

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:

2001 - 4302

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 C 311/44
C 07 D 211/62
C 07 D 211/34
C 07 D 401/12
C 07 D 295/18
A 61 K 31/63
A 61 P 29/00

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **02.06.2000**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **04.06.1999**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1999/9913079**

(33) Země priority: **GB**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **13.03.2002**
(Věstník č. 3/2002)

(86) PCT číslo: **PCT/EP00/05059**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO00/75107**

(71) Přihlašovatel:

NOVARTIS AG, Basel, CH;

(72) Původce:

Brain Christopher Thomas, London, GB;
Cantrell William, San Antonio, TX, US;
Culshaw Andrew James, London, GB;
Dziadulewicz Edward Karol, London, GB;
Hart Terance William, London, GB;
Ritchie Timothy John, London, GB;
Waykole Liladhar, Succasunna, NJ, US;

(74) Zástupce:

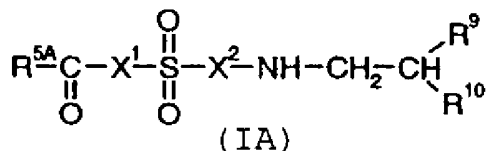
Kubát Jan Ing., Přístavní 24, Praha 7, 17000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Sulfonylaminoderiváty, způsob jejich přípravy a
farmaceutické prostředky, které je obsahují**

(57) Anotace:

Sulfonylaminoderiváty obecného vzorce IA, jejich soli a způsob jejich přípravy. Použití těchto sulfonylaminoderivátů a jejich solí k přípravě farmaceutických prostředků k léčení chorob nebo stavů, při kterých hraje roli aktivace bradykininového B₁ receptoru nebo se na nich podílí.



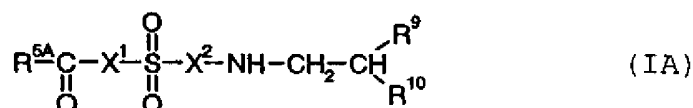
180077/KB

Sulfonylaminoderiváty, způsob jejich přípravy a farmaceutické prostředky, které je obsahujíOblast techniky

Předkládaný vynález se týká nových sulfonylaminoderivátů, způsobů jejich přípravy, jejich použití jako farmaceutických prostředků a farmaceutických kompozic obsahujících tyto sulfonylaminoderiváty.

Podstata vynálezu

Předkládaný vynález poskytuje podle jednoho provedení zejména sloučeninu obecného vzorce IA



ve kterém

$\text{R}^{5\text{A}}$ znamená skupinu obecného vzorce $-\text{X}^{\text{A}}-\text{R}^{6\text{A}}$ nebo skupinu obecného vzorce $-\text{N}(\text{R}^{7\text{A}})\text{R}^{8\text{A}}$, ve kterých

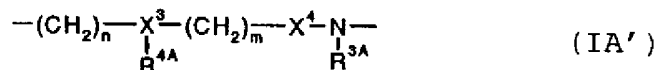
X^{A} znamená piperidinylenovou skupinu nebo piperazinylenovou skupinu,

$\text{R}^{6\text{A}}$ znamená atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, alkenylovou skupinu obsahující 3 až 4 uhlíkové atomy, alkynylovou skupinu obsahující 3 až 4 uhlíkové atomy, alkoxyalkylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, karboxyalkylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, heterocyklickou skupinu obsahující 5 až 7 uhlíkových atomů, nebo fenylalkylovou skupinu obsahující v alkylové části 1 až 4 uhlíkové atomy,

$\text{R}^{7\text{A}}$ znamená aminoalkylovou skupinu obsahující v alkylové části 2 až 4 uhlíkové atomy, nebo mono- či di-(C_1 - C_5 alkyl)amino- C_2 - C_5 alkylovou skupinu, a

$\text{R}^{8\text{A}}$ znamená atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, nebo má významy jako $\text{R}^{7\text{A}}$,

X¹ znamená dvojjvaznou skupinu obecného vzorce IA'



ve kterém

n znamená nulu nebo 1,

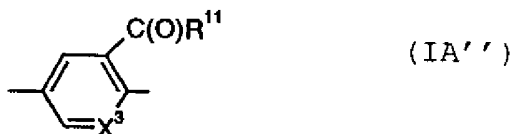
X³ znamená skupinu CH nebo atom dusíku,

a) X⁴ znamená přímou vazbu, R^{3A} a R^{4A} společně znamenají ethylenovou skupinu a m je 2, nebo

b) X⁴ znamená přímou vazbu, R^{3A} znamená atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, cykloalkylovou skupinu obsahující 3 až 6 uhlíkových atomů, alkenylovou skupinu obsahující 3 až 6 uhlíkových atomů, alkynylovou skupinu obsahující 3 až 6 uhlíkových atomů, aralkylovou skupinu obsahující 7 až 10 uhlíkových atomů nebo heteroaralkylovou skupinu obsahující 6 až 9 uhlíkových atomů, R^{4A} znamená atom vodíku, a m znamená 1 nebo 2 nebo 3, nebo

c) X⁴ znamená skupinu obecného vzorce -CH(R¹²)-, R^{3A} znamená atom vodíku a R^{4A} a R¹² společně znamenají propylenovou skupinu a m znamená 1, nebo R^{4A} a R¹² společně znamenají ethylenovou skupinu a m znamená 2,

X² znamená dvojjvaznou skupinu obecného vzorce IA''



ve kterém

X³ znamená skupinu CH nebo atom dusíku, a

R¹¹ znamená alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, cykloalkylovou skupinu obsahující 3 až 6 uhlíkových atomů nebo skupinu obecného vzorce -NR^{1A}R^{2A}, ve kterém

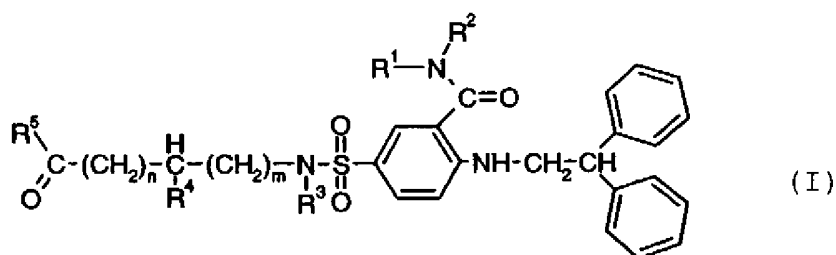
R^{1A} a R^{2A} nezávisle na sobě znamenají alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, nebo, společně s atomem dusíku, ke kterému jsou vázány,

znamenají pěti- až sedmi-členný heterocyklický kruh,
a
R⁹ a R¹⁰ nezávisle na sobě znamenají fenylovou skupinu nebo
pyridinový zbytek,
a její soli.

Rozumí se, že výše definované sloučeniny mohou ve své
struktuře nést substituenty, např. mohou nést vhodné
substituenty ve fenylové nebo alkylenové části, např. fenylová
skupina a pyridinový zbytek ve významu substituentů R⁹ a R¹⁰
mohou být nesubstituované nebo substituované jedním nebo více
atomy halogenu, a ve významu substituentu R^{3A} může být alkylová
skupina nesubstituovaná nebo substituovaná atomem halogenu,
cykloalkylovou skupinou obsahující 3 až 6 uhlíkových atomů
nebo arylovou skupinou, aralkylová skupina může být
nesubstituovaná nebo substituovaná atomem halogenu, methoxy-
skupinou, nitroskupinou nebo alkylovou skupinou obsahující 1
až 4 uhlíkové atomy, která může být nesubstituovaná nebo
substituovaná atomem halogenu, heteroaralkylová skupina může
být nesubstituovaná nebo substituovaná alkylovou skupinou
obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy. Amino-částí definovaného
aminokarbonylového nebo amidového seskupení může být libovolné
vhodné aminoseskupení, např. cyklické nebo alifatické nebo
může nést další substituující seskupení.

Předkládaný vynález poskytuje zejména amid kyseliny
2-(2,2-difenylethylamino)-5-(4-aminokarbonylpiperidin-1-sulfo-
nyl)benzoové nebo amid kyseliny -5-(aminokarbonylalkylen-
aminosulfonyl)benzoové obsahující v alkylenové části 2 až 4
uhlíkové atomy, nebo jejich soli.

Výhodnými sloučeninami podle vynálezu jsou sloučeniny
obecného vzorce I



ve kterém

R^1 a R^2 nezávisle znamenají alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, nebo, společně s atomem dusíku, ke kterému jsou vázány, tvoří pěti- až sedmi-členný heterocyklický kruh,

a) R^3 a R^4 znamenají společně ethylenovou skupinu a m znamená 2, nebo

b) R^3 znamená atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, cykloalkylovou skupinu obsahující 5 až 7 uhlíkových atomů nebo fenylalkylovou skupinu, ve které alkylová část obsahuje 1 až 4 uhlíkové atomy,

R^4 znamená atom vodíku a

m znamená 1 nebo 2 nebo 3,

n znamená nulu nebo 1, a

R^5 znamená skupinu obecného vzorce $-X-R^6$ nebo skupinu obecného vzorce $-N(R^7)R^8$, ve kterých

X znamená skupinu ,

R^6 znamená alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, alkenylovou skupinu obsahující 3 až 4 uhlíkové atomy, alkynylovou skupinu obsahující 3 až 4 uhlíkové atomy, alkoxyalkylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, karboxyalkylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, heterocyklickou skupinu obsahující 5 až 7 uhlíkových atomů nebo fenylalkylovou skupinu, ve které alkylová část obsahuje 1 až 4 uhlíkové atomy,

R^7 znamená aminoalkylovou skupinu, ve které alkylová část obsahuje 2 až 4 uhlíkové atomy nebo mono- či di-(C_1 - C_5 alkyl)amino- C_2 - C_5 alkylovou skupinu, a

R⁸ znamená atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy nebo má význam uvedený pro R⁷,

a jejich soli.

Alkylovými skupinami a částmi sloučenin obecného vzorce IA nebo obecného vzorce I mohou být řetězce přímé nebo rozvětvené. Vhodně jsou alkylovými skupinami přímé řetězce.

Heterocyklické skupiny mohou být nasycené nebo nenasycené a mohou obsahovat v heterocyklu jeden či více dalších atomů, např. atom kyslíku nebo atom síry. Mezi příklady patří piperidin-1-ylová skupina, morfolin-1-ylová skupina, 3,6-dihydro-2H-pyridin-1-ylová skupina, thiomorfolin-1-ylová skupina, pyrrolin-1-ylová skupina, morfolin-4-ylová skupina, thiomorfolin-4-ylová skupina, 3,6-dihydro-2H-pyridin-1-ylová skupina, 2,5-dihydropyrrol-1-ylová skupina a 4-difluorpiperidin-1-ylová skupina, přičemž mohou být nesubstituované nebo substituované jedním nebo dvěma atomy halogenu.

