

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:

2002 - 1144

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 C 271/22
C 07 C 335/16
C 07 C 335/12
C 07 D 213/40
C 07 D 233/54
A 61 K 31/165
A 61 P 9/06

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLového
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **19.09.2000**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **02.10.1999**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1999/19947457**

(33) Země priority: **DE**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **12.06.2002**
(Věstník č. 6/2002)

(86) PCT číslo: **PCT/EP00/09151**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO01/25189**

(71) Přihlašovatel:

AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH,
Frankfurt, DE;

(72) Původce:

Brendel Joachim, Bad Vilbel, DE;
Schmidt Wolfgang, Frankfurt, DE;
Below Peter, Frankfurt, DE;

(74) Zástupce:

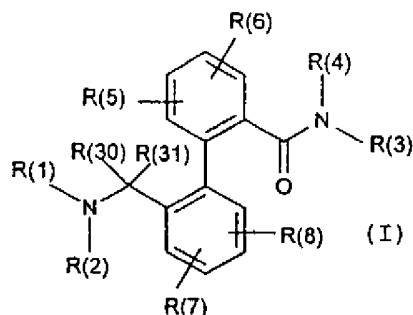
Kubát Jan ing., Přístavní 24, Praha 7, 17000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**2'-Substituované 1,1'-bifenyl-2-karboxamidy,
způsob jejich přípravy, jejich použití jako léčiva
a farmaceutické prostředky, které je obsahují**

(57) Anotace:

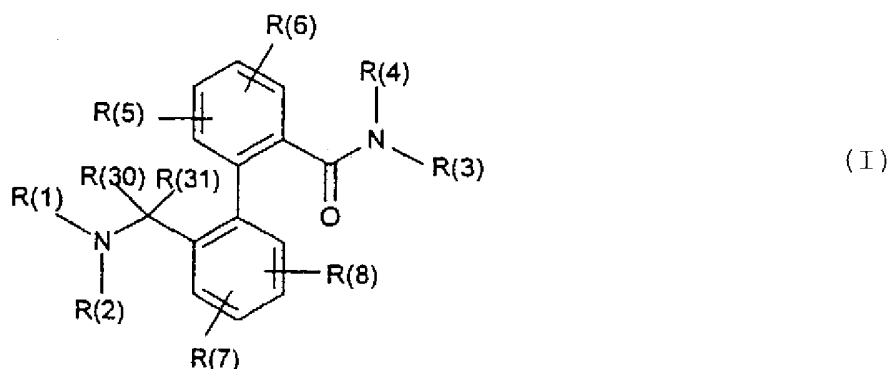
Sloučeniny vzorce I, kde R(1), R(2), R(3), R(4), R(5), R(6), R(7), R(8), R(30) a R(31) mají specifický význam, jsou zvláště vhodné jako nové antiarytmicky účinné látky, zvláště pro léčbu a profylaxi předsiňových arytmií, například atriálních fibrilací (AF) nebo atriálního flutteru.



2'-Substituované 1,1'-bifenyl-2-karboxamidy, způsob jejich přípravy, jejich použití jako léčiva, a farmaceutické prostředky, které je obsahují

Oblast techniky

Vynález se týká sloučenin vzorce I



kde R(1), R(2), R(3), R(4), R(5), R(6), R(7), R(8), R(30) a R(31) mají významy uvedené níže, a přípravy a použití těchto sloučenin, zvláště v léčivech.

Dosavadní stav techniky

Sloučeniny podle předloženého vynálezu nebyly dosud známy. Tyto sloučeniny působí na t.zv. Kv1.5-draselný kanál a v předstíni lidského srdce inhibují tok draselných iontů, značený jako „ultra-rapidly activating delayed rectifier“. Jsou proto obzvláště vhodné jako nová antiarytmika, zvláště pro léčbu a profylaxi předstíňových arytmií, například fibrilace předstíni (atriální fibrilace, AF) nebo flutteru předstíni (atriální flutter). Fibrilace předstíni (AF) a flutter předstíni jsou nejčastější trvalé srdeční arytmie. Jejich výskyt se stupňuje s přibývajícím věkem a často má fatální následky, jako například mozkovou mrtvici.

Fibrilace předstíni postihuje přibližně 1 milion Američanů ročně a v USA vede každoročně k více než 80 000 případům mrtvice.

Stávající antiarytmika třídy I a III snižují opětovný výskyt AF, ale pro své potenciálně proarytmické vedlejší účinky mají jen omezené použití. Je proto velmi nutné vyvíjet lepší léky pro léčbu atriálních arytmíí (S. Nattel, Am. Heart J. 130, 1995, 1094-1106: „Newer developments in the management of atrial fibrillation”).

Bylo zjištěno, že s většinou supraventrikulárních arytmíí souvisí t.zv. „reentry” excitační vlny. Ty se objevují tehdy, když srdeční tkáň má pomalou vodivost a současně velmi krátkou refrakterní fázi. Zvětšení myokardiální refrakterní doby prodloužením akčního potenciálu je uznávaný mechanismus, jak arytmie ukončit, resp. jak zabránit jejich vzniku (T.J. Colatsky a spol., Drug Dev. Res. 19, 1990, 129-140: „Potassium channels as targets for antiarrhythmic drug action”). Délka akčního potenciálu je ve skutečnosti určována rozsahem repolarizujících toků K^+ -iontů, které vycházejí z buňky přes různé K^+ -kanály. Zvláštní důležitost se přitom připisuje kanálu, zvanému „delayed rectifier” I_K , který se skládá ze tří různých komponent: I_{K_r} , I_{K_s} a $I_{K_{ur}}$.

Většina antiarytmik třídy III (například dofetilid, E4031 a d-sotalol) blokuje převážně nebo výhradně rychle aktivující draselný kanál I_{K_r} , který je možno prokázat v buňkách komor i předsíní lidského srdce. Ukázalo se však, že tyto sloučeniny při nízkých nebo normálních tepových frekvencích vykazují zvýšené proarytmické riziko, přičemž byly pozorovány zvláště arytmie, označované jako „torsades de pointes” (D.M. Roden, Am. J. Cardiol. 72, 1993, 44B-49B: „Current status of class III antiarrhythmic drug therapy”). Vedle tohoto vysokého, a zčásti i smrtelného, rizika při nižší tepové frekvenci bylo zjištěno, že účinnost I_{K_r} -blokátorů selhává při tachykardii, při níž by účinnost byla právě potřebná („negative use-dependence”).

Zatímco některé z těchto nevýhod je snad možno překonat blokací pomalu aktivující komponenty (I_{K_s}), nebyla účinnost takových

blokátorů dosud prokázána, protože nejsou známy žádné klinické studie blokátorů IK_s -kanálů.

„Zvláště rychle“ aktivující a velmi pomalu inaktivující komponenta kanálu „delayed rectifier“ IK_{ur} (= ultra-rapidly activating delayed rectifier), která odpovídá kanálu $Kv1.5$, hraje zvláště významnou roli pro dobu repolarizace v předsíni lidského srdce. Proto inhibice IK_{ur} -draselného vnějšího toku (outward current) znamená ve srovnání s inhibicí IK_f resp. IK_s zvláště účinnou metodu pro prodloužení atriálního akčního potenciálu a tím pro ukončení nebo zamezení atriálních arytmií. Podle matematických modelů lidského akčního potenciálu by měl být pozitivní efekt blokády IK_{ur} zvláště výrazný právě za patologických podmínek chronické atriální fibrilace (M. Courtemanche, R.J. Ramirez, S. Nattel, Cardiovascular Research 1999, 42, 477-489: „Ionic targets for drug therapy and atrial fibrillation-induced electrical remodelling: insights from a mathematical model“).

V protikladu k IK_f a IK_s , které se vyskytují také v komoře lidského srdce, IK_{ur} hraje sice významnou roli v lidské předsíni, ale nikoliv v komoře. Z tohoto důvodu je, v protikladu k blokádě IK_f nebo IK_s , při inhibici IK_{ur} -toku již předem vyloučeno riziko proarytmického působení (Z. Wang a spol., Circ. Res. 73, 1993, 1061-1076): „Sustained Depolarisation-Induced Outward Current in Human Atrial Myocytes“; G.-R. Li a spol., Circ. Res. 78, 1996, 689-696: „Evidence for Two Components of Delayed Rectifier K^+ -Current in Human Ventricular Myocytes“; G.J. Amos a spol., J. Physiol. 491, 1996, 31-50: „Differences between Outward Currents of Human Atrial and Subepicardial Ventricular Myocytes“).

Antiarytmika, působící přes selektivní blokádu kanálu IK_{ur} nebo $Kv1.5$ nejsou dosud na trhu dostupná. U mnoha farmaceuticky účinných látek (jako například tedisamil, bupivacain nebo sertindol) byl sice popsán blokační účinek na kanál $Kv1.5$, ale

v tomto případě představuje blokace Kv1.5 pouze vedlejší účinek vedle jiných hlavních účinků těchto látek.

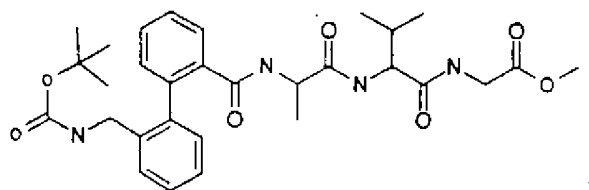
Ve spisu WO 98 04 521 jsou nárokovány aminoindany jako blokátory draselného kanálu, blokující kanál Kv1.5.

V přihláškách WO 98 18 475 a WO 98 18 476 je nárokováno použití různých pyridazinonů a fosfinoxidů jako antiarytmik, která mají působit přes blokádu IK_{ur} . Tytéž sloučeniny byly však původně popsány jako imunosupresiva (WO 96 25 936). Sloučeniny, posané ve výše uvedených patentových přihláškách jsou strukturně zcela odlišné od sloučenin podle předloženého vynálezu.

Nyní bylo překvapivě nalezeno, že zde popsané 2'-substituované 1,1'-bifenyl-2-karboxamidy jsou silné blokátory lidského kanálu Kv1.5. Mohou být proto použity jako nová antiarytmika, která vykazují zvláště výhodný bezpečnostní profil. Sloučeniny podle vynálezu jsou obzvláště vhodné k terapii supraventri-kulárních arytmií, například fibrilace nebo flutteru předsíní.

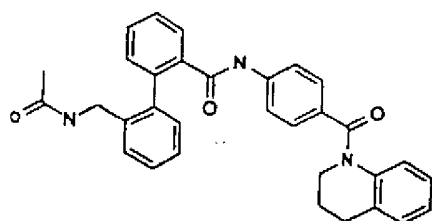
Sloučeniny podle vynálezu mohou být použity k ukončení přetrvávajících fibrilací nebo flutteru předsíní a obnovení sinusového rytmu (kardioverse). Nadto tyto sloučeniny snižují náchylnost ke vzniku nových fibrilací (udržování sinusového rytmu, profylaxe).

Sloučeniny podle vynálezu nebyly dosud známy. Některé strukturně příbuzné sloučeniny jsou popsány v literatuře (Helv. Chim. Acta 1994 (70) 70 a odkazy tam uvedené), avšak pro tam uvedené peptidické sloučeniny (například sloučeninu A) není známo, že by blokovala draselný kanál. Nadto díky četným peptidickým vazbám by takové sloučeniny měly mít příliš malou metabolickou stabilitu, než aby se daly použít jako antiarytmika.



Sloučenina A

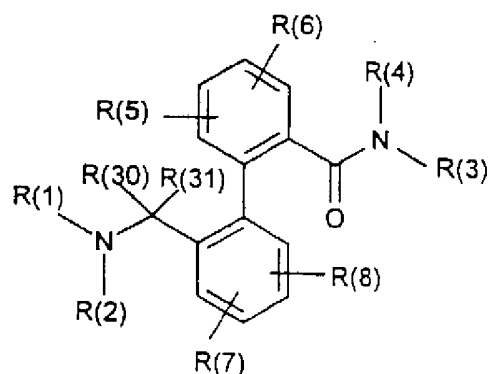
Další podobná sloučenina (sloučenina B) je uvedena v Evropské patentové přihlášce EP 0620216. Sloučenina B a všechny ostatní sloučeniny, uvedené v citované přihlášce, se vyznačují tím, že v poloze R(3) mají speciální substituent (například benzoyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin), který v sloučeninách podle nynější předložené patentové přihlášky není zahrnut. Sloučeniny, uvedené ve spisu EP 0620216, působí jako antagonisté vasopressinu a mají tudíž zcela jinou biologickou aktivitu než blokátory kanálu Kv1.5, popsané v předloženém vynálezu.



Sloučenina B

Podstata vynálezu

Předložený vynález se týká sloučenin vzorce I



(I)

ve kterých:

R(1) je skupina C(O)OR(9), skupina SO₂R(10), skupina COR(11), skupina C(O)NR(12)R(13) nebo skupina C(S)NR(12)R(13);

R(9) je skupina $C_xH_{2x}-R(14)$;

x je 0, 1, 2, 3 nebo 4,

příčemž x nemůže být 0, když R(14) znamená skupinu OR(15) nebo skupinu SO_2Me ;

R(14) je alkylová skupina obsahující 1, 2, 3, 4, 5 nebo 6 atomů uhlíku, cykloalkylová skupina obsahující 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 nebo 11 atomů uhlíku, skupina CF_3 , skupina C_2F_5 , skupina C_3F_7 , skupina CH_2F , skupina CHF_2 , skupina OR(15), skupina SO_2Me , fenylová skupina, naftylová skupina, bifenylylová skupina, furylová skupina, thienylová skupina nebo dusíkatý heteroaromát obsahující 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 nebo 9 atomů uhlíku, příčemž fenylová skupina, naftylová skupina, bifenylylová skupina, furylová skupina, thienylová skupina a dusíkatý heteroaromát jsou nesubstituovány nebo jsou substituovány 1, 2 nebo 3 substituenty, zvolenými ze skupiny: atom fluoru, atom chloru, atom bromu, atom jodu, skupina CF_3 , skupina OCF_3 , skupina NO_2 , skupina CN, skupina COOMe, skupina $CONH_2$, skupina COMe, skupina NH_2 , skupina OH, alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, alkoxylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, dimethylaminová skupina, sulfamoylová skupina, methylsulfonylová skupina a methylsulfonylaminová skupina;

R(15) je alkylová skupina obsahující 1, 2, 3, 4 nebo 5 atomů uhlíku, cykloalkylová skupina obsahující 3, 4, 5 nebo 6 atomů uhlíku, skupina CF_3 nebo fenylová skupina, která je

nesubstituovaná nebo je substituována 1, 2 nebo 3 substituenty, zvolenými ze skupiny: atom fluoru, atom chloru, atom bromu, atom jodu, skupina CF_3 , skupina NO_2 , skupina CN , skupina COOMe , skupina CONH_2 , skupina COMe , skupina NH_2 , skupina OH , alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, alkoxylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, dimethylaminová skupina, sulfamoylová skupina, methylsulfonylová skupina a methylsulfonylaminová skupina;

R(10), R(11) a R(12) jsou nezávisle na sobě definovány jako R(9);

R(13) je atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, nebo skupina CF_3 ;

R(2) je atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, nebo skupina CF_3 ;

R(3) je skupina $\text{C}_y\text{H}_{2y}\text{-R}(16)$;

y je 0, 1, 2, 3 nebo 4, přičemž y nemůže být 0, když R(16) znamená skupinu OR(17) nebo skupinu SO_2Me ;

R(16) je alkylová skupina obsahující 1, 2, 3, 4, 5 nebo 6 atomů uhlíku, cykloalkylová skupina obsahující 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 nebo 11 atomů uhlíku, skupina CF_3 , skupina C_2F_5 , skupina C_3F_7 , skupina CH_2F , skupina CHF_2 , skupina OR(17), skupina SO_2Me , fenylová skupina, naftylová skupina, furylová skupina, thienylová skupina nebo dusíkatý heteroaromát obsahující 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 nebo 9 atomů uhlíku, přičemž fenylová skupina, naftylová skupina, furylová skupina, thienylová skupina a dusíkatý heteroaromát jsou nesubstituovány

nebo jsou substituovány 1, 2 nebo 3 substituenty, zvolenými ze skupiny: atom fluoru, atom chloru, atom bromu, atom jodu, skupina CF_3 , skupina OCF_3 , skupina NO_2 , skupina CN , skupina COOMe , skupina CONH_2 , skupina COMe , skupina NH_2 , skupina OH , alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, alkoxylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, dimethylaminová skupina, sulfamoylová skupina, methylsulfonylová skupina a methylsulfonylaminová skupina;

R(17) je atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1, 2, 3, 4 nebo 5 atomů uhlíku, cykloalkylová skupina obsahující 3, 4, 5 nebo 6 atomů uhlíku, skupina CF_3 , fenylová skupina nebo 2-, 3- nebo 4-pyridylová skupina, přičemž fenylová skupina nebo 2-, 3- nebo 4-pyridylová skupina jsou nesubstituované nebo jsou substituovány 1, 2, nebo 3 substituenty, zvolenými ze skupiny: atom fluoru, atom chloru, atom bromu, atom jodu, skupina CF_3 , skupina OCF_3 , skupina NO_2 , skupina CN , skupina COOMe , skupina CONH_2 , skupina COMe , skupina NH_2 , skupina OH , alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, alkoxylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, dimethylaminová skupina, sulfamoylová skupina, methylsulfonylová skupina a methylsulfonylaminová skupina;

nebo

R(3) je skupina $\text{CHR}(18)\text{R}(19)$;

R(18) je atom vodíku nebo skupina $C_zH_{2z}-R(16)$, kde R(16) je definováno výše;

z je 0, 1, 2 nebo 3;

R(19) je skupina COOH, skupina CONH₂, skupina CONR(20)R(21), skupina COOR(22), skupina CH₂OH;

R(20) je atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1, 2, 3, 4 nebo 5 atomů uhlíku, skupina $C_vH_{2v}-CF_3$ nebo skupina C_wH_{2w} -fenyl, přičemž fenylový kruh je nesubstituován nebo je substituován 1, 2, nebo 3 substituenty, zvolenými ze skupiny: atom fluoru, atom chloru, atom bromu, atom jodu, skupina CF₃, skupina OCF₃, skupina NO₂, skupina CN, skupina COOMe, skupina CONH₂, skupina COMe, skupina NH₂, skupina OH, alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, alkoxylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, dimethylaminová skupina, sulfamoylová skupina, methylsulfonylová skupina a methylsulfonylaminová skupina;

v je 0, 1, 2 nebo 3;

w je 0, 1, 2 nebo 3;

R(21) je atom vodíku nebo alkylová skupina obsahující 1, 2, 3, 4 nebo 5 atomů uhlíku;

R(22) je alkylová skupina obsahující 1, 2, 3, 4 nebo 5 atomů uhlíku;

R(4) je atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1, 2, 3, 4, 5 nebo 6 atomů uhlíku, nebo skupina CF₃;

nebo

R(3) a R(4)

společně tvoří řetězec 4 nebo 5 methylenových skupin, ve kterém methylenová skupina může být nahrazena atomem -O-,

atomem -S-, skupinou -NH-, skupinou -N(methyl)- nebo skupinou -N(benzyl)-;

R(5), R(6), R(7) a R(8)

nezávisle na sobě jsou atom vodíku, atom fluoru, atom chloru, atom bromu, atom jodu, skupina CF_3 , skupina NO_2 , skupina CN , skupina COOMe , skupina CONH_2 , skupina COMe , skupina NH_2 , skupina OH , alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, alkoxylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, dimethylaminová skupina, sulfamoylová skupina, methylsulfonylová skupina nebo methylsulfonylaminová skupina;

R(30) a R(31)

nezávisle na sobě jsou atom vodíku nebo alkylová skupina obsahující 1, 2 nebo 3 atomy uhlíku;

nebo

R(30) a R(31)

společně tvoří řetězec 2 methylenových skupin;

právě tak jako jejich farmaceuticky přijatelných solí.

Preferovány jsou sloučeniny vzorce I, ve kterých

R(1) je skupina $\text{C}(\text{O})\text{OR}(9)$, skupina $\text{SO}_2\text{R}(10)$, skupina $\text{COR}(11)$ nebo skupina $\text{C}(\text{O})\text{NR}(12)\text{R}(13)$;

R(9) je skupina $\text{C}_x\text{H}_{2x}-\text{R}(14)$;

x je 0, 1, 2, 3 nebo 4,

příčemž x nemůže být 0, když R(14) znamená skupinu OR(15);

R(14) je alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, cykloalkylová skupina obsahující 3, 4, 5, 6, 7, 8 nebo 9 atomů uhlíku, skupina CF_3 , skupina C_2F_5 , skupina OCF_3 , skupina OR(15), fenylová skupina, furylová skupina, thienylová skupina nebo

dusíkatý heteroaromát obsahující 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 nebo 9 atomů uhlíku, přičemž fenylová skupina, furylová skupina, thienylová skupina a dusíkatý heteroaromát jsou nesubstituovány nebo jsou substituovány 1, 2 nebo 3 substituenty, zvolenými ze skupiny: atom fluoru, atom chloru, atom bromu, skupina CF_3 , skupina NO_2 , skupina CN , skupina COOMe , skupina CONH_2 , skupina COMe , skupina NH_2 , skupina OH , alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, alkoxylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, dimethylaminová skupina, sulfamoylová skupina, methylsulfonylová skupina a methylsulfonylaminová skupina;

R(15) je alkylová skupina obsahující 1, 2, 3, 4 nebo 5 atomů uhlíku, cykloalkylová skupina obsahující 3, 4, 5 nebo 6 atomů uhlíku, skupina CF_3 nebo fenylová skupina, která je nesubstituovaná nebo je substituována 1, 2 nebo 3 substituenty, zvolenými ze skupiny: atom fluoru, atom chloru, atom bromu, skupina CF_3 , skupina NO_2 , skupina CN , skupina COOMe , skupina CONH_2 , skupina COMe , skupina OH , alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, alkoxylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, dimethylaminová skupina, sulfamoylová skupina, methylsulfonylová skupina a methylsulfonylaminová skupina;

R(10), R(11) a R(12) jsou nezávisle na sobě definovány jako R(9);

R(13) je atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, nebo skupina CF_3 ;

R(2) je atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, nebo skupina CF_3 ;

R(3) je skupina $\text{C}_y\text{H}_{2y}-\text{R}(16)$;

y je 0, 1, 2, 3 nebo 4,

příčemž y nemůže být 0, když R(16) znamená skupinu OR(17);

R(16) je alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, cykloalkylová skupina obsahující 3, 4, 5, 6, 7, 8 nebo 9 atomů uhlíku, skupina CF_3 , skupina C_2F_5 , skupina OR(17), fenylová skupina, furylová skupina, thienylová skupina nebo dusíkatý heteroaromát obsahující 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 nebo 9 atomů uhlíku, příčemž fenylová skupina, furylová skupina, thienylová skupina a dusíkatý heteroaromát jsou nesubstituovány nebo jsou substituovány 1, 2 nebo 3 substituenty, zvolenými ze skupiny: atom fluoru, atom chloru, atom bromu, skupina CF_3 , skupina OCF_3 , skupina NO_2 , skupina CN, skupina COOMe , skupina CONH_2 , skupina COMe , skupina NH_2 , skupina OH, alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, alkoxylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, dimethylaminová skupina, sulfamoylová skupina, methylsulfonylová skupina a methylsulfonylaminová skupina;

R(17) je alkylová skupina obsahující 1, 2, 3, 4 nebo 5 atomů uhlíku, cykloalkylová skupina obsahující 3, 4, 5 nebo 6 atomů uhlíku, skupina CF_3 , fenylová skupina nebo 2-, 3- nebo 4-pyridylová skupina,

příčemž fenylová skupina nebo 2-, 3- nebo 4-pyridylová skupina jsou nesubstituované nebo jsou substituovány 1, 2, nebo 3 substituenty, zvolenými ze skupiny: atom fluoru, atom chloru, atom bromu, skupina CF_3 , skupina OCF_3 , skupina NO_2 , skupina CN , skupina COOMe , skupina CONH_2 , skupina COMe , skupina OH , alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, alkoxylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, dimethylaminová skupina, sulfamoylová skupina, methylsulfonylová skupina a methylsulfonylaminová skupina;

nebo

R(3) je skupina $\text{CHR}(18)\text{R}(19)$;

R(18) je atom vodíku nebo skupina $\text{C}_2\text{H}_2\text{z}-\text{R}(16)$, kde R(16) je definováno výše;

z je 0, 1, 2 nebo 3;

R(19) je skupina CONH_2 , skupina $\text{CONR}(20)\text{R}(21)$, skupina $\text{COOR}(22)$, skupina CH_2OH ;

R(20) je atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1, 2, 3, 4 nebo 5 atomů uhlíku, skupina $\text{C}_v\text{H}_{2v}-\text{CF}_3$ nebo skupina C_wH_{2w} -fenyl,

příčemž fenylový kruh je nesubstituován nebo je substituován 1, 2 nebo 3 substituenty, zvolenými ze skupiny: atom fluoru, atom chloru, atom bromu, skupina CF_3 , skupina OCF_3 , skupina NO_2 , skupina CN , skupina COOMe , skupina CONH_2 , skupina COMe , skupina NH_2 , skupina OH , alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, alkoxylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, dimethylaminová skupina, sulfamoylová

skupina, methylsulfonylová skupina a
methylsulfonylaminová skupina;

v je 0, 1, 2 nebo 3;

w je 0, 1, 2 nebo 3;

R(21) je atom vodíku nebo alkylová skupina
obsahující 1, 2, 3, 4 nebo 5 atomů uhlíku;

R(22) je alkylová skupina obsahující 1, 2, 3, 4
nebo 5 atomů uhlíku;

R(4) je atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1, 2, 3, 4, 5
nebo 6 atomů uhlíku, nebo skupina CF_3 ;

R(5), R(6), R(7) a R(8)

nezávisle na sobě jsou atom vodíku, atom fluoru, atom
chloru, atom bromu, skupina CF_3 , skupina NO_2 , skupina CN ,
skupina COOMe , skupina CONH_2 , skupina COMe , skupina NH_2 ,
skupina OH , alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4
atomy uhlíku, alkoxylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo
4 atomy uhlíku, dimethylaminová skupina, sulfamoylová
skupina, methylsulfonylová skupina nebo methylsulfonyl-
aminová skupina;

R(30) a R(31)

nezávisle na sobě jsou atom vodíku nebo alkylová skupina
obsahující 1, 2 nebo 3 atomy uhlíku;

nebo

R(30) a R(31)

společně tvoří řetězec 2 methylenových skupin;

právě tak jako jejich farmaceuticky přijatelné soli.

Zvláště preferovány jsou sloučeniny vzorce I, kde

R(1) je skupina C(O)OR(9) , skupina $\text{SO}_2\text{R(10)}$, skupina COR(11)
nebo skupina C(O)NR(12)R(13) ;

R(9) je skupina $\text{C}_x\text{H}_{2x}\text{-R(14)}$;

x je 0, 1, 2, 3 nebo 4,
příčemž x nemůže být 0, když R(14) znamená
skupinu OR(15);

R(14) je cykloalkylová skupina obsahující 3, 4, 5,
6, 7, 8 nebo 9 atomů uhlíku, skupina CF₃,
skupina OR(15), fenylová skupina, furylová
skupina, thienylová skupina nebo dusíkatý
heteroaromát obsahující 3, 4 nebo 5 atomů
uhlíku,

příčemž fenylová skupina, furylová
skupina, thienylová skupina a dusíkatý
heteroaromát jsou nesubstituovány nebo
jsou substituovány 1 nebo 2 substituenty,
zvolenými ze skupiny: atom fluoru, atom
chloru, atom bromu, skupina CF₃, skupina
OCF₃, skupina CN, skupina COOMe, skupina
CONH₂, skupina COMe, skupina OH, alkylová
skupina obsahující 1, 2 nebo 3 atomy
uhlíku, alkoxylová skupina obsahující 1
nebo 2 atomy uhlíku, dimethylaminová
skupina, sulfamoylová skupina, methyl-
sulfonylová skupina a methylsulfonyl-
aminová skupina;

R(15) je alkylová skupina obsahující 1 nebo 2
atomy uhlíku, cykloalkylová skupina
obsahující 3, 4, 5 nebo 6 atomů uhlíku,
skupina CF₃ nebo fenylová skupina,
která je nesubstituovaná nebo je
substituována 1 nebo 2 substituenty,
zvolenými ze skupiny: atom fluoru, atom
chloru, atom bromu, skupina CF₃, skupina
CN, skupina COOMe, skupina CONH₂, skupina
COMe, skupina OH, alkylová skupina
obsahující 1, 2 nebo 3 atomy uhlíku,
alkoxylová skupina obsahující 1 nebo 2

atomy uhlíku, dimethylaminová skupina,
sulfamoylová skupina, methylsulfonylová
skupina a methylsulfonylaminová skupina;

R(10), R(11) a R(12) jsou nezávisle na sobě definovány
jako R(9);

R(13) je atom vodíku;

R(2) je atom vodíku nebo alkylová skupina obsahující 1, 2 nebo
3 atomy uhlíku;

R(3) je skupina CHR(18)R(19);

R(18) je atom vodíku nebo skupina $C_2H_{2z}-R(16)$;

z je 0, 1, 2 nebo 3;

R(19) je skupina $CONH_2$, skupina $CONR(20)R(21)$, skupina
 $COOR(22)$ nebo skupina CH_2OH ;

R(20) je atom vodíku, alkylová skupina obsahující
1, 2, 3, 4 nebo 5 atomů uhlíku, skupina
 $C_vH_{2v}-CF_3$ nebo skupina C_wH_{2w} -fenyl,

příčemž fenylový kruh je nesubstituován nebo
je substituován 1, 2 nebo 3 substituenty,
zvolenými ze skupiny: atom fluoru, atom
chloru, atom bromu, skupina CF_3 , skupina
 OCF_3 , skupina CN , skupina $COOMe$, skupina
 $CONH_2$, skupina $COMe$, skupina OH , alkylová
skupina obsahující 1, 2 nebo 3 atomy uhlíku,
alkoxylová skupina obsahující 1 nebo 2 atomy
uhlíku, dimethylaminová skupina, sulfamoylová
skupina, methylsulfonylová skupina a
methylsulfonylaminová skupina;

v je 0, 1, 2 nebo 3;

w je 0, 1, 2 nebo 3;

R(21) je atom vodíku nebo alkylová skupina
obsahující 1, 2, 3, 4 nebo 5 atomů uhlíku;

R(22) je alkylová skupina obsahující 1, 2, 3, 4
nebo 5 atomů uhlíku;

R(16) je alkylová skupina obsahující 1, 2 nebo 3
atomy uhlíku, cykloalkylová skupina obsahující
3, 4, 5, 6, 7, 8 nebo 9 atomů uhlíku, skupina
CF₃, skupina OR(17), fenylová skupina, furylová
skupina, thienylová skupina nebo dusíkatý
heteroaromát obsahující 3, 4 nebo 5 atomů
uhlíku,

příčemž fenylová skupina, furylová skupina,
thienylová skupina a dusíkatý heteroaromát
jsou nesubstituovány nebo jsou substituovány
1 nebo 2 substituenty, zvolenými ze skupiny:
atom fluoru, atom chloru, atom bromu, skupina
CF₃, skupina OCF₃, skupina CN, skupina COOMe,
skupina CONH₂, skupina COMe, skupina NH₂,
skupina OH, alkylová skupina obsahující 1, 2
nebo 3 atomy uhlíku, alkoxylová skupina
obsahující 1 nebo 2 atomy uhlíku, dimethyl-
aminová skupina, sulfamoylová skupina,
methylsulfonylová skupina a methylsulfonyl-
aminová skupina;

R(17) je alkylová skupina obsahující 1, 2, 3
nebo 4 atomy uhlíku, cykloalkylová skupina
obsahující 3, 4, 5 nebo 6 atomů uhlíku,
skupina CF₃, fenylová skupina nebo 2-, 3-
nebo 4-pyridylová skupina,

příčemž fenylová skupina nebo 2-, 3- nebo
4-pyridylová skupina jsou nesubstituované
nebo jsou substituovány 1, 2 nebo 3
substituenty, zvolenými ze skupiny: atom
fluoru, atom chloru, atom bromu, skupina
CF₃, skupina OCF₃, skupina CN, skupina
COOMe, skupina CONH₂, skupina COMe,
skupina OH, alkylová skupina obsahující 1,

2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, alkoxylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, dimethylaminová skupina, sulfamoylová skupina, methylsulfonylová skupina a methylsulfonylaminová skupina;

R(4) je atom vodíku nebo alkylová skupina obsahující 1 nebo 2 atomy uhlíku;

R(5), R(6), R(7) a R(8)

nezávisle na sobě jsou atom vodíku, atom fluoru, atom chloru, atom bromu, skupina CF_3 , skupina CN , skupina COOMe , skupina CONH_2 , skupina COMe , skupina NH_2 , skupina OH , alkylová skupina obsahující 1, 2 nebo 3 atomy uhlíku, alkoxylová skupina obsahující 1 nebo 2 atomy uhlíku, dimethylaminová skupina, sulfamoylová skupina, methylsulfonylová skupina nebo methylsulfonylaminová skupina;

R(30) a R(31)

nezávisle na sobě jsou atom vodíku nebo methylová skupina;

nebo

R(30) a R(31)

společně tvoří řetězec 2 methylenových skupin;

právě tak jako jejich farmaceuticky přijatelné soli.

