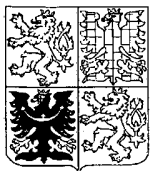


PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **05.10.1998**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **10.10.1997**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1997/061727**

(33) Země priority: **US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **13.12.2000**
(Věstník č. 12/2000)

(86) PCT číslo: **PCT/IB98/01540**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO99/19300**

(21) Číslo dokumentu:

2000 - 1280

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 D 213/71	A 61 K 31/18
C 07 C 311/13	A 61 K 31/40
C 07 D 401/12	A 61 K 31/415
C 07 D 405/12	A 61 K 31/435
C 07 D 409/12	A 61 K 31/425
C 07 D 417/12	A 61 K 31/505
C 07 D 233/84	
C 07 D 403/12	

(71) Přihlašovatel:

PFIZER INC., New York, NY, US;

(72) Původce:

Cameron Kimberly O'Keefe, East Lyme, CT, US;

Lefker Bruce Allen, Gales Ferry, CT, US;

Rosati Robert Louis, Stonington, CT, US;

(74) Zástupce:

Matějka Jan JUDr., Národní 32, Praha 1, 11000;

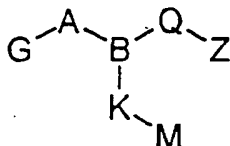
(54) Název přihlášky vynálezu:

**Agonisté prostaglandinu a jejich použití pro
léčení chorob kostí**

(57) Anotace:

Sloučeniny obecného vzorce I, kde jednotlivé obecné symboly mají specifický význam, jsou agonisty prostaglandinu.

Farmaceutické kompozice na bázi těchto sloučenin a kity, které je obsahují. Způsoby léčení chorob, zejména kostních, jako je osteoporosa.



(I)

CZ 2000 - 1280 A3

01-588-00-Ma

Agonisté prostaglandinu a jejich použití pro léčení chorob kostí

Oblast techniky

Vynález se týká agonistů prostaglandinu, farmaceutických kompozic na jejich bázi a použití těchto agonistů pro prevenci ztráty kostní hmoty nebo pro její obnovení nebo zvýšení a pro podporu hojení kostí, včetně použití pro léčení stavů, které se projevují nízkou kostní hmotou a/nebo kostními defekty u obratlovců, zejména savců, včetně člověka.

Dosavadní stav techniky

Osteoporosa je systemická kosterní choroba, pro niž je charakteristická nízká kostní hmota a zhoršování kostní tkáně, v jejichž důsledku dochází ke zvýšení křehkosti kostí a náchylnosti ke zlomeninám. V USA tento stav postihuje více než 25 milionů lidí a každý rok je příčinou více než 1,3 milionu zlomenin, z nichž je 500 000 zlomenin páteře, 250 000 zlomenin kyčle a 240 000 zlomenin zápěstí. Nejvážnější jsou zlomeniny kyčle, poněvadž 5 až 20 % pacientů s těmito zlomeninami umírá do jednoho roku a více než 50 % přeživších zůstává invalidních.

Největšímu riziku osteoporosy jsou vystaveni starší lidé, a předpokládá se, že se tento problém bude významně zvětšovat se stárnutím populace. Odhaduje se, že ve světovém měřítku dojde v průběhu následujících 60 let ke ztrojnásobení počtu zlomenin a podle jedné studie má dojít roku 2050 ve světě celkem ke 4,5 milionu zlomenin kyčle.

Ženy jsou ohroženy osteoporosou více než muži. U žen dochází k významnému urychlení ztráty kostní hmoty v průběhu 5 let po menopauze. Z jiných faktorů zvyšujících ztrátu kostní hmoty vedoucí k osteoporose, je možno uvést kouření, abusus alkoholu, sedavý životní styl a nízký příjem vápníku.

Pro léčení osteoporosy v současné době existují dva hlavní typy farmakoterapie. Při prvním z nich se za účelem snížení resorpce kostní tkáně používá antiresorpčních sloučenin.

Příkladem antiresorpčního činidla je estrogen, o němž je známo, že snižuje zlomeniny. Kromě toho Black et al. v EP 0 605 193 A1 uvádějí, že estrogen, zejména je-li podáván orálně, snižuje hladinu LDL v plasmě a zvyšuje hladinu prospěšných lipoproteinů s vysokou hustotou (HDL). V případě kostry postižené rozvinutou osteoporosou však estrogen při opětovné výstavbě kostí na úroveň odpovídající mladému dospělému člověku selhává. Kromě toho se dlouhodobá léčba estrogenem dává do souvislosti s různými poruchami, jako je zvýšené ohrožení rakovinou dělohy, rakovinou endometria a možná rakovinou prsu, což vede mnoho žen k tomu, aby se takovému léčení vyhýbaly. Významné nežádoucí účinky spojené s léčením estrogenem potvrzují nutnost vyvinout alternativní terapie osteoporosy, které by měly žádoucí příznivý vliv na hladinu LDL v séru, ale které by neměly nežádoucí vedlejší účinky.

Druhým typem farmakoterapie při léčení osteoporosy je použití anabolických činidel za účelem podpoření tvorby kosti a zvýšení kostní hmoty. O této třídě činidel se předpokládá, že obnovují kostní tkáň u kostry postižené rozvinutou osteoporosou.

V US patentu č. 4 112 236 jsou popsány určité interferenylen-8-aza-9-dioxothia-11,12-sekoprostaglandiny pro léčení pacientů s poškozením ledvin.

Určité agonisty prostaglandinu jsou popsány v GB 1 478 281, GB 1 479 156 a US patentech č. 4 175 203, 4 055 596, 4 175 203, 3 987 091 a 3 991 106, jako látky užitečné například jako renální vasodilatancia.

V US patentu č. 4 033 996 jsou popsány určité 8-aza-9-oxo(a dioxo)thia-11,12-sekoprostaglandiny, které jsou užitečné jako renální vasodilatancia, pro prevenci tvorby thrombů, pro indukci uvolňování růstového hormonu a jako regulátory imunitní odpovědi.

Ve francouzském patentu č. 897 566 jsou popsány určité aminokyselinové deriváty pro léčení neurologických, duševních nebo kardiovaskulárních chorob.

V J. Org. Chem. 26, 1961, 1437 je popsána N-acetyl-N-benzyl-p-aminofenylmerkptooctová kyselina.

V US patentu č. 4 761 430 jsou popsány určité aryl-benzensulfonamidové sloučeniny, jako činidla snižující lipidy.

V US patentu 4 443 477 jsou popsány určité sulfonamidofenylkarboxylové kyseliny, jako činidla snižující lipidy.

V US patentu č. 3 528 961 jsou popsány určité deriváty epsilon-kaprolaktamu, jako barviva.

V US patentu č. 3 780 095 jsou popsány určité acylované anilinokarboxylové kyseliny, jako choleretika.

V US patentu č. 4 243 678 jsou popsány určité acylhydrokarbylaminoalkanové kyseliny, jako látky užitečné při léčení žaludečních vředů, inhibitory sekrece mazových žláz a látky pro boj se záněty kůže.

V US patentu č. 4 386 031 jsou popsány určité N-benzoyl-omega-anilinoalkankarboxylové kyseliny, jako anti-alergická činidla, inhibitory agregace trombů, protizánětlivá činidla a činidla snižující lipidy.

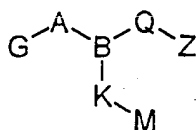
Uvádí se, že kromě osteoporosy v samotné Americe má ročně 20 až 25 milionů žen a zvyšující se počet mužů detekovatelné zlomeniny obratlů, které souvisí se sníženou kostní hmotou a dochází k dalším 250 000 zlomenin kyčle. Zlomeniny kyčle jsou spojeny s 12% úmrtností v prvních dvou letech a 30% podílem pacientů, kteří po zlomenině potřebují domácí pečovatelskou službu. Ačkoliv je to významné již dnes, předpokládá se další zvýšení ekonomických a zdravotních dopadů rekonvalescence vyvolané pomalým nebo nedokonalým hojením těchto zlomenin kostí, protože celá populace stárne.

Ukázalo se, že estrogeny (Bolander et al., 38th Annual Meeting Orthopedic Research Society, 1992) zlepšují kvalitu hojení apendikulárních zlomenin. Zdá se tedy, že estrogenová substituční terapie by tedy mohla být způsobem léčení zlomenin. Kompliance pacientů s estrogenovou terapií je však relativně nízká, vzhledem k jejich vedlejším účinkům, jako je opětovné zahájení menstruace, mastodynie, zvýšené riziko rakoviny dělohy, pocit zvýšeného rizika rakoviny prsu a doprovodné používání progestinů. Kromě toho je pravděpodobné, že muži budou mít námitky proti léčbě estrogeny. Je tedy zřejmé, že existuje potřeba terapie, která by byla prospěšná pro pacienty, kteří utrpěli zneschopňující zlomeniny kostí nebo kteří mají nízkou kostní hmotu, a která by zvýšila kompliance pacientů.

Přestože existují různé způsoby léčení osteoporosy, na tomto poli přetrvává potřeba vyvinout alternativní způsoby léčení osteoporosy. Kromě toho existuje potřeba vyvinout způsoby léčení zlomenin kostí. Rovněž by bylo žádoucí vyvinout terapii, která by podporovala opětovnou výstavbu kostí v oblastech kostry, které jsou postiženy defekty, jako defekty vyvolanými například kostními nádory. Potřebnou se dále jeví terapie, která by podporovala opětovnou výstavbu kosti v oblastech kostry, kde byly indikovány kostní štěpy.

Podstata vynálezu

Předmětem vynálezu jsou sloučeniny obecného vzorce I



(I)

kde

- A představuje skupinu SO_2 nebo CO ;
- G představuje skupinu Ar, $\text{Ar}^1\text{-V-Ar}^2$, Ar-alkylen s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylenové části, Ar-CONH-alkylen s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylenové části, R^1R^2 -amino, oxyalkylen s 1 až 6 atomy uhlíku, aminoskupinu substituovanou Ar nebo aminoskupinu substituovanou skupinou Ar-alkylen s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylenové části a R^{11} , kde R^{11} představuje vodík nebo alkylskupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, R^1 a R^2 mohou být brány odděleně a nezávisle představují vždy vodík nebo alkylskupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, nebo R^1 a R^2 , brány dohromady s atomem dusíku uvedené aminoskupiny, tvoří pěti-

nebo šestičlennou azacykloalkylskupinu, přičemž tato azacykloalkylskupina popřípadě obsahuje atom kyslíku a je popřípadě mono-, di- nebo trisubstituovaná nezávisle až dvěma oxoskupinami, hydroxyskupinami, alkylskupinami s 1 až 4 atomy uhlíku, atomy fluoru nebo chloru;

B představuje dusík nebo skupinu CH;

Q představuje skupinu

-alkylen-W-alkylen- se 2 až 6 atomy uhlíku v první 1 až 3 atomy uhlíku ve druhé alkylenové části, přičemž uvedené alkylenové skupiny jsou popřípadě substituovány až čtyřmi substituenty nezávisle zvolenými ze souboru sestávajícího z fluoru a alkylskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku,
 -alkylen- se 4 až 8 atomy uhlíku, která je popřípadě substituována až čtyřmi substituenty nezávisle zvolenými ze souboru sestávajícího z fluoru a alkylskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku,
 -X-alkylen- s 1 až 5 atomy uhlíku v alkylenové části, jejíž alkylenová část je popřípadě substituována až čtyřmi substituenty nezávisle zvolenými ze souboru sestávajícího z fluoru a alkylskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku,
 -alkylen-X- s 1 až 5 atomy uhlíku v alkylenové části, jejíž alkylenová část je popřípadě substituována až čtyřmi substituenty nezávisle zvolenými ze souboru sestávajícího z fluoru a alkylskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku,
 -alkylen-X-alkylen- s 1 až 3 atomy uhlíku v každé z alkylenových částí, jejíž každá alkylenová část je popřípadě substituována až čtyřmi substituenty nezávisle zvolenými ze souboru sestávajícího z fluoru a alkylskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku,

-alkylen-W-X-alkylen- se 2 až 4 atomy uhlíku v první a 0 až 3 atomy uhlíku ve druhé alkylenové části, jejíž každá alkylenová část je popřípadě substituována až čtyřmi substituenty nezávisle zvolenými ze souboru sestávajícího z fluoru a alkylskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku,

-alkylen-X-W-alkylen- s 0 až 4 atomy uhlíku v první a 1 až 3 atomy uhlíku ve druhé alkylenové části, jejíž každá alkylenová část je popřípadě substituována až čtyřmi substituenty nezávisle zvolenými ze souboru sestávajícího z fluoru a alkylskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku,

-alkylen-W-X-W-alkylen- se 2 až 5 atomy uhlíku v první a 1 až 3 atomy uhlíku ve druhé alkylenové části, v níž jsou významy zbytků W navzájem nezávislé a každá alkylenová část je popřípadě substituována až čtyřmi substituenty nezávisle zvolenými ze souboru sestávajícího z fluoru a alkylskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku,

-alkylenethenylenalkylen- s 1 až 4 atomy uhlíku v každé z alkylenových částí, v níž je každá z alkylenových částí a ethenylenová část popřípadě substituována až čtyřmi substituenty nezávisle zvolenými ze souboru sestávajícího z fluoru a alkylskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku,

-alkylenethenylenalkylen-X-alkylen- s 1 až 4 atomy uhlíku v první, 0 až 2 atomy uhlíku ve druhé a 0 až 5 atomy uhlíku ve třetí alkylenové části, v níž je každá z alkylenových částí a ethenylenová část popřípadě substituována až čtyřmi substituenty nezávisle zvolenými ze souboru sestávajícího z fluoru a alkylskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku,

-alkylenethenylenalkylen-X-W-alkylen- s 1 až 4 atomy uhlíku v první, 0 až 2 atomy uhlíku ve druhé a 1 až 3 atomy uhlíku ve třetí alkylenové části,

v níž je každá z alkylenových částí a ethenyleneová část popřípadě substituována až čtyřmi substituenty nezávisle zvolenými ze souboru sestávajícího z fluoru a alkylskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, -alkylenethinylenalkylen- s 1 až 4 atomy uhlíku v každé z alkylenových částí, v níž je každá z alkylenových částí a ethinylenová část popřípadě substituována až čtyřmi substituenty nezávisle zvolenými ze souboru sestávajícího z fluoru a alkylskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, nebo -alkylenethinylen-X-alkylen- s 1 až 4 atomy uhlíku v první a 0 až 3 atomy uhlíku ve druhé alkylenové části, v níž je každá z alkylenových částí a ethinylenová část popřípadě substituována až čtyřmi substituenty nezávisle zvolenými ze souboru sestávajícího z fluoru a alkylskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku;

Z představuje karboxyskupinu, alkoxykarbonylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylové části, tetrazolylskupinu, 1,2,4-oxadiazolylskupinu, 5-oxo-1,2,4-oxadiazolylskupinu, 5-oxo-1,2,4-thiadiazolylskupinu, alkylsulfonylkarbamoylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části nebo fenylsulfonylkarbamoylskupinu;

K představuje vazbu, alkylenskupinu s 1 až 9 atomy uhlíku, thioalkylenskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylenthioalkylenskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v každé z alkylenových částí, alkylenoxyalkylenskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v každé z alkylenových částí nebo oxyalkylenskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, přičemž alkylenskupina s 1 až 9 atomy uhlíku je popřípadě mono-nenasycená a když zbytek K nepředstavuje vazbu, je popřípadě mono-, di- nebo trisub-

stituoován nezávisle chlorem, fluorem, hydroxyskupinou nebo methylskupinou;

M představuje skupinu $-\text{Ar}^3$, $-\text{Ar}^4-\text{V}^1-\text{Ar}^5$, $-\text{Ar}^4-\text{S}-\text{Ar}^5$, $-\text{Ar}^4-\text{SO}-\text{Ar}^5$, $-\text{Ar}^4-\text{SO}_2-\text{Ar}^5$ nebo $-\text{Ar}^4-\text{O}-\text{Ar}^5$,

Ar představuje zčásti nasycený nebo zcela nenasycený pěti- až osmičlenný kruh, který popřípadě obsahuje 1 až 4 heteroatomy nezávisle zvolené z kyslíku, síry a dusíku; bicyklický kruh sestávající ze dvou anelovaných zčásti nasycených, zcela nasycených nebo zcela nenasycených pěti- nebo šestičlenných kruhů, bráno nezávisle, které popřípadě obsahují 1 až 4 heteroatomy nezávisle zvolené z dusíku, síry a kyslíku; nebo tricyklický kruh sestávající ze tří anelovaných zčásti nasycených, zcela nasycených nebo zcela nenasycených pěti- nebo šestičlenných kruhů, bráno nezávisle, které popřípadě obsahují 1 až 4 heteroatomy nezávisle zvolené z dusíku, síry a kyslíku; přičemž uvedený částečně nebo zcela nasycený kruh, bicyklický kruh nebo tricyklický kruh popřípadě obsahuje jednu nebo dvě oxoskupiny, jako substituenty na uhlíku, nebo jednu nebo dvě oxoskupiny, jako substituenty na síře; nebo Ar představuje zcela nasycený pěti- až sedmičlenný kruh, který obsahuje jeden nebo dva heteroatomy nezávisle zvolené ze souboru sestávajícího z kyslíku, síry a dusíku;

Ar^1 a Ar^2 představuje každý nezávisle zčásti nasycený, zcela nasycený nebo zcela nenasycený pěti- až osmičlenný kruh, který popřípadě obsahuje 1 až 4 heteroatomy nezávisle zvolené z kyslíku, síry a dusíku; bicyklický kruh sestávající ze dvou anelovaných

zčásti nasycených, zcela nasycených nebo zcela nenasycených pěti- nebo šestičlenných kruhů, bráno nezávisle, které popřípadě obsahují 1 až 4 heteroatomy nezávisle zvolené z dusíku, síry a kyslíku; nebo tricyklický kruh sestávající ze tří anelovaných zčásti nasycených, zcela nasycených nebo zcela nenasycených pěti- nebo šestičlenných kruhů, bráno nezávisle, které popřípadě obsahují 1 až 4 heteroatomy nezávisle zvolené z dusíku, síry a kyslíku; přičemž uvedený částečně nebo zcela nenasycený kruh, bicyklický kruh nebo tricyklický kruh popřípadě obsahuje jednu nebo dvě oxoskupiny, jako substituenty na uhlíku, nebo jednu nebo dvě oxoskupiny, jako substituenty na síře;

přičemž uvedené zbytky Ar, Ar¹ a Ar² jsou popřípadě substituované na uhlíku nebo dusíku jednoho kruhu, pokud je zbytek monocyklický, nebo jednoho nebo obou kruhů, pokud je zbytek bicyklický, nebo jednoho, dvou nebo tří kruhů, pokud je zbytek tricyklický, až třemi substituenty, vztaženo na zbytek, nezávisle zvolenými z R³, R⁴ a R⁵, kde R³, R⁴ a R⁵ představuje každý nezávisle hydroxyskupinu, nitroskupinu, halogen, karboxyskupinu, alkoxyskupinu s 1 až 7 atomy uhlíku, alkoxyalkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové a 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, alkoxykarbonylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové, alkylskupinu a 1 až 7 atomy uhlíku, alkenylskupinu se 2 až 7 atomy uhlíku, alkynylskupinu se 2 až 7 atomy uhlíku, cykloalkylskupinu se 3 až 7 atomy uhlíku, cykloalkylalkylskupinu se 3 až 7 atomy uhlíku v cykloalkylové a 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, cykloalkylalkanoylskupinu se 3 až 7 atomy uhlíku v cykloalkylové a 1 až 4 atomy uhlíku

v alkanoylové části, formylskupinu, alkanoylskupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, alkanoylalkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkanoylové a 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, alkanoylaminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykarbonylaminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, hydroxysulfonylskupinu, aminokarbonylaminoskupinu nebo skupinu mono-N-, di-N,N-, di-N,N'- nebo tri-N,N,N'- (C_1 až C_4)alkyl-substituovanou aminokarbonylaminoskupinu, sulfonamidoskupinu, alkylsulfonamidoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, aminoskupinu, mono-N- nebo di-N,N-alkylaminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v každé z alkylových částí, karbamoylskupinu, mono-N- nebo di-N,N-alkylkarbamoylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v každé z alkylových částí, kyano-skupinu, thiolovou skupinu, alkylthioskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkylsulfinylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkylsulfonylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo mono-N- nebo di-N,N-alkylaminosulfinylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v každé z alkylových částí;

Ar^3 , Ar^4 a Ar^5 představuje každý nezávisle zčásti nasycený, zcela nasycený nebo zcela nenasycený pěti- až osmičlenný kruh, který popřípadě obsahuje 1 až 4 heteroatomy nezávisle zvolené z kyslíku, síry a dusíku; bicyklický kruh sestávající ze dvou anelovaných zčásti nasycených, zcela nasycených nebo zcela nenasycených pěti- nebo šestičlenných kruhů, bráno nezávisle, které popřípadě obsahují 1 až 4 heteroatomy nezávisle zvolené z dusíku, síry a kyslíku; nebo tricyklický kruh sestávající ze tří anelovaných zčásti nasycených, zcela nasycených nebo zcela nenasycených pěti- nebo šestičlenných kruhů, bráno nezávisle, které popřípadě obsahují 1 až 4 heteroatomy nezávisle zvolené z dusíku, síry

a kyslíku; přičemž uvedený částečně nebo zcela nasycený kruh, bicyklický kruh nebo tricyklický kruh popřípadě obsahuje jednu nebo dvě oxoskupiny, jako substituenty na uhlíku, nebo jednu nebo dvě oxoskupiny, jako substituenty na síře;

přičemž uvedené zbytky Ar^3 , Ar^4 a Ar^5 jsou popřípadě substituované na uhlíku nebo dusíku jednoho kruhu, pokud je zbytek monocyklický, nebo jednoho nebo obou kruhů, pokud je zbytek bicyklický, nebo jednoho, dvou nebo tří kruhů, pokud je zbytek tricyklický, až třemi substituenty, vztaženo na zbytek, nezávisle zvolenými z R^{31} , R^{41} a R^{51} , kde R^{31} , R^{41} a R^{51} představuje každý nezávisle hydroxyskupinu, nitroskupinu, halogen, karboxyskupinu, alkoxyskupinu s 1 až 7 atomy uhlíku, alkoxyalkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové a 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, alkoxykarbonylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové, alkylskupinu a 1 až 7 atomy uhlíku, alkenylskupinu se 2 až 7 atomy uhlíku, alkinylskupinu se 2 až 7 atomy uhlíku, cykloalkylskupinu se 3 až 7 atomy uhlíku, cykloalkylalkylskupinu se 3 až 7 atomy uhlíku v cykloalkylové a 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, cykloalkylalkanoylskupinu se 3 až 7 atomy uhlíku v cykloalkylové a 1 až 4 atomy uhlíku v alkanoylové části, formylskupinu, alkanoylskupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, alkanoylalkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkanoylové a 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, alkanoylaminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykarbonylaminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, hydroxysulfonylskupinu, aminokarbonylaminoskupinu nebo mono-N-, di-N,N-, di-N,N'- nebo tri-N,N,N'-(C_1 až C_4)alkyl-substituovanou

aminokarbonylamínoskupinu, sulfonamidóskupinu, alkylsulfonamidóskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, aminóskupinu, mono-N- nebo di-N,N-alkylaminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v každé z alkylových části, karbamoylskupinu, mono-N- nebo di-N,N-alkylkarbamoylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v každé z alkylových části, kyanóskupinu, thiolovou skupinu, alkylthioskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkylsulfinylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkylsulfonylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo mono-N- nebo di-N,N-alkylaminosufinylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v každé z alkylových částí;

W představuje oxyskupinu, thioskupinu, sulfinoskupinu, sulfonylskupinu, aminosulfonylskupinu, skupinu -mono-N-alkylenaminosulfonyl- s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylenové části, sulfonylamínoskupinu, N-alkylensulfonylamínoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, karboxamidóskupinu, N-alkylenkarboxamidóskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylenové části, karboxamido-oxyskupinu, N-alkylenkarboxamidooxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylenové části, karbamoylskupinu, -mono-N-alkylenkarbamoylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylenové části, karbamoyloxyskupinu nebo -mono-N-alkylenkarbamoyloxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylenové části, přičemž uvedené W alkylskupiny jsou popřípadě substituovány na uhlíku jedním až třemi atomy fluoru;

X představuje pěti- nebo šestičlenný aromatický kruh, který popřípadě obsahuje jeden nebo dva heteroatomy nezávisle zvolené z kyslíku, dusíku a síry; přičemž uvedený kruh je popřípadě mono-, di- nebo trisubstituovaný nezávisle halogenem, alkylskupinou s 1 až 3 atomy uhlíku, trifluormethylskupinou, tri-

fluormethyloxyskupinou, difluormethyloxyskupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo karbamoylskupinou;

příčemž, když R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^{11} , R^{31} , R^{41} a R^{51} obsahují alkylový, alkylenový, alkenylenový nebo alkinylenový zbytek, jsou popřípadě mono-, di- nebo trisubstituovány na uhlíku nezávisle halogenem nebo hydroxyskupinou; a

V a V^1 představuje každý nezávisle vazbu, thioalkylenskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylenthioskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylenoxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, oxyalkylenskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkylenskupinu s 1 až 3 atomy uhlíku popřípadě mono- nebo disubstituovanou nezávisle hydroxyskupinou nebo fluorem;

příčemž,

a) když K představuje alkylenskupinu se 2 až 4 atomy uhlíku a M představuje Ar^3 , a Ar^3 představuje cyklopent-1-yl-, cyklohex-1-yl-, cyklohept-1-yl- nebo cyklookt-1-ylskupinu, potom uvedené cykloalkylové substituenty s 5 až 8 atomy uhlíku nejsou v poloze 1 substituovány hydroxyskupinou; a

b) když K představuje vazbu, G představuje fenylskupinu, fenylmethylskupinu, substituovanou fenylskupinu nebo substituovanou fenylmethylskupinu, Q představuje alkylenskupinu se 3 až 8 atomy uhlíku a M představuje Ar^3 nebo Ar^4-Ar^5 , potom A představuje sulfonylskupinu;

a jejich proléčiva a farmaceuticky vhodné soli těchto sloučenin a proléčiv.

Přednostní skupinu sloučenin, která je označena jako skupina A, tvoří sloučeniny obecného vzorce I, kde

- B představuje dusík;
- Z představuje karboxyskupinu, alkoxykarbonylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylové části nebo tetrazolylskupinu;
- Ar představuje fenyl-, furyl-, thienyl-, pyrrolyl-, oxazolyl-, thiazolyl-, imidazolyl-, pyrazolyl-, isoxazolyl, isothiazolyl-, pyridyl-, pyridaziny-, pyrimidinyl-, pyrazinyl-, 2H-pyrrolyl-, 3H-pyrrolyl-, pyrrolyl-, 2-pyrrolinyl-, 3-pyrrolinyl, pyrrolidinyl-, 1,3-dioxolanyl-, 2H-imidazolyl-, 2-imidazolinyl-, imidazolidinyl-, 2-pyrazolinyl, pyrazolidinyl-, 1,2,3-oxadiazolyl-, 1,2,4-oxadiazolyl-, 1,2,5-oxadiazolyl-, 1,3,4-oxadiazolyl-, 1,2,3-triazolyl-, 1,2,4-triazolyl-, 2H-pyranyl-, 4H-pyranyl-, pyridyl-, piperidyl-, 1,4-dioxanyl-, morfolinyl-, 1,4-dithianyl-, thiomorfolinyl-, piperazinyl-, 1,3,5-triazinyl-, 1,2,4-triazinyl-, azepinyl-, oxepinyl-, thiepinyl-, cyklopentenyl-, cyklohexenyl-, benzo(b)thienyl-, benzoxazolyl-, benzimidazolyl-, benzthiazolyl-, chinolyl-, isochinolyl-, ftalazinyl-, chinazolinyl-, chinoxaliny-, naftyl-, tetralinyl-, dekalinyl-, 2H-1-benzopyranyl- nebo 1,4-benzodioxanylskupinu;
- Ar¹, Ar², Ar³, Ar⁴ a Ar⁵ představuje každý nezávisle cyklopentyl-, cyklohexyl-, cykloheptyl-, cyklooktyl-, fenyl-, furyl-, thienyl-, pyrrolyl-, oxazolyl-, thiazolyl-, imidazolyl-, pyrazolyl-, isoxazolyl-, isothiazolyl-, pyridyl-, pyridazinyl-, pyrimidi-

nyl-, pyrazinyl-, 2H-pyrrolyl-, 3H-pyrrolyl-,
 pyrrolyl-, 2-pyrrolinyl-, 3-pyrrolinyl-, pyrro-
 lidinyl-, 1,3-dioxolanyl-, 2H-imidazolyl-,
 2-imidazolinyll-, imidazolidinyl-, 2-pyrazolinyl-,
 pyrazolidinyl-, 1,2,3-oxadiazolyl-, 1,2,4-oxa-
 diazolyl-, 1,2,5-oxadiazolyl-, 1,3,4-oxadiazolyl-,
 1,2,3-triazolyl-, 1,2,4-triazolyl-, 2H-pyranyl-,
 4H-pyranyl-, pyridyl-, piperidyl-, 1,4-dioxanyl-,
 morfolinyl-, 1,4-dithianyl-, thiomorfolinylpipe-
 razinyl-, 1,3,5-triazinyl-, 1,2,4-triazinyl-,
 azepinyl-, oxepinyl-, thiepinyl-, 1,2,4-diaze-
 pinyl-, cyklopentenyl-, cyklohexenyl-, cyklohep-
 tenyl-, cyklooktenyl-, cyklooktadienyl-, indo-
 lizinyl-, indolyl-, isoindolyl-, 3H-indolyl-,
 1H-isoindolyl-, indolinyl-, cyklopenta(b)pyridyl-,
 pyrano(3,4-b)pyrrolyl-, benzofuryl-, isobenzofu-
 ryl-, benzo(b)thienyl-, benzo(c)thienyl-, 1H-inda-
 zolyl-, indoxazinyl-, benzoxazolyl-, anthranilyl-,
 benzimidazolyl-, benzthiazolyl-, purinyl-, 4H-chi-
 nolizinyl-, chinolyl-, isochinolyl-, cinnolinyl-,
 ftalazinyl-, chinazolinyl-, chinoxalinyll-, 1,8-
 -naftyridinyl-, pteridinyl-, indenyl-, isoindenyl-,
 naftyl-, tetralinyl-, dekalinyl-, 2H-1-benzopyra-
 nyl-, 1,4-benzodioxanyl, pyrido(3,4-b)pyridyl-,
 pyrido(3,2-b)pyridyl-, pyrido(4,3-b)pyridyl-,
 2H-1,3-benzoxazinyl-, 2H-1,4-benzoxazinyl-,
 1H-2,3-benzoxazinyl-, 4H-3,1-benzoxazinyl-,
 2H-1,2-benzoxazinyl- a 4H-1,4-benzoxazinylskupinu;

X představuje tetrahydrofuryl-, fenyl-, thiazolyl-,
 thienyl-, pyridyl-, pyrrazolyl-, furyl- nebo
 pirimidinylskupinu, přičemž skupina X je popřípadě
 mono-, di- nebo trisubstituována nezávisle chlorem,
 fluorem, methoxyskupinou, difluormethoxyskupinou,

trifluormethoxyskupinou, trifluormethylskupinou
nebo methylskupinou;

příčemž každá ze skupin Ar, Ar¹ a Ar² je popřípadě substituována na uhlíku nebo dusíku až třemi substituenty nezávisle zvolenými z R³, R⁴ a R⁵; každá ze skupin Ar, Ar¹ a Ar² je popřípadě nezávisle substituována na uhlíku nebo síře jednou nebo dvěma oxoskupinami; každá ze skupin Ar³, Ar⁴ a Ar⁵ je popřípadě substituována na uhlíku nebo dusíku až třemi substituenty nezávisle zvolenými z R³¹, R⁴¹ a R⁵¹ a každá ze skupin Ar³, Ar⁴ a Ar⁵ je popřípadě nezávisle substituována na uhlíku nebo síře jednou nebo dvěma oxoskupinami;

a jejich proléčiva a farmaceuticky vhodné soli těchto sloučenin a proléčiv.

Ze skupiny A se dává přednost sloučeninám, které tvoří skupinu B. Do skupiny B spadají sloučeniny, kde

- A představuje skupinu CO;
- G představuje oxyalkylenskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylenové části;
- Q představuje skupinu
 - alkylen-O-alkylen- se 2 až 6 atomy uhlíku v první 1 až 3 atomy uhlíku ve druhé alkylenové části,
 - alkylen- se 4 až 8 atomy uhlíku, která je popřípadě substituována až čtyřmi substituenty nezávisle zvolenými ze souboru sestávajícího z fluoru a alkylskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku,
 - X-alkylen- se 2 až 5 atomy uhlíku v alkylenové části,

-alkylen-X- s 1 až 5 atomy uhlíku v alkylenové části,
-alkylen-X-alkylen- s 1 až 3 atomy uhlíku v každé z alkylenových částí,
-alkylen-O-X-alkylen- s 2 až 4 atomy uhlíku v první a 0 až 3 atomy uhlíku ve druhé alkylenové části, nebo
-alkylen-X-O-alkylen- s 0 až 4 atomy uhlíku v první a 1 až 3 atomy uhlíku ve druhé alkylenové části;

X představuje fenyl-, thienyl-, furyl- nebo thiazolylskupinu, přičemž zbytek X je popřípadě mono-, di- nebo trisubstituován chlorem, fluorem, methoxyskupinou, difluormethoxyskupinou, trifluormethoxyskupinou, trifluormethylskupinou nebo methylskupinou;

a jejich proléčiva a farmaceuticky vhodné soli těchto sloučenin a proléčiv.

Další skupinu sloučenin ze skupiny A, kterým se dává přednost, tvoří skupinu C. Do skupiny C spadají sloučeniny, kde

A představuje skupinu CO;

G představuje Ar;

Q představuje skupinu
-alkylen-O-alkylen- se 2 až 6 atomy uhlíku v první 1 až 3 atomy uhlíku ve druhé alkylenové části,
-alkylen- se 4 až 8 atomy uhlíku, která je popřípadě substituována až čtyřmi substituenty nezávisle zvolenými ze souboru sestávajícího z fluoru a alkylskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku,

25.09.00

-X-alkylen- se 2 až 5 atomy uhlíku v alkylenové části,
-alkylen-X- s 1 až 5 atomy uhlíku v alkylenové části,
-alkylen-X-alkylen- s 1 až 3 atomy uhlíku v každé z alkylenových částí,
-alkylen-O-X-alkylen- s 2 až 4 atomy uhlíku v první a 0 až 3 atomy uhlíku ve druhé alkylenové části, nebo
-alkylen-X-O-alkylen- s 0 až 4 atomy uhlíku v první a 1 až 3 atomy uhlíku ve druhé alkylenové části; a

X představuje fenyl-, thienyl-, furyl- nebo thiazolylskupinu, přičemž zbytek X je popřípadě mono-, di- nebo trisubstituován chlorem, fluorem, methoxyskupinou, difluormethoxyskupinou, trifluormethoxyskupinou, trifluormethylskupinou nebo methylskupinou;

a jejich proléčiva a farmaceuticky vhodné soli těchto sloučenin a proléčiv.

Další skupinu sloučenin ze skupiny A, kterým se dává přednost, tvoří skupinu D. Do skupiny D spadají sloučeniny, kde

A představuje skupinu CO;

G představuje skupinu R^1R^2 amino nebo aminoskupinu substituovanou Ar nebo aminoskupinu substituovanou Ar-alkylenovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylenu a R^{11} , kde R^{11} představuje atom vodíku;

Q představuje skupinu
-alkylen-O-alkylen- se 2 až 6 atomy uhlíku v první 1 až 3 atomy uhlíku ve druhé alkylenové části,

-alkylen- se 4 až 8 atomy uhlíku, která je popřípadě substituována až čtyřmi substituenty nezávisle zvolenými ze souboru sestávajícího z fluoru a alkylskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku,

-X-alkylen- se 2 až 5 atomy uhlíku v alkylenové části,

-alkylen-X- s 1 až 5 atomy uhlíku v alkylenové části,

-alkylen-X-alkylen- s 1 až 3 atomy uhlíku v každé z alkylenových částí,

-alkylen-O-X-alkylen- s 2 až 4 atomy uhlíku v první a 0 až 3 atomy uhlíku ve druhé alkylenové části, nebo

-alkylen-X-O-alkylen- s 0 až 4 atomy uhlíku v první a 1 až 3 atomy uhlíku ve druhé alkylenové části;

X představuje fenyl-, thienyl-, furyl- nebo thiazolylskupinu, přičemž zbytek X je popřípadě mono-, di- nebo trisubstituován chlorem, fluorem, methoxyskupinou, difluormethoxyskupinou, trifluormethoxyskupinou, trifluormethylskupinou nebo methylskupinou; a

R^1 a R^2 , mohou být brány odděleně, a nezávisle představují vždy vodík nebo alkylskupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, nebo R^1 a R^2 , brány dohromady, tvoří pěti- nebo šestičlennou azacykloalkylskupinu, přičemž tato azacykloalkylskupina popřípadě obsahuje atom kyslíku;

a jejich proléčiva a farmaceuticky vhodné soli těchto sloučenin a proléčiv.

Další skupinu sloučenin ze skupiny G, kterým se dává přednost, tvoří skupinu E. Do skupiny E spadají sloučeniny, kde

- A představuje skupinu SO_2 ;
- G představuje skupinu R^1R^2 amino nebo aminoskupinu substituovanou Ar a R^{11} ,
- Q představuje skupinu
 -alkylen-O-alkylen- se 2 až 6 atomy uhlíku v první
 1 až 3 atomy uhlíku ve druhé alkylenové části,
 -alkylen- se 4 až 8 atomy uhlíku, která je popří-
 padě substituována až čtyřmi substituenty nezávis-
 le zvolenými ze souboru sestávajícího z fluoru a
 alkylskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku,
 -X-alkylen- se 2 až 5 atomy uhlíku v alkylenové
 části,
 -alkylen-X- s 1 až 5 atomy uhlíku v alkylenové
 části,
 -alkylen-X-alkylen- s 1 až 3 atomy uhlíku v každé z
 alkylenových částí,
 -alkylen-O-X-alkylen- s 2 až 4 atomy uhlíku v
 první a 0 až 3 atomy uhlíku ve druhé alkylenové
 části, nebo
 -alkylen-X-O-alkylen- s 0 až 4 atomy uhlíku v první
 a 1 až 3 atomy uhlíku ve druhé alkylenové části;
- X představuje fenyl-, thienyl-, furyl- nebo thiazolyl-
 skupinu, přičemž zbytek X je popřípadě mono-, di-
 nebo trisubstituován chlorem, fluorem, methoxysku-
 pinou, difluormethoxyskupinou, trifluormethoxy-
 skupinou, trifluormethylskupinou nebo methylsku-
 pinou; a

25.09.00

R^1 a R^2 , mohou být brány odděleně, a nezávisle představují vždy vodík nebo alkylskupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, nebo R^1 a R^2 , brány dohromady, tvoří pěti- nebo šestičlennou azacykloalkylskupinu, přičemž tato azacykloalkyl- skupina popřípadě obsahuje atom kyslíku;

a jejich proléčiva a farmaceuticky vhodné soli těchto sloučenin a proléčiv.

Další skupinu sloučenin ze skupiny A, kterým se dává přednost, tvoří skupinu F. Do skupiny F spadají sloučeniny, kde

A představuje skupinu SO_2 ;

G představuje skupinu Ar, Ar-alkylen s 1 až 2 atomy uhlíku v alkylenové části nebo Ar^1-V-Ar^2 ;

Q představuje skupinu
 -alkylen-O-alkylen- se 2 až 6 atomy uhlíku v první 1 až 3 atomy uhlíku ve druhé alkylenové části,
 -alkylen- se 4 až 8 atomy uhlíku, která je popřípadě substituována až čtyřmi substituenty nezávisle zvolenými ze souboru sestávajícího z fluoru a alkylskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku,
 -X-alkylen- se 2 až 5 atomy uhlíku v alkylenové části,
 -alkylen-X- s 1 až 5 atomy uhlíku v alkylenové části,
 -alkylen-X-alkylen- s 1 až 3 atomy uhlíku v každé z alkylenových částí,
 -alkylen-O-X-alkylen- s 2 až 4 atomy uhlíku v první a 0 až 3 atomy uhlíku ve druhé alkylenové části, nebo

-alkylen-X-O-alkylen- s 0 až 4 atomy uhlíku v první a 1 až 3 atomy uhlíku ve druhé alkylenové části; a

X představuje fenyl-, pyrimidinyl-, pyridyl-, thienyl-, tetrahydrofuryl-, furyl- nebo thiazolylskupinu, přičemž zbytek X je popřípadě mono-, di- nebo tri-substituován chlorem, fluorem, methoxyskupinou, difluormethoxyskupinou, trifluormethoxy- skupinou, trifluormethylskupinou nebo methylskupinou;

a jejich proléčiva a farmaceuticky vhodné soli těchto sloučenin a proléčiv.

Ze skupiny F se dává přednost sloučeninám, které tvoří skupinu FA. Do této skupiny spadají sloučeniny, kde

G představuje skupinu Ar nebo Ar-alkylen s 1 až 2 atomy uhlíku v alkylenové části;

Ar představuje fenyl-, furyl-, thienyl-, pyrrolyl-, oxazolyl-, thiazolyl-, imidazolyl-, pyrazolyl-, isoxazolyl-, pyridyl-, pyridazinyl-, pyrimidinyl-, pyrazinyl-, isothiazolyl-, 1,2,3-triazolyl-, 1,2,4-triazolyl- nebo 1,3,4-thiadiazolylskupinu, z nichž každá je popřípadě substituována na uhlíku nebo na dusíku zbytkem R^1 , R^2 nebo R^3 ;

Ar^4 představuje cyklopentyl-, cyklohexyl-, cykloheptyl-, cyklooktyl-, fenyl-, furyl-, thienyl-, pyrrolyl-, oxazolyl-, thiazolyl-, imidazolyl-, pyrazolyl-, isoxazolyl-, isothiazolyl-, pyridyl-, pyridazinyl-, pyrimidinyl-, pyrazinyl-, pyrrolidinyl-, 1,2,3-triazolyl-, 1,2,4-triazolyl-, pyranyl-, thiomorfolinyl-, piperazinyl-, 1,3,5-triazinyl-, 1,2,4-triazinyl-, 1,2,3-triazinyl-, azepinyl-,

oxepinyl- nebo thiepinylskupinu, z nichž každá je popřípadě mono-, di- nebo trisubstituována na uhlíku nebo na dusíku zbytkem R^{31} , R^{41} nebo R^{51} ;

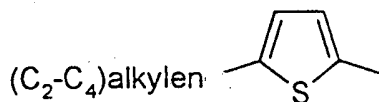
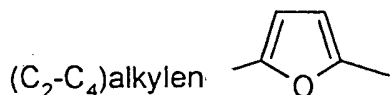
Ar^5 představuje cyklopentyl-, cyklohexyl-, cykloheptyl-, cyklooktyl-, fenyl-, furyl-, thienyl-, pyrrolyl-, oxazolyl-, thiazolyl-, imidazolyl-, pyrazolyl-, isoxazolyl-, isothiazolyl-, pyridyl-, pyridaziny-, pyrimidinyl-, pyrazinyl-, pyrrolidinyl-, 1,2,3--triazolyl-, 1,2,4-triazolyl-, pyranyl-, 1,4-dioxanyl-, thiomorfolinyl-, piperazinyl-, 1,3,5-triazinyl-, 1,2,4-triazinyl-, 1,2,3-triazinyl-, azepinyl-, oxepinyl- nebo thiepinylskupinu, z nichž každá je popřípadě mono-, di- nebo trisubstituována na uhlíku nebo na dusíku zbytkem R^{31} , R^{41} nebo R^{51} ;

Q představuje skupinu -alkylen- s 5 až 7 atomy uhlíku, -alkylen-X-alkylen- s 1 až 2 atomy uhlíku v každé z alkylenových částí, -alkylen-X-O-alkylen- s 1 až 2 atomy uhlíku v každé z alkylenových částí, -alkylenthienyl- se 2 až 4 atomy uhlíku v alkylenové části, -alkylenfuryl- se 2 až 4 atomy uhlíku v alkylenové části nebo -alkylenthiazolyl- se 2 až 4 atomy uhlíku v alkylenové části;

X představuje fenyl-, pyridyl-, pyrimidinyl- nebo thienylskupinu, přičemž zbytek X je popřípadě mono-, di- nebo trisubstituován chlorem, fluorem, methoxyskupinou, difluormethoxyskupinou, trifluormethoxyskupinou, trifluormethylskupinou nebo methylskupinou;

přičemž skupiny -alkylenfuryl- se 2 až 4 atomy uhlíku v alkylenové části a -alkylenthienyl- se 2 až 4 atomy

uhlíku v alkylenové části mají 2,5-substituční konfiguraci, kterou je možno například znázornit následujícími vzorci



a jejich proléčiva a farmaceuticky vhodné soli těchto sloučenin a proléčiv.

Ze skupiny FA se dává přednost sloučeninám, které tvoří skupinu FB. Do této skupiny spadají sloučeniny, kde K představuje methylenkupinu, M představuje skupinu Ar⁴-Ar⁵, Ar⁴-O-Ar⁵ nebo Ar⁴-S-Ar⁵, a Ar představuje fenyl-, pyridyl-, pyrazolyl-, imidazolyl-, pyrimidinyl-, thienyl- nebo thiazolylskupinu, přičemž zbytek Ar je popřípadě mono-, di- nebo trisubstituován na uhlíku nebo dusíku skupinou R³, R⁴ nebo R⁵; a jejich proléčiva a farmaceuticky vhodné soli těchto sloučenin a proléčiv.

Ze skupiny FB se dává přednost sloučeninám, které tvoří skupinu FC. Do této skupiny spadají sloučeniny, kde M představuje skupinu Ar⁴-Ar⁵; Ar představuje fenylskupinu, pyridylskupinu nebo imidazolylskupinu; Ar⁴ představuje fenylskupinu, furylskupinu nebo pyridylskupinu; a Ar⁵ představuje cyklopentyl-, cyklohexyl-, cykloheptyl-, fenyl-, pyridyl-, imidazolyl-, pyrimidinyl-, thienyl-, pyridazinyl-, pyrazinyl-, imidazolyl-, pyrazolyl- nebo thiazolylskupinu, přičemž Ar, Ar⁴ a Ar⁵ jsou popřípadě mono-, di- nebo trisubstituovány na uhlíku nebo dusíku nezávisle chlorem, fluorem, methylskupinou, methoxyskupinou, difluormethoxyskupinou, trifluormethylskupinou nebo trifluormethoxyskupinou; a jejich proléčiva a farmaceuticky vhodné soli těchto sloučenin a proléčiv.

Ze skupiny FC se zvláštní přednost dává sloučeninám, které tvoří skupinu FD. Do této skupiny spadají sloučeniny, kde Q představuje skupinu alkylenskupinu s 5 až 7 atomy uhlíku; a jejich proléčiva a farmaceuticky vhodné soli těchto sloučenin a proléčiv.

Ze skupiny FC se zvláštní přednost dále dává sloučeninám, které tvoří skupinu FE. Do této skupiny spadají sloučeniny, kde Q představuje skupinu $\text{CH}_2\text{-X-CH}_2\text{-}$ a X představuje meta-fenylenskupinu mono- nebo disubstituovanou chlorem, fluorem, methoxyskupinou, difluormethoxyskupinou, trifluormethoxyskupinou, trifluormethylskupinou nebo methylskupinou; a jejich proléčiva a farmaceuticky vhodné soli těchto sloučenin a proléčiv.

Ze skupiny FE se dává přednost sloučeninám, zvoleným ze souboru sestávajícího z (3-(((pyridin-3-sulfonyl)-4-(pyrimidin-5-ylbenzyl)amino)methyl)fenyl)octové kyseliny; (3-(((5-fenylfuran-2-ylmethyl)(pyridin-3-sulfonyl)amino)methyl)fenyl)octové kyseliny; (3-(((pyridin-3-sulfonyl)-(4-pyrimidin-2-ylbenzyl)amino)methyl)fenyl)octové kyseliny, (3-(((pyridin-3-sulfonyl)-(4-thiazol-2-ylbenzyl)amino)methyl)fenyl)octové kyseliny a (3-(((4-pyrazin-2-ylbenzyl)-(pyridin-3-sulfonyl)amino)methyl)fenyl)octové kyseliny a jejich proléčiv a farmaceuticky vhodných solí těchto sloučenin a proléčiv.

Ze skupiny FE se zvláštní přednost dává sloučeninám, kde Ar představuje pyrid-3-ylskupinu; Z představuje karboxyskupinu; M představuje skupinu $\text{Ar}^4\text{-Ar}^5$, kde Ar^4 představuje furylový kruh a Ar^5 představuje fenylskupinu, přičemž uvedený fenylový zbytek je připojen v poloze 5 uvedeného furylového kruhu; a Q představuje skupinu $\text{-CH}_2\text{-X-CH}_2\text{-}$, kde X představuje meta-fenylenskupinu.

Ze skupiny FE se zvláštní přednost dále dává sloučeninám, kde Ar představuje pyrid-3-ylskupinu; Z představuje karboxyskupinu; M představuje skupinu $\text{Ar}^4\text{-Ar}^5$, kde Ar^4 představuje fenylskupinu a Ar^5 představuje pyrimid-2-ylskupinu, přičemž tato pyrimid-2-ylskupina je připojena v poloze 4 uvedené fenylskupiny; a Q představuje skupinu $\text{-CH}_2\text{-X-CH}_2\text{-}$, kde X představuje meta-fenylenskupinu.

Ze skupiny FE se zvláštní přednost dále dává sloučeninám, kde Ar představuje pyrid-3-ylskupinu; Z představuje karboxyskupinu; M představuje skupinu $\text{Ar}^4\text{-Ar}^5$, kde Ar^4 představuje fenylskupinu a Ar^5 představuje thiazol-2-ylskupinu, přičemž tato thiazol-2-ylskupina je připojena v poloze 4 uvedené fenylskupiny; a Q představuje skupinu $\text{-CH}_2\text{-X-CH}_2\text{-}$, kde X představuje meta-fenylenskupinu.

Ze skupiny FE se zvláštní přednost dále dává sloučeninám, kde Ar představuje pyrid-3-ylskupinu; Z představuje karboxyskupinu; M představuje skupinu $\text{Ar}^4\text{-Ar}^5$, kde Ar^4 představuje fenylskupinu a Ar^5 představuje pyrimid-5-ylskupinu, přičemž tato pyrimid-5-ylskupina je připojena v poloze 4 uvedené fenylskupiny; a Q představuje skupinu $\text{-CH}_2\text{-X-CH}_2\text{-}$, kde X představuje meta-fenylenskupinu.

Ze skupiny FE se zvláštní přednost dále dává sloučeninám, kde Ar představuje pyrid-3-ylskupinu; Z představuje karboxyskupinu; M představuje skupinu $\text{Ar}^4\text{-Ar}^5$, kde Ar^4 představuje fenylskupinu a Ar^5 představuje pyrazin-2-ylskupinu, přičemž tato pyrazin-2-ylskupina je připojena v poloze 4 uvedené fenylskupiny; a Q představuje skupinu $\text{-CH}_2\text{-X-CH}_2\text{-}$, kde X představuje meta-fenylenskupinu.

Ze skupiny FC dává přednost sloučeninám, které tvoří skupinu G. Do této skupiny spadají sloučeniny, kde Q představuje skupinu -alkylenthienyl- se 2 až 4 atomy uhlíku

v alkylenové části, -alkylenfuryl- se 2 až 4 atomy uhlíku v alkylenové části nebo -alkylenthiazolyl- se 2 až 4 atomy uhlíku v alkylenové části a jejich proléčiva a farmaceuticky vhodné soli těchto sloučenin a proléčiv.

Ze skupiny G se zvláštní přednost dává 5-(3-((pyridin-3-sulfonyl)(4-thiazol-2-ylbenzyl)amino)propyl)thiofen-2-karboxylové kyselině.

Ze skupiny G se zvláštní přednost dává sloučeninám, kde Q představuje n-propylenylskupinu; X představuje thienylskupinu; Z představuje karboxyskupinu; Ar představuje 3-pyridylskupinu; Ar⁴ představuje fenylskupinu; a Ar⁵ představuje 2-thiazolylskupinu, přičemž tato 2-thiazolylskupina je připojena v poloze 4 uvedené fenylskupiny a jejich proléčivům a farmaceuticky vhodným solím těchto sloučenin a proléčiv.

Ze skupiny FC zvláštní přednost dává sloučeninám, které tvoří skupinu H. Do této skupiny spadají sloučeniny, kde Q představuje skupinu -CH₂-X-O-CH₂-; Ar⁴ představuje fenylskupinu nebo pyridylskupinu, přičemž tato fenylskupina a pyridylskupina jsou popřípadě substituovány chlorem, fluorem, methoxyskupinou, difluormethoxyskupinou, trifluormethoxyskupinou, trifluoromethylskupinou a methylskupinou; a X představuje meta-fenylenskupinu; a jejich proléčiva a farmaceuticky vhodné soli těchto sloučenin a proléčiv.

Ze skupiny H se dává přednost (3-(((4-cyklohexylbenzyl)(pyridin-3-sulfonyl)amino)methyl)fenoxy)octové kyselině; (3-(((pyridin-3-sulfonyl)-(4-pyridin-2-ylbenzyl)amino)methyl)fenoxy)octové kyselině; (3-(((pyridin-3-sulfonyl)-(4-pyridin-3-ylbenzyl)amino)methyl)fenoxy)octové kyselině; (3-(((pyridin-3-sulfonyl)-(4-pyridin-4-ylbenzyl)amino)methyl)fenoxy)octové kyselině a (3-(((pyridin-

-3-sulfonyl)-(4-thiazol-2-ylbenzyl)amino)methyl)fenoxy)-
octové kyselině.

Ze skupiny H se zvláštní přednost dává sloučeninám, kde Ar představuje pyrid-3-ylskupinu; Z představuje karboxyskupinu; Ar⁴ představuje fenylskupinu a Ar⁵ představuje cyklohexylskupinu, přičemž uvedená cyklohexylskupina je připojena v poloze 4 uvedeného fenylového kruhu; jejich farmaceuticky vhodným solím a proléčivům těchto sloučenin a farmaceuticky vhodných solí.

Ze skupiny H se zvláštní přednost dále dává sloučeninám, kde Ar představuje pyrid-3-ylskupinu; Z představuje karboxyskupinu; Ar⁴ představuje fenylskupinu a Ar⁵ představuje thiazol-2-ylskupinu, přičemž uvedená thiazol-2-ylskupina je připojena v poloze 4 uvedeného fenylového kruhu; jejich farmaceuticky vhodným solím a proléčivům těchto sloučenin a farmaceuticky vhodných solí.

Ze skupiny H se zvláštní přednost dále dává sloučeninám, kde Ar představuje pyrid-3-ylskupinu; Z představuje karboxyskupinu; Ar⁴ představuje fenylskupinu a Ar⁵ představuje 2-pyridylskupinu, přičemž uvedená 2-pyridylskupina je připojena v poloze 4 uvedeného fenylového kruhu; jejich farmaceuticky vhodným solím a proléčivům těchto sloučenin a farmaceuticky vhodných solí.

Ze skupiny H se zvláštní přednost dále dává sloučeninám, kde Ar představuje pyrid-3-ylskupinu; Z představuje karboxyskupinu; Ar⁴ představuje fenylskupinu a Ar⁵ představuje 3-pyridylskupinu, přičemž uvedená 3-pyridylskupina je připojena v poloze 4 uvedeného fenylového kruhu; jejich farmaceuticky vhodným solím a proléčivům těchto sloučenin a farmaceuticky vhodných solí.

Ze skupiny H se zvláštní přednost dále dává sloučeninám, kde Ar představuje pyrid-3-ylskupinu; Z představuje karboxyskupinu; Ar⁴ představuje fenylskupinu a Ar⁵ představuje 4-pyridylskupinu, přičemž uvedená 4-pyridylskupina je připojena v poloze 4 uvedeného fenylového kruhu; jejich farmaceuticky vhodným solím a proléčivům těchto sloučenin a farmaceuticky vhodných solí.

Ze skupiny FA se dává přednost sloučeninám, které tvoří skupinu I. Do skupiny I spadají sloučeniny, kde K představuje methylenskupinu; G představuje Ar; Ar představuje fenyl-, pyridaziny-, pyrazolyl-, pyraziny-, pyridyl-, imidazolyl-, pyrimidinyl-, thienyl- nebo thiazolylskupinu, přičemž Ar je popřípadě mono-, di- nebo trisubstituován R³, R⁴ nebo R⁵; a M představuje skupinu Ar³, kde Ar³ představuje cyklopentyl-, cyklohexyl-, fenyl-, thienyl-, pyridaziny-, pyrimidinyl-, pyraziny-, indolyl-, benzofuryl-, benzo(b)thienyl-, benzoxazolyl-, benzthiazolyl-, chinolyl-, isochinolyl-, naftyl-, tetralinyl-, 2H-1-benzopyranyl- nebo 1,4-benzodioxanylskupinu a je popřípadě mono-, di- nebo trisubstituován R³¹, chlorem, fluorem, methylskupinou, methoxyskupinou, difluormethoxyskupinou, trifluormethylskupinou nebo trifluormethoxyskupinou; jejich proléčiva a farmaceuticky vhodné soli těchto sloučenin a proléčiv.

Ze skupiny I se zvláštní přednost dává (3-(((2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-ylmethyl)(pyridin-3-sulfonyl)amino)methyl)fenyl)octové kyselině a (3-((benzofuran-2-ylmethyl(pyridin-3-sulfonyl)amino)methyl)fenyl)octové kyselině.

Ze skupiny I se zvláštní přednost dává sloučeninám, kde Ar představuje pyrid-3-ylskupinu; Z představuje karboxyskupinu; M představuje 6-(1,4-benzodioxanyl)skupinu; a Q představuje skupinu -CH₂-X-CH₂-, kde X představuje meta-

-fenylenskupinu; jejich proléčivům a farmaceuticky vhodným solím těchto sloučenin a proléčiv.

Ze skupiny I se zvláštní přednost dále dává sloučeninám, kde Ar představuje pyrid-3-ylskupinu; Z představuje karboxyskupinu; M představuje 2-benzofurylskupinu; a Q představuje skupinu $-\text{CH}_2-\text{X}-\text{CH}_2-$, kde X představuje meta-fenylenskupinu; jejich proléčivům a farmaceuticky vhodným solím těchto sloučenin a proléčiv.

Ze skupiny I se dále zvláštní přednost dává sloučeninám, které tvoří skupinu J. Do této skupiny spadají sloučenin, kde Ar představuje fenyl-, pyridyl- nebo imidazolylskupinu, přičemž tato fenyl-, pyridyl- a imidazolylskupina je popřípadě substituována nezávisle chlorem, fluorem, methylskupinou, methoxyskupinou, difluormethoxyskupinou, trifluormethylskupinou nebo trifluormethoxyskupinou; Ar^3 představuje fenylskupinu substituovanou R^{31} , kde R^{31} představuje alkylskupinu s 1 až 7 atomy uhlíku, mono-N- nebo di-N,N-alkylaminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v každé z alkylových částí nebo alkoxyskupinu s 1 až 5 atomy uhlíku, přičemž uvedená alkylskupina s 1 až 7 atomy uhlíku nebo alkoxyskupina s 1 až 5 atomy uhlíku je popřípadě mono-, di- nebo trisubstituována hydroxyskupinou nebo fluorem a Ar^3 je popřípadě dále mono- nebo disubstituován chlorem, fluorem, methylskupinou, methoxyskupinou, difluormethoxyskupinou, trifluormethoxyskupinou nebo trifluormethylskupinou; jejich proléčiva a farmaceuticky vhodné soli těchto sloučenin a proléčiv.

Ze skupiny J se dává přednost sloučeninám, které tvoří skupinu K. Do skupiny K spadají sloučeniny, kde Q představuje alkylenskupinu s 5 až 7 atomy uhlíku, jejich proléčiva a farmaceuticky vhodné soli těchto sloučenin a proléčiv.

Ze skupiny J se dále dává přednost sloučeninám, které tvoří skupinu L. Do skupiny L spadají sloučeniny, kde Q představuje skupinu $-\text{CH}_2-\text{X}-\text{CH}_2-$, kde X představuje fenylskupinu popřípadě mono-, di- nebo trisubstituovanou chlorem, fluorem, methoxyskupinou, difluormethoxyskupinou, tri-fluormethoxyskupinou, trifluormethylskupinou nebo methylskupinou, jejich proléčiva a farmaceuticky vhodné soli těchto sloučenin a proléčiv.

Ze skupiny L se zvláštní přednost dává (3-(((4-butylbenzyl)(pyridin-3-sulfonyl)amino)methyl)fenyl)-octové kyselině; (3-((benzensulfonyl-(4-butylbenzyl)amino)methyl)fenyl)octové kyselině; (3-(((4-butylbenzyl)-(1-methyl-1H-imidazol-4-sulfonyl)amino)methyl)fenyl)-octové kyselině a (3-(((4-dimethylaminobenzyl)(pyridin-3-sulfonyl)amino)methyl)fenyl)octové kyselině.

Ze skupiny L se zvláštní přednost dává sloučeninám, kde Ar představuje pyrid-3-ylskupinu; Z představuje karboxyskupinu; M představuje fenylskupinu substituovanou v poloze 4 n-butylskupinou; a Q představuje skupinu $-\text{CH}_2-\text{X}-\text{CH}_2-$, kde X představuje meta-fenylenskupinu, jejich proléčivům a farmaceuticky vhodným solím těchto sloučenin a proléčiv.

Ze skupiny L se zvláštní přednost dále dává sloučeninám, kde Ar představuje fenylskupinu; Z představuje karboxyskupinu; M představuje fenylskupinu substituovanou v poloze 4 n-butylskupinou; a Q představuje skupinu $-\text{CH}_2-\text{X}-\text{CH}_2-$, kde X představuje meta-fenylenskupinu, jejich proléčivům a farmaceuticky vhodným solím těchto sloučenin a proléčiv.

Ze skupiny L se zvláštní přednost dále dává sloučeninám, kde Ar představuje 4-(1-methylimidazolyl)skupinu; Z představuje karboxyskupinu; M představuje

fenylskupinu substituovanou v poloze 4 n-butylskupinou; a Q představuje skupinu $-\text{CH}_2-\text{X}-\text{CH}_2-$, kde X představuje meta-fenylenskupinu, jejich proléčivům a farmaceuticky vhodným solím těchto sloučenin a proléčiv.

Ze skupiny L se zvláštní přednost dále dává sloučeninám, kde Ar představuje pyrid-3-ylskupinu; Z představuje karboxyskupinu; M představuje fenylskupinu substituovanou v poloze 4 dimethylaminoskupinou; a Q představuje skupinu $-\text{CH}_2-\text{X}-\text{CH}_2-$, kde X představuje meta-fenylenskupinu, jejich proléčivům a farmaceuticky vhodným solím těchto sloučenin a proléčiv.

Ze skupiny J se dále dává přednost sloučeninám, kde Q představuje -alkylenthienyl- se 2 až 4 atomy uhlíku v alkylenové části, -alkylenfuryl- se 2 až 4 atomy uhlíku v alkylenové části nebo -alkylenthiazolyl- se 2 až 4 atomy uhlíku v alkylenové části, a jejich proléčivům a farmaceuticky vhodným solím těchto sloučenin a proléčiv.

Ze skupiny J se dává přednost sloučeninám, které tvoří skupinu M. Do skupiny M spadají sloučeniny, kde Q představuje skupinu -alkylen-X-O-alkylen- s 1 až 2 atomy uhlíku v každé z alkylenových částí a X představuje meta-fenylenskupinu, která je popřípadě mono-, di- nebo trisubstituována chlorem, fluorem, methoxyskupinou, difluor-methoxyskupinou, trifluoromethoxyskupinou, trifluormethylskupinou nebo methylskupinou, a jejich proléčiva a farmaceuticky vhodné soli těchto sloučenin a proléčiv.

Ze skupiny M se zvláštní přednost dává (3-(((4-dimethylaminobenzyl)(pyridin-3-sulfonyl)amino)methyl)-fenoxy)octové kyselině a (3-(((4-terc.butylbenzyl)(pyridin-3-sulfonyl)amino)methyl)fenoxy)octové kyselině.

Ze skupiny M se zvláštní přednost dává sloučeninám, kde Ar představuje pyrid-3-ylskupinu; Z představuje karboxyskupinu; M představuje fenylskupinu substituovanou v poloze 4 dimethylaminoskupinou; a Q představuje skupinu $-\text{CH}_2-\text{X}-\text{O}-\text{CH}_2-$, kde X představuje meta-fenylenskupinu, jejich proléčivům a farmaceuticky vhodným solím těchto sloučenin a proléčiv.

Ze skupiny M se zvláštní přednost dále dává sloučeninám, kde Ar představuje pyrid-3-ylskupinu; Z představuje karboxyskupinu; M představuje fenylskupinu substituovanou v poloze 4 terc.butylskupinou; a Q představuje skupinu $-\text{CH}_2-\text{X}-\text{O}-\text{CH}_2-$, kde X představuje meta-fenylenskupinu, jejich proléčivům a farmaceuticky vhodným solím těchto sloučenin a proléčiv.

Ze skupiny FA se dále dává přednost sloučeninám, které tvoří skupinu N. Do této skupiny spadají sloučeniny, kde G představuje skupinu Ar; K představuje alkylenskupinu se 2 až 4 atomy uhlíku nebo n-propenylenskupinu; Ar představuje fenyl-, pyrazolyl-, pyridaziny-, pyraziny-, pyridyl-, imidazolyl-, pyrimidiny-, thienyl- nebo thiazolylskupinu, přičemž Ar je popřípadě mono-, di- nebo trisubstituován zbytkem R^3 , R^4 nebo R^5 ; a M představuje skupinu Ar^3 popřípadě mono-, di- nebo trisubstituovanou chlorem, fluorem, methylskupinou, methoxyskupinou, difluormethoxyskupinou, trifluormethoxyskupinou nebo trifluormethylskupinou, jejich proléčiva a farmaceuticky vhodné soli těchto sloučenin a proléčiv.

Ze skupiny N se zvláštní přednost dává trans-(3-(((3-(3,5-dichlorfenyl)allyl)(pyridin-3-sulfonyl)amino)-methyl)fenyl)octové kyselině.

Ze skupiny N se zvláštní přednost dává sloučeninám, kde K představuje trans-n-propenylen, skupina M je vázána v poloze 1 této n-propylenskupiny a uvedený atom dusíku ke vázán v poloze 3 této n-propylenskupiny; Ar představuje pyrid-3-ylskupinu; M představuje fenylskupinu, která je disubstituována chlorem v polohách 3 a 5; Z představuje karboxyskupinu; a Q představuje skupinu $-\text{CH}_2-\text{X}-\text{CH}_2-$, kde X představuje meta-fenylenskupinu, jejich proléčivům a farmaceuticky vhodným solím těchto sloučenin a proléčiv.

Ze skupiny N se dává přednost sloučeninám, které tvoří skupinu O. Do skupiny O spadají sloučeniny, kde Ar^3 představuje fenylskupinu popřípadě substituovanou chlorem, fluorem, methylskupinou, methoxyskupinou, difluormethoxyskupinou, trifluormethoxyskupinou nebo trifluormethylskupinou, jejich proléčiva a farmaceuticky vhodné soli těchto sloučenin a proléčiv.

Ze skupiny O se dává přednost sloučeninám, které tvoří skupinu P. Do skupiny P spadají sloučeniny, kde Q představuje alkylenskupinu s 5 až 7 atomy uhlíku, jejich proléčiva a farmaceuticky vhodné soli těchto sloučenin a proléčiv.

Ze skupiny O se dále dává přednost sloučeninám, které tvoří skupinu Q. Do skupiny Q spadají sloučeniny, kde Q představuje skupinu $-\text{CH}_2-\text{X}-\text{CH}_2-$, kde X představuje meta-fenylenskupinu, jejich proléčiva a farmaceuticky vhodné soli těchto sloučenin a proléčiv.

Ze skupiny O se dále dává přednost sloučeninám, které tvoří skupinu R. Do skupiny R spadají sloučeniny, kde Q představuje skupinu $-\text{alkylen}-\text{X}-$ se 2 až 4 atomy uhlíku v alkylenové části, kde X představuje furylskupinu, thienyl-

skupinu nebo thiazolylskupinu, jejich proléčiva a farmaceuticky vhodné soli těchto sloučenin a proléčiv.

Ze skupiny O se dále dává přednost sloučeninám, které tvoří skupinu S. Do skupiny S spadají sloučeniny, kde Q představuje skupinu -alkylen-X-O-alkylen- se 1 až 2 atomy uhlíku v každé z alkylenových částí, kde X představuje meta-fenylenskupinu, jejich proléčiva a farmaceuticky vhodné soli těchto sloučenin a proléčiv.

Ze skupiny FA se dále dává přednost sloučeninám, které tvoří skupinu T. Do skupiny T spadají sloučeniny, kde G představuje skupinu Ar; K představuje thioethylenskupinu nebo oxyethylenskupinu; Ar představuje fenyl-, pyrazolyl-, pyridazinyll-, pyrazinyll-, pyridyl-, imidazolyl-, pyrimidinyl-, thienyl-, nebo thiazolylskupinu, přičemž Ar je popřípadě substituován až třemi zbytky R^3 , R^4 nebo R^5 ; a M představuje skupinu Ar^3 , která je popřípadě mono-, di- nebo trisubstituována chlorem, fluorem, methylskupinou, difluormethoxyskupinou, trifluormethoxyskupinou nebo trifluormethylskupinou, jejich proléčiva a farmaceuticky vhodné soli těchto sloučenin a proléčiv.

Ze skupiny T se dává přednost sloučeninám, které tvoří skupinu U. Do skupiny U spadají sloučeniny, kde Ar^3 představuje fenylskupinu, jejich proléčiva a farmaceuticky vhodné soli těchto sloučenin a proléčiv.

Ze skupiny U se dává přednost sloučeninám, které tvoří skupinu V. Do skupiny V spadají sloučeniny, kde Y představuje alkylenskupinu s 5 až 7 atomy uhlíku, jejich proléčiva a farmaceuticky vhodné soli těchto sloučenin a proléčiv.

Ze skupiny U se dále dává přednost sloučeninám, které tvoří skupinu W. Do skupiny W spadají sloučeniny, kde Q představuje skupinu $-\text{CH}_2-\text{X}-\text{CH}_2-$, kde X představuje meta-fenylenskupinu, jejich proléčiva a farmaceuticky vhodné soli těchto sloučenin a proléčiv.

Ze skupiny U se dále dává přednost sloučeninám, které tvoří skupinu X. Do skupiny X spadají sloučeniny, kde Q představuje skupinu -alkylen-X- se 2 až 4 atomy uhlíku v alkylenové části, kde X představuje furylskupinu, thienylskupinu nebo thiazolylskupinu, jejich proléčiva a farmaceuticky vhodné soli těchto sloučenin a proléčiv.

Ze skupiny U se dále dává přednost sloučeninám, které tvoří skupinu Y. Do skupiny Y spadají sloučeniny, kde Q představuje skupinu -alkylen-X-O-alkylen- s 1 až 2 atomy uhlíku v každé z alkylenových částí, kde X představuje meta-fenylenskupinu, jejich proléčiva a farmaceuticky vhodné soli těchto sloučenin a proléčiv.

Ze skupiny Y se zvláštní přednost dává (3-(((2-(3,5-dichlorfenoxy)ethyl)(pyridin-3-sulfonyl)amino)methyl)-fenoxy)octové kyselině.

Ze skupiny Y se zvláštní přednost dále dává sloučeninám, kde K představuje ethylenyloxyskupinu; skupina M je připojena k atomu kyslíku této ethylenyloxyskupiny a uvedený atom dusíku je vázán v poloze 2 této ethylenyloxyskupiny; Ar představuje pyrid-3-ylskupinu; M představuje fenylskupinu, která je 3,5-disubstituována chlorem; Z představuje karboxyskupinu; a Q představuje skupinu $-\text{CH}_2-\text{X}-\text{O}-\text{CH}_2-$, kde X představuje druhý fenylový kruh a uvedené skupiny CH_2 a OCH_2 na tomto fenylovém kruhu jsou ve vzájemné poloze meta, jejich proléčivům a farmaceuticky vhodným solím těchto sloučenin a proléčiv.

Ze sloučenin obecného vzorce I se dále dává přednost sloučeninám, které tvoří skupinu Z. Do skupiny Z spadají sloučeniny, kde B představuje skupinu CH, jejich proléčiva a farmaceuticky vhodné soli těchto sloučenin a proléčiv.

Ze skupiny Z se dává přednost sloučeninám, kde A představuje skupinu CO; G představuje skupinu Ar; K představuje methylenyl-, propylenyl-, propenylenyl- nebo oxyethylenylskupinu; M představuje skupinu Ar³ nebo Ar⁴-Ar⁵; Ar³ představuje fenylskupinu nebo pyridylskupinu; Ar⁴ představuje fenyl-, thienyl-, pyridyl- nebo furylskupinu; Ar⁵ představuje cykloalkylskupinu s 5 až 7 atomy uhlíku, fenyl-, pyridyl-, imidazolyl-, pyrimidinyl-, thienyl-, pyridazinyl-, pyrazinyl, imidazolyl-, pyrazolyl- nebo thiazolylskupinu; Ar představuje fenyl-, pyrazolyl-, pyridazinyl-, pyrazinyl-, pyridyl-, imidazolyl-, pyrimidinyl-, thienyl- nebo thiazolylskupinu, přičemž Ar, Ar³, Ar⁴ a Ar⁵ jsou popřípadě substituovány nezávisle až třemi chlory, fluory, methylskupinami, difluormethoxyskupinami, trifluormethoxyskupinami nebo trifluormethylskupinami, jejich proléčivům a farmaceuticky vhodným solím těchto sloučenin a proléčiv.

Ze skupiny Z se zvláštní přednost dále dává sloučeninám, kde A představuje skupinu CO; G představuje skupinu Ar; K představuje methylenyl-, propylenyl-, propenylenyl- nebo oxyethylenylskupinu; M představuje skupinu Ar³ nebo Ar⁴-Ar⁵; Ar³ představuje fenylskupinu nebo pyridylskupinu; Ar⁴ představuje fenyl-, thienyl-, pyridyl- nebo furylskupinu; Ar⁵ představuje cykloalkylskupinu s 5 až 7 atomy uhlíku, fenyl-, pyridyl-, imidazolyl-, pyrimidinyl-, thienyl-, pyridazinyl-, pyrazinyl, imidazolyl-, pyrazolyl- nebo thiazolylskupinu; Ar představuje fenyl-, pyrazolyl-, pyridazinyl-, pyrazinyl-, pyridyl-, imidazolyl-, pyrimidinyl-, thienyl- nebo thiazolylskupinu, přičemž Ar, Ar³,

Ar⁴ a Ar⁵ jsou popřípadě substituovány nezávisle až třemi chlory, fluory, methylskupinami, difluormethoxyskupinami, trifluormethoxyskupinami nebo trifluormethylskupinami, jejich proléčivům a farmaceuticky vhodným solím těchto sloučenin a proléčiv.

Dále se je předmětem vynálezu způsob léčeni obratlovce, například savce, postiženého stavem projevujícím se nízkou kostní hmotou, jehož podstata spočívá v tom, že se obratlovci, například savci, postiženému stavem, který se projevuje nízkou kostní hmotou, podává terapeuticky účinné množství sloučeniny obecného vzorce I, jejího proléčiva nebo farmaceuticky vhodné soli této sloučeniny nebo proléčiva. Tímto způsobem se přednostně léčí ženy po menopauze a muži nad 60 let. Tohoto způsobu je také možno použít pro léčení pacientů bez ohledu na věk, kteří mají významně sníženou kostní hmotu, tj. směrodatná odchylka $\geq 1,5$ pod normální hladinou v mládí.

Ještě dalším předmětem tohoto vynálezu jsou způsoby léčení osteoporosy, zlomenin kostí, osteotomie nebo ztráty kosti spojené s periodontitis nebo indukce zarůstání protézy u obratlovce, například savce (včetně člověka), jehož podstata spočívá v tom, že se obratlovci trpícím osteoporosou, zlomeninou kosti, osteotomií, ztrátou kosti spojenou s periodontitis nebo zarůstáním protézy podá sloučenina obecného vzorce I, její proléčivo nebo farmaceuticky vhodná sůl této sloučeniny nebo proléčiva v množství účinném pro léčení osteoporosy, zlomeniny kosti, osteotomie, ztráty kosti spojené s periodontitis nebo zarůstání protézy.

Ještě dalším předmětem vynálezu je způsob léčení osteoporosy u obratlovce, například savce (včetně člověka), jehož podstata spočívá v tom, že se obratlovci trpícím osteoporosou podá sloučenina obecného vzorce I, její

proléčivo nebo farmaceuticky vhodná sůl této sloučeniny nebo proléčiva v množství účinném pro léčení osteoporosy.

Ještě dalším předmětem vynálezu je způsob ošetřování osteotomie u obratlovce, například savce (včetně člověka), jehož podstata spočívá v tom, že se obratlovcí, například savci s osteotomií, podá sloučenina obecného vzorce I, její proléčivo nebo farmaceuticky vhodná sůl této sloučeniny nebo proléčiva v množství obnovujícím výstavbu kosti, přičemž toto množství sloučeniny obecného vzorce I, jejího proléčiva nebo farmaceuticky vhodné soli této sloučeniny nebo proléčiva obnovující výstavbu kosti je dostatečné pro obnovení kosti v oblasti kostních defektů, které jsou následkem osteomie. V jednom provedení se sloučenina obecného vzorce I, její proléčivo nebo farmaceuticky vhodná sůl této sloučeniny nebo proléčiva podává lokálně na místo osteotomie.

Ještě dalším předmětem vynálezu je způsob léčení ztráty alveolární nebo mandibulární kosti u obratlovce, například savce (včetně člověka), při němž se obratlovcí trpícímu ztrátou alveolární nebo mandibulární kosti podá sloučenina obecného vzorce I, její proléčivo nebo farmaceuticky vhodná sůl této sloučeniny nebo proléčiva v množství účinném pro léčení ztráty alveolární nebo mandibulární kosti.

Ještě dalším předmětem vynálezu je způsob léčení ztráty kosti spojené s periodontitis u obratlovce, například savce (včetně člověka), jehož podstata spočívá v tom, že se obratlovcí trpícímu ztrátou kosti spojenou s periodontitis podává sloučenina obecného vzorce I, její proléčivo nebo farmaceuticky vhodná sůl této sloučeniny nebo proléčiva v množství účinném pro léčení ztráty kosti spojené s periodontitis.

Ještě dalším předmětem vynálezu je způsob léčení juvenilního idiopatického úbytku kostní hmoty, jehož podstata spočívá v tom, že se dítěti trpícímu juvenilním idiopatickým úbytkem kostní hmoty podává sloučenina obecného vzorce I, její proléčivo nebo farmaceuticky vhodná sůl této sloučeniny nebo proléčiva v množství účinném pro léčení juvenilního idiopatického úbytku kostní hmoty.

Ještě dalším předmětem vynálezu je způsob léčení sekundární osteoporosy, jako je osteoporosa indukovaná glukokortikoidy, osteoporosa indukovaná hyperthyroidismem, osteoporosa indukovaná imobilizací, osteoporosa indukovaná heparinem nebo osteoporosa indukovaná potlačením imunity u obratlovce, jako savce (včetně člověka), jehož podstata spočívá v tom, že se obratlovci trpícímu sekundární osteoporosou podává sloučenina obecného vzorce I, její proléčivo nebo farmaceuticky vhodná sůl této sloučeniny nebo proléčiva v množství účinném pro léčení sekundární osteoporosy.

Ještě dalším předmětem vynálezu je způsob léčení osteoporosy indukované glukokortikoidy u obratlovce, například savce (včetně člověka), jehož podstata spočívá v tom, že se obratlovci trpícímu osteoporosou indukovanou glukokortikoidem podává sloučenina obecného vzorce I, její proléčivo nebo farmaceuticky vhodná sůl této sloučeniny nebo proléčiva v množství účinném pro léčení osteoporosy indukované glukokortikoidy.

Ještě dalším předmětem vynálezu je způsob léčení osteoporosy indukované hyperthyroidismem u obratlovce, například savce (včetně člověka), jehož podstata spočívá v tom, že se obratlovci, například savci, trpícímu osteoporosou indukovanou hyperthyroidismem, podává sloučenina obecného vzorce I, její proléčivo nebo farmaceuticky vhodná

25.09.00

sůl této sloučeniny nebo proléčiva v množství účinném pro léčení osteoporosy indukované hyperthyroidismem.

Ještě dalším předmětem vynálezu je způsob léčení osteoporosy indukované imobilizací u obratlovce, například savce (včetně člověka), jehož podstata spočívá v tom, že se obratlovci, například savci, trpícímu osteoporosou indukovanou imobilizací, podává sloučenina obecného vzorce I, její proléčivo nebo farmaceuticky vhodná sůl této sloučeniny nebo proléčiva v množství účinném pro léčení osteoporosy indukované imobilizací.

Ještě dalším předmětem vynálezu je způsob léčení osteoporosy indukované heparinem u obratlovce, například savce (včetně člověka), jehož podstata spočívá v tom, že se obratlovci, například savci, trpícímu osteoporosou indukovanou heparinem podává sloučenina obecného vzorce I, její proléčivo nebo farmaceuticky vhodná sůl této sloučeniny nebo proléčiva v množství účinném pro léčení osteoporosy indukované heparinem.

Ještě dalším předmětem vynálezu je způsob léčení osteoporosy indukované potlačením imunity u obratlovce, například savce (včetně člověka), jehož podstata spočívá v tom, že se obratlovci, například savci, trpícímu osteoporosou indukovanou potlačením imunity podává sloučenina obecného vzorce I, její proléčivo nebo farmaceuticky vhodná sůl této sloučeniny nebo proléčiva v množství účinném pro léčení osteoporosy indukované potlačením imunity.

Ještě dalším předmětem vynálezu je způsob léčení zlomenin kostí u obratlovce, například savce (včetně člověka), jehož podstata spočívá v tom, že se obratlovci, například savci, který utrpěl zlomeninu kosti, podává sloučenina obecného vzorce I, její proléčivo nebo farmaceuticky vhodná

25.09.00

sůl této sloučeniny nebo proléčiva v množství účinném pro léčení zlomenin kostí. V jednom provedení tohoto způsobu léčení zlomenin kostí se sloučenina obecného vzorce I, její proléčivo nebo farmaceuticky vhodná sůl této sloučeniny nebo proléčiva podává lokálně na místo zlomeniny kosti. V jiném provedení tohoto způsobu se sloučenina obecného vzorce I, její proléčivo nebo farmaceuticky vhodná sůl této sloučeniny nebo proléčiva podávají systemicky.

Ještě dalším předmětem vynálezu je způsob urychlování hojení kostí po rekonstrukci obličeje nebo rekonstrukci horní nebo dolní čelisti u obratlovce, například savce (včetně člověka), jehož podstata spočívá v tom, že se obratlovci, například savci, který prodělal rekonstrukci obličeje nebo rekonstrukci horní nebo dolní čelisti podává sloučenina obecného vzorce I, její proléčivo nebo farmaceuticky vhodná sůl této sloučeniny nebo proléčiva v množství účinném pro urychlení hojení kostí. V jednom provedení tohoto způsobu se sloučenina obecného vzorce I, její proléčivo nebo farmaceuticky vhodná sůl této sloučeniny nebo proléčiva podává lokálně na místo rekonstrukce kosti.

Ještě dalším předmětem vynálezu je způsob indukce zarůstání protézy u obratlovce, například savce (včetně člověka), jehož podstata spočívá v tom, že se obratlovci, například savci, podává sloučenina obecného vzorce I, její proléčivo nebo farmaceuticky vhodná sůl této sloučeniny nebo proléčiva v množství účinném pro zarůstání protézy.

Ještě dalším předmětem vynálezu je způsob indukce vertebrální synostosy u obratlovce, například savce (včetně člověka), jehož podstata spočívá v tom, že se obratlovci, například savci, který prodělal operaci za účelem synostosy páteře, podává terapeuticky účinné množství sloučeniny

25.09.00

obecného vzorce I, jejího proléčiva nebo farmaceuticky vhodné soli této sloučeniny nebo proléčiva.

Ještě dalším předmětem vynálezu je způsob podporování růstu dlouhých kostí u obratlovce, například savce (včetně člověka), jehož podstata spočívá v tom, že se obratlovci, například savci, trpícímu nedostatečnou velikostí dlouhé kosti, podá sloučenina obecného vzorce I, její proléčivo nebo farmaceuticky vhodná sůl této sloučeniny nebo proléčiva v množství podporujícím růst dlouhé kosti.

Ještě dalším předmětem vynálezu je způsob posilování kostního štěpu u obratlovce, například savce (včetně člověka), jehož podstata spočívá v tom, že se obratlovci, například savci, který obržel kostní štěp, podá sloučenina obecného vzorce I, její proléčivo nebo farmaceuticky vhodná sůl této sloučeniny nebo proléčiva v množství posilujícím kostní štěp. Kromě toho je sloučeninu obecného vzorce I, její proléčivo nebo farmaceuticky vhodnou sůl této sloučeniny nebo proléčiva možno použít jako alternativu kostního štěpu. V jednom provedení tohoto způsobu se sloučenina obecného vzorce I, její proléčivo nebo farmaceuticky vhodná sůl této sloučeniny nebo proléčiva podává lokálně na místo kostního štěpu. Podle jiného provedení tohoto způsobu se sloučenina obecného vzorce I, její proléčivo nebo farmaceuticky vhodná sůl této sloučeniny nebo proléčiva podává injekčně přímo ke kosti nebo přímo aplikuje na povrch kosti.

Přednostní denní dávka sloučeniny obecného vzorce I, jejího proléčiva nebo farmaceuticky vhodné soli této sloučeniny nebo proléčiva leží v rozmezí 0,001 až 100 mg/kg. Zvláště přednostní denní dávka sloučeniny obecného vzorce I, jejího proléčiva nebo farmaceuticky vhodné soli této sloučeniny nebo proléčiva leží v rozmezí od 0,01 do 10 mg/kg.

25.09.00

Předmětem vynálezu je farmaceutická kompozice, jejíž podstata spočívá v tom, že obsahuje terapeuticky účinné množství sloučeniny obecného vzorce I, jejího proléčiva nebo farmaceuticky vhodné soli této sloučeniny nebo proléčiva a farmaceuticky vhodný nosič nebo ředidlo.

Předmětem vynálezu je farmaceutická kompozice pro zvyšování kostní hmoty, jejíž podstata spočívá v tom, že obsahuje sloučeninu obecného vzorce I, její proléčivo nebo farmaceuticky vhodnou sůl této sloučeniny nebo proléčiva v množství účinném pro zvyšování kostní hmoty a farmaceuticky vhodný nosič nebo ředidlo.

Předmětem vynálezu je také farmaceutická kompozice pro léčení stavů, které se projevují nízkou kostní hmotou, u obratlovců, například savců (včetně člověka), jejíž podstata spočívá v tom, že obsahuje sloučeninu obecného vzorce I, její proléčivo nebo farmaceuticky vhodnou sůl této sloučeniny nebo proléčiva v množství účinném pro léčení stavu, který se projevuje nízkou kostní hmotou, a farmaceuticky vhodný nosič nebo ředidlo.

Předmětem vynálezu je také farmaceutická kompozice pro lokální nebo systemické léčení osteoporosy, zlomenin kostí, osteotomie, ztráty kosti spojené s periodontitis, náhradu kostního štěpu nebo indukci zarůstání protézy u obratlovců, například savců (včetně člověka), jejíž podstata spočívá v tom, že obsahuje terapeuticky účinné množství sloučeniny obecného vzorce I, jejího proléčiva nebo farmaceuticky vhodné soli této sloučeniny nebo proléčiva a farmaceuticky vhodný nosič nebo ředidlo.

Předmětem vynálezu je také farmaceutická kompozice pro léčení sekundární osteoporosy, jako je osteoporosa indukovaná glukokortikoidy, osteoporosa indukovaná hyper-

25.09.00

thyroidismem, osteoporosa indukovaná imobilizací, osteoporosa indukovaná heparinem nebo osteoporosa indukovaná potlačením imunity u obratlovců, například savců (včetně člověka), jejíž podstata spočívá v tom, že obsahuje sloučeninu obecného vzorce I, její proléčivo nebo farmaceuticky vhodnou sůl této sloučeniny nebo proléčiva v množství účinném pro léčení sekundární osteoporosy, a farmaceuticky vhodný nosič nebo ředidlo.

Předmětem vynálezu je také farmaceutická kompozice pro léčení osteoporosy u obratlovců, například savců (včetně člověka), jejíž podstata spočívá v tom, že obsahuje sloučeninu obecného vzorce I, její proléčivo nebo farmaceuticky vhodnou sůl této sloučeniny nebo proléčiva v množství účinném pro léčení osteoporosy, a farmaceuticky vhodný nosič nebo ředidlo.

Předmětem vynálezu je také farmaceutická kompozice pro urychlování hojení zlomemin kostí u obratlovců, například savců (včetně člověka), jejíž podstata spočívá v tom, že obsahuje sloučeninu obecného vzorce I, její proléčivo nebo farmaceuticky vhodnou sůl této sloučeniny nebo proléčiva v množství účinném pro léčení zlomenin kostí, a farmaceuticky vhodný nosič nebo ředidlo.

Předmětem vynálezu je také farmaceutická kompozice pro ošetření osteotomie u obratlovců, například savců (včetně člověka), jejíž podstata spočívá v tom, že obsahuje sloučeninu obecného vzorce I nebo její farmaceuticky vhodnou sůl nebo proléčivo v množství v množství obnovujícím výstavbu kosti, přičemž toto množství sloučeniny obecného vzorce I, jejího proléčiva nebo farmaceuticky vhodné soli této sloučeniny nebo proléčiva obnovující výstavbu kosti je dostatečné pro obnovení kosti v oblasti kostních defektů, které jsou následkem osteomie, a farmaceuticky vhodný nosič.

25.09.00

V jednom provedení se sloučenina obecného vzorce I, její proléčivo nebo farmaceutická sůl této sloučeniny nebo proléčiva podává lokálně na místo osteotomie.

Předmětem vynálezu je také farmaceutická kompozice pro usnadňování hojení kosti po osteotomii u obratlovců, například savců (včetně člověka), jejíž podstata spočívá v tom, že obsahuje sloučeninu obecného vzorce I nebo její farmaceuticky vhodnou sůl nebo proléčivo v množství účinném pro hojení kosti. V jednom provedení se sloučenina obecného vzorce I, její proléčivo nebo farmaceutická sůl této sloučeniny nebo proléčiva podává lokálně na místo osteotomie.

Předmětem vynálezu je také farmaceutická kompozice pro léčení ztráty alveolární nebo mandibulární kosti u obratlovců, například savců (včetně člověka), jejíž podstata spočívá v tom, že obsahuje sloučeninu obecného vzorce I nebo její farmaceuticky vhodnou sůl nebo proléčivo v množství účinném pro léčení ztráty alveolární nebo mandibulární kosti, a farmaceuticky vhodný nosič nebo ředidlo.

Předmětem vynálezu je také farmaceutická kompozice pro léčení juvenilního idiopatického úbytku kostní hmoty u dětí, jejíž podstata spočívá v tom, že obsahuje sloučeninu obecného vzorce I, její proléčivo nebo farmaceuticky vhodnou sůl této sloučeniny nebo proléčiva v množství účinném pro léčení juvenilního idiopatického úbytku kostní hmoty, a farmaceuticky vhodný nosič nebo ředidlo.