Sloučeniny podle vynálezu existují ve volné formě nebo ve formě soli, například adiční soli s kyselinou. Rozumí se že vynález zahrnuje jak sloučeniny obecného vzorce IA, tak i sloučeniny obecného vzorce I, a to jak ve volné formě, tak ve formě soli, například trifluoracetátu nebo soli s kyselinou chlorovodíkovou. Mezi příklady vhodných farmaceuticky přijatelných adičních solí s kyselinou pro farmaceutické použití podle vynálezu patří zejména sůl s kyselinou chlorovodíkovou.

V obecném vzorci IA jsou výhodné následující významy, a to nezávisle, společně nebo v libovolné kombinaci nebo subkombinaci:

a') R^{5A} znamená nesubstituovanou piperazinylovou skupinu nebo piperazinylovou skupinu substituovanou methylovou

skupinou, ethylovou skupinou, benzylovou skupinou, 2-pyridinylovou skupinou, methoxyethylovou skupinou, karboxymetylovou skupinou nebo skupinou $-\text{CH}_2\text{CHCH}_2$, nebo piperidinový zbytek substituovaný methylovou skupinou,

a'') $\text{R}^{5\text{A}}$ znamená skupinu obecného vzorce $\text{N}(\text{R}^{7\text{A}})\text{R}^{8\text{A}}$, ve kterém $\text{R}^{7\text{A}}$ znamená aminopropylovou skupinu, aminobutylovou skupinu, dimethylaminopropylovou skupinu, diethylaminopropylovou skupinu, dibutylaminoethylovou skupinu, dimethylaminobutylovou skupinu, nebo dimethylaminopentylovou skupinu, a

$\text{R}^{8\text{A}}$ znamená atom vodíku, methylovou skupinu, aminopropylovou skupinu, aminobutylovou skupinu, dimethylaminopropylovou skupinu nebo dimethylaminobutylovou skupinu,

b') X^1 znamená skupinu obecného vzorce $-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}(\text{R}^{4\text{A}})-(\text{CH}_2)_2-\text{N}(\text{R}^{3\text{A}})-$, ve kterém n znamená nulu nebo 1, a

$\text{R}^{3\text{A}}$ a $\text{R}^{4\text{A}}$ společně znamenají ethylenovou skupinu,

b'') X^1 znamená skupinu obecného vzorce $-\text{CH}(\text{R}^{4\text{A}})-(\text{CH}_2)_m-\text{CH}(\text{R}^{12})-\text{NH}-$, ve kterém

m znamená 1 nebo 2, a

$\text{R}^{4\text{A}}$ a R^{12} společně znamenají propylenovou skupinu nebo ethylenovou skupinu,

b''') X^1 znamená skupinu obecného vzorce

$-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_m-\text{N}(\text{R}^{3\text{A}})-$, ve kterém

n znamená nulu nebo 1,

m znamená 1 nebo 2 nebo 3, a

$\text{R}^{3\text{A}}$ znamená atom vodíku, methylovou skupinu, isopropylovou skupinu, isobutylovou skupinu, fluor-ethylovou skupinu, cyklopropylmethylovou skupinu, cyklohexylmethylovou skupinu, cyklobutylmethylovou skupinu, skupinu $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}_6\text{H}_5$, cyklohexylovou skupinu, propenylovou skupinu, butenylovou skupinu, pentylovou skupinu, propynylovou skupinu, butynylovou skupinu, pentynylovou skupinu, benzylovou skupinu,

methylbenzylovou skupinu, fluorbenzylovou skupinu, trifluormethylbenzylovou skupinu, methoxybenzylovou skupinu, nitrobenzylovou skupinu, pyridinylmethylovou skupinu, methylisoxazolylmethylovou skupinu, methylthiazolylmethylovou skupinu nebo thiofenmethylovou skupinu,

c') X^2 znamená dvojjaznou skupinu obecného vzorce IA'', ve kterém

X^3 znamená skupinu CH, a

R^{11} znamená methylovou skupinu, cyklopentylovou skupinu, cyklohexylovou skupinu, skupinu $N(CH_3)CH_2CH_3$, piperidinylovou skupinu, morfolinylovou skupinu, thiomorfolinylovou skupinu, dihydropyridinylovou skupinu, dihydropyrrolylovou skupinu nebo difluor-piperidinylovou skupinu,

c'') X^2 znamená dvojjaznou skupinu obecného vzorce IA'', ve kterém

X^3 znamená atom dusíku, a

R^{11} znamená morfolinylovou skupinu,

d) R^9 a R^{10} znamenají fenylovou skupinu, která je nesubstituovaná nebo substituovaná atomem halogenu,

d'') R^9 znamená fenylovou skupinu, a

R^{10} znamená pyridinový zbytek.

V obecném vzorci I jsou výhodné následující významy, a to nezávisle, společně nebo v libovolné kombinaci nebo subkombinaci:

a¹) R^1 a R^2 znamenají nezávisle methylovou skupinu nebo ethylovou skupinu.

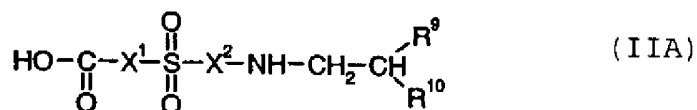
a²) R^1 a R^2 znamenají společně s atomem dusíku, ke kterému jsou vázány piperidin-1-ylovou skupinu, morfolin-1-ylovou skupinu, 3,6-dihydro-2.H.pyridin-1-ylovou skupinu, thiomorfolin-1-ylovou skupinu nebo pyrrolin-1-ylovou skupinu.

b¹) R^3 a R^4 společně znamenají ethylenovou skupinu, a

- m znamená 2.
- b²) R³ znamená atom vodíku, methylovou skupinu, cyklohexylovou skupinu nebo benzylovou skupinu, R⁴ znamená atom vodíku, a m znamená 1 nebo 2 nebo 3, zejména 1.
- c) n znamená nulu nebo 1.
- d¹) R⁵ znamená skupinu obecného vzorce -X-R⁶, ve kterém R⁶ znamená alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, např. methylovou skupinu, ethylovou skupinu nebo isopropylovou skupinu, 3-propenylovou skupinu, methoxyetylovou skupinu, karboxymetylovou skupinu, 2-pyridylovou skupinu, nebo benzylovou skupinu, a X znamená významy uvedené výše.
- d²) R⁵ znamená skupinu obecného vzorce -N(R⁷)R⁸, ve kterém R⁷ znamená aminopropylovou skupinu, aminobutylovou skupinu, dipropylaminoethylovou skupinu, dimethylaminopropylovou skupinu, dimethylaminobutylovou skupinu, diethylaminopropylovou skupinu nebo dimethylaminopentylovou skupinu, a R⁸ znamená atom vodíku, methylovou skupinu, aminopropylovou skupinu, aminobutylovou skupinu, dimethylaminopropylovou skupinu nebo dimethylaminobutylovou skupinu.

Kromě předešlého předkládaný vynález poskytuje také způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce IA, přičemž tento způsob zahrnuje:

podrobení sloučeniny obecného vzorce IIA



ve kterém

X¹, X², R⁹ a R¹⁰ mají významy uvedené pro obecný vzorec IA, reakci s aminem, například obecného vzorce IIIA

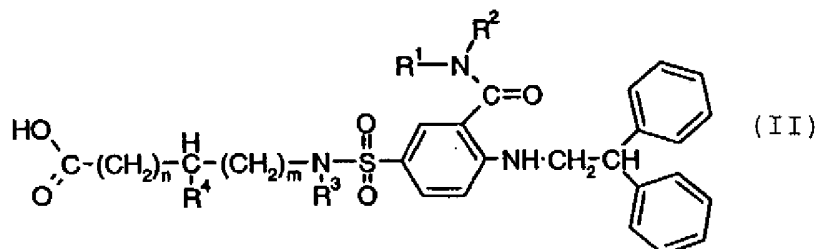


(IIIA)

ve kterém

R^{5A} má významy uvedené pro obecný vzorec IA, a izolaci získané sloučeniny, například obecného vzorce IA, ve volné formě nebo ve formě soli, například ve formě adiční soli s kyselinou.

Předkládaný vynález poskytuje také způsob přípravy amidu kyseliny 2-(2,2-difenylethylamino)-5-(4-aminokarbonylpiperidin-1-sulfonyl)benzoové nebo amid kyseliny -5-(aminokarbonylalkylenaminosulfonyl)benzoové obsahující v alkylenové části 2 až 4 uhlíkové atomy, například sloučenin obecného vzorce I, jak jsou definovány výše, nebo jejich soli, přičemž tento způsob zahrnuje podrobení amidu kyseliny 2-(2,2-difenylethylamino)-5-(4-karboxypiperidin-1-sulfonyl)benzoové nebo amid kyseliny -5-(karboxyalkylenaminosulfonyl)benzoové obsahující v alkylenové části 2 až 4 uhlíkové atomy, například sloučeniny obecného vzorce II



ve kterém

R¹, R², R³, R⁴, m a n mají významy uvedené pro obecný vzorec I, reakcí s aminem, např. obecného vzorce III



(III)

ve kterém

R⁵ má významy uvedené pro obecný vzorec I, a izolaci získané sloučeniny, například obecného vzorce I, ve volné formě nebo ve formě soli, například ve formě adiční soli s kyselinou.

Reakci lze provést podle obvyklých postupů, například v prvním kroku vytvořením chloridu kyseliny např. pomocí thionylchloridu a katalytického působení N,N-dimethylformamidu v inertním rozpouštědle, např. dichlormethanu, při pokojové teplotě, následovaném krokem, který zahrnuje přidání chloridu kyseliny ke směsi aminu a např. triethylamin, při teplotě - 10 °C. Výsledkem zpracování pomocí vody následovaného precipitací, např. z ethylacetátu, je volná báze. Solné formy se připravují obvyklými postupy, které jsou odborníkům v oboru známy.