Zvláště preferovány jsou rovněž sloučeniny vzorce I, ve kterých

R(1) je skupina C(O)OR(9) , skupina $\text{SO}_2\text{R(10)}$, skupina COR(11) nebo skupina C(O)NR(12)R(13) ;

R(9) je skupina $\text{C}_x\text{H}_{2x}\text{-R(14)}$;

x je 0, 1, 2, 3 nebo 4,

příčemž x nemůže být 0, když R(14) znamená skupinu OR(15) ;

R(14) je alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, cykloalkylová skupina obsahující 3, 4, 5, 6, 7, 8 nebo 9 atomů

uhlíku, skupina CF_3 , skupina $\text{OR}(15)$, fenylová skupina, furylová skupina, thienylová skupina nebo dusíkatý heteroaromát obsahující 3, 4 nebo 5 atomů uhlíku,

příčemž fenylová skupina, furylová skupina, thienylová skupina a dusíkatý heteroaromát jsou nesubstituovány nebo jsou substituovány 1 nebo 2 substituenty, zvolenými ze skupiny: atom fluoru, atom chloru, atom bromu, skupina CF_3 , skupina OCF_3 , skupina CN , skupina COOMe , skupina CONH_2 , skupina COMe , skupina OH , alkylová skupina obsahující 1, 2 nebo 3 atomy uhlíku, alkoxylová skupina obsahující 1 nebo 2 atomy uhlíku, dimethylaminová skupina, sulfamoylová skupina, methylsulfonylová skupina a methylsulfonylaminová skupina;

$\text{R}(15)$ je alkylová skupina obsahující 1 nebo 2 atomy uhlíku, cykloalkylová skupina obsahující 3, 4, 5 nebo 6 atomů uhlíku, skupina CF_3 nebo fenylová skupina,

která je nesubstituovaná nebo je substituována 1 nebo 2 substituenty, zvolenými ze skupiny: atom fluoru, atom chloru, atom bromu, skupina CF_3 , skupina CN , skupina COOMe , skupina CONH_2 , skupina COMe , skupina OH , alkylová skupina obsahující 1, 2 nebo 3 atomy uhlíku, alkoxylová skupina obsahující 1 nebo 2 atomy uhlíku, dimethylaminová skupina, sulfamoylová skupina, methylsulfonylová skupina a methylsulfonylaminová skupina;

$\text{R}(10)$, $\text{R}(11)$ a $\text{R}(12)$ jsou nezávisle na sobě definovány jako $\text{R}(9)$;

R(13) je atom vodíku;

R(2) je atom vodíku nebo alkylová skupina obsahující 1, 2 nebo 3 atomy uhlíku;

R(3) je skupina $C_yH_{2y}-R(16)$;

y je 0, 1, 2, 3 nebo 4,

příčemž y nemůže být 0, když R(16) znamená skupinu OR(17);

R(16) je alkylová skupina obsahující 1, 2 nebo 3 atomy uhlíku, cykloalkylová skupina obsahující 3, 4, 5, 6, 7, 8 nebo 9 atomů uhlíku, skupina CF_3 , skupina OR(17), fenylová skupina, furylová skupina, thienylová skupina nebo dusíkatý heteroaromát obsahující 3, 4 nebo 5 atomů uhlíku,

příčemž fenylová skupina, furylová skupina, thienylová skupina a dusíkatý heteroaromát jsou nesubstituovány nebo jsou substituovány 1 nebo 2 substituenty, zvolenými ze skupiny: atom fluoru, atom chloru, atom bromu, skupina CF_3 , skupina OCF_3 , skupina CN, skupina COOMe, skupina $CONH_2$, skupina COMe, skupina NH_2 , skupina OH, alkylová skupina obsahující 1, 2 nebo 3 atomy uhlíku, alkoxylová skupina obsahující 1 nebo 2 atomy uhlíku, dimethylaminová skupina, sulfamoylová skupina, methylsulfonylová skupina a methylsulfonylaminová skupina;

R(17) je alkylová skupina obsahující 1, 2, 3, 4 nebo 5 atomů uhlíku, cykloalkylová skupina obsahující 3, 4, 5 nebo 6 atomů uhlíku, skupina CF_3 , fenylová skupina nebo 2-, 3- nebo 4-pyridylová skupina,

příčemž fenylová skupina nebo 2-, 3- nebo 4-pyridylová skupina jsou nesubstituované

nebo jsou substituovány 1, 2 nebo 3 substituenty, zvolenými ze skupiny: atom fluoru, atom chloru, atom bromu, skupina CF_3 , skupina OCF_3 , skupina NO_2 , skupina CN , skupina COOMe , skupina CONH_2 , skupina COMe , skupina OH , alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, alkoxylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, dimethylaminová skupina, sulfamoylová skupina, methylsulfonylová skupina a methylsulfonylaminová skupina;

R(4) je atom vodíku nebo alkylová skupina obsahující 1 nebo 2 atomy uhlíku;

R(5), R(6), R(7) a R(8)

nezávisle na sobě jsou atom vodíku, atom fluoru, atom chloru, atom bromu, skupina CF_3 , skupina CN , skupina COOMe , skupina CONH_2 , skupina COMe , skupina NH_2 , skupina OH , alkylová skupina obsahující 1, 2 nebo 3 atomy uhlíku, alkoxylová skupina obsahující 1 nebo 2 atomy uhlíku, dimethylaminová skupina, sulfamoylová skupina, methylsulfonylová skupina nebo methylsulfonylaminová skupina;

R(30) a R(31)

nezávisle na sobě jsou atom vodíku nebo methylová skupina;

nebo

R(30) a R(31)

společně tvoří řetězec 2 methylenových skupin;

právě tak jako jejich farmaceuticky přijatelné soli.

Obzvláště preferovány jsou sloučeniny vzorce I, kde

R(1) je skupina C(O)OR(9) , skupina $\text{SO}_2\text{R(10)}$, skupina COR(11) nebo skupina C(O)NR(12)R(13) ;

R(9) je skupina $\text{C}_x\text{H}_{2x}\text{-R(14)}$;

x je 0, 1, 2 nebo 3;

R(14) je alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, cykloalkylová skupina obsahující 3, 4, 5, 6, 7, 8 nebo 9 atomů uhlíku, skupina CF_3 , fenylová skupina nebo pyridylová skupina,

příčemž fenylová skupina a pyridylová skupina jsou nesubstituovány nebo jsou substituovány 1 nebo 2 substituenty, zvolenými ze skupiny: atom fluoru, atom chloru, skupina CF_3 , skupina OCF_3 , skupina OH, alkylová skupina obsahující 1, 2 nebo 3 atomy uhlíku a alkoxylová skupina obsahující 1 nebo 2 atomy uhlíku;

R(10), R(11) a R(12) jsou nezávisle na sobě definovány jako R(9);

R(13) je atom vodíku;

R(2) je atom vodíku;

R(3) je skupina $\text{C}_y\text{H}_{2y}-\text{R}(16)$;

y je 0, 1 nebo 2;

R(16) je alkylová skupina obsahující 1, 2 nebo 3 atomy uhlíku, cykloalkylová skupina obsahující 5 nebo 6 atomů uhlíku, skupina CF_3 , fenylová skupina nebo pyridylová skupina,

příčemž fenylová skupina a pyridylová skupina jsou nesubstituovány nebo jsou substituovány 1 nebo 2 substituenty, zvolenými ze skupiny: atom fluoru, atom chloru, skupina CF_3 , skupina OCF_3 , skupina OH, alkylová skupina obsahující 1, 2 nebo 3 atomy uhlíku a alkoxylová skupina obsahující 1 nebo 2 atomy uhlíku;

R(4) je atom vodíku;

R(5), R(6), R(7) a R(8)

nezávisle na sobě jsou atom vodíku, atom fluoru, skupina CF_3 , skupina CN , skupina COOMe , skupina CONH_2 , skupina NH_2 , skupina OH , alkylová skupina obsahující 1, 2 nebo 3 atomy uhlíku nebo alkoxylová skupina obsahující 1 nebo 2 atomy uhlíku;

R(30) a R(31)

nezávisle na sobě jsou atom vodíku nebo methylová skupina;

nebo

R(30) a R(31)

společně tvoří řetězec 2 methylenových skupin;

právě tak jako jejich farmaceuticky přijatelné soli.

Zcela speciálně jsou preferovány sloučeniny vzorce I, kde

R(1) je skupina C(O)OR(9) nebo skupina COR(11) ;

R(9) je skupina $\text{C}_x\text{H}_{2x}\text{-R(14)}$;

x je 0, 1, 2 nebo 3;

R(14) je cykloalkylová skupina obsahující 5 nebo 6 atomů uhlíku nebo fenylová skupina,

příčemž fenylová skupina je nesubstituována nebo je substituována 1 nebo 2 substituenty, zvolenými ze skupiny: atom fluoru, atom chloru, skupina CF_3 , skupina OCF_3 , alkylová skupina obsahující 1, 2 nebo 3 atomy uhlíku a alkoxylová skupina obsahující 1 nebo 2 atomy uhlíku;

R(11) je definováno jako R(9);

R(2) je atom vodíku;

R(3) je skupina $\text{C}_y\text{H}_{2y}\text{-R(16)}$;

y je 0, 1 nebo 2;

R(16) je alkylová skupina obsahující 1, 2 nebo 3 atomy uhlíku, cykloalkylová skupina obsahující 5 nebo 6 atomů uhlíku, skupina CF_3 , fenylová skupina nebo pyridylová skupina, přičemž fenylová skupina a pyridylová skupina jsou nesubstituovány nebo jsou substituovány 1 nebo 2 substituenty, zvolenými ze skupiny: atom fluoru, atom chloru, skupina CF_3 , skupina OCF_3 , alkylová skupina obsahující 1, 2 nebo 3 atomy uhlíku a alkoxylová skupina obsahující 1 nebo 2 atomy uhlíku;

R(4) je atom vodíku;

R(5), R(6), R(7) a R(8)

nezávisle na sobě jsou atom vodíku, atom fluoru, skupina CF_3 , alkylová skupina obsahující 1, 2 nebo 3 atomy uhlíku nebo alkoxylová skupina obsahující 1 nebo 2 atomy uhlíku;

R(30) a R(31)

jsou atom vodíku;

právě tak jako jejich farmaceuticky přijatelné soli.

Alkylové skupiny a alkylenové skupiny mohou mít přímý řetězec nebo mohou být rozvětvené. Totéž platí i pro alkylenové skupiny vzorců C_xH_{2x} , C_yH_{2y} , C_zH_{2z} , C_vH_{2v} a C_wH_{2w} . Alkylové skupiny i alkylenové skupiny mohou rovněž být nerozvětvené nebo rozvětvené i v případě, že jsou substituovány nebo když jsou obsaženy v jiných substituentech, například v alkoxylové skupině nebo ve fluorované alkylové skupině. Příkladem alkylových skupin může být methylová skupina, ethylová skupina, n-propylová skupina, isopropylová skupina, n-butylová skupina, isobutylová skupina, sek-butylová skupina, terc-butylová skupina, n-pentylová skupina, isopentylová skupina, neopentylová skupina, n-hexylová skupina, 3,3-dimethylbutylová skupina, heptylová skupina, oktylová skupina, nonylová skupina,

decylová skupina, undecylová skupina, dodecylová skupina, tridecylová skupina, tetradecylová skupina, pentadecylová skupina, hexadecylová skupina, heptadecylová skupina, okta-decylová skupina, nonadecylová skupina, nebo eikosylová skupina. Příkladem alkylenových skupin mohou být dvojvazné skupiny, odvozené od uvedených alkylových skupin, jako je například methylenová skupina, 1,1-ethylenová skupina, 1,2-ethylenová skupina, 1,1-propylenová skupina, 1,2-propylenová skupina, 2,2-propylenová skupina, 1,3-propylenová skupina, 1,1-butylenová skupina, 1,4-butylenová skupina, 1,5-pentylenová skupina, 2,2-dimethyl-1,3-propylenová skupina, 1,6-hexylenová skupina, atd.

Cykloalkylové skupiny mohou být rovněž rozvětvené. Příkladem cykloalkylových skupin obsahujících 3 až 11 atomů uhlíku je cyklopropylová skupina, cyklobutylová skupina, 1-methylcyklopropylová skupina, 2-methylcyklopropylová skupina, cyklopentylová skupina, 2-methylcyklobutylová skupina, 3-methylcyklobutylová skupina, cyklopentylová skupina, cyklohexylová skupina, 2-methylcyklohexylová skupina, 3-methylcyklohexylová skupina, 4-methylcyklohexylová skupina, menthylová skupina, cykloheptylová skupina, cyklooktylová skupina, atd.

Dusíkaté heteroaromáty obsahující 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 nebo 9 atomů uhlíku, jsou zvláště 1-, 2- nebo 3-pyrrolylová skupina, 1-, 2-, 4- nebo 5-imidazolylová skupina, 1-, 3-, 4- nebo 5-pyrazolylová skupina, 1,2,3-triazol-1-ylová, 1,2,3-triazol-4-ylová nebo 1,2,3-triazol-5-ylová skupina, 1,2,4-triazol-1-ylová, 1,2,4-triazol-3-ylová nebo 1,2,4-triazol-5-ylová skupina, 1- nebo 5-tetrazolylová skupina, 2-, 4- nebo 5-oxazolylová skupina, 3-, 4- nebo 5-isoxazolylová skupina, 1,2,3-oxadiazol-4-ylová nebo 1,2,3-oxadiazol-5-ylová skupina, 1,2,4-oxadiazol-3-ylová nebo 1,2,4-oxadiazol-5-ylová skupina, 1,3,4-oxadiazol-2-ylová nebo 1,3,4-oxadiazol-5-ylová skupina, 2-, 4- nebo 5-thiazolylová skupina, 3-, 4- nebo 5-isothiazolylová skupina, 1,3,4-thiadiazol-2-ylová nebo 1,3,4-thiadiazol-5-ylová skupina, 1,2,4-thiadiazol-3-ylová nebo

1,2,4-thiadiazol-5-ylová skupina, 1,2,3-thiadiazol-4-ylová nebo 1,2,3-thiadiazol-5-ylová skupina, 2-, 3- nebo 4-pyridylová skupina, 2-, 4-, 5- nebo 6-pyrimidinylová skupina, 3- nebo 4-pyridazinylová skupina, pyrazinylová skupina, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- nebo 7-indolylová skupina, 1-, 2-, 4- nebo 5-benzimidazolylová skupina, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- nebo 7-indazolylová skupina, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- nebo 8-chinolylová skupina, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- nebo 8-isochinolylová skupina, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- nebo 8-chinazolinyllová skupina, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- nebo 8-cinnolinyllová skupina, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- nebo 8-chinoxalinylová skupina, nebo 1-, 4-, 5-, 6-, 7- nebo 8-ftalazinylová skupina. Patří sem i odpovídající N-oxidy, jako například 1-oxy-2-, 3- nebo 4-pyridylová skupina.

Zvláště preferované dusíkaté heterocykly jsou pyrrolylová skupina, imidazolylová skupina, chinolylová skupina, pyrazolylová skupina, pyridylová skupina, pyrazinylová skupina, pyrimidinylová skupina a pyridazinylová skupina.

Pyridylová skupina znamená 2-, 3- i 4-pyridylovou skupinu. Thienylová skupina znamená 2- i 3-thienylovou skupinu. Furylová skupina znamená 2- i 3-furylovou skupinu.

Monosubstituované fenylové skupiny mohou být substituovány v poloze 2, 3 nebo 4, disubstituované v polohách 2,3, 2,4, 2,5, 2,6, 3,4 nebo 3,5, trisubstituované v polohách 2,3,4, 2,3,5, 2,3,6, 2,4,5, 2,4,6 nebo 3,4,5. Analogická situace platí logicky také pro dusíkaté heteroaromáty nebo pro thiofenovou nebo furylovou skupinu.

Při dvojnásobné nebo trojnásobné substituci nějaké skupiny mohou být substituenty stejné nebo rozdílné.

Když R(3) a R(4) společně tvoří řetězec 4 nebo 5 methylenových skupin, z nichž některá může být nahražena atomem -O-, atomem -S-, skupinou -NH- atd., pak tyto zbytky společně s atomem dusíku ve vzorci I tvoří pětičlenný nebo šestičlenný dusíkatý heterocyklus, jako například pyrrolidin, piperidin, morfolin, thiomorfolin atd.

Jestliže sloučeniny vzorce I obsahují jednu nebo více kyselých nebo bázičských skupin, nebo jeden nebo více bázičských heterocyklů, pak vynález zahrnuje i odpovídající fyziologicky nebo toxikologicky přijatelné soli, zvláště farmaceuticky použitelné soli. Sloučeniny vzorce I, které obsahují kyselé skupiny, například jednu nebo více skupin COOH, se tak mohou použít ve formě svých solí, například jako soli alkalických kovů, s výhodou sodné nebo draselné soli, nebo jako soli kovů alkalických zemin, například vápenaté nebo hořečnaté soli, nebo jako amonné soli, například jako soli s amoniakem nebo organickými aminy nebo aminokyselinami. Sloučeniny vzorce I, obsahující jednu nebo více bázičských, t.j. protonovatelných, skupin nebo obsahují jeden nebo více bázičských heterocyklických kruhů, se mohou použít také ve formě svých fyziologicky přijatelných adičních solí s kyselinami, a to s anorganickými nebo organickými kyselinami, například jako hydrochloridy, fosfáty, sírany, methansulfonáty, acetáty, laktáty, maleáty, fumaráty, soli kyseliny jablečné, glukonáty atd. Jestliže molekuly sloučenin vzorce I obsahují současně kyselé i bázičské skupiny, pak se vynález, vedle jmenovaných forem solí, týká také vnitřních solí, t.zv. betainů. Soli je možno ze sloučenin vzorce I připravit obvyklými postupy, například smícháním s kyselinou nebo bází v rozpouštědle nebo dispergačním činidle, nebo také z jiných solí výměnou aniontů.

Sloučeniny vzorce I mohou v případě vhodné substituce existovat ve stereoizomerních formách. Když sloučeniny vzorce I obsahují jedno nebo více asymetrických center, tato centra mohou nezávisle na sobě mít konfiguraci S nebo konfiguraci R. Vynález se týká všech možných stereoizomerů, například enantiomerů nebo diastereoizomerů, i směsí dvou nebo více stereoizomerních forem, například enantiomerů a/nebo diastereoizomerů, v libovolných poměrech. Enantiomery například jsou předmětem vynálezu v enantiomerně čisté formě, a to jako levotočivé i pravotočivé antipody, právě tak jako ve formě směsí obou enantiomerů v různých poměrech, nebo ve formě racemátů.

Individuální stereoizomery je podle potřeby možno připravit dělením jejich směsi za použití obvyklých metod, nebo například stereoselektivní syntézou. Při existenci pohyblivých atomů vodíku zahrnuje předložený vynález rovněž všechny tautomerní formy sloučenin vzorce I.

Sloučeniny vzorce I je možno připravit různými chemickými pochody, které jsou rovněž předmětem vynálezu. Některé typické cesty jsou nastíněny níže v reakčních schématech 1, 2, 3 a 4. Substituenty R(1) až R(8), použité ve schématech, jsou definovány výše, pokud není uvedeno jinak.

Tak například se získá sloučenina vzorce I podle schématu 1 tak, že se vyjde z anhydridových derivátů kyseliny difenové vzorce II, které jsou komerčně dostupné nebo jsou popsány v literatuře. Redukce sloučenin II borohydridem sodným a následná reakce s kaliumftalimidem, jak je popsáno v literatuře (Tetrahedron 45 (1989) 1365-1376) poskytne bifenylní karboxylové kyseliny vzorce IV. Kondenzací s aminy vzorce HNR(3)R(4) a následnou hydrazinolýzou ftalimidu se získají aminomethylsloučeniny vzorce VI, ze kterých se reakcí s vhodnými deriváty vzorce R(1)-X připraví sloučeniny podle vynálezu vzorce I, kde R(2) je atom vodíku a R(1), R(3), R(4), R(5), R(6), R(7) a R(8) mají výše uvedený význam. Alkylovací vhodnými alkylačními činidly vzorce R(2)-Y, kde Y je nukleofugní odcházející skupina, jako například atom chloru, atom bromu nebo atom jodu, vznikají odpovídající sloučeniny vzorce I, kde R(2) je alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku.

Alternativně se mohou bifenylní karboxylové kyseliny vzorce IV převést hydrazinolýzou na aminokarboxylové kyseliny vzorce VII, které se pak reakcí aminové skupiny se sloučeninami vzorce R(1)-X a R(2)-Y a následnou amidací karboxylové kyseliny aminy vzorce HNR(3)R(4) převedou na sloučeniny vzorce I podle vynálezu (schéma 2).

V některých případech může být vhodné napřed připravit podle výše zmíněných metod sloučeniny vzorce Ia podle vynálezu

(schéma 3), ve kterých je R(9) snadno odštěpitelný zbytek, jako například terc-butylová skupina nebo benzylová skupina. Po odštěpení odpovídající chránící skupiny, například kyselinou trifluoroctovou pro skupinu Boc nebo katalytickou hydrogenací pro benzyloxykarbonylovou skupinu, se získají sloučeniny vzorce IX, které se pak reakcí se sloučeninami vzorce R(1)-X mohou převést na jiné sloučeniny vzorce I podle vynálezu.

Jinou možností přípravy sloučenin podle vynálezu je palladiem katalyzovaná kondenzace fenylbromidu nebo jodidu vzorce X s fenylboronovou kyselinou vzorce XI (Suzukiho kondenzace; schéma 4), která se může provést například v přítomnosti $\text{Pd}[(\text{PPh})_3]_4$ jako katalyzátoru, uhličitanu sodného jako báze a 1,2-dimethoxyethanu jako rozpouštědla. Jestliže R(9) je snadno odštěpitelný zbytek, jako je například terc-butylová skupina nebo benzylová skupina, mohou se pak sloučeniny vzorce Ib převést na jiné sloučeniny vzorce I podle vynálezu, jak je popsáno výše a ve schématu 3.

Potřebné boronové kyseliny vzorce XI je možno získat ze sloučenin vzorce XII, kde Z je atom vodíku, atom bromu nebo atom jodu, ortho-lithiací nebo výměnou halogenu za kov a následnou reakcí s trimethylborátem.

Výšeuvedené reakce sloučenin vzorce VI, VII a IX se sloučeninami vzorce R(1)-X odpovídají známé přeměně aminu na karboxamidový, sulfonamidový, karbamátový, močovinový nebo thiomčovinový derivát. Substituent X je zde vhodná nukleofugní odcházející skupina, jako například atom fluoru, atom chloru, atom bromu, imidazolylová nebo O-sukcinimidová skupina, atd.

K přípravě sloučenin vzorce I nebo VIII, kde R(1) je skupina C(O)OR(9), tedy karbamátů, se použijí například sloučeniny vzorce R(1)-X, kde X je atom chloru nebo O-sukcinimidová skupina, tedy chloroformiáty nebo sukcinimidokarbonáty.

K přípravě sloučenin vzorce I nebo VIII, kde R(1) je skupina CO₂R(10), tedy sulfonamidů, se používají zpravidla sloučeniny vzorce R(1)-X, kde X je atom chloru, tedy sulfonylchloridy.

K přípravě sloučenin vzorce I nebo VIII, kde R(1) je skupina COR(11), tedy amidů karboxylových kyselin, se použijí například sloučeniny vzorce R(1)-X, kde X je atom chloru, imidazolylová nebo acetoxylová skupina, tedy chloridy karboxylových kyselin, imidazolidy karboxylových kyselin nebo smíšené anhydridy. Mohou se však použít i volné kyseliny vzorce R(1)-OH v přítomnosti vhodných kondenzačních činidel jako jsou karbodiimidy nebo uroniové soli jako TOTU.

K přípravě sloučenin vzorce I nebo VIII, kde R(1) je skupina CONR(12)R(13) nebo skupina C(S)NR(12)R(13), tedy močovin nebo thiomčovín, se místo sloučenin vzorce R(1)-X mohou použít také sloučeniny vzorce R(12)N(=C=O) nebo R(12)N(=C=S), tedy isokyanáty nebo thioisokyanáty.

Výšejsmenované reakce sloučenin vzorce IV nebo VIII s aminy vzorce HNR(3)R(4) odpovídají známé přeměně karboxylové kyseliny na karboxamid. Pro provedení této reakce je v literatuře známo mnoho metod. Zvláště výhodně je možno reakci provést aktivací karboxylové skupiny, například dicyklohexylkarbodiimidem (DCC), popřípadě za přidání hydroxybenzotriazolu (HOBT) nebo dimethylaminopyridinu (DMAP), nebo O-[(kyano(ethoxykarbonyl)-metylen)amino]-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluoroborátem (TOTU). Je ale možno napřed známými metodami syntetizovat reaktivní deriváty kyselin, například chloridy kyselin, reakcí karboxylových kyselin vzorce IV nebo VIII s halogenidy anorganických kyselin jako SOCl₂, nebo připravit imidazolidy kyselin reakcí s karbonyldimidazolem, načež se tyto reaktivní deriváty podrobí reakci s aminy vzorce HNR(3)R(4), popřípadě za přítomnosti pomocné báze.

Při všech použitých metodách přípravy může být v určitých reakčních stupních vhodné přechodně chránit funkční skupiny v molekule. Technika chránících skupin je pro odborníka běžná. Výběr chránících skupiny pro dané skupiny a způsob jejího zavedení a odštěpení jsou popsány v literatuře a mohou být bez potíží aplikovány na daný případ.

Schéma 1:

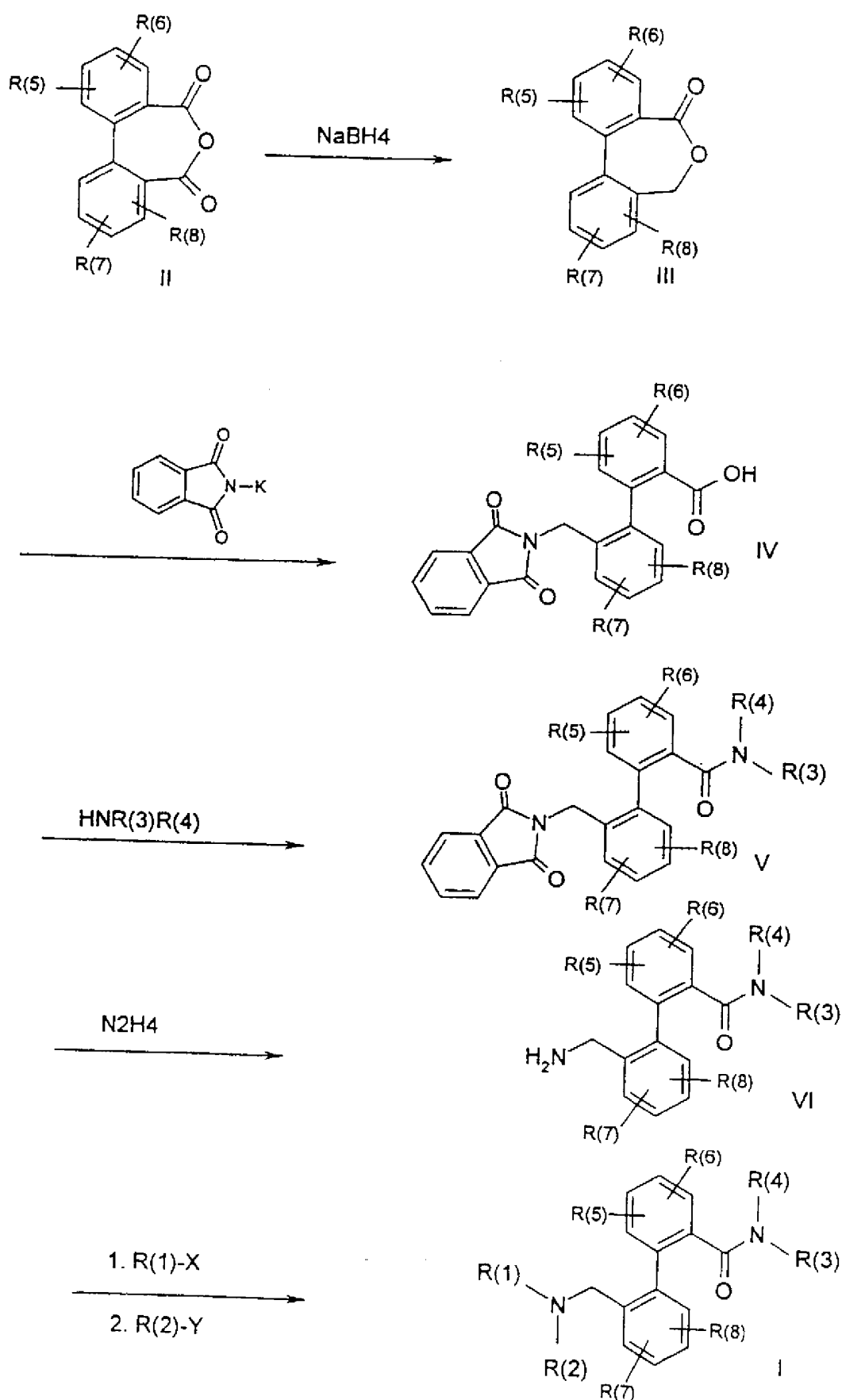


Schéma 2:

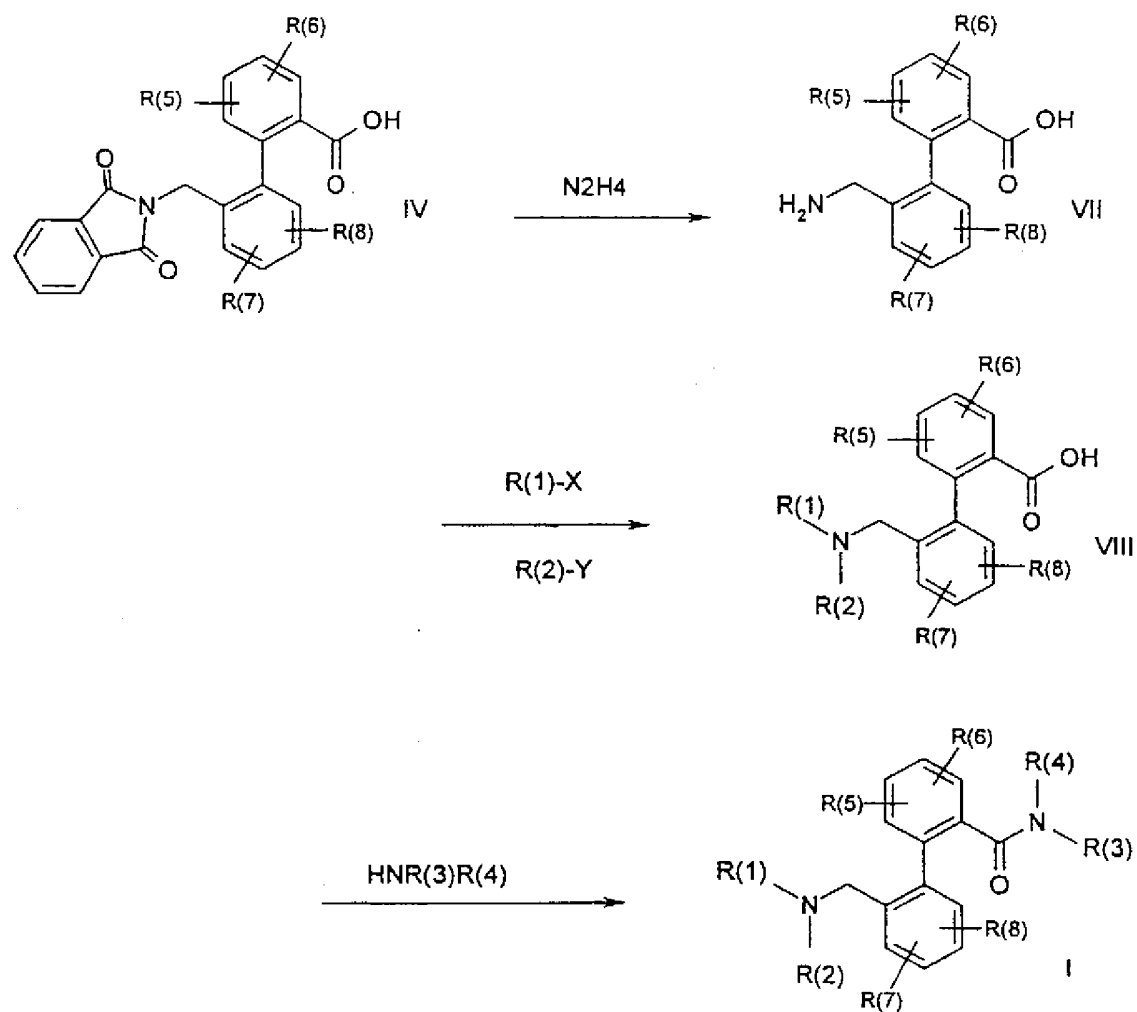
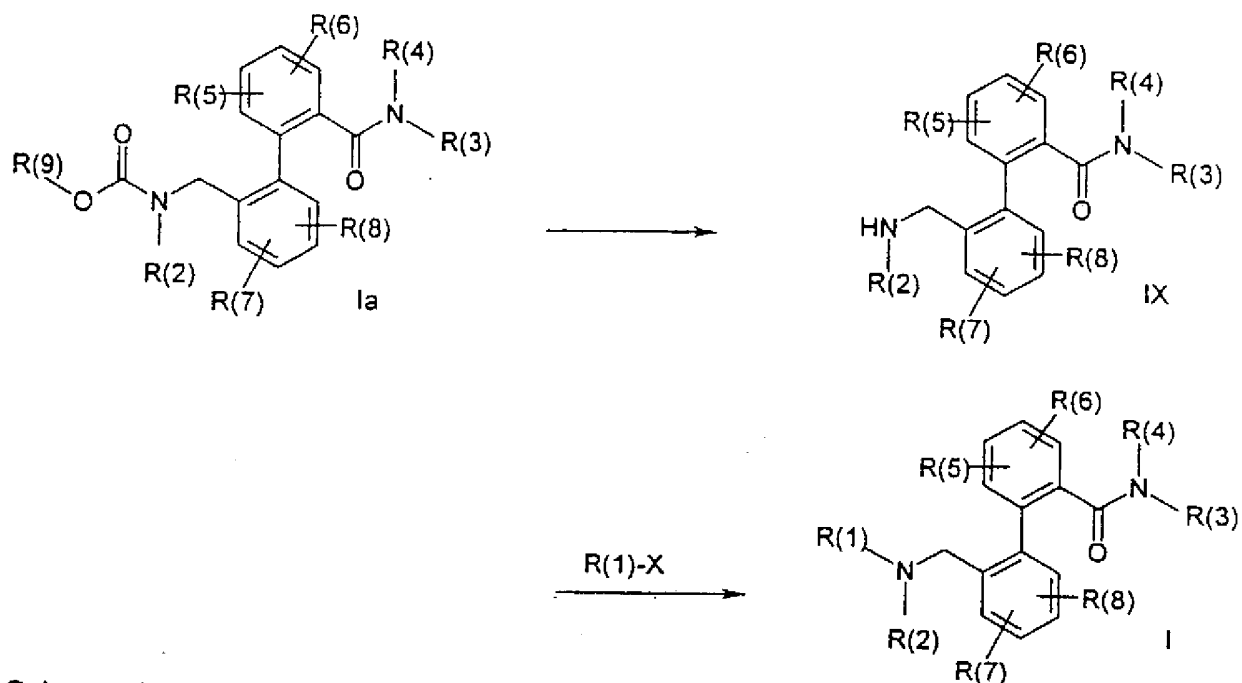
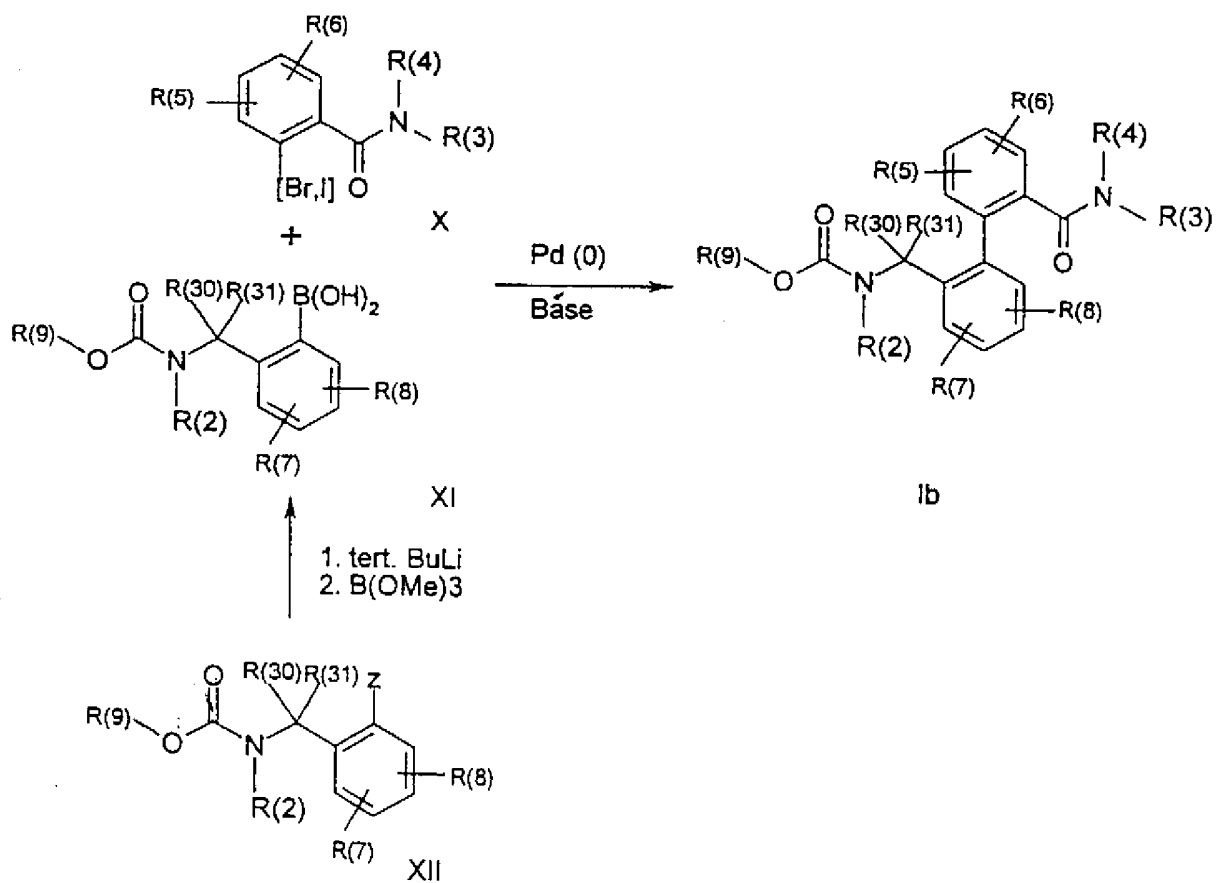


Schéma 3:



Schema 4:



Sloučeniny vzorce I podle vynálezu a jejich fyziologicky přijatelné soli mohou být použity jako léčiva pro zvířata, s výhodou savce, a obzvláště člověka, a to samotné, ve vzájemných směsích, nebo ve formě farmaceutických prostředků. Předložený vynález se také týká sloučenin vzorce I a jejich fyziologicky přijatelných solí k použití jako léčiva, jejich použití pro terapii a profylaxi uvedených onemocnění a jejich použití pro přípravu léčebných prostředků pro tento účel a léčebných prostředků, blokujících K^+ -kanál. Dále se předložený vynález týká farmaceutických prostředků, obsahujících jako aktivní složku účinné množství přinejmenším jedné sloučeniny vzorce I a/nebo její farmaceuticky přijatelné soli vedle obvyklých farmaceuticky přijatelných nosičů a pomocných přísad. Farmaceutické prostředky obvykle obsahují 0,1 až 90 % hmotnostních sloučenin vzorce I a/nebo jejich fyziologicky přijatelných solí. Farmaceutické prostředky se mohou připravovat známým způsobem. K tomu účelu se sloučeniny vzorce I a/nebo jejich fyziologicky přijatelné soli smísí s jedním nebo několika tuhými nebo kapalnými galenickými nosiči a/nebo pomocnými přísadami, a pokud je to žádoucí, s jinými účinnými látkami, čímž vznikne aplikační forma nebo dávková forma, která se pak může použít jako léčebný prostředek v humánním nebo ve veterinárním lékařství.