Předmětem vynálezu je také farmaceutická kompozice pro zlepšování hojení kostí po rekonstrukci obličeje nebo rekonstrukci horní nebo dolní čelisti u obratlovců, například savců (včetně člověka), jejíž podstata spočívá v tom, že obsahuje sloučeninu obecného vzorce I, její proléčivo

25.09.00

nebo farmaceuticky vhodnou sůl této sloučeniny nebo proléčiva v množství účinném pro zlepšování hojení kostí po rekonstrukci obličeje nebo rekonstrukci horní nebo dolní čelisti, a farmaceuticky vhodný nosič nebo ředidlo.

Předmětem vynálezu je také farmaceutická kompozice pro léčení ztráty kosti spojené s periodontitis u obratlovců, například savců (včetně člověka), jejíž podstata spočívá v tom, že obsahuje sloučeninu obecného vzorce I, její proléčivo nebo farmaceuticky vhodnou sůl této sloučeniny nebo proléčiva v množství účinném pro léčení ztráty kosti spojené s periodontitis, a farmaceuticky vhodný nosič nebo ředidlo.

Předmětem vynálezu je také farmaceutická kompozice pro ošetření zarůstání protézy u obratlovců, například savců (včetně člověka), jejíž podstata spočívá v tom, že obsahuje sloučeninu obecného vzorce I, její proléčivo nebo farmaceuticky vhodnou sůl této sloučeniny nebo proléčiva v množství účinném pro podporu zarůstání protézy, a farmaceuticky vhodný nosič nebo ředidlo.

Předmětem vynálezu je také farmaceutická kompozice pro indukci vertebrální synostosis u obratlovců, například savců (včetně člověka), jejíž podstata spočívá v tom, že obsahuje terapeuticky účinné množství sloučeniny obecného vzorce I nebo její farmaceuticky vhodné soli nebo proléčiva a farmaceuticky vhodný nosič nebo ředidlo.

Předmětem vynálezu je také farmaceutická kompozice pro urychlení hojení kostí při prodlužování dlouhých kostí u obratlovců, například savců (včetně člověka), jejíž podstata spočívá v tom, že obsahuje sloučeninu obecného vzorce I, její proléčivo nebo farmaceuticky vhodnou sůl této

25.09.00

sloučeniny nebo proléčiva v množství účinném pro zvyšování kostní hmoty, a farmaceuticky vhodný nosič nebo ředidlo.

Předmětem vynálezu je také farmaceutická kompozice pro léčení osteoporosy indukované glukokortikoidy u obratlovců, například savců (včetně člověka), jejíž podstata spočívá v tom, že obsahuje sloučeninu obecného vzorce I, její proléčivo nebo farmaceuticky vhodnou sůl této sloučeniny nebo proléčiva v množství účinném pro léčení osteoporosy indukované glukokortikoidy, a farmaceuticky vhodný nosič nebo ředidlo.

Předmětem vynálezu je také farmaceutická kompozice pro léčení osteoporosy indukované hyperthyroidismem u obratlovců, například savců (včetně člověka), jejíž podstata spočívá v tom, že obsahuje sloučeninu obecného vzorce I, její proléčivo nebo farmaceuticky vhodnou sůl této sloučeniny nebo proléčiva v množství účinném pro léčení osteoporosy indukované hyperthyroidismem, a farmaceuticky vhodný nosič nebo ředidlo.

Předmětem vynálezu je také farmaceutická kompozice pro léčení osteoporosy indukované imobilizací u obratlovců, například savců (včetně člověka), jejíž podstata spočívá v tom, že obsahuje sloučeninu obecného vzorce I, její proléčivo nebo farmaceuticky vhodnou sůl této sloučeniny nebo proléčiva v množství účinném pro léčení osteoporosy indukované imobilizací, a farmaceuticky vhodný nosič nebo ředidlo.

Předmětem vynálezu je také farmaceutická kompozice pro léčení osteoporosy indukované heparinem u obratlovců, například savců (včetně člověka), jejíž podstata spočívá v tom, že obsahuje sloučeninu obecného vzorce I, její proléčivo nebo farmaceuticky vhodnou sůl této sloučeniny

nebo proléčiva v množství účinném pro léčení osteoporosy indukované heparinem, a farmaceuticky vhodný nosič nebo ředidlo.

Předmětem vynálezu je také farmaceutická kompozice pro léčení osteoporosy indukované potlačením imunity u obratlovců, například savců (včetně člověka), jejíž podstata spočívá v tom, že obsahuje sloučeninu obecného vzorce I, její proléčivo nebo farmaceuticky vhodnou sůl této sloučeniny nebo proléčiva v množství účinném pro léčení osteoporosy indukované potlačením imunity, a farmaceuticky vhodný nosič nebo ředidlo.

Ještě dalším předmětem vynálezu je kombinace, která obsahuje sloučeninu obecného vzorce I, její proléčivo nebo farmaceuticky vhodnou sůl této sloučeniny nebo proléčiva a další sloučeninu uvedenou dále.

Ještě dalším předmětem vynálezu je farmaceutická kompozice, jejíž podstata spočívá v tom, že obsahuje sloučeninu obecného vzorce I, její proléčivo nebo farmaceuticky vhodnou sůl této sloučeniny nebo proléčiva a antiresorpční činidlo, jeho proléčivo nebo farmaceuticky vhodnou sůl tohoto činidla nebo proléčiva a taková kompozice pro léčení (například prevenci) stavů, které se projevují nízkou kostní hmotou, jako je osteoporosa, u obratlovců, například savců (například lidí, zejména žen) nebo použití takové kompozice pro jiné zvyšování kostní hmoty.

Kombinace podle vynálezu obsahuje terapeuticky účinné množství první sloučeniny, kterou je sloučenina obecného vzorce I, její proléčivo nebo její farmaceuticky vhodná sůl této sloučeniny nebo proléčiva, a terapeuticky účinné množství druhé sloučeniny, kterou je antiresorpční činidlo, jeho proléčivo nebo farmaceuticky vhodná sůl tohoto

25.09.00

činidla nebo proléčiva, jako agonista/antagonista estrogenu nebo bisfosfonát.

Podle dalšího aspektu je předmětem vynálezu způsob léčení obratlovců, například savců, kteří vykazují nízkou kostní hmotu, při němž se obratlovci, například savci, který vykazuje nízkou kostní hmotu podává

a. množství první sloučeniny, přičemž touto první sloučeninou je sloučenina obecného vzorce I, její proléčivo nebo farmaceuticky vhodná sůl této sloučeniny nebo proléčiva; a

b. množství druhé sloučeniny, přičemž touto druhou sloučeninou je antiresorpční činidlo, jeho proléčivo nebo farmaceuticky vhodná sůl tohoto činidla nebo proléčiva, jako agonista/antagonista estrogenu nebo bisfosfonát.

Takové kompozice a způsoby je možno používat také pro jiné zvyšování kostní hmoty.

V přednostním provedení tohoto způsobu je stavem, který se projevuje nízkou kostní hmotou, osteoporosa.

Podle jiného přednostního provedení se při tomto způsobu první sloučenina a druhá sloučenina podávají v podstatě současně.

Podle jiného přednostního provedení se při tomto způsobu první sloučenina podává po dobu asi 1 týdne až asi 5 let.

Ve zvláště přednostním provedení se první sloučenina podává po dobu asi 1 týdne až asi 3 let.

Po podávání první sloučeniny popřípadě následuje podávání druhé sloučeniny, přičemž touto druhou sloučeninou je agonista/antagonista estrogenu, po dobu asi 3 měsíců až asi 3 let, přičemž první sloučenina se po dobu druhého období (asi 3 měsíců až asi 3 let) nepodává.

Alternativně je podávání první sloučeniny následováno podáváním druhé sloučeniny, přičemž touto druhou sloučeninou je agonista/antagonista estrogenu, po dobu delší než asi 3 roky, přičemž první sloučenina se během tohoto více než tříletého období nepodává.

Podle dalšího aspektu je předmětem vynálezu kit, který obsahuje:

a. množství sloučeniny obecného vzorce I, jejího proléčiva nebo farmaceuticky vhodné soli této sloučeniny nebo proléčiva a farmaceuticky vhodný nosič nebo ředidlo v první jednotkové dávkovací formě;

b. množství antiresorpčního činidla, jeho proléčiva nebo farmaceuticky vhodné soli tohoto činidla nebo proléčiva, jako agonisty/antagonisty estrogenu, nebo bisfosfonátu, a farmaceuticky vhodný nosič nebo ředidlo ve druhé jednotkové dávkovací formě; a

c. obalový prostředek pro první a druhou dávkovací formu.

Ještě dalším předmětem vynálezu je farmaceutická kompozice, jejíž podstata spočívá v tom, že obsahuje sloučeninu obecného vzorce I, její proléčivo nebo farmaceuticky vhodnou sůl této sloučeniny nebo proléčiva a jiné kostní anabolické činidlo (druhým kostním anabolickým činidlem však může být odlišná sloučenina obecného vzorce I), jeho prolé-

25.09.00

čivo nebo farmaceuticky vhodnou sůl tohoto činidla nebo proléčiva, a použití takové kompozice pro léčení stavů, které se projevují nízkou kostní hmotou, jako je osteoporosa, u obratlovců, například savců (například lidí, zejména žen) nebo použití také kompozice pro jiné zvyšování kostní hmoty. Taková kombinace obsahuje terapeuticky účinné množství první sloučeniny, kterou je sloučenina obecného vzorce I, její proléčiva nebo farmaceuticky vhodná sůl této sloučeniny nebo proléčiva, a terapeuticky účinné množství druhé sloučeniny, kterou je jiné kostní anabolické činidlo, jeho proléčivo nebo farmaceuticky vhodná sůl tohoto činidla nebo proléčiva.

Podle dalšího aspektu je předmětem vynálezu způsob léčení obratlovců, například savců, kteří vykazují nízkou kostní hmotu, při němž se obratlovci, například savci, který vykazuje nízkou kostní hmotu podává

a. množství první sloučeniny, přičemž touto první sloučeninou je sloučenina obecného vzorce I, jejího proléčiva nebo farmaceuticky vhodná sůl této sloučeniny nebo proléčiva; a

b. množství druhé sloučeniny, přičemž touto druhou sloučeninou je jiné kostní anabolické činidlo, jeho proléčivo nebo farmaceuticky vhodná sůl tohoto činidla nebo proléčiva.

Takové kompozice a způsoby je možno používat také pro jiné zvyšování kostní hmoty.

V přednostním provedení tohoto způsobu je stavem, který se projevuje nízkou kostní hmotou, osteoporosa.

V přednostním provedení se při tomto způsobu první sloučenina a druhá sloučenina podávají v podstatě současně.

Podle dalšího aspektu je předmětem vynálezu kit, který obsahuje:

a. množství sloučeniny obecného vzorce I, jejího proléčiva nebo farmaceuticky vhodné soli této sloučeniny nebo proléčiva a farmaceuticky vhodný nosič nebo ředidlo v první jednotkové dávkovací formě;

b. množství druhé sloučeniny, přičemž touto druhou sloučeninou je jiné kostní anabolické činidlo, jeho proléčivo nebo farmaceuticky vhodná sůl tohoto činidla nebo proléčiva, ve druhé jednotkové dávkovací formě; a

c. obalový prostředek pro první a druhou dávkovací formu.

Při kterémkoliv z výše uvedených způsobů nebo v kitech nebo kompozicích se dává přednost nebo zvláštní přednost určitým kostním anabolickým činidlům, agonistům/antagonistům estrogenu a bisfosfonátům.

Jako přednostní kostní anabolická činidla je možno uvést IGF-1, prostaglandiny, agonisty/antagonisty prostaglandinu, fluorid sodný, parathyroidní hormon (PTH), aktivní fragmenty parathyroidního hormonu, peptidy příbuzné parathyroidnímu hormonu, aktivní fragmenty a analogy peptidů příbuzných parathyroidnímu hormonu, růstové hormony nebo sekretagogy růstového hormonu a jejich farmaceuticky vhodné soli.

Jako přednostní agonisty/antagonisty estrogenu je možno uvést droloxifen; raloxifen; tamoxifen; 4-hydroxy-

25.09.00

tamoxifen; toremifen; centchroman; levormeloxifen; idoxifen;

6-(4-hydroxyfenyl)-5-[4-(2-piperidin-1-ylethoxy)benzyl]-
naftalen-2-ol;

{4-[2-(2-azabicyklo[2.2.1]hept-2-yl)ethoxy]fenyl}-[6-
-hydroxy-2-(4-hydroxyfenyl)benzo[b]thiofen-3-yl]methanon;

3-(4-(1,2-difenylbut-1-enyl)fenyl)akrylovou kyselinu;

2-(4-methoxyfenyl)-3-[4-(2-piperidin-1-ylethoxy)fenoxy]-
benzo[b]thiofen-6-ol;

cis-6-(4-fluorfenyl)-5-[4-(2-piperidin-1-ylethoxy)fenyl]-
-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-ol;

(-)-cis-6-fenyl-5-[4-(2-pyrrolidin-1-ylethoxy)fenyl]-
-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-ol;

cis-6-fenyl-5-[4-(2-pyrrolidin-1-ylethoxy)fenyl]-5,6,7,8-
-tetrahydronaftalen-2-ol;

cis-1-[6'-pyrrolodinoethoxy-3'-pyridyl]-2-fenyl-6-hydroxy-
-1,2,3,4-tetrahydronaftalen;

1-(4'-pyrrolidinoethoxyfenyl)-2-(4"-fluorfenyl)-6-hydroxy-
-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin;

cis-6-(4-hydroxyfenyl)-5-[4-(2-piperidin-1-ylethoxy)fenyl]-
-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-ol a

1-(4'-pyrrolidinoethoxyfenyl)-2-fenyl-6-hydroxy-1,2,3,4-
-tetrahydroisochinolin.

Jako zvláště přednostní agonisty/antagonisty estrogenu je možno uvést droloxifen;

3-(4-(1,2-difenylbut-1-enyl)fenyl)akrylovou kyselinu;

2-(4-methoxyfenyl)-3-[4-(2-piperidin-1-ylethoxy)fenoxy]-benzo[b]thiofen-6-ol;

cis-6-(4-fluorfenyl)-5-[4-(2-piperidin-1-ylethoxy)fenyl]-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-ol;

(-)-cis-6-fenyl-5-[4-(2-pyrrolidin-1-ylethoxy)fenyl]-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-ol;

cis-6-fenyl-5-[4-(2-pyrrolidin-1-ylethoxy)fenyl]-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-ol;

cis-1-[6'-pyrrolodinoethoxy-3'-pyridyl]-2-fenyl-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydronaftalen;

1-(4'-pyrrolidinoethoxyfenyl)-2-(4"-fluorfenyl)-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin;

cis-6-(4-hydroxyfenyl)-5-[4-(2-piperidin-1-ylethoxy)fenyl]-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-ol a

1-(4'-pyrrolidinoethoxyfenyl)-2-fenyl-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin.

Jako přednostní bisfosfonáty je možno uvést tiludronovou kyselinu, alendronovou kyselinu, zoledronovou kyselinu, ibandronovou kyselinu, risedronovou kyselinu, etidronovou kyselinu, klodronovou kyselinu, pamidronovou kyselinu a jejich farmaceuticky vhodné soli.

25.09.00

Je zřejmé, že ze sloučenin, kterých se v kombinacích podle vynálezu používá jako druhých sloučenin mohou vznikat farmaceuticky vhodné soli a proléčiva. Všechna takto vzniklá proléčiva a farmaceuticky vhodné soli spadají do rozsahu tohoto vynálezu. Jako příklady zvláště přednostních solných forem je možno uvést citrát droloxifenu, hydrochlorid raloxifenu, citrát tamoxifenu a citrát toremifenu.

Pod pojmem "stav, který se projevuje nízkou kostní hmotou" se rozumí stav, při němž je úroveň kostní hmoty pod normální hladinou specifickou pro věk, jak je definována ve standardech Světové zdravotnické organizace "Assesment of Fracture Risk and its Application to Screening for Post-menopausal Osteoporosis (1994), Report of a World Health Organization Study Group. World Health Organization Technical Series 843". Takovým stavem se rozumí například primární a sekundární osteoporosa. Jako příklady sekundární osteoporosy je možno uvést osteoporosu indukovanou glukokortikoidy, osteoporosu indukovanou hyperthyroidismem, osteoporosu indukovanou imobilizací, osteoporosu indukovanou heparinem a osteoporosu indukovanou potlačením imunity. Spadají sem také periodontální choroba, ztráta alveolární kosti, osteotomie a juvenilní idiopatický úbytek kostní hmoty. Stavem, který se projevuje nízkou kostní hmotou se také rozumějí dlouhodobé komplikace osteoporosy, jako je zakřivení páteře, ztráta výšky a voperování protézy.

Pojem "stav, který se projevuje nízkou kostní hmotou" se vztahuje také na obratlovce, například savce, u nichž je pravděpodobnost vývoje některé z výše uvedených chorob, jako je osteoporosa, vyšší než průměrná (například ženy po přechodu, muži nad 60 let).

Jako příklady dalších stavů je možno uvést urychlování hojení zlomenin, urychlování přijetí kostních štěpů, urychlování hojení kostí po rekonstrukci obličeje nebo rekonstrukci horní nebo dolní čelisti, indukci zarůstání protézy, vertebrální synostosu a prodlužování dlouhých kostí.

Sloučenin a kompozic podle vynálezu je také možno používat spolu s ortopedickým aparátem, jako jsou košíčky pro fúzi páteře (spinal fusion cages), kovový aparát pro

fúzi páteře, zařízení pro vnitřní a vnější fixaci kosti, šrouby a hřeby.

Odborníkům v tomto oboru bude zřejmé, že se pod pojmem "kostní hmota" ve skutečnosti rozumí hmotnost kosti na jednotku plochy, která je někdy (ačkoliv ne zcela přesně) označována jako minerální hustota kosti.

Pojem "léčení" nebo "léčba", jak se ho používá v tomto textu, rovněž zahrnuje preventivní (například profylaktickou) a paliativní léčbu.

Prívlastku "farmaceuticky vhodný" se používá pro označení nosičů, ředidel, excipientů a/nebo solí, které musí být kompatibilní s dalšími složkami formulace a nepoškozují recipienta.

Pod pojmem "proléčiva" se rozumí sloučeniny, které jsou prekursory léčiv, které po podání působením určitého chemického nebo fyziologického mechanismu uvolňují léčivo in vivo (například se proléčivo vystaví fyziologickému pH nebo se na požadovanou formu léčiva převede enzymatickým působením). Jako neomezující příklady proléčiv, která při štěpení uvolňují odpovídající volnou kyselinu a příklady takových hydrolyzovatelných esterotvorných zbytků sloučenin obecného vzorce I je možno uvést substituenty, kde zbytek Z představuje nezávisle karboxyskupinu, jejíž volný vodík je nahrazen alkylskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoyloxymethylskupinou se 2 až 7 atomy uhlíku, 1-(alkanoyloxy)ethylskupinou se 4 až 9 atomy uhlíku, 1-methyl-1-(alkanoyloxy)ethylskupinou se 5 až 10 atomy uhlíku, alkoxykarbonyloxymethylskupinou se 3 až 6 atomy uhlíku, 1-(alkoxykarbonyloxy)ethylskupinou se 4 až 7 atomy uhlíku, 1-methyl-1-(alkoxykarbonyloxy)ethylskupinou se 5 až 8 atomy uhlíku, N-(alkoxykarbonyl)aminomethylskupinou se 3 až 9 atomy uhlíku, 1-(N-alkoxykarbonyl)amino)-

ethylskupinou se 4 až 10 atomy uhlíku, 3-ftalidylskupinou, 4-krotonolaktonylskupinou, gamma-butyrolakton-4-ylskupinou, di-N,N-alkylaminoalkylskupinou s 1 až 2 atomy uhlíku v prvních dvou alkylových částech a 2 až 3 atomy uhlíku ve třetí alkylové části (jako b-dimethylaminoethylskupinou), karbamoylalkylskupinou s 1 až 2 atomy uhlíku v alkylové části, N,N-dialkylkarbamoylalkylskupinou s 1 až 2 atomy uhlíku v každé z alkylových částí, piperidino-, pyrrolidino- nebo morfolinoalkylskupinou se 2 až 3 atomy uhlíku v alkylové části.

Jako příklady pěti- až šestičlenných aromatických kruhů, které popřípadě obsahují 1 nebo 2 heteroatomy nezávisle zvolené ze souboru sestávajícího z kyslíku, dusíku a síry (tj. kruhů v definici X), je možno uvést fenyl-, furyl-, thienyl-, pyrrolyl-, oxazolyl-, thiazolyl-, imidazolyl-, pyrazolyl-, isoxazolyl-, isothiazolyl-, pyridyl-, pyridazinyl-, pyrimidinyl- a pyrazinylskupinu.

Jako příklady částečně nasycených, zcela nasycených nebo zcela nenasyčených pěti- až osmičlenných kruhů, které popřípadě obsahují 1 až 4 heteroatomy nezávisle zvolené ze souboru sestávajícího z kyslíku, síry a dusíku (tj. kruhů v definici Ar, Ar¹ a Ar²), je možno uvést cyklopentyl-, cyklohexyl-, cykloheptyl-, cyklooktyl- a fenylskupinu. Jako další příklady pětičlenných kruhů je možno uvést furyl-, thienyl-, 2H-pyrrolyl-, 3H-pyrrolyl-, pyrrolyl-, 2-pyrrolinyl-, 3-pyrrolinyl-, pyrrolidinyl-, 1,3-dioxolanyl-, oxazolyl-, thiazolyl-, imidazolyl-, 2H-imidazolyl-, 2-imidazolinyl-, imidazolidinyl-, pyrazolyl-, 2-pyrazolinyl-, pyrazolidinyl-, isoxazolyl-, isothiazolyl-, 1,2-dithiolyl-, 1,3-dithiolyl-, 3H-1,2-oxathiolyl-, 1,2,3-oxadiazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,2,5-oxadiazolyl, 1,3,4-oxadiazolyl-, 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-triazolyl, 1,3,4-thiadiazolyl-, 1,2,3,4-oxatriazolyl-, 1,2,3,5-oxatriazolyl-, 3H-1,2,3-dioxazolyl-, 1,2,4-dioxa-

zoly- a 1,3,2-dioxazoly- a 1,3,4-dioxazoly-, 5H-1,2,5-oxathiazoly- a 1,3-oxathiolylskupinu.

Jako další příklady šestičlenných kruhů je možno uvést 2H-pyranyl-, 4H-pyranyl-, pyridyl-, piperidyl-, 1,2-dioxinyl-, 1,3-dioxinyl-, 1,4-dioxanyl-, morfolinyl-, 1,4-dithianyl-, thiomorfolinyl-, pyridazinyl-, pyrimidinyl-, pyrazinyl-, piperazinyl-, 1,3,5-triazinyl-, 1,2,4-triazinyl-, 1,2,3-triazinyl-, 1,3,5-trithianyl-, 4H-1,2-oxazinyl-, 2H-1,3-oxazinyl-, 6H-1,3-oxazinyl-, 6H-1,2-oxazinyl-, 1,4-oxazinyl-, 2H-1,2-oxazinyl-, 4H-1,4-oxazinyl-, 1,2,5-oxathiazinyl-, 1,4-oxazinyl-, o-isoxazinyl-, p-isoxazinyl-, 1,2,5-oxathiazinyl-, 1,2,6-oxathiazinyl-, 1,4,2-oxadiazinyl- a 1,3,5,2-oxadiazinylskupinu.

Jako další příklady sedmičlenných kruhů je možno uvést azepinyl-, oxepinyl-, thiepinyl- a 1,2,4-diazepinylskupinu.

Jako další příklady osmičlenných kruhů je možno uvést cyklooktyl-, cyklooktenyl- a cyklooktadienylskupinu.

Jako příklady bicyklických kruhů, které sestávají ze dvou anelovaných nezávisle zčásti nasycených, zcela nasycených nebo zcela nenasyčených pěti- a/nebo šestičlenných kruhů a které brány nezávisle popřípadě obsahují 1 až 4 heteroatomy nezávisle zvolené ze souboru sestávajícího z dusíku, síry a kyslíku, je možno uvést indolizinyl-, indolyl-, isoindolyl-, 3H-indolyl-, 1H-isoindolyl-, indolinyl-, cyklopenta(b)-pyridinyl-, pyrano(3,4-b)pyrrolyl-, benzofuryl-, isobenzofuryl-, benzo(b)thienyl-, benzo(c)thienyl-, 1H-indazolyl-, indoxazinyl-, benzoxazolyl-, anthranilyl-, benzimidazolyl-, benzthiazolyl-, purinyl-, 4H-chinolinyl-, chinolyl-, isochinolyl-, cinnolinyl-, ftalazinyl-, chinazolinyl-, chinoxaliny-, 1,8-naftyridinyl-,

pteridinylný-, indenyl-, isoindenyl-, naftyl-, tetralinylný-, dekalinylný-, 2H-1-benzo- pyranýlný-, 1,4-benzodioxanylný-, pyrido(3,4-b)pyridinylný-, pyrido(3,2-b)pyridinylný-, pyrido(3,4-b)pyridinylný-, 2H-1,3-benzoxazinylný-, 2H-1,4-benzoxazinylný-, 1H-2,3-benzoxazinylný-, 4H-3,1-benzoxazinylný-, 2H-1,2-benzoxazinylný- a 4H-1,4-benzoxazinylnýskupinu.

Jako příklady tricyklických kruhů sestávajících ze tří anelovaných, nezávisle zčásti nasycených, zcela nasycených nebo zcela nasycených pěti- a/nebo šestičlenných kruhů, které brány nezávisle, popřípadě obsahují 1 až 4 heteroatomy nezávisle zvolené z dusíku, síry a kyslíku, je možno uvést indacenyl, bifenylenyl, acenaftylenyl, fluorenylný, fenalenyl, fenanthrenyl, anthracenyl, naftothienyl, thianthrenyl, xanthenyl, fenoxathiinylný, karbazolyl, karbolinylný, fenanthridinylný, akridinylný, perimidinylný, fenanthrolinylný, fenazinylný, fenothiazinylný a fenoxazinylný. Do rozsahu vynálezu spadají zcela nasycené a všechny zčásti nenasyčené formy těchto kruhů. V těchto heterocyklických kruzích může být dusík umístěn jako heteroatom ve kterékoliv poloze, včetně polohy koncového atomu můstku. V těchto heterocyklických kruzích může být síra rovněž substituována jako heteroatom ve kterékoliv poloze, která není polohou koncového atomu můstku.

Pod pojmem "alkylen" se rozumí nasycený uhlovodíkový zbytek s řetězcem přímým nebo rozvětveným, z jehož obou terminálních atomů uhlíku je odstraněn vodíkový atom. Jako příklady takových skupin (které berou v úvahu stanovenou délku řetězce) je možno uvést methylen-, ethylen-, propylen-, butylen-, pentylen-, hexylen- a heptylenskupinu.

Pod pojmem "alkenylen" se rozumí jednou nenasyčený uhlovodíkový zbytek, který obsahuje jednu dvojnou vazbu, jehož řetězec je přímý nebo rozvětvený a v němž je z obou

terminálních atomů uhlíku odstraněn atom vodíku. Jako příklady takových skupin (které berou v úvahu stanovenou délku řetězce) je možno uvést ethenylen- (nebo vinylen-), propenylen-, butenylen-, pentenylen-, hexenylen- a heptenylenskupinu.

Pod pojmem "alkinylen" se rozumí ve formě dvojně vazby dvakrát nenasyčený uhlovodíkový zbytek s řetězcem přímým nebo rozvětveným, v němž je z obou terminálních atomů uhlíku odstraněn atom vodíku. Jako příklady takových skupin (které berou v úvahu stanovenou délku řetězce) je možno uvést ethinylen-, propinylen-, butinylen-, pentinylen-, hexinylen- a heptinylenskupinu.

Pod pojmem halogen se rozumí chlor, brom, jod nebo fluor.

Pod pojmem "alkyl" se rozumí nasycený uhlovodíkový zbytek s přímým nebo rozvětveným řetězcem. Jako příklady takových alkylskupin (které berou v úvahu stanovenou délku řetězce) je možno uvést methyl-, ethyl-, propyl-, isopropyl-, butyl-, sek.butyl-, terc.butyl-, pentyl-, isopentyl-, neopentyl-, terc.pentyl-, 1-methylbutyl-, 2-methylbutyl-, 3-methylbutyl-, hexyl-, isohexyl-, heptyl- a oktylskupinu.

Pod pojmem "alkoxy" se rozumí nasycená alkylskupina s řetězcem přímým nebo rozvětveným, která je vázána přes atom kyslíku. Jako příklady takových alkoxykupin (které berou v úvahu stanovenou délku řetězce) je možno uvést methoxy-, ethoxy-, propoxy-, isopropoxy-, butoxy-, isobutoxy-, terc.butoxy-, pentoxy-, isopentoxy-, neopentoxy-, terc.pentoxy-, hexoxy-, isohexoxy-, heptoxy- a oktoxykupinu.

V uvedených mono-N- nebo di-N,N-alkylových skupinách s 1 až x atomy uhlíku v každé z alkylových částí (kde x představuje celé číslo), je počet atomů uhlíku každé z alkylových částí brán nezávisle. Tak například do rozsahu pojmu di-N,N-alkylamino- s 1 až x atomy uhlíku v každé z alkylových částí spadá methylethylaminoskupina.

Pokud není uvedeno jinak, jsou zbytky M definované výše popřípadě substituovány (například pouhé uvedení substituentu, jako R^1 , v podskupině nebo závislém nároku znamená, že M je vždy substituován zbytkem R^1 , pokud není doslovně uvedeno, že "M je substituován R^1 "). Avšak ve sloučeninách obecného vzorce I, kde K představuje vazbu a M představuje fenylskupinu, je tato fenylskupina substituována 1 až 3 substituenty. Kromě toho, ve sloučeninách obecného vzorce I, kde Ar nebo Ar^1 představuje zcela nasycený pěti- až osmičlenný kruh, je tento kruh nesubstituován.

Jestliže karbocyklický nebo heterocyklický zbytek může být vázán nebo jinak připojen k uvedenému substrátu prostřednictvím různých atomů kruhu a konkrétní místo takového připojení není uvedeno, potom přicházejí v úvahu všechna možná místa připojení, ať již prostřednictvím atomu uhlíku, nebo například trojvazného atomu dusíku. Tak se například pod pojmem "pyridyl" rozumí 2-, 3- nebo 4-pyridylskupina, pod pojmem "thienyl" 2- nebo 3-thienylskupina atd.

Pod pojmem "farmaceuticky vhodné soli" se rozumějí soli obsahující netoxické anionty. Jako neomezující příklady takových solí je možno uvést chlorid, bromid, jodid, sulfát, hydrogensulfát, fosfát, acetát, maleát, fumarát, oxalát, laktát, tartrát, citrát, glukonát, methansulfonát a 4-toluensulfonát. Do rozsahu pojmu "farmaceuticky vhodné soli"

25.09.00

rovněž spadají soli s netoxickými kationty. Jako neomezující příklady takových solí je možno uvést soli, které obsahují kationty sodíku, draslíku, vápníku, hořčíku, amonia nebo protonovaného benzathinu (N,N'-dibenzylethylendiaminu), cholinu, ethanolaminu, diethanolaminu, ethylendiaminu, megluminu (N-methylglukaminu), benethaminu (N-benzylfenylethylaminu), piperazinu nebo tromethaminu (2-amino-2-hydroxymethyl-1,3-propandiolu).

Pod pojmem "rozpuštědlo inertní vůči reakci" nebo "inertní rozpuštědlo" se v tomto textu rozumí rozpuštědlo, které neinteraguje s výchozími látkami, reakčními činidly, meziprodukty nebo produkty způsobem, který by měl nepříznivé účinky na výtěžek požadovaného produktu.

Odborníku v oboru chemie bude jasné, že určité sloučeniny podle tohoto vynálezu budou obsahovat jeden nebo více atomů, které mohou být ve zvláštních stereochemických nebo geometrických konfiguracích za vzniku stereoisomerů, jako jsou enantiomery a diastereomery, a konfiguračních isomerů, jako jsou cis- a trans-olefiny a cis- a trans-substituční konfigurace na nasycených alicyklických kruzích. Všechny takové isomery a jejich směsi jsou předmětem tohoto vynálezu.

Do rozsahu vynálezu také spadají hydráty a solváty sloučenin podle vynálezu.

Zkratkou DTT se označuje dithiothreitol, zkratkou DMSO se označuje dimethylsulfoxid a zkratkou EDTA ethylen-diamintetraoctová kyselina.

Způsoby a sloučeniny podle vynálezu vedou k tvorbě kosti, jejímž výsledkem je snížený počet zlomenin. Tento vynález představuje významný příspěvek v tomto oboru tím,

25.09.00

že poskytuje sloučeniny, kompozice a způsoby, které zvyšují a zachovávají kostní hmotu, což se projevuje prevencí retardací a/nebo regresí osteoporosy a příbuzných kostních poruch.

Další znaky a výhody budou zřejmé z popisu a nároků tohoto vynálezu.

Předmětem vynálezu je dále způsob léčení glaukomu u savce, který jím trpí, jehož podstata spočívá v tom, že se takovému savci podává terapeuticky účinné množství sloučeniny obecného vzorce I, jejího proléčiva nebo farmaceuticky vhodné soli této sloučeniny nebo proléčiva.

Předmětem vynálezu je dále způsob léčení oční hypertenze u savce, který jí trpí, jehož podstata spočívá v tom, že se takovému savci podává terapeuticky účinné množství sloučeniny obecného vzorce I, jejího proléčiva nebo farmaceuticky vhodné soli této sloučeniny nebo proléčiva.

Následuje podrobnější popis vynálezu.

Sloučeniny podle vynálezu je obvykle možno připravovat způsoby, které zahrnují způsoby známé v oboru chemie, konkrétně ve světle dále uvedeného popisu. Určité způsoby výroby sloučenin podle vynálezu tvoří další znaky tohoto vynálezu a jsou ilustrovány v následujících reakčních schemech. Jiné způsoby jsou popsány v příkladech provedení vynálezu.

Některé substituenty (například karboxylové) je nejvýhodněji možno připravovat konverzí jiné funkční skupiny (tak lze například karboxyskupinu připravit převedením hydroxyskupiny nebo skupiny karboxaldehydu) po provedení syntetické sekvence.

25.09.00

Sloučeniny obecného vzorce I, kde B představuje dusík, je možno připravovat za použití postupů znázorněných ve schemech 1 až 5. Tyto postupy zahrnují (a) postupnou alkylaci sulfonamidu nebo amidu za použití dvou vhodných alkylačních činidel, obvykle alkylhalogenidů nebo alkylsulfonátů; (b) alkylaci sulfonamidu nebo amidu alkylhalogenidem nebo alkylsulfonátem; nebo (c) reduktivní aminaci aldehydu, po níž následuje reakce s acylačním činidlem, jako acylchloridem, chlorformiátem, isokyanátem nebo chlorkarbonylamidem; nebo sulfonylačním činidlem, jako sulfonylchloridem. Při provádění postupné alkylace bude jedno z alkylačních činidel obsahovat část Q-Z, v níž je zbytek Z vhodně chráněn, pokud je to nezbytné, a druhé alkylační činidlo bude obsahovat část K-M, v němž jsou všechny funkční skupiny, které vyžadují ochranu, vhodně chráněny. Pořadí alkylace, tj. zdali se alkylační činidlo obsahující část Q-Z přidá jako první nebo jako druhé, závisí na reaktivitě elektrofilního postranního řetězce. Při provádění reduktivní aminace může být část Q-Z připojena k aminovému činidlu nebo k aldehydovému činidlu, v závislosti na snadnosti přípravy činidla a reaktivitě těchto činidel při reakci reduktivní aminace. Po reduktivní aminaci následuje acylace nebo sulfonylace vhodným acylačním činidlem nebo sulfonylchloridem, a pokud je to žádoucí, produkt se hydrolyzuje. Výchozí látky, jako aminy, aldehydy a alkylační činidla, se připravují způsoby dobře známými odborníkům v tomto oboru. V tomto textu jsou popsány určité způsoby jejich přípravy, kterým se dává přednost.

Například sloučeniny obecného vzorce I, kde B představuje dusík se připravují způsoby znázorněnými dále ve schemech 1 a 2. Reakční sekvence obvykle zahrnují postupnou alkylaci vhodného sulfonamidu vzorce 1 nebo amidu vzorce 1, dvěma vhodnými alkylhalogenidy nebo alkylsulfonáty. Postupy podle schématu 1 a 2 se liší pouze v pořadí přidav-

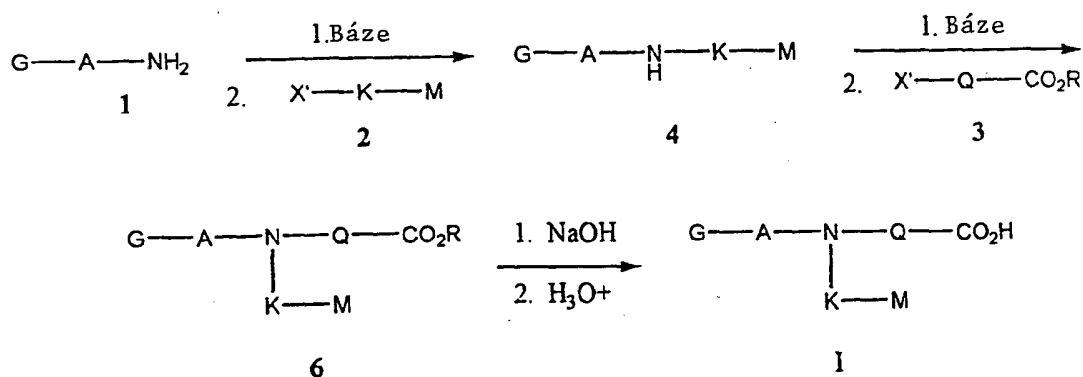
25.09.00

ku dvou alkylačních činidel. Pořadí alkylace se obvykle volí v závislosti na reaktivitě postranního elektrofilního řetězce. Obvykle se přednostně jako první zavádí méně reaktivní elektrofilní postranní řetězec. To omezuje dialkylaci, k níž dochází v prvním alkylačním stupni, a tedy vede k vyššímu výtěžku monoalkylované sloučeniny, která se má podrobit další alkylaci. Při postupech podle schématu 1 a 2 jedno z alkylačních činidel obsahuje karboxylovou kyselinu nebo isoster kyseliny, v případě, že je to nutné, maskovaný vhodnou chránicí skupinou. Ve schématech 1 a 2 je prekursorem karboxylové kyseliny vzorce 3 ester karboxylové kyseliny, kde R představuje vhodnou chránicí skupinu karboxylové kyseliny. Touto chránicí skupinou je nižší alkylskupina s přímým řetězcem, přednostně methylskupina nebo ethylskupina, nebo terc.butylskupina nebo fenylskupina. Za použití postupů známých odborníkům v tomto oboru je při odpovídající modifikaci postupů znázorněných v těchto schématech možno použít jiných isosterů kyseliny (viz například schema 6 znázorňující přípravu tetrazolů). Jako obvyklá alkylační činidla je možno uvést primární, sekundární, benzylové nebo allylové halogenidy a sulfonáty. Přednost se dává alkylbromidům nebo alkyljodidům.

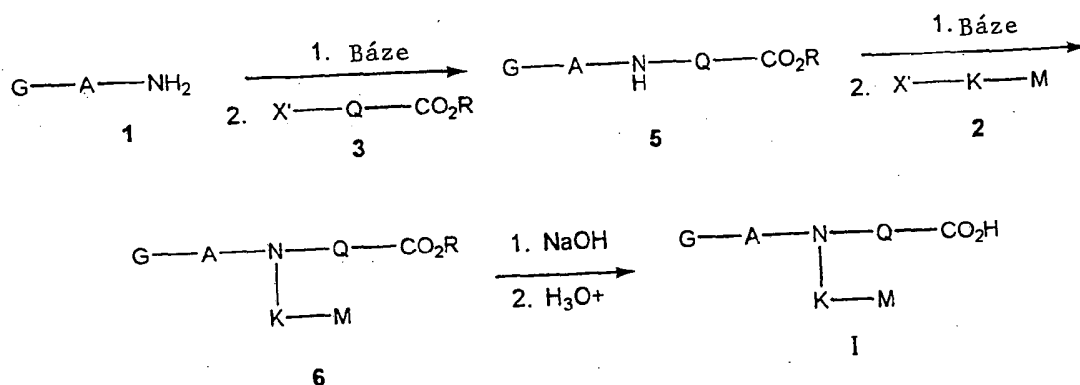
Sulfonamidy nebo amidy vzorce 1 se převádějí na své anionty za použití silné báze, jako hydridu sodného, diisopropylamidu lithného, bis(trimethylsilyl)amidu lithného, bis(trimethylsilyl)amidu draselného, terc.butoxidu draselného atd., v aprotickém rozpouštědle, jako N,N-dimethylformamidu, tetrahydrofuranu nebo směsi N,N-dimethylformamidu a benzenu, při teplotě od asi -78 do asi 100°C. Výsledný anion se alkyluje vhodným alkylhalogenidem nebo alkylsulfonátem vzorce 2 nebo 3 (kde X' představuje halogenidový nebo sulfonátový zbytek alkylačního činidla) při teplotě od asi 0 do asi 100°C, čímž se získají odpovídající monoalkylované sloučeniny vzorce 4 nebo 5. V některých případech se získají

různá množství vedlejšího produktu z dialkylace amidu nebo sulfonamidu, který je možno odstranit za použití chromatografických postupů, přednostně mžikovou chromatografií (W. C. Still, M. Kahn, A. Mitra, J. Org. Chem. 43, 2923, 1978). Po dokončení první alkylace, je sloučeniny vzorce 4 nebo 5 možno znovu převést na anion za použití vhodné báze, jako hydridu sodného, bis(trimethylsilyl)amidu lithného, diisopropylamidu lithného, bis(trimethylsilyl)amidu draselného, terc.butoxidu draselného nebo uhličitanu draselného, v aprotickém rozpouštědle, jako N,N-dimethylformamidu, tetrahydrofuranu, směsi N,N-dimethylformamidu a benzenu nebo acetonu, při teplotě od asi -78 do asi 100°C . Alkylací aniontu za použití vhodného druhého alkylhalogenidu nebo alkylsulfonátu (sloučeniny vzorce 3 nebo 2) se získá odpovídající dialkylovaná sloučenina vzorce 6. V případě, že R představuje methylskupinu nebo ethylskupinu, se ester vzorce 6 hydrolyzuje na odpovídající karboxylovou kyselinu obecného vzorce I za použití zředěného vodného bázeického roztoku. Tato hydrolyza se přednostně provádí za použití hydroxidu sodného nebo draselného ve vodném methanolu nebo ethanolu, hydroxidu lithného ve vodném alkoholickém rozpouštědle nebo vodném tetrahydrofuranu, při teplotě asi 0 až asi 80°C , nebo za použití způsobů, které jsou odborníkům v tomto oboru dobře známy a jsou například popsány v "Protecting Groups in Organic Synthesis", 2. vydání, T. W. Green a P. G. M. Wuts, John Wiley and Sons, Inc., 1991.

S c h e m a 1



S c h e m a 2



Sloučeniny obecného vzorce I, kde B představuje dusík je také možno připravovat z aminů způsoby znázorněnými ve chematech 3 a 4. Sloučeniny vzorce 9 a 10 je možno získat na trhu nebo je připravit za použití způsobů známých odborníkům v tomto oboru (viz "The Chemistry of Amino, Nitroso and Nitro Compounds and their Derivatives", ed. S. Patai, J. Wiley, New York, 1982). Tak je výchozí aminy například možno připravit z odpovídajících nitrilů vzorce 7 nebo 8. Tyto nitrily jsou buď dostupné na trhu nebo je možno je připravit za použití způsobů známých odborníkům v tomto oboru (viz Rappaport, "The Chemistry of the Cyano Group", Interscience, New York, 1970 nebo Patai a Rappaport, "The Chemistry of Functional Groups", část. 2, Wiley, New York, 1983). Nitril vzorce 7 nebo 8 se redukuje redukčním činidlem, jako je boran-tetrahydrofuranový komplex, boran-methylsulfidový komplex nebo lithiumaluminiumhydrid, v aprotickém rozpouštědle, jako tetrahydrofuranu nebo diethyletheru při teplotě od asi -78°C do asi 60°C . Alternativně se nitril hydrogenuje pod atmosférou vodíku obvykle za tlaku 0 až 345,5 kPa za přítomnosti Raneyova niklu nebo platinového nebo palladiového katalyzátoru v protickém rozpouštědle, jako methanolu nebo ethanolu, při teplotě od asi 0 do asi 50°C . Za účelem usnadnění redukce může být žádoucí přidat ekvivalent

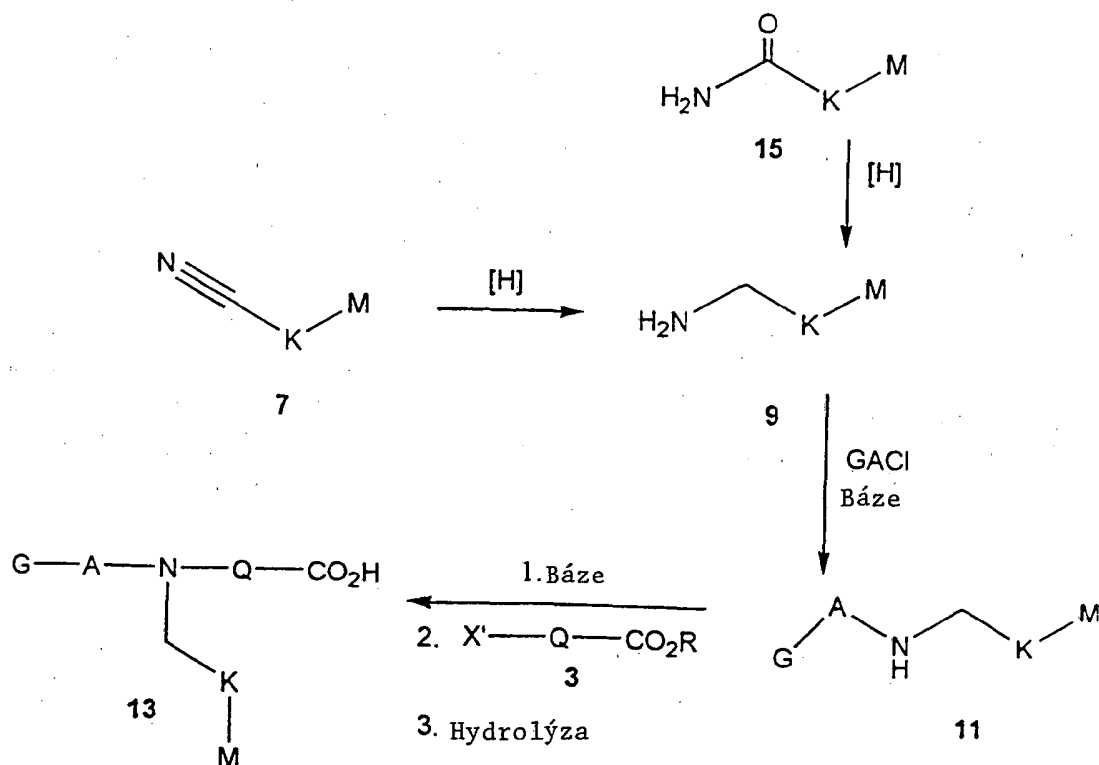
25.09.00

kyseliny, jako chlorovodíku. Výsledné aminy vzorce 9 nebo 10 se převedou na sulfonamidovou sloučeninu vzorce 11 nebo 12 sulfonylací sulfonylchloridem. Alternativně je možno tento amin převést na amid vzorce 11 nebo 12 acylací vhodným acylchloridem. Jak sulfonylační, tak acylační reakce se obvykle provádí za přítomnosti slabé báze, jako triethylaminu, pyridinu nebo 4-methylmorfolinu, v aprotickém rozpouštědle, jako methylenchloridu nebo diethyletheru, při teplotě od asi -20 do asi 50°C. Alternativně se provede kopulace aminů vzorce 9 nebo 10 s karboxylovou kyselinou účelně v inertním rozpouštědle, jako dichlormethanu nebo N,N-dimethylformamidu za použití kopulačního činidla, jako hydrochloridu 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimidu (EDC) nebo 1,3-dicyklohexylkarbodiimidu (DCC) za přítomnosti 1-hydroxybenzotriazolhydrátu (HOBT), za vzniku sloučenin vzorce 11 nebo 12. Jestliže je amin přítomen ve formě hydrochloridové nebo jiné soli, přednostně se k reakční směsi přidává jeden ekvivalent vhodné báze, jako triethylaminu. Alternativně je kopulaci možno provádět za použití kopulačního činidla, jako benzotriazol-1-yloxytris(dimethylamino)fosfoniumhexafluorofosfátu (BOP) v inertním rozpouštědle, jako methanolu. Takové kopulační reakce se obvykle provádějí při teplotách od asi -30 do asi 80°C, přednostně při 0 až 25°C. Diskusi jiných podmínek, jichž se používá pro kopulaci peptidů, je možno nalézt v publikaci Houben-Weyl, sv. XV, část II, E. Wunsch, ed., George Thieme Verlag, 1974, Stuttgart. Alkylací a pokud je to žádoucí, deprotekci, sloučeniny vzorce 11 nebo 12 znázorněnou ve schemech 1 a 2 se získá odpovídající kyselina vzorce 13 a 14. Sloučeniny vzorců 11 a 12 se alkylují podobným způsobem, jaký je znázorněn výše ve schemech 1 a 2 pro alkylaci sloučenin vzorců 1, 4 a 5. Pokud je to nutné, alkylované produkty se podrobí deprotekci, čímž se získají sloučeniny vzorců 13 a 14.

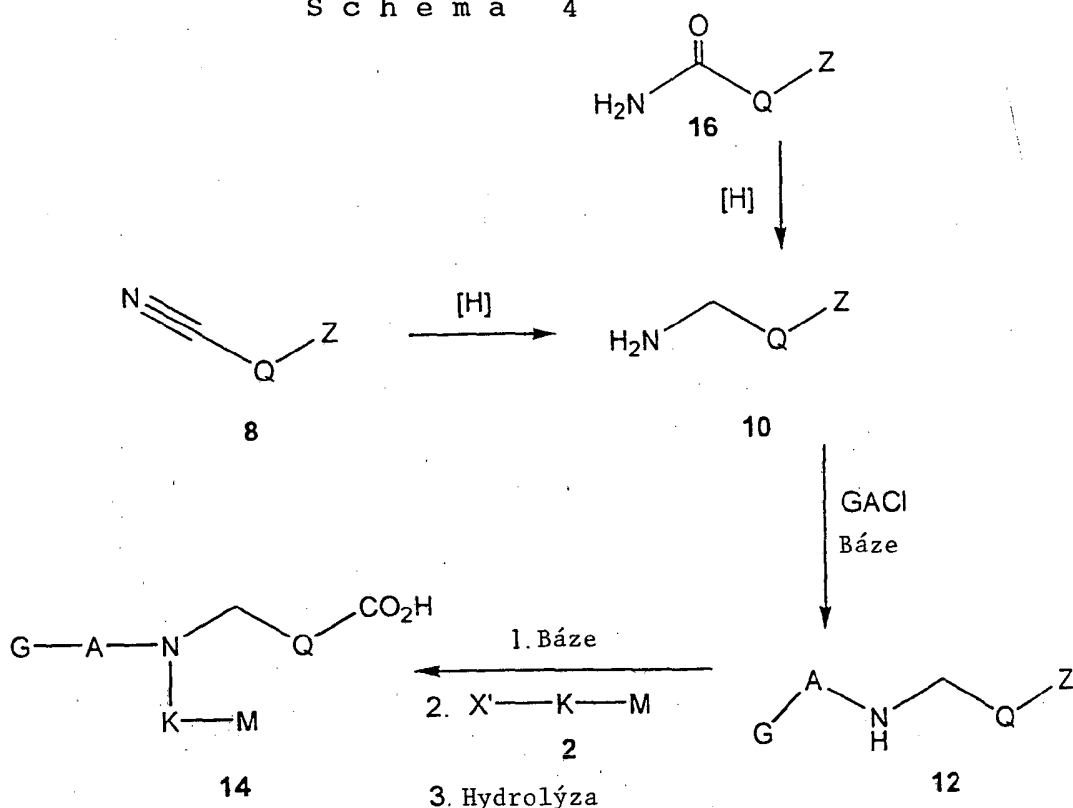
Aminy vzorce 9 a 10 je také možno připravovat redukcí vhodného amidu vzorce 15 a 16. Tuto redukci je možno provádět za použití reakčních činidel, jako boran-tetrahydrofuranového komplexu, boran-methylsulfidového komplexu nebo diisobutylaluminiumhydridu, v aprotickém rozpouštědle, jako tetrahydrofuranu nebo diethyletheru, při teplotě od asi -78 do asi 60°C.

Aminy vzorce 9 a 10 lze rovněž získat z odpovídajících nitroprekursorů redukcí nitroskupiny za použití redukčních činidel, jako je zinek/chlorovodík, hydrogenací za přítomnosti Raneyova niklu, palladiových nebo platinových katalyzátorů, a jiných činidel, jak je to popsáno v P. N. Rylander, "Hydrogenation Methods", Academic Press, New York, 1985.

S c h e m a 3



S c h e m a 4



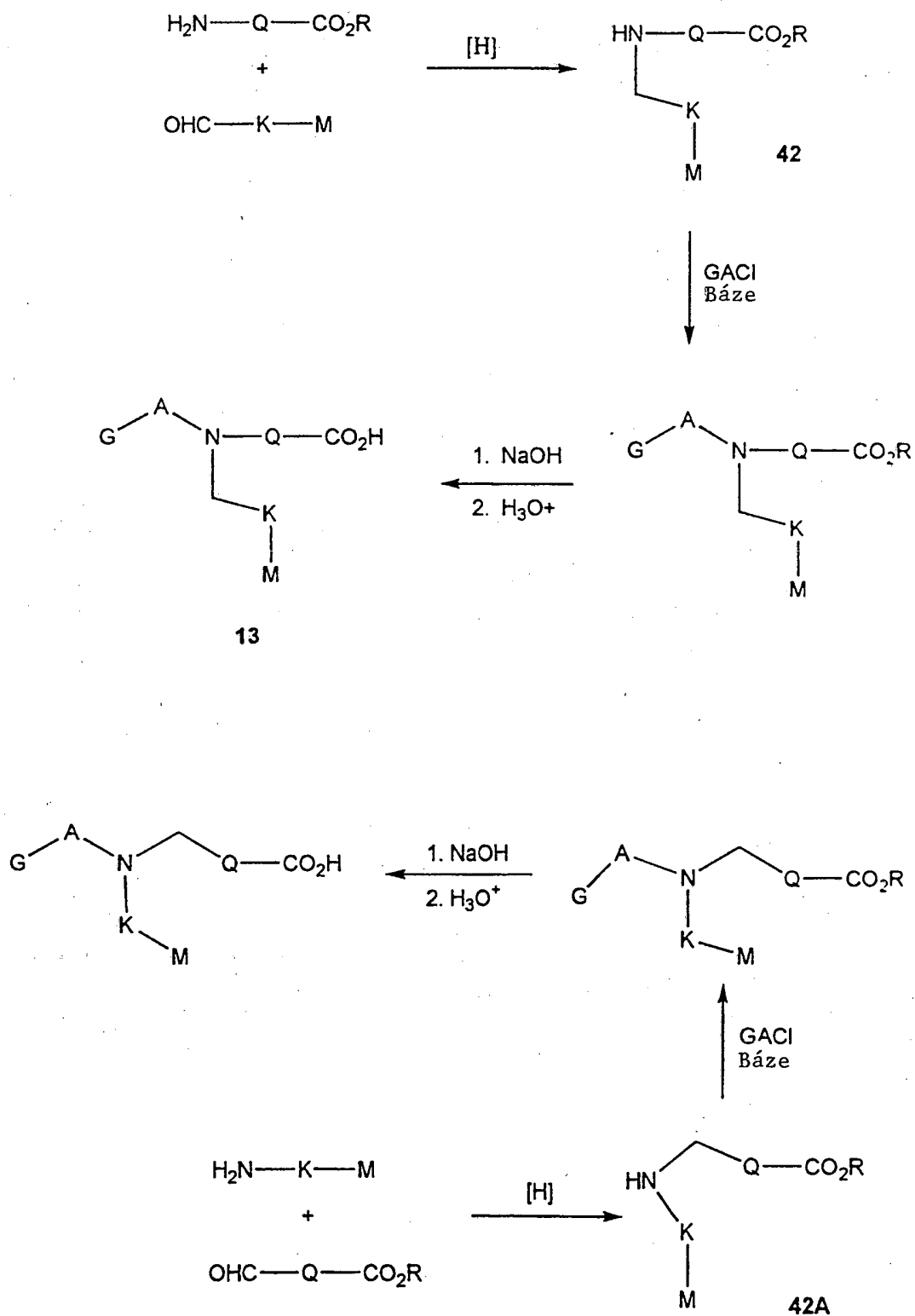
Aminy a alkylační činidla, které jsou užitečné pro výše popsané syntézy, a jejich přípravu je možno nalézt dále v části nazvané Preparativní postupy.

Sloučeniny obecného vzorce I, kde B představuje dusík, je možno také připravovat reduktivní aminací aldehydu, který obsahuje vhodnou odpovídajícím způsobem chráněnou kyselou funkční skupinu za použití aminu. Tento postup je znázorněn ve schematu 5. Vhodnou odpovídajícím způsobem chráněnou kyselou funkční skupinu může alternativně obsahovat amin.

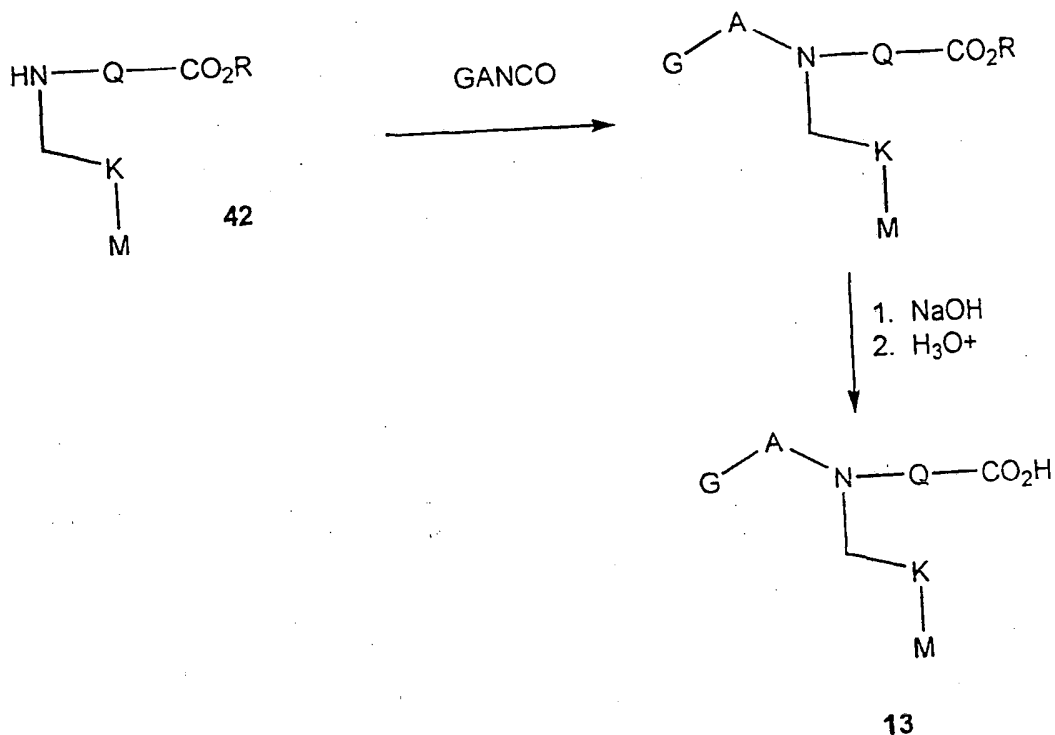
Reduktivní aminace se obvykle provádí za použití redukčního činidla, jako kyanborhydridu sodného nebo triacetoxyborhydridu sodného, přednostně při pH 6 až 8. Reakce se obvykle provádí v protickém rozpouštědle, jako methanolu

nebo ethanolu, při teplotě od asi -78 do asi 40°C (viz např. A. Abdel-Magid, C. Maryanoff, K. Carson, Tetrahedron Lett. 39, 31, 5595 až 5598, 1990). Reduktivní aminaci také lze uskutečňovat za použití isopropoxidu titanu a kyanborhydridu sodného (R. J. Mattson et al., J. Org. Chem. 1990, 55, 2552 až 2554) nebo je možno předem připravit imin za dehydratačních podmínek a poté provést redukci. Výsledný amin vzorce 42 a 42A se převede na požadovaný amid nebo sulfonamid kopulací s chloridem kyseliny, sulfonylchloridem nebo karboxylovou kyselinou, jak je to znázorněno ve schemech 3 a 4. Pokud je to žádoucí, je aminový meziprodukt vzorce 42 nebo 42A možno převést na urethan reakcí s chlorformiátem nebo na tetrasubstituovanou močovinu reakcí s chlorkarbonylamidem. Tyto reakce se provádějí za přítomnosti slabé báze, jako triethylaminu, pyridinu nebo 4-methylmorfolinu, v aprotickém rozpouštědle, jako methylenchloridu nebo diethyletheru, při teplotě od asi -20°C do asi 50°C . Amin vzorce 42 nebo 42A se převádí na trisubstituovanou močovinu reakcí s isokyanátem v aprotickém rozpouštědle, jako methylenchloridu nebo diethyletheru při teplotě -20°C až 50°C (viz například schema 5A). V případech, kdy je amin přítomen ve formě hydrochloridové soli, se k reakční směsi přednostně přidává ekvivalent vhodné báze, jako triethylaminu. Pokud je to žádoucí, hydrolýzou výsledného sulfonamidu nebo amidu se připraví odpovídající kyselina.

S c h e m a 5



S c h e m a 5 A



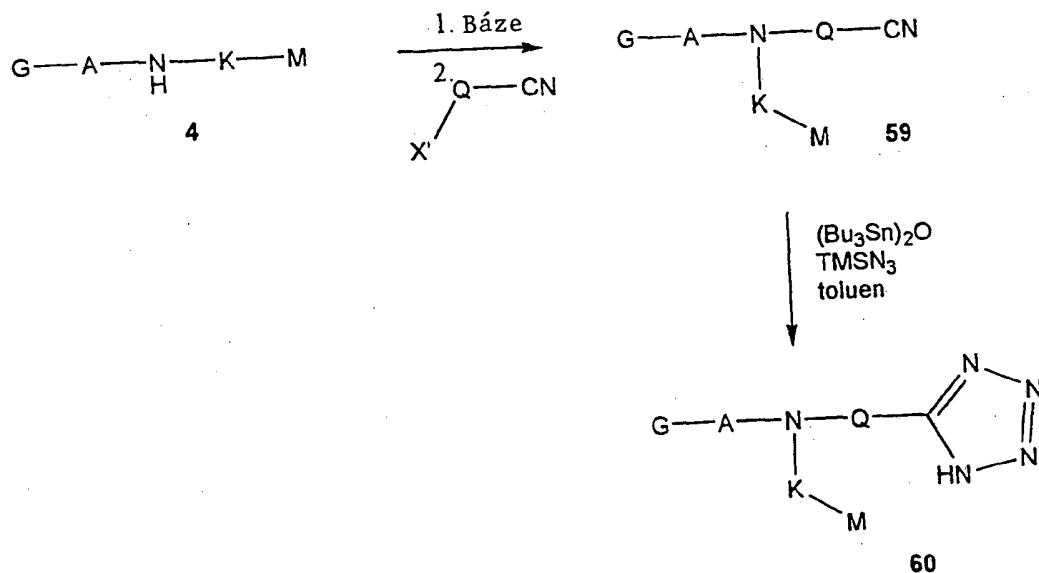
Popis a přípravu aldehydů užitečných při postupech podle výše uvedeného schématu 5 je možno nalézt v části nazvané preparativní postupy.

Sloučeniny obecného vzorce I, kde B představuje dusík a Z představuje tetrazolylskupinu se připravují způsobem znázorněným ve schématu 6. Sulfonamid nebo amid vzorce 4 se alkyluje vhodným alkylhalogenidem nebo sulfonátem (kde X' představuje halogenidovou nebo sulfonátovou skupinu), přednostně primárním, sekundárním, benzylovým nebo allylovým alkylbromidem, jodidem nebo sulfonátem, který obsahuje nitrilovou skupinu, za vzniku nitrilu vzorce 59. Tato alkylace se provádí tak, že se sulfonamid nebo amid vzorce 59 nechá reagovat s bází, jako hydridem sodným, bis(trimethylsilyl)-amidem lithným, bis(trimethylsilyl)amidem draselným, terc.-butoxidem draselným nebo uhličitánem draselným, v aprotickém rozpouštědle, jako dimethylformamidu, směsi dimethylform-

25.09.00

amidu a benzenu, nebo acetonu. Výsledný anion se poté nechá reagovat s vhodným alkylačním činidlem. Alkylace se provádí při asi -78 až asi 100°C. Přednostní podmínky pro převedení výsledného nitrilu vzorce 59 na tetrazol vzorce 60 zahrnují reakci alkylovaného nitrilu s dibutylcínoxidem a trimethylsilylazidem v refluxujícím toluenu (S. J. Wittenberger a B. G. Donner, J. Org. Chem. 1993, 58, 4139 až 4141, 1993). Přehled alternativních způsobů přípravy tetrazolů viz R. N. Butler, Tetrazoles, Comprehensive Heterocyclic Chemistry; Potts, K. T. ed; Pergamon Press: Oxford, 1984, sv. 5, str. 791 až 838.

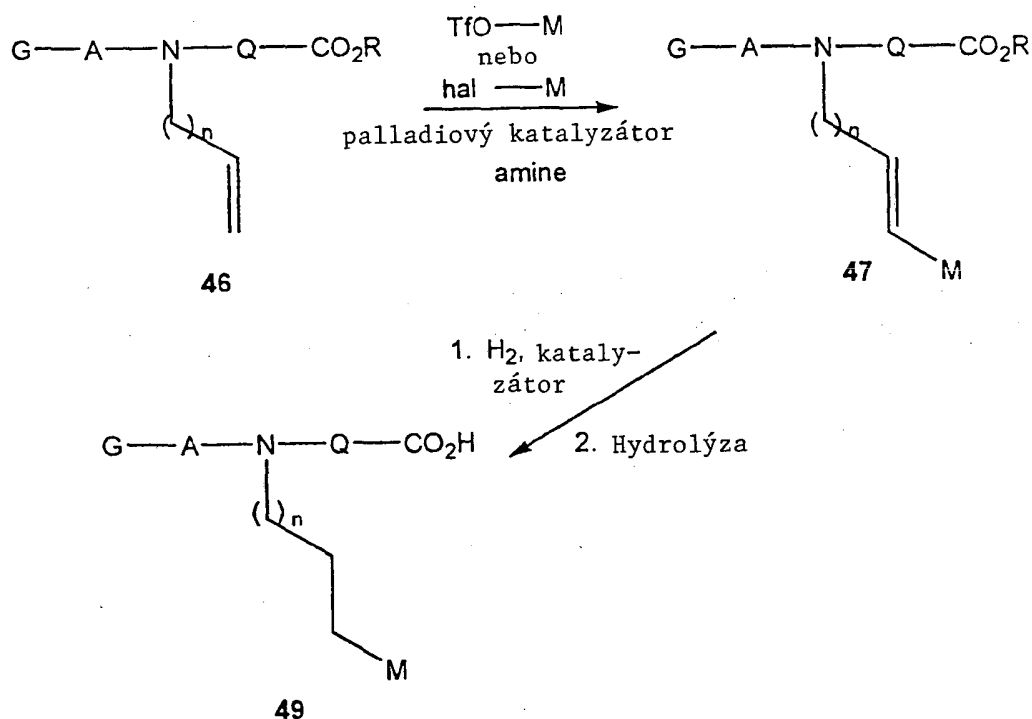
S c h e m a 6



Další způsob výroby určitých sloučenin obecného vzorce I, kde B představuje dusík, je znázorněn ve schématu 7. Ester vzorce 46 je možno připravit za použití výše popsaných způsobů (viz schemata 1 a 2). Následnou Heckovou kopulací tohoto meziproductu s arylhalogenidem (přednostně arylbromidem nebo aryljodidem), aryltrifluormethansulfonátem nebo kruhovým systémem, který obsahuje vinylbromid, jodid nebo trifluormethansulfonát, se provádí za přítomnosti palladiového katalyzátoru, jako octanu palladnatého nebo tetrakis(trifenylfosfin)palladia(0), a trialkylaminu, jako triethylaminu. V některých případech je k reakční směsi možno přidat další látku, jako triarylfosfin nebo triarylarsen. Reakce se obvykle provádí v aprotickém rozpouštědle, jako dimethylformamidu nebo acetonitrilu, při teplotě od asi 0 do asi 150°C (viz R. F. Heck, *Comp. Org. Syn.*, sv. 4, kapitola 4.3, str. 833 nebo Daves a Hallbert, *Chem. Rev.* 1989, 89, 1433). Pokud je to žádoucí, lze sloučeninu vzorce 47 hydrolyzovat na odpovídající kyselinu. Alternativně je možno

sloučeninu vzorce 47 hydrogenovat a pokud je to žádoucí, dále hydrolyzovat na odpovídající kyselinu vzorce 49. Hydrogenace se přednostně provádí pod atmosférou vodíku obvykle za tlaku 0 až 345,5 kPa, za přítomnosti palladiového nebo platinového katalyzátoru v alkoholickém rozpouštědle, jako ethanolu nebo methanolu, při teplotě asi 0 až asi 50°C. Pokud M představuje zčásti nasycený kruhový systém, hydrogenací se získá zcela nasycený kruhový systém.

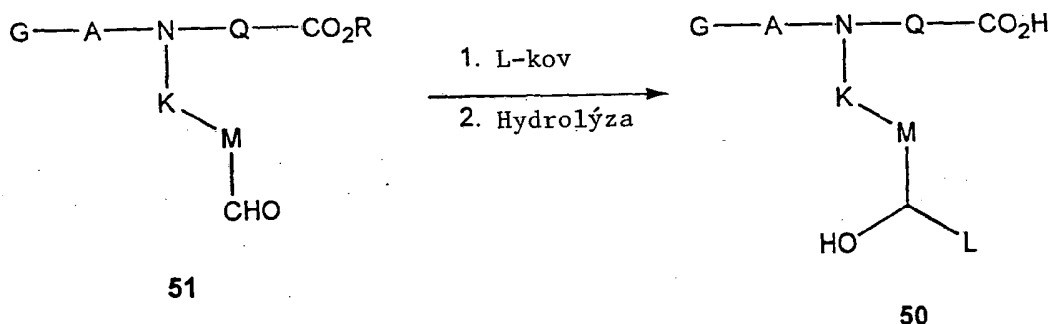
S c h e m a 7



Určité sloučeniny obecného vzorce I, kde B představuje dusík, je možno připravovat způsobem znázorněným ve schématu 8. Sloučeniny vzorce 51 se připravují způsobem popsáním ve schématech 1 a 2 alkylací sloučeniny vzorce 5 elektrofilem vzorce 2, který na kruhu M obsahuje vhodnou funkční skupinu. Ze substituentů na kruhu M musí být alespoň jeden vhodný pro následnou konverzi na aldehyd. Elektrofily vzorce 2 například může na kruhu M obsahovat chráněnou

skupinu alkoholu, kterou je po alkylaci možno odblokovat a oxidovat na aldehyd za použití reakčních činidel známých odborníkům v tomto oboru. Tak se získá sloučenina vzorce 51. Alternativní způsob představuje alkylace elektrofilem vzorce 2, kde M obsahuje vinylovou skupinu. Po alkylaci se oxidačním štěpením dvojné vazby získá požadovaný aldehyd vzorce 51. Oxidační štěpení je možno provádět tak, že se dvojná vazba převede na 1,2-diol za přítomnosti katalytického oxidu osmičelého a N-methylmorfolinu, načež následuje oxidační štěpení na aldehyd za použití jodistanu sodného. Alternativně je oxidační štěpení možno provádět ozonolýzou, po níž následuje redukce za použití takových činidel, jako methylsulfidu, trifenylfosfinu, zinku/kyseliny octové nebo thiomocoviny, čímž se získá požadovaný aldehyd vzorce 51. Přídavkem L-kovu, kde L-kov představuje jakékoliv organokovové činidlo, jako organolithnou sloučeninu nebo Grignardovo činidlo, v aprotickém rozpouštědle, jako diethyletheru nebo tetrahydrofuranu, při teplotě od asi -78 do asi 80°C a výše popsanou následnou hydrolýzou esteru se získá požadovaná sloučenina vzorce 50.

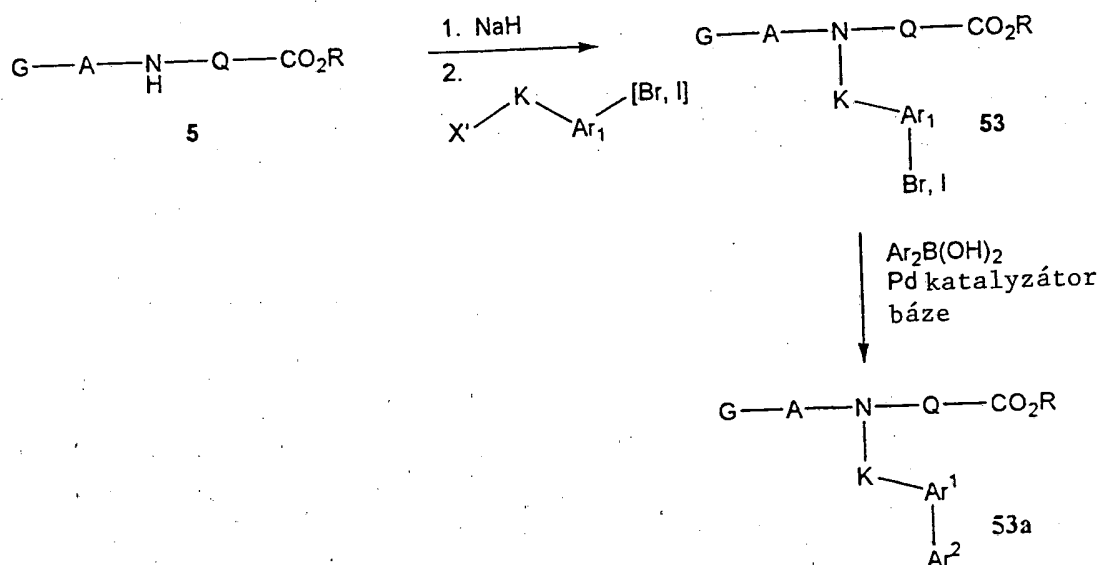
S c h e m a 8



Určité sloučeniny obecného vzorce I, kde B představuje dusík, je alternativně možno připravovat způsobem zná-

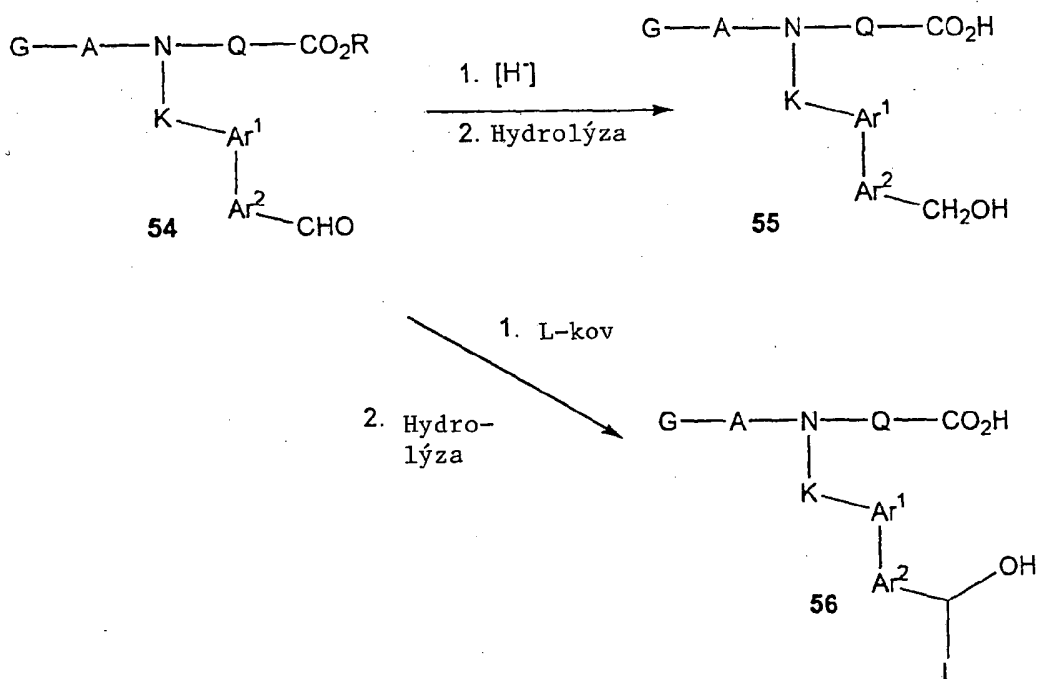
zorněným ve schematu 9. Vhodný sulfonamid nebo amid vzorce 5 se alkyluje za podmínek popsaných pro postup znázorněný ve schemech 1 a 2. Alkylačním činidlem je elektrofil, který obsahuje aromatický bromid nebo jodid nebo kruhový systém, který obsahuje vinylbromid nebo jodid (Ar^1) za vzniku sloučeniny vzorce 53. Kopulací Suzukiho typu získané sloučeniny vzorce 53 s arylboronovou kyselinou (Ar^2) se získá sloučenina vzorce 53a (přehled Suzukiho reakcí viz A. R. Martin a Y. Yang, *Acta Chem. Scand.* 1993, 47, 221). Kopulační reakce se provádí za použití asi dvou ekvivalentů báze, jako uhličitanu sodného, uhličitanu draselného, hydroxidu sodného, hydroxidu thallného nebo fosforečnanu draselného, za přítomnosti palladiového katalyzátoru, jako tetrakis(trifenylfosfin)palladia(0), octanu palladnatého, chloridu palladnatého, tris(dibenzylidenaceton)dipalladia(0) nebo [1,4-bis(difenylfosfin)butan]palladia(0). Reakci je možno provádět ve vodném akoholickém rozpouštědle, jako methanolu nebo ethanolu; nebo jiném vhodném rozpouštědle, jako vodném tetrahydrofuranu, vodném acetonu, vodném glykoldimethyletheru nebo vodném benzenu, při teplotě v rozmezí od asi 0 do asi 120°C. Když Ar^1 představuje zčásti nasycený kruh, je v tomto stupni možno provést redukci kruhu na nasycený kruhový systém. Tato transformace se provádí hydrogenací zčásti nasyceného kruhu za přítomnosti katalyzátoru, jako palladia nebo platiny v alkoholickém rozpouštědle (ethanolu nebo methanolu) a/nebo ethylacetátu. Hydrolýzou esteru sloučeniny vzorce 53 nebo 53a se, pokud je to žádoucí, získá odpovídající kyselina. Výsledné kyseliny mohou obsahovat funkční skupiny na obou kruhových systémech (Ar^1 nebo Ar^2), které je možno modifikovat za použití způsobů známých odborníkům v tomto oboru. Příklady takových modifikací jsou znázorněny ve schematu 10.

S c h e m a 9



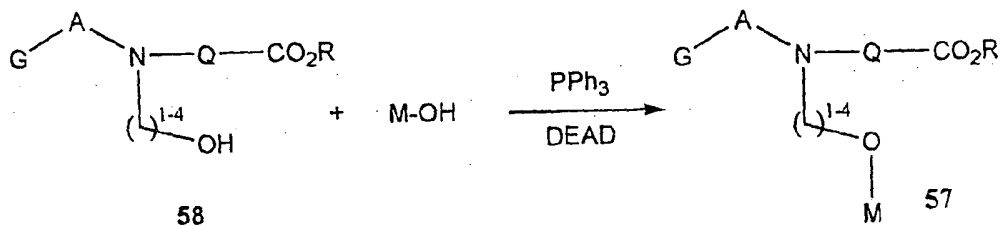
Sloučeniny vzorce 54, které obsahují aldehydovou funkční skupinu, se připravují způsoby znázorněnými ve schemech 8 a 9. Při postupu podle schematu 10 se reakcí sloučeniny vzorce 54 s vhodným organokovovým činidlem (L-kov), jako organolithným činidlem nebo Grignardovým činidlem, v aprotickém rozpouštědle, jako diethyletheru nebo tetrahydrofuranu, při teplotě od asi -78 do asi 80°C a následnou hydrolýzou esteru získá sloučenina vzorce 56. Alternativně lze redukcí aldehydu a následnou hydrolýzou připravit sloučeninu vzorce 55.

S c h e m a 10



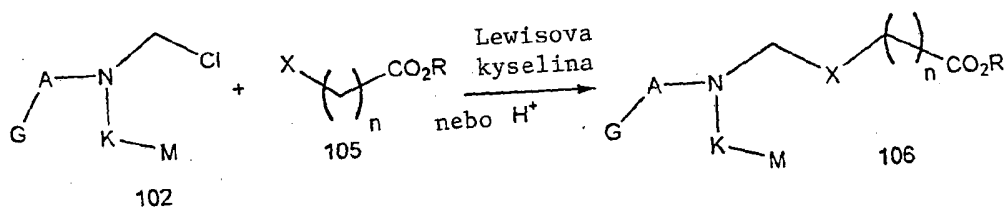
Další způsob výroby určitých sloučenin obecného vzorce I, kde B představuje dusík, je znázorněn ve schematu 11. Výchozí alkoholy vzorce 58 se připravují za použití postupů dobře známých odborníkům v tomto oboru, například postupů znázorněných ve schématech 1 a 2. Odborníku v tomto oboru bude zřejmé, že při syntéze některých těchto alkoholů může vyžadovat použití chránicích skupin. Meziprodukt vzorce 58 se kopuluje s různými arylalkoholy (M má výše uvedený význam) za použití podmínek Mitsunobuho kopulace (přehled viz O. Mitsunobu, *Synthesis*, 1, 1981). Kopulace se obvykle provádí tak, že se přidá kopulační činidlo, jako trifenylfosfin a diethylazodikarboxylát nebo diisopropylazodikarboxylát v inertních rozpouštědle, jako methylenchloridu nebo tetrahydrofuranu, při teplotě od asi 0 do asi 80°C. Pokud je to žádoucí, následnou hydrolýzou se získá odpovídající kyselina.

S c h e m a 1 1



Další způsob výroby určitých sloučenin obecného vzorce I, kde B představuje dusík, je znázorněn ve schematu 12. Sloučenina vzorce 102 se přidá ke sloučenině vzorce 105 (kde X má význam uvedený u obecného vzorce I) za přítomnosti Lewisovy kyseliny, jako chloridu titaničitého, nebo minerální kyseliny, jako kyseliny chlorovodíkové. Pokud je to žádoucí, je ester vzorce 106 možno hydrolýzou nebo deprotekcí převést na odpovídající kyselinu.

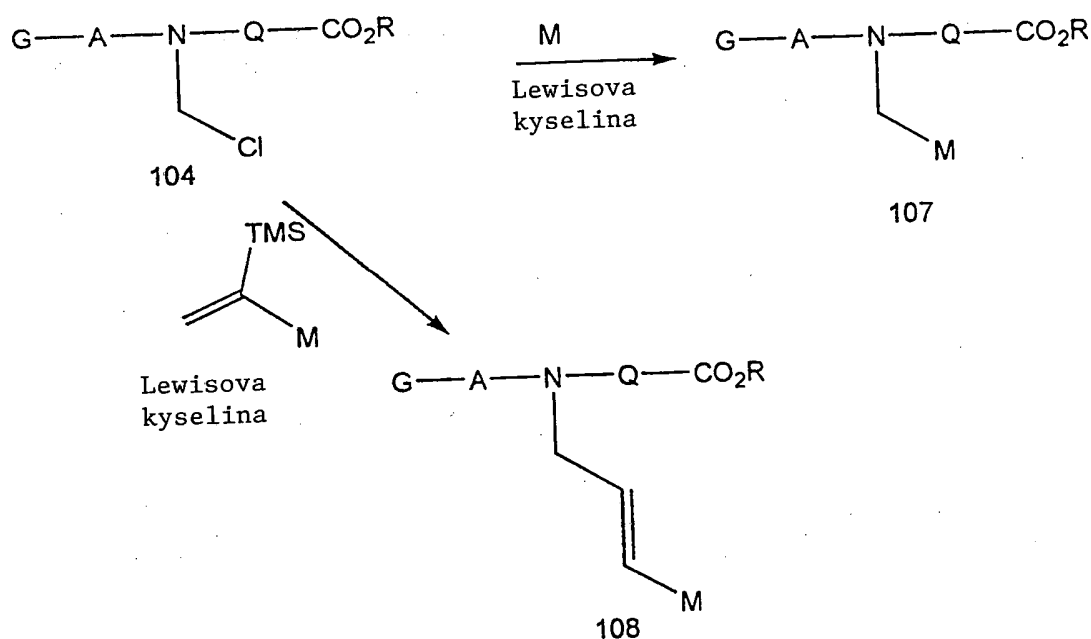
S c h e m a 1 2



Další způsob výroby určitých sloučenin obecného vzorce I, kde B představuje dusík, je znázorněn ve schematu 13. Chlormethylová sloučenina vzorce 104 se nechá reagovat s vhodně substituovaným aromatickým systémem, M, jako je 4-ethoxybenzen nebo thiofen, za přítomnosti Lewisovy kyseliny, jako chloridu titaničitého, nebo minerální kyseliny, jako kyseliny chlorovodíkové, v aprotickém rozpouštědle,

jako chloroformu, při teplotě od asi 0 do asi 80°C, čímž se získá sloučenina vzorce 107. Tuto sloučeninu je možno následně výše popsáním způsobem hydrolyzovat nebo odblokovat za vzniku odpovídající karboxylové kyseliny. Alternativně je chlormethylovou sloučeninu vzorce 104 možno nechat reagovat s Lewisovou kyselinou, jako chloridem titaničitým, a vhodně substituovaným vinylsilanem v aprotickém rozpouštědle, jako methylenchloridu, při teplotě od asi -50 do asi 50°C. Tak se získá sloučenina vzorce 108. Pokud je to žádoucí, je sloučeninu vzorce 108 možno následně výše popsáním způsobem hydrolyzovat nebo odblokovat za vzniku odpovídající kyseliny. Pokud je to žádoucí, je možno redukovat dvojnou vazbu za použití podmínek popsanych v postupu podle schematu 7.

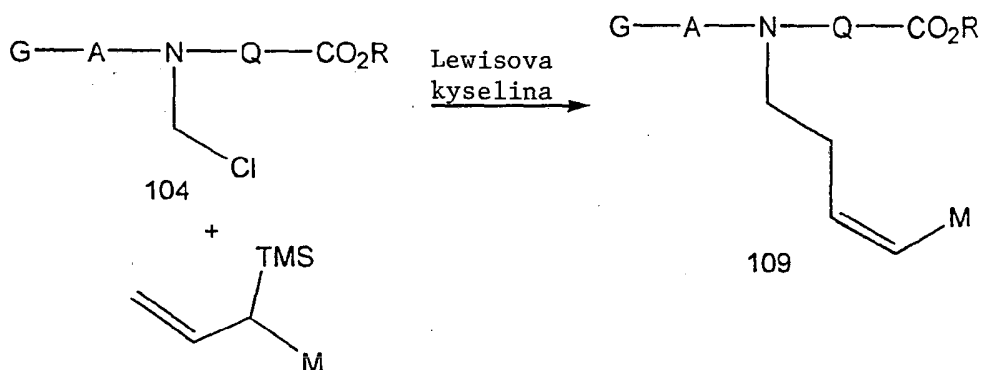
S c h e m a 1 3



Další způsob výroby určitých sloučenin obecného vzorce I, kde B představuje dusík, je znázorněn ve schematu 14. Chlormethylová sloučenina vzorce 104 se nechá reagovat s Lewisovou kyselinou, jako chloridem titaničitým, a vhodně

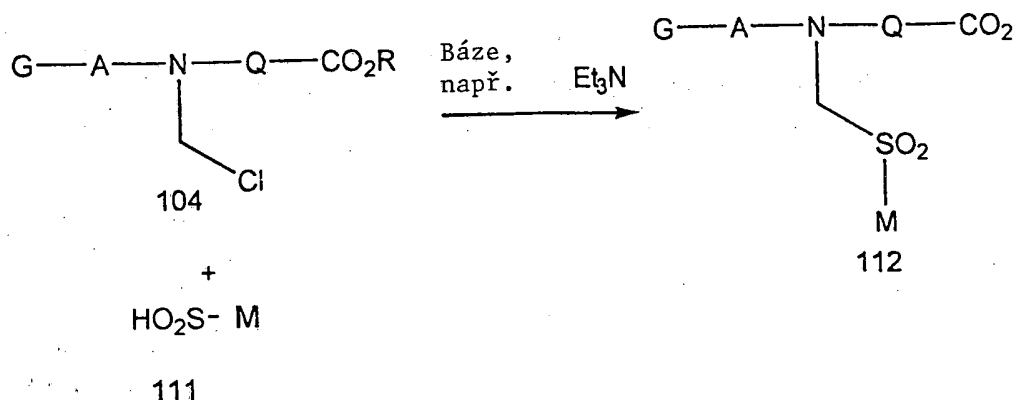
substituovaným allylsilanem v aprotickém rozpouštědle, jako chloroformu, při teplotě od asi 0 do asi 80°C. Získanou sloučeninu vzorce 109 je možno následně hydrolyzovat nebo odblokovat za použití výše popsaného způsobu, čímž se získá odpovídající karboxylová kyselina.

S c h e m a 1 4



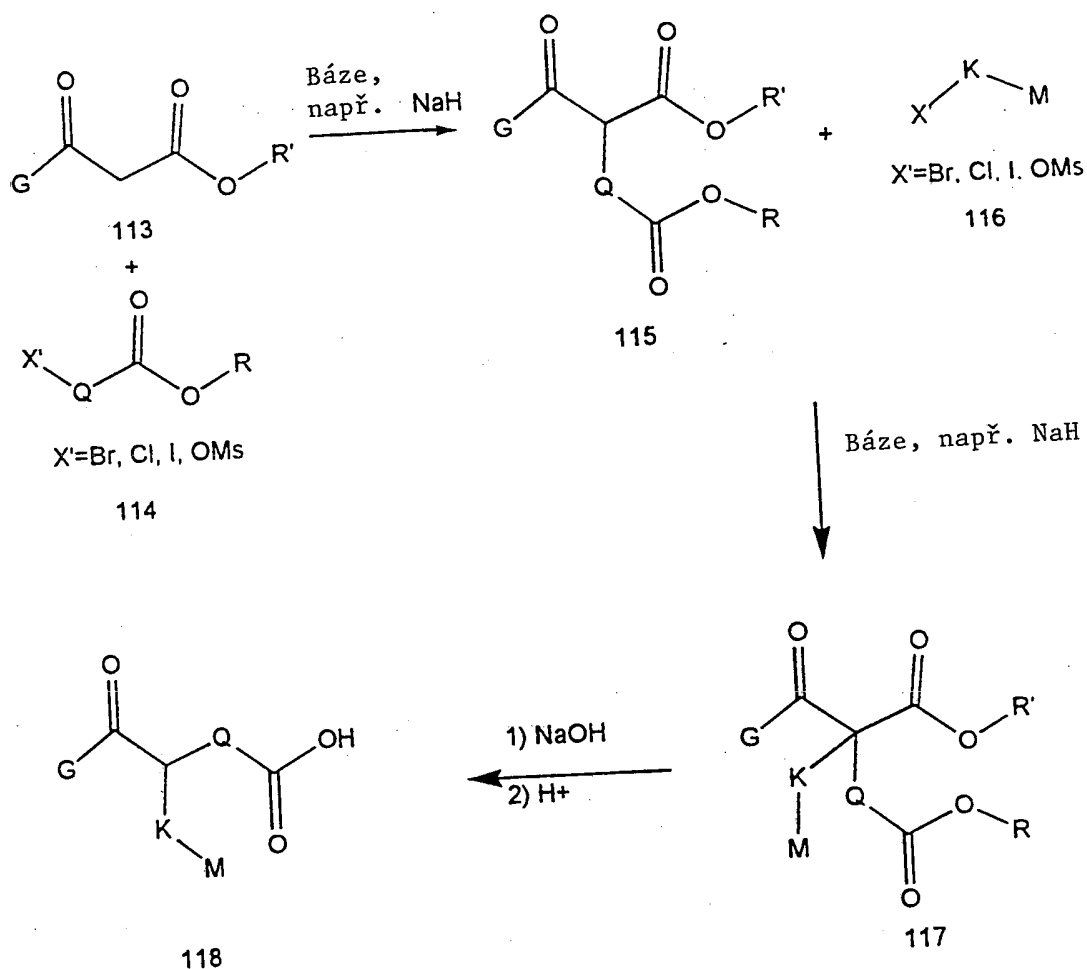
Další způsob výroby určitých sloučenin obecného vzorce I, kde B představuje dusík, je znázorněn ve schematu 15. Chlormethylová sloučenina vzorce 104 se nechá reagovat se sulfinovou kyselinou vzorce 111 za přítomnosti báze, jako triethylaminu, v aprotickém rozpouštědle, jako chloroformu, při teplotě od asi -30 do asi 50°C. Takto získanou sloučeninu vzorce 112 je možno následně výše popsaným způsobem hydrolyzovat nebo odblokovat, čímž se získá odpovídající kyselina.

