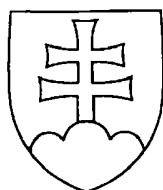


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) **SK**



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PATENTOVÁ PRIHLÁŠKA

- (22) Dátum podania prihlášky: **26. 5. 2001**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **100 28 175.3**
101 16 768.7
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **9. 6. 2000**
4. 4. 2001
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **DE, DE**
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **2. 5. 2003**
Vestník ÚPV SR č.: **5/2003**
(62) Číslo pôvodnej prihlášky
v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky
podľa PCT: **PCT/EP01/06030**
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky
podľa PCT: **WO01/94300**

(11), (21) Číslo dokumentu:

1725-2002

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁷ :

C07C275/34,
C07D295/08,
C07D307/38,
A61K 31/19,
A61K 31/215,
A61K 31/34,
A61P 3/10

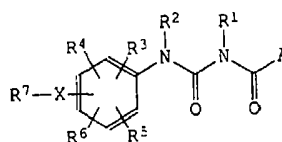
(71) Prihlasovateľ: **AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH, Frankfurt, DE;**

(72) Pôvodca: **Defossa Elisabeth, Idstein, DE;**
Klabunde Thomas, Frankfurt, DE;
Burger Hans-Joerg, Hofheim, DE;
Herling Andreas, Bad Camberg, DE;
Baringhaus Karl-Heinz, Wölfersheim, DE;

(74) Zástupca: **Chmelíková Jana, RNDr., Bratislava, SK;**

(54) Názov: **Deriváty acylfenylmočoviny, spôsoby ich výroby a použitie ako liečivo**

(57) Anotácia:
Opisujú sa deriváty acylfenylmočoviny, ich fyziologicky prijateľné soli a ich fyziologicky funkčné deriváty. Tieto zlúčeniny zodpovedajú všeobecnému vzorcu (I), kde zvyšky majú význam uvedený v patentových nárokoch. Opisuje sa tiež spôsob výroby týchto zlúčenín, ako aj spôsob výroby farmaceutických prípravkov obsahujúcich tieto zlúčeniny ako účinnú zložku. Uvedené zlúčeniny a prípravky s ich obsahom sa môžu použiť pri liečení napríklad diabetes typu II.



(I)

Deriváty acylfenylmočoviny, spôsoby ich výroby a použitie ako liečivo

Oblasť techniky

Vynález sa týka derivátov acylfenylmočoviny, ako aj ich fyziologicky prijateľných solí a fyziologicky funkčných derivátov.

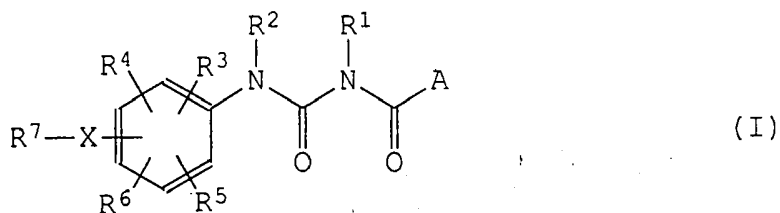
Doterajší stav techniky

V doterajšom stave techniky sa opísali deriváty acylfenylmočovín ako insekticídy (EP 0 136 745, EP 0 167 197, DE 29 26 480, J. Agric. Food Chem. 47, 3116-3424 (1999)).

Podstata vynálezu

Úlohou vynálezu je poskytnúť zlúčeniny, ktoré by sa mohli použiť pre ich terapeutický účinok na znižovanie krvného cukru.

Vynález sa zaoberá zlúčeninami všeobecného vzorca I,



kde

A znamená fenyl, naftyl, kde fenylový alebo naftylový zvyšok môže byť až trikrát substituovaný s F, Cl, Br, skupinou OH, skupinou CF₃, skupinou NO₂, skupinou CN, skupinou OCF₃, O-(C₁-C₆)-alkylovou skupinou, O-(C₁-C₆)-alkenylovou skupinou, O-(C₁-C₆)-alkinylovou skupinou, S-(C₁-C₆)-alkylovou skupinou, S-(C₁-C₆)-alkenylovou skupinou, S-(C₁-C₆)-alkinylovou skupinou,

nou, $\text{SO}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -alkylovou skupinou, $\text{SO}_2-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -alkylovou skupinou, skupinou SO_2NH_2 , (C_1-C_6) -alkylovou skupinou, (C_1-C_6) -alkenylovou skupinou, (C_1-C_6) -alkinylovou skupinou, (C_3-C_7) -cykloalkylovou skupinou, (C_3-C_7) -cykloalkyl- (C_1-C_4) -alkylénovou skupinou, skupinou (C_0-C_6) -alkylén- COOH , (C_0-C_6) -alkylén- $\text{COO}(\text{C}_1-\text{C}_7)$ -alkylovou skupinou, skupinou CONH_2 , $\text{CONH}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -alkylovou skupinou, skupinou $\text{CON}[(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-alkyl}]_2$, $\text{CONH}(\text{C}_3-\text{C}_6)$ -cykloalkylovou skupinou, skupinou (C_0-C_6) -alkylén- NH_2 , (C_0-C_6) -alkylén- $\text{NH}(\text{C}_2-\text{C}_6)$ -alkylovou skupinou, skupinou (C_0-C_6) -alkylén- $\text{N}[(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-alkyl}]_2$, $\text{NHCO}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -alkylovou skupinou, NHCO -fenylovou skupinou, NHSO_2 -fenylovou skupinou, kde fenylový kruh môže byť až dvakrát substituovaný s F, Cl, skupinou CN, skupinou OH, (C_1-C_6) -alkylovou skupinou, $\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -alkylovou skupinou, skupinou CF_3 , skupinou OCF_3 , skupinou COOH , $\text{COO}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -alkylovou skupinou alebo skupinou CONH_2 ;

R^1 , R^2 sú nezávisle od seba vodík, (C_1-C_6) -alkylová skupina, $\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -alkylová skupina, $\text{CO}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -alkylová skupina, $\text{COO}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -alkylová skupina, skupina (C_1-C_6) -alkylén- COOH , (C_1-C_6) -alkylén- $\text{COO}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -alkylová skupina;

R^3 , R^4 , R^5 , R^6 sú nezávisle od seba H, F, Cl, Br, skupina OH, skupina CF_3 , skupina NO_2 , skupina CN, skupina OCF_3 , $\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -alkylová skupina, $\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -alkenylová skupina, $\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -alkinylová skupina, $\text{S}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -alkylová skupina, $\text{S}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -alkenylová skupina, $\text{S}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -alkinylová skupina, $\text{SO}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -alkylová skupina, $\text{SO}_2-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -alkylová skupina, skupina SO_2NH_2 , (C_1-C_6) -alkylová skupina, (C_1-C_6) -alkenylová skupina, (C_1-C_6) -alkinylová skupina, (C_3-C_7) -cykloalkylová skupina, (C_3-C_7) -cykloalkyl- (C_1-C_4) -alkylénová skupina, skupina COOH , $\text{COO}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -alkylová skupina, skupina CONH_2 , $\text{CONH}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -alkylová skupina, skupina $\text{CON}[(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-alkyl}]_2$, $\text{CONH}(\text{C}_3-\text{C}_7)$ -cykloalkylová skupina, skupina NH_2 , $\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -alkylová skupina, skupina $\text{N}[(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-alkyl}]_2$, $\text{NHCO}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -alkylová skupina, NHCO -fenylová skupina, NHSO_2 -fenylová

skupina, kde fenylový kruh môže byť až dvakrát substituovaný s F, Cl, skupinou CN, skupinou OH, (C_1-C_6) alkylovou skupinou, $O-(C_1-C_6)$ -alkylovou skupinou, skupinou CF_3 , skupinou OCF_3 , skupinou $COOH$, $COO(C_1-C_6)$ -alkylovou skupinou alebo skupinou $CONH_2$;

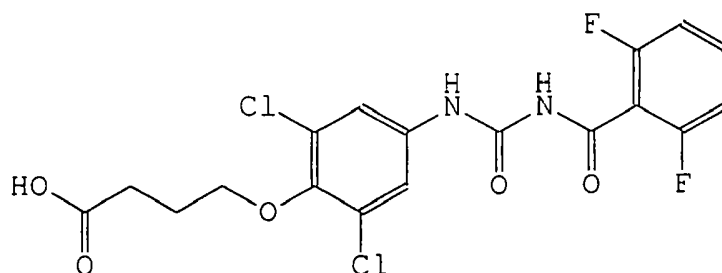
X je O, S;

R^7 je (C_1-C_{10}) -alkylén- $COOH$ skupina, (C_6-C_{10}) -alkylén- $COO(C_1-C_6)$ -alkylová skupina, skupina (C_1-C_{10}) -alkylén- $CONH_2$, (C_1-C_{10}) -alkylén- $CONH(C_1-C_6)$ -alkylová skupina, skupina (C_1-C_{10}) -alkylén- $CON[(C_1-C_6)$ -alkyl] $_2$, skupina (C_1-C_{10}) -alkylén- NH_2 , (C_1-C_{10}) -alkylén- $NH(C_1-C_6)$ -alkylová skupina, skupina (C_1-C_{10}) -alkylén- $N[(C_1-C_6)$ -alkyl] $_2$, skupina (C_1-C_{10}) -alkylén-B;

B je (C_3-C_7) -cykloalkyl, pyrolyl, imidazoly, tiazoly, azetidiny, tienyl, piperidyl, pyrrolidiny, morfoliny, pyridylmetyl alebo furyl, kde cykloalkylová, fenylová, pyrilylová, imidazolylová, tiazolylová, azetidinylová, tienylmetylová, piperidylová, pyrrolidinylová, morfolinylová, pyridylová alebo furylová skupina môže byť až dvakrát substituovaná s Cl, F, skupinou CN, skupinou CF_3 , skupinou OCF_3 , skupinou $COOH$, $COO(C_1-C_6)$ -alkylovou skupinou, skupinou $CONH_2$, $CONH(C_1-C_6)$ -alkylovou skupinou, skupinou $CON[(C_1-C_6)$ -alkyl] $_2$, (C_1-C_6) -alkylovou skupinou, skupinou OH, $O-(C_1-C_6)$ alkylovou skupinou;

ako aj ich fyziologicky prijateľné soli,

s výnimkou zlúčenín vzorca



ako aj zlúčenín všeobecného vzorca I, kde substituenty súčasne

znamenaajú

- A fenyl;
 X O;
 R^1 H;
 R^7 (C_1-C_4) -alkyl-B;
 B (C_3-C_7) -cykloalkyl, heteroaryl.

Výhodné sú zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde

- A znamená fenyl, naftyl, kde fenylový alebo naftylový zvyšok môže byť až trikrát substituovaný s F, Cl, Br, skupinou OH, skupinou CF_3 , skupinou NO_2 , skupinou CN, skupinou OCF_3 , O- (C_1-C_6) alkylovou skupinou, O- (C_1-C_6) -alkenylovou skupinou, O- (C_1-C_6) -alkinylovou skupinou, S- (C_1-C_6) -alkylovou skupinou, S- (C_1-C_6) alkenylovou skupinou, S- (C_1-C_6) -alkinylovou skupinou, SO- (C_1-C_6) -alkylovou skupinou, SO_2 - (C_1-C_6) -alkylovou skupinou, skupinou SO_2NH_2 , (C_1-C_6) -alkylovou skupinou, (C_1-C_6) -alkenylovou skupinou, (C_1-C_6) -alkinylovou skupinou, (C_3-C_7) -cykloalkylovou skupinou, (C_3-C_7) -cykloalkyl- (C_1-C_4) -alkylénovou skupinou, skupinou (C_0-C_6) -alkylén-COOH, (C_0-C_6) -alkylén-COO (C_1-C_6) -alkylovou skupinou, skupinou $CONH_2$, $CONH(C_1-C_6)$ -alkylovou skupinou, skupinou $CON[(C_1-C_6)$ -alkyl] $_2$, $CONH(C_3-C_7)$ -cykloalkylovou skupinou, skupinou (C_0-C_6) -alkylén- NH_2 , (C_0-C_6) alkylén- $NH(C_2-C_6)$ -alkylovou skupinou, skupinou (C_0-C_6) -alkylén- $N[(C_1-C_6)$ -alkyl] $_2$, $NHCO$ - (C_1-C_6) -alkylovou skupinou, $NHCO$ -fenylovou skupinou, $NHSO_2$ -fenylovou skupinou, kde fenylový kruh môže byť až dvakrát substituovaný s F, Cl, skupinou CN, skupinou OH, (C_1-C_6) -alkylovou skupinou, O- (C_1-C_6) -alkylovou skupinou, skupinou CF_3 , skupinou OCF_3 , skupinou $COOH$, $COO(C_1-C_6)$ -alkylovou skupinou alebo skupinou $CONH_2$;
- R^1 , R^2 sú nezávisle od seba vodík, (C_1-C_6) -alkylová skupina, O- (C_1-C_6) -alkylová skupina, CO- (C_1-C_6) alkylová skupina, $COO(C_1-C_6)$ -alkylová skupina, skupina (C_1-C_6) -alkylén-COOH,

(C₁-C₆)-alkylén-COO(C₁-C₆)-alkylová skupina;

R³, R⁴, R⁵, R⁶ sú nezávisle od seba H, F, Cl, Br, skupina OH, skupina CF₃, skupina NO₂, skupina CN, skupina OCF₃, O-(C₁-C₆)-alkylová skupina, O-(C₁-C₆)-alkenylová skupina, O-(C₁-C₆)-alkinylová skupina, S-(C₁-C₆)-alkylová skupina, S-(C₁-C₆)-alkenylová skupina, S-(C₁-C₆)-alkinylová skupina, SO-(C₁-C₆)-alkylová skupina, SO₂-(C₁-C₆)-alkylová skupina, skupina SO₂NH₂, (C₁-C₆)-alkylová skupina, (C₁-C₆)-alkenylová skupina, (C₁-C₆)-alkinylová skupina, (C₃-C₇)-cykloalkylová skupina, (C₃-C₇)-cykloalkyl-(C₁-C₄)-alkylénová skupina, skupina COOH, COO(C₁-C₆)-alkylová skupina, skupina CONH₂, CONH(C₁-C₆)-alkylová skupina, skupina CON[(C₁-C₆)-alkyl]₂, CONH(C₃-C₇)-cykloalkylová skupina, skupina NH₂, NH(C₁-C₆)-alkylová skupina, skupina N[(C₁-C₆)-alkyl]₂, NHCO-(C₁-C₆)-alkylová skupina, NHCO-fenylová skupina, NHSO₂-fenylová skupina, kde fenylový kruh môže byť až dvakrát substituovaný s F, Cl, skupinou CN, skupinou OH, (C₁-C₆)-alkylovou skupinou, O-(C₁-C₆)-alkylovou skupinou, skupinou CF₃, skupinou OCF₃, skupinou COOH, COO(C₁-C₆)-alkylovou skupinou alebo skupinou CONH₂;

X je O, S;

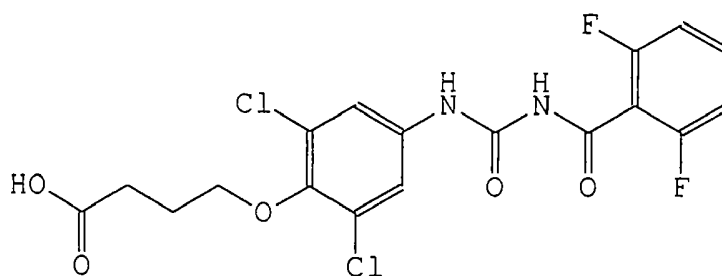
R⁷ je skupina (C₁-C₁₀)-alkylén-COOH, (C₆-C₁₀)-alkylén-COO(C₁-C₆)-alkylová skupina, skupina (C₁-C₁₀)-alkylén-CONH₂, (C₁-C₁₀)-alkylén-CONH-(C₁-C₆)-alkylová skupina, skupina (C₁-C₁₀)-alkylén-CON[(C₁-C₆)-alkyl]₂, skupina (C₁-C₁₀)-alkylén-NH₂, (C₁-C₁₀)-alkylén-NH(C₁-C₆)-alkylová skupina, skupina (C₁-C₁₀)-alkylén-N[(C₁-C₆)-alkyl]₂, skupina (C₁-C₁₀)-alkylén-B;

B je (C₃-C₇)-cykloalkyl, pyrolyl, imidazolylyl, tiazolylyl, azetidinylyl, tienylmetyl, piperidyl, pyrrolidinylyl, morfolinylyl, pyridylmetyl alebo furyl, kde cykloalkylová, fenylová, pyrolylová, imidazolylová, tiazolylová, azetidinylová, tienylová, piperidylová, pyrrolidinylová, morfolinylová, pyridylová alebo furylová skupina môže byť až dvakrát substituovaná s Cl, F, skupinou CN, skupinou CF₃, skupinou OCF₃, skupinou

COOH, COO(C₁-C₆)-alkylovou skupinou, skupinou CONH₂, CONH-(C₁-C₆)-alkylovou skupinou, skupinou CON[(C₁-C₆)-alkyl]₂, (C₁-C₆)-alkylovou skupinou, skupinou OH, O-(C₁-C₆)-alkylovou skupinou;

ako aj ich fyziologicky prijateľné soli,

s výnimkou zlúčenín vzorca



ako aj zlúčenín všeobecného vzorca I, kde substituenty súčasne znamenajú

A fenyl;

X O;

R¹ H;

R⁷ (C₁-C₄)-alkyl-B;

B (C₃-C₇)-cykloalkyl, heteroaryl.