Léčebné prostředky, obsahující sloučeniny vzorce I podle vynálezu a/nebo jejich fyziologicky přijatelné soli, se mohou aplikovat orálně, parenterálně, například intravenózně, rektálně, inhalací nebo topicky, přičemž preferovaná aplikace záleží na individuálním případě, například na daném obrazu nemoci, která má být léčena.

Vhodné pomocné přísady pro žádanou formulaci léčebného prostředku vybere odborník na základě svých zkušeností. Vedle rozpouštědel, gelujících činidel, čípkových bází, tabletovacích přísad a dalších nosičů účinné látky se mohou použít například antioxidanty, dispergenty, emulgátory, odpěňovací činidla,

aromatizační prostředky, konzervační činidla, solubilizátory, prostředky pro docílení depotního efektu, pufry nebo barviva.

Sloučeniny vzorce I se mohou rovněž kombinovat s jinými účinnými látkami, aby se dosáhlo výhodného terapeutického účinku. Tak při léčbě kardiovaskulárních onemocnění jsou možné a výhodné kombinace s kardiovaskulárně aktivními látkami. Takovými kombinačními partnery, vhodnými pro terapii kardiovaskulárních onemocnění, mohou být například jiná antiarytmika, jako antiarytmika třídy I, třídy II nebo třídy III, jako jsou například blokátory kanálu IK_s nebo IK_r , například dofetilid, nebo dále látky snižující krevní tlak, jako ACE-inhibitory (například enalapril, captopril, ramipril), antagonisté angiotenzinu, aktivátory K^+ -kanálu, i blokátory alfa- a beta-receptorů, ale též sympatomimetické a adrenergně působící sloučeniny, inhibitory výměny Na^+/H^+ , antagonisté kalciového kanálu, inhibitory fosfodiesterasy, a jiné látky s pozitivně inotropním účinkem, jako například náprstníkové glykosidy, nebo diuretika.

Pro orální použití se aktivní sloučeniny smísí s vhodnými přísadami, jako jsou nosiče, stabilizátory nebo inertní ředidla, a ze směsi se obvyklými metodami připraví vhodné lékové formy jako jsou tablety, dražé, zasouvací tobolky, nebo vodné, alkoholické nebo olejové roztoky. Jako inertní nosič se může použít například arabská guma, magnézie, uhličitan hořečnatý, fosforečnan draselný, mléčný cukr, glukóza nebo škrob, zvláště kukuřičný škrob. Přitom může příprava probíhat se suchým i s vlhkým granulátem. Jako olejové nosiče nebo rozpouštědla mohou přicházet v úvahu například rostlinné nebo živočišné oleje, jako slunečnicový olej nebo rybí tuk. Jako rozpouštědla pro vodné nebo alkoholické roztoky přicházejí v úvahu například voda, ethanol nebo cukerné roztoky, nebo jejich směsi. Další pomocné látky, které jsou vhodné i pro jiné aplikační formy, jsou například polyethylenglykoly a polypropylenglykoly.

Pro subkutánní nebo intravenózní aplikaci se aktivní sloučeniny v roztoku, suspenzi nebo emulzi smíchají podle potřeby s obvyklými, pro tento účel vhodnými látkami jako jsou smáčedla, emulgátory nebo další pomocné látky. Sloučeniny vzorce I a jejich fyziologicky přijatelné soli se též mohou podrobit lyofilizaci a získané lyofilizáty je možno použít například k přípravě preparátů pro injekce nebo infúze. Jako rozpouštědla přicházejí v úvahu například voda, fyziologický roztok chloridu sodného, nebo alkoholy, například ethanol, propanol, glycerin; vedle toho je možno použít i roztoky cukrů jako je glukóza nebo mannit, nebo také směsi různých výše jmenovaných rozpouštědel.

Jako farmaceutické formulace pro aplikaci ve formě aerosolů nebo sprejů jsou vhodné například roztoky, suspenze nebo emulze účinných sloučenin vzorce I nebo jejich fyziologicky přijatelných solí ve farmaceuticky nezávadném rozpouštědle, jako je zvláště ethanol nebo voda, nebo ve směsi takových rozpouštědel. Formulace mohou podle potřeby obsahovat ještě další farmaceutické pomocné látky, jako jsou tenzidy, emulgátory, stabilizátory i hnací plyn. Takové prostředky obsahují obvykle účinnou látku v koncentraci přibližně 0,1 až 10 % hmotnostních, zvláště 0,3 až 3 % hmotnostní.

Dávkování podávané účinné sloučeniny vzorce I nebo jejich fyziologicky přijatelných solí závisí na daném případě a jako obvykle je nutno toto dávkování upravit tak, aby bylo pro daný případ optimální. Závisí přirozeně na tom, jak často se prostředek podává, na účinnosti a době účinku konkrétních sloučenin, použitých k terapii nebo profylaxi, ale závisí také na druhu a intenzitě léčeného onemocnění, právě tak jako na pohlaví, stáří, hmotnosti a individuální odpovědi léčeného člověka nebo zvířete, i na tom, zda se jedná o akutní terapii nebo o profylaxi. Denní dávka sloučeniny vzorce I při podání pacientovi o hmotnosti přibližně 75 kg obvykle obnáší 0,001 mg/kg tělesné hmotnosti až 100 mg/kg tělesné hmotnosti, s výhodou 0,01 mg/kg tělesné hmotnosti až 20 mg/kg tělesné

hmotnosti. Dávka se může podat ve formě jedné dávky, nebo se může rozdělit na více, například dvě, tři nebo čtyři, jednotlivé dávky. Zvláště při terapii akutních případů poruch srdečního rytmu, například na jednotce intenzivní péče, může být výhodná parenterální aplikace formou injekce nebo infúze, například dlouhodobé infúze.

Příklady provedení vynálezu

Seznam zkratk

CDI	karbonyldiimidazol
DIC	diisopropylkarbodiimid
DMAP	4-dimethylaminopyridin
DMF	N,N-dimethylformamid
EDAC	N-ethyl-N'-(3-dimethylaminopropyl)karbodiimid- hydrochlorid
HOBT	1-hydroxy-1H-benzotriazol
HPLC	vysokoučinná kapalinová chromatografie
MS (ES+)	hmotové spektrum (elektrospray)
THF	tetrahydrofuran
TOTU	O-[(kyano(ethoxykarbonyl)methylen)amino]- -1,1,3,3-tetramethyluroniumtetrafluoroborát
t.t.	teplota tání (pokud není uvedeno jinak, jsou uvedeny teploty tání nečištěných produktů; teploty tání jednotlivých čistých sloučenin mohou být značně vyšší).

Předstupeň 1: 7H-Dibenzo[c,e]oxepin-5-on

K suspenzi 50,0 g (0,22 mol) anhydridu kyseliny difenové ve 220 ml dimethylformamidu se při 5 °C přidá po částech 9,0 g (0,24 mol) boranátu sodného během 10 minut. Směs se míchá 1 hodinu při laboratorní teplotě a pak se nalije do 220 ml 6 M kyseliny solné, přidá se 750 ml vody a míchá se ještě 2 hodiny. Vypadlá sraženina se odsaje, čímž se získá 35,0 g 7H-dibenzo[c,e]oxepin-5-onu, t.t. 131 °C.

Předstupeň 2: Kyselina 2'-ftaloimidomethylbifenyl-2-karboxylová
Směs 35 g (0,17 mol) 7H-dibenzo[c,e]oxepin-5-onu a 30,8 g (0,17 mol) ftalimidkalia ve 330 ml dimethylformamidu se zahřívá 18 hodin na 170 °C. Po ochlazení se vypadlá sraženina odsaje a vnese se do 160 ml ledové kyseliny octové. Směs se míchá 1 hodinu a pak se zředí 650 ml ledové vody. Vyloučený produkt se odsaje a vysuší se ve vakuu. Získá se 44,8 g kyseliny 2'-ftaloimidomethylbifenyl-2-karboxylové, t.t. 198 °C.

Předstupeň 3: Kyselina 2'-aminomethylbifenyl-2-karboxylová
K suspenzi 10,0 g (28 mmol) kyseliny 2'-ftaloimidomethylbifenyl-2-karboxylové ve 450 ml methanolu se přidá 20 ml hydrazinhydrátu a směs se zahřívá 1,5 hodiny na 40 °C. Reakční směs se zahustí a zbytek se vyjme do 250 ml methylenchloridu. Po filtraci nerozpuštěného 2,3-dihydroftalazin-1,4-dionu se matečný louh zahustí, čímž se získá 4,8 g kyseliny 2'-aminomethylbifenyl-2-karboxylové.

Obecný předpis pro syntézu směsných sukcinimidokarbonátů z alkoholů (předstupně 4a až 4k)

K roztoku 19,5 mmol odpovídajícího alkoholu a 1,2 g (9,8 mmol) DMAP ve 30 ml methylenchloridu a 30 ml acetonitrilu se při 0 °C přidá po částech 5,0 g (19,5 mmol) disukcinimidokarbonátu. Reakční směs se míchá 2,5 až 10 hodin při laboratorní teplotě a pak se k ní přidá 25 ml vody. Organická fáze se ještě dvakrát

promyje vodou, vysuší se a zahustí. Získá se odpovídající sukcinimidokarbonát, většinou jako krystalická tuhá látka.

Předstupeň 4a:

Podle obecného předpisu se získá 3,2 g 4-fluorbenzyl-N-sukcinimidokarbonátu; t.t. 89 °C (ether).

Předstupeň 4b:

Z 11,7 mmol 4-trifluormethylbenzylalkoholu se podle obecného předpisu získá 2,3 g 4-trifluormethylbenzyl-N-sukcinimidokarbonátu; t.t. 102 °C (ether).

Předstupeň 4c:

Z 10,5 mmol α -methyl-4-(trifluormethyl)benzylalkoholu se podle obecného předpisu získá 1,6 g α -methyl-4-(trifluormethyl)-benzyl-N-sukcinimidokarbonátu; t.t. 115 °C (ether).

Předstupeň 4d:

Z 19,5 mmol 4,4,4-trifluorbutanolu se podle obecného předpisu získá 4,0 g 4,4,4-trifluorbutyl-N-sukcinimidokarbonátu; t.t. 72 °C (ether).

Předstupeň 4e:

Ze 26,3 mmol α -methyl-3-(trifluormethyl)benzylalkoholu se podle obecného předpisu získá 5,1 g α -methyl-3-(trifluormethyl)benzyl-N-sukcinimidokarbonátu; t.t. 77 °C (ether).

Předstupeň 4f:

Ze 31,6 mmol α -methyl-2,6-difluorbenzylalkoholu se podle obecného předpisu získá 1,6 g α -methyl-2,6-difluorbenzyl-N-sukcinimidokarbonátu; t.t. 108 °C (ether).

Předstupeň 4g:

Ze 25 mmol α -methyl-2-(trifluormethyl)benzylalkoholu se podle obecného předpisu získá 3,5 g α -methyl-2-(trifluormethyl)-benzyl-N-sukcinimidokarbonátu.

Předstupeň 4h:

Ze 25 mmol (S)-1-fenylethanolu se podle obecného předpisu získá 3,5 g (S)- α -methylbenzyl-N-sukcinimidokarbonátu.

Předstupeň 4i:

Ze 25 mmol (R)-1-fenylethanolu se podle obecného předpisu získá 3,5 g (R)- α -methylbenzyl-N-sukcinimidokarbonátu.

Předstupeň 4j:

Ze 25 mmol α -methyl-4-fluorbenzylalkoholu se podle obecného předpisu získá 4,3 g α -methyl-4-fluorbenzyl-N-sukcinimido-karbonátu.

Předstupeň 4k:

Z 9,8 mmol (S)-1-fenyl-1-butanolu se podle obecného předpisu získá 1,7 g (S)- α -propylbenzyl-N-sukcinimidokarbonátu.

Předstupeň 5a: Fenethylamid kyseliny 2'-aminomethylbifenyl-2-karboxylové

Z kyseliny 2'-ftaloimidomethylbifenyl-2-karboxylové (předstupeň 2) se po aktivaci CDI a reakci s fenethylaminem získá fenethylamid kyseliny 2'-ftaloimidomethylbifenyl-2-karboxylové, t.t. 156 °C.

5,0 g (10,9 mmol) tohoto produktu se rozpustí ve 200 ml methanolu, přidá se 5 ml hydrazinhydrátu a směs se míchá 1 hodinu při 40 °C. Reakční směs se zahustí a zbytek se vyjme do methylenchloridu. Po filtraci vzniklého 2,3-dihydroftalazin-1,4-dionu se matečný louh zahustí a zbytek se přečistí flash chromatografií v soustavě methylenchlorid-methanol (20:1), čímž se získají 3 g fenethylamidu kyseliny 2'-aminomethylbifenyl-2-karboxylové.

Předstupeň 5b: Benzylamid kyseliny 2'-aminomethylbifenyl-2-karboxylové

Z kyseliny 2'-ftaloimidomethylbifenyl-2-karboxylové (předstupeň 2) se po převedení na chlorid kyseliny thionylchloridem

a po reakci s benzylaminem získá benzylamid kyseliny 2'-ftaloimidomethylbifenyl-2-karboxylové. Produkt (1,2 g; 2,7 mmol) se rozpustí v 55 ml methanolu, přidá se 1,35 ml hydrazinhydrátu a směs se míchá 1 hodinu při 40 °C. Reakční směs se zahustí a zbytek se vyjme do methylenchloridu. Po filtraci vzniklého 2,3-dihydroftalazin-1,4-dionu se matečný louh zahustí a zbytek se přečistí flash chromatografií v soustavě methylenchlorid-methanol (30:1), čímž se získá 0,49 g benzylamidu kyseliny 2'-aminomethylbifenyl-2-karboxylové.

Předstupeň 5c: Isopentylamid kyseliny 2'-aminomethylbifenyl-2-karboxylové

Reakcí 3 g (8,4 mmol) kyseliny 2'-ftaloimidomethylbifenyl-2-karboxylové (předstupeň 2) s isopentylaminem v přítomnosti HOBT a DIC se získá 3,2 g isopentylamidu kyseliny 2'-ftaloimidomethylbifenyl-2-karboxylové, t.t. 169 °C. Produkt se rozpustí ve 100 ml methanolu a přidá se 5 ml hydrazinhydrátu. Reakční směs se míchá 1 hodinu při 40 °C, pak se ochladí a zfiltruje. Filtrát se zahustí a zbytek se vyjme do methylenchloridu. Po promytí vodou, vysušení a odpaření rozpouštědla se získá 1,8 g isopentylamidu kyseliny 2'-aminomethylbifenyl-2-karboxylové.

Předstupeň 5d: 2-(2-Pyridyl)ethylamid kyseliny 2'-aminomethylbifenyl-2-karboxylové

Reakcí 10 g (28 mmol) kyseliny 2'-ftaloimidomethylbifenyl-2-karboxylové (předstupeň 2) s 2-(2-pyridyl)ethylaminem v přítomnosti HOBT a DIC se získá 13 g 2-(2-pyridyl)ethylamidu kyseliny 2'-ftaloimidomethylbifenyl-2-karboxylové, t.t. 155 °C. Produkt se suspenduje v 300 ml methanolu a přidá se 20 ml hydrazinhydrátu. Reakční směs se míchá 1 hodinu při 40 °C, pak se ochladí a zfiltruje. Filtrát se zahustí a zbytek se vyjme do ethylacetátu. Produkt se extrahuje dvakrát 2 M kyselinou solnou, čímž přejde do vodné fáze. Vodná fáze se pak zalkalizuje uhličitanem draselným a extrahuje se dvakrát

ethylacetátem. Po promytí vodou, vysušení a zahuštění se získá 7,3 g 2-(2-pyridyl)ethylamidu kyseliny 2'-aminomethylbifenyl-2-karboxylové.

Předstupeň 6: Kyselina 2'-(benzyloxykarbonyl-aminomethyl)-bifenyl-2-karboxylová

K roztoku 455 mg (2 mmol) kyseliny 2'-aminomethylbifenyl-2-karboxylové (předstupeň 3) a 336 mg (4 mmol) hydrogenuhličitanu sodného v 5 ml dioxanu a 5 ml vody se při 0 °C přikape roztok 500 mg (2 mmol) benzyl-N-sukcinimidokarbonátu ve 2,5 ml dioxanu a směs se míchá 4 hodiny při laboratorní teplotě. Pak se směs zahustí ve vakuu, zbytek se zředí vodou, okyselí se a extrahuje ethylacetátem. Získá se 590 mg kyseliny 2'-(benzyloxykarbonyl-aminomethyl)bifenyl-2-karboxylové.

Předstupeň 7: Kyselina 2'-(terc-butoxykarbonyl-aminomethyl)-bifenyl-2-karboxylová

K roztoku 12,0 g (53 mmol) kyseliny 2'-aminomethylbifenyl-2-karboxylové (předstupeň 3) ve 130 ml 1,4-dioxanu a 65 ml vody se přidá 65 ml 1 M hydroxidu sodného a po úplném rozpuštění se přidá 12,6 g (58 mmol) di-terc-butyldikarbonátu. Směs se míchá 2 hodiny při laboratorní teplotě, pak se zahustí ve vakuu, zbytek se zředí vodou a dvakrát se extrahuje methylenchloridem. Vodná fáze se okyselí 1 M kyselým síranem draselným a extrahuje se ethylacetátem. Po důkladném odpaření, přidavku n-heptanu a stání přes noc vypadne produkt. Výtěžek 7,6 g kyseliny 2'-(terc-butoxykarbonyl-aminomethyl)bifenyl-2-karboxylové, t.t. 136 °C.

Obecný předpis pro odštěpení chránicí skupiny Boc

K roztoku kyseliny trifluoroctové v dichlormethanu (30%) se přidá N-Boc chráněný aminomethylbifenylderivát (1 g na 10 ml roztoku). Reakční směs se míchá 30 minut při laboratorní teplotě a pak se rozpouštědlo odstraní na rotační odparce ve vakuu. Zbytek se vyjme do ethylacetátu a promyje se nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného. Organická fáze se vysuší

nad síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu, čímž se získá odpovídající amid kyseliny 2'-aminomethylbifenyl-2-karboxylové.

Předstupeň 8a: (2,4-Difluorbenzyl)amid kyseliny 2'-aminomethylbifenyl-2-karboxylové

Sloučenina se získá z Boc-chráněné sloučeniny (příklad 8c) podle obecného předpisu. Alternativně je sloučeninu možno izolovat také přímo ve formě trifluoracetátu a zpracovat ji dále.

Další předstupně 8:

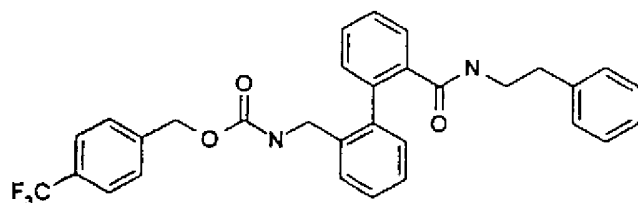
Analogicky se z Boc-chráněných sloučenin z příkladů 8d až 8o a 10a až 10o uvolní odpovídající aminy.

Obecný předpis pro převedení aminomethylbifenylů na karbamáty reakcí se sukcinimidokarbonáty (příklady 1a až 1u)

K roztoku 0,45 mmol daného 2'-aminomethylbifenylu a 38 mg (0,45 mmol) hydrogenuhličitanu sodného ve 2 ml dioxanu a 2 ml vody se pomalu přikape roztok 0,45 mmol sukcinimidokarbonátu ve 2 ml dioxanu. Reakční směs se míchá 2 až 12 hodin při laboratorní teplotě, zahustí se, zředí se vodou, extrahuje ethylacetátem a organická fáze se promyje vodou. Vysušení a odpaření rozpouštědla poskytne odpovídající karbamát.

Příklad 1a

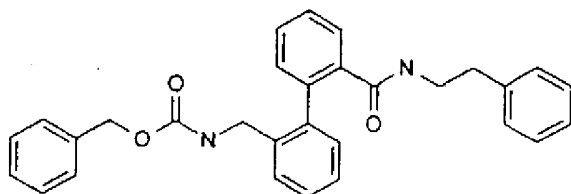
Fenethylamid kyseliny 2'-(4-trifluormethylbenzyloxykarbonylaminomethyl)bifenyl-2-karboxylové



Reakcí 0,45 mmol fenethylamidu kyseliny 2'-aminomethylbifenyl-2-karboxylové a 4-trifluormethylbenzyl-N-sukcinimidokarbonátu (předstupeň 4b) se podle obecného předpisu získá 226 mg fenethylamidu kyseliny 2'-(4-trifluormethylbenzyloxykarbonyl-aminomethyl)bifenyl-2-karboxylové. MS(ES⁺): m/z = 533 (M + 1).

Příklad 1b

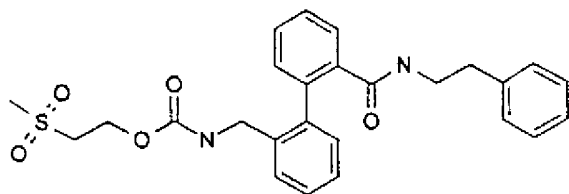
Fenethylamid kyseliny 2'-(benzyloxykarbonyl-aminomethyl)-bifenyl-2-karboxylové



Reakcí 0,3 mmol fenethylamidu kyseliny 2'-aminomethylbifenyl-2-karboxylové a benzyl-N-sukcinimidokarbonátu se podle obecného předpisu získá 66 mg fenethylamidu kyseliny 2'-(benzyloxykarbonyl-aminomethyl)bifenyl-2-karboxylové ve formě oleje. MS(ES⁺): m/z = 456 (M + 1).

Příklad 1c

Fenethylamid kyseliny 2'-(methylsulfonylethyloxykarbonyl-aminomethyl)bifenyl-2-karboxylové

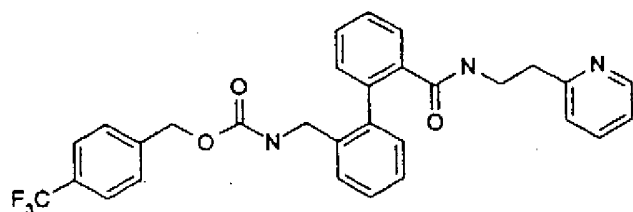


Reakcí 0,45 mmol fenethylamidu kyseliny 2'-aminomethylbifenyl-2-karboxylové (předstupeň 5a) a methylsulfonylethyl-N-sukcinimidokarbonátu se podle obecného předpisu získá 164 mg fenethylamidu kyseliny 2'-(methylsulfonylethyloxykarbonyl-

aminomethyl)bifenyl-2-karboxylové ve formě oleje. MS(ES+):
 $m/z = 481$ ($M + 1$).

Příklad 1d

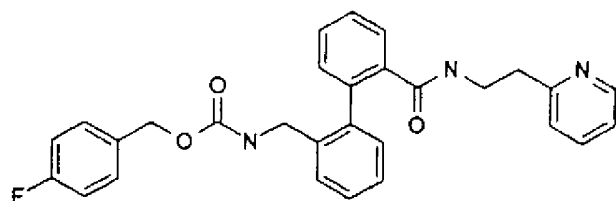
2-(2-Pyridyl)ethylamid kyseliny 2'-(4-trifluormethylbenzyloxy-
 karbonyl-aminomethyl)bifenyl-2-karboxylové



Reakcí 0,3 mmol 2-(2-pyridyl)ethylamidu kyseliny 2'-amino-
 methylbifenyl-2-karboxylové (předstupeň 5d) a 4-trifluormethyl-
 benzyloxy-N-sukcinimidokarbonátu (předstupeň 4b) se podle obecného
 předpisu získá 170 mg 2-(2-pyridyl)ethylamidu kyseliny
 2'-(4-trifluormethylbenzyloxykarbonyl-aminomethyl)bifenyl-
 -2-karboxylové. MS(ES+): $m/z = 534$ ($M + 1$).

Příklad 1e

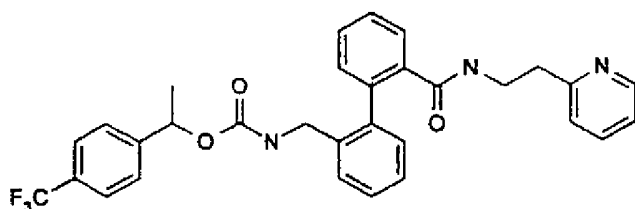
2-(2-pyridyl)ethylamid kyseliny 2'-(4-fluorbenzyloxykarbonyl-
 aminomethyl)bifenyl-2-karboxylové



Reakcí 0,3 mmol 2-(2-pyridyl)ethylamidu kyseliny 2'-amino-
 methylbifenyl-2-karboxylové (předstupeň 5d) a 4-fluorbenzyl-
 -N-sukcinimidokarbonátu (předstupeň 4a) se podle obecného
 předpisu získá 150 mg 2-(2-pyridyl)ethylamidu kyseliny
 2'-(4-fluorbenzyloxykarbonyl-aminomethyl)bifenyl-2-karboxylové.
 MS(ES+): $m/z = 484$ ($M + 1$).

Příklad 1f

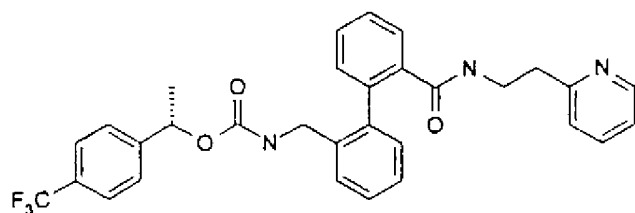
2-(2-Pyridyl)ethylamid kyseliny (+)-2'-(α -methyl-4-(trifluoromethyl)benzyloxykarbonyl-aminomethyl)bifenyl-2-karboxylové



Reakcí 0,3 mmol 2-(2-pyridyl)ethylamidu kyseliny 2'-aminomethylbifenyl-2-karboxylové (předstupeň 5d) a α -methyl-4-(trifluormethyl)benzyl-N-sukcinimidokarbonátu (předstupeň 4c) se podle obecného předpisu získá 170 mg 2-(2-pyridyl)ethylamidu kyseliny 2'-(α -methyl-4-(trifluormethyl)benzyloxykarbonyl-aminomethyl)bifenyl-2-karboxylové ve formě racemátu. MS(ES⁺): m/z = 548 (M + 1).

Příklad 1g

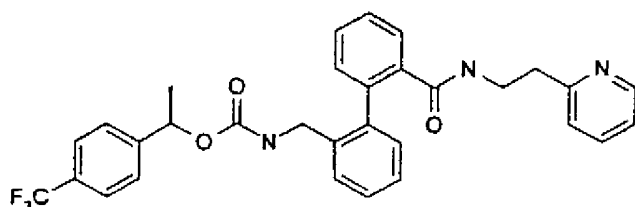
2-(2-Pyridyl)ethylamid kyseliny (S)-2'-(α -methyl-4-(trifluoromethyl)benzyloxykarbonyl-aminomethyl)bifenyl-2-karboxylové



(S)-Enantiomer se získá z odpovídajícího racemátu (příklad 1f) preparativní HPLC na 250 x 4,6 koloně plněné Chiralpakem AD v soustavě n-hexan-ethanol-isopropanol (10:1:1, 0,3 % kyseliny trifluorooctové/0,3 % diethylaminu).

Příklad 1h

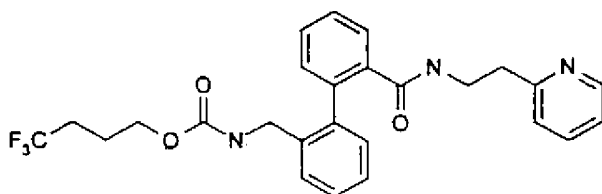
2-(2-Pyridyl)ethylamid kyseliny (R)-2'-(α -methyl-4-(trifluoromethyl)benzyloxykarbonyl-aminomethyl)bifenyl-2-karboxylové



(R)-Enantiomer se získá z odpovídajícího racemátu (příklad 1f) preparativní HPLC na 250 x 4,6 koloně plněné Chiralpakem AD v soustavě n-hexan-ethanol-isopropanol (10:1:1, 0,3 % kyseliny trifluoroctové/0,3 % diethylaminu).

Příklad 1i

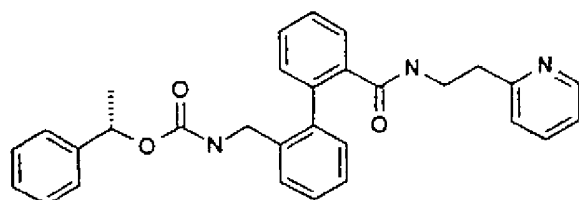
2-(2-Pyridyl)ethylamid kyseliny 2'-(4,4,4-trifluorbutyloxykarbonyl-aminomethyl)bifenyl-2-karboxylové



Reakcí 0,3 mmol 2-(2-pyridyl)ethylamidu kyseliny 2'-aminomethylbifenyl-2-karboxylové (předstupeň 5d) a 4,4,4-trifluorbutyl-N-sukcinimidokarbonátu (předstupeň 4d) se podle obecného předpisu získá 140 mg 2-(2-pyridyl)ethylamidu kyseliny 2'-(4,4,4-trifluorbutyloxykarbonyl-aminomethyl)bifenyl-2-karboxylové. MS(ES⁺): m/z = 486 (M + 1).