V příkladech jsou použity následující zkratky:

DMF - dimethylformamid, DMSO - dimethylsulfoxid, EDTA - kyselina ethylendiamintetraoctová, EtOAc - ethylacetát, IPA - isopropanol, RT - pokojová teplota, TBME - t-butylmethylether, TBTU - (O-(benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumtetrafluorborát, TEA - triethylamin, TFA - kyselina trifluoroctová, THF - tetrahydrofuran.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Příprava (2-(2,2-difenyl-ethylamino)-5-[4-(4-isopropyl-piperazin-1-karbonyl)-piperidin-1-sulfonyl]-fenyl)-morfolin-4-yl-methanonu

(obecný vzorec I: $R^1 + R^2 + N = \text{morfolin-4-yl}$, $R^3 + R^4 = \text{ethylen}$, $m = 2$, $n = \text{nula}$, $R^5 = 4\text{-isopropyl-piperazin-1-yl}$)

a) Pětilitrová baňka se naplní 130,2 g (2-(2,2-difenyl-ethylamino)-5-[4-(4-karboxy)-piperidin-1-sulfonyl]-fenyl)-morfolin-4-yl-methanonu, 1,3 l dichlormethanu, 0,82 g DMF a thionylchloridem (18,1 ml, 29,51 g). Suspenze se míchá při pokojové teplotě, pevné látky se rozpustí přibližně po 2 hodinách. Těkavé látky se odstraní pomocí rotační odparky při 30 °C, ve vakuu vytvořeném odparkou, a poté se surový chlorid kyseliny

opětne rozpustí v 300 ml dichlormethanu. Roztok chloridu kyseliny se přidává ke směsi 47,60 g isopropylpiperazinu, 98,09 g TEA a 1 l dichlormethanu při -10 °C po dobu 1 hodiny. Dále jsou z reakční směsi odstraněny těkavé látky pomocí rotační odparky. Výparek se suspenduje ve 2,0 l EtOAc a promyje 2 x 500 ml vody, 500 ml roztoku chloridu sodného a poté suší pomocí síranu sodného. Objem se pomocí rotační odparky při 35 °C a ve vakuu, vytvořeném odparkou, sníží přibližně na 500 ml a poté se směs míchá při pokojové teplotě po dobu 17 hodin. Suspenze se poté filtruje a suší ve vakuu při 40 °C, jehož výsledkem je sloučenina uvedená v názvu v podobě volné báze.

b) Pětilitrová baňka se naplní 121,3 g výše uvedené sloučeniny, 1,2 l dichlormethanu, a 17,38 g 37% kyseliny chlorovodíkové. Po míchání po dobu 30 min. se odstraní těkavé látky pomocí rotační odparky a výparek se trituruje v 1 l IPA. Poté se suspenze filtruje a suší při 40 °C ve vakuu, čehož výsledkem je surová hydrochloridová sůl sloučeniny uvedené v názvu.

c) Dvoulitrová baňka se naplní 133,7 g výše uvedené surové hydrochloridové soli, 13 g silikagelu a 1,3 l dichlormethanu. Směs se míchá po dobu 15 min. při pokojové teplotě a poté filtruje. Tento postup se opakuje ještě dvakrát. Rozpouštědlo se odstraní pomocí rotační odparky. Výparek se suspenduje ve směsi 1,0 l IPA a 100 ml vody a zahřívá se pod zpětným chladičem. Roztok se ochladí na pokojovou teplotu a poté míchá po dobu 17 hodin. Výsledná suspenze se filtruje a suší. Výsledná pevná látka se suspenduje v 1,0 l acetonu a zahřívá pod zpětným chladičem po dobu 4,5 hodiny. Suspenze se ochladí na pokojovou teplotu a míchá po dobu 3 dní. Dále se suspenze filtruje a suší při 60 °C ve vakuu po dobu 2 dní, čehož výsledkem je sloučenina uvedená v názvu ve formě hydrochloridové soli.

V následujících příkladech se připravují sloučeniny obecného vzorce IA, ve kterém

R^{3A} a R^{4A} společně znamenají ethylenovou skupinu,

m znamená 2,

X^3 znamená skupinu CH, a

R^{5A} znamená skupinu obecného vzorce $-X^A-R^{6A}$, ve kterém

X^A znamená piperazin-1,4-ylenovou skupinu,

obdobným způsobem jako v příkladu 1:

Příklad	R^{11}	n	R^{6A}	R^9/R^{10}
2*	morfolin-4-yl	0	-CH ₃	fenyl
3*	3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl	0	-CH ₃	fenyl
4	piperidin-1-yl	0	-CH ₃	fenyl
5*	morfolin-4-yl	0	-CH ₂ CH ₃	fenyl
6	thiomorfolin-4-yl	0	-CH ₃	fenyl
7*	morfolin-4-yl	0	benzyl	fenyl
8	-N(CH ₃)CH ₂ CH ₃	0	-CH ₃	fenyl
9*	morfolin-4-yl	0	-CH ₂ CHCH ₂	fenyl
10*	morfolin-4-yl	0	-CH ₂ CH ₂ OCH ₃	fenyl
11*	3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl	0	-CH(CH ₃)CH ₃	fenyl
12*	morfolin-4-yl	0	2-pyridinyl	fenyl
13	2,5-dihydropyrrol-1-yl	0	-CH ₃	fenyl
14	3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl	1	-CH ₃	fenyl
15	morfolin-4-yl	0	-CH ₂ C(O)OH	fenyl
1.1	morfolin-4-yl	1	-CH ₃	fenyl
1.2	-CH ₃	0	-CH ₃	fenyl
1.3	morfolin-4-yl	0	-CH ₃	4-Cl-fenyl
1.4	-C ₅ H ₉	0	-CH ₃	fenyl
1.5	-C ₆ H ₁₁	0	-CH ₃	fenyl
1.6	morfolin-4-yl	0	-CH ₃	4-F-fenyl
1.7	4-difluorpiperidin-1-yl	0	-CH ₃	fenyl
1.8	morfolin-4-yl	0	-H	fenyl

* ve formě trifluoracetátu

V následujících příkladech se připravují sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém

R^{3A} a R^{4A} společně znamenají ethylenovou skupinu,

m znamená 2,

R^5 znamená skupinu obecného vzorce $-N(R^7)R^8$,
obdobným způsobem jako v příkladu 1:

Příklad	$-NR^1R^2$	n	R^7	R^8
16	3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl	0	$-(CH_2)_3N(CH_3)_2$	$-(CH_2)_3N(CH_3)_2$
17	morfolin-4-yl	0	$-(CH_2)_4NH_2$	$-(CH_2)_3NH_2$
18	morfolin-4-yl	0	$-(CH_2)_3N(CH_3)_2$	$-(CH_2)_4N(CH_3)_2$
19	morfolin-4-yl	0	$-(CH_2)_3N(CH_3)_2$	$-CH_3$
20	morfolin-4-yl	0	$-(CH_2)_3N(CH_2CH_3)_2$	$-H$
21	morfolin-4-yl	0	$-(CH_2)_2N[(CH_2CH(CH_3))_2]$	$-H$
22	morfolin-4-yl	0	$-CH_2C(CH_3)_2CH_2N(CH_3)_2$	$-H$

V následujících příkladech se připravují sloučeniny obecného vzorce IA, ve kterém

n znamená 0,

m znamená 2,

X^4 znamená přímou vazbu, a

R^{3A} a R^{4A} znamenají společně ethylenovou skupinu, a

R^{11} znamená morfolin-4-ylovou skupinu,

obdobným způsobem jako v příkladu 1:

Příklad	R^{5A}	X^3	X^5	R^9	R^{10}
3.1	4-methylpiperazin-1-yl	N	C	fenyl	fenyl
3.2	4-methylpiperazin-1-yl	C	N	fenyl	fenyl
3.3	1-methyl-piperidin-4-yl	N	C	fenyl	fenyl
3.4	4-methylpiperazin-1-yl	C	C	fenyl	pyridin

V následujících příkladech se připravují sloučeniny obecného vzorce IA, ve kterém

R^{3A} znamená atom vodíku,

R^{5A} znamená 4-methylpiperazin-1-ylovou skupinu,
 R^9 a R^{10} znamenají fenyl,
 R^{11} znamená morfolin-4-ylovou skupinu,
 n znamená 0,
 X^3 a X^5 znamenají skupinu CH, a
 X^4 znamená skupinu obecného vzorce $-CH(R^{12})-$,
 obdobným způsobem jako v příkladu 1:

Příklad	$R^{4A} + R^{12}$ společně	m
4.1	propylen	1
4.2	ethylen	2

V následujících příkladech se připravují sloučeniny
 obecného vzorce IA, ve kterém
 R^{1A} a R^{2A} společně s atomem dusíku, ke kterému jsou vázány,
 znamenají morfolin-4-ylovou skupinu,
 R^{4A} znamená atom vodíku, a
 R^{5A} znamená skupinu obecného vzorce $-X^A-R^{6A}$, ve kterém
 X^A znamená piperazin-1,4-ylenovou skupinu,
 obdobným způsobem jako v příkladu 1:

Příklad	R^{3A}	m	n	R^{6A}
23	$-CH_3$	1	1	$-CH_3$
24*	$-CH_3$	1	1	$-CH(CH_3)CH_3$
25*	benzyl	1	0	$-CH_3$
26*	cyklohexyl	1	0	$-CH_3$
27*	$-CH_3$	1	0	$-CH(CH_3)CH_3$
28*	benzyl	1	1	$-CH(CH_3)CH_3$
29	-H	2	1	$-CH(CH_3)CH_3$
30	$-CH_3$	3	1	$-CH_3$
5.1	$-CH_2C_3H_5$	2	0	$-CH_3$
5.2	2-methylbenzyl	2	0	$-CH_3$
5.3	2-fluorbenzyl	2	0	$-CH_3$
5.4	3-methylbenzyl	2	0	$-CH_3$
5.5	3-fluorbenzyl	2	0	$-CH_3$

Příklad	R ^{3A}	m	n	R ^{6A}
5.6	4-methylbenzyl	2	0	-CH ₃
5.7	4-fluorbenzyl	2	0	-CH ₃
5.8	-CH ₂ CH ₂ F	2	0	-CH ₃
5.9	-CH(CH ₃)C ₆ H ₅	2	0	-CH ₃
5.10	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	2	0	-CH ₃
5.11	-CH ₂ C(CH ₂)CH ₃	2	0	-CH ₃
5.12	2-trifluormethylbenzyl	2	0	-CH ₃
5.13	3-trifluormethylbenzyl	2	0	-CH ₃
5.14	4-trifluormethylbenzyl	2	0	-CH ₃
5.15	3-methoxybenzyl	2	0	-CH ₃
5.16	4-methoxybenzyl	2	0	-CH ₃
5.17	2-nitrobenzyl	2	0	-CH ₃
5.18	3-nitrobenzyl	2	0	-CH ₃
5.19	pyridin-3-ylmethyl	2	0	-CH ₃
5.20	pyridin-4-ylmethyl	2	0	-CH ₃
5.21	-CH ₂ CHCH ₂	2	0	-CH ₃
5.22	-CH ₂ CCH	2	0	-CH ₃
5.23	5-methylisoxazol-3-ylmethyl	2	0	-CH ₃
5.24	2-methylthiazol-4-ylmethyl	2	0	-CH ₃
5.25	-CH ₂ CHC(CH ₃) ₂	2	0	-CH ₃
5.26	-CH ₂ CHCHCH ₃	2	0	-CH ₃
5.27	-CH ₂ C ₆ H ₁₁	2	0	-CH ₃
5.28	-CH ₂ C ₄ H ₇	2	0	-CH ₃
5.29	-CH ₂ CCCH ₃	2	0	-CH ₃
5.30	thiofen-3-ylmethyl	2	0	-CH ₃
5.31	thiofen-2-ylmethyl	2	0	-CH ₃
5.32	-CH ₂ CCCH ₂ CH ₃	2	0	-CH ₃
5.33	-CH(CH ₃) ₂	2	0	-CH ₃

Charakterizující data

Zjistilo se, že sloučeniny z výše uvedených tabulek vykazují při kapalinové chromatografii s vysokou rozlišovací schopností (HPLC) následující retenční časy [min]:

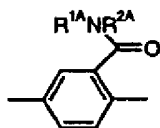
[min]	[min]	[min]	[min]
5,91*	7,17****	24,95***	6,083*
5,68*	5,0*****	5,90*	6,100*
6,22*	5,7*****	6,23*	6,067*
5,43**	24,03***	5,35*	5,967*
23,55***	4,6****	5,75*	4,767*
5,24**	20,1***	5,833*	4,667*
25,93***	22,6***	6,367*	5,567*
5,09**	22,58***	6,100*	6,02*
23,98***	27,57***	6,250*	6,138*
23,89***	22,9***	6,167*	6,087*
6,37*	5,03*****	6,45*	6,558*
23,68***	5,8*	6,200*	6,382*
5,10**	5,83*	5,467	6,932*
6,17****	3,4*****	6,167*	6,547*
5,28****	5,467*	5,900*	6,26*
4,95*****	5,822*	6,338*	6,453*
6,00****	5,57*	6,998*	5,7*****
6,4****	5,9*	6,983*	5,7*****
6,82****	23,82***	7,03*	6,510*

Podmínky HPLC:

- *: Kolona Hypersil C 18 BDS s velikostí částic 3 μm , gradientová eluce pomocí 10 až 100% roztoku kyanomethanu ve vodě s přidavkem 0,1 % TFA po dobu 10 minut
- ** : Kolona Kingsorb C 18 o rozměrech 50 x 4,6 mm s velikostí částic 3 μm , rychlost toku 3 ml/min, gradientová eluce pomocí směsi 90 % vody, s přidavkem 10 mmol octanu amonného a 0,3 % kyseliny mravenčí, a 10 % kyanomethanu až 100% kyanomethanu po dobu 10 minut

- ***: Kolona Nucleosil C 18 o rozměrech 25 cm x 4,6 mm s velikostí částic 5 μm , gradientová eluce pomocí 10 až 100% roztoku kyanomethanu ve vodě s přidavkem 0,1 % TFA po dobu 40 minut
- ****: Kolona Waters Symmetry C 18 o rozměrech 5 x 0,46 cm s velikostí částic 3 μm , gradientová eluce pomocí 10 až 100% roztoku kyanomethanu ve vodě s přidavkem 0,1 % TFA po dobu 10 minut
- *****: Kolona Kingsorb C 18 o rozměrech 30 x 4,6 mm s velikostí částic 3 μm , gradientová eluce pomocí 10% roztoku kyanomethanu ve vodě s přidavkem 0,1 % TFA až 100% kyanomethanu po dobu 10 minut

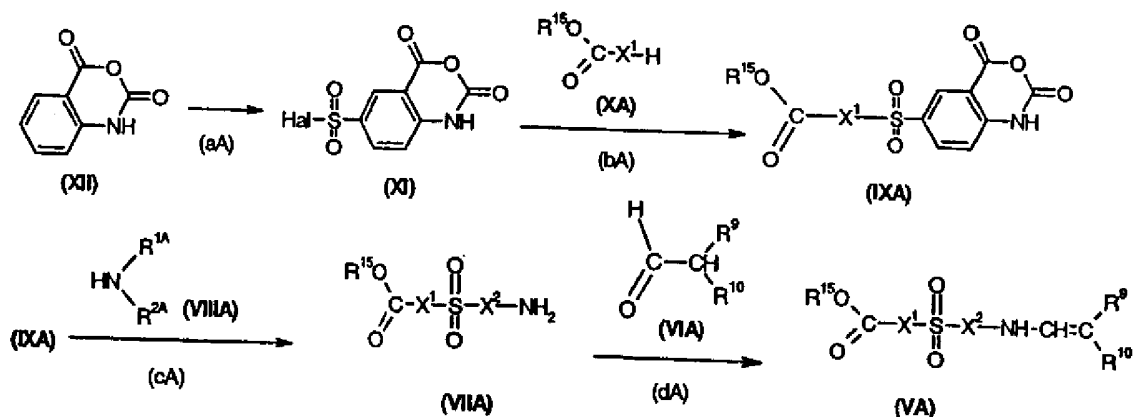
Sloučeniny obecného vzorce IIA, ve kterém X^1 , R^9 a R^{10} mají výše uvedené významy, a X^2 znamená dvojvaznou skupinu obecného vzorce

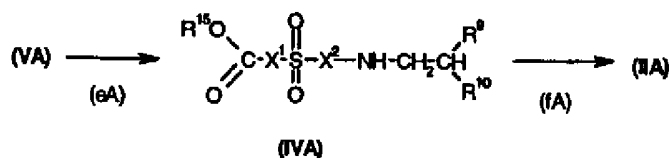


ve kterém

R^{1A} a R^{2A} znamenají nezávisle jeden na druhém alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy nebo, společně s atomem dusíku, ke kterému jsou vázány, znamenají pěti- až sedmičlenný heterocyklický kruh,

lze připravit pomocí známých způsobů, např. podle následujícího reakčního schématu:





ve kterém

Hal znamená atom halogenu, např. atom chloru,

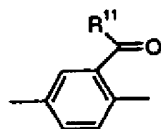
R¹⁵ znamená alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, například ethylovou skupinu, a

X¹, X², R^{1A}, R^{2A}, R⁹ a R¹⁰ znamenají významy definované pro obecný vzorec IA.

Každý z kroků výše uvedené reakce lze provést v souladu s obvyklými postupy, které jsou v oboru dobře známé, které jsou například ilustrovány v následujících příkladech nebo analogicky k nim. Například v kroku (aA) lze obvykle podrobit sloučeninu vzorce XIIIA reakci například s kyselinou chlorsulfonovou nebo s kyselinou chlorsulfonovou následovanou thionylchloridem. V kroku (bA) lze sloučeninu obecného vzorce XIA podrobit reakci se sloučeninou obecného vzorce XA a např. triethylaminem v přítomnosti rozpouštědla, jako například acetonitrilu a acetonu při 0 °C. V kroku (cA) lze sloučeninu obecného vzorce IXA podrobit reakci se sloučeninou obecného vzorce VIIIA při pokojové teplotě v přítomnosti rozpouštědla, jako například acetonitrilu, acetonu nebo ethylacetátu, přičemž výhodný je ethylacetát. Výhodně lze použít nadbytek sloučeniny obecného vzorce VIIIA, např. 10% nadbytek. V kroku (dA) lze sloučeninu obecného vzorce VIIA podrobit reakci s nadbytkem sloučeniny obecného vzorce VIA; např. 10% nadbytkem, v přítomnosti např. kyseliny trifluoroctové a desikantu, např. trimethyl-ortho-acetátu. Redukce v kroku (eA) lze dosáhnout např. pomocí hydrogenace pomocí 10 % palladia na uhlí v přítomnosti rozpouštědla, např. tetrahydrofuranu. Hydrolýzy esteru obecného vzorce IVA v kroku (fA) lze dosáhnout v přítomnosti báze, jako např. hydroxidu sodného, v rozpouštědle, jako např. ethanolu, methanolu, acetonu nebo tetrahydrofuranu, výhodně tetrahydrofuranu. V některých z výše uvedených kroků lze reaktanty před vstupem do reakce zahřát.

Sloučeniny obecného vzorce IIA, ve kterém X¹, R⁹ a R¹⁰ mají výše uvedené významy, a

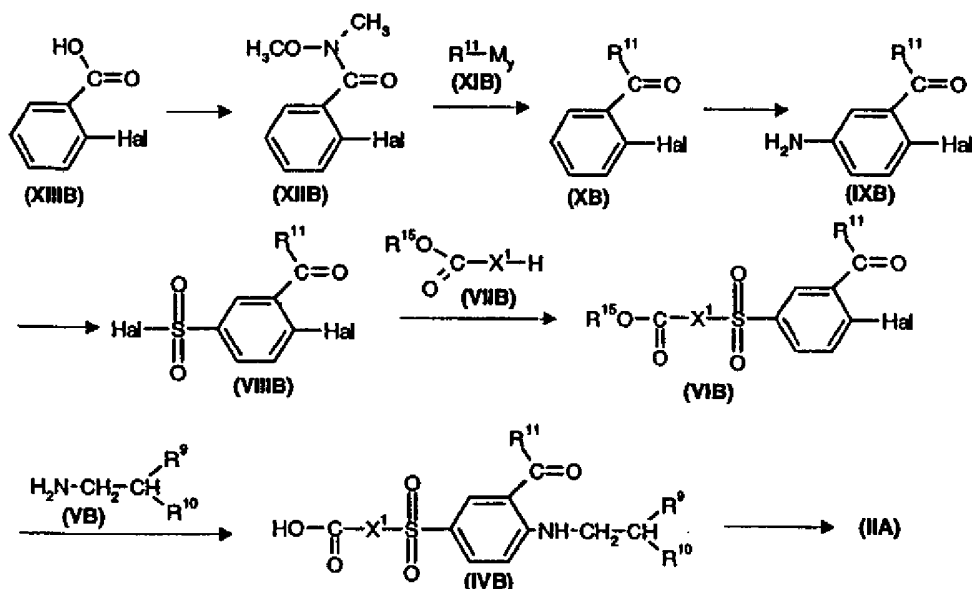
X² znamená dvojjaznou skupinu obecného vzorce



ve kterém

R¹¹ znamená alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy nebo cykloalkylovou skupinu obsahující 3 až 6 uhlíkových atomů,

lze připravit pomocí známých způsobů, např. podle následujícího reakčního schématu:



ve kterém

Hal znamená atom halogenu, např. atom chloru,

R¹⁵ znamená alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, např. ethylovou skupinu,

y znamená 1, a

M znamená jednomocný atom kovu, nebo

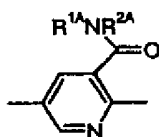
y znamená 1/2, a

M znamená dvojjmocný atom kovu, a

X¹, R⁹, R¹⁰ a R¹¹ mají významy definované pro obecný vzorec IA.

Mezi příklady atomu kovu patří například atomy alkalických kovů, např. atom lithia (Li), atom sodíku (Na) a atom draslíku (K), atomy kovů alkalických zemin, např. atom hořčíku (Mg), nebo atom manganu (Mn), atom železa (Fe), atom zinku (Zn) nebo atom stříbra (Ag).