Obzvlášť výhodné sú zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde

A je fenyl, kde fenylový zvyšok môže byť až dvakrát substituovaný s F, Cl, Br, O-(C₁-C₆)-alkylovou skupinou;

R¹, R² sú nezávisle od seba vodík, (C₁-C₆)-alkylová skupina, CO-(C₁-C₆)-alkylová skupina;

R³, R⁴, R⁵, R⁶ sú nezávisle od seba vodík, Cl, F, (C₁-C₆)-alkylová skupina, O-(C₁-C₆)-alkylová skupina, -COO(C₁-C₆)-alkylová skupina;

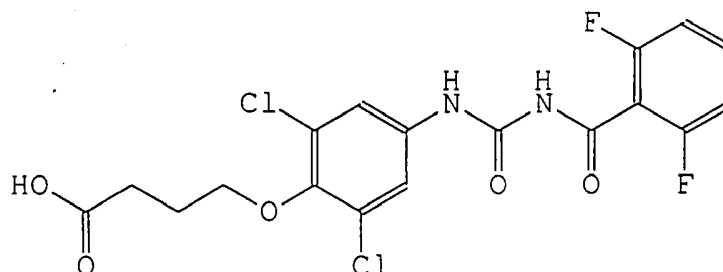
X je O;

R⁷ je skupina (C₁-C₁₀)-alkylén-COOH, (C₆-C₁₀)-alkylén-COO(C₁-C₆)-

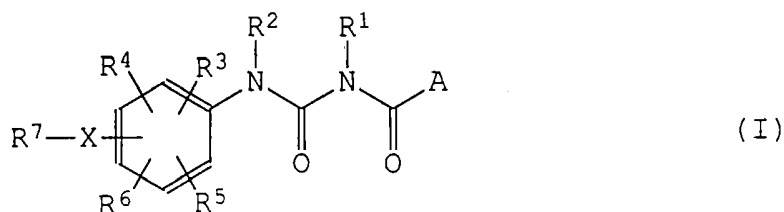
-alkylová skupina, skupina (C₁-C₁₀)-alkylén-CONH₂;

ako aj ich fyziologicky prijateľné soli,

s výnimkou zlúčenín vzorca



Vynález sa ďalej zaoberá spôsobom použitia zlúčenín všeobecného vzorca I



kde

A je fenyl, naftyl, kde fenylový alebo naftylový zvyšok môže byť až trikrát substituovaný s F, Cl, Br, skupinou CH₃, skupinou CF₃, skupinou NO₂, skupinou CN, skupinou OCF₃, O-(C₁-C₆)-alkylovou skupinou, O-(C₁-C₆)-alkenylovou skupinou, O-(C₁-C₆)-alkinylovou skupinou, S-(C₁-C₆)-alkylovou skupinou, S-(C₁-C₆)-alkenylovou skupinou, S-(C₁-C₆)-alkinylovou skupinou, SO-(C₁-C₆)-alkylovou skupinou, SO₂-(C₁-C₆)-alkylovou skupinou, skupinou SO₂NH₂, (C₁-C₆)-alkylovou skupinou, (C₁-C₆)-alkenylovou skupinou, (C₁-C₆)-alkinylovou skupinou, (C₃-C₇)-cykloalkylovou skupinou, (C₃-C₇)-cykloalkyl-(C₁-C₄)-alkylénovou skupinou, skupinou (C₀-C₆)-alkylén-COOH, (C₀-C₆)-alkylén-COO(C₁-C₆)-alkylovou skupinou, skupinou CONH₂, CONH(C₁-C₆)-alkylovou skupinou, skupinou CON[(C₁-C₆)-alkyl]₂, CONH(C₃-C₇)-cykloalkylovou skupinou, skupinou

(C₀-C₆)-alkylén-NH₂, (C₀-C₆)-alkylén-NH(C₁-C₆)-alkylovou skupinou, skupinou (C₀-C₆)-alkylén-N[(C₁-C₆)-alkyl]₂, NHCO-(C₁-C₆)-alkylovou skupinou, NHCO-fenylovou skupinou, NHSO₂-fenylovou skupinou, kde fenylový kruh môže byť až dvakrát substituovaný s F, Cl, skupinou CN, skupinou OH, (C₁-C₆)-alkylovou skupinou, O-(C₁-C₆)-alkylovou skupinou, skupinou CF₃, skupinou OCF₃, skupinou COOH, COO(C₁-C₆)-alkylovou skupinou alebo skupinou CONH₂;

R¹, R² sú nezávisle od seba vodík, (C₁-C₆)-alkylová skupina, O-(C₁-C₆)-alkylová skupina, CO-(C₁-C₆)-alkylová skupina, COO(C₁-C₆)-alkylová skupina, skupina (C₁-C₆)-alkylén-COOH, (C₁-C₆)-alkylén-COO-(C₁-C₆)-alkylová skupina;

R³, R⁴, R⁵, R⁶ sú nezávisle od seba H, F, Cl, Br, skupina OH, skupina CF₃, skupina NO₂, skupina CN, skupina OCF₃, O-(C₁-C₆)-alkylová skupina, O-(C₁-C₆)-alkenylová skupina, O-(C₁-C₆)-alkinylová skupina, S-(C₁-C₆)-alkylová skupina, S-(C₁-C₆)-alkenylová skupina, S-(C₁-C₆)-alkinylová skupina, SO-(C₁-C₆)-alkylová skupina, SO₂-(C₁-C₆)-alkylová skupina, skupina SO₂NH₂, (C₁-C₆)-alkylová skupina, (C₁-C₆)-alkenylová skupina, (C₁-C₆)-alkinylová skupina, (C₃-C₇)-cykloalkylová skupina, (C₃-C₇)-cykloalkyl-(C₁-C₄)-alkylénová skupina, skupina COOH, COO(C₁-C₆)-alkylová skupina, skupina CONH₂, CONH(C₁-C₆)-alkylová skupina, skupina CON[(C₁-C₆)-alkyl]₂, CONH(C₃-C₇)-cykloalkylová skupina, skupina NH₂, NH(C₁-C₆)-alkylová skupina, skupina N[(C₁-C₆)-alkyl]₂, NHCO-(C₁-C₆)-alkylová skupina, NHCO-fenylová skupina, NHSO₂-fenylová skupina, kde fenylový kruh môže byť až dvakrát substituovaný s F, Cl, skupinou CN, skupinou OH, (C₁-C₆)-alkylovou skupinou, O-(C₁-C₆)-alkylovou skupinou, skupinou CF₃, skupinou OCF₃, skupinou COOH, COO(C₁-C₆)-alkylovou skupinou alebo skupinou CONH₂;

X je O, S;

R⁷ je skupina (C₁-C₁₀)-alkylén-COOH, (C₆-C₁₀)-alkylén-COO(C₁-C₆)-alkylová skupina, skupina (C₁-C₁₀)-alkylén-CONH₂, (C₁-C₁₀)-

-alkylén-CONH(C₁-C₆)-alkylová skupina, skupina (C₁-C₁₀)-alkylén-CON[(C₁-C₆)-alkyl]₂, skupina (C₁-C₁₀)-alkylén-NH₂, (C₁-C₁₀)-alkylén-NH(C₁-C₆)-alkylová skupina, skupina (C₁-C₁₀)-alkylén-N[(C₁-C₆)-alkyl]₂, skupina (C₁-C₁₀)-alkylén-B;

B je (C₃-C₇)-cykloalkyl, fenyl, pyrolyl, imidazolyl, tiazolyl, azetidiny, tienyl, piperidyl, pyrrolidiny, morfoliny, pyridyl alebo furyl, kde cykloalkylová, fenylová, pyrolylová, imidazolylová, tiazolylová, azetidinylová, tienylová, piperidylová, pyrrolidinylová, morfolinylová, pyridylová alebo furylová skupina môže byť až dvakrát substituovaná s Cl, F, skupinou CN, skupinou CF₃, skupinou OCF₃, skupinou COOH, COO(C₁-C₆)-alkylovou skupinou, skupinou CONH₂, CONH(C₁-C₆)-alkylovou skupinou, skupinou CON[(C₁-C₆)-alkyl]₂, (C₁-C₆)-alkylovou skupinou, skupinou OH, O-(C₁-C₆)-alkylovou skupinou;

ako aj ich fyziologicky prijateľné soli na výrobu liečiv na znižovanie hladiny krvného cukru a liečenie diabetes typu II.

Vynález zahŕňa zlúčeniny všeobecného vzorca I v ich racemických formách, zmesiach racemátov a ich enantiomérnych formách, ako aj ich diastereoizoméry a ich zmesi.

Alkylové zvyšky v substituentoch R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, A a B môžu byť rovné alebo rozvetvené.

Farmaceuticky prijateľné soli sú vďaka ich zvýšenej rozpustnosti vo vode na medicínalné využitie vhodnejšie než východiskové prípadne bázičné zlúčeniny. Tieto soli musia obsahovať farmaceuticky prijateľný anión alebo kation. Vhodné farmaceuticky prijateľné soli zlúčenín podľa tohto vynálezu zahŕňajú soli anorganických kyselín ako sú kyselina chlorovodíková, kyselina bromovodíková, kyselina fosforečná, kyselina metafosforečná, kyselina dusičná, kyselina sulfónová, kyselina sírová, ako aj soli organických kyselín, ako napríklad kyselina octová, kyselina benzénsulfónová, kyselina benzoová, kyselina citrónová, kyselina

etánsulfónová, kyselina fumarová, kyselina glukónová, kyselina glykolová, kyselina izetiónová, kyselina mliečna, kyselina laktobiónová, kyselina maleínová, kyselina mliečna, kyselina metánsulfónová, kyselina jantárová, kyselina *p*-toluénsulfónová a kyselina vínna. Vhodné farmaceuticky prijateľné bázické soli sú amónne soli, soli alkalických kovov (ako napríklad sodné alebo draselné soli) a soli kovov alkalických zemín (ako horečnaté a vápenaté soli).

Soli s farmaceuticky neprijateľným aniónom, ako napríklad trifluóracetát, takisto spadajú do rámca tohto vynálezu ako užitočné medziprodukty na výrobu alebo čistenie farmaceuticky prijateľných solí a/alebo na použitie pri neterapeutických napríklad *in vitro* aplikáciách.

Výraz „fyziologicky funkčný derivát“ používaný v tomto vynáleze znamená každý fyziologicky prijateľný derivát zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa tohto vynálezu, napríklad ester, ktorý po podaní cicavcom, ako napríklad ľuďom, je schopný prevedenia (priamo alebo nepriamo) na zlúčeninu všeobecného vzorca I alebo jej aktívny metabolit.

K fyziologicky funkčným derivátom patria aj proliečivá zlúčenín podľa tohto vynálezu, ako napríklad tie, ktoré sa opisujú v H. Okada et al., Chem. Pharm. Bull. 42, 57-61 (1994). Tieto proliečivá sa môžu *in vivo* metabolizovať na zlúčeniny podľa tohto vynálezu. Tieto proliečivá môžu byť samotné účinné alebo neúčinné.

Zlúčeniny podľa tohto vynálezu môžu byť aj v rôznych polymorfných formách, ako napríklad v amorfných a kryštalických polymorfných formách. Všetky polymorfné formy zlúčenín podľa tohto vynálezu patria do rámca tohto vynálezu a sú ďalším aspektom tohto vynálezu.

Ďalej sa všetky formy zlúčenín všeobecného vzorca I opisujú ako „zlúčeniny podľa všeobecného vzorca I“, čo zahŕňa všetky ich

solí, solváty a fyziologicky funkčné deriváty týchto zlúčenín.

Množstvo zlúčeniny podľa vzorca I potrebné na dosiahnutie požadovaného biologického pôsobenia závisí od mnohých faktorov, napríklad od konkrétnej zvolenej zlúčeniny, zamýšľaného použitia, spôsobu podávania a od klinického stavu pacienta. Vo všeobecnosti sa denné dávky pohybujú v rozsahu od 0,3 mg do 100 mg (typicky od 3 mg do 50 mg) denne na kilogram telesnej hmotnosti, napríklad 3 až 10 mg/kg/deň. Intravenózna dávka sa môže pohybovať od 0,3 do 1,0 mg/kg, vhodné množstvo na infúziu sa môže pohybovať od 10 do 100 ng/kg za minútu. Vhodné infúzne roztoky môžu obsahovať napríklad od 0,1 ng do 10 mg, typicky od 1 ng do 10 mg, zlúčeniny na mililiter. Jedna dávka môže obsahovať od 1 mg do 10 g účinnej zlúčeniny. Preto môžu ampule pre injekcie obsahovať od 1 mg až do 100 mg, jediná dávková forma formulácie na orálne podávanie, ako napríklad tablety alebo kapsule, môže napríklad obsahovať od 1,0 do 1000 mg, typicky od 10 do 600 mg. Na terapiu uvedených stavov sa môžu použiť zlúčeniny podľa všeobecného vzorca I ako samotné zlúčeniny alebo sa výhodne môžu použiť s nejakým prijateľným nosičom vo forme farmaceutickej formulácie, kde nosič musí byť prirodzene prijateľný v tom zmysle, že musí byť kompatibilný s ďalšími zložkami formulácie a nesmie byť zdraviu škodlivý pre pacientov. Nosičom môže byť tuhá látka alebo kvapalina alebo obidve a môže sa výhodne formulovať so zlúčeninou ako dávková forma, napríklad ako tableta obsahujúca od 0,05 % do 95 % hmotnosti účinnej látky. Môže byť zahrnutá ďalšia farmaceuticky aktívna látka, vrátane ďalšej zlúčeniny podľa všeobecného vzorca I. Farmaceutické prípravky podľa tohto vynálezu sa môžu pripraviť pomocou známych farmaceutických metód, ktoré sa vyznačujú tým, že sa zlúčenina podľa tohto vynálezu zmieša so zložkou farmakologicky prijateľného nosiča a/alebo pomocnou látkou.

Farmaceutické prípravky podľa tohto vynálezu sú také, ktoré sú vhodné na orálne podávanie, rektálne podávanie, topické podávanie, perorálne podávanie (napr. sublingválne) a parenterálne

(napríklad subkutánne, intramuskulárne, intradermálne alebo intravenózne) podávanie, pričom najvhodnejší spôsob podávania bude závisieť od každého jednotlivého prípadu a závažnosti liečených okolností a od druhu použitej zlúčeniny podľa všeobecného vzorca I. Aj prípravky vo forme dražé a prípravky vo forme dražé s predĺženým časom pôsobenia spadajú do rámca tohto vynálezu. Výhodné sú prípravky rezistentné voči kyselinám a žalúdočným šťavam. Vhodné povlaky rezistentné voči žalúdočným šťavam zahŕňajú celulózaacetftalát, polyvinylacetftalát, hydroxypropylmetylcelulózaftalát a anionické polyméry kyseliny metylakrylovej a metylesteru kyseliny metakrylovej.

Farmaceutické zlúčeniny vhodné na orálne podávanie sa môžu predložiť v oddelených jednotkách, ako napríklad kapsuliach, obálkových kapsuliach, cmúlacích tabletách alebo tabletách, ktoré obsahujú známe množstvo zlúčeniny podľa všeobecného vzorca I, ako prášky alebo granuláty, ako roztoky alebo suspenzie vo vodných alebo nevodných kvapalinách, alebo ako emulzie typu olej vo vode alebo voda v oleji. Ako sa už uviedlo, tieto prípravky sa môžu pripraviť ľubovoľnou vhodnou farmaceutickou metódou, zahŕňajúcou krok kontaktovania účinnej látky s nosičom (ktorý môže pozostávať z jednej alebo niekoľkých zložiek). Vo všeobecnosti sa prípravky podľa tohto vynálezu vyrábajú rovnomerným a homogénnym premiešaním účinnej zložky s kvapalným a/alebo jemne mletým tuhým nosičom, čím vznikne potrebný produkt. Tak sa môžu vyrobiť napríklad tablety, v ktorých sa stláča prášok alebo granulát zlúčeniny s jedným alebo viacerými prídavnými zložkami. Stlačené tablety sa môžu vyrábať tabletovaním zlúčeniny vo voľnej forme, ako napríklad prášku alebo granulátu, so spájadlom, klzným prostriedkom, inertným riedidlom a/alebo jedným či viacerými povrchovo aktívnymi činidlami/dispergačnými činidlami vo vhodnom stroji. Formované tablety sa môžu vyrobiť formovaním práškovej formy s inertným kvapalným riedidlom vo vhodnom tvarovacom stroji.

Farmaceutické prípravky vhodné na perorálne (sublingválne)

podávanie zahŕňajú cmúľacie tablety obsahujúce zlúčeninu podľa všeobecného vzorca I s chuťovými látkami, zvyčajne sacharózou a arabskou gumou alebo tragantom, a pastilky obsahujúce zlúčeninu v inertnej báze, ako je želatína a glycerín alebo sacharóza a arabská guma.

