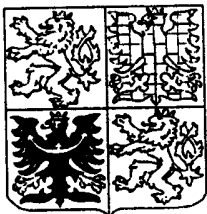


ČESKÁ
REPUBLIKA

(19)



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

ZVEŘEJNĚNÁ PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(12)

(22) 02. 10. 92

(32) 04. 10. 91

(31) 91/257870

(33) JP

(40) 13. 10. 93

(21) 3027-92

(13) A3

5(51)

A 61 K 31/44

A 61 K 31/47

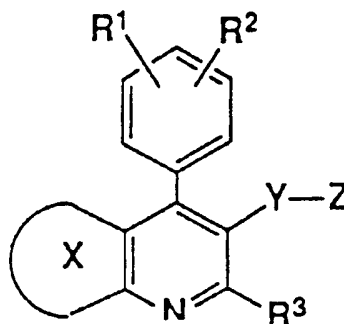
A 61 K 31/505

(71) Nissan Chemical Industries Ltd., Tokyo, JP;
Kowa Company, Ltd., Aichi-ken, JP;

(72) Saito Yasushi, Chiba-ken, JP;
Kitahara Masaki, Saitama-ken, JP;
Sakashita Mitsuki, Saitama-ken, JP;
Toyoda Kyomi, Saitama-ken, JP;
Shibasaki Toshie, Saitama-ken, JP;

(54) Inhibitor atherosklerotického ztluštění intimy

(57) Inhibitor atherosklerotického zhuštění intimy, který obsahuje účinné množství látky vzorce (I), kde X je fenyl, substituovaný fenyl nebo 5ti- či 6tičlenný heterocyklický aryl; každý R^1 a R^2 , které jsou nezávislé na sobě, je vodík, C_{1-8} alkyl, C_{3-7} cykloalkyl, C_{1-3} alkoxy, n-butoxy, i-butoxy, sek-butoxy, terc-butoxy, $R^{20}R^{21}N$ - (kde každý R^{20} a R^{21} , které jsou nezávislé na sobě, je vodík nebo C_{1-3} alkyl), trifluormethyl, trifluormethoxy, difluormethoxy, fluor, chlor, brom, fenyl, fenoxo, benzyloxy, hydroxy, trimethylsilyloxy, difenyl-terc-butylsilyloxy, hydroxymethyl nebo $-O(CH_2)_eOR^{22}$ (kde R^{22} je vodík nebo C_{1-3} alkyl a kde e je 1, 2 nebo 3); nebo R^1 a R^2 spolu tvoří $-CH=CH-CH=CH-$ nebo methylenedioxy když jsou navzájem v o-poloze; substituenty R_3 , Y a Z jsou vysvětleny v popise.



(I)

Inhibitor atherosklerotického ztlustění intimy

Oblast medicíny

Vynález se týká inhibitoru atherosklerotického ztlustění intimy; inhibitor obsahuje pyridinový derivát se silným inhibičním účinkem vůči HMG-CoA reduktase a silným inhibičním účinkem vůči proliferaci buněk hladkého svalstva aortové intimy (I-SMC) v procesu atherosklerotického ztlustění intimy, s účinkem proti migraci buněk hladkého svalstva aortové medie (M-SMC) a proti adhesi krevních buněk (jako jsou lymfocyty, leukocyty a makrofágy) k endothelovým buňkám.

Dosavadní stav techniky

Ztlustění intimy koronární arterie je jakožto spouštěcí mechanismus považováno za jednu z hlavních příčin infarktu myokardu a anginy pectoris. Předpokládá se, že toto atherosklerotické ztlustění intimy začíná adhesí monocytů anebo krevních destiček k endothelovým buňkám se současnou sekrecí cytokininů a hromaděním lipidů a že postupuje cestou migrace M-SMC z medie do intimy a proliferací buněk hladkého svalstva v intimě a nárůstem mimobuněčné matrice způsobeným patologickou a proliferativní aktivací anebo modulací buněk hladkého svalstva. Těmto aktivacím buněk napomáhají rizikové faktory jako je hyperlipidemie. Bylo publikováno, že v modelových pokusech na zvířatech inhibitory HMG-CoA reduktasy potlačují atherosklerotické ztlustění intimy díky svému silnému působení vedoucímu ke snížení sérového cholesterolu (Biochim. Biophys. Acta, 960, 294 - 302, (1988), ale toto působení nebylo adekvátní v klinických pokusech.

Z těchto důvodů je žádoucí hledat jako inhibitor atherosklerotického ztlustění intimy lék schopný působit přímo na atherosklerotické leze. Až dosud byly popsány inhibiční účinky, které na buňky hladkého svalstva vykazuje lék na bázi růstového faktoru odvozeného od krevních destiček (FGF) (Life Science, 28, 1641-1646, (1981); J. Pharm. Exp. Ther., 248,

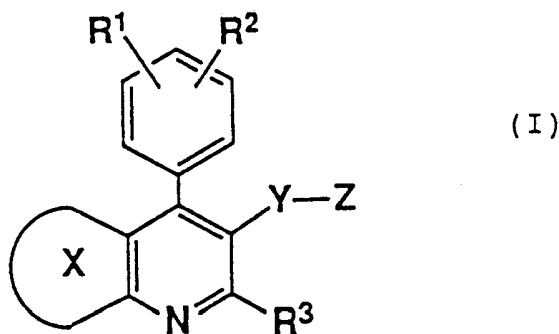
1167-1174, 91989)), inhibiční účinky antagonistů vápníku na migraci buněk hladkého svalstva působením PDGF, tromboxanu B₄ a interleukinu-1 (Atherosclerosis, 72, 213-219, (1988)), inhibiční účinky RGD peptidů na adhezi buněk (J. Cell. Biol., 112, 335-344, (1991)) a inhibiční účinky inhibitoru syntézy tromboxanu na reathenosu po PTCA (Atherosclerosis, 18, 661-665, (1990)). Tyto účinky se však omezují na krevní destičky nebo stimulační faktory, jako jsou cytokininy, ale zatím nebyl nalezen lék přímo působící na atherosklerotické patologické buňky hladkého svalstva.

Migrační faktor odvozený od buněk hladkého svalstva a vylučovaný buňkami hladkého svalstva stimuluje migraci silněji než PDGF a předpokládá se, že je v těsné souvislosti se začátkem a postupem atherosklerózy (Atherosclerosis, 72, 213-226, (1991)); zatím však nebyl nalezen žádný lék, který by inhiboval migraci buněk hladkého svalstva. Dále se předpokládá, že proliferativní charakter I-SMC, který nelze potlačit prostaglandinem I₂ (Atherosclerosis, 73, 67-69 (1988)), hraje důležitou roli v atheroskleróze. Dosud však nebyl nalezen žádný lék, který by inhiboval tento proliferativní charakter.

Bylo popsáno, že inhibitory HMG-CoA reduktasy mají inhibiční účinek na proliferaci buněk pokud jde o fibroblasty, buňky hladkého svalstva a lymfocyty (J. Biol. Chem., 259, 1546-1551 (1984); ibid. 255, 5134-5140; Biochim. Biophys. Acta, 1051, 138-143, (1990)), a že rovněž potlačují aktivaci lymfocytů (Int. J. Immunopharmac., 11, 863-869, (1989)). Avšak tyto inhibiční účinky nejsou plně uspokojující a je žádoucí najít lék, který by byl účinnější a selektivně působil na cílové buňky, zejména na I-SMC, makrofágy a monocyty.

Podstata vynálezu

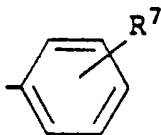
Tento vynález popisuje inhibitor atherosklerotického ztlustění intimy a obsahuje účinné množství látky dle vzorce I:



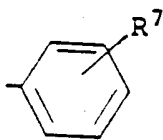
kde jádro X je fenyl, substituovaný fenyl anebo 5- či 6-členný aryl;

každý z radikálů R¹ a R², které jsou nezávislé na sobě, je vodík, C₁₋₈ alkyl, C₃₋₇ cykloalkyl, C₁₋₃ alkoxy, n-butoxy, i-butoxy, sek-butoxy, terc-butoxy, R²⁰R²¹N- (v němž jak R²⁰ tak i R²¹, které jsou nezávislé na sobě, je vodík anebo C₁₋₃ alkyl), trifluormetyl, trifluormethoxy, difluormethoxy, fluor, chlor, brom, fenyl, fenoxo, benzyloxy, hydroxy, trimethylsilyloxy, difenyl-terc-butylsilyloxy, hydroxymethyl nebo-O(CH₃)_eOR²² (kde R²² je vodík anebo C₁₋₃ alkyl a e je 1, 2 anebo 3); nebo R¹ a R² spolu tvoří -CH=CH-CH=CH- nebo methyldioxy, v němž jsou vůči sobě v o-poloze;

R³ je vodík, C₁₋₈ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₃₋₇ cykloalkyl, C cykloalkenyl nebo



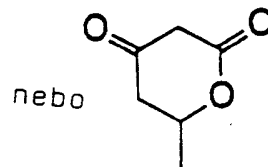
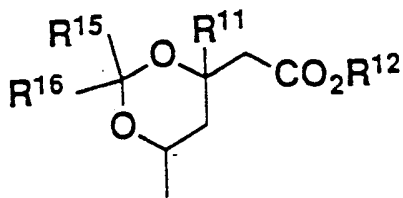
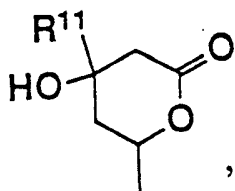
(kde R⁷ je vodík, C₁₋₈ alkyl, C₁₋₈ alkoxy, C₁₋₃ alkylthio, chlor, brom, fluor, chlormethyl, trichlormethyl, trifluormethyl, trifluormethoxy, trichlormethoxy, difluormethoxy, fenoxo, benzyloxy, hydroxy, trimethylsilyloxy, difenyl-terc-butylsilyloxy nebo hydroxymethyl; nebo C₁₋₃ alkyl substituovaný jedním



(kde R⁷ je definován jak popsáno výše) a žádným, jedním nebo dvěma C₁₋₃ alkyly;

Y je -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH=CH-, -CH₂-CH=CH-, -CH=CH-CH₂-, -C(CH₃)=CH- nebo -CH=C(CH₃)-;

Z je -Q-CH₂-W-CH₂-CO₂R¹²,



(kde Q je $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{OR}^{13})_2-$ nebo $-\text{CH}(\text{OH})-$, W je $-\text{C}(\text{O})$, $-\text{C}(\text{OR}^{13})_2-$ nebo $-\text{C}(\text{R}^{11})(\text{OH})-$, R^{11} je vodík nebo C_1 -3 alkyl, R^{12} je vodík, R^{14} (kde R^{14} je alkyl chemicky nebo fyziologickými procesy hydrolyzovatelného alkyl esteru, $\text{NHR}^{23}\text{R}^{24}\text{R}^{25}$ (kde R^{23} , R^{24} a R^{25} je vždy vodík nebo C_1 -4 alkyl), sodík, draslík anebo 1/2 vápník),

každý R^{13} je nezávisle primární anebo sekundární C_1 -6 alkyl anebo kde dva R^{13} dohromady tvoří $-(\text{CH}_2)_2-$ nebo $(\text{CH}_2)_3-$, a

každý R^{15} a R^{16} , které jsou nezávislé na sobě, je vodíkový atom nebo C_1 -3 alkyl, nebo kde R^{15} a R^{16} dohromady tvoří $-(\text{CH}_2)_2-$ anebo $-(\text{CH}_2)_3$.

Takováto látka může mít přinejmenším jeden nebo dva asymetrické uhlíkové atomy a tedy nejméně dva nebo více optických isomerů. Sloučenina výše uvedeného vzorce (I) tedy zahrnuje všechny takovéto isomery i jejich směsi.

Dále, mezi sloučeninami v nichž ta část substituentu Z sloučeniny vzorce (I) podle tohoto vynálezu je karboxylová kyselina ($-\text{CO}_2\text{R}^{12}$) je část s karboxylovou kyselinou kyselinou jinou než definovanou vzorcem $-\text{CO}_2\text{R}^{12}$, ty sloučeniny, které jsou schopny konverze na karboxylovou kyselinu (sloučeninu v níž $-\text{CO}_2\text{R}^{12}$ část je $-\text{CO}_2\text{H}$) hydrolýzou fyziologickými procesy jsou považovány za ekvivalentní sloučenině podle tohoto vynálezu.

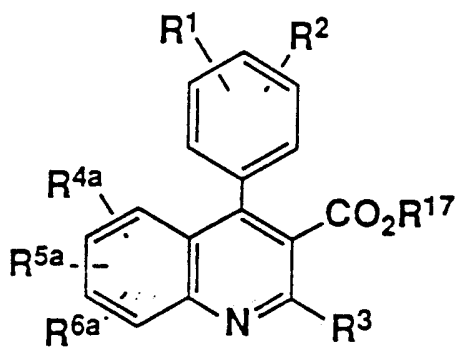
Sloučenina podle tohoto vynálezu může být silným inhibitorem adheze krevních buněk (jakými jsou monocyty, makrofágy) k endothelovým buňkám a může potlačovat odpověď na ranou fázi ztlustění intimy. Navíc může inhibovat migraci buněk hladkého svalstva aortové medie PDGF a upraveným mediem buněk hladkého svalstva (SMC-CM), které může obsahovat migrační faktor autokrinního stimulačního systému odvozený od buněk hladkého svalstva. Navíc sloučenina podle tohoto vynálezu inhibuje spotřebu ^3H -thymidinu v buňkách hladkého svalstva a tak replikaci DNA čímž zřejmě je účinně inhibována proliferace buněk. Tyto účinky jsou silnější v I-SMC než v M-SMC.

Jak vyplývá z předchozího předpokládá se, že sloučenina podle tohoto vynálezu inhibuje proliferaci buněk hladkého svalstva v aortové intimě, což je nejdůležitější fáze aterosklerotického ztluštění intimy. Tento vynález je postaven na objevu, že sloučenina podle tohoto vynálezu má tyto účinky na aterosklerotické ztluštění intimy.

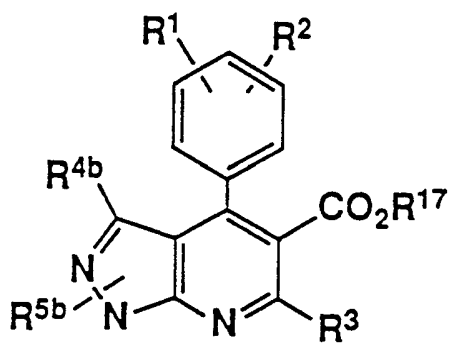
Sloučeniny podle tohoto vynálezu, tedy mevalonolaktony, vzorce (I) mohou být připraveny těmito reakcemi.

V reakčních vzorcích jsou R^1 , R^2 , R^3 , R^{12} , R^{14} a jádro X definovány jak uvedeno výše podle vzorce (I) a R^{17} je nižší C_{1-4} alkyl, jako je methyl, ethyl, n-propyl, i-propyl nebo n-butyl.

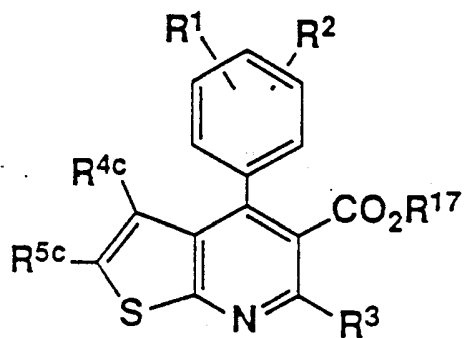
Ze sloučenin vzorce (I) ty, které odpovídají vzorcům (VIIa), (VIIb) a (VIIc) mohou být připraveny metodami uvedenými v zveřejněné japonské přihlášce č. 279866/1989 před ověřováním (odpovídající EP 304063 a USP 5011930), zveřejněné v japonské patentové přihlášce č. 275878/1990 před ověřováním (odpovídající EP 339358 a USP 5024999) a v zveřejněné japonské patentové přihlášce č. 7290/1991 před ověřováním (odpovídající EP 367235 a USP 5026698).



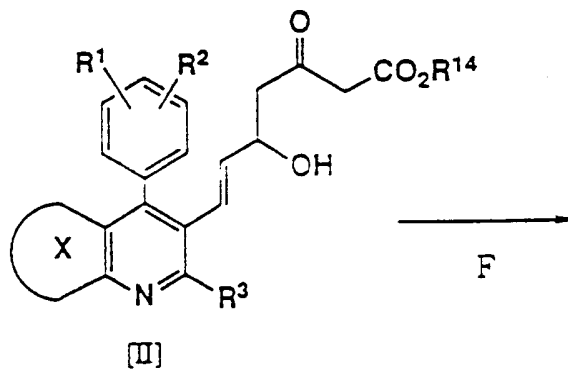
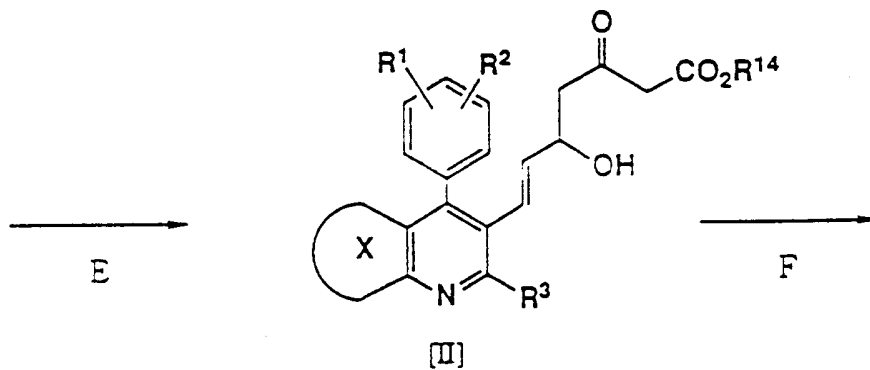
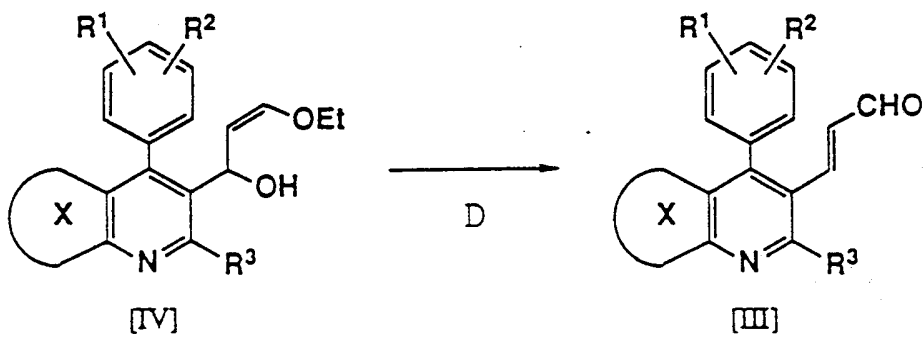
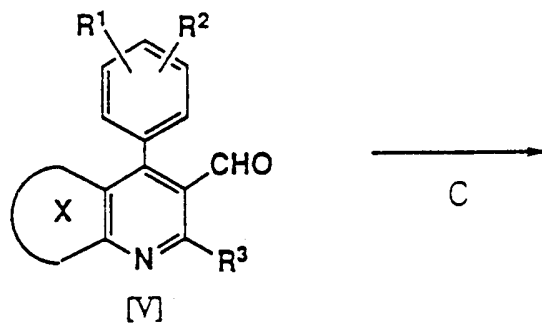
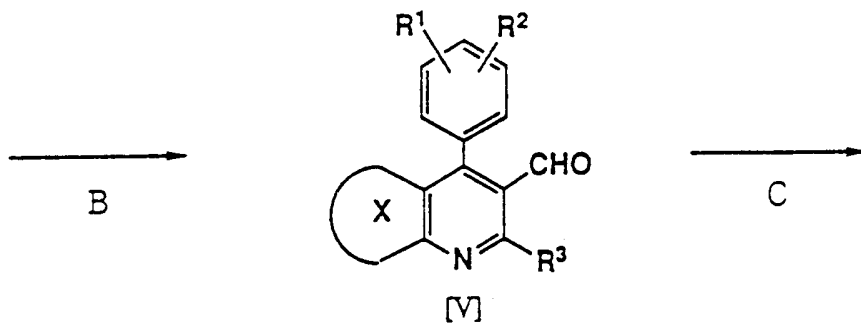
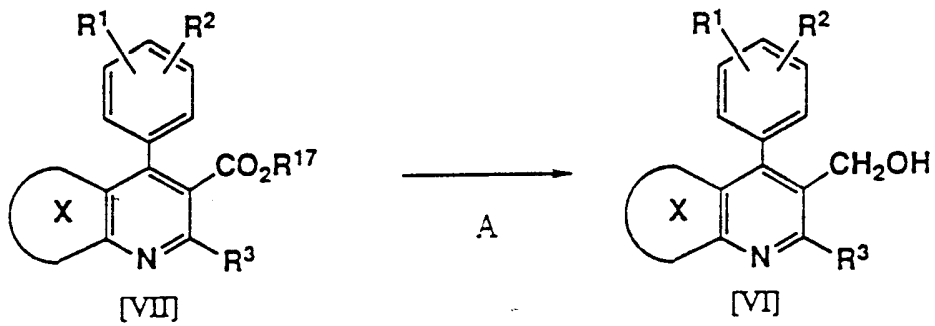
[VIIa]