S c h e m a 1 5



Sloučeniny obecného vzorce I, kde B představuje skupinu C(H) a Q, G, M a K mají význam uvedený v základním popisu, je možno připravovat způsobem znázorněným ve schématu 16. Beta-ketoester vzorce 113 se postupně alkyluje sloučeninou 114 a poté sloučeninou vzorce 116 na sloučeninu vzorce 115 a poté sloučeninou vzorce 116 za vzniku sloučeniny vzorce 117 (J. Med. Chem. 26, 1993, str. 335 až 341). Alkylační reakce je možno provádět ve vhodném rozpouštědle, jako dimethylformamidu, tetrahydrofuranu, etheru nebo benzenu, za použití vhodné báze, jako hydridu sodného, LDA nebo uhličitanu draselného, při teplotě od asi -78 do asi 80°C. Výsledný disubstituovaný ketoester vzorce 117 se hydrolyzuje a dekarboxyluje za vzniku odpovídající sloučeniny vzorce 118, přičemž se pro hydrolyzu esteru použije vodné báze, jako hydroxidu sodného, a poté se reakční směs rozloží kyselinou, jako vodnou kyselinou chlorovodíkovou, aby se dosáhlo dekarboxylace.

S c h e m a 1 6

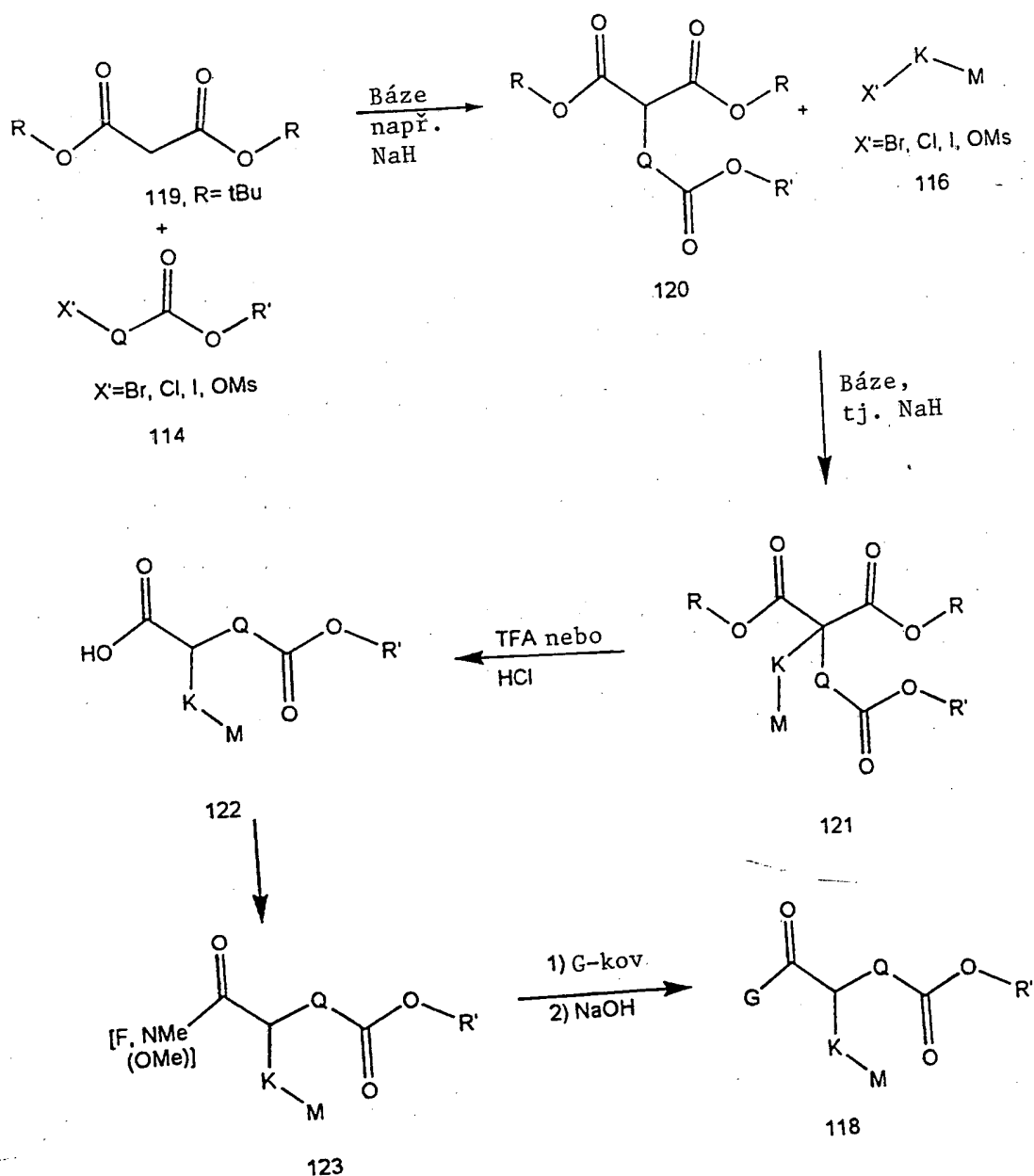


Alternativně je sloučeniny obecného vzorce I, kde B představuje skupinu C(H), G, Q, M a K mají význam uvedený v základním popisu, možno připravovat postupem podle schematu 17. Postupnou alkyací malonátového derivátu vzorce 119 se získá dialkylovaná sloučenina vzorce 121. Deprotekcí esterové skupiny, působením silné kyseliny, jako kyseliny trifluoroctové nebo chlorovodíkové v ethanolu, při teplotě od asi -20 do asi $50^{\circ}C$, se připraví dekarboxylovaný produkt vzorce 122. Konverzí kyseliny na chlorid kyseliny za použití thionylchloridu nebo oxalylchloridu v aprotickém rozpouštědle při teplotě od asi -78 do asi $50^{\circ}C$ nebo na Weinrebův amid za použití methoxymethylaminu za přítomnosti vhodného

kopulačního činidla, jako DCC nebo DEC, v aprotickém rozpouštědle při teplotě od asi -30 do asi 50°C se získá sloučenina vzorce 123. Sloučenina vzorce 123 je vhodným substrátem pro adici na různé organokovové sloučeniny, například Grignardova činidla nebo organokadmiová činidla, a po hydrolýze terminálního esteru se z nich získají ketokyseliny vzorce 118.

Alternativně je sloučeniny vzorce 118 možno připravovat za použití postupů znázorněných výše ve schemech 7 až 11, při nichž se po připojení alkanoylového zbytku dále funkcionalizuje jeden nebo oba postranní řetězce.

S c h e m a 1 7

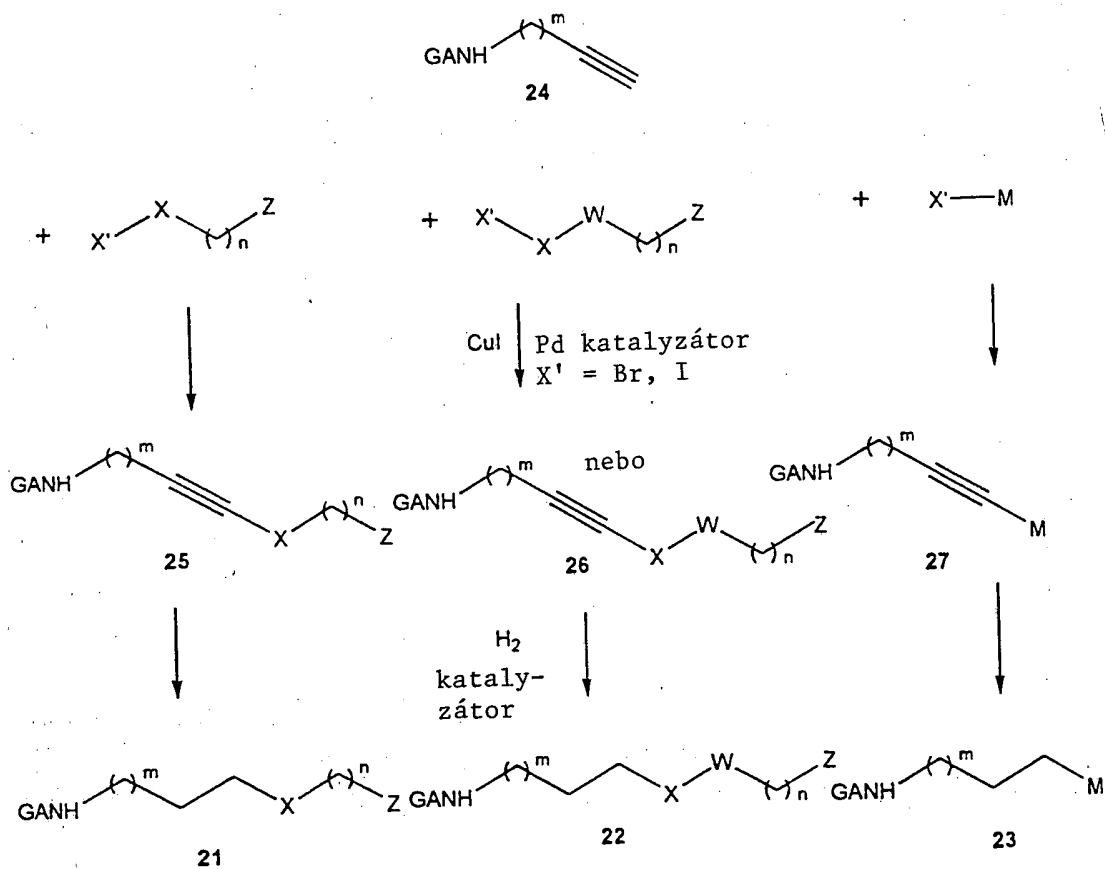


Preparativní postupy

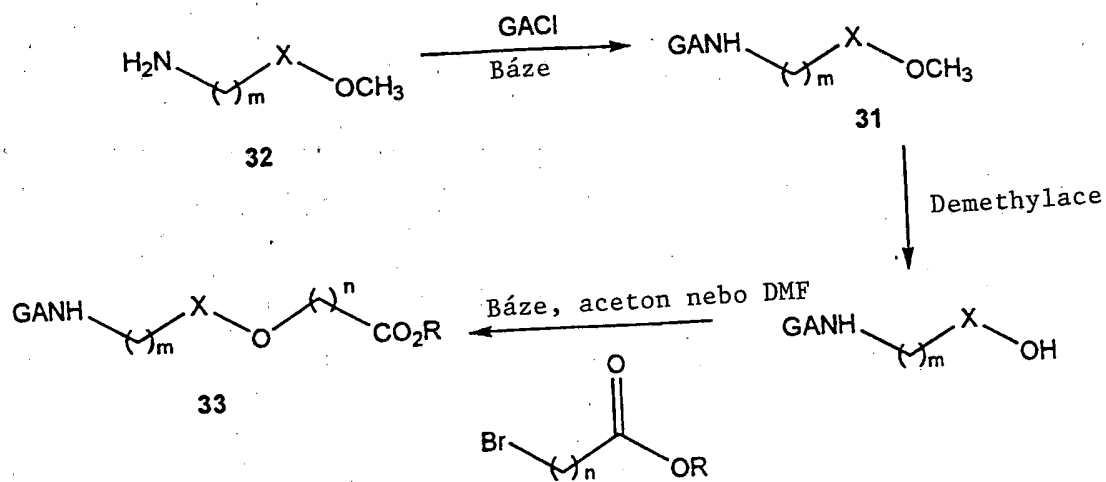
Aminy, amidy a sulfonamidy

Určité amidy nebo sulfonamidy popsané obecnými vzorci 21, 22 a 23, kde W a Z mají význam uvedený v základním popisu a X a M představuje aromatický nebo nasycený kruhový systém, je možno připravovat způsobem znázorněným ve schématu 18. Alkinylamidy nebo sulfonamidy obecných vzorců 25, 26 a 27 se připravují kopulací alkynylsulfonamidu nebo alkinylamidu vzorce 24 s aromatickým halogenidem nebo vinylhalogenidem, přednostně aromatickým bromidem nebo jodidem nebo vinylbromidem nebo jodidem, kde W a Z mají výše uvedený význam a X a M představuje aromatický kruh nebo zčásti nasycený kruhový systém. Kopulace se obvykle provádí za přítomnosti jodidu měďného, palladiového katalyzátoru, jako chloridu palladnatého, chloridu bis(trifenylfosfin)palladnatého nebo tetrakis(trifenylfosfin)palladia(0) a aminu, jako triethylaminu, diisopropylaminu nebo butylaminu, v aprotickém rozpouštědle, jako acetonitrilu, při teplotě od asi 0 do asi 100°C. Výsledné alkinyl vzorců 25, 26 a 27 se převádějí na odpovídající alkany vzorců 21, 22 nebo 23 hydrogenací za přítomnosti palladiového nebo platinového katalyzátoru, v rozpouštědle, jako methanolu, ethanolu a/nebo ethylacetátu, při teplotě od asi 0 do asi 50°C. V případě, že M představuje částečně nasycený kruhový systém, hydrogenací se M převede na zcela nasycený kruhový systém. Alternativně je takový alkin možno převést na cis-alken za použití Lindlarova katalyzátoru ($\text{Pd-CaCO}_3\text{-PbO}$) nebo jiného vhodného katalyzátoru. Alkylací a deprotekcí znázorněnou ve schématech 1 a 2 se získají odpovídající sloučeniny obecného vzorce I.

S c h e m a 1 8

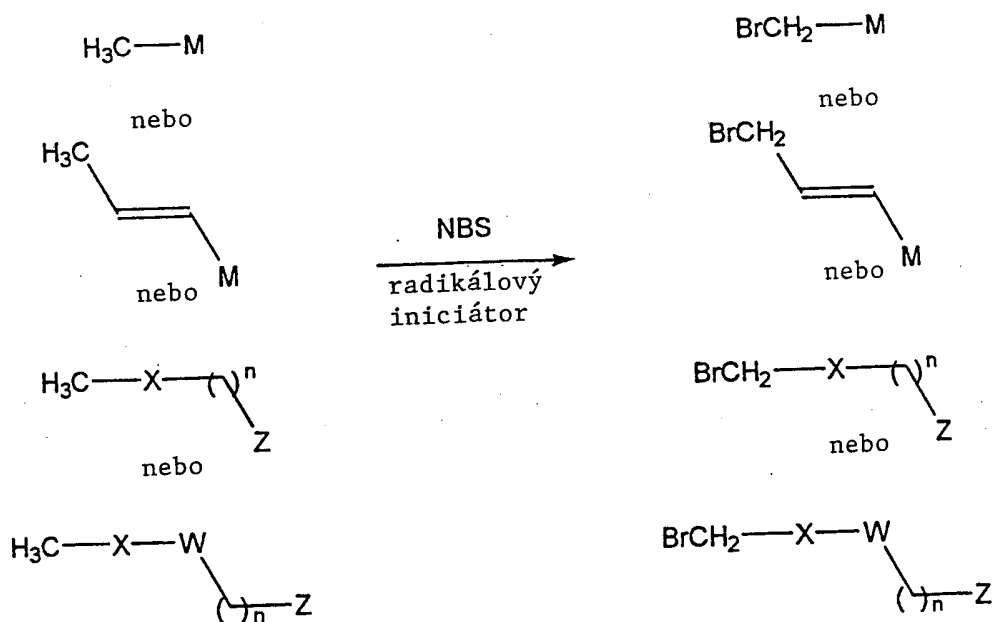


S c h e m a 1 9



Sloučeniny vzorce 33 se připravují z vhodného aminu vzorce 32 (například methoxyaryalkylaminu). Aminy vzorce 32 jsou dostupné na trhu nebo je možno je připravovat způsoby známými odborníkům v tomto oboru (například viz schema 4). Aminy vzorce 32 se převedou na sulfonamidy nebo amidy vzorce 31 například za použití způsobů znázorněných ve schematu 3 a 4. Výsledný aromatický methylether vzorce 31 se odblokuje za použití takových činidel, jako je bromid boritý, pyridiniumhydrochlorid, bromovodík/kyselina octová nebo jiných reakčních činidel popsanych v Protecting Groups in Organic Synthesis, 2. vydání, T. W. Greene a P. G. M. Wuts, John Wiley and Sons, Inc., 1991. Alkylací bromalkyl-esterem za použití slabé báze, jako uhličitanu draselného, v aprotickém rozpouštědle, jako dimethylformamidu nebo acetonu, při teplotě od asi 0 do asi 100°C se získá amid nebo sulfonamid vzorce 33.

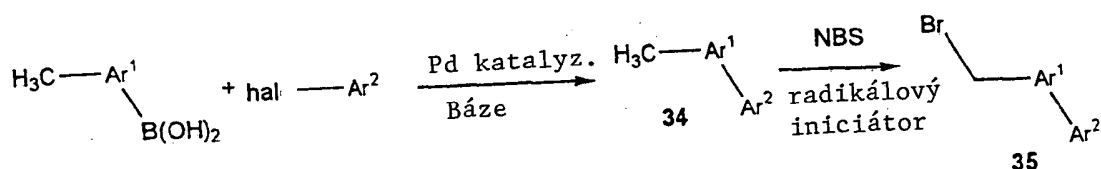
S c h e m a 2 0



Alkylační činidla

Pro syntézu požadovaných alkylačních činidel, jichž se používá ve výše popsáných postupech, existuje řada způsobů, které jsou odborníkům v tomto oboru známy (viz "The Chemistry of the Carbon-Halogen Bond", ed. S. Patai, J. Wiley, New York, 1973 a "The Chemistry of Halides, Pseudo-Halides, and Azides", ed. S. Patai a Z. Rappaport, J. Wiley, New York, 1983). Určité příklady takových způsobů jsou znázorněny ve schématech 20 až 24. Jak je znázorněno ve schématu 20 je tolylový nebo allylový substrát možno halogenací převést na benzyl- nebo allylbromid, kde M, X, W a Z mají význam uvedený v základní části popisu. Tato reakce se obvykle provádí za použití N-bromsukcinimidu (NBS) za přítomnosti radikálového iniciátoru, jako 2,2'-azobisisobutyronitrilu (AIBN) nebo peroxidu, přednostně benzoylperoxidu. Alternativně je reakci možno iniciovat světlem. Reakce se provádí v inertním rozpouštědle, jako tetrachlormethanu nebo chloroformu, při teplotě od asi 50 do asi 100°C.

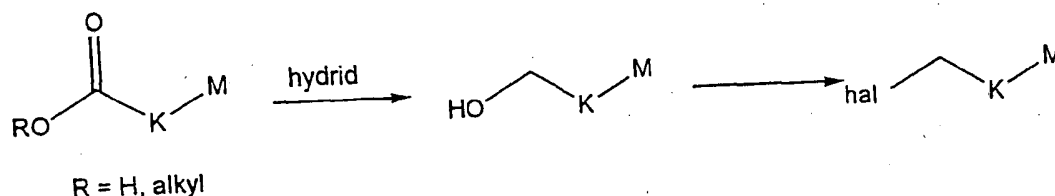
S c h e m a 2 1



Ve Schema 21 je znázorněna syntéza alkylačních činidel užitečných pro přípravu sloučenin obecného vzorce I, kde M představuje biarylovou nebo arylovou cyklickou skupinu. Kopulací Suzukiho typu aryljodidu nebo bromidu nebo kruhového systému obsahujícího vinylbromid nebo jodid (Ar^2) s methylarylboronovou kyselinou (Ar^1) za podmínek postupu znázorněného ve schématu 9 se získá sloučenina vzorce 34.

V případě, že se použije vinylbromidu nebo jodidu, je sloučeninu vzorce 34 možno redukovat za vzniku plně nasyceného kruhu. Redukce se provádí hydrogenací za přítomnosti palladiového nebo platinového katalyzátoru, obvykle v protickém rozpouštědle, jako methanolu nebo ethanolu, nebo v tetrahydrofuranu nebo ethylacetátu. Halogenací methylskupiny za použití reakčních činidel a podmínek jako v postupu podle schematu 20 se získá alkylační činidlo vzorce 35.

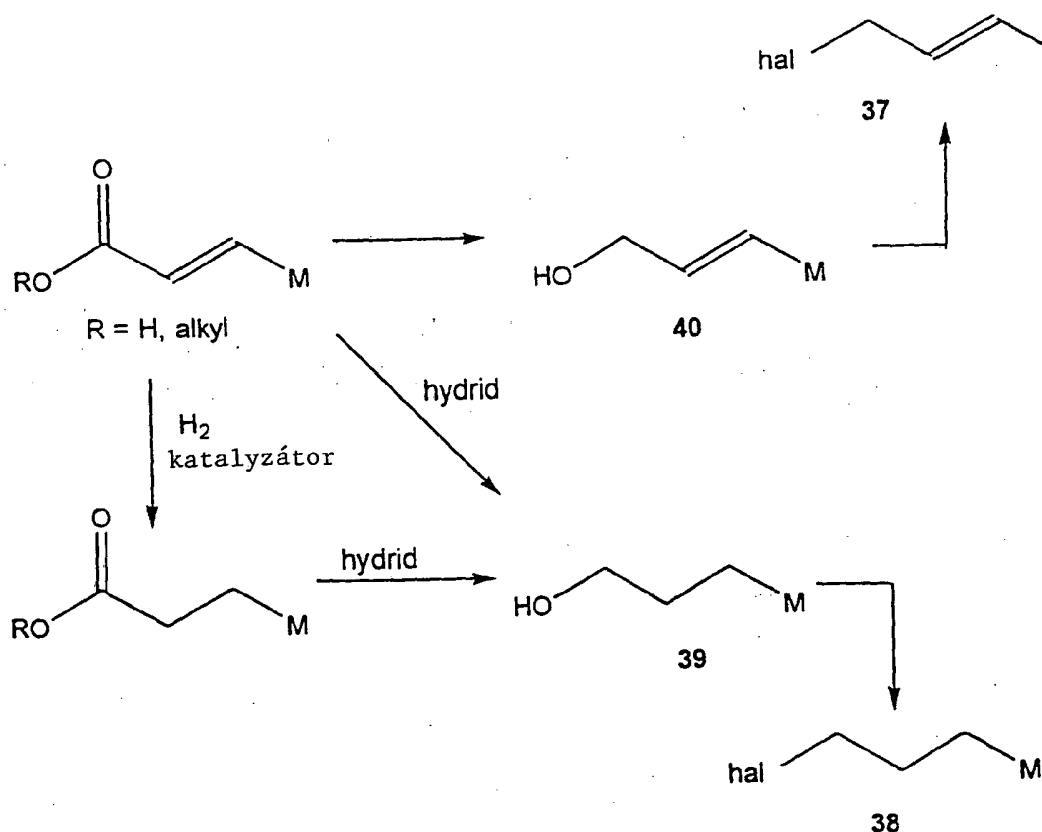
S c h e m a 2 2



Dalším obvyklým způsobem přípravy alkylhalogenidů je halogenace alkoholu nebo derivátu alkoholu. Alkohol lze získat na trhu nebo je ho možno připravit za použití způsobů známých odborníkům v tomto oboru. Tak například při postupu podle schematu 22 se redukuje karboxylová kyselina nebo ester na odpovídající alkohol za použití takových reakčních činidel, jako tetrahydroboritanu sodného, lithiualuminiumhydridu, borantetrahydrofuranového komplexu, boran-methylsulfidového komplexu atd. Tato činidla jsou uvedena pouze jako neomezuující příklady. Odpovídající alkylchloridy se obvykle připravují z alkoholů za použití takových reakčních činidel, jako je chlorovodík, thionylchlorid, pentachlorid fosforečný, oxychlorid fosforitý nebo trifenyfosfin/tetrachlormethan. Při přípravě alkylbromidu se alkohol obvykle nechá reagovat s takovými reakčními činidly, jako je bromovodík, bromid fosforitý, trifenyfosfin/brom nebo karbonyldiimidazol/allylbromid (Kamijo, T., Harada H., Iizuka, K., Chem. Pharm. Bull. 1983, 38, 4189). Při přípravě alkyljodidů se

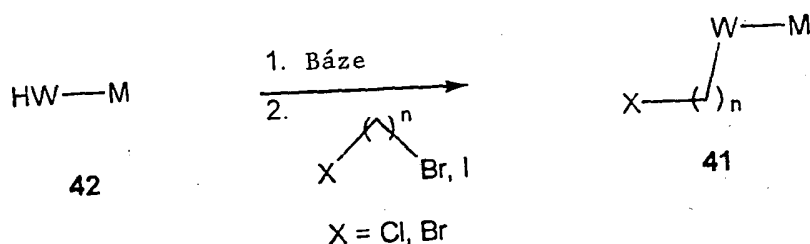
vhodný alkohol obvykle nechá reagovat s takovými reakčními činidly, jako je trifenylyfosfin/jod/imidazol nebo jodovodík. Alkylchloridy je také možno převádět na reaktivnější alkylbromidy nebo alkyljodidy reakcí s anorganickou solí, jako bromidem sodným, bromidem lithným, jodidem sodným nebo jodidem draselným, v rozpouštědle, jako acetonu nebo methyl-ethylketonu. Alkylsulfonáty rovněž lze použít jako elektro-fily nebo je možno je převést na alkylhalogenidy. Alkylsulfonáty se připravují z odpovídajícího alkoholu za použití slabé báze, jako triethylaminu nebo pyridinu a sulfonylchloridu, v inertním rozpouštědle, jako methylenchloridu nebo diethyletheru. Pokud je to žádoucí, provede se konverze na halogenid tak, že se na alkylsulfonát působí anorganickým halogenidem (jodidem sodným, bromidem sodným, jodidem draselným, bromidem draselným, chloridem lithným, bromidem lithným atd.) nebo tetrabutylamoniumhalogenidem.

S c h e m a 2 3



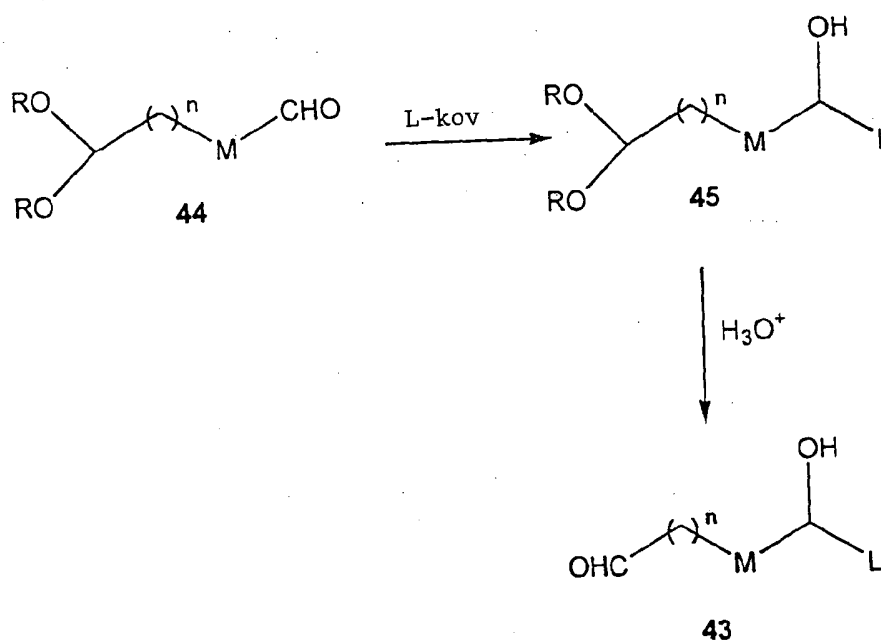
Kyseliny skořicové nebo jejich estery jsou dostupné na trhu a je možno je převádět na alkylační činidla vzorce 37 nebo 38 následujícím postupem (viz schema 23). Deriváty kyseliny skořicové nebo jejich estery se redukuje hydrogenací za přítomnosti palladiového nebo platinového katalyzátoru obvykle v protických rozpouštědlech (například methanolu nebo ethanolu), tetrahydrofuranu nebo ethylacetátu. Redukcí a konverzí na alkylhalogenidy nebo sulfonáty znázorněnou ve schématu 22 se získají sloučeniny vzorce 38. Pokud je to vhodné, převádějí se kyseliny skořicové nebo jejich estery přímo na alkoholy vzorce 39 reakcí s činidlem, jako lithiium-aluminiumhydridem, v inertních rozpouštědlech, jako tetrahydrofuranu a diethyletheru. Alternativně je skořicovou kyselinu nebo její ester možno redukovat na allylalkohol vzorce 40 za použití takových činidel, jako je lithiiumaluminiumhydrid/chlorid hlinitý, diisobutylaluminiumhydrid nebo tetrahydroboritan lithný. Konverzí na allylový halogenid nebo sulfonát znázorněnou ve schématu 22 se získají sloučeniny vzorce 37.

S c h e m a 2 4



Příprava alkylačních činidel vzorce 41, kde W a M mají význam uvedený v základní části popisu, je znázorněna ve schematu 24. Sloučeniny vzorce 42 se alkylují různými bázemi, které se volí v závislosti na povaze zbytků W a M. Jako příklady některých přednostních bází je možno uvést hydroxid sodný, hydrid sodný, lithiumpdiisopropylamid, (bistrimethylsilyl)amid lithný, bis(trimethylsilyl)amid draselný a terc.butoxid draselný atd. Reakcí výsledného aniontu s některým z různých dialkylhalogenidů se získá požadované alkylační činidlo vzorce 41. Při přípravě sloučenin, kde W představuje kyslík a M představuje aromatický kruh, se přednostně za použití hydroxidu sodného a po následném přidavku dihalogenalkanu, například dibromalkanu, vytvoří alkoxidový anion. Reakce se obvykle provádí ve vodě při teplotě od asi 75 až asi 125°C.

S c h e m a 2 5



Aldehydy užitečné pro postupy znázorněné ve schematu 5 lze získat na trhu nebo je možno je připravovat

z dostupných meziproduktů za použití způsobů známých odborníkům v tomto oboru (obecně viz The Chemistry of the Carbonyl Group, ed. S Patai, Interscience, New York, 1966 až 1970). Ve schematu 25 je jako příklad znázorněn způsob výroby hydroxyaldehydu vzorce 43, přičemž M ve schematu 5 obsahuje hydroxysubstituovanou alkylskupinu. Reakcí dialdehydu, kde jeden z aldehydových zbytků je chráněn ve formě acetalu, vzorce 44, kde skupiny OR představují obvyklé substituenty používané v acetalové chránici skupině, s organokovovým činidlem L-kov, přednostně organolithným nebo Grignardovým činidlem, v inertním rozpouštědle, jako tetrahydrofuranu nebo diethyletheru, se získá sloučenina vzorce 45. Následnou hydrolýzou acetalu za mírně kyselých podmínek, jako je například zředěný chlorovodík, pryskyřice Amberlyst-15, silikagel nebo jiná reakční činidla popsána v "Protecting Groups in Organic Synthesis", 2. vydání, T. W. Green a P. G. M. Wuts, John Wiley and Sons, Inc., 1991, se získají požadované hydroxyaldehydy vzorce 43.

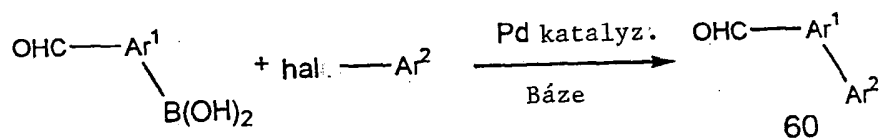
Aldehydy, které jsou užitečné při postupu podle schematu 5, je možno připravovat za použití postupů znázorněných ve schemech 26 až 28. Tak se například, podle schematu 26, arylboronová kyselina, která obsahuje aldehyd, může kopulovat s arylbromidem, aryljodidem nebo kruhovým systémem, který obsahuje vinylbromid nebo jodid za použití Suzukiho protokolu znázorněného ve schematu 9, čímž se získají aldehydy vzorce 60.

Ve schematu 27 je znázorněna příprava aldehydů vzorce 62, které obsahují vhodně chráněný zbytek kyseliny. Těchto aldehydů je možno používat při přípravě sloučenin vzorce 42A znázorněných ve schematu 5. Selektivní redukcí nitrilů (jejichž příprava je znázorněna ve schemech 3 a 4) vzorce 61 se získají aldehydy vzorce 62. Tato redukce se přednostně provádí tak, že se nitril zahřívá se slitinou

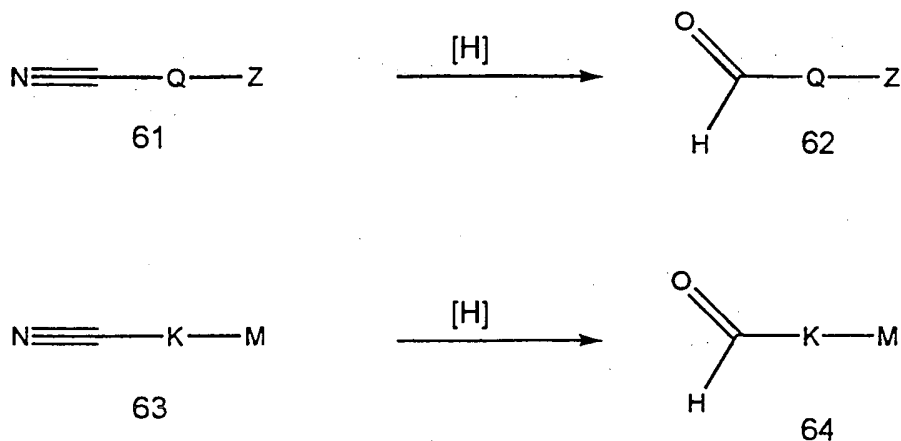
hliníku a niklu (Raney) za přítomnosti kyseliny, jako kyseliny mravenčí. Aldehydy vzorce 64, které jsou užitečné při přípravě sloučenin vzorce 42 (viz schema 5) je možno připravovat z výchozích nitrilů vzorce 63 reakcí s různými redukčními činidly, jako je diisobutylaluminiumhydrid, chlorid cínatý/chlorovodík nebo triethoxyalanát lithný.

Přednostní způsob přípravy propionaldehydů vzorce 65 je znázorněn ve schematu 28. Tento přednostní způsob se řídí postupy popsány v Kang, J. Org. Chem., 1996, 61, 2604 a Jeffery, J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1984, 19, 1287. Aryljodid nebo bromid se kopuluje s allylalkoholem za přítomnosti vhodného palladiového katalyzátoru, přednostně octanu palladnatého. Reakce se provádí ve vhodném polárním aprotickém rozpouštědle, přednostně dimethylformamidu, s přidavkem báze, jako hydrogenuhličitanu sodného, a amoniové soli, jako tetrabutylamoniumchloridu, za vzniku propionaldehydu vzorce 65.

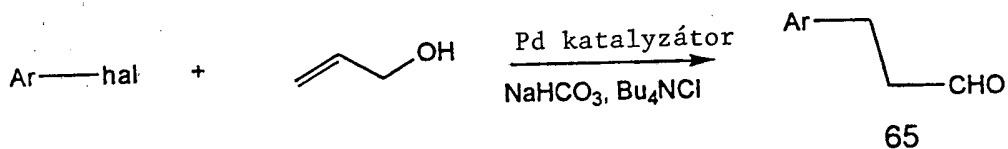
S c h e m a 2 6



S c h e m a 2 7



S c h e m a 2 8

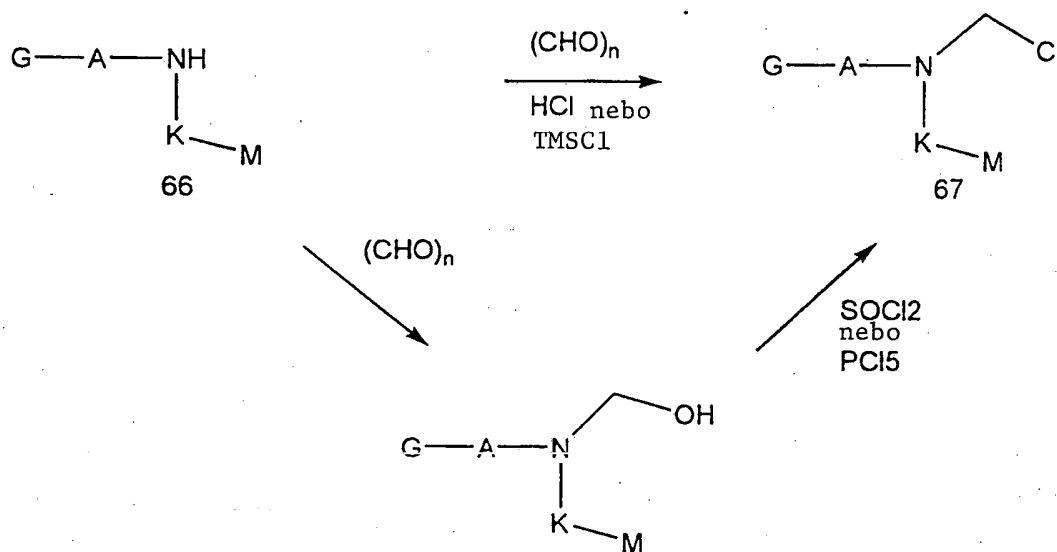


Chlormethylové meziprodukty

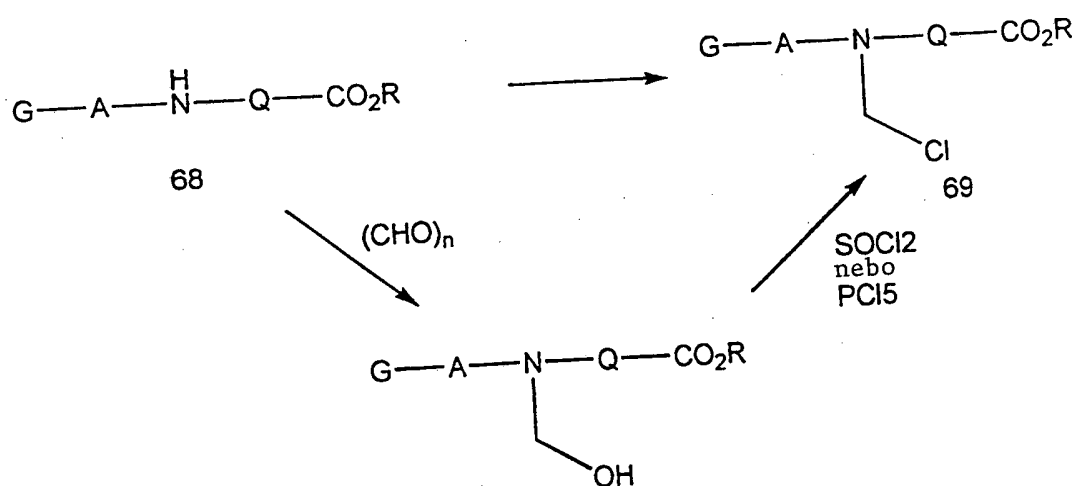
Chlormethylové meziprodukty je možno připravovat způsobem znázorněným ve schemech 29 a 30. Obvykle se vhodný sulfonamid nebo karboxamid vzorce 66 nebo 68 nechá reagovat s ekvivalentem formaldehydu, jako paraformaldehydem, v inertním organickém rozpouštědle, jako methylenchloridu nebo chloroformu, za použití vhodného katalyzátoru,

jako chlorovodíku, chloridu zinečnatého nebo trimethylsilylchloridu, při teplotě od asi 0 do asi 60°C za vzniku chlormethylového derivátu vzorce 67 nebo 69.

S c h e m a 2 9

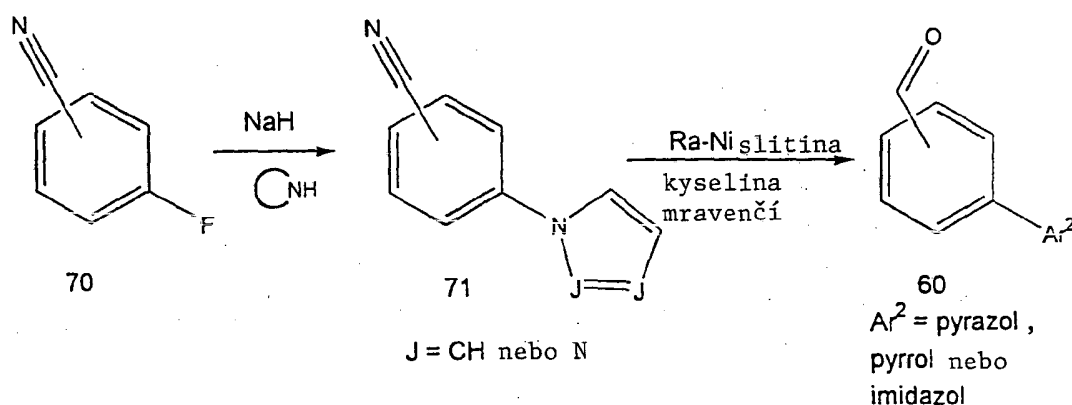


S c h e m a 3 0



Ve schematu 31 je znázorněna syntéza biaryl-
aldehydů vzorce 60. Fluorbenzonitril vzorce 70 se zahřívá s
nukleofilním činidlem, jako pyrazolem nebo imidazolem, ve
vhodném rozpouštědle, přednostně dimethylformamidu, čímž se
dosáhne vytěsnění skupiny fluoru za vzniku meziprojektu
vzorce 71. Požadované biarylaldehydy vzorce 60 se získají
tak, že se nitril redukuje hydrogenací za přítomnosti
Raneyovy slitiny niklu v kyselině mravenčí nebo působením
hydridového zdroje, jako diisobutylaluminiumhydridu.

S c h e m a 3 1



Sloučeniny obecného vzorce I podle vynálezu mohou
existovat v radioznačených formách, tzn. že tyto sloučeniny
mohou obsahovat jeden nebo větší počet atomů, jejichž ato-
mová hmotnost nebo nukleonové číslo jsou odlišné od
atomové hmotnosti nebo nukleonového čísla atomů, které se
běžně nacházejí v přírodě. Jako příklady radioisotopů
vodíku, uhlíku, fosforu, fluoru a chloru je možno uvést ³H,
¹⁴C, ³²P, ³⁵S, ¹⁸F a ³⁶Cl. Sloučeniny obecného vzorce
I podle vynálezu, které obsahují takové radioisotopy a/nebo
jiné radioisotopy jiných atomů spadají do rozsahu tohoto
vynálezu. Jako radioisotopům se zvláštní přednost dává
tritium, ³H, a uhlíku-14, tj. ¹⁴C, s ohledem na snadnost
jejich přípravy a detegovatelnosti. Radioznačené sloučeniny

obecného vzorce I podle vynálezu je obvykle možno připravovat postupy dobře známými odborníkům v tomto oboru. Účelně je tyto radioznačené sloučeniny možno připravovat tak, že se při provádění postupů znázorněných výše ve schemech a/nebo popsanych dále v příkladech a preparativních příkladech radioaktivně neznačené činidlo snadno dostupným radioznačeným činidlem.

Odborníku v tomto oboru bude zřejmé, že spolu se sloučeninami podle vynálezu je možno používat antiresorpční činidla (například progestiny, polyfosfonáty, bisfosfonát(y), agonisty/antagonisty estrogenu, kombinace estrogenu a progestinu, Premarin^(R), estron, estriol nebo 17 α - nebo 17 β -ethinylestradiol).

Jako příklady progestinů dostupných na trhu je možno uvést algestonacetofenid, altrenogest, amadinonacetát, anagestonacetát, chlormadinonacetát, cingestol, klogestonacetát, klomegestonacetát, delmadinonacetát, desogestrel, dimethisteron, dydrogesteron, ethyneron, ethynodioldiacetát, etonogestrel, flurogestonacetát, gestaklon, gestoden, gestonoronkaproát, gestrinon, haloprogesteron, hydroxyprogesteronkaproát, levonorgestrel, lynestrenol, medrogeston, medroxyprogesteronacetát, melengestrolacetát, methynodioldiacetát, norethindron, norethindronacetát, norethynodrel, norgestimat, norgestomet, norgestrel, oxogestonfenpropionát, progesteron, chingestanolacetát, chingestron a tigestol.

Jako přednostní progestiny je možno uvést medroxyprogesteron, norethindron a norethynodrel

Jako příklady polyfosfonátů inhibujících resorpci kosti je možno uvést polyfosfonáty typu sloučenin popsanych v US patentu č. 3 683 080, který je zde citován náhradou přenesení celého jeho obsahu do tohoto textu. Přednostními

polyfosfonáty jsou geminální difosfonáty (jako označované jako bisfosfonáty). Přednostním polyfosfonátem je dvojsodná sůl tiludronátu. Dále je přednostním polyfosfonátem ibandronová kyselina a zvláštní přednost se jako polyfosfonátu také dává alendronátu a zoledronové kyselině. Jako další přednostní polyfosfonáty lze uvést 6-amino-1-hydroxyhexyliden-bisfosfonovou kyselinu a 1-hydroxy-3-(methylpentyl-amino)propylidenbisfosfonovou kyselinu. Polyfosfonáty je možno podávat ve formě kyseliny nebo ve formě rozpustné soli alkalického kovu nebo kovu alkalických zemin. Dále je také možno uvést hydrolyzovatelné estery polyfosfonátů. Jako konkrétní příklady lze uvést ethan-1-hydroxy-1,1-difosfonovou kyselinu, methandifosfonovou kyselinu, pentan-1-hydroxy-1,1-difosfonovou kyselinu, methandichlordifosfonovou kyselinu, methanhydroxydifosfonovou kyselinu, ethan-1-amino-1,1-difosfonovou kyselinu, ethan-2-amino-1,1-difosfonovou kyselinu, propan-3-amino-1-hydroxy-1,1-difosfonovou kyselinu, propan-N,N-dimethyl-3-amino-1-hydroxy-1,1-difosfonovou kyselinu, propan-3,3-dimethyl-3-amino-1-hydroxy-1,1-difosfonovou kyselinu, fenylaminomethandifosfonovou kyselinu, N,N-dimethylaminomethandifosfonovou kyselinu, N-(2-hydroxyethyl)aminomethandifosfonovou kyselinu, butan-4-amino-1-hydroxy-1,1-difosfonovou kyselinu, pentan-5-amino-1-hydroxy-1,1-difosfonovou kyselinu, hexan-6-amino-1-hydroxy-1,1-difosfonovou kyselinu a jejich farmaceuticky vhodné estery a soli.

Sloučeniny podle vynálezu je zejména možno kombinovat s agonisty/antagonisty savčího estrogenu. Jako druhé sloučeniny podle vynálezu je možno použít kteréhokoliv agonisty/antagonisty estrogenu. Pod pojmem "agonista/antagonista estrogenu" se rozumí sloučeniny, které jsou schopné se vázat k receptoru estrogenu, inhibovat obrat v kostech (turnover) a zabránit ztrátě kostní tkáně. Pod pojmem "agonista estrogenu" se rozumí sloučenina, která je schopna

se vázat k receptorovým místům estrogenu v savčí tkáni a napodobovat účinky estrogenu v jedné nebo více tkáních. Pod pojmem "antagonisté estrogenu" se rozumí chemické sloučeniny, které jsou schopné se v savčí tkáni vázat na receptorová místa estrogenu a blokují účinky estrogenu v jedné nebo více tkáních. Takové účinky odborník v tomto oboru snadno stanoví za použití standardních zkušebních postupů, jako jsou zkoušky vazby k receptoru estrogenu a standardních histomorfometrických a densitometrických metod (viz Eriksen E. F. et al., Bone Histomorphometry, Raven Press, New York, 1994, str. 1 až 74; Grier S. J. et al., The Use of Dual-Energy X-Ray Absorptiometry In Animals, Inv. Radiol., 1996, 31(1): 50 až 62; Wahner H. W. a Fogelman I., The Evaluation of Osteoporosis: Dual Energy X-Ray Absorptiometry in Clinical Practice, Martin Dunitz Ltd., London, 1994, str. 1 až 296). Dále jsou popsány různé takové sloučeniny s příslušnými odkazy.

Přednostním agonistou/antagonistou estrogenu je droloxifen ((E)-3-[1-[4-[2-(dimethylamino)ethoxy]fenyl]-2-fenyl-1-butenyl]fenol) a příbuzné sloučeniny, které jsou popsány v US patentu 5 047 431 (tento patent je zde citován náhradou za přenesení celého jeho obsahu do tohoto textu).

Dalším přednostním agonistou/antagonistou estrogenu je 3-(4-(1,2-difenylbut-1-enyl)fenyl)akrylová kyselina, která je popsána ve Willson et al., Endocrinology, 1997, 138, 3901-3911.

Dalším přednostním agonistou/antagonistou estrogenu je tamoxifen (2-hydroxy-1,2,3-propantrikarboxylát (Z)-2-[4-(1,2-difenyl-1-butenyl)fenoxy]-N,N-dimethyl]ethanaminu (1:1)) a příbuzné sloučeniny, které jsou popsány v US patentu 4 536 516.

Další příbuznou sloučeninou je 4-hydroxytamoxifen, který je popsán v US patentu č. 4 623 660. (Oba tyto patenty jsou zde citovány náhradou za přenesení jejich celého obsahu do tohoto textu).

Dalším přednostním agonistou/antagonistou estrogenu je raloxifen (hydrochlorid [6-hydroxy-2-(4-hydroxyfenyl)-benzo[b]thien-3-yl]-[4-[2-(1-piperidinyl)ethoxy]fenyl]-methanonu a příbuzné sloučeniny, které jsou popsány v US patentu 4 418 068 (tento patent je zde citován náhradou za přenesení celého jeho obsahu do tohoto textu).

Dalším přednostním agonistou/antagonistou estrogenu je toremifen (2-hydroxy-1,2,3-propantrikarboxylát (Z)-2-[4-(4-chlor-1,2-difenyl-1-butenyl)fenoxy]-N,N-dimethylethan-aminu (1 : 1)) a příbuzné sloučeniny, které jsou popsány v US patentu 4 996 225 (tento patent je zde citován náhradou za přenesení celého jeho obsahu do tohoto textu).

Dalším přednostním agonistou/antagonistou estrogenu je centchroman (1-[2-[[4-(3,4-dihydro-7-methoxy-2,2-dimethyl-3-fenyl-2H-1-benzopyran-4-yl)fenoxy]ethyl]pyrrolidin) a příbuzné sloučeniny, které jsou popsány v US patentu 3 822 287 (tento patent je zde citován náhradou za přenesení celého jeho obsahu do tohoto textu).

Dalším přednostním agonistou/antagonistou estrogenu je idoxifen (1-[4-[[1-(4-jodfenyl)-2-fenyl-1-butenyl]-fenoxy]ethyl]pyrrolidin) a příbuzné sloučeniny, které jsou popsány v US patentu 4 839 155 (tento patent je zde citován náhradou za přenesení celého jeho obsahu do tohoto textu).

Dalším přednostním agonistou/antagonistou estrogenu je 2-(4-methoxyfenyl)-3-[4-(2-piperidin-1-ylethoxy)fenoxy]-benzo[b]thofen-6-ol, který je popsán v US patentu 5 488 058

(tento patent je zde citován náhradou za přenesení celého jeho obsahu do tohoto textu).

Dalším přednostním agonistou/antagonistou estrogenu je 6-(4-hydroxyfenyl)-5-[4-(2-piperidin-1-ylethoxy)benzyl]-naftalen-2-ol, který je popsán v US patentu č. 5 484 795 (tento patent je zde citován náhradou za přenesení celého jeho obsahu do tohoto textu).

Dalším přednostním agonistou/antagonistou estrogenu je {4-[2-(2-azabicyklo[2,2,1]hept-2-yl)ethoxy]fenyl}-[6-hydroxy-2-(4-hydroxyfenyl)benzo[b]thiofen-3-yl]methanon, který je spolu se způsobu výroby popsán v PCT publikaci č. WO 95/10513. Tato přihláška byla převedena na firmu Pfizer Inc.

Jako příklady dalších přednostních agonistů/antagonistů estrogenu je možno uvést sloučeniny popsané v US patentu č. 5 552 412, který je zde citován náhradou za přenesení celého jeho obsahu do tohoto textu). Z těchto sloučenin se zvláštní přednost dává

cis-6-(4-fluorfenyl)-5-[4-(2-piperidin-1-ylethoxy)fenyl]-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-olu;

(-)-cis-6-fenyl-5-[4-(2-pyrrolidin-1-ylethoxy)fenyl]-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-olu;

cis-6-fenyl-5-[4-(2-pyrrolidin-1-ylethoxy)fenyl]-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-olu;

cis-1-[6'-pyrrolodinoethoxy-3'-pyridyl]-2-fenyl-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydronaftalenu;

1-(4'-pyrrolidinoethoxyfenyl)-2-(4"-fluorfenyl)-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinu;

cis-6-(4-hydroxyfenyl)-5-[4-(2-piperidin-1-ylethoxy)fenyl]-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-olu a

1-(4'-pyrrolidinoethoxyfenyl)-2-fenyl-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinu.

Další agonisty/antagonisty estrogenu jsou popsány v US patentu č. 4 133 814, který je zde citován náhradou za přenesení celého jeho popisu do tohoto textu. V US patentu č. 4 133 814 jsou popsány deriváty 2-fenyl-3-aroylebenzothiofenu a 2-fenyl-3-aroylebenzothiofen-1-oxidu.

Odborníku v tomto oboru bude zřejmé, že spolu se sloučeninami podle tohoto vynálezu je možno používat další kostní anabolická činidla (činidla zvyšující kostní hmotu). Činidlem zvyšujícím kostní hmotu je sloučenina, která zvyšuje kostní hmotu na úroveň, která je nad práhem kostní fraktury (což je podrobně popsáno v World Health Organization Study World Health Organization, "Assessment of Fracture Risk and its Application to Screening for Postmenopausal Osteoporosis (1994). Report of a WHO Study Group. World Health Organization Technical Series 843").

Jako druhou sloučeninu podle vynálezu je možno použít jakéhokoliv prostaglandinu nebo agonisty/antagonisty prostaglandinu - například je možno použít dvou různých sloučenin obecného vzorce I podle vynálezu. Odborníkům v tomto oboru bude zřejmé, že je rovněž možno použít IGF-1, fluoridu sodného, parathyroidního hormonu (PTH), aktivních fragmentů parathyroidního hormonu, růstového hormonu nebo sekretagogů růstového hormonu. V následujících odstavcích jsou podrobněji popsány příklady druhé sloučeniny.

Jako druhé sloučeniny podle vynálezu je možno použít jakéhokoli prostaglandinu. Pod pojmem "prostaglandin" se rozumí sloučeniny, které jsou analogy přírodních prostaglandinů PGD_1 , PGD_2 , PGE_2 , PGE_1 a PGF_2 , které jsou užitečné při léčbě osteoporosy. Tyto sloučeniny se vážou k receptorům prostaglandinu. Tuto vazbu může odborník v tomto oboru snadno stanovit za použití standardních zkušebních postupů (například An S. et al., Cloning and Expression of the EP_2 Subtype of Human Receptors for Prostaglandin E_2 , Biochemical and Biophysical Research Communications, 1993, 197(1): 263 až 270).

Prostaglandiny jsou alicyklické sloučeniny odvozené od základní sloučeniny, kyseliny prostanové. Atomy uhlíku základního prostaglandinu se počítají od karboxylového uhlíku přes cyklopentylový kruh k terminálnímu uhlíku na sousedním postranním řetězci. Normálně mají sousední vedlejší řetězce orientaci trans. Přítomnost oxoskupiny na uhlíku C_9 cyklopentylového zbytku je charakteristická pro prostaglandiny z třídy E, zatímco PGE_2 obsahuje trans nenasycenou dvojnou vazbu mezi uhlíky v polohách C_{13} - C_{14} a cis dvojnou vazbu mezi uhlíky v polohách C_5 - C_6 .

V následujícím textu jsou popsány různé prostaglandiny s příslušnými odkazy. Odborníkům v tomto oboru však budou známy ještě další prostaglandiny. Příklady prostaglandinů jsou uvedeny v US patentech 4 171 331 a 3 927 197 (které jsou zde citovány náhradou za přenesení celého jejich textu do tohoto popisu).

Norrdin et al., The Role of Prostaglandins in Bone In Vivo, Prostaglandins Leukotriene Essential Fatty Acids 41, 139 až 150, 1990 podávají přehled o prostaglandinech s anabolickým účinkem na kosti.

Jako druhé sloučeniny podle vynálezu je možno použít jakéhokoliv agonisty/antagonisty prostaglandinu. Pod pojmem "agonista/antagonista prostaglandinu" se rozumějí sloučeniny, které se vážou k receptorům prostaglandinu (například například An S. et al., Cloning and Expression of the EP₂ Subtype of Human Receptors for Prostaglandin E₂, Biochemical and Biophysical Research Communications, 1993, 197(1): 263 až 270) a napodobují účinek prostaglandinu in vivo (například stimulují tvorbu kostí a zvyšují hmotu kostí). Takové účinky odborník v tomto oboru snadno stanoví za použití standardních zkušebních postupů, (Eriksen E. F. et al., Bone Histomorphometry, Raven Press, New York, 1994, str. 1 až 74; Grier S. J. et al., The Use of Dual-Energy X-Ray Absorptiometry In Animals, Inv. Radiol., 1996, 31(1): 50 až 62; Wahner H. W. a Fogelman I., The Evaluation of Osteoporosis: Dual Energy X-Ray Absorptiometry in Clinical Practice, Martin Dunitz Ltd., London, 1994, str. 1 až 296). Dále jsou uvedeny různé takové sloučeniny. Odborníkům v tomto oboru je však zřejmé, že existují i další agonisty/antagonisty prostaglandinu. Jako příklady konkrétních agonistů/antagonistů prostaglandinu lze například uvést následující sloučeniny.

V US patentu č. 3 932 389 jsou popsány 2-deskarboxy-2-(tetrazol-5-yl)-11-desoxy-15-substituované-omega-pentanorprostaglandiny, které jsou užitečné pro tvorbu kostní tkáně.

V US patentu č. 4 018 892 jsou popsány p-bifenylestery 16-aryl-13,14-dihydro-PGE₂, které jsou užitečné pro tvorbu kostní tkáně.

V US patentu č. 4 219 483 jsou popsány 2,3,6-substituované-4-pyrony, které jsou užitečné pro tvorbu kostní tkáně.

V US patentu č. 4 132 847 jsou popsány 2,3,6-substituované-4-pyrony, které jsou užitečné pro tvorbu kostní tkáně.

V US patentu č. 4 000 309 jsou popsány p-bifenyl-estery 16-aryl-13,14-dihydro-PGE₂, které jsou užitečné pro tvorbu kostní tkáně.

V US patentu č. 3 982 016 jsou popsány p-bifenyl-estery 16-aryl-13,14-dihydro-PGE₂, které jsou užitečné pro tvorbu kostní tkáně.

V US patentu č. 4 621 100 jsou popsány substituované cyklopentany, které jsou užitečné pro tvorbu kostní tkáně.

V US patentu č. 5 216 183 jsou popsány cyklopentanony, které jsou užitečné pro tvorbu kostní tkáně.

Jako druhé sloučeniny podle vynálezu je možno použít také fluoridu sodného. Pod pojmem "fluorid sodný" se rozumí všechny jeho formy (například fluorid sodný s pomalým uvolňováním, fluorid sodný s přetrvávajícím uvolňováním). Fluorid sodný s přetrvávajícím uvolňováním je popsán v US patentu 4 904 478 (který je zde citován náhradou za přenesení celého jeho textu do tohoto popisu). Odborník v tomto oboru snadno stanoví účinnost fluoridu sodného za použití standarních biologických protokolů (viz například Eriksen E. F. et al., Bone Histomorphometry, Raven Press, New York, 1994, str. 1 až 74; Grier S. J. et al., The Use of Dual-Energy X-Ray Absorptiometry In Animals, Inv. Radiol., 1996, 31(1): 50 až 62; Wahner H. W. a Fogelman I., The Evaluation of Osteoporosis: Dual Energy X-Ray Absorptiometry in Clinical Practice, Martin Dunitz Ltd., London, 1994, str. 1 až 296).

Jako druhé sloučeniny podle vynálezu je možno použít kostního morfogenního proteinu (např. viz Ono et al., Promotion of the Osteogenic Activity of Recombinant Human Bone Morphogenetic Protein by Prostaglandin E1, Bone, 1996, 19(6), 581 až 588).

Jako druhé sloučeniny podle vynálezu je možno použít jakéhokoliv parathyroidního hormonu (PTH). Pod pojmem "parathyroidní hormon" se rozumí parathyroidní hormon, jeho fragmenty a metabolity a jejich strukturní analogy, které mohou stimulovat tvorbu kostní tkáně a zvyšovat kostní hmotu. Do rozsahu tohoto pojmu také spadají příbuzné peptidy a aktivní fragmenty a analogy peptidů příbuzných parathyroidnímu hormonu (viz WO 94/01460). Funkční účinnost těchto sloučenin odborník v tomto oboru snadno stanoví za použití standardních zkušebních postupů (viz například Eriksen E. F. et al., Histomorphometry, Raven Press, New York, 1994, str. 1 až 74; Grier S. J. et al., The Use of Dual-Energy X-Ray Absorptiometry In Animals, Inv. Radiol., 1996, 31(1): 50 až 62; Wahner H. W. a Fogelman I., The Evaluation of Osteoporosis: Dual Energy X-Ray Absorptiometry in Clinical Practice, Martin Dunitz Ltd., London, 1994, str. 1 až 296). Dále jsou uvedeny a popsány různé takové sloučeniny, ačkoliv odborníkům v tomto oboru budou známy ještě jiné parathyroidní hormony. Příklady parathyroidních hormonů jsou zmíněny v dále uvedených citacích: "Human Parathyroid Peptide Treatment of Vertebral Osteoporosis", Osteoporosis Int., 3, (doplněk 1): 199 až 203; "PTH 1-34 Treatment of Osteoporosis with Added Hormone Replacement Therapy: Biochemical, Kinetic and Histological Responses", Osteoporosis Int. 1: 162 až 170.

Jako druhé sloučeniny podle vynálezu je možno použít jakéhokoliv růstového hormonu nebo sekretagogu růstového hormonu. Pod pojmem "sekretagog růstového hormonu" se

rozumí sloučeniny, které stimulují uvolňování růstového hormonu nebo napodobují jeho účinek (například zvyšují tvorbu kostní tkáně vedoucí ke zvýšení kostní hmoty). Tuto účinnost odborník v tomto oboru snadno stanoví za použití standardních zkušebních postupů. Různé tyto sloučeniny jsou například popsány v následující PCT patentových publikacích: WO 95/14666, WO 95/13069, WO 94/19367, WO 94/13696 a WO 95/34311. Odborníkům v tomto oboru však budou známy ještě jiné sekretagogy růstového hormonu.

Jako sekretagogu růstového hormonu se zvláštní přednost dává N-[1(R)-[1,2-dihydro-1-methansulfonylspiro-[3H-indol-3,4'-piperidin]-1'-yl)karbonyl]-2-(fenylmethoxy)ethyl]-2-amino-2-methylpropanamidu: MK-677.

Jako jiné přednostní sekretagogy růstového hormonu je možno uvést:

2-amino-N-[2-(3a-(R)-benzyl-2-methyl-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahydropyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-1-(R)-benzyloxymethyl-2-oxoethyl]isobutyramid a jeho L-tartrátovou sůl;

2-amino-N-{1-(R)-benzyloxymethyl-2-[3a-(R)-(4-fluorbenzyl)-2-methyl-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahydropyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl]-2-oxoethyl}isobutyramid;

2-amino-N-[2-(3a-(R)-benzyl-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahydropyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-1-(R)benzyloxymethyl-2-oxoethyl]isobutyramid; a

2-amino-N-{1-(2,4-difluorbenzyloxymethyl)-2-oxo-2-[3-oxo-3a-pyridin-2-ylmethyl-2-(2,2,2-trifluorethyl)-2,3,3a,4,6,7-hexahydropyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl]ethyl}-2-methylpropionamid.

Některé preparativní metody pro výrobu sloučenin podle vynálezu mohou vyžadovat chránění vzdálených funkčních skupin (tj. primárních a sekundárních aminoskupin a dále karboxyskupin v prekursorech sloučenin obecného vzorce I). Potřeba takového chránění se bude měnit v závislosti na druhu vzdálené funkční skupiny a podmínkách použitých při přípravě. Potřebu takového chránění může odborník v tomto oboru snadno určit. Používání metod zavádění/odštěpování chránicích skupin leží v rozsahu zkušeností běžného odborníka. Obecný popis chránicích skupin a jejich používání je možno nalézt v publikaci T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, New York, USA, 1991.

Výchozí látky a reakční činidla pro výše popsané sloučeniny jsou také snadno dostupné, nebo je lze snadno syntetizovat běžnými metodami organické syntézy známými odborníkům v tomto oboru. Tak například mnohé používané sloučeniny jsou příbuzné přírodním sloučeninám nebo se jedná o jejich deriváty. Na látky tohoto typu se upírá značný vědecký zájem a existuje po nich značná obchodní poptávka, a v důsledku toho jsou mnohé z těchto meziproduktů obchodně dostupné nebo jsou popsány v literatuře nebo jsou snadno připravitelné z jiných běžně dostupných látek metodami citovanými v literatuře. Takovými sloučeninami jsou například prostaglandiny.

Některé sloučeniny podle vynálezu obsahují asymetrické atomy uhlíku, a proto se vyskytují ve formě enantiomerů nebo diastereomerů. Diastereomerické směsi je možno dělit na individuální diastereomery na základě jejich fyzikálně chemických odlišností o sobě známými metodami, například chromatografií a/nebo frakční krystalizací. Enantiomery je možno dělit tak, že se enantiomerická směs převede na diastereomerickou směs reakcí s vhodnou opticky aktivní sloučeninou (například alkoholem), potom se oddělí

diastereomery a jednotlivé diastereomery se převedou (například hydrolýzou, jako metodami chemické hydrolýzy nebo mikrobiologickými hydrolytickými postupy za použití lipasy, například enzymaticky katalyzovanou hydrolýzou) na odpovídající čisté enantiomery. Do rozsahu vynálezu spadají všechny takové isomery, včetně diastereomerů a enantiomerů, jakož i jejich směsi. Některé sloučeniny podle tohoto vynálezu mohou také mít formu atropoisomerů (například substituované biaryly), které rovněž spadají do rozsahu tohoto vynálezu.

Mnohé ze sloučenin podle vynálezu, jako jsou sloučeniny obecného vzorce I, antiresorpční činidla, kostní anabolická činidla, agonisté/antagonisté prostaglandinu, parathyroidní hormony, růstové hormony a sekretagogy růstového hormonu, jsou kyselé a mohou tvořit soli s farmaceuticky vhodnými kationty. Některé ze sloučenin podle vynálezu, jako jsou sloučeniny obecného vzorce I, antiresorpční činidla, kostní anabolická činidla, agonisté/antagonisté prostaglandinu, parathyroidní hormony, růstové hormony a sekretagogy růstového hormonu, jsou báze a tvoří soli s farmaceuticky vhodnými anionty. Všechny takové soli spadají do rozsahu tohoto vynálezu a je možno je připravovat konvenčními metodami. Tak například je možno je připravit jednoduše tak, že se kyselé a zásadité složky smíchají, obvykle ve stechiometrickém poměru, ve vodném, nevodném nebo zčásti vodném prostředí, podle toho, jak je to vhodné. Soli se izolují buď filtrací nebo vysrážením nerozpouštědlem s následující filtrací, nebo odpařením rozpouštědla nebo v případě vodných roztoků také lyofilizací, podle toho, jak je to vhodné.

Kromě toho, pokud některé ze sloučenin podle vynálezu jako jsou sloučeniny obecného vzorce I, antiresorpční činidla, kostní anabolická činidla, agonisté/antagonisté

prostaglandinu, parathyroidní hormony, růstové hormony a sekretagogy růstového hormonu, tvoří hydráty nebo solváty, a také tyto formy spadají do rozsahu vynálezu.

Do rozsahu vynálezu dále spadají všechna proléčiva sloučenin podle vynálezu, jako jsou sloučeniny obecného vzorce I, antiresorpční činidla, kostní anabolická činidla, agonisté/antagonisté prostaglandinu, parathyroidní hormony, růstové hormony a sekretagogy růstového hormonu.

Všechny sloučeniny podle tohoto vynálezu, jejich proléčiva a farmaceuticky vhodné soli těchto sloučenin a proléčiv jsou přizpůsobeny pro léčebná použití jako činidla, která stimulují tvorbu kosti nebo zvyšují kostní hmotu u obratlovců, například savců a zejména lidí. Jelikož tvorba kosti má úzkou spojitost s vývojem osteoporosy a příbuzných kostních chorob, tyto sloučeniny svým účinkem na kosti zabraňují osteoporose nebo ji zastavují nebo regretnují.

Užitečnost sloučenin podle vynálezu jako léčiv pro léčení stavů, které se projevují nízkou kostní hmotou (například osteoporosy) u obratlovců, například savců (například lidí, zejména u žen), je možno demonstrovat pomocí účinnosti sloučenin podle vynálezu při konvenčních zkouškách, jako je zkouška in vivo, zkouška s vazbou k receptoru, zkouška s cyklickým AMP a zkouška hojení zlomeniny (všechny tyto zkoušky jsou popsány dále). Zkoušky in vivo (příslušně modifikované v rozsahu zkušeností odborníka v tomto oboru) se používá pro stanovení účinnosti jiných anabolických činidel, jakož i agonistů prostaglandinu podle tohoto vynálezu. Pro stanovení aktivity zejména agonistů/antagonistů estrogenu a také jiných antiresorpčních činidel je možno použít protokolu pro použití agonistů/antagonistů estrogenu (s příslušnými modifikacemi, které jsou v rozsahu zkušeností odborníků v tomto oboru). Protokol

o kombinační a postupné léčbě uvedený dále slouží pro demonstraci užitečnosti kombinací anabolických činidel (například sloučenin podle vynálezu) a antiresorpčních činidel (například agonistů/antagonistů estrogenu) popsanych v tomto popisu. Tyto zkoušky představují rovněž prostředek umožňující porovnání účinnosti sloučenin podle vynálezu (nebo jiných anabolických činidel a antiresorpčních činidel uvedených v tomto popisu) navzájem a s účinností jiných známých sloučenin. Výsledky těchto srovnávacích zkoušek jsou užitečné pro určení úrovně dávkování u obratlovců, například u savců, včetně člověka, při léčení takových chorob.

Zkoušení anabolických činidel in vivo

Účinnost činidel s anabolickým účinkem na kosti při stimulaci tvorby kostí a zvyšování kostní hmoty je možno zkoušet na intaktních samcích nebo samicích potkana nebo na samcích nebo samicích potkana s deficiencí pohlavních hormonů (po orchidektomii nebo ovariektomii).

Pro studii je možno použít samců nebo samic potkana o různém stáří (jako 3 měsíců). Buď intaktním nebo kastrováním (ovariektomizovaným nebo orchidektomizovaným) potkanům se 30 dnů subkutánními injekcemi nebo žaludeční sondou podávají agonisté prostaglandinu v různých dávkách (jako 1, 3 nebo 10 mg/kg/den). V případě kastrování potkanů se ošetřování zahájí následující den po chirurgickém výkonu (pro účely prevence ztráty kostní tkáně) nebo v době, kdy již ke ztrátě kostní tkáně došlo (pro účely jejího znovuobnovení). Všem zvířatům se během zkoušky ponechá volný přístup k vodě a peletizované potravě dostupné na trhu (Teklad Rodent Diet #8064, Harlan Teklad, Madison, WI, USA) obsahující 1,46 % vápníku, 0,99 % fosforu a 4,96 IU/g vitamínu D₃. 12 dnů a 2 dny před usmrcením se všem potkanům subkutánními injek-

cemí podá 10 mg/kg kalceinu. Potkani se usmrtí a provedou se následující měření:

Stanovení minerálů ve femuru

Při pitvě se každému potkanu vyjme pravý femur a podrobí skanování za použití zařízení pro rentgenovou absorpciometrii při dvou energetických úrovních (duální fotonová rentgenová technika, DXA, QDR 1000/W, Hologic Inc., Waltham, MA, USA) vybaveného softwarem "Regional High Resolution Scan" (Hologic Inc., Waltham, MA, USA), přičemž velikost snímaného pole je 50,8 x 19,02 mm, rozlišení 0,254 x 0,127 mm a rychlost snímání 7,25 mm/s. Analyzují se skanové obrazce femuru a stanoví se kostní plocha, minerální obsah kosti (BMC) a minerální hustota kosti (BMD) celého femuru (WF), distální femorální metafýzy (DFM), dřívku femuru (FS) a proximálního femuru (PF).

Histomorfometrická analýza tibie

Při pitvě se vyjme pravá holenní kost, svaly se odpreparují a kost se nařeže na tři části. Proximální tibie a dřív tibie se fixují v 70% ethanolu, dehydrují ethanolem o odstupňované koncentraci, v acetonu zbaví tuku a poté uloží do methylmethakrylátu (Eastman Organic Chemicals, Rochester, NY, USA).

Přední části proximální metafýzy tibie se za použití zařízení pro mikrotomy Reichert-Jung Polycut S nařežou na tloušťku 4 a 10 μm . Řezy o tloušťce 4 μm se obarví modifikovaným Massonovým barvivem Trichrome, zatímco 10 μm řezy se ponechají neobarvené. Pro histomorfometrii spongiosní kosti se použije jednoho 4 μm a jednoho 10 μm řezu od každého potkana.

Za použití mikrotomu Reichert-Jung Polycut S se připraví příčné řezy dřívku tibie o tloušťce 10 μm . Těchto řezů se použije pro histomorfometrickou analýzu kortikální kosti.

Histomorfometrie spongiosní kosti

Pro statická a dynamická histomorfometrická měření sekundární spongiosy proximální metafýzy tibie mezi 1,2 a 3,6 mm distálně k junkci růstové chrupavky a epifýzy se použije histomorfometrického systému Bioquant OS/2 (R&M biometrics, Inc., Nashville, TN, USA). Prvních 1,2 mm metafýzové oblasti tibie je třeba vynechat, aby se měření omezilo na sekundární spongiosu. Pro stanovení ukazatelů objemu kosti, struktury kosti a resorpce kosti se použije 4 μm řezů, zatímco pro stanovení ukazatelů tvorby kostní tkáně a obratu kosti se použije 10 μm řezů.

I. Měření a výpočty objemu a struktury trámčiny kosti:

1. Celková plocha metafýzy (TV, mm^2); plocha metafýzy mezi 1,2 a 3,6 mm distálně k junkci růstové chrupavky a epifýzy.

2. Plocha trámčité kosti (BV, mm^2): celková plocha trámčiny v TV.

3. Obvod trámčité kosti (BS, mm): délka celkového obvodu trámčité kosti.

4. Objem trámčité kosti (BV/TV, %): $\text{BV/TV} \times 100$.

5. Trabekulární kostní číslo (TBN, #/mm):
 $1,199/2 \times \text{BS/TV}$.

6. Tloušťka trámčité kosti (TBT, μm):
 $(2000/1,199) \times (BV/BS)$.

7. Trabekulární kostní separace (TBS, μm):
 $(2000 \times 1,199) \times (TV - BV)$.

II. Měření a výpočty týkající se resorpce kosti

1. Počet osteoklastů (OCN, #): celkový počet osteoklastů v celé oblasti metafýzy.

2. Obvod osteoklastů (OCP, mm): délka obvodu trámčiny pokryté osteoklasty.

3. Počet osteoklastů na milimetr (OCN/mm, #/mm):
OCN/BS.

4. Procenta obvodu osteoklastů (%OCP, %):
OCP/BS $\times 100$.

III. Měření a výpočty týkající se tvorby kostní tkáně a obratu kosti

1. Obvod jednou značený kalceinem (SLS, mm): celková délka obvodu trámčité kosti s jednou kalceinovou značkou.

2. Obvod dvakrát značený kalceinem (DLS, mm): celková délka obvodu trámčité kosti se dvěma kalceinovými značkami.

3. Vzdálenost mezi značkami (ILW, μm): průměrná vzdálenost mezi dvěma kalceinovými značkami.

4. Procento mineralizovaného obvodu (PMS, %):
 $(SLS/2 + DLS)/BS \times 100$.

5. Rychlost minerální apozice (MAR, $\mu\text{m}/\text{den}$):
 ILW/značkový interval.

6. Rychlost tvorby kosti/povrch ref. (BFR/BS, $\mu\text{m}^2/\text{den}/\mu\text{m}$):
 $(SLS/2 + DLS) \times MAR/BS$.

7. Rychlost obrátu kosti (BTR, %/rok):
 $(SLS/2 + DLS) \times MAR/BV \times 100$.

Histomorfometrie kortikální kosti

Pro statická a dynamická histomorfometrická měření kortikální tkáně dřívku tibie se použije histomorfometrického systému Bioquant OS/2 (R&M biometrics, Inc., Nashville, TN, USA). Vypočítá se celková plocha tkáně, plocha medulární dutiny, obvod periostu, obvod endokortexu, jednou značený obvod, dvakrát značený obvod a vzdálenost mezi značkami jak na povrchu okostice, tak na endokortexu a dále plocha kortexu kosti (celková plocha tkáně - plocha medulární dutiny), procentický podíl plochy kortexu kosti (plocha kortexu/celková plocha tkáně $\times 100$), procentický podíl medulární dutiny (plocha medulární dutiny/celková plocha tkáně $\times 100$), procentický značený obvod periostu a endokortexu [$(\text{jednou značený obvod}/2 + \text{dvakrát značený obvod})/\text{celkový obvod} \times 100$], rychlost minerální apozice (vzdálenost mezi značkami/intervaly) a rychlost tvorby kosti [$\text{rychlost minerální apozice} \times ((\text{jednou značený obvod}/2 + \text{dvakrát značený obvod})/\text{celkový obvod})$].

Statistické metody

Statistické údaje se vypočtou za použití balíčku StatView 4.0 (Abacus Concepts, Inc., Berkeley, CA, USA). Pro porovnání rozdílů mezi skupinami se použije analýzy variance (ANOVA) a poté Fisherovy PLSD (Stat View, Abacus Concepts Inc., 1918 Bonita Ave Berkeley, CA, 94704-1014).

Stanovení zvýšení cAMP u buněčné linie 293-S stabilně nadexprimující rekombinantní lidské receptory EP₂ a EP₄

cDNA představující úplné otevřené čtecí rámce lidských receptorů EP₂ a EP₄ se získá pomocí reversní PCR (RT-PCR) za použití oligonukleotidových primerů založených na publikovaných sekvencích (Regan, J. W., Bailey, T. J., Pepperl, D. J., Pierce, K. L., Bogardus, A. M., Donello, J. E., Fairbairn, C. E., Kedzie, K. M., Woodward, D. F. a Gil, D. W., 1994, Cloning of a Novel Human Prostaglandin Receptor with Characteristics of the Pharmacologically Defined EP₂ Subtype., Mol. Pharmacology 46: 213 až 220; Bastien, L., Sawyer, N., Grygorczyk, R., Metters, K. a Adam, M., 1994, Cloning, Functional Expression and Characterization of the Human Prostaglandin E₂ Receptor EP₂ Subtype, J. Biol. Chem., sv. 269, 16: 11873 až 11877) a RNA z primárních buněk lidských ledvin (EP₂) nebo primárních buněk lidských plic (EP₄), jako templátů. cDNA se klonují do mnohočetného klonovacího místa pcDNA3 (Invitrogen Corporation, 3985B Sorrento Valley Blvd. San Diego, CA, 92121, USA) a použijí pro transfekci buněk ledvin lidského embrya 293-S pomocí koprecipitace za použití fosforečnanu vápenatého. G418-resistentní kolonie se nechají růst a zkoušejí na specifickou vazbu [³H]PGE₂. Transfektanty, které vykazují vysoké hladiny specifické vazby [³H]PGE₂, se dále charakterizují analýzou "scatchard", čímž se stanoví B_{max} a K_ds pro PGE₂. Linie zvolené pro zkoušení sloučenin mají přibližně 338 400 receptorů na buňku a K_d = 12nM pro PGE₂ (EP₂) a přibližně 256 400 receptorů na buňku a K_d = 2,9nM

pro PGE_2 (EP_4). Konstitutivní exprese obou receptorů v rodičovských buňkách 293-S je zanedbatelná. Buňky se udržují v RPMI doplněném fetálním hovězím sérem (konečná koncentrace 10 %) a G418 (konečná koncentrace 700 $\mu\text{g/ml}$).

cAMP odpověď v liniích 293-S/ EP_2 a 293-S/ EP_4 se stanoví tak, že se buňky intenzivním klepáním oddělí od kultivačních nádob do 1 ml PBS bez vápenatých a hořečnatých iontů a přidá se RPMI bez séra do konečné koncentrace 1×10^6 buněk/ml a 3-isobutyl-1-methylxanthin (IBMX) do konečné koncentrace 1mM. Jeden mililitr buněčné suspenze se ihned navzorkuje do individuální 2ml mikrocentrifugy se šroubovým uzávěrem a inkubuje bez uzavření 10 minut při 37°C v atmosféře 5% oxidu uhličitého o relativní vlhkosti 95 %. Sloučeniny, které se mají zkoušet, se k buňkám přidají ve zředění 1 : 100, takže konečná koncentrace v DMSO nebo ethanolu je 1 %. Ihned po přidavku sloučenin se zkumavky uzavřou, jejich obsah se promísí dvojím převrácením a inkubuje 12 minut při 37°C. Vzorky se poté lysují 10minutovou inkubací při 100°C a bezprostředně poté 5 minut chladí na ledu. Buněčné fragmenty se peletizují 5minutovou centrifugací při 1000 x g a vyčiřené lysáty se převedou do nových zkumavek. Koncentrace cAMP se stanoví za použití obchodně dostupného kitu pro radioimunologické stanovení cAMP (NEK-033, NEN/DuPont Research Products, 549 Albany St., Boston, MA, 02118, USA) po zředění vyčiřených lysátů 1 : 10 pufrem pro RIA cAMP. Obvykle se buňky ošetří zkoušenou sloučeninou v 6 až 8 koncentracích stoupajících logaritmicky. Hodnoty EC_{50} se vypočítají na kalkulačce za použití lineární regresní analýzy lineární části křivky závislosti odpovědi na dávce.

Zkouška vazby k receptorům prostaglandinu E_2

Příprava membrán

Všechny operace se provádějí při 4°C. Transfekované buňky exprimující receptory prostaglandinu E₂ typu 1 (EP₁), typu 2 (EP₂), typu 3 (EP₃) nebo typu 4 (EP₄) se sklídí a suspendují v koncentraci 2 miliony buněk/ml v pufru A [50mM Tris-HCl (pH 7,4), 10mM chlorid hořečnatý, 1mM EDTA, 1mM peptid Pefabloc (Sigma, St. Louis, MO, USA), 10μM peptid Phosporamidon (Sigma, St. Louis, MO, USA), 1μM peptid Pepstatin A (Sigma, St. Louis, MO, USA), 10μM peptid Elastatinal (Sigma, St. Louis, MO, USA), 100μM peptid Antipain (Sigma, St. Louis, MO, USA) a lysují pomocí ultrazvuku za použití sonikátoru Branson (model #250, Branson Ultrasonics Corporation, Danbury, CT, USA) ve dvou patnáctisekundových impulzech. Nelyzované buňky a fragmenty se odstraní desetiminutovou centrifugací při 100 x g. Membrány se poté sklídí 30minutovou centrifugací při 45 000 x g. Peletizované membrány se resuspendují na koncentraci 3 až 10 mg proteinu/ml, přičemž koncentrace proteinu se stanoví Bradfordovou metodou [Bradford, M., Anal. Biochem., 72, 248 (1976)]. Resuspendované membrány se až do použití skladují zmrazené při -80°C.

Vazebná zkouška

Zmrazené membrány připravené výše popsáním způsobem se rozmrazí a zředí puftrem A na koncentraci proteinu 1 mg/ml. Jeden objemový díl membránového přípravku se spojí s 0,05 objemového dílu zkoušené sloučeniny nebo pufru a jedním objemovým dílem 3nM ³H-prostaglandinu E₂ (#TRK 431, Amersham, Arlington Heights, IL, USA) v pufru A. Výsledná směs (o celkovém objemu 205 μl) se inkubuje 1 hodinu při 25°C. Membrány se poté oddělí filtrací přes filtr ze skleněných vláken typu GF/C (#1205-401, Wallac, Gaithersburg, MD, USA) za použití sklízeče Tomtec (Model Mach II/96, Tomtec, Orange, CT, USA).

Membrány s navázaným ^3H -prostaglandinem E_2 jsou zachyceny filtrem, pufr a nenavázaný ^3H -prostaglandin E_2 projdou filtrem do odpadu. Každý vzorek se promyje 3 x 3 ml pufru [50mM Tris-HCl (pH 7,4), 10mM chlorid hořečnatý, 1mM EDTA]. Filtry se poté vysuší zahříváním v mikrovlnné troubě. Za účelem stanovení množství ^3H -prostaglandinu navázaného k membránám se vysušené filtry umístí do plastových sáčků se scintilační kapalinou a spočítají za použití čítače LKB 1205 Betaplate (Wallac, Gaithersburg, MD, USA). Z koncentrace zkoušené sloučeniny potřebné pro 50% vytěsnění specificky vázaného ^3H -prostaglandinu E_2 se stanoví hodnoty IC_{50} .

Receptor EP_1 o plné délce se připraví způsobem popsáným ve Funk et al., Journal of Biological Chemistry, 1993, 268, 26767 až 26772. Receptor EP_2 o plné délce se připraví způsobem popsáným v Regan et al., Molecular Pharmacology, 1994, 46, 213 až 220. Receptor EP_3 o plné délce se připraví způsobem popsáným v Regan et al., British Journal of Pharmacology, 1994, 112, 377 až 385. Receptor EP_4 o plné délce se připraví způsobem popsáným v Bastien, Journal of Biological Chemistry, 1994, 269, 11873 až 11877. Těchto receptorů o plné délce se použije pro přípravu buněk 293S, které exprimují receptory EP_1 , EP_2 , EP_3 a EP_4 .

Buňky 293S, které exprimují receptor lidského prostaglandinu E_2 EP_1 , EP_2 , EP_3 nebo EP_4 se připraví postupy dobře známými odborníkům v tomto oboru. Obvykle se postupy dobře známými odborníkům v tomto oboru připraví PCR primery odpovídající 5'a 3' koncům publikovaného receptoru o plné délce a použije se jich při RT-PCR reakci za použití celé RNA z lidských ledvin (pro EP_1), lidských plic (EP_2), lidských plic (EP_3) nebo lidských lymfocytů (EP_4), jako zdroje. PCR produkty se klonují postupem s TA přesahem do PCR2.1 (Invitrogen, Carlsbad, CA) a totožnost klonovaného receptoru se potvrdí sekvencováním DNA.

Dp buněk 293S (Mayo, Dept. of Biochemistry, Northwestern Univ.) se elektroporací trasfekuje klonovaný receptor v pcDNA3. Po selekci transfekovaných buněk pomocí G418 se ustaví stabilní buněčné linie exprimující receptor.

Po vazebné zkoušce za použití $^3\text{H-PGE}_2$, při níž je kompetitorem neznačený PGE_2 , se zvolí klonované buněčné linie exprimující maximální počet receptorů.

Zkouška účinnosti na hojení zlomenin

Zkouška účinnosti na hojení zlomenin po systemickém podávání

Vyvolání zlomeniny

Potkani Sprague-Dawley o stáří 3 měsíců se anestetizují ketaminem. Proximální částí pravé tibie nebo femuru se vede 1cm anteromediální řez. Následující popis se týká chirurgického postupu na tibii. Provede se řez ke kosti a 4 mm proximálně k distální poloze tibiální drsnatiny a 2 mm od středové čáry k přednímu valu se vyvrtá 1mm otvor. Nitrodřeňové hřebování se provede za použití 0,8mm trubičky z nerezové oceli (maximální zátěž 36,3 N, maximální tuhost 61,8 N/mm, při zkoušce za stejných podmínek jako kosti). Neprovádí se žádné rozšiřování medulárního kanálu. 2 mm nad tibiofibulární junkcí se způsobí standardizovaná uzavřená zlomenina tříbodovým ohnutím za použití speciálně zkonstruovaných nastavitelných kleští s tupými čelistmi. Za účelem minimalizace poškození měkkých tkání, se pracuje opatrně, aby nedošlo k dislokaci zlomeniny. Kůže se uzavře šitím nylonovým monofilamentem. Operace se provádí za sterilních podmínek. Bezprostředně po hřebování se fraktury zrentgenují. Zvířata se zlomeninami mimo danou oblast diafýzy nebo s dislokovánými hřeby se vyloučí. Za účelem zkoušení hojení zlomenin se zbývající zvířata náhodně rozdělí do dále

popsaných skupin, přičemž každá podskupina má 10 až 12 zvířat. První skupině se denně žaludeční sondou podává vehikulum (směs vody a 100% ethanolu v poměru 95 : 5, 1 ml/potkan), zatímco zbývajícím se denně žaludeční sondou podává zkoušená sloučenina v denní dávce 0,01 až 100 mg/kg (1 ml/potkan), po dobu 10, 20, 40 a 80 dní.

10., 20., 40. a 80. den se 10 až 12 potkanů z každé skupiny anestetizuje ketaminem a usmrtí exsanguinací. Obě tibiofibulární kosti se vyříznou a zbaví všech měkkých tkání. Kosti 5 až 6 potkanů z každé skupiny se pro účely histologické analýzy uchovávají v 70% ethanolu a kosti dalších 5 až 6 potkanů z každé skupiny se pro účely radiografie a biomechanického zkoušení uchovávají v pufrovaném Ringerově roztoku (+4°C, pH 7,4).