Farmaceutické prípravky vhodné na parenterálne podávanie zahŕňajú výhodne sterilné vodné prípravky zlúčeniny podľa všeobecného vzorca I, ktoré sú výhodne izotonické s krvou zamýšľaného príjemcu. Tieto prípravky sa výhodne podávajú intravenózne, aj keď sa môžu podávať aj subkutánne, intramuskulárne alebo intradermálne ako injekcie. Tieto prípravky sa môžu výhodne vyrobiť tak, že sa zlúčenina zmieša s vodou a takto vzniknutý roztok sa sterilizuje a pripraví sa ako izotonický s krvou. Injikovateľné prípravky podľa tohto vynálezu obsahujú vo všeobecnosti od 0,1 do 5 hmotnostných % aktívnej zložky.

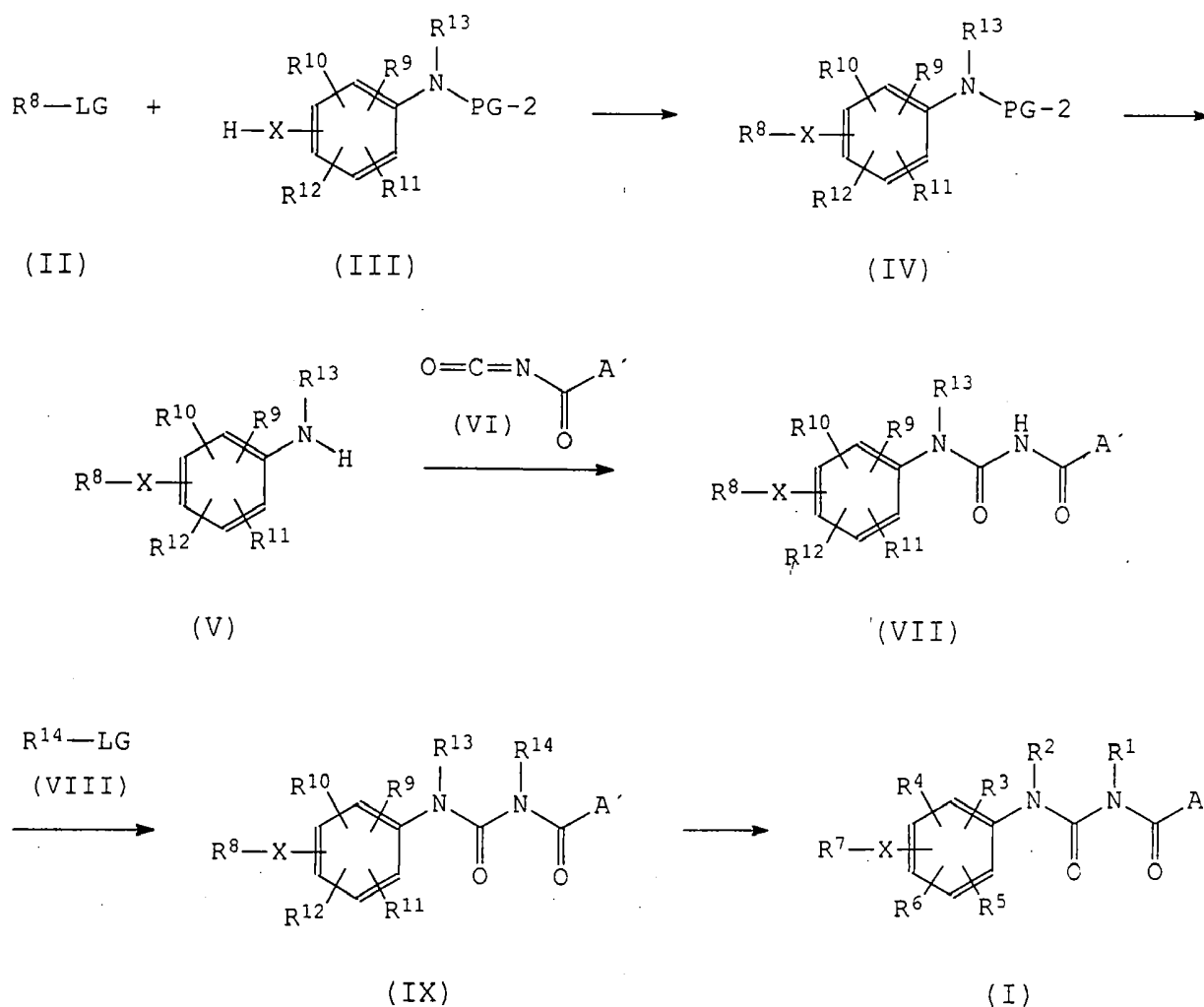
Farmaceutické prípravky vhodné na rektálne podávanie predstavujú výhodne čapíky obsahujúce jedinú dávku. Tie sa môžu vyrobiť tak, že sa zlúčenina podľa všeobecného vzorca I zmieša s jednou alebo viacerými zvyčajnými tuhými nosičmi, ako napríklad kakaovým maslom, a takto vzniknutá zmes sa prevedie do vhodnej formy.

Farmaceutické prípravky vhodné na topické podávanie na kožu zahŕňajú masti, krémy, lotiony, pasty, spreje, aerosóly alebo oleje. Ako nosič sa môže použiť vazelína, lanolín, polyetylén-glykol, alkohol a kombinácie dvoch alebo viacerých týchto látok. Účinná látka je vo všeobecnosti prítomná v koncentráciách od 0,1 do 15 hmotnostných % celého prípravku, výhodne od 0,5 do 2 hmotnostných %.

Možné je aj transdermálne podávanie. Farmaceutické prípravky vhodné na transdermálne podávanie môžu byť vo forme náplastí, ktoré sú vhodné pre dlhodobý kontakt s epidermis pacienta. Tieto náplasti obsahujú vhodnú účinnú látku v prípadne pufrovanom vodnom roztoku, rozpustenú a/alebo dispergovanú v spájacom činidle

alebo dispergovanú v polyméri. Vhodné koncentrácie účinnej látky predstavujú od 1 do 35 %, výhodne od 3 do 15 %. Ako zvláštna možnosť sa môže účinná látka uvoľňovať pomocou elektrotransportu alebo ionoforézou podľa spôsobu opísaného v *Pharmaceutical Research*, 2 (6), 318 (1986).

Predmetom vynálezu je ďalej spôsob výroby zlúčenín všeobecného vzorca I, vyznačujúci sa tým, že sa zlúčenina všeobecného vzorca I vyrába podľa nasledovnej reakčnej schémy:



Pri tom sa zlúčenina všeobecného vzorca II,



kde

R^8 predstavuje skupinu $(\text{C}_1\text{—C}_{10})\text{—alkylén—COO(PG-1)}$, $(\text{C}_6\text{—C}_{10})\text{—alky-}$

lén-COO(C₁-C₆)-alkylovú skupinu, skupinu (C₁-C₁₀)-alkylén-
-CON(PG-2)₂, (C₁-C₁₀)-alkylén-CONH(C₁-C₆)-alkylovú skupinu,
skupinu (C₁-C₁₀)-alkylén-CON[(C₁-C₆)-alkyl]₂, skupinu (C₁-C₁₀)-
-alkylén-N(PG-2)₂, (C₁-C₁₀)-alkylén-NH(C₁-C₆)-alkylovú skupi-
nu, skupinu (C₁-C₁₀)-alkylén-N[(C₁-C₆)-alkyl]₂, skupinu
(C₁-C₁₀)-alkylén-B', kde

PG-1 znamená vo všeobecnosti známu ochrannú skupinu pre ester,
ako napríklad (C₁-C₆)-alkylovú skupinu, benzylovú skupinu
alebo *p*-metoxybenzylovú skupinu, a

PG-2 znamená vo všeobecnosti známu ochrannú skupinu aminoskupiny,
ako napríklad (C₁-C₆)-alkylkarbonylovú skupinu, (C₁-C₆)-
-alkyloxykarbonylovú skupinu alebo (C₆-C₁₂)-aryl-(C₁-C₄)-al-
kyloxykarbonylovú skupinu, ktorá nahrádza buď oba alebo je-
den atóm vodíka aminoskupiny, a

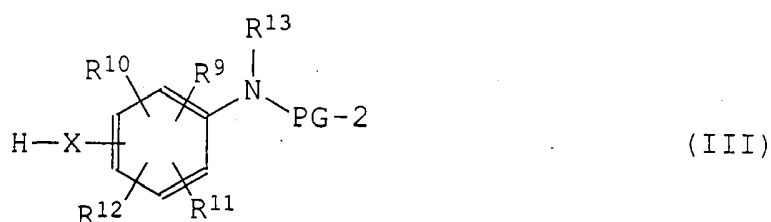
B' je (C₃-C₇)-cykloalkylová skupina, (C₃-C₇)-cykloalkyl-(C₁-C₄)-
-alkylénová skupina, fenylová skupina, pyrolylová skupina,
imidazolylová skupina, tiazolylová skupina, azetidinylová
skupina, tienylová skupina, piperidylová skupina, pyrrolidi-
nylová skupina, morfolinylová skupina, pyridylová skupina a
furylová skupina kde cykloalkylová, fenylová, pyrolylová,
imidazolylová, tiazolylová, azetidinylová, tienylová, pipe-
ridylová, pyrrolidinylová, morfolinylová, pyridylová a fury-
lová skupina môže byť až dvakrát substituovaná s Cl, F,
skupinou CN, skupinou CF₃, skupinou OCF₃, skupinou COO-
(PG-1), COO(C₁-C₆)-alkylovou skupinou, skupinou CON(PG-2)₂,
CONH(C₁-C₆)-alkylovou skupinou, skupinou CON[(C₁-C₆)-alkyl]₂,
(C₁-C₆)-alkylovou skupinou, skupinou O-(PG-3), O-(C₁-C₆)-al-
kylovou skupinou, kde

PG-3 znamená vo všeobecnosti známu ochrannú skupinu pre alkohol,
ako napríklad benzylovú skupinu, alylovú skupinu, tetrahy-
dropyranylovú skupinu alebo tetrahydrofurylovú skupinu, a

LG znamená vo všeobecnosti známu odstupujúcu skupinu, ako na-
príklad halogén, arylsulfonyloxyskupinu alebo alkylsulfonyl-

oxyskupinu,

nechá reagovať s anilínom všeobecného vzorca III



kde X a PG-2 majú rovnaký význam, ako sa už opísalo, a

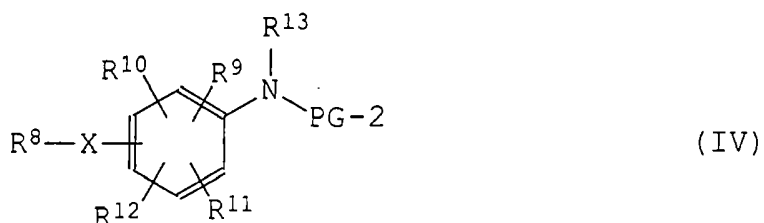
R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} sú nezávisle od seba vodík, F, Cl, Br, skupina O-(PG-3), skupina CF_3 , skupina NO_2 , skupina CN, skupina OCF_3 , O-(C_1 - C_6)-alkylová skupina, O-(C_1 - C_6)-alkenylová skupina, O-(C_1 - C_6)-alkinylová skupina, S-(C_1 - C_6)-alkylová skupina, S-(C_1 - C_6)-alkenylová skupina, S-(C_1 - C_6)-alkinylová skupina, SO-(C_1 - C_6)-alkylová skupina, SO_2 -(C_1 - C_6)-alkylová skupina, skupina SO_2 -N(PG-2)₂, (C_1 - C_6)-alkylová skupina, (C_1 - C_6)-alkenylová skupina, (C_1 - C_6)-alkinylová skupina, (C_3 - C_7)-cykloalkylová skupina, (C_3 - C_7)-cykloalkyl-(C_1 - C_4)-alkylénová skupina, skupina COO(PG-1), COO(C_1 - C_6)-alkylová skupina, skupina CON(PG-2)₂, CONH(C_1 - C_6)-alkylová skupina, skupina CON[(C_1 - C_6)-alkyl]₂, CONH(C_3 - C_7)-cykloalkylová skupina, skupina N(PG-2)₂, NH(C_1 - C_6)-alkylová skupina, skupina N[(C_1 - C_6)-alkyl]₂, NHCO-(C_1 - C_6)-alkylová skupina, NHCO-fenylová skupina, $NHSO_2$ -fenylová skupina, kde fenylový kruh môže byť až dvakrát substituovaný s F, Cl, skupinou CN, skupinou O-(PG-3), (C_1 - C_6)-alkylovou skupinou, O-(C_1 - C_6)-alkylovou skupinou, skupinou CF_3 , skupinou OCF_3 , skupinou COO(PG-1), COO(C_1 - C_6)-alkylovou skupinou alebo skupinou CON(PG-2)₂;

R^{13} je vodík, (C_1 - C_6)-alkylová skupina, O-(C_1 - C_6)-alkylová skupina, CO-(C_1 - C_6)-alkylová skupina, COO(C_1 - C_6)-alkylová skupina, skupina (C_1 - C_6)-alkylén-COO(PG-1), (C_1 - C_6)-alkylén-COO(C_1 - C_6)-alkylová skupina,

kde PG-1, PG-2 a PG-3 majú rovnaký význam, ako sa už opísalo,

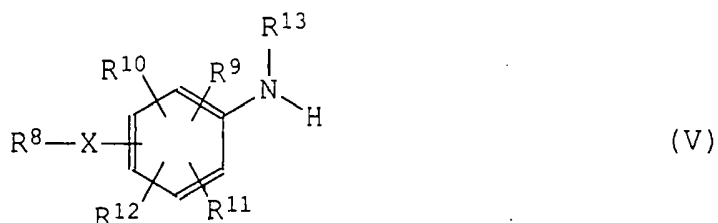
pričom sa pôsobí bázou, ako napríklad uhličitanom draselným alebo céznym, v organickom rozpúšťadle, ako napríklad acetóne alebo dimetylformamide,

a vznikne zlúčenina všeobecného vzorca IV



kde X, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³ a PG-2 majú už opísaný význam,

pričom alkylácia prebieha počas 2 až 24 hodín a teplota reakcie je medzi 10 °C a teplotou varu použitého rozpúšťadla, a na záver sa odštiepením ochrannnej skupiny PG-2 prevedú na zlúčeninu všeobecného vzorca V



kde X, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹² a R¹³ majú rovnaký význam, ako sa už uviedlo,

zlúčeniny všeobecného vzorca V sa prevedú reakciou s izokyanátmi všeobecného vzorca VI



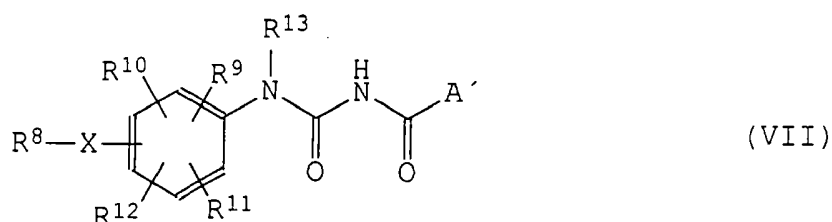
kde

A' je fenylová skupina, naftylová skupina, kde fenylový alebo naftylový zvyšok môže byť až trikrát substituovaný s F, Cl,

Br, skupinou O-(PG-3), skupinou CF₃, skupinou NO₂, skupinou CN, skupinou OCF₃, O-(C₁-C₆)-alkylovou skupinou, O-(C₁-C₆)-alkenylovou skupinou, O-(C₁-C₆)-alkinylovou skupinou, S-(C₁-C₆)-alkylovou skupinou, S-(C₁-C₆)-alkenylovou skupinou, S-(C₁-C₆)-alkinylovou skupinou, SO-(C₁-C₆)-alkylovou skupinou, SO₂-(C₁-C₆)-alkylovou skupinou, skupinou SO₂-N(PG-2)₂, (C₁-C₆)-alkylovou skupinou, (C₁-C₆)-alkenylovou skupinou, (C₁-C₆)-alkinylovou skupinou, (C₃-C₇)-cykloalkylovou skupinou, (C₃-C₇)-cykloalkyl-(C₁-C₄)-alkylénovou skupinou, skupinou (C₀-C₆)-alkylén-COO(PG-1), (C₀-C₆)-alkylén-COO(C₁-C₆)-alkylovou skupinou, skupinou CON(PG-2)₂, CONH(C₁-C₆)-alkylovou skupinou, skupinou CON[(C₁-C₆)-alkyl]₂, CONH(C₃-C₇)-cykloalkylovou skupinou, skupinou (C₀-C₆)-alkylén-N-(PG-2)₂, (C₀-C₆)-alkylén-NH(C₁-C₆)-alkylovou skupinou, skupinou (C₀-C₆)-alkylén-N[(C₁-C₆)-alkyl]₂, NHCO-(C₁-C₆)-alkylovou skupinou, NHCO-fenylovou skupinou, NHSO₂-fenylovou skupinou, kde fenylový kruh môže byť až dvakrát substituovaný s F, Cl, skupinou CN, skupinou O-(PG-3), (C₁-C₆)-alkylovou skupinou, O-(C₁-C₆)-alkylovou skupinou, skupinou CF₃, skupinou OCF₃, skupinou COO(PG-1), COO(C₁-C₆)-alkylovou skupinou alebo skupinou CON(PG-2)₂,

kde PG-1, PG-2 a PG-3 majú už uvedený význam,

v bezvodom organickom rozpúšťadle, ako napríklad benzéne, toluéne alebo acetonitrile pod inertnou atmosférou pri teplotách od 10 °C do teploty varu použitého rozpúšťadla, na zlúčeniny všeobecného vzorca VII



kde X, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³ a A' majú rovnaký význam, ako sa

už uviedlo,

zlúčeniny všeobecného vzorca VII sa môžu previesť, ak R^1 v zlúčenine všeobecného vzorca I nepredstavuje atóm vodíka, reakciou so zlúčeninami všeobecného vzorca VIII