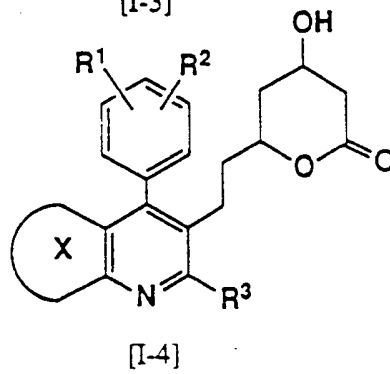
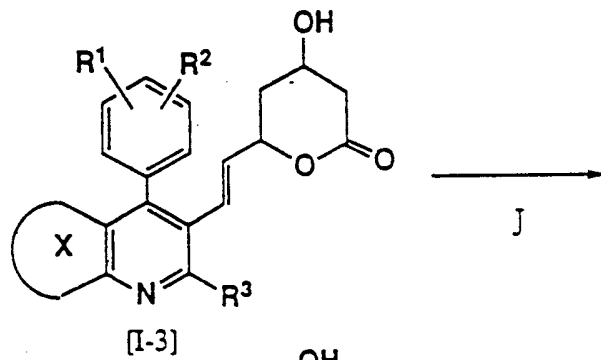
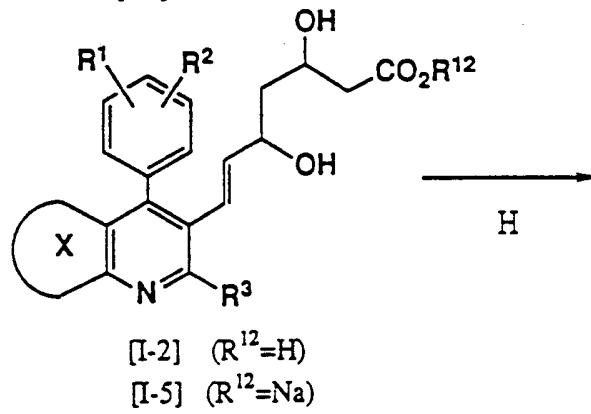
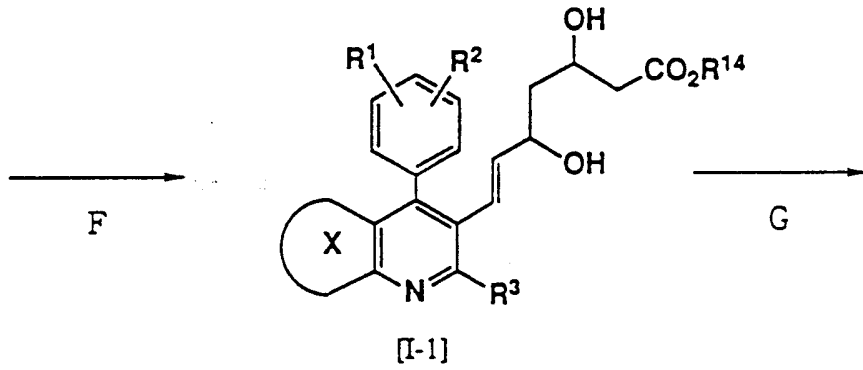


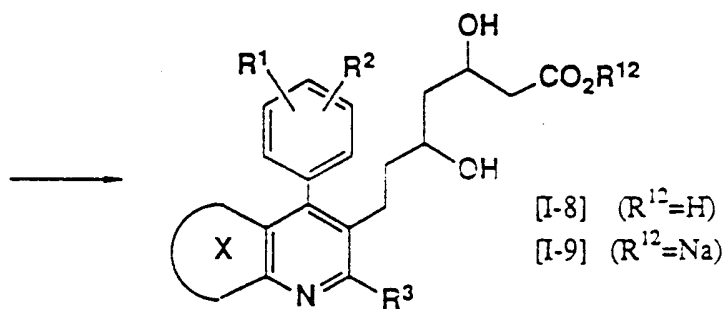
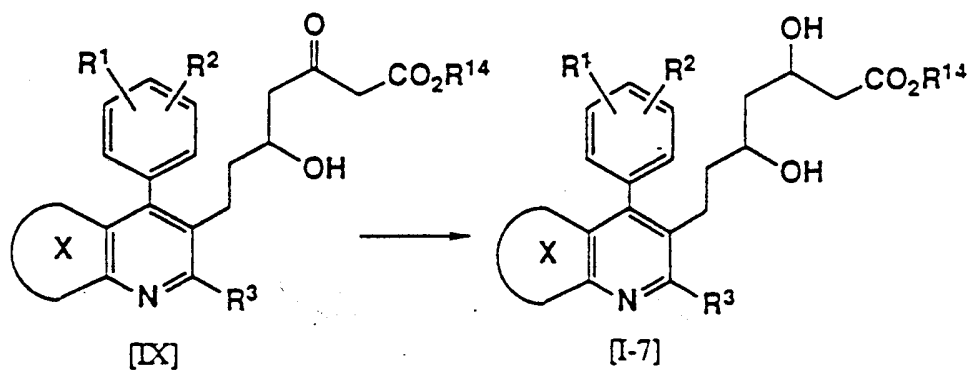
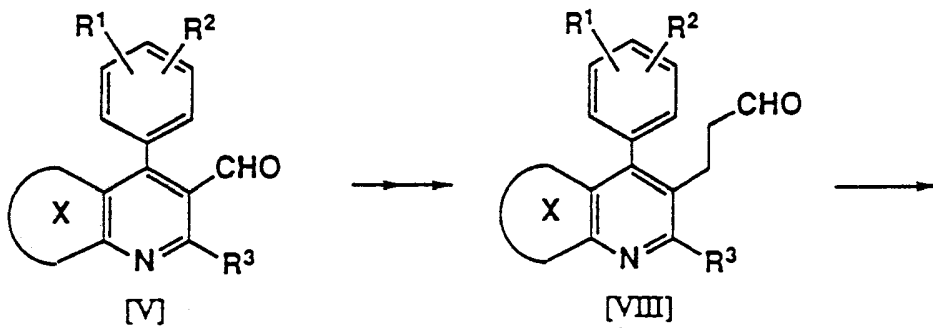
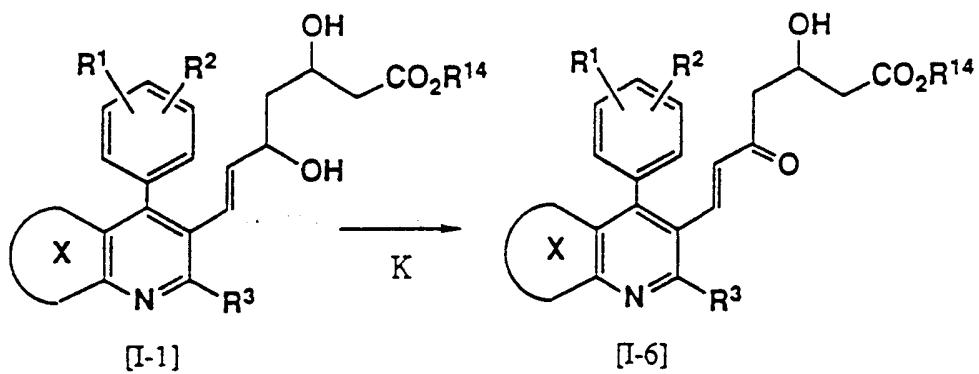
[VIIb]



[VIIc]







Stupeň A je redukce esteru na primární alkohol, která se nejlépe provede pomocí různých kovových hydridů, s výhodou pomocí hydridu diisobutylhlinitého, v rozpouštědle jakým je tetrahydrofuran, toluen nebo methylenchlorid při teplotě od $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $20\text{ }^{\circ}\text{C}$, nejlépe od $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $10\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Stupeň B je oxidace primárního alkoholu na aldehyd, kterou lze provést pomocí různých oxidačních činidel. S výhodou se užije metody při níž se reakce provede s použitím chlorochromanu pyridinu v methylenchloridu při teplotě od $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $25\text{ }^{\circ}\text{C}$, metody v níž reakce (Swernova oxidace) se provede oxalylchloridem, dimethylsulfoxidem a terciárním aminem (jako je triethylamin) a metody podle níž se reakce provede s použitím komplexu kyslíčnick sírový-pyridin.

Stupeň C je syntéza 3-ethoxy-1-hydroxy-2-propenového derivátu, jež lze získat reakcí látky (V) na lithiovou sloučeninu předem připravenou působením butyllithia v tetrahydrofuranu na cis-1-ethoxy-2-(tri-n-butylcín)ethylen. Pokud jde o reakční teplotu je výhodné použít nízké teploty od $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Stupeň D je syntéza enalu hydrolýzou kyselinou. S použitím kyselého katalyzátoru, nejlépe kyseliny p-toluensulfonové, kyseliny chlorovodíkové anebo kyseliny sírové, lze reakci provést ve směsi vody s tetrahydrofuranem nebo ethanolem při teplotě od $10\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $25\text{ }^{\circ}\text{C}$.

3-Ethoxy-1-hydroxy-2-propen získaný ve stupni C lze použít ve stupni D bez přečištění prostě tak, že se odstraní tetra-n-butyl cín vzniklý současně s derivátem.

Stupeň E je adiční reakce mezi enalem (III) a esterem kyseliny acetocetové. Reakce se nejlépe provede s použitím hydridu sodného a n-butyl lithia ve formě báze v tetrahydrofuranu při teplotě od $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, nejlépe od $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Stupeň F je reakce v níž ester ketokarboxylové kyseliny (II) je redukován různými činidly.

Existuje reakce, kterou se karbonylová skupina redukuje s použitím např. borohydridu sodného, kyanoborohydridu sodného, borohydridu zinečnatého, disiamylboranu, diboranu, terc-butylaminoboranu, komplexu pyridinu s boranem, dicyklo-

hexylboranu, thexylboranu, 9-borabicyklo[3.3.1]nonanu, diisokamfenylboranu nebo tri-sek-butylborohydridu lithného na odpovídající ester dihydroxykarboxylové kyseliny (I-1).

Tuto reakci lze provést v jednom z rozpustidel jakými jsou uhlovodík, halogenovaný uhlovodík, C₁₋₄ alkohol, ether a jeho směsi, při teplotě od -100 °C do 50 °C, nejlépe při teplotě od -78 °C do 30 °C.

Jinak, jak zveřejněno v J. Am. Chem. Soc., 105, 593, (1983), trialkylboran, jako např. tri-n-butylboran nebo triethylboran a borohydrid sodný mohou být použity při nízké teplotě.

Dále, jak uvedeno v Tetrahedron Letters, 28, 155, (1987), lze přednostně získat erythroprodukt s vyšší biologickou aktivitou s použitím alkoxydialkylboranu jakým jsou methoxydiethylboran nebo ethoxydiethylboran.

Tuto reakci lze provést ve směsi C₁₋₄ alkoholu a tetrahydrofuranu při teplotě od -80 °C do -50 °C, nejlépe od -72 °C do -68 °C.

Stupeň G je hydrolýza esteru a tuto reakci lze provést s použitím ekvimolárního množství báze, nejlépe hydroxidu draselného nebo hydroxidu sodného, ve směsi vody s methanolem nebo ethanolem při teplotě od 10 °C do 25 °C.

Takto získaná volná kyselina se pak nechá reagovat s vhodnou bází, aby vznikla sůl.

Ve stupni H se volná hydroxykyselina (I-2) podrobí dehydratační reakci na mevalolakton; tuto reakci lze provést refluxováním s benzenem nebo toluenem za současného odstraňování vody přidávkem vhodného dehydratačního činidla jakým je např. molekulární síto.

Jinak lze reakci provést s použitím laktonotvorných činidel jakými jsou karbodiimid, nejlépe ve vodě rozpustný karbodiimid jakým je např. N-cyklohexyl-N'-[2'-(methylmorfolinium)ethyl]karbodiimid p-toluensulfonát v suchém methylenchloridu při teplotě od 10 °C do 35 °C, nejlépe od 20 °C do 25 °C.

Stupeň J je hydrogenace dvojně vazby spojující mevalolaktonovou část s heterojádrem, kterou lze provést s použitím katalytického množství paladiumuhlíku nebo rhodiumuhlíku

v rozpustidle jakým je methanol, ethanol, tetrahydrofuran nebo acetonitril při teplotě od 5 °C do 50 °C, nejlépe od 10 °C do 25°C.

Stupeň K je reakce, na získání δ,β -nenasyceného ketonu selektivní oxidací esteru dihydroxykarboxylové kyseliny, kterou lze provést aktivovaným kysličníkem manganičitým v rozpouštědle jakým je ethyleter, tetrahydrofuran, benzen nebo toluen při teplotě od 20 °C do 80 °C, nejlépe od 40 °C do 80 °C.

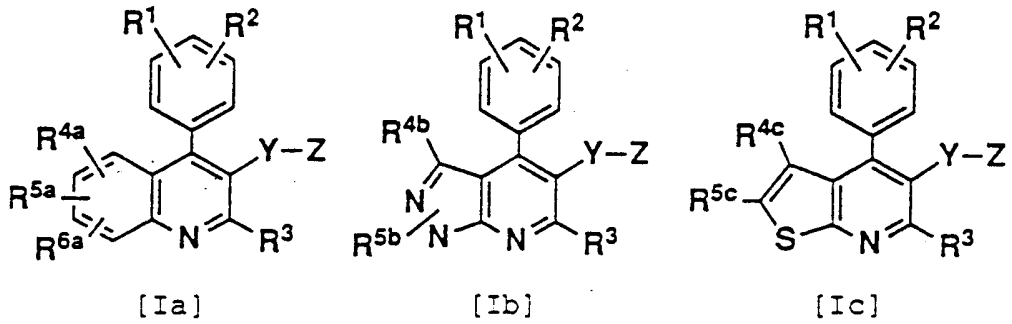
Jinak lze sloučeninu vzorce (I-6) syntetizovat z aldehydu vzorce (V) Wadsworth-Emmonsovou kopulační reakcí (J. Am. Chem. Soc., 107, 3731, (1985)).

Látka může být dále syntetizována z enalu vzorce (III) (Tetrahedron Letters, 26, 2951, (1985)). Rovněž lze sloučeninu vzorce (I-7) získat adicí dvojitého aniontu acetoctového esteru stejným způsobem jak popsáno ve stupni E na aldehyd (VIII), syntetizovaný z aldehydu vzorce (V) kontinuální Wittigovou reakcí (WO-8402131), aby byl získán ester ketokarboxylové kyseliny (IX), v němž se karbonylová skupina redukuje způsobem popsaným ve stupni F.

Sloučeniny uvedené v Tabulkách 1 až 4 včetně těch, které jsou uvedeny v následných příkladech, jsou spíše specifickými příklady látky podle tohoto vynálezu. Ve vzorcích je substituent -Y-Z uveden v Tabulce 1 a ostatní substituenty v Tabulkách 2 až 4.

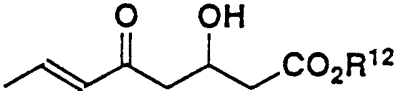
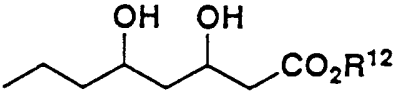
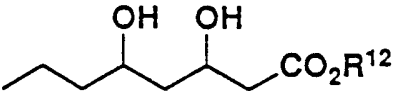
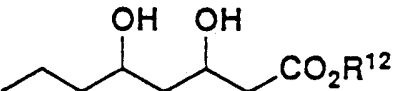
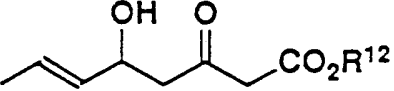
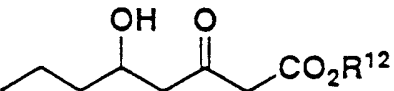
V následující prezentaci substituentů jsou pro jejich znázornění použity různé symboly. Tak n- značí normální, i- značí iso, sek- značí sekundární, terc- značí terciární, c- značí cyklo, Me značí methyl, Et značí ethyl, Pr značí propyl, Bu značí butyl, Pent značí pentyl, Hex představuje hexyl a Ph představuje fenyl.