Histologická analýza

Způsoby histologické analýzy zlomenin kostí byly publikovány v Mosekilde a Bak (The Effects of Growth Hormone on Fracture Healing in Rats: A Histological Description. Bone, 14: 19 až 27, 1993). Tyto postupy lze stručně popsat takto: Zlomená kost se odřízne ve vzdálenosti 8 mm na obě strany od linie lomu a nedekalcifikovaná uloží do methylnetakrylátu. Za použití mikrotomu Reichert-Jung Polycut se připraví čelní řezy o tloušťce 8 µm. Pro vizualizaci buněčné a tkáňové odpovědi na hojení zlomeniny s ošetřením a bez ošetření se použije středních čelních řezů (jak kosti holenní, tak kosti lýtkové) barvených Masson-Trichrome. Řezů barvených červení Sirius se použije pro demonstraci strukturálních charakteristik svalku a pro rozlišení mezi vláknitou kostí a lamelární kostí v místě fraktury. Provedou se následující měření: (1) rozestup zlomeniny - měří se jako nejkratší vzdálenost mezi konci kortikální kosti ve zlomenině, (2) délka svalku a průměr svalku, (3) celkový objem oblasti

svalku v kosti, (4) kostní tkáň na oblast tkáně uvnitř oblasti svalku, (5) vláknitá tkáň ve svalku, (6) chrupavčitá oblast ve svalku.

Biomechanická analýza

Biomechanické analytické postupy jsou popsány v Bak a Andreassen (The Effects of Aging on Fracture Healing in Rats. *Calcif. Tissue Int.* 45: 292 až 297, 1989). Tento postup je stručně možno popsat takto: Před biomechanickou zkouškou se pořídí radiografické snímky všech zlomenin. Mechanické vlastnosti hojících se fraktur se analyzují destruktivním postupem ohýbání ve třech nebo čtyřech bodech. Stanoví se maximální zátěž, tuhost, energie při maximální zátěži, ohyb při maximální zátěži a maximální napětí.

Zkouška účinnosti na hojení zlomenin po místním podávání

Vyvolání zlomeniny

Pro zkoušku se použije anestetizovaných samic nebo samců psa beagle o stáří asi 2 roky. Příčná zlomenina vřetenní kosti se vyvolá pomalým zvyšujícím se zatěžováním při tříbodovém ohýbání, jak je to popsáno v Lenehan et al. (Lenehan, T. M., Balligand, M., Nunamaker, D. M., Wood, F. E., Effects of EHDP on Fracture Healing in Dogs, *J. Orthop. Res.* 3, 499 až 507, 1985). Zlomenina se protáhne drátem, aby se zajistilo úplné anatomické přerušování kosti. Následná místní dodávka agonistů prostaglandinu na místo fraktury se provádí pomalým uvolňováním sloučeniny z pelet s pomalým uvolňováním nebo se sloučeniny podávají ve vhodné formulaci, jako jsou roztoky nebo suspenze gelových past po dobu 10, 15 nebo 20 týdnů.

Histologická analýza

Způsoby histologické analýzy zlomenin kostí byly publikovány v Peter et al. (Peter, C. P., Cook, W. O., Nunamaker, D. M., Provost, M. T., Seedor, J. G., Rodan, G. A., Effects of alendronate on fracture healing and bone remodeling in dogs, J. Orthop. Res. 14, 74 až 70, 1996) a Mosekilde a Bak (The Effects of Growth Hormone on Fracture Healing in Rats: A Histological Description. Bone, 14: 19 až 27, 1993). Tyto postupy lze stručně popsat takto: Zlomená kost se odřízne ve vzdálenosti 3 cm na obě strany od linie lomu a nedekalcifikovaná uloží do methylnetakrylátu. Za použití mikrotomu Reichert-Jung Polycut se připraví čelní řezy o tloušťce 8 μm . Pro vizualizaci buněčné a tkáňové odpovědi na hojení zlomeniny s ošetřením a bez ošetření se použije středních čelních řezů (jak kosti holenní, tak kosti lýtkové) barvených Masson-Trichrome. Řezů barvených červení Sirius se použije pro demonstraci strukturálních charakteristik svalku a pro rozlišení mezi vláknitou kostí a lamelární kostí v místě fraktury. Provedou se následující měření: (1) rozestup zlomeniny - měří se jako nejkratší vzdálenost mezi konci kortikální kosti ve zlomenině, (2) délka svalku a průměr svalku, (3) celkový objem oblasti svalku v kosti, (4) kostní tkáň na oblast tkáně uvnitř oblasti svalku, (5) vláknitá tkáň ve svalku, (6) chrupavčitá oblast ve svalku.

Biomechanická analýza

Biomechanické analytické postupy jsou popsány v Bak a Andreassen (The Effects of Aging on Fracture Healing in Rats. Calcif. Tissue Int. 45: 292 až 297, 1989). Tento postup je stručně možno popsat takto: Před biomechanickou zkouškou se pořídí radiografické snímky všech zlomenin. Mechanické vlastnosti hojících se fraktur se analyzují

destruktivním postupem ohýbání ve třech nebo čtyřech bodech. Stanoví se maximální zátěž, tuhost, energie při maximální zátěži, ohyb při maximální zátěži a maximální napětí.

Protokol o zkoušení agonistů/antagonistů estrogenu

Agonisté/antagonisté estrogenu představují třídu sloučenin, které inhibují obrat (turnover) kostí a zabraňují ztrátě kostní tkáně indukované nedostatkem estrogenu. Jako modelu postmenopausálního úbytku kostní tkáně se často používá modelu s ovariektomizovanými potkany. Za použití tohoto modelu je možno zkoušet schopnost agonisty/antagonisty estrogenu zabraňovat úbytku kostní tkáně a inhibovat resorpci kostí.

Pro studii se použije samic potkana Sprague-Dawley (Charles River, Wilmington, MA, USA) o různém stáří (například 5 měsíců). Potkani se během období zkoušky chovají jednotlivě v klecích 20 x 32 x 20 cm. Všem zvířatům se ponechá volný přístup k vodě a peletizované potravě dostupné na trhu (Agway ProLab 3000, Agway County Food, Inc., Syracuse, NY, USA) obsahující 0,97 % vápníku, 0,85 % fosforu a 1,05 IU/g vitamínu D₃.

Skupina potkanů (8 až 10) se podrobí fiktivní operaci a ošetřuje perorálním podáváním vehikula (10 % ethanolu a 90 % solného roztoku, 1 ml/den), zatímco zbývající potkani se oboustranně ovariektomizují (OVX) a po určité době (jako 4 týdnů) se jim podává buď vehikulum (perorálně), 17 β -estradiol (Sigma, E-8876, E₂, 30 μ g/kg, denně subkutánními injekcemi) nebo antagonisté/agonisté estrogenu (jako droloxifen v dávkách 5, 10 nebo 20 mg/kg, denně, perorálně). Za účelem sledování dynamických změn v kostní tkáni se 12 dnů a 2 dny před usmrcením všem potkanům subkutánními injekcemi podá 10 mg/kg kalceinu (fluorchromový kostní

marker). Po 4 týdnech ošetřování se provede pitva. Na závěr zkoušky se provedou tato měření:

Přírůstek tělesné hmotnosti: tělesná hmotnost při obdukci minus tělesná hmotnost při chirurgickém výkonu.

Hmotnost a histologie dělohy: Během pitvy se každému potkanu vyjme děloha, která se ihned zváží. Poté se dělohy podrobí histologickým měřením, jako je měření plochy průřezu tkáně, tloušťky stromatu a luminální tloušťky epithelu.

Celkový obsah cholesterolu v séru: Krev získaná srdeční punkcí se nechá vysrážet při 4°C a poté centrifuguje 10 minut při 2000 x g. Vzorky séra se analyzují na celkový sérový cholesterol za použití kalorimetrické vysoce výkonné zkoušky na cholesterol (Boehringer Mannheim Biochemicals, Indianapolis, IN, USA).

Stanovení minerálů ve femuru

Při pitvě se každému potkanu vyjme pravý femur a podrobí skanování za použití zařízení pro rentgenovou absorpciometrii při dvou energetických úrovních (duální fotonová rentgenová technika, DXA, QDR 1000/W, Hologic Inc., Waltham, MA, USA) vybaveného softwarem "Regional High Resolution Scan" (Hologic Inc., Waltham, MA, USA), přičemž velikost snímaného pole je 50,8 x 19,02 mm, rozlišení 0,254 x 0,127 mm a rychlost snímání 7,25 mm/s. Analyzují se skanové obrazce femuru a stanoví se kostní plocha, minerální obsah kosti (BMC) a minerální hustota kosti (BMD) celého femuru (WF), distální femorální metafýzy (DFM), dřívku femuru (FS) a proximálního femuru (PF).

Histomorfometrická analýza spongiosy proximální metafýzy tibie

Při pitvě se vyjme pravá holenní kost, svaly se odpreparují a kost se nařeže na tři části. Proximální tibie se fixuje v 70% ethanolu, dehydruje ethanolem o odstupňované koncentraci, v acetonu zbaví tuku a poté uloží do methylmethakrylátu (Eastman Organic Chemicals, Rochester, NY, USA). Přední části proximální metafýzy tibie se za použití zařízení pro mikrotomy Reichert-Jung Polycut S nařežou na tloušťku 4 a 10 μm . Pro histomorfometrii spongiosní kosti se použije jednoho 4 μm řezu a jednoho 10 μm řezu od každého potkana. Řezy o tloušťce 4 μm se obarví modifikovaným Massonovým barvivem Trichrome, zatímco 10 μm řezy se ponechají neobarvené.

Pro statická a dynamická histomorfometrická měření sekundární spongiosy proximální metafýzy tibie mezi 1,2 a 3,6 mm distálně k junkci růstové chrupavky a epifýzy se použije histomorfometrického systému Bioquant OS/2 (R&M biometrics, Inc., Nashville, TN, USA). Prvních 1,2 mm metafýzové oblasti tibie je třeba vynechat, aby se měření omezilo na sekundární spongiosu. Pro stanovení ukazatelů objemu kosti, struktury kosti a resorpce kosti se použije 4 μm řezů, zatímco pro stanovení ukazatelů tvorby kostní tkáně a obratu kosti se použije 10 μm řezů.

I. Měření a výpočty objemu trámčiny kosti a struktury:

1. Celková plocha metafýzy (TV, mm^2); plocha metafýzy mezi 1,2 a 3,6 mm distálně k junkci růstové chrupavky a epifýzy.

2. Plocha trámčité kosti (BV, mm^2): celková plocha trámčiny v TV.

3. Obvod trámčité kosti (BS, mm): délka celkového obvodu trámčité kosti.

4. Objem trámčité kosti (BV/TV, %): $BV/TV \times 100$.

5. Trabekulární kostní číslo (TBN, #/mm):
 $1,199/2 \times BS/TV$.

6. Tloušťka trámčité kosti (TBT, μm):
 $(2000/1,199) \times (BV/BS)$.

7. Trabekulární kostní separace (TBS, μm):
 $(2000 \times 1,199) \times (TV - BV)$.

II. Měření a výpočty resorpce kosti

1. Počet osteoklastů (OCN, #): celkový počet osteoklastů v celé oblasti metafýzy.

2. Obvod osteoklastů (OCP, mm): délka obvodu trámčiny pokryté osteoklasty.

3. Počet osteoklastů na milimetr (OCN/mm, #/mm):
 OCN/BS .

4. Procetický obvod osteoklastů (%OCP, %):
 $OCP/BS \times 100$.

III. Měření a výpočty tvorby kostní tkáně a obratu kosti

1. Obvod jednou značený kalceinem (SLS, mm):
 celková délka obvodu trámčité kosti s jednou kalceinovou značkou.

25.09.00

2. Obvod dvakrát značený kalceinem (DLS, mm):
celková délka obvodu trámčité kosti se dvěma kalceinovými značkami.

3. Vzdálenost mezi značkami (ILW, μm): průměrná vzdálenost mezi dvěma kalceinovými značkami.

4. Procento mineralizovaného obvodu (PMS, %):
 $(\text{SLS}/2 + \text{DLS})/\text{BS} \times 100$.

5. Rychlost minerální apozice (MAR, $\mu\text{m}/\text{den}$):
 $\text{ILW}/\text{značkový interval}$.

6. Rychlost tvorby kosti/povrch ref. (BFR/BS, $\mu\text{m}^2/\text{den}/\mu\text{m}$): $(\text{SLS}/2 + \text{DLS}) \times \text{MAR}/\text{BS}$.

7. Rychlost obratu kosti (BTR, %/rok):
 $(\text{SLS}/2 + \text{DLS}) \times \text{MAR}/\text{BV} \times 100$.

Statistické metody

Statistické údaje se vypočtou za použití balíčku StatView 4.0 (Abacus Concepts, Inc., Berkeley, CA, USA). Pro porovnání rozdílů mezi skupinami je možno použít analýzy variance (ANOVA) a poté Fisherovy PLSD.

Protokol o kombinační a postupné léčbě

Následující protokoly samozřejmě odborníci v tomto oboru mohou obměňovat. Tak je při studii například možno použít intaktních samců nebo samic potkana, potkaních samců nebo samic s deficiencí pohlavních hormonů (orchidektomizovaných nebo ovariektomizovaných). Kromě toho je pro zkoušky možno použít samců nebo samic potkana o různém stáří (jako asi 12 měsíců). Potkani mohou být buď intaktní nebo kastro-

vaní (ovariektomií nebo orchidektomií), přičemž se jim podávají anabolická činidla, jako sloučeniny podle vynálezu v různých dávkách (jako 1, 3 nebo 6 mg/kg/den) po určitou dobu (jako 2 týdny až 2 měsíce), načež se jim podává antiresorpční činidlo, jako droloxifen, v různých dávkách (jako 1, 5, 10 mg/kg/den) po určitou dobu (jako 2 týdny až 2 měsíce). Alternativně se potkani mohou podrobit kombinačnímu ošetření anabolickým činidlem a antiresorpčním činidlem v různých dávkách po určitou dobu (jako 2 týdny až 2 měsíce). V případě kastrovaných potkanů může ošetření začít následující den po chirurgickém výkonu (pro účely zabránění ztrátě kostní tkáně) nebo v době, kdy již došlo ke ztrátě kostní tkáně (pro účely jejího znovuoživení).

Potkani se usmrtí pod anestézií ketaminem. Na závěr zkoušky se provede stanovení minerálů ve femuru způsobem popsaným výše v protokolu o zkoušení agonistů/antagonistů estrogenu.

Stanovení minerálů v bederní páteři

Za použití zařízení pro rentgenovou absorpciometrii při dvou energetických úrovních (duální fotonová rentgenová technika, DXA, QDR 1000/W, Hologic Inc., Waltham, MA, USA) vybaveného softwarem "Regional High Resolution Scan" (Hologic Inc., Waltham, MA, USA) se u anestezizovaných potkanů stanoví kostní plocha, minerální obsah kosti (BMC) a minerální hustota kosti (BMD) celé bederní páteře a každého ze šesti lumbálních obratlů (LV1 až LV6). Potkani se anestezizují intraperitoneální injekcí 1 ml/kg směsi ketaminu a rompunu v poměru 4 : 3 a poté umístí na desku pro potkany. Velikost snímaného pole je 60 x 19 mm, rozlišení 0,254 x 0,127 mm a rychlost snímání 7,25 mm/s. Získané skanové obrazce celé bederní páteře se analyzují. Stanoví se kostní plocha (BA) a minerální obsah kosti (BMC). Vypočítá se

minerální hustota kosti (BMC děleno BA) pro celou bederní páteř a pro každý ze šesti lumbálních obratlů (LV1 až LV6).

Histomorfometrická analýza spongiosy proximální metafýzy tibie se provádí za použití postupu popsaneho výše v protokolu o zkoušení agonistů/antagonistů estrogenu.

Histomorfometrická analýza spongiosy proximální metafýzy tibie se provede za použití postupu popsaneho výše v protokolu o zkoušení agonistů/antagonistů estrogenu.

Měření a výpočty vztahující se k objemu a struktuře trámčiny kosti se provádí za použití postupu popsaneho výše v protokolu o zkoušení agonistů/antagonistů estrogenu. Rovněž měření a výpočty vztahující se k resorpci kosti se provádějí rovněž za použití postupu popsaneho výše v protokolu o zkoušení agonistů/antagonistů estrogenu. Měření a výpočty vztahující se k tvorbě kostní tkáně a obratu kosti se také provádějí za použití postupu popsaneho výše v protokolu o zkoušení agonistů/antagonistů estrogenu. Získaná data se analyzují za použití statistických metod popsanych výše v protokolu o zkoušení agonistů/antagonistů estrogenu.

Použití agonistů receptoru prostaglandinu při regeneraci ledvin

Úloha agonistů prostaglandinu při regeneraci ledvin se zkoumá pomocí schopnosti PGE_2 nebo agonisty prostaglandinu indukovat expresi kostního morfogenetického proteinu 7 (BMP-7) v bunkách divokého typu 293S a buňkách 293S transfekovaných receptorem EP_2 .

Postupy:

Buňky 293S a EP2 293S se pěstují v Dulbeccem modifikovaném Eaglově médiu (DMEM, Gibco, BRL, Gaithersburg, MD, USA). Jeden den před ošetřením PGE_2 nebo agonistou prostaglandinu se buňky navzorkují při hustotě $1,5 \times 10^6$ buněk/10cm miska. Následující den se buněčné monovrstvy omyjí jednou OptiMEM (Gibco, BRL) a do každé misky se poté přidá 10 ml OptiMEM za přítomnosti nebo za nepřítomnosti vehikula (DMSO), PGE_2 (10^{-6}M) nebo agonisty prostaglandinu (10^{-6}M). Buňky se sklídí a v dobu 8, 16 a 24 hodin se extrahuje RNA. Celková analýza severním přenosem (20 mg/proužek) se provádí zkoušením blotů ^{32}P -značeným BMP-7, jako sondou. Bloty se normalizují pro vnášení RNA hybridizací s ^{32}P -značenou 18s ribosomální RNA sondou. Bylo zjištěno, že jak PGE_2 , tak i agonista prostaglandinu v přímo úměrně k času indukují expresi BMP-7 v buňkách EP₂293S, nikoliv však v rodičovské buněčné linii. S ohledem na to, že role BMP-7 při regeneraci ledvin a schopnost agonisty prostaglandinu indukovat expresi BMP-7 v buňkách ledvin 293S specificky vzhledem k času a receptoru je známa, zdá se, že agonista prostaglandinu se podílí na regeneraci ledvin.

Sloučeniny podle vynálezu je možno podávat jakýmkoliv způsobem pro systemickou a/nebo místní dodávku sloučeniny podle vynálezu (například na místo zlomeniny kosti, osteotomie nebo na místo chirurgického ortopedického výkonu). Jako tyto způsoby je možno uvést orální podávání, parenterální podávání, intraduodenální podávání atd. Sloučeniny podle vynálezu se obvykle podávají orálně. Parenterálního podávání (intravenosního, intramuskulárního, subkutánního nebo intramedulárního) je však možno využít například v případech, kdy je orální podávání nevhodné vzhledem ke zvolenému cíli nebo kdy je pacient neschopen pozřít léčivo.

Sloučenin se používá pro léčení a zlepšování hojení zlomenin kostí a osteotomií tak, že se místně (například na místa zlomenin kostí nebo osteotomií) podávají sloučeniny podle tohoto vynálezu nebo kompozice na jejich bázi. Sloučeniny podle tohoto vynálezu se podávají na místo zlomeniny nebo osteotomie například injekcí sloučeniny ve vhodném rozpouštědle (například olejovém rozpouštědle, jako arašídovém oleji) k růstové chrupavce nebo, v případě otevřeného chirurgického zákroku, se taková sloučenina ve vhodném nosiči nebo ředidle, jako jsou kostní vosk, demineralizovaný kostní prášek, polymerní kostní cementy, kostní těsniva atd. aplikuje na místo zákroku. Alternativně je lokální aplikaci možno provádět tak, že se roztok nebo disperze sloučeniny ve vhodném nosiči nebo ředidle nanese na povrch nebo se začlení do tuhých nebo polotuhých implantátů, jakých se obvykle používá v ortopedické chirurgii, jako je dakronová síťka, pěnový gel a kiel kost, nebo protéz.

Sloučeniny podle vynálezu je také možno podávat lokálně na místo zlomeniny nebo osteotomie ve vhodném nosiči nebo ředidle v kombinaci s alespoň jedním anabolickým činidlem nebo kostním antiresorpčním činidlem popsaným výše.

Takové kombinace podle vynálezu mohou být spolupodávány simultánně nebo posloupně v jakémkoliv pořadí, nebo může být podávána jediná farmaceutická kompozice, která zahrnuje sloučeninu obecného vzorce I, její proléčivo nebo farmaceuticky vhodnou sůl této sloučeniny nebo proléčiva, které jsou popsány výše a druhou sloučeninu uvedenou výše ve farmaceuticky vhodném nosiči nebo ředidle.

Tak například kostní anabolické činidlo je možno používat samotné nebo v kombinaci s antiresorpčním činidlem po dobu tří měsíců až tří let, po níž následuje doba tří měsíců až tří let, po kterou se podává samotné antiresorpční

činidlo a celý cyklus léčby je možno opakovat. Alternativně je například možno kostní anabolické činidlo použít samotné nebo v kombinaci s antiresorpčním činidlem po dobu tří měsíců až tří let a poté se po zbytek pacientova života podává samotné antiresorpční činidlo. Tak například při jednom přednostním režimu podávání může být sloučenina obecného vzorce I, její proléčivo nebo farmaceuticky vhodná sůl této sloučeniny nebo proléčiva, které jsou popsány výše, podávána jednou za den a výše uvedená druhá sloučenina (například agonista/antagonista estrogenu) může být podávána denně ve formě jedné nebo několika dávek. Alternativně při jiném přednostním režimu podávání je možno podávat dvě sloučeniny následně po sobě, přičemž výše uvedenou sloučeninu obecného vzorce I, její proléčivo nebo farmaceuticky vhodnou sůl této sloučeniny nebo proléčiva, které jsou popsány výše, lze podávat jednou za den po dobu dostatečnou pro zvýšení kostní hmoty na úroveň, která je nad práhem kostní fraktury (Health Organization Study "Assessment of Fracture Risk and its Application to Screening for Postmenopausal Osteoporosis (1994). Report of a WHO Study Group. World Health Organization Technical Series 843"), načež následuje denní podávání výše uvedené druhé sloučeniny (například agonisty/antagonisty estrogenu) ve formě jedné nebo většího počtu dávek. V přednostním provedení se výše uvedená první sloučenina podává jednou denně ve formě pro rychlou dodávku, například ve formě pro orální dodávku.

Množství a doba podávání sloučenin bude v každém případě samozřejmě záviset na léčeném subjektu, závažnosti postižení, způsobu podávání a rozhodnutí předepisujícího lékaře. Vzhledem k odlišnostem mezi jednotlivými pacienty je nutno dále uvedené dávkování chápat pouze jako vodítko a ošetřující lékař může dávky léčiva nastavit tak, aby se dosáhlo účinku (například zvýšení kostní hmoty), kterou považuje za vhodnou pro konkrétního pacienta. Při posuzování

stupně požadovaného účinku musí ošetřující lékař zvážit různé faktory, jako výchozí hladinu kostní hmoty, věk pacienta, předchozí chorobu, jakož i přítomnost jiných chorob (například kardiovaskulárních).

Obvykle se používá takového množství sloučeniny podle vynálezu, které je dostatečné pro zvýšení kostní hmoty nad práh zlomeniny kosti (podrobněji viz World Health Organization Study citovaná výše).

Obecně platí, že účinná dávka anabolického činidla popsaného výše leží v rozmezí od 0,001 do 100, přednostně od 0,01 do 50 mg/kg/den.

V následujících odstavcích jsou uvedena přednostní rozmezí dávek pro různá antiresorpční činidla.

Množství antiresorpčního činidla, kterého se má použít, se stanoví na základě jeho účinnosti jako činidla inhibujícího ztrátu kostní hmoty. Tato účinnost se stanoví prostřednictvím farmakokinetiky jednotlivých sloučenin a jejich minimální a maximální účinné dávky při inhibici ztráty kostní hmoty podle výše popsaného protokolu (protokol o zkoušení agonistů/antagonitů estrogenu).

Účinná denní dávka antiresorpčního činidla je obvykle asi 0,001 až asi 20 mg/kg.

Účinná denní dávka progestinů je obvykle asi 0,1 až asi 10, přednostně asi 0,25 až asi 5 mg.

Účinná dávka polyfosfonátů se stanoví na základě jejich schopnosti inhibovat resorpci kosti za použití standardních zkušebních postupů.

Při denním podávání polyfosfonátů leží denní dávka v rozmezí od asi 0,001 do asi 20 mg/kg.

Při léčení podle tohoto vynálezu, například při léčení resorpce kosti podle vynálezu, leží účinná denní dávka agonistů/antagonistů estrogenu podle tohoto vynálezu obvykle v rozmezí od 0,01 do 200 mg/kg, přednostně od 0,5 do 100 mg/kg.

Účinná denní dávka droloxifenu konkrétně leží v rozmezí od 0,1 do 40 mg/kg, přednostně od 0,1 do 5 mg/kg.

Účinná denní dávka raloxifenu konkrétně leží v rozmezí od 0,1 do 100 mg/kg, přednostně od 0,1 do 10 mg/kg.

Účinná denní dávka tamoxifenu konkrétně leží v rozmezí od 0,1 do 100 mg/kg, přednostně od 0,1 do 5 mg/kg.

Účinná denní dávka 2-(4-methoxyfenyl)-3-[4-(2-piperidin-1-ylethoxy)fenoxy]benzo[b]thiofen-6-olu konkrétně leží v rozmezí od 0,001 do 1 mg/kg.

Účinná denní dávka

cis-6-(4-fluorfenyl)-5-[4-(2-piperidin-1-ylethoxy)fenyl]-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-olu;

(-)-cis-6-fenyl-5-[4-(2-pyrrolidin-1-ylethoxy)fenyl]-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-olu;

cis-6-fenyl-5-[4-(2-pyrrolidin-1-ylethoxy)fenyl]-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-olu;

cis-1-[6'-pyrrolodinoethoxy-3'-pyridyl]-2-fenyl-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydronaftalenu;

1-(4'-pyrrolidinoethoxyfenyl)-2-(4"-fluorfenyl)-6-hydroxy-
-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinu;

cis-6-(4-hydroxyfenyl)-5-[4-(2-piperidin-1-ylethoxy)fenyl]-
-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-olu nebo

1-(4'-pyrrolidinoethoxyfenyl)-2-fenyl-6-hydroxy-1,2,3,4-
-tetrahydroisochinolinu

leží konkrétně v rozmezí od 0,0001 do 100 mg/kg, přednostně
od 0,001 do 10 mg/kg.

Účinná denní dávka 4-hydroxytamoxifenu konkrétně
leží v rozmezí od 0,0001 do 100 mg/kg, přednostně od 0,001
do 10 mg/kg.

Sloučeniny podle vynálezu se obvykle podávají ve
formě farmaceutické kompozice, která obsahuje alespoň jednu
ze sloučenin podle vynálezu spolu s farmaceuticky vhodným
vehikulem nebo ředidlem. Sloučeniny podle vynálezu mohou být
tedy podávány jednotlivě nebo společně v podobě kterékoliv z
obvyklých orálních, parenterálních, rektálních nebo
transdermálních dávkovacích forem.

Pro orální podávání se může použít roztoků, suspen-
zí, tablet, pilulí, tobolek, prášků apod. Lze použít tablet
obsahujících různé excipienty, jako je citran sodný, uhli-
čitan vápenatý a fosforečnan vápenatý, spolu s různými
rozvolňovacími, jako je škrob (přednostně bramborový
nebo tapiokový škrob) a určité komplexní silikáty s granu-
lačními pojivy, jako je polyvinylpyrrolidon, sacharosa,
želatina a klovatina. Pro tabletovací účely mohou být pří-
datně přítomna lubrikační činidla, jako je stearan hořeč-
natý, natriumlaurylsulfát a mastek. Pevné prostředky
podobného typu mohou být také přítomny jako náplně v měk-

kých nebo tvrdých želatinových tobolkách. V tomto případě obsahují použité prostředky přednostně také laktosu nebo vysokomolekulární polyethylenglykoly. Při výrobě vodných suspenzí a/nebo elixírů, které se hodí pro orální podávání, se může účinná přísada mísit s různými sladidly nebo aromatizačními látkami, barvicími přísadami či barvivy a - pokud je to zapotřebí - emulgátory a/nebo suspenzními činidly a dále také takovými ředidly, jako je voda, ethanol, propylenglykol, glycerol a jejich různé kombinace.

Pro parenterální podávání se může použít roztoků buď v sezamovém nebo arašidovém oleji, nebo ve vodném propylenglykolu, jakož i sterilních vodných roztoků odpovídající vodorozpustné soli. Vodné roztoky by měly být účelně pufrovány (pokud je to nutné) a kapalně ředidlo by mělo být nejprve isotonizováno přidáním dostatečného množství solného roztoku nebo glukosy. Takové vodné roztoky se hodí pro intravenosní, intramuskulární, subkutánní a intraperitoneální injekční podávání. Výroba všech takových roztoků za sterilních podmínek se snadno provádí standardními farmaceutickými technologiemi, které jsou dobře známy odborníkům v tomto oboru.

Pro účely transdermálního (například topického) podávání se používá zředěných sterilních vodných nebo zčásti vodných roztoků (obvykle o koncentraci 0,1 až 5%), které se připravují podobným způsobem jako parenterální roztoky.

Způsoby výroby různých farmaceutických kompozic, které obsahují určité množství účinné složky jsou známy nebo budou odborníkovi v tomto oboru zřejmé z tohoto popisu (viz například Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easter, Pa, 15. vydání (1975)).

25.09.00

Farmaceutické kompozice podle vynálezu mohou obsahovat 0,1 až 95 %, přednostně 1 až 70 %, sloučeniny nebo sloučenin podle vynálezu. V každém případě však podávaná kompozice nebo přípravek podle vynálezu, podávány samotné, budou obsahovat sloučeninu nebo sloučeniny podle vynálezu v množství účinném pro léčení choroby/stavu léčeného subjektu, například choroby kostí.

Jelikož se vynález týká zvyšování a udržování kostní hmoty za použití kombinace účinných složek, které mohou být podávány odděleně, je předmětem vynálezu také kombinace oddělených farmaceutických kompozic ve formě kitu. Kit zahrnuje dvě oddělené farmaceutické kompozice: kompozici na bázi sloučeniny obecného vzorce I, jejího proléčiva nebo farmaceuticky vhodné soli této sloučeniny nebo proléčiva a kompozici na bázi druhé sloučeninu popsané výše. Kit zahrnuje obalový prostředek pro oddělené kompozice, jako rozdělenou lahvičku nebo rozdělený foliový balíček. Kit obvykle zahrnuje pokyny pro podávání oddělených složek. Forma kitu je zvláště výhodná, když se oddělené složky přednostně podávají v různých dávkovacích formách (například orálně a parenterálně), různých dávkových intervalech nebo když předepisující lékař vyžaduje odměřování jednotlivých složek kombinace.

Jako příklad takového kitu je možno uvést tzv. blistrová (protlačovací) balení. V obalovém průmyslu jsou blistry dobře známy a ve velkém měřítku se jich používá pro balení farmaceutických jednotkových dávkovacích forem (tablet, tobolek apod.). Blistry obvykle sestávají z listu relativně tuhého materiálu potaženého folií z přednostně transparentního plastického materiálu. Během balicího procesu se v plastické folii vytvarují dvorce. Dvorce mají velikost a tvar balených tablet nebo tobolek. Poté se do dvorců umístí tablety nebo tobolky a na opačnou stranu

(vzhledem ke směru v němž byly vytvořeny dvorce) plastické folie se připevní list relativně tuhého materiálu. Výsledkem je, že tablety nebo tobolky jsou uzavřeny ve dvorcích mezi plastickou folií a listem. Pevnost listu je přednostně taková, že tablety nebo tobolky je možno z blistru vyjímat tak, že se rukou zatlačí na dvorec, přičemž otvor v listu vznikne v místě dvorce. Tablety nebo tobolky je možno vyjímat výše popsáním postupem.

Do blízkosti tablet nebo tobolek je vhodné umístit pomůcku usnadňující kontrolu odebírání dávkových forem z balení. Tato pomůcka může mít podobu čísel, která odpovídají dnům režimu, v němž mají být tablety brány. Jako další příklad je možno uvést kalendář, jako "První týden, pondělí, úterý ... atd., Druhý týden, pondělí, úterý ..." atd. Další varianty takových pomůcek jsou zcela zřejmé. "Denní dávku" je možno podávat ve formě jediné tablety nebo tobolky nebo ve formě několika pilulí nebo tobolek, které se berou v daný den. Denní dávka sloučeniny obecného vzorce I jejího proléčiva nebo farmaceuticky vhodné soli této sloučeniny nebo proléčiva může sestávat z jedné tablety nebo tobolky, zatímco denní dávka druhé sloučeniny může sestávat z několika tablet nebo tobolek, nebo naopak. Tento případ by měl být zohledněn v pomůckách usnadňujících kontrolu odebírání dávkových forem z balení.

Podle jiného konkrétního provedení se používá dávkovače léků (dispenzáru) uzpůsobeného pro dávkování denních dávek v určitou dobu v zamýšleném pořadí. Dávkovač je přednostně vybaven pomůckou usnadňující odebírání dávkových forem, pokud to napomáhá zvyšování compliance s režimem. Jako příklad pomůcky usnadňující kontrolu odebírání dávkových forem je možno uvést mechanické počítadlo oddělených denních dávek. Jiným příkladem takové pomůcky je mikročipová paměť napájená z baterie spojená s displejem s tekutými

25.09.00

krystaly nebo zvukovým upomínacím signálem, který například ukazuje datum, kdy byla odebrána poslední dávka a/nebo připomíná kdy se má brát další dávka.

Sloučeniny podle vynálezu samotné nebo ve vzájemné kombinaci nebo v kombinaci s jinými sloučeninami se budou podávat ve formě obvyklých formulací. Dále uvedené příklady formulací mají pouze ilustrativní charakter a rozsah vynálezu nijak neomezují. Pod pojmem "účinná složka" se rozumí sloučenina nebo sloučeniny podle vynálezu.

Formulace 1: Želatinové tobolky

Tvrdé želatinové tobolky se připraví za použití následujících složek:

Složka	Množství (mg/tobolka)
Účinná složka	0,25 až 100
Škrob, NF	0 až 650
Škrobový sypký prášek	0 až 50
Kapalný silikon	
o kinetické viskozitě $350 \cdot 10^{-6} \text{ m}^2 \cdot \text{s}^{-1}$	0 až 15

Za použití dále uvedených složek se připraví tabletová formulace:

Formulace 2: Tablety

Složka	Množství (mg/tableta)
Účinná složka	0,25 až 100
Mikrokrystalická celulóza	200 až 650
Sublimovaný oxid křemičitý	10 až 650
Kyselina stearová	5 až 15

Složky se smísí a vzniklá směs se lisuje na tablety.

Tablety, z nichž každá obsahuje 0,25 až 100 mg účinných složek se alternativně připraví následujícím postupem:

Formulace 3: tablety

Složka	Množství (mg/tableta)
Účinná složka	0,25 až 100
Škrob	45
Mikrokrystalická celulosa	35
Polyvinylpyrrolidon (jako 10% roztok ve vodě)	4
Sodná sůl karboxymethylcelulosity	4,5
Stearan hořečnatý	0,5
Mastek	1

Účinné složky, škrob a celulosa se protlačí sítem o velikosti ok 355 μm a důkladně promísí. Výsledný prášek se smísí s roztokem polyvinylpyrrolidonu a vzniklá směs se protlačí přes síto o velikosti ok 1400 μm . Takto připravené granule se vysuší při 50 až 60°C a protlačí přes síto o velikosti ok 1000 μm . Ke granulím se přidají sodná sůl karboxymethylcelulosity, stearan hořečnatý a mastek, prosáté přes síto o velikosti ok 250 μm . Složky se promísí a na tabletovacím stroji se lisují tablety.

Suspenze obsahující 0,25 až 100 mg účinné složky na 5ml dávku se připraví následujícím způsobem:

Formulace 4: suspenze

Složka	Množství (mg/5 ml)
Účinná složka	0,25 až 100 mg
Sodná sůl karboxymethylcelulosy	50 mg
Sirup	1,25 mg
Roztok benzoové kyseliny	0,10 ml
Látka upravující aroma nebo chuť	q.v.
Barvicí látka	q.v.
Purifikovaná voda	do 5 ml

Účinná složka se protlačí sítem o velikosti ok 355 μ m a smísí se sodnou solí karboxymethylcelulosy a sirupem za vzniku hladné pasty. Roztok kyseliny benzoové, látka upravující aroma nebo chuť a barvicí látka se zředí vodou a za míchání přidají k pastě. Ke vzniklé směsi se přidá voda v množství dostatečném pro dosažení požadovaného objemu.

Aerosolový roztok se připraví za použití následujících složek:

Formulace 5: aerosol

Složka	Množství (% hmot.)
Účinná složka	0,25
Ethanol	25,75
Hnací látka 22 (chlordifluormethan)	70,00

Účinná složka se smísí s ethanolem a vzniklá směs se přidá k části hnací látky, výsledná směs se ochladí na 30°C a převede do plnicího zařízení. Nerezová nádoba se naplní požadovaným množstvím a její obsah se zředí zbývajícím hnací látkou. Nádoba se poté opatří ventilem.

Čípky se připraví následujícím postupem:

Formulace 6: Čípky

Složka	Množství (mg/čípek)
Účinná složka	250
Glyceridy nasycených mastných kyselin	2000

Účinná složka se protlačí sítím o velikost ok 250 μm a suspenduje v glyceridech nasycených mastných kyselin roztavených za použití minimálně nezbytného tepla. Směs se poté nalije do lící formy pro čípky o nominální kapacitě 2 g a nechá zchladnout.

Intravenosní formulace se připraví následujícím postupem:

Formulace 7: Intravenosní roztok

Složka	Množství
Účinná složka	20 mg
Isotonický solný roztok	1000 ml

Roztok výše uvedených složek se pacientu podává intravenosně rychlostí asi 1 ml/min.

Do rozsahu pojmu "účinná složka" také spadají kombinace činidel.

Vynález je blíže objasněn v následujících příkladech provedení. Tyto příklady mají výhradně ilustrativní charakter a rozsah vynálezu v žádném ohledu neomezují.

Zkratkou "Me" se označuje methyl, "Et" ethyl, "iPr" isopropyl, "Tf" triflyl, "Bu" butyl, "Ph" fenyl, "EDC" hydrochlorid 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimidu a "Ac" acetyl.

Pokud není uvedeno jinak, provádějí se všechny reakce pod inertní atmosférou, jako pod dusíkem (N_2).

NMR spektra byla zaznamenána na spektrometru Varian XL-300 (Varian Co., Palo Alto, Kalifornie, USA), Bruker AM-300 (Burker Co., Billerica, Massachusetts, USA) nebo Varian Unity 400 při asi 23°C a 300 MHz pro ^1H NMR a 75,4 MHz pro ^{13}C NMR. Chemické posuny jsou vyjádřeny v dílech na milion dílů směrem dolů od tri- methylsilanu. Tvary píku jsou označovány následujícím způsobem: s - singlet, d - dublet, t - triplet, q - kvartet, m - multiplet, b = široký. Resonance označované jako zaměnitelné se nevyskytovaly u NMR, kdy se vzorek třepe s několika kapkami D_2O ve stejném rozpouštědle. Hmotnostní spektra při chemické ionizaci za atmosférického tlaku (APCI) byla získána na spektrometru Fisons Platform II. Hmotnostní spektra při chemické ionizaci byla pořízena na přístroji Hewlett-Packard 5989 (Hewlett-Packard Co., Palo Alto, Kalifornie, USA) (ionizace-amoniak, PBMS). V příkladech, kde je uvedena intenzita iontů obsahujících chlor nebo brom, byl zjištěn předpokládaný poměr intenzity (přibližně 3 : 1 pro $^{35}Cl/^{37}Cl$ -obsahující ionty) a 1 : 1 pro $^{79}Br/^{81}Br$ -obsahující ionty) a udává se pouze intenzita iontu o nižší hmotnosti.

Sloupcová chromatografie se provádí na silikagelu Baker (40 μm) (J. T. Baker, Phillipsburg, N. J., USA) nebo silikagelu 60 (EM Sciences, Gibbstown, N. J., USA) ve skleněné koloně za nízkého tlaku dusíku. Radiální chromatografie se provádí za použití zařízení Chromatron^(R) (model 7924T, Harrison Research). Středotlaká chromatografie se

25.09.00

provádí na za použití zařízení Flash 40 Biotage System (Biotage Inc., Dyax Corp., Charlottesville, Virginia) Použitá reakční činidla byla získána na trhu, pokud není uvedeno jinak. Reakční rozpouštědla, dimethylformamid, 2-propanol, acetonitril, methanol, tetrahydrofuran a dichlormethan byla v bezvodém stavu dodána firmou Aldrich Chemical Company (Milwaukee, Wisconsin, USA). Pod pojmem "zkoncentruje" nebo "odpaří" se rozumí odstranění rozpouštědla za tlaku vodní vývěvy v rotačním odpařováku při teplotě lázně nižší než 45°C. Reakce při teplotě "0 až 20°C" nebo "0 až 25°C" se provádějí tak, že se reakční nádoba nejprve ochladí v izolované ledové lázni a poté nechá během několika hodin zahřát na teplotu místnosti.

Příklady provedení vynálezu

P ř í k l a d 1

7-((4-Butylbenzyl)(pyridin-3-sulfonyl)amino)heptanová
kyselina

Stupeň A: Reduktivní aminace

Methylester 7-(4-Butylbenzylamino)heptanové kyseliny

Roztok hydrochloridu methylesteru 7-aminoheptanové kyseliny připraveného podle preparativního postupu 1 (1,12 g, 5,9 mmol), 4-butylbenzaldehydu (0,915 g, 5,65 mmol) a triethylaminu (0,83 ml, 5,98 mmol) ve 20 ml methanolu se 3 hodiny míchá při teplotě místnosti, ochladí na 0°C a přidá se k němu tetrahydroboritan sodný (0,342 g, 9,04 mmol). Reakční směs se 15 minut míchá při teplotě místnosti a rozloží směsí hydrogenuhlíčitanu sodného a vody v poměru 1 : 1 a za sníženého tlaku se z ní odstraní methanol. Zbytek se zředí dichlormethanem. Organický roztok se promyje vodou a vodným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem hořečnatým a přefiltruje. Filtrát se zkoncentruje za sníženého tlaku. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu stupně A (1,4 g). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,08 - 7,38 (m, 4H), 3,52 (s, 2H), 3,29 (s, 3H), 2,52 - 2,66 (m, 4H), 2,25 (t, 2H), 1,53 - 1,63 (m, 6H), 1,25 - 1,40 (m, 6H), 0,85 (t, 3H); MS 306 (M+1)

Stupeň B: Tvorba amidu

Methylester 7-((4-Butylbenzyl)(pyridin-3-sulfonyl)amino)-
heptanové kyseliny

Roztok methylesteru 7-(4-butylbenzylamino)heptanové kyseliny, získaného ve stupni A příkladu 1 (0,10 g, 0,33

mmol), N,N-diisopropylethylaminu (0,85 g, 0,66 mmol) a hydrochloridu pyridin-3-sulfonylchloridu, připraveného podle preparativního příkladu 2 (0,070 g, 0,33 mmol) ve 3 ml dichlormethanu se přes noc míchá při teplotě místnosti. Výsledná směs se zředí dichlormethanem. Organický roztok se promyje vodou a vodným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem hořečnatým, přefiltruje a filtrát se zkoncentruje za sníženého tlaku. Produkt se přečistí mžikovou chromatografií na silikagelu za použití 10 až 30% ethylacetátu v hexanech, jako elučního činidla. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu stupně B. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 9,01 (s, 1H), 8,75 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,41 (dd, 1H), 7,23 (m, 4H), 4,30 (s, 2H), 3,62 (s, 3H), 3,08 (t, 2H), 2,55 (t, 2H), 2,19 (t, 2H), 1,10 - 1,58 (m, 12H), 0,87 (t, 3H), MS 447 (M+1).

Stupeň C: Hydrolyza esteru

7-((4-Butylbenzyl)(pyridin-3-sulfonyl)amino)heptanová kyselina

Roztok methylesteru 7-((4-butylbenzyl)(pyridin-3-sulfonyl)amino)heptanové kyseliny, připraveného ve stupni B příkladu 1 (0,040 g, 0,158 mmol) ve 2 ml methanolu a 0,5 ml 2M hydroxidu sodného se přes noc míchá při teplotě místnosti. Výsledná směs se rozloží 2M kyselinou chlorovodíkovou a zředí dichlormethanem. Organická vrstva se promyje 1M kyselinou chlorovodíkovou a vodou, vysuší síranem hořečnatým, přefiltruje a filtrát se zkoncentruje za sníženého tlaku. Produkt se přečistí mžikovou chromatografií na silikagelu za použití 2 až 5% methanolu v dichlormethanu, jako elučního činidla. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu (42 mg). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 9,09 (s, 1H), 8,77 (d, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,48 (dd, 1H), 7,09 (m, 4H), 4,32 (s, 2H), 3,12 (s, 2H), 2,55 (t, 2H), 2,25 (t, 2H), 1,12 - 1,58 (m, 12H), 0,88 (t, 3H). MS 431 (M-1)

P ř í k l a d y 1 a a ž 1 a n

Sloučeniny z příkladů 1a až 1an se připraví z vhodných výchozích látek podobným postupem, jaký je popsán v příkladu 1. Případné odchylky v reakční době, teplotě a činidlech jsou uvedeny u příslušných příkladů.

P ř í k l a d 1 a

7-(Benzensulfonyl-(4-butylbenzyl)amino)heptanová kyselina

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,83 (d, 2H), 7,51 - 7,59 (m, 3H), 7,11 (m, 4H), 4,28 (s, 2H), 3,07 (t, 2H), 2,57 (t, 2H), 2,24 (t, 2H), 1,51 - 1,59 (m, 2H), 1,44 - 1,49 (m, 2H), 1,27 - 1,35 (m, 4H), 1,08 - 1,15 (m, 4H), 0,91 (t, 3H). MS 430 (M-1)

P ř í k l a d 1 b

(3-(((1-Methyl-1H-indol-3-ylmethyl)(pyridin-3-sulfonyl)-amino)methyl)fenyl)octová kyselina

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,93 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,01 - 7,37 (m, 9H), 6,77 (s, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,41 (s, 2H), 3,66 (s, 3H), 3,52 (s, 2H). MS 448 (M-1)

P ř í k l a d 1 c

(3-(((5-Fenylfuran-2-ylmethyl)(pyridin-3-sulfonyl)amino)-methyl)fenyl)octová kyselina

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,02 (d, 1H), 7,22 - 7,34 (m, 12H), 6,42 (d, 1H), 6,17 (d, 1H), 4,45 (s, 2H), 4,40 (s, 2H), 3,60 (s, 2H). MS 461 (M-1)

25.09.00

P ř í k l a d 1 d

(3-(((5-Benzylpyridin-2-ylmethyl)(pyridin-3-sulfonyl)amino)-methyl)fenyl)octová kyselina

Stupeň A: Reakce se provádí 3,5 hodiny při teplotě místnosti.
 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,97 (s, 1H), 8,71 (d, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,04 - 7,34 (m, 10H), 4,54 (s, 2H), 4,43 (s, 2H), 3,87 (s, 2H), 3,50 (s, 2H). MS 486 (M-1)

P ř í k l a d 1 e

3-(((4-Fenethylsulfanylbenzyl)(pyridin-3-sulfonyl)amino)-methyl)fenyl)octová kyselina

Stupeň A: Reakce se provádí 4 hodiny při teplotě místnosti.
 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,00 (d, 1H), 7,50 (bs, 1H), 6,90 - 7,38 (m, 15H), 4,31 (s, 4H), 3,49 (s, 2H), 3,11 (t, 2H), 2,87 (t, 2H). MS: 531 (M-1)

P ř í k l a d 1 f

(3-(((3-Hydroxy-4-propoxybenzyl)(pyridin-3-sulfonyl)amino)-methyl)fenyl)octová kyselina

Stupeň A: Reakce se provádí 3,5 hodiny při teplotě místnosti.
 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,95 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,13 - 7,23 (m, 2H), 6,94 - 7,00 (m, 2H), 6,55 - 6,68 (m, 3H), 4,55 (s, 2H), 4,31 (s, 2H), 3,95 (t, 2H), 3,53 (s, 2H), 1,78 (m, 2H), 0,99 (t, 3H)

P ř í k l a d 1 g

(3-(((4-Pentylbenzyl)(pyridin-3-sulfonyl)amino)methyl)-
fenyl)octová kyselina

Stupeň A: Reakce se provádí 3,5 hodiny při teplotě místnosti.
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,98 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,14 - 7,25 (m, 2H), 6,95 - 7,05 (m, 6H), 4,35 (s, 4H), 3,54 (s, 2H), 2,54 (t, 2H), 1,56 (m, 2H), 1,29 (m, 4H), 0,88 (t, 3H). MS. 465 (M-1)

P ř í k l a d 1 h

(3-(((4-Methylsulfamoylbenzyl)(pyridin-3-sulfonyl)amino)-
methyl)fenyl)octová kyselina

Stupeň A: Reakce se provádí 3,5 hodiny při teplotě místnosti.
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9,06 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 7,53 - 7,64 (m, 3H), 6,91 - 7,26 (m, 6H), 4,39 (s, 2H), 4,35 (s, 2H), 3,50 (s, 2H), 2,63 (s, 3H). MS: 488 (M-1)

P ř í k l a d 1 i

(3-(((4-Isopropoxybenzyl)(pyridin-3-sulfonyl)amino)methyl)-
fenyl)octová kyselina

Stupeň A: Reakce se provádí 3,5 hodiny při teplotě místnosti.
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,97 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,03 (m, 1H), 7,42 (m, 1H), 6,94 - 7,25 (m, 6H), 6,72 (m, 2H), 4,48 (m, 1H), 4,32 (m, 4H), 3,52 (s, 2H), 1,29 (t, 6H). MS: 453 (M-1)

P ř í k l a d 1 j

(3-(((4-Chlorthiofen-2-ylmethyl)(pyridin-3-sulfonyl)amino)-
methyl)fenyl)octová kyselina

25.09.00

Stupeň A: Reakce se provádí 3,5 hodiny při teplotě místnosti.
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9,01 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,20 - 7,29 (m, 2H), 7,12 (d, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 4,46 (s, 2H), 4,42 (s, 2H), 3,60 (s, 2H). MS: 435 (M-1)

P ř í k l a d 1 k

(3-(((4-Butylbenzyl)(4-nitrobenzensulfonyl)amino)methyl)-
 fenyl)octová kyselina

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,23 (m, 2H), 7,85 (m, 2H), 7,15 - 7,25 (m, 2H), 6,95 - 7,02 (m, 6H), 4,32 (m, 4H), 3,53 (s, 2H), 2,52 (m, 2H), 1,51 (m, 2H), 1,30 (m, 2H), 0,89 (t, 3H). MS 495 (M-1)

P ř í k l a d 1 l

(3-(((4-Butylbenzyl)(4-kyanobenzensulfonyl)amino)methyl)-
 fenyl)octová kyselina

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,21 (d, 1H), 7,67 - 7,84 (m, 3H), 6,89 - 7,24 (m, 8H), 4,46 (s, 1H), 4,38 (s, 1H), 4,32 (m, 2H), 3,54 (s, 1H), 3,38 (s, 1H), 2,55 (m, 2H), 1,58 (m, 2H), 1,33 (m, 2H), 1,29 (s, 1H), 0,89 (t, 3H). MS: 475 (M-1)

P ř í k l a d 1 m

(3-(((4-Butylbenzyl)-(3-fluorbenzensulfonyl)amino)methyl)-
 fenyl)octová kyselina

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,58 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 6,92 - 7,24 (m, 10H), 4,29 (m, 4H), 3,52 (d, 2H), 2,52 (d, 2H), 1,52 (m, 2H), 1,29 (m, 2H), 0,90 (m, 3H). MS 468 (M-1)

P ř í k l a d 1 n

(3-(((4-Butylbenzyl)(5-pyridin-2-ylthiofen-3-sulfonyl)amino)-methyl)fenyl)octová kyselina

Stupeň B: Namísto N,N-diisopropylethylaminu se použije triethylaminu. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,81 (m, 2H), 7,17 - 7,27 (m, 6H), 6,94 - 7,16 (m, 6H), 4,29 (d, 4H), 3,55 (s, 2H), 2,54 (m, 2H), 1,54 (m, 2H), 1,31 (m, 2H), 0,91 (t, 3H). MS: 533 (M-1)

P ř í k l a d 1 o

(3-(((4-Butylbenzyl)(toluen-4-sulfonyl)amino)methyl)fenyl)-octová kyselina

Stupeň B: Namísto N,N-diisopropylethylaminu se použije triethylaminu. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,71 (d, 2H), 7,24 - 7,29 (m, 2H), 7,11 - 7,19 (m, 2H), 6,87 - 7,01 (m, 2H), 4,26 (d, 4H), 3,52 (s, 2H), 2,55 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 1,54 (m, 2H), 1,32 (m, 2H), 0,91 (t, 3H). MS 464 (M-1)

P ř í k l a d 1 p

(3-(((2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-ylmethyl)(pyridin-3-sulfonyl)amino)methyl)fenyl)octová kyselina

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,98 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,14 - 7,26 (m, 2H), 7,02 (d, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,72 (d, 1H), 6,59 (m, 2H), 4,35 (s, 2H), 4,25 (s, 2H), 4,20 (s, 4H), 3,55 (s, 2H). MS 453 (M-1)

P ř í k l a d 1 q

(3-((Benzofuran-2-ylmethyl(pyridin-3-sulfonyl)amino)methyl)-fenyl)octová kyselina

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 9,05 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,11 - 7,42 (m, 9H), 6,44 (s, 1H), 4,45 (s, 1H), 4,39 (s, 1H), 3,59 (s, 1H). MS: 435 (M-1)

P ř í k l a d 1 r

(3-(((4-Butylbenzyl)-(1-methyl-1H-imidazol-4-sulfonyl)-amino)methyl)fenyl)octová kyselina

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,58 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 6,99 - 7,26 (m, 8H), 4,33 (d, 4H), 3,65 (s, 3H), 3,52 (s, 2H), 2,54 (t, 2H), 1,54 (m, 2H), 1,32 (m, 2H), 0,91 (t, 3H). MS: 454 (M-1)

P ř í k l a d 1 s

(3-(((4-Imidazol-1-ylbenzyl)(pyridin-3-sulfonyl)amino)methyl)-fenyl)octová kyselina

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 9,45 (m, 1H), 9,44 (s, 1H), 9,03 (m, 1H), 8,91 (d, 1H), 8,19 (t, 1H), 8,04 (m, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,61 (d, 2H), 7,53 (d, 2H), 7,11 (m, 4H), 4,70 (s, 2H), 4,51 (s, 2H), 3,33 (s, 2H). MS 461 (M-1)

P ř í k l a d 1 t

(3-(((Pyridin-3-sulfonyl)(pyrimidin-2-ylbenzyl)amino)methyl)-fenyl)octová kyselina

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 9,10 (s, 1H), 8,80 (m, 3H), 8,14 (d, 1H), 8,02 (d, 2H), 7,47 (m, 1H), 7,06 - 7,25 (m, 6H), 6,83 (s, 1H), 4,40 (s, 2H), 4,33 (s, 2H), 3,41 (s, 2H). MS 473 (M-1)

P ř í k l a d 1 u

(3-(((Pyridin-3-sulfonyl)-(4-thiazol-2-ylbenzyl)amino)methyl)-
fenyl)octová kyselina

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9,11 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 7,87 (s, 2H), 7,63 (d, 2H), 7,51 (m, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,07 - 7,27 (m, 6H), 6,83 (s, 1H), 4,37 (s, 2H), 4,33 (s, 2H), 3,41 (s, 2H)

P ř í k l a d 1 v

(3-(((1-Methyl-1H-imidazol-4-sulfonyl)(4-thiazol-2-ylbenzyl)-
amino)methyl)fenyl)octová kyselina

Stupeň B: Namísto N,N-diisopropylethylaminu se použije triethylaminu. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,85 (s, 1H), 7,59 (m, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,07 - 7,25 (m, 6H), 6,88 (s, 1H), 4,46 (s, 2H), 4,38 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,40 (s, 2H). MS: 483 (M-1)

P ř í k l a d 1 w

(3-(((4-Dimethylaminobenzyl)(pyridin-3-sulfonyl)amino)methyl)-
fenyl)octová kyselina

Stupeň A: Reakce se provádí 4 hodiny při teplotě místnosti.
Stupeň B: Namísto N,N-diisopropylethylaminu se použije triethylaminu. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8,09 (d, 1H), 7,09 - 7,16 (m, 2H), 6,93 - 6,99 (m, 7H), 6,65 (d, 2H), 5,36 (s, 2H), 4,32 (s, 2H), 4,27 (s, 2H), 2,89 (s, 6H). MS: 438 (M-1)

P ř í k l a d 1 x

(3-(((4-Cyklohexylbenzyl)(pyridin-3-sulfonyl)amino)methyl)-
fenoxy)octová kyselina

Stupeň B: Namísto N,N-diisopropylethylaminu se použije triethylaminu. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,95 (s, 1H), 8,73 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,17 (t, 1H), 7,13 (d, 2H), 7,08 (d, 2H), 6,81 (d, 1H), 6,73 (d, 1H), 6,61 (s, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,34 (s, 4H), 2,43 (m, 1H), 1,81 (d, 4H), 1,37 (t, 4H), 1,23 (m, 1H). MS 495 (M+1), 493 (M-1)

P ř í k l a d 1 y

(3-(((2-(3,5-Dichlorfenoxy)ethyl)(pyridin-3-sulfonyl)amino)-methyl)fenoxy)octová kyselina

Stupeň B: Namísto N,N-diisopropylethylaminu se použije triethylaminu. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 9,07 (s, 1H), 8,78 (d, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 6,82 - 6,91 (m, 4H), 6,53 (s, 2H), 4,61 (s, 2H), 4,47 (s, 2H), 3,91 (t, 2H), 3,54 (t, 2H). MS 511 (M+1), 509 (M-1)

P ř í k l a d 1 z

Stupeň B: Namísto N,N-diisopropylethylaminu se použije triethylaminu. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,91 (s, 1H), 8,79 (m, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,16 (t, 1H), 6,94 (d, 2H), 6,81 (d, 2H), 6,64 (d, 2H), 6,49 (s, 1H), 4,51 (s, 2H), 4,28 (s, 4H), 2,91 (s, 6H). MS 456 (M+1), 454 (M-1)

P ř í k l a d 1 a a

(3-(((4-terc. Butylbenzyl)(pyridin-3-sulfonyl)amino)methyl)-fenoxy)octová kyselina

Stupeň B: Namísto N,N-diisopropylethylaminu se použije triethylaminu. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,95 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,25 (m, 2H), 7,15 (t, 1H),

25.09.00

7,04 (d, 2H), 6,81 (d, 1H), 6,72 (d, 1H), 6,62 (s, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,35 (s, 4H), 1,27 (s, 9H). MS 469 (M+1), 467 (M-1)

P ř í k l a d 1 a b

(3-(((3-(3-Chlorfenyl)propyl)(pyridin-3-sulfonyl)amino)-methyl)fenoxy)octová kyselina

Stupeň B: Namísto N,N-diisopropylethylaminu se použije triethylaminu. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,98 (s, 1H), 8,77 (d, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,27 (m, 2H), 6,91 (s, 1H), 6,86 (m, 3H), 6,78 (s, 1H), 4,61 (s, 2H), 4,31 (s, 2H), 3,15 (t, 2H), 2,43 (t, 2H), 1,68 (m, 2H). MS 475 (M+1), 473 (M-1)

P ř í k l a d 1 a c

(3-(((4-terc. Butylbenzyl)(1-methyl-1H-imidazol-4-sulfonyl)amino)methyl)fenoxy)octová kyselina

Stupeň B: Namísto N,N-diisopropylethylaminu se použije triethylaminu. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,66 (s, 1H), 7,08 - 7,31 (m, 6H), 6,70 - 6,78 (m, 3H), 4,54 (s, 2H), 4,35 (s, 4H), 3,68 (s, 3H), 1,27 (s, 9H). MS 469,9 (M-1)

P ř í k l a d 1 a d

(3-(((4-Cyklohexylbenzyl)(pyridin-3-sulfonyl)amino)methyl)-fenyl)octová kyselina

Stupeň B: Namísto N,N-diisopropylethylaminu se použije triethylaminu. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,98 (bs, 1H), 8,75 (bs, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,39 (bs, 1H), 6,97 - 7,25 (m, 8H), 4,36 (d, 4H), 3,54 (s, 2H), 2,44 (s, 1H), 1,72 - 1,82 (m, 4H), 1,24 - 1,36 (m, 5H). MS 476,9 (M-1)

P ř í k l a d 1 a e

(3-(((1-Methyl-1H-imidazol-4-sulfonyl)(4-fenoxybenzyl)amino)-methyl)fenyl)octová kyselina

Stupeň B: Namísto N,N-diisopropylethylaminu se použije triethylaminu. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,52 (s, 1H), 7,06 - 7,37 (m, 10H), 6,94 (d, 2H), 6,83 (d, 2H), 4,38 (s, 4H), 3,71 (s, 3H), 1,72 - 1,82 (m, 4H), 3,56 (s, 2H). MS: 490 (M-1)

P ř í k l a d 1 a f

(3-(((4-Fenoxybenzyl)(pyridin-3-sulfonyl)amino)methyl)-fenyl)octová kyselina

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 9,00 (bs, 1H), 8,76 (bs, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,41 (t, 1H), 7,35 (m, 1H), 6,86 - 7,32 (m, 10H), 6,84 (d, 2H), 4,37 (d, 4H), 3,54 (s, 2H). MS 487 (M-1)

P ř í k l a d 1 a g

(3-(((4-(2-Oxopyrrolidin-1-yl)benzyl)(pyridin-3-sulfonyl)amino)methyl)fenyl)octová kyselina

Stupeň B: Namísto N,N-diisopropylethylaminu se použije triethylaminu. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 9,06 (bs, 1H), 8,80 (bs, 1H), 8,14 (m, 1H), 7,47 (m, 1H), 6,96 - 7,26 (m, 7H), 4,28 (m, 4H), 3,78 (m, 2H), 3,35 (m, 2H), 2,59 (m, 2H), 2,11 (m, 2H). MS 478 (M-1)

P ř í k l a d 1 a h

(3-((Benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl(pyridin-3-sulfonyl)amino)-methyl)fenyl)octová kyselina

25.09.00

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,98 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,14 - 7,20 (m, 2H), 7,00 (d, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,64 (t, 2H), 6,55 (d, 1H), 4,34 (s, 2H), 4,26 (s, 2H), 3,54 (s, 2H). MS 439 (M-1)

P ř í k l a d 1 a i

(3-(((1-Methyl-1H-imidazol-4-sulfonyl)-(4-pyrimidin-5-ylbenzyl)amino)methyl)fenyl)octová kyselina

Stupeň B: Namísto N,N-diisopropylethylaminu se použije triethylaminu. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 9,18 (s, 1H), 8,91 (s, 2H), 7,05 - 7,54 (m, 11H), 4,49 (s, 2H), 4,40 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,55 (s, 2H). MS 476 (M-1)

P ř í k l a d 1 a j

(3-(((Pyridin-3-sulfonyl)-(4-pyrimidin-5-ylbenzyl)amino)methyl)fenyl)octová kyselina

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 9,17 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 7,57 (m, 4H), 7,45 (d, 2H), 7,05 - 7,16 (m, 5H), 4,48 (s, 2H), 4,43 (s, 2H), 3,45 (s, 2H)

P ř í k l a d 1 a k

(3-(((4-Pyrazin-2-ylbenzyl)(pyridin-3-sulfonyl)amino)methyl)fenyl)octová kyselina

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9,18 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,83 (d, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,25 (d, 1H), 7,96 (d, 2H), 7,60 (m, 1H), 7,26 (d, 2H), 7,15 (m, 2H), 7,05 (m, 2H), 4,42 (s, 2H), 4,41 (s, 2H)

P ř í k l a d 1 a l

(3-(((1-Methyl-1H-imidazol-4-sulfonyl)(4-pyrimidin-2-yl-benzyl)amino)methyl)fenyl)octová kyselina

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,78 (d, 2H), 7,94 (d, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,22 - 7,03 (m, 6H), 6,87 (s, 1H), 4,45 (s, 2H), 4,39 (s, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,38 (s, 2H). MS 476 (M-1)

P ř í k l a d 1 a m

(3-(((4-Butylbenzyl)fenylmethansulfonylamino)methyl)fenyl)-octová kyselina

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,31 - 6,96 (m, 13H), 4,13 (s, 2H), 4,05 (s, 2H), 4,03 (s, 2H), 3,62 (s, 2H), 2,60 (t, 2H), 1,58 (m, 2H), 1,33 (m, 2H), 0,91 (t, 3H). MS 464 (M-1)

P ř í k l a d 1 a n

5-(3-((Pyridin-3-sulfonyl)-(4-thiazol-2-ylbenzyl)amino)-propyl)thiofen-2-karboxylová kyselina

Stupeň A: Namísto triethylaminu se použije N,N-diisopropylethylaminu. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9,18 (d, 1H), 8,82 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,73 - 7,20 (m, 8H), 6,60 (d, 1H), 4,35 (s, 2H), 3,22 (t, 2H), 2,70 (t, 2H), 1,85 - 1,70 (m, 2H).

P ř í k l a d 2

(3-(((2-(3-Chlorfenoxi)ethyl)(pyridin-3-sulfonyl)amino)-methyl)fenyl)octová kyselina

Stupeň A: Alkylace

Methylester (3-(((2-(3-chlorfenoxy)ethyl)(pyridin-3-sulfonyl)amino)methyl)fenyl)octové kyseliny

K roztoku hydridu sodného (60% v minerálním oleji, 0,016 g, 0,3996 mmol) ve 2 ml dimethylformamidu se při 0°C přidá methylester (3-((pyridin-3-sulfonylamino)methyl)fenyl)octové kyseliny (z preparativního příkladu 14, 0,096 g, 0,333 mmol). Reakční směs se 30 minut míchá při teplotě místnosti, ochladí na 0°C a přidá se k ní 1-(2-bromethoxy)-3-chlorbenzen (z preparativního příkladu 29, 0,094 g, 0,399 mmol). Reakční směs se přes noc míchá při teplotě místnosti, načež se z ní za sníženého tlaku odstraní dimethylformamid. Zbytek se zředí ethylacetátem. Organický roztok se promyje vodou a vodným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem hořečnatým, přefiltruje a filtrát se zkoncentruje za sníženého tlaku. Produkt se přečistí mžikovou chromatografií na silikagelu za použití 0,5 až 2% methanolu v dichlormethanu, jako elučního činidla. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu stupně A (0,025 g). MS 475 (M+1)

Stupeň B: Hydrolyza esteru

(3-(((2-(3-Chlorfenoxy)ethyl)(pyridin-3-sulfonyl)amino)methyl)fenyl)octová kyselina

Roztok sloučeniny získané ve stupni A příkladu 2 (0,025 g, 0,053 mmol) ve 2 ml methanolu a 0,5 ml 2M hydroxidu sodného se míchá přes noc při teplotě místnosti. Reakční směs se rozloží 2M kyselinou chlorovodíkovou a zředí dichlormethanem. Organická vrstva se promyje 1M kyselinou chlorovodíkovou a vodou, vysuší síranem hořečnatým, přefiltruje a filtrát se zkoncentruje za sníženého tlaku. Produkt se přečistí mžikovou chromatografií na silikagelu za použití 2 až 5 % methanolu v dichlormethanu, jako elučního činidla. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu (20

mg). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 9,05 (s, 1H), 8,77 (d, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,08 - 7,27 (m, 5H), 6,89 (d, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,55 (d, 1H), 4,51 (s, 2H), 3,95 (t, 2H), 3,59 (s, 4H). MS. 495 (M-2)

P ř í k l a d y 2 a a ž 2 c

Sloučeniny z příkladů 2a až 2c se připraví z vhodných výchozích látek podobným postupem, jaký je popsán v příkladu 2.

P ř í k l a d 2 a

trans-(3-(((3-(3,5-Dichlorfenyl)allyl)(pyridin-3-sulfonyl)-amino)methyl)fenyl)octová kyselina

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 9,08 (bs, 1H), 8,81 (bs, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,48 (bs, 1H), 7,12 - 7,28 (m, 4H), 6,98 (s, 2H), 6,19 (d, 1H), 5,86 (m, 1H), 4,38 (s, 2H), 3,93 (d, 2H), 3,58 (s, 2H)

P ř í k l a d 2 b

(3-(((2-(3,5-Dichlorfenoxy)ethyl)(pyridin-3-sulfonyl)amino)-methyl)fenyl)octová kyselina

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,96 (bs, 1H), 8,70 (bs, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,24 - 7,09 (m, 4H), 6,86 (s, 1H), 6,47 (s, 2H), 4,44 (s, 2H), 3,86 (m, 2H), 3,49 (s, 2H), 3,31 (m, 2H)

P ř í k l a d 2 c

(3-(((4-(1-Hydroxyhexyl)benzyl)(pyridin-3-sulfonyl)amino)-methyl)fenyl)octová kyselina

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,91 (bs, 1H), 8,72 (bs, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,40 (bs, 1H), 7,16 - 6,99 (m, 7H), 6,81 (s, 1H), 4,57 (t, 1H), 4,29 (s, 4H), 3,43 (m, 2H), 1,70 (m, 1H), 1,61 (m, 1H), 1,32 - 1,16 (m, 8H), 0,82 (t, 3H)

P ř í k l a d 3

5-(3-((2-Benzylsulfanylethyl)(pyridin-3-sulfonyl)amino)-propyl)thiofen-2-karboxylová kyselina

Stupeň A: Reduktivní aminace

terc. Butylester 5-(3-(2-benzylsulfanylethylamino)propyl)-thiofen-2-karboxylové kyseliny

Stupeň A se provádí za použití podobného postupu, jaký je popsán ve stupni A příkladu 1.

Stupeň B: Tvorba amidu

terc. Butylester 5-(3-((2-benzylsulfanylethyl)(pyridin-3-sulfonyl)amino)propyl)thiofen-2-karboxylové kyseliny

Stupeň B se provádí za použití podobného postupu, jaký je popsán ve stupni B příkladu 1, přičemž se však použije triethylaminu namísto N,N-diisopropylethylaminu.

Stupeň C: Hydrolýza esteru

5-(3-((2-Benzylsulfanylethyl)(pyridin-3-sulfonyl)amino)-propyl)thiofen-2-karboxylová kyselina . TFA

Roztok terc. butylesteru 5-(3-((2-benzylsulfanylethyl)(pyridin-3-sulfonyl)amino)propyl)thiofen-2-karboxylové kyseliny připravený ve stupni B příkladu 3 (0,038 g) v

1 ml dichormethanu se ochladí na 0°C a přidá se k němu 1 ml trifluorooctové kyseliny. Výsledná směs se zahřeje na teplotu místnosti, 1 hodinu míchá a poté se z ní odpaří dichlormethan a trifluorooctová kyselina. Zbytek se azeotropicky předestiluje s dichlormethanem. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu (46,3 mg). MS 475 (M-1)

Sloučeniny z příkladů 3a až 3i se připraví z vhodných výchozích látek podobným postupem, jaký je popsán v příkladu 3. Odchytky při jeho provádění jsou uvedeny u jednotlivých příkladů.

P ř í k l a d 3 a

5-(3-((2-(3-Chlorfenylsulfanyl)ethyl)(pyridin-3-sulfonyl)-amino)propyl)thiofen-2-karboxylová kyselina

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8,93 (s, 1H), 8,78 (d, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,19 - 7,28 (m, 3H), 6,87 (s, 1H), 3,16 - 3,35 (m, 6H), 2,87 (t, 2H), 1,89 (t, 2H). MS 497, 499 (M+)

P ř í k l a d 3 b

(3-(((Pyridin-3-sulfonyl)(4-thiazol-2-ylbenzyl)amino)methyl)-fenoxy)octová kyselina . 2 TFA

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9,40 (bs, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,28 (m, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,78 (m, 2H), 7,68 (m, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,24 (m, 3H), 7,12 (t, 1H), 6,77 (m, 1H), 6,48 (s, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,45 (s, 2H), 4,34 (s, 2H). MS 494 (M-1)

P ř í k l a d 3 c

(3-(((Pyridin-3-sulfonyl)-(4-pyrimidin-2-ylbenzyl)amino)-methyl)fenoxy)octová kyselina . 2HCl

Hydrochloridová sůl se získá tak, že se trifluoracetátová sůl míchá se 2 ekvivalenty 1M chlorovodíku. Z reakční směsi se odstraní voda a produkt se vysuší za vakua. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 9,00 (d, 2H), 8,78 (d, 1H), 8,25 (d, 2H), 8,08 (t, 1H), 7,60 (t, 1H), 7,42 (m, 3H), 7,11 (m, 1H), 6,81 (d, 1H), 6,72 (m, 3H), 4,65 (s, 2H), 4,60 (s, 2H), 4,49 (s, 2H)

P ř í k l a d 3 d

(3-(((1-Methyl-1H-imidazol-4-sulfonyl)-(4-thiazol-2-ylbenzyl)amino)methyl)fenoxy)octová kyselina . 2 TFA

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7,93 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,76 (d, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,26 (d, 2H), 7,09 (t, 1H), 6,75 (d, 2H), 6,68 (s, 1H), 4,51 (s, 2H), 4,41 (s, 2H), 4,35 (s, 2H), 3,76 (s, 3H). MS 498 (M⁺)

P ř í k l a d 3 e

(3-(((Pyridin-3-sulfonyl)-(4-pyridin-2-ylbenzyl)amino)-methyl)fenoxy)octová kyselina . HCl

Stupeň A se provádí bez použití triethylaminu. Hydrochloridová sůl se získá tak, že se trifluoracetátová sůl míchá se 2 ekvivalenty 1M chlorovodíku. Z reakční směsi se odstraní voda a produkt se vysuší za vakua. MS 490 (M+1), 488 (M-1)

25.09.00

P ř í k l a d 3 f

(3-(((1-Methyl-1H-imidazol-4-sulfonyl)-(4-pyridin-2-ylbenzyl)-amino)methyl)fenoxy)octová kyselina . HCl

Stupeň A se provádí bez použití triethylaminu. Hydrochloridová sůl se získá tak, že se trifluoracetátová sůl míchá se 2 ekvivalenty 1M chlorovodíku. Z reakční směsi se odstraní voda a produkt se vysuší za vakua. MS 493 (M+1), 491 (M-1)

P ř í k l a d 3 g

(3-(((Pyridin-3-sulfonyl)-(4-pyridin-3-ylbenzyl)amino)-methyl)fenoxy)octová kyselina . HCl

Stupeň A se provádí bez použití triethylaminu. Hydrochloridová sůl se získá tak, že se trifluoracetátová sůl míchá se 2 ekvivalenty 1M chlorovodíku. Z reakční směsi se odstraní voda a produkt se vysuší za vakua. MS 490 (M+1), 488 (M-1)

P ř í k l a d 3 h

(3-(((1-Methyl-1H-imidazol-4-sulfonyl)-(4-pyridin-3-ylbenzyl)amino)methyl)fenoxy)octová kyselina . HCl

Stupeň A se provádí bez použití triethylaminu. Hydrochloridová sůl se získá tak, že se trifluoracetátová sůl míchá se 2 ekvivalenty 1M chlorovodíku. Z reakční směsi se odstraní voda a produkt se vysuší za vakua. MS 493 (M+1), 491 (M-1)

P ř í k l a d 3 i

(3-(((Pyridin-3-sulfonyl)-(4-pyridin-4-ylbenzyl)amino)-
methyl)fenoxy)octová kyselina . HCl

Stupeň A se provádí bez použití triethylaminu. Hydrochloridová sůl se získá tak, že se trifluoracetátová sůl míchá se 2 ekvivalenty 1M chlorovodíku. Z reakční směsi se odstraní voda a produkt se vysuší za vakua. MS 490 (M+1), 488 (M-1)

P ř í k l a d 4

5-(3-(((3-(3-Chlorfenyl)propyl)(pyridin-3-sulfonyl)amino)-
propyl)thiofen-2-karboxylová kyselina

Stupeň A: Tvorba sulfonamidu

Methylester 5-(3-(((3-(3-chlorfenyl)propyl)(pyridin-3-sulfo-
nyl)amino)propyl)thiofen-2-karboxylové kyseliny

Roztok methylesteru 5-(3-(3-(3-chlorfenyl)propyl-
amino)propyl)thiofen-2-karboxylové kyseliny (z preparativ-
ního příkladu 8, 0,0855 g, 0,243 mmol), triethylaminu (0,0541
g, 0,534 mmol) a hydrochloridu pyridin-3-sulfonylchloridu (z
preparativního příkladu 2, 0,0572 g, 0,267 mmol) v 10 ml di-
chlormethanu se smísí při 0°C. Výsledná směs se míchá přes
noc při teplotě místnosti. Organický roztok se promyje
vodou, nasyceným hydrogenuhlíčitanem sodným a vodným rozto-
kem chloridu sodného, vysuší síranem hořečnatým, přefiltruje
a filtrát se zkoncentruje za sníženého tlaku. Získá se
sloučenina uvedená v nadpisu stupně A ve formě oleje. MS 494
(M+1)

Stupeň B: Hydrolýza esteru

5-(3-((3-(3-Chlorfenyl)propyl)(pyridin-3-sulfonyl)amino)-propyl)thiofen-2-karboxylová kyselina

Roztok 5-(3-((3-(3-chlorfenyl)propyl)(pyridin-3-sulfonyl)amino)propyl)thiofen-2-karboxylové kyseliny připraveného ve stupni B příkladu 4 (0,119 g, 0,241 mmol) v 5 ml ethanolu a 0,72 ml 1M hydroxidu sodného se míchá přes noc při teplotě místnosti. Hodnota pH reakční směsi se nastaví na 6,2 a oddělí se vrstvy. Organický roztok se promyje vodou, vysuší síranem hořečnatým, přefiltruje a filtrát se zkoncentruje za sníženého tlaku. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu (16 mg). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,00 (d, 1H, $J = 8$), 7,70 (d, 1H, $J = 4$), 7,30 - 7,60 (m, 6H), 6,75 (d, 1H, $J = 4$), 3,20 (m, 4H), 2,95 (t, 2H, $J = 7$), 2,60 (t, 2H, $J = 7$), 1,70 - 2,00 (m, 4H). MS 478 (M+1), 476 (M-1)

P ř í k l a d y 4 a a ž 4 h

Sloučeniny z příkladů 4a až 4h se připraví z vhodných výchozích látek podobným postupem, jaký je popsán v příkladu 4.

P ř í k l a d 4 a

5-(3-((3-(3-Chlorfenyl)propyl)-(4-methoxybenzensulfonyl)amino)propyl)thiofen-2-karboxylová kyselina

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,70 (d, 1H, $J = 7$), 7,00 - 7,40 (m, 8H), 6,80 (d, 1H, $J = 4$), 3,89 (s, 3H), 3,10 (m, 4H), 2,95 (t, 2H, $J = 7$), 2,50 (t, 2H, $J = 7$), 1,70 - 2,00 (m, 2H). MS 508 (M+1), 506 (M-1)

P ř í k l a d 4 b

5-(3-((Benzo[1,2,5]thiadiazol-4-sulfonyl)-(3-(3-chlorfenyl)-propyl)amino)propyl)thiofen-2-karboxylová kyselina

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,00 - 7,70 (m, 8H), 6,70 (d, 1H, $J = 4$), 3,05 (m, 4H), 2,90 (t, 2H, $J = 7$), 2,54 (t, 2H, $J = 7$), 1,72 - 1,92 (m, 2H). MS 536 (M+), 535 (M-1)

P ř í k l a d 4 c

5-(3-(Benzensulfonyl-(3-(3-chlorfenyl)propyl)amino)propyl)-thiofen-2-karboxylová kyselina

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 6,70 - 7,92 (m, 11H), 3,26 (m, 4H), 3,05 (m, 4H), 2,73 (m, 2H), 2,50 (m, 2H), 1,70 (m, 2H). MS 578 (M+1), 576 (M-1)

P ř í k l a d 4 d

5-(3-((3-(3-Chlorfenyl)propyl)fenylmethansulfonylamino)-propyl)thiofen-2-karboxylová kyselina

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,50 (d, 1H, $J = 4$), 7,00 - 7,40 (m, 9H), 6,85 (d, 1H, $J = 4$), 3,00 (m, 4H), 2,60 (m, 2H), 2,40 (m, 2H), 1,60 - 1,80 (m, 2H). MS 490 (M-1)

P ř í k l a d 4 e

5-(3-((3-(3-Chlorfenyl)propyl)(pyridin-3-sulfonyl)amino)-propyl)furan-2-karboxylová kyselina

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 9,00 (m, 1H), 8,70 (m, 1H), 8,00 (d, 1H, $J = 6$), 7,50 (m, 1H), 6,80 - 7,04 (m, 6H), 3,20 (m,

4H), 2,78 (m, 2H), 2,50 (m, 2H), 1,62 - 2,00 (m, 4H). MS 463 (M+1), 461 (M-1)

P ř í k l a d 4 f

5-(3-((3-(3-Chlorfenyl)propyl)(naftalen-2-sulfonyl)amino)-propyl)thiofen-2-karboxylová kyselina

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,40 (d, 1H, $J = 2$), 7,00 - 8,00 (m, 11H), 6,80 (d, 1H, $J = 4$), 3,20 (m, 4H), 2,82 (t, 2H, $J = 7$), 2,60 (t, 2H, $J = 7$), 1,80 - 2,00 (m, 2H). MS: 528,9 (M+1)

P ř í k l a d 4 g

5-(3-((3-(3-Chlorfenyl)propyl)(naftalen-1-sulfonyl)amino)-propyl)thiofen-2-karboxylová kyselina

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,60 (d, 1H, $J = 5$), 6,95 - 8,22 (m, 11H), 6,70 (d, 1H, $J = 4$), 3,20 (m, 4H), 2,40 (t, 2H, $J = 7$), 1,72 - 1,95 (m, 4H). MS 528,9 (M+1)

P ř í k l a d 4 h

5-(3-((2-Acetylamino-4-methylthiazol-5-sulfonyl)-(3-(3-chlorfenyl)propyl)amino)propyl)thiofen-2-karboxylová kyselina

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,61 (d, 1H, $J = 4$), 7,00 - 7,30 (m, 4H), 3,60 (d, 1H, $J = 3,8$), 2,80 (t, 2H, $J = 7,0$), 2,60 (t, 2H, $J = 6,8$), 2,40 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,70 - 2,00 (m, 4H). MS 556 (M+1), 554 (M-1)

P ř í k l a d 5

5-(3-((3-(3-Chlorfenyl)propyl)(pyridin-3-karbonyl)amino)-propyl)thiofen-2-karboxylová kyselina

Stupeň A: Tvorba amidu

Methylester 5-(3-((3-(3-Chlorfenyl)propyl)(pyridin-3-karbonyl)amino)propyl)thiofen-2-karboxylové kyseliny

Roztok 5-(3-(3-(3-chlorfenyl)propylamino)propyl)-thiofen-2-karboxylové kyseliny (z preparativního příkladu 8, 0,075 g, 0,213 mmol), DCC (0,0483 g, 0,234 mmol) a kyseliny nikotinové (0,0289 g, 0,234 mmol) v 10 ml dichlormethanu se míchá přes noc při teplotě místnosti. Výsledná směs se přefiltruje a filtrát se zkoncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se rozpustí v 15 ml ethylacetátu a odfiltrují se nerozpustné látky. Organický roztok se promyje vodou a poté vodným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem hořečnatým, přefiltruje a filtrát se zkoncentruje za sníženého tlaku. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu stupně A ve formě oleje (113 mg). MS 457 (M+)

Stupeň B: Hydrolyza esteru

Stupeň B se provádí podobným postupem, jaký je popsán ve stupni B příkladu 4. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,60 (d, 1H, $J = 8$), 6,80 - 7,70 (m, 8H), 6,60 (d, 1H, $J = 4$), 3,25 (m, 4H), 2,80 (m, 2H), 2,45 (m, 2H), 1,60 - 2,05 (m, 4H). MS 443 (M+1), 441 (M-1)

P ř í k l a d y 5 a a 5 b

Sloučeniny z příkladu 5a a 5 b se připraví z vhodných výchozích látek podobným postupem, jaký je popsán v příkladu 5.

P ř í k l a d 5 a

5-(3-((3-(3-Chlorfenyl)propyl)(pyridin-2-ylacetyl)amino)-propyl)thiofen-2-karboxylová kyselina

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,60 (m, 1H), 7,00 - 7,80 (m, 8H), 6,60 (m, 1H), 4,00 (s, 2H), 3,32 (m, 4H), 2,72 (m, 2H), 2,50 (m, 2H), 1,70 - 2,00 (m, 4H). MS 457 (M+1), 455 (M-1)

P ř í k l a d 5 b

5-(3-((3-(3-Chlorfenyl)propyl)(pyridin-3-ylacetyl)amino)-propyl)thiofen-2-karboxylová kyselina

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,60 - 7,80 (m, 2H), 7,00 - 7,50 (m, 7H), 6,70 (d, 1H, $J = 4$), 3,60 (s, 2H), 3,10 - 3,40 (m, 4H), 2,80 (m, 2H), 2,60 (m, 2H), 1,70 - 2,00 (m, 4H). MS 457 (M+1), 455 (M-1)

P ř í k l a d 6

5-(3-((2-Chlorbenzensulfonyl)-(3-(3-chlorfenyl)propyl)-amino)propyl)thiofen-2-karboxylová kyselina

Stupeň A: Tvorba amidu

terc. Butylester 5-(3-((2-chlorbenzensulfonyl)-(3-(3-chlorfenyl)propyl)amino)propyl)thiofen-2-karboxylové kyseliny

Připraví se zásobní roztok terc.butylesteru 5-(3-(3-(3-chlorfenyl)propylamino)propyl)thiofen-2-karboxylové kyseliny (z preparativního příkladu 9, 0,10 g, 0,254 mmol) v 10 ml dichlormethanu. 1 ml tohoto roztoku (0,010 g, 0,0254 mmol) se předloží do 3,5ml baňky a přidá se k němu triethylamin (0,78 ml, 0,056 mmol) a 2-chlorbenzensulfonylchlorid

(0,0059 g, 0,028 mmol). Reakční směs se míchá přes noc při teplotě místnosti a zředí 2 ml dichlormethanu. Organický roztok se promyje 3 ml 5,5% vodného roztoku kyseliny chlorovodíkové (2x) a 3 ml nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu (2x). Organická vrstva se vysuší síranem hořečnatým a zkoncentruje. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu stupně A (10 mg).

Stupeň B: Hydrolýza esteru

5-(3-((2-Chlorbenzensulfonyl)-(3-(3-chlorfenyl)propyl)-amino)propyl)thiofen-2-karboxylová kyselina

Roztok terc.butylesteru 5-(3-((2-chlorbenzensulfonyl)-(3-(3-chlorfenyl)propyl)amino)propyl)thiofen-2-karboxylové kyseliny připraveného ve stupni A příkladu 6 (0,010 g, 0,010 mmol) ve 4M chlorovodíku v dioxanu (3 ml) se míchá přes noc při teplotě místnosti. Reakční směs se nechá procházet plynný chlorovodík, dokud chromatografie na tenké vrstvě neukáže, že reakce je dokončena. Reakční směs se zkoncentruje za sníženého tlaku. Organický zbytek se azeotropicky odpaří s tetrachlormethanem, čímž se získá produkt ve formě prášku (5 mg). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,00 (d, 1H, $J = 4$), 7,00 - 7,72 (m, 8H), 6,75 (d, 1H, $J = 4$), 3,20 - 3,40 (m, 4H), 2,81 (m, 2H), 2,52 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,20 (m, 2H). MS 509,9 (M-1)

P ř í k l a d y 6 a a ž 6 j

Sloučeniny z příkladů 6a až 6j se připraví v vhodných výchozích látek za použití podobného postupu, jaký je popsán v příkladu 6.

P ř í k l a d 6 a

5-(3-((3-(3-Chlorfenyl)propyl)-(2,5-dimethylbenzensulfonyl)-amino)propyl)thiofen-2-karboxylová kyselina

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,70 (d, 1H, $J = 7$), 7,00 - 7,40 (m, 7H), 6,80 (d, 1H, $J = 4$), 3,32 (m, 4H), 2,50 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 1,84 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,22 (m, 2H). MS: 506,1 (M+1), 504,1 (M-1)

P ř í k l a d 6 b

5-(3-((3-(3-Chlorfenyl)propyl)(2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinazolin-6-sulfonyl)amino)propyl)thiofen-2-karboxylová kyselina

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 6,80 - 7,92 (m, 9H), 3,20 (m, 4H), 2,80 (m, 2H), 1,75 - 2,00 (m, 4H), 1,20 (m, 2H). MS 594,0 (M-1+Cl)

P ř í k l a d 6 c

5-(3-((4-(2-Karboxybenzoylamino)butan-1-sulfonyl)-(3-(3-chlorfenyl)propyl)amino)propyl)thiofen-2-karboxylová kyselina

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,70 (d, 1H, $J = 6$), 7,62 (d, 1H, $J = 4$), 7,55 (d, 1H, $J = 8$), 7,45 - 7,20 (m, 6H), 6,80 - 6,90 (m, 10H), 3,22 (m, 4H), 2,70 (m, 2H), 2,60 (m, 2H), 1,80 - 2,00 (m, 4H), 1,22 (m, 2H), MS 620,1 (M-1)

P ř í k l a d 6 d

5-(3-((3-(3-Chlorfenyl)propyl)(4-(3,5-dioxo-4,5-dihydro-3H-[1,2,4]triazin-2-yl)benzensulfonyl)amino)propyl)thiofen-2-karboxylová kyselina

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,60 - 7,92 (m, 4H), 6,80 (m, 7H), 3,22 (m, 4H), 2,80 (m, 2H), 2,60 (m, 2H), 1,82 (m, 2H), 1,22 (m, 2H), MS: 587,1 (M-1)

P ř í k l a d 6 e

5-(3-((3-(3-Chlorfenyl)propyl)-(2-methoxykarbonylbenzensulfonyl)amino)propyl)thiofen-2-karboxylová kyselina

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,75 (d, 1H, $J = 4$), 7,00 - 7,70 (m, 8H), 6,85 (d, 1H, $J = 4$), 3,90 (s, 3H), 3,31 (m, 4H), 2,70 (m, 2H), 2,50 (m, 2H), 1,82 - 2,00 (m, 4H), 1,20 (m, 2H), MS 534,1 (M-1)

P ř í k l a d 6 f

5-(3-((4-Brombenzensulfonyl)-(3-(3-chlorfenyl)propyl)amino)-propyl)thiofen-2-karboxylové kyseliny

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,75 (d, 1H, $J = 4$), 7,00 - 7,70 (m, 8H), 6,80 (d, 1H, $J = 4$), 3,10 (m, 4H), 2,86 (m, 2H), 2,55 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 1,80 (m, 2H). MS 557,9 (M+1), 555,9 (M-1)

P ř í k l a d 6 g

5-(3-((3-(3-Chlorfenyl)propyl)-(4-(1,1-dimethylpropyl)benzen-sulfonyl)amino)propyl)thiofen-2-karboxylová kyselina

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,95 (d, 1H, $J = 4$), 7,00 - 7,80 (m, 8H), 6,80 (d, 1H, $J = 4$), 3,20 (m, 4H), 2,80 (m, 2H), 2,50 (m, 2H), 1,30 (s, 3H), 1,70 - 1,90 (m, 4H), 1,55 (m, 2H), 0,60 (t, 3H, $J = 7$). MS 548 (M+1)

25.09.00

P ř í k l a d 6 h

5-(3-((3-(3-Chlorfenyl)propyl)-(3,5-dimethylisoxazol-4-sulfonyl)amino)propyl)thiofen-2-karboxylová kyselina

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 6,95 - 7,40 (m, 4H), 6,80 (d, 1H, $J = 8$), 6,75 (d, 1H, $J = 8$), 2,91 (m, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,40 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,72 - 1,92 (m, 4H), 1,20 (m, 2H). MS 495 (M-1)

P ř í k l a d 6 i

5-(3-((3-Chlorfenyl)propyl)-(2,5-dimethoxybenzensulfonyl)-amino)propyl)thiofen-2-karboxylová kyselina

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,70 (d, 1H, $J = 4$), 7,00 - 7,50 (m, 7H), 6,80 (d, 1H, $J = 4$), 4,00 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,25 (m, 4H), 2,85 (m, 2H), 2,52 (m, 2H), 1,70 - 2,00 (m, 2H). MS 538,1 (M+1), 536,1 (M-1)

P ř í k l a d 6 j

5-(3-((3-(3-Chlorfenyl)propyl)-(2-fluorbenzensulfonyl)-amino)propyl)thiofen-2-karboxylová kyselina

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,00 - 8,00 (m, 9H), 6,80 (d, 1H, $J = 7,2$), 3,30 (m, 4H), 2,85 (m, 2H), 2,55 (m, 2H), 1,70 - 2,00 (m, 4H), 1,20 (m, 2H). MS: 494,1 (M-1)

P ř í k l a d 7

5-(3-(1-(3-(3-Chlorfenyl)propyl)-3-ethylureido)propyl)-thiofen-2-karboxylová kyselina

Stupeň A: Reakce s isokyanátem

terc. Butylester 5-(3-(1-(3-(3-chlorfenyl)propyl)-3-ethyl-ureido)propyl)thiofen-2-karboxylové kyseliny

Připraví se zásobní roztok terc. butylesteru 5-(3-(3-(3-chlorfenyl)propylamino)propyl)thiofen-2-karboxylové kyseliny (z preparativního příkladu 9, 0,10 g, 0,254 mmol) v 10 ml dichlormethanu. Tento roztok (1 ml, 0,010 g, 0,0254 mmol) se předloží do 3,5ml baňky a přidá se k němu triethylamin (0,7 ml, 0,051 mmol) a ethylisokyanát (0,004 g, 0,051 mmol). Výsledná směs se míchá přes noc při teplotě místnosti. Vzniklý roztok se zředí 2 ml dichlormethanu. Organický roztok se promyje 3 ml 5,5% vodného roztoku kyseliny chlorovodíkové (2 x) a poté 3 ml nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu (2 x). Organická vrstva se vysuší síranem hořečnatým a zkoncentruje. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu stupně A (10 mg).