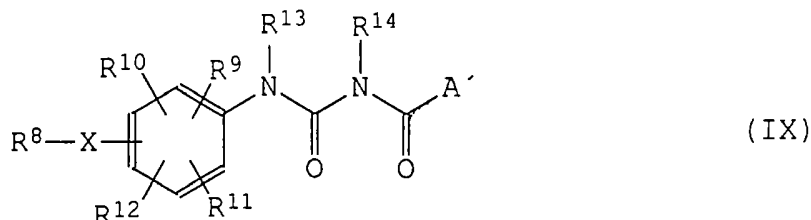


kde LG má už uvedený význam, a

R^{14} je vodík, (C_1-C_6) -alkylová skupina, $O-(C_1-C_6)$ -alkylová skupina, $CO-(C_1-C_6)$ -alkylová skupina, $COO(C_1-C_6)$ -alkylová skupina, skupina (C_1-C_6) -alkylén- $COO(PG-1)$, (C_1-C_6) -alkylén- $COO(C_1-C_6)$ -alkylová skupina,

pričom sa pôsobí bázou, ako napríklad 1,8-diazabicyklo[5.4.0]-undec-7-énom v organickom rozpúšťadle, ako napríklad dichlórmetáne alebo acetonitrile,

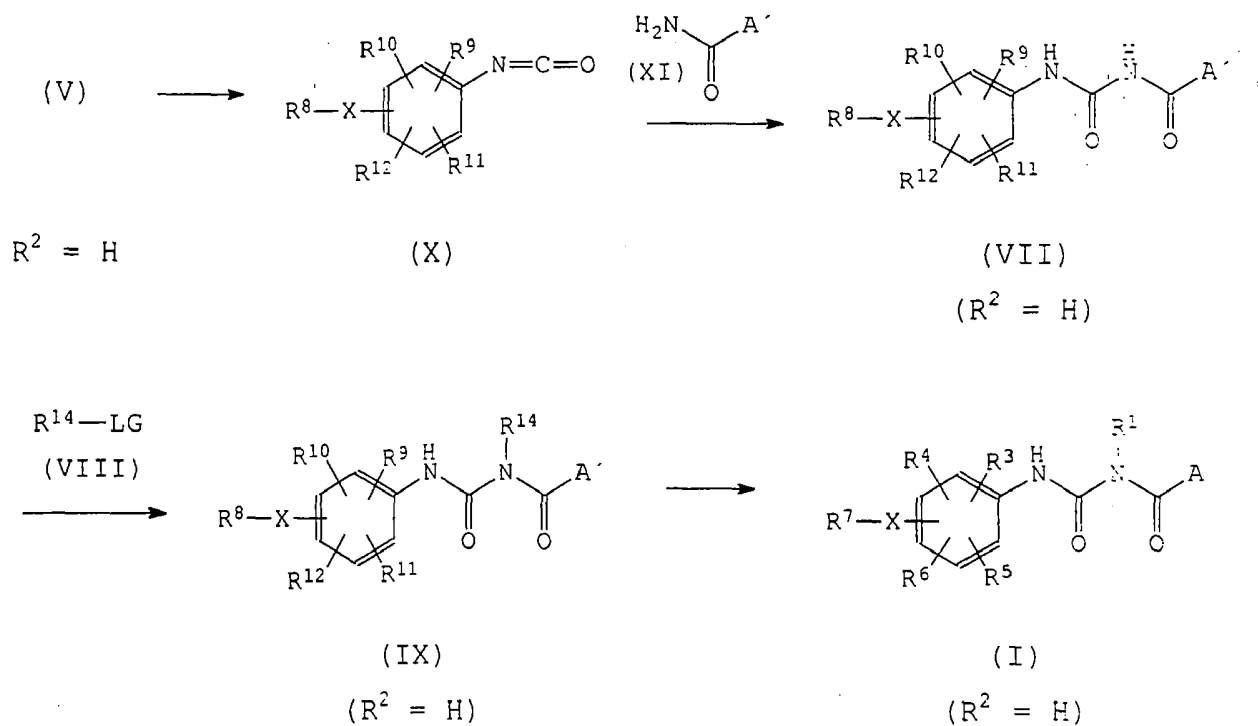
na zlúčeninu všeobecného vzorca IX



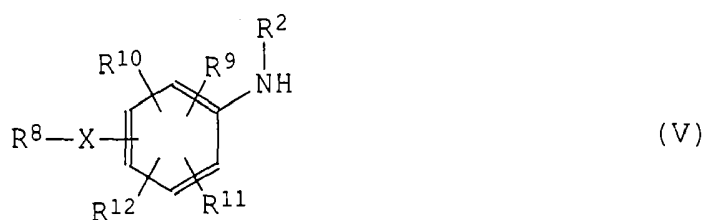
kde X, R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} a A' majú rovnaký význam, ako sa už uviedlo,

a pomocou v literatúre známeho odštiepenia všetkých eventuálnych ochranných skupín v zvyškoch R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , A' a B' sa získajú zlúčeniny všeobecného vzorca I. Prevedenie zlúčenín všeobecného vzorca I na ich soli sa uskutočňuje prídavkom ekvivalentov zodpovedajúcej kyseliny alebo bázy v organickom rozpúšťadle, ako napríklad acetonitrile alebo dioxáne, alebo vo vode a následným odstránením rozpúšťadla.

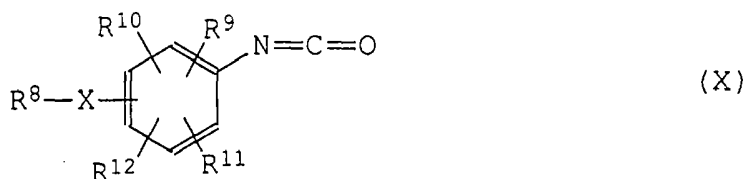
Ďalšia možnosť výroby zlúčenín všeobecného vzorca I, kde R^2 predstavuje atóm vodíka, sa môže uskutočniť pomocou nasledovnej schémy:



pričom sa zlúčenina všeobecného vzorca V, kde R^2 je atóm vodíka,



a X , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} a R^{12} majú rovnaký význam, ako sa už uviedlo, prevedie na izokyanát všeobecného vzorca X



pomocou známych metód, ako napríklad reakciou s oxalylchloridom

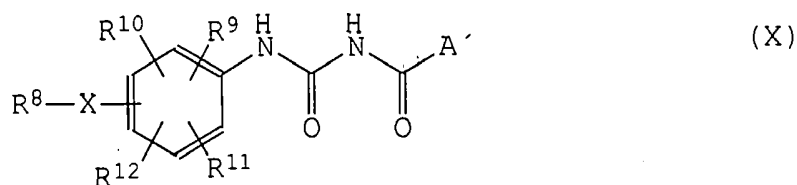
v organickom rozpúšťadle, ako napríklad v 1,2-dichlorethane alebo dichlórmetane, pri teplotách od teploty miestnosti do teploty varu použitého rozpúšťadla,

izokyanát všeobecného vzorca X sa potom nechá reagovať s amidom všeobecného vzorca XI



kde A' má už uvedený význam,

pričom vzniknú zlúčeniny všeobecného vzorca VII, kde R² predstavuje atóm vodíka,



a X, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹ a R¹² majú rovnaký význam ako sa už uviedlo,

zlúčeniny všeobecného vzorca VII sa môžu, ak R¹ nie je atóm vodíka, podľa už uvedeného opisu previesť alkyláciou so zlúčeninami všeobecného vzorca VIII na zlúčeniny všeobecného vzorca IX, a ak je to potrebné, môžu sa záverečným odštiepením ochranných skupín previesť na zlúčeniny všeobecného vzorca I.

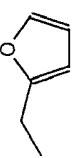
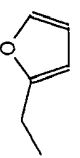
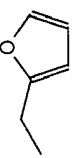
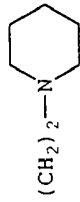
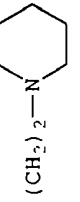
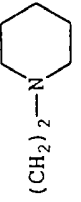
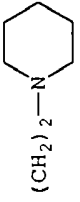
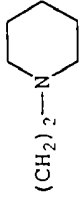
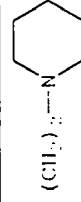
Prevedenie zlúčenín všeobecného vzorca I na ich soli sa uskutočňuje prídavkom ekvivalentov zodpovedajúcej kyseliny alebo bázy v organickom rozpúšťadle, ako napríklad acetonitrile alebo dioxane alebo vo vode a následným odstránením rozpúšťadla.

Nasledovné príklady uskutočnenia slúžia na objasnenie vynálezu bez toho, aby vynález obmedzovali. Uvedené teploty topenia prípadne varu nie sú korigované a vo všeobecnosti závisia od rýchlosti zohrievania.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Tabuľka 1: Príklady

Príklad	A	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	X	Sol	Teplota topenia [°C]	MS*
1	Fenyl-2-Cl	H	H	2-H	3-Cl	6-H	5-Cl	(CH ₂) ₅ -COOH	4-O	-	164	ok
2	Fenyl-2-Cl	H	H	2-H	3-Cl	6-H	5-Cl	(CH ₂) ₅ -COOH	4-O	-	177-179	ok
3	Fenyl-2-Cl	H	H	2-H	3-Cl	6-H	5-Cl	(CH ₂) ₅ -COOH	4-O	Bis(2-hydroxyetyl)amín		ok
4	Fenyl-2-Cl	H	H	2-H	3-Cl	6-H	5-Cl	(CH ₂) ₅ -COOH	4-O	3-Hydroxy-1-(2-hydroxyetyl)-1-hydroxymetyl-propylamin	163-165	ok
5	Fenyl-2-Cl	H	H	2-H	3-Cl	6-H	5-Cl	(CH ₂) ₅ -COOH	4-O	Lyzín	170-172	ok
6	Fenyl-2-Cl	H	H	2-H	3-Cl	6-H	5-H	CH ₂ COOCH ₃	4-S	-	168-169	ok
7	Fenyl-2,6-F ₂	H	H	H	H	H	H	CH ₂ COOCH ₃	4-S	-	152	ok
8	Fenyl	H	H	H	H	H	H	(CH ₂) ₂ -N 	4-O	Kyselina fumarová	182	ok
9	Fenyl	CH ₃	H	H	H	H	H	(CH ₂) ₂ -N 	4-O	HCl	82	ok
10	Fenyl-2-Cl	H	COC H ₃	2-H	3-Cl	6-H	5-Cl	(CH ₂) ₅ -COOH	4-O	-	137-139	ok
11	Fenyl	H	H	2-H	3-Cl	6-H	5-Cl	(CH ₂) ₅ -COOH	4-O	-	189-191	ok
12	Fenyl-2,4-Cl ₂	H	H	2-H	3-Cl	6-H	5-Cl	(CH ₂) ₅ -COOH	4-O	-	202-204	ok
13	Fenyl-2-Cl	H	H	2-H	3-Cl	6-H	5-Cl	(CH ₂) ₅ -COOC ₂ H ₅	4-O	-	119-121	ok
14	Fenyl-4-OCH ₃	H	H	2-H	3-Cl	6-H	5-Cl	(CH ₂) ₅ -COOH	4-O	-	188-190	ok
15	Fenyl-3-F	H	H	2-H	3-Cl	6-H	5-Cl	(CH ₂) ₅ -COOH	4-O	-	210-214	ok
16	Fenyl-2-F	H	H	2-H	3-Cl	6-H	5-Cl	(CH ₂) ₅ -COOH	4-O	-	147-151	ok
17	Fenyl-2-OCH ₃	H	H	2-H	3-Cl	6-H	5-Cl	(CH ₂) ₅ -COOH	4-O	-	149-153	ok

Príklad	A	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	X	sol	Teplota topenia [°C]	MS*
18	Fenyl-2,3-Cl ₂	H	H	2-H	3-Cl	6-H	5-Cl	(CH ₂) ₅ -COOH	4-O	-	170-172	ok
19	Fenyl-2-F	H	H	H	H	H	H		4-S	-	139-143	
20	Fenyl-2,6-F ₂	H	H	H	H	H	H		4-S	-	162-163	
21	Fenyl-2,6-F ₂	H	H	2-H	3-Cl	6-H	5-Cl		4-S	-	152	
22	Fenyl-2-Cl	H	H	H	H	H	H	CH ₂ -COOCH ₃	4-S	-	125-126	
23	Fenyl-3-OCH ₃	H	H	2-H	3-Cl	6-H	5-Cl	(CH ₂) ₅ -COOH	4-O	-	136	ok
24	Fenyl-2,4-Cl ₂	H	H	2-H	3-Cl	6-H	5-Cl	(CH ₂) ₂ -N- 	4-O	-	189	ok
25	Fenyl-3-F	H	H	2-H	3-Cl	6-H	5-Cl	(CH ₂) ₂ -N- 	4-O	-	204	ok
26	Fenyl-2,3-Cl ₂	H	H	2-H	3-Cl	6-H	5-Cl	(CH ₂) ₂ -N- 	4-O	-	182	ok
27	Fenyl-3-OCH ₃	H	H	2-H	3-Cl	6-H	5-Cl	(CH ₂) ₂ -N- 	4-O	-	176	ok
28	Fenyl-2-F	H	H	2-H	3-Cl	6-H	5-Cl	(CH ₂) ₂ -N- 	4-O	-	144	ok
29	Fenyl	H	H	2-H	3-Cl	6-H	5-Cl	(CH ₂) ₂ -N- 	4-O	-	204	ok

Priklad	A	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	X	SoI	Teplota topenia [°C]	MS*
30	Fenyl-4-OCH ₃	H	H	2-H	3-Cl	6-H	5-Cl		4-O	TFA		ok
31	Fenyl-2-OCH ₃	H	H	2-H	3-Cl	6-H	5-Cl		4-O	TFA		ok
32	Fenyl-2-Cl	H	H	2-H	3-Cl	6-H	5-Cl	(CH ₂) ₃ -COOH	4-O	-		ok
33	Fenyl-2-Cl	H	H	2-H	3-Cl	6-H	5-Cl	(CH ₂) ₄ -COOH	4-O	-		ok
34	Fenyl-2-Cl	H	H	2-H	3-Cl	6-H	5-Cl	(CH ₂) ₆ -COOH	4-O	-		ok
35	Fenyl-2-Cl	H	H	2-H	3-Cl	6-H	5-Cl	(CH ₂) ₇ -COOH	4-O	-		ok
36	Fenyl-2-Cl	CH ₃	H	2-H	3-Cl	6-H	5-Cl	(CH ₂) ₅ -COOH	4-O	-		ok
37	Fenyl-2-Cl	H	H	2-H	3-Cl	6-H	5-Cl	(CH ₂) ₃ -COOH	4-O	3-Hydroxy-1-(2-hydroxy-ethyl)-1-hydroxymethyl-propylamin		ok
38	Fenyl-2-Cl	H	H	2-H	3-Cl	6-H	5-Cl	(CH ₂) ₄ -COOH	4-O	3-Hydroxy-1-(2-hydroxy-ethyl)-1-hydroxymethyl-propylamin		ok
39	Fenyl-2-Cl	H	H	2-H	3-Cl	6-H	5-Cl	(CH ₂) ₆ -COOH	4-O	3-Hydroxy-1-(2-hydroxy-ethyl)-1-hydroxymethyl-propylamin		ok
40	Fenyl-2-Cl	H	H	2-H	3-Cl	6-H	5-Cl	(CH ₂) ₇ -COOH	4-O	3-Hydroxy-1-(2-hydroxy-ethyl)-1-hydroxymethyl-propylamin		ok
41	Fenyl-2,4-Cl ₂	H	H	2-H	3-Cl	6-H	5-Cl	(CH ₂) ₃ -COOH	4-O	3-Hydroxy-1-(2-hydroxy-ethyl)-1-hydroxymethyl-propylamin		ok
42	Fenyl-2,4-Cl ₂	H	H	2-H	3-Cl	6-H	5-Cl	(CH ₂) ₄ -COOH	4-O	3-Hydroxy-1-(2-hydroxy-ethyl)-1-hydroxymethyl-propylamin		ok
43	Fenyl-2,4-Cl ₂	H	H	2-H	3-Cl	6-H	5-Cl	(CH ₂) ₆ -COOH	4-O	3-Hydroxy-1-(2-hydroxy-ethyl)-1-hydroxymethyl-propylamin		ok