Tabulka 1

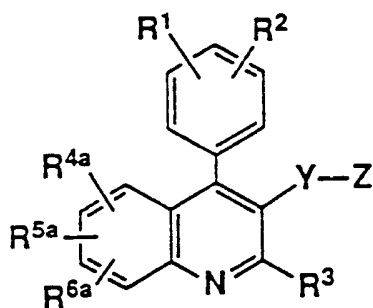


Látka		-Y-Z
I-1	(R ¹² =Et)	
I-2	(R ¹² =H)	
I-3		
I-4		
I-5	(R ¹² =Na)	

Tabulka 1 -pokračování

Látka	-Y-Z
I-6 (R ¹² =Et)	
I-7 (R ¹² =Et)	
I-8 (R ¹² =H)	
I-9 (R ¹² =Na)	
II (R ¹² =Et)	
IX (R ¹² =Et)	

Tabulka 2



[Ia]

R ^{4a}	R ^{5a}	R ¹	R ²	R ³	R ^{6a}
6-OMe	H	H	H	i-Pr	H
6-OMe	H	4-F	H	i-Pr	H
6-Br	H	4-F	H	i-Pr	H
6-Me	8-Me	4-F	H	i-Pr	H
7-OMe	8-OMe	4-F	H	i-Pr	H
6-Br	H	2-F	H	i-Pr	H
6,7-CH=CH-CH=CH-		4-F	H	i-Pr	H
H	H	4-F	H	c-Hex	H
H	H	4-Ph	H	i-Pr	H
H	H	4-PhCH ₂	H	i-Pr	H
6-Cl	H	4-F	H	c-Pr	H
6-Cl	H	4-F	H	sek-Bu	H
6-OCH ₂ Ph	H	4-F	H	i-Pr	H
H	H	4-F	H	i-Bu	H
H	H	4-F	H	c-Pent	H
6-Cl	H	4-F	H	c-Pent	H
6-Me ₂ N	H	4-F	H	i-Pr	H
6-Me	H	4-F	H	c-Pr	H
6-i-Pr	H	4-F	H	i-Pr	H
7-Me	H	4-F	H	c-Pr	H

Tabulka 2 - pokračování

R ^{4a}	R ^{5a}	R ¹	R ²	R ³	R ^{6a}
6-Ome	H	4-F	H	c-Pr	H
6-Br	H	4-F	H	c-Pr	H
6-i-Pr	H	4-F	H	c-Pr	H
6-Cl	8-Cl	4-F	H	c-Pr	H
5-F	6-Br	4-F	H	i-Pr	8-Br
6-Ome	7-Ome	4-F	H	i-Pr	8-Ome
6-Me	7-Me	4-F	H	i-Pr	8-Me
6-Cl	7-Cl	4-F	H	i-Pr	8-Cl
H	H	4-F	H	c-Bu	H
H	H	4-F	H	c-Hex	H
6-Ome	7-Ome	H	H	i-Pr	H
6-Ome	7-Ome	4-Cl	H	i-Pr	H
6-Ome	7-Ome	H	H	c-Pr	H
6-Ome	7-Ome	4-Cl	H	c-Pr	H
6-Ome	7-Ome	4-F	H	c-Pr	H
6-Me	H	H	H	i-Pr	H
6-Me	H	4-Cl	H	i-Pr	H
6-Me	H	H	H	c-Pr	H
6-Me	H	4-Cl	H	c-Pr	H
6-Me	H	4-F	H	c-Pr	H
6-Cl	H	H	H	i-Pr	H
6-Cl	H	4-Cl	H	i-Pr	H
6-Cl	H	H	H	c-Pr	H
6-Cl	H	4-Cl	H	c-Pr	H
6-Cl	H	4-F	H	c-Pr	H
H	H	H	H	i-Pr	H
H	H	4-Cl	H	i-Pr	H
H	H	H	H	c-Pr	H
H	H	4-Cl	H	c-Pr	H

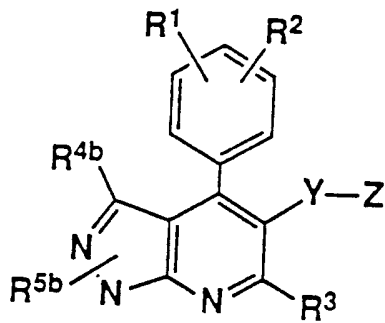
Tabulka 2 - pokračování

R ^{4a}	R ^{5a}	R ¹	R ²	R ³	R ^{6a}
H	H	4-F	H	c-Pr	H
H	H	4-Me	H	c-Pr	H
H	H	4-n-Pent	H	c-Pr	H
H	H	4-c-Pr	H	c-Pr	H
H	H	4-c-Hex	H	c-Pr	H
H	H	4-MeO	H	c-Pr	H
H	H	4-n-BuO	H	c-Pr	H
H	H	4-NMe	H	c-Pr	H
H	H	4-NHEt	H	c-Pr	H
H	H	4-CF ₃	H	c-Pr	H
H	H	4-CF ₃ O	H	c-Pr	H
H	H	4-Cl	H	c-Pr	H
H	H	4-Br	H	c-Pr	H
H	H	4-PhO	H	c-Pr	H
H	H	4-PhCH ₂ O	H	c-Pr	H
H	H	4-OH	H	c-Pr	H
H	H	4-OCH ₂ CH ₂ OH	H	c-Pr	H
H	H	3,4-CH=CH-CH=CH-	H	c-Pr	H
H	H	3,4-OCH ₂ O-	H	c-Pr	H
H	H	H	H	c-Pr	H
H	H	H	H	H	H
H	H	H	H	n-Pr	H
H	H	H	H	n-Pent	H
H	H	H	H	-CH=CH ₂	H
H	H	H	H	-CH=CHCH ₃	H
H	H	H	H	3-c-Pentenyl	H
H	H	H	H	Ph	H

Tabulka 2 - pokračování

R ^{4a}	R ^{5a}	R ¹	R ²	R ³	R ^{6a}
H	H	H	H	4-Me-Ph	H
H	H	H	H	4-MeO-Ph	H
H	H	H	H	4-MeS-Ph	H
H	H	H	H	4-Cl-Ph	H
H	H	H	H	4-CF ₃ -Ph	H
H	H	H	H	4-PhO-Ph	H
H	H	H	H	4-OH-Ph	H
H	H	H	H	4-CH ₂ OH-Ph	H
H	H	H	H	PhCH ₂ -	H
H	H	H	H	PhCH(Me)	H
6-n-Pent	H	4-F	H	c-Pr	H
6-c-Pr	H	4-F	H	c-Pr	H
6-n-BuO	H	4-F	H	c-Pr	H
6-CF ₃	H	4-F	H	c-Pr	H
6-F	H	4-F	H	c-Pr	H
6-Ph	H	4-F	H	c-Pr	H
6-OH	H	4-F	H	c-Pr	H
6-HOCH ₂	H	4-F	H	c-Pr	H
6-MeOCH ₂	H	4-F	H	c-Pr	H
6,7-OCH ₂ O-	H	4-F	H	c-Pr	H

Tabulka 3



[Ib]

R ^{4b}	R ^{5b}	R ¹	R ²	R ³
H	2-Ph	4-F	H	1-Pr
H	1-Me	4-F	H	1-Pr
H	2-Me	4-F	H	1-Pr
H	1-i-Pr	4-F	H	1-Pr
H	1-terc-Bu	4-F	H	1-Pr
H	1-(4-Cl-Ph)	4-F	H	1-Pr
H	1-(4-Me-Ph)	4-F	H	1-Pr
H	1-(4-MeO-Ph)	4-F	H	1-Pr
H	1-(4-F-Ph)	4-F	H	1-Pr
H	1-CH ₂ Ph	4-F	H	1-Pr
Me	2-Me	4-F	H	1-Pr
Me	1-Et	4-F	H	1-Pr
Me	1-i-Pr	4-F	H	1-Pr
Me	1-(4-Cl-Ph)	4-F	H	1-Pr
Me	1-(4-Me-Ph)	4-F	H	1-Pr
Me	1-(4-F-Ph)	4-F	H	1-Pr
Me	1-(2'-pyridyl)	4-F	H	1-Pr
Et	1-Me	4-F	H	1-Pr
Et	1-Et	4-F	H	1-Pr
Et	1-i-Pr	4-F	H	1-Pr

Tabulka 3 - pokračování

R ^{4b}	R ^{5b}	R ¹	R ²	R ³
Et	1-Ph	4-F	H	i-Pr
c-Pr	1-Et	4-F	H	i-Pr
c-Pr	1-i-Pr	4-F	H	i-Pr
c-Pr	1-terc-Bu	4-F	H	i-Pr
i-Pr	1-Me	4-F	H	i-Pr
i-Pr	2-Me	4-F	H	i-Pr
i-Pr	1-Et	4-F	H	i-Pr
i-Pr	1-i-Pr	4-F	H	i-Pr
i-Pr	1-terc-Bu	4-F	H	i-Pr
i-Pr	2-Ph	4-F	H	i-Pr
i-Pr	1-Ph	4-F	H	i-Pr
terc-Bu	1-Me	4-F	H	i-Pr
terc-Bu	2-Me	4-F	H	i-Pr
terc-Bu	1-Et	4-F	H	i-Pr
terc-Bu	1-i-Pr	4-F	H	i-Pr
terc-Bu	1-terc-Bu	4-F	H	i-Pr
terc-Bu	1-Ph	4-F	H	i-Pr
Ph	1-Et	4-F	H	i-Pr
Ph	1-i-Pr	4-F	H	i-Pr
Ph	1-terc-Bu	4-F	H	i-Pr
Ph	1-Ph	4-F	H	i-Pr
4-Cl-Ph	1-Et	4-F	H	i-Pr
4-Cl-Ph	1-Ph	4-F	H	i-Pr
4-Me-Ph	1-Me	4-F	H	i-Pr
4-MeO-Ph	1-Me	4-F	H	i-Pr
H	1-Ph	4-Cl	H	i-Pr
H	1-Me	4-Cl	H	i-Pr
H	1-Et	4-Cl	H	i-Pr
H	1-i-Pr	4-Cl	H	i-Pr

Tabulka 3 - pokračování

R ^{4b}	R ^{5b}	R ¹	R ²	R ³
H	1-terc-Bu	4-Cl	H	i-Pr
H	1-Ph	4-Cl	H	i-Pr
H	1-(4-Cl-Ph)	4-Cl	H	i-Pr
H	1-(4-Me-Ph)	4-Cl	H	i-Pr
H	1-(4-MeO-Ph)	4-Cl	H	i-Pr
H	1-(4-F-Ph)	4-Cl	H	i-Pr
H	1-CH ₂ Ph	4-Cl	H	i-Pr
Me	1-Me	4-Cl	H	i-Pr
Me	1-Et	4-Cl	H	i-Pr
Me	1-i-Pr	4-Cl	H	i-Pr
Me	1-(4-Cl-Ph)	4-Cl	H	i-Pr
Me	1-(4-Me-Ph)	4-Cl	H	i-Pr
Me	1-(4-MeO-Ph)	4-Cl	H	i-Pr
Me	1-(4-F-Ph)	4-Cl	H	i-Pr
Me	1-terc-Bu	4-Cl	H	i-Pr
Me	1-Ph	4-Cl	H	i-Pr
Me	1-CH ₂ Ph	4-Cl	H	i-Pr
Me	1-(2'-pyridyl)	4-Cl	H	i-Pr
Et	1-Me	4-Cl	H	i-Pr
Et	1-Et	4-Cl	H	i-Pr
Et	1-i-Pr	4-Cl	H	i-Pr
Et	1-Ph	4-Cl	H	i-Pr
c-Pr	1-Me	4-Cl	H	i-Pr
c-Pr	1-Et	4-Cl	H	i-Pr
c-Pr	1-i-Pr	4-Cl	H	i-Pr
c-Pr	1-terc-Bu	4-Cl	H	i-Pr
i-Pr	1-Me	4-Cl	H	i-Pr
i-Pr	1-Et	4-Cl	H	i-Pr

Tabulka 3 - pokračování

R ^{4b}	R ^{5b}	R ¹	R ²	R ³
i-Pr	1-i-Pr	4-Cl	H	i-Pr
i-Pr	1-terc-Bu	4-Cl	H	i-Pr
i-Pr	1-Ph	4-Cl	H	i-Pr
terc-Bu	1-Me	4-Cl	H	i-Pr
terc-Bu	1-Et	4-Cl	H	i-Pr
terc-Bu	1-i-Pr	4-Cl	H	i-Pr
terc-Bu	1-terc-Bu	4-Cl	H	i-Pr
terc-Bu	1-Ph	4-Cl	H	i-Pr
Ph	1-Et	4-Cl	H	i-Pr
Ph	1-i-Pr	4-Cl	H	i-Pr
Ph	1-terc-Bu	4-Cl	H	i-Pr
Ph	1-Ph	4-Cl	H	i-Pr
4-Cl-Ph	1-Me	4-Cl	H	i-Pr
4-Cl-Ph	1-Et	4-Cl	H	i-Pr
4-Cl-Ph	1-Ph	4-Cl	H	i-Pr
4-Me-Ph	1-Me	4-Cl	H	i-Pr
4-MeO-Ph	1-Me	4-Cl	H	i-Pr
H	1-Ph	H	H	i-Pr
H	1-Me	H	H	i-Pr
H	1-Et	H	H	i-Pr
H	1-i-Pr	H	H	i-Pr
H	1-terc-Bu	H	H	i-Pr
H	1-(4-Cl-Ph)	H	H	i-Pr
H	1-(4-Me-Ph)	H	H	i-Pr
H	1-(4-MeO-Ph)	H	H	i-Pr
H	1-(4-F-Ph)	H	H	i-Pr
H	1-CH ₂ Ph	H	H	i-Pr
Me	1-Me	H	H	i-Pr
Me	1-Et	H	H	i-Pr

Tabulka 3 - pokračování

R ^{4b}	R ^{5b}	R ¹	R ²	R ³
Me	1-i-Pr	H	H	i-Pr
Me	1-(4-Cl-Ph)	H	H	i-Pr
Me	1-(4-Me-Ph)	H	H	i-Pr
Me	1-(4-MeO-Ph)	H	H	i-Pr
Me	1-(4-F-Ph)	H	H	i-Pr
Me	1-terc-Bu	H	H	i-Pr
Me	1-Ph	H	H	i-Pr
Me	1-CH ₂ Ph	H	H	i-Pr
Me	1-(2'-pyridyl)	H	H	i-Pr
Et	1-Me	H	H	i-Pr
Et	1-Et	H	H	i-Pr
Et	1-i-Pr	H	H	i-Pr
Et	1-Ph	H	H	i-Pr
c-Pr	1-Me	H	H	i-Pr
c-Pr	1-Et	H	H	i-Pr
c-Pr	1-i-Pr	H	H	i-Pr
c-Pr	1-terc-Bu	H	H	i-Pr
i-Pr	1-Me	H	H	i-Pr
i-Pr	1-Et	H	H	i-Pr
i-Pr	1-i-Pr	H	H	i-Pr
i-Pr	1-terc-Bu	H	H	i-Pr
i-Pr	1-Ph	H	H	i-Pr
terc-Bu	1-Me	H	H	i-Pr
terc-Bu	1-Et	H	H	i-Pr
terc-Bu	1-i-Pr	H	H	i-Pr
terc-Bu	1-terc-Bu	H	H	i-Pr
terc-Bu	1-Ph	H	H	i-Pr
Ph	1-Et	H	H	i-Pr
Ph	1-i-Pr	H	H	i-Pr

Tabulka 3 - pokračování

R ^{4b}	R ^{5b}	R ¹	R ²	R ³
Ph	1-terc-Bu	H	H	i-Pr
Ph	1-Ph	H	H	i-Pr
4-Cl-Ph	1-Me	H	H	i-Pr
4-Cl-Ph	1-Et	H	H	i-Pr
4-Cl-Ph	1-Ph	H	H	i-Pr
4-Me-Ph	1-Me	H	H	i-Pr
4-MeO-Ph	1-Me	H	H	i-Pr
H	1-Ph	4-F	H	c-Pr
H	2-Ph	4-F	H	c-Pr
H	1-Me	4-F	H	c-Pr
H	2-Me	4-F	H	c-Pr
H	1-Et	4-F	H	c-Pr
H	1-i-Pr	4-F	H	c-Pr
H	1-terc-Bu	4-F	H	c-Pr
H	1-(4-Cl-Ph)	4-F	H	c-Pr
H	1-(4-Me-Ph)	4-F	H	c-Pr
H	1-(4-MeO-Ph)	4-F	H	c-Pr
H	1-(4-F-Ph)	4-F	H	c-Pr
H	1-CH ₂ Ph	4-F	H	c-Pr
Me	2-Me	4-F	H	c-Pr
Me	1-Et	4-F	H	c-Pr
Me	1-i-Pr	4-F	H	c-Pr
Me	1-(4-Cl-Ph)	4-F	H	c-Pr
Me	1-(4-Me-Ph)	4-F	H	c-Pr
Me	1-(4-MeO-Ph)	4-F	H	c-Pr
Me	1-(4-F-Ph)	4-F	H	c-Pr
Me	1-Ph	4-F	H	c-Pr
Me	2-Ph	4-F	H	c-Pr

Tabulka 3 - pokračování

R ^{4b}	R ^{5b}	R ¹	R ²	R ³
Me	1-CH ₂ Ph	4-F	H	c-Pr
Me	1-(2'-pyridyl)	4-F	H	c-Pr
Et	1-Me	4-F	H	c-Pr
Et	1-Et	4-F	H	c-Pr
Et	1-i-Pr	4-F	H	c-Pr
Et	1-Ph	4-F	H	c-Pr
c-Pr	1-Me	4-F	H	c-Pr
c-Pr	1-Et	4-F	H	c-Pr
c-Pr	1-i-Pr	4-F	H	c-Pr
c-Pr	1-Ph	4-F	H	c-Pr
i-Pr	1-Me	4-F	H	c-Pr
i-Pr	2-Me	4-F	H	c-Pr
i-Pr	1-Et	4-F	H	c-Pr
i-Pr	1-i-Pr	4-F	H	c-Pr
i-Pr	1-terc-Bu	4-F	H	c-Pr
i-Pr	2-Ph	4-F	H	c-Pr
i-Pr	1-Ph	4-F	H	c-Pr
terc-Bu	1-Me	4-F	H	c-Pr
terc-Bu	2-Me	4-F	H	c-Pr
terc-Bu	1-Et	4-F	H	c-Pr
terc-Bu	1-i-Pr	4-F	H	c-Pr
terc-Bu	1-terc-Bu	4-F	H	c-Pr
terc-Bu	1-Ph	4-F	H	c-Pr
Ph	1-Et	4-F	H	c-Pr
Ph	1-i-Pr	4-F	H	c-Pr
Ph	1-Ph	4-F	H	c-Pr
4-Cl-Ph	1-Me	4-F	H	c-Pr
4-Cl-Ph	1-Et	4-F	H	c-Pr
4-Cl-Ph	1-Ph	4-F	H	c-Pr