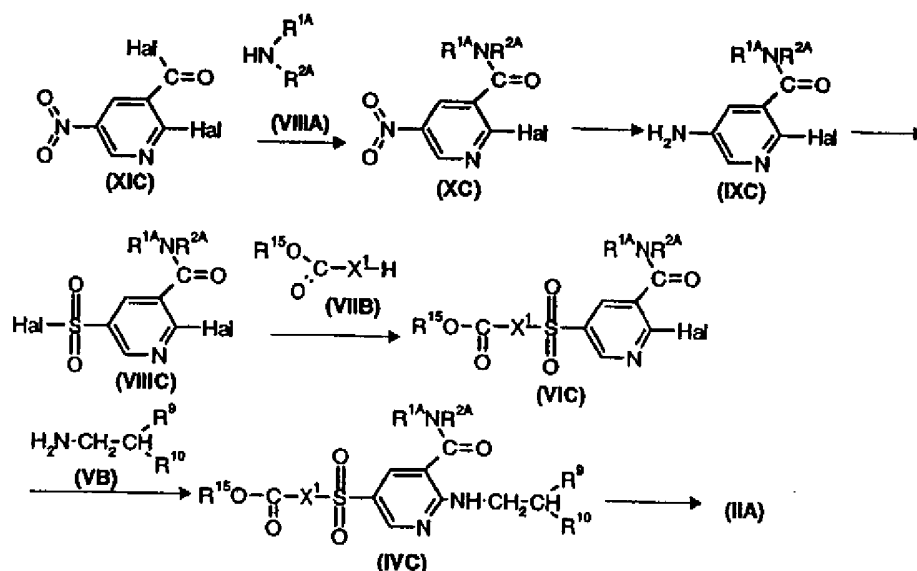
Sloučeniny obecného vzorce IIA, ve kterém X^1 , R^9 a R^{10} mají výše uvedené významy, a X^2 znamená dvojjaznou skupinu obecného vzorce



ve kterém

R^{1A} a R^{2A} znamenají nezávisle jeden na alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy nebo, společně s atomem dusíku, ke kterému jsou vázány, znamenají pěti- až sedmičlenný heterocyklický kruh,

lze připravit pomocí známých způsobů, např. podle následujícího reakčního schématu:

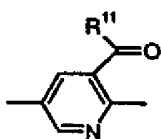


ve kterém

Hal znamená atom halogenu, např. atom chloru,

R¹⁵ znamená alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, např. ethylovou skupinu, a X¹, R^{1A}, R^{2A}, R⁹ a R¹⁰ mají významy definované pro obecný vzorec IA.

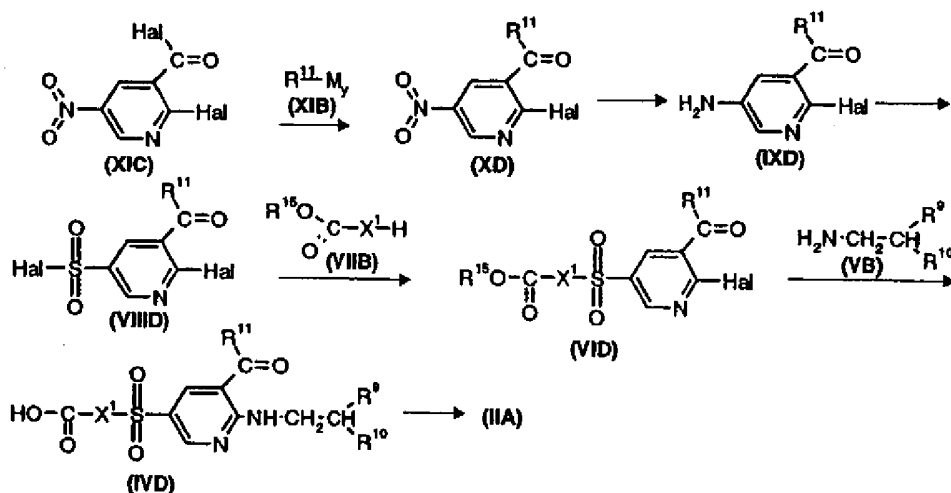
Sloučeniny obecného vzorce VIIA, ve kterém X¹, R⁹ a R¹⁰ mají výše uvedené významy, a X² znamená dvojjaznou skupinu obecného vzorce



ve kterém

R¹¹ znamená alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy nebo cykloalkylovou skupinu obsahující 3 až 6 uhlíkových atomů,

lze připravit pomocí známých způsobů, např. podle následujícího reakčního schématu:



ve kterém

Hal znamená atom halogenu, např. atom chloru,

R¹⁵ znamená alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, např. ethylovou skupinu,

y znamená 1, a

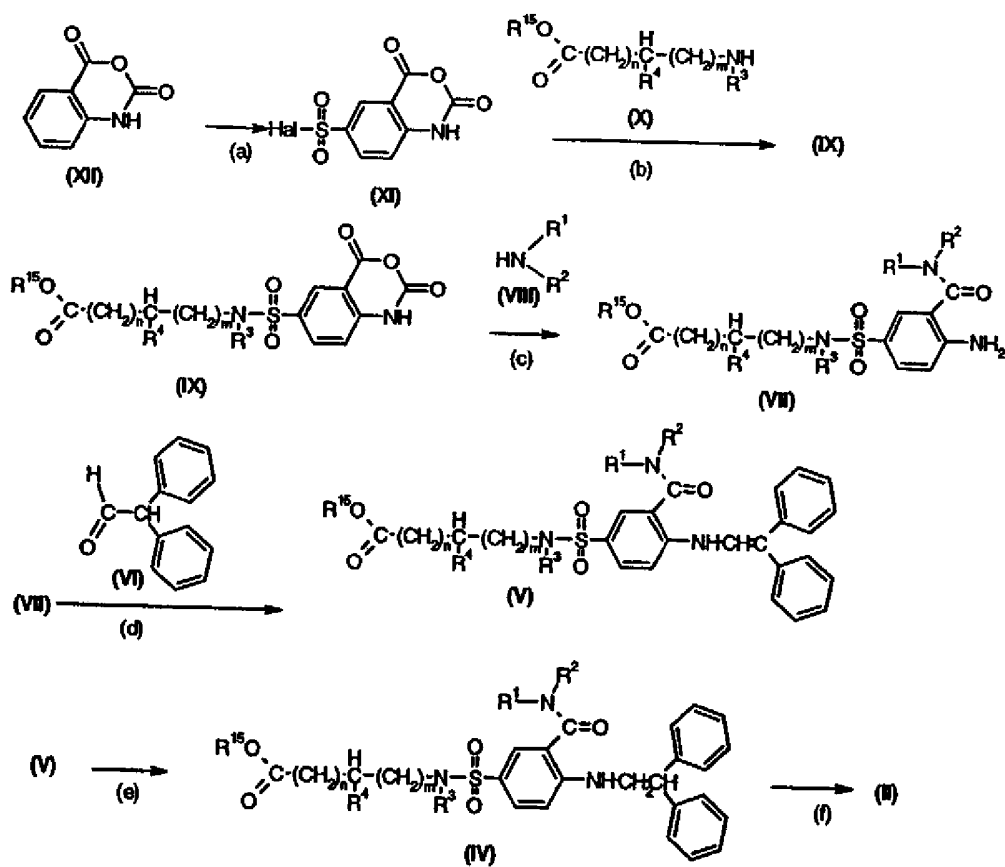
M znamená jednomocný atom kovu, nebo

y znamená 1/2, a

M znamená dvojmocný atom kovu, a

X¹, R⁹, R¹⁰ a R¹¹ mají významy definované pro obecný vzorec IA.

Sloučeniny obecného vzorce II lze připravit pomocí známých způsobů, např. podle následujícího reakčního schématu:



ve kterém

Hal znamená atom halogenu, např. atom chloru,

R¹⁵ znamená alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, např. ethylovou skupinu, a

R¹, R², R³, R⁴, m a n mají významy definované pro obecný vzorec I.

Každý z kroků výše uvedené reakce lze provést v soulasu s obvyklými postupy, které jsou v oboru dobře známé, které jsou

například ilustrovány v následujících příkladech nebo analogicky k nim. Například v kroku (a) lze obvykle podrobit sloučeninu vzorce XII reakci například s kyselinou chlorsulfonovou nebo s kyselinou chlorsulfonovou následovanou thionylchloridem. V kroku (b) lze sloučeninu obecného vzorce XI podrobit reakci se sloučeninou obecného vzorce X a např. triethylaminem v přítomnosti rozpouštědla, jako například acetonitrilu a acetonu při 0 °C. V kroku (c) lze sulfonamid obecného vzorce IX podrobit reakci se sloučeninou obecného vzorce VIII při pokojové teplotě v přítomnosti rozpouštědla, jako například acetonitrilu, acetonu nebo ethylacetátu, přičemž výhodný je ethylacetát. Výhodně lze použít nadbytek sloučeniny obecného vzorce VIII, např. 10% nadbytek. V kroku (d) lze sloučeninu obecného vzorce VII podrobit reakci s nadbytkem sloučeniny obecného vzorce VI, např. 10% nadbytkem, v přítomnosti např. kyseliny trifluoroctové a desikantu, např. trimethyl-ortho-acetátu. Redukce v kroku (e) lze dosáhnout např. pomocí hydrogenace pomocí 10 % palladia na uhlí v přítomnosti rozpouštědla, např. tetrahydrofuranu. Hydrolýzy esteru obecného vzorce IV v kroku (f) lze dosáhnout v přítomnosti báze, jako např. hydroxidu sodného, v rozpouštědle, jako např. ethanolu, methanolu, acetonu nebo tetrahydrofuranu, výhodně tetrahydrofuranu. V některých z výše uvedených kroků lze reaktanty před vstupem do reakce zahřát.

Sloučeniny vzorců IIIA, VB, VIA, VIB, VIC, VID, VIIB, VIIIA, XA, XIB, XIC a XIIIB jsou známé nebo je lze připravit z odpovídajících známých sloučenin. Sloučeniny vzorců III, VI, VIII, X a XII jsou známé nebo je lze připravit z odpovídajících známých sloučenin.

Příklad S1

Příprava (2-(2,2-difenyl-ethylamino)-5-[4-(4-karboxy)-piperidin-1-sulfonyl]-fenyl)-morfolin-4-yl-methanonu

(obecný vzorec II: $R^1 + R^2 + N = \text{morfolin-4-yl}$, $R^3 + R^4 = \text{ethylen}$, $m = 2$, $n = \text{nula}$)

a) Dvoulitrová baňka se naplní 180,3 g anhydridu kyseliny isatinové a kyselinou chlorsulfonovou (367 ml, 643,9 g). Směs se poté míchá při pokojové teplotě po dobu 21 hodin. Po dobu 2 hodin se přidává thionylchlorid (80,6 ml, 131,5 g) a směs se míchá při pokojové teplotě po dobu 16 hodin. Dále je reakční směs zpracovávána pomocí pomalého lití reakční směsi přes 4,5 kg ledu s mícháním. Výsledná suspenze se filtruje a filtrační koláč se promyje vodou (2 x 500 ml). Pevná látka se poté suší při 40 °C ve vakuu po dobu 48 hodin, čehož výsledkem je sloučenina 2.

b) Pětilitrová baňka se naplní 270,2 g sloučeniny 2 a 2,0 l acetonu. Výsledná suspenze se ochladí v ledové methanolové lázni a po dobu 1,43 hodiny se přidává roztok 165,7 g ethylisonipekotátu a 156,8 g TEA v 700 ml acetonu. Po dokončení přidávání se odstraní chladicí lázeň a směs se míchá po dobu 2 hodin. Poté se reakční směs při 35 °C ve vakuu zpracovává pomocí rotační odparky k odstranění těkavých látek. Pevná látka se trituruje v 1763 ml 0.5M kyseliny chlorovodíkové. Poté se suspenze filtruje a filtrační koláč se promyje 1,0 l vody. Pak se pevná látka suší při 40 °C ve vakuu po dobu 3 dní, čehož výsledkem je sloučenina 4.