Příklad 1j

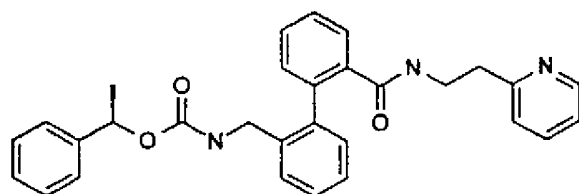
2-(2-Pyridyl)ethylamid kyseliny (S)-2'-(α -methyl-benzyloxy-karbonyl-aminomethyl)bifenyl-2-karboxylové



Reakcí 0,3 mmol 2-(2-pyridyl)ethylamidu kyseliny 2'-amino-methylbifenyl-2-karboxylové (předstupeň 5d) a (S)- α -methyl-benzyl-N-sukcinimidokarbonátu (předstupeň 4h) se podle obecného předpisu získá 60 mg 2-(2-pyridyl)ethylamidu kyseliny (S)-2'-(α -methyl-benzyloxykarbonyl-aminomethyl)bifenyl-2-karboxylové. MS(ES⁺): m/z = 480 (M + 1).

Příklad 1k

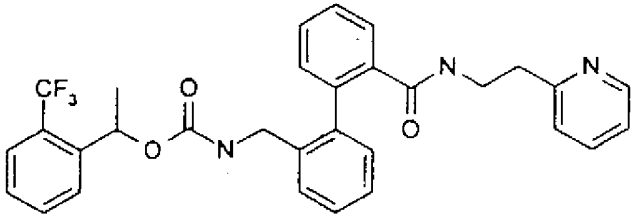
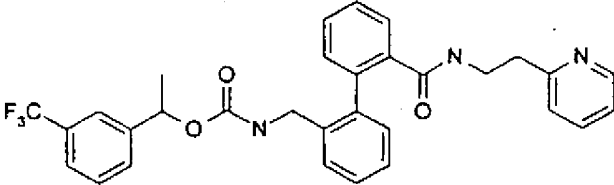
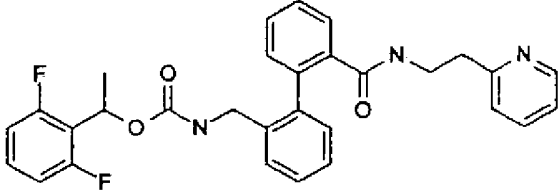
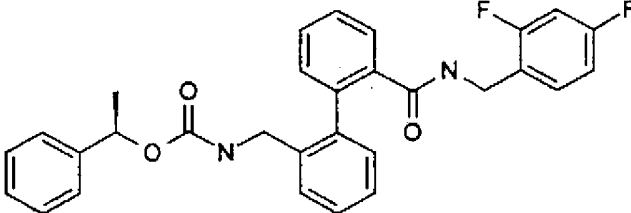
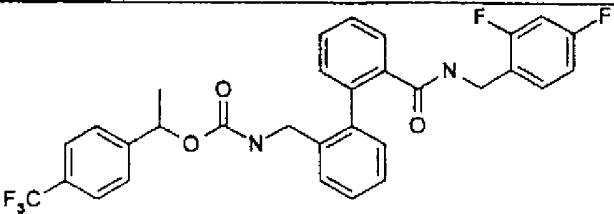
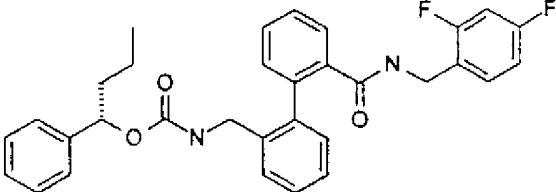
2-(2-Pyridyl)ethylamid kyseliny (R)-2'-(α -methyl-benzyloxy-karbonyl-aminomethyl)bifenyl-2-karboxylové

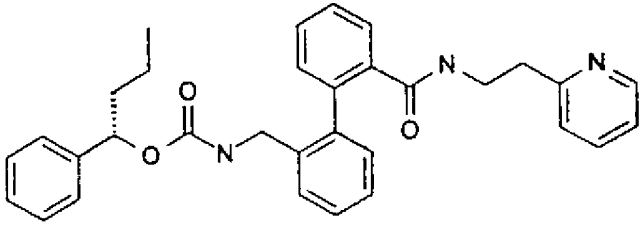
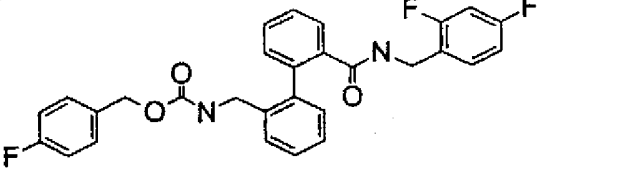
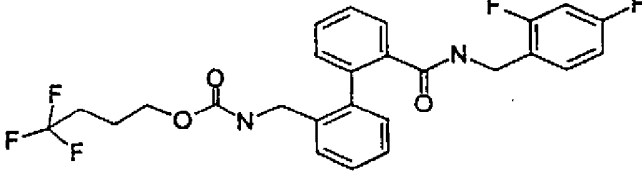
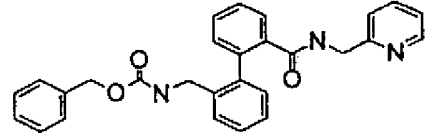


Reakcí 0,3 mmol 2-(2-pyridyl)ethylamidu kyseliny 2'-amino-methylbifenyl-2-karboxylové (předstupeň 5d) a (R)- α -methyl-benzyl-N-sukcinimidokarbonátu (předstupeň 4i) se podle obecného předpisu získá 60 mg 2-(2-pyridyl)ethylamidu kyseliny (R)-2'-(α -methyl-benzyloxykarbonyl-aminomethyl)bifenyl-2-karboxylové. MS(ES⁺): m/z = 480 (M + 1).

Příklady 1l až 1u

Podle obecného předpisu a analogicky dle příkladů 1a až 1k se připraví následující sloučeniny z příslušných předstupňů:

Příkl. č.	Předstupně	Struktura	MS (ES+): m/z =
1 l	5 d + 4 g		548
1 m	5 d + 4 e		548
1 n	5 d + 4 f		516
1 o	8 a + 4 i		501
1 p	8 a + 4 c		569
1 q	8 a + 4 k		529

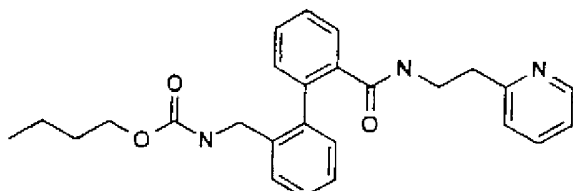
1 r	5 d + 4 k		508	
1 s	8 a + 4 a		505 (Fp. 104°C)	T.t.
1 t	8 a + 4 d		507 (T.t. 111°C)	
1 u			452	

Obecný předpis pro přípravu karbamátů reakcí aminomethylbifenylů s chloromravenčany (příklady 2a až 2m)

K roztoku 0,3 mmol příslušného 2'-aminomethylbifenylu a 37 mg (0,36 mmol) triethylaminu v 6 ml methylenchloridu se při 5 °C pomalu přikape roztok 0,32 mmol příslušného chloromravenčanu v 1 ml methylenchloridu. Reakční směs se míchá přes noc při laboratorní teplotě, pak se nalije do vody a organická fáze se promyje ještě jednou vodou. Po zahuštění se zbytek přečistí flash chromatografií.

Příklad 2a

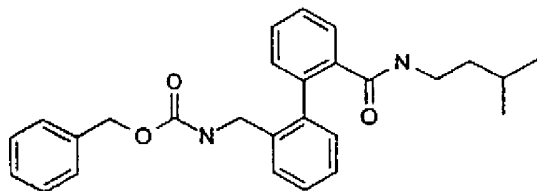
2-(2-Pyridyl)ethylamid kyseliny 2'-(butoxykarbonyl-amino-methyl)bifenyl-2-karboxylové



Reakcí 0,3 mmol 2-(2-pyridyl)ethylamidu kyseliny 2'-amino-methylbifenyl-2-karboxylové (předstupeň 5d) a butylchloroformiátu se podle obecného předpisu získá 69 mg 2-(2-pyridyl)-ethylamidu kyseliny 2'-(butoxykarbonyl-aminomethyl)bifenyl-2-karboxylové ve formě oleje. MS(ES⁺): m/z = 432 (M + 1).

Příklad 2b

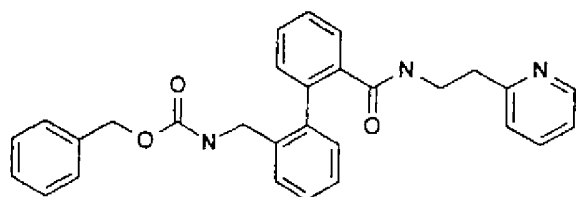
(3-Methylbutyl)amid kyseliny 2'-(benzyloxykarbonyl-amino-methyl)bifenyl-2-karboxylové



Reakcí 0,27 mmol (3-methylbutyl)amidu kyseliny 2'-amino-methylbifenyl-2-karboxylové (předstupeň 5c) a benzylchloroformiátu se podle obecného předpisu získá 44 mg (3-methylbutyl)amidu kyseliny 2'-(benzyloxykarbonyl-aminomethyl)bifenyl-2-karboxylové, t.t. 112 °C. MS(ES⁺): m/z = 431 (M + 1).

Příklad 2c

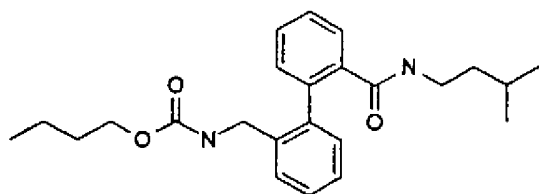
2-(2-Pyridyl)ethylamid kyseliny 2'-(benzyloxykarbonylamino-methyl)bifenyl-2-karboxylové



Reakcí 0,24 mmol 2-(2-pyridyl)ethylamidu kyseliny 2'-amino-methylbifenyl-2-karboxylové (předstupeň 5d) a benzylchloroformiátu se podle obecného předpisu získá 59 mg 2-(2-pyridyl)-ethylamidu kyseliny 2'-(benzyloxykarbonyl-aminomethyl)bifenyl-2-karboxylové, t.t. 140 °C (heptan-ethylacetát). MS(ES⁺): m/z = 466 (M + 1).

Příklad 2d

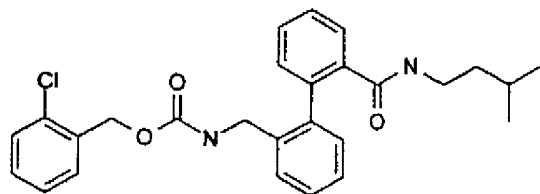
(3-Methylbutyl)amid kyseliny 2'-(butoxykarbonyl-aminomethyl)-bifenyl-2-karboxylové



Reakcí 0,34 mmol (3-methylbutyl)amidu kyseliny 2'-amino-methylbifenyl-2-karboxylové (předstupeň 5c) a butylchloroformiátu se podle obecného předpisu získá 66 mg (3-methylbutyl)amidu kyseliny 2'-(butoxykarbonyl-aminomethyl)bifenyl-2-karboxylové ve formě pryskyřice. MS(ES⁺): m/z = 397 (M + 1).

Příklad 2e

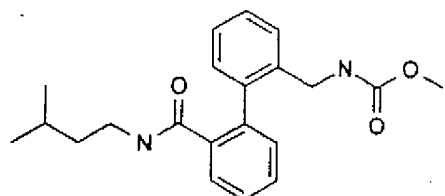
(3-Methylbutyl)amid kyseliny 2'-(2-chlorbenzyloxykarbonyl-aminomethyl)bifenyl-2-karboxylové



Reakcí 0,34 mmol (3-methylbutyl)amidu kyseliny 2'-amino-methylbifenyl-2-karboxylové (předstupeň 5c) a 2-chlorbenzylchloroformiátu se podle obecného předpisu získá 75 mg (3-methylbutyl)amidu kyseliny 2'-(2-chlorbenzyloxykarbonyl-aminomethyl)bifenyl-2-karboxylové ve formě pryskyřice. MS(ES⁺): m/z = 465 (M + 1).

Příklad 2f

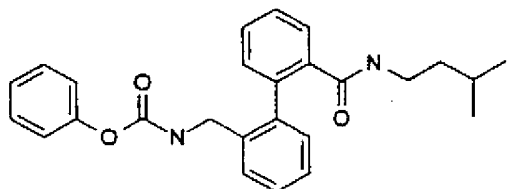
(3-Methylbutyl)amid kyseliny 2'-(methoxykarbonyl-aminomethyl)-bifenyl-2-karboxylové



Reakcí 0,34 mmol (3-methylbutyl)amidu kyseliny 2'-aminomethyl-bifenyl-2-karboxylové (předstupeň 5c) a methylchloroformiátu se podle obecného předpisu, po extrakci ethylacetátem a přečištění flash chromatografií, získá 29 mg (3-methylbutyl)amidu kyseliny 2'-(methoxykarbonyl-aminomethyl)bifenyl-2-karboxylové ve formě pryskyřice. MS(ES⁺): m/z = 355 (M + 1).

Příklad 2g

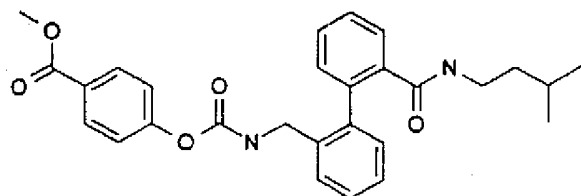
(3-Methylbutyl)amid kyseliny 2'-(fenoxycarbonyl-aminomethyl)-bifenyl-2-karboxylové



Reakcí 0,34 mmol (3-methylbutyl)amidu kyseliny 2'-amino-methylbifenyl-2-karboxylové (předstupeň 5c) a fenylchloroformiátu se podle obecného předpisu, po extrakci ethylacetátem a přečištění flash chromatografií, získá 55 mg (3-methylbutyl)amidu kyseliny 2'-(fenoxycarbonyl-aminomethyl)bifenyl-2-karboxylové ve formě pryskyřice. MS(ES⁺): m/z = 417 (M + 1).

Příklad 2h

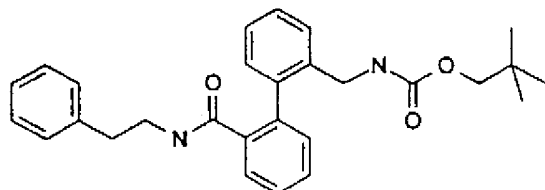
(3-Methylbutyl)amid kyseliny 2'-(4-karbomethoxyfenoxycarbonyl-aminomethyl)bifenyl-2-karboxylové



Reakcí 0,34 mmol (3-methylbutyl)amidu kyseliny 2'-aminomethylbifenyl-2-karboxylové (předstupeň 5c) a (4-karbomethoxy)fenylchloroformiátu se podle obecného předpisu, po extrakci ethylacetátem a přečištění flash chromatografií, získá 77 mg (3-methylbutyl)amidu kyseliny 2'-(4-karbomethoxyfenoxycarbonylaminomethyl)bifenyl-2-karboxylové ve formě pryskyřice. MS(ES⁺): $m/z = 475$ ($M + 1$).

Příklad 2i

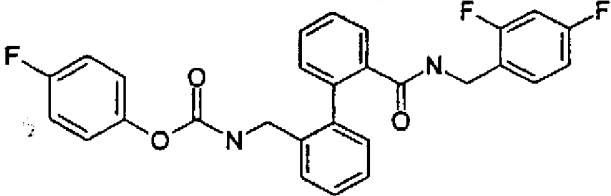
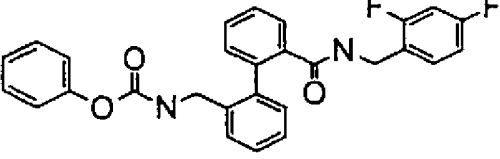
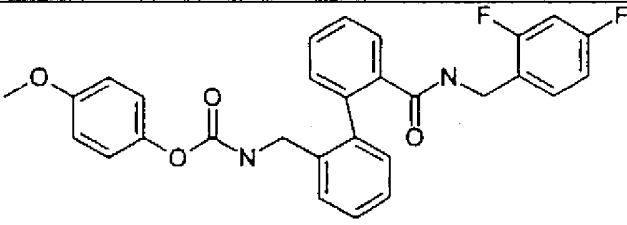
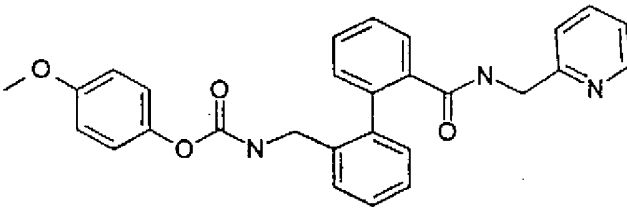
Fenethylamid kyseliny 2'-(2,2-dimethylpropoxykarbonylaminomethyl)bifenyl-2-karboxylové



Reakcí 0,45 mmol fenethylamidu kyseliny 2'-amin-methylbifenyl-2-karboxylové (předstupeň 5a) a neopentylchloroformiátu se podle obecného předpisu, po extrakci ethylacetátem a přečištění flash chromatografií, získá 156 mg fenethylamidu kyseliny 2'-(2,2-dimethylpropoxykarbonylaminomethyl)bifenyl-2-karboxylové. MS(ES⁺): $m/z = 445$ ($M + 1$).

Příklady 2j až 2m

Analogickým způsobem jako v příkladech 2a až 2i byly získány následující sloučeniny:

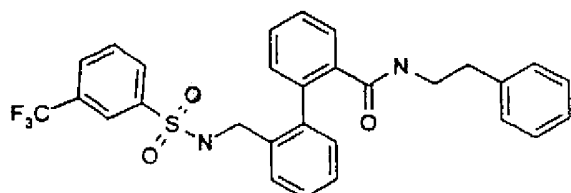
Příkl. č.	Struktura	MS (ES ⁺): m/z =	T.t.
2j		491	
2k		473	107
2l		503	123
2m		482	

Obecný předpis pro převedení aminomethylbifenylů na sulfonamidy reakcí s chloridy sulfonových kyselin (příklady 3a až 3t)

K roztoku 0,61 mmol příslušného 2'-aminomethylbifenylu a 74 mg (0,73 mmol) triethylaminu v 5 ml methylenchloridu se při 0 °C pomalu přikape 0,66 mmol příslušného chloridu sulfonové kyseliny. Reakční směs se míchá 12 hodin při laboratorní teplotě a pak se zahustí ve vakuu. Zbytek se míchá 2 hodiny s 25 ml vody a vykrystalovaný produkt se odsaje.

Příklad 3a

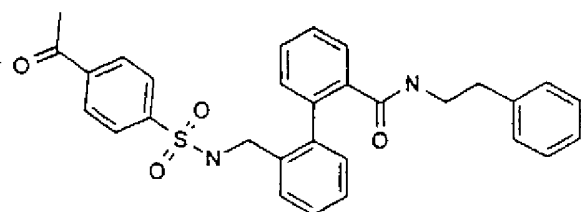
Fenethylamid kyseliny 2'-(3-trifluormethylfenylsulfonyl-aminomethyl)bifenyl-2-karboxylové



Reakcí 0,61 mmol fenethylamidu kyseliny 2'-aminomethylbifenyl-2-karboxylové (předstupeň 5a) a 3-trifluormethylfenylsulfonylchloridu se podle obecného předpisu získá 272 mg fenethylamidu kyseliny 2'-(3-trifluormethylfenylsulfonyl-aminomethyl)bifenyl-2-karboxylové, t.t. 145 °C. MS(ES⁺): m/z = 539 (M + 1).

Příklad 3b

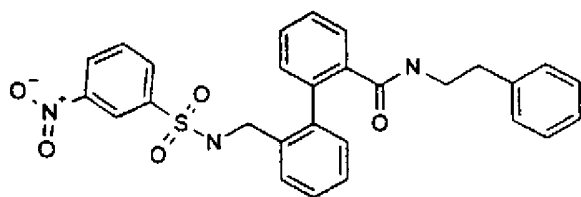
Fenethylamid kyseliny 2'-(4-acetylfenylsulfonyl-aminomethyl)bifenyl-2-karboxylové



Reakcí 0,61 mmol fenethylamidu kyseliny 2'-aminomethylbifenyl-2-karboxylové (předstupeň 5a) a 4-acetylfenylsulfonylchloridu se podle obecného předpisu získá 258 mg fenethylamidu kyseliny 2'-(4-acetylfenylsulfonyl-aminomethyl)bifenyl-2-karboxylové, t.t. 145 °C. MS(ES⁺): m/z = 513 (M + 1).

Příklad 3c

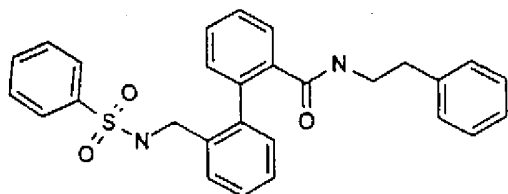
Fenethylamid kyseliny 2'-(3-nitrofenylsulfonyl-aminomethyl)bifenyl-2-karboxylové



Reakcí 0,61 mmol fenethylamidu kyseliny 2'-aminomethylbifenyl-
-2-karboxylové (předstupeň 5a) a 3-nitrofenylsulfonylchloridu
se podle obecného předpisu získá 272 mg fenethylamidu kyseliny
2'-(3-nitrofenylsulfonyl-aminomethyl)bifenyl-2-karboxylové,
t.t. 145 °C. MS(ES⁺): m/z = 516 (M + 1).

Příklad 3d

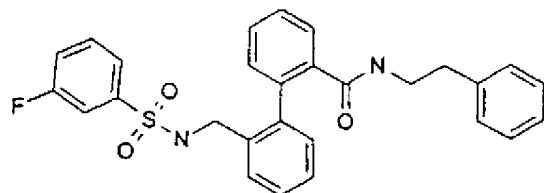
Fenethylamid kyseliny 2'-(fenylsulfonyl-aminomethyl)bifenyl-
-2-karboxylové



Reakcí 0,61 mmol fenethylamidu kyseliny 2'-aminomethylbifenyl-
-2-karboxylové (předstupeň 5a) a fenylsulfonylchloridu se podle
obecného předpisu získá 224 mg fenethylamidu kyseliny
2'-(fenylsulfonyl-aminomethyl)bifenyl-2-karboxylové, t.t.
154 °C. MS(ES⁺): m/z = 471 (M + 1).

Příklad 3e

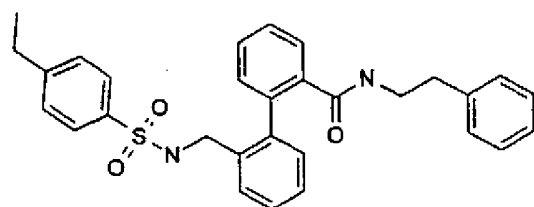
Fenethylamid kyseliny 2'-(3-fluorfenylsulfonyl-amino-
methyl)bifenyl-2-karboxylové



Reakcí 0,61 mmol fenethylamidu kyseliny 2'-aminomethylbifenyl-2-karboxylové (předstupeň 5a) a 3-fluorfenylsulfonylchloridu se podle obecného předpisu získá 221 mg fenethylamidu kyseliny 2'-(3-fluorfenylsulfonyl-aminomethyl)bifenyl-2-karboxylové, t.t. 153 °C. MS(ES⁺): m/z = 489 (M + 1).

Příklad 3f

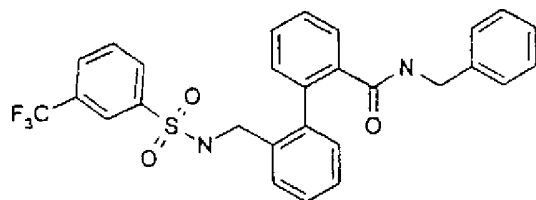
Fenethylamid kyseliny 2'-(4-ethylfenylsulfonyl-aminomethyl)-bifenyl-2-karboxylové



Reakcí 0,61 mmol fenethylamidu kyseliny 2'-aminomethylbifenyl-2-karboxylové (předstupeň 5a) a 4-ethylfenylsulfonylchloridu se podle obecného předpisu získá 250 mg fenethylamidu kyseliny 2'-(4-ethylfenylsulfonyl-aminomethyl)bifenyl-2-karboxylové, t.t. 163 °C. MS(ES⁺): m/z = 499 (M + 1).

Příklad 3g

Benzylamid kyseliny 2'-(3-trifluormethylfenylsulfonyl-aminomethyl)bifenyl-2-karboxylové

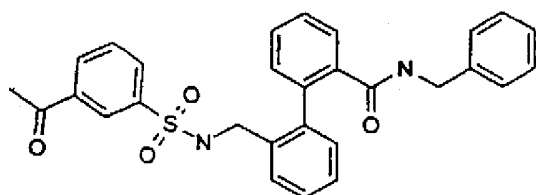


Reakcí 0,28 mmol benzylamidu kyseliny 2'-aminomethylbifenyl-2-karboxylové (předstupeň 5b) a 3-trifluormethylfenylsulfonylchloridu se podle obecného předpisu získá 131 mg benzylamidu

kyseliny 2'-(3-trifluormethylfenylsulfonyl-aminomethyl)bifenyl-
-2-karboxylové, t.t. 126 °C. MS(ES⁺): m/z = 525 (M + 1).

Příklad 3h

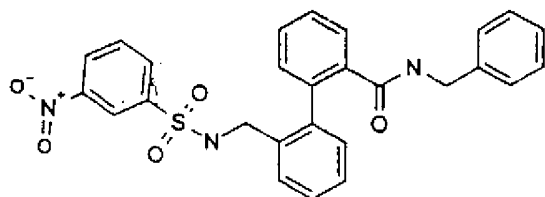
Benzylamid kyseliny 2'-(3-acetylphenylsulfonyl-aminomethyl)-
bifenyl-2-karboxylové



Reakcí 0,28 mmol benzylamidu kyseliny 2'-aminomethylbifenyl-
-2-karboxylové (předstupeň 5b) a 3-acetylphenylsulfonylchloridu
se podle obecného předpisu získá 110 mg benzylamidu kyseliny
2'-(3-acetylphenylsulfonyl-aminomethyl)bifenyl-2-karboxylové,
t.t. 182 °C. MS(ES⁺): m/z = 499 (M + 1).

Příklad 3i

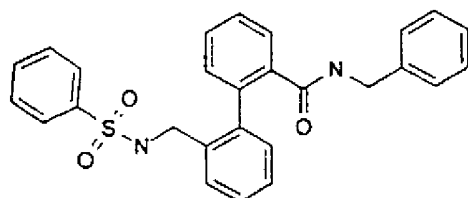
Benzylamid kyseliny 2'-(3-nitrofenylsulfonyl-aminomethyl)-
bifenyl-2-karboxylové



Reakcí 0,28 mmol benzylamidu kyseliny 2'-aminomethylbifenyl-
-2-karboxylové (předstupeň 5b) a 3-nitrofenylsulfonylchloridu
se podle obecného předpisu získá 115 mg benzylamidu kyseliny
2'-(3-nitrofenylsulfonyl-aminomethyl)bifenyl-2-karboxylové,
t.t. 175 °C. MS(ES⁺): m/z = 502 (M + 1).

Příklad 3j

Benzylamid kyseliny 2'-(fenylsulfonyl-aminomethyl)bifenyl-
-2-karboxylové

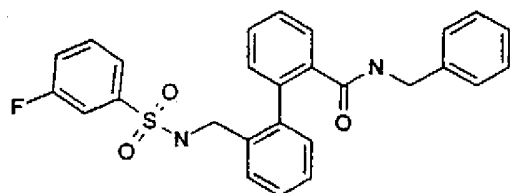


Reakcí 0,28 mmol benzylamidu kyseliny 2'-aminomethylbifenyl-
-2-karboxylové (předstupeň 5b) a fenylsulfonylchloridu se podle
obecného předpisu získá 95 mg benzylamidu kyseliny 2'-(fenyl-
sulfonyl-aminomethyl)bifenyl-2-karboxylové, t.t. 162 °C.

MS(ES⁺): m/z = 457 (M + 1).

Příklad 3k

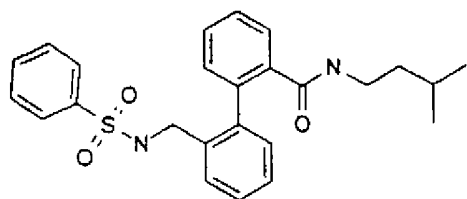
Benzylamid kyseliny 2'-(3-fluorfenylsulfonyl-aminomethyl)-
bifenyl-2-karboxylové



Reakcí 0,28 mmol benzylamidu kyseliny 2'-aminomethylbifenyl-
-2-karboxylové (předstupeň 5b) a 3-fluorfenylsulfonylchloridu
se podle obecného předpisu získá 112 mg benzylamidu kyseliny
2'-(3-fluorfenylsulfonyl-aminomethyl)bifenyl-2-karboxylové,
t.t. 147 °C. MS(ES⁺): m/z = 475 (M + 1).

Příklad 3l

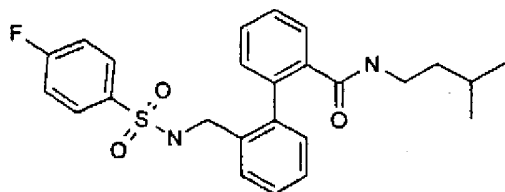
(3-Methylbutyl)amid kyseliny 2'-(fenylsulfonyl-aminomethyl)-
bifenyl-2-karboxylové



Reakcí 0,34 mmol (3-methylbutyl)amidu kyseliny 2'-aminomethylbiphenyl-2-karboxylové (předstupeň 5c) a fenylsulfonylchloridu se podle obecného předpisu získá 100 mg (3-methylbutyl)amidu kyseliny 2'-(fenylsulfonyl-aminomethyl)biphenyl-2-karboxylové, t.t. 127 °C. MS(ES⁺): m/z = 437 (M + 1).

Příklad 3m

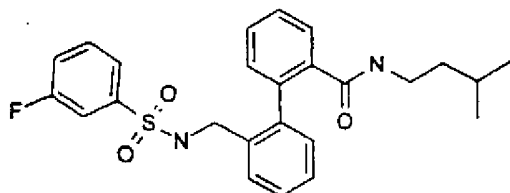
(3-Methylbutyl)amid kyseliny 2'-(4-fluorfenylsulfonyl-aminomethyl)biphenyl-2-karboxylové



Reakcí 0,34 mmol (3-methylbutyl)amidu kyseliny 2'-aminomethylbiphenyl-2-karboxylové (předstupeň 5c) a 4-fluorfenylsulfonylchloridu se podle obecného předpisu získá 122 mg (3-methylbutyl)amidu kyseliny 2'-(4-fluorfenylsulfonyl-aminomethyl)biphenyl-2-karboxylové, t.t. 149 °C. MS(ES⁺): m/z = 455 (M + 1).

Příklad 3n

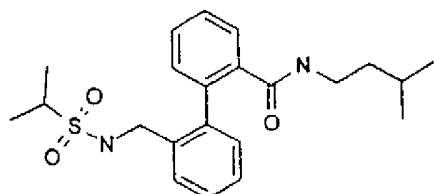
(3-Methylbutyl)amid kyseliny 2'-(3-fluorfenylsulfonyl-aminomethyl)biphenyl-2-karboxylové



Reakcí 0,34 mmol (3-methylbutyl)amidu kyseliny 2'-aminomethylbifenyl-2-karboxylové (předstupeň 5c) a 3-fluorfenylsulfonylchloridu se podle obecného předpisu získá 118 mg (3-methylbutyl)amidu kyseliny 2'-(3-fluorfenylsulfonyl-aminomethyl)bifenyl-2-karboxylové, t.t. 141 °C. MS(ES⁺): m/z = 455 (M + 1).

Příklad 3o

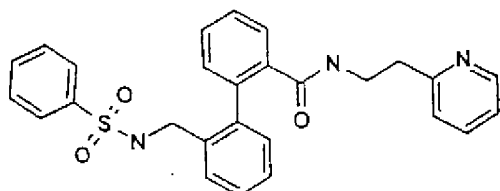
(3-Methylbutyl)amid kyseliny 2'-(isopropylsulfonyl-aminomethyl)bifenyl-2-karboxylové



Reakcí 0,34 mmol (3-methylbutyl)amidu kyseliny 2'-aminomethylbifenyl-2-karboxylové (předstupeň 5c) a isopropylsulfonylchloridu se podle obecného předpisu, po následném přečištění flash chromatografií, získá 16 mg (3-methylbutyl)amidu kyseliny 2'-(isopropylsulfonyl-aminomethyl)bifenyl-2-karboxylové ve formě oleje. MS(ES⁺): m/z = 403 (M + 1).

Příklad 3p

2-(2-Pyridyl)ethylamid kyseliny 2'-(fenylsulfonyl-aminomethyl)bifenyl-2-karboxylové

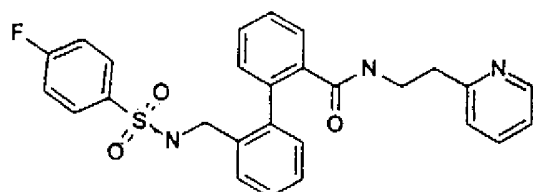


Reakcí 0,3 mmol 2-(2-pyridyl)ethylamidu kyseliny 2'-aminomethylbifenyl-2-karboxylové (předstupeň 5d) a fenylsulfonylchloridu se podle obecného předpisu získá 117 mg 2-(2-pyridyl)-

ethylamidu kyseliny 2'-(fenylsulfonyl-aminomethyl)bifenyl-
-2-karboxylové, t.t. 131 °C. MS(ES+): $m/z = 472$ ($M + 1$).

Příklad 3q

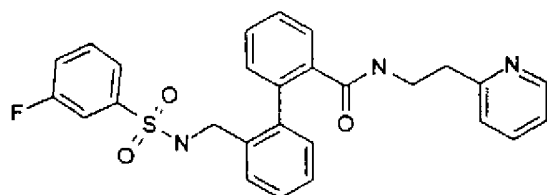
2-(2-Pyridyl)ethylamid kyseliny 2'-(4-fluorfenylsulfonyl-amino-
methyl)bifenyl-2-karboxylové



Reakcí 0,3 mmol 2-(2-pyridyl)ethylamidu kyseliny 2'-amino-
methylbifenyl-2-karboxylové (předstupeň 5d) a 4-fluorfenyl-
sulfonylchloridu se podle obecného předpisu získá 106 mg
2-(2-pyridyl)ethylamidu kyseliny 2'-(4-fluorfenylsulfonyl-
aminomethyl)bifenyl-2-karboxylové, t.t. 130 °C. MS(ES+):
 $m/z = 490$ ($M + 1$).