Priklad	A	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	X	SoI	Teplota topenia [°C]	MS*
44	Fenyl-2,4-Cl ₂	H	H	2-H	3-Cl	6-H	5-Cl	(CH ₂) ₇ -COOH	4-O	3-Hydroxy-1-(2-hydroxy-ethyl)-1-hydroxymethyl-propylamin		ok
45	Fenyl-2-Cl	H	H	2-H	3-Cl	6-H	5-Cl	(CH ₂) ₂ -N 	4-O	HCl		ok
46	Fenyl-2,4-Cl ₂	H	H	2-H	3-Cl	6-H	5-Cl	(CH ₂) ₂ -N 	4-O	HCl	182	ok
47	Fenyl-2-CH ₃	H	H	2-H	3-Cl	6-H	5-Cl	(CH ₂) ₅ -COOH	4-O	3-Hydroxy-1-(2-hydroxy-ethyl)-1-hydroxymethyl-propylamin		ok
48	Fenyl-4-CH ₃	H	H	2-H	3-Cl	6-H	5-Cl	(CH ₂) ₅ -COOH	4-O	3-Hydroxy-1-(2-hydroxy-ethyl)-1-hydroxymethyl-propylamin		ok
49	Fenyl-3-CH ₃	H	H	2-H	3-Cl	6-H	5-Cl	(CH ₂) ₅ -COOH	4-O	3-Hydroxy-1-(2-hydroxy-ethyl)-1-hydroxymethyl-propylamin		ok
50	Fenyl-4-F	H	H	2-H	3-Cl	6-H	5-Cl	(CH ₂) ₅ -COOH	4-O	3-Hydroxy-1-(2-hydroxy-ethyl)-1-hydroxymethyl-propylamin		ok
51	Fenyl-3-Cl	H	H	2-H	3-Cl	6-H	5-Cl	(CH ₂) ₅ -COOH	4-O	3-Hydroxy-1-(2-hydroxy-ethyl)-1-hydroxymethyl-propylamin		ok
52	Fenyl-2-Cl	H	H	2-H	3-Cl	6-H	5-Cl	(CH ₂) ₅ -COOK	4-O	-		ok
53	Fenyl-4-Br	H	H	2-H	3-Cl	6-H	5-Cl	(CH ₂) ₅ -COOH	4-O	3-Hydroxy-1-(2-hydroxy-ethyl)-1-hydroxymethyl-propylamin		ok
54	Fenyl	H	H	2-H	3-Cl	6-H	5-Cl	(CH ₂) ₅ -COOH	4-O	3-Hydroxy-1-(2-hydroxy-ethyl)-1-hydroxymethyl-propylamin	172	ok

Priklad	A	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	X	SoI	Teplota topenia [°C]	MS*
55	Fenyl-3-F	H	H	2-H	3-Cl	6-H	5-Cl	(CH ₂) ₅ -COOH	4-O	3-Hydroxy-1-(2-hydroxy-ethyl)-1-hydroxymethyl-propylamin	170	ok
56	Fenyl-2-OCH ₃	H	H	2-H	3-Cl	6-H	5-Cl	(CH ₂) ₅ -COOH	4-O	3-Hydroxy-1-(2-hydroxy-ethyl)-1-hydroxymethyl-propylamin	119	ok
57	Fenyl-2,3-Cl ₂	H	H	2-H	3-Cl	6-H	5-Cl	(CH ₂) ₅ -COOH	4-O	3-Hydroxy-1-(2-hydroxy-ethyl)-1-hydroxymethyl-propylamin	160	ok
58	Fenyl-4-Cl	H	H	2-H	3-Cl	6-H	5-Cl	(CH ₂) ₅ -COOH	4-O	3-Hydroxy-1-(2-hydroxy-ethyl)-1-hydroxymethyl-propylamin		ok
59	Fenyl-2,4-Cl ₂	H	H	2-H	3-Cl	6-H	5-Cl	(CH ₂) ₅ -COOH	4-O	3-Hydroxy-1-(2-hydroxy-ethyl)-1-hydroxymethyl-propylamin		ok
60	Fenyl-2-CH ₃	H	H	2-H	3-Cl	6-H	5-Cl	(CH ₂) ₃ -COOH	4-O	-	207	ok
61	Fenyl-2-CH ₃	H	H	2-H	3-Cl	6-H	5-Cl	(CH ₂) ₄ -COOH	4-O	-	167	ok
62	Fenyl-2-CH ₃	H	H	2-H	3-Cl	6-H	5-Cl	(CH ₂) ₆ -COOH	4-O	-	185	ok
63	Fenyl-2-CH ₃	H	H	2-H	3-Cl	6-H	5-Cl	(CH ₂) ₇ -COOH	4-O	-	153	ok
64	Fenyl-2,4-Cl ₂	H	H	2-H	3-F	6-H	5-H	(CH ₂) ₃ -COOH	4-O	-		ok
65	Fenyl-2,4-Cl ₂	H	H	2-H	3-F	6-H	5-H	(CH ₂) ₄ -COOH	4-O	-		ok
66	Fenyl-2,4-Cl ₂	H	H	2-H	3-F	6-H	5-H	(CH ₂) ₅ -COOH	4-O	-		ok
67	Fenyl-2,4-Cl ₂	H	H	2-H	3-F	6-H	5-H	(CH ₂) ₆ -COOH	4-O	-		ok
68	Fenyl-2,4-Cl ₂	H	H	2-H	3-F	6-H	5-H	(CH ₂) ₇ -COOH	4-O	-		ok
69	Fenyl-2,4-Cl ₂	H	H	2-CH ₃	4-H	6-H	5-H	(CH ₂) ₃ -COOH	3-O	-		ok
70	Fenyl-2,4-Cl ₂	H	H	2-CH ₃	4-H	6-H	5-H	(CH ₂) ₄ -COOH	3-O	-		ok
71	Fenyl-2,4-Cl ₂	H	H	2-CH ₃	4-H	6-H	5-H	(CH ₂) ₅ -COOH	3-O	-		ok
72	Fenyl-2,4-Cl ₂	H	H	2-CH ₃	4-H	6-H	5-H	(CH ₂) ₆ -COOH	3-O	-		ok
73	Fenyl-2,4-Cl ₂	H	H	2-CH ₃	4-H	6-H	5-H	(CH ₂) ₇ -COOH	3-O	-		ok

Priklad	A	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	X	Sol	Teplota topenia [°C]	MS*
74	Fenyl-2,4-Cl ₂	H	H	2-CH ₃	4-H	6-H	5-H	(CH ₂) ₃ -COOH	4-O	-		ok
75	Fenyl-2,4-Cl ₂	H	H	2-CH ₃	4-H	6-H	5-H	(CH ₂) ₄ -COOH	4-O	-		ok
76	Fenyl-2,4-Cl ₂	H	H	2-CH ₃	4-H	6-H	5-H	(CH ₂) ₅ -COOH	4-O	-		ok
77	Fenyl-2,4-Cl ₂	H	H	2-CH ₃	4-H	6-H	5-H	(CH ₂) ₆ -COOH	4-O	-		ok
78	Fenyl-2,4-Cl ₂	H	H	2-CH ₃	4-H	6-H	5-H	(CH ₂) ₇ -COOH	4-O	-		ok
79	Fenyl-2,4-Cl ₂	H	H	2-H	3-CH ₃	6-H	5-CH ₃	(CH ₂) ₃ -COOH	4-O	-		ok
80	Fenyl-2,4-Cl ₂	H	H	2-H	3-CH ₃	6-H	5-CH ₃	(CH ₂) ₄ -COOH	4-O	-		ok
81	Fenyl-2,4-Cl ₂	H	H	2-H	3-CH ₃	6-H	5-CH ₃	(CH ₂) ₅ -COOH	4-O	-		ok
82	Fenyl-2,4-Cl ₂	H	H	2-H	3-CH ₃	6-H	5-CH ₃	(CH ₂) ₆ -COOH	4-O	-		ok
83	Fenyl-2,4-Cl ₂	H	H	2-H	3-CH ₃	6-H	5-CH ₃	(CH ₂) ₇ -COOH	4-O	-		ok
84	Fenyl-2,4-Cl ₂	H	H	H	H	H	H	(CH ₂) ₃ -COOH	3-O	-		ok
85	Fenyl-2,4-Cl ₂	H	H	H	H	H	H	(CH ₂) ₄ -COOH	3-O	-		ok
86	Fenyl-2,4-Cl ₂	H	H	H	H	H	H	(CH ₂) ₅ -COOH	3-O	-		ok
87	Fenyl-2,4-Cl ₂	H	H	H	H	H	H	(CH ₂) ₇ -COOH	3-O	-		ok
88	Fenyl-2,4-Cl ₂	H	H	H	H	H	H	(CH ₂) ₃ -COOH	4-O	-		ok
89	Fenyl-2,4-Cl ₂	H	H	H	H	H	H	(CH ₂) ₄ -COOH	4-O	-		ok
90	Fenyl-2,4-Cl ₂	H	H	H	H	H	H	(CH ₂) ₅ -COOH	4-O	-		ok
91	Fenyl-2,4-Cl ₂	H	H	H	H	H	H	(CH ₂) ₆ -COOH	4-O	-		ok
92	Fenyl-2,4-Cl ₂	H	H	H	H	H	H	(CH ₂) ₇ -COOH	4-O	-		ok
93	Fenyl-3,4-Cl ₂	H	H	2-H	3-Cl	6-H	5-Cl	(CH ₂) ₅ -COOH	4-O	-		ok
94	Fenyl-2,4-Cl ₂	H	H	2-H	3-Cl	6-H	5-Cl	(CH ₂) ₃ -N 	4-O	HCl		ok
95	Fenyl-3-F	H	H	2-H	3-Cl	6-H	5-Cl	(CH ₂) ₃ -N 	4-O	HCl		ok
96	Fenyl-2,3-Cl ₂	H	H	2-H	3-Cl	6-H	5-Cl	(CH ₂) ₃ -N 	4-O	HCl		ok

Příklad	A	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	X	Sol	Teplota topenia [°C]	MS*
97	Fenyl-3-OCH ₃	H	H	2-H	3-Cl	6-H	5-Cl		4-O	HCl		ok
98	Fenyl-2-F	H	H	2-H	3-Cl	6-H	5-Cl		4-O	HCl		ok
99	Fenyl	H	H	2-H	3-Cl	6-H	5-Cl		4-O	HCl		ok
100	Fenyl-3-SO ₂ CH ₃	H	H	2-H	3-Cl	6-H	5-Cl	(CH ₂) ₅ -COOH	4-O	-		ok
101	Fenyl-2-SO ₂ CH ₃	H	H	2-H	3-Cl	6-H	5-Cl	(CH ₂) ₅ -COOH	4-O	-		ok
102	Fenyl-2-Cl-4-SO ₂ CH ₃	H	H	2-H	3-Cl	6-H	5-Cl	(CH ₂) ₅ -COOH	4-O	-		ok
103	Fenyl-2,4-(CH ₃) ₂	H	H	2-H	3-Cl	6-H	5-Cl	(CH ₂) ₅ -COOH	4-O	-		ok
104	Fenyl-4-Cl-2-F	H	H	2-H	3-Cl	6-H	5-Cl	(CH ₂) ₅ -COOH	4-O	-		ok
105	Fenyl-2-Cl-4-F	H	H	2-H	3-Cl	6-H	5-Cl	(CH ₂) ₅ -COOH	4-O	-		ok
106	Fenyl-4-COOCH ₃	H	H	2-H	3-Cl	6-H	5-Cl	(CH ₂) ₅ -COOH	4-O	-		ok
107	Fenyl-4-SO ₂ CH ₃	H	H	2-H	3-Cl	6-H	5-Cl	(CH ₂) ₅ -COOH	4-O	-		ok
108	Fenyl-2-Cl	H	H	2-H	3-Cl	6-H	5-Cl		4-O	-		ok
109	Fenyl-4-Cl-2-CH ₃	H	H	2-H	3-Cl	6-H	5-Cl	(CH ₂) ₅ -COOH	4-O	-		ok
110	Fenyl-3-F-4-NO ₂	H	H	2-H	3-Cl	6-H	5-Cl	(CH ₂) ₅ -COOH	4-O	-		ok
111	Fenyl-2-COOCH ₃	H	H	2-H	3-Cl	6-H	5-Cl	(CH ₂) ₅ -COOH	4-O	-		ok
112	Fenyl-3-COOCH ₃ -5-NO ₂	H	H	2-H	3-Cl	6-H	5-Cl	(CH ₂) ₅ -COOH	4-O	-		ok
113	Fenyl-3-CF ₃	H	H	2-H	3-Cl	6-H	5-Cl	(CH ₂) ₅ -COOH	4-O	-		ok
114	Fenyl-2,4-Cl ₂	H	H	H	H	H	H	(CH ₂) ₆ -COOH	3-O	-		ok

Príklad	A	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	X	SoI	Teplota topenia [°C]	MS*
115	Fenyl-2,4-Cl ₂	H	H	2-H	3-Cl	6-H	5-H	(CH ₂) ₄ -COOH	4-O	-		ok
116	Fenyl-2,4-Cl ₂	H	H	2-F	3-H	6-H	5-H	(CH ₂) ₅ -COOH	4-O	-		ok
117	Fenyl-4-CF ₃	H	H	2-H	3-Cl	6-H	5-Cl	(CH ₂) ₅ -COOH	4-O	-		ok
118	Fenyl-2-Cl	H	H	2-H	3-Cl	6-H	5-Cl	(CH ₂) ₅ -CONH ₂	4-O	-		ok
119	Fenyl-2,4-Cl ₂	H	H	2-CH ₃	3-H	6-CH ₃	5-H	(CH ₂) ₄ -COOH	4-O	-		ok
120	Fenyl-2,4-Cl ₂	H	H	2-H	4-CH ₃	6-H	5-H	(CH ₂) ₄ -COOH	3-O	-		ok
121	Fenyl-2,4-Cl ₂	H	H	2-H	4-OCH ₃	6-H	5-H	(CH ₂) ₄ -COOH	3-O	-		ok
122	Fenyl-2,4-Cl ₂	H	H	2-H	3- -COOCH ₃	6-H	5-H	(CH ₂) ₄ -COOH	4-O	-		ok
123	Fenyl-2,4-Cl ₂	H	H	2-Cl	3-H	6-H	5-H	(CH ₂) ₄ -COOH	4-O	-		ok
124	Fenyl-2,4-Cl ₂	H	H	2-H	3-cHex	6-H	5-H	(CH ₂) ₄ -COOH	4-O	-		ok
125	Fenyl-2,4-Cl ₂	H	H	2-CH ₃	3-CH ₃	6-H	5-H	(CH ₂) ₄ -COOH	4-O	-		ok
126	Fenyl-2,4-Cl ₂	H	H	2-CH ₃	3-H	6-CH ₃	5-H	(CH ₂) ₅ -COOH	4-O	-		ok
127	Fenyl-2,4-Cl ₂	H	H	2-H	4-CH ₃	6-H	5-H	(CH ₂) ₅ -COOH	3-O	-		ok
128	Fenyl-2,4-Cl ₂	H	H	2-H	4-OCH ₃	6-H	5-H	(CH ₂) ₅ -COOH	3-O	-		ok
129	Fenyl-2,4-Cl ₂	H	H	2-H	3- -COOCH ₃	6-H	5-H	(CH ₂) ₅ -COOH	4-O	-		ok
130	Fenyl-2,4-Cl ₂	H	H	2-Cl	3-H	6-H	5-H	(CH ₂) ₅ -COOH	4-O	-		ok
131	Fenyl-2,4-Cl ₂	H	H	2-H	3-cHex	6-H	5-H	(CH ₂) ₅ -COOH	4-O	-		ok
132	Fenyl-2,4-Cl ₂	H	H	2-CH ₃	3-H	6-H	5-CH ₃	(CH ₂) ₅ -COOH	4-O	-		ok
133	Fenyl-2,4-Cl ₂	H	H	2-CH ₃	3-CH ₃	6-H	5-H	(CH ₂) ₅ -COOH	4-O	-		ok
134	Fenyl-2,4-Cl ₂	H	H	2-CH ₃	3-H	6-CH ₃	5-H	(CH ₂) ₇ -COOH	4-O	-		ok
135	Fenyl-2,4-Cl ₂	H	H	2-H	4-CH ₃	6-H	5-H	(CH ₂) ₇ -COOH	3-O	-		ok
136	Fenyl-2,4-Cl ₂	H	H	2-H	4-OCH ₃	6-H	5-H	(CH ₂) ₇ -COOH	3-O	-		ok
137	Fenyl-2,4-Cl ₂	H	H	2-H	3- -COOCH ₃	6-H	5-H	(CH ₂) ₇ -COOH	4-O	-		ok
138	Fenyl-2,4-Cl ₂	H	H	2-Cl	3-H	6-H	5-H	(CH ₂) ₇ -COOH	4-O	-		ok