Tabulka 3 - pokračování

R ^{4b}	R ^{5b}	R ¹	R ²	R ³
4-Me-Ph	1-Me	4-F	H	C-Pr
4-MeO-Ph	1-Me	4-F	H	C-Pr
H	1-Ph	4-Cl	H	C-Pr
H	1-Me	4-Cl	H	C-Pr
H	1-Et	4-Cl	H	C-Pr
H	1-i-Pr	4-Cl	H	C-Pr
H	1-terc-Bu	4-Cl	H	C-Pr
H	1-Ph	4-Cl	H	C-Pr
H	1-(4-Cl-Ph)	4-Cl	H	C-Pr
H	1-(4-Me-Ph)	4-Cl		C-Pr
H	1-(4-MeO-Ph)	4-Cl	H	C-Pr
H	1-(4-F-Ph)	4-Cl	H	C-Pr
H	1-CH ₂ Ph	4-Cl	H	C-Pr
Me	1-Me	4-Cl	H	C-Pr
Me	1-Et	4-Cl	H	C-Pr
Me	1-i-Pr	4-Cl	H	C-Pr
Me	1-(4-Cl-Ph)	4-Cl	H	C-Pr
Me	1-(4-Me-Ph)	4-Cl	H	C-Pr
Me	1-(4-MeO-Ph)	4-Cl	H	C-Pr
Me	1-(4-F-Ph)	4-Cl	H	C-Pr
Me	1-terc-Bu	4-Cl	H	C-Pr
Me	1-Ph	4-Cl	H	C-Pr
Me	1-CH ₂ Ph	4-Cl	H	C-Pr
Me	1-(2'-pyridyl)	4-Cl	H	C-Pr
Et	1-Me	4-Cl	H	C-Pr
Et	1-Et	4-Cl	H	C-Pr
Et	1-i-Pr	4-Cl	H	C-Pr
Et	1-Ph	4-Cl	H	C-Pr

Tabulka 3 - pokračování

R ^{4b}	R ^{5b}	R ¹	R ²	R ³
c-Pr	1-Me	4-Cl	H	c-Pr
c-Pr	1-Et	4-Cl	H	c-Pr
c-Pr	1-i-Pr	4-Cl	H	c-Pr
c-Pr	1-terc-Bu	4-Cl	H	c-Pr
i-Pr	1-Me	4-Cl	H	c-Pr
i-Pr	1-Et	4-Cl	H	c-Pr
i-Pr	1-i-Pr	4-Cl	H	c-Pr
i-Pr	1-terc-Bu	4-Cl	H	c-Pr
i-Pr	1-Ph	4-Cl	H	c-Pr
terc-Bu	1-Me	4-Cl	H	c-Pr
terc-Bu	1-Et	4-Cl	H	c-Pr
terc-Bu	1-i-Pr	4-Cl	H	c-Pr
terc-Bu	1-terc-Bu	4-Cl	H	c-Pr
terc-Bu	1-Ph	4-Cl	H	c-Pr
Ph	1-Et	4-Cl	H	c-Pr
Ph	1-i-Pr	4-Cl	H	c-Pr
Ph	1-terc-Bu	4-Cl	H	c-Pr
Ph	1-Ph	4-Cl	H	c-Pr
4-Cl-Ph	1-Me	4-Cl	H	c-Pr
4-Cl-Ph	1-Et	4-Cl	H	c-Pr
4-Cl-Ph	1-Ph	4-Cl	H	c-Pr
4-Me-Ph	1-Me	4-Cl	H	c-Pr
4-MeO-Ph	1-Me	4-Cl	H	c-Pr
H	1-Ph	H	H	c-Pr
H	1-Me	H	H	c-Pr
H	1-Et	H	H	c-Pr
H	1-i-Pr	H	H	c-Pr
H	1-terc-Bu	H	H	c-Pr
H	1-(4-Cl-Ph)	H	H	c-Pr

Tabulka 3 - pokračování

R ^{4b}	R ^{5b}	R ¹	R ²	R ³
H	1-(4-Me-Ph)	H	H	C-Pr
H	1-(4-MeO-Ph)	H	H	C-Pr
H	1-(4-F-Ph)	H	H	C-Pr
H	1-CH ₂ Ph	H	H	C-Pr
Me	1-Me	H	H	C-Pr
Me	1-Et	H	H	C-Pr
Me	1-i-Pr	H	H	C-Pr
Me	1-(4-Cl-Ph)	H	H	C-Pr
Me	1-(4-Me-Ph)	H	H	C-Pr
Me	1-(4-MeO-Ph)	H	H	C-Pr
Me	1-(4-F-Ph)	H	H	C-Pr
Me	1-terc-Bu	H	H	C-Pr
Me	1-Ph	H	H	C-Pr
Me	1-CH ₂ Ph	H	H	C-Pr
Me	1-(2'-pyridyl)	H	H	C-Pr
Et	1-Me	H	H	C-Pr
Et	1-Et	H	H	C-Pr
Et	1-i-Pr	H	H	C-Pr
Et	1-Ph	H	H	C-Pr
C-Pr	1-Me	H	H	C-Pr
C-Pr	1-Et	H	H	C-Pr
C-Pr	1-i-Pr	H	H	C-Pr
C-Pr	1-terc-Bu	H	H	C-Pr
i-Pr	1-Me	H	H	C-Pr
i-Pr	1-Et	H	H	C-Pr
i-Pr	1-i-Pr	H	H	C-Pr
i-Pr	1-terc-Bu	H	H	C-Pr

Tabulka 3 - pokračování

R ^{4b}	R ^{5b}	R ¹	R ²	R ³
i-Pr	1-Ph	H	H	C-Pr
terc-Bu	1-Me	H	H	C-Pr
terc-Bu	1-Et	H	H	C-Pr
terc-Bu	1-i-Pr	H	H	C-Pr
terc-Bu	1-terc-Bu	H	H	C-Pr
terc-Bu	1-Ph	H	H	C-Pr
Ph	1-Et	H	H	C-Pr
Ph	1-i-Pr	H	H	C-Pr
Ph	1-terc-Bu	H	H	C-Pr
Ph	1-Ph	H	H	C-Pr
4-Cl-Ph	1-Me	H	H	C-Pr
4-Cl-Ph	1-Et	H	H	C-Pr
4-Cl-Ph	1-Ph	H	H	C-Pr
4-Me-Ph	1-Me	H	H	C-Pr
4-MeO-Ph	1-Me	H	H	C-Pr
n-okt	1-Me	4-F	H	C-Pr
MeO	1-Me	4-F	H	C-Pr
n-BuO	1-Me	4-F	H	C-Pr
c-Hex	1-Me	4-F	H	C-Pr
-CH=CH ₂	1-Me	4-F	H	C-Pr
-CH=CHCH ₃	1-Me	4-F	H	C-Pr
α-naftyl	1-Me	4-F	H	C-Pr
β-naftyl	1-Me	4-F	H	C-Pr
3-pyridyl	1-Me	4-F	H	C-Pr
2-thienyl	1-Me	4-F	H	C-Pr
2-furyl	1-Me	4-F	H	C-Pr
F	1-Me	4-F	H	C-Pr
Cl	1-Me	4-F	H	C-Pr

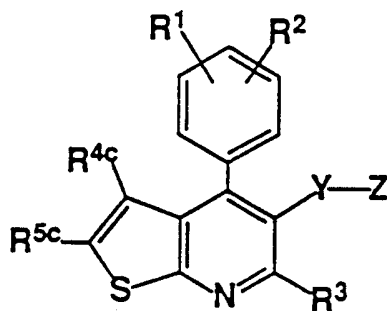
Tabulka 3 - pokračování

R ^{4b}	R ^{5b}	R ¹	R ²	R ³
Br	1-Me	4-F	H	C-Pr
4-n-Hex-Ph	1-Me	4-F	H	C-Pr
4-n-BuO-Ph	1-Me	4-F	H	C-Pr
4-MeS-Ph	1-Me	4-F	H	C-Pr
4-Me ₂ N-Ph	1-Me	4-F	H	C-Pr
4-ClCH ₂ -Ph	1-Me	4-F	H	C-Pr
4-CF ₃ O-Ph	1-Me	4-F	H	C-Pr
4-PhO-Ph	1-Me	4-F	H	C-Pr
4-OH-Ph	1-Me	4-F	H	C-Pr
4-HOCH ₂ -Ph	1-Me	4-F	H	C-Pr
3,4-OCH ₂ O-Ph	1-Me	4-F	H	C-Pr
4-Ph-Ph	1-Me	4-F	H	C-Pr
Ph-CH=CH-	1-Me	4-F	H	C-Pr
PhCH ₂ -	1-Me	4-F	H	C-Pr
4-Me-PhCH ₂ -	1-Me	4-F	H	C-Pr
4-Cl-PhCH ₂	1-Me	4-F	H	C-Pr
PhCH(Me)-	1-Me	4-F	H	C-Pr
MeOCH ₂ -	1-Me	4-F	H	C-Pr
MeOCH ₂ CH ₂ -	1-Me	4-F	H	C-Pr
Me	1-H	4-F	H	C-Pr
Me	1-n-Hex	4-F	H	C-Pr
Me	1-CF ₃	4-F	H	C-Pr
Me	1-c-Pr	4-F	H	C-Pr
Me	1-c-Hex	4-F	H	C-Pr
Me	1- α -naftyl	4-F	H	C-Pr
Me	1- β -naftyl	4-F	H	C-Pr

Tabulka 3 - pokračování

R ^{4b}	R ^{5b}	R ⁱ	R ²	R ³
Me	1-(3'-pyridyl)	4-F	H	C-Pr
Me	1-(2'-pyridyl)	4-F	H	C-Pr
Me	1-(2'-thienyl)	4-F	H	C-Pr
Me	1-(2'-furyl)	4-F	H	C-Pr
Me	1-(4-MeS-Ph)	4-F	H	C-Pr
Me	1-(4-Me ₂ N-Ph)	4-F	H	C-Pr
Me	1-(4-ClCH ₂ -Ph)	4-F	H	C-Pr
Me	1-(4-CF ₃ O-Ph)	4-F	H	C-Pr
Me	1-(4-PhO-Ph)	4-F	H	C-Pr
Me	1-(4-OH-Ph)	4-F	H	C-Pr
Me	1-(4-HOCH ₂ -Ph)	4-F	H	C-Pr
Me	1-(3,4-OCH ₂ O-Ph)	4-F	H	C-Pr
Me	1-(4-Ph-Ph)	4-F	H	C-Pr
Me	1-(4-Me-PhCH ₂)	4-F	H	C-Pr
Me	1-(4-Cl-PhCH ₂)	4-F	H	C-Pr
Me	1-PhCH(Me)	4-F	H	C-Pr
Me	1-MeOCH ₂ -	4-F	H	C-Pr
Me	1-MeOCH ₂ CH ₂ -	4-F	H	C-Pr

Tabulka 4



[lc]

R ^{4c}	R ^{5c}	R ¹	R ²	R ³
H	H	H	H	i-Pr
H	H	4-F	H	i-Pr
H	H	4-Cl	H	i-Pr
H	H	3-Me	4-F	i-Pr
H	H	H	H	c-Pr
H	H	4-F	H	c-Pr
H	H	4-Cl	H	c-Pr
H	H	3-Me	4-F	c-Pr
Me	H	H	H	i-Pr
Me	H	4-F	H	i-Pr
Me	H	4-Cl	H	i-Pr
Me	H	3-Me	4-F	i-Pr
Me	H	H	H	c-Pr
Me	H	4-F	H	c-Pr
Me	H	4-Cl	H	c-Pr
Me	H	3-Me	4-F	c-Pr
Et	H	H	H	i-Pr
Et	H	4-F	H	i-Pr
Et	H	4-Cl	H	i-Pr
Et	H	3-Me	4-F	i-Pr
Et	H	H	H	c-Pr

Tabulka 4 - pokračování

R ^{4c}	R ^{5c}	R ¹	R ²	R ³
Et	H	4-F	H	C-Pr
Et	H	4-Cl	H	C-Pr
Et	H	3-Me	4-F	C-Pr
Et	Me	H	H	i-Pr
Et	Me	4-F	H	i-Pr
Et	Me	4-Cl	H	i-Pr
Et	Me	3-Me	4-F	i-Pr
Et	Me	H	H	C-Pr
Et	Me	4-F	H	C-Pr
Et	Me	4-Cl	H	C-Pr
Et	Me	3-Me	4-F	C-Pr
n-Pr	H	H	H	i-Pr
n-Pr	H	4-F	H	i-Pr
n-Pr	H	4-Cl	H	i-Pr
n-Pr	H	3-Me	4-F	i-Pr
n-Pr	H	H	H	C-Pr
n-Pr	H	4-F	H	C-Pr
n-Pr	H	4-Cl	H	C-Pr
n-Pr	H	3-Me	4-F	C-Pr
i-Pr	H	H	H	i-Pr
i-Pr	H	4-F	H	i-Pr
i-Pr	H	4-Cl	H	i-Pr
i-Pr	H	3-Me	4-F	i-Pr
i-Pr	H	H	H	C-Pr
i-Pr	H	4-F	H	C-Pr
i-Pr	H	4-Cl	H	C-Pr
i-Pr	H	3-Me	4-F	C-Pr
n-Bu	H	H	H	i-Pr
n-Bu	H	4-F	H	i-Pr

Tabulka 4 - pokračování

R ^{4c}	R ^{5c}	R ¹	R ²	R ³
n-Bu	H	4-Cl	H	i-Pr
n-Bu	H	3-Me	4-F	i-Pr
n-Bu	H	H	H	c-Pr
n-Bu	H	4-F	H	c-Pr
n-Bu	H	4-Cl	H	c-Pr
n-Bu	H	3-Me	4-F	c-Pr
i-Bu	H	H	H	i-Pr
i-Bu	H	4-F	H	i-Pr
i-Bu	H	4-Cl	H	i-Pr
i-Bu	H	3-Me	4-F	i-Pr
i-Bu	H	H	H	c-Pr
i-Bu	H	4-F	H	c-Pr
i-Bu	H	4-Cl	H	c-Pr
i-Bu	H	3-Me	4-F	c-Pr
c-Pent-Me	H	H	H	i-Pr
c-Pent-Me	H	4-F	H	i-Pr
c-Pent-Me	H	4-Cl	H	i-Pr
c-Pent-Me	H	3-Me	4-F	i-Pr
c-Pent-Me	H	H	H	c-Pr
c-Pent-Me	H	4-F	H	c-Pr
c-Pent-Me	H	4-Cl	H	c-Pr
c-Pent-Me	H	3-Me	4-F	c-Pr
c-Pr	H	H	H	i-Pr
c-Pr	H	4-F	H	i-Pr
c-Pr	H	4-Cl	H	i-Pr
c-Pr	H	3-Me	4-F	i-Pr
c-Pr	H	H	H	c-Pr
c-Pr	H	4-F	H	c-Pr
c-Pr	H	4-Cl	H	c-Pr

Tabulka 4 - pokračování

R ^{4c}	R ^{5c}	R ¹	R ²	R ³
C-Pr	H	3-Me	4-F	C-Pr
H	Ph	H	H	i-Pr
H	Ph	4-F	H	i-Pr
H	Ph	4-Cl	H	i-Pr
H	Ph	3-Me	4-F	i-Pr
H	Ph	H	H	C-Pr
H	Ph	4-F	H	C-Pr
H	Ph	4-Cl	H	C-Pr
H	Ph	3-Me	4-F	C-Pr
Ph	Me	H	H	i-Pr
Ph	Me	4-F	H	i-Pr
Ph	Me	4-Cl	H	i-Pr
Ph	Me	3-Me	4-F	i-Pr
Ph	Me	H	H	C-Pr
Ph	Me	4-F	H	C-Pr
Ph	Me	4-Cl	H	C-Pr
Ph	Me	3-Me	4-F	C-Pr
H	Me	H	H	i-Pr
H	Me	4-F	H	i-Pr
H	Me	4-Cl	H	i-Pr
H	Me	3-Me	4-F	i-Pr
H	Me	H	H	C-Pr
H	Me	4-F	H	C-Pr
H	Me	4-Cl	H	C-Pr
H	Me	3-Me	4-F	C-Pr
H	i-Pr	H	H	i-Pr
H	i-Pr	4-F	H	i-Pr
H	i-Pr	4-Cl	H	i-Pr
H	i-Pr	3-Me	4-F	i-Pr

Tabulka 4 - pokračování

R ^{4c}	R ^{5c}	R ¹	R ²	R ³
H	i-Pr	H	H	C-Pr
H	i-Pr	4-F	H	C-Pr
H	i-Pr	4-Cl	H	C-Pr
H	i-Pr	3-Me	4-F	C-Pr
H	Et	H	H	i-Pr
H	Et	4-F	H	i-Pr
H	Et	4-Cl	H	i-Pr
H	Et	3-Me	4-F	i-Pr
H	Et	H	H	C-Pr
H	Et	4-F	H	C-Pr
H	Et	4-Cl	H	C-Pr
H	Et	3-Me	4-F	C-Pr
H	n-Pr	H	H	i-Pr
H	n-Pr	4-F	H	i-Pr
H	n-Pr	4-Cl	H	i-Pr
H	n-Pr	3-Me	4-F	i-Pr
H	n-Pr	H	H	C-Pr
H	n-Pr	4-F	H	C-Pr
H	n-Pr	4-Cl	H	C-Pr
H	n-Pr	3-Me	4-F	C-Pr
H	n-Bu	H	H	i-Pr
H	n-Bu	4-F	H	i-Pr
H	n-Bu	4-Cl	H	i-Pr
H	n-Bu	3-Me	4-F	i-Pr
H	n-Bu	H	H	C-Pr
H	n-Bu	4-F	H	C-Pr
H	n-Bu	4-Cl	H	C-Pr
H	n-Bu	3-Me	4-F	C-Pr
Me	Me	H	H	i-Pr

Tabulka 4 - pokračování

R ^{4c}	R ^{5c}	R ¹	R ²	R ³
Me	Me	4-F	H	i-Pr
Me	Me	4-Cl	H	i-Pr
Me	Me	3-Me	4-F	i-Pr
Me	Me	H	H	C-Pr
Me	Me	4-F	H	C-Pr
Me	Me	4-Cl	H	C-Pr
Me	Me	3-Me	4-F	C-Pr
c-Pent-Me	Me	H	H	i-Pr
c-Pent-Me	Me	4-F	H	i-Pr
c-Pent-Me	Me	4-Cl	H	i-Pr
c-Pent-Me	Me	3-Me	4-F	i-Pr
c-Pent-Me	Me	H	H	C-Pr
c-Pent-Me	Me	4-F	H	C-Pr
c-Pent-Me	Me	4-Cl	H	C-Pr
c-Pent-Me	Me	3-Me	4-F	C-Pr
n-Pr	Et	H	H	i-Pr
n-Pr	Et	4-F	H	i-Pr
n-Pr	Et	4-Cl	H	i-Pr
n-Pr	Et	3-Me	4-F	i-Pr
n-Pr	Et	H	H	C-Pr
n-Pr	Et	4-F	H	C-Pr
n-Pr	Et	4-Cl	H	C-Pr
n-Pr	Et	3-Me	4-F	C-Pr
n-Bu	n-Pr	H	H	i-Pr
n-Bu	n-Pr	4-F	H	i-Pr
n-Bu	n-Pr	4-Cl	H	i-Pr
n-Bu	n-Pr	3-Me	4-F	i-Pr
n-Bu	n-Pr	H	H	C-Pr
n-Bu	n-Pr	4-F	H	C-Pr