Příklad 3r

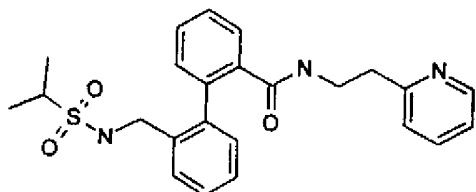
2-(2-Pyridyl)ethylamid kyseliny 2'-(3-fluorfenylsulfonyl-amino-
methyl)bifenyl-2-karboxylové



Reakcí 0,3 mmol 2-(2-pyridyl)ethylamidu kyseliny 2'-amino-
methylbifenyl-2-karboxylové (předstupeň 5d) a 3-fluorfenyl-
sulfonylchloridu se podle obecného předpisu získá 102 mg
2-(2-pyridyl)ethylamidu kyseliny 2'-(3-fluorfenylsulfonyl-
aminomethyl)bifenyl-2-karboxylové, t.t. 123 °C. MS(ES+):
 $m/z = 490$ ($M + 1$).

Příklad 3s

2-(2-Pyridyl)ethylamid kyseliny 2'-(isopropylsulfonyl-aminomethyl)bifenyl-2-karboxylové



Reakcí 0,3 mmol 2-(2-pyridyl)ethylamidu kyseliny 2'-aminomethylbifenyl-2-karboxylové (předstupeň 5d) a isopropylsulfonylchloridu se podle obecného předpisu a následnou extrakcí ethylacetátem získá 40 mg 2-(2-pyridyl)ethylamidu kyseliny 2'-(isopropylsulfonyl-aminomethyl)bifeny-2-karboxylové ve formě oleje. MS(ES⁺): m/z = 438 (M + 1).

Analogicky, jak je popsáno v příkladech 3a až 3s, byla připravena následující sloučenina:

Příklad č.	Struktura	MS (ES ⁺): m/z =
3t		539

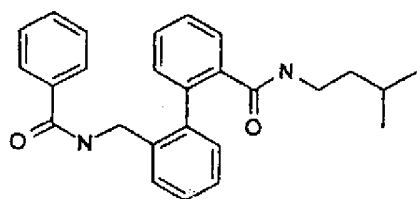
Obecný předpis pro přípravu karboxamidů reakcí aminomethyl-difenylů s chloridy karboxylových kyselin (příklady 4a až 4l)

K roztoku 0,34 mmol příslušného 2'-aminomethylbifenyly a 41 mg (0,41 mmol) triethylaminu v 5 ml methylenchloridu se při 0 °C pomalu přikapává 0,36 mmol příslušného chloridu karboxylové

kyseliny. Reakční směs se míchá 3 hodiny při laboratorní teplotě a pak se zahustí ve vakuu. Odparek se promíchá s 25 ml vody a vypadlý produkt se odsaje nebo se izoluje extrakcí ethylacetátem.

Příklad 4a

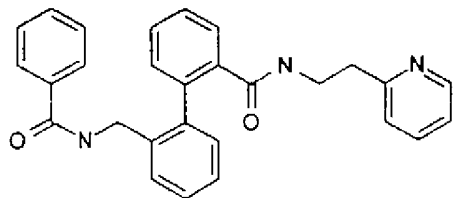
(3-Methylbutyl)amid kyseliny 2'-(benzoylamino-methyl)bifenyl-2-karboxylové



Reakcí 0,34 mmol (3-methylbutyl)amidu kyseliny 2'-amino-methylbifenyl-2-karboxylové (předstupeň 5c) a benzoylchloridu se podle obecného předpisu získá 75 mg (3-methylbutyl)amidu kyseliny 2'-(benzoylamino-methyl)bifenyl-2-karboxylové, t.t. 147 °C. MS(ES⁺): m/z = 401 (M + 1).

Příklad 4b

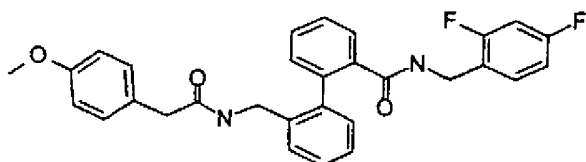
2-(2-Pyridyl)ethylamid kyseliny 2'-(benzoylamino-methyl)-bifenyl-2-karboxylové



Reakcí 0,3 mmol 2-(2-pyridyl)ethylamidu kyseliny 2'-amino-methylbifenyl-2-karboxylové (předstupeň 5d) a benzoylchloridu se podle obecného předpisu získá 98 mg 2-(2-pyridyl)ethylamidu kyseliny 2'-(benzoylamino-methyl)bifenyl-2-karboxylové, t.t. 135 °C. MS(ES⁺): m/z = 436 (M + 1).

Příklad 4c

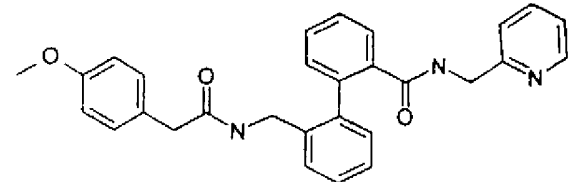
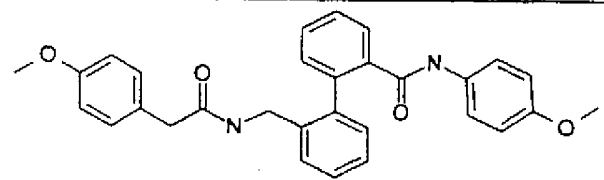
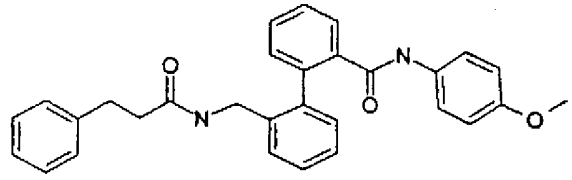
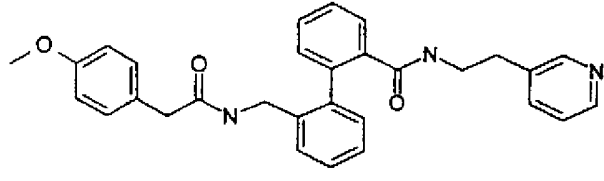
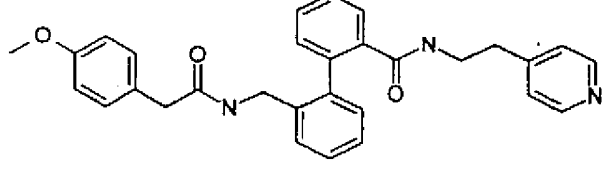
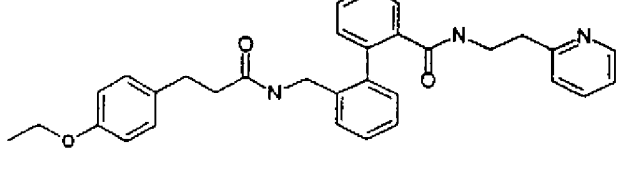
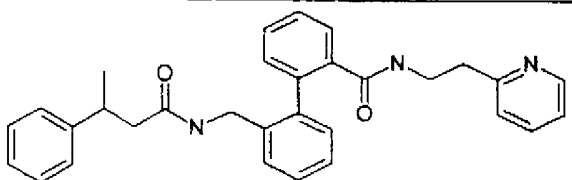
2,4-Difluorbenzylamid kyseliny 2'-([2-(4-methoxyfenyl)acetyl-amino]methyl)bifenyl-2-karboxylové



Reakcí 0,5 mmol 2,4-difluorbenzylamidu kyseliny 2'-amino-methylbifenyl-2-karboxylové (předstupeň 8a) a methoxyfenyl-acetylchloridu se podle obecného předpisu získá 160 mg 2,4-difluorbenzylamidu kyseliny 2'-([2-(4-methoxyfenyl)acetyl-amino]methyl)bifenyl-2-karboxylové, t.t. 138 °C. MS(ES⁺): m/z = 501 (M + 1).

Analogicky, jak je popsáno v příkladech 4a až 4c, byly připraveny následující sloučeniny:

Příklad č.	Struktura	MS (ES ⁺): m/z =	T.t.
4 d		480	
4 e		466	

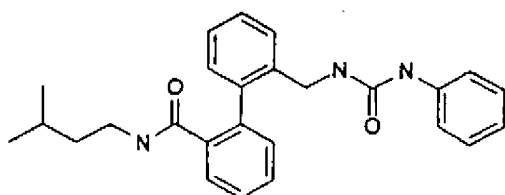
4 f		466	
4 g		481	
4 h		465	
4 i		480	116°C
4 j		480	
4 k		508	
4 l		478	

Obecný předpis pro přípravu močovin reakcí aminomethylbifenylů s isokyanáty (příklady 5a až 5e)

K roztoku 0,34 mmol příslušného 2'-aminomethylbifenylu a 41 mg (0,41 mmol) triethylaminu v 5 ml methylenchloridu se při 0 °C pomalu přikapává roztok 0,36 mmol příslušného isokyanátu v 0,5 ml methylenchloridu. Reakční směs se míchá 3 hodiny při laboratorní teplotě a pak se zahustí ve vakuu. Odparek se promíchá s 25 ml vody a vypadlý produkt se odsaje nebo se izoluje extrakcí ethylacetátem.

Příklad 5a

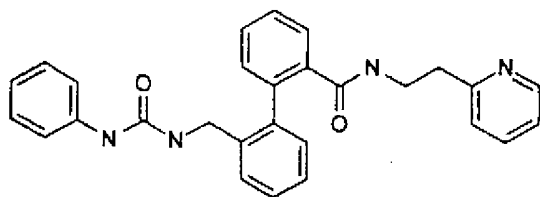
(3-Methylbutyl)amid kyseliny 2'-[(3-fenylureido)methyl]bifenyl-2-karboxylové



Reakcí 0,34 mmol (3-methylbutyl)amidu kyseliny 2'-aminomethylbifenyl-2-karboxylové (předstupeň 5c) a fenylisokyanátu se podle obecného předpisu získá 85 mg (3-methylbutyl)amidu kyseliny 2'-[(3-fenylureido)methyl]bifenyl-2-karboxylové, t.t. 194 °C. MS(ES⁺): m/z = 416 (M + 1).

Příklad 5b

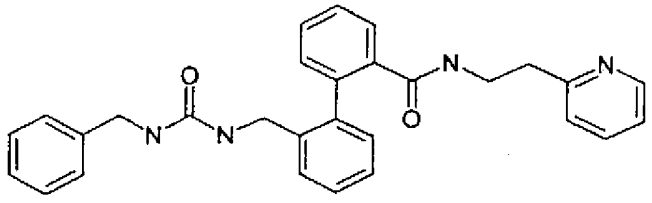
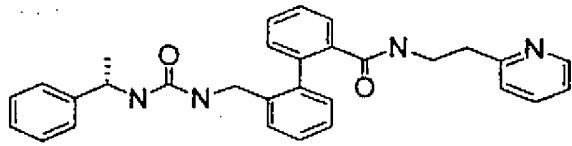
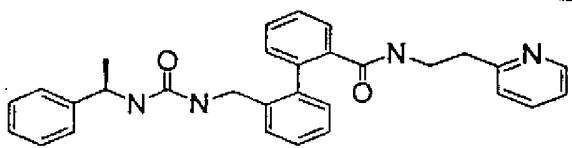
2-(2-Pyridyl)ethylamid kyseliny 2'-[(3-fenylureido)methyl]bifenyl-2-karboxylové



Reakcí 0,3 mmol 2-(2-pyridyl)ethylamidu kyseliny 2'-amino-methylbifenyl-2-karboxylové (předstupeň 5d) a fenylisokyanátu se podle obecného předpisu získá 101 mg 2-(2-pyridyl)ethylamidu kyseliny 2'-[(3-fenylureido)methyl]-bifenyl-2-karboxylové, t.t. 99 °C. MS(ES⁺): m/z = 451 (M + 1).

Příklady 5c až 5e

Analogicky byly z 2-(2-pyridyl)ethylamidu kyseliny 2'-amino-methylbifenyl-2-karboxylové (předstupeň 5d) a z odpovídajících isokyanátů připraveny následující sloučeniny:

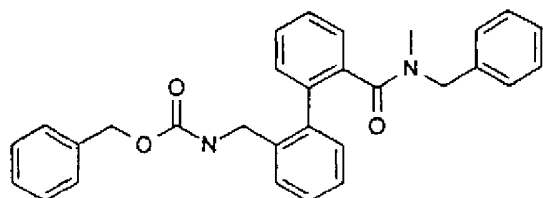
Příklad č.	Struktura	MS (ES ⁺): m/z =
5 c		465
5 d	 Chirální	479
5 e	 Chirální	479

Obecný předpis pro přípravu amidů reakcí bifenyلكarboxylových kyselin s aminy (příklady 6a až 6h)

K roztoku 0,28 mmol příslušné bifenyلكaboxylové kyseliny, 0,3 mmol HOBT a 0,3 mmol DIC v 5 ml tetrahydrofuranu se při 0 °C přikape 0,3 mmol příslušného aminu a směs se míchá 12 hodin při laboratorní teplotě. Reakční směs se pak zředí ethylacetátem a promyje se zředěnou kyselinou solnou a roztokem hydrogenuhlitanu sodného. Po vysušení nad síranem hořečnatým a odpaření ve vakuu se získá odpovídající amid.

Příklad 6a

Benzyl-methylamid kyseliny 2'-(benzyloxykarbonyl-aminomethyl)-
bifenyl-2-karboxylové

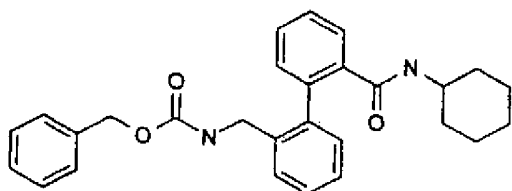


Reakcí 0,28 mmol kyseliny 2'-(benzyloxykarbonyl-aminomethyl)-
bifenyl-2-karboxylové (předstupeň 6) a benzyl-methylaminu se
podle obecného předpisu získá 89 mg benzyl-methylamidu kyseliny
2'-(benzyloxykarbonyl-aminomethyl)bifenyl-2-karboxylové.

MS(ES⁺): m/z = 465 (M + 1).

Příklad 6b

Cyklohexylamid kyseliny 2'-(benzyloxykarbonyl-aminomethyl)-
bifenyl-2-karboxylové

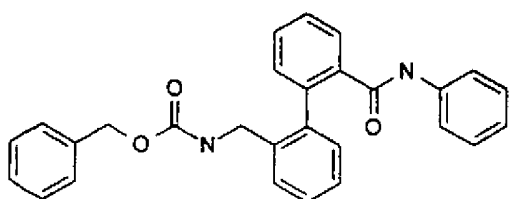


Reakcí 0,28 mmol kyseliny 2'-(benzyloxykarbonyl-aminomethyl)-
bifenyl-2-karboxylové (předstupeň 6) a cyklohexylaminu se podle
obecného předpisu získá 99 mg cyklohexylamidu kyseliny
2'-(benzyloxykarbonyl-aminomethyl)bifenyl-2-karboxylové.

MS(ES⁺): m/z = 443 (M + 1).

Příklad 6c

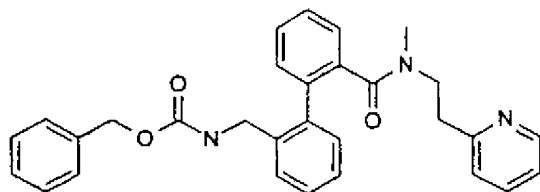
Fenylamid kyseliny 2'-(benzyloxykarbonyl-aminomethyl)-
bifenyl-2-karboxylové



Reakcí 0,28 mmol kyseliny 2'-(benzyloxykarbonyl-aminomethyl)-bifenyl-2-karboxylové (předstupeň 6) a anilinu se podle obecného předpisu získá 66 mg fenylamidu kyseliny 2'-(benzyloxykarbonyl-aminomethyl)bifenyl-2-karboxylové. MS(ES⁺): m/z = 437 (M + 1).

Příklad 6d

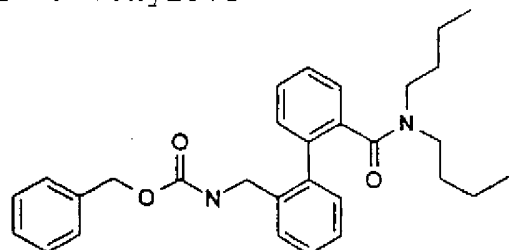
{N-Methyl-N-[2-(2-pyridyl)ethyl]}amid kyseliny 2'-(benzyloxykarbonyl-aminomethyl)bifenyl-2-karboxylové



Reakcí 0,28 mmol kyseliny 2'-(benzyloxykarbonyl-aminomethyl)-bifenyl-2-karboxylové (předstupeň 6) a 2-[2-(methyলামিনোethyl)]pyridinu se podle obecného předpisu, po následném přečištění flash chromatografií, získá 54 mg {N-methyl-N-[2-(2-pyridyl)ethyl]}amidu kyseliny 2'-(benzyloxykarbonyl-aminomethyl)bifenyl-2-karboxylové. MS(ES⁺): m/z = 480 (M + 1).

Příklad 6e

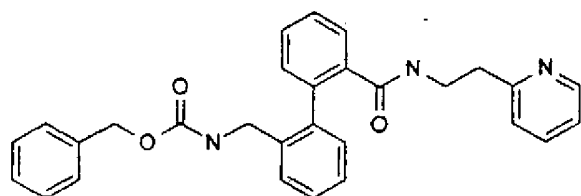
Dibutylamid kyseliny 2'-(benzyloxykarbonyl-aminomethyl)bifenyl-2-karboxylové



Reakcí 0,28 mmol kyseliny 2'-(benzyloxykarbonyl-aminomethyl)-bifenyl-2-karboxylové (předstupeň 6) a dibutylaminu se podle obecného předpisu, po následném přečištění flash chromatografií, získá 82 mg dibutylamidu kyseliny 2'-(benzyloxykarbonyl-aminomethyl)bifenyl-2-karboxylové. MS(ES⁺): m/z = 473 (M + 1).

Příklad 6f

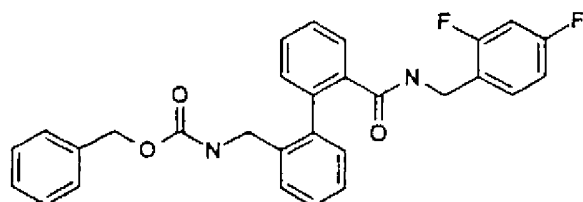
2-(2-Pyridyl)ethylamid kyseliny 2'-(benzyloxykarbonyl-aminomethyl)bifenyl-2-karboxylové



Reakcí 0,28 mmol kyseliny 2'-(benzyloxykarbonyl-aminomethyl)-bifenyl-2-karboxylové (předstupeň 6) a 2-(2-pyridyl)ethylaminu se podle obecného předpisu, po následném přečištění flash chromatografií, získá 85 mg 2-(2-pyridyl)ethylamidu kyseliny 2'-(benzyloxykarbonyl-aminomethyl)bifenyl-2-karboxylové, t.t. 140 °C (heptan-ethylacetát). MS(ES⁺): m/z = 466 (M + 1).

Příklad 6g

(2,4-Difluorbenzyl)amid kyseliny 2'-(benzyloxykarbonyl-aminomethyl)bifenyl-2-karboxylové



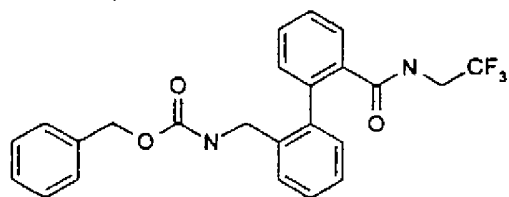
Reakcí 0,28 mmol kyseliny 2'-(benzyloxykarbonyl-aminomethyl)-bifenyl-2-karboxylové (předstupeň 6) a 2,4-difluorbenzylaminu se podle obecného předpisu, po následném přečištění flash

chromatografií, získá 99 mg (2,4-difluorbenzyl)amidu kyseliny 2'-(benzyloxykarbonyl-aminomethyl)bifenyl-2-karboxylové.

MS(ES⁺): m/z = 487 (M + 1).

Příklad 6h

(2,2,2-Trifluorethyl)amid kyseliny 2'-(benzyloxykarbonyl-aminomethyl)bifenyl-2-karboxylové

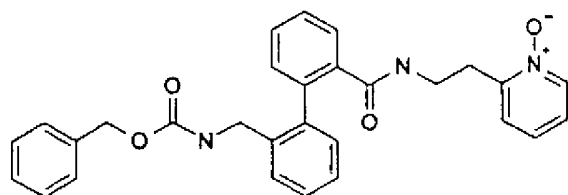


Reakcí 0,28 mmol kyseliny 2'-(benzyloxykarbonyl-aminomethyl)-bifenyl-2-karboxylové (předstupeň 6) a 2,2,2-trifluorethylaminu se podle obecného předpisu, po následném přečištění flash chromatografií, získá 19 mg (2,2,2-trifluorethyl)amidu kyseliny 2'-(benzyloxykarbonyl-aminomethyl)bifenyl-2-karboxylové.

MS(ES⁺): m/z = 443 (M + 1).

Příklad 7a

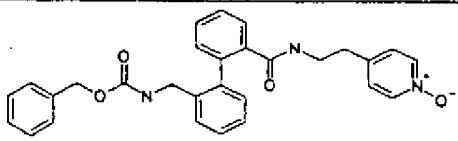
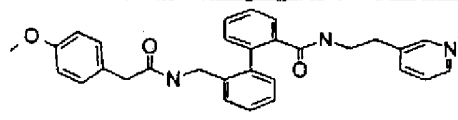
2-[2-(1-Oxypyridyl)]ethylamid kyseliny 2'-(benzyloxykarbonyl-aminomethyl)bifenyl-2-karboxylové



K roztoku 85 mg (0,18 mmol) 2-(2-pyridyl)ethylamidu kyseliny 2'-(benzyloxykarbonyl-aminomethyl)bifenyl-2-karboxylové (příklad 6f) v 13 ml methylenchloridu se při 0 °C přikape roztok 47 mg kyseliny m-chlorperbenzoové ve 2 ml methylenchloridu a reakční směs se míchá 12 hodin při laboratorní teplotě. Organická fáze se dvakrát promyje roztokem hydrogen-

uhličitanu sodného, vysuší se nad síranem hořečnatým a zahustí se ve vakuu. Získá se tak 79 mg 2-[2-(1-oxypyridyl)]ethylamidu kyseliny 2'-(benzyloxykarbonyl-aminomethyl)bifenyl-2-karboxylové. MS(ES⁺): m/z = 482 (M + 1).

Analogicky podle příkladu 7a se z odpovídajících pyridinů připraví následující sloučeniny:

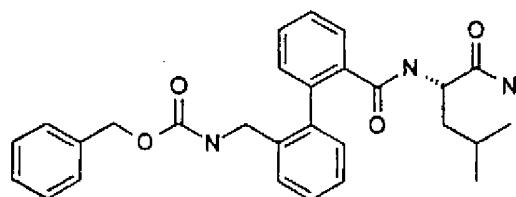
Příklad č.	Struktura	MS (ES ⁺): m/z =
7 b		482
7 c		496

Obecný předpis pro reakci bifenyلكarboxylových kyselin s aminy za vzniku amidů (příklady 8a až 8ac)

K roztoku 0,42 mmol příslušné bifenyلكarboxylové kyseliny, 0,44 mmol HOBt a 0,44 mmol EDAC v 5 ml tetrahydrofuranu se při 0 °C přikape 0,44 mmol příslušného aminu. Reakční směs se míchá 4 až 12 hodin při laboratorní teplotě, zředí se ethylacetátem a pak se promyje zředěnou kyselinou solnou a roztokem hydrogenuhličitanu sodného. Po vysušení nad síranem hořečnatým a zahuštění ve vakuu se získá odpovídající amid.

Příklad 8a

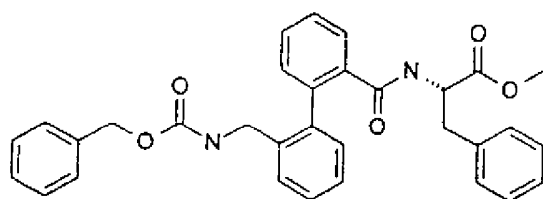
Benzylester kyseliny [2'-(1-karbamoyl-3-methyl-butylkarbamoyl)-bifenyl-2-ylmethyl]karbamové



Reakcí 0,28 mmol kyseliny 2'-(benzyloxykarbonyl-aminomethyl)-bifenyl-2-karboxylové (předstupeň 6) a L-leucinamid-hydrochloridu v přítomnosti triethylaminu se podle obecného předpisu získá 180 mg benzylesteru kyseliny [2'-(1-karbamoyl-3-methyl-butylkarbamoyl)bifenyl-2-ylmethyl]karbamové. MS(ES⁺): m/z = 474 (M + 1).

Příklad 8b

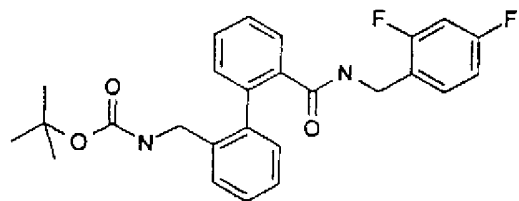
Methylester kyseliny 2-([2'-(benzyloxykarbonyl-aminomethyl)-bifenyl-2-karbonyl]-amino)-3-fenylpropionové



Reakcí 0,28 mmol kyseliny 2'-(benzyloxykarbonyl-aminomethyl)-bifenyl-2-karboxylové (předstupeň 6) a L-fenylalaninmethylester-hydrochloridu v přítomnosti triethylaminu se podle obecného předpisu získá 230 mg methylesteru kyseliny 2-([2'-(benzyloxykarbonyl-aminomethyl)bifenyl-2-karbonyl]-amino)-3-fenylpropionové. MS(ES⁺): m/z = 523 (M + 1).

Příklad 8c

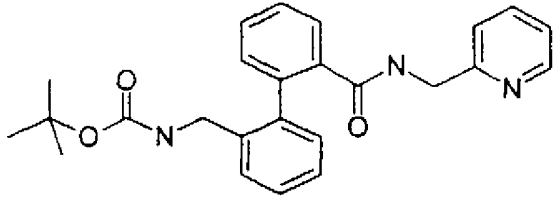
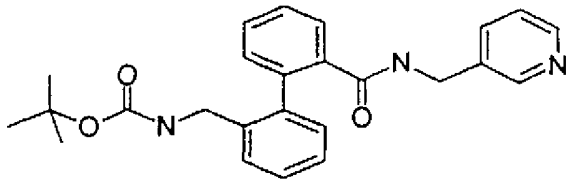
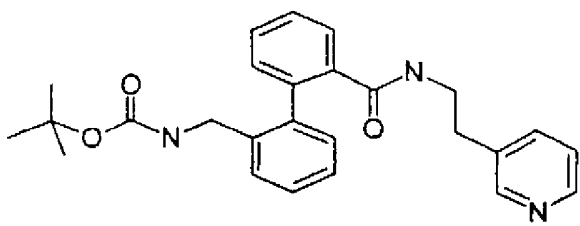
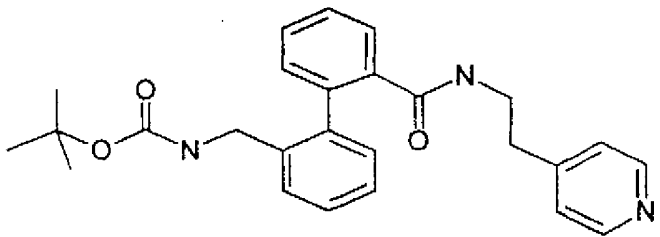
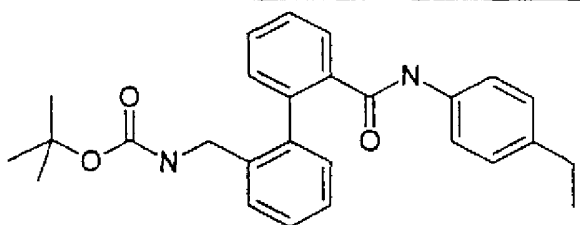
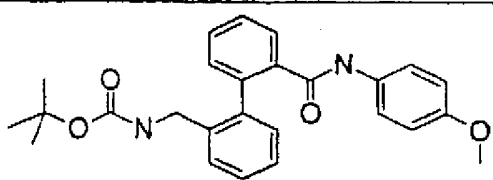
(2,4-Difluorbenzyl)amid kyseliny 2'-(terc-butoxykarbonyl-aminomethyl)bifenyl-2-karboxylové

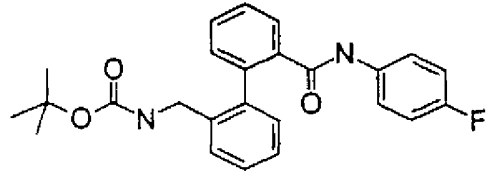
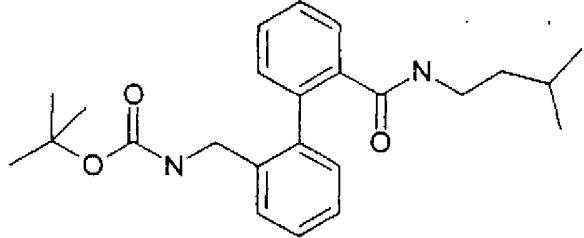
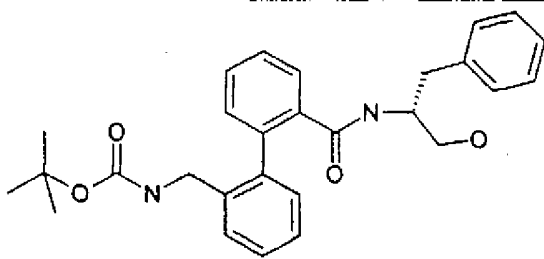
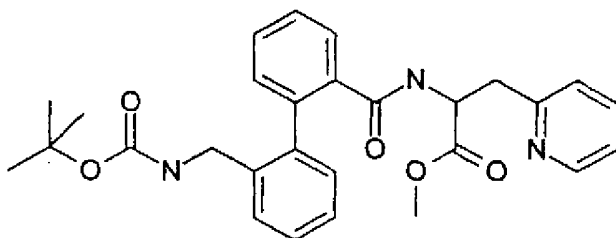
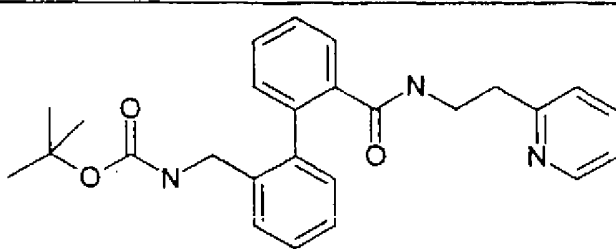


Reakcí 10 mmol kyseliny 2'-(terc-butoxykarbonyl-aminomethyl)-bifenyl-2-karboxylové (předstupeň 7) a 2,4-difluorbenzylaminu se podle obecného předpisu získá 3,8 g (2,4-difluorbenzyl)amidu kyseliny 2'-(terc-butoxykarbonyl-aminomethyl)bifenyl-2-karboxylové. MS(ES⁺): m/z = 453 (M + 1).