Stupeň B: Hydrolýza esteru

Stupeň B se provádí podobným způsobem jako stupeň B příkladu 6. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,70 (d, 1H, $J = 4$), 7,00 - 7,40 (m, 4H), 6,80 (d, 1H, $J = 4$), 3,20 (m, 6H), 2,80 (m, 2H), 2,60 (m, 2H), 1,80 - 2,00 (m, 4H), 1,05 (t, 3H, $J = 7$). MS 409,1 (M+1), 407,1 (M-1)

P ř í k l a d y 7 a a ž 7 j

Sloučeniny z příkladů 7a až 7j se připraví z vhodných výchozích látek podobným postupem, jaký je popsán v příkladu 7.

25.09.00

P ř í k l a d 7 a

5-(3-(1-(3-(3-Chlorfenyl)propyl)-3-isopropylureido)propyl)-
thiofen-2-karboxylová kyselina

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,70 (d, 1H, $J = 4$), 7,00 - 7,40 (m, 4H), 6,80 (d, 1H, $J = 4$), 3,20 (m, 4H), 2,85 (m, 2H), 2,60 (m, 2H), 1,75 - 2,00 (m, 4H), 1,05 (d, 6H, $J = 7$). MS 423,1 (M+1), 421,1 (M-1)

P ř í k l a d 7 b

5-(3-(1-(3-(3-Chlorfenyl)propyl)-3-fenylureido)propyl)-
thiofen-2-karboxylová kyselina

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,75 (d, 1H, $J = 7$), 7,00 - 7,50 (m, 9H), 6,80 (d, 1H, $J = 4$), 3,20 (m, 4H), 2,90 (m, 2H), 2,60 (m, 2H), 1,80 - 2,00 (m, 4H). MS 457,1 (M+1), 455,2 (M-1)

P ř í k l a d 7 c

5-(3-(1-(3-(3-Chlorfenyl)propyl)-3-(3,4-dichlorfenyl)ureido)-
propyl)thiofen-2-karboxylová kyselina

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 6,80 - 7,60 (m, 9H), 3,20 (m, 4H), 2,90 (m, 2H), 2,60 (m, 2H), 1,86 - 2,00 (m, 4H). MS 527,0 (M+1), 525,0 (M-1)

P ř í k l a d 7 d

5-(3-(1-(3-(3-Chlorfenyl)propyl)-3-propylureido)propyl)-
thiofen-2-karboxylová kyselina

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,70 (d, 1H, $J = 4$), 7,00 - 7,30 (m, 4H), 6,80 (d, 1H, $J = 4$), 3,20 - 3,30 (m, 5H), 2,95 (t, 2H, $J = 7$), 2,60 (t, 2H, $J = 7$), 1,70 - 2,00 (m, 4H), 0,95 (t, 3H, $J = 7$). MS 423 (M+1), 421 (M-1)

P ř í k l a d 7 e

5-(3-(3-(4-Chlorfenyl)-1-(3-(3-chlorfenyl)propyl)ureido)-propyl)thiofen-2-karboxylová kyselina

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,70 (d, 1H, $J = 4$), 7,00 - 7,30 (m, 8H), 6,80 (d, 1H, $J = 4$), 3,22 (m, 4H), 2,90 (m, 2H), 2,65 (m, 2H), 1,69 - 2,02 (m, 4H). MS 491 (M+1), 489 (M-1)

P ř í k l a d 7 f

5-(3-(1-(3-(3-Chlorfenyl)propyl)-3-(2,3-dichlorfenyl)ureido)-propyl)thiofen-2-karboxylová kyselina

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,70 (bs, 1H), 7,00 - 7,30 (m, 7H), 6,80 (bs, 1H), 3,20 (m, 4H), 2,80 (m, 2H), 2,60 (m, 2H), 1,75 - 2,00 (m, 4H). MS 527 (M+1), 525,1 (M-1)

P ř í k l a d 7 g

5-(3-(1-(3-(3-Chlorfenyl)propyl)-3-(3,5-dichlorfenyl)ureido)-propyl)thiofen-2-karboxylová kyselina

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,70 (d, 1H, $J = 4$), 7,00 - 7,30 (m, 7H), 6,80 (d, 1H, $J = 4$), 3,20 (m, 4H), 2,80 (m, 2H), 2,60 (m, 2H), 1,70 - 2,00 (m, 4H). MS 527,1 (M+1), 525,1 (M-1)

P ř í k l a d 7 h

5-(3-(1-(3-(3-Chlorfenyl)propyl)-3-(2,6-difluorfenyl)ureido)-propyl)thiofen-2-karboxylová kyselina

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,70 (d, 1H, $J = 4$), 7,00 - 7,30 (m, 7H), 6,80 (d, 1H, $J = 4$), 3,20 (m, 4H), 2,86 (m, 2H), 2,65 (m, 2H), 1,73 - 1,95 (m, 4H). MS 493,1 (M+1), 491,1 (M-1)

P ř í k l a d 7 i

5-(3-(1-(3-(3-Chlorfenyl)propyl)-3-(4-fluorfenyl)ureido)-propyl)thiofen-2-karboxylová kyselina

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,70 (bs, 1H), 7,00 - 7,60 (m, 8H), 6,80 (bs, 1H), 3,30 (m, 4H), 2,90 (m, 2H), 2,60 (m, 2H), 1,80 - 2,00 (m, 4H). MS 475,1 (M+1), 473,1 (M-1)

P ř í k l a d 7 j

5-(3-(3-Butyl-1-(3-(3-chlorfenyl)propyl)ureido)propyl)-thiofen-2-karboxylová kyselina

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,70 (bs, 1H), 7,00 - 7,20 (m, 4H), 6,80 (bs, 1H), 3,20 (m, 6H), 2,90 (m, 2H), 2,60 (m, 2H), 1,70 - 2,00 (m, 4H), 0,95 (t, 3H, $J = 6,6$). MS 437,2 (M+1), 435,2 (M-1)

P ř í k l a d 8

5-(3-((3-(3-Chlorfenyl)propyl)(pyrrolidin-1-karbonyl)-amino)propyl)thiofen-2-karboxylová kyselina

Stupeň A: Tvorba amidu

terc. Butylester 5-(3-(1-(3-(3-Chlorfenyl)propyl)-3-ethyl-ureido)propyl)thiofen-2-karboxylové kyseliny

Připraví se zásobní roztok terc. butylesteru 5-(3-(3-(3-chlorfenyl)propylamino)propyl)thiofen-2-karboxylové kyseliny (z preparativního příkladu 9, 0,10 g, 0,254 mmol) v 10 ml dichlormethanu. Tento roztok (1 ml, 0,010 g, 0,0254 mmol) se předloží do 3,5ml baňky a přidá se k němu triethylamin (0,7 ml, 0,051 mmol) a ethylisokyanát (0,004 g, 0,051 mmol). Výsledná směs se míchá přes noc při teplotě místnosti a zředí 2 ml dichlormethanu. Organický roztok se promyje 3 ml 5,5% vodného roztoku kyseliny chlorovodíkové (2 x) a poté 3 ml nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu (2 x). Organická vrstva se vysuší síranem hořečnatým a zkoncentruje. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu stupně A (10 mg).

Stupeň B: Hydrolýza esteru

Stupeň B se provádí podobným způsobem jako stupeň B příkladu 6. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,70 (d, 1H, $J = 4$), 7,00 - 7,40 (m, 4H), 6,80 (d, 1H, $J = 4$), 3,20 (m, 8H), 2,80 (m, 2H), 2,60 (m, 2H), 1,70 - 2,00 (m, 8H), 1,20 (m, 4H). MS 435,1 (M+1), 433,2 (M-1)

P ř í k l a d y 8 a a ž 8 c

Sloučeniny z příkladů 8a až 8c se připraví z vhodných výchozích látek podobným postupem, jaký je popsán v příkladu 8.

P ř í k l a d 8 a

5-(3-((3-(3-Chlorfenyl)propyl)(morfolin-4-karbonyl)amino)-propyl)thiofen-2-karboxylová kyselina

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,65 (d, 1H, $J = 4$), 7,00 - 7,40 (m, 4H), 6,80 (d, 1H, $J = 4$), 3,60 (m, 4H), 3,00 - 3,20 (m, 8H), 2,80 (m, 2H), 2,60 (m, 2H), 1,70 - 2,00 (m, 4H). MS 451,1 (M+1), 449,2 (M-1)

P ř í k l a d 8 b

5-(3-((3-(3-Chlorfenyl)propyl)isopropoxykarbonyl)amino)-propyl)thiofen-2-karboxylová kyselina

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 6,70 (d, 1H, $J = 4$), 7,00 - 7,30 (m, 4H), 6,80 (d, 1H, $J = 4$), 3,20 (m, 4H), 2,80 (t, 2H, $J = 6,7$), 2,60 (t, 2H, $J = 6,7$), 1,80 - 2,00 (m, 4H), 1,01 (d, 6H). MS 424 (M+1), 422 (M-1)

P ř í k l a d 8 c

5-(3-((3-(3-Chlorfenyl)propyl)propoxykarbonylamino)propyl)-thiofen-2-karboxylová kyselina

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,70 (bs, 1H), 7,00 - 7,30 (m, 4H), 6,80 (bs, 1H), 4,00 (t, 2H, $J = 6,8$), 3,30 (m, 4H), 2,80 (m, 2H), 2,60 (m, 2H), 1,40 - 2,00 (m, 6H), 0,90 (t, 3H, $J = 7$). MS 424 (M+1), 422,2 (M-1)

P ř í k l a d 9

(3-(((4-Butylbenzyl)(pyridin-3-sufonyl)amino)methyl)fenyl)-octová kyselina

Stupeň A: Reduktivní aminace

Methylester (3-((4-butylbenzylamino)methyl)fenyl)octové kyseliny

Roztok 4-butylbenzylaminu (z preparativního příkladu 5, 0,918 g, 6 mmol) v methanolu se přidá ke 4M chlorovodíku v dioxanu (0,75 ml, 3 mmol). Ke vzniklé směsi se přidá methylester (3-formylfenyl)octové kyseliny (z preparativního příkladu 13, 0,534 g, 3,0 mmol) a poté natriumkyanborhydrid?? (0,194 ml, 3 mmol). Reakční směs se míchá přes noc při teplotě místnosti a zředí ethylacetátem. Ke zředěné směsi se přidá 2M hydroxid sodný. Organický roztok se vysuší síranem hořečnatým, přefiltruje a filtrát se zkoncentruje za sníženého tlaku. Produkt se přečistí mžikovou chromatografií za použití směsi 50 % hexanů, 50 % ethylacetátu a 0,1 % triethylaminu, jako elučního činidla. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu stupně A. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,08 - 7,38 (m, 8H), 3,75 (s, 2H), 3,73 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,62 (s, 2H), 2,61 (t, 2H), 1,58 (m, 2H), 1,37 (m, 2H), 0,92 (t, 3H). MS 326 (M+1)

Stupeň B: Tvorba amidu

Methylester (3-(((4-butylbenzyl)(pyridin-3-sulfonyl)amino)-methyl)fenyl)octové kyseliny

Stupeň B se provádí podobně jako stupeň B v příkladu 1. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu.

Stupeň C: Hydrolýza esteru

(3-(((4-Butylbenzyl)(pyridin-3-sulfonyl)amino)methyl)-fenyl)octová kyselina

Ve stupni C podobným způsobem, jaký je popsán ve stupni C příkladu 1, získá sloučenina uvedená v nadpisu. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,99 (bs, 1H), 8,74 (bs, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,36 (bs, 1H), 7,20 - 7,25 (m, 2H), 6,95 -

7,19 (m, 6H), 4,33 (s, 4H), 3,3,54 (s, 2H), 2,54 (m, 2H),
1,54 (m, 2H), 1,32 (m, 2H), 0,91 (t, 3H)

P ř í k l a d y 9 a a ž 9 d

Sloučeniny z příkladů 9a až 9d se připraví s vhodných výchozích látek za použití podobného postupu, jaký je popsán v příkladu 9.

P ř í k l a d 9 a

(3-((Benzensulfonyl-(4-butylbenzyl)amino)methyl)fenyl)-
octová kyselina

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,83 (d, 2H), 7,46 - 7,58 (m, 3H), 7,24 (s, 1H), 7,14 (m, 2H), 6,86 - 6,98 (m, 5H), 4,29 (d, 4H), 3,51 (s, 2H), 2,52 (t, 2H), 1,53 (m, 2H), 1,30 (m, 2H), 0,90 (t, 2H). MS 450 (M-1)

P ř í k l a d 9 b

(3-(((4-Butylbenzyl)(thiofen-2-sulfonyl)amino)methyl)fenyl)-
octová kyselina

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,53 (m, 2H), 7,16 (m, 2H), 6,89 - 7,14 (m, 7H), 4,27 (d, 4H), 3,52 (s, 2H), 2,49 (t, 2H), 1,51 (m, 2H), 1,29 (m, 2H), 0,88 (t, 2H). MS 456 (M-1)

P ř í k l a d 9 c

(3-(((4-Acetylamino)benzensulfonyl)-(4-butylbenzyl)amino)-
methyl)fenyl)octová kyselina

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,69 (m, 2H), 7,49 (d, 2H), 7,06 - 7,23 (m, 6H), 6,91 (d, 1H), 6,68 (s, 1H), 4,30 (d, 4H),

3,44 (s, 2H), 2,54 (t, 2H), 2,17 (s, 3H), 1,54 (m, 2H),
1,29 (m, 2H), 0,89 (t, 2H). MS 507 (M-1)

P ř í k l a d 9 d

(3-(((Benzo[1,2,5]oxadiazol-4-sulfonyl)-(4-butylbenzyl)amino)-
methyl)fenyl)octová kyselina

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,94 (d, 1H), 7,88 (d, 2H), 7,36
(t, 1H), 7,07 (s, 2H), 6,90 - 6,96 (m, 6H), 5,3 (d, 4H),
3,46 (s, 2H), 2,46 (t, 2H), 1,47 (m, 2H), 1,26 (m, 2H), 0,88
(t, 2H). MS 492 (M-1)

P ř í k l a d 1 0

(3-(((1-Methyl-1H-imidazol-4-sulfonyl)-(4-pyrimidin-2-yl-
benzyl)amino)methyl)fenoxy)octová kyselina . HCl

Stupeň A: Reduktivní aminace

terc. Butylester (3-((4-pyrimidin-2-ylbenzylamino)methyl)-
fenoxy)octové kyseliny

Stupeň A se provádí podobně jako stupeň A příkla-
du 1.

Stupeň B: Tvorba amidu

terc. Butylester (3-(((1-methyl-1H-imidazol-4-sulfonyl)(4-
pyrimidin-2-ylbenzyl)amino)methyl)fenoxy)octové kyseliny

Stupeň B se provádí podobně jako stupeň B příkla-
du 1, přičemž se však jako báze použije triethylaminu na-
místo N,N-diisopropylethylaminu.

Stupeň C: Hydrolýza esteru

(3-(((1-Methyl-1H-imidazol-4-sulfonyl)-(4-pyrimidin-2-ylbenzyl)amino)methyl)fenoxy)octová kyselina . HCl

Roztok terc.butylesteru (3-(((1-methyl-1H-imidazol-4-sulfonyl)-(4-pyrimidin-2-ylbenzyl)amino)methyl)fenoxy)-octové kyseliny připraveného ve stupni B příkladu 10 (0,094 g, 0,17 mmol) v 1M chlorovodíku v diethyletheru se 20 minut míchá, přičemž se vyloučí sraženina. Ke vzniklé směsi se přidá 1 ml vody a 1 ml dioxanu. Reakční směs se 3 hodiny míchá, načež se z ní za sníženého tlaku odstraní rozpouštědlo. Zbytek se azeotropicky odpaří s ethanolem. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu ve formě pevné látky (54 mg). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 9,09 (m, 2H), 8,95 (bs, 1H), 8,24 (d, 2H), 8,04 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,13 (m, 1H), 6,82 (d, 1H), 6,76 (d, 1H), 6,69 (s, 1H), 4,61 (s, 2H), 4,54 (s, 2H), 4,46 (s, 2H), 3,92 (s, 3H). MS 494 (M+1)

P ř í k l a d y 1 1 a a ž 1 1 z
 a 1 2 a a ž 1 2 z

Sloučeniny z příkladů 11a až 11z a 12a až 12z se připraví podobným způsobem, jaký je popsán v příkladu 1. Odlišnosti v reakčních dobách, teplotách a použitých činidlech jsou uvedeny u jednotlivých příkladů.

P ř í k l a d 1 1 a

3-(3-([Benzensulfonyl-(4-pyrazin-2-ylbenzyl)amino)methyl)-fenyl)propionová kyselina

Stupeň A: Reduktivní aminace

Methylester 3-{3-[(4-pyrazin-2-ylbenzylamino)methyl]fenyl}-
propionové kyseliny

Sloučenina uvedená v nadpisu stupně A se připraví z hydrochloridové soli methylesteru 3-(3-aminomethylfenyl)-propionové kyseliny získané podle preparativního příkladu 44 a 4-pyrazin-2-ylbenzaldehydu připraveného podle preparativního příkladu 27 podobným způsobem, jaký je popsán v příkladu 1 stupně A. Při postupu podle tohoto příkladu se však imin připraví v methanolu za zahřívání ke zpětnému toku po dobu 2 hodin. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 9,01 (s, 1H), 8,62 (dd, 1H), 8,49 (d, 1H), 7,98 (d, 2H), 7,66 (m, 1H), 7,54 - 7,43 (m, 3H), 7,24 (m, 1H), 7,09 (m, 1H), 3,88 (s, 2H), 3,80 (s, 2H), 3,66 (s, 3H), 2,94 (t, 2H), 2,63 (t, 2H). MS 362 (M+1)

Stupeň B: Tvorba amidu

Methylester (3-{[benzensulfonyl-(4-pyrazin-2-ylbenzyl)amino]-
methyl}fenyl)propionové kyseliny

Sloučenina uvedená v nadpisu stupně B se připraví z methylesteru 3-{3-[(4-pyrazin-2-ylbenzylamino)methyl]fenyl}-propionové kyseliny získaného ve stupni A a benzensulfonylchloridu postupem popsaným v příkladu 1 stupně B. Použije se však triethylaminu namísto N,N-diisopropylaminu. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,98 (s, 1H), 8,60 (m, 1H), 8,50 (d, 1H), 7,87 (m, 4H), 7,63 (m, 1H), 7,56 (m, 2H), 7,17 (d, 2H), 7,12 (m, 1H), 7,02 (d, 1H), 6,87 (d, 1H), 6,78 (s, 1H), 4,37 (s, 2H), 4,32 (s, 2H), 3,64 (s, 3H), 2,78 (t, 2H), 2,47 (t, 2H). MS 502 (M+1)

Stupeň C: Hydrolýza esteru

3-(3-([Benzensulfonyl-(4-pyrazin-2-ylbenzyl)amino]methyl)-
fenyl)propionová kyselina

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví postupem
popsaným ve stupni C příkladu 1 z methylesteru (3-([benzen-
sulfonyl-(4-pyrazin-2-ylbenzyl)amino]methyl)fenyl)propiono-
vé kyseliny získané ve stupni B. MS 486 (M-1)

P ř í k l a d 1 1 b

3-(3-([Benzensulfonyl-(4-pyridin-3-ylbenzyl)amino]methyl)-
fenyl)propionová kyselina

Stupeň A: Reduktivní aminace

Methylester 3-{3-[(4-pyridin-3-ylbenzylamino)methyl]fenyl}-
propionové kyseliny

Sloučenina uvedená v nadpisu stupně A se připraví z
hydrochloridové soli methylesteru 3-(3-aminomethylfenyl)-
propionové kyseliny získané podle preparativního příkladu 44
a 4-pyridin-3-ylbenzaldehydu připraveného podle preparativ-
ního příkladu 23 podobným způsobem, jaký je popsán v příkla-
du 1 stupni A. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,81 (d, 1H),
8,55 (dd, 1H), 7,84 (m, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,44 (d, 2H),
7,33 (m, 1H), 7,26 - 7,18 (m, 3H), 7,07 (d, 1H), 3,84 (s,
2H), 3,79 (s, 2H), 3,64 (s, 3H), 2,92 (t, 2H), 2,61 (t,
2H). MS 361 (M+1)

Stupeň B: Tvorba amidu

Methylester (3-([benzensulfonyl-(4-pyridin-3-ylbenzyl)amino]-
methyl)fenyl)propionové kyseliny

Sloučenina uvedená v nadpisu stupně B se připraví z methylesteru 3-{3-[(4-pyridin-3-ylbenzylamino)methyl]fenyl}-propionové kyseliny získaného ve stupni A a benzensulfonylchloridu postupem popsáním v příkladu 1 stupni B. Použije se však triethylaminu namísto N,N-diisopropylaminu. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,79 (s, 1H), 8,58 (d, 1H), 7,87 (m, 3H), 7,61 (m, 1H), 7,54 (m, 2H), 7,40 (m, 3H), 7,18 (m, 3H), 7,03 (d, 1H), 6,88 (d, 1H), 6,79 (s, 1H), 4,36 (s, 2H), 4,33 (s, 2H), 3,65 (s, 3H), 2,79 (t, 2H), 2,48 (t, 2H). MS 501 (M+1)

Stupeň C: Hydrolýza esteru

3-(3-[[Benzensulfonyl-(4-pyridin-3-ylbenzyl)amino]methyl]fenyl)propionová kyselina

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsáním v příkladu 1 stupni C z methylesteru (3-[[benzensulfonyl-(4-pyridin-3-ylbenzyl)amino]methyl]fenyl)propionové kyseliny získané ve stupni B. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 9,14 (s, 1H), 8,63 (d, 1H), 8,46 (d, 1H), 7,90 (m, 3H), 7,63 (m, 3H), 7,40 (d, 2H), 7,22 (m, 2H), 6,91 (m, 3H), 6,75 (d, 1H), 4,36 (s, 2H), 4,27 (s, 2H), 2,81 (t, 2H), 2,56 (t, 2H). MS 485 (M-1)

P ř í k l a d 1 1 c

7-[(Pyridin-2-sulfonyl)-(4-thiazol-2-ylbenzyl)amino]heptanová kyselina

Stupeň A: Reduktivní aminace

Methylester 7-(4-thiazol-2-ylbenzylamino)heptanové kyseliny

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsáným v příkladu 1 stupni A z hydrochloridu methylesteru 7-aminoheptanové kyseliny získané podle preparativního příkladu 1 a 4-thiazol-2-ylbenzaldehydu získaného podle preparativního příkladu 25. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,91 (d, 2H), 7,84 (d, 1H), 7,38 (d, 2H), 7,30 (d, 1H), 3,82 (s, 2H), 3,65 (s, 3H), 2,62 (t, 2H), 2,29 (t, 2H), 1,61 (m, 2H), 1,51 (m, 2H), 1,33 (m, 4H). MS 333 (M+1)

Stupeň B: Tvorba sulfonamidu

Methylester 7-[(pyridin-2-sulfonyl)-(4-thiazol-2-ylbenzyl)-amino]heptanové kyseliny

Sloučenina uvedená v nadpisu stupně B se připraví způsobem popsáným ve stupni B příkladu 1 z methylesteru 7-(4-thiazol-2-ylbenzylamino)heptanové kyseliny získaného ve stupni A a hydrochloridu pyridin-2-sulfonylchloridu získaného podle preparativního příkladu 47. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 9,06 (d, 1H), 8,81 (m, 1H), 8,10 (m, 1H), 7,91 (d, 2H), 7,86 (m, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,34 (m, 3H), 4,39 (s, 2H), 3,62 (s, 3H), 3,15 (t, 2H), 2,21 (t, 2H), 1,48 (m, 2H), 1,37 (m, 2H), 1,15 (m, 4H). MS 474 (M+1)

Stupeň C: Hydrolýza esteru

7-[(Pyridin-2-sulfonyl)-(4-thiazol-2-ylbenzyl)amino]heptanová kyselina

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsáným ve stupni C příkladu 1 z methylesteru 7-[(pyridin-2-sulfonyl)-(4-thiazol-2-ylbenzyl)amino]heptanové kyseliny získaného ve stupni B. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 9,07 (s, 1H), 8,81 (m, 1H), 8,11 (m, 1H), 7,87 (m, 3H), 7,48 (m, 1H),

7,37 (m, 3H), 4,37 (s, 2H), 3,14 (t, 2H), 2,23 (t, 2H), 1,51 (m, 2H), 1,48 (m, 2H), 1,13 (m, 4H)

P ř í k l a d 1 1 d

(3-[[(4-Butylbenzyl)-(1-methyl-1H-imidazol-4-sulfonyl)amino]-methyl}fenyl)octová kyselina

Stupeň A: Tvorba amidu

Methylester (3-[[(4-butylbenzyl)-(1-methyl-1H-imidazol-4-sulfonyl)amino]methyl}fenyl)octové kyseliny

Sloučenina uvedená v nadpisu stupně A se připraví způsobem popsaným ve stupni B příkladu 1 z methylesteru (3-[[(4-butylbenzylamino)methyl}fenyl)octové kyseliny získaného ve stupni A příkladu 9 a 1-methyl-1H-imidazol-4-sulfonylchloridu. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,47 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,18 - 7,02 (m, 8H), 4,38 (s, 4H), 3,71 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 3,52 (s, 2H), 2,55 (t, 2H), 1,55 (m, 2H), 1,32 (m, 2H), 0,91 (t, 3H). MS 470 (M+1)

Stupeň B: Hydrolýza esteru

(3-[[(4-Butylbenzyl)-(1-methyl-1H-imidazol-4-sulfonyl)amino]-methyl}fenyl)octová kyselina

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni C příkladu 1 z methylesteru (3-[[(4-butylbenzyl)-(1-methyl-1H-imidazol-4-sulfonyl)amino]methyl}fenyl)octové kyseliny získaného ve stupni A. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,58 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,15 - 6,99 (m, 8H), 4,36 (s, 2H), 4,33 (s, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,52 (s, 2H), 2,54 (t, 2H), 1,54 (m, 2H), 1,32 (m, 2H), 0,91 (t, 3H). MS 454 (M-1)

P ř í k l a d 1 1 e .

3-(3-{{(1-Methyl-1H-imidazol-4-sulfonyl)-(4-thiazol-2-yl-benzyl)amino]methyl}fenyl)propionová kyselina

Stupeň A: Reduktivní aminace

Methylester 3-{3-[(4-thiazol-2-ylbenzylamino)methyl]fenyl}-propionové kyseliny

Sloučenina uvedená v nadpisu stupně A se připraví z hydrochloridové soli methylesteru 3-(3-aminomethylfenyl)propionové kyseliny získané podle preparativního příkladu 44 a 4-thiazol-2-ylbenzaldehydu získaného podle preparativního příkladu 25 za použití postupu popsaného v příkladu 1 stupni A. Imin se však připraví v methanolu během 2 hodin při teplotě zpětného toku. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,93 (d, 2H), 7,85 (d, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,31 (d, 1H), 7,28 - 7,09 (m, 4H), 3,84 (s, 2H), 3,79 (s, 2H), 3,66 (s, 3H), 2,94 (t, 2H), 2,63 (t, 2H). MS 367 (M+1)

Stupeň B: Tvorba amidu

Methylester 3-(3-{{(1-methyl-1H-imidazol-4-sulfonyl)-(4-thiazol-2-ylbenzyl)amino]methyl}fenyl)propionové kyseliny

Sloučenina uvedená v nadpisu stupně B se připraví z methylesteru 3-{3-[(4-thiazol-2-ylbenzylamino)methyl]fenyl}-propionové kyseliny získaného ve stupni A a 1-methyl-1H-imidazol-4-sulfonylchloridu způsobem popsaným v příkladu 1 stupni B. MS 511 (M+1)

Stupeň C: Hydrolýza esteru

3-(3-([(1-Methyl-1H-imidazol-4-sulfonyl)-(4-thiazol-2-ylbenzyl)amino]methyl}fenyl)propionová kyselina

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 1 stupni C z methylesteru 3-(3-([(1-methyl-1H-imidazol-4-sulfonyl)-(4-thiazol-2-ylbenzyl)amino]methyl}fenyl)propionové kyseliny získané ve stupni B. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,86 (d, 2H), 7,69 (d, 2H), 7,59 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,19 (d, 2H), 7,15 - 6,99 (m, 3H), 6,88 (s, 1H), 4,46 (s, 2H), 4,37 (s, 2H), 3,76 (s, 3H), 2,80 (t, 2H), 2,50 (t, 2H). MS 495 (M-1)

P ř í k l a d 1 1 f

7-[(4-Pyrazol-1-ylbenzyl)(pyridin-2-sulfonyl)amino]heptanová kyselina

Stupeň A: Reduktivní aminace

Methylester 7-(4-pyrazol-1-ylbenzylamino)heptanové kyseliny

Sloučenina uvedená v nadpisu stupně A se připraví z hydrochloridu methylesteru 7-aminoheptanové kyseliny získaného podle preparativního příkladu 1 a 4-pyrazol-1-ylbenzaldehydu získaného podle preparativního příkladu 42 za použití postupu popsaného v příkladu 1 stupni A. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,90 (m, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,63 (d, 2H), 7,39 (d, 2H), 6,45 (m, 1H), 3,80 (s, 2H), 3,65 (s, 3H), 2,61 (t, 2H), 2,29 (t, 2H), 1,63 - 1,32 (m, 4H), 1,25 (m, 4H). MS 316 (M+1)

Stupeň B: Tvorba amidu

Methylester 7-[(4-pyrazol-1-ylbenzyl)(pyridin-2-sulfonyl)amino]heptanové kyseliny

25.09.00

Sloučenina uvedená v nadpisu stupně B se připraví z methylesteru 7-(4-pyrazol-1-ylbenzylamino)heptanové kyseliny ze stupně A a hydrochloridu pyridin-2-sulfonylchloridu získaného podle preparativního příkladu 47 postupem popsáním v příkladu 1 stupni B, avšak za použití triethylaminu namísto N,N-diisopropylethylaminu. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 9,06 (m, 1H), 8,80 (dd, 1H), 8,10 (m, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,65 (d, 2H), 7,48 (m, 1H), 7,36 (d, 2H), 6,46 (d, 1H), 4,38 (s, 2H), 3,62 (s, 3H), 3,14 (t, 2H), 2,21 (t, 2H), 1,48 (m, 2H), 1,36 (m, 2H), 1,25 (m, 4H). MS 457 (M+1)

Stupeň C: Hydrolýza esteru

7-[(4-Pyrazol-1-ylbenzyl)(pyridin-2-sulfonyl)amino]heptanová kyselina

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsáním v příkladu 1 stupni C z methylesteru 7-[(4-pyrazol-1-ylbenzyl)(pyridin-2-sulfonyl)amino]heptanové kyseliny ze stupně B. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 9,07 (d, 1H), 8,82 (dd, 1H), 8,12 (m, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,62 (d, 2H), 7,48 (m, 1H), 7,41 (d, 2H), 6,48 (m, 1H), 4,35 (s, 2H), 3,13 (t, 2H), 2,22 (t, 2H), 1,47 (m, 2H), 1,32 (m, 2H), 1,17 (m, 4H). MS 441 (M-1)

P ř í k l a d 1 1 g

7-[(4-Pyrazol-1-ylbenzyl)(pyridin-3-sulfonyl)amino]heptanová kyselina

Stupeň A: Tvorba amidu

Methylester 7-[(4-pyrazol-1-ylbenzyl)(pyridin-3-sulfonyl)-amino]heptanové kyseliny

Sloučenina uvedená v nadpisu stupně B se připraví z methylesteru 7-(4-pyrazol-1-ylbenzylamino)heptanové kyseliny ze stupně A příkladu 11f a hydrochloridu pyridin-3-sulfonylchloridu získaného podle preparativního příkladu 2 postupem popsáným v příkladu 1 stupni B, avšak za použití triethylaminu namísto N,N-diisopropylethylaminu. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,70 (m, 1H), 7,99 - 7,87 (m, 3H), 7,71 (d, 1H), 7,63 (d, 2H), 7,46 (m, 1H), 7,42 (d, 2H), 6,46 (dd, 1H), 4,56 (s, 2H), 3,62 (s, 3H), 3,25 (t, 2H), 2,20 (t, 2H), 1,46 (m, 2H), 1,34 (m, 2H), 1,25 (m, 4H). MS 457 (M+1)

Stupeň B: Hydrolýza esteru

7-[(4-Pyrazol-1-ylbenzyl)(pyridin-3-sulfonyl)amino]heptanová kyselina

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsáným v příkladu 1 stupni C z methylesteru 7-[(4-pyrazol-1-ylbenzyl)(pyridin-3-sulfonyl)amino]heptanové kyseliny ze stupně A. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,71 (m, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,90 (m, 2H), 7,74 (d, 1H), 7,60 (d, 2H), 7,48 (m, 3H), 6,47 (m, 1H), 4,56 (s, 2H), 3,24 (t, 2H), 2,20 (t, 2H), 1,46 (m, 2H), 1,29 (m, 2H), 1,12 (m, 2H), 1,05 (m, 2H). MS 441 (M-1)

P ř í k l a d 1 1 h

3-(3-[[Benzensulfonyl-(4-pyrazol-1-ylbenzyl)amino]methyl]-fenyl)propionová kyselina

Stupeň A: Reduktivní aminace

Methylester 3-(3-[(4-pyrazol-1-ylbenzylamino)methyl]fenyl)-propionové kyseliny

Sloučenina uvedená v nadpisu stupně A se připraví z hydrochloridové soli methylesteru 3-(3-aminomethylfenyl)propionové kyseliny získané podle preparativního příkladu 44 a 4-pyrazol-1-ylbenzaldehydu získaného podle preparativního příkladu 42 za použití postupu popsaného v příkladu 1 stupni A. Imin se však připraví v methanolu během 2 hodin při teplotě zpětného toku. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,81 (s, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,32 (d, 2H), 7,24 (m, 2H), 7,17 (m, 3H), 7,07 (d, 1H), 3,82 (s, 2H), 3,77 (s, 2H), 3,64 (s, 3H), 2,92 (t, 2H), 2,61 (t, 2H). MS 350 (M+1)

Stupeň B: Tvorba amidu

Methylester 3-(3-([benzensulfonyl-(4-pyrazol-1-ylbenzyl)-amino]methyl)fenyl)propionové kyseliny

Sloučenina uvedená v nadpisu stupně B se připraví z methylesteru 3-(3-[(4-pyrazol-1-ylbenzylamino)methyl]fenyl)propionové kyseliny získaného ve stupni A a benzensulfonylchloridu způsobem popsaným v příkladu 1 stupni B. Namísto N,N-diisopropylethylaminu se však použije triethylaminu. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,87 (d, 2H), 7,84 (s, 1H), 7,64 - 7,53 (m, 3H), 7,20 (m, 5H), 7,11 (m, 1H), 7,02 (d, 1H), 6,84 (d, 1H), 6,78 (d, 1H), 4,33 (s, 2H), 4,31 (s, 2H), 3,65 (s, 3H), 2,78 (t, 2H), 2,47 (t, 2H). MS 490 (M+1)

Stupeň C: Hydrolyza esteru

3-(3-([Benzensulfonyl-(4-pyrazol-1-ylbenzyl)amino]methyl)-fenyl)propionová kyselina

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 1 stupni C z methylesteru 3-(3-([benzensulfonyl-(4-pyrazol-1-ylbenzyl)amino]methyl)fenyl)propiono-

25.09.00

vé kyseliny získaného ve stupni B. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 4,44 (s, 2H), 4,36 (s, 2H), 2,88 (t, 2H), 2,65 (t, 2H). MS 474 (M-1)

P ř í k l a d 1 1 i

7-[(Pyridin-3-sulfonyl)-(4-pyrimidin-2-ylbenzyl)amino]heptanová kyselina

Stupeň A: Reduktivní aminace

Methylester 7-(4-pyrimidin-2-ylbenzylamino)heptanové kyseliny

Sloučenina uvedená v nadpisu stupně A se připraví z hydrochloridu methylesteru 7-aminoheptanové kyseliny z preparativního příkladu 1 a 4-pyrimidin-2-benzaldehydu z preparativního příkladu 21 za použití postupu popsaného v příkladu 1 stupni A. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,78 (d, 2H), 8,37 (d, 2H), 7,42 (d, 2H), 7,16 (t, 1H), 3,85 (s, 2H), 3,64 (s, 3H), 2,62 (t, 2H), 2,28 (t, 2H), 1,55 (m, 4H), 1,32 (m, 4H). MS 328 (M+1)

Stupeň B: Tvorba amidu

Methylester [(pyridin-3-sulfonyl)-(4-pyrimidin-2-ylbenzyl)amino]heptanové kyseliny

Sloučenina uvedená v nadpisu stupně B se připraví z methylesteru 7-(4-pyrimidin-2-ylbenzylamino)heptanové kyseliny ze stupně A a hydrochloridu pyridin-3-sulfonylchloridu z preparativního příkladu 2 způsobem popsaným v příkladu 1 stupni B, přičemž se však namísto N,N-diisopropylethylaminu použije triethylaminu. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 9,07 (d, 1H), 8,80 (m, 3H), 8,37 (d, 2H), 8,10 (m,

1H), 7,464 (m, 1H), 7,37 (d, 2H), 7,19 (m, 1H), 4,43 (s, 2H), 3,62 (s, 3H), 3,15 (t, 2H), 2,20 (t, 2H), 1,48 (m, 2H), 1,38 (m, 2H), 1,14 (m, 4H). MS 469 (M+1)

Stupeň C: Hydrolyza esteru

7-[(Pyridin-3-sulfonyl)-(4-pyrimidin-2-ylbenzyl)amino]heptanová kyselina

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 1 stupni C z methylesteru [(pyridin-3-sulfonyl)-(4-pyrimidin-2-ylbenzyl)amino]heptanové kyseliny ze stupně B. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 9,08 (s, 1H), 8,82 (m, 3H), 8,29 (d, 2H), 8,13 (m, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,42 (d, 2H), 7,24 (m, 1H), 4,40 (s, 2H), 3,14 (t, 2H), 2,22 (t, 2H), 1,48 (m, 2H), 1,32 (m, 2H), 1,14 (m, 2H), 1,06 (m, 2H). MS 453 (M-1)

P ř í k l a d 1 1 j

7-[(1-Methyl-1H-imidazol-4-sulfonyl)-(4-thiazol-2-ylbenzyl)amino]heptanová kyselina

Stupeň A: Reduktivní aminace

Methylester 7-(4-thiazol-2-ylbenzylamino)heptanové kyseliny

Sloučenina uvedená v nadpisu stupně A se připraví z hydrochloridu methylesteru 7-aminoheptanové kyseliny z preparativního příkladu 1 a 4-thiazol-2-ylbenzaldehydu z preparativního příkladu 25 za použití postupu popsaného v příkladu 1 stupni A: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,91 (d, 2H), 7,84 (d, 1H), 7,38 (d, 2H), 7,30 (d, 1H), 3,82 (s, 2H), 3,65 (s, 3H), 2,62 (t, 2H), 2,29 (t, 2H), 1,61 (m, 2H), 1,51 (m, 2H), 1,33 (m, 4H). MS 333 (M+1)

25.09.00

Stupeň B: Tvorba amidu

Methylester 7-[(1-methyl-1H-imidazol-4-sulfonyl)-(4-thiazol-2-ylbenzyl)amino]heptanové kyseliny

Sloučenina uvedená v nadpisu stupně B se připraví z methylesteru 7-(4-thiazol-2-ylbenzylamino)heptanové kyseliny ze stupně A a 1-methyl-1H-imidazol-4-sulfonylchloridu způsobem popsaným v příkladu 1 stupni B, přičemž se však namísto N,N-diisopropylethylaminu použije triethylaminu. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,90 (d, 2H), 7,85 (d, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,43 (m, 3H), 7,32 (d, 1H), 4,47 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,62 (s, 3H), 3,20 (s, 3H), 3,20 (t, 2H), 2,20 (t, 2H), 1,48 (m, 2H), 1,40 (m, 2H), 1,15 (m, 4H). MS 477 (M+1)

Stupeň C: Hydrolýza esteru

7-[(1-Methyl-1H-imidazol-4-sulfonyl)-(4-thiazol-2-ylbenzyl)-amino]heptanová kyselina

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 1 stupni C z methylesteru 7-[(1-methyl-1H-imidazol-4-sulfonyl)-(4-thiazol-2-ylbenzyl)amino]heptanové kyseliny ze stupně B. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,87 (m, 3H), 7,48 - 7,34 (m, 4H), 7,32 (d, 1H), 4,46 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,19 (t, 2H), 2,21 (t, 2H), 1,48 (m, 2H), 1,31 (m, 2H), 1,24 (m, 2H), 1,16 (m, 2H)

P ř í k l a d 1 1 k

5-{3-[(Pyridin-3-sulfonyl)-(4-thiazol-2-ylbenzyl)amino]propyl}thiofen-2-karboxylová kyselina

Stupeň A: Reduktivní aminace

25.09.00

Methylester 5-[3-(4-thiazol-2-ylbenzylamino)propyl]thiofen-
-2-karboxylové kyseliny

Sloučenina uvedená v nadpisu stupně A se připraví z methylesteru 5-(3-aminopropyl)thiofen-2-karboxylové kyseliny z preparativního příkladu 5 a thiazol-2-ylbenzaldehydu z preparativního příkladu 25 za použití postupu popsaného v příkladu 1 stupni A, přičemž se však namísto triethylaminu použije N,N-diisopropylethylaminu. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,97 - 7,32 (m, 7H), 6,72 (d, 1H, $J = 4$ Hz), 3,82 (s, 3H), 3,70 (m, 2H), 2,91 (t, 2H, $J = 7$ Hz), 2,62 (t, 2H, $J = 7$ Hz), 1,90 (m, 2H). MS 373 (M+1)

Stupeň B: Tvorba amidu

Methylester 5-{3-[(pyridin-3-sulfonyl)-(4-thiazol-2-ylbenzyl)-
amino]propyl}thiofen-2-karboxylové kyseliny

Sloučenina uvedená v nadpisu stupně B se připraví z methylesteru 5-[3-(4-thiazol-2-ylbenzylamino)propyl]thiofen-2-karboxylové kyseliny ze stupně A a hydrochloridu pyridin-3-sulfonylchloridu z preparativního příkladu 2 způsobem popsaným v příkladu 1 stupni B, přičemž se však namísto N,N-diisopropylethylaminu použije triethylaminu. MS: 514 (M+1)

Stupeň C: Hydrolýza esteru

5-{3-[(pyridin-3-sulfonyl)-(4-thiazol-2-ylbenzyl)-
amino]propyl}thiofen-2-karboxylová kyselina

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 1 stupni C z methylesteru 5-{3-[(pyridin-3-sulfonyl)-(4-thiazol-2-ylbenzyl)amino]propyl}thiofen-2-karboxylové kyseliny ze stupně B, přičemž se jako rozpouštědla použije ethanolu namísto methanolu. ^1H NMR (400

MHz, CDCl₃): δ 9,12 (d, 1H, J = 4 Hz), 8,81 (d, 1H, J = 5 Hz), 8,17 - 7,21 (m, 9H), 6,61 (d, 1H, J = 4 Hz), 4,41 (s, 2H), 3,25 (t, 2H, J = 6,5 Hz), 2,72 (t, 2H, J = 6,5 Hz), 1,73 (m, 2H). MS 498 (M-1)

P ř í k l a d 1 1 1

5-(3-{{3-(3-Chlorfenyl)propyl}cyklopropansulfonylamino}-propyl)thiofen-2-karboxylová kyselina

Stupeň A: Tvorba amidu

Methylester 5-(3-{{3-(3-chlorfenyl)propyl}cyklopropansulfonylamino}propyl)thiofen-2-karboxylové kyseliny

K roztoku methylesteru 5-{3-[3-(3-chlorfenyl)propylamino]propyl}thiofen-2-karboxylové kyseliny (51,5 mg, 0,1463 mmol) z preparativního příkladu 8 v dichlormethanu (10 ml) se při 0°C přidá cyklopropansulfonylchlorid (22,6 mg, 0,161 mmol) a triethylamin (0,45 ml, 0,32 mmol). Reakční směs se zahřeje na teplotu místnosti, 48 hodin míchá, 48 hodin zahřívá ke zpětnému toku a přidá se k ní další triethylamin (0,45 ml) a cyklopropansulfonylchlorid (22,6 mg). Reakční směs se 7,5 hodiny zahřívá ke zpětnému toku, ochladí na teplotu místnosti, 72 hodin míchá a 24 hodin zahřívá ke zpětnému toku. Organický roztok se promyje postupně 5,5% vodnou kyselinou chlorovodíkovou, nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a vodným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem hořečnatým, přefiltruje a filtrát se zkoncentruje. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu stupně A (78,1 mg). MS 456 (M+)

Stupeň B: Hydrolýza esteru

5-(3-{{3-(3-Chlorfenyl)propyl}cyklopropansulfonylamino}-
propyl)thiofen-2-karboxylová kyselina

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 1 stupni C z methylester 5-(3-{{3-(3-chlorfenyl)propyl}cyklopropansulfonylamino}propyl)thiofen-2-karboxylové kyseliny ze stupně A s tím rozdílem, že se reakce provádí v ethanolu. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,62 (d, 1H, $J = 3,4$ Hz), 7,42 - 7,00 (m, 4H), 6,62 (d, 1H, $J = 3,4$ Hz), 3,25 (m, 2H), 2,92 (m, 2H), 2,31 (m, 1H), 2,20 (m, 2H), 1,32 - 0,90 (m, 4H). MS 440 (M-1)

P ř í k l a d 1 1 m

3-(3-{{(Pyridin-3-sulfonyl)-(4-pyridin-3-ylbenzyl)amino]-
methyl}fenyl)propionová kyselina

Stupeň A: Reduktivní aminace

Methylester 3-(3-[(4-pyridin-3-ylbenzylamino)methyl]fenyl)-
propionové kyseliny

Sloučenina uvedená v nadpisu stupně A se připraví z hydrochloridové soli methylesteru 3-(3-aminomethylfenyl)-propionové kyseliny získané podle preparativního příkladu 44 a 4-pyridin-3-ylbenzaldehydu připraveného podle preparativního příkladu 23 podobným způsobem, jaký je popsán v příkladu 1 stupni A. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,79 (m, 1H), 8,55 (m, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,53 (d, 2H), 7,46 (d, 2H), 7,32 (m, 1H), 7,22 (m, 3H), 7,09 (d, 1H), 3,84 (s, 2H), 3,80 (s, 2H), 3,63 (s, 3H), 2,92 (t, 2H), 2,61 (t, 2H)

Stupeň B: Tvorba amidu

Methylester (3-[[[(pyridin-3-sulfonyl)-(4-pyridin-3-ylbenzyl)-amino]methyl]fenyl]propionové kyseliny

Sloučenina uvedená v nadpisu stupně B se připraví z methylesteru 3-{3-[(4-pyridin-3-ylbenzylamino)methyl]fenyl}-propionové kyseliny získaného ve stupni A a pyridin-3-sulfonylchloridu z preparativního příkladu 2 způsobem popsáným v příkladu 1 stupni B. Použije se však triethylaminu namísto N,N-diisopropylaminu. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 9,05 (d, 1H), 8,80 (m, 2H), 8,60 (d, 1H), 8,06 (m, 1H), 7,91 (m, 1H), 7,44 (m, 4H), 7,21 (d, 2H), 7,15 (m, 1H), 7,06 (d, 1H), 6,92 (d, 1H), 6,87 (s, 1H), 4,41 (s, 2H), 4,38 (s, 2H), 3,65 (s, 3H), 2,82 (t, 2H), 2,51 (t, 2H). MS 502 (M+1)

Stupeň C: Hydrolýza esteru

3-(3-[[[(Pyridin-3-sulfonyl)-(4-pyridin-3-ylbenzyl)amino]-methyl]fenyl]propionová kyselina

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsáným v příkladu 1 stupni C z methylesteru (3-[[[(pyridin-3-sulfonyl)-(4-pyridin-3-ylbenzyl)amino]methyl]fenyl]propionové kyseliny získaného ve stupni B. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 9,02 (s, 1H), 8,89 (m, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,58 (m, 1H), 8,08 (m, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,44 (m, 4H), 7,21 (m, 2H), 7,07 (m, 2H), 6,87 (m, 2H), 4,37 (s, 2H), 4,34 (s, 2H), 2,83 (t, 2H), 2,54 (t, 2H). MS 486 (M-1)

P ř í k l a d 1 1 n

3-(3-[[[(Pyridin-2-sulfonyl)-(4-pyridin-3-ylbenzyl)amino]-methyl]fenyl]propionová kyselina

Stupeň A: Tvorba amidu

25.09.00

Methylester (3-[[[(pyridin-2-sulfonyl)-(4-pyridin-3-ylbenzyl)amino]methyl]fenyl]propionové kyseliny

Sloučenina uvedená v nadpisu stupně A se připraví z methylesteru 3-{3-[(4-pyridin-3-ylbenzylamino)methyl]fenyl}propionové kyseliny získaného ve stupni A příkladu 11m a hydrochloridu pyridin-2-sulfonylchloridu z preparativního příkladu 47 způsobem popsaným v příkladu 1 stupni B. Použije se však triethylaminu namísto N,N-diisopropylaminu. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,79 (s, 1H), 8,69 (d, 1H), 8,59 (d, 1H), 7,98 (m, 1H), 7,88 (m, 2H), 7,49 - 7,38 (m, 4H), 7,24 (m, 2H), 7,11 (m, 1H), 7,02 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 6,90 (s, +H), 4,54 (s, 2H), 4,49 (s, 2H), 3,65 (s, 3H), 2,80 (t, 2H), 2,49 (t, 2H). MS 502 (M+1)

Stupeň B: Hydrolýza esteru

3-(3-[[[(Pyridin-2-sulfonyl)-(4-pyridin-3-ylbenzyl)amino]methyl]fenyl]propionová kyselina

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 1 stupni C z methylesteru (3-[[[(pyridin-2-sulfonyl)-(4-pyridin-3-ylbenzyl)amino]methyl]fenyl]propionové kyseliny získaného ve stupni A. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,84 (s, 1H), 8,69 (m, 1H), 8,55 (d, 1H), 7,97 (m, 2H), 8,87 (m, 1H), 7,47 (m, 2H), 7,37 (m, 2H), 7,22 (m, 2H), 7,01 (m, 2H), 6,89 (m, 2H), 4,52 (s, 2H), 4,45 (s, 2H), 2,80 (t, 2H), 2,52 (t, 2H). MS 486 (M-1)

P ř í k l a d 1 1 o

3-(3-[[[(4-Pyrazol-1-ylbenzyl)(pyridin-3-sulfonyl)amino]methyl]fenyl]propionová kyselina

Stupeň A: Reduktivní aminace

Methylester 3-{3-[(4-pyrazol-1-ylbenzylamino)methyl]fenyl}-
propionové kyseliny

Sloučenina uvedená v nadpisu stupně A se připraví z hydrochloridové soli methylesteru 3-(3-amino-methylfenyl)propionové kyseliny z preparativního příkladu 44 a 4-pyrazol-1-ylbenzaldehydu z preparativního příkladu 42 za použití postupu popsaného v příkladu A s tím rozdílem, že se imin připraví v methanolu během 2 hodin při teplotě zpětného toku. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,89 (dd, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,65 (d, 2H), 7,45 (d, 2H), 7,28 - 7,19 (m, 3H), 7,10 (d, 1H), 6,45 (dd, 1H), 3,83 (s, 2H), 3,79 (s, 2H), 3,66 (s, 3H), 2,94 (t, 2H), 2,63 (t, 2H). MS 350 (M+1)

Stupeň B: Tvorba amidu

Methylester 3-(3-[(4-pyrazol-1-ylbenzyl)(pyridin-3-sulfonyl)amino]methyl}fenyl)propionové kyseliny

Sloučenina uvedená v nadpisu stupně B se připraví z methylesteru 3-{3-[(4-pyrazol-1-ylbenzylamino)methyl]fenyl}-propionové kyseliny ze stupně A a hydrochloridu pyridin-3-sulfonylchloridu z preparativního příkladu 2 způsobem popsaným v příkladu 1 stupni B, přičemž se použije triethylaminu namísto N,N-diisopropylaminu. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 9,03 (s, 1H), 8,77 (d, 1H), 8,04 (m, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,54 (m, 2H), 7,42 (m, 1H), 7,14 (m, 3H), 7,07 (m, 1H), 6,88 (d, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,44 (dd, 1H), 4,36 (s, 2H), 4,32 (s, 2H), 3,62 (s, 3H), 2,79 (t, 2H), 2,49 (t, 2H). MS 491 (M+1)

Stupeň C: Hydrolýza esteru

3-(3-[(4-Pyrazol-1-ylbenzyl)(pyridin-3-sulfonyl)amino]-methyl}fenyl)propionová kyselina

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 1 stupni C z methylesteru 3-(3-(((4-pyrazol-1-ylbenzyl)(pyridin-3-sulfonyl)amino)methyl}fenyl)propionové kyseliny ze stupně B. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 9,08 (bs, 1H), 8,85 (m, 1H), 8,18 (d, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,47 (d, 2H), 7,14 (m, 3H), 7,07 (d, 1H), 6,96 (d, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,46 (s, 1H), 4,38 (s, 2H), 4,34 (s, 2H), 2,82 (t, 2H), 2,52 (t, 2H). MS 475 (M-1)

P ř í k l a d 1 1 p

3-(3-(((4-Pyrazol-1-ylbenzyl)(pyridin-2-sulfonyl)amino)methyl}fenyl)propionová kyselina

Stupeň A: Tvorba amidu

Methylester 3-(3-(((4-pyrazol-1-ylbenzyl)(pyridin-2-sulfonyl)amino)methyl}fenyl)propionové kyseliny

Sloučenina uvedená v nadpisu stupně A se připraví z methylesteru 3-(3-(((4-pyrazol-1-ylbenzyl)amino)methyl}fenyl)propionové kyseliny ze stupně A příkladu 110 a hydrochloridu pyridin-2-sulfonylchloridu z preparativního příkladu 47 způsobem popsaným v příkladu 1 stupni B, přičemž se použije triethylaminu namísto N,N-diisopropylaminu. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,66 (m, 1H), 7,96 (m, 1H), 7,85 (m, 2H), 7,68 (d, 1H), 7,50 (d, 2H), 7,46 (m, 1H), 7,16 (d, 2H), 7,09 (m, 1H), 6,99 (d, 1H), 6,92 (d, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,43 (m, 1H), 4,48 (s, 2H), 4,44 (s, 2H), 3,63 (s, 3H), 2,78 (t, 2H), 2,48 (t, 2H). MS 491 (M+1)

Stupeň B: Hydrolyza esteru

3-(3-[[(4-Pyrazol-1-ylbenzyl)(pyridin-2-sulfonyl)amino]-
methyl}fenyl)propionová kyselina

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem
popsaným v příkladu 1 stupni C z methylesteru 3-(3-[[(4-
pyrazol-1-ylbenzyl)(pyridin-2-sulfonyl)amino]methyl}fe-
nyl)propionové kyseliny ze stupně A. ^1H NMR (400 MHz,
 CDCl_3): δ 8,75 (m, 1H), 8,04 (m, 1H), 7,93 (m, 1H), 7,79 (d,
1H), 7,74 (s, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,39 (d, 2H), 7,16 - 6,99
(m, 5H), 6,80 (s, 1H), 6,46 (d, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,44 (s,
2H), 2,78 (t, 2H), 2,47 (t, 2H). MS 475 (M-1)

P ř í k l a d 1 1 q

3-(3-[[(1-Methyl-1H-imidazol-4-sulfonyl)-(4-pyrazol-1-yl-
benzyl)amino]methyl}fenyl)propionová kyselina

Stupeň A: Tvorba amidu

Methylester 3-(3-[[(1-methyl-1H-imidazol-4-sulfonyl)-(4-
pyrazol-1-ylbenzyl)amino]methyl}fenyl)propionové kyseliny

Sloučenina uvedená v nadpisu stupně A se připraví z
methylesteru 3-(3-[[(4-pyrazol-1-ylbenzylamino)methyl]fenyl)-
propionové kyseliny ze stupně A příkladu 110 a 1-methyl-1H-
imidazol-4-sulfonylchloridu způsobem popsáným v příkladu
1 stupni B, přičemž se použije triethylaminu namísto N,N-
diisopropylaminu. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,89 (d, 1H),
7,70 (s, 1H), 7,54 (m, 3H), 7,39 (d, 1H), 7,24 (m, 2H),
7,14 (m, 1H), 7,05 - 6,97 (m, 3H), 6,45 (m, 1H), 4,43 (s,
2H), 4,40 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,65 (s, 3H), 2,83 (t,
2H), 2,53 (t, 2H). MS 494 (M+1)

Stupeň B: Hydrolyza esteru

3-(3-([(1-Methyl-1H-imidazol-4-sulfonyl)-(4-pyrazol-1-ylbenzyl)amino]methyl)fenyl)propionová kyselina

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 1 stupni C z methylesteru 3-(3-([(1-methyl-1H-imidazol-4-sulfonyl)-(4-pyrazol-1-ylbenzyl)amino]methyl)fenyl)propionové kyseliny ze stupně A. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,79 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,40 (d, 2H), 7,18 (d, 2H), 7,11 (m, 1H), 7,02 (m, 2H), 6,86 (s, 1H), 6,44 (m, 1H), 4,45 (s, 2H), 4,36 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 2,79 (t, 2H), 2,47 (t, 2H). MS 487 (M-1)

P ř í k l a d 1 1 r

3-(3-([(Pyridin-3-sulfonyl)-(4-thiazol-2-ylbenzyl)amino]methyl)fenyl)propionová kyselina

Stupeň A: Tvorba amidu

Methylester 3-(3-([(pyridin-3-sulfonyl)-(4-thiazol-2-ylbenzyl)amino]methyl)fenyl)propionové kyseliny

Sloučenina uvedená v nadpisu stupně A se připraví z methylesteru 3-(3-([(4-thiazol-2-ylbenzylamino)methyl]fenyl)-propionové kyseliny z příkladu 11e a hydrochloridu pyridin-3-sulfonylchloridu z preparativního příkladu 2 způsobem popsaným v příkladu 1 stupni B za použití triethylaminu namísto N,N-diisopropylethylaminu. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,68 (d, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,87 (m, 2H), 7,79 (d, 2H), 7,47 (m, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,18 (d, 2H), 7,12 (m, 1H), 7,02 (d, 1H), 6,94 (d, 1H), 6,90 (s, 1H), 4,52 (s, 2H), 4,47 (s, 2H), 3,65 (s, 3H), 2,80 (t, 2H), 2,50 (t, 2H). MS 508 (M+1)

Stupeň B: Hydrolýza esteru

3-(3-([(Pyridin-3-sulfonyl)-(4-thiazol-2-ylbenzyl)amino]-methyl}fenyl)propionová kyselina

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 1 stupni C z methylesteru 3-(3-([(pyridin-3-sulfonyl)-(4-thiazol-2-ylbenzyl)amino]methyl}fenyl)propionové kyseliny z stupně A. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,72 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,89 (m, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,64 (d, 2H), 7,49 (m, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,13 (d, 2H), 7,07 (m, 1H), 6,98 (m, 2H), 6,80 (s, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,42 (s, 2H), 2,76 (t, 2H), 2,46 (t, 2H). MS 492 (M-1)

P ř í k l a d 1 1 s

3-(3-([(Pyridin-2-sulfonyl)-(4-thiazol-2-ylbenzyl)amino]-methyl}fenyl)propionová kyselina

Stupeň A: Tvorba amidu

Methylester (3-([(pyridin-2-sulfonyl)-(4-thiazol-2-ylbenzyl)amino]methyl}fenyl)propionové kyseliny

Sloučenina uvedená v nadpisu stupně A se připraví z methylesteru 3-{3-[(4-thiazol-2-ylbenzylamino)methyl]fenyl}propionové kyseliny získaného ve stupni A příkladu 11e a hydrochloridu pyridin-2-sulfonylchloridu z preparativního příkladu 47 způsobem popsaným v příkladu 1 stupni B. Použije se však triethylaminu namísto N,N-diisopropylaminu. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 9,05 (s, 1H), 8,80 (d, 1H), 8,05 (m, 1H), 7,84 (m, 3H), 7,43 (m, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,15 (m, 3H), 7,06 (d, 1H), 6,91 (d, 1H), 6,86 (s, 1H), 4,39 (s, 2H), 4,36 (s, 2H), 3,65 (s, 3H), 2,82 (t, 2H), 2,51 (t, 2H). MS 508 (M+1)

Stupeň B: Hydrolýza esteru

3-(3-[(Pyridin-2-sulfonyl)-(4-thiazol-2-ylbenzyl)amino]-methyl)fenyl)propionová kyselina

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 1 stupni C z methylesteru 3-[(pyridin-2-sulfonyl)-(4-thiazol-2-ylbenzyl)amino]methyl)fenyl)propionové kyseliny získaného ve stupni A. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 9,03 (s, 1H), 8,80 (m, 1H), 8,13 (m, 1H), 7,84 (m, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,47 (m, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,12 (m, 3H), 7,06 (m, 1H), 6,92 (d, 1H), 6,82 (s, 1H), 4,36 (s, 2H), 4,32 (s, 2H), 2,80 (t, 2H), 2,51 (t, 2H). MS 492 (M-1)

P ř í k l a d 1 1 t

3-(3-[(Benzensulfonyl)-(4-pyrimidin-5-ylbenzyl)amino]methyl)-fenyl)propionová kyselina

Stupeň A: Reduktivní aminace

Methylester 3-{3-[(4-pyrimidin-5-ylbenzylamino)methyl]fenyl}-propionové kyseliny

Sloučenina uvedená v nadpisu stupně A se připraví z hydrochloridové soli methylesteru 3-(3-aminomethylfenyl)propionové kyseliny získané podle preparativního příkladu 44 a 4-pyrimidin-5-ylbenzaldehydu získaného podle preparativního příkladu 26 za použití postupu popsaného v příkladu 1 stupni A. Imin se však připraví v methanolu během 2 hodin při teplotě zpětného toku. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 9,19 (s, 1H), 8,92 (s, 2H), 7,55 (m, 4H), 7,25 (m, 3H), 7,11 (d, 1H), 3,87 (s, 2H), 3,81 (s, 2H), 3,66 (s, 3H), 2,95 (t, 2H), 2,63 (t, 2H). MS 362 (M+1)

Stupeň B: Tvorba amidu

Methylester 3-(3-([benzensulfonyl-(4-pyrimidin-5-ylbenzyl)-amino]methyl)fenyl)propionové kyseliny

Sloučenina uvedená v nadpisu stupně B se připraví z methylesteru 3-{3-[(4-pyrimidin-5-ylbenzylamino)methyl]fenyl}-propionové kyseliny získaného ve stupni A a benzensulfonylchloridu způsobem popsáným v příkladu 1 stupni B. Namísto N,N-diisopropylethylaminu se však použije triethylaminu. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9,20 (s, 1H), 8,90 (s, 2H), 7,88 (m, 2H), 7,62 (m, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,42 (d, 2H), 7,21 (d, 2H), 7,12 (m, 1H), 7,03 (d, 1H), 6,87 (d, 1H), 6,78 (s, 1H), 4,36 (s, 2H), 4,33 (s, 2H), 3,65 (s, 3H), 2,78 (t, 2H), 2,47 (t, 2H)

Stupeň C: Hydrolyza esteru

3-(3-([Benzensulfonyl-(4-pyrimidin-5-ylbenzyl)amino]methyl)-fenyl)propionová kyselina

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsáným v příkladu 1 stupni C z methylesteru 3-(3-([benzensulfonyl-(4-pyrimidin-5-ylbenzyl)amino]methyl)fenyl)propionové kyseliny získaného ve stupni B. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9,19 (s, 1H), 8,93 (s, 2H), 7,89 (m, 2H), 7,63 (m, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,43 (d, 2H), 7,21 (d, 2H), 7,11 (m, 1H), 7,03 (d, 1H), 6,87 (d, 1H), 6,81 (s, 1H), 4,36 (s, 2H), 4,33 (s, 2H), 2,80 (t, 2H), 2,52 (t, 2H). MS 486 (M-1)

P ř í k l a d 1 1 u

3-(3-([(Pyridin-3-sulfonyl)-(4-pyrimidin-5-ylbenzyl)amino]-methyl)fenyl)propionová kyselina

Stupeň A: Tvorba amidu

Methylester 3-(3-[[pyridin-3-sulfonyl)-(4-pyrimidin-5-ylbenzyl)amino]methyl}fenyl)propionové kyseliny

Sloučenina uvedená v nadpisu stupně A se připraví z methylesteru 3-{3-[(4-pyrimidin-5-ylbenzylamino)methyl]fenyl}-propionové kyseliny získaného ve stupni A příkladu 11t a hydrochloridu pyridin-3-sulfonylchloridu z preparativního příkladu 2 způsobem popsaným v příkladu 1 stupni B. Namísto N,N-diisopropylethylaminu se však použije triethylaminu. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9,20 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,92 (s, 2H), 8,81 (s, 1H), 8,08 (m, 1H), 7,46 (m, 3H), 7,26 (m, 2H), 7,15 (m, 1H), 7,06 (d, 1H), 6,91 (d, 1H), 6,86 (s, 1H), 4,42 (s, 2H), 4,37 (s, 2H), 3,65 (s, 3H), 2,82 (t, 2H), 2,50 (t, 2H)

Stupeň B: Hydrolyza esteru

3-(3-[[Pyridin-3-sulfonyl)-(4-pyrimidin-5-ylbenzyl)amino]-methyl}fenyl)propionová kyselina

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 1 stupni C z methylesteru 3-(3-[[pyridin-3-sulfonyl)-(4-pyrimidin-5-ylbenzyl)amino]methyl}fenyl)-propionové kyseliny získaného ve stupni A. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9,20 (s, 1H), 8,98 (d, 1H), 8,93 (s, 2H), 8,79 (d, 1H), 8,15 (m, 1H), 7,48 (m, 3H), 7,31 (d, 2H), 7,20 - 7,09 (m, 2H), 6,95 (s, 1H), 6,91 (d, 1H), 4,42 (s, 2H), 4,40 (s, 2H), 2,87 (t, 2H), 2,58 (t, 2H). MS 487 (M-1)

P ř í k l a d 1 1 v

3-(3-[[Pyridin-2-sulfonyl)-(4-pyrimidin-5-ylbenzyl)amino]-methyl}fenyl)propionová kyselina

Stupeň A: Tvorba amidu

Methylester 3-(3-([(pyridin-2-sulfonyl)-(4-pyrimidin-5-ylbenzyl)amino]methyl)fenyl)propionové kyseliny

Sloučenina uvedená v nadpisu stupně A se připraví z methylesteru 3-(3-[(4-pyrimidin-5-ylbenzylamino)methyl]fenyl)-propionové kyseliny získaného ve stupni A příkladu 11t a hydrochloridu pyridin-2-sulfonylchloridu z preparativního příkladu 47 způsobem popsáním v příkladu 1 stupni B. Namísto N,N-diisopropylethylaminu se však použije triethylaminu. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9,20 (s, 1H), 8,90 (s, 2H), 8,70 (d, 1H), 7,99 (m, 1H), 7,89 (m, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,42 (d, 2H), 7,29 (d, 2H), 7,10 (m, 1H), 7,01 (d, 1H), 6,93 (d, 1H), 6,89 (s, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,48 (s, 2H), 3,66 (s, 3H), 2,79 (t, 2H), 2,48 (t, 2H). MS 503 (M+1)

Stupeň B: Hydrolýza esteru

3-(3-([(Pyridin-2-sulfonyl)-(4-pyrimidin-5-ylbenzyl)amino]methyl)fenyl)propionová kyselina

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsáním v příkladu 1 stupni C z methylesteru 3-(3-([(pyridin-2-sulfonyl)-(4-pyrimidin-5-ylbenzyl)amino]methyl)fenyl)-propionové kyseliny získaného ve stupni A. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9,19 (s, 1H), 8,94 (s, 2H), 8,71 (m, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,90 (m, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,42 (d, 2H), 7,29 (d, 2H), 7,09 (m, 1H), 7,02 (d, 1H), 6,92 (m, 2H), 4,56 (s, 2H), 4,48 (s, 2H), 2,81 (t, 2H), 2,54 (t, 2H). MS 487 (M-1)

P ř í k l a d 1 1 w

3-(3-([(4-Chlorbenzensulfonyl)-(4-pyrimidin-5-ylbenzyl)amino]methyl)fenyl)propionová kyselina

Stupeň A: Tvorba amidu

Methylester 3-(3-[[4-chlorbenzensulfonyl)-(4-pyrimidin-5-ylbenzyl)amino]methyl]fenyl)propionové kyseliny

Sloučenina uvedená v nadpisu stupně A se připraví z methylesteru 3-{3-[(4-pyrimidin-5-ylbenzylamino)methyl]fenyl}-propionové kyseliny získaného ve stupni A příkladu 11t a 4-chlorbenzensulfonylchloridu způsobem popsáným v příkladu 1 stupni B. Namísto N,N-diisopropylethylaminu se však použije triethylaminu. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 9,20 (s, 1H), 8,91 (s, 2H), 7,78 (d, 2H), 7,49 (d, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,23 (m, 2H), 7,14 (m, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,89 (d, 1H), 6,81 (s, 1H), 4,36 (s, 2H), 4,32 (s, 2H), 3,65 (s, 3H), 2,80 (t, 2H), 2,49 (t, 2H). MS 536 (M+)

Stupeň B: Hydrolýza esteru

3-(3-[[4-Chlorbenzensulfonyl)-(4-pyrimidin-5-ylbenzyl)amino]methyl]fenyl)propionová kyselina

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsáným v příkladu 1 stupni C z methylesteru 3-(3-[[4-chlorbenzensulfonyl)-(4-pyrimidin-5-ylbenzyl)amino]methyl]fenyl)propionové kyseliny získaného ve stupni A. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 9,20 (m, 1H), 8,92 (s, 2H), 7,79 (d, 2H), 7,50 (d, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,23 (m, 2H), 7,14 (m, 1H), 7,06 (m, 1H), 6,89 (d, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,36 (s, 2H), 4,32 (s, 2H), 2,82 (t, 2H), 2,55 (t, 2H). MS 522 (M+)

P ř í k l a d 1 1 x

3-(3-[[4-Pyrazin-2-ylbenzyl)(pyridin-3-sulfonyl)amino]methyl]fenyl)propionová kyselina

Stupeň A: Reduktivní aminace

Methylester 3-{3-[(4-pyrazin-2-ylbenzylamino)methyl]fenyl}-
propionové kyseliny

Sloučenina uvedená v nadpisu stupně A se připraví z hydrochloridové soli methylesteru 3-(3-amino-methylfenyl)propionové kyseliny z preparativního příkladu 44 a 4-pyrazin-2-ylbenzaldehydu z preparativního příkladu 27 za použití postupu popsaného v příkladu 1 stupni A s tím rozdílem, že se imin připraví v methanolu během 2 hodin při teplotě zpětného toku. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 9,02 (d, 1H), 8,61 (m, 1H), 8,48 (d, 1H), 7,98 (d, 2H), 7,49 (d, 2H), 7,25 (m, 1H), 7,19 (m, 2H), 7,09 (d, 1H), 3,87 (s, 2H), 3,79 (s, 2H), 3,66 (s, 3H), 2,94 (t, 2H), 2,63 (t, 2H). MS 362 (M+1)

Stupeň B: Tvorba amidu

Methylester 3-(3-[(4-pyrazin-2-ylbenzyl)(pyridin-3-sulfonyl)amino]methyl}fenyl)propionové kyseliny

Sloučenina uvedená v nadpisu stupně B se připraví z methylesteru 3-{3-[(4-pyrazin-2-ylbenzylamino)methyl]fenyl}-propionové kyseliny ze stupně A a hydrochloridu pyridin-3-sulfonylchloridu z preparativního příkladu 2 způsobem popsaným v příkladu 1 stupni B, přičemž se použije triethylaminu namísto N,N-diisopropylaminu. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 9,06 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,80 (d, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,06 (m, 1H), 7,89 (d, 2H), 7,43 (m, 1H), 7,23 (m, 2H), 7,15 (m, 1H), 7,06 (d, 1H), 6,92 (d, 1H), 6,86 (s, 1H), 4,42 (s, 2H), 4,37 (s, 2H), 3,65 (s, 3H), 2,82 (t, 2H), 2,50 (t, 2H). MS 502 (M+1)

Stupeň C: Hydrolýza esteru

3-(3-(((4-Pyrazin-2-ylbenzyl)(pyridin-3-sulfonyl)amino)-
methyl}fenyl)propionová kyselina

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 1 stupni C z methylesteru 3-(3-(((4-pyrazin-2-ylbenzyl)(pyridin-3-sulfonyl)amino)methyl}fenyl)propionové kyseliny ze stupně B. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 9,02 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,78 (m, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,13 (m, 1H), 7,78 (d, 2H), 7,46 (m, 1H), 7,22 (m, 2H), 7,13 (m, 1H), 7,06 (d, 1H), 6,93 (d, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,40 (s, 2H), 4,34 (s, 2H), 2,82 (t, 2H), 2,53 (t, 2H). MS 487 (M-1)

P ř í k l a d 1 1 y

3-(3-(((4-Pyrazin-2-ylbenzyl)(pyridin-2-sulfonyl)amino)-
methyl}fenyl)propionová kyselina

Stupeň A: Tvorba amidu

Methylester 3-(3-(((4-pyrazin-2-ylbenzyl)(pyridin-2-sulfo-
nyl)amino)methyl}fenyl)propionové kyseliny

Sloučenina uvedená v nadpisu stupně A se připraví z methylesteru 3-(3-(((4-pyrazin-2-ylbenzylamino)methyl}fenyl)-propionové kyseliny ze stupně A příkladu 11x a hydrochloridu pyridin-2-sulfonylchloridu z preparativního příkladu 47 způsobem popsaným v příkladu 1 stupni B, přičemž se použije triethylaminu namísto N,N-diisopropylaminu. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,98 (d, 1H), 8,69 (m, 1H), 8,62 (m, 1H), 8,50 (d, 1H), 7,99 (m, 1H), 7,86 (m, 3H), 7,48 (m, 1H), 7,26 (m, 2H), 7,11 (m, 1H), 7,01 (d, 1H), 6,94 (d, 1H), 6,89 (s, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,48 (s, 2H), 3,65 (s, 3H), 2,80 (t, 2H), 2,49 (t, 2H). MS 503 (M+1)

Stupeň B: Hydrolyza esteru

3-(3-([(4-Pyrazin-2-ylbenzyl)(pyridin-2-sulfonyl)amino]-
methyl}fenyl)propionová kyselina

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 1 stupni C z methylesteru 3-(3-([(4-pyrazin-2-ylbenzyl)(pyridin-2-sulfonyl)amino]methyl}fenyl)propionové kyseliny ze stupně A. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,96 (s, 1H), 8,73 (d, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,91 (m, 1H), 7,74 (d, 2H), 7,51 (m, 1H), 7,23 (m, 2H), 7,12 (m, 1H), 7,04 (m, 2H), 6,85 (s, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,46 (s, 2H), 2,80 (t, 2H), 2,52 (t, 2H). MS 487 (M-1)

P ř í k l a d 1 1 z

3-(3-([(1-Methyl-1H-imidazol-4-sulfonyl)(4-pyrimidin-2-ylbenzyl)amino]methyl}fenyl)propionová kyselina

Stupeň A: Reduktivní aminace

Methylester 3-{3-[(4-pyrimidin-2-ylbenzylamino)methyl]fenyl}-
propionové kyseliny

Sloučenina uvedená v nadpisu stupně A se připraví z hydrochloridové soli methylesteru 3-(3-aminomethylfenyl)-propionové kyseliny z preparativního příkladu 44 a 4-pyrimidin-2-ylbenzaldehydu z preparativního příkladu 21 za použití postupu popsaného v příkladu 1 stupni A s tím rozdílem, že se imin připraví v methanolu během 2 hodin při teplotě zpětného toku. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,79 (d, 2H), 8,40 (d, 2H), 7,49 (d, 2H), 3,88 (s, 2H), 3,80 (s, 2H), 3,65 (s, 3H), 2,94 (t, 2H), 2,63 (t, 2H)

Stupeň B: Tvorba amidu

Methylester 3-(3-[[(1-methyl-1H-imidazol-4-sulfonyl)(4-pyrimidin-2-ylbenzyl)amino]methyl}fenyl)propionové kyseliny

Sloučenina uvedená v nadpisu stupně B se připraví způsobem popsaným ve stupni B příkladu 1 z methylesteru 3-{3-[(4-pyrimidin-2-ylbenzylamino)methyl]fenyl}propionové kyseliny ze stupně A a 1-methyl-1H-imidazol-4-sulfonylchloridu. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,81 (m, 2H), 8,30 (d, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,28 - 7,20 (m, 3H), 7,14 (m, 1H), 7,04 - 6,63 (m, 3H), 4,46 (s, 2H), 4,43 (s, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,65 (s, 3H), 2,83 (t, 2H), 2,52 (t, 2H). MS 506 (M+1)

Stupeň C: Hydrolýza esteru

3-(3-[[(1-Methyl-1H-imidazol-4-sulfonyl)(4-pyrimidin-2-ylbenzyl)amino]methyl}fenyl)propionová kyselina

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 1 stupni C z methylesteru 3-(3-[[(1-methyl-1H-imidazol-4-sulfonyl)(4-pyrimidin-2-ylbenzyl)amino]methyl}fenyl)propionové kyseliny ze stupně B. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,80 (d, 2H), 8,04 (d, 2H), 7,57 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,25 - 6,99 (m, 6H), 6,88 (s, 1H), 4,49 (s, 2H), 4,39 (s, 2H), 3,76 (s, 3H), 2,81 (t, 2H), 2,52 (t, 2H). MS 490 (M-1)

P ř í k l a d 1 2 a

3-(3-[[(4-Chlorbenzensulfonyl)-(4-pyrazin-2-ylbenzyl)amino]-methyl}fenyl)propionová kyselina

Stupeň A: Tvorba amidu

Methylester 3-(3-[[4-chlorbenzensulfonyl)-(4-pyrazin-2-ylbenzyl)amino]methyl}fenyl)propionové kyseliny

Sloučenina uvedená v nadpisu stupně A se připraví z methylesteru 3-(3-[[4-pyrazin-2-ylbenzylamino]methyl}fenyl)-propionové kyseliny získaného ve stupni A příkladu 11x a 4-chlorbenzensulfonylchloridu z způsobem popsáným v příkladu 1 stupni B. Namísto N,N-diisopropylethylaminu se však použije triethylaminu. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,99 (s, 1H), 8,62 (m, 1H), 8,51 (d, 1H), 7,89 (d, 2H), 7,79 (d, 2H), 7,49 (d, 2H), 7,22 (m, 2H), 7,14 (m, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,89 (d, 1H), 6,81 (d, 1H), 4,37 (s, 2H), 4,32 (s, 2H), 3,64 (s, 3H), 2,80 (t, 2H), 2,49 (t, 2H). MS 536 (M+1)

Stupeň B: Hydrolýza esteru

3-(3-[[4-Chlorbenzensulfonyl)-(4-pyrazin-2-ylbenzyl)amino]methyl}fenyl)propionová kyselina

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsáným v příkladu 1 stupni C z methylesteru 3-(3-[[4-chlorbenzensulfonyl)-(4-pyrazin-2-ylbenzyl)amino]methyl}fenyl)propionové kyseliny získaného ve stupni A. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 9,05 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,50 (d, 1H), 7,91 (d, 2H), 7,86 (d, 2H), 7,59 (d, 2H), 7,27 (d, 2H), 7,09 (m, 1H), 7,02 (d, 1H), 6,94 (d, 1H), 6,83 (s, 1H), 4,41 (s, 2H), 4,35 (s, 2H), 2,72 (t, 2H), 2,42 (s, 2H). MS 520 (M-1)

P ř í k l a d 1 2 b

3-(3-[[Benzensulfonyl-(4-thiazol-2-ylbenzyl)amino]methyl}fenyl)propionová kyselina

Stupeň A: Tvorba amidu

Methylester 3-(3-([benzensulfonyl-(4-thiazol-2-ylbenzyl)-
amino]methyl)fenyl)propionové kyseliny

Sloučenina uvedená v nadpisu stupně A se připraví z methylesteru 3-(3-[(4-thiazol-2-ylbenzylamino)methyl]fenyl)propionové kyseliny získaného ve stupni A příkladu 11e a benzensulfonylchloridu způsobem popsáným v příkladu 1 stupni B. Použije se však triethylaminu namísto N,N-diisopropylaminu. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,87 (m, 3H), 7,80 (d, 2H), 7,62 (m, 1H), 7,56 (m, 2H), 7,33 (d, 1H), 7,11 (m, 3H), 7,03 (d, 1H), 6,87 (d, 1H), 6,78 (s, 1H), 4,34 (s, 2H), 4,32 (s, 2H), 3,65 (s, 3H), 2,79 (t, 2H), 2,48 (t, 2H). MS 507 (M+1)

Stupeň B: Hydrolýza esteru

3-(3-([Benzensulfonyl-(4-thiazol-2-ylbenzyl)amino]-
methyl)fenyl)propionová kyselina

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsáným v příkladu 1 stupni C z methylesteru 3-(3-([benzensulfonyl)-(4-thiazol-2-ylbenzyl)amino]methyl)fenyl)propionové kyseliny získaného ve stupni A. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,86 (m, 3H), 7,67 - 7,53 (m, 5H), 7,34 (s, 1H), 7,06 (m, 3H), 6,98 (d, 1H), 6,90 (d, 1H), 6,71 (s, 1H), 4,32 (s, 2H), 4,26 (s, 2H), 2,75 (t, 2H), 2,46 (t, 2H). MS 491 (M-1)

P ř í k l a d 1 2 c

7-[(Pyridin-3-sulfonyl)-(4-thiazol-2-ylbenzyl)amino]heptanová
kyselina

Stupeň A: Tvorba amidu

Methylester 7-[(pyridin-3-sulfonyl)-(4-thiazol-2-ylbenzyl)-
amino]heptanové kyseliny

Sloučenina uvedená v nadpisu stupně A se připraví z methylesteru 7-(4-thiazol-2-ylbenzylamino)heptanové kyseliny ze stupně A příkladu 11c a hydrochloridu pyridin-3-sulfonylchloridu z preparativního postupu 2 způsobem popsáným v příkladu 1 stupni B. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 9,06 (d, 1H), 8,80 (m, 1H), 8,09 (m, 1H), 7,91 (d, 2H), 7,86 (m, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,34 (m, 3H), 4,39 (s, 2H), 3,62 (s, 3H), 3,15 (t, 2H), 2,21 (t, 2H), 1,48 (m, 2H), 1,37 (m, 2H), 1,14 (m, 4H). MS 474 (M+1)

Stupeň B: Hydrolýza esteru

7-[(Pyridin-3-sulfonyl)-(4-thiazol-2-ylbenzyl)amino]heptanová
kyselina

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsáným v příkladu 1 stupni C z methylesteru 7-[(pyridin-3-sulfonyl)-(4-thiazol-2-ylbenzyl)- amino]heptanové kyseliny ze stupně A. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 9,07 (s, 1H), 8,81 (m, 1H), 8,11 (m, 1H), 7,87 (m, 3H), 7,48 (m, 1H), 7,39 (d, 2H), 7,36 (d, 1H), 4,37 (s, 2H), 3,14 (t, 2H), 2,23 (t, 2H), 1,48 (m, 2H), 1,30 (m, 2H), 1,14 (m, 2H), 1,07 (m, 2H). MS 458 (M-1)

P ř í k l a d 1 2 d

7-[(4-Pyrazin-2-ylbenzyl)(pyridin-3-sulfonyl)amino]heptanová
kyselina

Stupeň A: Reduktivní aminace

Methylester 7-(4-Pyrazin-2-ylbenzylamino)heptanové kyseliny

Sloučenina uvedená v nadpisu stupně A se vyrobí z hydrochloridu methylesteru 7-aminoheptanové kyseliny z preparativního příkladu 1 a 4-pyrazin-2-ylbenzaldehydu z preparativního příkladu 27 za použití způsobu popsaného v příkladu 1 stupni A. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 9,01 (d, 1H), 8,61 (m, 1H), 8,48 (d, 1H), 7,97 (d, 2H), 7,46 (d, 2H), 3,85 (s, 2H), 3,65 (s, 3H), 2,63 (t, 2H), 2,29 (t, 2H), 1,62 (m, 2H), 1,54 (m, 2H), 1,33 (m, 4H). MS 328 (M+1)

Stupeň B: Tvorba amidu

Methylester 7-[(4-pyrazin-2-ylbenzyl)(pyridin-3-sulfonyl)-amino]heptanové kyseliny

Sloučenina uvedená v nadpisu stupně B se připraví z methylesteru 7-(4-pyrazin-2-ylbenzylamino)heptanové kyseliny ze stupně A a hydrochloridu pyridin-3-sulfonylchloridu z preparativního příkladu 2 způsobem popsaným v příkladu 1 stupni B. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 9,04 (d, 1H), 8,99 (d, 1H), 8,678 (m, 1H), 8,60 (dd, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,08 (m, 1H), 7,95 (m, 2H), 7,46 - 7,39 (m, 3H), 4,40 (s, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,14 (t, 2H), 2,18 (t, 2H), 1,45 (m, 2H), 1,36 (m, 2H), 1,12 (m, 4H)

Stupeň C: Hydrolýza esteru

7-[(4-Pyrazin-2-ylbenzyl)(pyridin-3-sulfonyl)amino]heptanová kyselina

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 1 stupni C z methylesteru 7-[(4-pyrazin-2-ylbenzyl)(pyridin-3-sulfonyl)amino]heptanové kyseliny ze stupně B. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 9,07 (m, 1H), 9,01 (d, 1H), 8,82 (dd, 1H), 8,63 (m, 1H), 8,55 (m, 1H), 8,13 (m, 1H), 7,92 (d, 2H), 7,47 (m, 3H), 4,41 (s, 2H), 3,15 (t, 2H),

2,23 (t, 2H), 1,48 (m, 2H), 1,33 (m, 2H), 1,13 (m, 4H). MS
453 (M-1)

P ř í k l a d 1 2 e

7-[(4-Imidazol-1-ylbenzyl)(pyridin-2-sulfonyl)amino]heptanová
kyselina

Stupeň A: Reduktivní aminace

Methylester 7-(4-imidazol-1-ylbenzylamino)heptanové kyseliny

Sloučenina uvedená v nadpisu stupně A se připraví z hydrochloridu methylesteru 7-aminoheptanové kyseliny z preparativního příkladu 1 a 4-imidazol-1-ylbenzaldehydu z preparativního příkladu 43 za použití postupu popsaného v příkladu 1 stupni A. Příprava iminu se však provádí v methanolu po dobu 1 hodiny. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,82 (m, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,25 (m, 1H), 7,18 (m, 1H), 3,82 (s, 2H), 3,65 (s, 3H), 2,62 (t, 2H), 2,29 (t, 2H), 1,61 (m, 2H), 1,52 (m, 2H), 1,33 (m, 4H)

Stupeň B: Tvorba amidu

Methylester 7-[(4-imidazol-1-ylbenzyl)(pyridin-2-sulfonyl)-
amino]heptanové kyseliny

Sloučenina uvedená v nadpisu stupně A se připraví z methylesteru 7-(4-imidazol-1-ylbenzylamino)heptanové kyseliny ze stupně A a hydrochloridu pyridin-2-sulfonylchloridu z preparativního příkladu 47 způsobem popsaným v příkladu 1 stupni B. Reakce se však provádí po dobu 20 hodin a namísto N,N-diisopropylethylaminu se použije triethylaminu. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,70 (m, 1H), 7,98 (m, 1H), 7,89 (m, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,48 (m, 3H), 7,34 (d, 2H), 7,27 (s, 1H),

7,20 (d, 1H), 4,59 (s, 2H), 3,62 (s, 3H), 3,25 (t, 2H), 2,19 (t, 2H), 1,45 (m, 2H), 1,34 (m, 2H), 1,13 (m, 4H)

Stupeň C: Hydrolýza esteru

7-[(4-Imidazol-1-ylbenzyl)(pyridin-2-sulfonyl)amino]heptanová kyselina

Směs methylesteru 7-[(4-imidazol-1-ylbenzyl)(pyridin-2-sulfonyl)amino]heptanové kyseliny (52 mg) a lipasy z vepřové slinivky (81 mg), acetonu (1 ml) a fosfátového pufru (pH 7, 5 ml) se míchá 20 hodin při teplotě místnosti.