c) Dvanáctilitrová baňka se naplní 342,4 g sloučeniny 4 a 3,4 l EtOAc. Poté se při pokojové teplotě po dobu 1,5 hodiny přidává roztok 85,80 g morfolinu v 340 ml EtOAc. Výsledná směs se míchá po dobu 30 minut. Zpracování reakční směsi dále pokračuje přidáním 35,2 g aktivního uhlí a filtrováním přes Celite. Pevné látky se promyjí EtOAc a množství filtrátu se sníží na přibližně 2 l pomocí rotační odparky. Poté se při pokojové teplotě po dobu 2 hodin přidává 1,7 l heptanu a výsledná suspenze se míchá po celou noc. Poté se suspenze

filtruje, promyje se matečným louhem a suší se při 40°C po celou noc ve vakuu, čehož výsledkem je sloučenina **6**.

d) Dvanáctilitrová baňka se naplní 324,7 g sloučeniny **6** a 4,4 l EtOAc. Výsledná směs se zahřívá na přibližně 35 °C až do rozpuštění všech pevných látek. Poté se přidá 164,7 g 2,2-difenylethanal, 100,8 g trimethylorthoacetátu, a 4,35 g TFA a výsledná směs se míchá při pokojové teplotě po dobu 3 dní. Poté se reakční směs zpracovává pomocí rotační odparky k odstranění EtOAc. Výparek se trituruje ve 3,2 l TBME. Výsledná suspenze se filtruje, filtrační koláč se promyje 320 ml TBME a suší se při 40 °C ve vakuu v dusíkové atmosféře, čehož výsledkem je sloučenina **8**.

e) Baňka Parrovy hydrogenační aparatury o obsahu 2,5 litru se naplní 118,8 g sloučeniny **8** a 1,2 l THF. Výsledná směs se za míchání zahřívá na přibližně 55 °C až do rozpuštění všech pevných látek. Poté se přidá palladium na uhlí (10 %, bezvodé, 10,47 g) a směs se míchá pod vodíkovou atmosférou (354,6 kPa) při pokojové teplotě po dobu 24 hodin. Zpracování reakční směsi pokračuje filtrováním směsi přes Celite. Poté se odstraní THF pomocí rotační odparky. Výparek se trituruje v 1,1 l TBME. Výsledná suspenze se filtruje, filtrační koláč se promyje 110 ml TBME a suší se při 40 °C ve vakuu v dusíkové atmosféře, čehož výsledkem je sloučenina **9**.

f) Dvanáctilitrová baňka se naplní 326,8 g sloučeniny **9**, 3,3 l THF a 540 ml 1,0M roztoku hydroxidu sodného. Výsledný dvoufázový roztok se míchá při pokojové teplotě po dobu 24 hodin. Zpracování reakční směsi dále pokračuje odstraněním THF pomocí rotační odparky. Ke zbylé vodné části se přidá 1,0 l vody a poté se za míchání při pokojové teplotě po dobu 2 hodin přidává 600 ml 1,0M kyseliny chlorovodíkové. Výsledná suspenze se filtruje, filtrační koláč se promyje 1 l vody a suší se při 40 °C ve vakuu v dusíkové atmosféře, čehož výsledkem je sloučenina uvedená v názvu.

Sloučeniny obecných vzorců II, IV, V, VII a IX jsou nové a představují také provedení předkládaného vynálezu.

Následující příklady pro sloučeniny obecného vzorce IIA, ve kterém R^{3A} a R^{4A} znamenají společně ethylenovou skupinu, a m znamená 2, se provádějí analogicky k příkladu S1.

Příklad	$-NR^{1A}R^{2A}$	n
II.3	3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl	0
II.4	piperidin-1-yl	0
II.6	thiomorfolin-4-yl	0
II.8	$-N(CH_3)CH_2CH_3$	0
II.13	2,5-dihydropyrrol-1-yl	0
II.14	3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl	1
II.1.7	4-difluorpiperidin-1-yl	0

Následují příklady pro sloučeniny obecného vzorce II, ve kterém R^1 a R^2 znamenají společně s atomem dusíku, ke kterému jsou vázány, morfolinylovou skupinu, a R^4 znamená atom vodíku, se provádějí analogicky k příkladu S1.

Příklad	R^3	m	n
II.23	$-CH_3$	1	1
II.25	benzyl	1	0
II.26	cyklohexyl	1	0
II.27	$-CH_3$	1	0
II.28	benzyl	1	1
II.29	-H	2	1
II.30	$-CH_3$	3	1

Sloučeniny podle vynálezu a jejich farmaceuticky přijatelné adiční soli s kyselinou, dále označované pouze termínem „farmaceutické sloučeniny“, mají farmakologickou účinnost a jsou použitelné jako farmaceutické prostředky. „Farmaceutické sloučeniny“ vykazují zejména účinnost jako antagonisté bradykininu. „Farmaceutické sloučeniny“, např. sloučeniny z příkladu 1 nebo 2, jsou účinné zejména u lidských B₁ bradykininových receptorů.

Interakce „farmaceutických sloučenin“ s bradykininovým receptorem se projevuje jejich schopností vytlačit bradykinin z jeho pozic na lidských bradykininových receptorech, jak např. ukazuje následující způsob testování.

Test 1

Testování vazby na bradykininové receptory

Klonování cDNA lidských bradykininových B₁ receptorů:

Lidský bradykininový B₁ receptor se klonuje z WI38 fibroblastů z fetálních plic pomocí expresního klonování v oocytech *Xenopus laevis*, které za normálních okolností bradykininové B₁ receptory neexprimují. cDNA knihovna se připraví v bakteriofágní lambda ZAP expresi a kultivuje se v poolech o velikosti přibližně 10 000 klonů na pool. Bakteriofágní DNA se připraví z těchto poolů a RNA kopie se syntetizuje pomocí T3 RNA polymerázy a po fenolové extrakci a precipitaci se RNA vpraví do oocytů *Xenopus* a nechá se exprimovat po dobu 3 dní. Poté se oocyty elektrofyziologicky testují pomocí dvou elektrodových napěťových svorek na odpověď v endogenním chloridovém kanálu, který lze aktivovat pomocí endogenních heterotrimerních GTP vázajících proteinů typu Gq/G11, které se mohou navázat na bradykininové receptory. Pozitivní klon se izoluje z pozitivního poolu pomocí několika stupňů štěpení tohoto poolu do menších poolů a testování,

dokud se neizoluje klon jediný. Tato cDNA se sekvenuje a subklonuje do pcDNA3 (Clontech) a použije se k vytvoření buněčné linie, která exprimuje lidské bradykininové B₁ receptory.

Příprava HEK buněk:

cDNA lidského bradykininového B₁ receptoru se subklonuje do KpnI a NotI míst pcDNA3 (HB1-pcDNA3), kultivuje se a transfekuje do fibroblastů lidských embryonálních ledvin buněčné linie HEK 293 pomocí kalciumfosfátové metody. Tyto buňky se kultivují v minimálním esenciálním mediu s Earleovými solemi (GIBCO) obohaceného 2 mmol L-glutaminu, 100 jednotkami/ml penicilinu, 100 µg/ml streptomycinu, 1 % neesenciálních aminokyselin a 10 % myoklonického fetálního telecího séra (GIBCO) za zvlhčené atmosféry s 5 % oxidu uhličitého při 37 °C.

293HEK buňky se den před transfekcí rozdělí 1:2. Baňka (175 cm²) s přibližně 50 % slévajících se buněk se transfekuje s přibližně 30 µg/ml HB1-pcDNA3 DNA pomocí kalciumfosfátové precipitační metody transfekce. Baňka tranfekovaných buněk se rozdělí 1:3 v den 2 po transfekci k prevenci přerůstání. Následující den se buňky rozdělí 1:5 a začne selekce v 700 µg/ml G418. Seleční medium se každé 3 až 4 dny vymění. V okamžiku, kdy jsou jasně patrné vůči G418 rezistentní kolonie transfekovaných buněk, tj. přibližně 4 týdny po transfekci, se buňky klonují za omezeného rozředění a testují na vazbu [³H]desArg¹⁰-kallidinu. Pro další použití se vybere klon s největší schopností vazby. Dbá se na to, aby buňky nepřerůstali, a na udržování G418 v růstovém mediu.

Tyto HEK 293 buňky exprimující lidský bradykininový B₁ receptor se používají k přípravě membrán. Buňky se homogenizují v 50 mmol Tris-HCl, 1 mmol EDTA pH 7,4 při 10 000 otáčkách za minutu po dobu 30 sekund v homogenizéru Polytron.

Všechny následující operace se provádějí při 4 °C. Výsledná suspenze se odstřeďuje po dobu 30 minut při 28 000 g. Poté se peleta ještě dvakrát promyje pomocí opakovaného suspendování v Tris-HCl (50 mmol, pH 7,4) a opakovaného odstředění. Finální peleta se resuspenduje v Tris-HCl (50 mmol, pH 7,4), obsahujícím 5 % glycerolu a rychle se zmrazí na suchém ledu po 500 µl alikvótních částech a uchovává se při -80 °C.

K použití pro testování vazby se membrány rozmrazí, homogenizují, a rozředí fyziologickým vazebním pufrem (10 mmol kyseliny 4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazinethansulfonové, HBSS (137 mmol NaCl, 5,4 mmol KCl, 1,3 mmol CaCl₂, 0,4 mmol KH₂PO₄, 0,3 mmol NaHPO₄, 0,5 mmol MgCl₂, 0,4 mmol MgSO₄, 5,6 mmol glukózy, pH 7,4)) obsahujícím 1 mmol 1-10 fenanthrolinu a 0,14 g/l bacitracinu. Testování vazby se provádí v 1,2 ml polypropylenových zkumavkách (uspořádaných do obsáhlých bloků po 96 nebo samostatných zkumavkách Micronics), obsahujících konečný objem 0,5 ml. Testovanou kompozicí je 425 µl membránové suspenze (přibližně 20 µg proteinu na zkumavku) ve fyziologickém vazebním pufru, 50 µl [³H]desArg¹⁰-kallidinu (specifická účinnost 95 Ci/mmol, 6,0 ± 0,5 nmol), 25 µl buď DMSO, nebo neoznačeného desArg¹⁰-kallidinu (20 µmol) nebo různé koncentrace „farmaceutických sloučenin“ v DMSO. Specifická vazba na bradykininové B₁ receptory se definuje jako rozdíl mezi vazbou zjištěnou ve zkumavkách s celkovou vazbou a vazbou zjištěnou ve zkumavkách s nespecifickou vazbou. Reakce začíná přidáním membrán a inkubací při 4 °C po dobu 60 minut. Reakce se ukončí rychlou filtrací testované směsi přes filtrační desky Canberra Packard Unifilter-96 GF/B, které se předvlhčují v 0,6% polyethyleniminu po dobu 2 až 3 hodin při pokojové teplotě. Filtry se čtyřikrát promyjí 1 ml ledem vychlazeného promývacího pufru. Na filtry se přidá kapalné scintilační činidlo Microscintillant-40 a navázaná radioaktivita se určí ve scintilační počítači Canberra Packard Topcount. Parametry vazby se odvodí z nelineární

iterační křivky utvářené ze tří nebo čtyř souborů dat současně pomocí logistického modelu v Microcal® Origin.

