průběhu krystalizace. Hydráty se vytvářejí v případě, kdy je rozpouštědlem voda nebo alkoholáty se vytvářejí v případě, kdy je rozpouštědlem alkohol. Polymorfy zahrnují různá krystalická uspořádání sloučeniny, která obsahuje stejné prvky. Polymorfy mají zpravidla různé X-paprskové difrakční obrazce, různá infračervená spektra, teploty tání, hustotu, tvrdost, krystalický tvar, optické a elektrické

vlastnosti, stabilitu a rozpustnost. Různé faktory, jako jsou rozpouštědla pro překrytalování, rychlost krystalizace a teplota skladování, mohou způsobovat převládání jedné krystalové formy.

Výrazem "jedinec" se vždy míní savci i nesavci. Příkladně, tedy nikoliv jako omezení, se jakožto savci uvádějí třídy savců: lidi, nelidští primáti například šimpanzi a jiné opice a druhy opic; zemědělská zvířata jako telata, koně, ovce, kozy a vepři; domácí zvířata, jako jsou králíci, psi a kočky; laboratorní zvířata včetně hlodavců, jako jsou krysy, myši a morčata. Jakožto příklady nesavců, tedy nikoliv jako omezení, se uvádějí ptáci. Výraz nezahrnuje určité stáří nebo pohlaví.

Výrazem "ošetřování" nemocí se vždy míní:

- (1) předcházení poruch, to je příčin klinických symptomů nemocí dosud nevyvinutých u jedinců, kteří jsou vystaveni nebo předdisponováni chorobnému stavu, u kterých se však příznaky nemoci dosud neobjevily,
- (2) inhibice chorobného stavu, to je zastavení vývoje chorobného stavu nebo klinických symptomů nebo
- (3) zmírnění chorobného stavu, to je dosažení dočasného nebo trvalého ústupu chorobného stavu nebo jeho klinických symptomů.

Výrazem "chorobný stav" se vždy míní jakékoliv onemocnění, stav, symptomy nebo indikace.

Výrazem "terapeuticky účinné množství" se vždy míní množství sloučeniny, které při podání jedinci pro ošetření chorobného stavu je dostatečné k dosažení ošetření chorobného stavu. Terapeuticky účinné množství se mění v závislosti na příslušné sloučenině, na stavu ošetřované nemoci, na věku a

relativním zdravím ošetřovaného jedince, na cestě a formě podání, na úsudku ošetřujícího a na dalších faktorech.

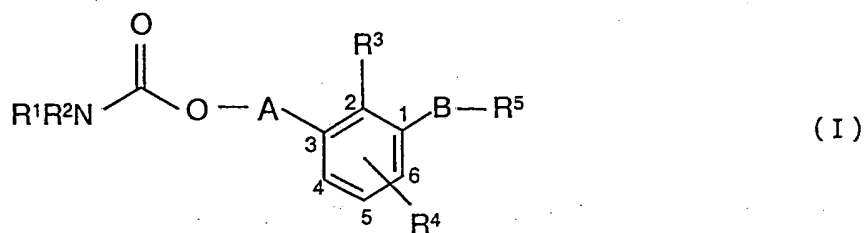
Výrazem "modulátor" se vždy míní molekula jako sloučenina, která vzájemně působí se štítem. Vzájemné působení zahrnuje příkladně, však bez záměru na jakémkoliv omezení, agonist a antagonist.

Výrazem "agonist" se vždy míní molekula jako sloučenina, droga, enzymový aktivátor nebo hormon, které podporují aktivitu jiné molekuly nebo receptorové místo.

Výrazem "antagonist" se vždy míní molekula jako sloučenina, droga, enzymový aktivátor nebo hormon, které snižují nebo brání působení jiné molekuly, nebo nepříznivě ovlivňují receptorové místo.

Výrazem "farmakologické působení" se vždy míní působení na jedince za dosažení záměrného účinku terapie. Podle výhodného provedení se farmakologickým působením míní ošetřování jedince, který takové ošetření potřebuje. Například farmakologickým působením je prevence, zmírnění nebo snížení chorobného stavu spojeného s nevhodným prouděním krve, s nevhodným hojením ran, s nekrozou tkání, s předčasnou kontrakcí dělohy, se žaludečními vředy, se sexuální dysfunkcí mužů i žen, se silnými menstruačními bolestmi, s nevhodnou imunoregulací, s nevhodnou agregací krevních destiček, nebo s nevhodnou neutrofilní funkcí. Podle jiného výhodného provedení se farmakologickým působením míní, že aktivace IP receptorů je spojena s terapeutickým příznivým působením na jedince s chorobou ošetřovatelnou podáváním IP receptorového modulátoru, zvláště IP receptorového agonistu.

Pojmenování a číslování sloučenin podle vynálezu objasňuje obecný vzorec I.



Obecně je zde používaná nomenklatura založena na systému AutoNom, což je komputerovaný systém organizace Beilstein Institute pro generaci IUPAC systematické nomenklatury. Protože by však striktní přiklonění k těmto směrnícím vedlo k podstatné změně jména při změně již jediného substituentu, označují se sloučeniny ve formě, která zůstává konzistentní s nomenklaturou základní struktury molekuly.

Například sloučenina obecného vzorce I, kde znamená R^1 a R^2 vždy fenylovou skupinu, R^3 methylovou skupinu, R^4 atom vodíku, R^5 skupinu $-COOH$, A methylenovou skupinu, B $O(CH_2)_m$ skupinu a m 1, se označuje jako {3-[(difenylkarbamoyloxy)methyl]-2-methylfenoxy}octová kyselina.

Například sloučenina obecného vzorce I, kde znamená R^1 fenylovou skupinu, R^2 benzylovou skupinu, R^3 a R^4 vždy atom vodíku, R^5 skupinu $-COOH$, A propenylenovou skupinu, B $O(CH_2)_n$ skupinu a n 2, se označuje jako {3-[(benzylfenylkarbamoyloxypropenyl)methyl]fenoxy}propionová kyselina.

Ze souboru sloučenin podle vynálezu jsou výhodnými sloučeniny obecného vzorce I, kde znamená:

R^1 a R^2 na sobě nezávisle s výhodou arylovou nebo aralkylovou skupinu, výhodněji fenylovou nebo benzylovou skupinu a především fenylovou skupinu,

R^3 a R^4 na sobě nezávisle s výhodou atom vodíku, skupinu alkylovou, arylovou, aralkylovou nebo atom halogenu, výhodněji atom vodíku, skupinu methylovou, ethylovou, n-propylovou, iso-

propylovou, butylovou, fenylovou, benzylovou atom bromu nebo chloru a především atom vodíku nebo methylovou skupinu,

R⁵ na sobě nezávisle s výhodou skupinu -COOR⁶,

R⁶ na sobě nezávisle s výhodou atom vodíku nebo alkylovou skupinu, ještě výhodněji atom vodíku,

A na sobě nezávisle s výhodou alkylenovou nebo alkenylenovou skupinu,

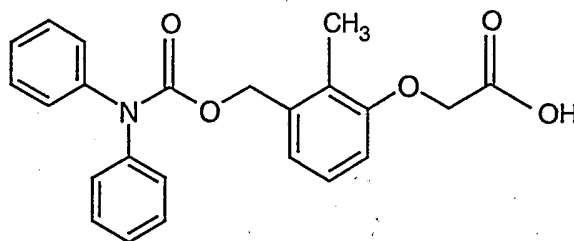
B na sobě nezávisle s výhodou -O(CH₂)_m skupinu,

m na sobě nezávisle s výhodou 1 až 5 včetně a

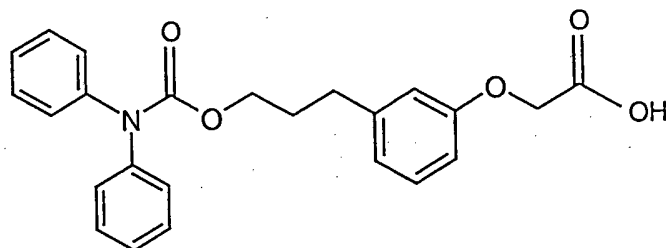
n na sobě nezávisle s výhodou 0 až 5 včetně.

Přirozeně výhodné sloučeniny obecného vzorce I zahrnují také izomery sloučen obecného vzorce I, zvláště cis a trans izomery, nebo izomerní, racemické nebo neracemické směsi izomerů nebo jejich farmaceuticky vhodné soli nebo solváty.

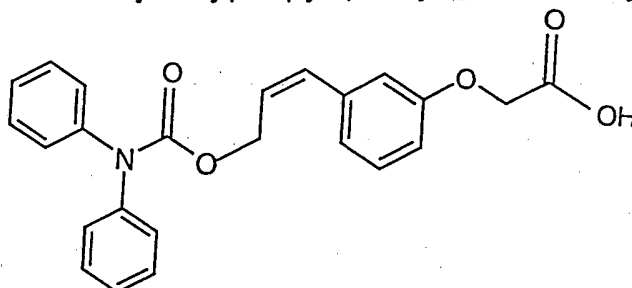
Jakožto zvláště výhodné se uvádějí následující sloučeniny obecného vzorce I, jejich jednotlivé izomery, racemické nebo neracemické směsi izomerů nebo jejich farmaceuticky vhodné soli nebo solváty:



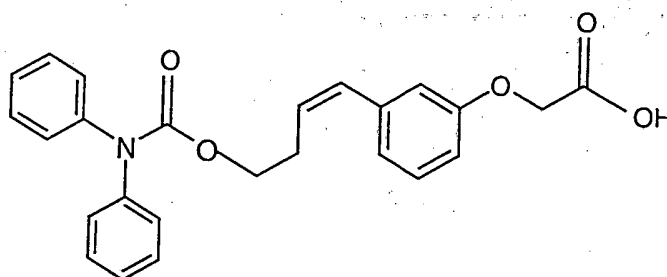
{3-[(diphenylkarbamoyloxy)methyl]-2-methylfenoxy}octová kyselina



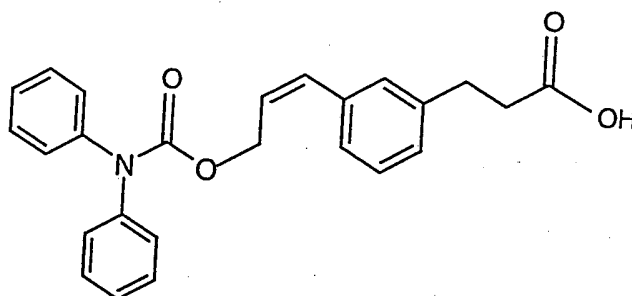
[3-(3-difenyلكarbamoyloxypropyl)fenyl]octová kyselina



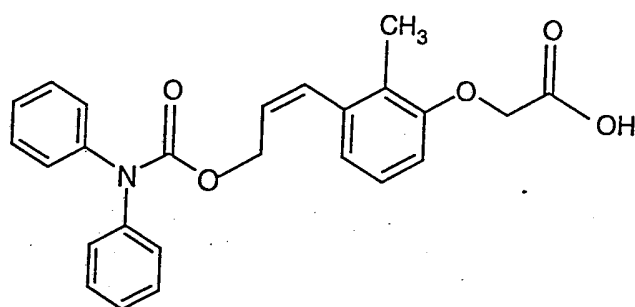
cis-[3-(3-difenyلكarbamoyloxypropenyl)fenoxy]octová kyselina



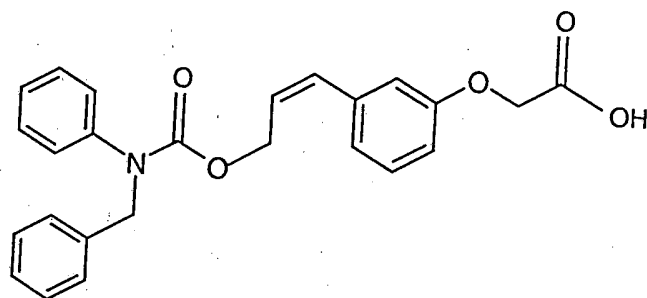
cis-[3-(3-difenyلكarbamoyloxypropenyl)fenyl]propionová kyselina



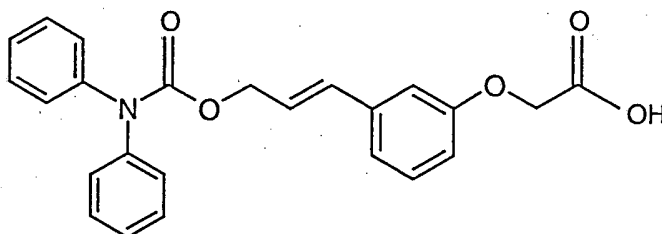
cis-[3-(4-difenyلكarbamoyloxybut-1-enyl)fenoxy]octová kyselina



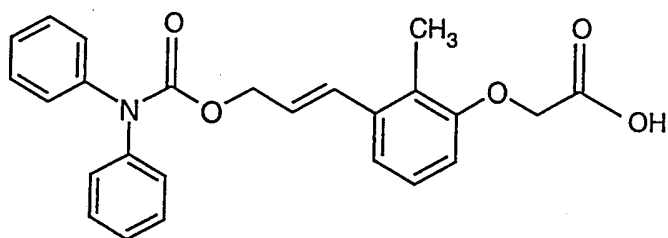
cis-[3-(3-difenylnkarbamoyloxypropenyl)-2-methylfenoxy]octová kyselina



cis-[3-(3-benzylfenylkarbamoyloxypropenyl)fenoxy]octová kyselina



trans-[3-(3-difenylnkarbamoyloxypropenyl)fenoxy]octová kyselina



trans-[3-(3-difenylnkarbamoyloxypropenyl)-2-methylfenoxy]octová kyselina.

Soubor výhodných sloučenin obecného vzorce I zahrnuje sloučeniny obecného vzorce I, kde znamená A alkylenovou skupinu, B $-O(CH_2)_m-$ skupinu a m celé číslo 1 až 5 včetně.

Podobně jsou výhodnými sloučeniny obecného vzorce I, kde znamená A alkylenovou skupinu, B $-O(CH_2)_n-$ skupinu a n celé číslo 0 až 5 včetně.

Výhodnými jsou sloučeniny obecného vzorce I, kde znamená A alkylenovou skupinu, B $-O(CH_2)_m-$ skupinu a m celé číslo 1 až 5 včetně.

Výhodnými jsou sloučeniny obecného vzorce I, kde znamená A alkylenovou skupinu, B $-O(CH_2)_n-$ skupinu a n celé číslo 0 až 5 včetně.

Především jsou výhodnými sloučeniny:

[3-(3-difenyلكarbamoyloxymethyl)-2-methylfenoxy]octová kyselina a

[3-(3-difenyلكarbamoyloxypropyl)fenyl]octová kyselina, jejich jednotlivé izomery, racemické a neracemické směsi izomerů nebo farmaceuticky přijatelné soli nebo solváty.

Dále jsou výhodnými sloučeniny:

cis-[3-(3-benzylfenylkarbamoyloxypropenyl)fenoxy]octová kyselina,

cis-[3-(3-difenyلكarbamoyloxypropenyl)fenoxy]octová kyselina,

cis-[3-(4-difenyلكarbamoyloxybut-1-enyl)fenoxy]octová kyselina,

cis-[3-(3-difenyلكarbamoyloxypropenyl)-2-methylfenoxy]octová kyselina,

trans-[3-(3-difenyلكarbamoyloxypropenyl)fenoxy]octová kyselina nebo

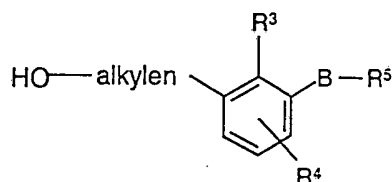
trans-[3-(3-difenyلكarbamoyloxypropenyl)-2-methylfenoxy]octová kyselina,

jejich jednotlivé izomery, racemické a neracemické směsi izo-

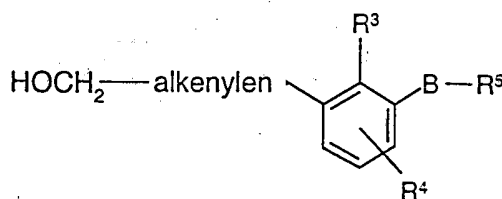
merů nebo farmaceuticky přijatelné soli nebo solváty.

Obzvláště výhodná je také cis-[3-(3-difenyلكarbamoyloxypropenyl)fenyl]propionová kyselina, její jednotlivé izomery, racemické a neracemické směsi izomerů nebo farmaceuticky přijatelné soli nebo solváty.

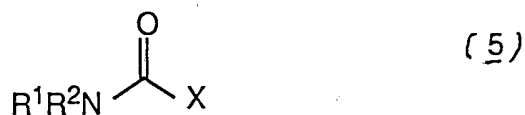
Výhodný způsob přípravy sloučeniny podle vynálezu obecného vzorce I, kde jednotlivé symboly mají shora uvedený význam, spočívá podle vynálezu v tom, že se nechává reagovat sloučenina obecného vzorce



nebo



se sloučeninou obecného vzorce 5



kde R¹, R², R³, R⁴, R⁵, A, B, m a n mají shora uvedený význam a X znamená atom halogenu.

Vynález zahrnuje také farmaceutické prostředky, které obsahují terapeuticky účinné množství alespoň jedné sloučeniny obecného vzorce I ve směsi s alespoň jedním vhodným nosičem. Vynález také zahrnuje farmaceutické prostředky, shora zmíněné,

příčemž alespoň jedna sloučenina obecného vzorce I je vhodná pro podávání jedinci trpícímu onemocnění, které se zmírňuje ošetřením IP receptorovým modulátorem.

Vynález se také týká použití sloučeniny obecného vzorce I pro výrobu léčiv obsahujících alespoň jednu sloučeninu obecného vzorce I.

Vynález se také týká použití sloučeniny obecného vzorce I pro výrobu léčiv obsahujících alespoň jednu sloučeninu obecného vzorce I pro ošetřování chorobných stavů souvisejících s nevhodným hojením ran, s nekrozou tkání, s předčasnou kontrakcí dělohy, se žaludečními vředy, se sexuální dysfunkcí mužů i žen, se silnými menstruačními bolestmi, s nevhodnou imunoregulací, s nevhodnou agregací krevních destiček, nebo s nevhodnou neutrofilní funkcí.

Vynález se také týká použití sloučeniny obecného vzorce I pro výrobu léčiv obsahujících alespoň jednu sloučeninu obecného vzorce I pro ošetřování chorobných stavů souvisejících s onemocněním, kterým je okluzivní onemocnění periferních arterií (PAOD), bolest v lýtkových svalích při chůzi, kritická ischemie končetin, thrombotické onemocnění, atherosklerosa, thromboangiitis obliterans (Byrgrova nemoc), Raynaudův syndrom, Takayashuova nemoc, migrační superficiální thrombophlebitida cév, akutní arteriální okluze, onemocnění koronárních arterií, restenosa po angioplastii, mrtvice nebo recidiva infarktu myokardu, pulmonární hypertenze, oční hypertenze, hučení v uších související s hypertenzí, ischemie související s transplantací štěpů, selhání ledvin, nevhodná diuréza, nadměrné vylučování sodíku v moči a nadměrné vylučování draslíku v moči.

Vynález se také týká sloučenin obecného vzorce I, připravených způsobem podle vynálezu.

Vynález se také týká způsobu ošetřování nemocí spojených s IP receptorem, přičemž se podává účinné množství sloučeniny obecného vzorce I.

Vynález se také týká způsobu ošetřování chorobných stavů souvisejících se stavy, jako jsou nevhodné hojení ran, nekroza tkání, předčasné kontrakce dělohy, žaludeční vředy, sexuální dysfunkce mužů i žen, silné menstruační bolesti, nevhodná imunoregulace, nevhodná agregace krevních destiček, nevhodná neutrofilní funkce, okluzivní onemocnění periferních arterií (PAOD), bolesti v lýtkových svalech při chůzi, kritická ischemie končetin, thrombotické onemocnění, atherosklerosa, thromboangiitis obliterans (Byrgrova nemoc), Raynaudův syndrom, Takayashuova nemoc, migrační superficiální thrombophlebitida cév, akutní arteriální okluze, onemocnění koronárních arterií, restenosa po angioplastii, mrtvice, recidiva infarktu myokardu, pulmonární hypertenze, oční hypertenze, hučení v uších související s hypertenzí, ischemie související s transplantací štěpů, selhání ledvin, nevhodná diuréza, nadměrné vylučování sodíku v moči, nadměrné vylučování draslíku v moči, při kterém se podává účinné množství sloučenin obecného vzorce I.