Produkt se extrahuje do dichlormethanu (3 x). Organické roztoky se vysuší síranem hořečnatým, přefiltrují a filtrát se zkoncentruje. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu (44 mg). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8,71 (m, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,07 - 7,98 (m, 2H), 7,64 - 7,54 (m, 6H), 7,19 (s, 1H), 4,57 (s, 2H), 3,29 (t, 2H), 2,15 (t, 2H), 1,41 (m, 2H), 1,33 (m, 2H), 1,13 (m, 4H)

P ř í k l a d 1 2 f

3-(3-[[Benzensulfonyl-(4-pyrimidin-2-ylbenzyl)amino]methyl]-fenyl)propionová kyselina

Stupeň A: Tvorba amidu

Methylester 3-(3-[[benzensulfonyl-(4-pyrimidin-2-ylbenzyl)amino]methyl]fenyl)propionové kyseliny

Sloučenina uvedená v nadpisu stupně A se připraví způsobem popsaným ve stupni B příkladu 1 z methylesteru 3-(3-[(4-pyrimidin-2-ylbenzylamino)methyl]fenyl)propionové kyseliny ze stupně A příkladu 11z a benzensulfonylchloridu za použití triethylaminu namísto N,N-diisopropylethylaminu.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,79 (m, 2H), 8,27 (dd, 2H), 7,88 (m, 2H), 7,61 (m, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,18 (m, 1H), 7,12 (m, 3H), 7,03 (d, 1H), 6,88 (d, 1H), 6,79 (s, 1H), 4,38 (s, 2H), 4,32 (s, 2H), 3,65 (s, 3H), 2,79 (t, 2H), 2,48 (t, 2H). MS 502 (M+1)

Stupeň B: Hydrolýza esteru

3-(3-([Benzensulfonyl-(4-pyrimidin-2-ylbenzyl)amino]methyl)-fenyl)propionová kyselina

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsáným v příkladu 1 stupni C z methylesteru 3-(3-([bensulfonyl-(4-pyrimidin-2-ylbenzyl)amino]methyl)fenyl)-propionové kyseliny ze stupně B. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,80 (d, 2H), 8,07 (m, 2H), 7,92 (m, 2H), 7,36 (m, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,24 (m, 1H), 7,10 (m, 3H), 7,01 (d, 1H), 6,94 (d, 1H), 6,74 (s, 1H), 4,38 (s, 2H), 4,29 (s, 2H), 2,79 (t, 2H), 2,51 (t, 2H). MS 486 (M-1)

P ř í k l a d 1 2 g

3-(3-([(Pyridin-2-sulfonyl)-(4-pyrimidin-2-ylbenzyl)amino]methyl)fenyl)propionová kyselina

Stupeň A: Tvorba amidu

Methylester 3-(3-([(pyridin-2-sulfonyl)-(4-pyrimidin-2-ylbenzyl)amino]methyl)fenyl)propionové kyseliny

Sloučenina uvedená v nadpisu stupně A se připraví způsobem popsáným ve stupni B příkladu 1 z methylesteru 3-(3-[(4-pyrimidin-2-ylbenzylamino)methyl]fenyl)propionové kyseliny ze stupně A příkladu 11z a hydrochloridové soli pyridin-2-sulfonylchloridu z preparativního příkladu 47 za

použití triethylaminu namísto N,N-diisopropylethylaminu. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,80 (d, 2H), 8,68 (m, 1H), 8,27 (d, 2H), 7,98 (m, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,20 (m, 3H), 7,12 (m, 1H), 7,02 (d, 1H), 6,96 (d, 1H), 6,91 (s, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,48 (s, 2H), 3,65 (s, 3H), 2,80 (t, 2H), 2,50 (t, 2H). MS 503 (M+1)

Stupeň B: Hydrolýza esteru

3-(3-([(Pyridin-2-sulfonyl)-(4-pyrimidin-2-ylbenzyl)amino]-methyl}fenyl)propionová kyselina

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 1 stupni C z methylesteru 3-(3-([(pyridin-2-sulfonyl)-(4-pyrimidin-2-ylbenzyl)amino]methyl}fenyl)-propionové kyseliny ze stupně A. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,82 (d, 2H), 8,75 (m, 1H), 8,06 (m, 3H), 7,92 (m, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,17 (m, 2H), 7,10 (m, 1H), 7,01 (m, 2H), 6,84 (s, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,46 (s, 2H), 2,80 (t, 2H), 2,53 (t, 2H). MS 487 (M-1)

P ř í k l a d 1 2 h

3-(3-([(Pyridin-3-sulfonyl)-(4-pyrimidin-2-ylbenzyl)amino]-methyl}fenyl)propionová kyselina

Stupeň A: Tvorba amidu

Methylester 3-(3-([(pyridin-3-sulfonyl)-(4-pyrimidin-2-ylbenzyl)amino]methyl}fenyl)propionové kyseliny

Sloučenina uvedená v nadpisu stupně A se připraví způsobem popsaným ve stupni B příkladu 1 z methylesteru 3-(3-[(4-pyrimidin-2-ylbenzylamino)methyl]fenyl)propionové kyseliny ze stupně A příkladu 11z a hydrochloridové soli

pyridin-3-sulfonylchloridu z preparativního příkladu 2 za použití triethylaminu namísto N,N-diisopropylethylaminu. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 9,03 (d, 1H), 8,77 (m, 3H), 8,29 (d, 2H), 8,03 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,15 (m, 4H), 7,04 (d, 1H), 6,90 (d, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,41 (s, 2H), 4,34 (s, 2H), 3,62 (s, 3H), 2,80 (t, 2H), 2,49 (t, 2H). MS 487 (M-1)

Stupeň B: Hydrolyza esteru

3-(3-(((Pyridin-3-sulfonyl)-(4-pyrimidin-2-ylbenzyl)amino)-methyl)fenyl)propionová kyselina

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsáným v příkladu 1 stupni C z methylesteru 3-(3-(((pyridin-3-sulfonyl)-(4-pyrimidin-2-ylbenzyl)amino)methyl)fenyl)-propionové kyseliny ze stupně A. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 9,05 (s, 1H), 8,81 (m, 3H), 8,16 (m, 3H), 7,49 (m, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,16 (m, 3H), 7,06 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 6,86 (s, +H), 4,42 (s, 2H), 4,35 (s, 2H), 2,84 (t, 2H), 2,56 (t, 2H). MS 487 (M-1)

P ř í k l a d 1 2 i

3-(3-(((4-Chlorbenzensulfonyl)-(4-pyrimidin-2-ylbenzyl)amino)-methyl)fenyl)propionová kyselina

Stupeň A: Tvorba amidu

Methylester 3-(3-(((4-chlorbenzensulfonyl)-(4-pyrimidin-2-ylbenzyl)amino)methyl)fenyl)propionové kyseliny

Sloučenina uvedená v nadpisu stupně A se připraví způsobem popsáným ve stupni B příkladu 1 z methylesteru 3-(3-(((4-pyrimidin-2-ylbenzylamino)methyl)fenyl)propionové kyseliny získaného ve stupni A příkladu 11z a 4-chlorben-

zensulfonylchloridu z způsobem popsáným v příkladu 1 stupni B. Namísto N,N-diisopropylethylaminu se však použije triethylaminu. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,78 (m, 2H), 8,28 (d, 2H), 7,76 (d, 2H), 7,46 (d, 2H), 7,15 (m, 4H), 7,03 (d, 1H), 6,88 (d, 1H), 6,80 (s, 1H), 4,36 (s, 2H), 4,29 (s, 2H), 3,63 (s, 3H), 2,79 (t, 2H), 2,48 (t, 2H). MS 536 (M+1)

Stupeň B: Hydrolyza esteru

3-(3-[[(4-Chlorbenszensulfonyl)-(4-pyrimidin-2-ylbenzyl)amino]-methyl}fenyl)propionová kyselina

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsáným v příkladu 1 stupni C z methylesteru 3-(3-[[(4-chlorbenszensulfonyl)-(4-pyrimidin-2-ylbenzyl)amino]methyl}-fenyl)propionové kyseliny získaného ve stupni A. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,80 (d, 2H), 8,09 (d, 2H), 7,83 (d, 2H), 7,53 (d, 2H), 7,11 (m, 4H), 7,02 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 6,76 (s, 1H), 4,37 (s, 2H), 4,37 (s, 2H), 4,28 (s, 2H), 2,80 (t, 2H), 2,53 (t, 2H). MS 520 (M-1)

P ř í k l a d 1 2 j

3-(3-[[Benzensulfonyl-(4-pyrazol-1-ylbenzyl)amino]methyl}-fenyl)-2-methylpropionová kyselina

Stupeň A: Redukce

Methylester 3-(3-kyanofenyl)propionové kyseliny

Směs methylesteru 3-(3-kyanofenyl)akrylové kyseliny (3,24 g, 17,31 mmol) ze stupně B preparativního příkladu 44 a palladium na uhlíku (10%, 0,600 g) v ethylacetátu (30 ml) se 1 hodinu hydrogenuje v Parrově třepaném zařízení za tlaku

171,75 kPa. Filtrací přes celit se odstraní katalyzátor a filtrační roztok se zkoncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se podrobí středotlaké chromatografii za použití směsi hexanů a ethylacetátu v poměru 6 : 1, jako elučního činidla. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu stupně A ve formě čirého oleje (2,98 g). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,50 - 7,36 (m, 4H), 3,65 (s, 3H), 2,97 (t, 2H), 2,63 (t, 2H). MS 190 (M+1)

Stupeň B: Alkylace

Methylester 3-(3-kyanofenyl)-2-methylpropionové kyseliny

K roztoku methylesteru 3-(3-kyanofenyl)propionové kyseliny ze stupně A (220 mg, 1,16 mmol) v tetrahydrofuranu (5 ml) se při -78°C přidá bis(trimethylsilyl)amid sodný (1M v tetrahydrofuranu, 1,2 ml, 1,2 mmol). Reakční směs se 0,5 hodiny míchá a přidá se k ní methyljodid (0,08 ml, 1,28 mmol). K reakční směsi se po 1 hodině přidá roztok nasyceného hydrogenuhličitanu sodného a voda (1 : 1). Reakční směs se zahřeje na teplotu místnosti. Vodný roztok se promyje dichlormethanem (3x) a spojené organické roztoky se vysuší síranem hořečnatým, přefiltrují a filtrát se zkoncentruje. Zbytek se podrobí středotlaké chromatografii za použití směsi hexanů a ethylacetátu v poměru 6 : 1, jako elučního činidla. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu stupně B ve formě bezbarvého oleje (62 mg). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,50 - 7,34 (m, 4H), 3,62 (s, 3H), 3,01 (m, 1H), 2,71 (m, 2H), 1,16 (d, 3H)

Stupeň C: Redukce

Methylester 3-(3-aminomethylfenyl)-2-methylpropionové kyseliny

Směs methylesteru 3-(3-kyanofenyl)-2-methylpropionové kyseliny ze stupně B (62 mg 0,30 mmol) a palladia na uhlíku (10%, 50 mg) v methanolu (10 ml), ethylacetátu (10 ml) a hydroxidu amonném (5 ml) se 24 hodin hydrogenuje za tlaku 274,8 kPa. Katalyzátor se odstraní filtrací přes celit za použití methanolu. Rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku. Chromatografií za použití směsi hexanů a ethylacetátu v poměru 1 : 1 až směsi dichlormethanu, methanolu a hydroxidu amonného v poměru 95 : 5 : 0,1 se získá sloučenina uvedená v nadpisu stupně C (45 mg). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7,31 - 7,14 (m, 4H), 3,94 (s, 2H), 3,59 (s, 3H), 2,96 (m, 1H), 2,72 (m, 2H), 1,12 (d, 3H). MS 208 (M+1)

Stupeň D: Reduktivní aminace

Methylester 2-methyl-3-{3-[(4-pyrazol-1-ylbenzylamino)-methyl]fenyl}propionové kyseliny

Sloučenina uvedená v nadpisu stupně D se připraví z methylesteru 3-(3-aminomethylfenyl)-2-methylpropionové kyseliny ze stupně C a 4-pyrazol-1-ylbenzaldehydu z preparativního příkladu 42 způsobem popsaným v příkladu 1 stupni A, avšak bez použití báze. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,90 (m, 1H), 7,66 (m, 3H), 7,41 (m, 2H), 7,24 - 7,02 (m, 4H), 6,45 (m, 1H), 3,81 (s, 2H), 3,77 (s, 2H), 3,61 (s, 3H), 3,01 (dd, 1H), 2,76 - 2,60 (m, 2H), 1,14 (d, 3H). MS 364 (M+1)

Stupeň E: Tvorba amidu

Methylester 3-(3-{[Benzensulfonyl-(4-pyrazol-1-ylbenzyl)-amino]methyl}fenyl)-2-methylpropionové kyseliny

Sloučenina uvedená v nadpisu stupně E se připraví z methylesteru 2-methyl-3-{3-[(4-pyrazol-1-ylbenzylamino)-methyl]fenyl}propionové kyseliny ze stupně D a benzensulfo-

nylchloridu způsobem popsaným v příkladu 1 stupni B za použití triethylaminu namísto N,N-diisopropylethylaminu během reakční doby 4 hodin. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,87 (m, 3H), 7,69 (m, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,54 (m, 4H), 7,10 (m, 3H), 6,98 (d, 1H), 6,85 (d, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,44 (m, 1H), 4,31 (s, 2H), 4,29 (s, 2H), 3,61 (s, 3H), 2,87 (dd, 1H), 2,61 - 2,47 (m, 2H), 1,06 (d, 3H). MS 504 (M+1)

Stupeň F: Hydrolýza esteru

3-(3-{{Benzensulfonyl-(4-pyrazol-1-ylbenzyl)amino}methyl}-fenyl)-2-methylpropionová kyselina

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 1 stupni C z methylesteru 3-(3-{{bensulfonyl-(4-pyrazol-1-ylbenzyl)amino}methyl}fenyl)-2-methylpropionové kyseliny ze stupně E. Hydrolýza se však provádí v methanolu při teplotě zpětného toku po dobu 24 hodin. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8,14 (m, 1H), 7,90 (m, 2H), 7,69 - 7,53 (m, 6H), 7,17 (m, 2H), 7,07 (m, 1H), 6,99 (m, 1H), 6,90 (m, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,49 (m, 1H), 4,34 (s, 2H), 4,31 (s, 2H), 2,79 (m, 1H), 2,50 (m, 2H), 1,02 (d, 3H). MS 488 (M-1)

P ř í k l a d 1 2 k

3-(3-{{(1-Methyl-1H-imidazol-4-sulfonyl)-(4-pyrazin-2-ylbenzyl)amino}methyl}fenyl)propionová kyselina

Stupeň A: Tvorba amidu

Methylester 3-(3-{{(1-methyl-1H-imidazol-4-sulfonyl)-(4-pyrazin-2-ylbenzyl)amino}methyl}fenyl)propionové kyseliny

Sloučenina uvedená v nadpisu stupně A se vyrobí způsobem popsaným ve stupni B příkladu 1 z methylesteru 3-(3-[(4-pyrazin-2-ylbenzylamino)methyl]fenyl)propionové kyseliny ze stupně A příkladu 11a a 1-methyl-1H-imidazol-4-sulfonylchloridu za použití triethylaminu namísto N,N-diisopropylethylaminu. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,99 (d, 1H), 8,63 (m, 1H), 8,50 (d, 1H), 7,88 (d, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,32 (d, 2H), 7,13 (m, 1H), 7,04 - 6,97 (m, 3H), 4,47 (s, 2H), 4,41 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,65 (s, 3H), 2,82 (t, 2H), 2,51 (t, 2H). MS 506 (M+1)

Stupeň B: Hydrolyza esteru

3-(3-[(1-Methyl-1H-imidazol-4-sulfonyl)-(4-pyrazin-2-ylbenzyl)amino]methyl)fenyl)propionová kyselina

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 1 stupni C z methylesteru 3-(3-[(1-methyl-1H-imidazol-4-sulfonyl)-(4-pyrazin-2-ylbenzyl)amino]methyl)fenyl)propionové kyseliny ze stupně A. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,96 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,78 (d, 2H), 7,59 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,28 (d, 2H), 7,11 (m, 1H), 7,01 (m, 2H), 6,93 (s, 1H), 4,47 (s, 2H), 4,38 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 2,81 (t, 2H), 2,52 (t, 2H)

P ř í k l a d 1 2 m

3-(3-[(Benzensulfonylbifenyl-4-ylmethylamino)methyl]fenyl)propionová kyselina

Stupeň A: Reduktivní aminace

Methylester 3-(3-[(Bifenyl-4-ylmethyl)amino]methyl)fenyl)propionové kyseliny

Sloučenina uvedená v nadpisu stupně A se připraví z hydrochloridové soli methylesteru 3-(3-aminomethylfenyl)-propionové kyseliny z preparativního příkladu 44 a bifenyl-4-karbaldehydu způsobem popsáným v příkladu 1 stupni A, při němž se však imin připraví v methanolu během 3 hodin při teplotě zpětného toku. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,55 (m, 4H), 7,40 (m, 4H), 7,32 (m, 1H), 7,29 - 7,22 (m, 2H), 7,17 (m, 1H), 7,07 (d, 1H), 3,82 (s, 2H), 3,79 (s, 2H), 3,64 (s, 3H), 2,93 (t, 2H), 2,61 (t, 2H). MS 360 (M+1)

Stupeň B: Tvorba amidu

Methylester 3-{3-[(benzensulfonylbifenyl-4-ylmethylamino)-methyl]fenyl}propionové kyseliny

Sloučenina uvedená v nadpisu stupně B se připraví způsobem popsáným ve stupni B příkladu 1 z methylesteru 3-(3-[(bifenyl-4-ylmethyl)amino]methyl)fenyl}propionové kyseliny ze stupně A a benzensulfonylchloridu za použití triethylaminu namísto N,N-diisopropylaminu. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,85 (d, 2H), 7,60 - 7,29 (m, 10H), 7,08 (m, 3H), 7,01 (d, 1H), 6,88 (d, 1H), 6,78 (s, 1H), 4,33 (s, 2H), 4,32 (s, 2H), 3,63 (s, 3H), 2,78 (t, 2H), 2,47 (t, 2H). MS 500 (M+1)

Stupeň C: Hydrolyza esteru

3-{3-[(Benzensulfonylbifenyl-4-ylmethylamino)-methyl]fenyl}propionová kyselina

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsáným v příkladu 1 stupni C z methylesteru 3-{3-[(benzensulfonylbifenyl-4-ylmethylamino)methyl]fenyl}propionové kyseliny ze stupně B. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,85 (m, 2H), 7,60 - 7,29 (m, 10H), 7,13 - 7,01 (m, 4H), 6,88 (d,

1H), 6,79 (s, 1H), 4,33 (s, 2H), 4,32 (s, 2H), 2,78 (t, 2H), 2,52 (t, 2H). MS 484 (M-1)

P ř í k l a d 1 2 n

3-(3-{{Benzensulfonyl-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-yl-methyl)amino)methyl}fenyl)propionová kyselina

Stupeň A: Reduktivní aminace

Methylester 3-(3-{{(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-yl-methyl)amino)methyl}fenyl)propionové kyseliny

Sloučenina uvedená v nadpisu stupně A se připraví z hydrochloridové soli methylesteru 3-(3-aminomethylfenyl)-propionové kyseliny z preparativního příkladu 44 a 2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-karbaldehydu způsobem popsáným v příkladu 1 stupni A. Imin se však připravuje reakcí s methanolu při teplotě zpětného toku po dobu 3 hodin. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,26 - 7,16 (m, 3H), 7,07 (d, 1H), 6,85 - 6,78 (m, 3H), 4,24 (s, 4H), 3,75 (s, 2H), 3,68 (s, 2H), 3,66 (s, 3H), 2,94 (t, 2H), 2,62 (t, 2H). MS 342 (M+1)

Stupeň B: Tvorba amidu

Methylester 3-(3-{{benzensulfonyl-(2,3-dihydrobenzo[1,4]-dioxin-6-ylmethyl)amino)methyl}fenyl)propionové kyseliny

Sloučenina uvedená v nadpisu stupně B se připraví způsobem popsáným ve stupni B příkladu 1 z methylesteru 3-(3-{{(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-ylmethyl)amino)methyl}fenyl)propionové kyseliny ze stupně A a benzensulfonylchloridu za použití triethylaminu namísto N,N-diisopropylethylaminu. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,84 (m, 2H), 7,60 - 7,49 (m, 3H), 7,14 (m, 1H), 7,04 (d, 1H), 6,89 (d, 1H), 6,78

(s, 1H), 6,69 (d, 1H), 6,51 (m, 2H), 4,29 (s, 2H), 4,20 (m, 6H), 3,67 (s, 3H), 2,81 (t, 2H), 2,51 (t, 2H)

Stupeň C: Hydrolyza esteru

3-(3-{{Benzensulfonyl-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-yl-methyl)amino}methyl}fenyl)propionová kyselina

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 1 stupni C z methylesteru 3-(3-{{bensulfonyl-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-ylmethyl)amino}methyl}fenyl)propionové kyseliny ze stupně B. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,82 (dd, 2H), 7,59 - 7,47 (m, 3H), 7,12 (m, 1H), 7,03 (d, 1H), 6,88 (d, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,67 (d, 1H), 6,49 (m, 2H), 4,26 (s, 2H), 4,18 (s, 4H), 4,16 (s, 2H), 2,81 (t, 2H), 2,55 (t, 2H). MS 466 (M-1)

P ř í k l a d 1 2 o

3-(3-{{(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-ylmethyl)(pyridin-2-sulfonyl)amino}methyl}fenyl)propionová kyselina

Stupeň A: Tvorba amidu

Methylester 3-(3-{{(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-ylmethyl)-(pyridin-2-sulfonyl)amino}methyl}fenyl)propionové kyseliny

Sloučenina uvedená v nadpisu stupně A se připraví způsobem popsaným ve stupni B příkladu 1 z methylesteru 3-(3-{{(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-ylmethyl)amino}methyl}fenyl)propionové kyseliny ze stupně A příkladu 12n a hydrochloridu pyridin-2-sulfonylchloridu z preparativního příkladu 47 za použití triethylaminu namísto N,N-diisopropylethylaminu. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,66 (m, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,15 - 6,91 (m, 4H),

6,68 - 6,54 (m, 3H), 4,45 (s, 2H), 4,36 (s, 2H), 4,19 (s, 4H), 3,68 (s, 3H), 2,82 (t, 2H), 2,53 (t, 2H). MS 483 (M+1)

Stupeň B: Hydrolyza esteru

3-(3-{{(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-ylmethyl)(pyridin-2-sulfonyl)amino}methyl}fenyl)propionová kyselina

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 1 stupni C z methylesteru 3-(3-{{(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-ylmethyl)(pyridin-2-sulfonyl)amino}methyl}fenyl)propionové kyseliny ze stupně A. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,65 (m, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,84 (m, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,12 (m, 1H), 7,02 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,65 (d, 1H), 6,55 (m, 2H), 4,43 (s, 2H), 4,33 (s, 2H), 4,17 (s, 4H), 2,81 (t, 2H), 2,56 (t, 2H). MS 467 (M-1)

P ř í k l a d 1 2 p

3-(3-{{(4-Chlorbenzensulfonyl)-(4-thiazol-2-ylbenzyl)amino}methyl}fenyl)propionová kyselina

Stupeň A: Tvorba amidu

Methylester 3-(3-{{(4-chlorbenzensulfonyl)-(4-thiazol-2-ylbenzyl)amino}methyl}fenyl)propionové kyseliny

Sloučenina uvedená v nadpisu stupně A se připraví způsobem popsaným ve stupni B příkladu 1 z methylesteru 3-(3-{{(4-thiazol-2-ylbenzylamino)methyl}fenyl)propionové kyseliny získaného ve stupni A příkladu 11e a 4-chlorbenzensulfonylchloridu z způsobem popsaným v příkladu 1 stupni B. Namísto N,N-diisopropylethylaminu se však použije triethylaminu. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,85 (d, 1H),

7,81 (d, 2H), 7,77 (d, 2H), 7,48 (d, 2H), 7,32 (d, 1H),
7,12 (m, 3H), 7,04 (d, 1H), 6,88 (d, 1H), 6,80 (s, 1H),
4,33 (s, 2H), 4,30 (s, 2H), 3,64 (s, 3H), 2,80 (t, 2H),
2,49 (t, 2H)

Stupeň B: Hydrolýza esteru

3-(3-{{(4-Chlorbenzensulfonyl)-(4-thiazol-2-ylbenzyl)amino}-
methyl}fenyl)propionová kyselina

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem
popsaným v příkladu 1 stupni C z methylesteru 3-(3-{{(4-
-chlorbenzensulfonyl)-(4-thiazol-2-ylbenzyl)amino}methyl}-
fenyl)propionové kyseliny získaného ve stupni A. ^1H NMR
(400 MHz, CDCl_3): δ 7,84 (d, 1H), 7,82 (dd, 2H), 7,68 (d,
2H), 7,51 (d, 2H), 7,34 (m, 1H), 7,13 - 7,01 (m, 4H), 6,92
(d, 1H), 6,74 (s, 1H), 4,33 (s, 2H), 4,27 (s, 2H), 2,78 (t,
2H), 2,49 (t, 2H)

P ř í k l a d 1 2 q

3-(3-{{Bifenyl-4-ylmethyl(pyridin-2-sulfonyl)amino}methyl}-
fenyl)propionová kyselina

Stupeň A: Tvorba amidu

Methylester 3-(3-{{Bifenyl-4-ylmethyl(pyridin-2-sulfonyl)-
amino}methyl}fenyl)propionové kyseliny

Sloučenina uvedená v nadpisu stupně B se připraví
způsobem popsaným ve stupni B příkladu 1 z methylesteru 3-
-(3-{{(bifenyl-4-ylmethyl)amino}methyl}fenyl)propionové
kyseliny ze stupně A příkladu 12m a hydrochloridu pyridin-
2-sulfonylchloridu z preparativního příkladu 47 za použití
triethylaminu namísto N,N-diisopropylethylaminu. ^1H NMR (400

MHz, CDCl₃): δ 8,65 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,83 (m, 1H), 7,51 (dd, 2H), 7,45 - 7,29 (m, 6H), 7,16 - 7,10 (m, 3H), 7,08 - 6,90 (m, 3H), 4,50 (s, 2H), 4,48 (s, 2H), 3,64 (s, 3H), 2,79 (t, 2H), 2,49 (t, 2H). MS 501 (M+1)

Stupeň B: Hydrolyza esteru

3-(3-[[Bifenyl-4-ylmethyl(pyridin-2-sulfonyl)amino]methyl]-fenyl)propionová kyselina

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 1 stupni C z methylesteru 3-(3-[[bifenyl-4-ylmethyl(pyridin-2-sulfonyl)amino]methyl]fenyl)propionové kyseliny ze stupně B. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,68 (m, 1H), 7,97 (m, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,53 (dd, 2H), 7,47 - 7,31 (m, 6H), 7,18 - 7,11 (m, 3H), 7,04 - 6,93 (m, 3H), 4,52 (s, 2H), 4,51 (s, 2H), 2,82 (t, 2H), 2,56 (t, 2H). MS 485 (M-1)

P ř í k l a d 1 2 r

3-{3-[(Bifenyl-4-ylmethylethansulfonylamino)methyl]fenyl}-propionová kyselina

Stupeň A: Tvorba amidu

Methylester 3-{3-[(bifenyl-4-ylmethylethansulfonylamino)methyl]fenyl}propionové kyseliny

Sloučenina uvedená v nadpisu stupně A se připraví způsobem popsaným ve stupni B příkladu 1 z methylesteru 3-{3-[(bifenyl-4-ylmethyl)amino]methyl}fenyl}propionové kyseliny ze stupně A příkladu 12m a methansulfonylchloridu za použití triethylaminu namísto N,N-diisopropylethylaminu. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,56 (m, 4H), 7,44 - 7,23 (m,

6H), 7,14 (m, 3H), 4,35 (s, 2H), 4,33 (s, 2H), 3,64 (s, 3H), 2,92 (t, 2H), 2,78 (s, 3H), 2,59 (t, 2H)

Stupeň B: Hydrolýza esteru

3-{3-[(Bifenyl-4-ylmethylethansulfonamino)methyl]fenyl}-
propionová kyselina

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 1 stupni C z methylesteru 3-{3-[(bifenyl-4-ylmethylethansulfonamino)methyl]fenyl}propionové kyseliny ze stupně A. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,57 (m, 4H), 7,45 - 7,24 (m, 6H), 7,15 (m, 3H), 4,36 (s, 2H), 4,34 (s, 2H), 2,94 (t, 2H), 2,79 (s, 3H), 2,66 (t, 2H). MS 422 (M-1)

P ř í k l a d 1 2 s

3-(3-{[(4-terc. Butylbenzyl)(pyridin-2-sulfonyl)amino]methyl}-
fenyl)propionová kyselina

Stupeň A: Reduktivní aminace

Methylester 3-{3-[(4-terc. Butylbenzylamino)methyl]fenyl}-
propionové kyseliny

Sloučenina uvedená v nadpisu stupně A se připraví z hydrochloridové soli methylesteru 3-(3-aminomethylfenyl)propionové kyseliny z preparativního příkladu 44 a 4-terc. butylbenzaldehydu způsobem popsaným v příkladu 1 stupni A. Imin se však připraví reakcí v methanolu během 3 hodin při teplotě zpětného toku. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,35 (m, 2H), 7,25 (m, 2H), 7,18 (m, 2H), 7,08 (d, 1H), 3,79 (s, 2H), 3,77 (s, 2H), 3,66 (s, 3H), 2,94 (t, 2H), 2,63 (t, 2H), 1,31 (s, 9H). MS 340 (M+1)

Stupeň B: Tvorba amidu

Methylester 3-(3-([(4-terc.butylbenzyl)(pyridin-2-sulfonyl)-amino]methyl)fenyl)propionové kyseliny

Sloučenina uvedená v nadpisu stupně B se připraví způsobem popsaným ve stupni B příkladu 1 z methylesteru 3-(3-[(4-terc.Butylbenzylamino)methyl]fenyl)propionové kyseliny ze stupně A a hydrochloridu pyridin-2-sulfonylchloridu z preparativního příkladu 47 za použití triethylaminu namísto N,N-diisopropylethylaminu. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,62 (m, 1H), 7,90 (m, 1H), 7,81 (m, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,17 (d, 2H), 7,09 (m, 1H), 6,99 (m, 3H), 6,92 (m, 2H), 4,48 (s, 2H), 4,43 (s, 2H), 3,65 (s, 3H), 2,80 (t, 2H), 2,51 (t, 2H), 1,24 (t, 9H). MS 481 (M+1)

Stupeň C: Hydrolýza esteru

3-(3-([(4-terc.Butylbenzyl)(pyridin-2-sulfonyl)amino]methyl)-fenyl)propionová kyselina

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 1 stupni C z methylesteru 3-(3-([(4-terc.butylbenzyl)(pyridin-2-sulfonyl)amino]methyl)-fenyl)propionové kyseliny ze stupně B. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,64 (m, 1H), 7,92 (m, 1H), 7,83 (m, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,19 (d, 2H), 7,12 (m, 1H), 7,02 (m, 3H), 6,94 (m, 2H), 4,48 (s, 2H), 4,43 (s, 2H), 2,82 (t, 2H), 2,57 (t, 2H), 1,26 (t, 9H). MS 465 (M-1)

P ř í k l a d 1 2 t

3-(3-([Benzensulfonyl-(4-terc.butylbenzyl)amino]methyl)-fenyl)propionová kyselina

Stupeň A: Tvorba amidu

Methylester 3-(3-([benzensulfonyl-(4-terc.butylbenzyl)-amino]methyl}fenyl)propionové kyseliny

Sloučenina uvedená v nadpisu stupně A se připraví způsobem popsaným ve stupni B příkladu 1 z methylesteru 3-{3-[(4-terc.butylbenzylamino)methyl]fenyl}propionové kyseliny ze stupně A příkladu 12s a benzensulfonylchloridu za použití triethylaminu namísto N,N-diisopropylethylaminu. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,81 (dd, 2H), 7,56 (m, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,19 (d, 2H), 7,10 (m, 1H), 7,01 (d, 1H), 6,94 (d, 2H), 6,86 (d, 1H), 6,79 (s, 1H), 4,28 (s, 2H), 4,26 (s, 2H), 3,65 (s, 3H), 2,79 (t, 2H), 2,49 (t, 2H), 1,25 (s, 9H). MS 480 (M+1)

Stupeň B: Hydrolyza esteru

3-(3-([Benzensulfonyl-(4-terc.butylbenzyl)amino]methyl}-fenyl)propionová kyselina

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 1 stupni C z methylesteru 3-(3-([benzensulfonyl-(4-terc.butylbenzyl)amino]methyl}fenyl)propionové kyseliny ze stupně A. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,82 (dd, 2H), 7,59 - 7,47 (m, 3H), 7,21 (d, 2H), 7,12 (m, 1H), 7,03 (d, 1H), 6,95 (d, 2H), 6,88 (d, 1H), 6,81 (s, 1H), 4,30 (s, 2H), 4,27 (s, 2H), 2,81 (t, 2H), 2,55 (t, 2H), 1,26 (s, 9H). MS 464 (M-1)

P ř í k l a d 1 2 u

3-{3-[(Benzensulfonylbenzofuran-2-ylmethylamino)methyl]-fenyl}propionová kyselina

Stupeň A: Reduktivní aminace

Methylester 3-(3-[[(benzofuran-2-ylmethyl)amino]methyl]-
propionové kyseliny

Sloučenina uvedená v nadpisu stupně B se připraví z hydrochloridové soli methylesteru 3-(3-aminomethylfenyl)-propionové kyseliny z preparativního příkladu 44 způsobem popsaným v příkladu 1 stupni A s tím rozdílem, že imin se připraví v methanolu během 3 hodin při teplotě zpětného toku. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,50 (dd, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,25 - 7,14 (m, 5H), 7,07 (d, 1H), 6,55 (d, 1H), 3,91 (s, 2H), 3,79 (s, 2H), 3,64 (s, 3H), 2,92 (t, 2H), 2,60 (t, 2H)

Stupeň B: Tvorba amidu

Methylester 3-(3-[[(benzensulfonylbenzofuran-2-ylmethyl-
amino)methyl]fenyl]propionové kyseliny

Sloučenina uvedená v nadpisu stupně B se připraví způsobem popsaným ve stupni B příkladu 1 z methylesteru 3-(3-[[(benzofuran-2-ylmethyl)amino]methyl]propionové kyseliny ze stupně A a benzensulfonylchloridu za použití triethylaminu namísto N,N-diisopropylethylaminu. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,83 (m, 2H), 7,52 - 7,42 (m, 3H), 7,26 - 7,09 (m, 8H), 6,39 (d, 1H), 4,46 (s, 2H), 4,39 (s, 2H), 3,68 (s, 3H), 2,88 (t, 2H), 2,57 (t, 2H)

Stupeň C: Hydrolyza esteru

3-(3-[[(Benzensulfonylbenzofuran-2-ylmethyloamino)methyl]-
fenyl]propionová kyselina

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 1 stupni C z methylesteru 3-(3-[(benz-sulfonylbenzofuran-2-ylmethylamino)methyl]fenyl)propionové kyseliny ze stupně B. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,81 (m, 2H), 7,51 - 7,37 (m, 3H), 7,25 - 7,06 (m, 8H), 6,36 (d, 1H), 4,43 (s, 2H), 4,37 (s, 2H), 2,86 (t, 2H), 2,58 (t, 2H). MS 448 (M-1)

P ř í k l a d 1 2 v

3-(3-[[Benzofuran-2-ylmethyl-(4-fluorbenz-sulfonyl)amino]-methyl]fenyl)propionová kyselina

Stupeň A: Tvorba amidu

Methylester 3-(3-[[benzofuran-2-ylmethyl-(4-fluorbenz-sulfonyl)amino]methyl]fenyl)propionové kyseliny

Sloučenina uvedená v nadpisu stupně A se připraví způsobem popsaným ve stupni B příkladu 1 z methylesteru 3-(3-[[benzofuran-2-ylmethyl]amino]methyl]fenyl)propionové kyseliny ze stupně A příkladu 12u a 4-fluorbenz-sulfonylchloridu za použití triethylaminu namísto N,N-diisopropylethylaminu. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,82 (m, 2H), 7,46 (m, 1H), 7,28 - 7,03 (m, 9H), 6,42 (s, 1H), 4,45 (s, 2H), 4,38 (s, 2H), 3,67 (s, 3H), 2,90 (t, 2H), 2,58 (t, 2H)

Stupeň B: Hydrolyza esteru

3-(3-[[Benzofuran-2-ylmethyl-(4-fluorbenz-sulfonyl)amino]-methyl]fenyl)propionová kyselina

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 1 stupni C z methylesteru 3-(3-[[benzofuran-2-ylmethyl-(4-fluorbenz-sulfonyl)amino]methyl]-

25.09.00

fenyl)propionové kyseliny ze stupně B. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,81 (m, 2H), 7,45 (m, 1H), 7,24 - 7,03 (m, 9H), 6,41 (s, 1H), 4,44 (s, 2H), 4,38 (s, 2H), 2,90 (t, 2H), 2,62 (t, 2H). MS 466 (M-1)

P ř í k l a d 1 2 w

3-(3-([(2,3-Dihydrobenzofuran-5-ylmethyl)methansulfonylamino]methyl)fenyl)propionová kyselina

Stupeň A: Reduktivní aminace

Methylester 3-(3-([(2,3-dihydrobenzofuran-5-ylmethyl)amino]methyl)fenyl)propionové kyseliny

Sloučenina uvedená v nadpisu stupně A se připraví z hydrochloridové soli methylesteru 3-(3-aminomethylfenyl)propionové kyseliny z preparativního příkladu 44 a 2,3-dihydrobenzofuran-5-karbaldehydu způsobem popsáným v příkladu 1 stupni A. Imin se však připravuje reakcí v methanolu při teplotě zpětného toku po dobu 3 hodin. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,23 (m, 4H), 7,07 (m, 2H), 6,73 (d, 1H), 4,54 (t, 2H), 3,77 (s, 2H), 3,71 (s, 2H), 3,66 (s, 3H), 3,18 (t, 2H), 2,94 (t, 2H), 2,63 (t, 2H). MS 326 (M+1)

Stupeň B: Tvorba amidu

Methylester 3-(3-([(2,3-dihydrobenzofuran-5-ylmethyl)methansulfonylamino]methyl)fenyl)propionové kyseliny

Sloučenina uvedená v nadpisu stupně B se připraví způsobem popsáným ve stupni B příkladu 1 z methylesteru 3-(3-([(2,3-dihydrobenzofuran-5-ylmethyl)amino]methyl)fenyl)propionové kyseliny ze stupně A a methansulfonylchloridu za použití triethylaminu namísto N,N-diisopropyl-

25.09.00

ethylaminu. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,27 (m, 2H), 7,14 (m, 3H), 6,98 (d, 1H), 6,73 (d, 1H), 4,57 (t, 2H), 4,29 (s, 2H), 4,24 (s, 2H), 3,66 (s, 3H), 3,19 (t, 2H), 2,94 (t, 2H), 2,75 (s, 3H), 2,61 (t, 2H)

Stupeň C: Hydrolyza esteru

3-(3-([(2,3-Dihydrobenzofuran-5-ylmethyl)methansulfonylamino]methyl)fenyl)propionová kyselina

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 1 stupni C z methylesteru 3-(3-([(2,3-dihydrobenzofuran-5-ylmethyl)methansulfonylamino]methyl)fenyl)propionové kyseliny ze stupně B. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,27 (m, 2H), 7,15 (m, 3H), 6,98 (d, 1H), 6,72 (d, 1H), 4,57 (t, 2H), 4,29 (s, 2H), 4,24 (s, 2H), 3,18 (t, 2H), 2,94 (t, 2H), 2,75 (s, 3H), 2,66 (t, 2H). MS 388 (M-1)

P ř í k l a d 1 2 x

3-(3-([Benzensulfonyl-(2,3-dihydrobenzofuran-5-ylmethyl)amino]methyl)fenyl)propionová kyselina

Stupeň A: Tvorba amidu

Methylester 3-(3-([bensensulfonyl-(2,3-dihydrobenzofuran-5-ylmethyl)amino]methyl)fenyl)propionové kyseliny

Sloučenina uvedená v nadpisu stupně A se připraví způsobem popsaným ve stupni B příkladu 1 z methylesteru 3-(3-([(2,3-dihydrobenzofuran-5-ylmethyl)amino]methyl)fenyl)propionové kyseliny ze stupně A příkladu 12w a benzensulfonylchloridu za použití triethylaminu namísto N,N-diisopropylethylaminu. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,82 (m, 2H), 7,58 - 7,47 (m, 3H), 7,10 (m, 1H), 7,00 (d, 1H), 6,89

(s, 1H), 6,85 (d, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,68 (d, 1H), 6,56 (d, 1H), 4,50 (t, 2H), 4,26 (s, 2H), 4,21 (s, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,06 (t, 2H), 2,78 (t, 2H), 2,47 (t, 2H)

Stupeň B: Hydrolýza esteru

3-(3-{{Benzensulfonyl-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl-methyl)amino)methyl}fenyl)propionová kyselina

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 1 stupni C z methylesteru 3-(3-{{benzensulfonyl-(2,3-dihydrobenzofuran-5-ylmethyl)amino)methyl}fenyl)propionové kyseliny ze stupně A. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,82 (dd, 2H), 7,59 - 7,47 (m, 3H), 7,11 (m, 1H), 7,02 (d, 1H), 6,88 (m, 2H), 6,73 (s, 1H), 6,68 (m, 1H), 6,56 (d, 1H), 4,50 (t, 2H), 4,26 (s, 2H), 4,21 (s, 2H), 3,06 (t, 2H), 2,78 (t, 2H), 2,52 (t, 2H). MS 450 (M-1)

P ř í k l a d 1 2 y

3-(3-{{(2,3-Dihydrobenzofuran-5-ylmethyl)-(4-fluorbenzensulfonyl)amino)methyl}fenyl)propionová kyselina

Stupeň A: Tvorba amidu

Methylester 3-(3-{{(2,3-dihydrobenzofuran-5-ylmethyl)-(4-fluorbenzensulfonyl)amino)methyl}fenyl)propionové kyseliny

Sloučenina uvedená v nadpisu stupně A se připraví způsobem popsaným ve stupni A příkladu 1 z methylesteru 3-(3-{{(2,3-dihydrobenzofuran-5-ylmethyl)amino)methyl}fenyl)propionové kyseliny ze stupně A příkladu 12w a 4-fluorbenzensulfonylchloridu za použití triethylaminu namísto N,N-diisopropylethylaminu. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ

25.09.00

7,79 (m, 2H), 7,14 (m, 3H), 7,03 (d, 1H), 6,88 (m, 2H),
6,79 (s, 1H), 6,71 (d, 1H), 6,58 (d, 1H), 4,51 (t, 2H),
4,25 (s, 2H), 4,21 (s, 2H), 3,64 (s, 3H), 3,08 (t, 2H),
2,80 (t, 2H), 2,50 (t, 2H)

Stupeň B: Hydrolyza esteru

3-(3-([(2,3-Dihydrobenzofuran-5-ylmethyl)-(4-fluorbenzen-
sulfonyl)amino]methyl)fenyl)propionová kyselina

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem
popsaným v příkladu 1 stupni C z methylesteru 3-(3-
-([(2,3-dihydrobenzofuran-5-ylmethyl)-(4-fluorbenzensulfo-
nyl)amino]methyl)fenyl)propionové kyseliny ze stupně B.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,79 (m, 2H), 7,14 (m, 3H), 7,03
(d, 1H), 6,89 (m, 2H), 6,79 (s, 1H), 6,70 (d, 1H), 6,58 (d,
1H), 4,51 (t, 2H), 4,25 (s, 2H), 4,20 (s, 2H), 3,07 (t,
2H), 2,81 (t, 2H), 2,55 (t, 2H). MS 468 (M-1)

P ř í k l a d 1 2 z

3-(3-([Benzensulfonyl-(4-isobutylbenzyl)amino]methyl)-
fenyl)propionová kyselina

Stupeň A: Reduktivní aminace

Methylester 3-{3-[(4-Isobutylbenzylamino)methyl]fenyl}-
propionové kyseliny

Roztok hydrochloridové soli methylesteru 3-(3-ami-
nomethylfenyl)propionové kyseliny (400 mg, 1,74 mmol), 4-
-isobutylbenzaldehydu (311 mg, 1,91 mmol) a triethylaminu
(0,26 ml, 1,91 mmol) v dichlormethanu (4 ml) se 4 hodiny
míchá při teplotě místnosti a přidá se k němu triacetoxy-
borhydrid sodný (590 mg, 2,78 mmol). Reakční směs se 20

hodin míchá a přidá se k ní vodný hydrogenuhlíčan sodný. Vodný roztok se promyje dichlormethanem. Organický roztok se vysuší síranem hořečnatým, přefiltruje a filtrát se zkoncentruje. Po mžikové chromatografii za použití 65% ethylacetátu v hexanech, jako elučního činidla, se získá sloučenina uvedená v nadpisu stupně A (178 mg). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,26 - 7,04 (m, 8H), 3,77 (s, 2H), 3,75 (s, 2H), 3,63 (s, 3H), 2,91 (t, 2H), 2,60 (t, 2H), 2,41 (d, 2H), 1,80 (m, 1H), 0,85 (m, 6H). MS 340 (M+1)

Stupeň B: Tvorba amidu

Methylester 3-(3-[[benzensulfonyl-(4-isobutylbenzyl)amino]methyl]fenyl)propionové kyseliny

Sloučenina uvedená v nadpisu stupně B se připraví způsobem popsáným ve stupni A příkladu 1 z methylesteru 3-(3-[(4-Isobutylbenzylamino)methyl]fenyl)propionové kyseliny ze stupně A a benzensulfonylchloridu za použití triethylaminu namísto N,N-diisopropylethylaminu. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,83 (dd, 2H), 7,57 (m, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,11 (m, 1H), 7,03 - 6,86 (m, 6H), 6,79 (s, 1H), 4,29 (s, 2H), 4,28 (s, 2H), 3,67 (s, 3H), 2,80 (t, 2H), 2,50 (t, 2H), 2,40 (d, 2H), 1,80 (m, 1H), 0,86 (m, 6H). MS 480 (M+1)

Stupeň C: Hydrolyza esteru

3-(3-[[Benzensulfonyl-(4-isobutylbenzyl)amino]methyl]fenyl)propionová kyselina

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsáným v příkladu 1 stupni C z methylesteru 3-(3-[[benzensulfonyl-(4-isobutylbenzyl)amino]methyl]fenyl)propionové kyseliny ze stupně B. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,82 (d, 2H), 7,58 - 7,46 (m, 3H), 7,10 (m, 1H), 7,02 - 6,84 (m,

6H), 6,78 (s, 1H), 4,27 (s, 2H), 4,26 (s, 2H), 2,79 (t, 2H), 2,53 (t, 2H), 2,38 (d, 2H), 1,77 (m, 1H), 0,84 (m, 6H). MS 464 (M-1)

P ř í k l a d y 1 3 a a ž 1 3 z
a 1 4 a a ž 1 4 e

Sloučeniny z příkladů 13a až 13z a 14a až 14e se připraví s vhodných výchozích látek podobným způsobem, jaký je popsán v příkladu 3. Odlišnosti od tohoto způsobu (reakční doba, teplota a reakční činidla) jsou uvedeny u jednotlivých příkladů.

P ř í k l a d 1 3 a

Hydrochloridová sůl (3-[[benzensulfonyl-(4-pyrazol-1-ylbenzyl)amino]methyl]fenoxy)octové kyseliny

Stupeň A: Reduktivní aminace

terc. Butylester {3-[(4-pyrazol-1-ylbenzylamino)methyl]fenoxy}octové kyseliny

Sloučenina uvedená v nadpisu stupně A se připraví z terc. butylesteru (3-aminomethylfenoxy)octové kyseliny z preparativního příkladu 20 a 4-pyrazol-1-ylbenzaldehydu z preparativního příkladu 42 za použití postupu popsaného v příkladu 3 stupně A, avšak bez použití triethylaminu. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,90 (m, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,63 (d, 2H), 7,41 (d, 2H), 7,23 (m, 1H), 6,94 (m, 2H), 6,78 (dd, 1H), 6,44 (dd, 1H), 4,51 (s, 2H), 3,81 (s, 2H), 3,77 (s, 2H), 1,47 (s, 9H). MS 394 (M+1)

Stupeň B: Tvorba amidu

25.09.00

terc. Butylester (3-[[benzensulfonyl-(4-pyrazol-1-ylbenzyl)-
amino]methyl]fenoxy)octové kyseliny

Sloučenina uvedená v nadpisu stupně B se připraví z terc. butylesteru (3-[[4-pyrazol-1-ylbenzylamino]methyl]-fenoxy)octové kyseliny ze stupně A a benzensulfonylchloridu způsobem popsáným v příkladu 3 stupni B, přičemž reakce se provádí po dobu 2 hodin. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,01 (d, 1H), 7,86 - 7,49 (m, 8H), 7,07 (m, 3H), 6,73 (m, 1H), 6,60 (d, 1H), 6,56 (s, 1H), 6,42 (m, 1H), 4,33 (s, 2H), 4,32 (s, 2H), 4,27 (s, 2H), 1,46 (s, 9H). MS 534 (M+1)

Stupeň C: Hydrolýza esteru

Hydrochloridová sůl (3-[[benzensulfonyl-(4-pyrazol-1-ylbenzyl)amino]methyl]fenoxy)octové kyseliny

Způsobem popsáným v příkladu 3 stupni C se z terc. butylesteru (3-[[benzensulfonyl-(4-pyrazol-1-ylbenzyl)-amino]methyl]fenoxy)octové kyseliny ze stupně B získá trifluoracetátová sůl. Hydrochloridová sůl se připraví tak, že se trifluoracetátová sůl rozpustí v tetrahydrofuranu (2 ml), ke vzniklému roztoku se přidá 0,18 ml 1M chlorovodíku. Vzniklý roztok se zkoncentruje za sníženého tlaku a zbytek se azeotropicky odpaří s dichlormethanem (3x). Získá se sloučenina uvedená v nadpisu. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8,16 (d, 1H), 7,89 - 7,51 (m, 8H), 7,17 (d, 2H), 7,06 (t, 1H), 6,73 (dd, 1H), 6,67 (d, 1H), 6,59 (s, 1H), 6,52 (m, 1H), 4,46 (s, 2H), 4,34 (s, 2H), 4,29 (s, 2H), 1,46 (s, 9H). MS 476 (M-1)

P ř í k l a d 1 3 b

Hydrochloridová sůl (3-[[4-pyrazin-2-ylbenzyl](pyridin-3-sulfonyl)amino]methyl]fenoxy)octové kyseliny

25.09.00

Stupeň A: Reduktivní aminace

terc. Butylester {3-[(4-pyrazin-2-ylbenzylamino)methyl]-
fenoxy}octové kyseliny

Sloučenina uvedená v nadpisu stupně A se připraví z terc.butylesteru (3-aminomethylfenoxy)octové kyseliny z preparativního příkladu 20 a 4-pyrazin-2-ylbenzaldehydu z preparativního příkladu 27 za použití postupu popsaného v příkladu 3 stupni A, avšak bez použití triethylaminu. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 9,00 (s, 1H), 8,60 (m, 1H), 8,47 (d, 1H), 7,96 (d, 2H), 7,62 (m, 1H), 7,47 (d, 2H), 7,22 (m, 1H), 6,94 (m, 1H), 6,76 (dd, 1H), 4,50 (s, 2H), 3,85 (s, 2H), 3,78 (s, 2H), 1,46 (s, 9H). MS 406 (M+1)

Stupeň B: Tvorba amidu

terc. Butylester (3-[(4-pyrazin-2-ylbenzyl)(pyridin-3-sulfonyl)amino]methyl}fenoxy)octové kyseliny

Sloučenina uvedená v nadpisu stupně B se připraví z terc.butylesteru {3-[(4-pyrazin-2-ylbenzylamino)methyl]-fenoxy}octové kyseliny ze stupně A a hydrochloridu pyridin-3-sulfonylchloridu z preparativního příkladu 2 způsobem popsaným v příkladu 3 stupni B. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 9,05 (s, 1H), 8,97 (m, 1H), 8,78 (m, 1H), 8,60 (m, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,03 (m, 1H), 7,88 (m, 2H), 7,42 (m, 1H), 7,23 (m, 2H), 7,13 (m, 1H), 6,66 (m, 1H), 6,65 (m, 2H), 4,43 (s, 2H), 4,39 (s, 2H), 4,35 (s, 2H), 1,47 (s, 9H). MS 547 (M+1)

Stupeň C: Hydrolyza esteru

Hydrochloridová sůl (3-[(4-pyrazin-2-ylbenzyl)(pyridin-3-sulfonyl)amino]methyl}fenoxy)octové kyseliny

25.09.00

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 3 stupni C z terc.butylesteru (3-[[[4-pyrazin-2-ylbenzyl](pyridin-3-sulfonyl)amino]methyl}fenoxy)octové kyseliny ze stupně B. Hydrochloridová sůl se získá postupem popsaným ve stupni C příkladu 13a. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 9,25 (s, 1H), 9,16 (d, 1H), 9,00 (m, 2H), 8,87 (d, 1H), 8,66 (d, 1H), 8,17 (m, 1H), 8,04 (m, 2H), 7,45 (m, 2H), 7,10 (m, 1H), 6,81 (d, 1H), 6,73 (m, 2H), 4,60 (s, 2H), 4,55 (s, 2H), 4,50 (s, 2H). MS 489 (M-1)

P ř í k l a d 1 3 c

Trifluoracetátová sůl (3-[[[4-pyrazol-1-ylbenzyl](pyridin-2-sulfonyl)amino]methyl}fenoxy)octové kyseliny

Stupeň A: Tvorba amidu

terc.Butylester (3-[[[4-pyrazol-1-ylbenzyl](pyridin-2-sulfonyl)amino]methyl}fenoxy)octové kyseliny

Sloučenina uvedená v nadpisu stupně A se připraví z terc.butylesteru (3-[[[4-pyrazol-1-ylbenzylamino]methyl}fenoxy)octové kyseliny ze stupně A příkladu 13a a hydrochloridu pyridin-2-sulfonylchloridu z preparativního příkladu 47 způsobem popsaným v příkladu 3 stupni B, přičemž reakce se provádí po dobu 2 hodin. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,66 (m, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,85 (m, 2H), 7,68 (d, 1H), 7,49 (d, 2H), 7,45 (m, 1H), 7,16 (d, 2H), 7,08 (t, 1H), 6,70 (m, 3H), 6,43 (m, 1H), 4,49 (s, 2H), 4,44 (s, 2H), 4,38 (s, 2H), 1,46 (s, 9H). MS 535 (M+1)

Stupeň B: Hydrolýza esteru

Trifluoracetátová sůl (3-[[[4-pyrazol-1-ylbenzyl](pyridin-2-sulfonyl)amino]methyl}fenoxy)octové kyseliny

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 3 stupni C z terc.butylesteru(3-[[[4-pyrazol-1-ylbenzyl](pyridin-2-sulfonyl)amino]methyl}fenoxy)octové kyseliny ze stupně A. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8,68 (m, 1H), 8,15 (m, 1H), 7,96 (m, 2H), 7,68 (d, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,55 (d, 2H), 7,24 (d, 2H), 7,09 (t, 1H), 6,73 (m, 3H), 6,49 (m, 1H), 4,52 (s, 2H), 4,49 (s, 2H), 4,46 (s, 2H). MS 477 (M-1)

P ř í k l a d 1 3 d

Sodná sůl (3-[[Benzensulfonyl-(4-pyridin-2-ylbenzyl)amino]methyl}fenoxy)octové kyseliny

Stupeň A: Reduktivní aminace

terc.Butylester (3-[[[4-pyridin-2-ylbenzylamino]methyl}fenoxy]octové kyseliny

Sloučenina uvedená v nadpisu stupně A se připraví z terc.butylesteru (3-aminomethylfenoxy)octové kyseliny z preparativního příkladu 20 a pyridin-2-ylbenzaldehydu z preparativního příkladu 22 způsobem popsaným v příkladu 3 stupni A, avšak bez použití triethylaminu. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,67 (d, 1H), 7,94 (d, 2H), 7,72 (m, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,22 (m, 2H), 6,95 (m, 2H), 6,78 (dd, 1H), 4,51 (s, 2H), 3,84 (s, 2H), 3,78 (s, 2H), 1,47 (s, 9H). MS 405 (M+1)

Stupeň B: Tvorba amidu

terc.Butylester (3-[[[benzensulfonyl-(4-pyridin-2-ylbenzyl)amino]methyl}fenoxy]octové kyseliny

25.09.00

Sloučenina uvedená v nadpisu stupně B se připraví z terc.butylesteru {3-[(4-pyridin-2-ylbenzylamino)methyl]-fenoxy}octové kyseliny ze stupně A a benzensulfonylchloridu způsobem popsáným v příkladu 3 stupni B. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,67 (d, 1H), 7,86 (m, 4H), 7,77 - 7,51 (m, 5H), 7,24 (m, 1H), 7,11 (m, 3H), 6,76 (dd, 1H), 6,64 (d, 1H), 6,59 (d, 1H), 4,38 (s, 2H), 4,35 (s, 2H), 4,30 (s, 2H), 1,48 (s, 9H). MS 545 (M+1)

Stupeň C: Hydrolyza esteru

Sodná sůl (3-[[Benzensulfonyl-(4-pyridin-2-ylbenzyl)amino]-methyl]fenoxy)octové kyseliny

Titulní sloučenina se připraví způsobem popsáným v příkladu 3 stupni C z terc.butylesteru (3-[[benzensulfonyl-(4-pyridin-2-ylbenzyl)amino]methyl]fenoxy)octové kyseliny ze stupně B. Trifluoracetátová sůl se zředí ethylacetátem a vodou. Vodný roztok se hydroxidem sodným (1M) zalkalizuje na pH asi 11. Vodný roztok se ledovou kyselinou okyselí na pH asi 5 a promyje ethylacetátem (3x). Organický roztok se vysuší síranem hořečnatým, přefiltruje a filtrát se zkoncentruje. Zbytek se azeotropicky odpaří s toluenem, čímž se získá volná kyselina (128 mg). Volná kyselina se rozpustí ve směsi acetonu (4 ml), methanolu (4 ml) a vody (0,5 ml) a ke vzniklému roztoku se přidá hydrogenuhličitan sodný (22 mg, 0,258 mmol). Reakční směs se 24 hodin míchá a poté zkoncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se azeotropicky odpaří s ethanolem (3x) a chloroformem (1x). Získá se sloučenina uvedená v nadpisu (137 mg). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8,56 (dd, 1H), 7,89 - 7,76 (m, 6H), 7,65 - 7,56 (m, 3H), 7,33 (m, 1H), 7,21 (d, 2H), 7,05 (t, 1H), 6,74 (d, 1H), 6,63 (m, 2H), 4,40 (s, 2H), 4,31 (s, 2H), 4,21 (s, 2H). MS 487 (M-1)

25.09.00

P ř í k l a d 1 3 e

Sodná sůl (3-([benzensulfonyl-(4-pyridin-3-ylbenzyl)amino]-methyl}fenoxy)octové kyseliny

Stupeň A: Reduktivní aminace

terc.Butylester {3-[(4-pyridin-3-ylbenzylamino)methyl]-fenoxy}octové kyseliny

Sloučenina uvedená v nadpisu stupně A se připraví z terc.butylesteru (3-aminomethylfenoxy)octové kyseliny z preparativního příkladu 20 a 4-pyridin-3-ylbenzaldehydu z preparativního příkladu 23 způsobem popsaným v příkladu 3 stupni A, avšak bez použití triethylaminu. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,82 (d, 1H), 8,56 (m, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,53 (d, 2H), 7,45 (d, 2H), 7,34 (m, 1H), 7,24 (m, 1H), 6,96 (m, 2H), 6,78 (dd, 1H), 4,51 (s, 2H), 3,84 (s, 2H), 3,80 (s, 2H), 1,47 (s, 9H). MS 405 (M+1)

Stupeň B: Tvorba amidu

terc.Butylester (3-([benzensulfonyl-(4-pyridin-3-ylbenzyl)-amino]methyl}fenoxy)octové kyseliny

Sloučenina uvedená v nadpisu stupně B se připraví z terc.butylester {3-[(4-pyridin-3-ylbenzylamino)methyl]-fenoxy}octové kyseliny ze stupně A a benzensulfonylchloridu způsobem popsaným v příkladu 3 stupni B. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,80 (s, 1H), 8,59 (d, 1H), 7,89 (m, 3H), 7,60 (m, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,41 (m, 3H), 7,17 (d, 2H), 7,10 (t, 1H), 6,74 (m, 1H), 6,64 (d, 1H), 6,58 (d, 1H), 4,37 (s, 2H), 4,34 (s, 2H), 4,32 (s, 2H), 4,32 (s, 2H), 1,48 (s, 9H). MS 545 (M+1)

Stupeň C: Hydrolýza esteru

Sodná sůl (3-([benzensulfonyl-(4-pyridin-3-ylbenzyl)amino]-methyl}fenoxy)octové kyseliny

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 3 stupni C z terc.butylesteru (3-([benzensulfonyl-(4-pyridin-3-ylbenzyl)amino]methyl}fenoxy)octové kyseliny ze stupně B. Sodná sůl se získá postupem popsaným ve stupni C příkladu 13d. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8,74 (s, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,05 (dd, 1H), 7,88 (dd, 2H), 7,65 - 7,47 (m, 6H), 7,23 (d, 2H), 7,05 (t, 1H), 6,74 (d, 1H), 6,63 (d, 1H), 6,59 (s, 1H), 4,39 (s, 2H), 4,30 (s, 2H), 4,20 (s, 2H). MS 487 (M-1)

P ř í k l a d 1 3 f

Sodná sůl (3-([benzensulfonyl-(4-pyridin-4-ylbenzyl)amino]-methyl}fenoxy)octové kyseliny

Stupeň A: Reduktivní aminace

terc.Butylester (3-[(4-pyridin-4-ylbenzylamino)methyl]-fenoxy)octové kyseliny

Sloučenina uvedená v nadpisu stupně A se připraví z terc.butylesteru (3-aminomethylfenoxy)octové kyseliny z preparativního příkladu 20 a 4-pyridin-4-ylbenzaldehydu z preparativního příkladu 24 způsobem popsaným v příkladu 3 stupni A, avšak bez použití triethylaminu. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,63 (dd, 2H), 7,60 (dd, 2H), 7,47 (m, 4H), 7,24 (m, 1H), 6,96 (m, 2H), 6,78 (dd, 1H), 4,52 (s, 2H), 3,85 (s, 2H), 3,80 (s, 2H), 1,47 (s, 9H). MS 405 (M+1)

Stupeň B: Tvorba amidu

terc. Butylester (3-{{[benzensulfonyl-(4-pyridin-4-ylbenzyl)-amino]methyl}fenoxy)octové kyseliny

Sloučenina uvedená v nadpisu stupně B se připraví z terc. butylester (3-{{[4-pyridin-4-ylbenzylamino]methyl}fenoxy)octové kyseliny ze stupně A a benzensulfonylchloridu způsobem popsaným v příkladu 3 stupni B, přičemž reakce se provádí po dobu 3 hodin. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,63 (d, 2H), 7,86 (dd, 2H), 7,62 - 7,46 (m, 7H), 7,17 (d, 2H), 7,07 (t, 1H), 6,71 (dd, 1H), 6,60 (d, 1H), 6,54 (s, 1H), 4,35 (s, 2H), 4,32 (s, 2H), 4,29 (s, 2H), 1,46 (s, 9H). MS 545 (M+1)

Stupeň C: Hydrolýza esteru

Sodná sůl (3-{{[benzensulfonyl-(4-pyridin-4-ylbenzyl)amino]methyl}fenoxy)octové kyseliny

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 3 stupni C z terc. butylesteru (3-{{[benzensulfonyl-(4-pyridin-4-ylbenzyl)amino]methyl}fenoxy)octové kyseliny ze stupně B. Sodná sůl se získá postupem popsaným ve stupni C příkladu 13d. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8,56 (bs, 2H), 7,89 (d, 2H), 7,68 - 7,59 (m, 7H), 7,25 (d, 2H), 7,04 (t, 1H), 6,74 (d, 1H), 6,63 (d, 1H), 6,59 (s, 1H), 4,39 (s, 2H), 4,30 (s, 2H), 4,20 (s, 2H). MS 487 (M-1)

P ř í k l a d 1 3 g

Hydrochloridová sůl (3-{{[pyridin-3-sulfonyl](4-pyrimidin-5-ylbenzyl)amino]methyl}fenoxy)octové kyseliny

Stupeň A: Reduktivní aminace

25.09.00

terc. Butylester {3-[(4-pyrimidin-5-ylbenzylamino)methyl]-
fenoxy}octové kyseliny

Sloučenina uvedená v nadpisu stupně A se připraví z terc.butylesteru (3-aminomethylfenoxy)octové kyseliny z preparativního příkladu 20 a 4-pyridin-5-ylbenzaldehydu z preparativního příkladu 26 způsobem popsaným v příkladu 3 stupni A. Reakční doba pro tvorbu iminu je však 1,5 hodiny a nepoužívá se triethylaminu. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 9,18 (s, 1H), 8,93 (s, 2H), 7,65 (m, 1H), 7,48 (m, 3H), 7,24 (m, 1H), 6,94 (m, 2H), 6,77 (d, 1H), 4,51 (s, 2H), 3,85 (s, 2H), 3,79 (s, 2H), 1,46 (s, 9H). MS 406 (M+1)

Stupeň B: Tvorba amidu

terc. Butylester (3-[[pyridin-3-sulfonyl](4-pyrimidin-5-ylbenzyl)amino]methyl)fenoxy}octové kyseliny

Sloučenina uvedená v nadpisu stupně B se připraví z terc.butylesteru {3-[(4-pyrimidin-5-ylbenzylamino)methyl]-fenoxy}octové kyseliny ze stupně A a hydrochloridu pyridin-3-sulfonylchloridu z preparativního příkladu 2 způsobem popsaným v příkladu 3 stupni B. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 9,19 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,89 (s, 2H), 8,79 (dd, 1H), 8,06 (m, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,24 (m, 2H), 7,12 (t, 1H), 6,74 (dd, 1H), 6,66 (m, 2H), 4,42 (s, 2H), 4,39 (s, 2H), 4,34 (s, 2H), 1,47 (s, 9H). MS 547 (M+1)

Stupeň C: Hydrolýza esteru

Hydrochloridová sůl (3-[[pyridin-3-sulfonyl](4-pyrimidin-5-ylbenzyl)amino]methyl)fenoxy}octové kyseliny

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 3 stupni C z terc.butylesteru (3-[[py-

ridin-3-sulfonyl)(4-pyrimidin-5-ylbenzyl)amino]methyl}fenoxy)octové kyseliny ze stupně B. Hydrochloridová sůl se získá postupem popsaným ve stupni C příkladu 13a. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 9,40 (s, 2H), 9,17 (m, 1H), 9,00 (m, 1H), 8,80 (m, 1H), 8,11 (m, 1H), 7,72 - 7,29 (m, 5H), 7,10 (m, 1H), 6,80 - 6,65 (m, 3H), 4,65 (s, 2H), 4,55 (s, 2H), 4,47 (s, 2H). MS 489 (M-1)

P ř í k l a d 1 3 h

Hydrochloridová sůl (3-([(4-pyrazol-1-ylbenzyl)(pyridin-3-sulfonyl)amino]methyl}fenoxy)octové kyseliny

Stupeň A: Reduktivní aminace

terc. Butylester (3-([(4-pyrazol-1-ylbenzylamino)methyl]fenoxy)octové kyseliny

Sloučenina uvedená v nadpisu stupně A se připraví z terc. butylesteru (3-aminomethylfenoxy)octové kyseliny z preparativního příkladu 20 a 4-pyrazol-1-ylbenzaldehydu z preparativního příkladu 42 způsobem popsaným v příkladu 3 stupni A, avšak bez použití triethylaminu. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,89 (m, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,63 (d, 2H), 7,41 (d, 2H), 7,23 (m, 1H), 6,93 (m, 2H), 6,77 (dd, 1H), 6,44 (m, 1H), 4,50 (s, 2H), 3,81 (s, 2H), 3,77 (s, 2H), 1,47 (s, 9H). MS 394 (M+1)

Stupeň B: Tvorba amidu

terc. Butylester (3-([(4-pyrazol-1-ylbenzyl)(pyridin-3-sulfonyl)amino]methyl}fenoxy)octové kyseliny

Sloučenina uvedená v nadpisu stupně B se připraví z terc. butylesteru (3-([(4-pyrazol-1-ylbenzylamino)methyl]-

25.09.00

fenoxy)octové kyseliny ze stupně A a hydrochloridu pyridin-3-sulfonylchloridu z preparativního příkladu 2 způsobem popsaným v příkladu 3 stupni B, přičemž reakce se provádí po dobu 2 hodin. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 9,05 (s, 1H), 8,78 (d, 1H), 8,03 (dd, 1H), 7,88 (m, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,55 (d, 2H), 7,42 (m, 1H), 7,13 (m, 3H), 6,76 (d, 1H), 6,66 (m, 2H), 6,45 (m, 1H), 4,39 (s, 2H), 4,38 (s, 2H), 4,33 (s, 2H), 1,47 (s, 9H). MS 535 (M+1)

Stupeň C: Hydrolýza esteru

Hydrochloridová sůl (3-([(4-pyrazol-1-ylbenzyl)(pyridin-3-sulfonyl)amino]methyl)fenoxy)octové kyseliny

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 3 stupni C z terc.butylesteru (3-([(4-pyrazol-1-ylbenzyl)(pyridin-3-sulfonyl)amino]methyl)fenoxy)octové kyseliny ze stupně B. Hydrochloridová sůl se získá postupem popsaným ve stupni C příkladu 13a. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 9,15 (m, 1H), 9,02 (m, 1H), 8,88 (m, 1H), 8,26 (m, 1H), 8,18 (m, 1H), 7,82 (m, 1H), 7,63 (m, 2H), 7,39 (m, 2H), 7,12 (t, 1H), 6,82 - 6,72 (m, 3H), 6,58 (m, 1H), 4,63 (s, 2H), 4,62 (s, 2H), 4,49 (s, 2H). MS 477 (M-1)

P ř í k l a d 1 3 i

(3-([(4-Chlorbenzensulfonyl)-(4-thiazol-2-ylbenzyl)amino]-methyl)fenoxy)octová kyselina

Stupeň A: Reduktivní aminace

terc.Butylester (3-[(4-thiazol-2-ylbenzylamino)methyl]-fenoxy)octové kyseliny

Sloučenina uvedená v nadpisu stupně A se připraví z terc.butylesteru (3-aminomethylfenoxy)octové kyseliny z preparativního příkladu 20 a 4-thiazol-2-ylbenzaldehydu z preparativního příkladu 25 způsobem popsaným v příkladu 3 stupni A, avšak bez použití triethylaminu. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,90 (d, 2H), 7,82 (d, 1H), 7,39 (d, 2H), 7,28 (d, 1H), 7,22 (m, 1H), 6,92 (m, 2H), 6,77 (m, 1H), 4,50 (s, 2H), 3,80 (s, 2H), 3,76 (s, 2H), 1,46 (s, 9H). MS 411 (M+1)

Stupeň B: Tvorba amidu

terc.Butylester (3-([(4-chlorbenzensulfonyl)-(4-thiazol-2-ylbenzyl)amino]methyl)fenoxy)octové kyseliny

Sloučenina uvedená v nadpisu stupně B se připraví z terc.butylesteru (3-[(4-thiazol-2-ylbenzylamino)methyl]fenoxy)octové kyseliny ze stupně A a 4-chlorbenzensulfonylchloridu způsobem popsaným v příkladu 3 stupni B. Reakce se však provádí po dobu 96 hodin. MS 584 (M+1)

Stupeň C: Hydrolýza esteru

(3-([(4-Chlorbenzensulfonyl)-(4-thiazol-2-ylbenzyl)amino]methyl)fenoxy)octová kyselina

K terc.butylesteru (3-([(4-chlorbenzensulfonyl)-(4-thiazol-2-ylbenzyl)amino]methyl)fenoxy)octové kyseliny (48 mg) ze stupně B se při teplotě místnosti během 24 hodin přidá chlorovodík v dioxanu (4M, 3 ml). Reakční směs se zkoncentruje za sníženého tlaku a zbytek se azeotropicky odpaří s dichlormethanem. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu (32 mg). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,20 - 6,80 (m, 11H), 6,75 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,38 (s, 1H), 4,50 (s, 2H), 4,23 (s, 2H), 4,16 (s, 2H). MS 526 (M-1)

P ř í k l a d 1 3 j

Hydrochloridová sůl (3-{{benzensulfonyl-(4-pyrazin-2-yl-benzyl)amino]methyl}fenoxy)octové kyseliny

Stupeň A: Tvorba amidu

terc.Butylester (3-{{benzensulfonyl-(4-pyrazin-2-ylbenzyl)-amino]methyl}fenoxy)octové kyseliny

Sloučenina uvedená v nadpisu stupně A se připraví z terc.butylesteru (3-[(4-pyrazin-2-ylbenzylamino)methyl]-fenoxy)octové kyseliny ze stupně A příkladu 13b a benzensulfonylchloridu způsobem popsáným v příkladu 3 stupni B. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,97 (s, 1H), 8,60 (m, 1H), 8,49 (m, 1H), 7,87 (m, 4H), 7,61 - 7,51 (m, 3H), 7,26 - 7,08 (m, 3H), 6,75 (m, 1H), 6,63 (m, 1H), 6,58 (m, 1H), 4,38 (s, 2H), 4,34 (s, 2H), 4,31 (s, 2H), 1,47 (s, 9H). MS 546 (M+1)

Stupeň B: Hydrolýza esteru

Hydrochloridová sůl (3-{{benzensulfonyl-(4-pyrazin-2-yl-benzyl)amino]methyl}fenoxy)octové kyseliny

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsáným v příkladu 3 stupni C z terc.butylesteru (3-{{benzensulfonyl-(4-pyrazin-2-ylbenzyl)amino]methyl}fenoxy)-octové kyseliny ze stupně A. Hydrochloridová sůl se získá postupem popsáným ve stupni C příkladu 13a. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 9,18 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 7,91 (m, 4H), 7,69 - 7,58 (m, 3H), 7,26 (m, 2H), 7,05 (m, 1H), 6,69 (m, 2H), 6,57 (m, 1H), 4,48 (s, 2H), 4,38 (s, 2H), 4,30 (s, 2H). MS 488 (M-1)

P ř í k l a d 1 3 k

Hydrochloridová sůl (3-{{{(1-methyl-1H-imidazol-4-sulfonyl)-
-(4-pyrazol-1-ylbenzyl)amino}methyl}fenoxy)octové kyseliny

Stupeň A: Tvorba amidu

terc. Butylester (3-{{{(1-methyl-1H-imidazol-4-sulfonyl)-
-(4-pyrazol-1-ylbenzyl)amino}methyl}fenoxy)octové kyseliny

Sloučenina uvedená v nadpisu stupně A se připraví z terc. butylesteru {3-[(4-pyrazol-1-ylbenzylamino)methyl]-fenoxy}octové kyseliny ze stupně A příkladu 13h a 1-methyl-1H-imidazol-4-sulfonylchloridu způsobem popsáným v příkladu 3 stupni B. Reakce se provádí po dobu 2 hodin. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,87 (d, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,52 (d, 2H), 7,48 (d, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,23 (d, 2H), 7,10 (t, 1H), 6,73 (m, 3H), 6,42 (m, 1H), 4,41 (s, 4H), 4,36 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 1,46 (s, 9H). MS 538 (M+1)

Stupeň B: Hydrolýza esteru

Hydrochloridová sůl (3-{{{(1-methyl-1H-imidazol-4-sulfonyl)-
-(4-pyrazol-1-ylbenzyl)amino}methyl}fenoxy)octové kyseliny

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsáným v příkladu 3 stupni C z terc. butylesteru (3-{{{(1-methyl-1H-imidazol-4-sulfonyl)-(4-pyrazol-1-ylbenzyl)amino}methyl}fenoxy)octové kyseliny ze stupně B. Hydrochloridová sůl se získá postupem popsáným ve stupni C příkladu 13a. MS 480 (M-1).

P ř í k l a d 1 3 1

Hydrochloridová sůl (3-{{benzensulfonyl-(4-imidazol-1-yl-benzyl)amino}methyl}fenoxy)octové kyseliny

Stupeň A: Redutivní aminace

terc.Butylester {3-[(4-imidazol-1-ylbenzylamino)methyl]-fenoxy}octové kyseliny

Sloučenina uvedená v nadpisu stupně A se připraví z terc.butylesteru (3-aminomethylfenoxy)octové kyseliny z preparativního příkladu 20 a 4-imidazol-1-ylbenzaldehydu z preparativního příkladu 43 způsobem popsáním v příkladu 3 stupni A, avšak bez použití triethylaminu. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,78 (s, 1H), 7,40 (d, 2H), 7,28 (d, 2H), 7,22 (m, 2H), 7,13 (m, 1H), 6,89 (m, 2H), 6,73 (m, 1H), 4,47 (s, 2H), 3,78 (s, 2H), 3,74 (s, 2H), 1,43 (s, 9H). MS 394 (M+1)

Stupeň B: Tvorba amidu

terc.Butylester (3-{{benzensulfonyl-(4-imidazol-1-yl-benzyl)amino}methyl}fenoxy)octové kyseliny

Sloučenina uvedená v nadpisu stupně B se připraví z terc.butylesteru {3-[(4-imidazol-1-ylbenzylamino)methyl]-fenoxy}octové kyseliny ze stupně A a benzensulfonylchloridu způsobem popsáním v příkladu 3 stupni B. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,86 (m, 3H), 7,62 - 7,52 (m, 3H), 7,22 (m, 6H), 7,15 (t, 1H), 6,71 (d, 1H), 6,61 (d, 1H), 6,56 (s, 1). MS 534 (M+1)

Stupeň C: Hydrolýza esteru

Hydrochloridová sůl (3-{{[benzensulfonyl-(4-imidazol-1-ylbenzyl)amino]methyl}fenoxy)octové kyseliny

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 3 stupni C z terc.butylesteru (3-{{[benzensulfonyl-(4-imidazol-1-ylbenzyl)amino]methyl}fenoxy)-octové kyseliny ze stupni B. Hydrochloridová sůl se získá postupem popsaným ve stupni C příkladu 13a. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 9,67 (s, 1H), 7,91 (d, 2H), 7,67 - 7,59 (m, 3H), 7,46 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,27 - 7,18 (m, 4H), 6,85 (t, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,67 (d, 1H), 6,34 (dd, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,36 (s, 2H), 4,26 (s, 2H). MS 476 (M-1)

P ř í k l a d 1 3 m

Hydrochloridová sůl (3-{{[(4-imidazol-1-ylbenzyl)(pyridin-3-sulfonyl)amino]methyl}fenoxy)octové kyseliny

Stupeň A: Tvorba amidu

terc.Butylester (3-{{[(4-imidazol-1-ylbenzyl)(pyridin-3-sulfonyl)amino]methyl}fenoxy)octové kyseliny

Sloučenina uvedená v nadpisu stupně A se připraví z terc.butylesteru (3-{{[(4-imidazol-1-ylbenzylamino)methyl]fenoxy}octové kyseliny ze stupně A příkladu 131 a hydrochloridu pyridin-3-sulfonylchloridu z preparativního příkladu 2 způsobem popsaným v příkladu 3 stupni B. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 9,04 (d, 1H), 8,80 (dd, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,44 (dd, 1H), 7,22 (m, 6H), 7,11 (t, 1H), 6,73 (dd, 1H), 6,64 (m, 2H), 4,39 (s, 2H), 4,38 (s, 2H), 4,32 (s, 2H), 1,47 (s, 9H)

Stupeň B: Hydrolýza esteru

Hydrochloridová sůl (3-[[[4-imidazol-1-ylbenzyl](pyridin-3-sulfonyl)amino]methyl]fenoxy)octové kyseliny

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 3 stupni C z terc.butylesteru (3-[[[4-imidazol-1-ylbenzyl](pyridin-3-sulfonyl)amino]methyl]fenoxy)octové kyseliny ze stupně A. Hydrochloridová sůl se získá postupem popsaným ve stupni C příkladu 13a. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, zvolené píky): δ 4,67 (s, 2H), 4,58 (s, 2H), 4,48 (s, 2H). MS 477 (M+1)

P ř í k l a d 1 3 n

Hydrochloridová sůl (3-[[[4-pyrazol-1-ylbenzyl](thiofen-2-sulfonyl)amino]methyl]fenoxy)octové kyseliny

Stupeň A: Tvorba amidu

terc.Butylester (3-[[[4-pyrazol-1-ylbenzyl](thiofen-2-sulfonyl)amino]methyl]fenoxy)octové kyseliny

K roztoku terc.butylesteru {3-[(4-pyrazol-1-ylbenzylamino)methyl]fenoxy}octové kyseliny (78,9 mg, 0,200 mmol) ze stupně A příkladu 13a, triethylaminu (44,6 mg, 0,221 mmol) a dichlorethanu (10 ml) se přidá thiofen-2-sulfonylchlorid (40,3 mg, 0,221 mmol). Reakční směs se 24 hodin míchá a přidá se k ní další triethylamin (0,221 mmol) a thiofen-2-sulfonylchlorid (40,3 mg, 0,221 mmol). Vzniklá směs se 24 hodin míchá při teplotě místnosti, 24 hodin zahřívá ke zpětnému toku a ochladí na teplotu místnosti. Organický roztok se promyje postupně 5,5% kyselinou chlorovodíkovou, vodou, nasyceným hydrogenuhlíčitanem sodným a vodným chloridem sodným. Organický roztok se vysuší síranem hořečnatým, přefiltruje a filtrát se zkoncentruje. Po mžikové chromatografii za použití směsi chloroformu a

methanolu v poměru 99 : 1, jako elučního činidla, se získá sloučenina uvedená v nadpisu stupně A (58 mg). MS 539 (M+1)

Stupeň B: Hydrolýza esteru

Hydrochloridová sůl (3-{[(4-pyrazol-1-ylbenzyl)(thiofen-2-sulfonyl)amino]methyl}fenoxy)octové kyseliny

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 13i stupni C z terc.butylesteru (3-{[(4-pyrazol-1-ylbenzyl)(thiofen-2-sulfonyl)amino]methyl}-fenoxy)octové kyseliny ze stupně A. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,22 - 6,80 (m, 10H), 6,72 (m, 2H), 6,64 (s, 1H), 6,52 (s, 1H), 4,47 (s, 2H), 4,39 (s, 2H), 4,36 (s, 2H). MS 481 (M-1)

P ř í k l a d 1 3 o

Sodná sůl (3-{[benzensulfonyl-(4-pyrimidin-2-ylbenzyl)-amino]methyl}fenoxy)octové kyseliny

Stupeň A: Reduktivní aminace

terc.Butylester (3-{[(4-pyrimidin-2-ylbenzylamino)methyl]-fenoxy}octové kyseliny

Sloučenina uvedená v nadpisu stupně A se připraví z terc.butylesteru (3-aminomethylfenoxy)octové kyseliny z preparativního příkladu 20 a 4-pyrimidin-2-ylbenzaldehydu z preparativního příkladu 21 způsobem popsaným v příkladu 3 stupni A, avšak bez použití triethylaminu. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,89 (d, 2H), 8,38 (d, 2H), 7,46 (d, 2H), 7,23 (m, 1H), 7,17 (m, 1H), 6,95 (m, 2H), 6,78 (dd, 1H), 4,51 (s, 2H), 3,86 (s, 2H), 3,79 (s, 2H), 1,47 (s, 9H). MS 406 (M+1)

Stupeň B: Tvorba amidu

terc. Butylester (3-([benzensulfonyl-(4-pyrimidin-2-ylbenzyl)-amino]methyl}fenoxy)octové kyseliny

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví z terc.-butylesteru (3-[(4-pyrimidin-2-ylbenzylamino)methyl]-fenoxy)octové kyseliny ze stupně A a benzensulfonylchloridu způsobem popsaným v příkladu 3 stupni B. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,78 (dd, 2H), 8,27 (d, 2H), 7,87 (m, 2H), 7,59 - 7,50 (m, 3H), 7,18 (m, 1H), 7,11 (m, 3H), 6,75 (d, 1H), 6,64 (d, 1H), 6,59 (s, 1H), 4,39 (s, 2H), 4,35 (s, 2H), 4,31 (s, 2H), 1,48 (s, 9H). MS 546 (M+1)

Stupeň C: Hydrolyza esteru

Sodná sůl (3-([benzensulfonyl-(4-pyrimidin-2-ylbenzyl)-amino]methyl}fenoxy)octové kyseliny

Způsobem popsaným v příkladu 3 stupni C se z terc.-butylesteru (3-([benzensulfonyl-(4-pyrimidin-2-ylbenzyl)-amino]methyl}fenoxy)octové kyseliny ze stupně B připraví trifluoracetátová sůl. Sodná sůl se získá postupem podle příkladu 13d stupně C za použití methanolu (5 ml) a vody (1 ml), jako rozpouštědla. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8,80 (d, 2H), 8,23 (d, 2H), 7,89 (m, 2H), 7,67 - 7,56 (m, 3H), 7,32 (m, 1H), 7,21 (d, 2H), 7,06 (m, 1H), 6,75 (dd, 1H), 6,63 (m, 2H), 4,41 (s, 2H), 4,32 (s, 2H), 4,21 (s, 2H). MS 488 (M-1)

P ř í k l a d 1 3 p

Hydrochloridová sůl (3-([(5-pyridin-2-ylthiofen-2-sulfonyl)-(4-thiazol-2-ylbenzyl)amino]methyl}fenoxy)octové kyseliny

Stupeň A: Tvorba amidu

terc. Butylester (3-[[[(5-pyridin-2-ylthiofen-2-sulfonyl)-(4-thiazol-2-ylbenzyl)amino]methyl]fenoxy]octové kyseliny

K roztoku terc. butylesteru (3-[(4-thiazol-2-ylbenzylamino)methyl]fenoxy]octové kyseliny (111 mg, 0,270 mmol) ze stupně A příkladu 13i, triethylaminu (120 mg, 1,19 mmol) a dichlorethanu (10 ml) se přidá 5-pyridin-2-ylthiofen-2-sulfonylchlorid (77,2 mg, 0,297 mmol). Reakční směs se 72 hodin míchá a přidá se k ní další 5-pyridin-2-ylthiofen-2-sulfonylchlorid (38,5 mg). Reakční směs se míchá dalších 48 hodin. Organický roztok se promyje postupně 5,5% kyselinou chlorovodíkovou, vodou, nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a vodným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem hořečnatým, přefiltruje a filtrát se zkoncentruje. Po mžikové chromatografii za použití směsi chloroformu a methanolu v poměru 99 : 1, jako elučního činidla, se získá sloučenina uvedená v nadpisu stupně A (58 mg). MS 633 (M+1)

Stupeň B: Hydrolýza esteru

Hydrochloridová sůl (3-[[[(5-pyridin-2-ylthiofen-2-sulfonyl)-(4-thiazol-2-ylbenzyl)amino]methyl]fenoxy]octové kyseliny

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 13i stupni C z terc. butylesteru (3-[[[(5-pyridin-2-ylthiofen-2-sulfonyl)-(4-thiazol-2-ylbenzyl)amino]methyl]fenoxy]octové kyseliny ze stupně A. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,75 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,39 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 8,00 - 7,40 (m, 8H), 7,10 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 6,70 (s, 1H), 4,50 (s, 2H), 4,49 (s, 2H), 4,42 (s, 2H). MS 575 (M-1)

P ř í k l a d 1 3 q

Hydrochloridová sůl (3-[[[(3,5-dimethylisoxazol-4-sulfonyl)-(4-pyrimidin-2-ylbenzyl)amino]methyl]fenoxy]octové kyseliny

Stupeň A: Tvorba amidu

terc. Butylester (3-[[[(3,5-dimethylisoxazol-4-sulfonyl)-(4-pyrimidin-2-ylbenzyl)amino]methyl]fenoxy]octové kyseliny

K roztoku terc. butylesteru (3-[(4-pyrimidin-2-ylbenzylamino)methyl]fenoxy]octové kyseliny (83,3 mg, 0,2054 mmol) ze stupně A příkladu 13o v dichlormethanu se přidá triethylamin (0,94 ml, 0,68 mmol) a 3,5-dimethylisoxazol-4-sulfonylchlorid (44,2 mg, 0,226 mmol). Reakční směs se přes noc zahřívá ke zpětnému toku, ochladí na teplotu místnosti a přidá se k ní další triethylamin (0,94 ml) a 3,5-dimethylisoxazol-4-sulfonylchlorid (44 mg). Reakční směs se 72 hodin zahřívá ke zpětnému toku a ochladí na teplotu místnosti. Organický roztok se promyje postupně 5,5% vodnou kyselinou chlorovodíkovou, vodou, nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a vodným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem hořečnatým, přefiltruje a filtrát se zkoncentruje. Po mžikové chromatografii za použití směsi chloroformu a methanolu v poměru 99 : 1, jako elučního činidla, se získá sloučenina uvedená v nadpisu stupně A (61 mg). MS 565 (M+1)

Stupeň B: Hydrolýza esteru

Hydrochloridová sůl (3-[[[(3,5-dimethylisoxazol-4-sulfonyl)-(4-pyrimidin-2-ylbenzyl)amino]methyl]fenoxy]octové kyseliny

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 3 stupni C z terc. butylesteru (3-

-{[(3,5-dimethylisoxazol-4-sulfonyl)-(4-pyrimidin-2-ylbenzyl)amino]methyl}fenoxy)octové kyseliny ze stupně A.

Hydrochloridová sůl se získá reakcí trifluoracetátové soli s chlorovodíkem v dioxanu (4M) postupem popsáním ve stupni C příkladu 13i. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,92 (d, 1H, $J = 4,1$ Hz), 8,25 (d, 1H, $J = 2,9$ Hz), 7,55 - 6,71 (m, 8H), 6,62 (m, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,52 (s, 2H), 4,45 (s, 2H), 2,62 (s, 3H), 2,43 (s, 3H). MS 507 (M-1)

P ř í k l a d 1 3 r

Sodná sůl (3-{[(pyridin-2-sulfonyl)-(4-pyrimidin-2-ylbenzyl)amino]methyl}fenoxy)octové kyseliny

Stupeň A: Tvorba amidu

terc. Butylester (3-{[(pyridin-2-sulfonyl)-(4-pyrimidin-2-ylbenzyl)amino]methyl}fenoxy)octové kyseliny

Sloučenina uvedená v nadpisu stupně A se připraví z terc. butylesteru (3-{[(4-pyrimidin-2-ylbenzylamino)methyl]fenoxy)octové kyseliny ze stupně A preparativního příkladu 13o a hydrochloridu pyridin-2-sulfonylchloridu z preparativního příkladu 47 způsobem popsáním v příkladu 3 stupni B. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,78 (d, 2H), 8,67 (d, 1H), 8,26 (d, 2H), 7,96 (d, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,19 - 7,09 (m, 4H), 6,73 (m, 3H), 4,54 (s, 2H), 4,48 (s, 2H), 4,40 (s, 2H), 1,48 (s, 9H). MS 547 (M+1)

Stupeň B: Hydrolýza esteru

Sodná sůl (3-{[(pyridin-2-sulfonyl)-(4-pyrimidin-2-ylbenzyl)amino]methyl}fenoxy)octové kyseliny

Způsobem popsaným v příkladu 3 stupni C se z terc.-butylesteru (3-[[[(pyridin-2-sulfonyl)-(4-pyrimidin-2-ylbenzyl)amino]methyl]fenoxy]octové kyseliny ze stupně B připraví trifluoracetátová sůl. Sodná sůl se získá postupem podle příkladu 13d stupně C za použití methanolu (5 ml) a vody (1 ml), jako rozpouštědla. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8,79 (d, 2H), 8,65 (d, 1H), 8,23 (d, 2H), 7,96 (m, 2H), 7,56 (m, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,27 (d, 2H), 7,04 (m, 1H), 6,72 (d, 1H), 6,66 (m, 2H), 4,56 (s, 2H), 4,44 (s, 2H), 4,22 (s, 2H). MS 489 (M-1)

P ř í k l a d 1 3 s

(3-[[[(4-Thiazol-2-ylbenzyl)(thiofen-2-sulfonyl)amino]methyl]fenoxy]octová kyselina

Stupeň A: Tvorba amidu

terc.Butylester (3-[[[(4-thiazol-2-ylbenzyl)(thiofen-2-sulfonyl)amino]methyl]fenoxy]octové kyseliny

K roztoku terc.butylesteru (3-[(4-thiazol-2-ylbenzylamino)methyl]fenoxy]octové kyseliny (87,3 mg, 0,213 mmol) ze stupně A příkladu 13i, triethylaminu (47,3 mg, 0,234 mmol) a dichlorethanu (10 ml) se přidá thiofen-2-sulfonylchlorid (42,7 mg, 0,234 mmol). Reakční směs se 24 hodin míchá a přidá se k ní další triethylamin (0,234 mmol) a thiofen-2-sulfonylchlorid (42,7 mg, 0,234 mmol). Reakční směs se míchá dalších 24 hodin. Organický roztok se promyje postupně 5,5% kyselinou chlorovodíkovou, vodou, nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a vodným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem hořečnatým, přefiltruje a filtrát se zkoncentruje. Po mžikové chromatografii za použití směsi chloroformu a methanolu v poměru

99 : 1, jako elučního činidla, se získá sloučenina uvedená v nadpisu stupně A (63 mg). MS 556 (M+1)

Stupeň B: Hydrolýza esteru

(3-{{(4-Thiazol-2-ylbenzyl)(thiofen-2-sulfonyl)amino}-methyl}fenoxy)octová kyselina

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsáným v příkladu 13i stupni C z terc.butylesteru (3-{{(4-thiazol-2-ylbenzyl)(thiofen-2-sulfonyl)amino}methyl}-fenoxy)octové kyseliny ze stupně A. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,20 - 7,00 (m, 9H), 6,73 (m, 3H), 6,62 (s, 1H), 4,46 (s, 2H), 4,41 (s, 2H), 4,32 (s, 2H). MS 499 (M-1)

P ř í k l a d 1 3 t

Hydrochloridová sůl (3-{{(4-pyrazol-1-ylbenzyl)(pyrrolidin-1-karbonyl)amino}methyl}fenoxy)octové kyseliny

Stupeň A: Tvorba amidu

terc.Butylester (3-{{(4-pyrazol-1-ylbenzyl)(pyrrolidin-1-karbonyl)amino}methyl}fenoxy)octové kyseliny

Roztok terc.butylesteru {3-[(4-pyrazol-1-ylbenzylamino)methyl]fenoxy}octové kyseliny (15 mg, 0,038 mmol) ze stupně A příkladu 13a, pyrrolidin-1-karbonylchloridu (5 ekv.) a triethylaminu (5 ekv.) v dichlormethanu (1 až 2 ml) se míchá 72 hodin při teplotě místnosti, načež se k němu přidá další pyrrolidin-1-karbonylchlorid (5 ekv.) a triethylamin (5 ekv.). Reakční směs se 24 hodin míchá a přidá se k ní tris(2-aminoethyl)amin na polymerním nosiči. Reakční směs se 24 hodin míchá a poté se z ní za použití dichlormethanu, jako pomocného rozpouštědla, odfiltruje

pryskyřice. Organický roztok se promyje postupně 5,5% vodnou kyselinou chlorovodíkovou a nasyceným roztokem hydrogen-uhličitanu sodného a zkoncentruje. Zbytku se použije ve stupni B bez dalšího přečištění.