Hodnoty K_i jsou 0,063 μmol pro peptidového antagonistu desArg¹⁰HOE [(D-Arg-[Hyp³, Thi⁵, D-Tic⁷, Oic⁸]desArg⁹ bradykinin) = (D-Arginin-[hydroxyprolin³, thienyamin⁵, D-tetrahydroxychinolin-3-karboxylová kyselina⁷, oktahydroindol-2-karboxylová kyselina⁸]desArginin⁹ bradykinin)] a v rozmezí od 0,5 nmol do 2 μmol pro „farmaceutické sloučeniny“.

Specifickou účinnost jako analgetické činidlo lze ukázat v souhlasu s obvyklými způsoby testování, jak např. popisuje následující test.

Test II

Termální antinocicepce u opic (vytažení ocasu z horké vody)

Carrageenan v dávce 2 mg ve 100 ml fyziologického roztoku se injekčně subkutánně aplikuje do koncových 1 až 4 cm ocasu dospělých opic (*Macaca mulatta*), což následuje podání „farmaceutických sloučenin“ ve 100 μl vehikula (0,5% methylcelulóza v destilované vodě) nebo vehikula zvířeti.

Zvířata se posadí do zadržovacích křesel a dolní část oholeného ocasu (přibližně 15 cm) se ponořuje do horké vody o teplotách 42, 46, a 50 °C. Reakční doba do vytažení ocasu se zaznamenává ručně pomocí počítačových stopek. Maximální reakční doba do vytažení (20 sekund) se zaznamená, v případě, že zvíře do této doby svůj ocas nevytáhne. U všech testovacích sezení se používá jednorázová metoda dávkování. Každé pokusné sezení začíná stanovením kontrolních hodnot při každé z teplot. Následné reakční doby do vytažení ocasu se stanoví s ohledem na podmínky každého pokusu. Zvířata se testují jednou až dvakrát při třech teplotách v různém pořadí, přibližně s jedno- až

dvouminutovými intervaly mezi testy. Pokusná sezení se provádějí jednou za týden.

V těchto testech jsou „farmaceutické sloučeniny“ účinné pro prevenci nebo potlačení carrageenanem vyvolané hyperalgie při dávce v rozmezí od 0.01 $\mu\text{mol/kg}$ do 1 mmol/kg .

„Farmaceutické sloučeniny“ jsou proto použitelné jako antagonisté bradykininového B_1 receptoru, např. k léčení chorob a stavů, při kterých hraje roli aktivace B_1 receptoru nebo se na nich podílí. Mezi takové stavy patří zejména bolest, např. kostní a kloubní bolest (osteoartritida), bolest při rakovině, myofasciální bolest (svalové poranění, fibromyalgie) a bolest spojená s operací (obecná chirurgie, gynekologická chirurgie).

„Farmaceutické sloučeniny“ jsou zejména použitelné k léčbě nebo prevenci chronické bolesti, obzvláště zánětů, např. chronické zánětlivé bolesti, zánětlivých onemocnění, například zánětlivých onemocnění dýchacích cest, např. chronické obstruktivní choroby plicní (COPD), nebo astmatu, rhinitidy, zánětlivých střevních onemocnění, cystitidy, např. intersticiální cystitidy, pankreatitidy, uveitidy, zánětlivých onemocnění kůže a reumatoidní artritidy.

„Farmaceutické sloučeniny“ jsou také použitelné jako antagonisté bradykininového BK_1 receptoru, např. k léčení bolesti rozličné geneze a etiologie a jako protizánětlivá a/nebo protiedémová činidla k léčení zánětlivých reakcí, onemocnění nebo stavů, jako i k léčení alergické reakce zprostředkované bradykininem. S ohledem na jejich analgetický/protizánětlivý profil jsou použitelné k léčení zánětlivé bolesti, k léčení hyperalgie, a zejména k léčení těžké chronické bolesti. Jsou například použitelné k léčení bolesti, zánětu a/nebo edému následkem traumatu, např. spojených s popáleninami, podvrtnutími, zlomeninami nebo podobně, bolesti následující po chirurgických zákrocích, např. jako kooperativní analgetika,

jako i k léčení zánětlivé bolesti různé geneze, např. k léčení osteoartritidy a reumatoidní artritidy a reumatických onemocnění, teno-synovitidy a dny. Dále jsou vhodné jako analgetika k léčení bolesti spojené např. s angínou, menstruací nebo rakovinou. Jako protizánětlivá/protiedémová činidla jsou dále použitelné například k léčení zánětlivých onemocnění kůže, např. psoriázy a ekzému.

Jako antagonisté bradykininového BK1 receptoru jsou „farmaceutické sloučeniny“ také použitelné jako hladkosvalová relaxancia, např. k léčení spasmu gastrointestinálního traktu nebo dělohy, např. k léčení Crohnovy choroby, ulcerózní kolitidy nebo pankreatitidy.

„Farmaceutické sloučeniny“ jsou zejména použitelné jako činidla k léčení hyperaktivity dýchacích cest a k léčení zánětlivých stavů spojených s onemocněními dýchacích cest, zejména astmatem. Dále lze „farmaceutické sloučeniny“ použít např. ke kontrole, omezení nebo potlačení hyperaktivity dýchacích cest u astmatu.

Mezi zánětlivá a obstruktivní onemocnění dýchacích cest, při kterých lze použít předkládaný vynález, patří astma jakéhokoli typu nebo geneze, zahrnující jak intrinsické astma, tak zejména extrinsické astma. „Farmaceutické sloučeniny“ jsou proto použitelné k léčení alergického astmatu, buď atopického, tj. zprostředkovaného IgE nebo non-atopického, jako i, například, tělesnou námahou vyvolaného astmatu, astmatu jako nemoci z povolání, astmatem vyvolané nasedající bakteriální infekce, jiných non-alergických astmatických stavů a "syndromu sípajících dětí".

Účinnost v léčení astmatu se projeví sníženou četností nebo silou symptomatických záchvatů, například akutního astmatického nebo bronchokonstrikčního záchvatu a snížením požadavků na jinou, symptomatickou léčbu, např.

protizánětlivou (např. kortikosteroidní) nebo bronchodilatační (např. β_2 adrenergní) léčbu.

Mezi zánětlivá nebo obstruktivní onemocnění dýchacích cest, při kterých lze použít předkládaný vynález, dále patří pneumokonióza (zánětlivé onemocnění plic, obvykle choroba z povolání, často provázené obstrukcí dýchacích cest, buď chronickou nebo akutní, často způsobené opakovanou inhalací prachů) jakéhokoliv typu nebo geneze, zahrnující například aluminózu, antrakózu, azbestózu, chalikózu, ptilózu, siderózu, silikózu, tabakózu a zejména byssinózu.

Jiná zánětlivá a obstruktivní onemocnění dýchacích cest a stavy, při kterých lze „farmaceutické sloučeniny“ použít, zahrnují respirační distress-syndrom dospělých (ARDS), chronickou obstruktivní chorobu plicní (COPD) nebo chronické obstruktivní onemocnění dýchacích cest (COAD), a bronchitidu. „Farmaceutické sloučeniny“ lze také použít k léčbě alergické a vasomotorické rhinitidy.

„Farmaceutické sloučeniny“ jsou dále určeny pro použití k léčení septických šoků, např. jako antihypovolemická a/nebo antihypotenzní činidla, k léčení zánětlivých střevních onemocnění, cerebrálního edému, bolestí hlavy, migrény a zánětlivých onemocnění kůže, jako je např. ekzém a psoriáza, a zánětlivých střevních onemocnění, např. syndromu dráždivého tračníku, Crohnovy choroby, ulcerózní kolitidy, cystitidy, např. intersticiální cystitidy, nefritidy, uveitidy.

Příslušná dávka pro výše uvedená použití „farmaceutických sloučenin“ bude samozřejmě různá, v závislosti například na pacientovi, způsobu podání a povaze a vážnosti stavu, který má být léčen, jako i relativní účinnosti konkrétní použité „farmaceutické sloučeniny“. Potřebné množství účinného činidla lze například stanovit podle známých in vitro a in vivo metod, stanovením délky setrvávání koncentrace konkrétního účinného

činidla v krevní plazmě na úrovni přijatelné pro léčebný účinek. Obecně dávají u zvířat uspokojivé výsledky denní dávky pohybující se v rozmezí od přibližně 0,01 do přibližně 20,0 mg/kg perorálně. U lidí se určená denní dávka pohybuje od přibližně 0,7 do přibližně 1400 mg/den perorálně, např. od přibližně 50 do 200 mg (u 70 kg muže), obvykle se tato dávka podává jednou nebo v rozdělených dávkách až čtyřikrát denně nebo v postupně uvolňované formě. Orální dávkovací formy proto obsahují vhodně od přibližně 1,75 nebo 2,0 do přibližně 700 nebo 1400 mg „farmaceutické sloučeniny“ ve směsi s příslušným farmaceuticky přijatelným ředidlem nebo nosičem.

„Farmaceutické sloučeniny“ lze alternativně podávat například místně ve formě krému, gelu nebo podobně, například k léčení onemocnění kůže, jak je popsáno výše, nebo inhalačně, např. ve formě suchého prášku, například k léčení astmatu.

Mezi příklady kompozic obsahujících „farmaceutické sloučeniny“ patří například pevná disperze, vodný roztok, např. obsahující solubilizační činidlo, např. cyklodextrin, mikroemulze a suspenze např. mikromleté hydrochloridové soli sloučeniny obecného vzorce IA v např. vodné methylcelulóze v rozmezí od 0,1 do 1 %, např. 0,5 %. Kompozici lze pomocí vhodného pufru, např. kyseliny jablečné, pufrovat např. na pH pohybující se v rozmezí od 3,5 do 9,5, např. na pH 4,5.

„Farmaceutické sloučeniny“ jsou použitelné také jako chemikálie pro výzkum.

V souhlasu s předcházejícím poskytuje předkládaný vynález také:

1) Farmaceutickou sloučeninu k použití jako antagonistu bradykininového BK₁ receptoru, například pro použití k jakémukoliv z výše popsaných konkrétních určení.

2) Farmaceutickou kompozici obsahující farmaceutickou sloučeninu podle bodu 1), jako účinnou složku společně s farmaceuticky přijatelným ředidlem nebo nosičem.

2') Farmaceutickou kompozici k léčení nebo prevenci chorob nebo stavů, při kterých hraje roli aktivace bradykininového B₁ receptoru nebo se na nich podílí, která obsahuje sloučeninu obecného vzorce IA a nosič.

3) Způsob léčení jakéhokoliv z výše popsaných konkrétních stavů u pacienta, který takovou léčbu potřebuje, který zahrnuje podávání účinného množství farmaceutické sloučeniny podle bodu 1).

3') Způsob léčení nebo prevence chorob nebo stavů, při kterých hraje roli aktivace bradykininového B₁ receptoru nebo se na nich podílí, který zahrnuje podávání terapeuticky účinného množství sloučeniny obecného vzorce IA savci, který takovou léčbu potřebuje.