Příklady 8d až 8p

Reakcí kyseliny 2'-(terc-butoxykarbonylamino-methyl)bifenyl-
-2-karboxylové (předstupeň 7) s odpovídajícími aminy se
analogicky jako v příkladech 8a až 8c získají následující
produkty:

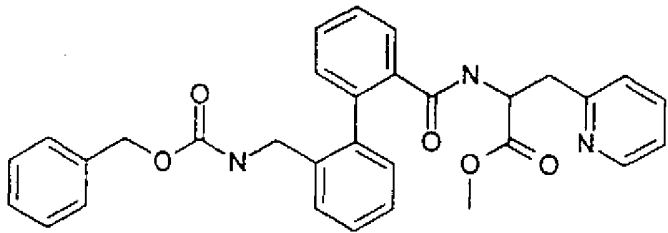
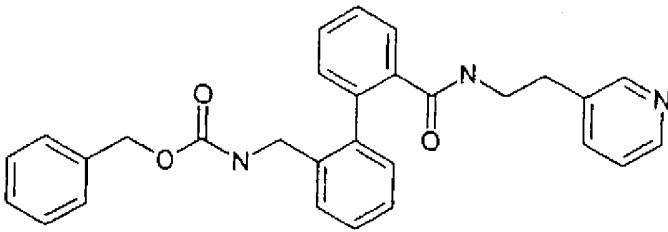
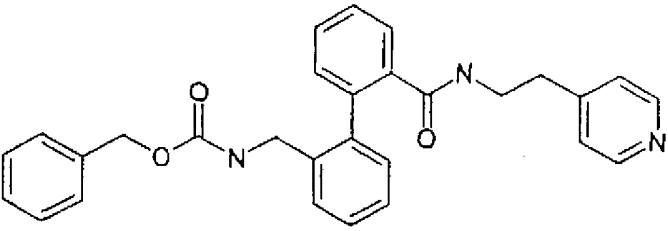
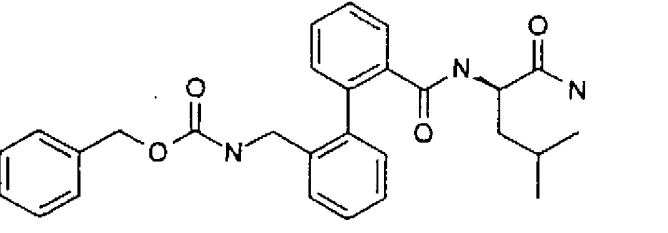
Příklad č.	Struktura	MS (ES+): m/z =	T.t.
8 d		418	139
8 e		418	171
8 f		432	161
8 g		432	59
8 i		431	171
8 j		433	165

8 k		421	199
8 l		397	
8 m	 Chirální	461	
8 n		490	
8 o		432	

Příklady 8p až 8ac

Reakcí kyseliny 2'-(benzyloxykarbonyl-aminomethyl)bifenyl-2-karboxylové (předstupeň 6) s odpovídajícími aminy se analogicky jako v příkladech 8a až 8c získají následující produkty:

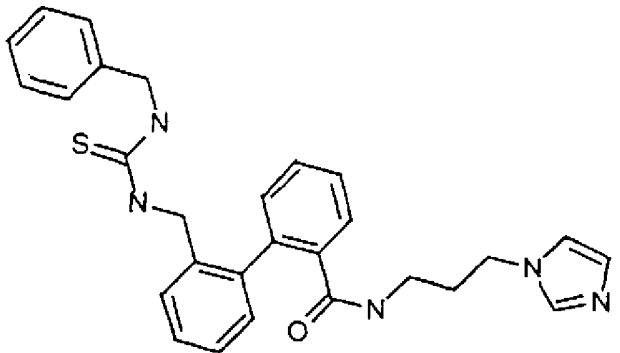
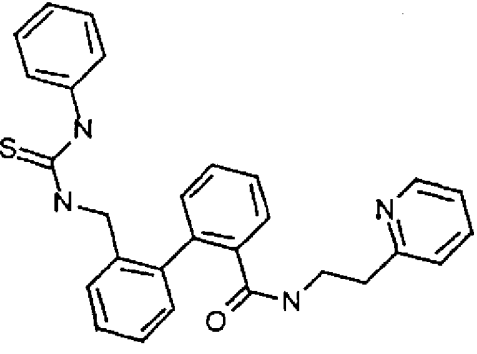
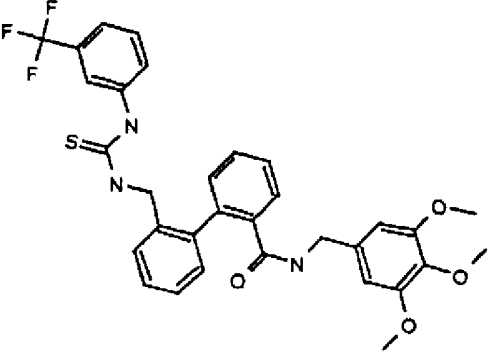
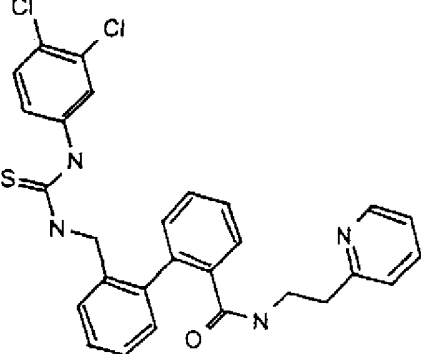
Příklad č.	Struktura	MS (ES+): m/z =	T.t.
8 p		460	119°C
8 q		480	
8 r		489	
8 s		471	
8 x		494	
8 y		460	

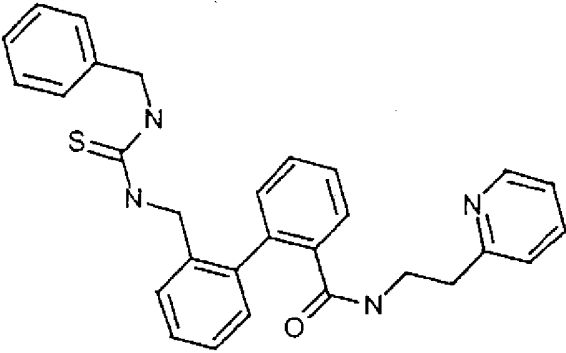
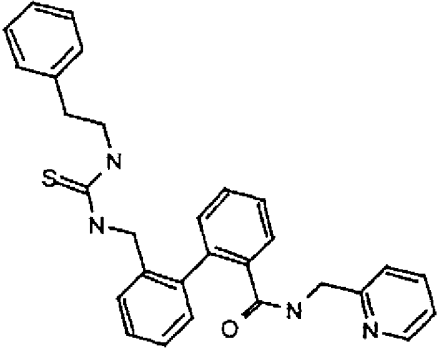
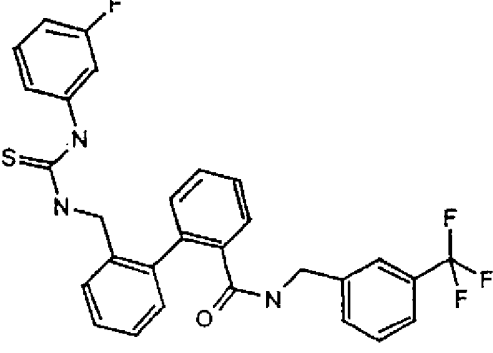
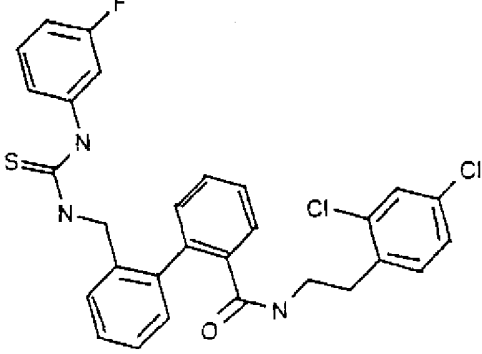
8 z		524	
8 aa		466	
8 ab		466	132°C
8 ac		474	

Obecný předpis pro reakci aminomethylbifenylů s isothiokyanáty za vzniku thiomocovin (příklady 9a až 9i)

K roztoku 0,34 mmol příslušného 2'-aminomethylbifenylu a 41 mg (0,41 mmol) triethylaminu v 5 ml methylenchloridu se při 0 °C pomalu přikape roztok 0,36 mmol příslušného isothiokyanátu v 0,5 ml methylenchloridu. Reakční směs se míchá 3 hodiny při laboratorní teplotě, pak se zahustí ve vakuu, odparek se smíchá s 25 ml vody a vyloučený produkt se odsaje nebo se přečistí preparativní HPLC.

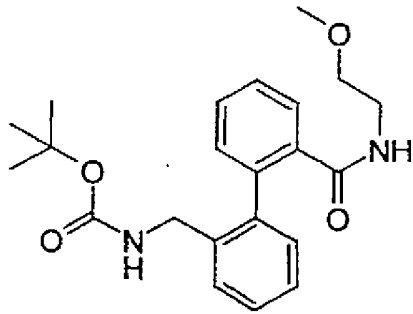
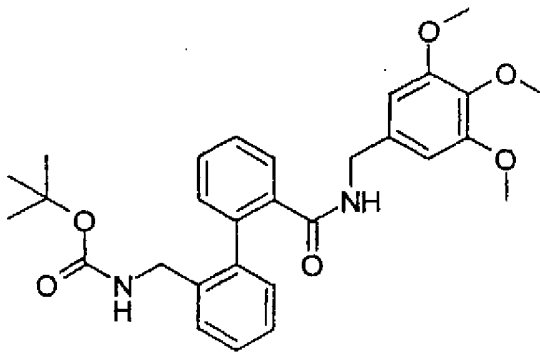
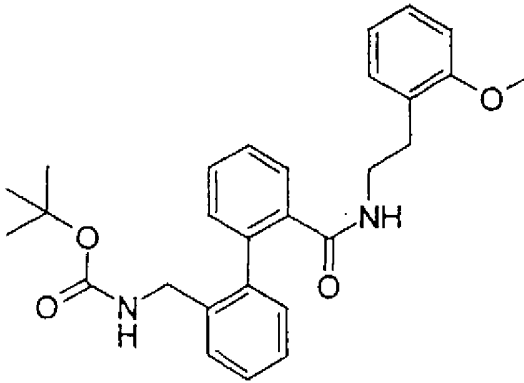
Tímto způsobem se získají mezi jiným následující produkty:

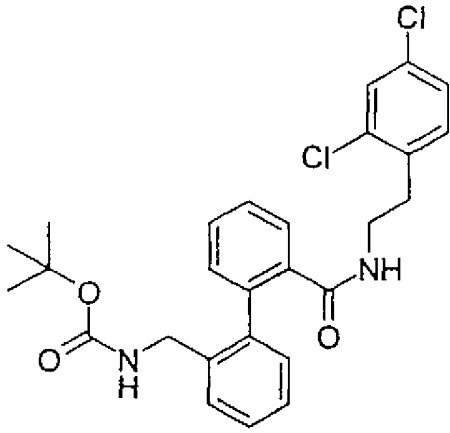
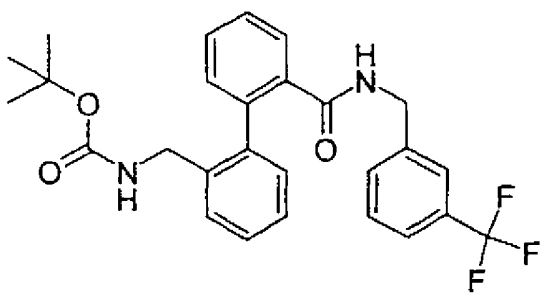
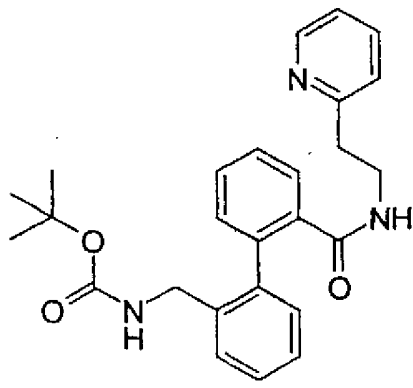
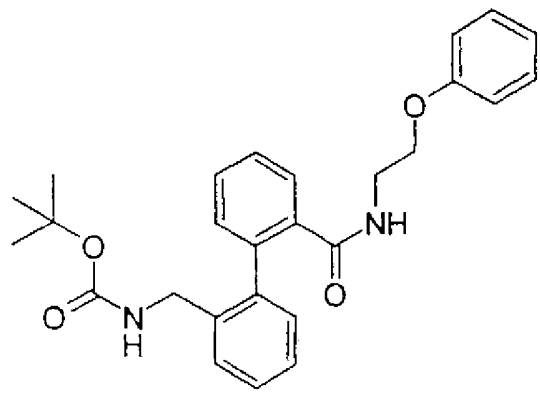
Příklad č.	Struktura	MS (ES+): m/z =
9 a		483
9 c		466
9 d		609
9 e		534

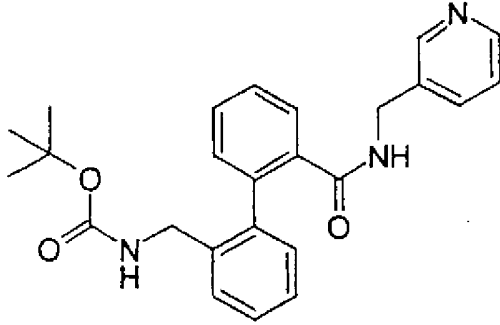
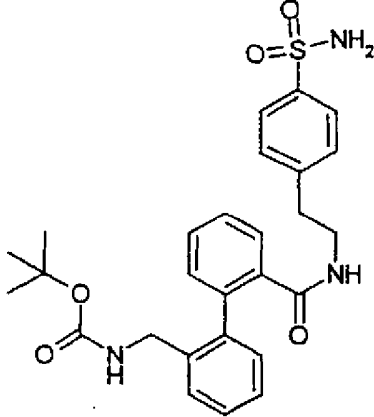
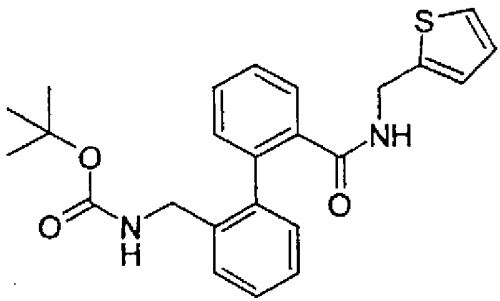
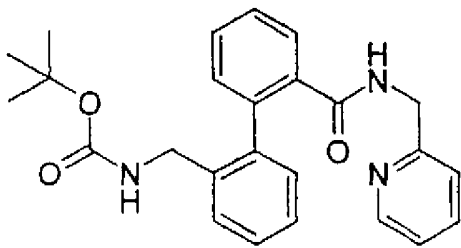
9 f		480
9 g		480
9 h		537
9 i		551

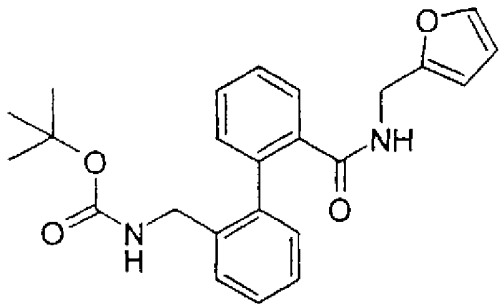
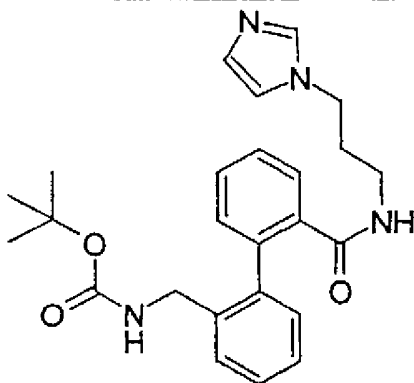
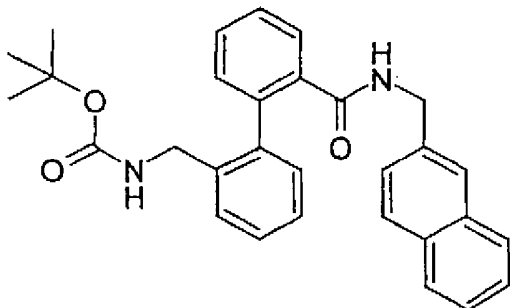
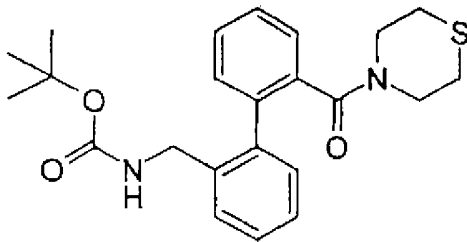
Příklady 10a až 10c

Kondenzací kyseliny 2'-(terc-butyloxykarbonyl-aminomethyl)-bifenyl-2-karboxylové (předstupeň 7) s odpovídajícími aminy, analogickými postupy jako jsou popsány v příkladu 6 nebo 8 se získají mezi jiným následující produkty:

Příklad č.	Struktura	MS (ES+): m/z =
10 a		384
10 b		506
10 c		460

10 d		498
10 e		484
10f		431
10 g		446

10 h		417
10 i		509
10 j		422
10 k		417

10 l		406
10 m		434
10 n		466
10 o		412

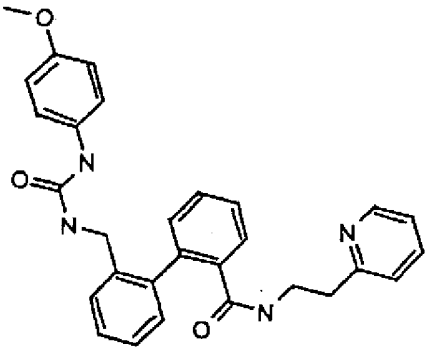
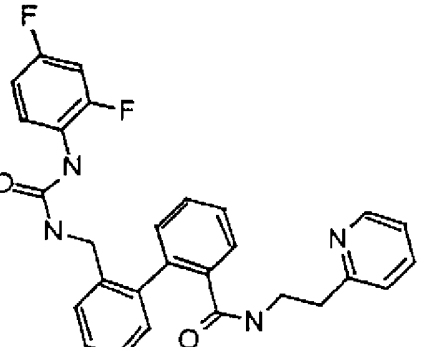
Příklady 11a až 11r

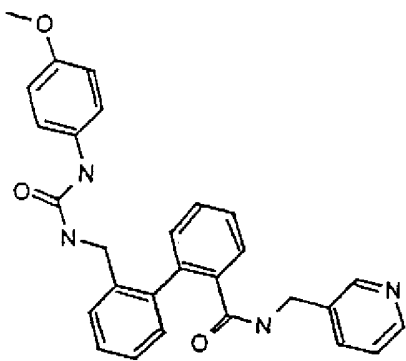
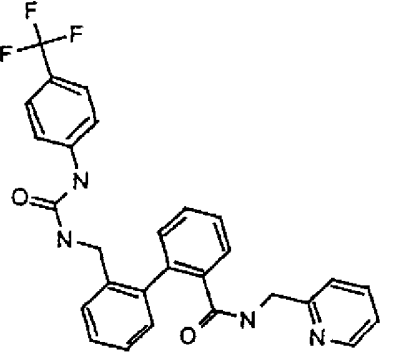
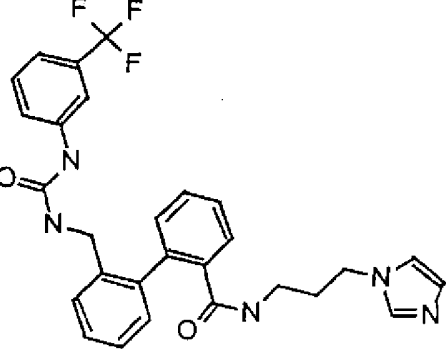
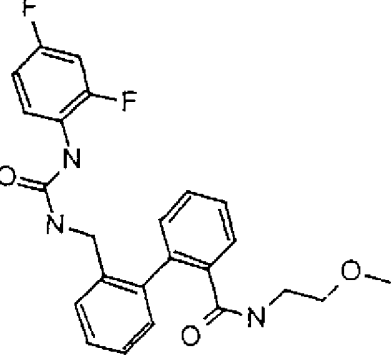
Obecný předpis pro přeměnu Boc-derivátů příkladů 10 na močoviny

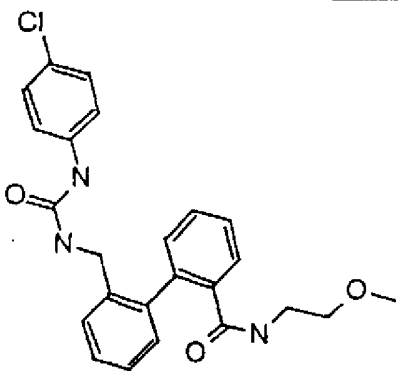
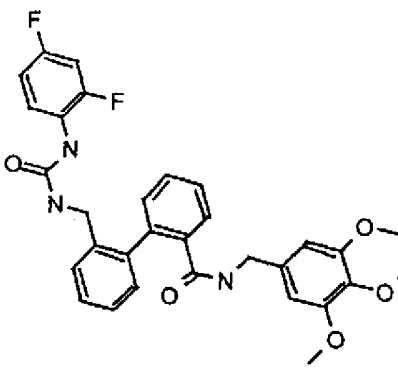
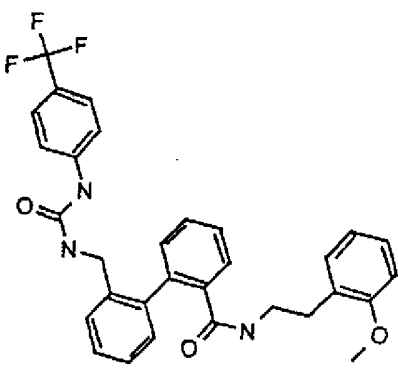
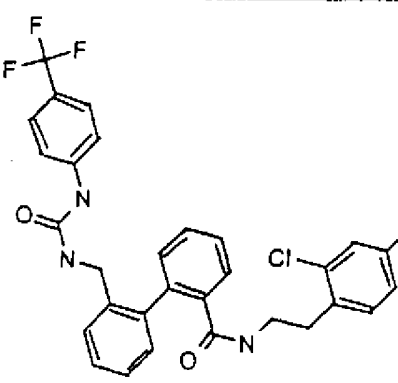
Pro odštěpení Boc-chránící skupiny se 1 g příslušné sloučeniny z příkladu 10 přidá do 10 ml 30%ního roztoku kyseliny trifluor-
octové v dichlormethanu. Směs se míchá 30 minut při laboratorní
teplotě a pak se rozpouštědlo odpaří na rotační odparce ve

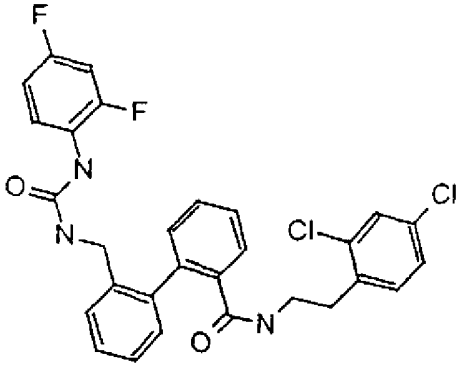
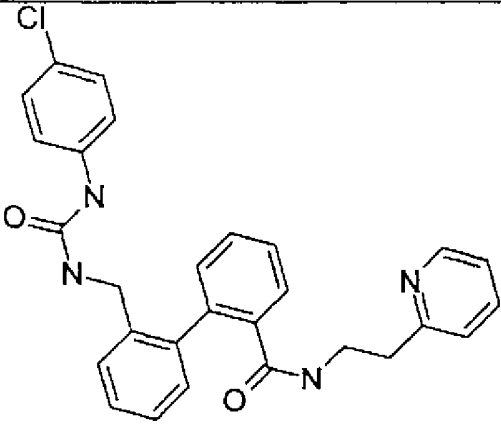
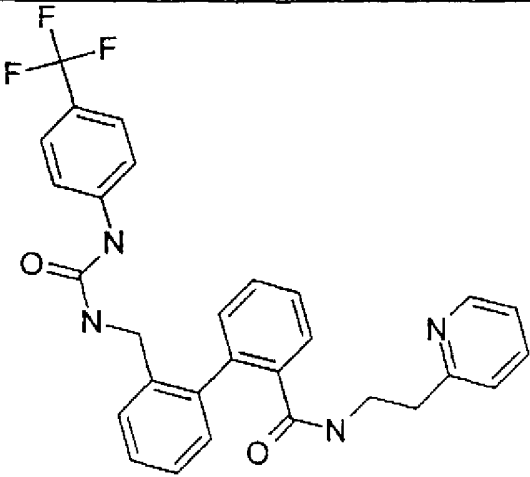
vakuu. Odparek se vyjme do ethylacetátu a promyje se nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného. Organická fáze se vysuší nad síranem hořečnatým, zfiltruje se a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Získané amidy 2'-aminomethylbifenyl-2-karboxylových kyselin se pak reakcí s isokyanáty převedou na odpovídající močoviny podle předpisu pro příklady 5.

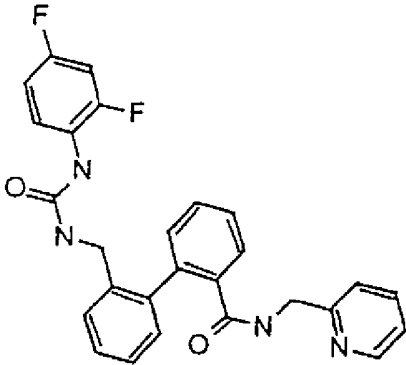
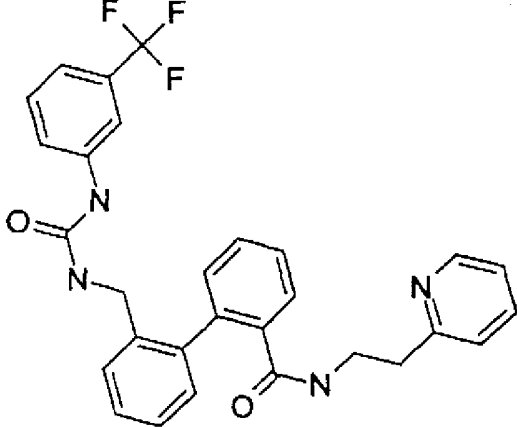
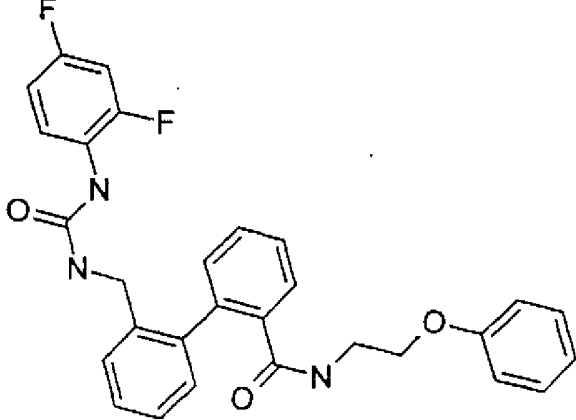
Tímto způsobem se získají mezi jiným následující produkty:

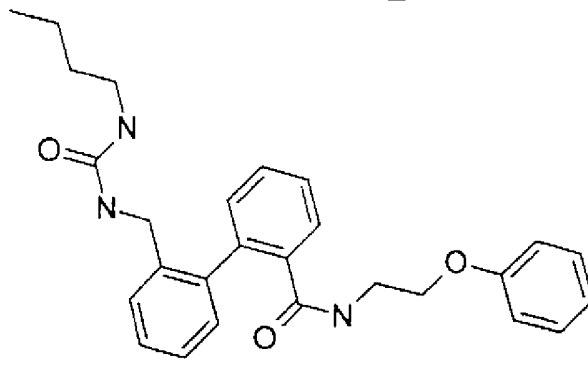
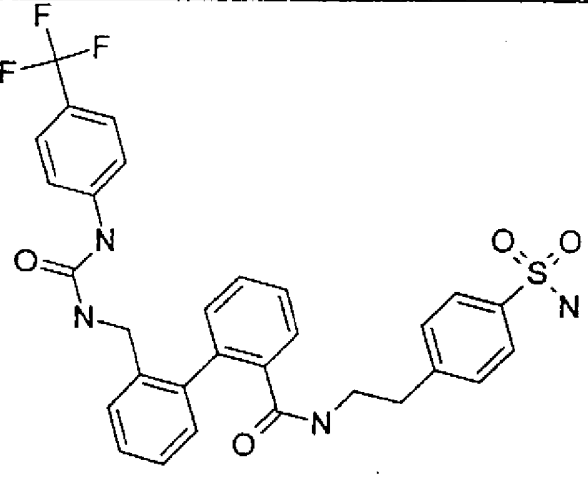
Příklad č.	Struktura	MS (ES+): m/z =
11 a		480
11 b		486

11 c		466
11 d		504
11 e		521
11 f		439

11 g		437
11 h		561
11 i		547
11 j		585

11 k		553
11 l		484
11 m		519

11 n		473
11 o		519
11 p		502

11 q		446
11 r		597

Obecné předpisy pro přípravu sloučenin podle vynálezu syntézou na pevné fázi

Množství, udaná v předpisech, se vždy vztahují na kapacitu pryskyřice, stanovenou UV-fotometricky po odštěpení Fmoc-
-chránicí skupiny (viz například „The Combinatorial Chemistry Catalog“, Novabiochem).

Obecný předpis pro kondenzaci α -Fmoc-aminokyselin na Rinkově amidové pryskyřici

K Rinkově amidové polystyrenové pryskyřici (kapacita 1,2 mmol/g) se přidá roztok 1,5 ekvivalentu HOBt, 1,5 ekvivalentu TOTU, 1,5 ekvivalentu DIPEA a 1,5 ekvivalentu α -Fmoc-aminokyseliny v dimethylformamidu (5 ml/g pryskyřice) a směs se třepe 12 hodin při laboratorní teplotě. Pak se pryskyřice

odfiltruje a promyje se třikrát po 10 ml dimethylformamidu, jednou 10 ml toluenu, jednou 10 ml methanolu a třikrát po 10 ml dichlormethanu. Stanovení kapacity Fmoc-metodou ukazuje hodnotu 0,9 mmol/g nosiče.

Odštěpení chránicí skupiny Fmoc

Za účelem odštěpení chránicí skupiny Fmoc se pryskyřice nechá 5 minut bobtnat v dimethylformamidu při laboratorní teplotě. Po přidání směsi dimethylformamid-piperidin (4 ml/g pryskyřice; 1:1) se směs 20 minut třepe při laboratorní teplotě. Pak se roztok odsaje a procedura se opakuje. Odštěpení analytického vzorku ukazuje podle HPLC/MS úplnou konverzi. Po úplném zreagování se pryskyřice promyje třikrát dichlormethanem a přímo se použije ke kondenzaci.

Obecný předpis pro kondenzaci aminokyselin, vázaných na pryskyřici, s kyselinou 2'-ftalimidomethyl-2-karboxylovou (předstupeň 2)

Ke 100 mg pryskyřice s navázanou aminokyselinou (0,6 - 0,8 mmol/g) se přidá roztok 12,2 mg (0,09 mmol) HOBT, 29,5 mg (0,09 mmol) TOTU, 16 μ l (0,09 mmol) DIPEA a 0,09 mmol kyseliny 2'-ftalimidomethylbifenyl-2-karboxylové (předstupeň 2) v 5 ml dimethylformamidu a směs se třepe 12 hodin při laboratorní teplotě. Pryskyřice se odfiltruje a promyje se třikrát po 10 ml dimethylformamidu, jednou 10 ml toluenu, jednou 10 ml methanolu a třikrát po 10 ml dichlormethanu.

Obecný předpis pro odštěpení ftalimidové chránicí skupiny na nosiči

K 1 g pryskyřice s navázanou Fmoc-aminosloučeninou se přidá 5 ml 10%ního roztoku hydrazinu v dimethylformamidu a směs se 2 hodiny třepe při laboratorní teplotě. Pryskyřice se odsaje a promyje se třikrát po 10 ml dimethylformamidu a dichlormethanu. Odštěpení analytického vzorku ukazuje (HPLC/MS) úplnou konverzi.

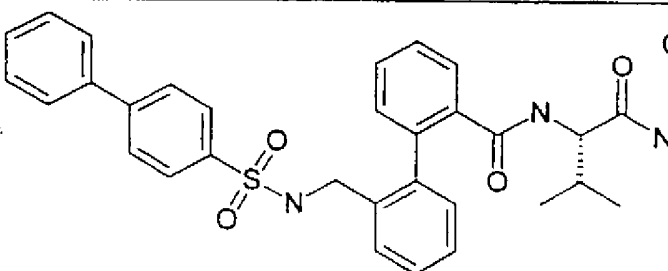
Obecný předpis pro kondenzaci se sulfonylchloridy

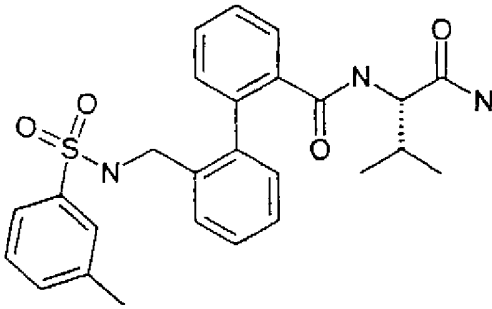
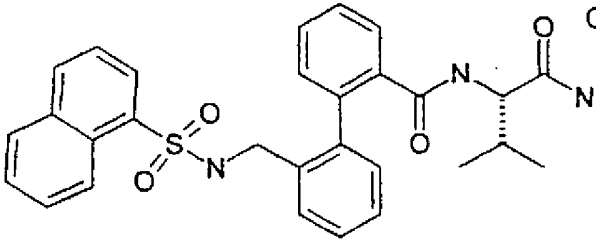
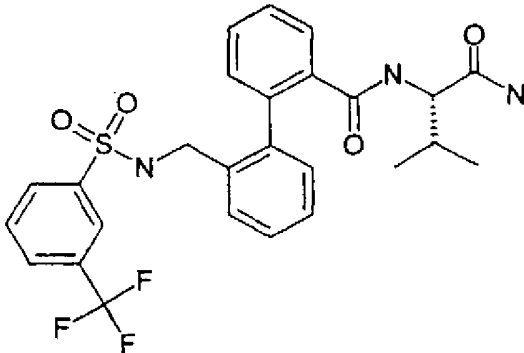
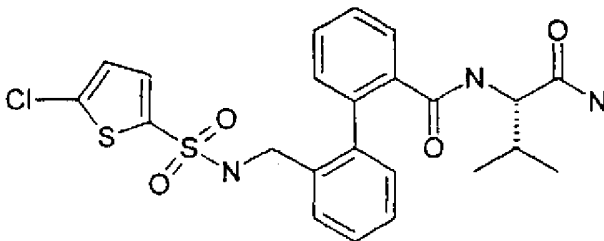
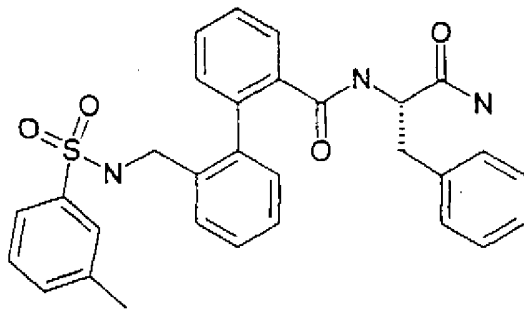
Ke 100 mg pryskyřice s navázanou fukcionalizovanou 2'-amino-methylbifenyl-2-karboxylovou kyselinou se přidá roztok 0,16 ml (0,027 mmol) DIPEA a 0,027 mmol sulfonylchloridu v 5 ml dimethylformamidu a směs se třepe 12 hodin při laboratorní teplotě. Pryskyřice se odfiltruje a promyje se třikrát po 10 ml dimethylformamidu, jednou 10 ml toluenu, jednou 10 ml methanolu a třikrát po 10 ml dichlormethanu.

Obecný předpis pro odštěpení z pryskyřice

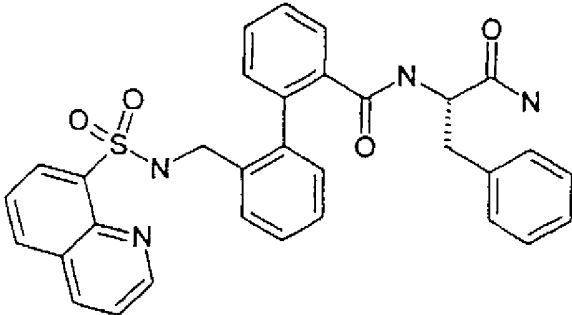
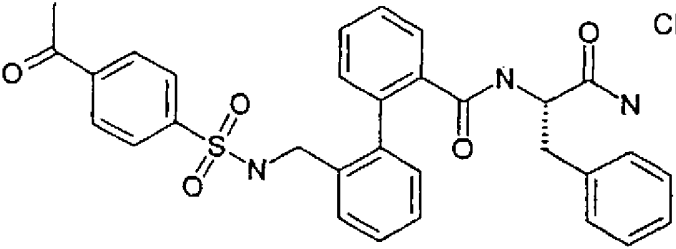
Pryskyřice se suspenduje ve směsi dichlormethan-kyselina trifluoroctová (3 ml/0,1 g pryskyřice) a třepe se 1 hodinu. Pryskyřice se odfiltruje a promyje se 1 ml dichlormethanu. Spojené roztoky se zahustí na rotační odparce. Zbytek se vyjme do dichlormethanu a podrobí se chromatografii na silikagelu v dichlormethanu a ethylacetátu, nebo se přečistí pomocí preparativní HPLC.