Stupeň B: Hydrolýza esteru

Hydrochloridová sůl (3-[[[4-pyrazol-1-ylbenzyl)(pyrrolidin-1-karbonyl)amino]methyl}fenoxy)octové kyseliny

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsáním v příkladu 13i stupni C z terc.butylesteru (3-[[[4-pyrazol-1-ylbenzyl)(pyrrolidin-1-karbonyl)amino]methyl}fenoxy)octové kyseliny ze stupně A. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,35 (s, 1H), 7,95 - 7,20 (m, 9H), 6,55 (s, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,39 (s, 2H), 4,33 (s, 2H), 3,42 (m, 4H), 1,82 (m, 4H). MS 433 (M-1)

P ř í k l a d 1 3 u

Hydrochloridová sůl (3-[[[4-chlorbenzensulfonyl)-(4-pyrazol-1-ylbenzyl)amino]methyl}fenoxy)octové kyseliny

Stupeň A: Tvorba amidu

terc.Butylester (3-[[[4-chlorbenzensulfonyl)-(4-pyrazol-1-ylbenzyl)amino]methyl}fenoxy)octové kyseliny

Roztok terc.butylesteru (3-[[[4-pyrazol-1-ylbenzylamino]methyl}fenoxy)octové kyseliny (15 mg, 0,038 mmol) ze stupně A příkladu 13a, 4-chlorbenzensulfonylchloridu (5 ekv.) a triethylaminu (5 ekv.) v dichlormethanu (1 až 2 ml) se míchá 72 hodin při teplotě místnosti, načež se k němu přidá další 4-chlorbenzensulfonylchlorid (5 ekv.) a triethylamin (5 ekv.). Reakční směs se 24 hodin míchá a

přidá se k ní tris(2-aminoethyl)amin na polymerním nosiči. Reakční směs se 24 hodin míchá a poté se z ní za použití dichlormethanu, jako pomocného rozpouštědla, odfiltruje pryskyřice. Organický roztok se promyje postupně 5,5% vodnou kyselinou chlorovodíkovou a nasyceným roztokem hydrogen-uhličitanu sodného a zkoncentruje. Zbytku se použije ve stupni B bez dalšího přečištění.

Stupeň B: Hydrolyza esteru

Hydrochloridová sůl (3-[[[(4-chlorbenzensulfonyl)-(4-pyrazol-1-ylbenzyl)amino]methyl}fenoxy)octové kyseliny

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 13i stupni C z terc.butylesteru (3-[[[(4-chlorbenzensulfonyl)-(4-pyrazol-1-ylbenzyl)amino]methyl}fenoxy)octové kyseliny ze stupně A. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,37 (s, 1H), 8,00 - 6,72 (m, 13H), 6,55 (s, 1H), 4,61 (s, 2H), 4,43 (s, 2H), 4,39 (s, 2H). MS 510 (M-1)

P ř í k l a d 1 3 v

Hydrochloridová sůl (3-[[[(4-pyrazol-1-ylbenzyl)(5-pyridin-2-ylthiofen-2-sulfonyl)amino]methyl}fenoxy)octové kyseliny

Stupeň A: Tvorba amidu

terc.Butylester (3-[[[(4-pyrazol-1-ylbenzyl)(5-pyridin-2-ylthiofen-2-sulfonyl)amino]methyl}fenoxy)octové kyseliny

Roztok terc.butylesteru {3-[(4-pyrazol-1-ylbenzyl-amino)methyl]fenoxy)octové kyseliny (15 mg, 0,038 mmol) ze stupně A příkladu 13a, 5-pyridin-2-ylthiofen-2-sulfonyl-chloridu (5 ekv.) a triethylaminu (5 ekv.) v dichlormethanu (1 až 2 ml) se míchá 72 hodin při teplotě místnosti, načež

se k němu přidá další 5-pyridin-2-ylthiofen-2-sulfonylchlorid (5 ekv.) a triethylamin (5 ekv.). Reakční směs se 24 hodin míchá a přidá se k ní tris(2-aminoethyl)amin na polymerním nosiči. Reakční směs se 24 hodin míchá a poté se z ní za použití dichlormethanu, jako pomocného rozpouštědla, odfiltruje pryskyřice. Organický roztok se promyje postupně 5,5% vodnou kyselinou chlorovodíkovou a nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a zkoncentruje. Zbytku se použije ve stupni B bez dalšího přečištění.

Stupeň B: Hydrolýza esteru

Hydrochloridová sůl (3-[[[(4-pyrazol-1-ylbenzyl)(5-pyridin-2-ylthiofen-2-sulfonyl)amino]methyl}fenoxy]octové kyseliny

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 13i stupni C z terc.butylesteru (3-[[[(4-pyrazol-1-ylbenzyl)(5-pyridin-2-ylthiofen-2-sulfonyl)amino]methyl}fenoxy]octové kyseliny ze stupně A. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,61 (s, 1H), 8,00 - 6,72 (m, 15H), 6,46 (s, 1H), 4,49 (s, 2H), 4,39 (s, 2H), 4,32 (s, 2H). MS 559 (M-1)

P ř í k l a d 1 3 w

(3-[[[(4-Methoxybenzensulfonyl)(4-thiazol-2-ylbenzyl)amino]methyl}fenoxy]octová kyselina

Stupeň A: Tvorba amidu

terc.Butylester (3-[[[(4-methoxybenzensulfonyl)(4-thiazol-2-ylbenzyl)amino]methyl}fenoxy]octové kyseliny

Připraví se zásobní roztok triethylaminu (0,515 ml) v dichlormethanu (80 ml). 2 ml tohoto roztoku se přidají k terc.butylesteru (3-[(4-thiazol-2-ylbenzylamino)methyl]-fenoxy)octové kyseliny (29,80 mg, 0,0726 mmol) ze stupně A příkladu 13i. Připraví se roztok 4-methoxybenzensulfonylchloridu (17 mg, 0,084 mmol) v dichlormethanu (1 ml) a dimethylformamidu (1 ml). 0,56 ml tohoto roztoku se přidá k reakční směsi. Reakční směs se 24 hodin míchá při teplotě místnosti a zředí vodnou kyselinou chlorovodíkovou (0,5M, 1 ml). Vodný roztok se promyje dichlormethanem (2x). Spojené organické roztoky se vysuší síranem sodným a zkoncentrují. Po přečištění vysokotlakou kapalinovou chromatografií s obrácenými fázemi za použití gradientu vody, acetonitrilu a 0,1 % trifluorooctové kyseliny, jako elučního rozpouštědla, se získá sloučenina uvedená v nadpisu stupně A (20,4 mg). MS 581 (M+1)

Stupeň B: Hydrolyza esteru

(3-[[[(4-Methoxybenzensulfonyl)(4-thiazol-2-ylbenzyl)amino]-methyl]fenoxy]octová kyselina

K roztoku terc.butylesteru (3-[[[(4-methoxybenzen-sulfonyl)(4-thiazol-2-ylbenzyl)amino]methyl]fenoxy]octové kyseliny ze stupně A v dichlormethanu (2 ml) se při 0°C přidá chladná trifluorooctová kyselina (1 ml). Reakční směs se 1 hodinu míchá při teplotě místnosti a poté zkoncentruje pod proudem dusíku, přidá se k ní další dichlormethan (1 ml) a výsledný roztok se zkoncentruje pod proudem dusíku. Tento postup se opakuje a zbytek se vysuší za vakua. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu (24,6 mg). MS 524 (M-1)

P ř í k l a d 1 3 x

(3-{[(5-Chlorthiofen-2-sulfonyl)-(4-thiazol-2-ylbenzyl)-
amino]methyl}fenoxy)octová kyselina

Stupeň A: Tvorba amidu

terc.Butylester (3-{[(5-chlorthiofen-2-sulfonyl)-(4-thiazol-
-2-ylbenzyl)amino]methyl}fenoxy)octové kyseliny

Sloučenina uvedená v nadpisu stupně A se připraví způsobem popsaným ve stupni A příkladu 13w z terc.butyl-
esteru {3-[(4-thiazol-2-ylbenzylamino)methyl]fenoxy}octové
kyseliny ze stupně A příkladu 13i a 5-chlorthiofen-2-sulfo-
nylchloridu s následujícími odchylkami: sulfonylchlorid se
rozpustí v dichlormethanu (1 ml) a 0,28 ml tohoto roztoku se
přidá k reakční směsi. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,03 (d,
1H), 7,79 (d, 2H), 7,43 (d, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,24 (m, 3H),
7,13 (m, 1H), 6,94 (d, 1H), 6,76 (m, 1H), 6,68 (m, 2H), 4,41
(s, 2H), 4,35 (s, 2H), 4,30 (s, 2H), 1,48 (s, 9H). MS 591
(M+)

Stupeň B: Hydrolýza esteru

(3-{[(5-Chlorthiofen-2-sulfonyl)-(4-thiazol-2-ylbenzyl)-
amino]methyl}fenoxy)octová kyselina

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem
popsaným ve stupni B příkladu 13w z terc.butylesteru (3-
-{[(5-chlorthiofen-2-sulfonyl)-(4-thiazol-2-ylbenzyl)ami-
no]methyl}fenoxy)octové kyseliny ze stupně A. MS 524 (M-1)

P ř í k l a d 1 3 y

(3-[[(3-Fluorbenzensulfonyl)-(4-thiazol-2-ylbenzyl)-
amino]methyl}fenoxy)octová kyselina

Stupeň A: Tvorba amidu

terc. Butylester (3-[[(3-fluorbenzensulfonyl)-(4-thiazol-
-2-ylbenzyl)amino]methyl}fenoxy)octové kyseliny

Sloučenina uvedená v nadpisu stupně A se připraví způsobem popsaným ve stupni A příkladu 13w z terc.butylesteru (3-[[(4-thiazol-2-ylbenzylamino)methyl}fenoxy)octové kyseliny ze stupně A příkladu 13i a 3-fluorbenzensulfonylchloridu s následujícími odchylkami: sulfonylchlorid se rozpustí v dichlormethanu (1 ml) a 0,28 ml tohoto roztoku se přidá k reakční směsi. MS 569 (M+1)

Stupeň B: Hydrolýza esteru

(3-[[(3-Fluorbenzensulfonyl)-(4-thiazol-2-ylbenzyl)-
amino]methyl}fenoxy)octová kyselina

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni B příkladu 13w z terc.butylesteru (3-[[(3-fluorbenzensulfonyl)-(4-thiazol-2-ylbenzyl)amino]-methyl}fenoxy)octové kyseliny ze stupně A. MS 524 (M-1)

P ř í k l a d 1 3 z

(3-[[(4-Methoxybenzensulfonyl)-(4-pyrazol-1-ylbenzyl)-
amino]methyl}fenoxy)octová kyselina

Stupeň A: Tvorba amidu

terc. Butylester (3-([(4-methoxybenzensulfonyl)-(4-pyrazol-1-ylbenzyl)amino]methyl}fenoxy)octové kyseliny

Sloučenina uvedená v nadpisu stupně A se připraví způsobem popsaným ve stupni A příkladu 13w z terc.butyl-esteru (3-[(4-pyrazol-1-ylbenzylamino)methyl]fenoxy)octové kyseliny ze stupně A příkladu 13a a 4-methoxybenzensulfonylchloridu. MS 564 (M+1)

Stupeň B: Hydrolýza esteru

(3-([(4-Methoxybenzensulfonyl)-(4-pyrazol-1-ylbenzyl)amino]methyl}fenoxy)octová kyselina

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni B příkladu 13w z terc.butylesteru (3-([(4-methoxybenzensulfonyl)-(4-pyrazol-1-ylbenzyl)amino]methyl}fenoxy)octové kyseliny ze stupně A. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8,14 (m, 1H), 7,81 (d, 2H), 7,68 (s, 1H), 7,54 (d, 2H), 7,19 (m, 2H), 7,09 (m, 3H), 6,72 (m, 2H), 6,60 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 4,47 (s, 2H), 4,32 (s, 2H), 4,28 (s, 2H), 3,87 (s, 3H). MS 507 (M-1)

P ř í k l a d 1 4 a

(3-([(5-Chlorthiofen-2-sulfonyl)-(4-pyrazol-1-ylbenzyl)amino]methyl}fenoxy)octová kyselina

Stupeň A: Tvorba amidu

terc. Butylester (3-([(5-chlorthiofen-2-sulfonyl)-(4-pyrazol-1-ylbenzyl)amino]methyl}fenoxy)octové kyseliny

Sloučenina uvedená v nadpisu stupně A se připraví způsobem popsaným ve stupni A příkladu 13w z terc.butyl-

esteru {3-[(4-pyrazol-1-ylbenzylamino)methyl]fenoxy}octové kyseliny ze stupně A příkladu 13a a 5-chlorthiofen-2-sulfonylchloridu s následujícími odchylkami: Sulfonylchlorid se rozpustí v dichlormethanu (1 ml) a 0,28 ml tohoto roztoku se přidá k reakční směsi. MS 574 (M+)

Stupeň B: Hydrolyza esteru

(3-[[[(5-Chlorthiofen-2-sulfonyl)-(4-pyrazol-1-ylbenzyl)-amino]methyl]fenoxy]octová kyselina

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni B příkladu 13w z terc.butylesteru (3-[[[(5-chlorthiofen-2-sulfonyl)-(4-pyrazol-1-ylbenzyl)amino]methyl]fenoxy]octové kyseliny ze stupně A. MS 517 (M-1)

P ř í k l a d 1 4 b

(3-[[[(3-Fluorbenzensulfonyl)-(4-pyrazol-1-ylbenzyl)-amino]methyl]fenoxy]octová kyselina

Stupeň A: Tvorba amidu

terc.Butylester (3-[[[(3-fluorbenzensulfonyl)-(4-pyrazol-1-ylbenzyl)amino]methyl]fenoxy]octové kyseliny

Sloučenina uvedená v nadpisu stupně A se připraví způsobem popsaným ve stupni A příkladu 13w z terc.butylesteru {3-[(4-pyrazol-1-ylbenzylamino)methyl]fenoxy}octové kyseliny ze stupně A příkladu 13a a 3-fluorbenzensulfonylchloridu s následujícími odchylkami: Sulfonylchlorid se rozpustí v dichlormethanu (1 ml) a 0,28 ml tohoto roztoku se přidá k reakční směsi. MS 552 (M+1)

Stupeň B: Hydrolyza esteru

25.09.00

(3-([(3-Fluorbenzensulfonyl)-(4-pyrazol-1-ylbenzyl)-
amino]methyl}fenoxy)octová kyselina

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem
popsaným ve stupni B příkladu 13w z terc.butylesteru (3-
-([(3-fluorbenzensulfonyl)-(4-pyrazol-1-ylbenzyl)ami-
no]methyl}fenoxy)octové kyseliny ze stupně A. MS 495 (M-1)

P ř í k l a d 1 4 c

(3-([(3-Chlorbenzensulfonyl)-(4-thiazol-2-ylbenzyl)-
amino]methyl}fenoxy)octová kyselina

Stupeň A: Tvorba amidu

terc.Butylester (3-([(3-chlorbenzensulfonyl)-(4-thiazol-2-
-ylbenzyl)amino]methyl}fenoxy)octové kyseliny

Sloučenina uvedená v nadpisu stupně A se připraví
způsobem popsáným ve stupni A příkladu 13w z terc.butyl-
esteru {3-[(4-thiazol-2-ylbenzylamino)methyl]fenoxy}octové
kyseliny ze stupně A příkladu 13i a 3-chlorbenzensulfo-
nylchloridu s následujícími odchylkami: Sulfonylchlorid se
rozpustí v dichlormethanu (1 ml) a 0,28 ml tohoto roztoku se
přidá k reakční směsi. MS 585 (M+)

Stupeň B: Hydrolýza esteru

(3-([(3-Chlorbenzensulfonyl)-(4-thiazol-2-ylbenzyl)-
amino]methyl}fenoxy)octová kyselina

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem
popsaným ve stupni B příkladu 13w z terc.butylesteru (3-
-([(3-chlorbenzensulfonyl)-(4-thiazol-2-ylbenzyl)ami-
no]methyl}fenoxy)octové kyseliny ze stupně A. MS 529 (M+)

P ř í k l a d 1 4 d

Hydrochloridová sůl (3-[[(4-pyrazol-1-ylbenzyl)(thiazol-2-sulfonyl)amino]methyl}fenoxy)octové kyseliny

Stupeň A: Tvorba amidu

terc. Butylester (3-[[(4-pyrazol-1-ylbenzyl)(thiazol-2-sulfonyl)amino]methyl}fenoxy)octové kyseliny

Sloučenina uvedená v nadpisu stupně A se připraví způsobem popsaným ve stupni A příkladu 3 z terc. butylesteru (3-[[(4-pyrazol-1-ylbenzylamino)methyl}fenoxy)octové kyseliny ze stupně A příkladu 13a a thiazol-2-sulfonylchloridu z preparativního příkladu 45. Reakce se provádí po dobu 3 hodin. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7,95 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,59 (dd, 1H), 7,54 (d, 2H), 7,15 (m, 3H), 6,74 (m, 3H), 6,44 (m, 1H), 4,49 (s, 2H), 4,46 (s, 2H), 4,42 (s, 2H), 1,49 (s, 9H). MS 451 (M+1)

Stupeň B: Hydrolýza esteru

Hydrochloridová sůl (3-[[(4-pyrazol-1-ylbenzyl)(thiazol-2-sulfonyl)amino]methyl}fenoxy)octové kyseliny

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni C příkladu 3 z terc. butylesteru (3-[[(4-pyrazol-1-ylbenzyl)(thiazol-2-sulfonyl)amino]methyl}fenoxy)octové kyseliny ze stupně A. Reakce se provádí po dobu 2 hodin. Trifluoracetátová sůl se převede na hydrochloridovou sůl způsobem popsaným ve stupni C příkladu 13a. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8,02 (d, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,39 (d, 2H), 7,18 (d, 2H), 7,13 (m, 1H), 6,81 (d, 1H), 6,75 (d, 1H), 6,50 (s, 2H), 4,53 (s, 4H), 4,43 (s, 2H). MS 483 (M-1)

P ř í k l a d 1 4 e

Sodná sůl {3-[(4-terc.butylbenzyl)(pyridin-3-sulfonyl)-
amino]methyl}fenoxyoctové kyseliny

Stupeň A: Reduktivní aminace

terc.Butylester {3-[(4-terc.butylbenzylamino)methyl]fenoxy}-
octové kyseliny

K roztoku terc.butylesteru (3-aminomethylfenoxy)-
octové kyseliny ze stupně C preparativního příkladu 20
(0,497 g, 2,09 mmol) v methanolu (8 ml) se přidá 4-terc.-
butylbenzaldehyd (0,33 ml, 1,97 mmol). Výsledná směs se 2
hodiny míchá při teplotě místnosti. Vzniklý roztok se
ochladí na 0°C a v jedné dávce se k němu přidá tetra-
hydroboritan sodný (0,119 g, 3,15 mmol). Reakční směs se 10
minut míchá a ke vzniklému roztoku se přidá směs vody a
nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného v poměru
1 : 1. Produkt se extrahuje do dichlormethanu (3 x). Spojené
organické roztoky se vysuší síranem hořečnatým a zkon-
centrují za sníženého tlaku. Produkt se přečistí chroma-
tografií na silikagelu za použití ethylacetátu a poté 5%
methanolu v dichlormethanu, jako elučního činidla. Získá se
sloučenina uvedená ve nadpisu stupně A (0,691 g) ve formě
čirého oleje. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,30 - 7,38 (m,
2H), 7,19 - 7,28 (m, 3H), 6,87 - 6,96 (m, 2H), 6,77 (d, 1H),
4,50 (s, 2H), 3,77 (s, 2H), 3,75 (s, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,30
(s, 9H). MS 384 (M+1)

Stupeň B: Tvorba amidu

terc.Butylester {3-[(4-terc.butylbenzyl)(pyridin-3-sulfo-
nyl)amino]methyl}fenoxyoctové kyseliny

25.09.00

K roztoku terc.butylesteru {3-[(4-terc.butylbenzyl-amino)methyl]fenoxy}octové kyseliny ze stupně A v dichlor-methanu (75 ml) se při 0°C přidá triethylamin (8,0 ml, 57,4 mmol) a hydrochlorid pyridin-3-sulfonylchloridu (6,10 g, 28,7 mmol) z preparativního příkladu 2. Výsledná směs se 0,5 hodiny míchá, odstaví se chladicí lázeň a v míchání se pokračuje ještě 1,5 hodiny. K výslednému roztoku se přidá směs vody a nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného v poměru 1 : 1. Produkt se extrahuje do dichlor-methanu (3x). Spojené organické roztoky se vysuší síranem hořečnatým a zkoncentrují za sníženého tlaku. Produkt se přečistí chromatografií na silikagelu za použití směsi hexanu a ethylacetátu v poměru 2 : 1, jako elučního činidla. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu stupně B (11,0 g) ve formě čirého oleje. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 9,01 (s, 1H), 8,75 (d, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,11 - 7,23 (m, 3H), 6,97 (d, 2H), 6,71 (d, 1H), 6,65 (d, 1H), 6,60 (s, 1H), 4,40 (s, 2H), 4,32 (s, 4H), 1,48 (s, 9H), 1,26 (s, 9H). Ms 525 (M+1)

Stupeň C: Hydrolýza esteru

{3-[(4-terc.Butylbenzyl)(pyridin-3-sulfonyl)amino]methyl}-
fenoxyoctová kyselina

K roztoku terc.butylesteru {3-[(4-terc.butylbenzyl)(pyridin-3-sulfonyl)amino]methyl}fenoxyoctové kyseliny (11,0 g, 21,0 mmol) ze stupně B v dichlormethanu (50 ml) se při 0°C přidá trifluoroctová kyselina (25 ml). Po 10 minutách se chladicí lázeň odstaví, reakční směs se míchá ještě 1,5 hodiny a přidá se k ní dalších 5 ml trifluor-octové kyseliny. Reakční směs se 30 minut míchá a zkon-centruje za sníženého tlaku. Zbytek se azeotropicky odpaří s dichlormethanem (3x). Výsledný olej se rozdělí mezi vodu a ethylacetát. Hodnota pH vodné fáze se 1M hydroxidem sodným

nastaví na 5,0 a vyloučená sraženina (4,86 g) se shromáždí filtrací. Oddělí se vrstvy filtrátu. Vodná vrstva se extrahuje ethylacetátem (2x). Spojené organické roztoky se vysuší síranem hořečnatým a zkoncentrují za sníženého tlaku. Získá se bílá pěna (2,64 g). Sraženina a bílá pěna se spojí a překrystalují z ethanolu. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu (5,68 g) ve formě bílé pevné látky. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8,91 (s, 1H), 8,71 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,22 (d, 2H), 7,11 (t, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,71 - 6,92 (m, 2H), 6,65 (s, 1H), 4,50 (s, 2H), 4,36 (s, 4H), 1,25 (s, 9H). MS 469 (M+1)

Stupeň D: Tvorba soli

Sodná sůl {3-[(4-terc.butylbenzyl)(pyridin-3-sulfonyl)amino]-methyl}fenoxyoctové kyseliny

K roztoku {3-[(4-terc.butylbenzyl)(pyridin-3-sulfonyl)amino]methyl}fenoxyoctové kyseliny (5,68 g, 12,13 mmol) ze stupně C ve směsi methanolu a vody v poměru 10 : 1 (66 ml) se přidá hydrogenuhličitan sodný (1,02 g, 12,13 mmol). Výsledná směs se 18 hodin míchá při teplotě místnosti a poté azeotropicky odpaří s ethanolem a zkoncentruje za sníženého tlaku. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu (5,95 g) ve formě bílé pevné látky. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8,88 (s, 1H), 8,71 (d, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,24 (d, 2H), 7,04 - 7,11 (m, 3H), 6,78 (d, 1H), 6,68 (m, 2H), 4,37 (s, 2H), 4,35 (s, 2H), 4,25 (s, 2H), 1,25 (s, 9H). MS 469 (M+1)

P ř í k l a d y 15 a a ž 15 g

Sloučeniny z příkladů 15a až 15 se připraví z vhodných výchozích látek podobným postupem, jaký je popsán v příkladu 1. Odchytky od tohoto postupu (reakční doba,

teplota a reakční činidla) jsou uvedeny u jednotlivých příkladů.

P ř í k l a d 1 5 a

3-{3-[(Benzensulfonylbenzo[1,3]dioxol-5-ylmethylamino)-methyl]fenyl}propionová kyselina

Stupeň A: Reduktivní aminace

Methylester 3-(3-[[benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl)amino]-methyl]fenyl)propionové kyseliny

Sloučenina uvedená v nadpisu stupně A se připraví z hydrochloridové soli methylesteru 3-(3-aminomethylfenyl)propionové kyseliny z preparativního postupu 44 a benzo[1,3]-dioxol-5-karbaldehydu způsobem popsáným v příkladu 1 stupni A. Imin se však připraví v methanolu během 4 hodin při teplotě zpětného toku. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,27 - 6,74 (m, 7H), 5,90 (s, 2H), 3,77 (s, 2H), 3,71 (s, 2H), 3,64 (s, 3H), 2,92 (t, 2H), 2,62 (t, 2H). MS 328 (M+1)

Stupeň B: Tvorba amidu

Methylester 3-(3-[(benzensulfonylbenzo[1,3]dioxol-5-ylmethylamino)methyl]fenyl)propionové kyseliny

Sloučenina uvedená v nadpisu stupně B se připraví způsobem popsáným ve stupni A příkladu 1 z methylesteru 3-(3-[[benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl)amino]methyl]fenyl)-propionové kyseliny ze stupně A a benzensulfonylchloridu za použití triethylaminu namísto N,N-diisopropylethylaminu. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,85 (d, 2H), 7,62 - 7,50 (m, 3H), 7,13 (m, 1H), 7,03 (m, 1H), 6,88 (m, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,62 (d, 1H), 6,54 (s, 1H), 6,46 (d, 1H), 5,90 (s, 2H), 4,28 (s,

2H), 4,21 (s, 2H), 3,67 (s, 3H), 2,81 (t, 2H), 2,50 (t, 2H).

Stupeň C: Hydrolyza esteru

3-{3-[(Benzensulfonylbenzo[1,3]dioxol-5-ylmethylamino)-methyl]fenyl}propionová kyselina

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 1 stupni C z methylesteru 3-{3-[(benzensulfonylbenzo[1,3]dioxol-5-ylmethylamino)methyl]fenyl}-propionové kyseliny ze stupně B. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,84 (d, 2H), 7,61 - 7,50 (m, 3H), 7,13 (m, 1H), 7,04 (m, 1H), 6,88 (m, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,61 (d, 1H), 6,51 (s, 1H), 6,46 (m, 1H), 5,90 (s, 2H), 4,28 (s, 2H), 4,19 (s, 2H), 2,82 (t, 2H), 2,55 (t, 2H). MS 452 (M-1)

P ř í k l a d 1 5 b

3-(3-{[Benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl-(4-fluorbenzensulfonyl)-amino]methyl}fenyl)propionová kyselina

Stupeň A: Tvorba amidu

Methylester 3-(3-{[benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl-(4-fluorbenzensulfonyl)amino]methyl}fenyl)propionové kyseliny

Sloučenina uvedená v nadpisu stupně A se připraví způsobem popsaným ve stupni A příkladu 1 z methylesteru 3-(3-{[(benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl)amino]methyl}fenyl)-propionové kyseliny ze stupně A příkladu 15a a 4-fluorbenzensulfonylchloridu za použití triethylaminu namísto N,N-diisoproylethylaminu. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,82 (m, 2H), 7,17 (m, 3H), 7,05 (d, 1H), 6,89 (d, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,64 (d, 1H), 6,56 (s, 1H), 6,48 (m, 1H), 5,91 (s, 2H),

4,27 (s, 2H), 4,19 (s, 2H), 3,67 (s, 3H), 2,83 (t, 2H), 2,52 (t, 2H)

Stupeň B: Hydrolýza esteru

3-(3-([Benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl-(4-fluorbenzensulfonyl)-amino]methyl}fenyl)propionová kyselina

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 1 stupni C z methylesteru 3-(3-([benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl-(4-fluorbenzensulfonyl)amino]methyl}-fenyl)propionové kyseliny ze stupně B. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,81 (m, 2H), 7,19 - 7,04 (m, 4H), 6,90 (d, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,63 (d, 1H), 6,53 (s, 1H), 6,48 (d, 1H), 5,90 (s, 2H), 4,27 (s, 2H), 4,19 (s, 2H), 2,85 (t, 2H), 2,58 (t, 2H). MS 470 (M-1)

P ř í k l a d 1 5 c

3-(3-([Methansulfonyl-(4-fenoxybenzyl)amino]methyl}fenyl)-propionová kyselina

Stupeň A: Reduktivní aminace

Methylester 3-(3-[(4-fenoxybenzylamino)methyl]fenyl)propionové kyseliny

Sloučenina uvedená v nadpisu stupně A se připraví z hydrochloridové soli methylesteru 3-(3-aminomethylfenyl)propionové kyseliny z preparativního příkladu 44 a 4-fenoxybenzaldehydu způsobem popsaným v příkladu 12z stupni A. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,37 - 6,95 (m, 13H), 3,82 (s, 2H), 3,79 (s, 2H), 3,64 (s, 3H), 2,93 (t, 2H), 2,63 (t, 2H). MS 376 (M+1)

Stupeň B: Tvorba amidu

Methylester 3-(3-([methansulfonyl-(4-fenoxybenzyl)amino]-methyl)fenyl)propionové kyseliny

Sloučenina uvedená v nadpisu stupně B se připraví způsobem popsaným ve stupni A příkladu 1 z methylesteru 3-(3-((4-fenoxybenzylamino)methyl)fenyl)propionové kyseliny ze stupně A a methansulfonylchloridu za použití triethylaminu namísto N,N-diisopropylethylaminu. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,36 - 7,24 (m, 5H), 7,14 (m, 4H), 6,97 (m, 4H), 4,31 (s, 2H), 4,30 (s, 2H), 3,66 (s, 3H), 2,94 (t, 2H), 2,78 (s, 3H), 2,61 (t, 2H)

Stupeň C: Hydrolýza esteru

3-(3-([Methansulfonyl-(4-fenoxybenzyl)amino]methyl)fenyl)-propionová kyselina

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 1 stupni C z methylesteru 3-(3-([methansulfonyl-(4-fenoxybenzyl)amino]methyl)fenyl)propionové kyseliny ze stupně B. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,35 - 7,22 (m, 5H), 7,11 (m, 4H), 6,96 (m, 4H), 4,31 (s, 2H), 4,29 (s, 2H), 2,93 (t, 2H), 2,77 (s, 3H), 2,65 (t, 2H)

P ř í k l a d 1 5 d

3-(3-([(4-Pyrazol-1-ylbenzyl)(thiazol-2-sulfonyl)amino]-methyl)fenyl)propionová kyselina

Stupeň A: Tvorba amidu

Methylester 3-(3-([(4-pyrazol-1-ylbenzyl)(thiazol-2-sulfonyl)-amino]methyl)fenyl)propionové kyseliny

Sloučenina uvedená v nadpisu stupně A se připraví způsobem popsaným ve stupni A příkladu 1 z methylesteru 3-{3-[(4-pyrazol-1-ylbenzylamino)methyl]fenyl}propionové kyseliny ze stupně A příkladu 11h a thiazol-2-sulfonylchloridu za použití triethylaminu namísto N,N-diisopropylethylaminu. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,95 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,54 (d, 2H), 7,19 - 7,12 (m, 3H), 7,04 (m, 1H), 6,93 (m, 2H), 6,44 (m, 1H), 4,49 (s, 2H), 4,46 (s, 2H), 3,64 (s, 3H), 2,82 (t, 2H), 2,51 (t, 2H). MS 497 (M+1)

Stupeň B: Hydrolýza esteru

3-(3-{[(4-Pyrazol-1-ylbenzyl)(thiazol-2-sulfonyl)amino]methyl}fenyl)propionová kyselina

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 1 stupni C z methylester 3-(3-{[(4-pyrazol-1-ylbenzyl)(thiazol-2-sulfonyl)amino]methyl}fenyl)-propionové kyseliny ze stupně A. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,99 (m, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,13 (m, 3H), 7,02 (m, 2H), 6,83 (s, 1H), 6,44 (m, 1H), 4,52 (s, 2H), 4,45 (s, 2H), 2,80 (t, 2H), 2,50 (t, 2H). MS 481 (M-1)

P ř í k l a d 1 5 e

3-(3-{[(4-terc. Butylbenzyl)(thiazol-2-sulfonyl)amino]methyl}fenyl)propionová kyselina

Stupeň A: Tvorba amidu

Methylester 3-(3-{[(4-terc. butylbenzyl)(thiazol-2-sulfonyl)amino]methyl}fenyl)propionové kyseliny

Sloučenina uvedená v nadpisu stupně A se připraví způsobem popsaným ve stupni A příkladu 1 z methylesteru 3-{3-[(4-terc.butylbenzylamino)methyl]fenyl}propionové kyseliny ze stupně A příkladu 12s a thiazol-2-sulfonylchloridu za použití triethylaminu namísto N,N-diisopropylethylaminu. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,93 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,23 (d, 2H), 7,14 (m, 1H), 7,04 (m, 3H), 6,98 (m, 2H), 4,47 (s, 2H), 4,41 (s, 2H), 3,67 (s, 3H), 2,84 (t, 2H), 2,54 (t, 2H), 1,27 (s, 9H). MS 487 (M+1)

Stupeň B: Hydrolyza esteru

3-(3-[(4-terc.Butylbenzyl)(thiazol-2-sulfonyl)amino]methyl)fenyl)propionová kyselina

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 1 stupni C z methylesteru 3-(3-[(4-terc.butylbenzyl)(thiazol-2-sulfonyl)amino]methyl)fenyl)propionové kyseliny ze stupně A s následujícími odchylkami: Reakční směs se 1,5 hodiny zahřívá ke zpětnému toku, ochladí na teplotu místnosti a okyselí na pH 5. Vodný roztok se promyje dichlormethanem (3x). Spojené organické vrstvy se vysuší síranem hořečnatým, přefiltrují a zkoncentrují. Po mžikové chromatografii za použití směsi dichlormethanu a methanolu v poměru 98 : 2, jako elučního činidla, se získá sloučenina uvedená v nadpisu. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,92 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,24 - 6,93 (m, 8H), 4,47 (s, 2H), 4,44 (s, 2H), 2,84 (t, 2H), 2,58 (t, 2H), 1,26 (s, 9H). MS 471 (M-1)

P ř í k l a d 1 5 f

3-(3-[(4-Pyrimidin-2-ylbenzyl)(thiazol-2-sulfonyl)amino]methyl)fenyl)propionová kyselina

25.09.00

Stupeň A: Tvorba amidu

Methylester 3-(3-{{4-pyrimidin-2-ylbenzyl}}(thiazol-2-sulfonyl)amino)methyl}fenyl)propionové kyseliny

Sloučenina uvedená v nadpisu stupně A se připraví způsobem popsaným ve stupni A příkladu 1 z methylesteru 3-(3-{{4-pyrimidin-2-ylbenzylamino}}methyl}fenyl)propionové kyseliny ze stupně A příkladu 11z a thiazol-2-sulfonylchloridu za použití triethylaminu namísto N,N-diisopropylethylaminu. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,80 (d, 2H), 8,30 (d, 2H), 7,96 (d, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,24 - 7,13 (m, 4H), 7,05 (d, 1H), 6,96 (d, 1H), 6,92 (s, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,49 (s, 2H), 3,64 (s, 3H), 2,82 (t, 2H), 2,51 (t, 2H). MS 509 (M+1)

Stupeň B: Hydrolýza esteru

3-(3-{{4-Pyrimidin-2-ylbenzyl}}(thiazol-2-sulfonyl)amino)methyl}fenyl)propionová kyselina

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni B příkladu 15e z methylesteru 3-(3-{{4-pyrimidin-2-ylbenzyl}}(thiazol-2-sulfonyl)amino)methyl}fenyl)propionové kyseliny ze stupně B. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,79 (d, 2H), 8,18 (d, 2H), 7,98 (m, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,25 - 7,11 (m, 4H), 7,05 - 6,98 (m, 2H), 6,87 (s, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,48 (s, 2H), 2,81 (t, 2H), 2,54 (t, 2H). MS 493 (M-1)

P ř í k l a d 1 5 g

3-(3-{{4-Pyrazin-2-ylbenzyl}}(thiazol-2-sulfonyl)amino)methyl}fenyl)propionová kyselina

Stupeň A: Tvorba amidu

Methylester 3-(3-((4-pyrazin-2-ylbenzyl)(thiazol-2-sulfonyl)amino)methyl)fenyl)propionové kyseliny

Sloučenina uvedená v nadpisu stupně A se připraví způsobem popsaným ve stupni A příkladu 1 z methylesteru 3-(3-((4-pyrazin-2-ylbenzylamino)methyl)fenyl)propionové kyseliny ze stupně A příkladu 11a a thiazol-2-sulfonylchloridu za použití triethylaminu namísto N,N-diisopropylethylaminu. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,98 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,88 (d, 2H), 7,60 (d, 1H), 7,26 (d, 2H), 7,13 (m, 1H), 7,04 (m, 1H), 6,95 (m, 1H), 6,91 (s, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,48 (s, 2H), 3,64 (s, 3H), 2,81 (t, 2H), 2,52 (t, 2H). MS 509 (M+1)

Stupeň B: Hydrolýza esteru

3-(3-((4-Pyrazin-2-ylbenzyl)(thiazol-2-sulfonyl)amino)methyl)fenyl)propionová kyselina

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni B příkladu 15e z methylesteru 3-(3-((4-pyrazin-2-ylbenzyl)(thiazol-2-sulfonyl)amino)methyl)fenyl)propionové kyseliny ze stupně B. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,79 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,69 (d, 2H), 7,56 (d, 1H), 7,09 (d, 2H), 6,95 (m, 1H), 6,88 (m, 1H), 6,76 (m, 1H), 6,72 (s, 1H), 4,36 (s, 2H), 4,40 (s, 2H), 2,62 (t, 2H), 2,30 (t, 2H). MS 493 (M-1)

P ř í k l a d 1 6 a

3-[3-((Benzensulfonyl-[3-(3,5-dichlorfenyl)propyl]amino)methyl)fenyl]propionová kyselina

Stupeň A: Alkylace

Methylester 3-[3-({benzensulfonyl-[3-(3,5-dichlorfenyl)-allyl]amino)methyl}fenyl]propionové kyseliny

Způsobem popsaným ve stupni A příkladu 2 se methylester 3-[3-(benzensulfonylaminomethyl)fenyl]propionové kyseliny alkyluje 1-(3-brompropenyl)-3,5-dichlorbenzenem za vzniku sloučeniny uvedené v nadpisu stupně A. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,87 (dd, 2H), 7,63 (m, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,22 (m, 2H), 7,07 (m, 3H), 6,93 (s, 2H), 6,11 (d, 1H), 5,77 (m, 1H), 4,34 (s, 2H), 3,87 (d, 2H), 3,66 (s, 3H), 2,87 (t, 2H), 2,54 (t, 2H).

Stupeň B: Hydrogenace

Methylester 3-[3-({benzensulfonyl-[3-(3,5-dichlorfenyl)propyl]amino)methyl}fenyl]propionové kyseliny

Směs methylesteru 3-[3-({benzensulfonyl-[3-(3,5-dichlorfenyl)allyl]amino)methyl}fenyl]propionové kyseliny ze stupně A (237 mg), oxidu platičitého (30 mg) a methanolu se 2 hodiny hydrogenuje v Parrově třepaném zařízení za tlaku 343,5 kPa, načež se z ní filtrací přes celit odstraní katalyzátor a za sníženého tlaku odpaří těkavé látky. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu (240 mg). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,82 (d, 2H), 7,76 - 7,50 (m, 3H), 7,23 (m, 1H), 7,07 (m, 4H), 6,74 (s, 2H), 4,26 (s, 2H), 3,64 (s, 3H), 3,09 (t, 2H), 2,90 (t, 2H), 2,56 (t, 2H), 2,37 (t, 2H), 1,56 (m, 2H)

Stupeň C: Hydrolýza esteru

3-[3-({Benzensulfonyl-[3-(3,5-dichlorfenyl)propyl]amino)-methyl}fenyl]propionová kyselina

Způsobem popsaným ve stupni C příkladu 1 se hydrolyzuje methylester 3-[3-({benzensulfonyl-[3-(3,5-dichlorfenyl)propyl]amino}methyl)fenyl]propionové kyseliny ze stupně B za vzniku sloučeniny uvedené v nadpisu. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,82 (dd, 2H), 7,62 - 7,48 (m, 3H), 7,26 - 7,09 (m, 5H), 6,74 (s, 2H), 4,27 (s, 2H), 3,10 (t, 2H), 2,91 (t, 2H), 2,62 (t, 2H), 2,38 (t, 2H), 1,56 (m, 2H). MS 506 (M+)

P ř í k l a d 1 6 b

3-[3-({Benzensulfonyl-[2-(3-chlorfenoxy)ethyl]amino}-methyl)fenyl]propionová kyselina

Stupeň A: Alkylace

Methylester 3-[3-({benzensulfonyl-[2-(3-chlorfenoxy)-ethyl]amino}methyl)fenyl]propionové kyseliny

Způsobem popsaným ve stupni A příkladu 2 se methylester 3-[3-(benzensulfonylaminomethyl)fenyl]propionové kyseliny alkyluje 1-(2-bromethoxy)-3-chlorbenzenem za vzniku sloučeniny uvedené v nadpisu stupně A. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,86 (dd, 2H), 7,60 - 7,49 (m, 3H), 7,22 (d, 1H), 7,13 - 7,06 (m, 4H), 6,88 (m, 1H), 6,60 (d, 1H), 6,52 (m, 1H), 4,42 (s, 2H), 3,88 (s, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,47 (t, 2H), 2,87 (t, 2H), 2,54 (t, 2H).

Stupeň C: Hydrolýza esteru

3-[3-({Benzensulfonyl-[2-(3-chlorfenoxy)ethyl]amino}-methyl)fenyl]propionová kyselina

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni C příkladu 1 z methylesteru 3-[3-

-({benzensulfonyl-[2-(3-chlorfenoxy)ethyl]amino)methyl)-fenyl]propionové kyseliny ze stupně B. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,84 (dd, 2H), 7,60 - 7,49 (m, 3H), 7,23 (m, 1H), 7,10 (m, 4H), 6,88 (m, 1H), 6,60 (m, 1H), 6,52 (m, 1H), 4,43 (s, 2H), 3,88 (t, 2H), 3,47 (t, 2H), 2,87 (t, 2H), 2,59 (t, 2H).

P r e p a r a t i v n í p ř í k l a d 1

Hydrochlorid methylesteru 7-aminoheptanové kyseliny

Roztok 7-aminoheptanové kyseliny (3,0 g, 21,0 mmol) ve 25 ml methanolu a 2,4 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové se 4 hodiny zahřívá ke zpětnému toku a 60 hodin míchá při teplotě místnosti. Výsledná směs se zkoncentruje za sníženého tlaku. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu (3,3 g). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 3,62 (s, 3H), 2,89 (m, 2H), 2,31 (t, 2H), 1,62 (m, 4H), 1,37 (m, 4H).

P r e p a r a t i v n í p ř í k l a d 2

Hydrochlorid pyridin-3-sulfonylchloridu

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví za použití postupu popsaného v Karaman, R. et al., J. Am. Chem. Soc. 114, 12, 1992, 4889 až 4898.

P r e p a r a t i v n í p ř í k l a d 3

3-(3-Chlorfenyl)propionaldehyd

Roztok 1-chlor-3-jodbenzenu (9,63 g, 40,38 mmol), allylalkoholu (5,86 g, 100,96 mmol), hydrogenuhličitanu sodného (8,48 g, 100,96 mmol), tetrabutylamoniumchloridu (11,22 g, 40,38 mmol) a octanu palladnatého (317 mg, 1,313

mmol) ve 25 ml dimethylformamidu se 16 hodin míchá při 50°C. Výsledná směs se ochladí na teplotu místnosti a zředí vodou. Vodný roztok se promyje ethylacetátem. Organický roztok se promyje vodou a poté vodným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem hořečnatým, přefiltruje a filtrát se zkoncentruje za sníženého tlaku. Produkt se přečistí mžikovou chromatografií na silikagelu za použití směsi hexanů a ethylacetátu v poměru 9 : 1, jako elučního činidla. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu ve formě oleje (5,04 g).

P r e p a r a t i v n í p ř í k l a d 4

terc.Butylester 5-(3-oxopropyl)thiofen-2-karboxylové kyseliny

Stupeň A: Tvorba esteru

terc.Butylester 5-bromthiofen-2-karboxylové kyseliny

Ke směsi bezvodého síranu hořečnatého (11,60 g, 96,4 mmol) ve 100 ml dichlormethanu se přidá koncentrovaná kyselina sírová (1,45 ml, 24,1 mmol). Výsledná směs se 15 minut míchá a přidá se k ní 5-bromthiofen-2-karboxylová kyselina (5,0 g, 24,1 mmol). Po jednodominutovém míchání se ke směsi přidá terc.butanol (11,6 g, 20 mmol). Reakční směs se 16 hodin míchá při teplotě místnosti a poté rozloží nasyceným hydrogenuhličitanem sodným. Oddělí se vrstvy a vodná vrstva se extrahuje dichlormethanem. Spojené organické vrstvy se vysuší síranem hořečnatým. Organický roztok se zkoncentruje a výsledný čirý olejovitý zbytek se přečistí středotlakou kapalinovou chromatografií za použití 3% ethylacetátu v hexanech, jako elučního činidla. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu stupně A (4,97 g). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,45 (d, 1H), 7,02 (d, 1H), 1,54 (s, 9H)

Stupeň B: Tvorba aldehydu

terc. Butylester 5-(3-oxopropyl)thiofen-2-karboxylové
kyseliny

K roztoku terc. butylesteru 5-bromthiofen-2-karboxylové kyseliny ze stupně A (0,50 g, 1,89 mmol) v 5 ml dimethylformamidu se přidá allylalkohol (0,51 ml, 7,57 mmol) a poté hydrogenuhličitan sodný (0,397 g, 4,72 mmol), tetrabutylamoniumchlorid (0,525 g, 1,89 mmol) a octan palladnatý (0,021 g, 0,094 mmol). Reakční směs se umístí do olejové lázně o teplotě 65°C, 2 hodiny zahřívá na 90°C a zředí ethylacetátem. K ethylacetátové směsi se přidá 25 ml vody a pevná látka se odstraní filtrací přes celit. Vrstvy se oddělí a organický roztok se promyje vodou (4x), vysuší síranem hořečnatým a zkoncentruje. Tmavě žlutý olejovitý zbytek se přečistí středotlakou chromatografií za použití směsi hexanů a ethylacetátu v poměru 7 : 1, jako elučního činidla. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu (0,190 g). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 9,80 (s, 1H), 7,51 (d, 1H), 6,78 (d, 1H), 3,14 (t, 2H), 2,86 (t, 2H), 1,54 (s, 9H)

P r e p a r a t i v n í p ř í k l a d 5

Methylester 5-(3-aminopropyl)thiofen-2-karboxylové kyseliny

Stupeň A:

Methylester 5-(3-terc. butylkarbonylaminoprop-1-ynyl)thiofen-
-2-karboxylové kyseliny

Směs terc. butylesteru prop-2-ynylkarbamové kyseliny z preparativního příkladu 1 (1,67 g, 0,011 mmol), methylesteru 5-bromthiofen-2-karboxylové kyseliny (2,50 g, 0,011 mmol), tetrakis(trifenylfosfin)palladia(0) (0,622 g,

0,0538 mmol), jodidu mědného (0,102 g, 0,538 mmol) a triethylaminu (1,57 ml, 0,011 mmol) v 50 ml acetonitrilu se 16 hodin zahřívá ke zpětnému toku. Poté se reakční směs ochladí na teplotu místnosti, zředí 75 ml ethylacetátu, promyje 5,5% kyselinou chlorovodíkovou, vodou a vodným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem hořečnatým, přefiltruje a filtrát se zkoncentruje za sníženého tlaku. Olejovitý zbytek se přečistí mžikovou chromatografií za použití směsi hexanů a ethylacetátu v poměru 9 : 1 až 4 : 1, jako elučního činidla. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu stupně A ve formě oleje (2,06 g). MS: 313 (M+18)

Stupeň B:

Methylester 5-(3-terc.butoxykarbonylamino-
propyl)thiofen-2-
-karboxylové kyseliny

Směs methylesteru 5-(3-terc.butoxykarbonylamino-
prop-1-ynyl)thiofen-2-karboxylové kyseliny ze stupně
A (2,06 g) a 10% palladia na uhlíku (1,03 g) v 50 ml
methanolu se 16 hodin hydrogenuje v Parrově třepaném
zařízení za tlaku vodíku 343,5 kPa a přefiltruje přes celit
za použití methanolu. Filtrát se zkoncentruje za sníženého
tlaku, čímž se získá sloučenina uvedená v nadpisu stupně
B ve formě pevné látky (1,93 g). MS: 317 (M+18)

Stupeň C:

Methylester 5-(3-aminopropyl)thiofen-2-karboxylové kyseliny

Roztok methylesteru 5-(3-terc.butoxykarbonylamino-
propyl)thiofen-2-karboxylové kyseliny ze stupně B (0,118 g,
0,5 mmol) v 50 ml methanolu se ochladí na 0°C a nasytí
plynným chlorovodíkem. Reakční směs se 90 minut míchá při
teplotě místnosti. Výsledný roztok se zkoncentruje a pevný

zbytek se rozdělí mezi ethylacetát a nasycený hydrogen-uhličitan sodný. Vrstvy se oddělí a spojené organické vrstvy se promyjí vodným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem hořečnatým, přefiltrují a filtrát se zkoncentruje za sníženého tlaku. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu ve formě oleje (399 mg). MS: 200 (M+1)

P r e p a r a t i v n í p ř í k l a d 6

Hydrochloridová sůl methylesteru 5-(3-aminopropyl)furan-2-karboxylové kyseliny

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví z vhodných výchozích látek podobným postupem, jaký je popsán v preparativním příkladu 5 s následujícími odchylkami: (1) Hydrogenace ve stupni B se provádí po dobu 5,5 hodiny. (2) Ve stupni C se reakční směs míchá 16 hodin při teplotě místnosti a zkoncentruje za sníženého tlaku, čímž se získá sloučenina uvedená v nadpisu ve formě hydrochloridové soli.

P r e p a r a t i v n í p ř í k l a d 7

terc. Butylester 5-(3-aminopropyl)thiofen-2-karboxylové kyseliny

Stupeň A:

Benzylester prop-2-ynylkarbamové kyseliny

K roztoku propargylaminu (6,4 g, 71,2 mmol) v pyridinu (100 ml) se během 0,5 hodiny přidá benzylchlorformiát (13,37 g, 78,2 mmol) ve 100 ml dichlormethanu. Reakční směs se 16 hodin míchá a za sníženého tlaku se z ní odstraní těkavé látky. Zbytek se rozpustí v ethylacetátu. Organický roztok se promyje vodou (2x). Organický roztok se promyje

zředěnou vodnou kyselinou chlorovodíkovou a poté nasyceným hydrogenuhlíčitanem sodným, vysuší síranem hořečnatým, přefiltruje a filtrát se zkoncentruje za sníženého tlaku. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu stupně A (4,43 g).

Stupeň B:

terc. Butylester 5-(3-benzyloxykarbonylaminoprop-1-ynyl)-
thiofen-2-karboxylové kyseliny

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví z vhodné výchozí látky podobným způsobem, jaký je popsán ve stupni A preparativního příkladu 5.

Stupeň C:

terc. Butylester 5-(3-aminopropyl)thiofen-2-karboxylová
kyselina

K roztoku terc. butylesteru 5-(3-benzyloxykarbonylaminoprop-1-ynyl)thiofen-2-karboxylové kyseliny ze stupně B (1,0 g, 2,69 mmol) v 15 ml methanolu a 2,69 ml 1M vodné kyseliny chlorovodíkové se přidá hydroxid palladnatý. Výsledná směs se 16 hodin třepe v Parrově zařízení za tlaku vodíku 309,15 kPa, načež se z ní filtrací přes celit odstraní katalyzátor. Reakční směs se dalších 6 hodin třepe, načež se z ní filtrací přes celit odstraní katalyzátor. Filtrát se zkoncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se azeotropicky predestiluje s tetrachlormethanem a trituruje s diethyletherem. Produkt se izoluje ve formě pevné látky (360 mg).

P r e p a r a t i v n í p ř í k l a d 8

Methylester 5-{3-[3-(3-chlorfenyl)propylamino]propyl}-
thiofen-2-karboxylové kyseliny

Roztok methylesteru 5-(3-aminopropyl)thiofen-2-karboxylové kyseliny (z preparativního příkladu 5 stupně C, 0,118 g, 0,5 mmol) a N,N-diisopropylethylaminu (0,071 g, 0,55 mmol) v 10 ml methanolu se 30 minut míchá při teplotě místnosti a přidá se k němu 3-(3-chlorfenyl)-propionaldehyd (z preparativního příkladu 3, 0,093 g, 0,55 mmol). Vzniklá směs se 90 minut míchá, ochladí na 0°C a přidá se k ní tetrahydroboritan sodný (30,3 ml, 0,801 mmol). Reakční směs se 30 minut míchá, rozloží směsí hydrogenuhlíčitanu sodného a vody v poměru 1 : 1 a promyje dichlormethanem. Dichlormethanové extrakty se promyjí vodným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem hořečnatým, přefiltrují a filtrát se zkoncentruje za sníženého tlaku. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu ve formě oleje (171 mg). MS: 352 (M+1)

P r e p a r a t i v n í p ř í k l a d y 9 a 1 0

Sloučeniny z preparativních příkladů 9 a 10 se připraví z vhodných výchozích látek podobným způsobem, jaký je popsán v preparativním příkladu 8.

P r e p a r a t i v n í p ř í k l a d 9

terc.Butylester 3-(3-(3-(3-chlorfenyl)propylamino)propyl)-
thiofen-2-karboxylové kyseliny

P r e p a r a t i v n í p ř í k l a d 1 0

Methylester 5-(3-(3-(3-chlorfenyl)propylamino)propyl)furan-
-2-karboxylové kyseliny

MS: 336 (M+1)

P r e p a r a t i v n í p ř í k l a d 1 1

Methylester (3-formylfenoxy)octové kyseliny

Směs (3-formylfenoxy)octové kyseliny (3,6 g, 20,0 mmol), uhličitanu draselného (3,30 g, 23,9 mmol) a methyljodidu (1,86 g, 30,0 mmol) ve 25 ml dimethylformamidu se 2 hodiny zahřívá na 110°C, 16 hodin míchá při teplotě místnosti a zředí vodou. Vodný roztok se extrahuje ethylacetátem. Organický roztok se promyje vodou, vysuší síranem hořečnatým, přefiltruje a filtrát se zkoncentruje za sníženého tlaku. Produkt se přečistí chromatografií na silikagelu za použití směsi hexanů a ethylacetátu v poměru 4 : 1, jako elučního činidla. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu ve formě světle žlutého oleje (3,4 g). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9,94 (s, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,33 (s, 1H), 7,23 (m, 1H), 4,68 (s, 2H), 3,79 (s, 3H).

P r e p a r a t i v n í p ř í k l a d 1 2

3-(3-Chlorfenyl)propylamin

Stupeň A:

3-(3-Chlorfenyl)akrylamid

Roztok 3-(3-chlorfenyl)akrylové kyseliny (Aldrich, 15,0 g, 82,15 mmol) v 50 ml thionylchloridu se 30 minut

zahřívá ke zpětnému toku, načež se z něj za atmosférického tlaku oddestiluje přebytek thionylchloridu. Zbytek se za sníženého tlaku azeotropicky predestiluje s benzenem, čímž se získá 17,288 g oranžového oleje. Tento olej se rozpustí ve 25 ml dichlormethanu. Dichlormethanový roztok se pomalu při -78°C přidá ke kapalnému amoniaku (20 ml, 80,07 mmol) v chloroformu (50 ml). Výsledná suspenze se zahřeje na teplotu místnosti a zkoncentruje za sníženého tlaku. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu ve formě šedé pevné látky (19,38 g). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7,57 (s, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,36 (m, 1H), 6,64 (d, 1H), MS: 182 (M+1), 180 (M-1)

Stupeň B:

3-(3-Chlorfenyl)propylamin

1,0M roztok lithiualuminiumhydridu v tetrahydrofuranu (6,0 ml, 6,0 mmol) se při 0°C přikape k suspenzi 3-(3-chlorfenyl)akrylamidu ze stupně B (1,0 g, 5,51 mmol) ve 30 ml tetrahydrofuranu. Reakční směs se zahřeje na teplotu místnosti, 5 hodin míchá a přidají se k ní další 4 ml 1M lithiualuminiumhydridu. Reakční směs se 18 hodin míchá a přidají se k ní další 2 ml lithiualuminiumhydridu. Reakční směs se 24 hodin míchá a rozloží přikapáním vody. Výsledná směs se koncentruje za sníženého tlaku, aby se odstranil tetrahydrofuran. Zbytek se zředí vodou. Vodný roztok se extrahuje ethylacetátem. Organický roztok se promyje vodou, vysuší síranem hořečnatým, přefiltruje a zkoncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se rozpustí v chloroformu a organický roztok se promyje 1M kyselinou chlorovodíkovou. Vodný roztok se 1M hydroxidem sodným zalkalizuje na pH 11 a produkt se extrahuje do chloroformu. Organický roztok se vysuší síranem hořečnatým, přefiltruje a filtrát se zkoncentruje za sníženého tlaku. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu ve formě žlutého oleje

(0,134 g). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,20 - 7,22 (m, 3H), 7,16 (m, 1H), 2,74 (t, 2H), 2,61 (t, 2H), 1,74 (m, 2H), MS: 170 (M+1)

Preparativní příklad 13

Methylester (3-formylfenyl)octové kyseliny

Stupeň A:

Methylester (3-kyanofenyl)octové kyseliny

Směsí methylesteru (3-bromfenyl)octové kyseliny (22,85 g, 99,78 mmol), kyanidu zinečnatého (7,25 g, 61,75 mmol) a dimethylformamidu (100 ml) se asi 5 minut vede proud dusíku, načež se k ní přidá tetrakis(trifenylfosfin)palladium(0) (4,60 g, 3,98 mmol). Výsledná směs se 3 hodiny zahřívá na 80°C, ochladí na teplotu místnosti a přidá se k ní 2M hydroxid amonný. Produkt se extrahuje do ethylacetátu (3x). Organický roztok se promyje 2M hydroxidem amonným (2x) a poté vodným roztokem chloridu sodného (2x). Organický roztok se vysuší síranem hořečnatým, přefiltruje a filtrát se zkoncentruje za sníženého tlaku. Po přečištění mžíkovou chromatografií za použití směsi hexanů a ethylacetátu, jako elučního činidla, se získá sloučenina uvedená v nadpisu ve formě oleje (15,19 g). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,57 - 7,41 (m, 4H), 3,706 (s, 3H), 3,703 (s, 2H)

Stupeň B:

Methylester (3-formylfenyl)octové kyseliny

Směs methylesteru (3-kyanofenyl)octové kyseliny ze stupně A (1,56 g, 8,91 mmol), slitiny hliníku a niklu (1,63 g) a 75% kyseliny mravenčí (25 ml) se 1,75 hodiny zahřívá ke

zpětné- mu toku, ochladí na teplotu místnosti a filtrací přes celit se z ní za pomoci ethanolu odstraní pevná látka. K filtrátu se přidá voda a vodný roztok se promyje dichlormethanem (3x). K organickému roztoku se opatrně přidává hydrogenuhličitan sodný do pH asi 8 až 9. Organický roztok se promyje vodným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem hořečnatým a zkoncentruje. Po přečištění mžikovou chromatografií za použití směsi hexanů a ethylacetátu v poměru 5 : 1, se získá sloučenina uvedená v nadpisu ve formě bezbarvého oleje. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 9,98 (s, 1H), 7,77 (m, 2H), 7,55 - 7,46 (m, 2H), 3,68 (s, 5H)

P r e p a r a t i v n í p ř í k l a d 1 4

Methylester (3-((pyridin-3-sulfonylamino)methyl)fenyl)octové kyseliny

K roztoku hydrochloridu methylesteru (3-aminomethyl-fenyl)octové kyseliny (z preparativního příkladu 18, 0,56 g) a diisopropylaminu (2,2 ml) v 10 ml dichlormethanu se přídá pyridin-3-sulfonylchlorid (z preparativního příkladu 2, 0,601 g, 2,83 mmol). Reakční směs se 16 hodin míchá při teplotě místnosti a přidá se k ní 1M vodná kyselina chlorovodíková. Výsledný roztok se promyje dichlormethanem. Organický roztok se promyje nasyceným hydrogenuhličitanem sodným, vysuší síranem hořečnatým, přefiltruje a filtrát se zkoncentruje za sníženého tlaku. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu. Po přečištění mžikovou chromatografií na silikagelu za použití směsi hexanů a ethylacetátu v poměru 2 : 1, jako elučního činidla, se získá sloučenina uvedená v nadpisu ve formě bílé pevné látky. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,91 (s, 1H), 8,71 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,05 - 7,24 (m, 4H), 5,87 (bs, 1H), 4,14 (s, 2H), 3,62 (s, 3H), 3,52 (s, 2H)

P r e p a r a t i v n í p ř í k l a d 1 5

Postup A

4-Butylbenzylamin

Roztok 4-butylbenzonitrilu (3,63 g, 22,8 mmol) v tetrahydrofuranu (10 ml) se umístí do tříhrdlé nádoby s kulatým dnem vybavené kolonou (Vigreux) a hlavou pro přímou destilaci. Roztok se zahřívá ke zpětnému toku a během 15 minut se k němu přikape boran-methylsulfidový komplex (2,0M, v tetrahydrofuranu, 15 ml, 30 mmol). Během 1 hodiny se z reakční směsi oddestiluje methylsulfid. Roztok se ochladí na teplotu místnosti a kapací nálevkou se k němu pomalu přidá vodná kyselina chlorovodíková (6M, 25 ml). Vzniklá směs se 30 minut zahřívá ke zpětnému toku, ochladí na 0°C a po částech se k ní přidá hydroxid sodný (7,0 g). Vodný roztok se extrahuje ethylacetátem (3x). Organický roztok se vysuší síranem hořečnatým, přefiltruje a filtrát se zkoncentruje. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu postupu A (4,01 g). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,34 (m, 2H), 7,24 (m, 2H), 4,04 (s, 2H), 2,62 (t, 2H), 1,58 (m, 2H), 1,34 (m, 2H), 0,92 (t, 3H)

Postup B

Hydrochlorid 4-butylbenzylaminu

Roztok 4-butylbenzonitrilu (30,09 g) v ethanolu (380 ml) a chlorovodíku (4M v dioxanu, 50 ml, 200 mmol) se hydrogenuje v Parrově třepaném zařízení za tlaku 343,5 kPa za přítomnosti 10% palladia na uhlíku (6,09 g). Poté se katalyzátor odstraní filtrací přes celit a filtrát se zkoncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se suspenduje v diethyletheru a výsledná suspenze se přefiltruje. Získá se

hydrochlorid 4-butylbenzylaminu ve formě špinavě bílé pevné látky (32,47 g). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7,33 (d, 2H), 7,22 (d, 2H), 4,04 (s, 2H), 2,60 (t, 2H), 1,56 (m, 2H), 1,31 (m, 2H), 0,89 (t, 3H).

Podobným způsobem, jaký je popsán v preparativním příkladu 15 se z vhodných výchozích látek připraví sloučeniny z preparativních příkladů 16 až 18.

P r e p a r a t i v n í p ř í k l a d 1 6

2-(3,5-Dichlorfenoxy)ethylamin

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným v postupu A příkladu 15.

P r e p a r a t i v n í p ř í k l a d 1 7

2-(3-Chlorfenoxy)ethylamin

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným v postupu A příkladu 15.

P r e p a r a t i v n í p ř í k l a d 1 8

Hydrochlorid (3-aminomethylfenyl)octové kyseliny

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví z methyl-esteru (3-kyanofenyl)octové kyseliny (z preparativního příkladu 13 stupně A) za použití postupu popsaného v preparativním příkladu 15 s následujícími odchylkami: Hydrogenace se provádí v methanolu. Katalyzátor se odfiltruje a organický roztok se zkoncentruje za sníženého tlaku. Pevná látka se míchá s ethylacetátem. Filtrací se shromáždí sloučenina uvedená v nadpisu ve formě bílé pevné látky. ^1H NMR (400

MHz, CD₃OD): δ 7,42 - 7,32 (m, 4H), 4,09 (s, 2H), 3,69 (s, 2H), 3,67 (s, 3H). MS 180 (M+1)

P r e p a r a t i v n í p ř í k l a d 1 9

Trans-1-(3-Brompropenyl)-3,5-dichlorbenzen

Stupeň A

1-(3,5-Dichlorfenyl)prop-2-en-1-ol

Roztok 3,5-dichlorbenzaldehydu (7,5 g, 43 mmol) v tetrahydrofuranu (75 ml) se ochladí na 0°C a přikape se k němu vinylmagnesiumbromid (1M v tetrahydrofuranu, 48 ml, 48 mmol). Reakční směs se zahřeje na teplotu místnosti, přes noc míchá a přidá se k ní 1M vodná kyselina chlorovodíková a ethylacetát. Vodný roztok se extrahuje ethylacetátem. Organický roztok se vysuší síranem hořečnatým, přefiltruje a filtrát se zkoncentruje. Zbytku se použije v následujícím stupni bez dalšího přečištění.

Stupeň B

Zbytek připravený ve stupni A se rozpustí v diethyletheru a vzniklým roztokem se 15 minut pomalu nechá probublávat bromovodík. Reakční směs se 24 hodin míchá při teplotě místnosti a přidá se k ní voda a ethylacetát. Vodný roztok se extrahuje ethylacetátem. Organický roztok se vysuší síranem hořečnatým, přefiltruje a filtrát se zkoncentruje. Po přečištění mžíkovou chromatografií za použití hexanů, jako elučního činidla, se získá sloučenina uvedená v nadpisu (6,91 g). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,24 (s, 3H), 6,53 (d, 1H), 6,40 (m, 1H), 4,10 (m, 2H)

P r e p a r a t i v n í p ř í k l a d 2 0

terc.Butylester (3-aminomethylfenoxy)octové kyseliny

Stupeň A

terc.Butylester (3-formylfenoxy)octové kyseliny

K roztoku 3-hydroxybenzaldehydu (5,00 g, 40,9 mmol) v dimethylformamidu (40 ml) se přidá 1M terc.butoxid draselný v terc.butanolu (40,9 ml, 40,9 mmol). Reakční směs se 2 minuty míchá a přidá se k ní terc.butylbromacetát (6,61 ml, 40,9 mmol). Reakční směs se 1 hodinu míchá a poté rozloží 200 ml vody. Produkt se extrahuje do ethylacetátu. Organický roztok se promyje vodou, vysuší síranem hořečnatým, přefiltruje a filtrát se zkoncentruje za sníženého tlaku. Po přečištění mžikovou chromatografií na silikagelu za použití směsi hexanů a ethylacetátu v poměru 9 : 1, jako elučního činidla, se získá sloučenina uvedená v nadpisu stupně A ve formě čirého oleje (3,53 g). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 9,94 (s, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,32 (s, 1H), 7,21 (m, 1H), 4,56 (s, 2H), 1,45 (s, 9H)

Stupeň B

terc.Butylester (3-(3-hydroxyiminomethyl)fenoxy)octové kyseliny

K roztoku terc.butylesteru (3-formylfenoxy)octové kyseliny ze stupně A (2,05 g, 8,68 mmol) v methanolu (30 ml) se přidá $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (0,66 g, 9,54 mmol) a pyridin (3,5 ml, 43,4 mmol). Reakční směs se 2 hodiny míchá, načež se z ní za sníženého tlaku odstraní methanol. Zbytek se zředí ethylacetátem a 1M kyselinou chlorovodíkovou. Oddělí se vrstvy a vodný roztok se promyje ethylacetátem. Spojené organické vrstvy se vysuší síranem hořečnatým, přefiltrují a filtrát se zkoncentruje za sníženého tlaku. Získá se sloučenina

uvedená v nadpisu stupně B (1,99 g). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,07 (s, 1H), 7,23 - 7,28 (m, 2H), 7,12 (m, 1H), 6,93 (d, 1H), 4,51 (s, 2H), 1,46 (s, 9H)

Stupeň C

terc. Butylester (3-aminomethylfenoxy)octové kyseliny

K roztoku (3-(hydroxyiminomethyl)fenoxy)octové kyseliny ze stupně B (2,25 g, 5,96 mmol) v ethanolu (10 ml) se přidá Raneyův nikl (asi 1 g, promytý vodou a poté ethanolem) ve 100 ml ethanolu. Pro převedení je třeba dalších 90 ml ethanolu. Po přidavku hydroxidu amonného (10 ml) se reakční směs 4 hodiny třepe za tlaku vodíku 309,15 kPa. Katalyzátor se odstraní filtrací přes celit a filtrát se zkoncentruje. Čirý olejovitý zbytek se přečistí mžikovou chromatografií na silikagelu za použití směsi dichlormethanu, methanolu a hydroxidu amonného v poměru 96,5 : 3,5 : 0,1 až 9 : 1 : 0,1, jako elučního činidla. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu ve formě žlutého oleje. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,23 (m, 1H), 6,92 (m, 2H), 6,72 (d, 1H), 4,50 (s, 2H), 3,82 (s, 2H), 1,96 (m, 2H), 1,46 (s, 9H). MS 238 (M+1)

P r e p a r a t i v n í p ř í k l a d 2 1

4-Pyrimidin-2-ylbenzaldehyd

Roztok 2-brompyrimidinu (1,00 g, 6,3 mmol) a tetra-kis(trifenylfosfin)palladia(0) (0,218 g, 0,189 mmol) v ethylenglykoldimethyletheru (30 ml) se 10 minut míchá při teplotě místnosti a přidá se k němu roztok 4-formylbenzenboronové kyseliny (1,14 g, 7,61 mmol) a hydrogenuhličitanu sodného (1,58 g, 18,9 mmol) v 15 ml vody. Reakční směs se 18 hodin zahřívá ke zpětnému toku a zředí vodou a dichlormethanem. Vrstvy se oddělí a vodný roztok se promyje dichlormethanem.

Spojené organické vrstvy se vysuší síranem hořečnatým, přefiltrují a filtrát se zkoncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se přechistí mžikovou chromatografií za použití 10% až 30% hexanů v ethylacetátu, jako elučního činidla. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu (0,979 g). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 10,11 (s, 1H), 8,83 (s, 2H), 8,82 (s, 1H), 7,98 (s, 2H), 7,23 (s, 2H)

P r e p a r a t i v n í p ř í k l a d y 2 2 a ž 2 7

Sloučeniny z preparativních příkladů 22 až 27 se připraví z vhodných výchozích látek podobným způsobem, jaký je popsán v preparativním příkladu 21.

P r e p a r a t i v n í p ř í k l a d 2 2

4-Pyridin-2-ylbenzaldehyd

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 10,09 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,16 (s, 2H), 7,95 (s, 2H), 7,79 (s, 2H), 7,29 (m, 1H), MS: 184 (M+1)

P r e p a r a t i v n í p ř í k l a d 2 3

4-Pyridin-3-ylbenzaldehyd

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 10,04 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 7,97 (s, 2H), 7,91 (m, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,39 (m, 1H), MS: 184 (M+1)

P r e p a r a t i v n í p ř í k l a d 2 4

4-Pyridin-4-ylbenzaldehyd

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 10,03 (s, 1H), 8,70 (s, 2H), 7,99 (s, 2H), 7,79 (s, 2H), 7,52 (s, 2H), MS: 184 (M+1)

P r e p a r a t i v n í p ř í k l a d 2 5

4-Thiazol-2-ylbenzaldehyd

MS: 189 (M+)

P r e p a r a t i v n í p ř í k l a d 2 6

4-Pyrimidin-5-ylbenzaldehyd

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 10,03 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 9,00 (s, 2H), 8,03 (m, 2H), 7,76 (m, 2H)

P r e p a r a t i v n í p ř í k l a d 2 7

4-Pyrazin-2-ylbenzaldehyd

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 10,03 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,21 (d, 2H), 8,03 (d, 2H)

P r e p a r a t i v n í p ř í k l a d 2 8

1-(2-Bromethoxy)-3,5-dichlorbenzen

K roztoku hydroxidu sodného (2,45 g, 61,3 mmol) ve vodě (20 ml) se přidá 3,5-dichlorfenol (5 g, 30,7 mmol). Výsledný roztok se 1 hodinu zahřívá ke zpětnému toku, ochladí na teplotu místnosti a přidá se k němu dibromethan (11,52 g, 61,3 mmol). Reakční směs se 24 hodin zahřívá ke zpětnému toku. Výsledný roztok se ochladí a zředí ethylacetátem. Organický roztok se postupně promyje kyselinou chlorovodíkovou (1M, 1x), vodou (1x) a vodným roztokem

chloridu sodného (1x). Organický roztok se vysuší síranem hořečnatým, přefiltruje a filtrát se zkoncentruje. Po přečištění mžíkovou chromatografií za použití hexanů až 5% ethylacetátu v hexanu, jako elučního činidla, se získá sloučenina uvedená v nadpisu (3,79 g). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 6,98 (m, 1H), 6,82 (m, 2H), 4,25 (t, 2H), 3,61 (t, 2H)

P r e p a r a t i v n í p ř í k l a d 2 9

1-(2-Bromethoxy)-3-chlorbenzen

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví z vhodných výchozích látek podobným způsobem, jaký je popsán v preparativním příkladu 28.

P r e p a r a t i v n í p ř í k l a d 3 0

4-[(1-Acetyloxy)hexyl]benzylbromid

Stupeň A: Grignardova reakce a ochrana

4-[(1-Acetyloxy)hexyl]toluen

Pentylmagnesiumbromid (2,0M v diethyletheru, 25 ml, 50 mmol) se pomalu při 0°C přidá k p-tolylbenzaldehydu (5,0 ml, 42,4 mmol) v tetrahydrofuranu (50 ml). Reakční směs se zahřeje na teplotu místnosti, 3 hodiny míchá a přidá se k ní 1M kyselina chlorovodíková. Vodný roztok se extrahuje ethylacetátem. Organický roztok se promyje vodným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem hořečnatým, přefiltruje a filtrát se zkoncentruje. Zbytek se rozpustí v pyridinu (35 ml) a k pyridinovému roztoku se přidá diacylether (10 ml). Reakční směs se 24 hodin míchá a zředí vodou. Produkt se extrahuje do ethylacetátu (3 x). Organický roztok se promyje

1M kyselinou chlorovodíkovou a poté vodným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem hořečnatým, přefiltruje a filtrát se zkoncentruje. Produkt se přečistí mžikovou chromatografií za použití 10% ethylacetátu v hexanech, jako elučního činidla. Získá se 4-[(1-acetyloxy)hexyl]toluen (2,082 g). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,12 - 7,28 (m, 4H), 5,69 (t, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 1,88 (m, 1H), 1,74 (m, 1H), 1,27 (m, 6H), 0,86 (m, 3H), MS: 252 (M+18)

Stupeň B: Bromace na derivát benzylbromidu

Směs 4-[(1-acetyloxy)hexyl]toluenu (2,082 g, 8,89 mmol), N-bromsukcinimidu (1,58 g, 8,89 mmol) a katalytického azobisisobutyronitrilu v tetrachlormethanu (30 ml) se 2 hodiny zahřívá ke zpětnému toku. Reakční směs se ochladí a promyje nasyceným vodným hydrogenuhličitanem sodným, vysuší síranem hořečnatým, přefiltruje a filtrát se zkoncentruje. Produkt se přečistí mžikovou chromatografií za použití 5% ethylacetátu v hexanech, jako elučního činidla. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu (2,67 g). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,34 - 7,40 (m, 4H), 5,70 (t, 1H), 4,47 (s, 2H), 2,06 (s, 3H), 1,86 (m, 1H), 1,73 (m, 1H), 1,27 (m, 6H), 0,85 (m, 3H)

P r e p a r a t i v n í p ř í k l a d 3 1

1-Methyl-1H-indol-2-karbaldehyd

Sloučeninu uvedenou v nadpisu lze připravit způsobem popsaným v Comins et al., J. Org. Chem., 52, 1, 104 až 109, 1987.

P r e p a r a t i v n í p ř í k l a d 3 2

5-Fenylfuran-2-karbaldehyd

Sloučeninu uvedenou v nadpisu lze připravit způsobem popsaným v D'Auria et al., Heterocycles, 24, 6, 1575 až 1578, 1986.

P r e p a r a t i v n í p ř í k l a d 3 3

4-Fenethylsulfanylbenzaldehyd

Sloučeninu uvedenou v nadpisu lze připravit způsobem popsaným v Clark et al., EP 332 331.

P r e p a r a t i v n í p ř í k l a d 3 4

3-Hydroxy-4-propoxybenzaldehyd

Sloučeninu uvedenou v nadpisu lze připravit způsobem popsaným v Beke, Acta Chim., Acad. Sci. Hung., 14, 325 až 328, 1958.

P r e p a r a t i v n í p ř í k l a d 3 5

4-Formyl-N-methylbenzensulfonamid

Sloučeninu uvedenou v nadpisu lze připravit způsobem popsaným v Koetschet, Helv. Chim. Acta, 12, 682, 1929.

P r e p a r a t i v n í p ř í k l a d 3 6

4-Chlorthiofen-2-karbaldehyd

Sloučeninu uvedenou v nadpisu lze připravit způsobem popsaným Raggon et al., Org. Prep. Proced. Int., EN, 27, 2, 233 až 236, 1995.

25.09.00

P r e p a r a t i v n í p ř í k l a d 3 7

4-Cyklohexylbenzylamin

Sloučeninu uvedenou v nadpisu lze připravit způsobem popsaným v Meglio et al., Farmaco Ed. Sci., IT, 35, 3, 191 až 202, 1980.

P r e p a r a t i v n í p ř í k l a d 3 8

4-Imidazol-1-ylbenzaldehyd

Sloučeninu uvedenou v nadpisu lze připravit způsobem popsaným v Sircar et al., J. Med. Chem., 30, 6, 1023 až 1029, 1987.

P r e p a r a t i v n í p ř í k l a d 3 9

4-(2-Oxopyrrolidin-1-yl)benzaldehyd

Sloučeninu uvedenou v nadpisu lze připravit způsobem popsaným v Kukalenko, Chem. Heterocycl. Compd. (anglický překlad), 8, 43, 1972.

P r e p a r a t i v n í p ř í k l a d 4 0

2-(3-Chlorfenylsulfanyl)ethylamin

Sloučeninu uvedenou v nadpisu lze připravit způsobem popsaným v Elz et al., Fed. Rep. Ger. Sci. Pharm., 56, 4, 229 až 234, 1988.

P r e p a r a t i v n í p ř í k l a d 4 1

terc.Butylester prop-2-ynylkarbamové kyseliny

Sloučeninu uvedenou v nadpisu lze připravit způsobem popsáným v J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 1985, 2201 až 2208.

P r e p a r a t i v n í p ř í k l a d 4 2

4-Pyrazol-1-ylbenzaldehyd

Stupeň A

4-Pyrazol-1-ylbenzonitril

K roztoku 4-fluorbenzonitrilu (1,5 g, 12,35 mmol) a pyrazolu (0,843 g, 12,38 mmol) v dimethylformamidu (10 ml) se přidá hydrid sodný (60% v oleji, 0,644 g, 16,09 mmol). Reakční směs se 20 hodin zahřívá na 145°C, poté ochladí na teplotu místnosti a zředí vodou a ethylacetátem. Vodná vrstva se promyje ethylacetátem (3x) a spojené organické vrstvy se promyjí vodou (4x). Organický roztok se vysuší síranem hořečnatým, přefiltruje a filtrát se zkoncentruje. Středotlakou chromatografií za použití směsi hexanů a ethylacetátu v poměru 4 : 1, jako elučního činidla, se získá 4-pyrazol-1-ylbenzonitril (1,6 g) ve formě bílé pevné látky. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,97 (d, 1H), 7,82 (d, 2H), 7,73 (m, 3H), 6,87 (d, 1H). MS 170 (M+1)

Stupeň B

4-Pyrazol-1-ylbenzaldehyd

K roztoku 4-pyrazol-1-ylbenzonitrilu (1,6 g, 9,47 mmol) ze stupně A v 75% vodné kyselině mravenčí (36 ml) se přidá Raneyova slitina niklu (1,6 g). Reakční směs se 1,25 hodiny zahřívá ke zpětnému toku, ochladí na teplotu místnosti a filtrací přes celit se za promývání horkým ethanollem oddělí pevná látka. Roztok se zředí vodou a chloroformem.

Vodná vrstva se promyje chloroformem (3x). K organickému roztoku se opatrně přidává vodný hydrogenuhličitan sodný až do pH 8. Organická vrstva se vysuší síranem hořečnatým, přefiltruje a zkoncentruje. Po přečištění středotlakou chromatografií za použití směsi hexanů a ethylacetátu v poměru 2 : 1 se získá sloučenina uvedená v nadpisu (1,44 g) ve formě bílé pevné látky. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 9,99 (s, 1H), 8,01 (d, +H), 7,96 (d, 2H), 7,87 (d, 2H), 7,76 (d, 1H), 6,51 (m, 1H). MS 173 (M+1)

P r e p a r a t i v n í p ř í k l a d 4 3

4-Imidazol-1-ylbenzaldehyd

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsáním v preparativním příkladu 42. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 10,04 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,02 (d, 2H), 7,58 (d, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,28 (s, 1H). MS 173 (M+1)

P r e p a r a t i v n í p ř í k l a d 4 4

Hydrochloridová sůl methylesteru 3-(3-aminomethylfenyl)-
propionové kyseliny

Stupeň A

Methylester 3-(3-bromfenyl)akrylové kyseliny

Roztok 3-bromfenylakrylové kyseliny (5,03 g), methanolu (75 ml) a koncentrované kyseliny chlorovodíkové (1 ml) se 3 hodiny zahřívá ke zpětnému toku, poté 20 hodin míchá při teplotě místnosti, načež se k ní přidá vodný nasycený hydrogenuhličitan sodný. Vodný roztok se promyje dichlormethanem (2x). Organický roztok se vysuší síranem hořečnatým, přefiltruje a filtrát se zkoncentruje. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu stupně A (4,75 g). ^1H NMR

(400 MHz, CDCl_3): δ 7,63 - 7,20 (m, 5H), 6,40 (d, 1H), 3,78 (s, 3H)

Stupeň B

Methylester 3-(3-kyanofenyl)akrylové kyseliny

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví z methylesteru 3-(3-bromfenyl)akrylové kyseliny ze stupně A (4,75 g, 19,72 mmol) způsobem popsáním v preparativním příkladu 13 stupni A, přičemž reakce se provádí po dobu 5 hodin. Po přečištění středotlakou chromatografií za použití hexanů a ethylacetátu v poměru 9 : 1, jako elučního činidla, se získá sloučenina uvedená v nadpisu stupně B (3,05 g). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,75 (d, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,64 - 7,60 (m, 2H), 7,49 (m, 1H), 6,46 (d, 1H), 3,80 (s, 3H)

Stupeň C

Hydrochloridová sůl methylesteru 3-(3-aminomethylfenyl)-propionové kyseliny

Směs methylesteru 3-(3-kyanofenyl)akrylové kyseliny ze stupně B (1,37 g, 7,32 mmol), 10% palladia na uhlíku (1,0 g) a chlorovodíku (4M v dioxanu, 3 ml) v methanolu (50 ml) se 65 hodin hydrogenuje v Parrově třepaném zařízení za tlaku 343,5 kPa. Katalyzátor se odstraní filtrací přes celit a filtrát se zkoncentruje za sníženého tlaku. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu (1,97 g). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7,35 - 7,24 (m, 4H), 4,06 (s, 2H), 3,60 (s, 3H), 2,92 (t, 2H), 2,64 (t, 2H).

P r e p a r a t i v n í p ř í k l a d 4 5

Thiazol-2-sulfonylchlorid

K roztoku thiazolu (2,5 g, 85 mmol) v tetrahydrofuranu (40 ml) se při -78°C přikape n-butyllithium (2,5M v

hexanech, 11,7 ml, 29,4 mmol). Vzniklý roztok se 0,5 hodiny míchá. Reakční směs se asi 10 minut vede proud plynného oxidu siřičitého. Ledová lázeň se odstaví a reakční směs se 1,5 hodiny míchá při teplotě místnosti, načež se z ní za sníženého tlaku při teplotě místnosti odstraní tetrahydrofuran (asi 30 ml). Ke zbytku se přikape N-chlorsukcinimid (4,3 g, 32,3 mmol) v tetrahydrofuranu (50 ml). Reakční směs se 45 minut míchá a přidá se k ní voda (80 ml). Vodný roztok se promyje dichlormethanem (3x). Organický roztok se promyje vodným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem hořečnatým, přefiltruje a filtrát se za sníženého tlaku při teplotě místnosti zkoncentruje téměř do sucha. Zbytek se přečistí středotlakou chromatografií za použití směsi hexanů a ethylacetátu v poměru 4 : 1, jako elučního činidla. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu ve formě jantarově zbarveného oleje. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,11 (d, 1H), 7,87 (d, 1H)

P r e p a r a t i v n í p ř í k l a d 4 6

Methylester 3-[3-(benzensulfonylaminomethyl)fenyl]propionové kyseliny

Sloučenina uvedená v nadpisu se připraví způsobem popsaným ve stupni B příkladu 3 z benzensulfonylchloridu a hydrochloridové soli 3-(3-aminomethylfenyl)propionové kyseliny z preparativního příkladu 44. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,84 (d, 2H), 7,58 - 7,47 (m, 3H), 7,17 (m, 1H), 7,06 (m, 1H), 6,99 (m, 2H), 4,62 (m, 1H), 4,10 (d, 2H), 3,84 (s, 3H), 2,84 (t, 2H), 2,53 (t, 2H)

P r e p a r a t i v n í p ř í k l a d 4 7

1-(3-Brompropenyl)-3,5-dichlorbenzen

Stupeň A: Grignardova reakce

1-(3,5-Dichlorfenyl)prop-2-en-1-ol

Roztok 3,5-dichlorbenzaldehydu (7,5 g, 43 mmol) v tetrahydrofuranu (75 ml) se ochladí na 0°C a přikape se k němu vinylmagnesiumbromid (1M v tetrahydrofuranu, 48 ml, 48 mmol). Reakční směs se zahřeje na teplotu místnosti, přes noc míchá a přidá se k ní 1M vodná kyselina chlorovodíková a ethylacetát. Vodný roztok se extrahuje ethylacetátem. Organický roztok se vysuší síranem hořečnatým, přefiltruje a filtrát se zkoncentruje. Zbytku se použije v následujícím stupni bez dalšího přečištění.