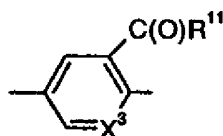
4) Použití sloučeniny obecného vzorce IA k přípravě léčiva k léčení nebo prevenci chorob nebo stavů, při kterých hraje roli aktivace bradykininového B₁ receptoru nebo se na nich podílí.

5) Způsob přípravy sloučeniny podle bodu 1).

Výhodnými „farmaceutickými sloučeninami“ k použití podle vynálezu jsou sloučeniny z příkladů 1 a 2.

cykloalkylovou skupinu obsahující 3 až 6 uhlíkových atomů, alkenylovou skupinu obsahující 3 až 6 uhlíkových atomů, alkynylovou skupinu obsahující 3 až 6 uhlíkových atomů, aralkylovou skupinu obsahující 7 až 10 uhlíkových atomů nebo heteroaralkylovou skupinu obsahující 6 až 9 uhlíkových atomů, R^{4A} znamená atom vodíku, a m znamená 1 nebo 2 nebo 3, nebo

- e) X^4 znamená skupinu obecného vzorce $-\text{CH}(R^{12})-$, R^{3A} znamená atom vodíku a R^{4A} a R^{12} společně znamenají propylenovou skupinu a m znamená 1, nebo R^{4A} a R^{12} společně znamenají ethylenovou skupinu a m znamená 2, X^2 znamená dvojnásobnou skupinu obecného vzorce IA''



(IA'')

ve kterém

X^3 znamená skupinu CH nebo atom dusíku, a

R^{11} znamená alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, cykloalkylovou skupinu obsahující 3 až 6 uhlíkových atomů nebo skupinu obecného vzorce $-\text{NR}^{1A}\text{R}^{2A}$, ve kterém

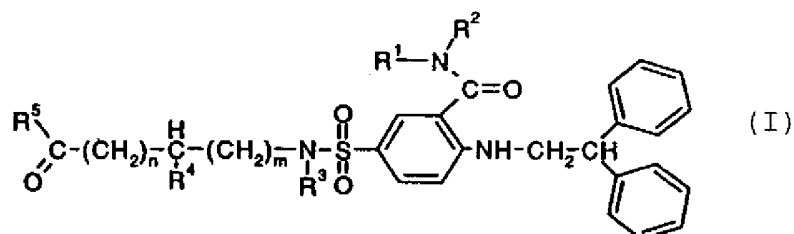
R^{1A} a R^{2A} nezávisle na sobě znamenají alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, nebo, společně s atomem dusíku, ke kterému jsou vázány, znamenají pěti- až sedmi-členný heterocyklický kruh, a

R^9 a R^{10} nezávisle na sobě znamenají fenylovou skupinu nebo pyridinový zbytek,

a jeho soli.

2. Amid kyseliny 2-(2,2-difenylethylamino)-5-(4-aminokarbonylpiperidin-1-sulfonyl)benzoové nebo amid kyseliny 2-(2,2-difenylethylamino)-5-(aminokarbonylalkylenaminosulfonyl)benzoové obsahující v alkylenové části 2 až 4 uhlíkové atomy, nebo jejich soli.

3. Sulfonylaminoderivát obecného vzorce I



ve kterém

R¹ a R² nezávisle znamenají alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, nebo, společně s atomem dusíku, ke kterému jsou vázány, tvoří pěti- až sedmi-členný heterocyklický kruh,

a) R³ a R⁴ znamenají společně ethylenovou skupinu a m znamená 2, nebo

b) R³ znamená atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, cykloalkylovou skupinu obsahující 5 až 7 uhlíkových atomů nebo fenylalkylovou skupinu, ve které alkylová část obsahuje 1 až 4 uhlíkové atomy,

R⁴ znamená atom vodíku a

m znamená 1 nebo 2 nebo 3,

n znamená nulu nebo 1, a

R⁵ znamená skupinu obecného vzorce -X-R⁶ nebo skupinu obecného vzorce -N(R⁷)R⁸, ve kterých

X znamená skupinu ,

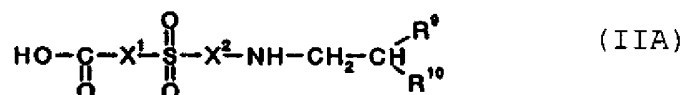
R⁶ znamená alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, alkenylovou skupinu obsahující 3 až 4 uhlíkové atomy, alkynylovou skupinu obsahující 3 až 4 uhlíkové atomy, alkoxyalkylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, karboxyalkylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, heterocyklickou skupinu obsahující 5 až 7 uhlíkových atomů nebo fenylalkylovou skupinu, ve které alkylová část obsahuje 1 až 4 uhlíkové atomy,

- R⁷ znamená aminoalkylovou skupinu, ve které alkylová část obsahuje 2 až 4 uhlíkové atomy nebo mono- či di-(C₁-C₅alkyl)amino-C₂-C₅alkylovou skupinu, a
- R⁸ znamená atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy nebo má význam uvedený pro R⁷,

a jeho soli.

4. Sulfonylaminoderivát podle nároku 1, kterým je {2-(2,2-difenylethylamino)-5-[4-(4-isopropylpiperazin-1-karbonyl)piperidin-1-sulfonyl]fenyl}morfolin-4-yl-methanon, nebo {2-(2,2-difenylethylamino)-5-[4-(4-methylpiperazin-1-karbonyl)piperidin-1-sulfonyl]fenyl}morfolin-4-yl-methanon.

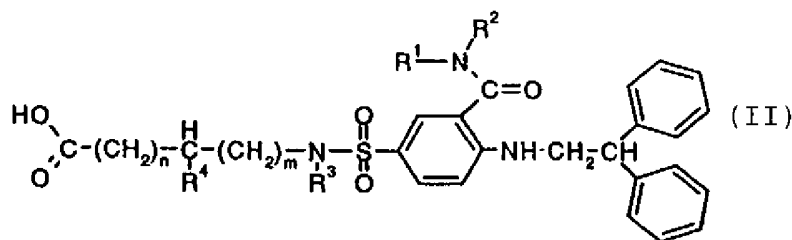
5. Způsob přípravy sulfonylaminoderivátu obecného vzorce IA podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m , že tento způsob zahrnuje reakci sloučeniny obecného vzorce IIA



ve kterém

X¹, X², R⁹ a R¹⁰ mají významy podle nároku 1, s aminem a izolaci získaného sulfonylaminoderivátu ve volné formě nebo ve formě soli.

6. Způsob přípravy sulfonylaminoderivátu obecného vzorce I podle nároku 3, v y z n a č u j í c í s e t í m , že tento způsob zahrnuje reakci sloučeniny obecného vzorce II

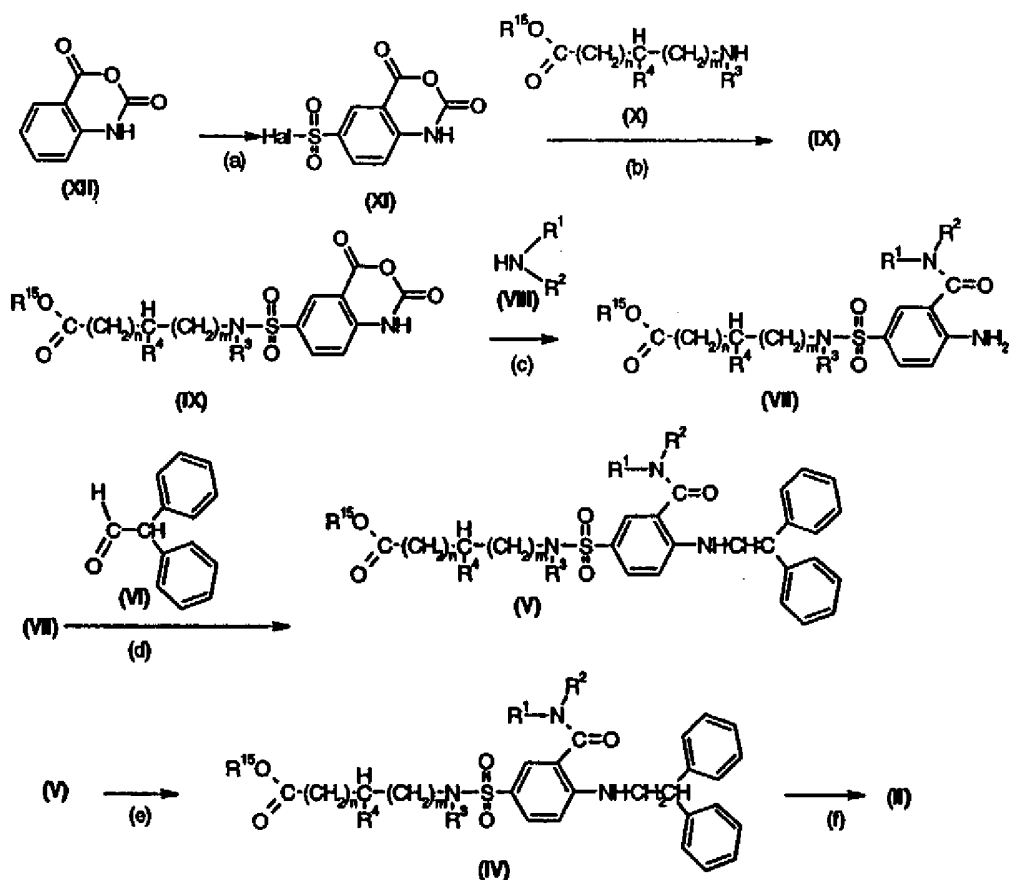


ve kterém

R¹, R², R³, R⁴, m a n mají významy podle nároku 3,

s aminem a izolaci získaného sulfonylaminoderivátu ve volné formě nebo ve formě soli.

7. Způsob přípravy sulfonylaminoderivátu obecného vzorce II podle nároku 6, v y z n a č u j í c í s e t í m , že tento způsob zahrnuje kroky, které jsou naznačeny v následujícím schématu:



ve kterém

Hal znamená atom halogenu,

R¹⁵ znamená alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, a

R¹, R², R³, R⁴, m a n mají významy definované v nároku 3.

8. Sulfonylaminoderivát podle nároku 1 pro použití k léčení lidí nebo zvířat.

9. Použití sulfonylaminoderivátu podle nároku 1 k přípravě léčiva k léčení nebo prevenci chorob a stavů, při kterých hraje roli aktivace bradykininového B₁ receptoru nebo se na nich podílí.

10. Způsob léčení nebo prevence chorob nebo stavů, při kterých hraje roli aktivace bradykininového B₁ receptoru nebo se na nich podílí, v y z n a č u j í c í s e t í m , že tento způsob zahrnuje podávání terapeuticky účinného množství sulfonylaminoderivátu podle nároku 1 savci, který takovou léčbu potřebuje.

11. Farmaceutická kompozice k léčení nebo prevenci chorob nebo stavů, při kterých hraje roli aktivace bradykininového B₁ receptoru nebo se na nich podílí, v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje sulfonylaminoderivát podle nároku 1 a nosič.