Tímto způsobem se připraví mezi jiným následující produkty:

Příklad č.	Struktura	MS (ES+): m/z =
12 a	 Chirální	542

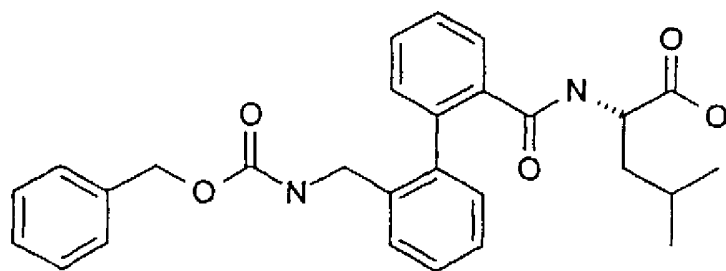
12 b	 Chirální	480
12 c	 Chirální	516
12 d	 Chirální	534
12 e	 Chirální	506
12 f	 Chirální	528

12 g	Chirální	564
12 h	Chirální	582
12 i	Chirální	554
12 j	Chirální	522
12 k	Chirální	530

12 l	 Chirální	565
12 m	 Chirální	556

Příklad 13a

Kyselina 2-{[2'-(benzyloxykarbonyl-aminomethyl)bifenyl-
-2-karbonyl]amino}-4-methylpentanová



Tato sloučenina se získá zmýdelněním methylesteru z příkladu 8r hydroxidem draselným ve směsi methanol-voda při 60 °C.

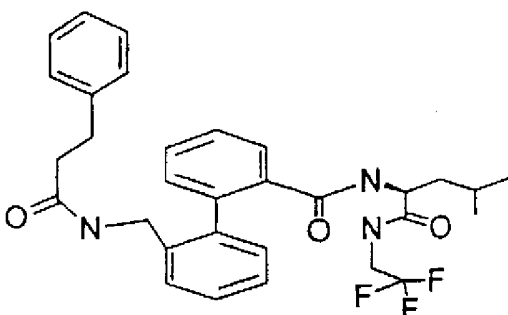
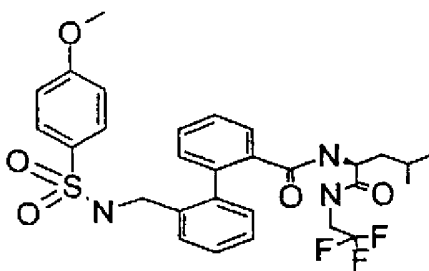
Příklady 13b až 13e

Kondenzací kyseliny z příkladu 13a s odpovídajícími aminy podle obecné metody popsané v příkladu 8, se získají následující sloučeniny:

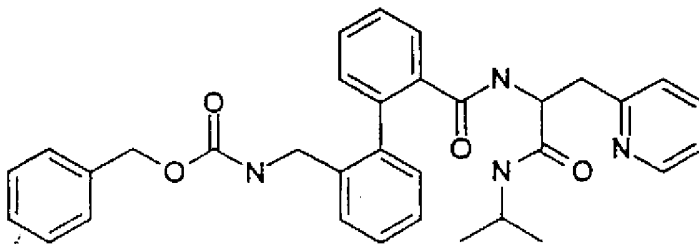
Příklad č.	Struktura	MS (ES+): m/z =
13 b	Chirální	550
13 c	Chirální	564
13 d	Chirální	556
13 e	Chirální	544

Hydrogenolytickým odštěpením Z-chránicí skupiny ve sloučenině z příkladu 13c a následnou reakcí s odpovídajícími chloridy kyselin se získají následující sloučeniny:

Příklad č.	Struktura	MS (ES+): m/z =
13 f	Chirální	556

13 g	Chirální 	554
13 h	Chirální 	592

Ze sloučeniny příkladu 8z se analogicky jako v příkladech 13a až 13e hydrolýzou a reakcí s isopropylaminem získá následující sloučenina:

Příklad č.	Struktura	MS (ES+): m/z =
13 i		551

Všeobecný předpis pro kondenzaci (2,4-difluorbenzyl)amidu kyseliny 2'-aminomethylbifenyl-2-karboxylové s karboxylovými kyselinami na karboxamidy (příklady 14a až 14f)

Směs 0,27 mmol příslušné karboxylové kyseliny, 0,27 mmol HOBt a 0,27 mmol EDAC v 1 ml tetrahydrofuranu se míchá 30 minut při laboratorní teplotě. Pak se přidá roztok 0,26 mmol trifluoracetátu (2,4-difluorbenzyl)amidu kyseliny 2'-aminomethylbifenyl-2-karboxylové v 1 ml tetrahydrofuranu a směs se míchá

přes noc při laboratorní teplotě. Pak se reakční směs zředí ethylacetátem a promyje se roztokem hydrogenuhličitanu sodného a vodou. Po zahuštění organické fáze se produkty přečistí preparativní HPLC.

Tímto způsobem se získají následující sloučeniny:

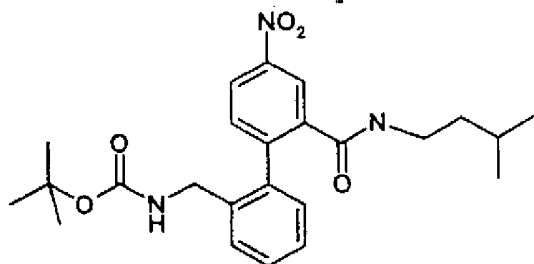
Příklad č.	Struktura	MS (ES+): m/z =
14 a		499
14 b		503
14 c		499
14 d		501
14 e		515
14 f		521

Obecný předpis pro syntézu bifenyľů Suzukiho kondenzací
(příklady 15a až 15b)

Do dimethoxyethanu (10 ml), nasyceného argonem, se přidá 58 mg (0,05 mmol) tetrakis-trifenylfosfin-palladia a 1 mmol příslušného bromidu. Po 10 minutách se přidá 1,5 mmol odpovídající boronové kyseliny a nakonec se přidá 1 ml 2 M roztoku uhličitanu sodného (2 mmol). Směs se refluxuje 18 hodin pod argonem, pak se ochladí a zředí se 30 ml methylenchloridu. Promyje se vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se nad síranem sodným, rozpouštědlo se odpaří a produkt se přečistí chromatografií na silikagelu.

Příklad 15a

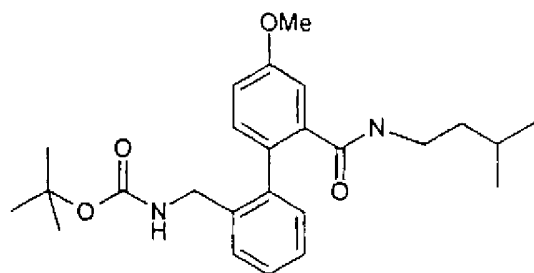
(3-Methylbutyl)amid kyseliny 2'-(terc-butoxykarbonyl-amino-methyl)-4-nitrobifenyl-2-karboxylové



Podle obecného předpisu se získá 350 mg (79% výtěžek) nitro-substituované sloučeniny ve formě žluté tuhé látky.

Příklad 15b

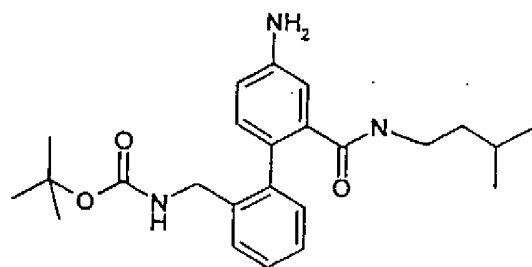
(3-Methylbutyl)amid kyseliny 2'-(terc-butoxykarbonyl-amino-methyl)-4-methoxybifenyl-2-karboxylové



Podle obecného předpisu se získá 170 mg (41% výtěžek) methoxy-substituované sloučeniny ve formě viskózního světlého oleje.

Příklad 16a

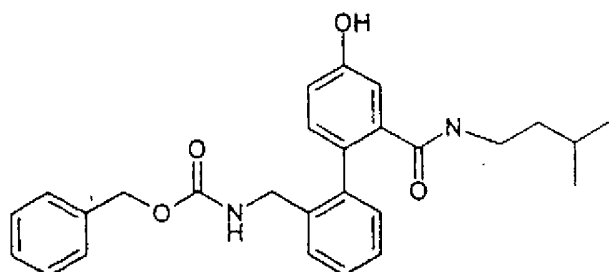
(3-Methylbutyl)amid kyseliny 2'-(terc-butoxykarbonyl-amino-methyl)-4-aminobifenyl-2-karboxylové



Nitro-substituovaná sloučenina z příkladu 15a (330 mg; 0,75 mmol) se rozpustí v ethylacetátu a hydrogenuje se v přítomnosti špetky 10% palladia na uhlí za tlaku vodíku 1 bar. Po 2 hodinách se směs zfiltruje přes celit a čirý roztok se zahustí. Výtěžek 260 mg (84 %).

Příklad 16b

(3-Methylbutyl)amid kyseliny 2'-(benzyloxykarbonyl-amino-methyl)-4-hydroxybifenyl-2-karboxylové

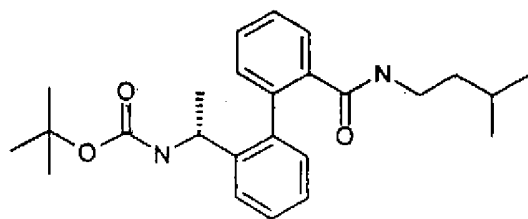


Methoxy-substituovaná sloučenina z příkladu 15b (150 mg; 0,35 mmol) se rozpustí v 5 ml bezvodého methylenchloridu a

k tomuto roztoku se při $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ pomalu přidává 1,4 ml (1,4 mmol) 1 M roztokm bortribromidu v n-hexanu. Po 10 minutách se reakční směs pomalu ohřeje na $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. Po 2 hodinách při této teplotě se směs neutralizuje nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, extrahuje se celkem 40 ml methylenchloridu, vysuší se nad síranem sodným a zahustí se. Ze získaného surového (3-methylbutyl)amidu kyseliny 2'-aminomethyl-4-hydroxybifenyl-2-karboxylové (88 mg) se část (30 mg; 0,1 mmol) rozpustí ve 3 ml methylenchloridu a k roztoku se přidá 11 mg (0,11 mmol) triethylaminu a 27 mg (0,11 mmol) benzyloxykarbonyloxysukcinimidu. Po 3 hodinách se reakční směs zředí methylenchloridem, promyje se vodou, organická fáze se vysuší nad síranem sodným a produkt se přečistí HPLC na reverzní fázi. Získá se 8 mg (3-methylbutyl)amidu kyseliny 2'-(benzyloxykarbonyl-amino-methyl)-4-hydroxybifenyl-2-karboxylové ve formě tmavého oleje.

Příklad 17a

terc-Butylester kyseliny (1-[2'-(3-methyl-butylkarbamoyl)-bifenyl-2-yl]ethyl)karbaminové



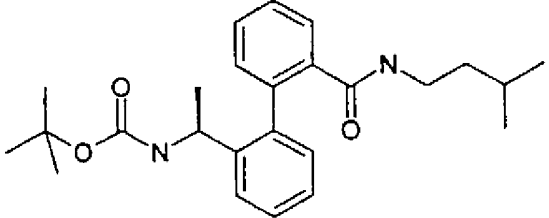
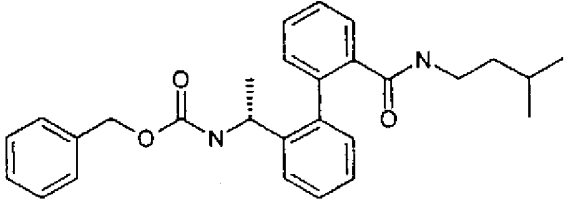
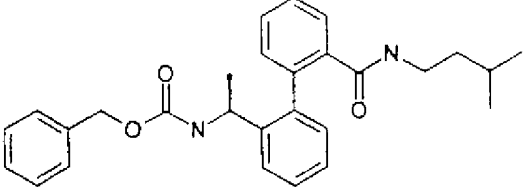
N-Boc-(R)-Fenethylamin (2,2 g; 10 mmol) se rozpustí v 50 ml bezvodého tetrahydrofuranu, roztok se ochladí na $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ a přikape se k němu 14 ml 1,5 M roztoku terc-butyllithia (21 mmol) v pentanu. Směs se během 2 hodin ohřeje na $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$, přidá se 4,5 ml (40 mmol) trimethylesteru kyseliny borité a směs se ohřeje na laboratorní teplotu. Pak se směs ochladí na $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, okyselí se na pH 6 přidáním 10% kyseliny solné a vodná

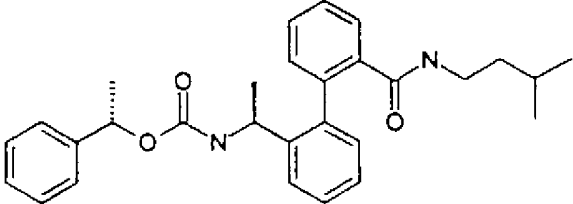
fáze se extrahuje dichlormethanem. Spojené organické fáze se promyjí nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se a zahustí. Boronová kyselina se získá ve formě světle žluté tuhé pěny, která se bez dalšího čištění zpracuje dále.

Suzukiho kondenzace se provede podle obecného předpisu (viz příklad 15) s 1 mmolem 2-brom-N-(3-methylbutyl)benzamidů a poskytne po chromatografickém přečištění 85 mg (0,2 mmol) bifenylového derivátu.

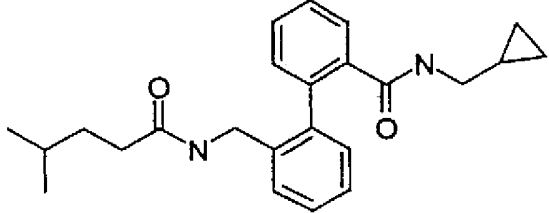
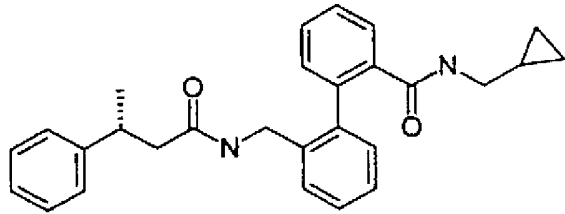
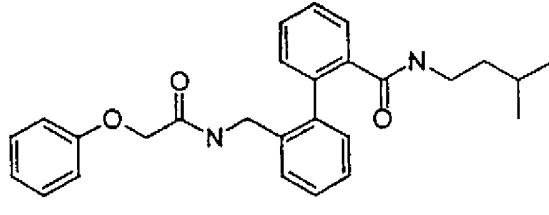
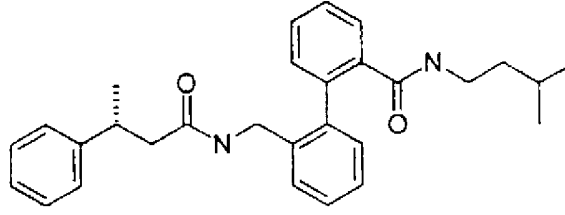
Příklady 17b až 17e

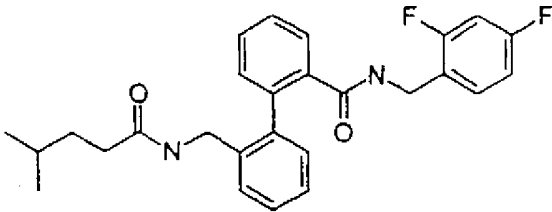
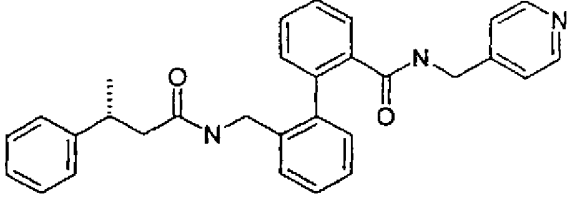
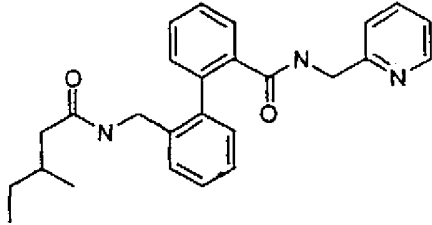
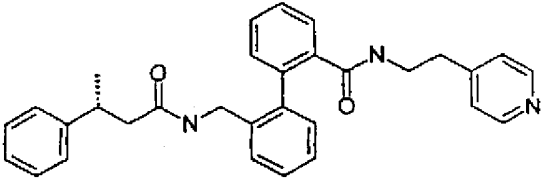
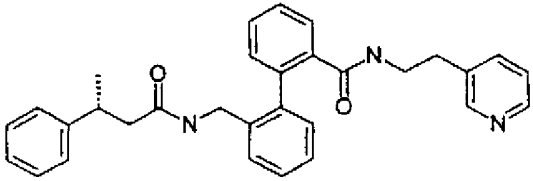
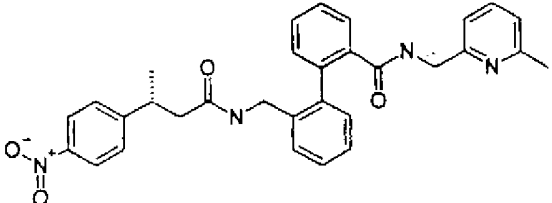
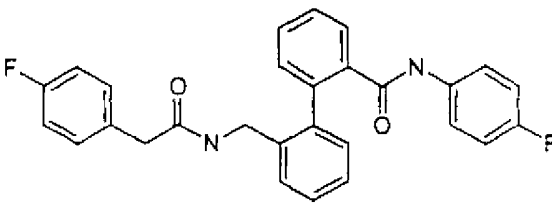
Analogicky jako v příkladu 17a se získá enantiomer 17b. Odštěpením Boc-skupiny a převedením na odpovídající karbamáty se sloučeniny 17a a 17b převedou na sloučeniny z příkladů 17c až 17e.

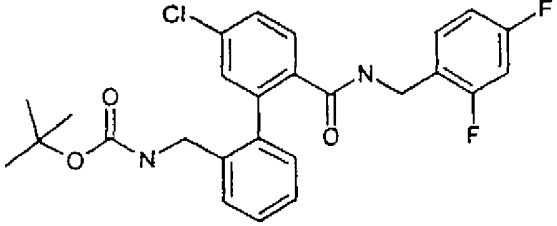
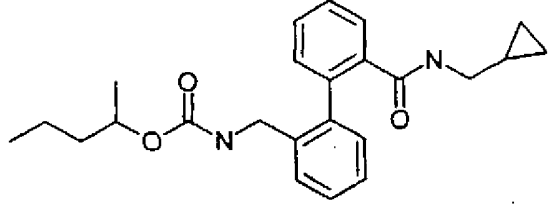
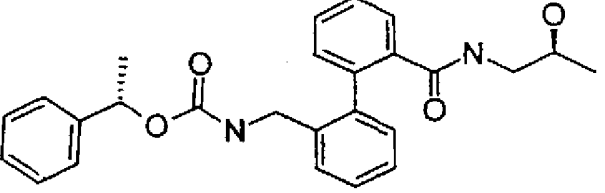
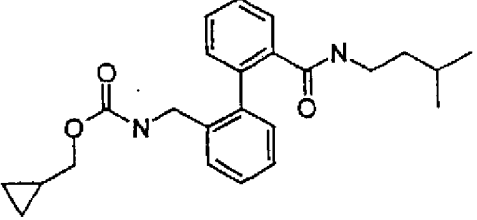
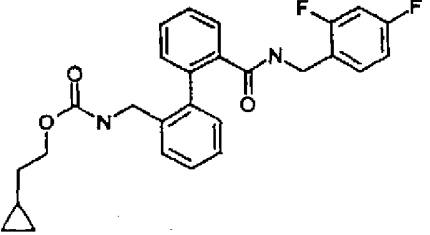
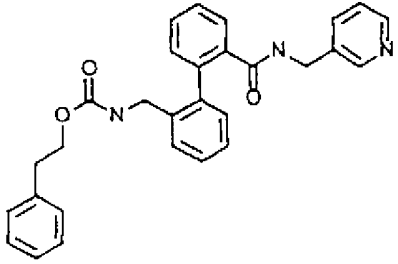
Příklad č.	Struktura	MS (ES ⁺): m/z =
17 b		411
17 c		445
17 d		445

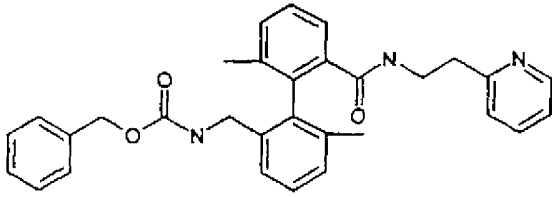
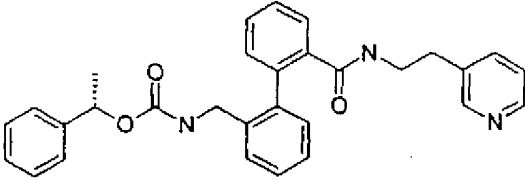
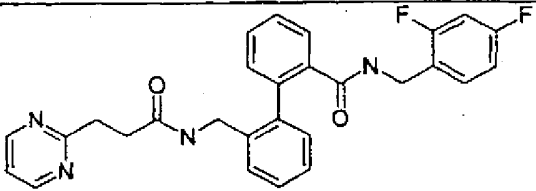
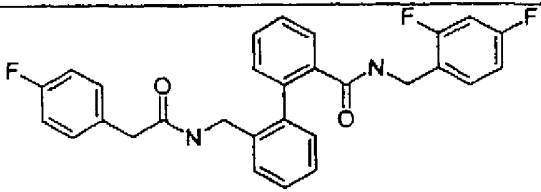
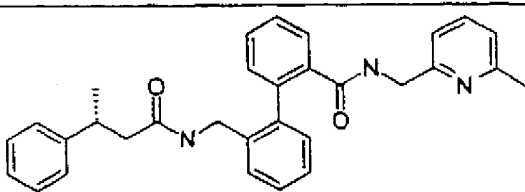
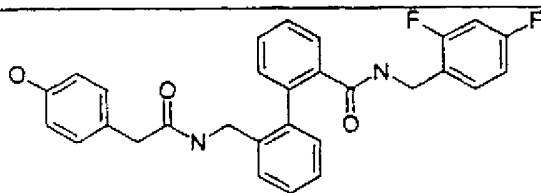
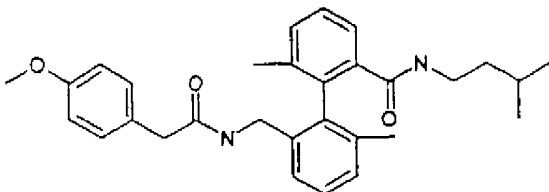
17 e		459
------	---	-----

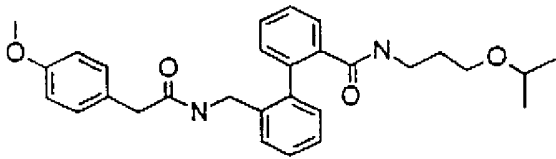
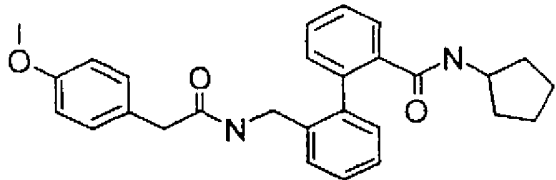
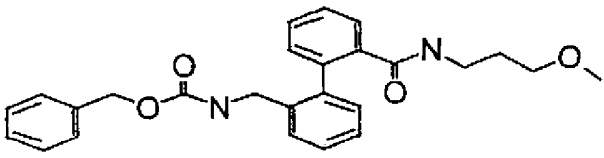
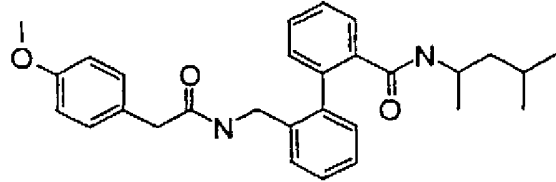
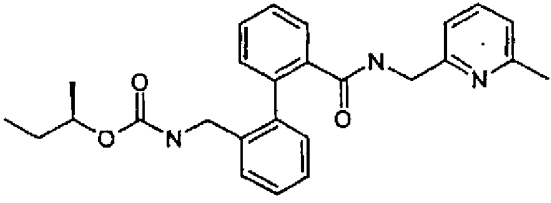
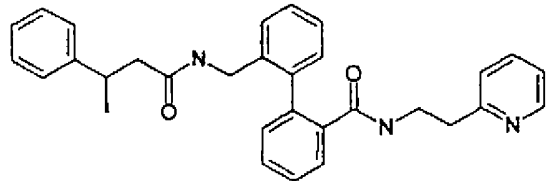
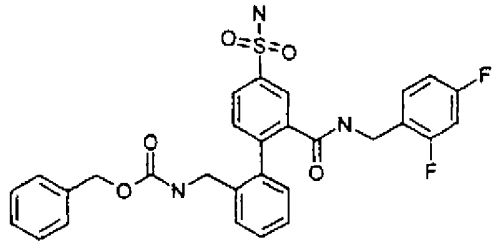
Analogicky podle postupů, uvedených v příkladech 1 až 17, se připraví následující sloučeniny:

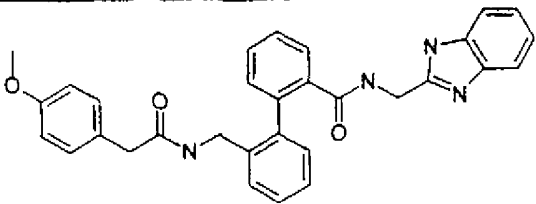
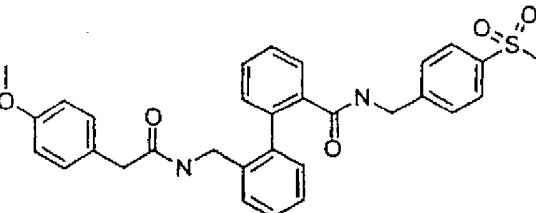
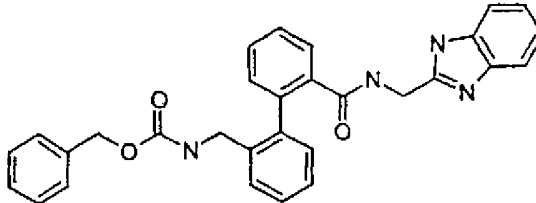
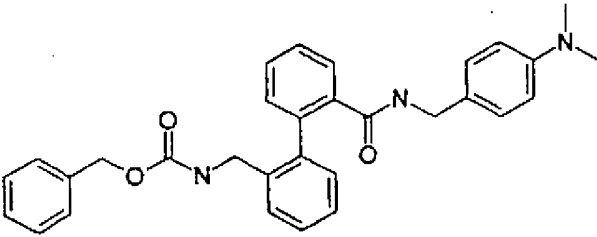
Příklad č.	Struktura	MS (ES+): m/z =
18 a		379
18 b		427
18 c		431
18 d		443

18 e		451
18 f		464
18 g		416
18 h		478
18 i		478
18 j		523
18 k		457

18 l		487
18 m		395
18 n		433
18 o		395
18 p		465
18 q		466

18 r		494
18 s		480
18 t		487
18 u		489
18 v		515
18 w		487
18 x		473

18 y		475
18 z		443
18 aa		433
18 ab		459
18 ac		432
18 ad		478
18 ae		566

18 af		505
18 ag		543
18 ah		491
18 ai		494

Farmakologické experimenty

Lidské kanály Kv1.5 se exprimují v oocytech *Xenopus*. Za tím účelem se oocyty z *Xenopus laevis* nejprve izolují a zbaví se folikulů. Pak se do těchto oocytů injikuje in vitro syntetizovaná Kv1.5 kódující RNA. Po 1 - 7 denní expresi Kv1.5 proteinu se na oocytech měří Kv1.5 proudy „two-microelektrode voltage-clamp“ technikou. Přitom jsou Kv1.5 kanály zpravidla aktivovány 500 ms trvajícím skoky napětí na 0 mV a 40 mV. Lázeň se promyje roztokem následujícího složení: NaCl 96mM, KCl 2 mM, CaCl₂ 1,8 mM, MgCl₂ 1 mM, HEPES 5 mM (titrováno NaOH na pH 7,4). Tyto experimenty se provádějí při laboratorní teplotě. K získání dat a analýze se použije zesilovač Geneclamp (Axon Instruments, Foster City, USA) a MacLab D/A-převodník a

software (ADInstruments, Castle Hill, Australia). Testované sloučeniny podle vynálezu se přidávají v různých koncentracích do roztoku lázně. Účinek sloučenin se vypočítá jako procentuelní inhibice kontrolního proudu Kv1.5, který se získá, když se do roztoku nepřidá žádná sloučenina. Údaje se následně extrapolují pomocí Hillovovy rovnice, aby se pro jednotlivé sloučeniny získaly inhibiční koncentrace IC₅₀.

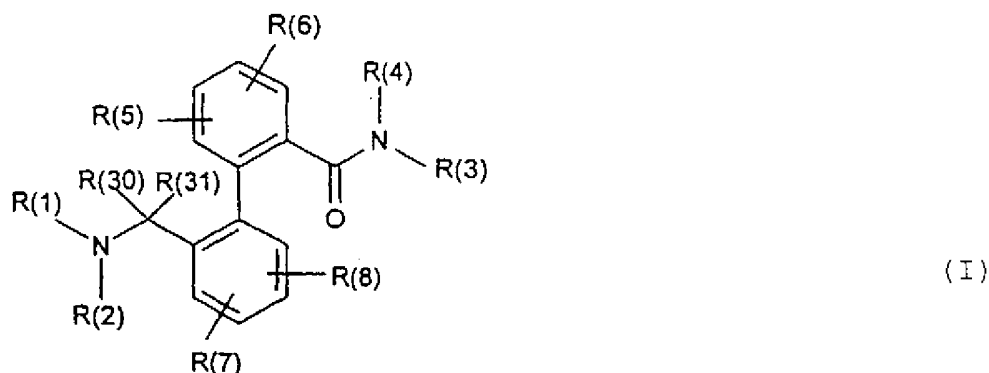
Tímto způsobem byly pro následující sloučeniny získány tyto hodnoty IC₅₀:

Příklad č.	IC ₅₀ [μM]	Příklad č.	IC ₅₀ [μM]	Příklad č.	IC ₅₀ [μM]	Příklad č.	IC ₅₀ [μM]
1 a	6,1	2 a	2,6	4 a	4,1	6 h	3,0
1 b	3,3	2 b	0,8	4 c	1,4	7 a	~6,0
1 d	1,0	2 c	0,7	4 d	1,8	8 a	0,3
1 e	0,5	2 d	1,7	4 g	3,4	8 b	0,9
1 f	0,4	2 e	3,4	4 h	1,8	8 d	6,4
1 g	0,4	2 f	7,1	4 i	4,7	8 j	4,5
1 h	4,3	2 g	3,3	4 j	7,1	8 k	3,1
1 i	1,7	2 h	2,5	4 k	2,2	8 l	3,5
1 j	0,2	2 i	3,3	4 l	0,8	8 m	5,2
1 k	2,4	2 j	2,5	5 a	4,5	8 n	3,7
1 l	1,4	2 k	3,8	5 c	7,8	8 o	8,4
1 m	0,7	2 m	2,6	5 d	1,9	8 p	1,4
1 n	1,4	3 d	1,7	5 e	7,2	8 q	7,3
1 o	4,4	3 k	2,4	6 a	4,4	8 r	1,0
1 r	0,8	3 l	2,6	6 b	1,8	8 s	1,0
1 s	1,7	3 p	1,9	6 c	2,5	8 x	3,3

Příklad č.	IC ₅₀ [μM]	Příklad č.	IC ₅₀ [μM]	Příklad č.	IC ₅₀ [μM]	Příklad č.	IC ₅₀ [μM]
1 t	1,3	3 r	1,5	6 d	3,1	8 y	2,8
1 u	0,8	3	3,0	6 e	3,6	8 z	1,6
8 aa	0,8	8 ab	1,2	8 ac	1,1	9 b	3,0
9 c	2,0	9 f	2,2	9 g	2,2	11 a	2,3
11 b	7,3	11 d	3,3	11 g	7,8	11 h	5,8
11 l	2,7	11 m	3,3	11 n	5,9	11 o	4,4
11 p	7,3	12 c	11,2	12 f	11,3	12 g	9,1
12 h	4,8	12 l	10,3	12 m	7,7	13 b	~3,0
13 c	1,4	13 d	0,5	13 e	2,8	13 f	3,4
13 g	1,1	13 h	1,4	13 i	1,2	14 a	3,6
14 b	2,7	14 d	2,0	14 e	0,8	14 f	2,5
15 b	3,1	16 b	5,2	18 a	7,2	18 b	0,4
18 c	4,2	18 d	0,4	18 e	1,7	18 f	1,3
18 g	3,9	18 h	0,8	18 i	0,4	18 j	0,7
18 k	3,0	18 m	2,1	18 n	0,4	18 o	3,6
18 p	4,7	18 q	3,2	18 r	0,7	18 s	0,9
18 u	1,1	18 v	0,4	18 w	5,4	18 x	4,6
17 d	1,3	17 e	1,8	17 c	2,1	18 y	1,9
18 z	1,2	18 aa	0,4	18 ab	1,1	18 ac	10
18 ad	0,3	18 af	5,8	18 ah	2,1	18 ai	6,6

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Sloučeniny vzorce I



ve kterých:

R(1) je skupina C(O)OR(9), skupina SO₂R(10), skupina COR(11), skupina C(O)NR(12)R(13) nebo skupina C(S)NR(12)R(13);

R(9) je skupina C_xH_{2x}-R(14);

x je 0, 1, 2, 3 nebo 4,

příčemž x nemůže být 0, když R(14) znamená skupinu OR(15) nebo skupinu SO₂Me;