Príklad	A	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	X	SoI	Teplota topenia [°C]	MS*
139	Fenyl-2,4-Cl ₂	H	H	2-CH ₃	3-H	6-H	5-CH ₃	(CH ₂) ₇ -COOH	4-O	-		ok
140	Fenyl-2,4-Cl ₂	H	H	2-CH ₃	3-CH ₃	6-H	5-H	(CH ₂) ₇ -COOH	4-O	-		ok
141	Fenyl-2,4-Cl ₂	H	H	2-CH ₃	3-H	6-CH ₃	5-H	(CH ₂) ₃ -COOH	4-O	-		ok
142	Fenyl-2,4-Cl ₂	H	H	2-H	4-CH ₃	6-H	5-H	(CH ₂) ₃ -COOH	3-O	-		ok
143	Fenyl-2,4-Cl ₂	H	H	2-H	4-OCH ₃	6-H	5-H	(CH ₂) ₃ -COOH	3-O	-		ok
144	Fenyl-2,4-Cl ₂	H	H	2-H	3-COOCH ₃	6-H	5-H	(CH ₂) ₃ -COOH	4-O	-		ok
145	Fenyl-2,4-Cl ₂	H	H	2-Cl	3-H	6-H	5-H	(CH ₂) ₃ -COOH	4-O	-		ok
146	Fenyl-2,4-Cl ₂	H	H	2-H	3-cHex	6-H	5-H	(CH ₂) ₃ -COOH	4-O	-		ok
147	Fenyl-2,4-Cl ₂	H	H	2-CH ₃	3-H	6-H	5-CH ₃	(CH ₂) ₃ -COOH	4-O	-		ok
148	Fenyl-2,4-Cl ₂	H	H	2-CH ₃	3-CH ₃	6-H	5-H	(CH ₂) ₃ -COOH	4-O	-		ok
149	Fenyl-2,6-Cl ₂	H	H	2-H	3-Cl	6-H	5-Cl	(CH ₂) ₅ -COOH	4-O	-		ok
150	Fenyl-5-Cl-3-COOH	H	H	2-H	3-Cl	6-H	5-Cl	(CH ₂) ₃ -COOH	4-O	-		ok
151	Fenyl-2,4-Cl ₂	H	H	2-CH ₃	4-h	6-H	5-H	(CH ₂) ₄ -COOH	3-O	Bis(2-hydroxyetyl)amin		ok
152	Fenyl-2,4-Cl ₂	H	H	2-Cl	3-H	6-H	5-H	(CH ₂) ₃ -COOH	4-O	Bis(2-hydroxyetyl)amin		ok
153	Fenyl-2,4-Cl ₂	H	H	2-CH ₃	3-CH ₃	6-H	5-H	(CH ₂) ₃ -COOH	4-O	Bis(2-hydroxyetyl)amin		ok
154	Fenyl-2,4-Cl ₂	H	H	2-H	4-OCH ₃	6-H	5-H	(CH ₂) ₂ -N(C ₂ H ₅) ₂	3-O	-		ok
155	Fenyl-2,4-Cl ₂	H	H	H	H	H	H	(CH ₂) ₂ -N(C ₂ H ₅) ₂	4-O	-		Ok

* Pod údajom „MS je ok“ sa rozumie, že sa zmeralo hmotnostné spektrum a že v tomto spektre sa pozoroval molekulový pík (mol. hmotnosť + H)⁺

Zlúčeniny všeobecného vzorca I sa vyznačujú priaznivým vplyvom na výmenu cukorných látok, čím znižujú koncentráciu krvného cukru a sú teda vhodné na liečenie diabetes typu II. Zlúčeniny sa môžu nasadiť samotné alebo v kombinácii s ďalšou účinnou látkou znižujúcou koncentráciu krvných cukrov. Touto ďalšou aktívnou látkou znižujúcou koncentráciu krvného cukru môže byť napríklad sulfonylmočovina (ako napríklad glimepirid, glibenciamid), glitazon (napríklad troglitazon, rosiglitazon), látky na brzdenie α -glukozidázy (napr. acarbosa, miglitol) alebo inzulín.

Účinnosť zlúčenín sa testovala nasledovným spôsobom:

Glykogénfosforylázový aktivitný test

Efekt zlúčenín na aktivitu aktívnej formy glykogénfosforylázy (GPa) sa meral prostredníctvom glykogénsyntázy z glukóza-1-fosfátu v obrátenom smere pomocou stanovenia uvoľňovaného anorganického fosfátu. Všetky reakcie sa uskutočňovali ako dvojité pokusy v mikrotitračných doskách s 96 jamkami (Half Area Plates, Costar Nr. 3696), pričom sa merala zmena absorpcie na základe vzniku reakčných produktov pri nižšie špecifikovanej vlnovej dĺžke v prístroji Multiscan Ascent Elisa Reader (Lab Systems, Fínsko). Pri meraní GPa enzymatickej aktivity obráteným smerom sa merala premena glukóza-1-fosfátu na glykogén a anorganický fosfát podľa všeobecnej metódy opísanej Engersom et al. (Engers H. D., Schechosky S., Madsen N. B., Can. J. Biochem 48 (7), 746-754 (1970)) s nasledovnými modifikáciami:

Ludská glykogénfosforyláza (napríklad s 0,76 mg proteínu/ml (Aventis Pharma Deutschland GmbH), rozpustená v roztoku pufru E (25 mM β -glycerofosfát, pH 7,0, 1 mM EDTA a 1 mM ditiotritol) sa zriedila s pufrom T (50 mM Hepes, pH 7,0, 100 mM KCl, 2,5 mM EDTA, 2,5 mM $MgCl_2 \cdot 6H_2O$) a s prídavkom 5 mg/ml glykogénu na koncentráciu 10 μ g proteínu/ml. Skúšaná látka sa pripravila ako 10 mM roztok v DMSO a zriedila sa na 50 μ M pomocou roztoku pufru

T. K 10 μ l tohto roztoku sa pridalo 10 μ l 37,5 mM glukózy rozpustenej v roztoku pufra T a 5 mg/ml glykogénu, rovnako ako 10 μ l roztoku ľudskej glykogénfosforylázy (10 μ g proteínu/ml) a 20 μ l glukóza-1-fosfátu, 2,5 mM. Bazálna hodnota glykogénfosforylázovej aktivity v neprítomnosti skúmanej zlúčeniny sa určila prídavkom 10 μ l pufrovacieho roztoku T (0,1 % DMSO). Zmes sa inkubovala počas 40 minút pri laboratórnej teplote a uvoľnený anorganický fosfát sa meral pomocou všeobecnej metódy opísanej Drueckesom et al. (Drueckes P., Schinzel R., Palm D., Anal. Biochem. 1, 230 (1), 173-177 (1995)) s nasledovnými modifikáciami:

50 μ l stop roztoku 7,3 mM molybdátu amónneho, 10,9 mM acetátu zinočnatého, 3,6 % kyseliny askorbovej, 0,9 % SDS sa pridalo k 50 μ l enzymatickej zmesi. Po 60 minútach inkubácie pri teplote 45 °C sa zmerala absorpcia pri 820 nm. Na zistenie absorpcie pozadia sa v oddelenom pokuse pridal stop roztok bezprostredne po prídavku roztoku glukóza-1-fosfátu.

Tento test sa uskutočnil s koncentráciou skúšanej látky 10 μ M, pričom sa určilo bránenie glykogénfosforylázy *in vitro* pomocou testovanej látky.

Tabuľka 2: Biologická aktivita

Priklad	% bránenia pri 10 μ M
1	87
2	73
3	75
4	79
5	77
12	92
20	35
29	78
30	76
31	86
41	50
44	11
46	36
47	46
49	13
51	36
53	22
60	36
70	86
75	41

Priklad	% bránenia pri 10 μ M
80	50
84	44
89	90
90	34
100	78
101	93
102	14
106	35
111	88
112	100
116	100
117	99
118	70
119	97
120	40
122	12
128	95
147	88
149	76

Z tabuľky je zrejmé, že zlúčeniny všeobecného vzorca I sa vyznačujú aktivitou pri bránení glykogénfosforylázy a tým sú vhodné na znižovanie koncentrácie krvného cukru.

Príklad 1

Kyselina 6-{2,6-dichlór-4-[(2-chlórbenzoyl)aminokarbamoyl]-fenoxy}hexánová

a) Etylster kyseliny 6-(4-acetylamino-2,6-dichlórfenoxy)-hexánovej

K roztoku 15,0 g (68,1 mmol) N-(3,5-dichlór-4-hydroxyfenyl)-acetamidu v 300 ml acetónu sa pridalo 13,3 ml (74,9 mmol) etylesteru kyseliny 6-brómhexánovej a 52,1 g (160 mmol) uhlíčitane cézneho. Suspenzia sa zohrievala na teplotu varu počas 8 hodín. Potom sa pridalo 600 ml vody, extrahovalo sa dvakrát 400 ml dichlórmetánu a 400 ml MTB éteru. Spojené organické vrstvy sa premyli vodou a odparili sa na rotačnej vákuovej odparke. Produkt sa použil v ďalšom kroku bez následného čistenia. Surový výťažok: 30 g.

b) Kyselina 6-(4-acetylamino-2,6-dichlórfenoxy)hexánová

30 g surového materiálu z kroku a) sa pridalo do 800 ml 1 M roztoku hydroxidu draselného a zmes sa miešala počas 3 dní pri laboratórnej teplote. Potom sa pridalo 600 ml vody a pH sa pomocou kyseliny octovej upravilo na hodnotu 5,5. Vylúčený produkt sa odsal a dvakrát sa premyl 40 ml vody. Zrazenina sa sušila vo vysokom vákuu a získalo sa 14,6 g požadovanej zlúčeniny.

c) Kyselina 6-(4-amino-2,6-dichlórfenoxy)hexánová

7,5 g (22,4 mmol) kyseliny 6-(4-acetylamino-2,6-dichlórfenoxy)hexánovej sa pridalo do 140 ml 1 M roztoku hydroxidu draselného v zmesi metanol/voda (3 : 1) a zohrievala sa na teplotu varu cez noc. Metanol sa potom odparil na rotačnej vákuovej od-

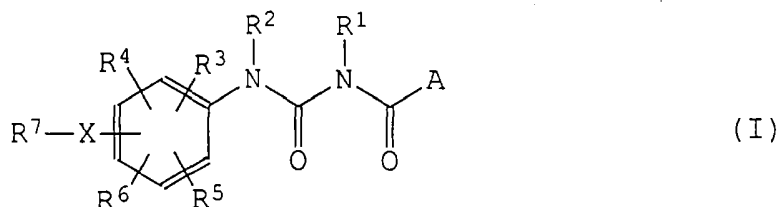
parke, zvyšok sa zriedil asi s 35 ml vody a pomocou kyseliny octovej sa pH upravilo na hodnotu 5. Zmes sa počas 30 minút miešala v ľadovom kúpeli a na záver sa zrazenina odsala. Surový produkt sa chromatografoval na kolóne pomocou zmesi n-heptán/etylacetát (1 : 1), pričom vzniklo 4,3 g (14,7 mmol, 66 %) požadovaného produktu.

d) Kyselina 6-(2,6-dichlór-4-[(2-chlórbenzoyl)aminokarbamoyl]-fenoxy)hexánová

K suspenzii 10,0 g (34,2 mmol) kyseliny 6-(4-amino-2,6-dichlór-fenoxy)hexánovej v 700 ml suchého acetonitrilu sa pridal pri laboratórnej teplote pod inertnou atmosférou roztok 7,5 g (41,1 mmol) 2-chlórbenzoylizokyanátu v 300 ml acetonitrilu. Zmes sa zohrievala na teplotu varu počas 2 hodín a potom sa ochladila na laboratórnú teplotu. Vzniknutá zrazenina sa odsala a premyla sa 50 ml acetonitrilu. Zvyšok sa miešal so 100 ml metanolu, odsal sa, premyl sa s malým množstvom metanolu a potom sa sušil cez noc pri teplote 40 °C vo vákuu. Získalo sa 13,7 g (28,9 mmol, 85 %) požadovanej zlúčeniny. Teplota topenia: 171-173 °C.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Zlúčenina všeobecného vzorca I,



kde

A znamená fenyl, naftyl, kde fenylový alebo naftylový zvyšok môže byť až trikrát substituovaný s F, Cl, Br, skupinou OH, skupinou CF₃, skupinou NO₂, skupinou CN, skupinou OCF₃, O-(C₁-C₆)-alkylovou skupinou, O-(C₁-C₆)-alkenylovou skupinou, O-(C₁-C₆)-alkinylovou skupinou, S-(C₁-C₆)-alkylovou skupinou, S-(C₁-C₆)-alkenylovou skupinou, S-(C₁-C₆)-alkinylovou skupinou, SO-(C₁-C₆)-alkylovou skupinou, SO₂-(C₁-C₆)-alkylovou skupinou, SO₂NH₂ skupinou, (C₁-C₆)-alkylovou skupinou, (C₁-C₆)-alkenylovou skupinou, (C₁-C₆)-alkinylovou skupinou, (C₃-C₇)-cykloalkylovou skupinou, (C₃-C₇)-cykloalkyl-(C₁-C₄)-alkylénovou skupinou, skupinou (C₀-C₆)-alkylén-COOH, (C₀-C₆)-alkylén-COO(C₁-C₇)-alkylovou skupinou, skupinou CONH₂, CONH(C₁-C₆)-alkylovou skupinou, skupinou CON[(C₁-C₆)-alkyl]₂, CONH(C₃-C₆)-cykloalkylovou skupinou, skupinou (C₀-C₆)-alkylén-NH₂, (C₀-C₆)-alkylén-NH(C₂-C₆)-alkylovou skupinou, skupinou (C₀-C₆)-alkylén-N[(C₁-C₆)-alkyl]₂, NHCO-(C₁-C₆)-alkylovou skupinou, NHCO-fenylovou skupinou, NHSO₂-fenylovou skupinou, kde fenylový kruh môže byť až dvakrát substituovaný s F, Cl, skupinou CN, skupinou OH, (C₁-C₆)-alkylovou skupinou, O-(C₁-C₆)-alkylovou skupinou, skupinou CF₃, skupinou OCF₃, skupinou COOH, COO(C₁-C₆)-alkylovou skupinou alebo skupinou CONH₂;

R^1 , R^2 sú nezávisle od seba vodík, (C_1-C_6) -alkylová skupina, $O-(C_1-C_6)$ -alkylová skupina, $CO-(C_1-C_6)$ -alkylová skupina, $COO-(C_1-C_6)$ -alkylová skupina, skupina (C_1-C_6) -alkylén-COOH, (C_1-C_6) -alkylén-COO (C_1-C_6) -alkylová skupina;

R^3 , R^4 , R^5 , R^6 sú nezávisle od seba H, F, Cl, Br, skupina OH, skupina CF_3 , skupina NO_2 , skupina CN, skupina OCF_3 , $O-(C_1-C_6)$ -alkylová skupina, $O-(C_1-C_6)$ -alkenylová skupina, $O-(C_1-C_6)$ -alkinylová skupina, $S-(C_1-C_6)$ -alkylová skupina, $S-(C_1-C_6)$ -alkenylová skupina, $S-(C_1-C_6)$ -alkinylová skupina, $SO-(C_1-C_6)$ -alkylová skupina, $SO_2-(C_1-C_6)$ -alkylová skupina, skupina SO_2NH_2 , (C_1-C_6) -alkylová skupina, (C_1-C_6) -alkenylová skupina, (C_1-C_6) -alkinylová skupina, (C_3-C_7) -cykloalkylová skupina, (C_3-C_7) -cykloalkyl- (C_1-C_4) -alkylénová skupina, skupina COOH, $COO(C_1-C_6)$ -alkylová skupina, skupina $CONH_2$, $CONH-(C_1-C_6)$ -alkylová skupina, skupina $CON[(C_1-C_6)-alkyl]_2$, $CONH-(C_3-C_7)$ -cykloalkylová skupina, skupina NH_2 , $NH(C_1-C_6)$ -alkylová skupina, skupina $N[(C_1-C_6)-alkyl]_2$, $NHCO-(C_1-C_6)$ -alkylová skupina, $NHCO$ -fenylová skupina, $NHSO_2$ -fenylová skupina, kde fenylový kruh môže byť až dvakrát substituovaný s F, Cl, skupinou CN, skupinou OH, (C_1-C_6) -alkylovou skupinou, $O-(C_1-C_6)$ -alkylovou skupinou, skupinou CF_3 , skupinou OCF_3 , skupinou COOH, $COO(C_1-C_6)$ -alkylovou skupinou alebo skupinou $CONH_2$;

X je O, S;

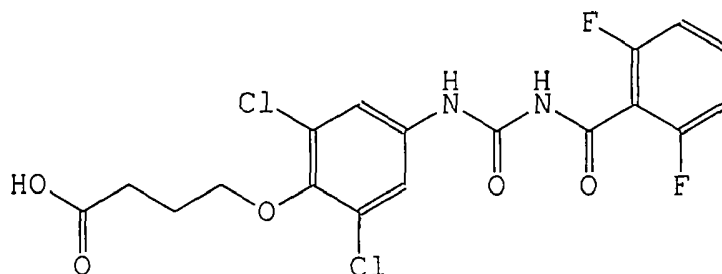
R^7 je skupina (C_1-C_{10}) -alkylén-COOH, (C_6-C_{10}) -alkylén-COO (C_1-C_6) -alkylová skupina, skupina (C_1-C_{10}) -alkylén- $CONH_2$, (C_1-C_{10}) -alkylén- $CONH(C_1-C_6)$ -alkylová skupina, skupina (C_1-C_{10}) -alkylén- $CON[(C_1-C_6)-alkyl]_2$, skupina (C_1-C_{10}) -alkylén- NH_2 , (C_1-C_{10}) -alkylén- $NH(C_1-C_6)$ -alkylová skupina, skupina (C_1-C_{10}) -alkylén- $N[(C_1-C_6)-alkyl]_2$, skupina (C_1-C_{10}) -alkylén-B;

B je (C_3-C_7) -cykloalkyl, pyrolyl, imidazolylyl, tiazolylyl, azetidinylyl, tienyl, piperidylyl, pyrrolidinylyl, morfolinylyl, pyridylyl, metyl alebo furyl, kde cykloalkylová, fenylová, pyrolylová, imidazolylová, tiazolylová, azetidinylová, tienylmetylová,

piperidylová, pyrrolidinylová, morfolinylová, pyridylová alebo furylová skupina môže byť až dvakrát substituovaná s Cl, F, skupinou CN, skupinou CF₃, skupinou OCF₃, skupinou COOH, COO(C₁-C₅)-alkylovou skupinou, skupinou CONH₂, CONH(C₁-C₆)-alkylovou skupinou, skupinou CON[(C₁-C₆)-alkyl]₂, (C₁-C₆)-alkylovou skupinou, skupinou OH, O-(C₁-C₆)-alkylovou skupinou;

ako aj ich fyziologicky prijateľné soli,

s výnimkou zlúčenín vzorca



ako aj zlúčenín všeobecného vzorca I, kde substituenty súčasne znamenajú

A fenyl;

X O;

R¹ H;

R⁷ (C₁-C₄)-alkyl-B;

B (C₃-C₇)-cykloalkyl, heteroaryl.