Vynález se také týká farmaceutického prostředku vhodného pro podávání jedincům, obsahujícího terapeuticky účinné množství alespoň jedné sloučeniny obecného vzorce I ve směsi s alespoň jedním farmaceuticky přijatelným nosičem.

Vynález se také týká způsobu ošetřování, při kterém se podává jedincům, kteří takové ošetření potřebují, terapeuticky účinné množství alespoň jedné sloučeniny obecného vzorce I.

Podobně se vynález týká shora uvedeného způsobu, při kterém se ošetřuje jedinec, který trpí chorobným stavem souvisejícím s nevhodným hojením ran, s nekrozou tkání, s předčasnou kontrakcí dělohy, se žaludečními vředy, se sexuální dys-

funkcí mužů i žen, se silnými menstruačními bolestmi, s nevhodnou imunoregulací, s nevhodnou agregací krevních destiček, nebo s nevhodnou neutrofilní funkcí.

Kromě toho se vynález týká shora uvedeného způsobu, přičemž podávanou sloučeninou je IP receptorový modulátor zvláště IP receptorový agonist.

Dále se vynález týká způsobu ošetřování, při kterém se podává jedincům, kteří trpí chorobným stavem souvisejícím s nevhodným prouděním krve, terepeuticky účinné množství alespoň jedné sloučeniny obecného vzorce I, přičemž nevhodným prouděním krve je zvláště kardiovaskulární onemocnění a takovým kardiovaskulárním onemocnění je zvláště okluzivní onemocnění periferních arterií (PAOD), bolest v lýtkových svalech při chůzi, kritická ischemie končetin, thrombotické onemocnění, atherosklerosa, thromboangiitis obliterans (Byrgrova nemoc), Raynaudův syndrom, Takayashuova nemoc, migrační superficiální thrombophlebitida cév, akutní arteriální okluze, onemocnění koronárních arterií, restenosa po angioplastii, mrtvice nebo recidiva infarktu myokardu.

Kromě toho se vynález týká shora uvedeného způsobu, přičemž podávanou sloučeninou je IP receptorový modulátor zvláště IP receptorový agonist.

Vynález se také týká způsobu ošetřování, přičemž onemocněním, souvisejícím s nevhodným prouděním krve, je vysoký krevní tlak, zvláště pulmonární hypertenze, oční hypertenze a hučení v uších související s hypertenzí.

Vynález se také týká způsobu ošetřování, přičemž onemocněním souvisejícím s nevhodným prouděním krve je ischemie, zvláště ischemie spojená s transplantací štěpů.

Vynález se také týká způsobu ošetřování, přičemž one-

mocněním souvisejícím s nevhodným prouděním krve je ledvinové onemocnění, zvláště selhání ledvin, nevhodná diuréza, nadměrné vylučování sodíku v moči nebo nadměrné vylučování draslíku v moči.

Sloučeniny obecného vzorce I podle vynálezu se připravují dále popsányými způsoby podle názorných schémat.

Výchozí látka a reakční činidla, používané při přípravě sloučenin podle vynálezu, jsou obchodně dostupné produkty společnosti Aldrich Chemical Co., nebo se připravují pro pracovníky v oboru o sobě známými způsoby popsányými v literatuře (Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Wiley & Sons, New York, 1991, svazky 1 až 15; Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Elsevier Science Publishers, 1980, svazky 1 až 5 a Supplementals; a Organic Reactions, Wiley & Sons, New York, 1991, svazky 1 až 40. Následující schémata toliko objasňují některé způsoby přípravy sloučenin podle vynálezu, přičemž jsou možné různé modifikace takových způsobů, jak je pracovníkům v oboru zřejmé.

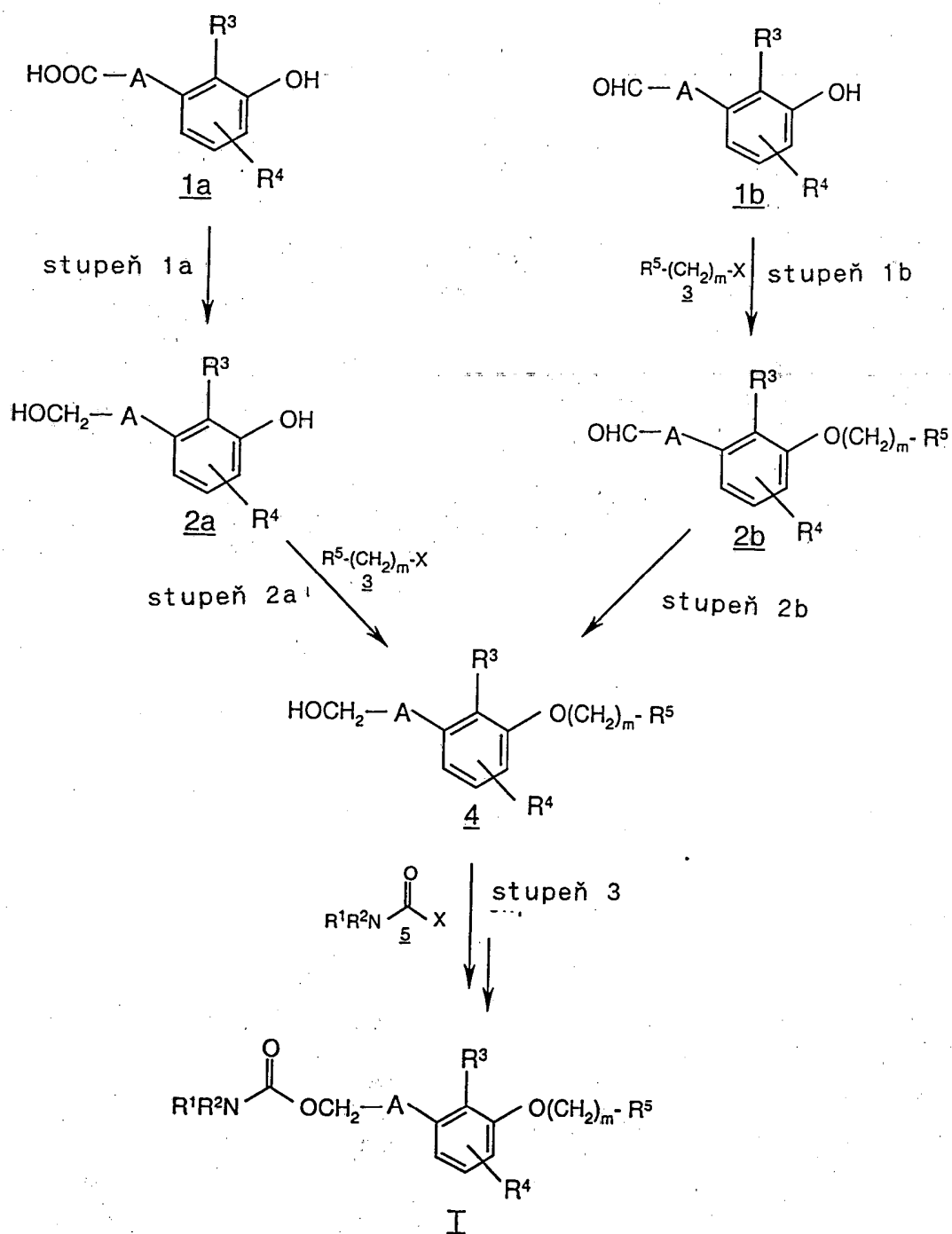
Výchozí látky a meziproducty se při způsobech podle schémat mohou popřípadě izolovat a čistit o sobě známými způsoby včetně příkladně, nikoliv však jako jakékoliv omezení, filtrace, destilace, krystalizace a chromatografie. Materiály se mohou charakterizovat o sobě známými způsoby včetně fyzikálních konstant a spekter.

Pokud není výslovně uvedeno jinak, provádějí se způsob přípravy za tlaku okolí, při teplotě přibližně $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ až přibližně $150\text{ }^{\circ}\text{C}$, zvláště při teplotě přibližně 0 až přibližně $125\text{ }^{\circ}\text{C}$ a nejvýhodněji při přibližně teplotě místnosti (okolí), například při teplotě přibližně $20\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Schéma A, B, C a D popisuje alternativní způsoby přípravy sloučenin obecného vzorce I.

Schéma A popisuje způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce I, kde znamená B skupinu $-(\text{CH}_2)_m-$ a $\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^4, \text{R}^5$, A a m mají shora uvedený význam.

Schéma A



Výchozí sloučenina obecného vzorce 1a je obchodně dostupná nebo je známá nebo je snadno připravitelná pracovníky v oboru. Například přípravu sloučeniny obecného vzorce 1a, kde znamená R^3 atom bromu a R^4 atom vodíku popsal Beijer P.H. (Rec. Trav. Chim. Pays-Bas 48, str. 1010, 1929) a pro případ, kdy znamená R^3 atom chloru a R^4 atom vodíku Beuhler a kol. (J. Amer. Chem. Soc. 68, str. 574 až 577, 1946).

Sloučenina obecného vzorce 1a se také může připravit náhradou 2-methoxyskupiny 2-(2,3-dimethoxyfenyl)-4,4-dimethyl-4,5-dihydrooxazolu alkylovou skupinou v přítomnosti Grignardova činidla nebo organolithného činidla o sobě známým způsobem pro pracovníky v oboru. Následnou hydrolýzou 4,5-dihydrooxazolové skupiny sloučeniny silnou kyselinou například vodnou kyselinou sírovou za modifikovaných podmínek Meyerovy reakce, následným převedením 3-methoxyskupiny na hydroxylovou skupinu vhodným etherovým štěpicím činidlem, jako je bromid boritý nebo koncentrovanou kyselinou, jako je například kyselina bromovodíková, s výhodou bromidem boritým se jako produkt získá sloučenina obecného vzorce 1a. Jakožto vhodná pro tuto reakci se uvádějí aprotická rozpouštědla, například tetrahydrofuran, benzen a toluen.

Výchozí sloučenina obecného vzorce 1b je obchodně dostupná (například jako produkt společnosti Aldrich Chemical Company) nebo je známá nebo je snadno připravitelná pracovníky v oboru.

Ve stupni 1a se připravuje hydroxymethylfenol obecného vzorce 2a redukcí skupiny karboxylové kyseliny sloučeniny obecného vzorce 1a na alkoholovou skupinu o sobě známými způsoby. Jakožto vhodné pro redukci se uvádějí lithiualuminiumhydrid, boran nebo deriváty boranu v aprotickém rozpouštědle, jako například je diethylether, dioxan a tetrahydrofuran. Sloučenina obecného vzorce 2a se také může připravit odštěpením

ftaloylové skupiny z anhydridu 3-hydroxyftalové kyseliny a následnou redukcí produktu za získání diolu. Jakožto vhodné pro štěpení anhydridu a pro redukcí se uvádějí lithiualuminiumhydrid, borany nebo komplexy boranu v aprotickém rozpouštědle, jako například je tetrahydrofuran, diethylether, dioxan a glykloethery.

Ve stupni 2a se ester hydroxymethylfenoxycarboxylové kyseliny obecného vzorce 4 může připravovat alkylací hydroxylové skupiny sloučeniny obecného vzorce 2a vhodným alkylačním činidlem obecného vzorce 3 $R^5-(CH_2)_m-X$, kde znamená R^5 chráněnou karboxylovou skupinu a X atom halogenu, zvláště bromu nebo chloru. Reakce se provádí v přítomnosti slabé zásady, jako je například uhličitán draselný, cesný a sodný za podmínek Williamsonovy syntézy. Jakožto vhodná inertní rozpouštědla pro tuto reakci se uvádějí aprotická organická rozpouštědla, například aceton, dioxan a tetrahydrofuran. Alkylační činidla obecného vzorce 3 jsou obchodně dostupná nebo je pracovníci v oboru mohou snadno připravit.

Nebo se ve stupni 1b ester formylfenoxycarboxylové kyseliny obecného vzorce 2b může připravovat alkylací hydroxylové skupiny sloučeniny obecného vzorce 1b vhodným alkylačním činidlem obecného vzorce 3 $R^5-(CH_2)_m-X$, jak popsáno shora pro stupně 2a. Přídavně se sloučenina obecného vzorce 2b připravuje o sobě známým způsobem v oboru, například oxidací primární alkoholové skupiny na odpovídající aldehydovou skupinu vhodnými oxidačními činidly, jako jsou například dimethylsulfoxid, acetanhydrid, oxalylchlorid a tosylchlorid. Například způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce 2b, kde znamená R^3 methylovou skupinu, R^4 atom vodíku, R^5 terc.-butylesterovou skupinu karboxylové kyseliny a m 1 popsal Marx M. a Tidwell T. (J. Org. Chem. 49, str. 788 až 793, 1984).

Nebo se ve stupni 2b se ester hydroxymethylfenoxycarboxy-

lové kyseliny obecného vzorce 4 může připravovat redukcí aldehydové skupiny sloučeniny obecného vzorce 2b na alkoholovou skupinu o sobě známými způsoby. Vhodné redukční podmínky aldehydové skupiny zahrnují redukcí lithiovanými hydridy, například lithiumaluminiumhydridem nebo borhydridy, například borhydridem sodným nebo hydrogenací za použití platinových nebo palladiových katalyzátorů ve vhodném protickém rozpouštědle. Přídavně se sloučenina obecného vzorce 4, kde znamená A rozvětvenou alkylenovou skupinu, může připravovat zpracováním sloučeniny obecného vzorce 2b organokovovým reakčním činidlem, jako je Grignardovo činidlo nebo alkyllithiové činidlo. Vhodnými rozpouštědly pro reakci jsou aprotická organická rozpouštědla, například tetrahydrofuran a diethylether.

Ve stupni 3 se sloučeniny obecného vzorce I mohou připravovat různými způsoby známými pracovníkům v oboru. Například sloučenina obecného vzorce I se může připravovat acylací sloučeniny obecného vzorce 4 acylačním činidlem obecného vzorce 5 $R^1R^2NC(O)X$, kde znamená X atom halogenu zvláště bromu nebo chloru. Reakce se provádí v přítomnosti silné zásady, například lithiumalkylamidů, alkyllithia nebo bis(trimethylsilyl)amidu draselného. Vhodnými rozpouštědly pro reakci jsou aprotická organická rozpouštědla, například diethylether a tetrahydrofuran. Acylační činidlo obecného vzorce 5 je obchodně dostupné nebo je známé nebo ho pracovníci v oboru mohou snadno připravovat. Například příprava sloučeniny obecného vzorce 5 s různým významem symbolů R^1 a R^2 se může připravovat zpracováním odpovídajícího aminu obecného vzorce R^1R^2NH acylhalogenidem například oxalylchloridem, fosgenem nebo sloučeninou rovnocennou fosgenem.

Sloučenina obecného vzorce I, kde znamená R^5 skupinu $-COOR^6$ nebo tetrazolylovou, se obecně připravuje jako chráněná skupina a pak se chránicí skupina odstraňuje o sobě známými způsoby za získání konečného produktu. Například sloučenina o-

becného vzorce I, kde znamená R^5 skupinu $-COOR^6$, se připravuje jako chráněná karboxylová skupina například alkylester, načež se chránicí skupina odstraňuje za získání karboxylové kyseliny. Reakce se provádí v přítomnosti silné zásady, například vodného roztoku hydroxidu lithného, sodného nebo draselného v protickém rozpouštědle, jako je například methanol, ethanol, voda a jejich směsi.

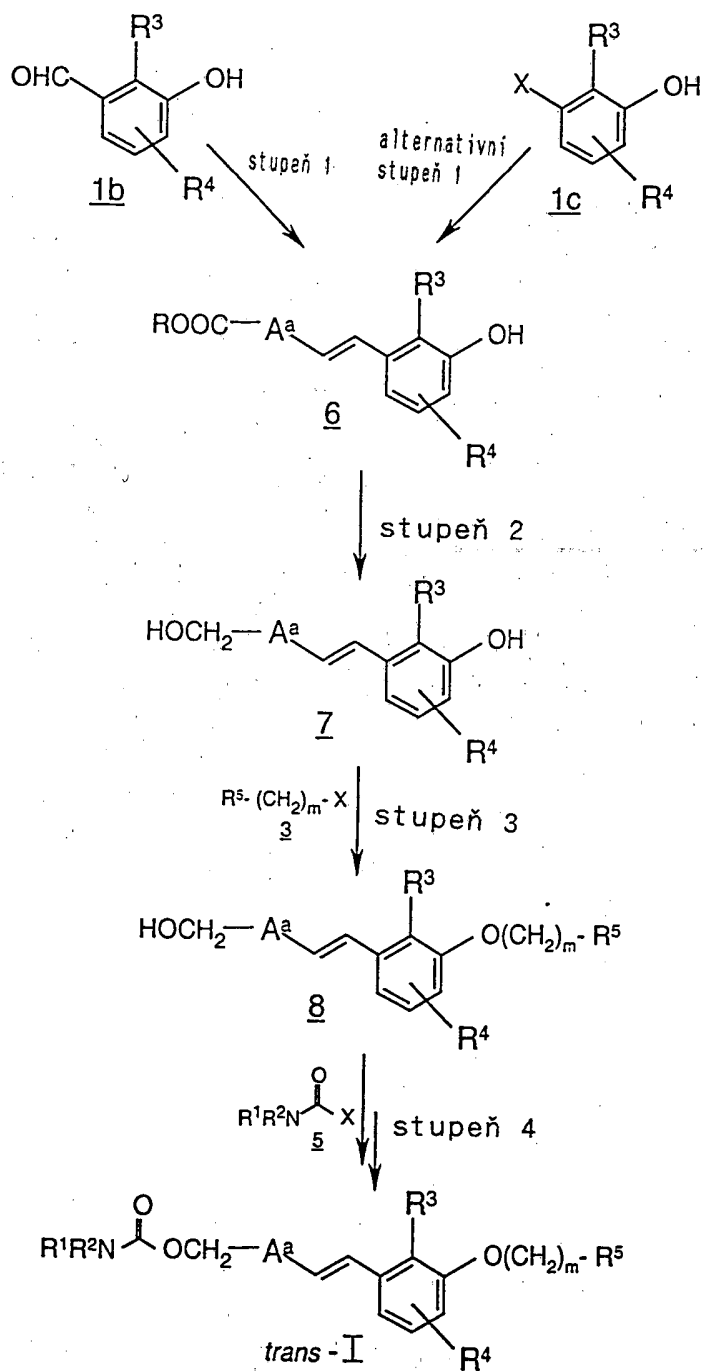
Sloučenina obecného vzorce I, kde znamená R^5 tetrazolylovou skupinu, se může připravovat jako chráněný tetrazolyl jako trifenylmethyl(trityl)tetrazolyl s následným odstraněním chránicí skupiny. Sloučenina obecného vzorce 2a se může zpracovávat alkylačním činidlem obecného vzorce $N\equiv C-(CH_2)_m-X$, kde znamená X atom halogenu, zvláště bromu nebo chloru. Reakce se provádí v přítomnosti slabé zásady, například uhličitanu cesného, draselného nebo sodného, v aprotickém organickém rozpouštědle, jako je například aceton, dioxan, tetrahydrofuran a N,N-dimethylformamid. V následujícím stupni se kyanový produkt nechává reagovat s acylačním činidlem obecného vzorce 5 $R^1R^2NC(O)X$, kde znamená X atom halogenu zvláště bromu nebo chloru a s azidem sodným, který se aduje na kyanoskupinu s následující cyklizací za vytvoření tetrazolylové skupiny. Reakce se provádí v přítomnosti katalyzátoru, jako je chlorid amonný, v aprotickém organickém rozpouštědle, jako je například aceton, dioxan, tetrahydrofuran a N,N-dimethylformamid. Nebo se může používat trimethylsilyl nebo trimethylcínazid k zavedení azidové skupiny bez katalýzy.

Příkladné způsoby přípravy sloučeniny obecného vzorce 1a jsou popsány v přípravě 1. Příkladné způsoby přípravy sloučeniny obecného vzorce I za použití reakčních podmínek popsaných ve schéma A, jsou popsány v příkladu 1 až 5.

Schéma B popisuje alternativní způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce I, zvláště trans izomeru sloučeniny obec-

ného vzorce I, kde znamená A alkenylenovou skupinu, B skupinu $-O(CH_2)_m-$ a R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 a m mají shora uvedený význam.

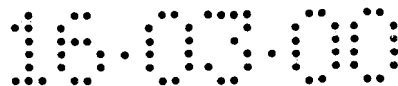
Schéma B



Alternativní výchozí sloučeniny, hydroxybenzaldehyd obecného vzorce 1b nebo halogenovaný fenol obecného vzorce 1c, kde znamená X atom halogenu s výhodou bromu nebo jodu, jsou obchodně dostupné (například společnost Aldrich Chemical Company) nebo jsou známé nebo se mohou připravovat snadno pracovníky v oboru.