R(14) je alkylová skupina obsahující 1, 2, 3, 4, 5 nebo 6 atomů uhlíku, cykloalkylová skupina obsahující 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 nebo 11 atomů uhlíku, skupina CF₃, skupina C₂F₅, skupina C₃F₇, skupina CH₂F, skupina CHF₂, skupina OR(15), skupina SO₂Me, fenylová skupina, naftylová skupina, bifenylylová skupina, furylová skupina, thienylová skupina nebo dusíkatý heteroaromát obsahující 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 nebo 9 atomů uhlíku, přičemž fenylová skupina, naftylová skupina, bifenylylová skupina, furylová skupina, thienylová skupina a dusíkatý heteroaromát jsou nesubstituovány nebo jsou substituovány 1, 2 nebo 3 substi-

tuenty, zvolenými ze souboru, zahrnujícího atom fluoru, atom chloru, atom bromu, atom jodu, skupinu CF_3 , skupinu OCF_3 , skupinu NO_2 , skupinu CN , skupinu COOMe , skupinu CONH_2 , skupinu COMe , skupinu NH_2 , skupinu OH , alkylovou skupinu obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, alkoxylovou skupinu obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, dimethylaminovou skupinu, sulfamoylovou skupinu, methylsulfonylovou skupinu a methylsulfonylaminovou skupinu;

R(15) je alkylová skupina obsahující 1, 2, 3, 4 nebo 5 atomů uhlíku, cykloalkylová skupina obsahující 3, 4, 5 nebo 6 atomů uhlíku, skupina CF_3 nebo fenylová skupina,

která je nesubstituovaná nebo je substituována 1, 2 nebo 3 substituenty, zvolenými ze souboru, zahrnujícího atom fluoru, atom chloru, atom bromu, atom jodu, skupinu CF_3 , skupinu NO_2 , skupinu CN , skupinu COOMe , skupinu CONH_2 , skupinu COMe , skupinu NH_2 , skupinu OH , alkylovou skupinu obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, alkoxylovou skupinu obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, dimethylaminovou skupinu, sulfamoylovou skupinu, methylsulfonylovou skupinu a methylsulfonylaminovou skupinu;

R(10), R(11) a R(12) jsou nezávisle na sobě definovány jako R(9);

R(13) je atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, nebo skupina CF_3 ;

R(2) je atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, nebo skupina CF_3 ;

R(3) je skupina $C_yH_{2y}-R(16)$;

y je 0, 1, 2, 3 nebo 4,

přičemž y nemůže být 0, když R(16) znamená skupinu OR(17) nebo skupinu SO_2Me ;

R(16) je alkylová skupina obsahující 1, 2, 3, 4, 5 nebo 6 atomů uhlíku, cykloalkylová skupina obsahující 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 nebo 11 atomů uhlíku, skupina CF_3 , skupina C_2F_5 , skupina C_3F_7 , skupina CH_2F , skupina CHF_2 , skupina OR(17), skupina SO_2Me , fenylová skupina, naftylová skupina, furylová skupina, thienylová skupina nebo dusíkatý heteroaromát obsahující 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 nebo 9 atomů uhlíku, přičemž fenylová skupina, naftylová skupina, furylová skupina, thienylová skupina a dusíkatý heteroaromát jsou nesubstituovány nebo jsou substituovány 1, 2 nebo 3 substituenty, zvolenými ze souboru zahrnujícího atom fluoru, atom chloru, atom bromu, atom jodu, skupinu CF_3 , skupinu OCF_3 , skupinu NO_2 , skupinu CN , skupinu $COOMe$, skupinu $CONH_2$, skupinu $COMe$, skupinu NH_2 , skupinu OH , alkylovou skupinu obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, alkoxylovou skupinu obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, dimethylaminovou skupinu, sulfamoylovou skupinu, methylsulfonylovou skupinu a methylsulfonylaminovou skupinu;

R(17) je atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1, 2, 3, 4 nebo 5 atomů uhlíku, cykloalkylová skupina obsahující 3, 4, 5 nebo 6 atomů uhlíku, skupina CF_3 , fenylová skupina nebo 2-, 3- nebo 4-pyridylová skupina, přičemž fenylová skupina nebo 2-, 3- nebo 4-pyridylová skupina jsou nesubstituované

nebo jsou substituovány 1, 2, nebo 3 substituenty, zvolenými ze souboru zahrnujícího atom fluoru, atom chloru, atom bromu, atom jodu, skupinu CF_3 , skupinu OCF_3 , skupinu NO_2 , skupinu CN , skupinu COOMe , skupinu CONH_2 , skupinu COMe , skupinu NH_2 , skupinu OH , alkylovou skupinu obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, alkoxylovou skupinu obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, dimethylaminovou skupinu, sulfamoylovou skupinu, methylsulfonylovou skupinu a methylsulfonylaminovou skupinu;

nebo

R(3) je skupina $\text{CHR}(18)\text{R}(19)$;

R(18) je atom vodíku nebo skupina $\text{C}_z\text{H}_{2z}-\text{R}(16)$, kde R(16) je definováno výše;

z je 0, 1, 2 nebo 3;

R(19) je skupina COOH , skupina CONH_2 , skupina $\text{CONR}(20)\text{R}(21)$, skupina $\text{COOR}(22)$, skupina CH_2OH ;

R(20) je atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1, 2, 3, 4 nebo 5 atomů uhlíku, skupina $\text{C}_v\text{H}_{2v}-\text{CF}_3$ nebo skupina C_wH_{2w} -fenyl,

příčemž fenylový kruh je nesubstituován nebo je substituován 1, 2, nebo 3 substituenty, zvolenými ze souboru zahrnujícího atom fluoru, atom chloru, atom bromu, atom jodu, skupinu CF_3 , skupinu OCF_3 , skupinu NO_2 , skupinu CN , skupinu COOMe , skupinu CONH_2 , skupinu COMe , skupinu NH_2 , skupinu OH , alkylovou skupinu obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, alkoxylovou skupinu obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, dimethylaminovou skupinu, sulfamoylovou skupinu, methylsulfonylovou skupinu a methylsulfonylaminovou skupinu;

v je 0, 1, 2 nebo 3;

w je 0, 1, 2 nebo 3;

R(21) je atom vodíku nebo alkylová skupina
obsahující 1, 2, 3, 4 nebo 5 atomů uhlíku;

R(22) je alkylová skupina obsahující 1, 2, 3, 4
nebo 5 atomů uhlíku;

R(4) je atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1, 2, 3, 4, 5
nebo 6 atomů uhlíku, nebo skupina CF_3 ;

nebo

R(3) a R(4)

společně tvoří řetězec 4 nebo 5 methylenových skupin, ve
kterém methylenová skupina může být nahrazena atomem -O-,
atomem -S-, skupinou -NH-, skupinou -N(methyl)- nebo
skupinou -N(benzyl)-;

R(5), R(6), R(7) a R(8)

nezávisle na sobě jsou atom vodíku, atom fluoru, atom
chloru, atom bromu, atom jodu, skupina CF_3 , skupina NO_2 ,
skupina CN, skupina COOMe, skupina CONH_2 , skupina COMe,
skupina NH_2 , skupina OH, alkylová skupina obsahující 1,
2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, alkoxylová skupina obsahující
1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, dimethylaminová skupina,
sulfamoylová skupina, methylsulfonylová skupina nebo
methylsulfonylaminová skupina;

R(30) a R(31)

nezávisle na sobě jsou atom vodíku nebo alkylová skupina
obsahující 1, 2 nebo 3 atomy uhlíku;

nebo

R(30) a R(31)

společně tvoří řetězec 2 methylenových skupin;

a jejich farmaceuticky přijatelné soli.

2. Sloučeniny vzorce I podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že v nich

R(1) je skupina C(O)OR(9), skupina SO₂R(10), skupina COR(11) nebo skupina C(O)NR(12)R(13);

R(9) je skupina C_xH_{2x}-R(14);

x je 0, 1, 2, 3 nebo 4,

příčemž x nemůže být 0, když R(14) znamená skupinu OR(15);

R(14) je alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, cykloalkylová skupina obsahující 3, 4, 5, 6, 7, 8 nebo 9 atomů uhlíku, skupina CF₃, skupina C₂F₅, skupina OR(15), fenylová skupina, furylová skupina, thienylová skupina nebo dusíkatý heteroaromát obsahující 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 nebo 9 atomů uhlíku,

příčemž fenylová skupina, furylová skupina, thienylová skupina a dusíkatý heteroaromát jsou nesubstituovány nebo jsou substituovány 1, 2 nebo 3 substituenty, zvolenými ze souboru zahrnujícího atom fluoru, atom chloru, atom bromu, skupinu CF₃, skupinu OCF₃, skupinu NO₂, skupinu CN, skupinu COOMe, skupinu CONH₂, skupinu COMe, skupinu NH₂, skupinu OH, alkylovou skupinu obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, alkoxylovou skupinu obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, dimethylaminovou skupinu, sulfamoylovou skupinu, methylsulfonylovou skupinu a methylsulfonylaminovou skupinu;

R(15) je alkylová skupina obsahující 1, 2, 3, 4 nebo 5 atomů uhlíku, cykloalkylová skupina

obsahující 3, 4, 5 nebo 6 atomů uhlíku, skupina CF_3 nebo fenylová skupina, která je nesubstituovaná nebo je substituována 1, 2 nebo 3 substituenty, zvolenými ze souboru zahrnujícího atom fluoru, atom chloru, atom bromu, skupinu CF_3 , skupinu NO_2 , skupinu CN , skupinu COOMe , skupinu CONH_2 , skupinu COMe , skupinu OH , alkylovou skupinu obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, alkoxylovou skupinu obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, dimethylaminovou skupinu, sulfamoylovou skupinu, methylsulfonylovou skupinu a methylsulfonylaminovou skupinu;

R(10), R(11) a R(12) jsou nezávisle na sobě definovány jako R(9);

R(13) je atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, nebo skupina CF_3 ;

R(2) je atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, nebo skupina CF_3 ;

R(3) je skupina $\text{C}_y\text{H}_{2y}-\text{R}(16)$;

y je 0, 1, 2, 3 nebo 4, přičemž y nemůže být 0, když R(16) znamená skupinu OR(17);

R(16) je alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, cykloalkylová skupina obsahující 3, 4, 5, 6, 7, 8 nebo 9 atomů uhlíku, skupina CF_3 , skupina C_2F_5 , skupina OR(17), fenylová skupina, furylová skupina, thienylová skupina nebo dusíkatý heteroaromát obsahující 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 nebo 9 atomů uhlíku,

příčemž fenylová skupina, furylová skupina, thienylová skupina a dusíkatý heteroaromát jsou nesubstituovány nebo jsou substituovány 1, 2 nebo 3 substituenty, zvolenými ze souboru obsahujícího atom fluoru, atom chloru, atom bromu, skupinu CF_3 , skupinu OCF_3 , skupinu NO_2 , skupinu CN , skupinu COOMe , skupinu CONH_2 , skupinu COMe , skupinu NH_2 , skupinu OH , alkylovou skupinu obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, alkoxylovou skupinu obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, dimethylaminovou skupinu, sulfamoylovou skupinu, methylsulfonylovou skupinu a methylsulfonylaminovou skupinu;

R(17) je alkylová skupina obsahující 1, 2, 3, 4 nebo 5 atomů uhlíku, cykloalkylová skupina obsahující 3, 4, 5 nebo 6 atomů uhlíku, skupina CF_3 , fenylová skupina nebo 2-, 3- nebo 4-pyridylová skupina,

příčemž fenylová skupina nebo 2-, 3- nebo 4-pyridylová skupina jsou nesubstituované nebo jsou substituovány 1, 2, nebo 3 substituenty, zvolenými ze souboru zahrnujícího atom fluoru, atom chloru, atom bromu, skupinu CF_3 , skupinu OCF_3 , skupinu NO_2 , skupinu CN , skupinu COOMe , skupinu CONH_2 , skupinu COMe , skupinu OH , alkylovou skupinu obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, alkoxylovou skupinu obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, dimethylaminovou skupinu, sulfamoylovou skupinu, methylsulfonylovou skupinu a methylsulfonylaminovou skupinu;

nebo

R(3) je skupina CHR(18)R(19);

R(18) je atom vodíku nebo skupina $C_zH_{2z}-R(16)$, kde R(16) je definováno výše;

z je 0, 1, 2 nebo 3;

R(19) je skupina $CONH_2$, skupina $CONR(20)R(21)$, skupina $COOR(22)$, skupina CH_2OH ;

R(20) je atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1, 2, 3, 4 nebo 5 atomů uhlíku, skupina $C_vH_{2v}-CF_3$ nebo skupina C_wH_{2w} -fenyl, přičemž fenylový kruh je nesubstituován nebo je substituován 1, 2 nebo 3 substituenty, zvolenými ze souboru zahrnujícího atom fluoru, atom chloru, atom bromu, skupinu CF_3 , skupinu OCF_3 , skupinu NO_2 , skupinu CN , skupinu $COOMe$, skupinu $CONH_2$, skupinu $COMe$, skupinu NH_2 , skupinu OH , alkylovou skupinu obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, alkoxylovou skupinu obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, dimethylaminovou skupinu, sulfamoylovou skupinu, methylsulfonylovou skupinu a methylsulfonylaminovou skupinu;

v je 0, 1, 2 nebo 3;

w je 0, 1, 2 nebo 3;

R(21) je atom vodíku nebo alkylová skupina obsahující 1, 2, 3, 4 nebo 5 atomů uhlíku;

R(22) je alkylová skupina obsahující 1, 2, 3, 4 nebo 5 atomů uhlíku;

R(4) je atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1, 2, 3, 4, 5 nebo 6 atomů uhlíku, nebo skupina CF_3 ;

R(5), R(6), R(7) a R(8)

nezávisle na sobě jsou atom vodíku, atom fluoru, atom chloru, atom bromu, skupina CF_3 , skupina NO_2 , skupina CN ,

skupina COOMe, skupina CONH₂, skupina COMe, skupina NH₂, skupina OH, alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, alkoxylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, dimethylaminová skupina, sulfamoylová skupina, methylsulfonylová skupina nebo methylsulfonylaminová skupina;

R(30) a R(31)

nezávisle na sobě jsou atom vodíku nebo alkylová skupina obsahující 1, 2 nebo 3 atomy uhlíku;

nebo

R(30) a R(31)

společně tvoří řetězec 2 methylenových skupin;

a jejich farmaceuticky přijatelné soli.

3. Sloučeniny vzorce I podle nároků 1 nebo 2, v y z n a č u - j í c í s e t í m, že v nich

R(1) je skupina C(O)OR(9), skupina SO₂R(10), skupina COR(11) nebo skupina C(O)NR(12)R(13);

R(9) je skupina C_xH_{2x}-R(14);

x je 0, 1, 2, 3 nebo 4,

příčemž x nemůže být 0, když R(14) znamená skupinu OR(15);

R(14) je cykloalkylová skupina obsahující 3, 4, 5, 6, 7, 8 nebo 9 atomů uhlíku, skupina CF₃, skupina OR(15), fenylová skupina, furylová skupina, thienylová skupina nebo dusíkatý heteroaromát obsahující 3, 4 nebo 5 atomů uhlíku,

příčemž fenylová skupina, furylová skupina, thienylová skupina a dusíkatý heteroaromát jsou nesubstituovány nebo jsou substituovány 1 nebo 2 substituenty,

zvolenými ze souboru zahrnujícího atom fluoru, atom chloru, atom bromu, skupinu CF_3 , skupinu OCF_3 , skupinu CN , skupinu COOMe , skupinu CONH_2 , skupinu COMe , skupinu OH , alkylovou skupinu obsahující 1, 2 nebo 3 atomy uhlíku, alkoxylovou skupinu obsahující 1 nebo 2 atomy uhlíku, dimethylaminovou skupinu, sulfamoylovou skupinu, methylsulfonylovou skupinu a methylsulfonylaminovou skupinu;

R(15) je alkylová skupina obsahující 1 nebo 2 atomy uhlíku, cykloalkylová skupina obsahující 3, 4, 5 nebo 6 atomů uhlíku, skupina CF_3 , nebo fenylová skupina, která je nesubstituovaná nebo je substituována 1 nebo 2 substituenty, zvolenými ze souboru zahrnujícího atom fluoru, atom chloru, atom bromu, skupinu CF_3 , skupinu CN , skupinu COOMe , skupinu CONH_2 , skupinu COMe , skupinu OH , alkylovou skupinu obsahující 1, 2 nebo 3 atomy uhlíku, alkoxylovou skupinu obsahující 1 nebo 2 atomy uhlíku, dimethylaminovou skupinu, sulfamoylovou skupinu, methylsulfonylovou skupinu a methylsulfonylaminovou skupinu;

R(10), R(11) a R(12) jsou nezávisle na sobě definovány jako R(9);

R(13) je atom vodíku;

R(2) je atom vodíku nebo alkylová skupina obsahující 1, 2 nebo 3 atomy uhlíku;

R(3) je skupina $\text{CHR}(18)\text{R}(19)$;

R(18) je atom vodíku nebo skupina $\text{C}_2\text{H}_2\text{-R}(16)$;

z je 0, 1, 2 nebo 3;

R(19) je skupina CONH_2 , skupina $\text{CONR}(20)\text{R}(21)$, skupina $\text{COOR}(22)$ nebo skupina CH_2OH ;

R(20) je atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1, 2, 3, 4 nebo 5 atomů uhlíku, skupina $\text{C}_v\text{H}_{2v}-\text{CF}_3$ nebo skupina C_wH_{2w} -fenyl, přičemž fenylový kruh je nesubstituován nebo je substituován 1, 2 nebo 3 substituenty, zvolenými ze souboru zahrnujícího atom fluoru, atom chloru, atom bromu, skupinu CF_3 , skupinu OCF_3 , skupinu CN , skupinu COOMe , skupinu CONH_2 , skupinu COMe , skupinu OH , alkylovou skupinu obsahující 1, 2 nebo 3 atomy uhlíku, alkoxylovou skupinu obsahující 1 nebo 2 atomy uhlíku, dimethylaminovou skupinu, sulfamoylovou skupinu, methylsulfonylovou skupinu a methylsulfonylaminovou skupinu;

v je 0, 1, 2 nebo 3;

w je 0, 1, 2 nebo 3;

R(21) je atom vodíku nebo alkylová skupina obsahující 1, 2, 3, 4 nebo 5 atomů uhlíku;

R(22) je alkylová skupina obsahující 1, 2, 3, 4 nebo 5 atomů uhlíku;

R(16) je alkylová skupina obsahující 1, 2 nebo 3 atomy uhlíku, cykloalkylová skupina obsahující 3, 4, 5, 6, 7, 8 nebo 9 atomů uhlíku, skupina CF_3 , skupina $\text{OR}(17)$, fenylová skupina, furylová skupina, thienylová skupina nebo dusíkatý heteroaromát obsahující 3, 4 nebo 5 atomů uhlíku,

příčemž fenylová skupina, furylová skupina, thienylová skupina a dusíkatý heteroaromát jsou nesubstituovány nebo jsou substituovány 1 nebo 2 substituenty, zvolenými ze souboru zahrnujícího atom fluoru, atom chloru, atom bromu, skupinu CF_3 , skupinu OCF_3 , skupinu CN , skupinu COOMe , skupinu CONH_2 , skupinu COMe , skupinu NH_2 , skupinu OH , alkylovou skupinu obsahující 1, 2 nebo 3 atomy uhlíku, alkoxylovou skupinu obsahující 1 nebo 2 atomy uhlíku, dimethylaminovou skupinu, sulfamoylovou skupinu, methylsulfonylovou skupinu a methylsulfonylaminovou skupinu;

R(17) je alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, cykloalkylová skupina obsahující 3, 4, 5 nebo 6 atomů uhlíku, skupina CF_3 , fenylová skupina nebo 2-, 3- nebo 4-pyridylová skupina,

příčemž fenylová skupina nebo 2-, 3- nebo 4-pyridylová skupina jsou nesubstituované nebo jsou substituovány 1, 2, nebo 3 substituenty, zvolenými ze souboru zahrnujícího atom fluoru, atom chloru, atom bromu, skupinu CF_3 , skupinu OCF_3 , skupinu CN , skupinu COOMe , skupinu CONH_2 , skupinu COMe , skupinu OH , alkylovou skupinu obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, alkoxylovou skupinu obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, dimethylaminovou skupinu, sulfamoylovou skupinu, methylsulfonylovou skupinu a methylsulfonylaminovou skupinu;

R(4) je atom vodíku nebo alkylová skupina obsahující 1 nebo 2 atomy uhlíku;

R(5), R(6), R(7) a R(8)

nezávisle na sobě jsou atom vodíku, atom fluoru, atom chloru, atom bromu, skupina CF_3 , skupina CN , skupina COOMe , skupina CONH_2 , skupina COMe , skupina NH_2 , skupina OH , alkylová skupina obsahující 1, 2 nebo 3 atomy uhlíku, alkoxylová skupina obsahující 1 nebo 2 atomy uhlíku, dimethylaminová skupina, sulfamoylová skupina, methylsulfonylová skupina nebo methylsulfonylaminová skupina;

R(30) a R(31)

nezávisle na sobě jsou atom vodíku nebo methylová skupina;

nebo

R(30) a R(31)

společně tvoří řetězec 2 methylenových skupin;

a jejich farmaceuticky přijatelné soli.

4. Sloučeniny vzorce I, podle nároků 1 nebo 2, v y z n a č u-
j í c í s e t í m, že v nich

R(1) je skupina C(O)OR(9) , skupina $\text{SO}_2\text{R(10)}$, skupina COR(11)
nebo skupina C(O)NR(12)R(13) ;

R(9) je skupina $\text{C}_x\text{H}_{2x}\text{-R(14)}$;

x je 0, 1, 2, 3 nebo 4,

příčemž x nemůže být 0, když R(14) znamená
skupinu OR(15) ;

R(14) je alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4
atomy uhlíku, cykloalkylová skupina
obsahující 3, 4, 5, 6, 7, 8 nebo 9 atomů
uhlíku, skupina CF_3 , skupina OR(15) , fenylová
skupina, furylová skupina, thienylová skupina
nebo dusíkatý heteroaromát obsahující 3, 4
nebo 5 atomů uhlíku,

příčemž fenylová skupina, furylová skupina, thienylová skupina a dusíkatý heteroaromát jsou nesubstituovány nebo jsou substituovány 1 nebo 2 substituenty, zvolenými ze souboru zahrnujícího atom fluoru, atom chloru, atom bromu, skupinu CF_3 , skupinu OCF_3 , skupinu CN , skupinu COOMe , skupinu CONH_2 , skupinu COMe , skupinu OH , alkylovou skupinu obsahující 1, 2 nebo 3 atomy uhlíku, alkoxylovou skupinu obsahující 1 nebo 2 atomy uhlíku, dimethylaminovou skupinu, sulfamoylovou skupinu, methylsulfonylovou skupinu a methylsulfonylaminovou skupinu;

R(15) je alkylová skupina obsahující 1 nebo 2 atomy uhlíku, cykloalkylová skupina obsahující 3, 4, 5 nebo 6 atomů uhlíku, skupina CF_3 nebo fenylová skupina, která je nesubstituovaná nebo je substituována 1 nebo 2 substituenty, zvolenými ze souboru zahrnujícího atom fluoru, atom chloru, atom bromu, skupinu CF_3 , skupinu CN , skupinu COOMe , skupinu CONH_2 , skupinu COMe , skupinu OH , alkylovou skupinu obsahující 1, 2 nebo 3 atomy uhlíku, alkoxylovou skupinu obsahující 1 nebo 2 atomy uhlíku, dimethylaminovou skupinu, sulfamoylovou skupinu, methylsulfonylovou skupinu a methylsulfonylaminovou skupinu;

R(10), R(11) a R(12) jsou nezávisle na sobě definovány jako R(9);

R(13) je atom vodíku;

R(2) je atom vodíku nebo alkylová skupina obsahující 1, 2 nebo 3 atomy uhlíku;

R(3) je skupina $C_yH_{2y}-R(16)$;

y je 0, 1, 2, 3 nebo 4,

příčemž y nemůže být 0, když R(16) znamená skupinu OR(17);

R(16) je alkylová skupina obsahující 1, 2 nebo 3 atomy uhlíku, cykloalkylová skupina obsahující 3, 4, 5, 6, 7, 8 nebo 9 atomů uhlíku, skupina CF_3 , skupina OR(17), fenylová skupina, furylová skupina, thienylová skupina nebo dusíkatý heteroaromát obsahující 3, 4 nebo 5 atomů uhlíku,

příčemž fenylová skupina, furylová skupina, thienylová skupina a dusíkatý heteroaromát jsou nesubstituovány nebo jsou substituovány 1 nebo 2 substituenty, zvolenými ze souboru zahrnujícího atom fluoru, atom chloru, atom bromu, skupinu CF_3 , skupinu OCF_3 , skupinu CN, skupinu COOMe, skupinu $CONH_2$, skupinu COMe, skupinu NH_2 , skupinu OH, alkylovou skupinu obsahující 1, 2 nebo 3 atomy uhlíku, alkoxylovou skupinu obsahující 1 nebo 2 atomy uhlíku, dimethylaminovou skupinu, sulfamoylovou skupinu, methylsulfonylovou skupinu a methylsulfonylaminovou skupinu;

R(17) je alkylová skupina obsahující 1, 2, 3, 4 nebo 5 atomů uhlíku, cykloalkylová skupina obsahující 3, 4, 5 nebo 6 atomů uhlíku, skupina CF_3 , fenylová skupina nebo 2-, 3- nebo 4-pyridylová skupina,

příčemž fenylová skupina nebo 2-, 3- nebo 4-pyridylová skupina jsou nesubstituované nebo jsou substituovány 1, 2 nebo 3 substituenty, zvolenými ze souboru

zahrnujícího atom fluoru, atom chloru, atom bromu, skupinu CF_3 , skupinu OCF_3 , skupinu NO_2 , skupinu CN , skupinu COOMe , skupinu CONH_2 , skupinu COMe , skupinu OH , alkylovou skupinu obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, alkoxylovou skupinu obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, dimethylaminovou skupinu, sulfamoylovou skupinu, methylsulfonylovou skupinu a methylsulfonylaminovou skupinu;

R(4) je atom vodíku nebo alkylová skupina obsahující 1 nebo 2 atomy uhlíku;

R(5), R(6), R(7) a R(8)

nezávisle na sobě jsou atom vodíku, atom fluoru, atom chloru, atom bromu, skupina CF_3 , skupina CN , skupina COOMe , skupina CONH_2 , skupina COMe , skupina NH_2 , skupina OH , alkylová skupina obsahující 1, 2 nebo 3 atomy uhlíku, alkoxylová skupina obsahující 1 nebo 2 atomy uhlíku, dimethylaminová skupina, sulfamoylová skupina, methylsulfonylová skupina nebo methylsulfonylaminová skupina;

R(30) a R(31)

nezávisle na sobě jsou atom vodíku nebo methylová skupina;

nebo

R(30) a R(31)

společně tvoří řetězec 2 methylenových skupin;

a jejich farmaceuticky přijatelné soli.

5. Sloučeniny vzorce I podle jednoho nebo více nároků 1, 2 nebo 4, v y z n a č u j í c í s e t í m, že v nich

R(1) je skupina C(O)OR(9) , skupina $\text{SO}_2\text{R(10)}$, skupina COR(11) nebo skupina C(O)NR(12)R(13) ;

R(9) je skupina $C_xH_{2x}-R(14)$;

x je 0, 1, 2 nebo 3;

R(14) je alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, cykloalkylová skupina obsahující 3, 4, 5, 6, 7, 8 nebo 9 atomů uhlíku, skupina CF_3 , fenylová skupina nebo pyridylová skupina,

příčemž fenylová skupina a pyridylová skupina jsou nesubstituovány nebo jsou substituovány 1 nebo 2 substituenty, zvolenými ze souboru zahrnujícího atom fluoru, atom chloru, skupinu CF_3 , skupinu OCF_3 , skupinu OH, alkylovou skupinu obsahující 1, 2 nebo 3 atomy uhlíku a alkoxylovou skupinu obsahující 1 nebo 2 atomy uhlíku;

R(10), R(11) a R(12) jsou nezávisle na sobě definovány jako R(9);

R(13) je atom vodíku;

R(2) je atom vodíku;

R(3) je skupina $C_yH_{2y}-R(16)$;

y je 0, 1 nebo 2;

R(16) je alkylová skupina obsahující 1, 2 nebo 3 atomy uhlíku, cykloalkylová skupina obsahující 5 nebo 6 atomů uhlíku, skupina CF_3 , fenylová skupina nebo pyridylová skupina,

příčemž fenylová skupina a pyridylová skupina jsou nesubstituovány nebo jsou substituovány 1 nebo 2 substituenty, zvolenými ze souboru zahrnujícího atom fluoru, atom chloru, skupinu CF_3 , skupinu OCF_3 , skupinu OH, alkylovou skupinu obsahující 1, 2 nebo 3

atomy uhlíku a alkoxylovou skupinu obsahující
1 nebo 2 atomy uhlíku;

R(4) je atom vodíku;

R(5), R(6), R(7) a R(8)

nezávisle na sobě jsou atom vodíku, atom fluoru, skupina
CF₃, skupina CN, skupina COOMe, skupina CONH₂, skupina
NH₂, skupina OH, alkylová skupina obsahující 1, 2 nebo 3
atomy uhlíku nebo alkoxylová skupina obsahující 1 nebo 2
atomy uhlíku;

R(30) a R(31)

nezávisle na sobě jsou atom vodíku nebo methylová
skupina;

nebo

R(30) a R(31)

společně tvoří řetězec 2 methylenových skupin;

a jejich farmaceuticky přijatelné soli.

6. Sloučeniny vzorce I podle jednoho nebo více nároků 1, 2, 4
nebo 5, v y z n a č u j í c í s e t í m, že v nich

R(1) je skupina C(O)OR(9) nebo skupina COR(11);

R(9) je skupina C_xH_{2x}-R(14);

x je 0, 1, 2 nebo 3;

R(14) je cykloalkylová skupina obsahující 5 nebo 6
atomů uhlíku nebo fenylová skupina,

příčemž fenylová skupina je nesubsti-
tuována nebo je substituována 1 nebo 2
substituenty, zvolenými ze souboru
zahrnujícího atom fluoru, atom chloru,
skupinu CF₃, skupinu OCF₃, alkylovou
skupinu obsahující 1, 2 nebo 3 atomy

uhlíku a alkoxylovou skupinu obsahující 1
nebo 2 atomy uhlíku;

R(11) je definováno jako R(9);

R(2) je atom vodíku;

R(3) je skupina $C_yH_{2y}-R(16)$;

y je 0, 1 nebo 2;

R(16) je alkylová skupina obsahující 1, 2 nebo 3 atomy
uhlíku, cykloalkylová skupina obsahující 5 nebo 6
atomů uhlíku, skupina CF_3 , fenylová skupina nebo
pyridylová skupina,

příčemž fenylová skupina a pyridylová skupina
jsou nesubstituovány nebo jsou substituovány 1
nebo 2 substituenty, zvolenými ze souboru
zahrnujícího atom fluoru, atom chloru, skupinu
 CF_3 , skupinu OCF_3 , alkylovou skupinu obsahující
1, 2 nebo 3 atomy uhlíku a alkoxylovou skupinu
obsahující 1 nebo 2 atomy uhlíku;

R(4) je atom vodíku;

R(5), R(6), R(7) a R(8)

nezávisle na sobě jsou atom vodíku, atom fluoru, skupina
 CF_3 , alkylová skupina obsahující 1, 2 nebo 3 atomy uhlíku
nebo alkoxylová skupina obsahující 1 nebo 2 atomy uhlíku;

R(30) a R(31)

jsou atom vodíku;

a jejich farmaceuticky přijatelné soli.

7. Sloučeniny vzorce I podle jednoho nebo více nároků 1 až 6 a
jejich farmaceuticky přijatelné soli k použití jako léčiva.

8. Farmaceutický prostředek, v y z n a č u j í c í s e t í m,
že obsahuje účinné množství přinejmenším jedné sloučeniny

vzorce I podle jednoho nebo více nároků 1 až 6, a/nebo její farmaceuticky přijatelné soli, jako účinné látky, spolu s farmaceuticky přijatelnými nosiči a přísadami, a popřípadě ještě s jednou nebo více dalšími farmakologicky účinnými látkami.

9. Použití sloučeniny vzorce I podle jednoho nebo více nároků 1 až 6 a/nebo její farmaceuticky přijatelné soli pro přípravu léčiva s blokačním účinkem na K^+ -kanál pro terapii a profylaxi onemocnění, zprostředkovaných K^+ -kanálem.

10. Použití sloučeniny vzorce I podle jednoho nebo více nároků 1 až 6 a/nebo její farmaceuticky přijatelné soli pro přípravu léčiva pro terapii a profylaxi poruch srdečního rytmu, které mohou být odstraněny prodloužením akčního potenciálu.

11. Použití sloučeniny vzorce I podle jednoho nebo více nároků 1 až 6 a/nebo její farmaceuticky přijatelné soli pro přípravu léčiva pro terapii a profylaxi reentry-arytmií.

12. Použití sloučeniny vzorce I podle jednoho nebo více nároků 1 až 6 a/nebo její farmaceuticky přijatelné soli pro přípravu léčiva pro terapii a profylaxi supraventrikulárních arytmií.

13. Použití sloučeniny vzorce I podle jednoho nebo více nároků 1 až 6 a/nebo její farmaceuticky přijatelné soli pro přípravu léčiva pro terapii a profylaxi atriální fibrilace nebo atriálního flutteru.

14. Použití sloučeniny vzorce I podle jednoho nebo více nároků 1 až 6 a/nebo její farmaceuticky přijatelné soli pro přípravu

léčiva pro zastavení atriální fibrilace nebo atriálního flutteru.

15. Farmaceutický prostředek, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje účinné množství přinejmenším jedné sloučeniny vzorce I podle jednoho nebo více nároků 1 až 6 a/nebo její farmaceuticky přijatelné soli jakož i blokátoru IKr-kanálu jako účinných látek, spolu s farmaceuticky přijatelnými nosiči a přísadami.

16. Farmaceutický prostředek, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje účinné množství přinejmenším jedné sloučeniny vzorce I podle jednoho nebo více nároků 1 až 6 a/nebo její farmaceuticky přijatelné soli jakož i blokátoru IKs-kanálu jako účinných látek, spolu s farmaceuticky přijatelnými nosiči a přísadami.

17. Farmaceutický prostředek, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje účinné množství přinejmenším jedné sloučeniny vzorce I podle jednoho nebo více nároků 1 až 6 a/nebo její farmaceuticky přijatelné soli jakož i beta-blokátoru jako účinných látek, spolu s farmaceuticky přijatelnými nosiči a přísadami.