2. Zlúčenina všeobecného vzorca I podľa nároku 1, kde

A znamená fenyl, naftyl, kde fenylový alebo naftylový zvyšok môže byť až trikrát substituovaný s F, Cl, Br, skupinou OH, skupinou CF₃, skupinou NO₂, skupinou CN, skupinou OCF₃, O-(C₁-C₆)-alkylovou skupinou, O-(C₁-C₆)-alkenylovou skupinou, O-(C₁-C₆)-alkinylovou skupinou, S-(C₁-C₆)-alkylovou skupinou, S-(C₁-C₆)-alkenylovou skupinou, S-(C₁-C₆)-alkinylovou skupinou, SO-(C₁-C₆)-alkylovou skupinou, SO₂-(C₁-C₆)-alkylovou

skupinou, skupinou SO_2NH_2 , $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alkylovou skupinou, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alkenylovou skupinou, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alkinylovou skupinou, $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ -cykloalkylovou skupinou, $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ -cykloalkyl- $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -alkylénovou skupinou, skupinou $(\text{C}_0\text{-C}_6)$ -alkylén- COOH , $(\text{C}_0\text{-C}_6)$ -alkylén- $\text{COO}(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alkylovou skupinou, skupinou CONH_2 , $\text{CONH}(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alkylovou skupinou, skupinou $\text{CON}[(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}]_2$, $\text{CONH}(\text{C}_3\text{-C}_7)$ -cykloalkylovou skupinou, skupinou $(\text{C}_0\text{-C}_6)$ -alkylén- NH_2 , $(\text{C}_0\text{-C}_6)$ -alkylén- $\text{NH}(\text{C}_2\text{-C}_6)$ -alkylovou skupinou, skupinou $(\text{C}_0\text{-C}_6)$ -alkylén- $\text{N}[(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}]_2$, $\text{NHCO}(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alkylovou skupinou, NHCO -fenylovou skupinou, NHSO_2 -fenylovou skupinou, kde fenylový kruh môže byť až dvakrát substituovaný s F, Cl, skupinou CN, skupinou OH, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alkylovou skupinou, $\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alkylovou skupinou, skupinou CF_3 , skupinou OCF_3 , skupinou COOH , $\text{COO}(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alkylovou skupinou alebo skupinou CONH_2 ;

R^1 , R^2 sú nezávisle od seba vodík, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alkylová skupina, $\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alkylová skupina, $\text{CO}(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alkylová skupina, $\text{COO}(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alkylová skupina, skupina $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alkylén- COOH , $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alkylén- $\text{COO}(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alkylová skupina;

R^3 , R^4 , R^5 , R^6 sú nezávisle od seba H, F, Cl, Br, skupina CH, skupina CF_3 , skupina NO_2 , skupina CN, skupina OCF_3 , $\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alkylová skupina, $\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alkenylová skupina, $\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alkinylová skupina, $\text{S}(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alkylová skupina, $\text{S}(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alkenylová skupina, $\text{S}(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alkinylová skupina, $\text{SO}(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alkylová skupina, $\text{SO}_2(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alkylová skupina, skupina SO_2NH_2 , $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alkylová skupina, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alkenylová skupina, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alkinylová skupina, $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ -cykloalkylová skupina, $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ -cykloalkyl- $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -alkylénová skupina, skupina COOH , $\text{COO}(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alkylová skupina, skupina CONH_2 , $\text{CONH}(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alkylová skupina, skupina $\text{CON}[(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}]_2$, $\text{CONH}(\text{C}_3\text{-C}_7)$ -cykloalkylová skupina, skupina NH_2 , $\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alkylová skupina, skupina $\text{N}[(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}]_2$, $\text{NHCO}(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alkylová skupina, NHCO -fenylová skupina, NHSO_2 -fenylová skupina, kde fenylový kruh môže byť až dvakrát substituovaný s F, Cl, skupinou CN,

skupinou OH, (C₁-C₆)alkylovou skupinou, O-(C₁-C₆)-alkylovou skupinou, skupinou CF₃, skupinou OCF₃, skupinou COOH, COO-(C₁-C₆)-alkylovou skupinou alebo skupinou CONH₂;

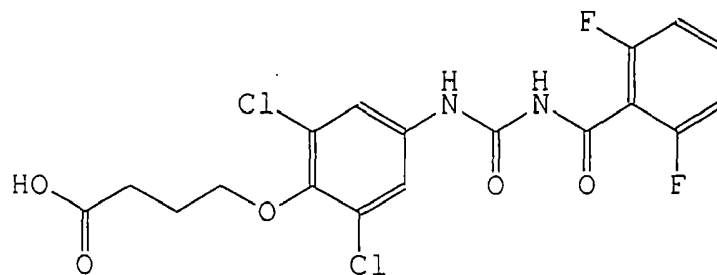
x je 0, 5;

R⁷ je skupina (C₁-C₁₀)-alkylén-COOH, (C₆-C₁₀)-alkylén-COO(C₁-C₆)-alkylová skupina, skupina (C₁-C₁₀)-alkylén-CONH₂, (C₁-C₁₀)-alkylén-CONH-(C₁-C₆)-alkylová skupina, skupina (C₁-C₁₀)-alkylén-CON[(C₁-C₆)-alkyl]₂, skupina (C₁-C₁₀)-alkylén-NH₂, (C₁-C₁₀)-alkylén-NH(C₁-C₆)-alkylová skupina, skupina (C₁-C₁₀)-alkylén-N[(C₁-C₆)-alkyl]₂, skupina (C₁-C₁₀)-alkylén-B;

B je (C₃-C₇)-cykloalkyl, pyrolyl, imidazolyl, tiazolyl, azetidyl, tienylmetyl, piperidyl, pyrrolidyl, morfolinyl, pyridylmetyl alebo furyl, kde cykloalkylová, fenylová, pyrolylová, imidazolylová, tiazolylová, azetidinylová, tienylová, piperidylová, pyrrolidinylová, morfolinylová, pyridylová alebo furylová skupina môže byť až dvakrát substituovaná s Cl, F, skupinou CN, skupinou CF₃, skupinou OCF₃, skupinou COOH, COO(C₁-C₆)-alkylovou skupinou, skupinou CONH₂, CONH(C₁-C₆)-alkylovou skupinou, skupinou CON[(C₁-C₆)-alkyl]₂, (C₁-C₆)-alkylovou skupinou, skupinou OH, O-(C₁-C₆)-alkylovou skupinou;

ako aj ich fyziologicky prijateľné soli,

s výnimkou zlúčenín vzorca



ako aj zlúčenín všeobecného vzorca I, kde substituenty súčasne označujú

- A fenyl;
 X O;
 R^1 H;
 R^7 (C_1-C_4) -alkyl-B;
 B je (C_3-C_7) -cykloalkyl, heteroaryl.

3. Zlúčenina všeobecného vzorca I podľa nárokov 1 alebo 2, kde
 A je fenyl, kde fenylový zvyšok môže byť až dvakrát substituovaný s F, Cl, Br, O- (C_1-C_6) -alkylovou skupinou;

R^1 , R^2 sú nezávisle od seba vodík, (C_1-C_6) -alkylová skupina, CO-
 - (C_1-C_6) -alkylová skupina;

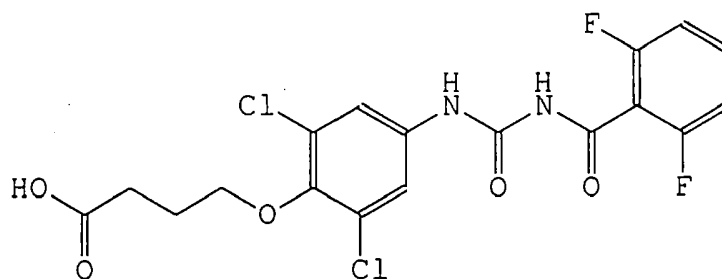
R^3 , R^4 , R^5 , R^6 sú nezávisle od seba vodík, Cl, F, (C_1-C_6) -alkylová skupina, O- (C_1-C_6) -alkylová skupina, COO (C_1-C_6) -alkylová skupina;

X je O;

R^7 je skupina (C_1-C_{10}) -alkylén-COOH, (C_6-C_{10}) -alkylén-COO (C_1-C_5) -alkylová skupina, skupina (C_1-C_{10}) -alkylén-CONH₂;

ako aj ich fyziologicky prijateľné soli,

s výnimkou zlúčenín vzorca



4. Liečivo, v y z n a č u j ú c e s a t ý m, že obsahuje jednu alebo viacero zlúčenín podľa nárokov 1 až 3.

5. Liečivo, v y z n a č u j ú c e s a t ý m, že obsahuje jed-

nu alebo viacero zlúčenín podľa nárokov 1 až 3 a ďalšiu účinnú látku znižujúcu krvný cukor.

6. Použitie zlúčenín podľa nárokov 1 až 3 na výrobu liečiv.

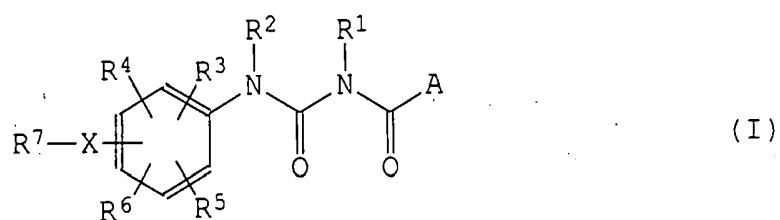
7. Použitie zlúčenín podľa nárokov 1 až 3 na výrobu liečiv na znižovanie krvného cukru.

8. Použitie zlúčenín podľa nárokov 1 až 3 na výrobu liečiv na liečenie diabetes typu II.

9. Použitie zlúčenín podľa nárokov 1 až 3 v kombinácii s aspoň jednou ďalšou aktívnou látkou znižujúcou krvný cukor na výrobu liečiv.

10. Spôsob výroby liečiva obsahujúceho jednu alebo viacero zlúčenín podľa nárokov 1 až 3, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa účinná látka zmieša s farmaceuticky vhodným nosičom a táto zmes sa spracuje do formy vhodnej na podávanie.

11. Použitie zlúčeniny všeobecného vzorca I



kde

A znamená fenyl, naftyl, kde fenylový alebo naftylový zvyšok môže byť až trikrát substituovaný s F, Cl, Br, skupinou OH, skupinou CF₃, skupinou NO₂, skupinou CN, skupinou OCF₃, O-(C₁-C₆)alkylovou skupinou, O-(C₁-C₆)-alkenylovou skupinou, O-(C₁-C₆)-alkinylovou skupinou, S-(C₁-C₆)-alkylovou skupinou,

S-(C₁-C₆)alkenylovou skupinou, S-(C₁-C₆)-alkinylovou skupinou, SO-(C₁-C₆)-alkylovou skupinou, SO₂-(C₁-C₆)-alkylovou skupinou, skupinou SO₂NH₂, (C₁-C₆)-alkylovou skupinou, (C₁-C₆)-alkenylovou skupinou, (C₁-C₆)-alkinylovou skupinou, (C₃-C₇)-cykloalkylovou skupinou, (C₃-C₇)-cykloalkyl-(C₁-C₄)-alkylénovou skupinou, skupinou (C₀-C₆)-alkylén-COOH, (C₀-C₆)-alkylén-COO(C₁-C₇)-alkylovou skupinou, skupinou CONH₂, CONH(C₁-C₆)-alkylovou skupinou, skupinou CON[(C₁-C₆)-alkyl]₂, CONH(C₃-C₇)-cykloalkylovou skupinou, skupinou (C₀-C₆)-alkylén-NH₂, (C₀-C₆)-alkylén-NH(C₁-C₆)-alkylovou skupinou, skupinou (C₀-C₆)-alkylén-N[(C₁-C₆)-alkyl]₂, NHCO-(C₁-C₆)-alkylovou skupinou, NHCO-fenylovou skupinou, NHSO₂-fenylovou skupinou, kde fenylový kruh môže byť až dvakrát substituovaný s F, Cl, skupinou CN, skupinou OH, (C₁-C₆)-alkylovou skupinou, O-(C₁-C₆)-alkylovou skupinou, skupinou CF₃, skupinou OCF₃, skupinou COOH, COO(C₁-C₆)-alkylovou skupinou alebo skupinou CONH₂;

R¹, R² sú nezávisle od seba vodík, (C₁-C₆)-alkylová skupina, O-(C₁-C₆)-alkylová skupina, CO-(C₁-C₆)-alkylová skupina, COO-(C₁-C₆)-alkylová skupina, skupina (C₁-C₆)-alkylén-COOH, (C₁-C₆)-alkylén-COO(C₁-C₆)-alkylová skupina;

R³, R⁴, R⁵, R⁶ sú nezávisle od seba H, F, Cl, Br, skupina OH, skupina CF₃, skupina NO₂, skupina CN, skupina OCF₃, O-(C₁-C₆)-alkylová skupina, O-(C₁-C₆)-alkenylová skupina, O-(C₁-C₆)-alkinylová skupina, S-(C₁-C₆)-alkylová skupina, S-(C₁-C₆)-alkenylová skupina, S-(C₁-C₆)-alkinylová skupina, SO-(C₁-C₆)-alkylová skupina, SO₂-(C₁-C₆)-alkylová skupina, skupina SO₂NH₂, (C₁-C₆)-alkylová skupina, (C₁-C₆)-alkenylová skupina, (C₁-C₆)-alkinylová skupina, (C₃-C₇)-cykloalkylová skupina, (C₃-C₇)-cykloalkyl-(C₁-C₄)-alkylénová skupina, skupina COOH, COO(C₁-C₆)-alkylová skupina, skupina CONH₂, CONH-(C₁-C₆)-alkylová skupina, skupina CON[(C₁-C₆)-alkyl]₂, CONH-(C₃-C₇)-cykloalkylová skupina, skupina NH₂, NH(C₁-C₆)-alkylová skupina, skupina N[(C₁-C₆)-alkyl]₂, NHCO-(C₁-C₆)-alkylo-

vá skupina, NHCO-fenylová skupina, NHSO₂-fenylová skupina, kde fenylový kruh môže byť až dvakrát substituovaný s F, Cl, skupinou CN, skupinou OH, (C₁-C₆)-alkylovou skupinou, O-(C₁-C₆)-alkylovou skupinou, skupinou CF₃, skupinou OCF₃, skupinou COOH, COO(C₁-C₆)-alkylovou skupinou alebo skupinou CONH₂;