Tabulka 4 - pokračování

R ^{4c}	R ^{5c}	R ¹	R ²	R ³
n-Bu	n-Pr	4-Cl	H	c-Pr
n-Bu	n-Pr	3-Me	4-F	c-Pr
Cl	Me	H	H	i-Pr
Cl	Me	4-F	H	i-Pr
Cl	Me	4-Cl	H	i-Pr
Cl	Me	3-Me	4-F	i-Pr
Cl	Me	H	H	c-Pr
Cl	Me	4-F	H	c-Pr
Cl	Me	4-Cl	H	c-Pr
Cl	Me	3-Me	4-F	c-Pr
Cl	i-Pr	H	H	i-Pr
Cl	i-Pr	4-F	H	i-Pr
Cl	i-Pr	4-Cl	H	i-Pr
Cl	i-Pr	3-Me	4-F	i-Pr
Cl	i-Pr	H	H	c-Pr
Cl	i-Pr	4-F	H	c-Pr
Cl	i-Pr	4-Cl	H	c-Pr
Cl	i-Pr	3-Me	4-F	c-Pr
MeO	Me	H	H	i-Pr
MeO	Me	4-F	H	i-Pr
MeO	Me	4-Cl	H	i-Pr
MeO	Me	3-Me	4-F	i-Pr
MeO	Me	H	H	c-Pr
MeO	Me	4-F	H	c-Pr
MeO	Me	4-Cl	H	c-Pr
MeO	Me	3-Me	4-F	c-Pr
MeO	i-Pr	H	H	i-Pr
MeO	i-Pr	4-F	H	i-Pr
MeO	i-Pr	4-Cl	H	i-Pr

Tabulka 4 - pokračování

R ^{4c}	R ^{5c}	R ¹	R ²	R ³
MeO	i-Pr	3-Me	4-F	i-Pr
MeO	i-Pr	H	H	C-Pr
MeO	i-Pr	4-F	H	C-Pr
MeO	i-Pr	4-Cl	H	C-Pr
MeO	i-Pr	3-Me	4-F	C-Pr
Me ₂ N	Me	H	H	i-Pr
Me ₂ N	Me	4-F	H	i-Pr
Me ₂ N	Me	4-Cl	H	i-Pr
Me ₂ N	Me	3-Me	4-F	i-Pr
Me ₂ N	Me	H	H	C-Pr
Me ₂ N	Me	4-F	H	C-Pr
Me ₂ N	Me	4-Cl	H	C-Pr
Me ₂ N	Me	3-Me	4-F	C-Pr
Cl	Cl	H	H	i-Pr
Cl	Cl	4-F	H	i-Pr
Cl	Cl	4-Cl	H	i-Pr
Cl	Cl	3-Me	4-F	i-Pr
Cl	Cl	H	H	C-Pr
Cl	Cl	4-F	H	C-Pr
Cl	Cl	4-Cl	H	C-Pr
Cl	Cl	3-Me	4-F	C-Pr
H	Br	H	H	i-Pr
H	Br	4-F	H	i-Pr
H	Br	4-Cl	H	i-Pr
H	Br	3-Me	4-F	i-Pr
H	Br	H	H	C-Pr
H	Br	4-F	H	C-Pr

Tabulka 4 - pokračování

R ^{4c}	R ^{5c}	R ¹	R ²	R ³
H	Br	4-Cl	H	c-Pr
H	Br	3-Me	4-F	c-Pr
H	Hex	H	H	i-Pr
H	Hex	4-F	H	i-Pr
H	Hex	4-Cl	H	i-Pr
H	Hex	3-Me	4-F	i-Pr
H	Hex	H	H	c-Pr
H	Hex	4-F	H	c-Pr
H	Hex	4-Cl	H	c-Pr
H	Hex	3-Me	4-F	c-Pr
H	-CH=CH ₂	H	H	i-Pr
H	-CH=CH ₂	4-F	H	i-Pr
H	-CH=CH ₂	4-Cl	H	i-Pr
H	-CH=CH ₂	3-Me	4-F	i-Pr
H	-CH=CH ₂	H	H	c-Pr
H	-CH=CH ₂	4-F	H	c-Pr
H	-CH=CH ₂	4-Cl	H	c-Pr
H	-CH=CH ₂	3-Me	4-F	c-Pr
PhCH ₂	Ph	H	H	i-Pr
PhCH ₂	Ph	4-F	H	i-Pr
PhCH ₂	Ph	4-Cl	H	i-Pr
PhCH ₂	Ph	3-Me	4-F	i-Pr
PhCH ₂	Ph	H	H	c-Pr
PhCH ₂	Ph	4-F	H	c-Pr
PhCH ₂	Ph	4-Cl	H	c-Pr

Tabulka 4 - pokračování

R ^{4c}	R ^{5c}	R ¹	R ²	R ³
PhCH ₂	Ph	3-Me	4-F	c-Pr
2-naftyl	Me	H	H	i-Pr
2-naftyl	Me	4-F	H	i-Pr
2-naftyl	Me	4-Cl	H	i-Pr
2-naftyl	Me	3-Me	4-F	i-Pr
2-naftyl	Me	H	H	c-Pr
2-naftyl	Me	4-F	H	c-Pr
2-naftyl	Me	4-Cl	H	c-Pr
2-naftyl	Me	3-Me	4-F	c-Pr
3-Pyridyl	Me	H	H	i-Pr
3-Pyridyl	Me	4-F	H	i-Pr
3-Pyridyl	Me	4-Cl	H	i-Pr
3-Pyridyl	Me	3-Me	4-F	i-Pr
3-Pyridyl	Me	H	H	c-Pr
3-Pyridyl	Me	4-F	H	c-Pr
3-Pyridyl	Me	4-Cl	H	c-Pr
3-Pyridyl	Me	3-Me	4-F	c-Pr
H	H	H	H	H
H	H	4-F	H	H
H	H	4-Cl	H	H
H	H	3-Me	4-F	H
H	H	H	H	Me
H	H	4-F	H	Me
H	H	4-Cl	H	Me
H	H	3-Me	4-F	Me
H	H	H	H	Et
H	H	4-F	H	Et
H	H	4-Cl	H	Et
H	H	3-Me	4-F	Et

Tabulka 4 - pokračování

R ^{4c}	R ^{5c}	R ¹	R ²	R ³
H	H	H	H	n-Pr
H	H	4-F	H	n-Pr
H	H	4-Cl	H	n-Pr
H	H	3-Me	4-F	n-Pr
H	H	H	H	n-Hex
H	H	4-F	H	n-Hex
H	H	4-Cl	H	n-Hex
H	H	3-Me	4-F	n-Hex
H	H	H	H	-C(CH ₃)=CH ₂
H	H	4-F	H	-C(CH ₃)=CH ₂
H	H	4-Cl	H	-C(CH ₃)=CH ₂
H	H	3-Me	4-F	-C(CH ₃)=CH ₂
H	H	H	H	c-Hex
H	H	4-F	H	c-Hex
-CH=CH-CH ₃	Me	4-F	H	c-Pr
c-Hex	Me	4-F	H	c-Pr
n-BuO	Me	4-F	H	c-Pr
4-MeO-Ph	Me	4-F	H	c-Pr
4-Cl-Ph	Me	4-F	H	c-Pr
4-Me-Ph	Me	4-F	H	c-Pr
3-CF ₃ -Ph	Me	4-F	H	c-Pr
2-pyrimidyl	Me	4-F	H	c-Pr
2-thienyl	Me	4-F	H	c-Pr
2-furyl	Me	4-F	H	c-Pr
PhO	Me	4-F	H	c-Pr
4-MeO-PhO	Me	4-F	H	c-Pr
4-Cl-PhO	Me	4-F	H	c-Pr

Tabulka 4 -pokračování

R^{4c}	R^{5c}	R^1	R^2	R^3
4-MeO-PhO	Me	4-F	H	C-Pr
3-CF ₃ -PhO	Me	4-F	H	C-Pr
-NHCH ₂ Ph	Me	4-F	H	C-Pr
piperazyl	Me	4-F	H	C-Pr
4-Me-PhCH ₂	Me	4-F	H	C-Pr
4-MeO-PhCH ₂	Me	4-F	H	C-Pr
4-Cl-PhCH ₂	Me	4-F	H	C-Pr
3-CF ₃ -PhCH ₂	Me	4-F	H	C-Pr
PhCH ₂ CH ₂	Me	4-F	H	C-Pr
-(CH ₂) ₂ -CH(Ph)CH ₂ -		4-F	H	C-Pr
-(CH ₂) ₂ -CH(C-Pr)CH ₂ -		4-F	H	C-Pr
-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -		4-F	H	C-Pr
-(CH ₂) ₂ N(CH ₂ Ph)CH ₂ -		4-F	H	C-Pr

Dále podobným způsobem lze připravit farmakologicky přijatelné soli, jako např. draselné soli či půlsoli vápníku, estery jako např. methylestery, n-propylestery, i-propylestery, c-propylestery, n-butylestery, i-butylestery, sek-butylestery, terc-butylestery, n-pentylestery, i-pentylestery nebo n-hexylestery a amonné soli, trimetylamonné soli, diethylamonné soli, piperazinové soli, morfolinové soli, piperidinové soli, auraminové soli, diauraminové soli nebo trometaminové soli těchto látek.

Sloučeniny podle tohoto vynálezu nejen že mají vysoké inhibiční aktivity vůči biosyntéze cholesterolu, kde HMG-CoA reductasa působí jako enzym ovlivňující rychlost reakce, ale mají i inhibiční účinky na migraci M-SMC, proliferaci I-SMC a adhesi krevních buněk na endothelové buňky, jak ukázaly výsledky testů zde uvedené. Sloučeniny podle tohoto vynálezu jsou tedy užitečnými léky na hyperlipidemii, hyperlipoproteinemii a atherosklerosu.

Látky lze upravit do různých formulací podle toho jak mají být podávány. Sloučeniny podle tohoto vynálezu lze podávat ve formě volných kyselin nebo ve formě esterů a laktonů, fyziologicky hydrolyzovatelných a přijatelných, a ve formě farmaceuticky přijatelných solí.

Léková forma sloučenin podle tohoto vynálezu je podávána nejlépe orálně jako látka sama podle tohoto vynálezu anebo ve formě prášků, granulí, tablet nebo kapslí připravených smísením látky podle tohoto vynálezu s vhodným, farmaceuticky přijatelným nosičem, jakým je např. hydroxypropylcelulóza, sirup, arabská guma, želatina, sorbitol, tragakantová guma, polyvinylpyrolidon nebo CMC-Ca, vehikulum jako je laktosa, cukr, kukuřičný škrob, fosfát vápenatý, sorbitol, glycin nebo celulózový prášek v krystalické formě, masťový základ jako je stearát hořečnatý, talek, polyethylenglykol a silika, a desintegrátor jako např. bramborový škrob.

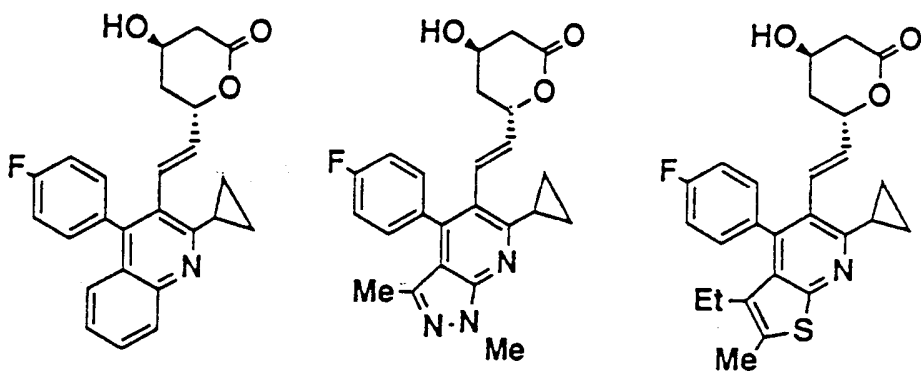
Léková forma podle tohoto vynálezu není však omezena na orální podávání a látka je vhodná i pro parenterální aplikaci. Tak např. lze ji podat ve formě čípků zformulovaných z olejového základu jakým je kakaové máslo, polyethylenglykol, lanolin nebo triglycerid mastné kyseliny, jako transdermální

terapeutická formulace na bázi kapalného parafinu, bílé vazelíny, vyššího alkoholu, Macrogolové masti, hydrofilní masti nebo hydrogelu, jako injekční preparát formulovaný na bázi jednoho nebo více materiálů vybraných ze skupiny zahrnující polyethylenglykol, hydrogelový základ, destilovanou vodu, destilovanou vodu pro injekce a vehikulum jakým je laktosa nebo kukuřičný škrob, jako formulaci určenou pro aplikaci cestou slizničních membrán, jako jsou membrána oční sliznice, membrána nosní sliznice a membrána ústní sliznice.

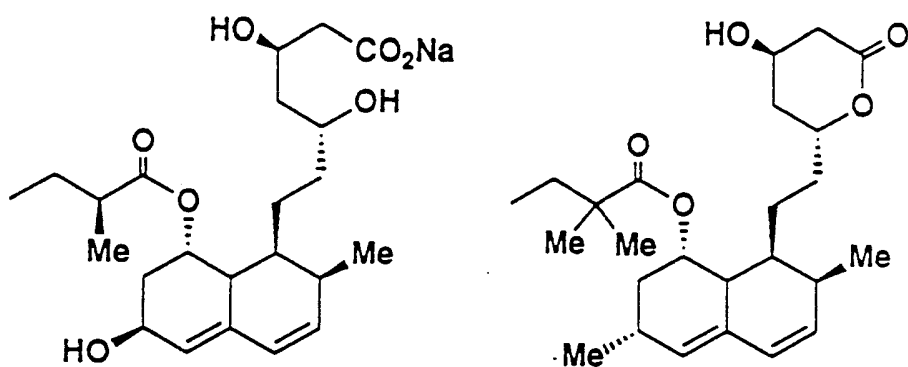
Dále lze sloučeniny podle tohoto vynálezu kombinovat s bážickými iontoměničovými pryskyřicemi, které jsou schopné vázat žlučové kyseliny a přitom nejsou absorbovány v gastrointestinálním traktu.

Denní dávka sloučeniny vzorce I je od 0,05 do 500 mg, nejlépe od 0,5 do 50 mg, pro dospělé. Je podávána jednou až třikrát denně. Dávku lze samozřejmě měnit podle věku, váhy a stadia nemoci pacienta.

Vynález bude nyní popsán detailně s odvoláním na příklady, které ukazují inhibiční účinky látek podle tohoto vynálezu na atherosklerotické ztlustění intimy. Chemické struktury testovaných látek podle tohoto vynálezu (testovací látky 1 až 3) a srovnávací látky (Pravastatin, jak uveden ve zveřejněné japonské patentové přihlášce č. 185275/1982 před ověřováním nebo v EP65835, a Simvastatin jak uveden v japonské zveřejněné patentové přihlášce č. 122373/1981 před ověřováním nebo v EP33536) jsou tyto:



Testovací látka 1 Testovací látka 2 Testovací látka 3



Pravastatin

Simvastatin

Referenční příklad

(E)-trans-6-(2'-[4''-(4'''(fluorfenyl)-1'',3''-dimethyl-6''-(1'''-methylethyl)pyrazol[3,4-b]pyridin-5''-yl)ethenyl]4-hydroxy-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-2-on (Látka I-3b-1)

Tato látka byla připravena s použitím methyl-2-cyklopropyl-5-ethyl-3-(4'-fluorfenyl)-6-methylthienol[2,3-b]pyridin-3-karboxylátu (Látka VIIb-1) jakožto výchozího materiálu pomocí následujících postupů A až H.

Stejným způsobem byly testovací látky 1, 2 a 3 připraveny z následujících meziproductů (VIIa-1, VIIb-2 a VIIc-1):

Látka VIIa-1

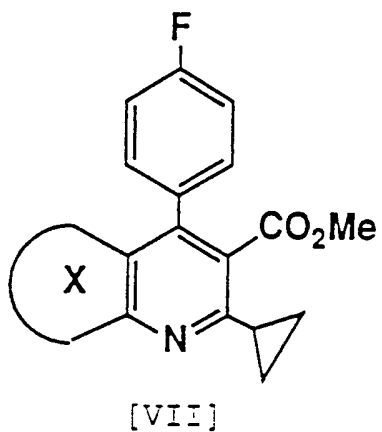
Methyl 2-cyklopropyl-4-(4'-fluorfenyl)chinolin-3-yl-karboxylát

Látka VIIb-2

Methyl 6-cyklopropyl-1,3-dimethyl-4-(4'-fluorfenyl)pyrazol[3,4-b]pyridin-5-yl-karboxylát

Látka VIIc-1

Methyl 6-cyklopropyl-3-ethyl-4-[4'-fluorfenyl]-2-methylthien[2,3-b]pyridin-5-yl-karboxylát



	X	teplota tání (°C)
VIIa-1		113.5-116.5
VIIb-2		121-123
VIIc-1		168-169

Testovací látka 1 (I-3a-1)

(E)-Trans-6-(2'-[2''-cyklopropyl-4''-(4'''-fluorfenyl)-chinolin-3''-yl]ethenyl)-4-hydroxy-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-2-on

Testovací látka 2 (I-3b-2)

(E)-Trans-6-(2'-[6''-cyklopropyl-1'',3''-dimethyl-4-(4'''-fluorfenyl)pyrazol[3,4-b]pyridin-5''-yl]ethenyl)-4-hydroxy-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-2-on

Testovací látka 3 (I-3c-1)

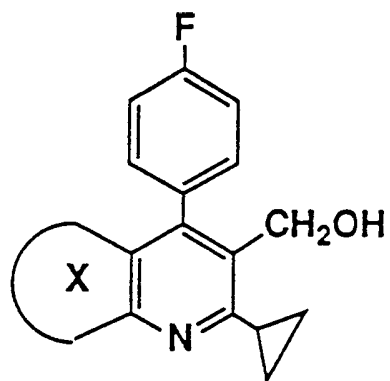
(E)-Trans-6-(2'-[2''-cyklopropyl-5''-ethyl-3''-(4'''-fluorfenyl)-6''-methylthienol[2,3-b]pyridin-3''-yl]ethenyl)-4-hydroxy-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-2-on

Stupeň A

4-(4'-fluorfenyl)-5-hydroxymethyl-1,3-dimethyl-6-(1'-methylethyl)pyrazol[3,4-b]pyridin (Látka VI-b-1)

Pod dusíkem se 5,0 g (0,014 mol) látky VIIb-1 rozpustí v suchém toluenu a zchladí na 0 °C v ledové lázni. K tomuto roztoku se přidá po kapkách 35 ml toluenového roztoku obsahujícího 16 % hmotnostních hydridu diizobutylhlinitého a směs se míchá 2 h při 0 °C. Potom co se ověří chromatografií v tenké vrstvě, že látka VIIb-1 zcela vymizela, se přidá nasycený roztok chloridu amonného při 0 0 °C, aby se reakce ukončila. K reakční směsi se přidá ethylether a oddělí se organická fáze. K vzniklému gelu se přidá vodný roztok hydroxidu sodného, aby se gel rozpustil a roztok se pak vytřepe ethyleterem. Ethyleterové extrakty se spojí, vysuší nad síranem hořečnatým a zfiltrují. Po odstranění rozpouštědla destilací se získá 3,9 g nažloutlého žádaného produktu. Výtěžek 88 %, teplota tání 174-175 °C.