Ve stupni 1 se ester trans-hydroxyfenylalkylenylkarboxylové kyseliny obecného vzorce 6, kde znamená R alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a A^a vazbu, alkylenovou nebo alkenylenovou skupinu, může připravovat za podmínek v oboru o sobě známých. Například se sloučenina obecného vzorce 6 může připravovat reakcí aldehydu obecného vzorce 1b s alkylidentrifenylfosforanem nebo s alkylidenfosfonátem, který se generuje in situ zpracováním fosfoniové soli nebo fosfonátu, například alkylfosfonoacetátu, silnou zásadou, jako je hydrid lithný nebo sodný za Wittigových nebo Hornerových reakčních podmínek. Sloučenina obecného vzorce 6 se také může připravovat zpracováním aldehydu obecného vzorce 1b 1,8-diazabicyklo[5.5.0]undec-7-enem (DBU) a lithiumhalogenidem za reakčních podmínek, které popsal Blanchette M.A. a kol. (Tetrahedron Letters, 25, str. 2183, 1984). Jakožto vhodná rozpouštědla pro olefinaci reakci se uvádějí inertní aprotická rozpouštědla, jako jsou například acetonitril a tetrahydrofuran.

Podle alternativního stupně 1 se ester trans-hydroxyfenylalkylenylkarboxylové kyseliny obecného vzorce 6, kde znamená R alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, může připravovat také reakcí halogenovaného fenolu obecného vzorce 1c s esterem akrylové kyseliny, například s ethylakrylátem, v přítomnosti fosfinového ligandu, například tri-(o-tolyl)fosfinu v kombinaci s palladiovou solí, jako je acetát palladnatý. Reakce se provádí v přítomnosti zásady, jako je například triethylamin, v inertním prostředí, například za podmínek kopulační reakce Heckova typu. Jakožto vhodná rozpouštědla pro tuto reakci se



uvádějí inertní aprotická rozpouštědla, jako jsou například acetonitril a tetrahydrofuran.

Ve stupni 2 se trans-hydroxyfenylalkylenylalkohol obecného vzorce 7 připravuje selektivní redukcí karboxylové esterové skupiny sloučeniny obecného vzorce 6 na odpovídající alkoholovou skupinu. Jako vhodné podmínky redukce karboxylové esterové skupiny se uvádí použití lithiumborohydridu, lithiualuminiumhydridu, diisobutylaluminiumhydridu (DIBAL-H), boranu nebo derivátů boranu. Výhodné redukční podmínky popsal Trost B.M. a kol. (J. Org. Chem. 45, str. 1838, 1980) a zahrnují použití soli známé jako ate complex, vytvořený z DIBAL-H a z alkyllithiové sloučeniny, jako je n-butyllithium. Jakožto vhodná rozpouštědla pro tuto reakci se uvádějí inertní aprotická rozpouštědla, jako jsou například tetrahydrofuran, hexan, dimethoxyethyn a dioxan.

Ve stupni 3 se ester trans-hydroxymethylalkylenylfenoxycarboxylové kyseliny obecného vzorce 8 připravuje způsobem podle schéma A, stupeň 2a, například alkylací hydroxylové skupiny sloučeniny obecného vzorce 7 vhodným alkylačním činidlem obecného vzorce 3 $R^5-(CH_2)_m-X$, kde znamená R^5 skupinu chránící karboxylovou skupinu.

Ve stupni 4 se trans izomer sloučeniny obecného vzorce I připravuje způsobem podle schéma A, stupeň 3, například acylací sloučeniny obecného vzorce 8 acylačním činidlem obecného vzorce 5 $R^1R^2NC(O)X$, kde znamená X atom halogenu zvláště bromu nebo chloru.

Popřípadě se sloučenina obecného vzorce I, kde znamená A alkylenovou skupinu, může připravovat selektivní hydrogenací dvojných vazeb uhlík-uhlík produktu nebo jakéhokoliv meziproduktu, syntetizovaného před konečným produktem za získání odpovídajících nasycených sloučenin. Jakožto vhodné selektivní

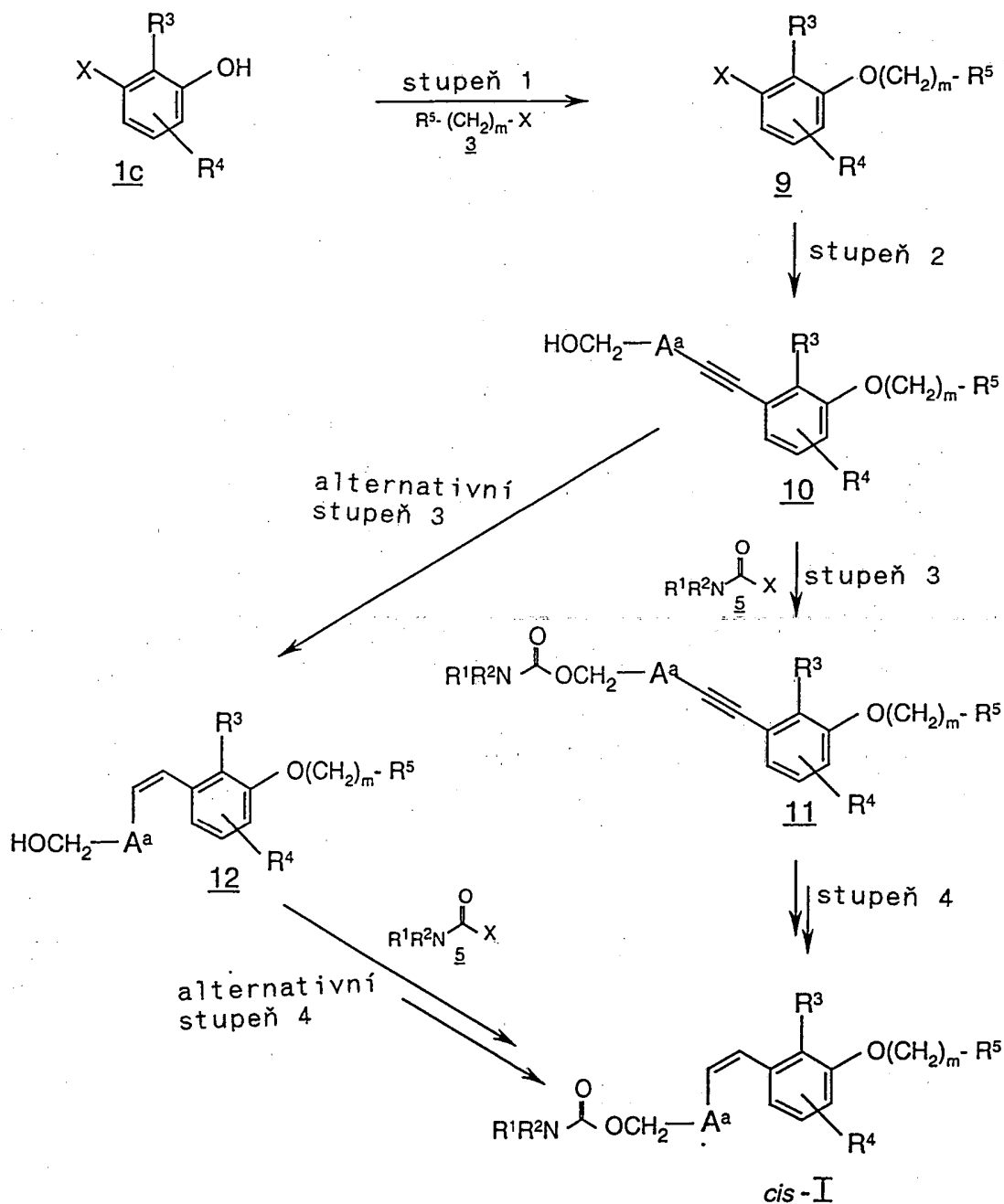
redukční podmínky se uvádějí katalytická redukce v přítomnosti Raneyova niklu, palladia na uhlí, boridu niklu, kovové platiny nebo jejích oxidů, s výhodou kovového palladia nebo jeho oxidů. Vhodnými rozpouštědly pro tuto reakci jsou inertní rozpouštědla, například ethylacetát a methanol. S výhodou se sloučeniny obecného vzorce 6, 7 nebo 8 selektivně hydrogenují za získání sloučenin obecného vzorce I, kde znamená A alkylenovou skupinu.

Příkladné způsoby přípravy trans izomeru sloučeniny obecného vzorce I za použití reakčních podmínek popsaných ve schéma B, jsou popsány v příkladu 6 a 7. Příkladné způsoby přípravy sloučeniny obecného vzorce I, kde znamená A alkylenovou skupinu za použití reakčních podmínek popsaných ve schéma B, jsou popsány v příkladu 11 a 12.

Schéma C popisuje alternativní způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce I zvláště cis izomeru sloučeniny obecného vzorce I, kde znamená A alkenylenovou skupinu, B skupinu $-O(CH_2)_m-$ a R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 a m mají shora uvedený význam.

Výchozí halogenovaný fenol obecného vzorce 1c, kde znamená X atom halogenu s výhodou bromu nebo jodu, jsou obchodně dostupné (například společnost Aldrich Chemical Company) nebo jsou známé nebo se mohou připravovat snadno pracovníky v oboru.

Schéma C



Ve stupni 1 se ester halogenfenoxycarboxylové kyseliny obecného vzorce **9** připravuje způsobem podle schéma A, stupeň 2a, například alkylací hydroxylové skupiny sloučeniny obecného vzorce **1c** vhodným alkylačním činidlem obecného vzorce **3**.

$R^5-(CH_2)_m-X$, kde znamená R^5 skupinu chrání karboxylovou skupinu.

Ve stupni 2 se ester hydroxymethylalkynylfenoxykarboxylové kyseliny obecného vzorce 10, kde znamená A^a vazbu, alkylenovou nebo alkenylenovou skupinu, připravuje reakcí sloučeniny obecného vzorce 9 s alkinylalkoholem, například s propargylalkoholem, za podmínek acetylenové kopulační reakce. Reakce se provádí v přítomnosti organopalladiového katalyzátoru, jako například tetrakis(trifenylfosfin)palladia (0) nebo chloridu bis(trifenylfosfin)palladnatého popřípadě v přítomnosti halogenidu mědi například jodidu mědného jako katalyzátoru. Jakožto vhodná rozpouštědla pro tuto reakci se uvádějí příkladně pyrrolidin, který je přidavně reakčním činidlem. Nebo se reakce může provádět v přítomnosti diisopropylaminu, popřípadě v přítomnosti halogenidu mědi jakožto katalyzátoru ve vhodném aprotickém rozpouštědle, jako je například tetrahydrofuran.

Ve stupni 3 se ester alkinylfenoxykarboxylové kyseliny obecného vzorce 11 připravuje způsobem podle schéma A, stupeň 3, například acylací sloučenin obecného vzorce 10 acylačním činidlem obecného vzorce 5 $R^1R^2NC(O)X$, kde znamená X atom halogenu zvláště bromu nebo chloru.

Ve stupni 4 se cis izomer sloučeniny obecného vzorce I připravuje selektivně konverzí trojné vazby ve sloučenině obecného vzorce 11 na cis-dvojnou vazbu za podmínek parciální hydrogenace. Jakožto vhodné katalyzátory pro selektivní parciální hydrogenaci alkinů na cis-alkany se uvádějí diisobutylaluminiumhydrid (DIBAL) nebo vodík v přítomnosti palladiového katalyzátoru, například Lindlarova katalyzátoru. Reakce se provádí za přísady selektivitu podporujícího činidla, jako je chinolin, v protickém organickém rozpouštědle, jako je methanol.

Podle alternativního stupně 3 se připravuje ester cis-hydroxymethylalkenylfenoxykarboxylové kyseliny obecného vzorce 12 selektivně konverzí trojné vazby ve sloučenině obecného vzorce 10 na cis-dvojnou vazbu za podmínek parciální hydrogenace podle shora uvedeného stupně 3.

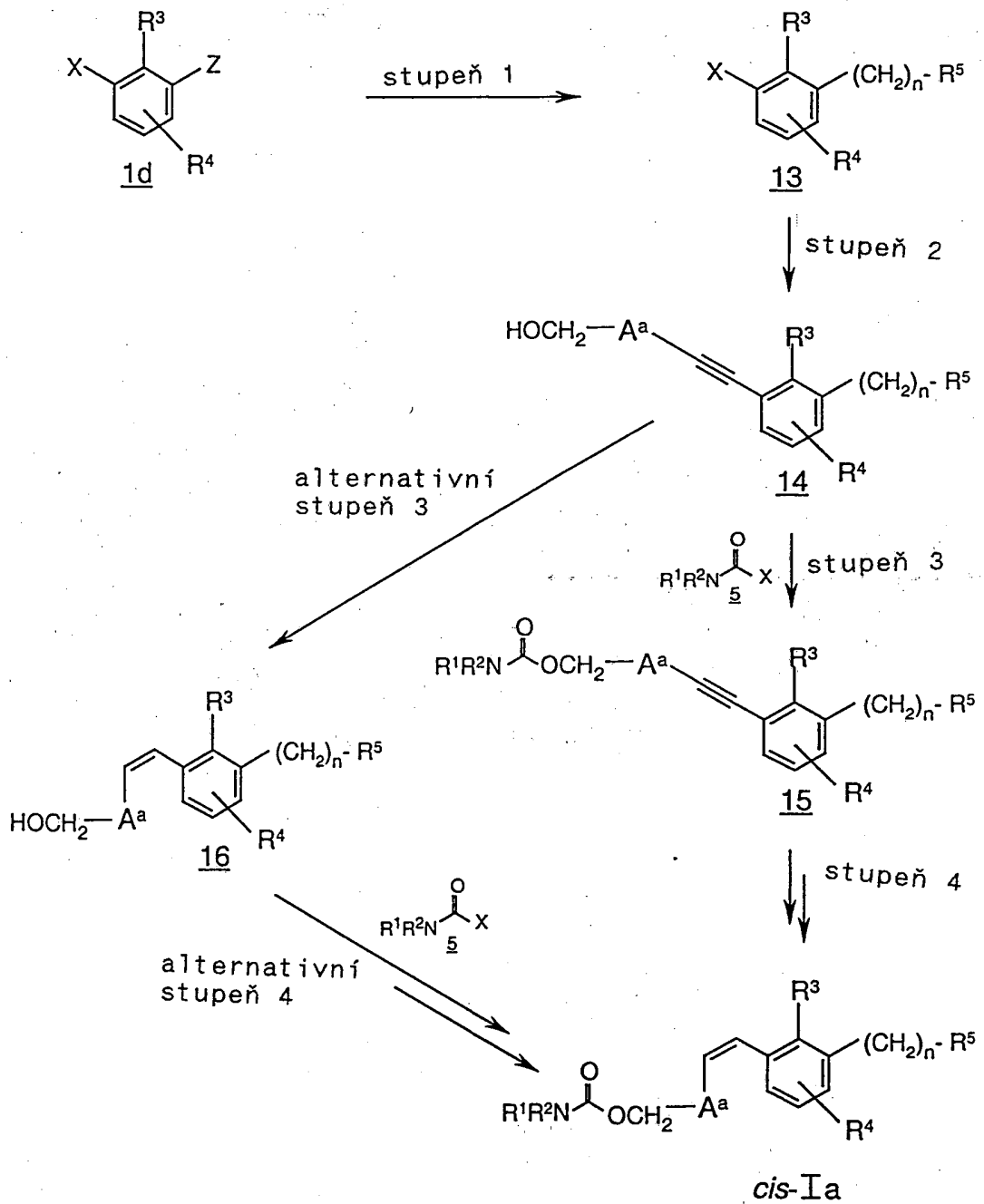
Podle alternativního stupně 4 se připravuje sloučenina obecného vzorce I způsobem podle schéma A, stupeň 4, například acylací sloučeniny obecného vzorce 12 acylačním činidlem obecného vzorce 5 $R^1R^2NC(O)X$, kde znamená X atom halogenu zvláště bromu nebo chloru.

Popřípadě se sloučenina obecného vzorce I, kde znamená A alkylenovou skupinu, může připravovat selektivní hydrogenací dvojných vazby uhlík-uhlík produktu nebo jakéhokoliv meziprojektu, syntetizovaného před konečným produktem za získání odpovídajících nasycených sloučenin. Jakožto vhodné selektivní redukční podmínky se uvádějí katalytická redukce v přítomnosti Raneyova niklu, palladia na uhlí, boridu niklu, kovové platiny nebo jejích oxidů, s výhodou kovového palladia nebo jeho oxidů. Vhodnými rozpouštědly pro tuto reakci jsou inertní rozpouštědla, například ethylacetát a methanol. S výhodou se sloučeniny obecného vzorce 10, 11 nebo 12 selektivně hydrogenují za získání sloučenin obecného vzorce I, kde znamená A alkylenovou skupinu.

Příkladné způsoby přípravy cis izomeru sloučeniny obecného vzorce I za použití reakčních podmínek popsaných ve schéma C, jsou popsány v příkladu 8 až 10.

Schéma D popisuje alternativní způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce Ia, kde znamená A alkenylenovou skupinu, B skupinu $-(CH_2)_n-$ a R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 a n mají shora uvedený význam.

Schéma D



Připravuje se *cis* izomer sloučeniny obecného vzorce Ia, kde znamená B skupinu -(CH₂)_n-, podobným způsobem, jako je popsáno ve schéma C avšak za použití odlišných výchozích látek

k získání konečného žádaného produktu.

Výchozí sloučenina obecného vzorce 1d, kde znamená X atom halogenu s výhodou bromu nebo jodu a Z atom halogenu s výhodou bromu nebo jodu, nebo skupinu -CHO nebo $-(CH_2)_nCOOH$, kde n má shora uvedený význam, jsou obchodně dostupné (například společnost Aldrich Chemical Company) nebo jsou známé nebo se mohou připravovat snadno pracovníky v oboru.

Ve stupni 1 se ester halogenfenylkarboxylové kyseliny obecného vzorce 13, kde znamená A^a vazbu, alkylenovou nebo alkenylenovou skupinu, může připravovat různými způsoby. Například sloučenina obecného vzorce 13, kde znamená n 3, se připravuje kopulací sloučeniny obecného vzorce 1d, kde X a Z znamenají vždy atom halogenu, s esterem vinylkarboxylové kyseliny, například s methyl-3-butenoátem, v přítomnosti hydroboračního činidla, například 9-borabicyklo[3.3.1]nonanddimeru (9-BBN). Reakce se provádí v přítomnosti kopulačních katalyzátorů, jako je chlorid palladia a fosforečnan draselný, v aprotickém rozpouštědle, jako je například dichlormethan, N,N-dimethylformamid a tetrahydrofuran. Transesterifikace produkovaného esteru karboxylové kyseliny se provádí zpracováním alkoholem, jako je například 2-methyl-2-propanol a zásadou, jako je například n-butyllithium v inertním prostředí.

Nebo se sloučenina obecného vzorce 13, kde znamená n 2 může také připravovat zpracováním sloučeniny obecného vzorce 1d, kde znamená X atom halogenu a Z skupinu -CHO, alkylden-trifenylfosforanem nebo alkyldenfosfonátem, který se generuje in situ přítomností fosfoniové soli nebo fosfonátu, například alkylfosfonacetátu se silnou zásadou, jako je hydrid lithný nebo sodný za podmínek Wittigovy nebo Hornerovy reakce. Získaný ester alkenylkarboxylové kyseliny se selektivně hydrogenuje za získání odpovídající nasycené sloučeniny. Jakožto vhodné redukční podmínky se uvádějí katalytická redukce v pří-

Sloučeny podle vynálezu jsou IP receptorové modulátory, zejména IP receptorové agonisty a jako takové mají selektivní agonistový účinek na IP receptor. Má se zato, že tyto sloučeniny (a prostředky, které je obsahují) se hodí k prevenci a léčení různých nemocí s vřců, zvláště lidí, souvisejících přímo nebo nepřímo s chorobnými stavy proudění krve.

Zejména se má zato, že sloučeniny podle vynálezu najdou použití při léčení chorobných stavů souvisejících s kardiovaskulárním onemocněním, kterým je okluzivní onemocnění periférálních arterií (PAOD), bolest v lýtkových svalech při chůzi, kritická ischemie končetin, thrombotické onemocnění, atherosklerosa, thromboangiitis obliterans (Byrgrova nemoc), Raynaudův syndrom, Takayashuova nemoc, migrační superficiální thrombophlebitida cév, akutní arteriální okluze, onemocnění koronárních arterií, restenosa po angioplastii, mrtvice nebo recidiva infarktu myokardu.