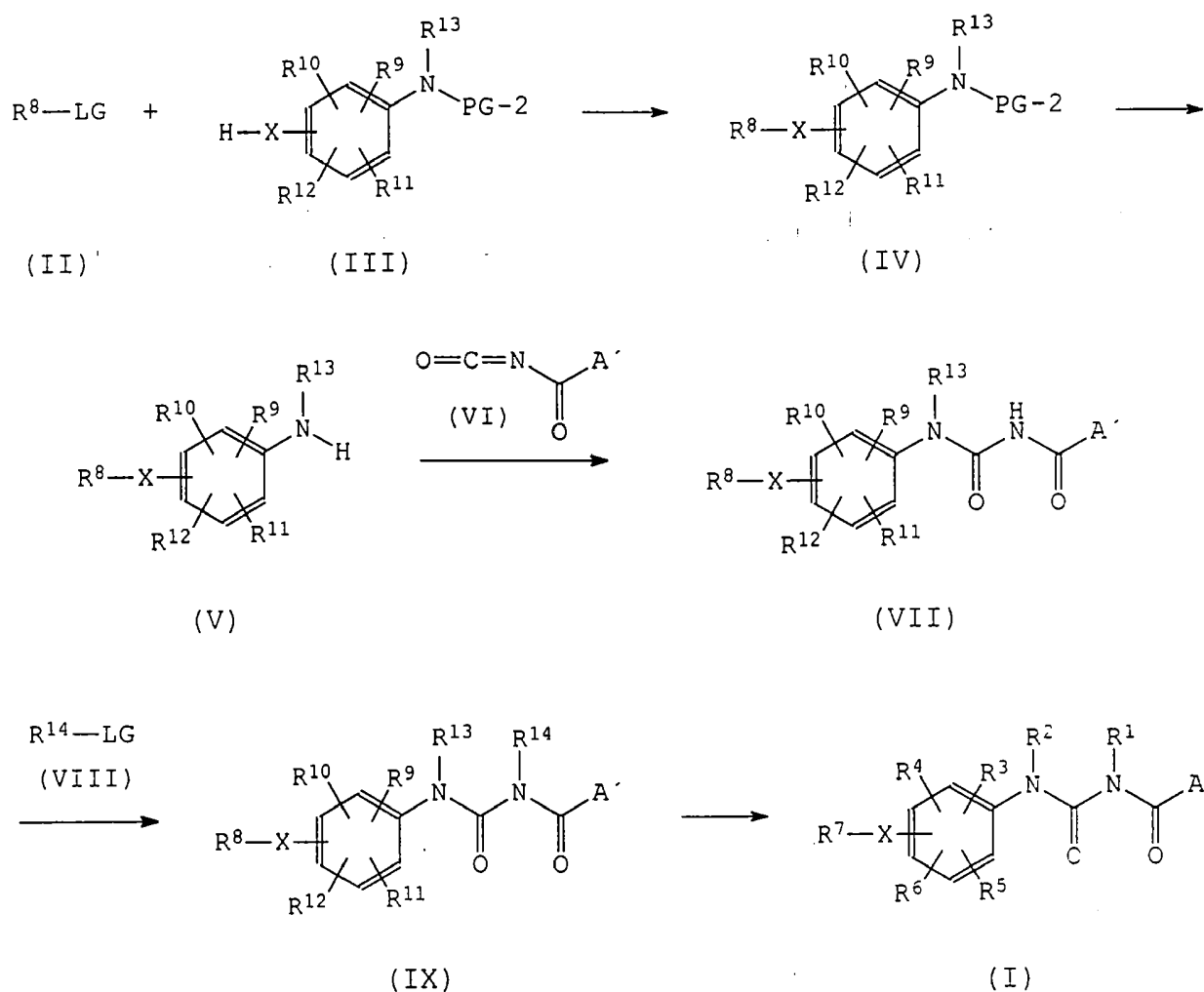
X je O, S;

R⁷ je skupina (C₁-C₁₀)-alkylén-COOH, (C₆-C₁₀)-alkylén-COO(C₁-C₆)-alkylová skupina, skupina (C₁-C₁₀)-alkylén-CONH₂, (C₁-C₁₀)-alkylén-CONH(C₁-C₆)-alkylová skupina, skupina (C₁-C₁₀)-alkylén-CON[(C₁-C₆)-alkyl]₂, skupina (C₁-C₁₀)-alkylén-NH₂, (C₁-C₁₀)-alkylén-NH(C₁-C₆)-alkylová skupina, skupina (C₁-C₁₀)-alkylén-N[(C₁-C₆)-alkyl]₂, skupina (C₁-C₁₀)-alkylén-B;

B je (C₃-C₇)-cykloalkyl, fenyl, pyrolyl, imidazoly, tiazoly, azetidiny, tieny, piperidy, pyrolidiny, morfoliny, pyridy alebo fury, kde cykloalkylová, fenylová, pyrolylová, imidazolylová, tiazolylová, azetidinylová, tienylová, piperidylová, pyrolidinylová, morfolinylová, pyridylová alebo furylová skupina môže byť až dvakrát substituovaná s Cl, F, skupinou CN, skupinou CF₃, skupinou OCF₃, skupinou COOH, COO(C₁-C₆)-alkylovou skupinou, skupinou CONH₂, CONH(C₁-C₆)-alkylovou skupinou, skupinou CON[(C₁-C₆)-alkyl]₂, (C₁-C₆)-alkylovou skupinou, skupinou OH, O-(C₁-C₆)-alkylovou skupinou;

ako aj jej fyziologicky prijateľné soli na výrobu liečiv na znižovanie koncentrácií krvného cukru.

12. Spôsob výroby zlúčeniny podľa nárokov 1 až 3 a 11, v y - z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa podľa nasledovnej schémy



nechá zlúčenina všeobecného vzorca II,



kde

R^8 predstavuje skupinu $(\text{C}_1\text{—C}_{10})\text{—alkylén—COO(PG-1)}$, $(\text{C}_6\text{—C}_{10})\text{—alkylén—COO(C}_1\text{—C}_6\text{)—alkylovú}$ skupinu, skupinu $(\text{C}_1\text{—C}_{10})\text{—alkylén—CON(PG-2)}_2$, $(\text{C}_1\text{—C}_{10})\text{—alkylén—CONH(C}_1\text{—C}_6\text{)—alkylovú}$ skupinu, skupinu $(\text{C}_1\text{—C}_{10})\text{—alkylén—CON[(C}_1\text{—C}_6\text{)—alkyl]}_2$, skupinu $(\text{C}_1\text{—C}_{10})\text{—alkylén—N(PG-2)}_2$, $(\text{C}_1\text{—C}_{10})\text{—alkylén—NH(C}_1\text{—C}_6\text{)—alkylovú}$ skupinu, skupinu $(\text{C}_1\text{—C}_{10})\text{—alkylén—N[(C}_1\text{—C}_6\text{)—alkyl]}_2$, skupinu $(\text{C}_1\text{—C}_{10})\text{—alkylén—B'}$;

PG-1 znamená vo všeobecnosti známu ochrannú skupinu pre ester, ako napríklad $(\text{C}_1\text{—C}_6)\text{—alkylovú}$ skupinu, benzylovú skupinu

alebo *p*-metoxybenzylovú skupinu;

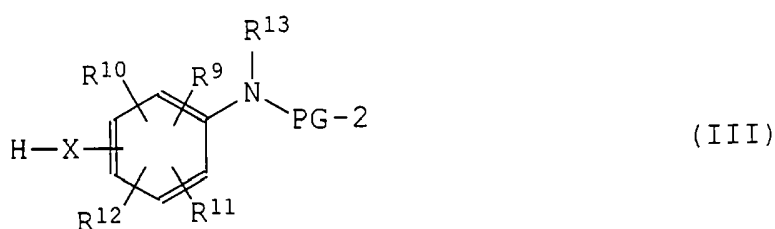
PG-2 znamená vo všeobecnosti známu ochrannú skupinu pre amino-skupinu, ako napríklad (C₁-C₆)-alkylkarbonylovú skupinu, (C₁-C₆)-alkyloxykarbonylovú skupinu alebo (C₆-C₁₂)-aryl-(C₁-C₄)-alkyloxykarbonylovú skupinu, ktorá nahrádza buď oba alebo jeden atóm vodíka aminoskupiny;

B' je (C₃-C₇)-cykloalkylová skupina, (C₃-C₇)-cykloalkyl-(C₁-C₄)-alkylénová skupina, fenylová skupina, pyrolylová skupina, imidazolylová skupina, tiazolylová skupina, azetidinylová skupina, tienylová skupina, piperidylová skupina, pyrrolidinylová skupina, morfolinylová skupina, pyridylová skupina a furylová skupina kde cykloalkylová, fenylová, pyrolylová, imidazolylová, tiazolylová, azetidinylová, tienylová, piperidylová, pyrrolidinylová, morfolinylová, pyridylová a furylová skupina môže byť až dvakrát substituovaná s Cl, F, skupinou CN, skupinou CF₃, skupinou OCF₃, skupinou COO-(PG-1), COO(C₁-C₆)-alkylovou skupinou, skupinou CON(PG-2)₂, CONH(C₁-C₆)-alkylovou skupinou, skupinou CON[(C₁-C₆)-alkyl]₂, (C₁-C₆)-alkylovou skupinou, skupinou O-(PG-3), O-(C₁-C₆)-alkylovou skupinou;

PG-3 znamená vo všeobecnosti známu ochrannú skupinou pre alkohol, ako napríklad benzylovú skupinu, alylovú skupinu, tetrahydropyranylovú skupinu alebo tetrahydrofurylovú skupinu,

LG znamená vo všeobecnosti známu odstupujúcu skupinu, ako napríklad halogén, arylsulfonyloxyskupinu alebo alkylsulfonyloxyskupinu,

reagovať s anilínom všeobecného vzorca III



kde X a PG-2 majú rovnaký význam, ako sa už opísalo,

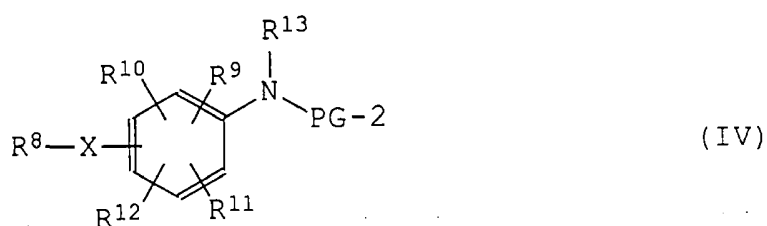
R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} sú nezávisle od seba vodík, F, Cl, Br, skupina O-(PG-3), skupina CF_3 , skupina NO_2 , skupina CN, skupina OCF_3 , O-(C_1-C_6)-alkylová skupina, O-(C_1-C_6)-alkenylová skupina, O-(C_1-C_6)-alkinylová skupina, S-(C_1-C_6)-alkylová skupina, S-(C_1-C_6)-alkenylová skupina, S-(C_1-C_6)-alkinylová skupina, SO-(C_1-C_6)-alkylová skupina, SO_2 -(C_1-C_6)-alkylová skupina, skupina $SO_2N(PG-2)_2$, (C_1-C_6)-alkylová skupina, (C_1-C_6)-alkenylová skupina, (C_1-C_6)-alkinylová skupina, (C_3-C_7)-cykloalkylová skupina, (C_3-C_7)-cykloalkyl-(C_1-C_4)-alkylénová skupina, skupina $COO(PG-1)$, $COO(C_1-C_6)$ -alkylová skupina, skupina $CON-(PG-2)_2$, $CONH(C_1-C_6)$ -alkylová skupina, skupina $CON[(C_1-C_6)-alkyl]_2$, $CONH(C_3-C_7)$ -cykloalkylová skupina, skupina $N(PG-2)_2$, $NH(C_1-C_6)$ -alkylová skupina, skupina $N[(C_1-C_6)-alkyl]_2$, $NHCO-(C_1-C_6)$ -alkylová skupina, $NHCO$ -fenylová skupina, $NHSO_2$ -fenylová skupina, kde fenylový kruh môže byť až dvakrát substituovaný s F, Cl, skupinou CN, skupinou O-(PG-3), (C_1-C_6)-alkylovou skupinou, O-(C_1-C_6)-alkylovou skupinou, skupinou CF_3 , skupinou OCF_3 , skupinou $COO(PG-1)$, $COO(C_1-C_6)$ -alkylovou skupinou alebo skupinou $CON(PG-2)_2$;

R^{13} je vodík, (C_1-C_6)-alkylová skupina, O-(C_1-C_6)-alkylová skupina, CO-(C_1-C_6)-alkylová skupina, $COO(C_1-C_6)$ -alkylová skupina, skupina (C_1-C_6)-alkylén- $COO(PG-1)$, (C_1-C_6)-alkylén- $COO-(C_1-C_6)$ -alkylová skupina,

kde PG-1, PG-2 a PG-3 majú rovnaký význam, ako sa už opísalo;

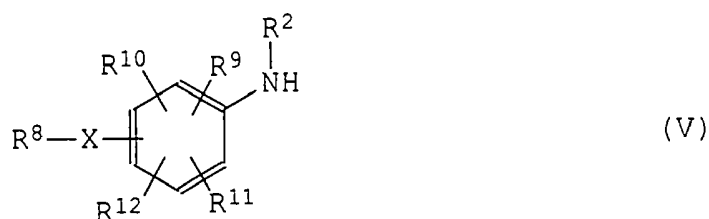
pričom sa pôsobí bázou, ako napríklad uhličitanom draselným alebo céznym, v organickom rozpúšťadle, ako napríklad acetóne alebo dimetylformamide,

za vzniku zlúčeniny všeobecného vzorca IV



kde X, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³ a PG-2 majú už opísaný význam,

pričom sa táto zlúčenina na záver prevádza selektívnym odštiepením ochrannej skupiny PG-2 na zlúčeninu všeobecného vzorca V



kde X, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹² a R¹³ majú rovnaký význam, ako sa už uviedlo;

zlúčenina všeobecného vzorca V sa potom prevedie reakciou s izokyanátom všeobecného vzorca VI :



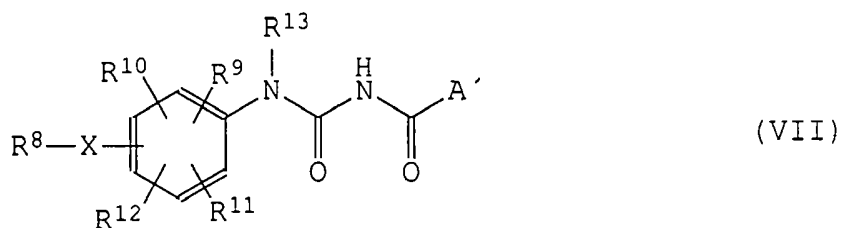
kde

A' je fenylová skupina, naftylová skupina, kde fenylový alebo naftylový zvyšok môže byť až trikrát substituovaný s F, Cl, Br, skupinou O-(PG-3), skupinou CF₃, skupinou NO₂, skupinou CN, skupinou OCF₃, O-(C₁-C₆)-alkylovou skupinou, O-(C₁-C₆)-alkenylovou skupinou, O-(C₁-C₆)-alkinylovou skupinou, S-(C₁-C₆)-alkylovou skupinou, S-(C₁-C₆)-alkenylovou skupinou, S-(C₁-C₆)-alkinylovou skupinou, SO-(C₁-C₆)-alkylovou skupinou, SO₂-(C₁-C₆)-alkylovou skupinou, skupinou SO₂N(PG-2)₂,

(C₁-C₆)-alkylovou skupinou, (C₁-C₆)-alkenylovou skupinou, (C₁-C₆)-alkinylovou skupinou, (C₃-C₇)-cykloalkylovou skupinou, (C₃-C₇)-cykloalkyl-(C₁-C₄)-alkylénovou skupinou, skupinou (C₀-C₆)-alkylén-COO(PG-1), (C₀-C₆)-alkylén-COO(C₁-C₆)-alkylovou skupinou, skupinou CON(PG-2)₂ skupinou, CONH-(C₁-C₆)-alkylovou skupinou, skupinou CON[(C₁-C₆)-alkyl]₂, CONH(C₃-C₇)-cykloalkylovou skupinou, skupinou (C₀-C₆)-alkylén-N(PG-2)₂, (C₀-C₆)-alkylén-NH(C₁-C₆)-alkylovou skupinou, skupinou (C₀-C₆)-alkylén-N[(C₁-C₆)-alkyl]₂, NHCO-(C₁-C₆)-alkylovou skupinou, NHCO-fenylovou skupinou, NHSO₂-fenylovou skupinou, kde fenylový kruh môže byť až dvakrát substituovaný s F, Cl, skupinou CN, skupinou O-(PG-3), (C₁-C₆)-alkylovou skupinou, O-(C₁-C₆)-alkylovou skupinou, skupinou CF₃, skupinou OCF₃, skupinou COO(PG-1), COO(C₁-C₆)-alkylovou skupinou alebo skupinou CON(PG-2)₂,

a PG-1, PG-2 a PG-3 majú už uvedený význam,

na zlúčeninu všeobecného vzorca VII



kde X, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³ a A' majú rovnaký význam, ako sa už uviedlo;

a ak R¹ v zlúčenine všeobecného vzorca I nepredstavuje vodíkový atóm, môžu sa tieto previesť reakciou so zlúčeninami všeobecného vzorca VIII



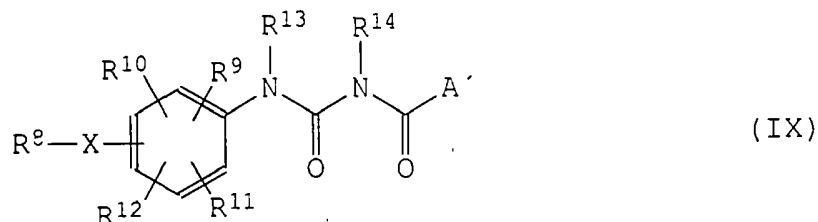
kde LG má už uvedený význam, a

R^{14} je vodík, (C_1-C_6) -alkylová skupina, $O-(C_1-C_6)$ -alkylová skupina, $CO-(C_1-C_6)$ -alkylová skupina, $COO(C_1-C_6)$ -alkylová skupina, skupina (C_1-C_6) -alkylén- $COO(PG-1)$, (C_1-C_6) -alkylén- $COO-(C_1-C_6)$ -alkylová skupina;

kde PG-1 má už uvedený význam;

pôsobením bázy, ako napríklad 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-énom,

na zlúčeninu všeobecného vzorca IX



kde X, R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} a A' majú rovnaký význam, ako sa už uviedlo,

a prípadne sa odstránia ochranné skupiny v zvyškoch R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , A' a B' a takto získané zlúčeniny všeobecného vzorca I sa prípadne prevedú na ich soli prídavkom ekvivalentov zodpovedajúcej kyseliny alebo bázy.