Podobným způsobem se připraví následující látky.



[VI]

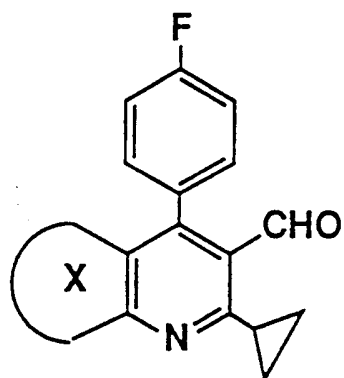
	x	Teplota tání (°C)
VIa-1		120-126
VIb-2		168-170
VIc-1		118-120

Stupeň B

[4-(4'-fluorfenyl)-1,3-dimethyl-6-(1'-methylethyl)pyrazol[3,4-b]pyridin-5-yl)karboxyaldehyd (Látka Vb-1)

Chlorochroman pyridinu (4,2 g, 19 mmol), 0,69 g bezvodého octanu sodného a 3,8 g (12 mmol) látky VIb-1 se suspenduje v 50 ml suchého dichlormethanu při laboratorní teplotě. Reakční směs se míchá jednu hodinu, pak se přidá 100 ml ethyleteru a důkladně se promíchá. Pak se reakční směs zfiltruje za sníženého tlaku vrstvou ceritu a filtrát se odpaří k suchu za sníženého tlaku. Zbytek se přečistí sloupcovou chromatografií na silikagelu (eluce chloroformem) a poskytne 2,9 g nažloutlého žádaného produktu. Výtěžek 78 %, teplota tání 144-146 °C.

Podobným způsobem se připraví následující látky.



[V]

	x	Teplota tání (°C)
Va-1	<p>Chemical structure of a 1,2-dimethylphenyl group.</p>	150.1-151.6
Vb-2	<p>Chemical structure of a 1,2-dimethyl-4,5-dimethylimidazole ring.</p>	149-151
Vc-1	<p>Chemical structure of a 2-ethyl-4-methylthiazole ring.</p>	174-176

Stupeň C a D

(E)-3-[4'-(4''-fluorfenyl)-1',3'-dimethyl-6'-(1''-methylethyl)pyrazol[3,4-b]pyridin-5'-yl]propenaldehyd (Látka IIIb-1)

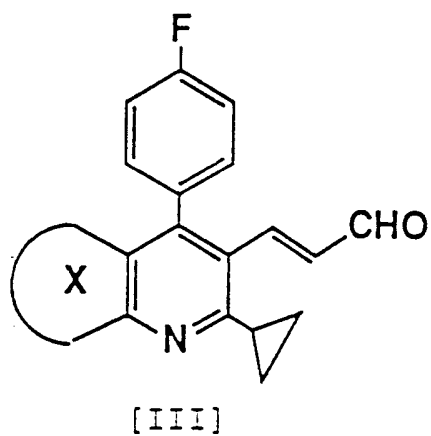
Stupeň C

Cis-1-ethoxy-2-(tri-n-butylcín)ethylen (1,45 g, 40 mmol) se rozpustí v 50 ml suchého tetrahydrofuranu a roztok se zchladí na -78 °C v proudu dusíku. Pak se k tomuto roztoku přidá po kapkách 26 ml (40 mmol) roztoku obsahujícího 15 % hmotnostních n-butyllithia v n-hexanu. Pak se k reakční směsi přikapává roztok 2,5 g (8 mmol) látky Vb-1 ve 20 ml tetrahydrofuranu. Reakční směs se míchá jednu hodinu při -78 °C a pak se na ukončení reakce přidá 26 ml nasyceného roztoku chloridu amonného. Organická fáze se vytřepe do ethyletheru a etherový extrakt se promyje nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a vysuší nad bezvodým síranem hořečnatým. Rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku a zbytek se roztřepe mezi n-hexan a acetonitril. Acetonitrilová vrstva se destiluje za vakua, aby se odstranilo rozpouštědlo a aby byla získána v podstatě čistá látka IVb-1.

Stupeň D

Látka IVb-1 získaná ve stupni C byla rozpuštěna v 70 ml tetrahydrofuranu a pak bylo přidáno 20 ml vody a 3 g kyseliny p-toluensulfonové. Směs byla míchána při laboratorní teplotě 2 h. Pak byla reakční směs opatrně zneutralizována vodným roztokem hydroxidu sodného a pak vytřepána pětkrát etherem. Extrakt byl promyt nasyceným roztokem chloridu sodného a vysušen na bezvodým síranem hořečnatým. Rozpouštědlo bylo pak oddestilováno za sníženého tlaku. Zbytek byl přečištěn sloupcovou chromatografií na silikagelu (eluent ethylacetát/n-hexan=1/9 (obj./obj.)) a poskytl žlutý žádaný produkt. Množství 2,2 g (výtěžek 79 %), teplota tání 133-134 °C.

Stejným způsobem byly připraveny následující látky.



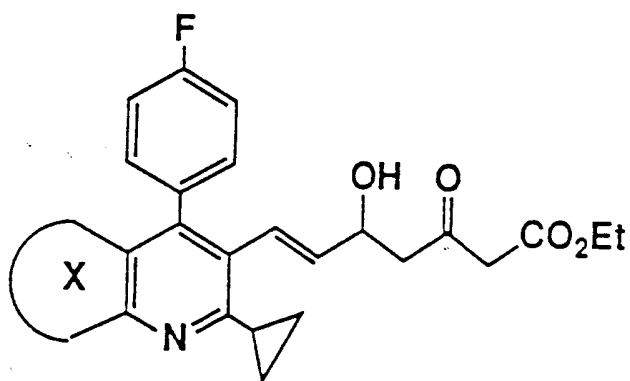
	x	Teplota tání (°C)
IIIa-1		141.3-144.1
IIIb-2		135-137
IIIc-1		136-138

Stupeň E

Ethyl ester (E)-7-[4'-(4''-fluorfenyl)-1',
3'-dimethyl- 6'-(1''-methylethyl)pyrazol[3,
4-b]pyridin-5-yl]-5-hydroxy-3- oxohept-6-en kyseliny (Látka
IIB-1)

Hydrid sodný (60%ní, 1,25 g) byl promyt suchým petro-
letherem, vysušen v proudu dusíku a pak suspendován v 200 ml
suchého tetrahydrofuranu. Suspenze byla zchlazena na -15°C
v proudu dusíku a pak bylo přikapáno 3,9 ml (30 mmol) acetoc-
tanu ethylnatého. Směs byla míchána 15 min. Pak k ní bylo
přidáno po kapkách 20 ml (30 mmol) roztoku obsahujícího 15
% hmotnostních n-butyllithia v n-hexanu a směs byla míchána
30 min. Pak byl do směsi přikapán roztok 2,1 g (6,1 mmol)
látky IIIb-1 v suchém tetrahydrofuranu a směs byla míchána
jednu hodinu. Po přidání 10 ml nasyceného vodného roztoku
chloridu amonného při -15 °C byla směs vytřepána třikrát di-
ethyletherem. Etherová vrstva byla promyta nasyceným vodným
roztokem chloridu sodného, vysušena nad síranem hořečnatým
a pak odpařena k suchu za sníženého tlaku. Zbytek byl přečiš-
těn sloupcovou chromatografií na silikagelu (eluent
ethylacetát/chloroform=1/9 (obj./obj.)) a poskytl 2,5 g (vý-
těžek 89 %) bílého žádaného produktu. Teplota tání 95-98 °C.

Stejným způsobem byly připraveny následující sloučení-
ny.



[II]

	X	Teplota tání (°C)
IIa-1		91.0-93.0
IIb-2		olejovitá látka
IIc-1		olejovitá látka

Stupeň F

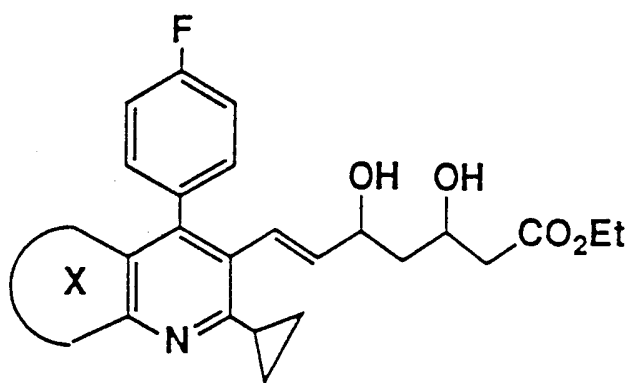
Ethyl ester (E)-7-[4'-(4''-fluorfenyl)-1',3'-dimethyl-6'-(1''-methylethyl)pyrazol[3,4-b]pyridin-5'-yl]-3,5-dihydroxy-hept-6-en kyseliny (Látka I-1b-1)

Látka IIb-1 (2,32 g, 4,96 mmol) byla rozpuštěna v 20 ml ethanolu pod dusíkem a roztok byl zchlazen na 0 °C. Pak bylo přidáno 740 mg (20 mmol) borohydridu sodného a směs byla míchána jednu hodinu. Směs byla pak opatrně zneutralizována 10%ním vodným roztokem kyseliny chlorovodíkové. Reakční směs byla pak třikrát vytřepána etherem. Etherový extrakt byl promyt nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a vysušen nad síranem hořečnatým. Pak byl roztok odpařen k suchu za sníženého tlaku. Olejovitý zbytek byl přečištěn sloupcovou chromatografií na silikagelu (eluent ethanol/chloroform=3/97 (obj./obj.)) a poskytl čistý žádaný produkt ve formě bezbarvého vazkého oleje. Množství 1,81 g (výtěžek 78 %).

NMR (δppm CDCl₃)

1,28 (t, J=8Hz, 3H), 1,32 (d, J=8Hz, 6H), 1,4-1,8(m, 1H), 1,92 (s, 3H), 2,2-2,6 (m, 3H), 2,9-3,8 (m, 2H), 3,42 (7 heptalet, J=8Hz), 4,06 (s, 3H), 4,1-4,6 (m, 4H), 5,1-5,5 (m, 1H), 6,4-6,7 (m, 1H), 6,9-7,3 (m, 4H)

Stejným způsobem byly připraveny následující sloučeniny.



[I-1]

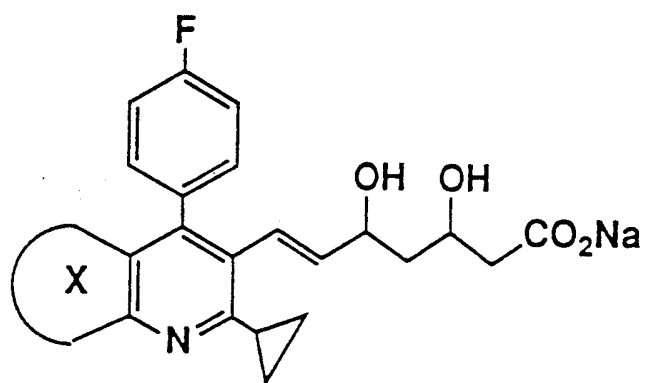
	X	Teplota tání: (°C)
I-Ia-1		100-104
I-Ib-2		olejovitá látka
I-Ic-1		105-108

Stupeň G

Sodná sůl (E) -7-[4'-(4''-fluorfenyl)1',3'-dimethyl-6'-(1''-methylethyl)pyrazol[3,4-b]pyridin-5'-yl]3,5-dihydroxyhept-6-en kyseliny (Látka I-5b-1)

Látka I-1b-1 (200 mg, 0,43 mmol) byla rozpuštěna v 2 ml ethanolu a pak bylo po kapkách přidáno 0,85 ml vodného roztoku 0,5 N hydroxidu sodného. Směs byla míchána jednu hodinu při laboratorní teplotě. Pak byl ethanol oddestilován za sníženého tlaku a ke zbytku byly přidány 2 ml vody. Směs byla pak vytřepána ethyletherem. Vodná vrstva byla lyofilizována a poskytla 180 mg (91 %) hygroskopického nažloutlého prášku. Teplota tání 258-264 °C (za rozkladu).

Stejným způsobem byly připraveny následující sloučeniny.



[I-5]

	x	Teplota tání. (°C)
I-5a-1		197-199 (s rozkladem)
I-5b-2		230-237 (s rozkladem)
I-5c-1		212-216 (s rozkladem)

(E)-7-[4'-(4''-fluorfenyl)-1',3'-dimethyl-6'-(1''-methylethyl)pyrazol[3,4-b]pyridin-5'-yl]-3,5-dihydroxyhept-6-en kyselina (Látka I-2b-1)

K látce I-1b-1 v množství 0,25 g (0,53 mmol), rozpuštěné v 3 ml ethanolu, bylo přidáno po kapkách 1,06 ml vodného 0,5 N roztoku hydroxidu sodného. Ethanol byl oddestilován za sníženého tlaku a pak byly přidány ke zbytku 3 ml destilované vody. Směs byla vytřepána ethyletherem. Vodná vrstva byla opatrně neutralizována 1% kyselinou chlorovodíkovou a pak vytřepána ethyletherem. Etherová vrstva byla vysušena nad bezvodým síranem hořečnatým a pak destilována za sníženého tlaku, aby byl získán požadovaný produkt. Množství 0,21 g (výtěžek 90 %).

P-NMR(DMSO-d⁶) δppm:

1,29 (d, J=7Hz, 6H), 1,83 (s, 3H), 2,1-2,3 (m, 2H), 2,4-2,6 (m, 1H), 3,0-3,6 (m, 4H), 3,96 (s, 3H), 4,3-4,8 (m, 2H), 5,2-5,6 (m, 1H), 6,3-6,6 (m, 1H), 7,2-7,4 (m, 4H), 11,5-12(bs, 1H)

Stupeň H

(E)-trans-6-(2'-[4''-(4'''-fluorfenyl)-1'',3''-dimethyl-6''-1'''-methylethyl)pyrazol[3,4-b]pyridin-5''-yl]ethenyl)-4-hydroxy-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-2-on (Látka I-3b-1)

Látka I-2b-1 v množství 130 mg (0,29) mmol byla rozpuštěna v 6 ml dichlormethanu a pak bylo k tomuto roztoku přidáno 125 mg (0,29 mmol)

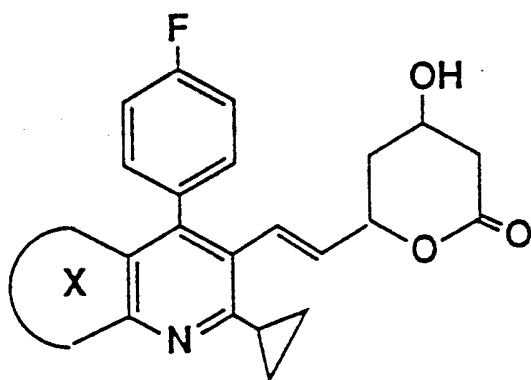
N-cyklohexyl-N'-(2''-methylmorfolino-ethyl)karbodiimid p-toluensulfonátu. Směs byla míchána za laboratorní teploty 2 h, pak bylo rozpouštědlo oddestilováno za sníženého tlaku k suchu. Olejovitý zbytek byl přečištěn chromatografií v tenké vrstvě (eluent hexan/ethylacetát=9/1 (obj./obj.)) a poskytl žádaný produkt ve formě bezbarvého vazkého oleje. Množství 48 mg (výtěžek 39 %).

P-NMR (CDCl₃) δppm:

1,33 (d, J=6,8Hz), 1,4-1,5 (m, 1H), 1,6-1,7 (m, 2H), 1,93 (s, 3H), 2,5-2,6 (m, 1H), 2,68 (dd, J=18Hz, J=5Hz, 1H), 3,39 (heptalet, J=6,8Hz, 1H), 4,07 (s,

3H), 4,1-4,2 (m, 1H), 5,1-5,2 (m, 1H), 5,31 (dd,
J=16Hz, J=6Hz, 1H), 6,61 (dd, J=16Hz, J=1,5Hz, 1H),
7,1-7,3 (m, 4H)

Stejným způsobem byly připraveny následující
sloučeniny.



[I-3]

	x	Teplota tání. (°C)
I-3a-1		199-201
I-3b-2		122-127
I-3c-1		164-166

Příklad 1

Inhibiční účinky na migraci buněk hladkého svalstva medie aorty (M-SMC)

Inhibiční účinky látek podle tohoto vynálezu na migraci M-SMC byly měřeny následujícími metodami.

Řezy aortové medie připravené z hrudní (thorakální) aorty samců krys kmene Sprague Dawley byly kultivovány v Eaglově mediu modifikovaném Dulbecem (DME) obsahujícím 10% fetální hovězí sérum (FBS) při 37 °C v atmosféře obsahující 95 % vzduchu a 5 % kyslíčnicku uhličitého po 3 až 4 týdny. Buňky hladkého svalstva aortové medie vyrostlé z řezů aortové medie byly subkultivovány po naředění buněčné hustoty 1:2 tak, aby byla získána stabilní podkultura. Po třech až čtyřech subkultivacích byly buňky v konfluentním stavu trypsinizovány a pak suspendovány ve shora uvedeném mediu při hustotě buněk 500 000 buněk na ml. Testovaná látka rozpuštěná v dimethylsulfoxidu (DMSO) byla pak přidána k suspensi buněk tak, aby výsledná koncentrace DMSO byla 0,2 % a suspence buněk byla preinkubována při 37 °C po 30 min. DMSO ve stejné koncentraci byl použit jako kontrola. Do dolního oddílu Boydenovy komůrky oddělené nitrocelulózovou membránou bylo naplněno 10 ng/ml růstového faktoru odvozeného z krevních destiček (PDGF) nebo DME medium obsahující 10% SMC-kondicionované DME medium (SMC-CM) získané 48-h kondicionací jako migrační faktor. Do horní komůrky byl naplněn 1 ml buněčné suspenze a pak bylo inkubováno při 37 °C po 4 h za podmínek kultivace. Ve slepém pokuse bylo do dolní komůrky naplněno DME medium bez migračního faktoru. Po čtyřech hodinách inkubace buňky ulpělé na horní straně nitrocelulózové membrány byly odstraněny a buňky, které odmigrovaly na spodní stranu membrány byly fixovány a obarveny roztokem Diff Quik. Počet odmigrovaných buněk byl počítán v 10 polích pod optickým mikroskopem při 400 x HPF.