Stupeň B: Bromace

Zbytek připravený ve stupni A se rozpustí v diethyletheru a vzniklým roztokem se 15 minut pomalu nechá probublávat bromovodík. Reakční směs se 24 hodin míchá při teplotě místnosti a přidá se k ní voda a ethylacetát. Vodný roztok se extrahuje ethylacetátem. Organický roztok se vysuší síranem hořečnatým, přefiltruje a filtrát se zkoncentruje. Po přečištění mžíkovou chromatografií za použití hexanů, jako elučního činidla, se získá sloučenina uvedená v nadpisu (6,91 g). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,24 (s, 3H), 6,53 (d, 1H), 6,40 (m, 1H), 4,10 (m, 2H)

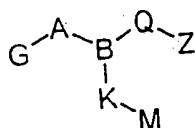
P r e p a r a t i v n í p ř í k l a d 4 7

Hydrochlorid pyridin-2-sulfonylchloridu

Sloučenina uvedená v nadpisu je možno připravit způsobem popsáným v Hanessian et al., Heterocycles, 28, 1115 až 1120, 1989.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Sloučeniny obecného vzorce I



(I)

kde

A představuje skupinu SO_2 nebo CO ;

G představuje skupinu Ar , $\text{Ar}^1\text{-V-Ar}^2$, Ar-alkylen s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylenové části, Ar-CONH-alkylen s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylenové části, $\text{R}^1\text{R}^2\text{-amino}$, oxyalkylen s 1 až 6 atomy uhlíku, aminoskupinu substituovanou Ar nebo aminoskupinu substituovanou skupinou Ar-alkylen s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylenové části a R^{11} , kde R^{11} představuje vodík nebo alkylskupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, R^1 a R^2 mohou být brány odděleně a nezávisle představují vždy vodík nebo alkylskupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, nebo R^1 a R^2 , brány dohromady s atomem dusíku uvedené aminoskupiny, tvoří pěti- nebo šestičlennou azacykloalkylskupinu, přičemž tato azacykloalkylskupina popřípadě obsahuje atom kyslíku a je popřípadě mono-, di- nebo trisubstituovaná nezávisle až dvěma oxoskupinami, hydroxyskupinami, alkylskupinami s 1 až 4 atomy uhlíku, atomy fluoru nebo chloru;

B představuje dusík nebo skupinu CH ;

Q představuje skupinu $\text{-alkylen-W-alkylen-}$ se 2 až 6 atomy uhlíku v první 1 až 3 atomy uhlíku ve druhé alkylenové části,

příčemž uvedené alkylenové skupiny jsou popřípadě substituovány až čtyřmi substituenty nezávisle zvolenými ze souboru sestávajícího z fluoru a alkylskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku,

-alkylen- se 4 až 8 atomy uhlíku, která je popřípadě substituována až čtyřmi substituenty nezávisle zvolenými ze souboru sestávajícího z fluoru a alkylskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku,

-X-alkylen- s 1 až 5 atomy uhlíku v alkylenové části, jejíž alkylenová část je popřípadě substituována až čtyřmi substituenty nezávisle zvolenými ze souboru sestávajícího z fluoru a alkylskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku,

-alkylen-X- s 1 až 5 atomy uhlíku v alkylenové části, jejíž alkylenová část je popřípadě substituována až čtyřmi substituenty nezávisle zvolenými ze souboru sestávajícího z fluoru a alkylskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku,

-alkylen-X-alkylen- s 1 až 3 atomy uhlíku v každé z alkylenových částí, jejíž každá alkylenová část je popřípadě substituována až čtyřmi substituenty nezávisle zvolenými ze souboru sestávajícího z fluoru a alkylskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku,

-alkylen-W-X-alkylen- se 2 až 4 atomy uhlíku v první a 0 až 3 atomy uhlíku ve druhé alkylenové části, jejíž každá alkylenová část je popřípadě substituována až čtyřmi substituenty nezávisle zvolenými ze souboru sestávajícího z fluoru a alkylskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku,

-alkylen-X-W-alkylen- s 0 až 4 atomy uhlíku v první a 1 až 3 atomy uhlíku ve druhé alkylenové části, jejíž každá alkylenová část je popřípadě substituována až čtyřmi substituenty nezávisle zvolenými ze souboru sestávajícího z fluoru a alkylskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku,

-alkylen-W-X-W-alkylen- se 2 až 5 atomy uhlíku v první a 1 až 3 atomy uhlíku ve druhé alkylenové části, v níž jsou významy zbytků W navzájem nezávislé a každá alkylenová část je popřípadě substituována až čtyřmi substituenty nezávisle zvolenými ze souboru sestávajícího z fluoru a alkylskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku,

-alkylenethenylenalkylen- s 1 až 4 atomy uhlíku v každé z alkylenových částí, v níž je každá z alkylenových částí a ethenylenová část popřípadě substituována až čtyřmi substituenty nezávisle zvolenými ze souboru sestávajícího z fluoru a alkylskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku,

-alkylenethenylenalkylen-X-alkylen- s 1 až 4 atomy uhlíku v první, 0 až 2 atomy uhlíku ve druhé a 0 až 5 atomy uhlíku ve třetí alkylenové části, v níž je každá z alkylenových částí a ethenylenová část popřípadě substituována až čtyřmi substituenty nezávisle zvolenými ze souboru sestávajícího z fluoru a alkylskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku,

-alkylenethenylenalkylen-X-W-alkylen- s 1 až 4 atomy uhlíku v první, 0 až 2 atomy uhlíku ve druhé a 1 až 3 atomy uhlíku ve třetí alkylenové části, v níž je každá z alkylenových částí a ethenylenová část popřípadě substituována až čtyřmi substituenty nezávisle zvolenými ze souboru sestávajícího z fluoru a alkylskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku,

-alkylenethinylenalkylen- s 1 až 4 atomy uhlíku v každé z alkylenových částí, v níž je každá z alkylenových částí a ethinylenová část popřípadě substituována až čtyřmi substituenty nezávisle zvolenými ze souboru sestávajícího z fluoru a alkylskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, nebo

-alkylenethinylen-X-alkylen- s 1 až 4 atomy uhlíku v první a 0 až 3 atomy uhlíku ve druhé alkylenové

části, v níž je každá z alkylenových částí a ethinylenová část popřípadě substituována až čtyřmi substituenty nezávisle zvolenými ze souboru sestávajícího z fluoru a alkylskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku;

Z představuje karboxyskupinu, alkoxykarbonylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylové části, tetrazolylskupinu, 1,2,4-oxadiazolylskupinu, 5-oxo-1,2,4-oxadiazolylskupinu, 5-oxo-1,2,4-thiadiazolylskupinu, alkylsulfonylkarbamoylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části nebo fenylsulfonylkarbamoylskupinu;

K představuje vazbu, alkylenskupinu s 1 až 9 atomy uhlíku, thioalkylenskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylenthioalkylenskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v každé z alkylenových částí, alkylenoxyalkylenskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v každé z alkylenových částí nebo oxyalkylenskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, přičemž alkylenskupina s 1 až 9 atomy uhlíku je popřípadě mono-nenasycená a když zbytek K nepředstavuje vazbu, je popřípadě mono-, di- nebo trisubstituován nezávisle chlorem, fluorem, hydroxyskupinou nebo methylskupinou;

M představuje skupinu $-\text{Ar}^3$, $-\text{Ar}^4-\text{V}^1-\text{Ar}^5$, $-\text{Ar}^4-\text{S}-\text{Ar}^5$, $-\text{Ar}^4-\text{SO}-\text{Ar}^5$, $-\text{Ar}^4-\text{SO}_2-\text{Ar}^5$ nebo $-\text{Ar}^4-\text{O}-\text{Ar}^5$,

Ar představuje zčásti nasycený nebo zcela nenasycený pěti- až osmičlenný kruh, který popřípadě obsahuje 1 až 4 heteroatomy nezávisle zvolené z kyslíku, síry a dusíku; bicyklický kruh sestávající ze dvou anelovaných zčásti nasycených, zcela nasycených nebo zcela nenasycených pěti- nebo šestičlenných

kruhů, bráno nezávisle, které popřípadě obsahují 1 až 4 heteroatomy nezávisle zvolené z dusíku, síry a kyslíku; nebo tricyklický kruh sestávající ze tří anelovaných zčásti nasycených, zcela nasycených nebo zcela nenasycených pěti- nebo šestičlenných kruhů, bráno nezávisle, které popřípadě obsahují 1 až 4 heteroatomy nezávisle zvolené z dusíku, síry a kyslíku; přičemž uvedený částečně nebo zcela nasycený kruh, bicyklický kruh nebo tricyklický kruh popřípadě obsahuje jednu nebo dvě oxoskupiny, jako substituenty na uhlíku, nebo jednu nebo dvě oxoskupiny, jako substituenty na síře; nebo Ar představuje zcela nasycený pěti- až sedmičlenný kruh, který obsahuje jeden nebo dva heteroatomy nezávisle zvolené ze souboru sestávajícího z kyslíku, síry a dusíku;

Ar¹ a Ar² představuje každý nezávisle zčásti nasycený, zcela nasycený nebo zcela nenasycený pěti- až osmičlenný kruh, který popřípadě obsahuje 1 až 4 heteroatomy nezávisle zvolené z kyslíku, síry a dusíku; bicyklický kruh sestávající ze dvou anelovaných zčásti nasycených, zcela nasycených nebo zcela nenasycených pěti- nebo šestičlenných kruhů, bráno nezávisle, které popřípadě obsahují 1 až 4 heteroatomy nezávisle zvolené z dusíku, síry a kyslíku; nebo tricyklický kruh sestávající ze tří anelovaných zčásti nasycených, zcela nasycených nebo zcela nenasycených pěti- nebo šestičlenných kruhů, bráno nezávisle, které popřípadě obsahují 1 až 4 heteroatomy nezávisle zvolené z dusíku, síry a kyslíku; přičemž uvedený částečně nebo zcela nenasycený kruh, bicyklický kruh nebo tricyklický kruh popřípadě obsahuje jednu nebo dvě oxoskupiny, jako

substituenty na uhlíku, nebo jednu nebo dvě oxoskupiny, jako substituenty na síře;

příčemž uvedené zbytky Ar, Ar¹ a Ar² jsou popřípadě substituované na uhlíku nebo dusíku jednoho kruhu, pokud je zbytek monocyklický, nebo jednoho nebo obou kruhů, pokud je zbytek bicyklický, nebo jednoho, dvou nebo tří kruhů, pokud je zbytek tricyklický, až třemi substituenty, vztaženo na zbytek, nezávisle zvolenými z R³, R⁴ a R⁵, kde R³, R⁴ a R⁵ představuje každý nezávisle hydroxyskupinu, nitroskupinu, halogen, karboxyskupinu, alkoxyskupinu s 1 až 7 atomy uhlíku, alkoxyalkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové a 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, alkoxykarbonylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové, alkylskupinu a 1 až 7 atomy uhlíku, alkenylskupinu se 2 až 7 atomy uhlíku, alkynylskupinu se 2 až 7 atomy uhlíku, cykloalkylskupinu se 3 až 7 atomy uhlíku, cykloalkylalkylskupinu se 3 až 7 atomy uhlíku v cykloalkylové a 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, cykloalkylalkanoylskupinu se 3 až 7 atomy uhlíku v cykloalkylové a 1 až 4 atomy uhlíku v alkanoylové části, formylskupinu, alkanoylskupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, alkanoylalkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkanoylové a 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, alkanoylaminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykarbonylaminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, hydroxysulfonylskupinu, aminokarbonylaminoskupinu nebo skupinu mono-N-, di-N,N-, di-N,N'- nebo tri-N,N,N'- (C₁ až C₄)alkyl-substituovanou aminokarbonylaminoskupinu, sulfonamidoskupinu, alkylsulfonamidoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, aminoskupinu, mono-N- nebo di-N,N-alkylaminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku

v každé z alkylových části, karbamoylskupinu, mono-N- nebo di-N,N-alkylkarbamoylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v každé z alkylových části, kyano-skupinu, thiolovou skupinu, alkylthioskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkylsulfinylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkylsulfonylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo mono-N- nebo di-N,N-alkylaminosufinylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v každé z alkylových částí;

Ar^3 , Ar^4 a Ar^5 představuje každý nezávisle zčásti nasycený, zcela nasycený nebo zcela nenasycený pěti- až osmičlenný kruh, který popřípadě obsahuje 1 až 4 heteroatomy nezávisle zvolené z kyslíku, síry a dusíku; bicyklický kruh sestávající ze dvou anelovaných zčásti nasycených, zcela nasycených nebo zcela nenasycených pěti- nebo šestičlenných kruhů, bráno nezávisle, které popřípadě obsahují 1 až 4 heteroatomy nezávisle zvolené z dusíku, síry a kyslíku; nebo tricyklický kruh sestávající ze tří anelovaných zčásti nasycených, zcela nasycených nebo zcela nenasycených pěti- nebo šestičlenných kruhů, bráno nezávisle, které popřípadě obsahují 1 až 4 heteroatomy nezávisle zvolené z dusíku, síry a kyslíku; přičemž uvedený částečně nebo zcela nasycený kruh, bicyklický kruh nebo tricyklický kruh popřípadě obsahuje jednu nebo dvě oxoskupiny, jako substituenty na uhlíku, nebo jednu nebo dvě oxoskupiny, jako substituenty na síře;

přičemž uvedené zbytky Ar^3 , Ar^4 a Ar^5 jsou popřípadě substituované na uhlíku nebo dusíku jednoho kruhu, pokud je zbytek monocyklický, nebo jednoho nebo obou kruhů, pokud je zbytek bicyklický, nebo jednoho, dvou nebo tří kruhů, pokud je zbytek tricyklický, až třemi substituenty, vztaženo na

zbytek, nezávisle zvolenými z R^{31} , R^{41} a R^{51} , kde R^{31} , R^{41} a R^{51} představuje každý nezávisle hydroxyskupinu, nitroskupinu, halogen, karboxyskupinu, alkoxy skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku, alkoxyalkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové a 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, alkoxykarbonylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové, alkylskupinu a 1 až 7 atomy uhlíku, alkenylskupinu se 2 až 7 atomy uhlíku, alkynylskupinu se 2 až 7 atomy uhlíku, cykloalkylskupinu se 3 až 7 atomy uhlíku, cykloalkylalkylskupinu se 3 až 7 atomy uhlíku v cykloalkylové a 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, cykloalkylalkanoylskupinu se 3 až 7 atomy uhlíku v cykloalkylové a 1 až 4 atomy uhlíku v alkanoylové části, formylskupinu, alkanoylskupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, alkanoylalkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkanoylové a 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, alkanoylaminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykarbonylaminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, hydroxysulfonylskupinu, aminokarbonylaminoskupinu nebo mono-N-, di-N,N-, di-N,N'- nebo tri-N,N,N'-(C_1 až C_4)alkyl-substituovanou aminokarbonylaminoskupinu, sulfonamidoskupinu, alkylsulfonamidoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, aminoskupinu, mono-N- nebo di-N,N-alkylaminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v každé z alkylových částí, karbamoylskupinu, mono-N- nebo di-N,N-alkylkarbamoylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v každé z alkylových částí, kyanoskupinu, thiolovou skupinu, alkylthioskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkylsulfinylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkylsulfonylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo mono-N- nebo di-N,N-alkylaminosulfinylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v každé z alkylových částí;

W představuje oxyskupinu, thioskupinu, sulfinoskupinu, sulfonylskupinu, aminosulfonylskupinu, skupinu -mono-N-alkylenaminosulfonyl- s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylenové části, sulfonylaminoskupinu, N-alkylensulfonylaminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, karboxamidoskupinu, N-alkylenkarboxamidoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylenové části, karboxamido-oxyskupinu, N-alkylenkarboxamidooxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylenové části, karbamoylskupinu, -mono-N-alkylenkarbamoylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylenové části, karbamoyloxyskupinu nebo -mono-N-alkylenkarbamoyloxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylenové části, přičemž uvedené W alkylskupiny jsou popřípadě substituovány na uhlíku jedním až třemi atomy fluoru;

X představuje pěti- nebo šestičlenný aromatický kruh, který popřípadě obsahuje jeden nebo dva heteroatomy nezávisle zvolené z kyslíku, dusíku a síry; přičemž uvedený kruh je popřípadě mono-, di- nebo trisubstituovaný nezávisle halogenem, alkylskupinou s 1 až 3 atomy uhlíku, trifluormethylskupinou, trifluormethyloxyskupinou, difluormethyloxyskupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo karbamoylskupinou;

přičemž, když R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^{11} , R^{31} , R^{41} a R^{51} obsahují alkylový, alkylenový, alkenylenový nebo alkinylenový zbytek, jsou popřípadě mono-, di- nebo trisubstituovány na uhlíku nezávisle halogenem nebo hydroxyskupinou; a

V a V^1 představuje každý nezávisle vazbu, thioalkylen-skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylenthioskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylenoxyskupinu s 1 až 4

atomy uhlíku, oxyalkylenskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkylenskupinu s 1 až 3 atomy uhlíku popřípadě mono- nebo disubstituovanou nezávisle hydroxyskupinou nebo fluorem;

příčemž,

a) když K představuje alkylenskupinu se 2 až 4 atomy uhlíku a M představuje Ar^3 , a Ar^3 představuje cyklopent-1-yl-, cyklohex-1-yl-, cyklohept-1-yl- nebo cyklookt-1-ylskupinu, potom uvedené cykloalkylové substituenty s 5 až 8 atomy uhlíku nejsou v poloze 1 substituovány hydroxyskupinou; a

b) když K představuje vazbu, G představuje fenylskupinu, fenylmethylskupinu, substituovanou fenylskupinu nebo substituovanou fenylmethylskupinu, Q představuje alkylenskupinu se 3 až 8 atomy uhlíku a M představuje Ar^3 nebo $\text{Ar}^4\text{-Ar}^5$, potom A představuje sulfonylskupinu;

a jejich proléčiva a farmaceuticky vhodné soli těchto sloučenin a proléčiv.

2. Sloučeniny obecného vzorce I podle nároku 1, kde

- B představuje dusík;
- Z představuje karboxyskupinu, alkoxykarbonylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylové části nebo tetrazolylskupinu;
- Ar představuje fenyl-, furyl-, thienyl-, pyrrolyl-, oxazolyl-, thiazolyl-, imidazolyl-, pyrazolyl-, isoxazolyl, isothiazolyl-, pyridyl-, pyridaziny-, pyrimidinyl-, pyrazinyl-, 2H-pyrrolyl-, 3H-pyrrolyl-, pyrrolyl-, 2-pyrrolinyl-, 3-pyrrolinyl, pyrrolidinyl-, 1,3-dioxolanyl-, 2H-imidazo-

lyl-, 2-imidazolinyl-, imidazolidinyl-, 2-pyrazolinyl, pyrazolidinyl-, 1,2,3-oxadiazolyl-, 1,2,4-oxadiazolyl-, 1,2,5-oxadiazolyl-, 1,3,4-oxadiazolyl-, 1,2,3-triazolyl-, 1,2,4-triazolyl-, 2H-pyranyl-, 4H-pyranyl-, pyridyl-, piperidyl-, 1,4-dioxanyl-, morfolinyl-, 1,4-dithianyl-, thiomorfolinyl-, piperazinyl-, 1,3,5-triazinyl-, 1,2,4-triazinyl-, azepinyl-, oxepinyl-, thiepinyl-, cyklopentenyl-, cyklohexenyl-, benzo(b)thienyl-, benzoxazolyl-, benzimidazolyl-, benzthiazolyl-, chinolyl-, isochinolyl-, ftalazinyl-, chinazolinylnyl-, chinoxalinylnyl-, naftyl-, tetralinyl-, dekalinyl-, 2H-1-benzopyranyl- nebo 1,4-benzodioxanylskupinu;

Ar¹, Ar², Ar³, Ar⁴ a Ar⁵ představuje každý nezávisle cyklopentyl-, cyklohexyl-, cykloheptyl-, cyklooktyl-, fenyl-, furyl-, thienyl-, pyrrolyl-, oxazolyl-, thiazolyl-, imidazolyl-, pyrazolyl-, isoxazolyl-, isothiazolyl-, pyridyl-, pyridazinyl-, pyrimidinyl-, pyrazinyl-, 2H-pyrrolyl-, 3H-pyrrolyl-, pyrrolyl-, 2-pyrrolinyl-, 3-pyrrolinyl-, pyrrolidinyl-, 1,3-dioxolanyl-, 2H-imidazolyl-, 2-imidazolinyl-, imidazolidinyl-, 2-pyrazolinyl-, pyrazolidinyl-, 1,2,3-oxadiazolyl-, 1,2,4-oxadiazolyl-, 1,2,5-oxadiazolyl-, 1,3,4-oxadiazolyl-, 1,2,3-triazolyl-, 1,2,4-triazolyl-, 2H-pyranyl-, 4H-pyranyl-, pyridyl-, piperidyl-, 1,4-dioxanyl-, morfolinyl-, 1,4-dithianyl-, thiomorfolinylpiperazinyl-, 1,3,5-triazinyl-, 1,2,4-triazinyl-, azepinyl-, oxepinyl-, thiepinyl-, 1,2,4-diazepinyl-, cyklopentenyl-, cyklohexenyl-, cykloheptenyl-, cyklooktenyl-, cyklooktadienyl-, indolizinylnyl-, indolyl-, isoindolyl-, 3H-indolyl-, 1H-isoindolyl-, indolinyl-, cyklopenta(b)pyridyl-,

pyrano(3,4-b)pyrrolyl-, benzofuryl-, isobenzofuryl-, benzo(b)thienyl-, benzo(c)thienyl-, 1H-indazolyl-, indoxazinyll-, benzoxazolyl-, anthranilyl-, benzimidazolyl-, benzthiazolyl-, purinyl-, 4H-chinolizinyll-, chinolyl-, isochinolyl-, cinnolinyll-, ftalazinyll-, chinazolinyll-, chinoxalinyll-, 1,8-naftyridinyll-, pteridinyll-, indenyl-, isoindenyl-, naftyl-, tetralinyll-, dekalinyll-, 2H-1-benzopyranyll-, 1,4-benzodioxanyll-, pyrido(3,4-b)pyridyl-, pyrido(3,2-b)pyridyl-, pyrido(4,3-b)pyridyl-, 2H-1,3-benzoxazinyll-, 2H-1,4-benzoxazinyll-, 1H-2,3-benzoxazinyll-, 4H-3,1-benzoxazinyll-, 2H-1,2-benzoxazinyll- a 4H-1,4-benzoxazinyllskupinu;

X představuje tetrahydrofuryll-, fenyl-, thiazolyl-, thienyl-, pyridyl-, pyrrolzyl-, furyll- nebo pirimidinyllskupinu, přičemž skupina X je popřípadě mono-, di- nebo trisubstituována nezávisle chlorem, fluorem, methoxyskupinou, difluormethoxyskupinou, trifluormethoxyskupinou, trifluormethylskupinou nebo methylskupinou;

přičemž každá ze skupin Ar, Ar¹ a Ar² je popřípadě substituována na uhlíku nebo dusíku až třemi substituenty nezávisle zvolenými z R³, R⁴ a R⁵; každá ze skupin Ar, Ar¹ a Ar² je popřípadě nezávisle substituována na uhlíku nebo síře jednou nebo dvěmi oxoskupinami; každá ze skupin Ar³, Ar⁴ a Ar⁵ je popřípadě substituována na uhlíku nebo dusíku až třemi substituenty nezávisle zvolenými z R³¹, R⁴¹ a R⁵¹ a každá ze skupin Ar³, Ar⁴ a Ar⁵ je popřípadě nezávisle substituována na uhlíku nebo síře jednou nebo dvěmi oxoskupinami;

a jejich proléčiva a farmaceuticky vhodné soli těchto sloučenin a proléčiv.

3. Sloučeniny podle nároku 2 obecného vzorce I, kde

- A představuje skupinu CO;
- G představuje oxyalkylenskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylenové části;
- Q představuje skupinu
-alkylen-O-alkylen- se 2 až 6 atomy uhlíku v první
1 až 3 atomy uhlíku ve druhé alkylenové části,
-alkylen- se 4 až 8 atomy uhlíku, která je popří-
padě substituována až čtyřmi substituenty nezávis-
le zvolenými ze souboru sestávajícího z fluoru a
alkylskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku,
-X-alkylen- se 2 až 5 atomy uhlíku v alkylenové
části,
-alkylen-X- s 1 až 5 atomy uhlíku v alkylenové
části,
-alkylen-X-alkylen- s 1 až 3 atomy uhlíku v každé z
alkylenových částí,
-alkylen-O-X-alkylen- s 2 až 4 atomy uhlíku v
první a 0 až 3 atomy uhlíku ve druhé alkylenové
části, nebo
-alkylen-X-O-alkylen- s 0 až 4 atomy uhlíku v první
a 1 až 3 atomy uhlíku ve druhé alkylenové části;
- X představuje fenyl-, thienyl-, furyl- nebo thiazolyl-
skupinu, přičemž zbytek X je popřípadě mono-, di-
nebo trisubstituován chlorem, fluorem, methoxysku-
pinou, difluormethoxyskupinou, trifluormethoxy-
skupinou, trifluormethylskupinou nebo methylskupinou;

a jejich proléčiva a farmaceuticky vhodné soli těchto
sloučenin a proléčiv.

4. Sloučeniny podle nároku 2 obecného vzorce I, kde

- A představuje skupinu CO;
- G představuje Ar;
- Q představuje skupinu
-alkylen-O-alkylen- se 2 až 6 atomy uhlíku v první
1 až 3 atomy uhlíku ve druhé alkylenové části,
-alkylen- se 4 až 8 atomy uhlíku, která je popří-
padě substituována až čtyřmi substituenty nezávis-
le zvolenými ze souboru sestávajícího z fluoru a
alkylskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku,
-X-alkylen- se 2 až 5 atomy uhlíku v alkylenové
části,
-alkylen-X- s 1 až 5 atomy uhlíku v alkylenové
části,
-alkylen-X-alkylen- s 1 až 3 atomy uhlíku v každé z
alkylenových částí,
-alkylen-O-X-alkylen- s 2 až 4 atomy uhlíku v
první a 0 až 3 atomy uhlíku ve druhé alkylenové
části, nebo
-alkylen-X-O-alkylen- s 0 až 4 atomy uhlíku v první
a 1 až 3 atomy uhlíku ve druhé alkylenové části; a
- X představuje fenyl-, thienyl-, furyl- nebo thiazolyl-
skupinu, přičemž zbytek X je popřípadě mono-, di-
nebo trisubstituován chlorem, fluorem, methoxysku-
pinou, difluormethoxyskupinou, trifluormethoxy-
skupinou, trifluormethylskupinou nebo methylskupinou;

a jejich proléčiva a farmaceuticky vhodné soli těchto
sloučenin a proléčiv.

5. Sloučeniny podle nároku 2 obecného vzorce I, kde

- A představuje skupinu CO;
- G představuje skupinu R^1R^2 amino nebo aminoskupinu substituovanou Ar nebo aminoskupinu substituovanou Ar-alkylenovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylenu a R^{11} , kde R^{11} představuje atom vodíku;
- Q představuje skupinu
-alkylen-O-alkylen- se 2 až 6 atomy uhlíku v první 1 až 3 atomy uhlíku ve druhé alkylenové části,
-alkylen- se 4 až 8 atomy uhlíku, která je popřípadě substituována až čtyřmi substituenty nezávisle zvolenými ze souboru sestávajícího z fluoru a alkylskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku,
-X-alkylen- se 2 až 5 atomy uhlíku v alkylenové části,
-alkylen-X- s 1 až 5 atomy uhlíku v alkylenové části,
-alkylen-X-alkylen- s 1 až 3 atomy uhlíku v každé z alkylenových částí,
-alkylen-O-X-alkylen- s 2 až 4 atomy uhlíku v první a 0 až 3 atomy uhlíku ve druhé alkylenové části, nebo
-alkylen-X-O-alkylen- s 0 až 4 atomy uhlíku v první a 1 až 3 atomy uhlíku ve druhé alkylenové části;
- X představuje fenyl-, thienyl-, furyl- nebo thiazolylskupinu, přičemž zbytek X je popřípadě mono-, di- nebo trisubstituován chlorem, fluorem, methoxyskupinou, difluormethoxyskupinou, trifluormethoxyskupinou, trifluormethylskupinou nebo methylskupinou; a

R^1 a R^2 , mohou být brány odděleně, a nezávisle představují vždy vodík nebo alkylskupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, nebo R^1 a R^2 , brány dohromady, tvoří pěti- nebo šestičlennou azacykloalkylskupinu, přičemž tato azacykloalkylskupina popřípadě obsahuje atom kyslíku;

a jejich proléčiva a farmaceuticky vhodné soli těchto sloučenin a proléčiv.

6. Sloučeniny podle nároku 2 obecného vzorce I, kde

A představuje skupinu SO_2 ;

G představuje skupinu R^1R^2 amino nebo aminoskupinu substituovanou Ar a R^{11} ,

Q představuje skupinu
 -alkylen-O-alkylen- se 2 až 6 atomy uhlíku v první
 1 až 3 atomy uhlíku ve druhé alkylenové části,
 -alkylen- se 4 až 8 atomy uhlíku, která je popří-
 padě substituována až čtyřmi substituenty nezávis-
 le zvolenými ze souboru sestávajícího z fluoru a
 alkylskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku,
 -X-alkylen- se 2 až 5 atomy uhlíku v alkylenové
 části,
 -alkylen-X- s 1 až 5 atomy uhlíku v alkylenové
 části,
 -alkylen-X-alkylen- s 1 až 3 atomy uhlíku v každé z
 alkylenových částí,
 -alkylen-O-X-alkylen- s 2 až 4 atomy uhlíku v
 první a 0 až 3 atomy uhlíku ve druhé alkylenové
 části, nebo
 -alkylen-X-O-alkylen- s 0 až 4 atomy uhlíku v první
 a 1 až 3 atomy uhlíku ve druhé alkylenové části;

X představuje fenyl-, thienyl-, furyl- nebo thiazolylskupinu, přičemž zbytek X je popřípadě mono-, di- nebo trisubstituován chlorem, fluorem, methoxyskupinou, difluormethoxyskupinou, trifluormethoxyskupinou, trifluormethylskupinou nebo methylskupinou; a

R^1 a R^2 , mohou být brány odděleně, a nezávisle představují vždy vodík nebo alkylskupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, nebo R^1 a R^2 , brány dohromady, tvoří pěti- nebo šestičlennou azacykloalkylskupinu, přičemž tato azacykloalkylskupina popřípadě obsahuje atom kyslíku;

a jejich proléčiva a farmaceuticky vhodné soli těchto sloučenin a proléčiv.

7. Sloučeniny podle nároku 2 obecného vzorce I, kde

A představuje skupinu SO_2 ;

G představuje skupinu Ar, Ar-alkylen s 1 až 2 atomy uhlíku v alkylenové části nebo Ar^1-V-Ar^2 ;

Q představuje skupinu
-alkylen-O-alkylen- se 2 až 6 atomy uhlíku v první
1 až 3 atomy uhlíku ve druhé alkylenové části,
-alkylen- se 4 až 8 atomy uhlíku, která je popřípadě substituována až čtyřmi substituenty nezávisle zvolenými ze souboru sestávajícího z fluoru a alkylskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku,
-X-alkylen- se 2 až 5 atomy uhlíku v alkylenové části,
-alkylen-X- s 1 až 5 atomy uhlíku v alkylenové části,

-alkylen-X-alkylen- s 1 až 3 atomy uhlíku v každé z alkylenových částí,

-alkylen-O-X-alkylen- s 2 až 4 atomy uhlíku v první a 0 až 3 atomy uhlíku ve druhé alkylenové části, nebo

-alkylen-X-O-alkylen- s 0 až 4 atomy uhlíku v první a 1 až 3 atomy uhlíku ve druhé alkylenové části; a

X představuje fenyl-, pyrimidinyl-, pyridyl-, thienyl-, tetrahydrofuryl-, furyl- nebo thiazolylskupinu, přičemž zbytek X je popřípadě mono-, di- nebo tri-substituován chlorem, fluorem, methoxyskupinou, difluormethoxyskupinou, trifluormethoxy- skupinou, trifluormethylskupinou nebo methylskupinou;

a jejich proléčiva a farmaceuticky vhodné soli těchto sloučenin a proléčiv.

8. Sloučeniny podle nároku 7 obecného vzorce I, kde

G představuje skupinu Ar nebo Ar-alkylen s 1 až 2 atomy uhlíku v alkylenové části;

Ar představuje fenyl-, furyl-, thienyl-, pyrrolyl-, oxazolylyl-, thiazolylyl-, imidazolylyl-, pyrazolylyl-, isoxazolylyl-, pyridyl-, pyridazinylyl-, pyrimidinyl-, pyrazinylyl-, isothiazolylyl-, 1,2,3-triazolylyl-, 1,2,4-triazolylyl- nebo 1,3,4-thiadiazolylylskupinu, z nichž každá je popřípadě substituována na uhlíku nebo na dusíku zbytkem R^1 , R^2 nebo R^3 ;

Ar^4 představuje cyklopentyl-, cyklohexyl-, cykloheptyl-, cyklooktyl-, fenyl-, furyl-, thienyl-, pyrrolyl-, oxazolylyl-, thiazolylyl-, imidazolylyl-, pyrazolylyl-, isoxazolylyl-, isothiazolylyl-, pyridyl-, pyridazinylyl-,

pyrimidinyl-, pyrazinyl-, pyrrolidinyl-,
1,2,3-triazolyl-, 1,2,4-triazolyl-, pyranyl-,
thiomorfolinyl-, piperazinyl-, 1,3,5-triazinyl-,
1,2,4-triazinyl-, 1,2,3-triazinyl, azepinyl-,
oxepinyl- nebo thiepinylskupinu, z nichž každá je
popřípadě mono-, di- nebo trisubstituována na
uhlíku nebo na dusíku zbytkem R^{31} , R^{41} nebo R^{51} ;

Ar^5 představuje cyklopentyl-, cyklohexyl-, cykloheptyl-,
cyklooktyl-, fenyl-, furyl-, thienyl-, pyrrolyl-,
oxazolyl-, thiazolyl-, imidazolyl-, pyrazolyl-,
isoxazolyl-, isothiazolyl-, pyridyl-, pyridazinyl-,
pyrimidinyl-, pyrazinyl-, pyrrolidinyl-, 1,2,3--
triazolyl-, 1,2,4-triazolyl-, pyranyl-, 1,4-dioxa-
nyl, thiomorfolinyl-, piperazinyl-, 1,3,5-triazi-
nyl-, 1,2,4-triazinyl-, 1,2,3-triazinyl, azepinyl-,
oxepinyl- nebo thiepinylskupinu, z nichž každá je
popřípadě mono-, di- nebo trisubstituována na
uhlíku nebo na dusíku zbytkem R^{31} , R^{41} nebo R^{51} ;

Q představuje skupinu -alkylen- s 5 až 7 atomy uhlí-
ku, -alkylen-X-alkylen- s 1 až 2 atomy uhlíku v
každé z alkylenových částí, -alkylen-X-O-alkylen-
s 1 až 2 atomy uhlíku v každé z alkylenových částí,
-alkylenthienyl- se 2 až 4 atomy uhlíku v alkyleno-
vé části, -alkylenfuryl- se 2 až 4 atomy uhlíku v
alkylenové části nebo -alkylenthiazolyl- se 2 až 4
atomy uhlíku v alkylenové části;

X představuje fenyl-, pyridyl-, pyrimidinyl- nebo
thienylskupinu, přičemž zbytek X je popřípadě
mono-, di- nebo trisubstituován chlorem, fluorem,
methoxyskupinou, difluormethoxyskupinou, trifluor-
methoxyskupinou, trifluormethylskupinou nebo
methylskupinou;

přičemž skupiny -alkylenfuryl- se 2 až 4 atomy uhlíku v alkylenové části a -alkylenthienyl- se 2 až 4 atomy uhlíku v alkylenové části mají 2,5-substituční konfiguraci, kterou je možno například znázornit následujícími vzorci



a jejich proléčiva a farmaceuticky vhodné soli těchto sloučenin a proléčiv.

9. Sloučeniny podle nároku 8 obecného vzorce I, kde K představuje methylenskupinu, M představuje skupinu Ar^4-Ar^5 , Ar^4-O-Ar^5 nebo Ar^4-S-Ar^5 , a Ar představuje fenyl-, pyridyl-, pyrazolyl-, imidazolyl-, pyrimidinyl-, thienyl- nebo thiazolylskupinu, přičemž zbytek Ar je popřípadě mono-, di- nebo trisubstituován na uhlíku nebo dusíku skupinou R^3 , R^4 nebo R^5 ; a jejich proléčiva a farmaceuticky vhodné soli těchto sloučenin a proléčiv.

10. Sloučeniny podle nároku 9 obecného vzorce I, kde M představuje skupinu Ar^4-Ar^5 ; Ar představuje fenylskupinu, pyridylskupinu nebo imidazolylskupinu; Ar^4 představuje fenylskupinu, furylskupinu nebo pyridylskupinu; a Ar^5 představuje cyklopentyl-, cyklohexyl-, cykloheptyl-, fenyl-, pyridyl-, imidazolyl-, pyrimidinyl-, thienyl-, pyridazinyl-, pyrazinyl-, imidazolyl-, pyrazolyl- nebo thiazolylskupinu, přičemž Ar, Ar^4 a Ar^5 jsou popřípadě mono-, di- nebo trisubstituovány na uhlíku nebo dusíku nezávisle chlorem, fluorem, methylskupinou, methoxyskupinou, difluormethoxyskupinou, trifluormethylskupinou nebo trifluormethoxyskupinou; a jejich proléčiva a farmaceuticky vhodné soli těchto sloučenin a proléčiv.

11. Sloučeniny podle nároku 10 obecného vzorce I, kde Q představuje skupinu alkylenskupinu s 5 až 7 atomy uhlíku; a jejich proléčiva a farmaceuticky vhodné soli těchto sloučenin a proléčiv.

12. Sloučeniny podle nároku 10 obecného vzorce I, kde Q představuje skupinu $\text{CH}_2\text{-X-CH}_2\text{-}$ a X představuje meta-fenylenskupinu mono- nebo disubstituovanou chlorem, fluorem, methoxyskupinou, difluormethoxyskupinou, trifluormethoxyskupinou, trifluormethylskupinou nebo methylskupinou; a jejich proléčiva a farmaceuticky vhodné soli těchto sloučenin a proléčiv.

13. Sloučeniny podle nároku 12 obecného vzorce I, zvolené ze souboru sestávajícího z (3-(((pyridin-3-sulfonyl)-4-(pyrimidin-5-ylbenzyl)amino)methyl)fenyl)octové kyseliny; (3-(((5-fenylfuran-2-ylmethyl)(pyridin-3-sulfonyl)amino)-methyl)fenyl)octové kyseliny; (3-(((pyridin-3-sulfonyl)-(4-pyrimidin-2-ylbenzyl)amino)methyl)fenyl)octové kyseliny, (3-(((pyridin-3-sulfonyl)-(4-thiazol-2-ylbenzyl)amino)-methyl)fenyl)octové kyseliny a (3-(((4-pyrazin-2-ylbenzyl)-(pyridin-3-sulfonyl)amino)methyl)fenyl)octové kyseliny a jejich proléčiv a farmaceuticky vhodných solí těchto sloučenin a proléčiv.

14. Sloučeniny podle nároku 12 obecného vzorce I, kde Ar představuje pyrid-3-ylskupinu; Z představuje karboxyskupinu; M představuje skupinu $\text{Ar}^4\text{-Ar}^5$, kde Ar^4 představuje furylový kruh a Ar^5 představuje fenylskupinu, přičemž uvedený fenylový zbytek je připojen v poloze 5 uvedeného furylového kruhu; a Q představuje skupinu $\text{-CH}_2\text{-X-CH}_2\text{-}$, kde X představuje meta-fenylenskupinu.

15. Sloučeniny podle nároku 12 obecného vzorce I, kde Ar představuje pyrid-3-ylskupinu; Z představuje

karboxyskupinu; M představuje skupinu $\text{Ar}^4\text{-Ar}^5$, kde Ar^4 představuje fenylskupinu a Ar^5 představuje pyrimid-2-ylskupinu, přičemž tato pyrimid-2-ylskupina je připojena v poloze 4 uvedené fenylskupiny; a Q představuje skupinu $\text{-CH}_2\text{-X-CH}_2\text{-}$, kde X představuje meta-fenylenskupinu.

16. Sloučeniny podle nároku 12 obecného vzorce I, kde Ar představuje pyrid-3-ylskupinu; Z představuje karboxyskupinu; M představuje skupinu $\text{Ar}^4\text{-Ar}^5$, kde Ar^4 představuje fenylskupinu a Ar^5 představuje thiazol-2-ylskupinu, přičemž tato thiazol-2-ylskupina je připojena v poloze 4 uvedené fenylskupiny; a Q představuje skupinu $\text{-CH}_2\text{-X-CH}_2\text{-}$, kde X představuje meta-fenylenskupinu.

17. Sloučeniny podle nároku 12 obecného vzorce I, kde Ar představuje pyrid-3-ylskupinu; Z představuje karboxyskupinu; M představuje skupinu $\text{Ar}^4\text{-Ar}^5$, kde Ar^4 představuje fenylskupinu a Ar^5 představuje pyrimid-5-ylskupinu, přičemž tato pyrimid-5-ylskupina je připojena v poloze 4 uvedené fenylskupiny; a Q představuje skupinu $\text{-CH}_2\text{-X-CH}_2\text{-}$, kde X představuje meta-fenylenskupinu.

18. Sloučeniny podle nároku 12 obecného vzorce I, kde Ar představuje pyrid-3-ylskupinu; Z představuje karboxyskupinu; M představuje skupinu $\text{Ar}^4\text{-Ar}^5$, kde Ar^4 představuje fenylskupinu a Ar^5 představuje pyrazin-2-ylskupinu, přičemž tato pyrazin-2-ylskupina je připojena v poloze 4 uvedené fenylskupiny; a Q představuje skupinu $\text{-CH}_2\text{-X-CH}_2\text{-}$, kde X představuje meta-fenylenskupinu.

19. Sloučeniny podle nároku 10 obecného vzorce I, kde Q představuje skupinu -alkylenthienyl- se 2 až 4 atomy uhlíku v alkylenové části, -alkylenfuryl- se 2 až 4 atomy uhlíku v alkylenové části nebo -alkylenthiazolyl- se 2 až

4 atomy uhlíku v alkylenové části a jejich proléčiva a farmaceuticky vhodné soli těchto sloučenin a proléčiv.

20. Sloučenina podle nároku 19, kterou je 5-(3-((pyridin-3-sulfonyl)(4-thiazol-2-ylbenzyl)amino)propyl)-thiofen-2-karboxylová kyselin.

21. Sloučeniny podle nároku 19 obecného vzorce I, kde Q představuje n-propylenylskupinu; X představuje thienylskupinu; Z představuje karboxyskupinu; Ar představuje 3-pyridylskupinu; Ar⁴ představuje fenylskupinu; a Ar⁵ představuje 2-thiazolylskupinu, přičemž tato 2-thiazolylskupina je připojena v poloze 4 uvedené fenylskupiny a jejich proléčiva a farmaceuticky vhodné soli těchto sloučenin a proléčiv.

22. Sloučeniny podle nároku 10 obecného vzorce I, kde Q představuje skupinu -CH₂-X-O-CH₂-; Ar⁴ představuje fenylskupinu nebo pyridylskupinu, přičemž tato fenylskupina a pyridylskupina jsou popřípadě substituovány chlorem, fluorem, methoxyskupinou, difluormethoxyskupinou, trifluormethoxyskupinou, trifluoromethylskupinou a methylskupinou; a X představuje meta-fenylenskupinu; a jejich proléčiva a farmaceuticky vhodné soli těchto sloučenin a proléčiv.

23. Sloučeniny podle nároku 22 obecného vzorce I, zvolené ze souboru sestávajícího z (3-(((4-cyklohexylbenzyl)(pyridin-3-sulfonyl)amino)methyl)fenoxy)octové kyseliny; (3-(((pyridin-3-sulfonyl)-(4-pyridin-2-ylbenzyl)amino)methyl)fenoxy)octové kyseliny; (3-(((pyridin-3-sulfonyl)-(4-pyridin-3-ylbenzyl)amino)methyl)fenoxy)octové kyseliny; (3-(((pyridin-3-sulfonyl)-(4-pyridin-4-ylbenzyl)amino)methyl)fenoxy)octové kyseliny a (3-(((pyridin-3-sulfonyl)-(4-thiazol-2-ylbenzyl)amino)methyl)fenoxy)octové kyseliny.

24. Sloučeniny podle nároku 22 obecného vzorce I, kde Ar představuje pyrid-3-ylskupinu; Z představuje karboxyskupinu; Ar⁴ představuje fenylskupinu a Ar⁵ představuje cyklohexylskupinu, přičemž uvedená cyklohexylskupina je připojena v poloze 4 uvedeného fenylového kruhu; jejich farmaceuticky vhodné soli a proléčiva těchto sloučenin a farmaceuticky vhodných solí.

25. Sloučeniny podle nároku 22 obecného vzorce I, kde Ar představuje pyrid-3-ylskupinu; Z představuje karboxyskupinu; Ar⁴ představuje fenylskupinu a Ar⁵ představuje thiazol-2-ylskupinu, přičemž uvedená thiazol-2-ylskupina je připojena v poloze 4 uvedeného fenylového kruhu; jejich farmaceuticky vhodné soli a proléčiva těchto sloučenin a farmaceuticky vhodných solí.

26. Sloučeniny podle nároku 22 obecného vzorce I, kde Ar představuje pyrid-3-ylskupinu; Z představuje karboxyskupinu; Ar⁴ představuje fenylskupinu a Ar⁵ představuje 2-pyridylskupinu, přičemž uvedená 2-pyridylskupina je připojena v poloze 4 uvedeného fenylového kruhu; jejich farmaceuticky vhodné soli a proléčiva těchto sloučenin a farmaceuticky vhodných solí.

27. Sloučeniny podle nároku 22 obecného vzorce I, kde Ar představuje pyrid-3-ylskupinu; Z představuje karboxyskupinu; Ar⁴ představuje fenylskupinu a Ar⁵ představuje 3-pyridylskupinu, přičemž uvedená 3-pyridylskupina je připojena v poloze 4 uvedeného fenylového kruhu; jejich farmaceuticky vhodné soli a proléčiva těchto sloučenin a farmaceuticky vhodných solí.

28. Sloučeniny podle nároku 22 obecného vzorce I, kde Ar představuje pyrid-3-ylskupinu; Z představuje karboxyskupinu; Ar⁴ představuje fenylskupinu a Ar⁵ představuje

4-pyridylskupinu, přičemž uvedená 4-pyridylskupina je připojena v poloze 4 uvedeného fenylového kruhu; jejich farmaceuticky vhodné soli a proléčiva těchto sloučenin a farmaceuticky vhodných solí.

29. Sloučeniny podle nároku 8 obecného vzorce I, kde K představuje methylenkupinu; G představuje Ar; Ar představuje fenyl-, pyridaziny-, pyrazolyl-, pyraziny-, pyridyl-, imidazolyl-, pyrimidinyl-, thienyl- nebo thiazolylskupinu, přičemž Ar je popřípadě mono-, di- nebo trisubstituován R^3 , R^4 nebo R^5 ; a M představuje skupinu Ar^3 , kde Ar^3 představuje cyklopentyl-, cyklohexyl-, fenyl-, thienyl-, pyridaziny-, pyrimidinyl-, pyraziny-, indolyl-, benzofuryl-, benzo(b)thienyl-, benzoxazolyl-, benzthiazolyl-, chinolyl-, isochinolyl-, naftyl-, tetralinyl-, 2H-1-benzopyranyl- nebo 1,4-benzodioxanylskupinu a je popřípadě mono-, di- nebo trisubstituován R^{31} , chlorem, fluorem, methylskupinou, methoxyskupinou, difluormethoxyskupinou, trifluormethylskupinou nebo trifluormethoxyskupinou; jejich proléčiva a farmaceuticky vhodné soli těchto sloučenin a proléčiv.

30. Sloučeniny podle nároku 29 zvolené ze souboru sestávajícího z (3-(((2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-ylmethyl)(pyridin-3-sulfonyl)amino)methyl)fenyl)octové kyseliny a (3-((benzofuran-2-ylmethyl(pyridin-3-sulfonyl)amino)methyl)fenyl)octové kyseliny.

31. Sloučeniny podle nároku 29 obecného vzorce I, kde Ar představuje pyrid-3-ylskupinu; Z představuje karboxyskupinu; M představuje 6-(1,4-benzodioxanyl)skupinu; a Q představuje skupinu $-CH_2-X-CH_2-$, kde X představuje meta-fenylenskupinu; jejich proléčiva a farmaceuticky vhodné soli těchto sloučenin a proléčiv.

32. Sloučeniny podle nároku 29 obecného vzorce I, kde Ar představuje pyrid-3-ylskupinu; Z představuje karboxyskupinu; M představuje 2-benzofurylskupinu; a Q představuje skupinu $-\text{CH}_2-\text{X}-\text{CH}_2-$, kde X představuje meta-fenylenskupinu; jejich proléčiva a farmaceuticky vhodné soli těchto sloučenin a proléčiv.

33. Sloučeniny podle nároku 29 obecného vzorce I, kde Ar představuje fenyl-, pyridyl- nebo imidazolylskupinu, přičemž tato fenyl-, pyridyl- a imidazolylskupina je popřípadě substituována nezávisle chlorem, fluorem, methylskupinou, methoxyskupinou, difluormethoxyskupinou, trifluormethylskupinou nebo trifluoromethoxyskupinou; Ar^3 představuje fenylskupinu substituovanou R^{31} , kde R^{31} představuje alkylskupinu s 1 až 7 atomy uhlíku, mono-N- nebo di-N,N-alkylaminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v každé z alkylových částí nebo alkoxyskupinu s 1 až 5 atomy uhlíku, přičemž uvedená alkylskupina s 1 až 7 atomy uhlíku nebo alkoxyskupina s 1 až 5 atomy uhlíku je popřípadě mono-, di- nebo trisubstituována hydroxyskupinou nebo fluorem a Ar^3 je popřípadě dále mono- nebo disubstituován chlorem, fluorem, methylskupinou, methoxyskupinou, difluormethoxyskupinou, trifluormethoxyskupinou nebo trifluormethylskupinou; jejich proléčiva a farmaceuticky vhodné soli těchto sloučenin a proléčiv.

34. Sloučeniny podle nároku 33 obecného vzorce I, kde Q představuje alkylenskupinu s 5 až 7 atomy uhlíku, jejich proléčiva a farmaceuticky vhodné soli těchto sloučenin a proléčiv.

35. Sloučeniny podle nároku 33 obecného vzorce I, kde Q představuje skupinu $-\text{CH}_2-\text{X}-\text{CH}_2-$, kde X představuje fenylskupinu popřípadě mono-, di- nebo trisubstituovanou chlorem, fluorem, methoxyskupinou, difluormethoxyskupinou,

trifluormethoxyskupinou, trifluormethylskupinou nebo methylskupinou, jejich proléčiva a farmaceuticky vhodné soli těchto sloučenin a proléčiv.

36. Sloučeniny podle nároku 35 zvolené ze souboru sestávajícího z (3-(((4-butylbenzyl)(pyridin-3-sulfonyl)-amino)methyl)fenyl)octové kyseliny; (3-((benzensulfonyl-(4-butylbenzyl)amino)methyl)fenyl)octové kyseliny; (3-(((4-butylbenzyl)-(1-methyl-1H-imidazol-4-sulfonyl)-amino)methyl)fenyl)octové kyseliny a (3-(((4-dimethylaminobenzyl)(pyridin-3-sulfonyl)amino)methyl)fenyl)octové kyseliny.

37. Sloučeniny podle nároku 35 obecného vzorce I, kde Ar představuje pyrid-3-ylskupinu; Z představuje karboxyskupinu; M představuje fenylskupinu substituovanou v poloze 4 n-butylskupinou; a Q představuje skupinu $-\text{CH}_2-\text{X}-\text{CH}_2-$, kde X představuje meta-fenylenskupinu, jejich proléčiva a farmaceuticky vhodné soli těchto sloučenin a proléčiv.

38. Sloučeniny podle nároku 35 obecného vzorce I, kde Ar představuje fenylskupinu; Z představuje karboxyskupinu; M představuje fenylskupinu substituovanou v poloze 4 n-butylskupinou; a Q představuje skupinu $-\text{CH}_2-\text{X}-\text{CH}_2-$, kde X představuje meta-fenylenskupinu, jejich proléčiva a farmaceuticky vhodné soli těchto sloučenin a proléčiv.

39. Sloučeniny podle nároku 35 obecného vzorce I, kde Ar představuje 4-(1-methylimidazolyl)skupinu; Z představuje karboxyskupinu; M představuje fenylskupinu substituovanou v poloze 4 n-butylskupinou; a Q představuje skupinu $-\text{CH}_2-\text{X}-\text{CH}_2-$, kde X představuje meta-fenylenskupinu, jejich proléčiva a farmaceuticky vhodné soli těchto sloučenin a proléčiv.

40. Sloučeniny podle nároku 35 obecného vzorce I, kde Ar představuje pyrid-3-ylskupinu; Z představuje karboxyskupinu; M představuje fenylskupinu substituovanou v poloze 4 dimethylaminoskupinou; a Q představuje skupinu $-\text{CH}_2-\text{X}-\text{CH}_2-$, kde X představuje meta-fenylenskupinu, jejich proléčiva a farmaceuticky vhodné soli těchto sloučenin a proléčiv.

41. Sloučeniny podle nároku 33 obecného vzorce I, kde Q představuje -alkylenthienyl- se 2 až 4 atomy uhlíku v alkylenové části, -alkylenfuryl- se 2 až 4 atomy uhlíku v alkylenové části nebo -alkylenthiazolyl- se 2 až 4 atomy uhlíku v alkylenové části, a jejich proléčiva a farmaceuticky vhodné soli těchto sloučenin a proléčiv.

42. Sloučeniny podle nároku 33 obecného vzorce I, kde Q představuje skupinu -alkylen-X-O-alkylen- s 1 až 2 atomy uhlíku v každé z alkylenových částí a X představuje meta-fenylenskupinu, která je popřípadě mono-, di- nebo trisubstituována chlorem, fluorem, methoxyskupinou, di-fluormethoxyskupinou, trifluormethoxyskupinou, trifluor-methylskupinou nebo methylskupinou, a jejich proléčiva a farmaceuticky vhodné soli těchto sloučenin a proléčiv.

43. Sloučeniny podle nároku 42 zvolené ze souboru sestávajícího z (3-(((4-dimethylaminobenzyl)(pyridin-3-sulfonyl)amino)methyl)fenoxy)octové kyseliny a (3-(((4-terc.butylbenzyl)(pyridin-3-sulfonyl)amino)methyl)fenoxy)octové kyseliny.

44. Sloučeniny podle nároku 42 obecného vzorce I, kde Ar představuje pyrid-3-ylskupinu; Z představuje karboxyskupinu; M představuje fenylskupinu substituovanou v poloze 4 dimethylaminoskupinou; a Q představuje skupinu $-\text{CH}_2-\text{X}-\text{O}-\text{CH}_2-$,

kde X představuje meta-fenylenskupinu, jejich proléčiva a farmaceuticky vhodné soli těchto sloučenin a proléčiv.

45. Sloučeniny podle nároku 42 obecného vzorce I, kde Ar představuje pyrid-3-ylskupinu; Z představuje karboxyskupinu; M představuje fenylskupinu substituovanou v poloze 4 terc.butylskupinou; a Q představuje skupinu $-\text{CH}_2-\text{X}-\text{O}-\text{CH}_2-$, kde X představuje meta-fenylenskupinu, jejich proléčiva a farmaceuticky vhodné soli těchto sloučenin a proléčiv.

46. Sloučeniny podle nároku 8 obecného vzorce I, kde G představuje skupinu Ar; K představuje alkylenskupinu se 2 až 4 atomy uhlíku nebo n-propenylenskupinu; Ar představuje fenyl-, pyrazolyl-, pyridaziny-, pyraziny-, pyridyl-, imidazolyl-, pyrimidiny-, thienyl- nebo thiazolylskupinu, přičemž Ar je popřípadě mono-, di- nebo trisubstituován zbytkem R^3 , R^4 nebo R^5 ; a M představuje skupinu Ar^3 popřípadě mono-, di- nebo trisubstituovanou chlorem, fluorem, methylskupinou, methoxyskupinou, difluormethoxyskupinou, trifluormethoxyskupinou nebo trifluormethylskupinou, jejich proléčiva a farmaceuticky vhodné soli těchto sloučenin a proléčiv.

47. Sloučenina podle nároku 46, kterou je trans-(3-(((3-(3,5-dichlorfenyl)allyl)(pyridin-3-sulfonyl)amino)-methyl)fenyl)octová kyselina.

48. Sloučeniny podle nároku 46 obecného vzorce I, kde K představuje trans-n-propenylen, skupina M je vázána v poloze 1 této n-propylenskupiny a uvedený atom dusíku ke vázán v poloze 3 této n-propylenskupiny; Ar představuje pyrid-3-ylskupinu; M představuje fenylskupinu, která je disubstituována chlorem v polohách 3 a 5; Z představuje karboxyskupinu; a Q představuje skupinu $-\text{CH}_2-\text{X}-\text{CH}_2-$, kde

X představuje meta-fenylenskupinu, jejich proléčiva a farmaceuticky vhodné soli těchto sloučenin a proléčiv.

49. Sloučeniny podle nároku 46 obecného vzorce I, kde Ar^3 představuje fenylskupinu popřípadě substituovanou chlorem, fluorem, methylskupinou, methoxyskupinou, difluor-methoxyskupinou, trifluormethoxyskupinou nebo trifluor-methylskupinou, jejich proléčiva a farmaceuticky vhodné soli těchto sloučenin a proléčiv.

50. Sloučeniny podle nároku 49 obecného vzorce I, kde Q představuje alkylenskupinu s 5 až 7 atomy uhlíku, jejich proléčiva a farmaceuticky vhodné soli těchto sloučenin a proléčiv.

51. Sloučeniny podle nároku 49 obecného vzorce I, kde Q představuje skupinu $-\text{CH}_2-\text{X}-\text{CH}_2-$, kde X představuje meta-fenylenskupinu, jejich proléčiva a farmaceuticky vhodné soli těchto sloučenin a proléčiv.

52. Sloučeniny podle nároku 49 obecného vzorce I, kde Q představuje skupinu -alkylen-X- se 2 až 4 atomy uhlíku v alkylenové části, kde X představuje furylskupinu, thienylskupinu nebo thiazolylskupinu, jejich proléčiva a farmaceuticky vhodné soli těchto sloučenin a proléčiv.

53. Sloučeniny podle nároku 49 obecného vzorce I, kde Q představuje skupinu -alkylen-X-O-alkylen- se 1 až 2 atomy uhlíku v každé z alkylenových částí, kde X představuje meta-fenylenskupinu, jejich proléčiva a farmaceuticky vhodné soli těchto sloučenin a proléčiv.

54. Sloučeniny podle nároku 8 obecného vzorce I, kde G představuje skupinu Ar; K představuje thioethylen-skupinu nebo oxyethylen-skupinu; Ar představuje fenyl-,

pyrazolyl-, pyridazinyln-, pyrazinyln, pyridyln-, imidazolyl-, pyrimidinyln-, thienyln-, nebo thiazolylnskupinu, přičemž Ar je popřípadě substituován až třemi zbytky R^3 , R^4 nebo R^5 ; a M představuje skupinu Ar^3 , která je popřípadě mono-, di- nebo trisubstituována chlorem, fluorem, methylskupinou, difluormethoxyskupinou, trifluormethoxyskupinou nebo trifluormethylskupinou, jejich proléčiva a farmaceuticky vhodné soli těchto sloučenin a proléčiv.

55. Sloučeniny podle nároku 54 obecného vzorce I, kde Ar^3 představuje fenylskupinu, jejich proléčiva a farmaceuticky vhodné soli těchto sloučenin a proléčiv.

56. Sloučeniny podle nároku 55 obecného vzorce I, kde Y představuje alkylenskupinu s 5 až 7 atomy uhlíku, jejich proléčiva a farmaceuticky vhodné soli těchto sloučenin a proléčiv.

57. Sloučeniny podle nároku 55 obecného vzorce I, kde Q představuje skupinu $-CH_2-X-CH_2-$, kde X představuje meta-fenylenskupinu, jejich proléčiva a farmaceuticky vhodné soli těchto sloučenin a proléčiv.

58. Sloučeniny podle nároku 55 obecného vzorce I, kde Q představuje skupinu -alkylen-X- se 2 až 4 atomy uhlíku v alkylenové části, kde X představuje furylskupinu, thienylskupinu nebo thiazolylnskupinu, jejich proléčiva a farmaceuticky vhodné soli těchto sloučenin a proléčiv.

59. Sloučeniny podle nároku 55 obecného vzorce I, kde Q představuje skupinu -alkylen-X-O-alkylen- s 1 až 2 atomy uhlíku v každé z alkylenových částí, kde X představuje meta-fenylenskupinu, jejich proléčiva a farmaceuticky vhodné soli těchto sloučenin a proléčiv.

60. Sloučenina podle nároku 59, kterou je (3-(((2-(3,5-dichlorfenoxy)ethyl)(pyridin-3-sulfonyl)amino)methyl)-fenoxy)octová kyselina.

61. Sloučeniny podle nároku 59 obecného vzorce I, kde K představuje ethylenyloxyskupinu; skupina M je připojena k atomu kyslíku této ethylenyloxyskupiny a uvedený atom dusíku je vázán v poloze 2 této ethylenyloxyskupiny; Ar představuje pyrid-3-ylskupinu; M představuje fenylskupinu, která je 3,5-disubstituována chlorem; Z představuje karboxyskupinu; a Q představuje skupinu $-\text{CH}_2-\text{X}-\text{O}-\text{CH}_2-$, kde X představuje druhý fenylový kruh a uvedené skupiny CH_2 a OCH_2 na tomto fenylovém kruhu jsou ve vzájemné poloze meta, jejich proléčiva a farmaceuticky vhodné soli těchto sloučenin a proléčiv.

62. Sloučeniny podle nároku 1 obecného vzorce I, kde B představuje skupinu CH, jejich proléčiva a farmaceuticky vhodné soli těchto sloučenin a proléčiv.

63. Sloučeniny podle nároku 62 obecného vzorce I, kde A představuje skupinu CO; G představuje skupinu Ar; K představuje methylenyl-, propylenyl-, propenylenyl- nebo oxyethylenylskupinu; M představuje skupinu Ar^3 nebo Ar^4-Ar^5 ; Ar^3 představuje fenylskupinu nebo pyridylskupinu; Ar^4 představuje fenyl-, thienyl-, pyridyl- nebo furylskupinu; Ar^5 představuje cykloalkylskupinu s 5 až 7 atomy uhlíku, fenyl-, pyridyl-, imidazolyl-, pyrimidinyl-, thienyl-, pyridazinyl-, pyrazinyl, imidazolyl-, pyrazolyl- nebo thiazolylskupinu; Ar představuje fenyl-, pyrazolyl-, pyridazinyl-, pyrazinyl-, pyridyl-, imidazolyl-, pyrimidinyl-, thienyl- nebo thiazolylskupinu, přičemž Ar, Ar^3 , Ar^4 a Ar^5 jsou popřípadě substituovány nezávisle až třemi chlory, fluory, methylskupinami, difluormethoxyskupinami, trifluormethoxyskupinami

nebo trifluormethylskupinami, jejich proléčiva a farmaceuticky vhodné soli těchto sloučenin a proléčiv.

64. Sloučeniny podle nároku 62 obecného vzorce I, kde A představuje skupinu CO; G představuje skupinu Ar; K představuje methylenyl-, propylenyl-, propenylenyl- nebo oxyethylenylskupinu; M představuje skupinu Ar³ nebo Ar⁴-Ar⁵; Ar³ představuje fenylskupinu nebo pyridylskupinu; Ar⁴ představuje fenyl-, thienyl-, pyridyl- nebo furylskupinu; Ar⁵ představuje cykloalkylskupinu s 5 až 7 atomy uhlíku, fenyl-, pyridyl-, imidazolyl-, pyrimidinyl-, thienyl-, pyridazinyl-, pyrazinyl, imidazolyl-, pyrazolyl- nebo thiazolylskupinu; Ar představuje fenyl-, pyrazolyl-, pyridazinyl-, pyrazinyl-, pyridyl-, imidazolyl-, pyrimidinyl-, thienyl- nebo thiazolylskupinu, přičemž Ar, Ar³, Ar⁴ a Ar⁵ jsou popřípadě substituovány nezávisle až třemi chlory, fluory, methylskupinami, difluormethoxyskupinami, trifluormethoxyskupinami nebo trifluormethylskupinami, jejich proléčiva a farmaceuticky vhodné soli těchto sloučenin a proléčiv.

65. Způsob léčení obratlovce postiženého stavem projevujícím se nízkou kostní hmotou, v y z n a č u j í - c í s e t í m , že se takovému obratlovcovi podává terapeuticky účinné množství sloučeniny obecného vzorce I, jejího proléčiva nebo farmaceuticky vhodné soli této sloučeniny nebo proléčiva.

66. Způsob podle nároku 65, v y z n a č u j í - c í s e t í m , že léčeným stavem je osteoporosa, osteotomie, juvenilní idiopatický úbytek kosti a úbytek kosti spojený s periodontitis.

67. Způsob podle nároku 66, v y z n a č u j í - c í s e t í m , že se osteoporosa léčí u člověka.

68. Způsob podle nároku 67, v y z n a č u j í c í s e t í m , že osteoporosou je osteoporosa indukovaná glukokortikoidy, osteoporosa indukovaná hyperthyroidismem, osteoporosa indukovaná imobilizací, osteoporosa indukovaná heparinem nebo osteoporosa indukovaná potlačením imunity.

69. Způsob zvyšování a udržování kostní hmoty u obratlovců, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se obratlovcem podává terapeuticky účinné množství sloučeniny obecného vzorce I podle nároku 1, jejího proléčiva nebo její farmaceuticky vhodné soli této sloučeniny nebo proléčiva.

70. Způsob podle nároku 69, v y z n a č u j í - c í s e t í m , že se léčí kost hojící se po rekonstrukci obličeje nebo po rekonstrukci horní nebo dolní čelisti, indukuje se vertebrální synostosa, podporuje se prodlužování dlouhých kostí, podporuje se rychlost hojení kostního štěpu nebo zarůstání protézy.

71. Způsob podle nároku 69, v y z n a č u j í - c í s e t í m , že se léčí zlomenina kosti u člověka.

72. Farmaceutická kompozice, v y z n a č u j í - c í s e t í m , že obsahuje terapeuticky účinné množství sloučeniny podle nároku 1 obecného vzorce I, jejího proléčiva nebo farmaceuticky vhodné soli této sloučeniny nebo proléčiva a farmaceuticky vhodný nosič nebo ředidlo.

73. Farmaceutická kompozice podle nároku 72 pro léčení osteoporosy, v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje sloučeninu obecného vzorce I podle nároku 1, její proléčivo nebo farmaceuticky vhodnou sůl této sloučeniny nebo proléčiva v množství účinném pro léčení osteoporosy.

74. Farmaceutická kompozice podle nároku 72 pro zvyšování kostní hmoty, v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje sloučeninu obecného vzorce I podle nároku 1, její proléčivo nebo farmaceuticky vhodnou sůl této sloučeniny nebo proléčiva v množství účinném pro zvyšování kostní hmoty a farmaceuticky vhodný nosič nebo ředidlo.

75. Farmaceutická kompozice podle nároku 74 pro léčení zlomenin kostí, v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje sloučeninu obecného vzorce I podle nároku 1, její proléčivo nebo farmaceuticky vhodnou sůl této sloučeniny nebo proléčiva v množství, které je účinné pro léčení zlomeniny.

76. Farmaceutická kompozice podle nároku 72 pro léčení stavů, které se projevují nízkou kostní hmotou u savce, v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje sloučeninu obecného vzorce I podle nároku 1, její proléčivo nebo farmaceuticky vhodnou sůl této sloučeniny nebo proléčiva v množství, které je účinné pro léčení stavu projevujícího se nízkou kostní hmotou a farmaceuticky vhodný nosič nebo ředidlo.

77. Farmaceutická kompozice, v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje

a) sloučeninu obecného vzorce I podle nároku 1, její proléčivo nebo farmaceuticky vhodnou sůl této sloučeniny nebo proléčiva;

b) antiresorpční činidlo, jeho proléčivo nebo farmaceuticky vhodnou sůl tohoto činidla nebo proléčiva; a

c) farmaceutický nosič nebo ředidlo.

25.09.00

78. Farmaceutická kompozice podle nároku 77,
v y z n a č u j í c í s e t í m , že antiresorpčním
činidlem jsou droloxifen; raloxifen; tamoxifen; 4-hydroxy-
tamoxifen; toremifen; centchroman; levormeloxifen; idoxifen;

6-(4-hydroxyfenyl)-5-[4-(2-piperidin-1-ylethoxy)benzyl]-
naftalen-2-ol;

{4-[2-(2-azabicyklo[2,2,1]hept-2-yl)ethoxy]fenyl}-[6-
-hydroxy-2-(4-hydroxyfenyl)benzo[b]thiofen-3-yl]methanon;

3-(4-(1,2-difenylbut-1-enyl)fenyl)akrylová kyselina;

2-(4-methoxyfenyl)-3-[4-(2-piperidin-1-ylethoxy)fenoxyl]-
benzo[b]thiofen-6-ol;

cis-6-(4-fluorfenyl)-5-[4-(2-piperidin-1-ylethoxy)fenyl]-
-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-ol;

(-)-cis-6-fenyl-5-[4-(2-pyrrolidin-1-ylethoxy)fenyl]-
-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-ol;

cis-6-fenyl-5-[4-(2-pyrrolidin-1-ylethoxy)fenyl]-5,6,7,8-
-tetrahydronaftalen-2-ol;

cis-1-[6'-pyrrolodinoethoxy-3'-pyridyl]-2-fenyl-6-hydroxy-
-1,2,3,4-tetrahydronaftalen;

1-(4'-pyrrolidinoethoxyfenyl)-2-(4"-fluorfenyl)-6-hydroxy-
-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin;

cis-6-(4-hydroxyfenyl)-5-[4-(2-piperidin-1-ylethoxy)fenyl]-
-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-ol a

1-(4'-pyrrolidinoethoxyfenyl)-2-fenyl-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin;

jejich proléčiva nebo farmaceuticky vhodné soli těchto sloučenin a proléčiv.

79. Farmaceutická kompozice podle nároku 77, v y z n a č u j í c í s e t í m , že antiresorpčním činidlem jsou tiludronová kyselina, alendronová kyselina, zoledronová kyselina, ibandronová kyselina, risedronová kyselina, etidronová kyselina, klodronová kyselina, pamidronová kyselina, jejich proléčiva nebo farmaceuticky vhodné soli těchto sloučenin a proléčiv.

80. Způsob léčení obratlovce trpícího stavem, který se projevuje nízkou kostní hmotou, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se takovému obratlovci podává

a) sloučenina obecného vzorce I podle nároku 1, její proléčivo nebo farmaceuticky vhodná sůl této sloučeniny nebo proléčiva;

b) antiresorpční činidlo, jeho proléčivo nebo farmaceuticky vhodná sůl tohoto činidla nebo proléčiva.

81. Způsob podle nároku 80, v y z n a č u j í c í s e t í m , že antiresorpčním činidlem jsou droloxifen; raloxifen; tamoxifen; 4-hydroxytamoxifen; toremifen; centchroman; levormeloxifen; idoxifen;

6-(4-hydroxyfenyl)-5-[4-(2-piperidin-1-ylethoxy)benzyl]-naftalen-2-ol;

{4-[2-(2-azabicyklo[2,2,1]hept-2-yl)ethoxy]fenyl}-[6-hydroxy-2-(4-hydroxyfenyl)benzo[b]thiofen-3-yl]methanon;

3-(4-(1,2-difenylbut-1-enyl)fenyl)akrylová kyselina;

2-(4-methoxyfenyl)-3-[4-(2-piperidin-1-ylethoxy)fenoxy]-
benzo[b]thiofen-6-ol;

cis-6-(4-fluorfenyl)-5-[4-(2-piperidin-1-ylethoxy)fenyl]-
-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-ol;

(-)-cis-6-fenyl-5-[4-(2-pyrrolidin-1-ylethoxy)fenyl]-
-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-ol;

cis-6-fenyl-5-[4-(2-pyrrolidin-1-ylethoxy)fenyl]-5,6,7,8-
-tetrahydronaftalen-2-ol;

cis-1-[6'-pyrrolodinoethoxy-3'-pyridyl]-2-fenyl-6-hydroxy-
-1,2,3,4-tetrahydronaftalen;

1-(4'-pyrrolidinoethoxyfenyl)-2-(4"-fluorfenyl)-6-hydroxy-
-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin;

cis-6-(4-hydroxyfenyl)-5-[4-(2-piperidin-1-ylethoxy)fenyl]-
-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-ol nebo

1-(4'-pyrrolidinoethoxyfenyl)-2-fenyl-6-hydroxy-1,2,3,4-
-tetrahydroisochinolin;

jejich proléčiva nebo farmaceuticky vhodné soli těchto
sloučenin a proléčiv.

82. Způsob podle nároku 80, v y z n a č u j í -
c í s e t í m , že antiresorpčním činidlem jsou
tiludronová kyselina, alendronová kyselina, zoledronová
kyselina, ibandronová kyselina, risedronová kyselina,
etidronová kyselina, klodronová kyselina, pamidronová

25.09.00

kyselina, jejich proléčiva nebo farmaceuticky vhodné soli těchto sloučenin a proléčiv.

83. Kit, v y z n a č u j í c í s e t í m ,
že obsahuje

a. sloučeninu podle nároku 1 obecného vzorce I,
její proléčivo nebo farmaceuticky vhodnou sůl této
sloučeniny nebo proléčiva v první jednotkové dávkovací
formě;

b. antiresorpční činidlo, jeho proléčivo nebo
farmaceuticky vhodnou tohoto činidla nebo proléčiva a farma-
ceuticky vhodný nosič nebo ředidlo ve druhé jednotkové
dávkovací formě; a

c. obalový prostředek pro první a druhou dávkovací
formu.

84. Kit podle nároku 83, v y z n a č u j í c í
s e t í m , že antiresorpčním činidlem droloxifen;
raloxifen; tamoxifen; 4-hydroxytamoxifen; toremifen;
centchroman; levormeloxifen; idoxifen;

6-(4-hydroxyfenyl)-5-[4-(2-piperidin-1-ylethoxy)benzyl]-
naftalen-2-ol;

{4-[2-(2-azabicyklo[2,2,1]hept-2-yl)ethoxy]fenyl}-[6-
-hydroxy-2-(4-hydroxyfenyl)benzo[b]thiofen-3-yl]methanon;

3-(4-(1,2-difenylbut-1-enyl)fenyl)akrylová kyselina;

2-(4-methoxyfenyl)-3-[4-(2-piperidin-1-ylethoxy)fenoxy]-
benzo[b]thiofen-6-ol;

25.09.00

cis-6-(4-fluorfenyl)-5-[4-(2-piperidin-1-ylethoxy)fenyl]-
-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-ol;

(-)-cis-6-fenyl-5-[4-(2-pyrrolidin-1-ylethoxy)fenyl]-
-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-ol;

cis-6-fenyl-5-[4-(2-pyrrolidin-1-ylethoxy)fenyl]-5,6,7,8-
-tetrahydronaftalen-2-ol;

cis-1-[6'-pyrrolodinoethoxy-3'-pyridyl]-2-fenyl-6-hydroxy-
-1,2,3,4-tetrahydronaftalen;

1-(4'-pyrrolidinoethoxyfenyl)-2-(4"-fluorfenyl)-6-hydroxy-
-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin;

cis-6-(4-hydroxyfenyl)-5-[4-(2-piperidin-1-ylethoxy)fenyl]-
-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-ol nebo

1-(4'-pyrrolidinoethoxyfenyl)-2-fenyl-6-hydroxy-1,2,3,4-
-tetrahydroisochinolin;

jejich proléčiva nebo farmaceuticky vhodné soli těchto
sloučenin a proléčiv.

85. Kit podle nároku 83, v y z n a č u j í -
c í s e t í m , že že antiresorpčním činidlem tiludronová
kyselina, alendronová kyselina, zoledronová kyselina,
ibandronová kyselina, risedronová kyselina, etidronová
kyselina, klodronová kyselina, pamidronová kyselina, jejich
proléčiva nebo farmaceuticky vhodné soli těchto sloučenin
a proléčiv.

86. Farmaceutická kompozice, v y z n a č u j í -
c í s e t í m , že obsahuje

a) sloučeninu obecného vzorce I podle nároku 1, její proléčivo nebo farmaceuticky vhodnou sůl této sloučeniny nebo proléčiva

b) jiné anabolické činidlo, jeho proléčivo nebo farmaceuticky vhodnou sůl tohoto činidla nebo proléčiva; a

c) farmaceutický nosič nebo ředidlo.

87. Farmaceutická kompozice podle nároku 86, v y z n a č u j í c í s e t í m , že anabolickým činidlem uvedeným v odstavci b) jsou IGF-1, kostní morfogenetický protein, prostaglandin, agonista/antagonista prostaglandinu, fluorid sodný, parathyroidní hormon (PTH), aktivní fragmenty nebo fragmenty parathyroidního hormonu, růstový hormon nebo sekretagogy růstového hormonu, jejich proléčiva nebo farmaceuticky vhodné soli těchto činidel nebo proléčiv.

88. Způsob léčení savce, kteý vykazuje nízkou kostní hmotu, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se savci podává

a) sloučenina obecného vzorce I podle nároku 1, její proléčivo nebo farmaceuticky vhodná sůl této sloučeniny nebo proléčiva; a

b) jiné kostní anabolické činidlo, jeho proléčivo nebo farmaceuticky vhodnou sůl tohoto činidla nebo proléčiva.

89. Způsob podle nároku 88, v y z n a č u j í c í s e t í m , že jiným kostním anabolickým činidlem jsou IGF-1, kostní morfogenetický protein, prostaglandin, agonista/antagonista prostaglandinu, fluorid sodný,

parathyroidní hormon (PTH), aktivní fragmenty nebo fragmenty parathyroidního hormonu, růstový hormon nebo sekretagogy růstového hormonu, jejich proléčiva nebo farmaceuticky vhodné soli těchto činidel nebo proléčiv.

90. Způsob léčení savce, který je postižen degenerací ledvin, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se takovému savci podává sloučenina obecného vzorce I podle nároku 1, její proléčivo nebo farmaceuticky vhodná sůl této sloučeniny nebo proléčiva v množství, které je účinné pro regeneraci ledvin.

91. Kit, v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje

a. sloučeninu podle nároku 1 obecného vzorce I, její proléčivo nebo farmaceuticky vhodnou sůl této sloučeniny nebo proléčiva v první jednotkové dávkovací formě;

b. jiné kostní anabolické činidlo, jeho proléčivo nebo farmaceuticky vhodnou sůl tohoto činidla nebo proléčiva ve druhé jednotkové dávkovací formě; a

c. obalový prostředek pro první a druhou dávkovací formu.

92. Kit podle nároku 91, v y z n a č u j í c í s e t í m , že kostním anabolickým činidlem uvedeným v odstavci b) jsou IGF-1, kostní morfogenetický protein, prostaglandin, agonista/antagonista prostaglandinu, fluorid sodný, parathyroidní hormon (PTH), aktivní fragmenty nebo fragmenty parathyroidního hormonu, růstový hormon nebo sekretagogy růstového hormonu, jejich proléčiva nebo farmaceuticky vhodné soli těchto činidel nebo proléčiv.

93. Způsob zvyšování a udržování kostní hmoty u obratlovců, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se obratlovcí podává

a) sloučenina obecného vzorce I podle nároku 1, její proléčivo nebo farmaceuticky vhodná sůl této sloučeniny nebo proléčiva; a

b) antiresorpční činidlo, jeho proléčivo nebo farmaceuticky vhodná sůl tohoto činidla nebo proléčiva.

94. Způsob podle nároku 93, v y z n a č u j í c í s e t í m , že antiresorpčním činidlem jsou droloxifen; raloxifen; tamoxifen; 4-hydroxytamoxifen; toremifen; centchroman; levormeloxifen; idoxifen;

6-(4-hydroxyfenyl)-5-[4-(2-piperidin-1-ylethoxy)benzyl]-naftalen-2-ol;

{4-[2-(2-azabicyklo[2.2.1]hept-2-yl)ethoxy]fenyl}-[6-hydroxy-2-(4-hydroxyfenyl)benzo[b]thiofen-3-yl]methanon;

3-(4-(1,2-difenylbut-1-enyl)fenyl)akrylová kyselina;

2-(4-methoxyfenyl)-3-[4-(2-piperidin-1-ylethoxy)fenoxy]-benzo[b]thiofen-6-ol;

cis-6-(4-fluorfenyl)-5-[4-(2-piperidin-1-ylethoxy)fenyl]-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-ol;

(-)-cis-6-fenyl-5-[4-(2-pyrrolidin-1-ylethoxy)fenyl]-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-ol;

cis-6-fenyl-5-[4-(2-pyrrolidin-1-ylethoxy)fenyl]-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-ol;

25.09.00

cis-1-[6'-pyrrolodinoethoxy-3'-pyridyl]-2-fenyl-6-hydroxy-
-1,2,3,4-tetrahydronaftalen;

1-(4'-pyrrolidinoethoxyfenyl)-2-(4"-fluorfenyl)-6-hydroxy-
-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin;

cis-6-(4-hydroxyfenyl)-5-[4-(2-piperidin-1-ylethoxy)fenyl]-
-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-ol nebo

1-(4'-pyrrolidinoethoxyfenyl)-2-fenyl-6-hydroxy-1,2,3,4-
-tetrahydroisochinolin;

jejich proléčiva nebo farmaceuticky vhodné soli těchto
sloučenin a proléčiv.

95. Způsob podle nároku 93, v y z n a č u j í -
c í s e t í m , že antiresorpčním činidlem jsou
tiludronová kyselina, alendronová kyselina, zoledronová
kyselina, ibandronová kyselina, risedronová kyselina,
etidronová kyselina, klodronová kyselina, pamidronová
kyselina, jejich proléčiva nebo farmaceuticky vhodné soli
těchto sloučenin a proléčiv.

96. Způsob zvyšování a udržování kostní hmoty u
obratlovce, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se
obratlovci podává

a) sloučenina obecného vzorce I podle nároku 1,
její proléčivo nebo farmaceuticky vhodná sůl této
sloučeniny nebo proléčiva; a

b) jiné kostní anabolické činidlo, jeho proléčivo nebo
farmaceuticky vhodnou sůl tohoto činidla nebo proléčiva.

97. Způsob podle nároku 96, v y z n a č u j í - c í s e t í m , že jiným kostním anabolickým činidlem uvedeným v odstavci b) jsou IGF-1, kostní morfogenetický protein, prostaglandin, agonista/antagonista prostaglandinu, fluorid sodný, parathyroidní hormon (PTH), aktivní fragmenty nebo fragmenty parathyroidního hormonu, růstový hormon nebo sekretagogy růstového hormonu, jejich proléčiva nebo farmaceuticky vhodné soli těchto činidel nebo proléčiv.

98. Způsob léčení glaukomu u savce, v y z n a - č u j í c í s e t í m , že se savci, který je postižen glaukomem podává sloučenina obecného vzorce I podle nároku 1, její proléčivo nebo farmaceuticky vhodná sůl této sloučeniny nebo proléčiva v terapeuticky účinném množství.

99. Způsob léčení oční hypertenze u savce, v y - z n a č u j í c í s e t í m , že se savci, který je postižen oční hypertenzí, podává sloučenina obecného vzorce I podle nároku 1, její proléčivo nebo farmaceuticky vhodná sůl této sloučeniny nebo proléčiva v terapeuticky účinném množství.

kde 100. Sloučeniny obecného vzorce I podle nároku 1,

- A představuje skupinu SO_2 ;
- B představuje dusík;
- G představuje Ar;
- K představuje methylenskupinu;
- Z představuje karboxyskupinu, alkoxykarbonylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylové části nebo tetrazolylskupinu;

- Q představuje skupinu $\text{CH}_2\text{-X-CH}_2\text{-CH}_2$, $\text{CH}_2\text{-X-O-CH}_2$, $\text{CH}_2\text{-X-O-CH(CH}_3\text{)}$, $\text{CH}_2\text{-X-CH}_2\text{-CH(CH}_3\text{)}$;
- X představuje meta-fenylenskupinu, přičemž tato meta-fenylenskupina je popřípadě mono- nebo disubstituována chlorem, fluorem, methylskupinou, methoxyskupinou, difluormethoxyskupinou, trifluormethylskupinou nebo trifluormethoxyskupinou;
- M představuje skupinu Ar^3 nebo $\text{Ar}^4\text{-Ar}^5$;
- Ar^3 představuje cyklopentyl-, cyklohexyl-, fenyl-, thienyl-, pyridaziny-, pyrimidiny-, pyraziny-, indolyl-, benzofuryl-, benzo(b)thienyl-, benzoxazolyl-, benzthiazolyl-, chinolyl-, isochinolyl-, naftyl-, tetralinyl-, 2H-1-benzopyranyl-, 1,3-benzodioxolyl-, 2,3-dihydrobenzofuryl- nebo 1,4-benzodioxanylskupinu a je popřípadě mono-, di- nebo trisubstituován R^{31} , chlorem, fluorem, methylskupinou, methoxyskupinou, difluormethoxyskupinou, trifluormethylskupinou nebo trifluormethoxyskupinou;
- R^{31} představuje alkylskupinu s 1 až 7 atomy uhlíku, mono-N- nebo di-N,N-alkylaminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v každé z alkylových částí nebo alkoxykupinu s 1 až 5 atomy uhlíku, přičemž uvedená alkylskupina s 1 až 7 atomy uhlíku nebo alkoxykupina s 1 až 5 atomy uhlíku je popřípadě mono-, di- nebo trisubstituována nezávisle hydroxyskupinou nebo fluorem;
- Ar představuje fenyl-, pyridyl-, pyrazolyl-, imidazolyl-, pyrimidiny-, thienyl-, nebo thiazolylskupinu, přičemž Ar je popřípadě mono-, di- nebo trisubstituován na uhlíku chlorem, fluorem, methyl-

25.09.00

skupinou, methoxyskupinou, difluormethoxyskupinou, trifluormethylskupinou nebo trifluormethoxyskupinou, nebo mono- nebo disubstituován na dusíku methylskupinou nebo trifluormethoxyskupinou;

Ar⁴ představuje fenyl-, thienyl-, furyl- nebo pyridylskupinu, přičemž Ar⁴ je popřípadě mono-, di- nebo trisubstituován chlorem, fluorem, methylskupinou, methoxyskupinou, difluormethoxyskupinou, trifluormethylskupinou nebo trifluormethoxyskupinou;

Ar⁵ představuje cyklopropyl-, cyklobutyl-, cyklopentyl-, cyklohexyl-, cykloheptyl-, fenyl-, pyridyl-, imidazolyl-, pyrimidinyl-, thienyl-, pyridazinyl-, pyrazinyl-, pyrazolyl- nebo thiazolylskupinu, přičemž Ar⁵ je popřípadě mono-, di- nebo trisubstituován chlorem, fluorem, methylskupinou, methoxyskupinou, difluormethoxyskupinou, trifluormethylskupinou nebo trifluormethoxyskupinou

a jejich proléčiva a farmaceuticky vhodné soli těchto sloučenin a proléčiv.

101. Sloučeniny podle nároku 100 obecného vzorce I, kde

Z představuje karboxyskupinu nebo alkoxykarbonylskupinu s 1 až 3 atomy uhlíku v alkoxylové části;

Q představuje skupinu CH₂-X-, CH₂-CH₂ nebo CH₂-X-O-CH₂;

Ar představuje fenyl-, 3-fluorfenyl-, 3-chlorfenyl-, 4-fluorfenyl-, 4-chlorfenyl-, 2-thiazolyl-, 2-thienyl-, 2-(5-chlorthienyl)-, 2-pyridyl-, 3-pyridyl- nebo 4-(1-methylimidazolyl)skupinu;

25.09.00

M představuje skupinu Ar^3 ;

Ar^3 představuje cyklopentyl-, cyklohexyl-, fenyl-, thienyl-, pyridazinyl-, pyrimidinyl-, pyrazinyl-, indolyl-, benzofuryl-, benzo(b)thienyl-, benzoxazolyl-, benzthiazolyl-, chinolyl-, isochinolyl-, naftyl-, tetralinyl-, 2H-1-benzopyranyl-, 1,3-benzodioxolyl-, 2,3-dihydrobenzofuryl- nebo 1,4-benzodioxanylskupinu a je popřípadě mono-, di- nebo trisubstituován R^{31} , chlorem, fluorem, methylskupinou, methoxyskupinou, difluormethoxyskupinou, trifluormethylskupinou nebo trifluormethoxyskupinou;

R^{31} představuje alkylskupinu s 1 až 7 atomy uhlíku nebo alkoxyskupinu s 1 až 5 atomy uhlíku, přičemž uvedená alkylskupina s 1 až 7 atomy uhlíku nebo alkoxyskupina s 1 až 5 atomy uhlíku je popřípadě mono-, di- nebo trisubstituována nezávisle hydroxyskupinou nebo fluorem; a

X představuje meta-fenylenskupinu;

a jejich proléčiva a farmaceuticky vhodné soli těchto sloučenin a proléčiv.

102. Sloučeniny podle nároku 100 obecného vzorce I,

kde

Z představuje karboxyskupinu nebo alkoxykarbonylskupinu s 1 až 3 atomy uhlíku v alkoxylové části;

Ar představuje fenyl-, 3-fluorfenyl-, 3-chlorfenyl-, 4-fluorfenyl-, 4-chlorfenyl-, 2-thiazolyl-, 2-thienyl-, 2-(5-chlorthienyl)-, 2-pyridyl-, 3-pyridyl- nebo 4-(1-methylimidazolyl)skupinu;

25.09.00

M představuje skupinu $\text{Ar}^4\text{-Ar}^5$; přičemž Ar^4 je popřípadě mono- nebo disubstituován chlorem nebo fluorem; a

X představuje meta-fenylenskupinu;

a jejich proléčiva a farmaceuticky vhodné soli těchto sloučenin a proléčiv.

103. Sloučeniny podle nároku 102 obecného vzorce I, kde Ar představuje 4-chlorfenylskupinu; Q představuje skupinu $\text{CH}_2\text{-X-O-CH}_2$; X představuje meta-fenylenskupinu; Z představuje karboxyskupinu; Ar^4 představuje para-fenylenskupinu; a Ar^5 představuje 2-thiazolylskupinu; a jejich proléčiva a farmaceuticky vhodné soli těchto sloučenin a proléčiv.

104. (3-[[(4-Chlorbenzensulfonyl)-(4-thiazol-2-ylbenzyl)amino]methyl}fenoxy)octová kyselina.

105. Sloučeniny podle nároku 102 obecného vzorce I, kde

Z představuje karboxyskupinu;

Q představuje skupinu $\text{CH}_2\text{-X-CH}_2\text{CH}_2$;

X představuje meta-fenylenskupinu;

Ar představuje fenyl-, 3-fluorfenyl-, 4-fluorfenyl-, 4-chlorfenyl-, 2-thiazolyl-, 2-thienyl-, 2-(5-chlorthienyl)-, 2-pyridyl nebo 3-pyridylskupinu;

Ar^4 představuje fenylskupinu, která je v poloze para substituována skupinou Ar^5 , přičemž skupina Ar^4

je popřípadě přidavně substituována chlorem nebo fluorem;

Ar⁵ představuje cyklopentyl-, cyklohexyl-, fenyl-, 2-pyridyl-, 3-pyridyl-, 4-pyridyl-, 1-imidazolyl-, 2-pyrimidinyl-, 5-pyrimidinyl-, 2-thienyl-, 6-pyridazinyl-, 2-pyrazinyl-, 1-pyrazolyl-, 2-thiazolyl- nebo 5-pyridazinyl skupinu popřípadě mono- nebo disubstituovanou na uhlíku chlorem, fluorem, methylskupinou, methoxyskupinou, difluormethoxyskupinou, trifluormethoxyskupinou nebo trifluormethylskupinou

a jejich proléčiva a farmaceuticky vhodné soli těchto sloučenin a proléčiv.

106. Sloučeniny podle nároku 105, kterými jsou

3-(3-[[(3-pyridin-3-sulfonyl)-(4-pyridin-3-ylbenzyl)amino]-methyl]fenyl)propionová kyselina;

3-(3-[[(4-chlorbenzensulfonyl)-(4-pyrazin-2-ylbenzyl)amino]-methyl]fenyl)propionová kyselina;

3-(3-[[(4-pyrazin-2-ylbenzyl)(thiazol-2-sulfonyl)amino]-methyl]fenyl)propionová kyselina;

3-(3-[[(4-chlorbenzensulfonyl)-(4-pyrimidin-2-ylbenzyl)amino]-methyl]fenyl)propionová kyselina;

a jejich proléčiva a farmaceuticky vhodné soli těchto sloučenin a proléčiv.

107. Sloučeniny podle nároku 105, kde Ar představuje 3-pyridylskupinu; Ar⁴ představuje para-fenylenskupinu;

25.09.00

a Ar⁵ představuje 3-pyridylskupinu; a jejich proléčiva
a farmaceuticky vhodné soli těchto sloučenin a proléčiv.

108. Sloučeniny podle nároku 105, kde Ar představuje 4-chlorfenylskupinu; Ar⁴ představuje para-fenylenskupinu; a Ar⁵ představuje 2-pyrazinylskupinu; a jejich proléčiva a farmaceuticky vhodné soli těchto sloučenin a proléčiv.

109. Sloučeniny podle nároku 105, kde Ar představuje 4-chlorfenylskupinu; Ar⁴ představuje para-fenylenskupinu; a Ar⁵ představuje 2-pyrimidinylskupinu; a jejich proléčiva a farmaceuticky vhodné soli těchto sloučenin a proléčiv.

110. Sloučeniny podle nároku 105, kde Ar představuje 2-thiazolylskupinu; Ar⁴ představuje para-fenylenskupinu; a Ar⁵ představuje 2-pyrazinylskupinu; a jejich proléčiva a farmaceuticky vhodné soli těchto sloučenin a proléčiv.

01-588-Ma-00