Sloučeniny podle vynálezu se hodí také k léčení hypertenzivních stavů, včetně, avšak bez omezení, celkové hypertense, pulmonární hypertense, oční hypertense a hučení v uších souvisejícího s hypertensí.

Kromě toho se sloučeniny podle vynálezu hodí k léčení chorobných stavů souvisejících s ischemií včetně, avšak bez omezení, ischemie spojené s transplantací mezi dvěma osobami geneticky neidentickými stejného druhu, jako je transplantace ledvin nebo jiných orgánů. Sloučeniny podle vynálezu se hodí také k léčení ledvinových chorobných stavů včetně, avšak bez omezení, selhání ledvin, nevhodná diuréza, nadměrné vylučování sodíku v moči, nadměrné vylučování draslíku v moči, při kterém se podává účinné množství sloučenin obecného vzorce I.

Sloučenin podle vynálezu se může použít k léčení jiných chorobných stavů souvisejících s chorobnými stavy včetně,

avšak bez omezení, nevhodné hojení ran, nekroza tkání, předčasná kontrakce dělohy, žaludeční vředy, sexuální dysfunkce mužů i žen, silné menstruační bolesti, nevhodná imunoregulace, nevhodná agregace krevních destiček, nevhodná neutrofilní funkce.

Jako výsledek zmírnění chorobného stavu krevního oběhu může být zírnutí nebo odstranění bolesti příčinně související s ošetřovaným chorobným stavem. Například nohou sloučeniny podle vynálezu zmírňovat periferní neuropatie související například s diabetickou neuropatií, posttraumatickou bolestí, bolestí po chirurgickém zákroku, bolestí spojenou s chemoterapií a podobné stavy.

Tato a podobná použití jsou popsána v literatuře (například Goodman & Gilman: The Pharmacological Basis of Therapeutics, deváté vydání, McGraw-Hill New York kapitola 26, str.601 až 616, 1996; Coleman, R.A., Pharmacological Reviews 46, str. 205 až 229, 1994; Harrison's Principals of Internal Medicine, čtrnácté vydání, McGraw-Hill New York, str.1398 až 1403, 1998; Handbook of Phase I/II Clinical Drug Trials, O'Grady J. a Joubert P.H. vydavatelé, CRC Press, New York, str. 249 až 278, str. 1997.

Testy

IP receptorovou agonistovou afinitu sloučenin podle vynálezu lze zjišťovat pomocí radioligandového vytěšňování z membrán lidských destiček, které expresují endogenní IP receptor nebo pomocí vaječnickových buněk čínského křečka (Chinese Hamster Ovary cells) expresujících krysí rekombinantní IP receptor. Tato zkouška je podrobněji popsána v příkladu 23.

Potenci IP receptorového agonistu sloučenin podle vynálezu je možno zjišťovat měřením cyklické akumulace AMP v testu pou-

živajícím buď lidských destiček nebo vaječnickových buněk čínské křečka, expresujících krysí rekombinantní IP receptor. Tento test je popsán podrobně v příkladu 24.

Domnělá účinnost sloučenin IP receptorového agonistu se může identifikovat v králičím modelu periferního vaskulárního onemocnění. Tato zkouška je zavedena pro zvířecí model pro bolesti v lýtkových svalech při chůzi, projevující se kulhavostí, a je podrobněji popsána v příkladu 25.

Podávání a farmaceutické prostředky

Vynález se týká farmaceutického prostředku obsahujícího sloučeninu podle vynálezu včetně isomerů, racemických nebo neracemických směsí isomerů nebo jejich farmaceuticky vhodných solí nebo solvátů spolu s jedním nebo s několika farmaceuticky vhodnými nosiči a případně s dalšími terapeutickými a/nebo profylaktickými složkami.

Obecně se sloučeniny podle vynálezu podávají v terapeuticky účinném množství jedním ze známých způsobů podání činidel sloužících podobným účelům. Vhodné dávky jsou 1 až 2500 mg denně, s výhodou 1 až 1500 mg denně a především 1 až 500 mg denně v závislosti na mnoha činitelích, jako je závažnost léčeného onemocnění, věk a relativní zdravotní stav léčeného jedince, účinnost použitého prostředku, cesta a forma podání, indikace, na něž je podání zaměřeno a preference a zkušenost ošetřujícího lékaře. Pracovník znalý v oboru léčení takové nemoci je schopen bez velkého experimentování a v závislosti na vlastním poznání této aplikace stanovit účinné množství prostředků podle vynálezu pro dané onemocnění.

Obvykle se prostředky podle vynálezu podávají jako léčiva vhodná pro orální (včetně ústního a pod jazyk), rektálního, nasálního, topického, pulmonárního, vaginálního nebo parente-

rálního (včetně intramuskulárního, intraarteriálního, intrathekálního, subkutánního a intravenosního) podání nebo ve formě vhodné k inhalování a vdechování. Vhodným způsobem podání je orální v režimu denních dávek, který může být nastaven podle stupně onemocnění.

Sloučeniny podle vynálezu mohou být zpracovány spolu s obvyklými adjuvanty, nosiči a ředidly do formy farmaceutických prostředků a jednotkových dávek. Farmaceutické prostředky a jednotkové dávky mohou obsahovat obvyklé složky v obvyklých poměrech s přídatnou účinnou látkou nebo bez ní a forma jednotkové dávky může obsahovat vhodné účinné množství účinné látky úměrné se záměrným rozmezím použité denní dávky. Farmaceutické prostředky mohou být v pevném stavu, jako jsou tablety nebo plněné tobolky, v polotekutém stavu, jako prášky, prostředky se zpožděným účinkem, nebo v tekutém stavu, jako roztoky, suspence, emulze, elixíry, nebo plněné tobolky k orálnímu podání; nebo ve formě čípků pro rektální nebo vaginální podání nebo ve formě sterilních injektovatelných roztoků k parenterálnímu použití. Prostředky obsahující 1000 mg účinné látky nebo 100 mg až 500 mg v tabletě jsou rovněž vhodnými reprezentativními jednotkami dávkové formy.

Prostředky podle vynálezu mohou mít rozmanitou formu pro orální podání. Farmaceutické prostředky a dávkové formy mohou obsahovat sloučeniny podle vynálezu jako účinnou složku ve formě jejich farmaceuticky vhodných solí nebo krystalků. Farmaceuticky vhodné nosiče mohou být pevné nebo tekuté. Pevnými formami jsou prášky, tablety, pilulky, tobolky, sáčky čípky a rozpádné granule. Pevný nosič může tvořit jedna nebo několik látek, které mohou působit také jako ředidla, ochucovací činidla, rozpouštědla, mazadla, suspensní činidla, pojiva, konzervační činidla, činidla k rozpádní tablet nebo materiál obalu tobolek. V případě prášků jde o jemně dispergovanou pevnou látku, která je směsí s jemně rozdělenou účinnou složkou.

U tablet je účinná složka smísená s vhodnými podíly a lisuje se do požadovaného tvaru a velikosti. Prášky a tablety obsahují s výhodou 1. až 70 % účinné složky. Vhodnými nosiči je uhličitán hořečnatý, stearát hořečnatý, mastek, cukr, laktóza, pektin, dextrin, škrob, želatina, tragakant, methylcelulóza, natriumkarboxymethylcelulóza, nízcí tuhnutí vosk, kakaové máslo a podobné složky. Pojem "prostředek" se míní formulace účinné složky s obalovým materiálem jako nosičem, zahrnující tobolku, ve které je účinná složka s nosičem nebo bez něho, obalená nosičem, který je s ní spojen. Podobné jsou formulovány i sáčky a pastilky. Tablety, prášky, kapsle, pilulky, sáčky a pastilky mohou být pevnými formami pro orální podání.

Jinými formami vhodnými k orálnímu podání jsou tekuté formy zahrnující emulze, sirupy, elixíry, vodné roztoky, vodné suspence nebo prostředky v pevné formě určené k převedení krátce před použitím do tekuté formy. Emulze se mohou připravovat ve vodných roztocích propylenglykolu nebo mohou obsahovat emulgační činidla, jako lecitin, sorbitanmonooleát nebo akácii. Vodné roztoky lze připravovat rozpouštěním účinné složky ve vodě a přidáním vhodných barviv, ochucovacích činidel, stabilizačních a zahušťovacích činidel. Vodné suspence lze připravovat dispergováním jemně rozdělené účinné složky ve vodě s viskózním materiálem jako jsou přírodní a syntetické kaučuky, pryskyřice, methylcelulóza, natriumkarboxymethylcelulóza a jiná dobře známá suspenzační činidla. Prostředky v pevné formě zahrnují roztoky, suspence a emulze a mohou obsahovat kromě účinné látky barviva, ochucovací přísady, stabilizátory, pufry, umělá a přírodní sladidla, dispergační činidla, zahušťovadla a solubilizátory.

Sloučeniny podle vynálezu se mohou formulovat pro parenterální podání (například injekce, například injekční bolus nebo kontinuální infúze) a mohou být v jednotkové dávkovací formě jako jsou ampule, naplněné injekční stříkačky, maloobje-

mové infúze nebo několikadávkové kontejnery s přidaným konzervačním činidlem. Prostředky podle vynálezu mohou mít také formu suspenzí, roztoků nebo emulzí v olejném nebo ve vodném nosiči, například roztoky ve vodném polyethylenglykolu. Jakožto příklady olejových nebo nevodných nosičů, ředidel, nebo rozpouštědel se uvádějí propylenglykol, polyethylenglykol, rostlinné oleje (například olivový olej) a vstřikovatelné organické estery (například ethyloleát) a mohou obsahovat formulační činidla, jako jsou konzervační činidla, smáčedla, emulgační nebo suspenzační činidla, stabilizační a/nebo dispergační činidla. Nebo může být účinná látka ve formě prášku získaného aseptickou izolací sterilní pevné látky nebo lyofilizací z roztoku pro konstituci před použitím se vhodným nosičem, jako je například sterilní pyrogenu prostá voda.

Sloučeniny podle vynálezu se mohou formulovat pro topické podávání na epidermis v podobě mastí, krémů nebo vodiček nebo transdermálních náplastí. Masti a krémy se mohou například formulovat s vodným nebo s olejovým základem za přidání vhodných zahušivacích a/nebo gelovacích činidel. Vodičky se mohou formulovat s vodným nebo s olejovým základem a obecně obsahují jedno nebo několik emulgačních, stabilizačních, dispergačních, suspenzačních, zahušivacích nebo barvicích činidel. Prostředky pro topické podávání prostřednictvím úst zahrnují pilulky obsahující účinnou látku v ochuceném základu, zpravidla sacharóze a akacii nebo tragakanthu. Pastilky obsahují účinnou látku v inertním základu, jako je želatina a glycerin nebo sacharóza a akacia. Ústní vody obsahují účinnou látku ve vhodném kapalném nosiči.

Sloučeniny podle vynálezu se mohou formulovat pro podávání ve formě čípků. Vosky s nízkou teplotou tání, například glyceridy mastných kyselin nebo kakaové máslo se nejdříve roztaví a účinná látka se homogenně disperguje, například mícháním. Homogenní roztavená směs se lije do forem obvyklých roz-

měrů a nechá se vychladnout ke ztuhnutí.

Sloučeniny podle vynálezu se mohou formulovat pro vaginální podávání ve formě čípků. Čípky, tampony, krémy, gely, pasty, pěny nebo spreje, obsahující přídatně k účinné látce nosiče, jsou v oboru známy.

Sloučeniny podle vynálezu se mohou formulovat pro nosální podávání. Roztoky nebo suspenze se aplikují přímo do nosní dutiny o sobě známým způsobem, například kapátkem, pipetou nebo sprejem. Prostředky mohou být formulovány jako jednotková nebo mnohajednotková forma. V případě mnohajednotkové formy se pro vhodné podání používá kapátko nebo pipeta pro podání předem určeného objemu roztoku nebo suspenze. V případě sprejů se vhodného dávkování dosahuje odměřovací rozprašovací pumpičkou.

Sloučeniny podle vynálezu se mohou formulovat pro aerosolové podávání, zvláště do respiračního traktu a včetně intranasální podávání. Sloučeniny mají mít obecně malé částice, například řádu 5 mikrometrů nebo mají být ještě menší. Takové částice se mohou získat o sobě známými způsoby například mikronizací. Účinná látka je v tlakovém obalu se vhodným hnacím činidlem, jako je například chlorfluorovaný uhlovodík (CFC) například dichlordifluormethan, trichlorfluormethan nebo dichlortetrafluorethan, oxid uhličitý nebo jiný vhodný plyn. Aerosoly obsahují zpravidla také povrchově aktivní činidlo, jako je lecithin. Dávku drogy může řídit dávkovací ventil. Nebo může být účinná látka ve formě suchého prášku, například práškové směsi účinné látky ve vhodném práškovém základě, jako jsou laktóza, škrob, deriváty škrobu, hydroxypropylmethylcelulóza a polyvinylpyrrolidon (PVP). Práškový nosič vytváří gel v nosní dutině. Práškový prostředek může být formulován jako jednotková dávkovací forma například pro tobolky nebo patrony, jako jsou gelatinové blistry, ze kterých se prášek může podávat za použití inhalátoru.

Prášky mohou být formulovány s enterickými povlaky přizpůsobenými pro pozdržené nebo pro řízené podávání účinné látky.

Farmaceutické prostředky jsou s výhodou v jednotkové dávkovací formě. V takové formě jsou rozděleny na jednotlivé dávky obsahující vhodné množství účinné látky. Jednotkovou dávkovací formou může být balený prostředek obsahující oddělená množství, jako jsou balené tablety, tobolky a prášky v lékovkách nebo v ampulích. Jednotkovými dávkovacími formami mohou být tudíž tablety, tobolky sáčky nebo pastilky samotné nebo v podobě vhodného počtu v každém obalu.

Vhodné farmaceutické nosiče a formulace jsou popsány v literatuře (například Remington: Science and Practice of Pharmacy 1995, vydavatel E.W.Martin, Mack Publishing Company, 19. vydání, Easton Pennsylvania). Reprezentativní farmaceutické prostředky, obsahující sloučeninu podle vynálezu, jsou popsány v příkladech 16 až 22.

Vynález objasňují, nijak však neomezují následující příklady praktického provedení. Procenta jsou míněna vždy hmotnostně, pokud není uvedeno jinak.

Příklady provedení vynálezu

Příprava 1

Příprava sloučenin vzorce 1a

1A. Příprava 3-hydroxymethyl-2-methylbenzoové kyseliny

Roztok 3-amino-2-methylbenzoové kyseliny (43,1 g, 285 mmol), vody (700 ml) a kyseliny sírové (55 ml) se krátce ohřeje k dosažení čirého roztoku a pak se ochladí na teplotu přibližně 5 °C. Po částech se přidá roztok dusitanu sodného (21 g,

300 mmol) v minimálním množství vody, při udržování vnitřní teploty pod 7 °C. Míchá se po dobu 30 minut na ledové lázni, přidá se močovina (7 g) k vytěsnění nadbytku nitrilu. Zchlazený roztok 98% kyseliny sírové (240 ml) ve vodě (1000 ml) se přidá do diazoniového roztoku a spojená reakční směs se pomalu zahřeje na teplotu 90 °C. Pomalu se přidá pevný hydroxid sodný (410 mg). Směs se extrahuje ethylacetátem, organická vrstva se vysuší síranem sodným a odpaří se, čímž se získá 3-hydroxy-2-methylbenzoová kyselina v podobě žluté pevné látky (44,4 g, přibližně 100% výtěžek).

1B. Příprava 3-hydroxy-2-isopropylbenzoové kyseliny

2-(2,3-Dimethoxyfenyl)-4,4-dimethyl-4,5-dihydrooxazol se připraví způsobem, který popsal A.I. Meyers a kol. (J. Org. Chem. 43, str. 1372 až 1379, 1978).

Isopropylmagnesiumchlorid (2,0M v diethyletheru, 18,75 ml, 37,5 mmol) se přidá po kapkách do roztoku 2-(2,3-dimethoxyfenyl)-4,4-dimethyl-4,5-dihydrooxazolu (7,06 g, 30,0 mmol) v čerstvě destilovaném tetrahydrofuranu při teplotě místnosti. Směs se míchá přes noc, zchladí se vodou a zředí se diethyletherem. Vrstvy se oddělí a vodná vrstva se promyje dvakrát diethyletherem. Spojené organické extrakty se vysuší bezvodým síranem sodným a zkoncentrují se ve vakuu. Čištěním bleskovou chromatografií na silikagelu za použití systému hexan/ethylacetát jako elučního činidla se získá 2-(2-isopropyl-3-methoxyfenyl)-4,4-dimethyl-4,5-dihydrooxazol v podobě čirého oleje (7,08 g, 95,4% výtěžek).

Roztok 2-(2-isopropyl-3-methoxyfenyl)-4,4-dimethyl-4,5-dihydrooxazolu (6,18 g, 25 mmol) ve 35% roztoku kyseliny sírové (40 ml) se míchá pod zpětným chladičem po dobu 48 hodin. Po vychladnutí se pomalu přidá pevný hydroxid sodný (18,15 g). Reakční směs se extrahuje diethyletherem, spojené organické

roztoky se extrahují roztokem hydrogenuhličitanu sodného. Extrakty se okyselí 3N kyselinou chlorovodíkovou, zfiltrují se a vysuší, čímž se získá 2-isopropyl-3-methoxybenzoová kyselina v podobě bílé krystalické pevné látky (1,73 g, 35,7% výtěžek).

Do roztoku 2-isopropyl-3-methoxybenzoové kyseliny v dichlormethanu se přikape roztok 1M bromidu boritého v dichlormethanu (15 ml, 15 mmol). Míchá se výtěžek dvou hodin a reakční směs se ochladí na teplotu 0 °C, přidá se voda a vrstvy se oddělí. Vodná vrstva se extrahuje dichlormethanem. Spojené organické extrakty se vysuší bezvodým síranem sodným a zkoncentrují se ve vakuu. Čištěním zbytku bleskovou chromatografií na silikagelu za použití systému dichlormethan/methanol a 1% kyseliny octové jako elučního činidla se získá 3-hydroxy-2-isopropylbenzoová kyselina v podobě bílé krystalické látky (1,32 g, 97,5 % výtěžek).

1C. Příprava 3-hydroxy-2-fenylbenzoové kyseliny

Do suspence ethylesteru 2-brom-3-methoxybenzoové kyseliny (2,06 g, 7,7 mmol), benzenborité kyseliny (1,11 g) a tetrakis(trifenylfosfin)palladia (0) (0,30 g) v toluenu (35 ml) se přidá v prostředí dusíku 2M vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného (10 ml). Směs se míchá po dobu dvou hodiny při teplotě 80 °C, vlije se do vody a extrahuje se diethyletherem. Organická vrstva se odpaří a zbytek se podrobí chromatografii za použití systému hexan/acetone (3:1) jako elučního činidla, čímž se získá polotuhý olej. Překrystalováním ze systému diethylether/hexan se získá ethylester 3-methoxy-2-fenylbenzoové kyseliny v podobě bezbarvých krystalů (0,69 g, 34%).

Ethylester 3-methoxy-2-fenylbenzoové kyseliny (0,53 g) a pyridinhydrochlorid (6 g) se smíchají v prostředí dusíku a reakční směs se udržuje po dobu jedné hodiny na teplotě 180 °C. Tavenina se vlije do zředěné vodné kyseliny chlorovodíkové a

extrahuje se ethylacetátem. Čištěním chromatografií na silikagelu za použití systému hexan/aceton (2:1) s 0,5% octovou kyselinou jako elučního činidla se získá 3-hydroxy-2-fenylbenzoová kyselina v podobě bílé pevné látky (0,25 g, 58% výtěžek).

Příklad 1

{2-Chloro-3-[(difenylkarbamoyloxy)methyl]fenoxy}octová kyselina

1A. Příprava 2-chloro-3-hydroxymethylfenolu

Způsobem popsaným v literatuře (Buehler a kol., J. Amer. Chem. Soc. 68, str. 574 až 577, 1946) se připraví 2-chloro-3-hydroxybenzoová kyselina.

Roztok 2-chloro-3-hydroxybenzoové kyseliny (2,59 g, 15 mmol) v tetrahydrofuranu se přikape do roztoku boranu (48 mmol) v tetrahydrofuranu (150 ml) při teplotě 0 °C. Reakční směs se zahřeje na teplotu 60 °C a míchá se přes noc. Po vychladnutí se přidá voda a alkalizuje se 3M roztokem hydroxidu sodného. Vodná vrstva se oddělí, okyselí se 3M chlorovodíkovou kyselinou a extrahuje se dichlormethanem. Spojené organické extrakty se vysuší bezvodým síranem sodným a zkoncentrují se ve vakuu. Překrystalováním ze systému ethanol/hexan se získá 2-chlor-3-hydroxymethylfenol v podobě bílé krystalické pevné látky (1,63 g, 64,8% výtěžek).

1B. Příprava methylesteru (2-chloro-3-hydroxymethylfenoxy)octové kyseliny

Do roztoku 2-chlor-3-hydroxymethylfenolu (1,59 g, 10 mmol) v acetonu se při teplotě místnosti přidá uhličitán cesný (3,42 g, 10,5 mmol) a reakční směs se míchá po dobu 30 minut. Přidá se methylbromacetát (1,68 g, 11 mmol). Směs se míchá přes noc, zfiltruje se a zkoncentruje se ve vakuu. Čištěním

zbytku bleskovou chromatografií na silikagelu za použití systému dichlormethan/methanol jako elučního činidla se získá methylester (2-chloro-3-hydroxymethylfenoxy)octové kyseliny v podobě bílé krystalické pevné látky (1,94 g, 84,1% výtěžek).

1C. Příprava {2-chloro-3-[(difenylkarbamoyloxy)methyl]fenoxy}-octové kyseliny

Roztok methylesteru (2-chloro-3-hydroxymethylfenoxy)octové kyseliny (1,94 g, 8,41 mmol) v tetrahydrofuranu se ochladí na teplotu $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, zpracuje se bis(trimethylsilyl)amidem draselným (10,1 mmol) a míchá se po dobu přibližně jedné 1 hodiny při teplotě $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Přikape se roztok difenylkarbamylchloridu (2,92 g, 12,6 mmol) v tetrahydrofuranu, výsledná směs se nechá ohřát na teplotu místnosti a míchá se přes noc. Do směsi se přidá voda, zředí se diethyletherem a vrstvy se oddělí. Vodná vrstva se extrahuje ještě dvakrát diethyletherem. Spojené organické extrakty se vysuší bezvodým síranem sodným a zkoncentrují se ve vakuu. Čištěním zbytku bleskovou chromatografií na silikagelu za použití systému hexan/acetone jako elučního činidla (4:1) se získá methylester {2-chloro-3-[(difenylkarbamoyloxy)methyl]fenoxy}octové kyseliny v podobě bílé krystalické pevné látky (1,72 g, 48,0%).

Methylester {2-chloro-3-[(difenylkarbamoyloxy)methyl]fenoxy}octové kyseliny (0,64 g, 1,5 mmol) se rozpustí ve směsi methanolu (20 ml), vody (5 ml) a tetrahydrofuranu (2 ml). Přidá se vodný roztok lithiumhydroxidů (0,07 g, 1,65 mmol) a směs se míchá přes noc. Směs se zkoncentruje ve vakuu, zbytek se zředí vodou a promyje se diethyletherem. Vodná vrstva se okyselí 3M kyselinou chlorovodíkovou za vzniku bílé sraženiny, která se odfiltruje a vysuší. Překrystalováním z methanolu se získá {2-chloro-3-[(difenylkarbamoyloxy)methyl]fenoxy}octová kyselina v podobě bílých jehliček (0,47 g, 76,5% výtěžek) o teplotě tání $182,2$ až $182,9\text{ }^{\circ}\text{C}$.

^1H NMR 4,66 (s,2H), 5,30 (s,2H), 6,83 (dt,J=7,5 Hz,2H), 7,11 (t,J=8,0 Hz), 7,28 (m,10H);

^{13}C NMR 64,98 (t), 66,02 (t), 112,96 (d), 121,62 (d), 126,27 (d), 126,93 (d), 127,02 (d), 128,94 (d), 135,79 (s), 142,34 (s), 153,68 (s), 154,27 (s), 170,26 (s).

Analýza pro $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{ClNO}_3$:

Vypočteno: C 64,16, H 4,41, N 3,40

Nalezeno: C 64,30 H 4,39 N 3,56.

Příklad 2

{3-[(Difenylkarbamoyloxy)methyl]-2-methylfenoxy}octová kyselina

2A. Příprava 3-hydroxymethyl-2-methylfenolu

Roztok 3-hydroxy-2-methylbenzoové kyseliny (44,4 g, 285 mmol) (připravené podle přípravy 1A), rozpuštěné v suchém tetrahydrofuranu (200 ml), se přidá do 1M boranu v tetrahydrofuranu (800 ml) za míchání při teplotě 0 °C. Výsledná polopevná směs se zahřeje v topném plášti až těsně k teplotě zpětného toku a udržuje se na této teplotě po dobu 15 hodin. Do reakční směsi se přidá methanol (200 ml). Výsledný čirý roztok se odpaří ve vakuu a pak se odpaří s dalším podílem methanolu, čímž se získá 3-hydroxymethyl-2-methylfenol (30,3 g, 99% výtěžek).

2B. Příprava terc.-butylesteru (3-hydroxymethyl-2-methylfenoxy)octové kyseliny

Terc.-butylbromoacetát (75 g, 385 mmol) se přidá do systému roztok/suspense 3-hydroxymethyl-2-methylfenolu (46,6 g, 337 mmol) a nakonec se přidá práškovitý uhličitan draselný (60 g) v acetonu (500 ml). Směs se udržuje na teplotě zpětného toku po dobu přibližně 40 hodin až do ukončení reakce. Pevné podíly se odfiltrují a tekutý zbytek se odpaří. Čištěním zbytku bleskovou chromatografií na silikagelu za použití systému aceton/

hexan jako elučního činidla se získá terc.-butylester (3-hydroxymethyl-2-methylfenoxy)octové kyseliny v podobě světle žlutého oleje (80,1 g, 96% výtěžek).

2C. Příprava {3-[(difenylkarbamoyloxy)methyl]-2-methylfenoxy}octové kyseliny

Roztok terc.-butylesteru (3-hydroxymethyl-2-methylfenoxy)octové kyseliny (80,1 g, 318 mmol) v tetrahydrofuranu (400 ml) se ochladí na teplotu $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ a zpracuje se lithiumpyridinem (325 mmol) čerstvě připraveným z diisopropylaminu (49 ml) a 2,5M roztokem n-butyllithia (130 ml) v tetrahydrofuranu (100 ml). Po přibližně 10 minutách při teplotě $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ se přidá roztok difenylkarbamylchloridu (80,8 g, 350 mmol) v tetrahydrofuranu (100 ml). Reakční směs jako celek se míchá po dobu dalších 30 minut, načež se nechá ohřát na teplotu místnosti během tří hodin. Roztok se odpaří ve vakuu, vlije se do zředěné kyseliny chlorovodíkové a extrahuje se diethyletherem. Organická vrstva se vysuší na solance, odpaří se a čistí se chromatografií na silikagelu za použití systému aceton/hexan (1:5 \rightarrow 1:3) jako elučního činidla, čímž se získá terc.-butylester {3-[(difenylkarbamoyloxy)methyl]-2-methylfenoxy}octové kyseliny v podobě bílé pevné látky (104,1 g, 73 % výtěžek).

Terc.-butylester {3-[(difenylkarbamoyloxy)methyl]-2-methylfenoxy}octové kyseliny (104,1 g, 233 mmol) a lithiumhydroxid (10,3 g, 245 mmol) se rozpustí ve směsi vody (100 ml), methanolu (300 ml) a tetrahydrofuranu (300 ml). Směs ztuhne, avšak stane se tekutou při teplotě zpětného toku. Čirý roztok se míchá při teplotě místnosti po dobu přibližně 16 hodin a odpaří se ve vakuu. Zbytek se vlije do zředěné kyseliny chlorovodíkové a extrahuje se dichlormethanem. Po odpaření rozpouštědla a překrytalizování zbytku ze systému hexan/aceton se získá {3-[(difenylkarbamoyloxy)methyl]-2-methylfenoxy}octová kyselina v podobě špinavě bílých granulí (87,0 g, 95%) o

teplotě tání 180,1 až 180,7 °C.

Analýsa pro $C_{23}H_{21}NO_5$:

Vypočteno: C 70,58, H 5,41, N 3,58

Nalezeno: C 70,51 H 5,37 N 3,76.

Příklad 3

3A. Postupuje se stejně jako podle příkladu 2, avšak 3-hydroxy-2-methylbenzoová kyselina podle příkladu 2A se nahradí jinými sloučeninami obecného vzorce Ia a příslušným zpracováním se připraví následující sloučeniny obecného vzorce I:

{2,6-dimethyl-3-[(difenylkarbamoyloxy)methyl]fenoxy}octová kyselina o teplotě tání 177,6 až 178,1° C.

1H NMR 2,21 (s,3H), 2,27 (s,3H), 4,62 (s,2H), 5,30 (s,2H), 6,65 (d,J=8,4 Hz,1H), 6,93 (d,J=8,4 Hz,1H), 7,22 (m,10H);

^{13}C NMR 11,83 (q), 19,25 (q), 62,53 (t), 65,67 (t), 112,19 (d), 126,14 (d), 126,90 (d), 128,02 (d), 128,07 (d), 128,88 (d), 131,96 (s), 134,02 (s), 142,51 (s), 153,88 (s), 154,79 (s), 172,66 (s).

Analýsa pro $C_{24}H_{23}NO_5 + 0,1 H_2O$:

Vypočteno: C 70,78, H 5,74, N 3,44

Nalezeno: C 70,52 H 5,67 N 3,52.

{2-bromo-3-[(difenylkarbamoyloxy)methyl]fenoxy}octová kyselina o teplotě tání 188,2 až 189,0° C.

Analýsa pro $C_{20}H_{18}BrNO_5$:

Vypočteno: C 57,91, H 3,98, N 3,07

Nalezeno: 57,91 3,98 3,13.

{3-[(difenylkarbamoyloxy)methyl]-2-fenylfenoxy}octová kyselina o teplotě tání 181,0 až 181,5° C.

Analýsa pro $C_{28}H_{23}NO_5$:

Vypočteno: C 74,16, H 5,11, N 3,09

Nalezeno: 73,84 5,15 3,19.

{3-[(difenylkarbamoyloxy)methyl]-2-ethylfenoxy}octová kyselina o teplotě tání 160,9 až 161,7° C.

¹H NMR 0,95 (t, J=7,4Hz, 3H), 2,57 (q, J=7,4, 2H), 4,69 (s, 2H), 5,17 (s, 2H), 6,79 (d, J=7,9 Hz, 1H), 6,81 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,08 (t, J=7,9, 1H) 7,30 (m, 10H), 12,98 (bs, 1H);

¹³C NMR 13,79 (q), 18,58 (t), 64,60 (t), 64,92(t), 111,27 (d), 121,35 (d), 126,28 (d), 127,07 (d), 128,91 (d), 130,80 (s), 134,65 (s), 142,26 (s), 153,74 (s), 155,45 (s), 170,19 (s).

Analýza pro C₂₄H₂₃NO₅ · 0,1 H₂O:

Vypočteno: C 71,10, H 5,72, N 3,45

Nalezeno: 70,98 5,71 3,61.

{3-[(difenylkarbamoyloxy)methyl]-2-propylfenoxy}octová kyselina o teplotě tání 51,0 až 54,0° C.

¹H NMR 0,858 (t, J=7,4Hz, 3H), 1,41 (sextet, J=7,4Hz, 2H), 2,56 (t, J=7,7 Hz, 2H), 4,33 (s, 2H), 5,17 (s, 2H), 6,76 (t, J=8,8 Hz, 2H), 7,02 (t, J=8,0 Hz, 1H), 7,29 (m, 10H);

¹³C NMR 14,44 (q), 22,33 (t), 27,58(t), 65,18 (t), 66,50 (t), 111,49 (d), 120,71 (d), 126,12 (d), 126,31 (d), 127,12 (d), 128,97 (d), 129,29 (s), 134,64 (s), 142,34 (s), 153,84 (s), 156,43 (s), 170,43 (s).

Analýza pro C₂₅H₂₅NO₅ + 0,55 H₂O:

Vypočteno: C 69,83, H 6,12, N 3,39

Nalezeno: 69,93 6,13 3,26.

Terc.-butylaminová sůl {3-[(difenylkarbamoyloxy)methyl]-2-isopropylfenoxy}octové kyseliny (0,49 g, 58,4 % výtěžek) o teplotě tání 173,7 až 282,2 °C.

¹H NMR δ (ppm) 1,19 (s, 3H), 1,21 (s, 9H), 3,05 (septet, J=6,8 Hz, 1H), 4,16 (s, 2H), 5,12 (s, 2H), 6,72 (d, J=7,6 Hz, 1H), 6,74 (d, J=8,4 Hz, 1H), 6,98 (tr, J=7,9 Hz, 1H), 7,29 (m, 10H), 8,33 (br s, 3H);

¹³C NMR δ (ppm) 20,50 (q), 27,41 (q), 28,06 (d), 50,13 (s), 66,32 (t), 67,89 (t), 113,09 (d), 121,59 (d), 126,02 (d), 126,34 (d), 127,23 (d), 129,00 (d), 133,49 (s), 134,37 (s),

142,39 (s), 153,84 (s), 158,15 (s), 171,13 (s).

Analýza pro $C_{25}H_{25}NO_5 \cdot C_4H_{11}N$:

Vypočteno: C 70,71, H 7,37, N 5,69

Nalezeno: 70,75 7,39 5,84.

3B. Roztok anhydridu 3-hydroxyftalové kyseliny (0,77 g, 4,7 mmol) v tetrahydrofuranu (15 ml) se udržuje po dobu 18 hodin na teplotě zpětného toku spolu s boran-tetrahydrofuranovým komplexem (20 ml). Výsledná suspence se ochladí a rozloží se nadbytkem methanolu (za vývinu plynu) a rozpouštědla se odstraní ve vakuu. Zbytek se odpaří s methanolem, čímž se získá (2,3-bis-hydroxymethyl)fenol v podobě bílé pevné látky (0,72 g, 98 %). Následným zpracováním podle příkladu 2, avšak s náhradou 3-hydroxymethyl-2-methylfenolu podle příkladu 2B (2,3-bis-hydroxymethyl)fenolem a dalším postupem podle příkladu 2C se získá následující sloučenina obecného vzorce I:

{3-[(difenylkarbamoyloxy)methyl]-2-hydroxymethylfenoxy}octová kyselina o teplotě tání 137,2 až 137,9 °C.

Analýza pro $C_{23}H_{21}NO_6$:

Vypočteno: C 67,81, H 5,20, N 3,44

Nalezeno: 67,81 5,24 3,57.

3C. Postupuje se způsobem podle příkladu 2, avšak s náhradou difenylkarbamylchloridu podle příkladu 2C N-fenyl-N-pyridin-3-ylkarbamylchloridem nebo N-cyklohexyl-N-fenylkarbamylchloridem a příslušným postupem, čímž se získají následující sloučeniny obecného vzorce I:

{2-methyl-3-[(fenylpyridin-3-ylkarbamoyloxy)methyl]fenoxy}-octová kyselina o teplotě tání 180,1 až 180,7 °C.

Analýza pro $C_{22}H_{20}N_2O_5 \cdot 0,35 H_2O$:

Vypočteno: C 66,27, H 5,23, N 7,03

Nalezeno: C 66,41 H 5,36 N 6,76.

{3-[(cyklohexylfenylkarbamoyloxy)methyl]fenoxy}octová kyselina

o teplotě tání 175,5 až 176,2 °C.

^1H NMR 0,90 (m,1H), 1,10 (m,2H), 1,32 (m,2H), 1,53 (m,1H), 1,71 (m,2H), 1,89 (m,2H), 2,10 (s,3H), 4,15 (m,1H), 4,58 (s,2H), 5,08 (s, 2H) 6,70 (m,2H), 7,06 (m,3H), 7,32 (m,3H);
 ^{13}C NMR 11,04 (q), 25,28 (t), 25,83 (t), 31,96 (t), 56,85 (d), 65,37 (t), 65,73 (t), 111,23 (d), 121,60 (d), 125,90 (s), 125,98 (d), 127,45 (d), 128,61 (d), 130,05 (d), 136,45 (s), 138,20 (s), 156,20 (s), 171,21 (s).

Analýza pro $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{NO}_5$:

Vypočteno: C 69,50, H 6,85, N 3,52

Nalezeno: C 69,36 H 6,85 N 3,70.

Příklad 4

{3-[(Difenylkarbamoyloxy)methyl]fenoxy}octová kyselina

4A. Příprava methylesteru (3-formylfenoxy)octové kyseliny

Do roztoku 3-hydroxybenzaldehydu (3,1 g, 25 mmol) a methylbromoacetátu (4,6 g, 30 mmol) v acetomu (40 ml) se přidá práškový uhličitán draselný (5 g) a směs se míchá po dobu čtyř hodin pod zpětným chladičem. Reakční směs se vlije do nadbytku vody, extrahuje se dichlormethanem a odpaří se. Výsledný žlutý olej se destiluje za požití kuličkového chladiče (133,3 Pa, 150 °C), čímž se získá methylester (3-formylfenoxy)octové kyseliny v podobě bezbarvého oleje (4,53 g, 93% výtěžek).

4B. Příprava methylesteru (3-hydroxymethylfenoxy)octové kyseliny

Roztok borhydridu sodného (1 g) ve vodě (10 ml) se přidá rychle do roztoku methylesteru (3-formylfenoxy)octové kyseliny (4,53 g) v methanolu (50 ml). Po přibližně 10 minutách se výsledný čirý roztok okyselí nadbytkem 10% vodné kyseliny chlorovodíkové, vlije se do vody, extrahuje se dichlormethanem a rozpouštědlo se odpaří. Roztok se vyčistí chromatografií na

silikagelu za použití systému 5 % acetonu/dichlormethan jako elučního činidla, čímž se získá methylester (3-hydroxymethylfenoxy)octové kyseliny v podobě bezbarvého oleje (2,51 g 55% výtěžek).

4C. Příprava {3-[(difenylkarbamoyloxy)methyl]fenoxy}octové kyseliny

Methylester (3-hydroxymethylfenoxy)octové kyseliny (400 mg, 2 mmol) a difenylkarbamylchlorid (580 mg, 2,5 mmol) se smíchají v pyridinu (2 ml). Výsledný žlutý roztok se ponechá po dobu 10 dní v prostředí dusíku. Směs se vlije do vody, extrahuje se dichlormethanem a odpaří se. Směs se vyčistí chromatografií na silikagelu za použití systému 5 % acetonu/dichlormethan jako elučního činidla, čímž se získá methylester {3-[(difenylkarbamoyloxy)methyl]fenoxy}octové kyseliny v podobě bezbarvé pevné látky (575 mg, 73% výtěžek).

Methylester {3-[(difenylkarbamoyloxy)methyl]fenoxy}octové kyseliny se hydrolyzuje způsobem popsáným v příkladu 2C, čímž se získá {3-[(difenylkarbamoyloxy)methyl]fenoxy}octová kyselina v podobě bílé pevné látky (353 mg, 65 %) o teplotě tání 142,2 až 143,8 °C.

$^1\text{H NMR}$ 4,63 (s, 2H), 5,11 (s, 2H) 6,82 (m, 3H), 7,30 (m, 11H), 12,80 (bs, 1H);

Analýza pro $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{NO}_5$:

Vypočteno: C 70,02, H 5,07, N 3,71

Nalezeno: 70,06 5,07 3,89.

Příklad 5

{3-[(1-Difenylkarbamoyloxy)ethyl]-2-methylfenoxy}octová kyselina

5A. Příprava terc.-butylesteru (3-formyl-2-methylfenoxy)octové kyseliny

Terc.-butylester (3-hydroxymethyl-2-methylfenoxy)octové kyseliny se připraví způsobem, který popsal Marx M. a Tidwell T. (J. Org. Chem, 49, str. 788 až 793, 1984).

Do roztoku dimethylsulfoxidu (0,88 ml, 12,50 mmol) v dichlormethanu (40 ml) se přikape oxalylchlorid (0,46 ml, 5,25 mmol). Směs se ochladí na teplotu $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ a míchá se po dobu jedné hodiny. Do reakční směsi se kanylou přidá roztok terc.-butylesteru (3-hydroxymethyl-2-methylfenoxy)octové kyseliny (1,26 g, 5,00 mmol) v dichlormethanu a v míchání při teplotě $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ se pokračuje po dobu další hodiny. Přidá se triethylamin (3,94 ml, 25 mmol). Reakční směs se nechá ohřát na teplotu místnosti, vlije se do vody a vrstvy se oddělí. Vodná vrstva se extrahuje dvakrát dichlormethanem. Spojené organické extrakty se promyjí 2N kyselinou chlorovodíkovou a nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, vysuší se bezvodým síranem sodným a zkoncentrují se ve vakuu, vyčistí se chromatografií na silikagelu za použití systému aceton/hexan jakožto elučního činidla, čímž se získá terc.-butylester (3-formyl-2-methylfenoxy)octové kyseliny v podobě světle žluté krystalické pevné látky (1,07 g, 85,9 % výtěžek).

5B. Příprava terc.-butylesteru [3-(1-hydroxyethyl-2-methylfenoxy)octové kyseliny

V čerstvě destilovaném tetrahydrofuranu se rozpustí terc.-butylester (3-formyl-2-methylfenoxy)octové kyseliny (0,94 g, 3,75 mmol) a ochladí se na teplotu $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Přikape se methylmagnesiumchlorid (2,62 ml, 7,88 mmol) a směs se míchá při teplotě $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ po dobu dvou hodin. Směs se nechá ohřát na teplotu místnosti, míchá se ještě po dobu dalších šesti hodin, opatrně se přidá voda a extrahuje se ethylacetátem. Organické vrstvy se vysuší bezvodým síranem sodným a zkoncentrují se ve vakuu. Vyčistí se chromatografií na silikagelu za použití systému aceton/hexan jakožto elučního činidla, čímž se získá terc.-bu-

tylester [3-(1-hydroxyethyl-2-methylfenoxy)octové kyseliny v podobě čirého oleje (594 mg, 59,5%).

5C. Příprava [3-(1-difenyلكarbamoyloxy)ethyl-2-methylfenoxy)octové kyseliny

V čerstvě destilovaném tetrahydrofuranu (30 ml) se rozpustí terc.-butylester (3-(1-hydroxyethyl-2-methylfenoxy)octové kyseliny (553 mg, 2,00 mmol) a ochladí se na teplotu -78 °C. Přikape se lithiumdiisopropylamid (1,20 ml, 2,40 mmol). Směs se nechá ohřát na teplotu místnosti, míchá se přes noc, přidá se diethylether a vrstvy se oddělí. Organická vrstva se vysuší bezvodým síranem sodným a zkoncentruje se ve vakuu. Vyčistí se chromatografií na silikagelu za použití systému hexan/acetone (9:1) jakožto elučního činidla, čímž se získá terc.-butylester [3-(1-difenyلكarbamoyloxy)ethyl-2-methylfenoxy)octové kyseliny v podobě čirého oleje (411 mg, 44,5% výtěžek).

Terc.-butylester [3-(1-difenyلكarbamoyloxy)ethyl-2-methylfenoxy)octové kyseliny (346 mg, 0,75 mmol) se rozpustí v methanolu (25 ml) a vodě (10 ml). Do směsi se přidá vodný roztok lithiumhydroxidu (69 mg, 1,65 mmol) a směs se míchá po dobu šesti hodin při teplotě místnosti. Směs se zkoncentruje ve vakuu a zbytek se zředí vodou a promyje se diethyletherem. Vodná vrstva se okyslí roztokem kyseliny chlorovodíkové a extrahuje se dichlormethanem. Organický extrakt se vysuší bezvodým síranem sodným a zkoncentruje se ve vakuu, čímž se získá [3-(1-difenyلكarbamoyloxy)ethyl-2-methylfenoxy)octová kyselina v podobě čiré pěny (293 mg, 96,4% výtěžek).

Teplota tání je 57,0 až 69,0 °C.

¹H NMR 1,35 (d, J=6,5 Hz, 3H), 2,13 (s, 3H), 4,67 (s, 2H), 5,96 (q, J=6,5 Hz, 1H), 6,67 (d, J=7,8 Hz, 1H), 6,74 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,08 (t, J=8,0 Hz, 1H), 7,26 (m, 6H), 7,39 (m, 4H), 12,99 (br s, 1H);
¹³C NMR 9,56 (q), 20,44 (q), 63,82 (t), 69,83 (d), 109,33 (d),

116,41 (d), 121,56 (s), 125,20 (d), 125,28 (d), 125,99 (d),
127,87 (d), 140,33 (s), 141,21 (s), 154,46 (s), 169,16 (s).

Analýza pro $C_{22}H_{18}ClNO_5 \cdot 0,14CH_2Cl_2$:

Vypočteno: C 69,47, H 5,62, N 3,36

Nalezeno: 69,41 5,62 3,78.

Příklad 6

trans-[3-(3-Difenylkarbamoyloxypropenyl)fenoxy]octová kyselina

6A. Příprava methylesteru trans-3-(3-hydroxyfenyl)akrylové kyseliny

Roztok trimethylfosfonoacetátu (9,94 ml, 61,4 mmol), lithiumchloridu (2,60 g, 12,2 mmol) a 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-enu (DBU) (15,92 ml, 106,5 mmol) v acetonitrilu (80 ml) se míchá po dobu 30 minut při teplotě místnosti v prostředí dusíku. Přidá se hydroxybenzaldehyd (5,00 g, 40,9 mmol) a směs se míchá při teplotě místnosti po dobu dalších tří hodin. Přidá se voda a vodná fáze se extrahuje diethyletherem. Spojené organické podíly se promyjí vodou, solankou, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří se k suchu. Vyčistí se bleskovou chromatografií za použití systému hexan/ethylacetát jakožto elučního činidla, čímž se získá methylester trans-3-(3-hydroxyfenyl)akrylové kyseliny v podobě bílé krystalické pevné látky (6,30 g, 86% výtěžek).

6B. Příprava trans-3-(3-hydroxypropenyl)fenolu

Lithium-n-butyldiisobutylaluminiumhydrid se připraví in situ přidáním 1,0 M diisobutylaluminiumhydridu (DIBAL-H) v toluenu (16,8 ml, 16,8 mmol) do roztoku 2,5M n-butyllithiumhexanu (6,73 ml, 16,8 mmol) při teplotě $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ v prostředí argonu. Přidá se tetrahydrofuran (70 ml) a směs se ochladí na teplotu $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Během 15 minut se přikape do směsi roztok methylesteru

trans-3-(3-hydroxyfenyl)akrylové kyseliny (1,0 g, 5,61 mmol) v tetrahydrofuranu (70 ml) a teplota spojených roztoků se nechá stoupnout na -20 °C a směs se míchá po dobu tří hodin. Směs se ochladí na teplotu -78 °C a přidá se natriumsulfátdkahydrát (6g), posléze nasycený roztok chloridu amonného (150 ml) a koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou se hodnota pH upraví na 2 až 3. Směs se extrahuje dichlormethanem a extrakt se promyje vodou, solankou, vysuší se síranem sodným a odpaří se k suchu. Vyčistí se bleskovou chromatografií za použití systému hexan/ethylacetát jakožto elučního činidla, čímž se získá čistý trans-3-(3-hydroxypropenyl)fenol v podobě čiré krystalické pevné látky (0,58 g, 68%).

6C. Příprava terc.-butylesteru trans-3-(3-hydroxypropenyl)fenoxy]octové kyseliny

Do roztoku trans-3-(3-hydroxypropenyl)fenolu (0,58 g, 3,84 mmol) v acetonu (15 ml) se v prostředí dusíku při teplotě místnosti přidá roztok terc.-butylbromoacetátu (0,60 ml, 4,03 mmol) a uhličitan draselný (1,12 g, 8,06 mmol) a směs se míchá po dobu přibližně 20 hodin. Směs se zfiltruje a filtrát se odpaří k suchu. Vyčistí se bleskovou chromatografií za použití systému hexan/ethylacetát jakožto elučního činidla, čímž se získá čistý terc.-butylester trans-3-(3-hydroxypropenyl)fenoxy]octové kyseliny v podobě oleje (0,987 g, 97% výtěžek).

6D. Příprava trans-3-(3-difenylkarbamoyloxypropenyl)fenoxy]octové kyseliny

Roztok terc.-butylesteru trans-3-(3-hydroxypropenyl)fenoxy]octové kyseliny (0,50 g, 1,89 mmol) v tetrahydrofuranu (15 ml) se přidá do roztoku 2,0M lithiumdiisopropylamidu v systému heptan/tetrahydrofuran/ethylbenzen (1,04 ml, 2,08 mmol) a difenylkarbamylchloridu (0,46 g, 1,98 mmol) při teplotě -78 °C v prostředí argonu. Směs se nechá ohřát na teplotu 0 až 5 °C a

a udržuje se na této teplotě po dobu 16 hodin. Přidá se nasycený roztok chloridu amonného a produkt se extrahuje dichlormethanem. Extrakt se promyje vodou, solankou, vysuší se síranem sodným a odpaří se k suchu. Vyčistí se bleskovou chromatografií za použití systému hexan/ethylacetát (7:3) jakožto elučního činidla, čímž se získá čistý terc.-butylester trans-3-(3-difenylkarbamoyloxypropenyl)fenoxy]octové kyseliny v podobě bílé krystalické pevné látky (0,56 g, 65% výtěžek).

Do roztoku terc.-butylesteru trans-3-(3-difenylkarbamoyloxypropenyl)fenoxy]octové kyseliny (0,56 g, 1,22 mmol) v methanolu (2 ml), tetrahydrofuranu (2 ml) se při teplotě místnosti, v prostředí dusíku přidá 1,0M lithiumhydroxid (1,46 ml, 1,46 mmol). Směs se míchá po dobu tří hodiny při teplotě místnosti. Rozpouštědlo se odpaří, přidá se voda, hodnota pH se upraví 2N kyselinou chlorovodíkovou na 1 až 2 a produkt se extrahuje ethylacetátem. Extrakt se promyje vodou, solankou, vysuší se síranem sodným a odpaří se k suchu. Překrystalováním z diethyletheru se získá trans-3-(3-difenylkarbamoyloxypropenyl)fenoxy]octová kyselina v podobě bílé krystalické pevné látky (0,38 g, 78% výtěžek) o teplotě tání 112,4 až 113,7 °C.

Příklad 7

trans-[3-(3-Difenylkarbamoyloxypropenyl)-2-methylfenoxy]octová kyselina

7A. Příprava ethylesteru trans-3-(3-hydroxy-2-methylfenyl)akrylové kyseliny

Do roztoku 3-brom-2-methylfenolu (1 g, 5,35 mmol) v acetonitrilu (2,5 ml) se v prostředí dusíku přidá ethylakrykát (1,16 ml, 10,7 mmol), palladiumacetát (60,1 mg, 0,27 mmol), tri-o-tolylfosfin (160 mg, 0,54 mmol) a triethylamin (1,62 ml). Směs se udržuje po dobu 16 hodin na teplotě 82 °C a nechá

se vychladnout. Přidá se 1N kyselina chlorovodíková a směs se extrahuje ethylacetátem. Extrakt se promyje vodou, solankou, vysuší se síranem sodným a odpaří se k suchu. Vyčistí sebleskovou chromatografií za použití systému hexan/ethylacetát jakožto elučního činidla, čímž se získá ethylester trans-3-(3-hydroxy-2-methylfenyl)akrylové kyseliny v podobě čirého oleje (480 mg, 43,5% výtěžek).

7B. Příprava trans-[3-(3-difenylkarbamoyloxypropenyl)-2-methylfenoxy]octové kyseliny

Postupuje se způsobem podle příkladu 6, avšak s nahražením methylesteru trans-3-(3-hydroxyfenyl)akrylové kyseliny z příkladu 6B methylesterem trans-3-(3-hydroxy-2-methylfenyl)akrylové kyseliny za získání trans-[3-(3-difenylkarbamoyloxypropenyl)-2-methylfenoxy]octové kyseliny (141 mg, 89% výtěžek) v podobě bílé pevné látky o teplotě tání 118,0 až 118,6 °C.

Příklad 8

cis-[3-(3-Difenylkarbamoyloxypropenyl)-2-methylfenoxy]octová kyselina

8A. Příprava terc.-butylesteru (3-bromo-2-methylfenoxy)octové kyseliny

Do roztoku 3-bromo-2-methylfenolu (1,29 g, 6,92 mmol) v acetonu (17 ml) se přidá terc.-butylbromoacetát (1,08 ml, 7,27 mmol) a uhličitan draselný (2,01, 14,55 mmol) a směs se míchá po dobu pěti hodin při teplotě místnosti v prostředí dusíku. Směs se zfiltruje a filtrát se odpaří k suchu, čímž se získá terc.-butylester (3-bromo-2-methylfenoxy)octové kyseliny v podobě světle žlutého oleje (2,12 g, 100% výtěžek).

8B. Příprava terc.-butylesteru [3-(3-hydroxyprop-1-ynyl)-2-

methylfenoxy]octové kyseliny

Do roztoku terc.-butylesteru (3-bromo-2-methylfenoxy)octové kyseliny (2,13 g, 7,08 mmol) v pyrrolidinu (21 ml) se při teplotě místnosti v prostředí argonu přidá tetrakis(trifenylfosfin)palladium (0) (0,41 g, 0,35 mmol) a propargylalkohol (0,83 ml, 14,3 mmol). Směs se udržuje po dobu 2,5 hodiny na teplotě 75 až 80 °C. Přidá se nadbytek nasyceného roztoku chloridu amonného a směs se extrahuje diethyletherem. Extrakt se promyje vodou, solankou, vysuší se síranem sodným a odpaří se k suchu. Vyčistí se bleskovou chromatografií za použití systému hexan/ethylacetát jakožto elučního činidla, čímž se získá terc.-butylester [3-(3-hydroxyprop-1-ynyl)-2-methylfenoxy]octové kyseliny v podobě oleje (0,38 g, 19,5%).

8C. Příprava terc.-butylesteru [3-(3-difenyلكarbamoyloxyprop-1-ynyl)-2-methylfenoxy]octové kyseliny

Do míchaného roztoku terc.-butylesteru [3-(3-hydroxyprop-1-ynyl)-2-methylfenoxy]octové kyseliny (370 mg, 1,34 mmol) v tetrahydrofuranu (4 ml) se při teplotě -78 °C v prostředí argonu přidá 2,0M roztok lithiundiisopropylamidu v systému toluen/heptan/ethylbenzen (0,77 ml, 1,54 mmol). Směs se míchá po dobu 10 minut a přidá se pevný difenyلكarbamoylchlorid (310 mg, 1,34 mmol). Směs se nechá ohřát na teplotu 0 až 5 °C a udržuje se na této teplotě po dobu 16 hodin. Přidá se nasycený roztok chloridu amonného a směs se extrahuje ethylacetátem. Extrakt se promyje vodou, solankou, vysuší se síranem sodným a odpaří se k suchu. Vyčistí se bleskovou chromatografií za použití systému hexan/ethylacetát jakožto elučního činidla, čímž se získá terc.-butylester [3-(3-difenyلكarbamoyloxyprop-1-ynyl)-2-methylfenoxy]octové kyseliny v podobě bezbarvého oleje (220 mg, 35% výtěžek).

8D. Příprava cis-[3-(3-difenyلكarbamoyloxypropenyl)-2-methyl-

fenoxy]octové kyseliny

Do roztoku terc.-butylesteru [3-(3-difenyلكarbamoyloxyprop-1-ynyl)-2-methylfenoxy]octové kyseliny (215 mg, 0,46 mmol) v methanolu (2 ml) se v prostředí dusíku přidá chinolin (22 µl) a Lindlarův katalyzátor (22 mg). Směs se míchá po dobu 35 minut v balonu naplněném vodíkem. Směs se zfiltruje a filtrát se odpaří k suchu a vyčistí se bleskovou chromatografií za použití systému hexan/ethylacetát (92,5:7,5) jakožto elučního činidla, čímž se získá terc.-butylestre cis-[3-(3-difenyلكarbamoyloxypropenyl)-2-methylfenoxy]octové kyseliny v podobě bezbarvého oleje (150 mg, 69,4% výtěžek).

Do míchaného roztoku terc.-butylesteru cis-[3-(3-hydroxypropenyl)-2-methylfenoxy]octové kyseliny (144 mg, 0,30 mmol) v tetrahydrofuranu (1,4 ml), methanolu (0,31 ml) a vody (0,3 ml) se při teplotě místnosti v prostředí dusíku přidá monohydrát lithiumhydroxidu (13 mg, 0,31 mmol). Směs se míchá po dobu čtyř hodin při teplotě místnosti a hodnota pH se upraví 1N kyselinou chlorovodíkovou na 1 až 2, přidá se voda a produkt se extrahuje ethylacetátem. Extrakt se promyje solankou, vysuší se síranem sodným a odpaří se k suchu. Překrystalováním ze systému dichlormethan/hexany se získá cis-[3-(3-difenyلكarbamoyloxypropenyl)-2-methylfenoxy]octová kyselina v podobě bílé pevné látky (141 mg, 89% výtěžek) o teplotě tání 133,4 až 135,5 °C.

Příklad 9

cis-[3-(3-Difenyلكarbamoyloxypropenyl)fenoxy]octová kyselina

9A. Příprava terc.-butylesteru (3-bromofenoxy)octové kyseliny

Do roztoku 3-bromofenolu (2,09 g, 12,08 mmol) v acetonu (30 ml) se přidá terc.-butylbromoacetát (1,88 ml, 12,69 mmol) a uhličitan draselný (3,5 g, 25,38 mmol) a směs se míchá při

teplotě místnosti po dobu pět hodin v prostředí dusíku. Směs se zfiltruje a filtrát se odpaří k suchu, čímž se získá terc.-butylester (3-bromofenoxy)octové kyseliny (3,53 g, 100% výtěžek).

9B. Příprava terc.-butylesteru [3-(3-hydroxyprop-1-ynyl)fenoxy]octové kyseliny

Do roztoku terc.-butylesteru (3-bromofenoxy)octové kyseliny (3,3 g, 11,49 mmol) v pyrrolidinu (35 ml) se při teplotě místnosti v prostředí argonu přidá tetrakis(trifenylfosfin)-palladium (0) (0,66 g, 0,57 mmol) a propargylalkohol (1,34 ml, 22,97 mmol). Směs se udržuje po dobu 2,5 hodin na teplotě 75 až 80 °C. Přidá se nadbytek nasyceného roztoku chloridu amonného a směs se extrahuje diethyletherem. Extrakt se promyje solankou, vysuší se síranem sodným a odpaří se k suchu. Vyčistí se bleskovou chromatografií za použití systému hexan/ethylacetát jakožto elučního činidla, čímž se získá terc.-butylester [3-(3-hydroxyprop-1-ynyl)fenoxy]octové kyseliny v podobě světle žlutého oleje (1,93 g, 64% výtěžek).

9C. Příprava terc.-butylesteru cis-[3-(3-hydroxypropenyl)fenoxy]octové kyseliny

Do míchaného roztoku terc.-butylesteru [3-(3-hydroxyprop-1-ynyl)fenoxy]octové kyseliny (547 mg, 2,09 mmol) v methanolu (4,3 ml) se v prostředí dusíku přidá chinolin (54 µl) a Lindlarův katalyzátor (54 mg). Směs se míchá po dobu jedné hodiny v balonu naplněném vodíkem, zfiltruje se a filtrát se odpaří k suchu. Zbytek se vyčistí bleskovou chromatografií za použití systému hexan/ethylacetát jakožto elučního činidla, rozpustí se v diethaletheru a promyje se 2N kyselinou chloorovodíkovou (10 ml) a 10% roztokem hydrogenuhličitanu sodného, vysuší se síranem sodným a zkoncentruje se, čímž se získá terc.-butylester cis[3-(3-hydroxypropenyl)fenoxy]octové kyseliny v podobě

bezbarvého oleje (420 mg, 76% výtěžek).

9D. Příprava cis-[3-(3-difenyلكarbamoyloxypropenyl)fenoxy]octové kyseliny

Do míchaného roztoku terc.-butylesteru cis-[3-(3-hydroxypropenyl)fenoxy]octové kyseliny (421 mg, 1,56 mmol) v tetrahydrofuranu (4,5 ml), se při teplotě -78 °C v prostředí argonu přidá 2,0 M roztok lithiumdiisopropylamidu v systému tetrahydrofuran/heptan/ethylbenzen (0,9 ml, 1,8 mmol). Směs se míchá po dobu 10 minut a přidá se pevný difenyلكarbamoylchlorid (361 mg, 1,56 mmol). Směs se nechá ohřát na teplotu 0 až 5 °C a míchá se při této teplotě po dobu 16 hodin. Přidá se nasycený roztok chloridu amonného a směs se extrahuje ethylacetátem. Extrakt se vysuší síranem sodným a odpaří se k suchu. Vyčistí se bleskovou chromatografií za použití systému hexan/ethylacetát (9:1) jakožto elučního činidla, čímž se získá terc.-butylester cis-[3-(3-difenyلكarbamoyloxypropenyl)fenoxy]octové kyseliny (433 mg, 60,4% výtěžek).

Do míchaného roztoku terc.-butylesteru cis-[3-(3-hydroxypropenyl)fenoxy]octové kyseliny (421 mg, 1,04 mmol) v tetrahydrofuranu (4,9 ml), methanolu (1,3 ml) a vody (1,2 ml) se při teplotě místnosti v prostředí dusíku přidá monohydrát lithiumhydroxidu (48,2 mg, 1,15 mmol). Směs se míchá po dobu čtyř hodin při teplotě místnosti a hodnota pH se upraví 1N kyselinou chlorovodíkovou na 1 až 2 a přidá se voda. Produkt se extrahuje ethylacetátem a extrakt se promyje solankou, vysuší se síranem sodným a odpaří se k suchu. Výsledný olej se rozpustí v diethyletheru (3,5 ml) a přidá se terc.-butylamin (94 µl). Výsledná suspence se zfiltruje a promyje se diethyletherem, čímž se získá terc.-butylaminová sůl cis-[3-(3-difenyلكarbamoyloxypropenyl)fenoxy]octové kyseliny (360 mg, 82,5% výtěžek) o teplotě tání 132,5 až 135 °C.

Příklad 10

10A. Postupuje se způsobem podle příkladu 8 nebo 9, avšak případně s nahražením 3-bromo-2-methylfenolu v příkladu 8A nebo 3-bromofenolu v příkladu 9A jinými sloučeninami vzorce 1c nebo nahražením terc.-butylbromoacetátu jinými sloučeninami vzorce 3, nebo nahražením propargylalkoholu jinými alkinylalkoholy a obvyklým zpracováním, čímž se připraví následující sloučeniny obecného vzorce I:

terc.-butylaminová sůl cis-[3-(4-difenyلكarbamoyloxybut-1-enyl)fenoxy]octové kyseliny o teplotě tání 112,5 až 112,8 °C;

terc.-butylaminová sůl cis-[3-(5-difenyلكarbamoyloxypent-1-enyl)fenoxy]octové kyseliny

Analýza pro $C_{26}H_{25}NO_5$:

Vypočteno: C 71,41, H 7,19, N 5,55

Nalezeno: 71,02 7,12 5,54;

Terc.-butylaminová sůl cis-[3-(6-difenyلكarbamoyloxyhex-1-enyl)fenoxy]octové kyseliny o teplotě tání 87,0 až 88,5 °C;

Terc.-butylaminová sůl cis-[3-(3-difenyلكarbamoyloxypropenyl)fenoxy]máselná kyseliny o teplotě tání 102 až 106 °C;

cis-[3-(3-difenyلكarbamoyloxypropenyl)fenoxy]pentanoová kyselina o teplotě tání 56,3 až 56,7 °C.

10B. Postupuje se způsobem podle příkladu 8 nebo 9, avšak případně s nahražením 3-bromo-2-methylfenolu v příkladu 8A nebo 3-bromofenolu v příkladu 9A jinými sloučeninami vzorce 1c a nahražením difenyلكarbamylchloridu jinými sloučeninami vzorce 5, a obvyklým zpracováním, čímž se připraví následující sloučeniny obecného vzorce I:

terc.-butylaminová sůl cis-[3-(3-methylfenylkarbamoyloxypropenylfenoxy)octové kyseliny o teplotě tání 152,3 až 154,2 °C;

terc.-butylaminová sůl cis-[3-(3-benzylfenylkarbamoyloxypropenylfenoxy)octové kyseliny o teplotě tání 107,0 až 108,5 °C.

Příklad 11

[3-(3-Difenyلكarbamoyloxypropyl)fenyl]octová kyselina

11A. Příprava methylesteru 3-(3-hydroxyfenyl)propionové kyseliny

Do roztoku methylesteru trans-3-(3-hydroxyfenyl)akrylové kyseliny (31,0 g, 17,4 mmol) (připravené způsobem podle příkladu 6A) v ethylacetátu (30 ml) se při teplotě místnosti v prostředí dusíku přidá 10% palladium na uhlí (0,31 g). Směs se hydrogenuje po dobu čtyř hodin za tlaku v balonu. Katalyzátor se odfiltruje a filtrát se odpaří odpaří k suchu. Surový methylester 3-(3-hydroxyfenyl)propionové kyseliny (3,16 g) se použije přímo v následujícím stupni.

11B. Příprava 3-(3-hydroxypropyl)fenolu

Do roztoku methylesteru 3-(3-hydroxyfenyl)propionové kyseliny (3,16 g, 17,5 mmol) v tetrahydrofuranu (30 ml) se při teplotě 0 až 5 °C v prostředí argonu přidá 1,0M roztok lithiualuminiumhydridu v tetrahydrofuranu (35,07 ml, 35,07 mmol). Směs se míchá po dobu šesti hodin při teplotě místnosti a do směsi se přidá natriumsulfátdekahydrát (15 g), nechá se vychladnout na teplotu 0 až 5 °C, přikape se voda a koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou se upraví hodnota pH na 2 až 3. Produkt se extrahuje ethylacetátem. Extrakt se promyje vodou, solankou, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří se k suchu. Vyčistí se bleskmovou chromatografií za použití systému hexan/

ethylacetát jakožto elučního činidla, čímž se získá 3-(3-hydroxypropyl)fenol v podobě čirého oleje (2,34 g, 88%).

11C. Příprava terc.-butylesteru [3-(3-hydroxypropyl)fenoxy]octové kyseliny

Do roztoku 3-(3-hydroxypropyl)fenolu (2,34 g, 15,4 mmol) v acetonu se přidá terc.-butylbromoacetát (2,39 ml, 16,2 mmol) a uhličitan draselný (4,47 g, 32,3 mmol). Směs se míchá při teplotě místnosti po dobu přibližně 20 hodin, zfiltruje se a filtrát se odpaří k suchu. Vyčistí se bleskovou chromatografií za použití systému hexan/ethylacetát jakožto elučního činidla, čímž se získá terc.-butylester [3-(3-hydroxypropyl)fenoxy]octové kyseliny v podobě čirého oleje (3,65 g, 89%).

11D. Příprava [3-(3-difenyلكarbamoyloxypropyl)fenyl]octové kyseliny

Do 2,0M roztoku lithiumdiisopropylamidu (7,57 ml, 15,1 mmol) a roztoku difenyلكarbamylchloridu (3,35 g, 14,5 mmol) v tetrahydrofuranu (100 ml) se přidá roztok terc.-butylesteru [3-(3-hydroxypropyl)fenoxy]octové kyseliny v tetrahydrofuranu (40 ml). Teplota směsi se upraví na 0 až 5 °C a udržuje se na této teplotě po dobu 16 hodin. Přidá se nasycený roztok chloridu amonného a směs se extrahuje dichlormethanem. Organická vrstva se promyje solankou, vysuší se síranem sodným a odpaří se k suchu. Vyčistí se chromatografií na silikalu za použití systému aceton/hexan (7:3) jakožto elučního činidla, čímž se získá terc.-butylester [3-(3-difenyلكarbamoyloxypropyl)fenoxy]octové kyseliny (3,88 g, 61%). Následnou hydrolyzou esteru a překryštalováním se získá [3-(3-difenyلكarbamoyloxypropyl)fenyl]octová kyselina v podobě bílé pevné krystalické látky (0,47 g, 54% výtěžek) o teplotě tání 133,7 až 134,6 °C.

Příklad 12

Postupuje se způsobem podle příkladu 11, avšak s náhradou methylesteru trans-3-(3-hydroxyfenyl)akrylové kyseliny v příkladu 11A jinými sloučeninami vzorce 6 a obvyklým zpracováním, čímž se získají následující sloučeniny obecného vzorce I:

[3-(2-difenyلكarbamoyloxyethyl)fenyl]octová kyselina o teplotě tání 123,0 až 123,3 °C,

[3-(4-difenyلكarbamoyloxybutyl)fenyl]octová kyselina o teplotě tání 117,8 až 119,6 °C,

[3-(5-difenyلكarbamoyloxypentyl)fenyl]octová kyselina o teplotě tání 128,1 až 128,7 °C,

[3-(6-difenyلكarbamoyloxyhexyl)fenyl]octová kyselina o teplotě tání 99,8 až 101,7 °C,

[3-(3-difenyلكarbamoyloxypropyl)-2-methylfenyl]octová kyselina o teplotě tání 128,7 až 129,2 °C a

[3-(3-difenyلكarbamoyloxypropyl)-2-methylfenyl]pentanoová kyselina o teplotě tání 81,5 až 81,9 °C.

Příklad 13

cis-[3-(4-Difenyلكarbamoyloxypropenyl)fenyl]propionová kyselina

13A. Příprava terc.-butylesteru 3-(3-bromfenyl)akrylové kyseliny

Roztok terc.-butyl-diethylfosfonoacetátu (2,86 ml, 12,2 mmol), lithiumchloridu (0,52 g, 12,2 mmol) a 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-enu (DBU) (1,57 ml, 10,54 mmol) v acetonitrilu (25 ml) se míchá po dobu 30 minut při teplotě místnosti v pro-

středí dusíku. Přidá se 3-bromobenzaldehyd (0,95 ml, 10,5 mmol) a směs se míchá po dobu dalších tří hodin při teplotě místnosti. Přidá se voda a vodná fáze se extrahuje diethyletherem. Spojené organické extrakty se promyjí vodou, solankou, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří se k suchu. Vyčistí se bleskovou chromatografií za použití systému hexan/ethylacetát, jakožto elučního činidla, čímž se získá terc.-butylester 3-(3-bromfenyl)akrylové kyseliny v podobě čirého oleje (2,24 g, 97% výtěžek).

13B. Příprava terc.-butylesteru 3-(3-bromfenyl)propionové kyseliny

Oxid platiničitý (0,002 g, 0,032 mmol) se přidá do roztoku terc.-butylester 3-(3-bromfenyl)akrylové kyseliny (2,24 g, 7,90 mmol) v methanolu (7 ml) a tetrahydrofuranu (1 ml) při teplotě místnosti v prostředí dusíku. Při tlaku v balonu se směs hydrogenuje po dobu 10 hodin. Směs se zfiltruje a filtrát se odpaří k suchu. Vyčistí se bleskovou chromatografií za použití systému hexan/ethylacetát jakožto elučního činidla, čímž se získá terc.-butylester 3-(3-bromfenyl)propionové kyseliny v podobě čirého oleje (1,32 g, 58% výtěžek).

13C. Příprava terc.-butylesteru [3-(3-hydroxyprop-1-ynyl)fenyl]propionové kyseliny

Do roztoku terc.-butylesteru 3-(3-bromfenyl)propionové kyseliny (2,13 g, 7,08) v pyrrolidinu (8 ml) se při teplotě místnosti v prostředí argonu přidá tetrakis(trifenylfosfin)-palladium (0) (0,41 g, 0,14 mmol), jodid mědný (0,5 g, 0,25 mmol) a propargylalkohol (0,29 ml, 4,91 mmol). Směs se zahříváním udržuje po dobu pěti hodin na teplotě 75 až 80 °C. Po vychladnutí na teplotu místnosti se do směsi přidá nasycený roztok chloridu amonného a směs se extrahuje diethyletherem.

Extrakt se promyje solankou, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří se k suchu. Vyčistí se bleskovou chromatografií za použití systému hexan/ethylacetát (85:15) jakožto elučního činidla, čímž se získá terc.-butylester [3-(3-hydroxyprop-1-ynyl)-fenyl]propionové kyseliny v podobě žlutého oleje (0,21 g, 33% výtěžek).

13D. Příprava cis-[3-(3-difenyلكarbamoyloxypropenyl)fenyl]-propionové kyseliny

Postupuje se způsobem podle příkladu 8, avšak s náhradou terc.-butylesteru [3-(3-hydroxyprop-1-ynyl)-2-methylfenoxy]octové kyseliny v příkladu 8C terc.-butylesterem [3-(3-hydroxyprop-1-ynyl)fenyl]propionové kyseliny a zpracováním podle příkladu 8D se připraví cis-[3-(3-difenyلكarbamoyloxypropenyl)fenyl]propionová kyselina v podobě čirého oleje (0,14 g, 75% výtěžek). Krystalizací z diethyletheru s terc.-butylaminem se získá terc.-butylaminová sůl cis-[3-(3-difenyلكarbamoyloxypropenyl)fenyl]propionové kyseliny (570 mg, 75% výtěžek), o teplotě tání 131,8 až 132,4 °C.

Příklad 14

14A. Postupuje se způsobem podle příkladu 13, avšak s náhradou 3-brombenzaldehydu 3-bromofenyloctovou kyselinou, s náhradou propargylalkoholu jiným alkinylalkoholem a odpovídajícím zpracováním, čímž se získá sloučenina obecného vzorce Ia: terc.-butylaminová sůl cis-[3-(3-difenyلكarbamoyloxybut-1-enyl)fenyl]octové kyseliny o teplotě tání 151,2 až 153,1 °C.

14B. Postupuje se způsobem podle příkladu 13, avšak s náhradou 1,3-dibrombenzenu 3-jodobenzoovou kyselinou v příkladu 13A, případně náhradou propargylalkoholu jinými alkinylalkoholy a odpovídajícím zpracováním, čímž se získají následující sloučeniny obecného vzorce Ia:

cis-[3-(3-difenyلكarbamoyloxypropenyl)fenyl]benzoová kyselina
o teplotě tání 137,5 až 137,8 °C,

terc.-butylaminová sůl cis-[3-(4-difenyلكarbamoyloxybut-1-en-
yl)benzoové kyseliny o teplotě tání 172,8 až 176,8 °C,

terc.-butylaminová sůl cis-[3-(3-difenyلكarbamoyloxypropen-
yl)benzoové kyseliny o teplotě tání 180,5 až 184,0 °C.

14C. Postupuje se způsobem podle příkladu 13, avšak s náhradou
3-bromobenzaldehydu 3-bromofenyloctovou kyselinou, náhradou
propargylalkoholu jiným alkinylalkoholem a hydrogenací dvojně
vazby uhlík-uhlík odpovídající nasycenou vazbou a odpovídají-
cím zpracováním, čímž se získá sloučenina obecného vzorce Ia:
terc.-butylaminová sůl [3-(3-difenyلكarbamoyloxybutyl)fenyl]
octové kyseliny o teplotě tání 112,3 až 113,1 °C.

Příklad 15

[3-(4-Difenyلكarbamoyloxypropenyl)fenyl]máselná kyselina

15A. Příprava methylesteru 4-(3-bromofenyl)máselné kyseliny

Do roztoku methyl-3-butenoátu (0,71 ml, 6,68 mmol) v tetrahydrofuranu (2,7 ml) se při teplotě 0 až 5 °C přidá v prostředí argonu [9-borabicyklo[3.3.1]nonandimer] (23,4 ml, 6,68 mmol) (9-BBN dimer) a směs se míchá po dobu čtyř hodin. Přidá se N,N-dimethylformamid (27 ml), chlorid palladnatý, dichlormethan (130 g, 0,16 mmol), 1,3-dibrombenzen (0,77 ml, 61,37 mmol) a fosfát draselný (práškovitý 1,5 g, 6,94 mmol). Směs se míchá přes noc při teplotě 50 °C. Přidá se voda a směs se extrahuje diethyletherem. Extrakt se promyje vodou, solankou, vysuší se síranem sodným a odpaří se k suchu. Vyčistí se bleskovou chromatografií za použití systému hexan/ethylacetát jakožto elučního činidla, čímž se získá methylester 4-(3-bromofenyl)máselné kyseliny v podobě čirého oleje (0,26 mg, 16% výtě-

žek).

15B. Příprava terc.-butylesteru 4-(3-bromfenyl)máseľné kyseliny

Do roztoku 2-methyl-2-propanolu (1,0 ml, 10,53 mmol) v tetrahydrofuranu (21 ml) se při teplotě -10 °C v prostředí argonu přidá N-butyllithium (4,43 ml, 11,07 mmol) a směs se míchá po dobu 10 minut. Přikape se roztok methylesteru 4-(3-bromfenyl)máseľné kyseliny (1,35 g, 5,27 mmol) v tetrahydrofuranu (5,3 ml) a směs se nechá ohřát na teplotu místnosti a míchá se po dobu 16 hodin. Přidá se nasycený roztok chloridu amonného a produkt se extrahuje ethylacetátem. Extrakt se vysuší síranem sodným a odpaří se k suchu. Produkt se vyčistí bleskovou chromatografií za použití systému hexan/ethylacetát (98:2) jakožto elučního činidla, čímž se získá terc.-butylester 4-(3-bromfenyl)máseľné kyseliny v podobě žlutého oleje (74% výtěžek).

15C. Příprava cis-[3-(3-difenylkarbamoyloxypropenyl)fenyl]máseľné kyseliny

Postupuje se způsobem podle příkladu 8, avšak s náhradou terc.-butylesteru 3-(3-hydroxyprop-1-ynyl)-2-methylfenoxy]octové kyseliny z příkladu 8C terc.-butylesterem 4-(3-bromfenyl)máseľné kyseliny a příslušným postupem se připraví cis-[3-(3-difenylkarbamoyloxypropenyl)fenyl]propionová kyselina v podobě čirého oleje (0,14 g, 75%). Krystalizací z diethyletheru s terc.-butylaminem se získá terc.-butylaminová sůl cis-[3-(3-difenylkarbamoyloxypropenyl)fenyl]máseľné kyseliny o teplotě tání 112,4 až 115,3 °C.

Následující příklady objasňují farmaceutické prostředky podle vynálezu.

Příklad 16

Prostředek k orálnímu podávání

Složka	%
účinná látka	20,0
laktosa	79,5
stearát hořečnatý	0,5

Složky se smísí a uzavřou se do tobolek po 100 mg; jedna tobolek obsahuje přibližně denní dávku.

Příklad 17

Prostředek k orálnímu podávání

Složka	%
účinná látka	20,0
stearát hořečnatý	0,5
kroskarmelosa sodná	2,0
laktosa	76,5
PVP (polyvinylpyrrolidin)	1,0

Složky se smísí a granulují se s rozpouštědlem, například s methanolem. Prostředek se usuší a lisuje se na tablety (obsahující přibližně 20 mg účinné látky) na vhodném tabletovacím stroji.

Příklad 18

Prostředek k orálnímu podávání

Složka	množství
účinná látka	1,00 g
kyselina fumarová	0,50 g
chlorid sodný	2,00 g
methylnparaben	0,15 g
propylparaben	0,05 g
granulovaný cukr	25,50 g
sorbitol (70% roztok)	12,85 g
Veegu, K (Vanderbilt Co.)	1,00 g
ochucovač	0,035 ml
barvivo	0,5 mg
destilovaná voda	do 100 ml

Složky se smísí na suspensi k orálnímu podání.

Příklad 19

Parenterální prostředek (IV)

Složka	množství
účinná látka	0,25 g
chlorid sodný podle potřeby do	isotonicity
voda k injektování	100 ml

Účinná látka se rozpustí v části vody k injektování. Přidá se dostatečné množství chloridu sodného za míchání k dosažení isotonické směsi. Roztok se odváží se zbytkem vody k injektování, zfiltruje se filtrem s 0,2 µm membránou a balí se za sterilních podmínek.

Příklad 20

Prostředek na čípky

Složka	hmotnostní %
účinná látka	1,0
polyethylenglykol 1000	74,5
polyethylenglykol 4000	24,5

Složky se roztaví a smísí se na parní lázni a vlijí se do forem po 2,5 g celkové hmotnosti.

Příklad 21

Topický prostředek

Složka	g
účinná látka	0,20-2,00
Span 60	2,00
Tween 60	2,00
minerální olej	5,00
petrolatum	10,00
methylparaben	0,15
propylparaben	0,05
BHA (butylovaný hydroxyanisol)	0,01
voda	do 100,00

Všechny složky kromě vody se smísí a zahřejí se za míchání na teplotu přibližně 60 °C. Přidá se postačující množství vody o teplotě přibližně 60 °C za intenzivního míchání k emulgování všech složek a voda se pak doplní do 100 g.

Příklad 22

Nosní spreje

Nosní spreje se připravují z několika vodných suspenzí obsahujících 0,025 až 0,5 % účinné látky. Prostředky obsahují případně neúčinné složky, jako je mikrokrytalická celulóza, karboxamethylcelulóza sodná a dextróza. K nastavení hodnoty pH se může použít kyseliny chlorovodíkové. Nosní spreje se podávají pomocí odměřovací nosní pumpičky uvolňující 50 až 100 μ l prostředku na jedno stisknutí. Běžné dávkování je 2 až 4 vstříknutí po každých 4 až 12 hodinách.

Příklad 23

Test vazby IP receptoru

Afinita sloučenin podle vynálezu k IP receptoru se stanoví testem rozptylu radioligandu s použitím vaječnickových buněk čínského křečka expresujících krysí rekombinantní IP receptor. Tento test je modifikací zavedeného postupu používajícího [3 H]iloprostu jako radioligandu.

Vaječnickové buňky čínského křečka, expresující krysí rekombinantní IP receptor, se uchovávají v prostředí Hams F-12 s 10 % zárodečného hovězího séra a 250 μ g/ml geneticinu v prostředí obsahujícím 5 % oxidu uhličitého při teplotě 37 °C. Buňky se shromáždí na ledu pomocí 2mM EDTA ve fosfátem pufovaná solance (prosté vápníku/hořčíku, 4 °C) a odstředí se při 500xg. Zjistí se počet buněk a peleta se uskladní při teplotě -70 °C.

Pelety se nechají roztát při teplotě místnosti, naředí se v testovacím pufru (20 mM Tris-HCl, 5 mM chloridu hořečnatého, pH 7,4) na vhodnou koncentraci a krátce se zhomogenizují. Sus-

pense pelet se vnese do zkumavek obsahujících pufr, zkoušenou sloučeninu a radioligand. Zkumavky se inkubují po dobu jedné hodiny při teplotě 25 °C, propláchnou se třikrát ledově studeným testovacím pufrům a scintilačním čítačem se zjistí vázaná radioaktivita.

Pro každou zkoušenou sloučeninu koncentrace vyvolávající 50% inhibici vazby (IC₅₀) a Hill sklon se zjistí pomocí opakované techniky shody křivek. Inhibiční disociační konstanta (K_i) každé testované sloučeniny se zjistí metodou Cheng-Prusoffa (1973).

Vyhodnocuje se řada sloučenin podle vynálezu a zjišťuje se jejich účinnost při tomto testu za hodnoty pK_i mezi 4,8 až 7,2.

Příklad 24

Test IP receptorové agonistové aktivity

Stanovuje se IP receptorová agonistová mocnost sloučenin podle vynálezu měřením agonistem zprostředkované cyklické AMP akumulace v testu používajícím vaječnickové buňky čínského křečka, expresujících krysí rekombinantní IP receptor. Cyklické AMP hladiny se stanovují pomocí testu za použití obchodně dostupné destičky Adenylate Cyclase cAMP Flashplate (New England Nuclear).

Vaječnickové buňky čínského křečka, expresující krysí rekombinantní IP receptor, se uchovávají v prostředí Ham's Mixture s 10 % zárodečného hovězího séra a 250 µg/ml geneticinu v prostředí obsahujícím 5 % oxidu uhličitého (95 % kyslíku) při teplotě 37 °C. Buňky se shromáždí při 90% slinutí pomocí fosfátem pufrované solanky Dulbecco obsahující 2mM EDTA a promyjí se jednou při 1000xg a resuspendují se v pufru Wash Buffer. Vzorek se rozdělí na alikvotní podíly ke stanovení pro-

teinu. Suspense buněk se odstředí při 1000 xg a nastaví se na 110 až 140 E+3 buněk/50 µl ve stimulačním a detekčním pufru ("Stimulation and Detection Buffer") z testovacího kitu.

Zkoušené sloučeniny nebo nosič se inkubují s 50 µl buněk (110 až 140 E+3 buněk) po dobu pěti minut při teplotě místnosti. Po inkubaci se do důlků přidá roztok lysis/tracer a radioaktivita se zjistí pomocí scintilačního čítače Packard Topcount microplate scintillation counter po inkubaci přes noc. Množství radioaktivních vazeb cAMP k protilátce je nepřímo úměrné koncentraci přidané neradioaktivní cAMP. Stanoví se hodnoty pEC₅₀ a porovnají se se standardními hodnotami agonistu.

Vyhodnotila se řada sloučenin podle vynálezu za zjištění, že jsou při tomto testu aktivní s hodnotami pEC₅₀ většími než 4,82 pro stimulaci intracelulární cAMP.

Příklad 25

Králičí model bolesti lýtkových svalů při pohybu projevující se kulháním

Domnělá účinnost sloučenin IP receptorových agonistových sloučenin se může identifikovat v králičím modelu periferního vaskulárního onemocnění. Zmírnění příznaků bolesti lýtkových svalů projevující se kulhavostí se může zjišťovat měřením výkonné kapacity u psů s chirurgicky vyvolanou akutní arteriální nedostatečností zadních končetin pomocí modifikované metody, kterou popsal Bohm E. a kol. (Arch. Pharmacol. 341 Suppl R61 1990).

Dříve než se chirurgicky způsobí femorální ligace/ablace a okluse malých arterií velmi jemným Sephadexem, se psi učí běhat ve cvičném bubnu a výkonná kapacita každého psa (míra a rychlost) se měří na základě klinických symptomů (kulhání nebo

neschopnost pokračovat ve cvičném bubnu). Pět až deset dní po chirurgickém zákroku se opět měří tolerance ke cvičení, dokud se nedosáhne základní cvičné kapacity před chirurgickým zákrokem. Konečným bodem cvičného testování je pozorování klinických známek kulhání, nebo neschopnost pokračovat ve cvičení na cvičném bubnu. Průtok krve v normální a chirurgicky manipulované zadní končetině se měří 1 až 3x týdně před cvičením a po cvičení ve cvičném bubnu.

U tohoto modelu sloučeniny podle vynálezu zvyšují průběžnou dobu ve cvičném bubnu ve srovnání s kontrolními zvířaty během stanoveného časového intervalu po chirurgickém zákroku. Psi, vycvičení ve cvičném bubnu, vykázali dramatický pokles průběžné doby po chirurgické femorální ablaci arterie. Typicky potřebovali psi 21 až 28 dní po chirurgickém zákroku ke znovunabytí normální průběžné doby ve cvičném bubnu. Avšak psi, ošetření sloučeninami podle vynálezu, nabyli normální průběžné doby 5 až 10 dní po ošetření.

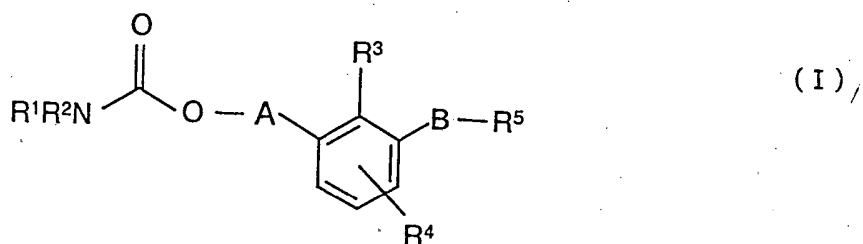
I když je vynález popsán s odvoláním na specifická provedení, je pracovníkům v oboru zřejmé, že jsou možné obměny v rámci vynálezu. Kromě toho jsou možné mnohé modifikace k přizpůsobení aktuálním situacím, materiálu, složení, procesu, sledu operací v rámci rozsahu vynálezu. Všechny takové modifikace vynález zahrnuje.

Průmyslová využitelnost

Sloučeniny vhodné pro výrobu farmaceutických prostředků pro ošetřování nemocí, které se zmírňují ošetřením IP receptorovým modulátorem.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Sloučenina obecného vzorce I



kde znamená

R¹ a R² na sobě nezávisle skupinu alkylovou, arylovou, aralkylovou, heteroarylovou, cykloalkylovou nebo heterocyklylovou,

R³ a R⁴ na sobě nezávisle atom vodíku, skupinu alkylovou, alkoxy skupinu, aminoskupinu, atom halogenu, skupinu halogenalkylovou, hydroxyalkylovou, nitroskupinu, skupinu arylovou, aralkylovou nebo heterocyklylovou,

R⁵ skupinu -COOR⁶ nebo tetrazolylovou,

R⁶ atom vodíku nebo skupinu alkylovou,

A skupinu alkylenovou nebo alkenylenovou,

B skupinu -O(CH₂)_m- nebo -(CH₂)_n-,
kde znamená

m celé číslo 1 až 8 včetně,

n celé číslo 0 až 8 včetně,

její jednotlivé izomery, racemické a neracemické směsi izomerů nebo farmaceuticky přijatelné soli nebo solváty.

2. Sloučenina podle nároku 1 obecného vzorce I, kde znamená

R¹ a R² na sobě nezávisle arylovou nebo aralkylovou skupinu.

3. Sloučenina podle nároku 1 nebo 2 obecného vzorce I, kde znamená R¹ a R² na sobě nezávisle fenylovou nebo benzylovou skupinu.

4. Sloučenina podle nároku 1 až 3 obecného vzorce I, kde znamená R³ a R⁴ na sobě nezávisle s výhodou atom vodíku, skupinu alkylovou, arylovou, aralkylovou nebo atom halogenu.

5. Sloučenina podle nároku 1 až 4 obecného vzorce I, kde znamená R³ a R⁴ na sobě nezávisle atom vodíku, skupinu methylovou, ethylovou, n-propylovou, isopropylovou, butylovou, fenylovou, benzylovou atom bromu nebo chloru.

6. Sloučenina podle nároku 1 až 5 obecného vzorce I, kde znamená R⁵ skupinu -COOR⁶.

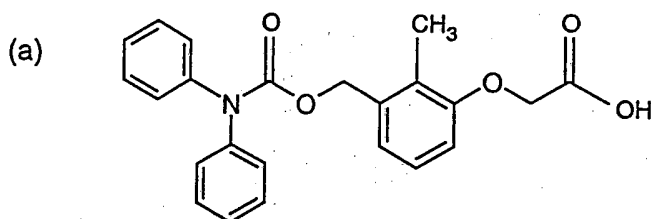
7. Sloučenina podle nároku 1 až 6 obecného vzorce I, kde znamená R⁶ atom vodíku.

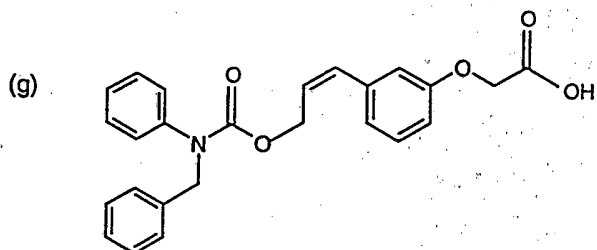
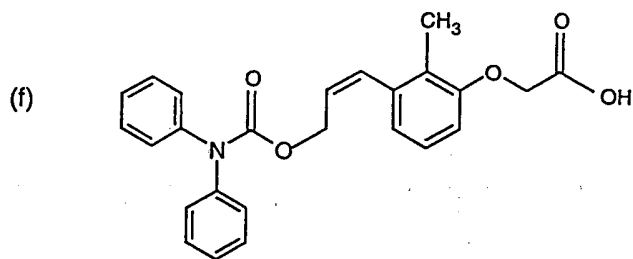
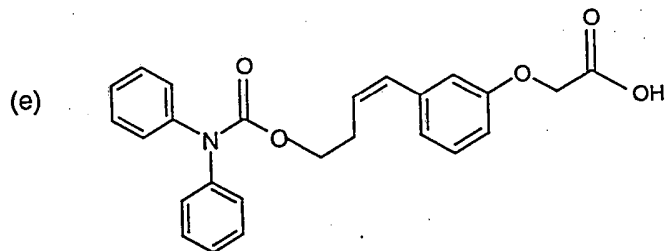
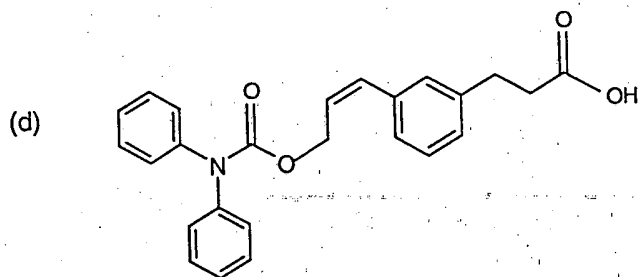
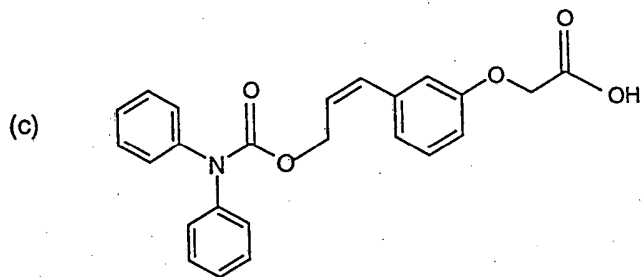
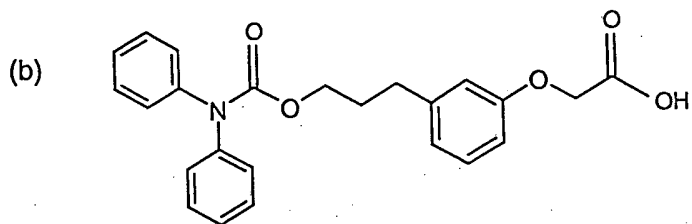
8. Sloučenina podle nároku 1 až 7 obecného vzorce I, kde znamená A alkylenovou skupinu, B -O(CH₂)_m skupinu a m celé číslo 1 až 5 včetně.

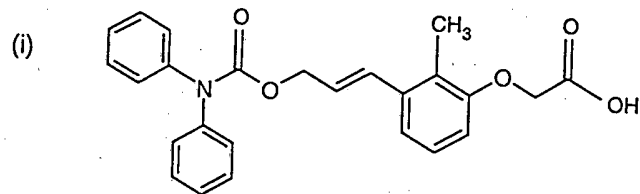
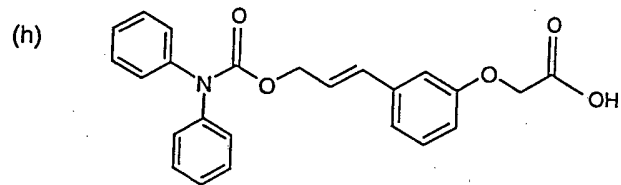
9. Sloučenina podle nároku 8, kterou je
[3-(3-difenyلكarbamoyloxymethyl)-2-methylfenoxy]octová kyselina a
[3-(3-difenyلكarbamoyloxypropyl)fenyl]octová kyselina nebo jejich jednotlivé izomery, racemické a neracemické směsi izomerů nebo farmaceuticky přijatelné soli nebo solváty.

10. Sloučenina podle nároku 1 až 7 obecného vzorce I, kde znamená A alkylenovou skupinu, B -(CH₂)_n skupinu a n celé číslo 0 až 5 včetně.

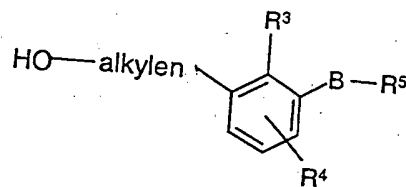
11. Sloučenina podle nároku 1 až 7 obecného vzorce I, kde znamená A alkenylenovou skupinu, B $-O(CH_2)_m$ skupinu a m celé číslo 1 až 5 včetně.
12. Sloučenina podle nároku 11, kterou je
cis-[3-(3-benzylfenylkarbamoyloxypropenyl)fenoxy]octová kyselina,
cis-[3-(3-difenylkarbamoyloxypropenyl)fenoxy]octová kyselina,
cis-[3-(4-difenylkarbamoyloxybut-1-enyl)fenoxy]octová kyselina,
cis-[3-(3-difenylkarbamoyloxypropenyl)-2-methylfenoxy]octová kyselina,
trans-[3-(3-difenylkarbamoyloxypropenyl)fenoxy]octová kyselina nebo
trans-[3-(3-difenylkarbamoyloxypropenyl)-2-methylfenoxy]octová kyselina,
jejich jednotlivé izomery, racemické a neracemické směsi izomerů nebo farmaceuticky přijatelné soli nebo solváty.
13. Sloučenina podle nároku 1 až 7 obecného vzorce I, kde znamená A alkenylenovou skupinu, B $-(CH_2)_n$ skupinu a n celé číslo 0 až 5 včetně.
14. Sloučenina podle nároku 13, kterou je
cis-[3-(3-difenylkarbamoyloxypropenyl)fenyl]propionová kyselina,
nebo její jednotlivé izomery, racemické a neracemické směsi izomerů nebo farmaceuticky přijatelné soli nebo solváty.
15. Sloučenina podle nároku 1 až 11, nebo její jednotlivé izomery, racemické a neracemické směsi izomerů nebo farmaceuticky přijatelné soli nebo solváty ze souboru zahrnujícího



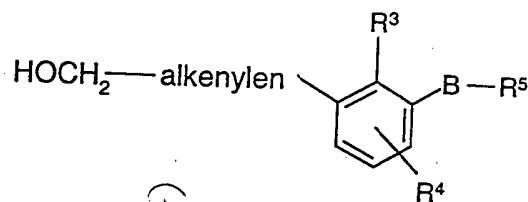




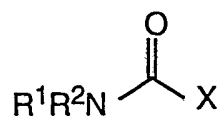
16. Způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce I, kde jednotlivé symboly mají shora uvedený význam, podle nároku 1 až 15, vyznačující se tím, že se nechává reagovat sloučenina obecného vzorce



nebo



se sloučeninou obecného vzorce 5



(5)

kde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , B mají shora uvedený význam a X znamená atom halogenu.

17. Farmaceutický prostředek, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje účinné množství alespoň jedné sloučeniny obecného vzorce I podle nároku 1 až 15 ve směsi s alespoň jedním farmaceuticky vhodným nosičem.

18. Farmaceutický prostředek podle nároku 17, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje alespoň jednu sloučeninu obecného vzorce I podle nároku 1 až 15 pro podávání jedinci trpícímu chorobným stavem, který se zmírňuje ošetřením IP receptorovým modulátorem.

19. Použití sloučeniny obecného vzorce I podle nároku 1 až 15 pro výrobu léčiv obsahujících alespoň jednu sloučeninu obecného vzorce I podle nároku 1 až 15.

20. Použití sloučeniny obecného vzorce I podle nároku 1 až 15 pro výrobu léčiv obsahujících alespoň jednu sloučeninu obecného vzorce I podle nároku 1 až 15 pro ošetřování chorobného stavu souvisejícího s nevhodným hojením ran, s nekrózou tkání, s předčasnou kontrakcí dělohy, se žaludečními vředy, se sexuální dysfunkcí mužů i žen, se silnými menstruačními bolestmi, s nevhodnou imunoregulací, s nevhodnou agregací krevních destiček, nebo s nevhodnou neutrofilní funkcí.

21. Použití sloučeniny obecného vzorce I podle nároku 1 až 15 pro výrobu léčiv obsahujících alespoň jednu sloučeninu obecného vzorce I podle nároku 1 až 15 pro ošetřování chorobného stavu souvisejícího s onemocněním, kterým je okluzivní onemocnění periferních arterií (PAOD), bolest v lýtkových svalech při chůzi, kritická ischemie končetin, thrombotické onemocnění, atherosklerosa, thromboangiitis obliterans (Byrgrova nemoc), Raynaudův syndrom, Takayashuova nemoc, migrační su-

perficiální thrombophlebitida cév, akutní arteriální okluze, onemocnění koronárních arterií, restenosa po angioplastii, mrtvice nebo recidiva infarktu myokardu, pulmonární hypertenze, oční hypertenze, hučení v uších související s hypertenzí, ischemie související s transplantací štěpů, selhání ledvin, nevhodná diuréza, nadměrné vylučování sodíku v moči a nadměrné vylučování draslíku v moči.

22. Sloučeniny obecného vzorce I podle nároku 1 až 15 připravené způsobem podle nároku 16.

23. Způsob ošetřování nemocí souvisejících s 1P receptorem, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se podává účinné množství sloučeniny obecného vzorce I podle nároku 1 až 15.

24. Způsob ošetřování nemocí souvisejících s nevhodným hojením ran a potíží, jako jsou nekroza tkání, předčasné kontrakce dělohy, žaludeční vředy, sexuální dysfunkce mužů i žen, silné menstruačními bolesti, nevhodná imunoregulace, nevhodná agregace krevních destiček, nevhodná neutrofilní funkce, okluzivní onemocnění periferních arterií (PAOD), bolest v lýtkových svalech při chůzi, kritická ischemie končetin, thrombotické onemocnění, atherosklerosa, thromboangiitis obliterans (Byrgrova nemoc), Raynaudův syndrom, Takayashuova nemoc, migrační superficiální thrombophlebitida cév, akutní arteriální okluze, onemocnění koronárních arterií, restenosa po angioplastii, mrtvice nebo recidiva infarktu myokardu, pulmonární hypertenze, oční hypertenze, hučení v uších související s hypertenzí, ischemie související s transplantací štěpů, selhání ledvin, nevhodná diuréza, nadměrné vylučování sodíku v moči a nadměrné vylučování draslíku v moči, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se podává účinné množství sloučeniny obecného vzorce I podle nároku 1 až 15.

25. Shora popsaná vynález.