Získané výsledky byly vyjádřeny jako průměrná hodnota počtu buněk ve třech komůrkách a % inhibice bylo počítáno s použitím následujícího vztahu:

$$\text{Inhibice (\%)} = 100 - \left\{ \frac{(T-B)}{(C-B)} \times 100 \right\}$$

kde B je počet buněk ve slepém pokuse, C počet buněk v kont-

rolním vzorku, a T počet buněk nalezených v pokuse s testovanou látkou.

Výsledky jsou uvedeny v Tabulce 5. Látky podle tohoto vynálezu vykazovaly silné inhibiční účinky na migraci M-SMC v porovnání se srovnávací sloučeninou.

Tabulka 5

Látka	Koncentrace (M)	Inhibice (%)	
		PDGF	SMC-CM
		10 ⁻⁵	10 ⁻⁵
Testovací látka 1		77,8	28,4
Testovací látka 2		98,2	32,8
Testovací látka 3		100	41,7
Pravastatin		61,8	26,2

Příklad 2

Inhibiční účinky na proliferaci buněk hladkého svalstva aortové intimy a medie (I-SMC a M-SMC)

Inhibiční účinky látek podle tohoto vynálezu na proliferaci I-SMC a M-SMC byly měřeny následujícími metodami.

Řezy aortové medie připravené ze zdravého japonského králíka a řezy aortové intimy z intimových lesí izolovaných z medie aorty atherosklerotického japonského králíka pěstovaného na 1% cholesterolové dietě po 3 měsíce byly kultivovány v DME mediu obsahujícím 10 % FBS a antibiotikum způsobem popsaným v příkladu 1. Po dvojí či trojí subkultivaci byly konfluentní buňky trypsinizovány a suspendovány ve shora uvedeném mediu tak, aby hustota buněk byla 20 000 buněk/ml. Pak bylo 10 000 buněk vyseto a kultivováno na destičce s 24 jamkami. Po 6-h inkubaci bylo medium nahrazeno 0,5 ml kontrolního media anebo media obsahujícího testovanou látku. Přitom byly i spočítány buňky původně přichycené k destičce a jejich počet považován za výchozí počet buněk (I). Testova-

cí látka byla přidána do media způsobem popsaným v příkladu 1. Jako kontrola byl použit DMSO ve výsledné koncentraci 0,2 %. Medium bylo měněno každé 2 dny a 1., 2., 3., 5. a 7.den byly buňky trypsinizovány, rozpuštěny v Isotonu a počet buněk stanoven s pomocí Coulterova počítáče.

Získané výsledky byly vyjádřeny jako průměrný počet buněk ve třech jamkách a % inhibice jako násobek počtu buněk od 2. do 5. dne bylo počítáno s použitím následujícího vzta-
hu.

$$\text{Inhibice (\%)} = 100 - \left\{ \frac{(T_5/T_2)}{(C_5/C_2)} \times 100 \right\}$$

kde T₂ a T₅ je počet buněk druhý resp. pátý den v mediu obsahujícím testovací látku, a C₂ a C₅ počet buněk druhý resp. pátý den v kontrolním mediu.

Výsledky jsou uvedeny v Tabulce 6. Látky podle tohoto vynálezu vykazovaly silné inhibiční účinky na proliferaci jak I-SMC tak i M-SMC v porovnání se srovnávací sloučeninou. Navíc inhibiční účinek na proliferaci I-SMC byl vyšší než na proliferaci M-SMC.

Tabulka 6

Látka	Koncentrace (M) 10 ⁻⁶	Inhibice (%)	
		Intima	Media
Testovací látka 1	36,4	98,1	6,3
Testovací látka 2	84,6	98,2	4,7
Testovací látka 3	100	100	31,5
Pravastatin	1,3	1,3	8,7

Příklad 3

Inhibiční účinek na spotřebu ³H-thymidinu v buňkách hladkého svalstva aortové intimy a medie (I-SMC a M-SMC).

Inhibiční účinky látky podle tohoto vynálezu na spotřebu ³H-thymidinu v I-SMC a M-SMC byly měřeny následujícími metodami.

M-SMC a I-SMC byly získány z aortové medie zdravého japonského králíka a z aortové intimy atherosklerotického japonského králíka jak uvedeno v příkladu 2. Po třech anebo čtyřech subkultivacích byly konfluentní buňky trypsinizovány a suspendovány v DME mediu obsahujícím 10 % FBS a antibiotikum tak, aby hustota buněk byla 40 000 buněk na ml. Po 4 dnech kultivace bylo medium nahrazeno kontrolním mediem anebo mediem obsahujícím testovací látku popsanou v příkladu 2 a v kultivaci bylo pokračováno 24 h. Pak bylo přidáno 1 μCi (37 MBq) ^3H -thymidinu a v kultivaci bylo pokračováno 3 h. Buňky byly promyty třikrát fyziologickým roztokem pufrovaným fosfátem (PBS) a opracovány vychlazenou 5%ní kyselinou trichloroctovou (TCA). Nerozpustná frakce byla promyta vychlazenou TCA a pak rozpuštěna ve vodném 0,5 M roztoku hydroxidu draselného. Radioaktivita ^3H byla měřena na kapalném scintilátoru a byl stanoven obsah bílkovin.

Získané výsledky byly počítány jako radioaktivita na 1 mg bílkoviny a vyjádřeny průměrnou hodnotou pro 3 jamky. Inhibice (%) byla počítána podle následujícího vztahu.

$$\text{Inhibice (\%)} = 100 - T/C \times 100$$

Výsledky jsou uvedeny v Tabulce 7. Látky podle tohoto vynálezu vykazovaly silný inhibiční účinek na spotřebu ^3H -thymidinu ve frakci v DNA v buňkách hladkého svalstva intimy a medie v porovnání se srovnávací látkou.

Tabulka 7

Látka	Koncentrace (M)	Inhibice (%)			
		Intima	Media	Intima	Media
		10^{-6}	10^{-5}	10^{-6}	10^{-5}
Testovací látka 1		32,2	83,1	46,7	90,8
Testovací látka 2		11,7	91,5	36,4	88,4
Testovací látka 3		69,9	94,1	53,6	92,2
Pravastatin		-7,0	-7,2	8,7	-34,3

Příklad 4

Inhibice adheze leukemických buněk (HL-60)

Inhibiční účinky látek podle tohoto vynálezu na adhezi HL-60 buněk byly měřeny následujícími metodami. HL-60 buňky byly pěstovány v RPMI mediu obsahujícím 10 % FBS a antibiotikum při 37 °C v atmosféře obsahující 95 % vzduchu a 5 % kyslíčnicku uhličitého a pak byly vysety to 6 jamek vícejamkové destičky v množství 2 ml na jamku při hustotě buněk 1 000 000 buněk na ml. Testovací látka rozpuštěná v DMSO byla přidána tak, aby výsledná koncentrace DMSO byla 0,2 % a pak byla provedena 48-h preinkubace. Pak bylo vyseto 500 000 buněk do 24 jamek vícejamkové destičky a byl přidán 0,02 M ethanolový roztok forbol myristát-acetátu v množství 1/250 (obj./obj.) do kultivačního media. V kultivaci pak bylo pokračováno 12 h. Po této době byly buňky promyty PBS a buňky přichycené ke stěnám jamky byly seškrábnuty, trypsinizovány a suspendovány v Isotonu. Počet buněk byl spočítán s pomocí Coulterova počítáče. V kontrolním pokuse byl přidán pouze DMSO.

Získané výsledky byly vyjádřeny jako průměrná hodnota počtu buněk ve třech jamkách v době preinkubace a inhibice (%) byla vypočítána podle následujícího vztahu.

$$\text{Inhibice (\%)} = 100 - T/C \times 100$$

kde T je počet buněk v mediu obsahujícím testovací látku a C počet buněk v kontrolním mediu. Výsledky jsou uvedeny v Tabulce 8. Látky podle tohoto vynálezu vykazovaly zřetelně silný inhibiční účinek na adhezi HL-60 buněk indukovanou v porovnání se srovnávací sloučeninou.

Tabulka 8

Látka	Koncentrace (M)	Inhibice (%)		
		10 ⁻⁷	10 ⁻⁶	10 ⁻⁵
Testovací látka 1		1,0	12,3	98,7
Testovací látka 3		4,8	92,2	96,4
Pravastatin				-2,8

Příklad 5

Inhibice adheze J774 makrofágů (J774-Mφ)

Inhibiční účinky látek podle tohoto vynálezu na adhezi J774-Mφ byly měřeny následujícími metodami.

Buňky v počtu 1 000 000 byly vysety do 6 jamek více-jamkové destičky a kultivovány v 1 ml media obsahujícího 10 % FBS a antibiotikum při 37 °C v atmosféře obsahující 95 % vzduchu a 5 % kyslíčnicku uhličitého 2 dny. Kultivace pak pokračovala s kontrolním mediem obsahujícím 0,2 % DMSO anebo s mediem obsahujícím testovací látku (48-h preinkubace). Buňky pak byly seškrábnuty s pomocí gumové tyčinky a byly suspendovány ve svrchu uvedeném mediu. Buňky v počtu 200 000 byly vysety do 24 jamek vícejamkové destičky a kultivovány 12 h. Pak byly buňky přichycené na stěnách jamky seškrábnuty s pomocí gumové tyčinky a jejich počet stanoven s pomocí Coulterova počítáče.

Získané výsledky byly vyjádřeny jako průměrná hodnota počtu buněk ve třech jamkách v době preinkubace pro každý případ a inhibice (%) adheze byla spočítána s pomocí následujícího vztahu.

$$\text{Inhibice (\%)} \text{ adheze} = 100 - T/C \times 100$$

kde T je počet buněk v mediu obsahujícím testovací látku a C počet buněk v kontrolním mediu. Výsledky jsou uvedeny v Tabulce 9. Látky podle tohoto vynálezu vykazovaly silné inhibiční účinky na adhezi J774-Mφ.

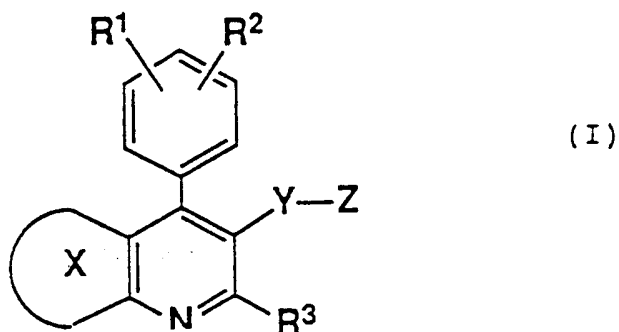
Tabulka 9

Látka	Koncentrace (M)	Inhibice (%)	
		10 ⁻⁶ M	10 ⁻⁵ M
Testovací látka 1		53,0	74,2
Testovací látka 2		92,2	92,4
Pravastatin		40,0	41,3
Simvastatin		48,5	48,6

Látky podle tohoto vynálezu mají inhibiční účinky na HMG-CoA reduktasu a inhibují atherosklerotické ztlustění intimy a tak se stávají užitečnými léky pro prevenci koronárních srdečních chorob jakými jsou angina pectoris, infarkt myokardu, reathenosa po PTCA, cerebrovaskulární kontrakce po subarachnoidním krvácení a uzavírací sklerozující arteritis.

P A T E N T O V Ě N Á R O K Y

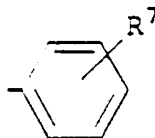
1. Inhibitor atherosklerotického ztlustění intimy, který obsahuje účinné množství látky vzorce (I)



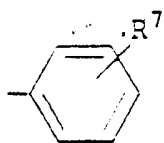
kde jádro X je fenyl, substituovaný fenyl nebo 5- či 6-členný heterocyklický aryl;

kde jak R^1 tak i R^2 , které jsou nezávislé na sobě, je vodík, C_1-8 alkyl, C_3-7 cykloalkyl, C_1-3 alkoxy, n -butoxy, i -butoxy, sek-butoxy, terc-butoxy, $R^{20}R^{21}N$ - (kde každý R^{20} i každý R^{21} , které jsou nezávislé na sobě, je vodík nebo C_1-3 alkyl), trifluormethyl, trifluormethoxy, difluormethoxy, fluor, chlor, brom, fenyl, fenoxo, benzyloxy, hydroxy, trimethylsilyloxy, difenyl-terc-butylysilyloxy, hydroxymethyl nebo $-O(CH_2)_eOR^{22}$ (kde R^{22} je vodík nebo C_1-3 alkyl a e je 1, 2 nebo 3) nebo kde R^1 a R^2 spolu tvoří $-CH=CH-CH=CH-$ nebo methylenedioxy a přitom jsou navzájem v o -poloze;

R^3 je vodík, C_1-8 alkyl, C_2-6 alkenyl, C_3-7 cykloalkyl, C_5-7 cykloalkenyl nebo



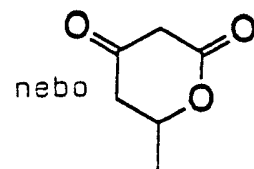
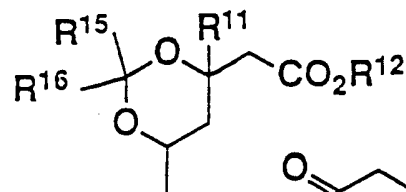
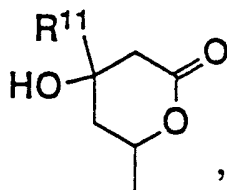
(kde R^7 je vodík, C_1-8 alkyl, C_1-8 alkoxy, C_1-3 alkylthio, chlor, brom, fluor, chlormethyl, trichlormethyl, trifluormethyl, trifluormethoxy, trichlormethoxy, difluormethoxy, fenoxo, benzyloxy, hydroxy, trimethylsilyloxy, difenyl-terc-butylysilyloxy nebo hydroxy- methyl) nebo C_1-3 alkyl substituovaný jedním



(kde R^7 je definován tak, jak uvedeno výše) a žádným, jedním, nebo dvěma C_{1-3} alkylly

Y je $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-CH_2-CH=CH-$, $-CH=CH-CH_2-$, $-C(CH_3)=CH-$ nebo $-CH=C(CH_3)-$

Z je $-Q-CH_2-W-CH_2-CO_2R^{12}$,



(kde Q je $-C(O)-$, $-COR^{13}$)₂ nebo $-CH(OH)-$,

W je $-C(O)-$, $-C(OR^{13})_2$ nebo $-C(R^{11})(OH)-$

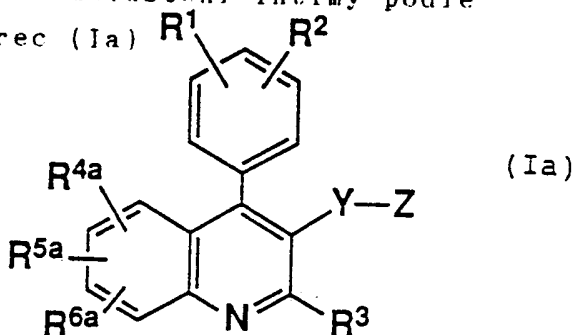
R^{11} je vodík nebo C_{1-3} alkyl.

R^{12} je vodík, R^{14} (kde R^{14} je alkyl chemicky nebo fyziologicky hydrolyzovatelné alkylesterové části molekuly), $NHR^{23}R^{24}R^{25}$ (kde jak R^{23} , tak i R^{24} a R^{25} je vodík nebo C_{1-4} alkyl), sodík, draslík nebo 1/2 vápník),

každý R^{13} je nezávisle primární anebo sekundární C_{1-6} alkyl anebo dva R^{13} spolu tvoří $-(CH_2)_2-$ nebo $-(CH_2)_3-$ a

každý R^{15} a R^{16} , které jsou nezávislé na sobě, je vodíkový atom nebo C_{1-3} alkyl, nebo R^{15} a R^{16} spolu tvoří $-(CH_2)_2-$ nebo $-(CH_2)_3-$.

2. Inhibitor atherosklerotického ztlustění intimy podle nároku 1, kde látka má vzorec (Ia)



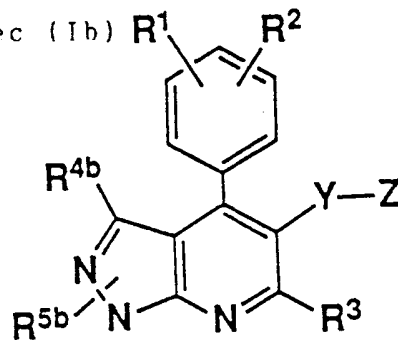
kde každý R^{4a} , R^{5a} a R^{6a} , které jsou nezávislé na sobě, je vodík, C_{1-6} alkyl, C_3-7 cykloalkyl, C_{1-3} alkoxy, n-butoxy, i-butoxy, sek-butoxy, $R^{26}R^{27}N-$ (kde každý R^{26} a R^{27} , které jsou nezávislé na sobě, je vodík nebo C_{1-3} alkyl), trifluor-methyl, trifluormethoxy, difluormethoxy, fluor, chlor, brom, fenyl, fenoxo, benzyloxy, hydroxy, trimethylsilyloxy, difenyl-terc-butylsilyloxy, hydroxymethyl nebo $-O(CH_2)_mOR^{28}$ (kde R^{28} je vodík, nebo C_{1-3} alkyl a kde m je 1, 2 nebo 3) nebo

R^{4a} a R^{5a} spolu tvoří -CH=CH-CH=CH- nebo

R^{4a} a R^{5a} spolu tvoří -OC(R²⁹)(R³⁰)O jestliže jsou navzájem v o-poloze a kde každý R²⁹ a R³⁰, které jsou nezávislé na sobě, je vodík nebo C₁₋₃ alkyl) a

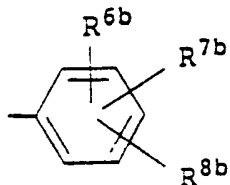
R¹, R², R³, Y a Z jsou definovány vzhledem ke vzorci (I).

3. Inhibitor atherosklerotického ztlustění intimy podle nároku 1, kde látka má vzorec (Ib)



(Ib)

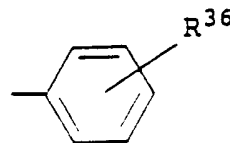
kde R^{4b} je vodík, C₁₋₈ alkyl, C₁₋₆ alkoxy, C₃₋₇ cykloalkyl, C₂₋₆ alkenyl, α- nebo β-naftyl, 2-, 3- nebo 4-pyridyl, 2- nebo 3-thienyl, 2- nebo 3-furyl, fluor, chlor, brom,



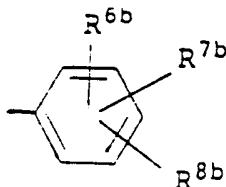
kde každý R^{6b}, R^{7b} a R^{8b}, které jsou nezávislé na sobě, je vodík, C₁₋₈ alkyl, C₁₋₈ alkoxy, C₁₋₃ alkylthio, chlor, brom, fluor, -NR³¹R³² (kde každý R³¹ a R³², které jsou nezávislé na sobě, je C₁₋₃ alkyl), chlormethyl, trichlormethyl, trifluormethyl, trifluormethoxy, trichlormethoxy, difluormethoxy, fenoxo, benzyloxy, hydroxy, trimethylsilyloxy, difenyl-terc-butylsilyloxy, hydroxymethyl nebo -O(CH₂)_nOR³³, (kde R³³ je vodík nebo C₁₋₃ alkyl a n je 1, 2 nebo 3), nebo

kde R^{8b} je vodík, R^{6b} a R^{7b} spolu tvoří -OC(R³⁴)(R³⁵)O- když jsou navzájem v o-poloze (kde každý R³⁴ a R³⁵, které jsou nezávislé na sobě, je vodík nebo C₁₋₃ alkyl) anebo

kde R^{7b} a R^{8b} jsou současně vodík, R^{6b} je

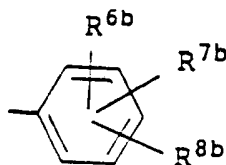


(kde R^{3b} je vodík, C_{1-4} alkyl, C_{1-3} alkoxy, trifluormethyl, chlor, brom nebo fluor), fenyl- C_{2-3} alkyl, v němž fenylová skupina může být substituována C_{1-4} alkylem, C_{1-3} alkoxy skupinou, fluorem, chlorem nebo bromem, nebo C_{1-3} alkyl substituovaný jedním radikálem vybraným ze skupiny zahrnující C_{1-3} alkoxy, naftyl a

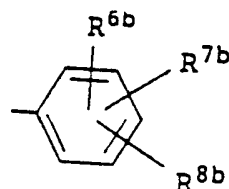


(kde R^{6b} , R^{7b} a R^{8b} jsou definovány tak jak uvedeno nahoře) a žádným, jedním nebo dvěma C_{1-8} alkyly;

R^{5b} je vázán na dusíkový atom v poloze 1 nebo 2 pyrazolpyridinového jádra a takový R^{5b} je vodík, C_{1-8} alkyl, C_{1-3} alkyl, substituovaný jedním až třemi fluorovými atomy, C_{3-7} cykloalkyl, α - nebo β -naftyl, 2-, 3- nebo 4-pyridyl, 2- nebo 3-thienyl, 2- nebo 3-furyl nebo



(kde R^{6b} , R^{7b} a R^{8b} jsou definovány jak uvedeno nahoře) nebo C_{1-3} alkyl substituovaný jedním radikálem vybraným ze skupiny zahrnující C_{1-3} alkoxy, hydroxy, naftyl a

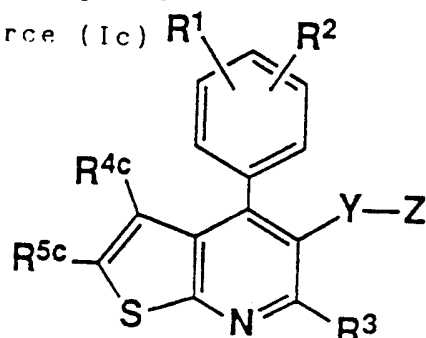


(kde R^{6b} , R^{7b} a R^{8b} jsou definovány jak uvedeno nahoře) a žádným, jedním nebo dvěma C_{1-8} alkyly a

R^1 , R^2 , R^3 a Y a Z jsou definovány podle vzorce (I).

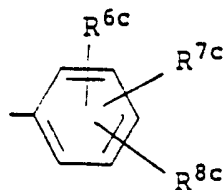
4. Inhibitor atherosklerotického ztlustění intimy podle nároku 1, kde látka je sloučenina podle vzorce (Ic)

(Ic)

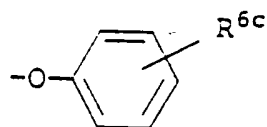


kde každý R^{4c} a R^{5c} , které jsou nezávislé na sobě, je

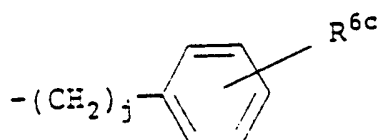
vodík, C₁₋₈ alkyl, C₂₋₈ alkenyl, C₃₋₇ cykloalkyl, C₁₋₆ alkoxy, fluor, chlor, brom a



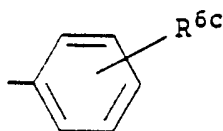
(kde každý R^{6c}, R^{7c} a R^{8c}, které jsou nezávislé na sobě, je vodík, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₃ alkoxy, C₃₋₇ cykloalkyl, trifluormethyl, fluor, chlor nebo brom), 2-, 3- nebo 4-pyridyl, 2- nebo 5-pyrimidyl, 2- nebo 3-thienyl, 2- nebo 3-furyl,



(kde R^{6c} je definován jak uvedeno nahoře), -NR³⁷R³⁸, kde každý R³⁷ a R³⁸, které jsou nezávislé na sobě, je vodík, C₁₋₄ alkyl,

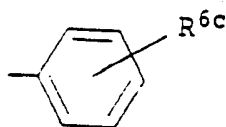


(kde j je 1, 2 nebo 3 a R^{6c} je definován jak uvedeno nahoře), nebo R³⁷ a R³⁸ spolu tvoří -(CH₂)_k-, (kde k je 3, 4 nebo 5)), C₁₋₃ alkyl substituovaný

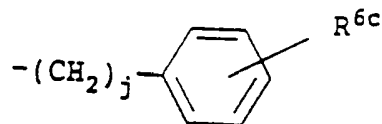


(kde R^{6c} je definován jak uvedeno nahoře) a žádným, jedním nebo dvěma C₁₋₃ alkyly nebo α- nebo β-naftylem; nebo

R^{4c} a R^{5c} spolu tvoří C₂₋₆ alkylen substituovaný žádným až třemi radikály vybranými ze skupiny zahrnující C₁₋₄ alkyl, C₃₋₇ cykloalkyl, fluor, chlor, a brom, a žádný nebo jeden radikál vybraný ze skupiny zahrnující



(kde R^{6c} je definován jak uvedeno nahoře) nebo $-(CHR^{39})_p-$
 $-A-(CHR^{40})_q$ (kde každý p a q je 0, 1, 2 nebo 3, A je
 $-C(R^{41})=C(R^{42})-$ (kde každý R^{41} a R^{42} je vodík nebo C₁₋₃
alkyl), $-O-$, $-S-$ nebo $-N(R^{43})-$ (kde R^{43} je vodík, C₁₋₄
alkyl) nebo



(kde R^{6c} a j jsou definovány jak uvedeno nahoře)), a kde
každý R^{39} a R^{40} , které jsou nezávislé na sobě, je vodík
nebo C₁₋₄ alkyl) nebo $-CH=CH-CH=CH-$ a

R^1 , R^2 , R^3 , Y a Z jsou definovány podle vzorce (I).

5. Inhibitor atherosklerotického ztlustění intimy podle
nároku 2, kde ve vzorci (Ia)

R^3 je vodík, methyl, ethyl, n-propyl, i-propyl,
n-butyl, i-butyl, sek-butyl, terc-butyl, n-pentyl,
i-pentyl, 1,2-dimethylpentyl, n-hexyl, n-heptyl, n-oktyl,
vinyl, n-propenyl, i-propenyl, 1-methyl-1-propenyl,
2-methyl-1-propenyl, 1,2-dimethyl-1-propenyl, c-propyl,
c-butyl, c-hexyl, 1-methylcyklopropyl,
2-methylcyklopropyl, fenyl, 2-methylfenyl, 3-methylfenyl,
4-methylfenyl, 2-chlorfenyl, 3-chlorfenyl, 4-chlorfenyl,
2-methoxyfenyl, 3-methoxyfenyl, 4-methoxyfenyl, 3,
4-dimethylfenyl, 3, 4-dichlorfenyl,
3-trifluormethylfenyl, benzyl, 4-chlorbenzyl,
4-methylbenzyl, 4-methoxybenzyl, 2-fenylethyl nebo
1-methylbenzyl

kde R^{5a} R^{6a} jsou současně vodík, R^{4a} je vodík,
5-fluor, 6-fluor, 7-fluor, 8-fluor, 5-chlor, 6-chlor,
7-chlor, 8-chlor, 5-brom, 6-brom, 7-brom, 8-brom,
5-methyl, 6-methyl, 7-methyl, 8-methyl, 5-methoxy,
6-methoxy, 7-methoxy, 8-methoxy, 5-trifluormethyl,
6-trifluormethyl, 7-trifluormethyl, 8-trifluormethyl,
6-trifluormethoxy, 6-difluormethoxy, 8-hydroxyethyl,
5-hydroxy, 6-hydroxy, 7-hydroxy, 8-hydroxy, 6-ethyl,
6-n-butyl nebo 7-dimethylamino nebo

kde R^{6a} je vodík, R^{4a} a R^{5a} spolu představují 6-chlor-8-methyl, 6-brom-7-methoxy, 6-methyl-7-chlor, 6-chlor-8-hydroxy, 5-methyl-2-hydroxy, 6-methoxy-7-chlor-, 6-chlor-7-methoxy, 6-hydroxy-7-chlor-, 6-chlor-7-hydroxy-, 6-chlor-8-brom, 5-chlor-6-hydroxy, 6-brom-8-chlor, 6-brom-8-hydroxy, 5-methyl-8-chlor, 7-hydroxy-8-chlor-, 6-brom-8-hydroxy-, 6-methoxy-7-methyl, 6-chlor-8-brom, 6-methyl-8-brom, 6,7-difluor-, 6,8-difluor, 6,7-methylendioxy, 6,8-dichlor, 5,8-dimethyl, 6,8-dimethyl, 6,7-dimethoxy, 6,7-diethoxy, 6,7-dibrom nebo 6,8-dibrom nebo

kde R^{4a}, R^{5a} a R^{6a} spolu představují 5,7-dimethoxy-8-hydroxy, 5,8-dichlor-6-hydroxy, 6,7,8-trimethoxy, 6,7,8-trimethyl, 6,7,8-trichlor, 5-fluor-6,8-dibrom, nebo 5-chlor-6,8-dibrom.

6. Inhibitor atherosklerotického ztluštění intimy podle nároku 3, kde ve vzorci (Ib)

R³ je vodík, methyl, ethyl, n-propyl, i-propyl, n-butyl, i-butyl, sek-butyl, terc-butyl, n-pentyl, i-pentyl, 1,2-dimethylpentyl, n-hexyl, n-heptyl, n-oktyl, vinyl, n-propenyl, i-propenyl, 1-methyl-1-propenyl, 2-methyl-1-propenyl, 1,2-dimethyl-1-propenyl, c-propyl, c-butyl, c-hexyl, 1-methylcyklopropyl, 2-methylcyklopropyl, fenyl, 2-methylfenyl, 3-methylfenyl, 4-methylfenyl, 2-chlorfenyl, 3-chlorfenyl, 4-chlorfenyl, 2-methoxyfenyl, 3-methoxyfenyl, 4-methoxyfenyl, 3,4-dimethylfenyl, 3,4-dichlorfenyl, 3-trifluormethylfenyl, benzyl, 4-chlorbenzyl, 4-methylbenzyl, 4-methoxybenzyl, 2-fenylethyl nebo 1-methylbenzyl

R^{4b} je vodík, methyl, ethyl, n-propyl, i-propyl, n-butyl, i-butyl, sek-butyl, terc-butyl, cyklopropyl, cyklohexyl, fenyl, 2-, 3- nebo 4-fluorfenyl, 2-, 3- nebo 4-chlorfenyl, 2-, 3-, nebo 4-bromfenyl, 2-, 3- nebo 4-tolyl, 2-, 3- nebo 4-methoxyfenyl, 2-, 3-, nebo 4-trifluormethylfenyl, 2-, 3- nebo 4-chlormethyl, 3- nebo 4-ethoxyfenyl, 4-(2-methylbutyl)fenyl, 4-n-heptylfenyl,

4-n-oktylfenyl, 4-n-pentylfenyl, 4-n-hexylfenyl,
4-n-propylfenyl, 4-n-butyfenyl, 4-terc-butyfenyl,
4-n-butoxyfenyl, 4-pentyloxyfenyl, 4-n-hexyloxyfenyl,
4-n-heptyloxyfenyl, 4-n-oktyloxyfenyl, 4-fenoxyfenyl,
4-bifenyl, 4-trichlormethoxyfenyl, 2,4-difluorfenyl, 2,
6-difluorfenyl, 2,3-difluorfenyl, 3,5-difluorfenyl, 2,
5-difluorfenyl, 3,4-difluorfenyl, 2,4-dichlorfenyl, 2,
6-dichlorfenyl, 2,3-dichlorfenyl, 2,5-dichlorfenyl, 3,
5-dichlorfenyl, 3,4-dichlorfenyl, 2,3-dimethylfenyl, 2,
5-dimethylfenyl, 2,6-dimethylfenyl, 3,4-dimethylfenyl, 2,
5-dimethoxyfenyl, 2,6-dimethoxyfenyl, 2,4-dimethoxyfenyl,
3,4-dimethoxyfenyl, 3,5-dimethoxyfenyl, 3,5-bis(tri-
fluormethyl)fenyl, 3,4-methylendioxyfenyl, 2,4,6-tri-
methoxyfenyl, 3,4,5-trimethylfenyl, nebo 2,4,
6-triisopropylfenyl

kde R^{5b} je skupina navázaná na dusíkový atom v poloze
1 pyrazolopyridinového jádra a je methyl, ethyl,
n-propyl, i-propyl, n-butyl, i-butyl, sek-butyl,
terc-butyl, 2,2,2-trifluorethyl, 2-hydroxyethyl, cyklohe-
xyl, benzyl, 2-chlorbenzyl, 2-hydroxybenzyl,
3-trifluormethylbenzyl, 2-fenylethyl, fenyl, 2-, 3, nebo
4-chlorfenyl, 2-, 3- nebo 4-bromfenyl, 2-, 3- nebo
4-fluorfenyl, 2-, 3- nebo 4-tolyl, 2-, 3- nebo
4-trifluormethylfenyl, 3- nebo 4-methoxyfenyl,
2-hydroxyfenyl, 4-isopropylfenyl, 4-terc-butyfenyl,
4-trifluormethoxyfenyl, 2,3-dichlorfenyl, 2,
4-dichlorfenyl, 2,5-dichlorfenyl, 2,6-dichlorfenyl, 3,
4-dichlorfenyl, 3,5-dichlorfenyl, 2,4,6-trichlorfenyl, 2,
3,4-trichlorfenyl, 2,4-difluorfenyl, 3,
5-bis-(trifluormethyl)fenyl, 3-chlor-4-tolyl,
4-chlor-2-tolyl, 2-chlor-6-tolyl, 2-chlor-6-fluorfenyl,
2-chlor-5-trifluormethylfenyl, 3-chlor-4-fluorfenyl,
4-brom-3-chlorfenyl, 2-chlor-4-trifluormethylfenyl,
3-fluor-6-tolyl, α -naftyl, 2-pyridyl,
3-methyl-5-trifluormethyl-2-pyridyl, 4-pyridyl nebo 2,
6-dichlor-4-pyridyl

7. Inhibitor atherosklerotického ztluštění intimy podle nároku 4, kde ve vzorci (Ic)

R³ je vodík, methyl, ethyl, n-propyl, i-propyl, n-butyl, i-butyl, sek-butyl, terc-butyl, n-pentyl, i-pentyl, 1,2-dimethylpentyl, n-hexyl, n-heptyl, n-oktyl, vinyl, n-propenyl, i-propenyl, 1-methyl-1-propenyl, 2-methyl-1-propenyl, 1,2-dimethyl-1-propenyl, c-propyl, c-butyl, c-hexyl, 1-methylcyklopropyl, 2-methylcyklopropyl, fenyl, 2-methylfenyl, 3-methylfenyl, 4-methylfenyl, 2-chlorfenyl, 3-chlorfenyl, 4-chlorfenyl, 2-methoxyfenyl, 3-methoxyfenyl, 4-methoxyfenyl, 3, 4-dimethylfenyl, 3,4-dichlorfenyl, 3-trifluormethylfenyl, benzyl, 4-chlorbenzyl, 4-methylbenzyl, 4-methoxybenzyl, 2-fenylethyl nebo 1-methylbenzyl

kde jak R^{4c} tak i R^{5c}, které jsou nezávislé na sobě, je vodík, methyl, ethyl, n-propyl, i-propyl, n-butyl, i-butyl, sek-butyl, terc-butyl, n-pentyl, 1, 2-dimethylpentyl, n-hexyl, n-heptyl, n-oktyl, cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl, cyklohexyl, 2-methylcyklohexyl, cykloheptyl, cyklopropylmethyl, vinyl, 1-methylvinyl, 1-propenyl, allyl, 1-methyl-1-propenyl, 1-methyl-2-propenyl, 2-methyl-2-propenyl, 2-butenyl, 1-ethylvinyl, 1, 2-dimethyl-1-propenyl, 1,2-dimethyl-2-propenyl, 1-ethyl-1-propenyl, 1-ethyl-2-propenyl, 1-methyl-1-butenyl, 1-methyl-2-butenyl, 2-methyl-1-butenyl, 1-i-propylvinyl, 1-methyl-1-pentenyl nebo fenyl nebo

R^{4c} a R^{5c} spolu tvoří ethylen, trimethylen, tetramethylen, pentamethylen, methyltetramethylen, chlor-tetramethylen nebo fenyltetramethylen

8. Inhibitor atherosklerotického ztluštění intimy, který obsahuje účinné množství (E)-3,5-dihydroxy-7-[4'-(4''-fluorfenyl)-2'-cyklopropylchinolin-3'-yl]hept-6-en kyseliny, sloučenina, která má takovouto karboxylovou kyselinu kondenzovanou v poloze 5 tak, že vytváří lakton, sodnou nebo vápenatou sůl takovéto karboxylové kyseliny nebo

C₁₋₃ alkyl ester takovéto karboxylové kyseliny.

9. Inhibitor atherosklerotického ztlustění intimy, který obsahuje účinné množství (E)-3,5-dihydroxy-7-[6'-cyklopropyl-4'-(4''-fluorfenyl)-1'3'-dimethylpyrazol[3,4b]-pyridin-5'-yl]hept-6-en kyseliny, sloučenina mající takovou karboxylovou kyselinu kondenzovanou s hydroxylem v pozici 5 tak, že vytváří lakton, sodnou nebo vápenatou sůl takovéto karboxylové kyseliny nebo C₁₋₃ alkyl ester takovéto karboxylové kyseliny.

10. Inhibitor atherosklerotického ztlustění intimy, který obsahuje účinné množství (E)-3,5-dihydroxy-7-[6'-cyklopropyl-3'-ethyl-4'-(4''-fluorfenyl)-2'-methylthieno[2,3-b]pyridin-5'-yl]hept-6-en kyseliny, sloučenina mající takovouto karboxylovou kyselinu kondenzovanou v pozici 5 tak, že vytváří lakton, sodnou nebo vápenatou sůl takovéto karboxylové kyseliny nebo C₁₋₃ alkyl ester takovéto karboxylové kyseliny.

Obt pro alinaci:

3027-92

chem.vzorecT:

